



[12] 发明专利申请公开说明书

C07C 101/04

C07C 103/30

C07K 5/00

A61K 31/13

A61K 37/02

[11] **CN 86 1 01268 A**

CN 86 1 01268 A

[43] 公开日 1987年2月4日

[21] 申请号 86 1 01268

[22] 申请日 86.2.3

[30] 优先权

[32]85.2.4 [33]美国 [31]897,987

[71] 申请人 默里尔多药物公司

地址 美国俄亥俄州45215

[72] 发明人 科尔布·迈克尔 米格·迈克尔·J

布克哈特·纳瑟夫·P 格哈特·弗里茨·E

吉罗克斯·埃吉尼·L 施尔林·丹尼尔·G

尼塞斯·伯恩哈德

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 唐跃 穆德俊

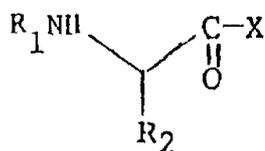
[54] 发明名称 新的肽酶抑制剂的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及肽酶底物的类似物。肽底物中含有易断裂的酰胺键的酰胺基团被活化了的亲电的酮基成分所取代。这些肽底物的类似物能作为多种蛋白酶的专一的酶抑制剂。此抑制作用对多种疾病将会产生有用的生理效应。

242/87101912/20

1. 制备下式的一种带有活化了的亲电的酮的肽酶抑制剂、其水合物及其可作药用的盐的方法:



式中:

R_1 可以是氢、选自 K 组的一个氨基保护基、一个 α 氨基酸或由一些结构单元 α - 氨基酸所组成的肽, 每一个所述的 α - 氨基酸或肽可任意地带上一选自 K 组的一个氨基保护基,

R_2 是一个结构单元 α - 氨基酸的 R 基侧链,

X 是 X_1 或 X_2 , 其中:

X_1 是 - CF_3 - CF_2H 、 CO_2R_3 或 - CONHR_3 ,

X_2 是 - $\text{CF}_2\text{CHCR}_5\text{Y}$ 、- $\text{CF}_2\text{CR}_5\text{Y}$ 或 - CR_5Y ,



R_3 是氢、 C_1 - C_4 直链或支链烷基、苯基、苄基、环己基或环己甲基,

R_4 是一个 α - 氨基酸结构单元的 R 基侧链,

R_5 是一个 α - 氨基酸结构单元或肽结构单元, 或者被削去,

Y 是 - NHR_3 或 - OR_3 , 所述的结构单元 α - 氨基酸选自 A、B、C、

D、E、F、G、K 和 J 组, 各组的成员是:

组 A: L Y S 和 Arg,

B: Glu 和 Asp,

C: Ser、Thr、Gln、Asn、Cys 和 His,

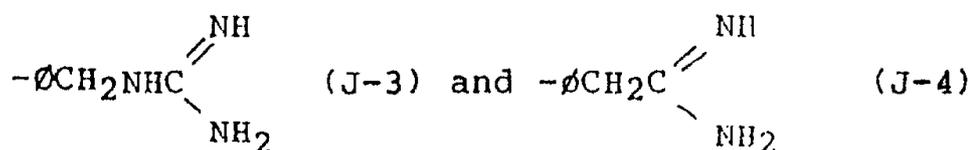
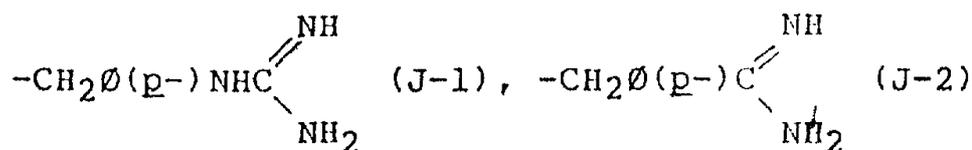
D: Pro、Ind,

E: Ala、Leu、Ile、Val、n-val、Met 和 n-Leu 以及它们的 N-甲基衍生物,

F: Phe、Tyr 和 Trp、Nal(1) 和它们的 N-甲基衍生物,

G: Gly、Sar,

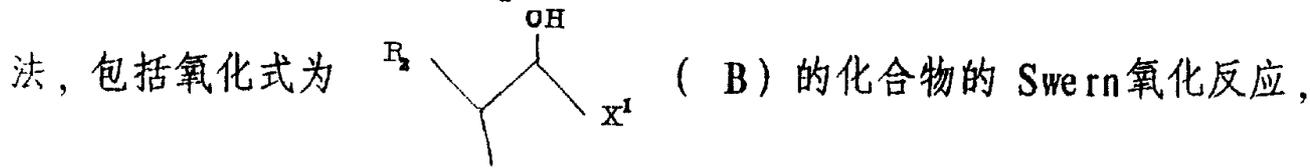
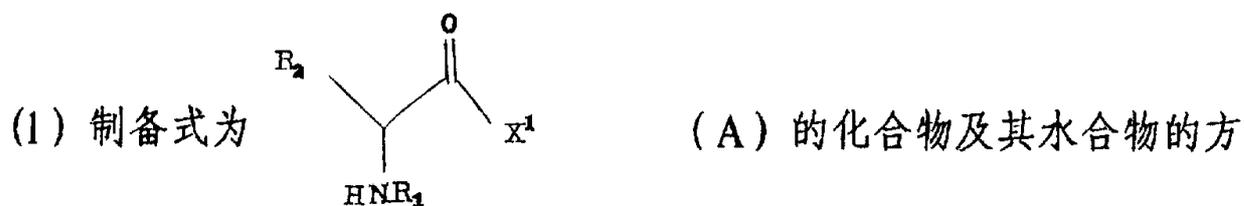
J:



ϕ 当然代表苯基

K: 乙酰(Ac)、丁二酰(Suc)、苯甲酰(Bz)、叔丁氧羰基(Boc)、苯甲氧羰基(CBZ)、甲苯磺酰(Ts)、1-二甲基萘-5-磺酰(丹酰, DNS)、异戊酰(Iva)、甲氧丁二酰(Me O Suc)、1-金刚烷磺酰(Ad SO₂)、1-金刚烷乙酰(Ad Ac)、2-羧苯甲酰(2-CBZ)和一些其它的末端氨基保护基, 它们的功能和上述基团的相同,

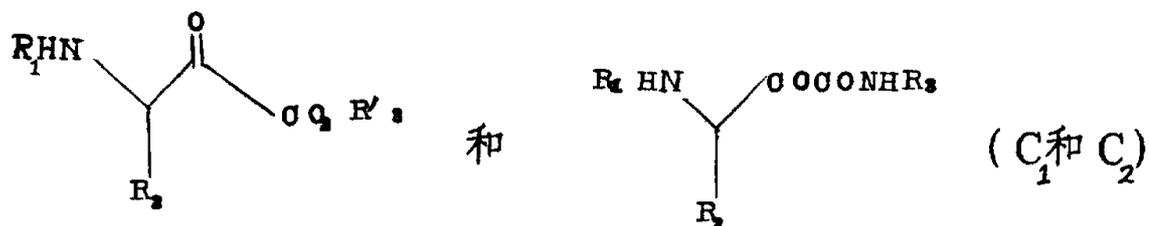
该方法包括:



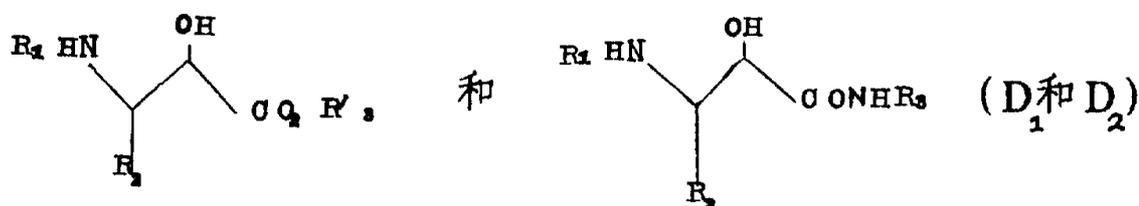
其中 X¹是 CF₂H 或 CF₃, R₁ 和 R₂ 的定义同上所述, 以及随意地去掉任

何保护基团，或

(2) 制备式为



化合物及其水合物的方法，包括氧化式为



的化合物的 Swern 氧化反应，其中 R_3 的定义同上所述， R'_3 是 R_3 ，但不是 R_3 的定义中的 H， R_1 和 R_2 的定义同上所述，以及随意地除去任何保护基团，或

(3) 制备式为

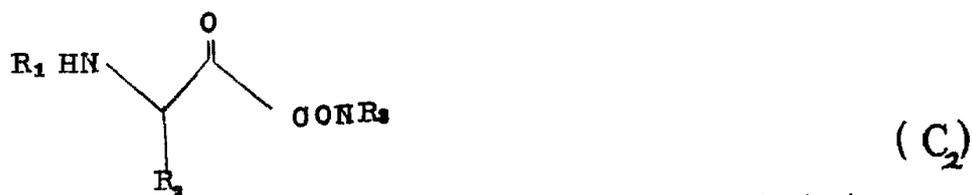


的化合物的方法，包括用碱处理式为



的化合物，其中 R_1 、 R_2 和 R'_3 如(2)中所定义，或

(4) 制备式为



的化合物的方法，包括根据标准的连结步骤使 $\text{R}_3 \text{NH}_2$ 与式为

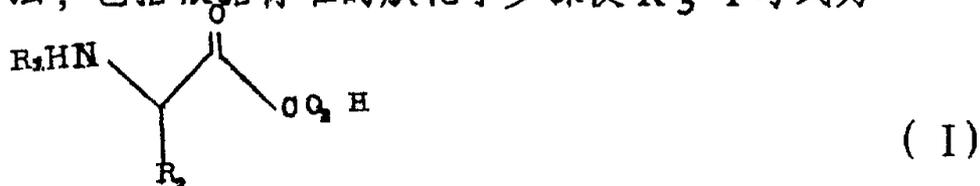


的化合物相连结，其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如(2)中所定义，以及随意地除去任何保护基团，或

(5) 制备式为



的化合物的方法，包括根据标准的肽化学步骤使 $\text{R}_5 \text{Y}$ 与式为

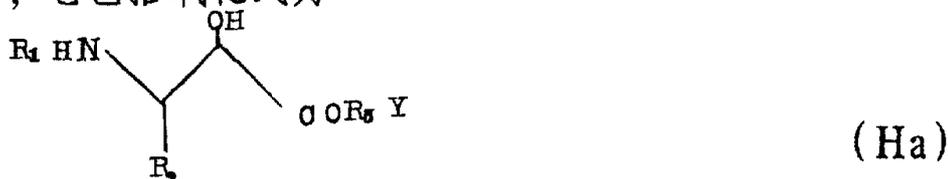


的化合物相连结，以及随意地除去任何保护基团，其中 R_1 、 R_2 、 $\text{R}_5 \text{Y}$ 的定义同上所述，或

(6) 制备式为

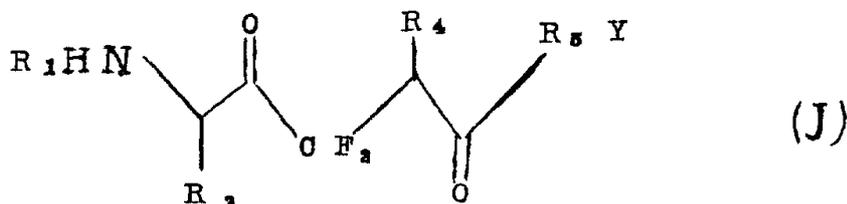


的化合物的方法，它包括氧化式为

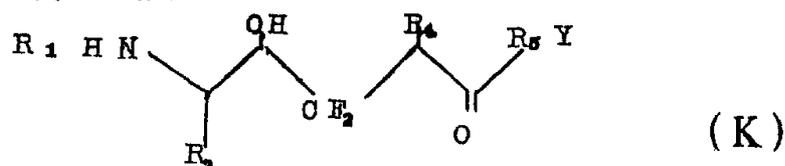


的化合物的 Swern 氧化反应，以及随意地除去任何保护基团，其中 R_1 、 R_2 和 $\text{R}_5 \text{Y}$ 的定义同上所述，或

(7) 制备式为

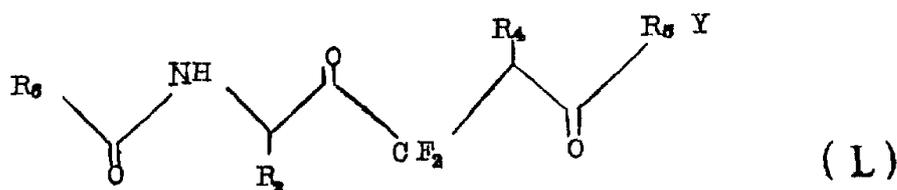


的化合物的方法，它包括氧化式为

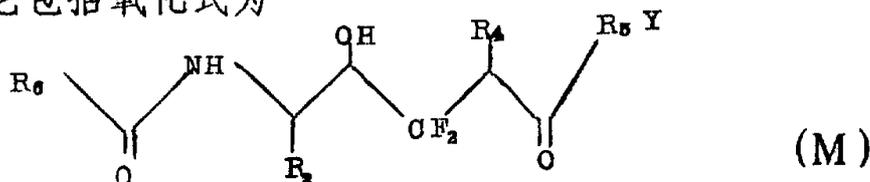


的化合物的Swern氧化反应，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 和 $\text{R}_5 \text{ Y}$ 的定义同上所述，以及随意地除去任何保护基团，或

(8) 制备式为

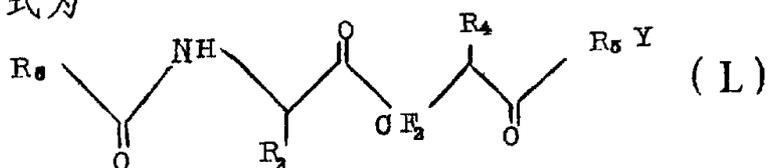


的化合物的方法，它包括氧化式为

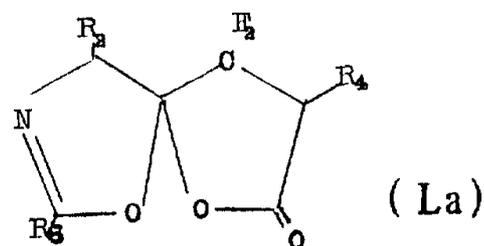


的化合物的 Swern 氧化反应，以及随意地除去任何保护基团，其中 R_2 、 R_4 和 $\text{R}_5 \text{ Y}$ 的定义同上所述， R_6 是苯基、苄基或其它等效的官能基团，或

(9) 制备式为

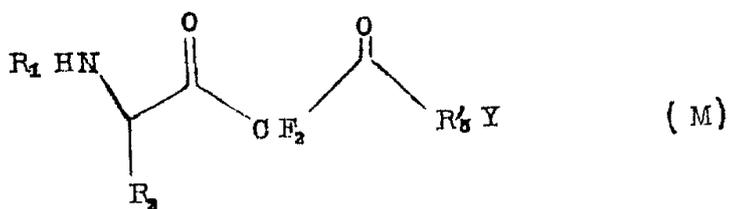


的化合物的方法，包括使 $\text{R}_5 \text{ Y}$ 与式为

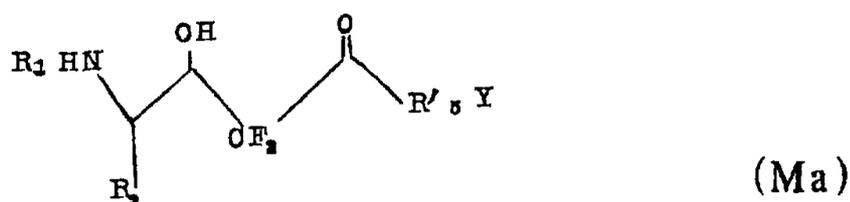


的化合物相连接，以及随意除去任何保护基团，其中 R_2 、 R_4 、 $\text{R}_5 \text{ Y}$ 和 R_6 如(8)中所定义，或

(10) 制备式为



的化合物的方法，它包括根据 Swern 氧化条件或采用重铬酸吡啶鎓氧化式为



的化合物的氧化反应，以及随意地除去任何保护基团，其中 R_1 、 R_2 和 R'_5 如(9)中所定义。

2. 根据权利要求1的方法，其中该化合物可用于抑制人的白细胞弹性蛋白酶，其中： R_1 是 $-P_2P_3P_4P_5$ ， P_2 选自 D、E 或 F 组，

P_3 选自 D 或 E 组，

P_4 选自 E 组中或者是零，

P_5 选自 K 组，

R_2 是 E 和 G 组的 α -氨基酸的 R 基侧链，

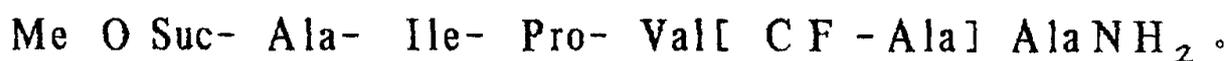
X 是 X_1 或 X_2 其中：

R_4 是 E 和 G 组的 α -氨基酸的 R 基侧链，

R_5 是一个选自 E 和 G 组中的结构单元 α -氨基酸，

Y 是氨基。

3. 根据权利要求2的方法，其中该化合物的分子式为：



4. 根据权利要求1的方法，其中该化合物可用于抑制组织蛋白酶 G，其中 X_1 、 X_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 Y 如权利要求2 所定义，

R_1 是 $-P_2P_3P_4P_5$ ，其中：

P_2 是选自 D、E、G 或 K 组，

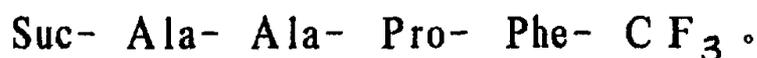
P_3 是选自 E 或 G 组或者被削去，

P_4 是选自 E或 G组或者被削去,

P_5 是选自 K组,

R_2 是 E和 F组的 R基侧链。

5. 根据权利要求4 的方法, 其中该化合物的分子式为:



6. 根据权利要求1 的方法, 其中该化合物可用于抑制凝血酶,

其中 X_1 , X_2 , R_3 如权利要求1 所定义,

R_2 是 A和 J组的 R基侧链,

R_4 是 C或 G组的 R基侧链,

R_5 是选自 E、D组的 α - 氨基酸或者是零,

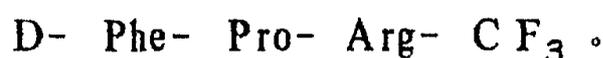
R_1 是 (a)- P_2P_3 、(b)- P_2 或 (c) - $P_2P_3P_4$, 其中:

(a) P_2 选自 E和 F组, P_3 选自 F组, 每一个 P_3 都是 D构型,

(b) P_2 选自 K组,

(c) P_2 选自 E组, P_3 选自 G或 E组, P_4 选自 G或 E组或者是零。

7. 根据权利要求6 的方法, 其中该化合物的分子式为:



8. 根据权利要求1 的方法, 其中该化合物可用于抑制胰凝乳蛋白酶,

其中 X_1 、 X_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 Y如权利要求2 所定义, R_1 是



P_2 选自 D、E、G 或 H组,

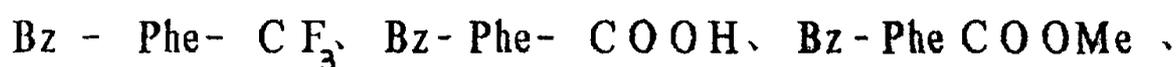
P_3 选自 E或 G组, 或者 P_3 为零,

P_4 选自 E或 G组, 或者 P_4 为零,

P_5 选自 K组, 或当 P_2 是 H时 P_5 为零。

R_2 是 E或 F组的 R基侧链。

9. 根据权利要求8 的方法, 其中该化合物选自如下一组化合物:



Bz-Tyr C F₃和 Bz - Tyr- COOMe 。

10. 根据权利要求2的方法，其中该化合物可用于抑制胰蛋白酶，其中 X₁、X₂、R₃、Y、R₂、R₄和R₅如权利要求1所定义。

11. 根据权利要求10的方法，其中该化合物的分子式为 Bz - Arg-COOH、Bz-Arg- CO₂ CH₃ 或 Bz-Arg- CF₃ 。

12. 根据权利要求1的方法，其中该化合物可用于抑制血纤维蛋白溶酶，其中：X 是 X₁，

R₁ 是 - P₂P₃P₄，其中：

P₂选自 F组，

P₃选自 B或 F组，

P₄选自 K组，

R₂ 是 A或 J组的 R基侧链。

13. 根据权利要求12的方法，其中该化合物选自如下一组化合物：DN S- Glu- Phe- Lys- COOH、DN S- Glu- Phe- Lys- CF和 DN S- Glu- Phe- Lys- COOH。

14. 根据权利要求1的方法，其中该化合物可用于抑制 Cl-酯酶，其中 X₁、X₂、R₅和R₃如权利要求1所定义，Y是 NH₂，

R₁ 是 - P₂P₃，其中：

P₂选自 E、G、D、C、F、A或 B组，

P₃选自 K组，

R₂ 是 A和 J组的 R基侧链，

R₄ 是 E组的 R基侧链。

15. 根据权利要求14的方法，其中该化合物选自如下一组化合物：CBZ- Ala- Arg- CF₃、CBZ- Ala- Arg- COOH和 CBZ - Ala- Arg- COOMe。

16. 根据权利要求1的方法, 其中该化合物可用于抑制 C_3 -转化酶, 其中 X_1 , X_2 和 R_3 如权利要求1所定义,

Y是 OR_3 ,

R_1 是 $-P_2P_3P_4$, 其中:

P_2 选自 E 或 F 组,

P_3 选自 E 或 F 组,

P_4 选自 K 组,

R_2 是选自 A 或 J 组的 R 基侧链,

R_4 选自 E 组,

R_5 是零。

17. 根据权利要求16的方法, 其中该化合物选自如下一组化合物:

Bz-Leu-Ala-Arg- $CF_2COO C F \phi$ 、Bz-Leu-Ala-Arg- CF_2 -Ala- $OCH_2 \phi$ 和 Bz-Leu-Arg- $COOCH_2 \phi$ 。

18. 根据权利要求1的方法, 其中该化合物可用于抑制尿激酶, 其中 X_1 和 X_2 如权利要求1所定义,

Y是 NH_2 ,

R_1 是 $-P_2P_3$, 其中:

P_2 选自 E 和 G 组,

P_3 选自 B 组,

R_2 是选自 A 和 J 组的 R 基侧链, R_4 和 R_5 各选自 E 组。

19. 根据权利要求18的方法, 其中该化合物选自如下一组化合物:

Glu-Gly-Arg- CF_2H 、Glu-Gly-Arg- CF_3 、Clu-Gly-Arg- $COOH$ 和 Glu-Gly-Arg- $COONH_2$ 。

20. 根据权利要求1的方法, 其中该化合物可用于抑制血纤维蛋白溶酶原活化剂, 其中 X_1 和 X_2 如权利要求1所定义,

Y是 NH_2 ,

R_1 是 $-P_2P_3P_4$, 其中:

P_2 是 Gly,

P_3 选自 B 组,

P_4 选自 K 组,

R_2 是选自 A 和 J 组的 R 基侧链,

R_4 是选自 E 组的 R 基侧链,

R_5 选自 E 组。

21. 根据权利要求 20 的方法, 其中该化合物选自如下一组化合物:

DN S- Glu- Gly- Arg- COOMe、DN S- Glu- Gly- Arg- CF₃ 和 DN S- Glu- Gly- Arg- COOH。

22. 根据权利要求 1 的方法, 其中该化合物可用于抑制精虫头粒蛋白, 其中 X_1 和 X_2 如权利要求 1 所定义,

Y 是 NH_2 ,

R_4 是选自 E 组的一个 R 基侧链,

R_5 是选自 E 组,

R_1 是 $-P_2P_3P_4$, 其中:

P_2 是选自 E 组,

P_3 是选自 E 组,

P_4 是选自 K 组,

R_2 是选自 A 和 J 组的 R 基侧链。

23. 根据权利要求 22 的方法, 其中该化合物选自如下一组化合物:

Boc- Leu- Leu- Arg- CF₂H, Boc- Leu- Leu Arg- CF₃ 和 Boc- Leu- Leu- Arg- COOH。

24. 根据权利要求 1 的方法, 其中该化合物可以用于抑制 B- 内酰胺酶, 其中 X 是 X_1 , 如权利要求 1 所定义, 并以 P_1 羰基部分也可以它的还原形式存在为条件,



R_1 是选自 K 组的 P_2 或者是 $\phi CH_2 C$

R_2 是选自 E、G 和 C 组的一个 R 基侧链。

25. 根据权利要求 24 的方法，其中该化合物选自如下一组化合物：

$\phi CH_2 CONHCH_2 COCF_3$ 、 $\phi CH_2 CONH_2 CHOHCF_3$ 、
 $\phi CH_2 CONHCH_2 COCOOH$ 、 $\phi CH_2 CONHCH_2 CO$
 $COOMe$ 、 $\phi CH_2 CONHCH_2 CHOHCOOH$ 和 $\phi CH_2 CONH$
 $CH_2 CHOHCOOMe$ 。

26. 根据权利要求 1 的方法，其中该化合物可以用于抑制 D- Ala-
 D- Ala 羧肽酶，其中 X_1 、 X_2 和 R_3 如权利要求 1 所定义，

Y 是 OH 或 OR_3 ，

R_5 被消去，

R_4 是 D- Ala，

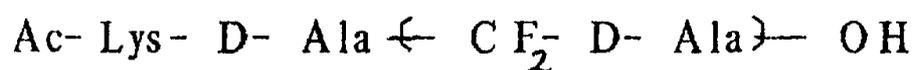
R_2 是 D- Ala 的 R 基侧链，

R_1 是 $-P_2P_3$ ，其中：

P_2 是选自 E、C 和 N 组和 $Ac(N_{\epsilon}^- Ac) Lys$ ，

P_3 选自 K 组。

27. 根据权利要求 26 的方法，其中该化合物选自



|

N- Ac

和 $Ac-Lys-D-Ala \leftarrow C F_2 \text{---} D-Ala \text{---} OMe$ 。

|
N-Ac

28. 根据权利要求1的方法, 其中该化合物可用于抑制组织蛋白酶B, 其中 X_1 , X_2 , R_3 如权利要求1所定义,

Y是OH,

R_5 是选自E、F或G组,

R_4 是选自E组的R基侧链,

R_1 是(a)- P_2P_3 , 或(b)- $P_2P_3P_4$, 其中:

(a) P_2 是选自E和F组,

P_3 是选自K组,

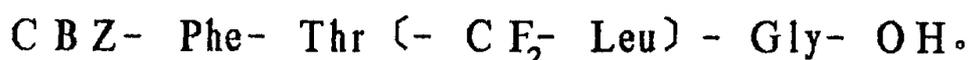
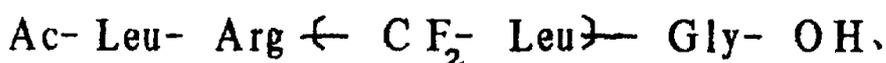
(b) P_2 是选自E组和F组,

P_3 是选自E和F组,

P_4 是选自K组,

R_2 是选自A、J组或 $\text{Thr}-\text{CH}_2\phi$ 的R基侧链。

29. 根据权利要求28的方法, 其中该化合物选自如下一组化合物:



|



30. 根据权利要求1的方法, 其中该化合物可以用做血管紧张肽原酶的抑制剂, 其中 X_1 , X_2 和 R_3 如权利要求1所定义,

Y是OH, 其中:

R_4 是选自E、F或G组的R基侧链,

R_5 是 $P'_2 P'_3 P'_4$, 其中:

P'_2 选自E、F组或者被削去,

P_3 选自 E、F 组或者被削去，

P_4 选自 E、C、F 组或者被削去，

R_2 是选自 E 或 F 组的 R 基侧链，或者是环己甲基，

R_1 是 $-P_2P_3P_4P_5P_6$ ，其中：

P_2 选自 E、C 或 F 组，

P_3 选自 E 或 F 组，

P_4 选自 E、D 或 F 组或者被削去，

P_5 选自 E、C 或 F 组或者被削去，

P_6 选自 K 组。

31. 根据权利要求 30 的方法，其中该化合物选自如下一组化合物：

Me O Suc- His- Pro- Phe- His \leftarrow C F₂- Val \rightarrow Ile-
His- OH、

Me O Suc- Pro- Phe- His \leftarrow C F₂- Val \rightarrow Ile- His-
OH、

Me O Suc- His- Phe- His \leftarrow C F₂- Val \rightarrow Ile- His-
OH、

Me O Suc- His- Pro- Phe \leftarrow C F₂- Val \rightarrow Ile- OH 和

Me O Suc- His- Pro- Phe- His \leftarrow C F₂- Val \rightarrow His-
OH。

32. 根据权利要求 1 的方法，其中该化合物可用于抑制胃蛋白酶，其中 X_1 、 X_2 和 R_3 如权利要求 1 所定义，其中：

R_4 是选自 E、G 或 F 组的一个 R 基侧链，

R_5 是选自 E 或 F 组，

Y 是 $NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-NHCH_2CH(CH_3)_2$ ，

R_2 是选自 E 或 F 组的一个 R 基侧链，

R_1 是 $-P_2P_3P_4$ ，其中：

36. 根据权利要求1的方法, 其中该化合物可用做ACE抑制剂, 其中X是 X_2 , 其中

R_4 是选自E或G组的一个R基侧链,

R_5 是选自A、B、C、D、E、F和G组, Y是OH,

R_2 是选自E、F或G组的一个R基侧链,

R_1 是选自K组。

37. 根据权利要求36的方法, 其中该化合物的分子式为:



38. 根据权利要求1的方法, 其中该化合物可用于抑制脑啡肽酶, 其中X是 X_2 , 其中:

R_4 是选自E或F组的一个R基侧链,

R_5 是选自E或F组, 或 R_5 为零, 附带条件是, 当 R_5 为零时, Y为 $-\text{NH}_2$, 而当 R_5 不为零时, Y可以是 $-\text{NH}$ 或OH, R_2 是Gly,

R_1 是 $-\text{P}_2\text{P}_3$, 其中:

P_2 是Gly,

P_3 选自F组或是零。

39. 根据权利要求38的方法, 其中该化合物选自Tyr-Gly-Gly- $\left(\text{CF}_2\text{-Phe}\right)_n\text{-Met-OH}$ 和Tyr-Gly-Gly- $\left(\text{CF}_2\text{-Phe}\right)_n\text{-NH}_2$ 。

40. 根据权利要求1的方法, 其中该化合物可用于抑制假单胞菌弹性蛋白酶, 其中: X是 X_2 , 其中:

R_4 是选自E或F组的一个R基侧链,

R_5 是选自E或G组并且Y是 NH_2 ,

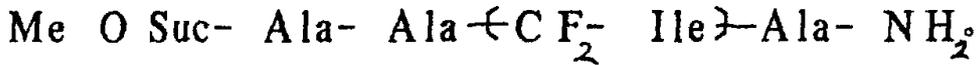
R_2 是选自E和G组的一个R基侧链,

R_1 是 $-\text{P}_2\text{P}_3$, 其中

P_2 选自E组,

P_3 选自K组。

41. 根据权利要求40的方法，其中该化合物的分子式为：



42. 根据权利要求1的方法，其中该化合物可用于抑制亮氨酸酶，其中 X_1 、 X_2 和 R_3 如权利要求1所定义，

R_4 是选自除K组外的任何组的R基，

R_5 是选自除K组外的任何组，

Y是 NH_2 ，

R_1 是氢，

R_2 是选自E或F组的一个R基团。

43. 根据权利要求42的方法，其中该化合物选自如下一组化合物：



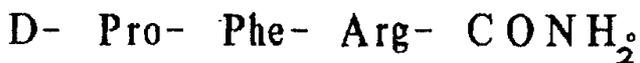
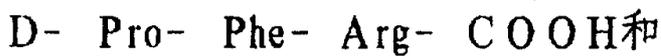
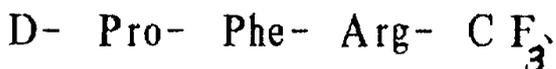
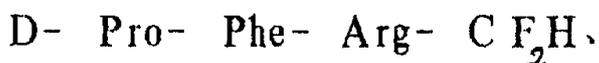
和 Leu COOMe 。

44. 根据权利要求1的方法，其中该化合物可用做激肽释放酶的抑制剂，其中X是 X_1 ， R_2 是Arg， R_1 是肽 P_2P_3 ，

P_2 选自F和E组，

P_3 选自C、E或F组。

45. 根据权利要求44的方法，其中该化合物选自如下一组化合物：



新的肽酶抑制剂的制备方法

本发明涉及一些蛋白酶的酶抑制剂，它们主要有多种生理上的用途。

广泛地说，本发明涉及一些肽酶底物的类似物，在这些类似物中，原底物肽中含有易断裂的酰胺键的酰胺基团已被一个活化了的亲电的酮组成部分（如氟亚甲基酮或 α - 酮酸衍生物）所取代。这些肽酶底物类似物能作为多种蛋白酶的专一的酶抑制剂。这种抑制作用对多种疾病将会产生有用的生理效应。

更明确地说，本发明涉及某些肽酶底物的活化了的亲电的酮的衍生物，它们可用于抑制丝氨酸、硫羟基-、羧酸-、和金属依赖的蛋白酶。这种抑制作用对多种疾病将会产生有用的生理效应。

再具体些说，本发明涉及一些肽酶底物的活化了的亲电的酮的衍生物，它们适合作用于下列种类的酶，这些酶是按其活性部位依赖关系分类的。它们是：

I. 丝氨酸依赖酶 包括这样一些酶如：弹性蛋白酶（人的白细胞）、组织蛋白酶 G、凝血酶、血纤维蛋白溶酶、C-1 酯酶、C-3- 转化酶、尿激酶、血纤维蛋白溶酶原激活剂、精虫头粒蛋白、 β - 内酰胺酶、D- 丙氨酸- D- 丙氨酸羧肽酶、胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶和激肽释放酶。

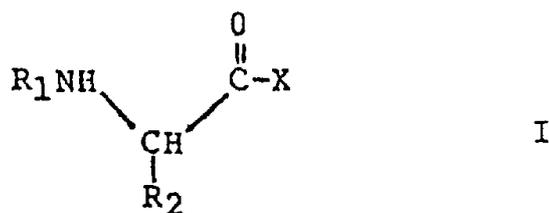
II. 硫羟基依赖酶：质子蛋白酶 B。

III. 羧酸依赖酶 包括这样一些具体酶如：血管紧张肽原酶、胃蛋白酶和组织蛋白酶 D。

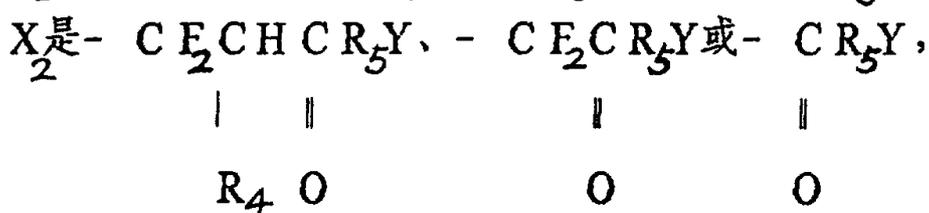
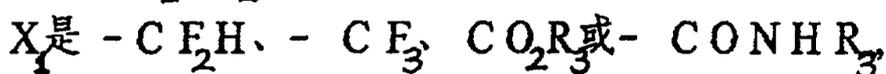
IV. 金属依赖酶包括血管紧张素转化酶、脑啡肽酶、假单胞菌弹性蛋白酶和亮氨酸酶。

上述这些酶所期望的肽酶抑制剂是选自包括其水合物及其可做药用的

盐在内的由通式 I 所表示的化合物，



式中 X 包括 X_1 和 X_2 两个小组的基团，



R_2 是结构单元 α -氨基酸的侧链“R 基团”，负责引导抑制剂到酶的活性部位。

R_1 可以是氢、一个选自 K 组的氨基保护基、一个 α -氨基酸或一个由若干个结构单元 α -氨基酸形成的肽，每一个这样的 α -氨基酸或肽都可以任意地带有一个最好是选自 K 组的氨基保护基，

R_3 可以是 H、 C_{1-4} 直链或支链烷基、苯基、环己基、环己甲基或苯甲基，

R_4 是肽酶底物类似物中的一个结构单元 α -氨基酸所固有的侧链 R 基团，

R_5 是一个 α -氨基酸或肽结构单元，或者被削去（本文中有时说“或者是零”），

Y 是 NHR_3 或 OR_3 ，

除非另有说明，这些肽酶底物的结构单元 α -氨基酸最好是它们的 L-构型。

在进一步限定和（或）说明由式 I 所包括的肽酶底物抑制剂的范围之前，先叙述一些有关肽的更基本的概念也许是合适的。例如，除脯氨酸外，所有存在于蛋白质中的 α -氨基酸有一个共同特点，即都有一个游离的羧基和在 α -碳原子上有一个游离的没有取代的氨基（在脯氨酸中，由于脯氨酸的 α -氨基是被取代了的，它实际上是一个 α -亚氨基酸，但是为了

方便，仍然称其为 α - 氨基酸)。另外，每一个 α - 氨基酸有一个特有的“R- 基团”，这个 R- 基团作为侧链或残基，连结在 α - 氨基酸的 α - 碳原子上。例如，甘氨酸的侧链 R- 基是氢，丙氨酸的是甲基，缬氨酸的则是异丙基。（因此，贯穿在本说明书中， R_2 或 R_4 组成部分都是各指定 α - 氨基酸的侧链 R- 基团）。关于 α - 氨基酸的具体的 R- 基团- 或侧链-，参看 A. L. Lehninger 的生物化学教科书（尤其要参看第四章）是有帮助的。

为了更便于限定由式 I 的一般概念以及由范围较窄的、与本发明所涉及的每一种酶相关的各个概念所包括的化合物的范围，将各种氨基酸分成多个组，在同一组内的氨基酸，对于被式 I 的各种肽酶底物抑制的每种特定的酶具有相似的功能特性。这些组在表 II 中列出， α - 氨基酸单元的缩写代号在表 I 中列出。

表 I

<u>氨基酸</u>	<u>代号</u>
丙氨酸	Ala
精氨酸	Arg
天门冬酰胺	Asn
天冬氨酸	Asp
Asn + Asp	Asx
半胱氨酸	Cys
谷酰胺	Gln
谷氨酸	Glu
Gln + Glu	Glx
甘氨酸	Gly
组氨酸	His
异亮氨酸	Ile

亮氨酸	Leu
赖氨酸	Lys
甲硫氨酸	Met
苯丙氨酸	Phe
脯氨酸	Pro
丝氨酸	Ser
苏氨酸	Thr
色氨酸	Trp
酪氨酸	Tyr
缬氨酸	Val
正缬氨酸	n- Val
正亮氨酸	n- Leu
1-萘基丙氨酸	Nal (1)
2-二氢吲哚羧酸	Ind
N- 甲基甘氨酸	Sar

表 II

组 A: Lys 和 Arg

B: Glu, Asp

C: Ser, Thr, Gln, Asn, Cys, His

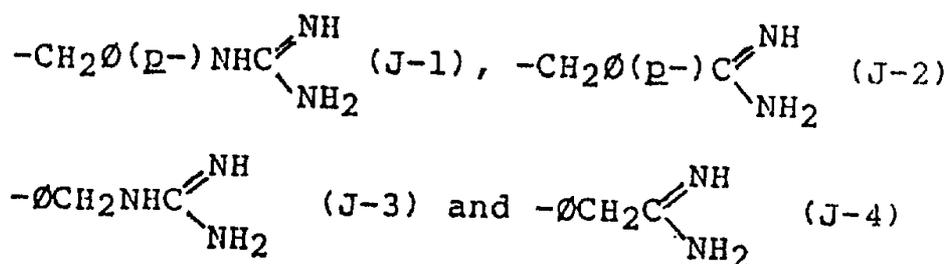
D: Pro, Ind

E: Ala, Leu, Ile, Val, n- Val, Met, n- Leu和各种 N- 甲基衍生物

F: Phe, Tyr, Trp, Nal (1) 和 N- 甲基衍生物

G: Gly, Sar

J:

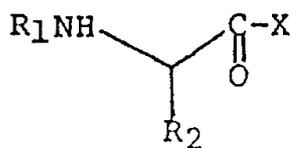


ϕ 当然是代表苯基，其键与氨基酸相连。

K: 乙酰 (Ac), 丁二酰 (Suc), 苯甲酰 (Bz), 叔丁氧羰基 (Boc), 苯甲氧羰基 (carbobenzyloxy) (CBZ), 对甲苯磺酰 (Ts), 1-二甲胺基萘-5-磺酰 (丹酰 DNS), 异戊酰 (Iva), 甲氧基丁二酰 (Meo Suc), 1-金刚烷磺酰 (AdSO₂), 1-金刚烷乙酰 (Ad Ac), 2-羧基苯甲酰 (2-CBZ) 和一些其他的末端氨基保护基，它们的功能和上述基团的相同。

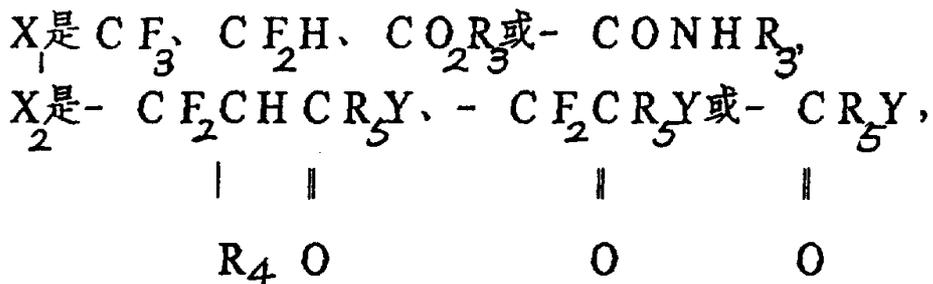
根据前面所述，式 I 所限定的各化合物也可以陈述如下，它们是：

下式的一种带有活化了的亲电的酮结构的肽酶抑制剂、其水合物及其可做药用的盐：



式中 R_1 可以是氢、一个选自 K 组的氨基保护萘基、一个 α -氨基酸或一个由若干个结构单元 α -氨基酸形成的肽，每一个这样的 α -氨基酸或肽都可以任意地带有一个选自 K 组的氨基保护基，

R_2 是一个结构单元 α -氨基酸的侧链 R 基团，X 是 X_1 或 X_2 ，其中



R_3 是氢、 C_{1-4} 直链或支链烷基、苯基、苯甲基、环己基或环己甲基，

R_4 是一个结构单元 α - 氨基酸的侧链 R 基团，

R_5 是一个 α - 氨基酸或一个由结构单元 α - 氨基酸形成的肽，或者被削去，

Y 是 $-NHR_3$ 或 $-OR_3$

其中所述的 α - 氨基酸和肽组成部分是选自 A、B、C、D、E、F、G 和 J 组的结构单元，K 是末端氨基的保护基，这些组的成员是：

组 A: Lys 和 Arg,

B: Glu 和 Asp,

C: Ser、Thr、Gln、Asn、Gys 和 His,

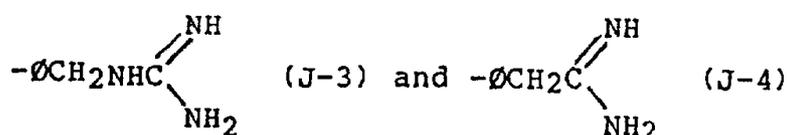
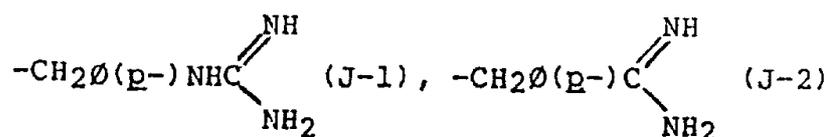
D: Pro、Ind,

E: Ala、Leu、Ile、Val、n-Val、Met 和 n-Leu 和各种 N- 甲基衍生物，

F: Phe、Tyr 和 Trp 及各种 N- 甲基衍生物，

G: Gly、Sar

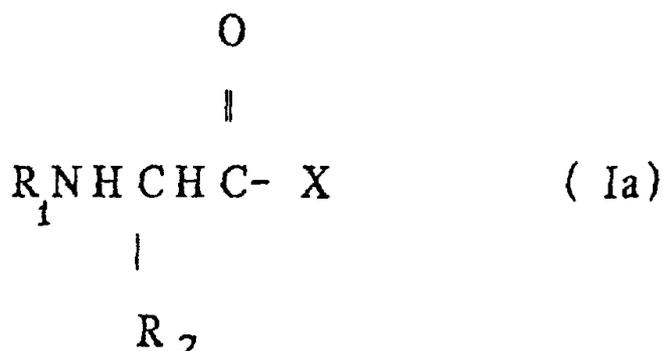
J:



φ当然是代表苯基，其键与氨基酸相连。

K: 乙酰 (Ac)、丁二酰 (Suc)、苯甲酰 (Bz)、叔丁氧羰基 (Boc)、苯甲氧羰基 (CBZ)、对甲苯磺酰 (Ts)、丹酰 (DNS)、异戊酰 (Iva)、甲氧基丁二酰 (Meo Suc)、1-金刚烷磺酰 (Ad SO₂)、1-金刚烷乙酰 (Ad Ac)、2-羧基甲酰 (2-CBZ) 和其它一些这样的末端氨基的保护基，它们的功能和上述基团的相同。

为说明可用做人的白细胞弹性蛋白酶的酶抑制剂的那些化合物，并作为有助于更好地了解由一般式式 I (和它的对应于本文所揭示的每一种有关酶的各个范围较窄的通式) 所包括的化合物的范围的一种说明手段，下式 (式 Ia) 代表范围较窄的种类，它把那些化合物限定在人的白细胞弹性蛋白酶的抑制剂的范围内：

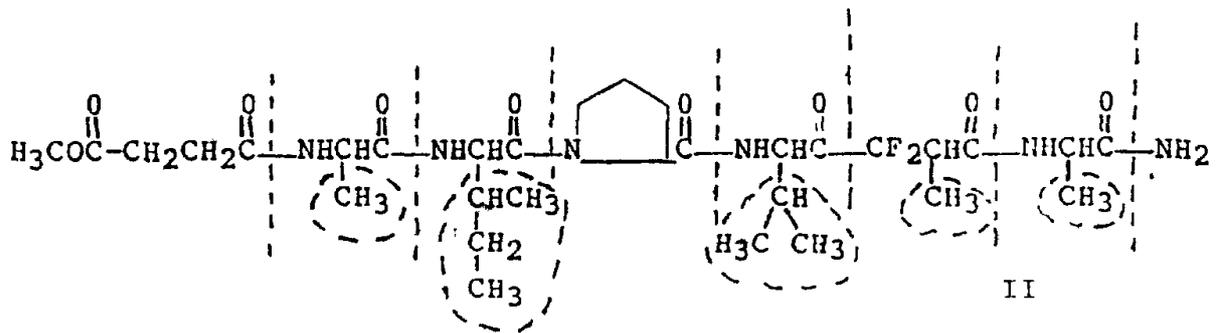


其中 R₂ 是前述的指向酶的结构单元 α-氨基酸(P₁) 的侧链，

R₁ 如以前限定 (包含 P₂-P_n 各单元)，

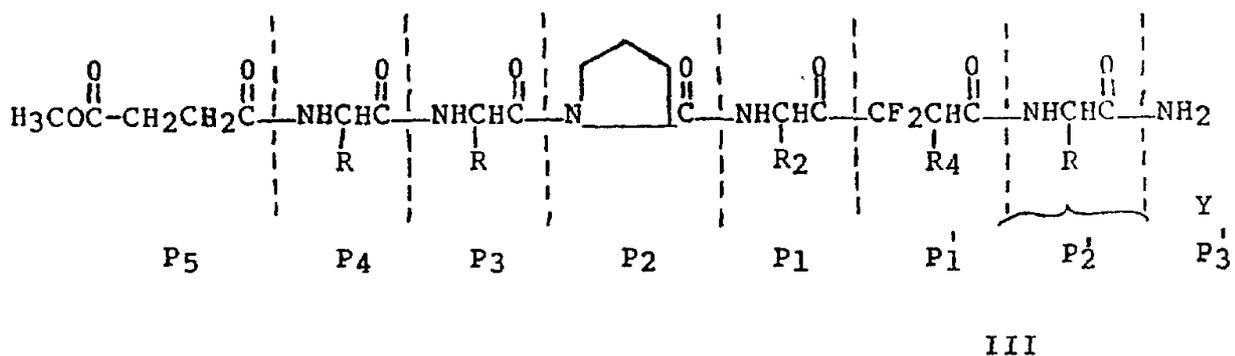
X 是使它的邻近羰基具有亲电性质的组成部分，在前面的式 I 中一般限定它由 X₁ 或 X₂ 组成。

还是为了说明，最好的人的白细胞弹性蛋白酶抑制剂的结构式是 II：



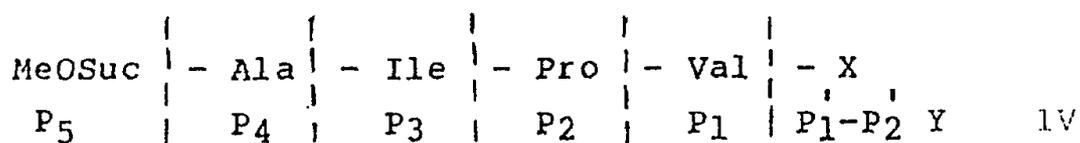
垂直的虚线隔开了构成这个特定的肽酶抑制剂的具体排布的每一个组成部分。除了脯氨酸和2-二氢吡啶羧酸外，用虚线圈出的部分表示结构单元 α -氨基酸的侧链 R 基团（见前面提到的 Lehniger 的教科书第 67-71 页）或 1-萘甲基。

还有一种用下面的结构式 III 来表示前述的底物的方式：



其中 R 、 R_2 、 R_4 是各个特定的氨基酸残基的侧链，结构单元氨基酸 P_2' (P_2 撇) 若有的话是 X 的 R_5 ，末端 P_3' 部分是 X 中特有的 Y 基团， P_5 是末端部分，有时一般地表示为 (P_n) ， P_2 、 P_3 、 P_4 、 P_1 是 R 组成部分中其余的结构单元 α -氨基酸。

另外，用下面的式 IV 来简单地表示所述的结构最为方便：



其中当 X 代表 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C F}_2 \text{CH} \text{C} - \text{R}_5 \text{Y} \\ | \\ \text{R}_4 \end{array}$ 时, 它由 P'_1 、 P'_2 、 Y 组成, 其中, 对

应于前面的各个例图, P'_1 的侧链 R 基团 R 是 -CH_3 , P'_2 带有含 -CH_3 侧链的 R 氨基酸单元, Y 是 NH_2 , P_1 - P_5 是上面结构式 II 和 III 中 P_1 - P_5 组成部分的简写符号。

为了将结构 IV 和 (Ia) 中也包括连结在同样的 P_1 - P_5 部分上的其他各 X 部分的情况表达出来, 共可以列出如下七个结构:

(a) Me O Suc- Ala- Ile- Pro- Val- CF_2H (即 X_1 是 $\text{-CF}_2\text{H}$)

(b) Me O Suc- Ala- Ile- Pro- Val- CF_3 (即 X_1 是 -CF_3)

(c) Me O Suc- Ala- Ile- Pro- Val- COOH (即 X_1 是 $\text{-CO}_2\text{R}_3$, R_3 是 H)

(d) Me O Suc- Ala- Ile- Pro- Val- CONH_2 (即 X_1 是 -CONHR_3 , R_3 是 H)

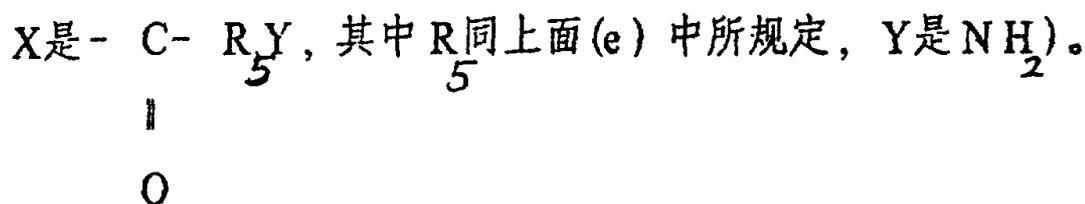
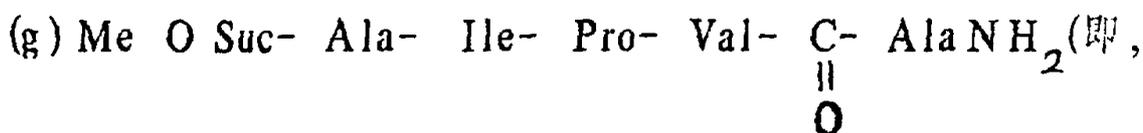
(e) Me O Suc- Ala- Ile- Pro- Val- $\begin{array}{c} \text{R}_4 \text{ O} \\ | \parallel \\ \text{CF}_2 \text{CH} \text{C} - \text{NH} \text{CH} \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$ (即, X_2 是 $\begin{array}{c} \text{R}_4 \text{ O} \\ | \parallel \\ \text{CF}_2 \text{CH} \text{C} - \text{R}_5 \text{Y} \end{array}$, 其中 $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \text{ O} \quad \text{H}_3\text{C} \text{ O} \\ | \parallel \quad | \parallel \end{array}$

R_4 是丙氨酸的侧链, R_5 是 $\begin{array}{c} \text{NH} \text{CH} - \text{C} - \\ | \parallel \\ \text{R}'_5 \text{ O} \end{array}$, 其中 R'_5 是丙氨酸的侧链,

Y 是 NH_2 。

(f) Me O Suc- Ala- Ile- Pro- Val- $\begin{array}{c} \text{CF}_2 \text{C} - \text{Ala} - \text{NH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

(即, X_2 是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CF}_2 \text{C} - \text{R}_5 \text{Y} \end{array}$, 其中 R_5 同上面 (e) 所规定, Y 是 NH_2)



按照前述的式IV的习惯表示方法来定义底物各化合物时, 也可以将X₂的 - CF₂CHC部分简写为 [CF₂ α-氨基酸], 其中侧链为R₄的 α-

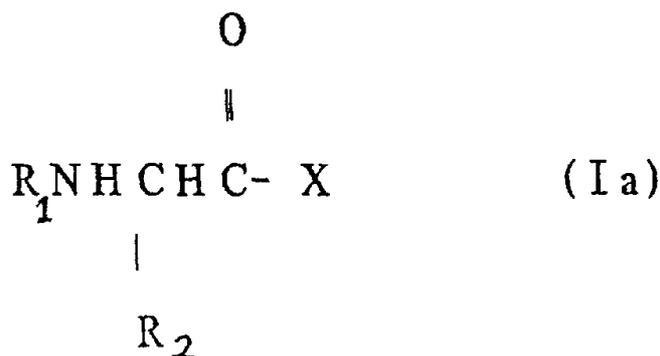
$$\begin{array}{c} | \quad | \\ \text{R}_4 \quad \text{O} \end{array}$$

氨基酸的名称可以这样表示, 例如: 按照这个习惯, -CF₂CHC即成为

$$\begin{array}{c} | \quad | \\ \text{R}_4 \quad \text{O} \end{array}$$

[CF₂Ala]。这样更便于书写和理解所定义的各种结构。

利用前述说明, 用做人的白细胞弹性蛋白酶的抑制剂的式I各化合物可用式(Ia)表示:



其中R₂是E和G组 α-氨基酸——其中以正缬氨酸和缬氨酸为最好——的侧链,

R是 - P₂P₃P₄P₅, 其中P₂是D、E和F组的 α-氨基酸单元, 以脯氨酸为最好,

P₃是D或E组的 α-氨基酸单元, 以异亮氨酸为最好,

P_4 是E组的 α -氨基酸单元或是零,以丙氨酸为最好(当 P_{11} 是零,则这个特殊部分在结构中不出现,即被削去了),

P_5 是K组的末端部分,以甲氧基丁二酰为最好,

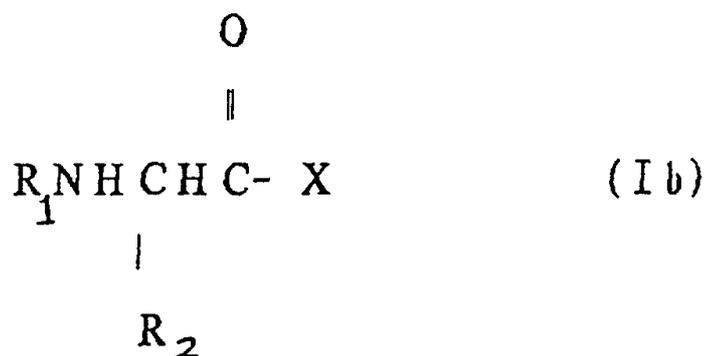
X对于式I所定义的 X_1 或 X_2 中的任何一个,其中 R_5 是E和G组的 α -氨基酸单元,以丙氨酸为最好, Y是 NH_2 , R_4 是E和G组氨基酸——其中以丙氨酸为最好——的侧链R基团。

人的白细胞弹性蛋白酶是由多形核白细胞在发炎部位释放的,因而是引起一些疾病的原因。式(Ia)的各个肽酶底物有抗炎效果而能用于治疗痛风、类风湿性关节炎和其他一些发炎性疾病,并能用于治疗气肿。在它们的应用中,式(Ia)各化合物的酶抑制性质用本技术领域内人所熟知的标准生化技术很容易弄清楚。它们应用时可能的有效剂量范围当然将根据病情的性质及其严重性,由主治医生在每天0.01-10毫克/公斤体重

(对上述各病有效)范围内决定。对于此酶,较好的化合物是:

MeOSuc-Ala-Ile-Pro-Val-[CF₂-Ala]Ala-NH₂,
MeOSuc-Ala-Ile-Pro-Val-CF₃,
MeOSuc-Ala-Ile-Pro-Val-CO₂Me,
MeOSuc-Ala-Ile-Pro-Val-CF₂COOEt,
MeOSuc-Ala-Ile-Pro-Val-CHF₂,
MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-CO₂Me,
MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-[CF₂-Ala]Ala-NH₂,
MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-CF₃,
[α N-(AdSO₂)]-[EN-(2-CBz)]-Lys-Pro-Val-[CF₂Ala]Ala-NH₂
[α N-(AdSO₂)]-[EN-(2-CBz)]-Lys-Pro-Val-CHF₂
[α N-(AdSO₂)]-[EN-(2-CBz)]-Lys-Pro-Val-CO₂Me
MeOSuc-Ala-Ile-Pro-Val-CO₂Me,
MeOSuc-Ala-Ile-Pro-Val-CO₂H.

能用做组织蛋白酶G的抑制剂的式I各化合物用结构式(Ib)表示:



其中 X_1 , X_2 , R_3 , R_4 , R_5 和 Y 如对 (作用于) 人的白细胞弹性蛋白酶 (的化合物)(Ia)所规定,

R_1 是 P_2 , P_3 , P_4 , P_5 , 其中 P_2 选自 D、E、G 或 K 组, 以脯氨酸或苯甲酰基为最好,

P_3 选自 E 或 G 组, 以丙氨酸为最好,

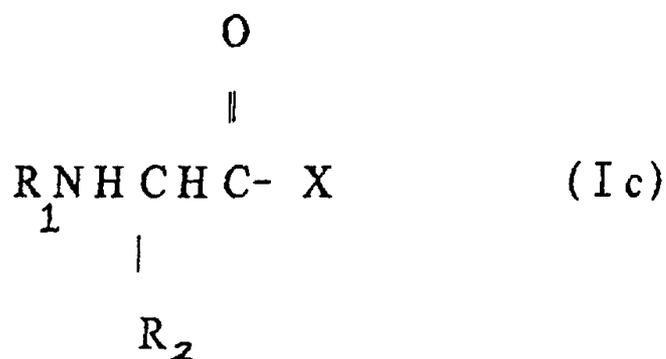
P_4 选自 E、G 组, 或者被消去, 以丙氨酸为最好,

P_5 选自 K 组, 以丁二酰为最好。

R_2 选自 E 和 F 组氨基酸——最好是苯丙氨酸——的侧链。抑制组织蛋白酶G的式(Ib)各种化合物的用途和人的白细胞抑制剂的基本相同, 包括治疗关节炎、痛风和气肿, 但是还包括治疗肾小球性肾炎和由肺内的感染毒引起的肺部疾患。为了应用, 对式(Ib)各化合物的酶抑制特性的效价和其他生化参数, 用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体应用的实际剂量范围当然将根据病人或被治疗动物的病情的性质及严重性由主治医生决定。为能获得实际疗效, 要求一般应用剂量范围约为 0.01-10 毫克/公斤/天。式Ib 的比较好的化合物是:

Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-X₁, and specifically
 Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-CF₃,
 Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-COOH, and
 Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-COOME,
 Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-CF₂H,
 Suc-Ala-Ala-Pro-Phe[CF₂Ala]OH,
 Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-CF₂-COOEt

可用做凝血酶抑制剂的式 I 的各种化合物用式 (Ic) 表示:



其中 X 是 X₁ 或 X₂, 与式 I 所限定的相同, Y 是 OH, R₅ 最好是甘氨酸氨基酸单元或者是 E 或 D 组中的一员, 或者是零,

R₄ 是选自 C 或 G 组氨基酸——但最好是甘氨酸或丝氨酸——的侧链,

R₂ 最好是精氨酸的侧链, 但也可以选自 A 和 J 组,

R₁ 是 (a) - P₂- P₃, (b) - P₂ 或 (c) - P₂- P₃- P₄, 其中

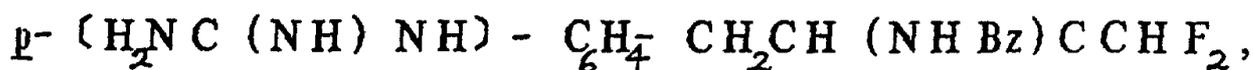
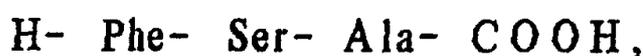
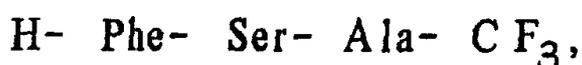
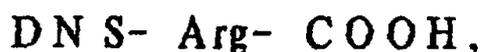
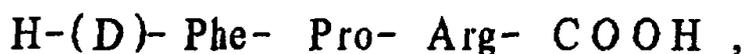
(a) P₂ 选自 E 或 F 组, 最好是脯氨酸, P₃ 选自 F 组, 每个 P₃ 都是 D-构型, 最好是 D- Phe,

(b) P₂ 选自 K 组, 但最好是丹酰基或对甲苯磺酰基,

(c) P₂ 选自 E 组, 但最好是丙氨酸, P₃ 选自 G 和 E 组, 但最好是丝氨酸, P₄ 选自 G 和 E 组或是零, 但最好是苯丙氨酸。

式 (Ic) 所包含的各种化合物能抑制凝血酶, 因此, 像用肝素一样, 这些化合物可以作为初期的抗凝血剂, 用于血栓性静脉炎和冠状血栓。为了应用, (Ic) 各化合物的酶抑制特性的效价和其他生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体应用的实际剂量范围当

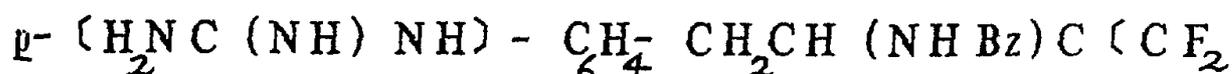
然将根据病人或被治疗动物的病情的性质和严重性由主治医生决定。为了达到实际疗效，要求一般应用剂量范围约为0.01-10 毫克/ 公斤/ 天。较好的化合物与前述的对应于组织蛋白酶G的相同，但还包括：



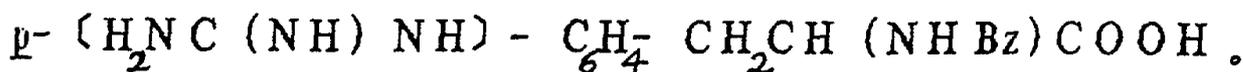
$$\parallel$$

$$\text{O}$$


$$\parallel$$

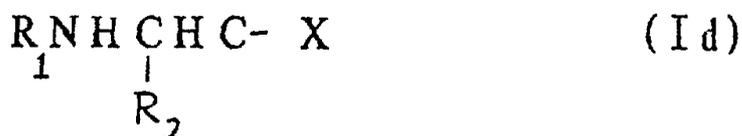
$$\text{O}$$


$$\parallel$$

$$\text{O}$$


能作为胰凝乳蛋白酶的抑制剂的式I化合物用式(I d)表示：

$$\text{O}$$

$$\parallel$$


其中 X_1 , X_2 , R_3 , R_4 , R_5 和 Y 和对 Ia 各化合物所规定的相同, R_1 是

$-P_2^-$ $-P_3^-$ $-P_4^-$ $-P_5^-$, 其中

P_2 选自 D、E、G 或 K (以苯甲酰基为最好) 组,

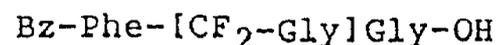
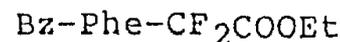
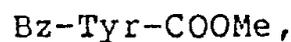
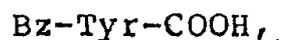
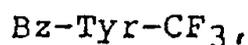
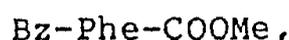
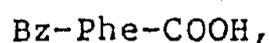
P_3 选自 E 或 G 组, 或是零, 以丙氨酸为最好,

P_4 选自 E 或 G 组, 或者是零, 以丙氨酸为最好,

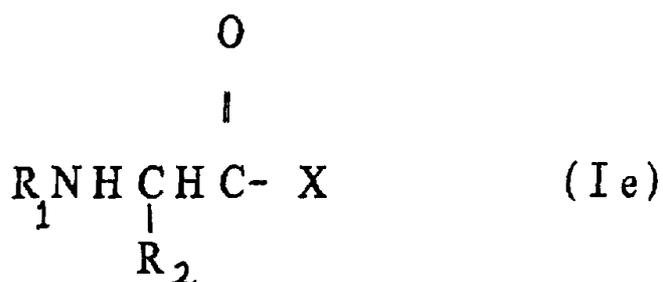
P_5 选自 K 组, 以丁二酰为最好, 或是零 (当 P_2 是 K),

R_2 选自 E 和 F 组氨基酸——最好是 Phe 或 Tyr——的侧链。

抑制胰凝乳蛋白酶的式 (Id) 各化合物可用于治疗胰腺炎。为了应用, (Id) 各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体应用的实际剂量范围当然将根据病人或被治疗动物的病情的性质和严重性由主治医生决定。为了能产生实际疗效, 要求一般应用剂量范围约为 0.01-10 毫克/公斤/天。比较好的化合物与前所示的对应于组织蛋白酶的相同, 但还包括:



能作为胰蛋白酶抑制剂的式 I 化合物用结构式 (Ie) 表示:



其中 X 是 X₁ 或 X₂, 和式 I 所规定的相同, Y 是 OH,

R₅ 选自 G、E 或 D 组, 或者是零, 但最好是甘氨酸,

R₄ 是 C 或 G 组氨基酸的侧链 R 基团, 但最好是甘氨酸或丝氨酸的侧链,

R₂ 选自 A 或 J 组氨基酸——以精氨酸为最好——的侧链,

R₁ 选自 (a)-P₂-P₃, (b)-P₂ 或 (c)-P₂-P₃-P₄, 其中

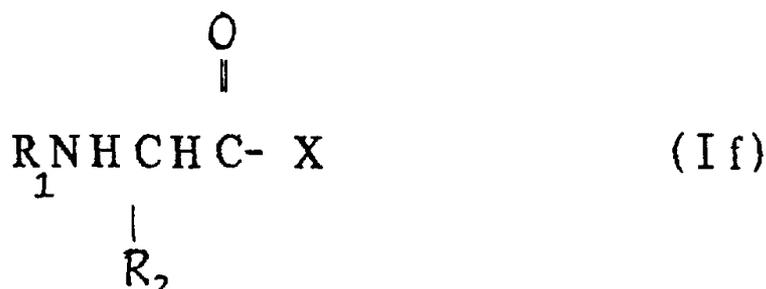
(a) P₂ 选自 E 或 F 组, 但最好是脯氨酸或丙氨酸, P 选自 F 组 (都是 D 构型的), 但最好是 D-Phe,

(b) P₂ 选自 K 组, 但最好是丹酰基或对甲苯磺酰基

(c) P₂ 选自 D 或 E 组, 但最好脯氨酸或丙氨酸, P₃ 选自 G 和 E 组, 但最好是丝氨酸, P₄ 选自 G 和 E 组, 或者是零, 但最好是 Phe。

应用 (Ie) 各化合物抑制胰蛋白酶以治疗胰腺炎。为了应用, (Ie) 各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域内人所熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体应用的实际剂量范围当然将根据病人或被治疗动物病情的性质和严重性由主治医生决定。为了达到实际疗效, 要求一般应用剂量范围约为 0.01-10 毫克/公斤/天。抑制胰蛋白酶较好的化合物同对于凝乳酶的抑制剂。

能作为血纤维蛋白溶酶的抑制剂的式 I 各化合物用结构式 (If) 表示:

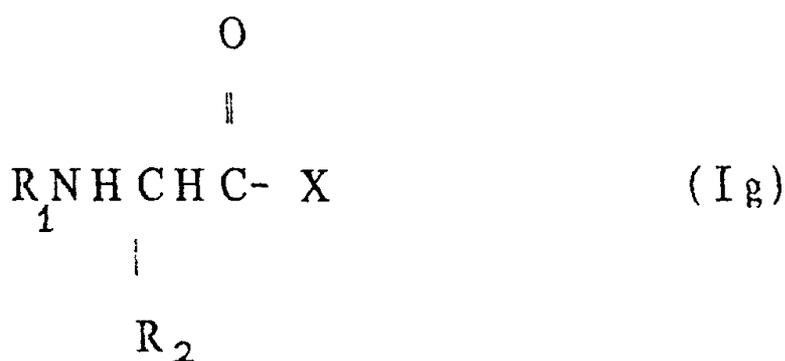


其中 X 是 X_1 或 X_2 ，以 CF_3 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 和 CF_2COOEt 为好。
 R_1 是 $-P_2^-$ P_3^- P_4 ，其中 P_2 选自 F 组，但最好是 Phe， P_3 选自 B 或 F 组，但最好是 Glu， P_4 选自 K，但最好是丹酰基，
 R_2 选自 A 和 J 组氨基酸——最好是赖氨酸——的侧链。

式 (I f) 所包含的化合物能抑制血纤维蛋白溶酶，所以是抗增生剂，用于治疗细胞过度生长，特别是用于治疗良性前列腺肥大和前列腺癌，以及治疗牛皮癣。为了使用它们，式 (I f) 各个化合物的酶抑制特性的效价和其他生化参数数容易用本技术领域内人们熟知的标准生化技术弄清楚。具体应用的实际剂量范围当然将根据病人或被治疗的动物病情的性质和严重性由主治医生决定。为了达到实际疗效，要求一般应用剂量范围约为 0.01-10 毫克/公斤/天，较好的化合物是：

DNS-Glu-Phe-Lys-CHF₂
 DNS-Glu-Phe-Lys-COOH
 DNS-Glu-Phe-Lys-CF₃
 DNS-Glu-Phe-Lys-COOMe
 DNS-Gly-Phe-Lys-CF₂COOEt

能作为 C_1 -酯酶抑制剂的式 I 各化合物用结构式 (I g) 表示



其中 X 一般是 X_1 或 X_2 ，最好是 X_1 ，特别当 X 是 COR_1 或 $-CF_3$ ，

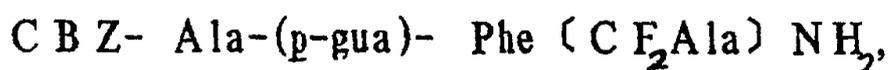
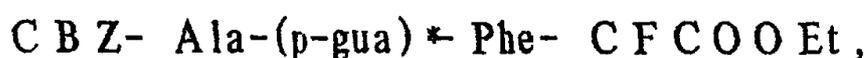
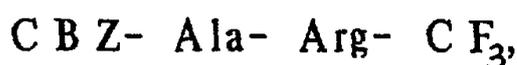
R₂选自 A和组，但最好是精氨酸，

R₁一般是- P₂- P₃，其中 P₂选自 E、G、D、C、F、A或 B组，以 Ala 为最好，P₃选自 K组，以 C B Z为最好，

R₄选自 E组，

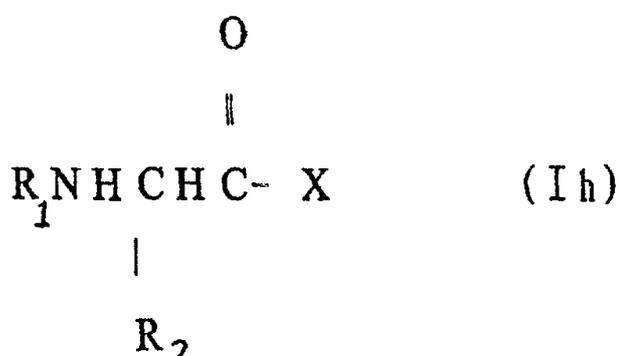
R选自 E组，Y最好是 NH。

⁵ 式 (I_g)所包含的化合物能抑制 C₁-酯酶，因而可用于治疗全身的狼疮、关节炎、自身免疫溶血的贫血症和肾小球性肾炎。为了应用，(I_g)各化合物的酶抑制特性的效价和其他生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体应用的实际剂量范围当然将根据病人和被治疗的动物病情的性质和严重程度由主治医生决定。为能产生实际疗效，要求一般使用剂量范围在0.01-10 毫克/公斤/天。较好的化合物是：



*gua是胍基。

能作为 C -转化酶抑制剂的式 I 各化合物用结构式 (I_h)表示：



其中 X一般是 X₁或 X₂，X₂较好，

R₄最好是丙氨酸的侧链，但也可以是 E组氨基酸的侧链，

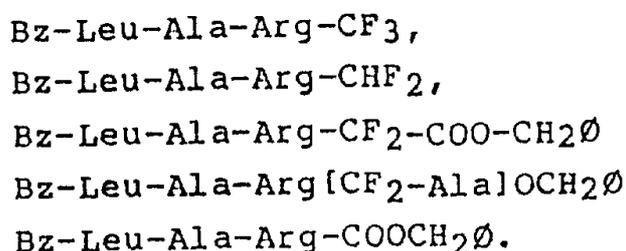
R_5 是零, Y 是 OR_3 (即, R_5Y 是 OR_3),

R_2 选自 A 或 J 组, 以 Arg 为最好,

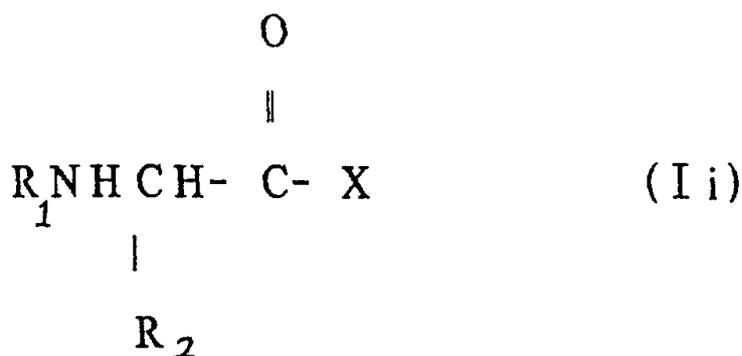
R_1 是 $-P_2-P_3-P_4$, 其中 P_2 选自 E 或 F 组, 以 Ala 为最好, P_3 选自 E 或 F 组, 以 Leu 为最好,

P_4 选自 K 组, 以 Bz 为最好。

式 (Ih) 所包含的各化合物能抑制 C-转化酶, 因此可用于治疗全身的狼疮、关节炎、自身免疫溶血的贫血症和肾小球性肾炎。为了应用, 式 (Ih) 各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体应用的实际剂量范围, 当然将根据病人或被治疗动物病情的性质和严重程度由主治的医生决定, 为能达到实际疗效, 要求一般使用剂量范围约为 0.01-10 毫克/公斤/天。比较好的化合物是:



能作为尿激酶抑制剂的式 I 诸化合物以式 (Ii) 表示:



其中 X 一般是 X_1 或 X_2 , 是 X_1 更好, 其中以 CO_2R_3 及 $-CF_3$ 为最好,

R₄是 E组,

R₅是 E组,

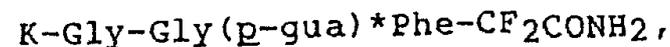
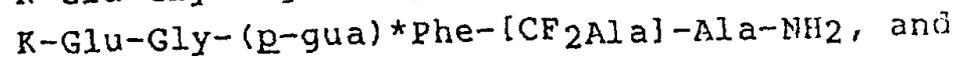
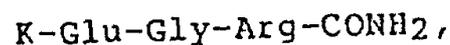
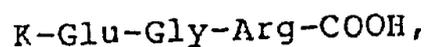
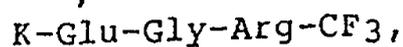
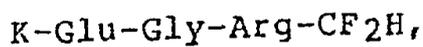
Y是 NH₂,

R₁一般是- P₂- P₃, 其中 P₂是选自 E组及 G组, 以 Ala和 Gly为最好,

P₃选自 B组, 以 Glu为最好,

R₂选自 A组和丁组, 以 Arg为最好。

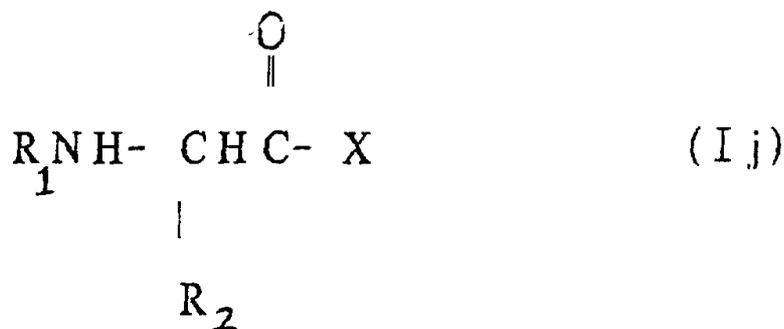
较好的尿激酶抑制剂是:



** (p-gua) 是对- 胍基。

式 (I i) 各化合物能抑制尿激酶, 因此可用于治疗细胞过度生长疾病。这些化合物可用于治疗良性前列腺肥大和前列腺癌, 治疗牛皮癣和用做堕胎药。为了应用, (I i) 各化合物的酶抑制特性的效价和它们的生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体使用和实际剂量范围, 当然将根据病人或被治疗的动物的病情性质和其严重性由主治医生决定。为能产生实际疗效, 要求一般使用剂量范围约为 0.1-10 毫克/公斤/天。

能作为血纤维蛋白溶酶原活化剂的抑制剂的式 I 各化合物用结构式 (I j) 表示:



其中 X 一般是 X₁ 或 X₂, X₁ 较好, 其中以 -CF₃, COOH 和 COOMe 为好, R 是 E 组,

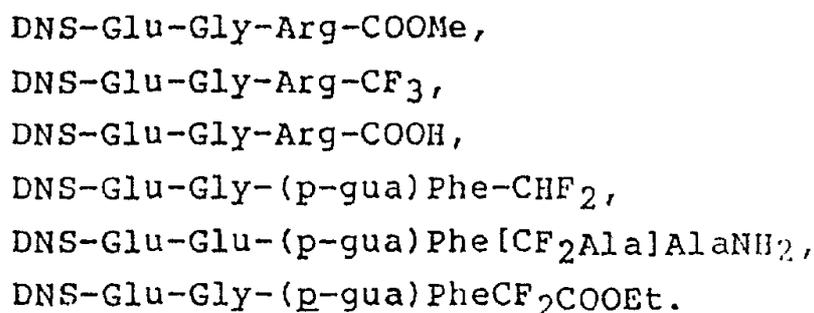
R₂ 是 E 组,

Y 是 NH₂——当 X 是 X₂ 时,

R₁ 一般是 -P₂-P₃-P₄, 其中 P₂ 是 Gly, P₃ 选自 B 组, 以 Glu 为最好, P₄ 最好是丹酰基, 但也可选自 K 组,

R₂ 选自 A 和 J 组, 以 Arg 为最好。

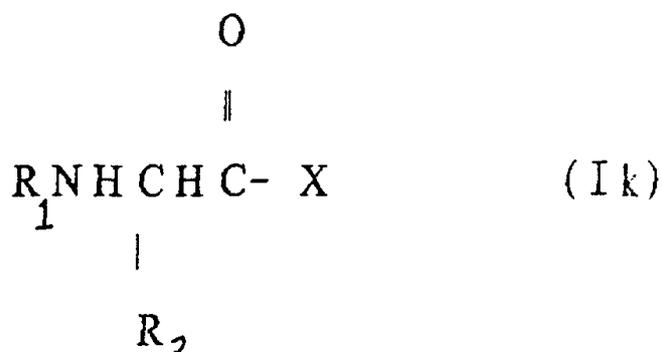
较好的化合物是:



式 (Ij) 的各化合物能抑制血纤维蛋白溶酶原活化剂, 因此可用于治疗细胞过度生长疾病, 例如用于治疗良性前列腺肥大和前列腺癌, 治疗牛皮癣和用做堕胎药。为了应用, (Ij) 的各化物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。它们的具体使用的实际剂量范围, 当然将根据病人或被治疗的动物的病情性质和

其严重性由主治医生决定。为能产生实际疗效，要求一般使用剂量范围约为0.01至10毫克/公斤/天。

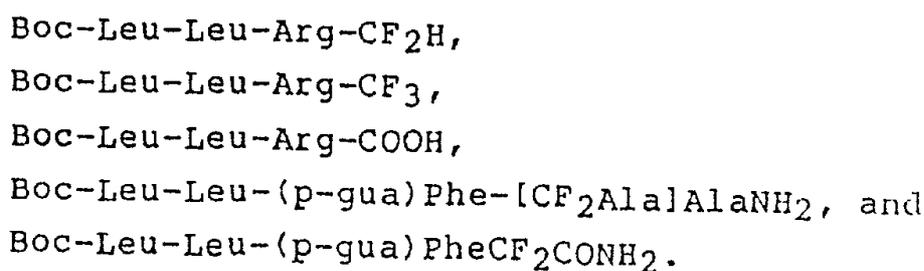
可用于精虫头粒蛋白抑制剂的式 I 各化合物用结构式 (Ik) 表示：



其中 X 一般是 X_1 或 X_2 ，而以 X_1 为好，特别当 X_1 是 $-\text{CF}_3$ 、 CHF_2 、 COOH 或 COOMe 时。当 X 是 X_2 时， R_1 是 E 组， R_2 是 E 组，或者被消去， Y 是 NH_2 ，

R_1 一般是 $-\text{P}_2$ 、 P_3 、 P_4 ，其中 P_2 选自 E 组，以 Leu 为最好， P_3 选自 E 组，以 Leu 为最好， P_4 选自 K 组，以 Boc 为最好。

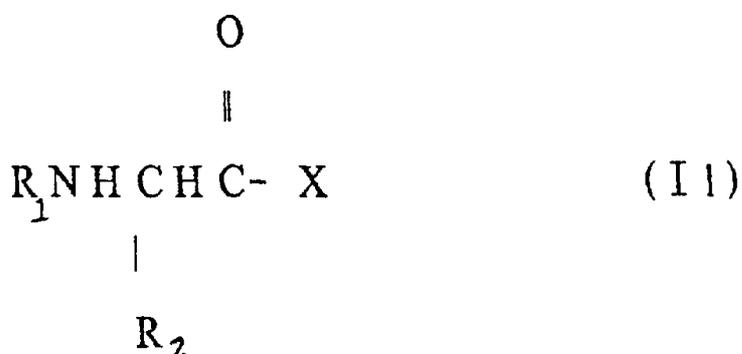
R_2 选自 A 和 J 组，以 Arg 为最好。较好的化合物是：



式 (Ik) 各化合物是精虫头粒蛋白抑制剂，因此可以用做抗致育剂，它们有阻止精子穿透在相反情况下易于受精的可受精卵的特性。为了应用，式 (Ik) 各化合物的酶抑制特征的效价和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体使用的实际剂量范围，当然要根据病人或被治疗的动物的病情性质和其严重性，由主治医生决定，为能

达到实际疗效，要求一般使用剂量范围为0.01至10毫克/公斤/天。

可作为β-内酰胺蛋白抑制剂的式I的各化合物以结构式(I1)表示：



有一个附带条件，即式内羰基部分（与X相连）可以以其化学还原形式存



在（即， $\text{R}_1\text{NHCHCHX}$ ），以这种还原形式为最好。

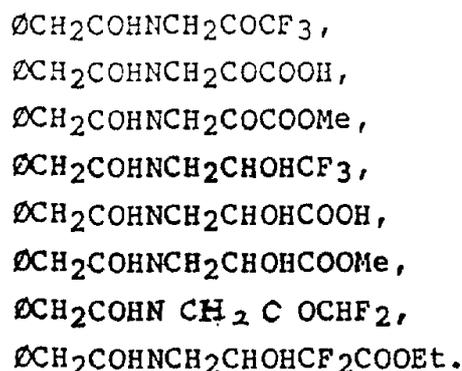


式(I1)中X是 X_1 或 X_2 ，而以 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 及 $-\text{COOMe}$ 为好。

当X是 X_2 时， R_2 则被削去，

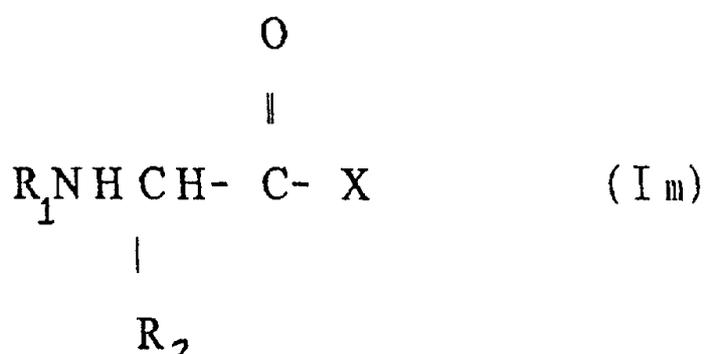
R_1 一般是 P_2 ， P_2 选自K组，当X一般地是 X_2 时，以 $-\text{COCH}_2\phi$ 及Bz为最好。 R 选自E、G及C组，而以甘氨酸为最好。

较好的化合物是：



式 (I1) 包含的各化合物能抑制 β - 内酰胺蛋白酶, 因此可用于抗菌剂, 特别是 β - 内酰胺抗菌剂的增效。为了应用, (I1) 的各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚, 具体使用的实际剂量范围, 当然要根据病人或被治疗动物的病情性质及其严重性由主治医生决定。为能产生实际疗效, 要求一般使用剂量约为 0.01 至 10 毫克 / 公斤 / 天。

用做 D- Ala- D- Ala 羧肽酶抑制剂的式 I 各化合物以式 (Im) 表示:

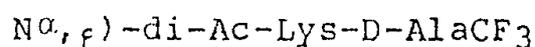
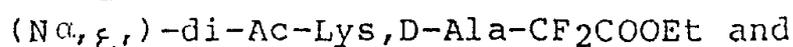
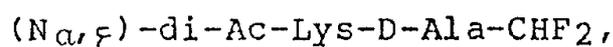
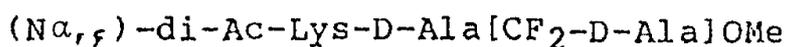
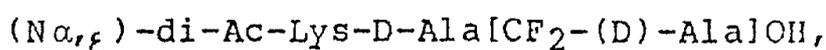


其中 X 一般是 X_1 或 X_2 , 当 X 是 X_2 时,

R_4 是 D- Ala, R_5 则被消去, Y 是 OH 或 OR_3 ,

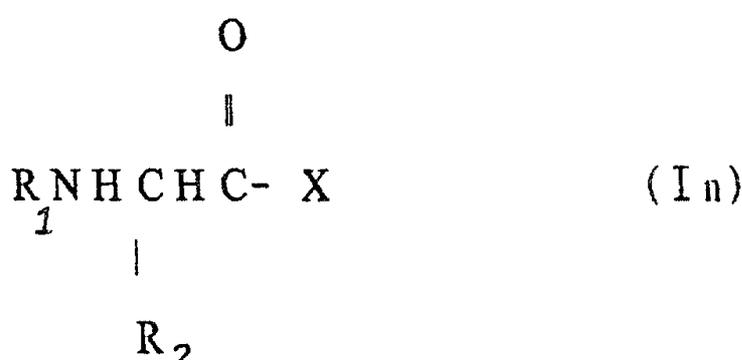
R_2 是 D- Ala,

R 一般是 P_2 - P_3 , 其中 P_2 是 $\text{Ac}(N_{\epsilon} \text{Ac}) \text{Lys}$ 或 E 和 C 组, 以 $\text{Ac}(N_{\epsilon} \text{Ac}) \text{Lys}$ 为更好, P_3 一般选自 K 组, 以 Ac 为最好, 较好的化合物是:



式 (I_m)所包含的各化合物是抗菌剂，特别是抗革兰氏阴性微生物。为了应用，式 (I_m)的各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准化生化技术很容易弄清楚。具体使用的实际剂量范围，当然要根据病人或被治疗的动物的病情性质和其严重性由主治医师决定，为能产生实际疗效，要求一般使用剂量范围约为0.01至10毫克/公斤/天。

用做组织蛋白酶抑制剂的式 I 各化合物用结构式 (I_n)表示：



其中 X 一般是 X₁或 X₂，而以 X₁为更好，特别是以 CF₃和 COOH 为好，当 X 是 X₂时，R₄选自 E 组，以 Leu 为最好，

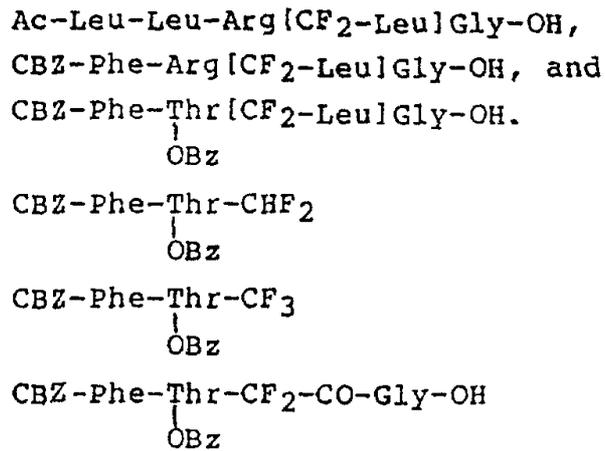
R₅选自 G、E 或 F 组，以 Gly 为最好，Y 是 OH，

R₁一般是 (a)-P₂-P₃或 (b)-P₂-P₃-P₄，其中

(a) P₂选自 E 和 F 组，而以 Phe 为最好，P₃选自 K 组，以 CBZ 为最好，

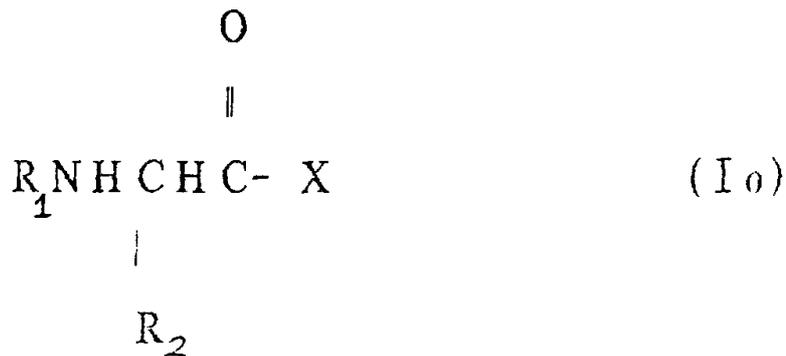
(b) P 选自 E 和 F 组，以 Leu 为最好，-P₃选自 E 和 F 组，以 Leu 为最好，P₄选自 K 组，以 Ac 为最好，

R₂选自 A 和 J 组或者是 Thr CO CH₂φ，以 Arg 为最好，较好的化合物是：

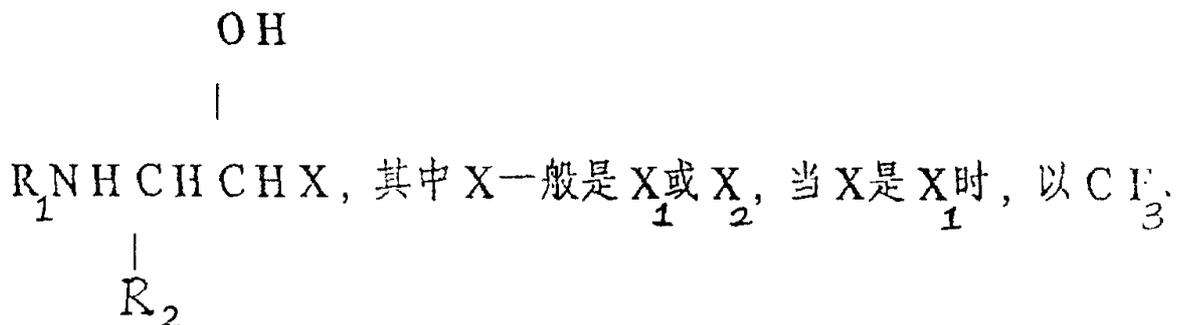


式 (I n) 的各化合物能抑制组织蛋白酶 B, 因此可用于治疗细胞过度生长病, 例如治疗良性前列腺肿大, 前列腺癌, 治疗牛皮癣和用做堕胎药, 为了应用, 式 (I n) 的各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚, 具体应用的实际剂量范围当然要根据病人或被治疗动物的病情性质和其严重性由主治医生决定。为能产生实际疗效, 要求一般使用剂量范围约为 0.01-10 毫克/公斤/天。

能用做血管紧张肽原酶抑制剂的式 I 各化合物用结构式 (I o) 表示:



有一个附带条件, 即式内连在 X 上的羰基部分以其化学还原式存在, 即



COOH或COOMe为好,当X是X₂时,

R₄选自E、F或G组,以Val为最好。

R₅一般是- P'₂- P'₃- P'₄, P'₂选自E和F组,或者被削去, P'₃选自E或F组,或者被削去,以Ile为最好, P'₄选自E、C或F组,或者被削去,以His为最好, Y是OH或NH₂,

R₂选自E或F组,或者是环己基亚甲基,以Leu为最好,

R₁一般是- P₂- P₃- P₄- P₅- P,其中P₂选自E、C或F组,以His为最好, P₃选自E或F组,以Phe为最好, P₄选自E、D或F组,或者被削去,以Pro为最好, P选自E、C或F组或者被削去,以His为最好, P选自K组,以Me O Suc为最好。较好的化合物是:

CBZ-Nal(1)-His-Leu-CHF₂,

CBZ-Nal(1)-His-Leu-CF₃,

CBZ-Nal(1)-His-Leu-CF₂-COOEt,

MeOSuc-His-Pro-Phe-His-Leu-[CF₂-Val]Ile-His-OH,

MeOSuc-Pro-Phe-His-Leu-[CF₂-Val]Ile-His-OH,

MeOSuc-His-Phe-His-Leu-[CF₂-Val]Ile-His-OH,

MeOSuc-His-Pro-Phe-His-Leu-[CF₂-Val]Ile-OH,

MeOSuc-His-Pro-Phe-His-Leu-[CF₂-Val]His-OH,

BOC-His-Pro-Phe-His-Leu[CF₂-Val]-Ile-His-OH,

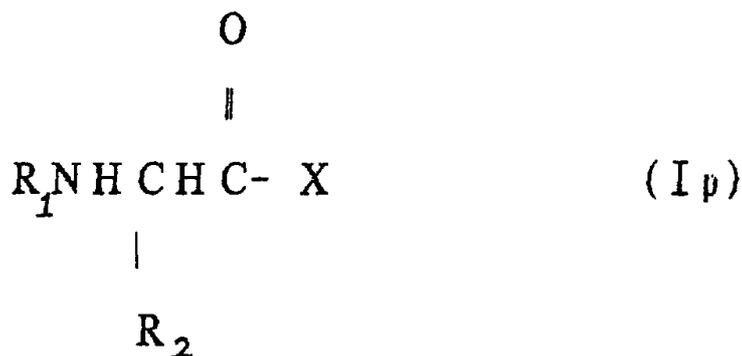
BOC-His-Pro-Phe-His-Leu-[CF₂-CO]-Ile-His-NH₂,

BOC-Pro-Phe-His-Leu[CF₂-Val]-Ile-His-NH₂.

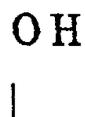
式(Io)的各个化合物能抑制血管紧张肽原酶,因此可作为抗高血压剂用于治疗高血压。为了应用,式(Io)的各化合物的酶抑制特性的效价

和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体应用的实际剂量范围当然要根据病人或被治疗动物病情的性质及其严重性，由主治医生决定。为能达到有实际疗效，要求一般使用剂量范围约为0.01-10 毫克/ 公斤/ 天。

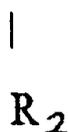
能用做胃蛋白酶抑制剂的式 I 各化合物用结构式 (I_p)表示：



附带条件是，连在 X 上的羰基部分可以以其化学还原形式存在，即



$\text{R}_1\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{X}$ ，其中 X 一般是 X_1 和 X_2 ，当 X 是 X_1 时，以



- CF_2H 、 CF_3 和 CONH_2 为好，当 X 是 X_2 时，则

R_4 选自 E、G 和 F 组，以 Gly 为好，

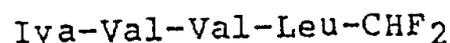
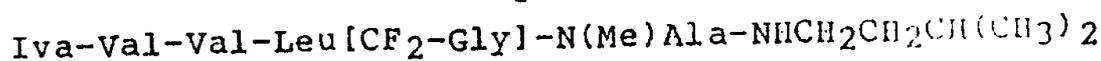
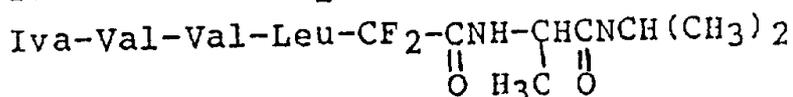
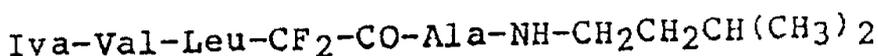
R_5 选自 E 和 F 组，以 Ala 为好，Y 是 $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或

$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，

R_1 是 $-\text{P}_2-\text{P}_3-\text{P}_4$ ，其中 P 选自 E 或 F 组；以 Val 为好， P_3 选自 E 或 F 组，

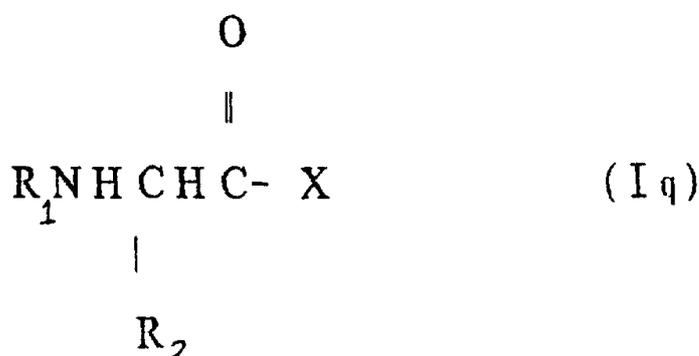
以 Val 为好，或者被削去， P_4 选自 K 组，最好是 Iva，

R_2 选自 E 和 F 组，以 Leu 为好。较好的化合物是：



式 (I_p) 的各化合物能抑制胃蛋白酶, 因此有抗溃疡效能, 可用于治疗和抑制溃疡。为了应用, 式 (I_p) 的各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体应用的实际剂量当然要根据病人或被治疗的动物病情的性质和其严重性由主治医生决定。为能产生实际治疗, 要求一般使用剂量范围约为 0.01-10 毫克/公斤/天。

能用做组织蛋白酶 D 的抑制剂的式 I 各化合物以结构式 (I_q) 表示:



其中 X 一般是 X₁ 或 X₂, 当 X 是 X₁ 时, 较好的基团是 -CO₂R₃ 或 -CF₃, 当 X 是 X₂ 时,

R₄ 选自 E 和 F 组, 以 Phe 为好,

R₅ 选自 E 和 F 组, 以 Ala 为好,

Y 是 -NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂ 或 -NHCH₂CH(CH₃)₂,

R₁ 一般是 -P₂-P₃-P₄, 其中 P₂ 选自 E 和 F 组, 以 Val 为好, P₃ 选自 E 和 F 组, 以 Val 为好, P₄ 选自 K 组, 以 CBZ 为好,

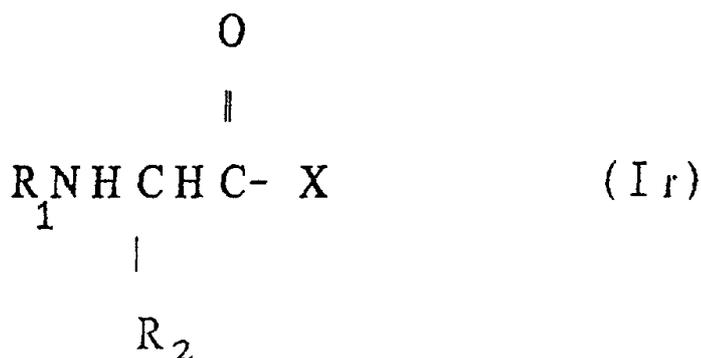
R₂ 选自 E 和 F 组, 以 Phe 为好。较好的化合物是:

CBZ-Val-Val-Phe-CF₂-CO-Ala-Iaa
 CBZ-Val-Val-Phe-CF₂H,
 CBZ-Val-Val-Phe-CF₃,
 CBZ-Val-Val-Phe[CF₂-Phe]Ala-NH(CH₂)₂CH(CH₃)₂,
 CBZ-Val-Val-Phe[CF₂-Phe]Ala-NHCH₂CH(CH₃)₂,

Iaa是异戊酸。

由于式 (Iq) 的各化合物是组织蛋白酶 D 的抑制剂，因此其用途和人的白细胞弹性蛋白酶抑制剂 (Ia) 的相同，也可以用做抗脱髓鞘剂，用以阻止和抑制对神经系统的破坏。为了应用，式 (Iq) 各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域人们熟知的标准生化技术很容易弄清楚。具体应用的实际剂量范围当然要根据病人或被治疗的动物病情的性质及其严重性由主治医生决定。为了获得实际疗效，要求一般使用剂量范围约为 0.01-10 毫克/公斤/天。

可用做血管紧张转化酶 (ACE) 的抑制剂的式 I 各化合物以结构式 (Ir) 表示：



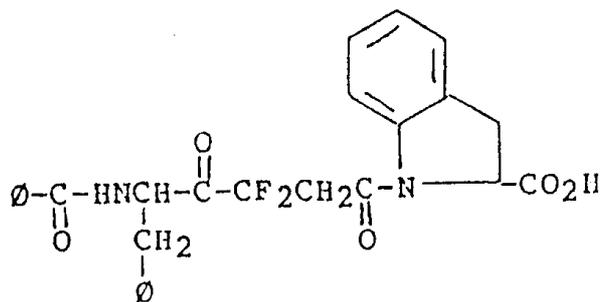
其中 X 只是 X₂，其中，

R₄ 选自 E 或 G 组，以 Gly 为好，

R₅ 选自 A、B、C、D、E、F 和 G 组，以 D 组为好，Y 是 OH，

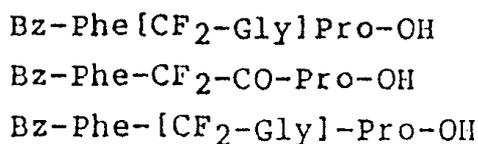
R₁ 选自 K 组，以 Bz 为好，

R₂ 选自 E、F 和 G 组，以 Phe 为好。较好的化合物如下：



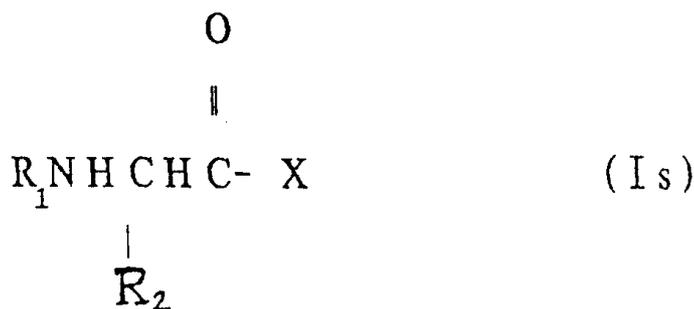
其中 ϕ 为苯基。这个比较好的化合物也可以表示为 Bz-Phe [CF₂-Gly] Ind-OH。

其它比较好的化合物有：



式 (I_r) 的各化合物能抑制 ACE，因此可作为抗高血压剂，用来治疗高血压。为了应用，或 (I_r) 的各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术是很容易弄清楚的。具体应用的实际剂量范围当然要根据病人或被治疗的动物病情的性质及其严重性由主治医生决定。为了获得实际疗效，要求一般使用剂量范围约为 0.01-10 毫克/公斤/天。

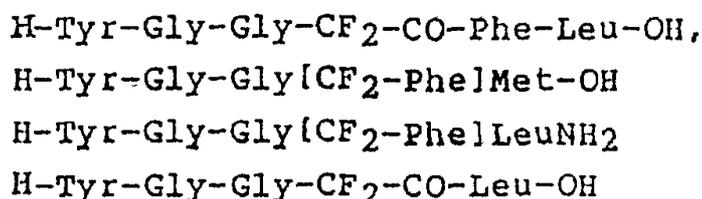
可用做脑啡肽酶的抑制剂的式 I 各化合物以结构式 (I_s) 表示：



其中 X 一般为 X_2 ，其中

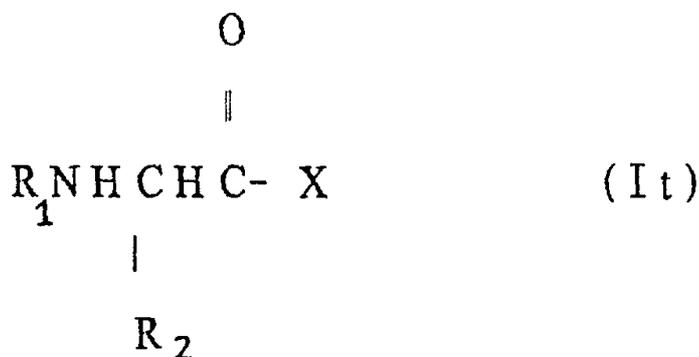
R_4 选自 E 或 F 组，以 Phe 为好，

R_5 选自 E 或 F 组或者是零（条件是当 R_5 为零时，Y 是 NH_2 ），以 Met 为好；Y 是 NH_2 或 OH；当 R_5 是 Met 或其它 α -氨基酸时，Y 最好是 OH； R_1 一般是 $-P_2-P_3$ ，其中 P 是 Gly， P_3 选自 F 组或者被削去，以 Tyr 为好， R_2 是 Gly。较好的化合物有：



式 (Is) 各化合物能抑制脑啡肽酶，因此可用做止痛药。为了应用，式 (Is) 各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数用本技术领域内人们熟知的标准生化技术是很容易弄清楚的。具体应用的实际剂量范围当然要根据病人或被治疗的动物病情性质及其严重性由主治医生决定。为能达到实际疗效，要求一般使用剂量分为约为 0.01-10 毫克/公斤/天。

可用做假单胞菌抑制剂的式 I 各化合物以结构式 (It) 表示：



其中 X 一般是 X_2 ，其中

R_4 选自 E 和 F 组，以 Ile 为好，

R_5 选自 E和 G组, 以 Ala为好, Y是 NH_2 ,

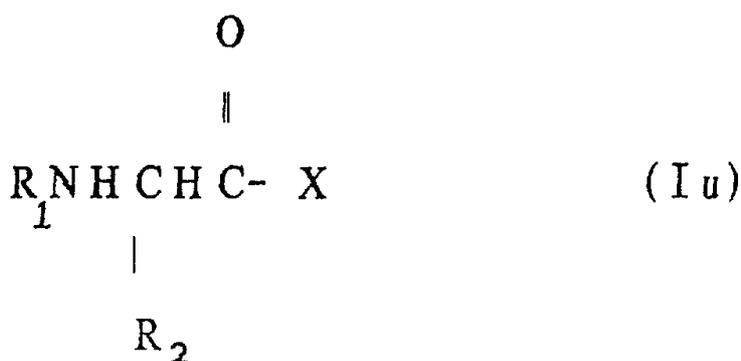
R_1 是- P_2 - P_3 , 其中 P_2 选自 E组, 以 Ala为好, P_3 选自 K组, 以 Me O Suc为好,

R_2 选自 E和 G组, 以 Ala为好。较好的化合物是:



式 (I t)各化合物能抑制假单胞菌弹性蛋白酶, 因此可用做尤其能抗由假单胞菌细菌引起的感染的抗菌剂。为了应用, 式 (I t)各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数, 应用本技术领域内人们熟知的标准生化技术是很容易弄清楚的。具体应用的实际剂量范围当然要根据病人或被治疗动物的病情性质及其严重性由主治医生决定。为能产生实际疗效, 要求一般使用剂量范围约为0.01-10 毫克/ 公斤/ 天。

可用做亮氨酸酶抑制剂的式 I 各化合物以式 (I u)表示:

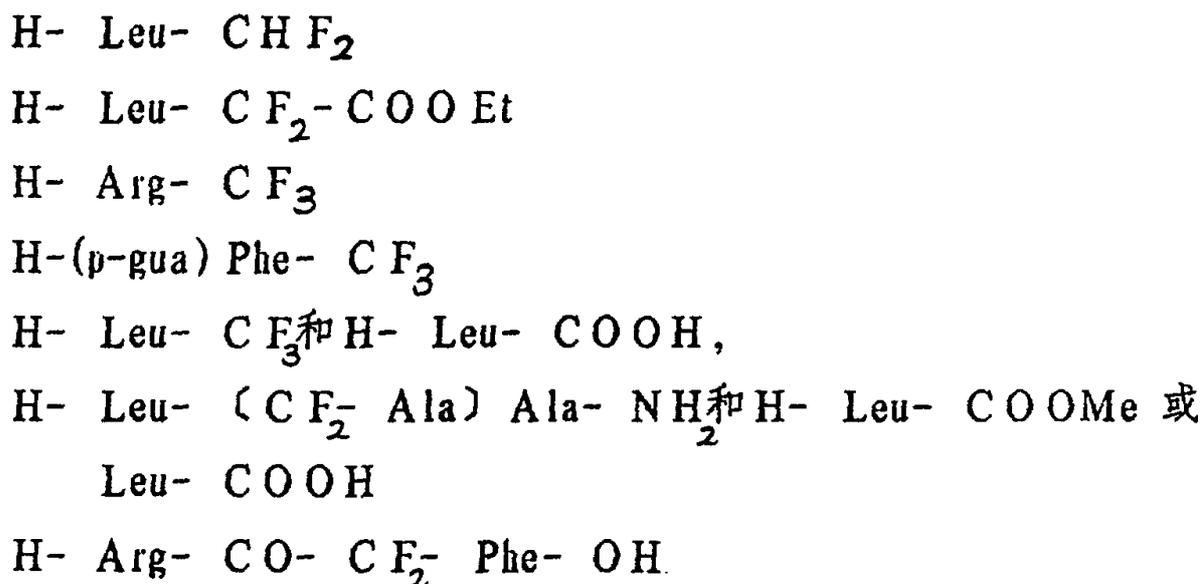


其中 X一般包括所有的 X_1 和 X_2 , 当 X是 X_1 时, 以 $CO R_2$ 或- CF_3 为好, 而当 X是 X_2 时,

R_4 和 R_5 各为除 K组外的任何组, 以 Ala和 E组为好, Y是 NH_2 ,

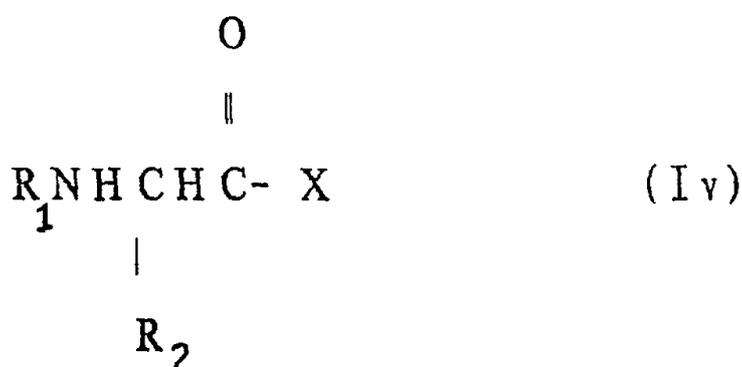
R_1 是氢,

R_2 选自 A、 B、 E、 F和 J组, 以 Phe、 Leu、 Glu和 Arg为好。较好的化合物是:



式 (Iu) 各化合物是亮氨酸酶的抑制剂，因此可以用做免疫刺激剂，用于和其它已知的抗癌药联合治疗。为了应用式 (Iu) 的各化合物的酶抑制特性的效价和其它生化参数，用本技术领域内人们熟知的标准生化技术是很容易弄清楚的。具体应用的实际剂量范围当然要根据病人或被治疗动物的病情性质及其严重性由主治医生决定。为能达到实际疗效，要求一般使用剂量约为 0.01-10 毫克/公斤/天。

用做各种激肽释放酶组织或血浆的抑制剂的式 I 各化合物以式 (IV) 表示：



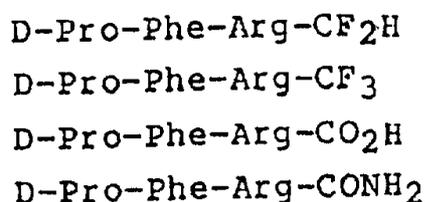
其中 X 是 X₁

R₂ 最好是 Arg 残基，

R₁ 是一个肽- P₂P₃，其中

P_2 选自 F 和 E 组，以 Phe 为好，

P_3 选自 C、E 或 F 组，其中的残基可以是 D- 或者 L- 构型。比较好的式 (Iv) 的化合物是：



式 (Iv) 各化合物是各种激肽释放酶、组织或血浆的抑制剂，因此抑制激肽形成。激肽，一般认为能引起伴随发炎及感染（例如细菌和病毒）而来的疼痛和血管渗透。这些化合物能抑制激肽的形成，故能用于减轻疼痛和发炎。另外，这些化合物可以用做男性避孕药物，因为它们能显著地干扰正常精子功能。在应用中，为能产生实际疗效，剂量范围约为 0.01-10 毫克/公斤/天。

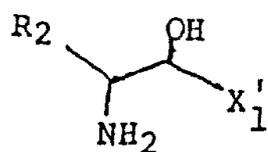
前面已经限定了包括在一般式式 I 内的以及包括在对应于 21 种酶中每一种的各个范围较窄的小组内的所有化合物的范围，可以制备这些化合物的方法将在下文中图解说明。

式 I 的化合物可用标准的化学反应制备，这些反应和已知可用于制备各种已知肽的反应类似。实际上，对于大部分化合物，一旦制得某种关键中间体 α - 氨基酸衍生物，只要采用肽化学领域中技术人员所熟知的标准方法，则很容易得到最终产物。为此，有关这些方法的最方便的参考书是 1985 年的由 M. Bodanszky 和 A. Bodansky 所著的“肽的合成实践”

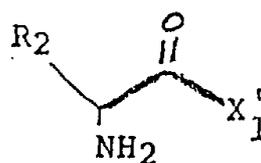
(The Practice of Peptide Synthesis)。在该书中，详细地讨论了对于单个氨基酸和氨基酸簇(groups of amino acids) 的保护基的选择应用和消除有影响的参数与方法，书中也有关于活化和连结方法及其他

特殊的方法的内容。然而，在应用这些肽化学方法之前必须首先制备某些关键中间体，这些中间体中含有活化了的亲电的酮的部分。这些关键中间体的制法如下所述。

对于 X_1 为 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ 的化合物，为应用标准肽连结方法所要求的关键中间体是式 III a-b 的化合物。



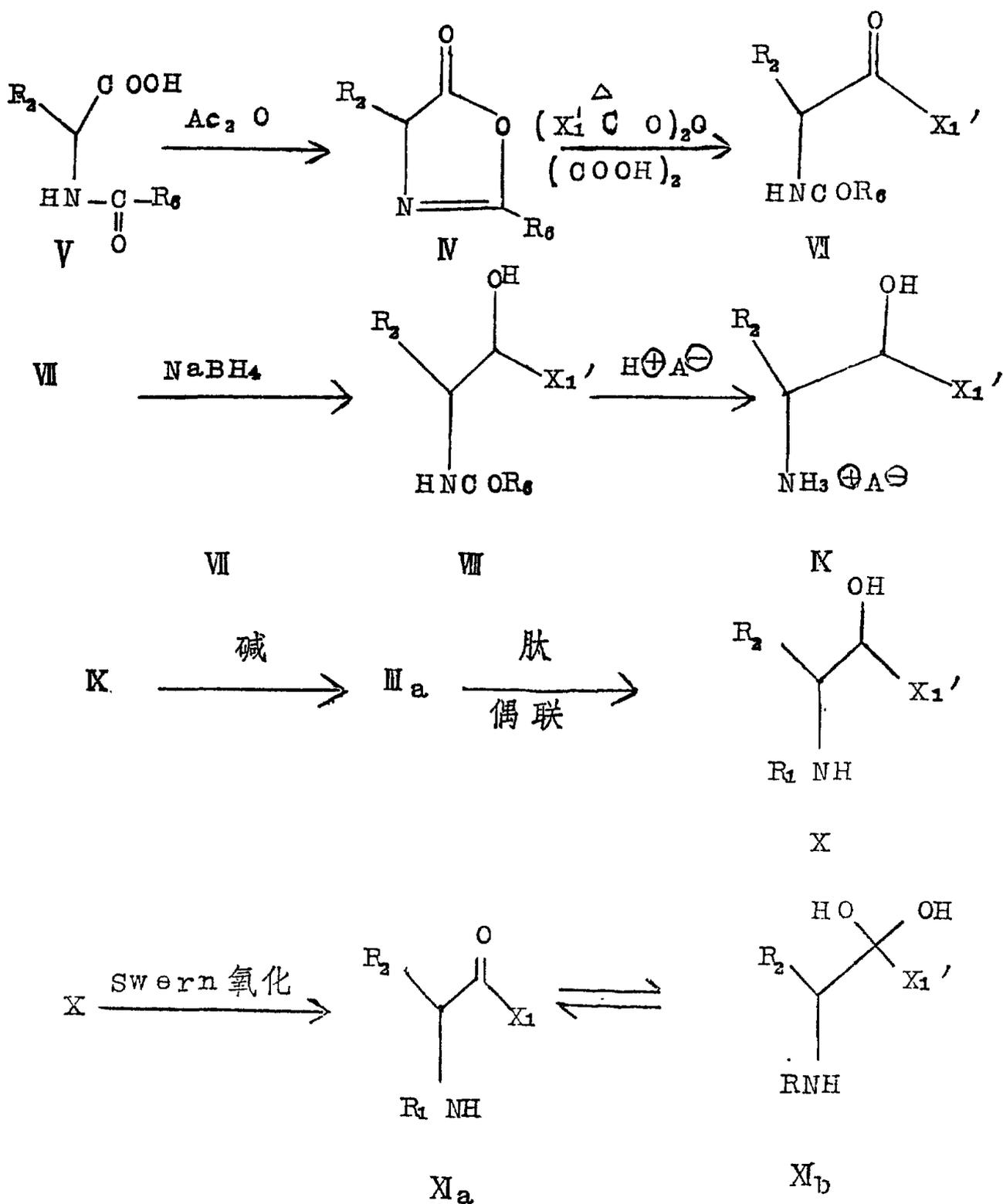
IIIa



IIIb

式中 X_1' 是 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ， R_2 的含义和前面式 I 中所规定的相同。与此相似，在下述从 A 至 D 的反应图解中，符号 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 Y 的含义和式 I 中规定的相同。若对这些符号的含义另作范围限制性的或其他方面的修改，则在原来的符号上另加上一撇，以特别标志之（如在 X_1' 中的）。这些化合物的制备和应用可用反应图解 A 描述。

反应图解 A



式中 R_6 是烷基、苯基或其它等效的基团， X'_1 是 $-CF_2H$ 或 $-CH_3$ 。

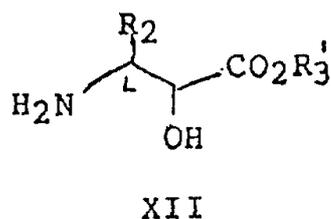
一般来说，取代的吡内脂 (VI) 是在标准反应条件下，即在酸酐存在下加热氨基酸的衍生物 (V)，而由 N-保护的氨基酸 (V) 生成的。由此产生的吡内脂 (VI) 与二或三氟乙酸的酸酐或其酰卤反应生成氟化中间体，该中间体 (分离或不分离) 用无水草酸处理得到 N-保护的氟代酮 (VII)，该酮可用化学方法还原为它的醇酰胺 VIII。这种醇酰胺 (VIII) 在标准的酸性条件下断裂开生成它的胺的酸盐 [例如其盐酸盐 (IX)]。中和以后，可用标准的肽化学方法使醇 (IIIa) 与 R 连结，生成化合物 (X)，(X) 经 Swern 氧化步骤生成所要求的产物 XIa 和 XIb (分别为酮和水合物)。也可以将醇 (IIIa) 氧化成酮 (IIIb)，(IIIb) 可依标准的肽化学法与 R_1 连结。当采用后一条路线时，氨基首先用叔丁氧羰基 (Boc) 保护基保护起来，羟基官能团经 Swern 氧化生成酮，然后将叔丁氧羰基保护基除去，再使得到的化合物 (IIIb) 与 R_1 相连结。

实现上述的反应可用标准的和众所周知的类似方法，例如，吡内脂 (VI) 可用化学方法把它转变成它的二或三氟衍生物 (即其 X'_1 衍生物) (VII)，方法是加热处理吡内脂和氟乙酸的酸酐或其酰卤诸反应物，反应温度约在 30° 至 $200^\circ C$ ，加热时间约为 1—24 小时 (尽管在很温和条件下，可以反应一个星期)，最好取等摩尔量的反应物反应。如果所用的反应物酸酐过量，则应在下一步开始前将过量的酸酐除去，并用无水草酸处理粗产品。用过量的硼氢化钠或任何其它适宜的还原剂 (如氟基硼氢钠) 将氟化酮还原为相应的醇。还原以后，使反应停止，在标准的酸性条件下，在水、醇或其它含羟基的溶剂中使酰胺分子断裂，并使溶液呈碱性并抽提，得相应的醇 (IIIa)。

当然，对每一个熟悉本领域的普通技术人员来讲，下述情况是显而易见的，即反应图解 A 的反应步骤的条件可能会影响侧链 R_2 ，因而须采取步骤保护对各种反应条件不适合的 R_2 部分。例如，属于 E 组的 R_2 部分通

常是适合的。与此类似，F、J和G组的 R_2 侧链基也是适合的。A组的基团需要保护。由于精氨酸可以认为是鸟氨酸的衍生物，故可先制备鸟氨酸衍生物，然后将其转化为精氨酸侧链，要不然精氨酸部分的胍基须保护起来。丝氨酸、苏氨酸和半胱氨酸的C组基团必须保护起来，最好用醚（如苄基醚）保护。在叶内脂形成之前最好将这些组的-OH和-SH官能团保护起来。 X_1' 是 $-CF_3$ ， R_2 是H的中间体(X)是已知的（*Journal of the American Chemical Society*, 70, 143 (1948)），从而 CF_2H 类似物可用类似的步骤制备，B组的 R_2 侧链的羧基部分也必须保护起来。选择适宜的保护基的要求，以及能满足适合性、有选择地除去保护基和其它对本领域的技术人员来说是显而易见的因素的反应条件，这些都是众所周知的，也是这一化学领域中的技术人员懂得的。

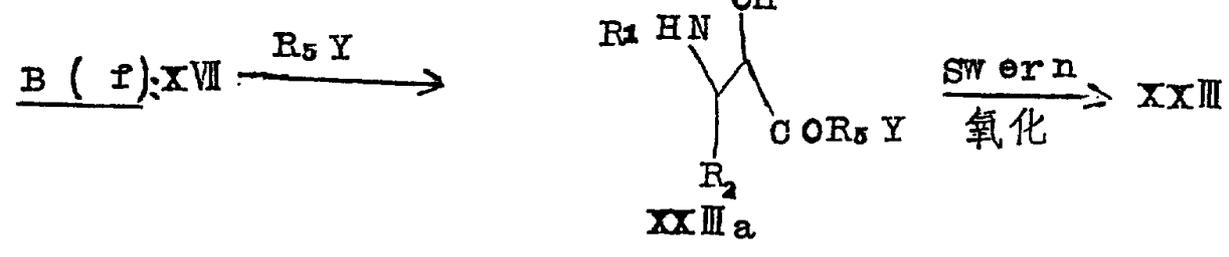
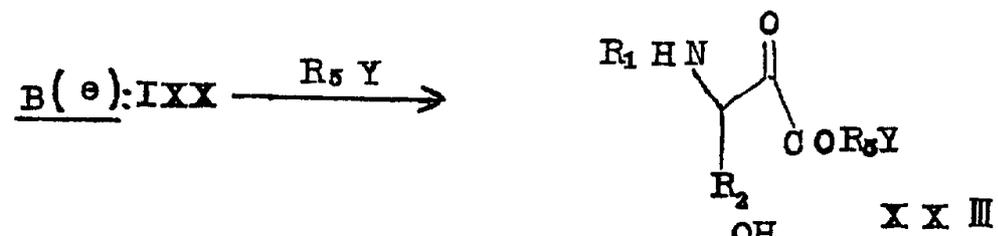
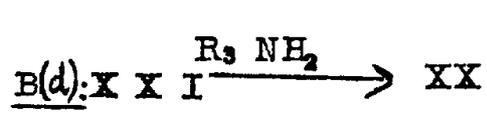
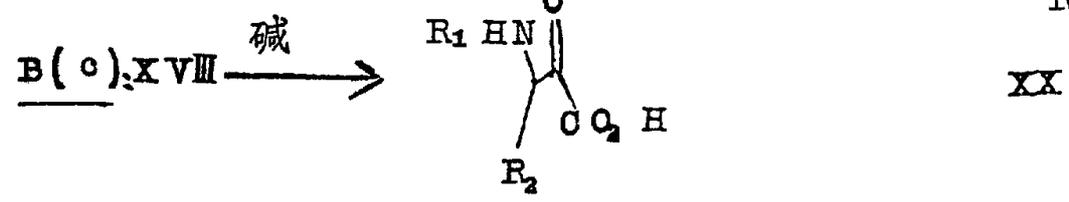
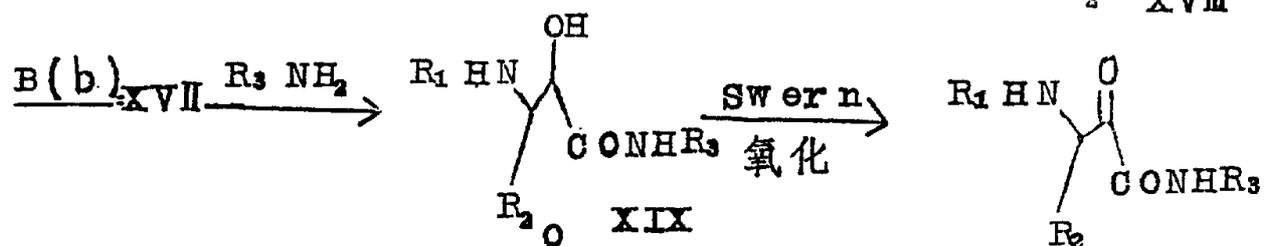
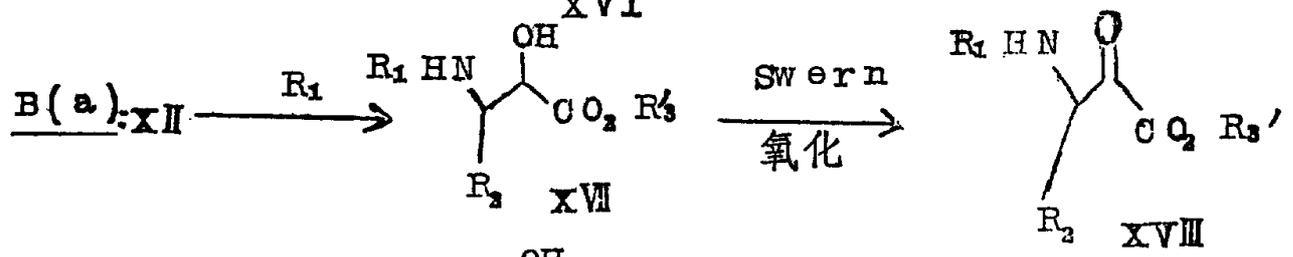
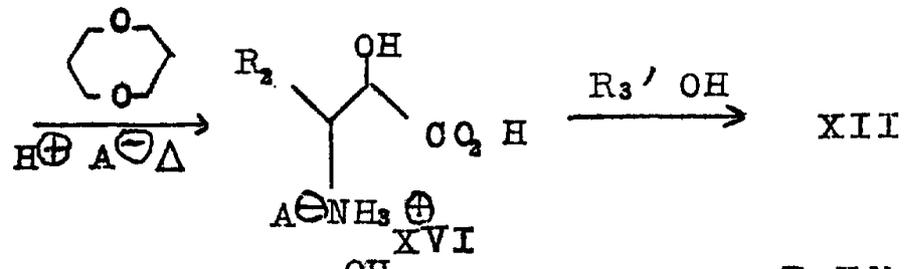
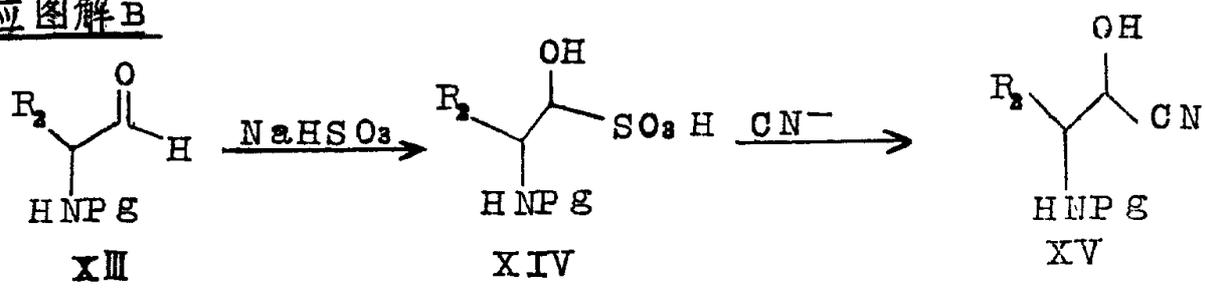
对于 X_1 分别是 CO_2R_3 、 CO_2NR_3 和 COR_5Y 的那些化合物，为应用标准的接肽方法所要求的关键中间体的分子式为：



式中的 R_3' 除了不再是氢以外，与前述 R_3 的含义相同。

这些化合物的制法和应用可用以下反应图解描述（注意，除非另有注释，一般情况下在N-取代的碳上有预期的立体化学性质）。

反应图解 B



图解中 A^{\ominus} 是所用酸的阴离子, R'_3 除了不是 H 以外与 R_3 的含义相同, P_g 是合适的氨基保护基, 在反应 (b) 的 XX 中 R^1 是 Rb_6C- , R'_5 不能没有。



化合物 X III 通常是已知的起始物质。一般, 这种化合物可通过用标准的酯化方法, (例如, 在醇存在下与 $SOCl_2$ 反应), 将适当的 L- 氨基酸转变为它的酯, 最好是其甲酯的方法来制备, 对该酯进行 N- 保护, 最好采用二碳酸二叔丁酯 (di-t-butyl dicarbonate) (Boc) 保护。将如此保护的 R_2 氨基酸用化学方法还原为所要求的氮被保护的氨基酸的醛的形式 (X III), 最好用二异丁基氢化铝 (Dibal) 作还原剂。以上所用的方法在本技术领域内都是熟知的技术。当然采用本技术领域内的其它熟知的技术, 用其它方法来制备同样的最终产物也很容易。

反应图解 B 中的反应步骤采用的也是标准的和熟知的方法。例如, 醛 (X III) 向相应氰醇的转化是这样实现的: 使 (X III) 与亚硫酸氢盐 (如 $NaHSO_3$) 反应, 得到亚硫酸氢盐的加成产物 X IV, 该产物与金属氰化物 (如 KCN) 处理, 得到相应的氰醇 (X V)。当然, 将醛转化为氰醇的衍生物 (X V) 也可采用其它易实现的方法。将氰醇在稀酸水溶剂和水溶性溶剂 [如醚 (最好是二氧六环)] 的混合物中加热, 可形成所要求的醇酸 (X V I), 为其非对映异物体的混合物。将这些化合物中和并用标准方法 (如离子交换树脂色谱技术) 纯化, 将得到的产物酯化, 生成要求的关键中间体 (X II)。

在实施 B (a) 步骤时, 按照标准的接肽方法, 使氨基酯 (X II) 与 R_1 部分相连结。应当注意的是, 所用的保护基 (若有保护基) 都是在 $CO_2R'_3$ 部位有选择地除去。连结好了的产物最好选用 Swern 氧化反应氧化, 使醇转化为相应的酮。如上所述, 这种酮能与其水合物平衡存在。

在实施 B (b) 步骤时, 酯 (X VII) 与胺基 (RNH_2) 反应得到酰胺

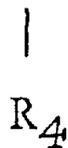
(XIX)。该酰胺可用 Swern 氧化的方法氧化成酮酰胺 (XX)。在这种情况下，也可以采用不同于 Swern 条件的反应条件（例如用重铬酸吡啶噻）。

在实施 B(c) 步骤时，酮酯 (XVIII) 与碱（例如，LiOH）反应得到相应的酮酸 (XXI)。但当 R_1 含有一个甲氧基丁二酰部分的终端时不能这样处理。在这种情况下须将 R_3 选择性地除去，例如， R_3 应是叔丁基或苄基，这些基团可分别在酸性和氢解条件下有选择性地除去。在实施 B(d) 步骤时，酮酸 (XXI) 可用标准的连结方法转变为酰胺。

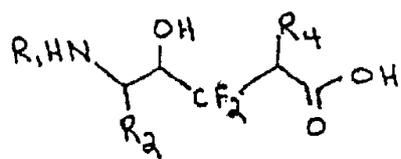
在实施步骤 B(e) 时，按照标准的方法酸可与 R_5Y 相连结，但要注意根据 R_5 和 Y 的含义中的不同基团进行保护和去保护。在反应 B(f) 中，酯 (XVII) 被转变为酰胺，该酰胺在 Swern 氧化条件下被氧化。

如上所述（讨论反应图解 A 之后），为得到图解 B 中所要求的中间体和最终反应产物的前述反应条件是可以实现的，但要注意 R_2 -侧链基团应是适合的。虽然 E、F 和 G 组基团一般是适合的，但某些 R_2 侧链的保护还是必需的。例如，组氨酸应予保护，同时，为了改进总收率，酪氨酸和色氨酸也应予以保护。这里同样，鸟氨酸的 δ 末端氨基须保护起来，也可以把鸟氨酸转变为精氨酸。胍基上也需要保护基。所有的氨基酸，例如半胱氨酸和苏氨酸等在其侧链上都有易反应的基团，最好保护起来。

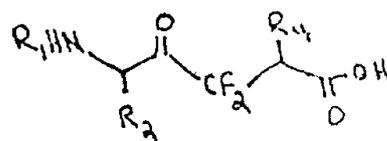
在制备 X 是 $C F_2 C H C O R_5$ 的化合物的过程中，中间体是下式的



一些化合物：



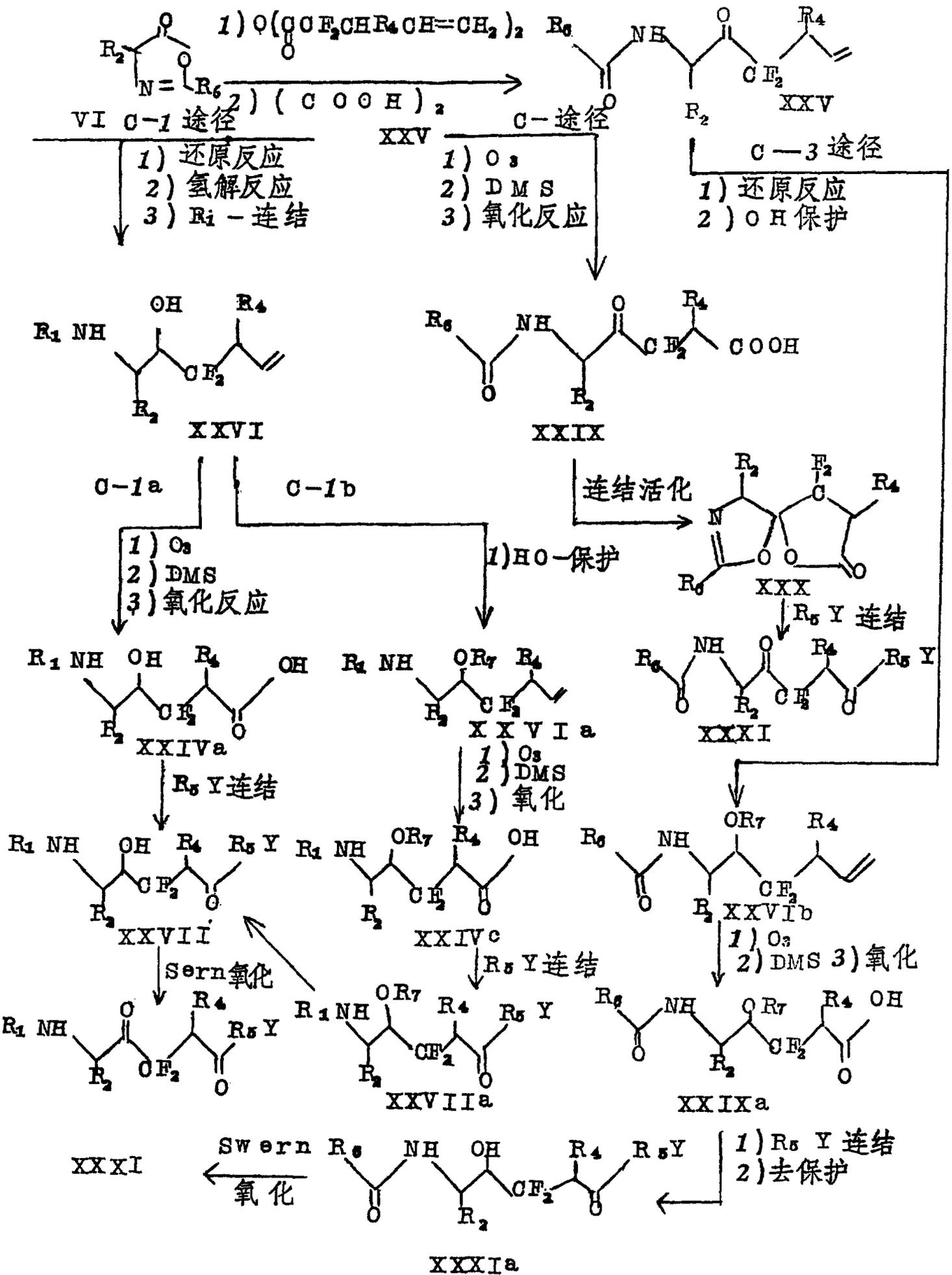
XXIVa



XXIVb

这些化合物可按反应图解 C 制备和应用。

反应图解 C



叶内脂(VI) 是按照反应图 A 制备的。除了叶内脂用不饱和氟代酸酐处理以外, 从 N 到 XXV 的各个步骤与图解 A 中的类似。产物用无水草酸处理, 生成化合物 XXV。应用这些中间体通过几个途径可以得到要求的产物。在途径(C-1) 中, 中间体要依次进行以下反应: a) 亲电子酮的化学还原; b) 与 R_1 部分连结之前用标准的方法使酰胺水解。用标准的肽化学连结法(已列出参考书) 连结以生成式 XXVI 化合物是很容易实现的。这些中间体也可以用另选途径得到, 即 C-1a 或 C-1b 途径。在 C-1a 途径中, 对中间体依次进行以下处理: a) 用标准的方法进行臭氧化, 生成相应的臭氧化物; b) 用二甲基硫醚处理, 把臭氧化物转变为醛的形式; c) 进行氧化(最好用 Jones 氧化法), 生成式 XXIVa 的化合物。这些化合物(XXIVa) 再依次进行以下的反应: a) R_5Y 连结; b) 用已述的标准方法进行 Swern 氧化反应。对于那些需要首先把羟基保护起来的情况, 可以采用途径 C1-b。这一途径主要是模仿 C1-a 途径, 所不同的是羟基官能团在臭氧化之前要保护起来, 羟基保护基(即 R_7) 在进行 Swern 氧化反应之前要除去。与所述反应适合的典型保护基均可以采用, 最好用甲氧乙氧甲基, 该保护基在进行 Swern 氧化之前用标准的方法(如用 $Zn Br_2$) 容易除去。

在途径 C-2 中, 中间体直接依次进行上述反应(臭氧化、用 DM S 处理和氧化), 生成式 XXIX 的化合物。在与 R_5Y 连结之前, 先将化合物(XXIX) 转变成式 XXX 的螺环内酯, 再用标准的方法连结和脱去保护基(如果需要的话), 生成所要求的化合物 XXXI。

途径 C-3 是途径 C-1b 的变异, 先将亲电子的酮还原为一羟基官能团, 再用一适当的保护基(如甲氧乙氧甲基) 保护羟基。所得的化合物 XXVI 再进行以下反应: a) 臭氧化, 用 DM S 处理, Jones 氧化; b) 与 R_5Y 连结和去保护反应; c) Swern 氧化(所有这些反应都依次上述相应反应步骤进行), 生成要求的式 XXXI 的化合物。

在为制备氟甲基吡内酯而需要使用二氟代酸酐的那些情况下，这种酸酐是用四氟乙烯 ($F_2C : CF_2$)，在碱 (如 NaH) 存在下与

$R_4CH=CHCH_2OH$ 反应制备的。所想要的中间体

$R_4CH=CHCH_2OCF_2CF_2H$ 用丁基锂处理，生成酸的氟化物

($FCF_2CHR_4CH=CH_2$)。该生成物可用标准的方法转化为它

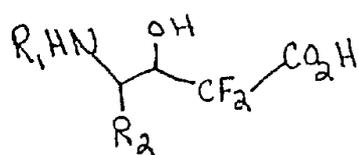
||

O

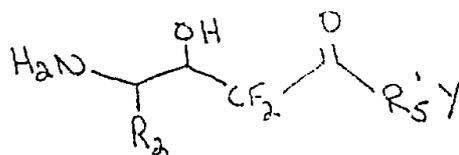
的酸酐。这里同样应该指出，很显然，共存性这个特征条件必须予以满足，以保证使有关基团能经得起与丁基锂的反应，因而当不适合与丁基锂反应时， R 部分必须保护起来。

对于 X 代表 $-CF_2C(=O)R_5Y$ 的化合物，用于制备带有此基团的式 I 化合物的

关键中间体的分子式应为：



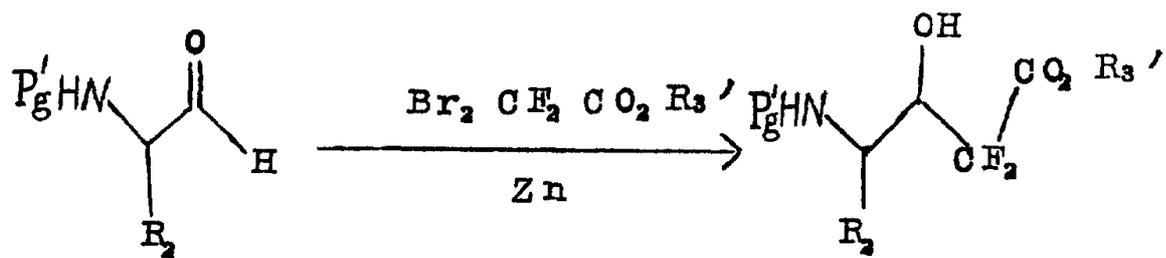
XXXII



XXXIII

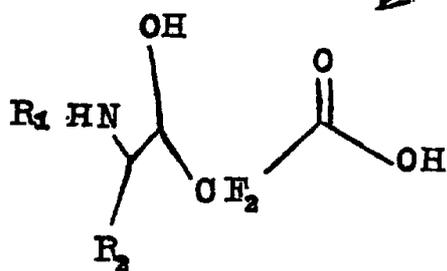
这些中间体的制备和应用由反应图解 D 描述。

反应图解 D

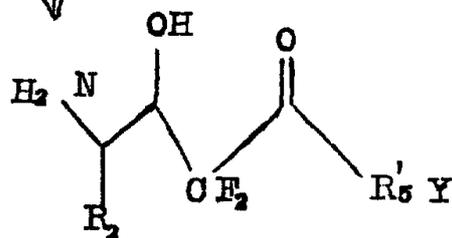


- 1) P'_g 解离
- 2) R₁ 连结
- 3) 去酯化作用

- 1) 去酯化作用
- 2) R'₅ Y 连结
- 3) P'_g 解离



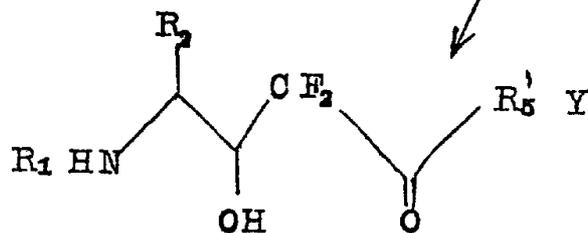
XXXII



XXXIII

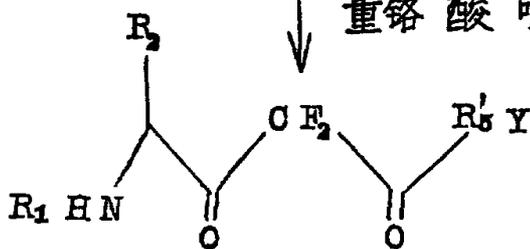
R'₅ Y 连结

R₁ 连结



XXXVI

Swern 氧化作用, 或
重铬酸吡啶鎓



XXXVII

其中 P'_g 是在各反应步骤中其稳定性适宜的保护基，该保护基在进行 R'_5Y 连结之后或在一开始将 XXX IV 烷基化后，可有选择地除去。

开始的一步是式 XXX IV 的 N- 保护的醛的烷基化反应，它是在锌存在下与适当的卤化物相作用进行的。此后，得到化合物 XXX V 之后的步骤依照相似方法进行，这些方法已在反应图解 A ~ C 中描述过了。

前已泛泛地叙述了制备本发明的化合物的方法，下面以一些具体的实例进一步说明这些标准方法和步骤，这些方法和步骤可用于制备本发明的酶抑制剂 (I)。

实例 1

N^1 -(2-羟基-3,3-二氟-1-异丁基-5-己烯基)- N^2 -异戊酰基缬氨酸酰胺

将 0.62 克二环己基碳二亚胺在 0°C 下，加入到 0.621 克 (3 毫摩尔) 6-氨基-4,4-二氟-8-甲基-1-壬烯-5-醇 (由相应的盐酸盐用 4 N 氢氧化钠水溶液处理，用乙醚提取得到) 和 0.603 克 (3 毫摩尔) N-异戊酰基缬氨酸的 30 毫升四氢呋喃溶液中。这个混合物在 25°C 搅拌 15 小时，过滤并将滤液浓缩成半固体，将这半固体溶于二氯甲烷中。有机层依次用 1 N 盐酸溶液、碳酸氢钾水溶液和盐水洗，用无水硫酸镁干燥，急骤蒸发得到一种固体，将该固体用色谱法 (二氧化硅，三氯甲烷 / 乙醚 (2 : 1)) 进一步纯化。将含有产物的各部分合并，急骤蒸发得到预期的产物。比移值 (R_f) 0.15 (三氯甲烷 / 乙醚) (2 : 1)。

实例 2

3-苯乙酰基氨基-1,1,1-三氟-2-丙醇

在 0°C ，氮气流中，向 1.3 克 3-氨基-1,1,1-三氟-2-丙醇盐酸盐和 1.62 克三乙胺在 26 毫升四氢呋喃的混合物中滴加 1.27 克苯乙酰基氯在 5 毫升四氢呋喃中的溶液。反应混合物可以温热至 25°C ，然后搅拌 1 小时。此混合物用二氯甲烷稀释。用水、0.1 N 盐酸溶液 (两次) 及盐水洗。用无

水硫酸镁干燥后，急骤蒸发除去溶剂后，残余物(1.8克)用二氯甲烷重结晶，得到1.4克产物，熔点96℃。

实例3

N^1 -(2-羟基-3,3,3-三氟-1-异丙基)- N^2 -苯甲氧基羰基脯氨酸酰胺向1.1克N-苯甲氧基羰基脯氨酸TDO-酯(参见Hollitzer, Seewald和Steglichm *Ang. Int. Edit.* 1976, Vol. 15, 444)和0.42克3-氨基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-戊醇盐酸盐在50毫升二氯甲烷内的混合物中，滴加0.40克三乙胺。在25℃搅拌14小时后，加入硫酸氢钾水溶液，分出有机层，用碳酸氢钾水溶液、水及盐水(两次)洗。用无水硫酸镁干燥后，将溶剂急骤蒸发得到0.54克固体残余物，将该固体残余物用乙醚重结晶，得到0.24克分析纯的预期酰胺；熔点99℃。

实例4

3-叔丁氧羰基氨基-1,1,1-三氟-5-甲基-2-己醇

将0.5克3-氨基-1,1,1-三氟-5-甲基-2-己醇盐酸盐、0.5克二叔丁基二碳酸酯和0.45克碳酸氢钾在1.6毫升水/二氧六环(1:1)的混合物中，在室温搅拌14小时。加入 Et_2O/H_2O ，有机层用硫酸氢钠的水溶液、水及盐溶液洗后，用无水硫酸镁干燥，随后通过急骤蒸发除去溶剂，得到0.55克预期的叔丁氧羰基衍生物，比移值(Rf)(0.44乙醚/戊烷(1:1))。

实例5

3-苯乙酰氨基-1,1,1-三氟-2-丙醇

将1.03克二甲亚砷在1毫升二氯甲烷的溶液，在-55℃下，加到0.84克草酰氯在5毫升二氯甲烷的溶液中。在-55℃下，混合5分钟后加入1.0克3-苯乙酰氨基-1,1,1-三氟-2-丙醇在5毫升二氯甲烷和0.2毫升二甲亚砷中的溶液。此混合物在-55℃搅拌15分钟，随后加入三乙胺调节pH到7.0。此混合物可以温热到25℃，再用二氯甲烷稀释，先用水再

用1 N盐酸溶液洗。有机层用无水硫酸镁干燥后，急骤蒸发得到酰胺酮，产物进一步用色谱法纯化(二氧化硅，三氯甲烷/乙醚(2:1))。比移值(Rf)0.29。含有产物的各部分合并后，减压蒸去溶剂得预期产物，为一种酮及其水合物的混合物。

实例6

3-叔丁氧羰基氨基-1,1,1-三氟-5-甲基-2-己醇

除了用3-叔丁氧羰基氨基-1,1,1-三氟-5-甲基-2-己酮代替苯乙酰基氨基-1,1,1-三氟-2-醇外，上述指定的产物可用实例5的操作步骤制备。

实例7

N^1 -(2-氧代-3,3-二氟-1-异丁基-5-己烯基)- N^2 -异戊酰基缬氨酸酰胺

将0.17毫升二甲亚砜在2.5毫升的二氯甲烷的溶液加入到冷却到-55℃的0.1毫升的草酰氯在2.5毫升二氯甲烷的溶液中。在-55℃搅拌5分钟后，加入0.295克 N^1 -(2-羟基-3,3-二氟异丁基-5-己烯基)- N^2 -异戊酰基缬氨酸酰胺在2毫升二氯甲烷和0.4毫升二甲亚砜中的混合物。此混合物在-55℃下搅拌15分钟，随后加入三乙胺(约0.5毫升)调节溶液的pH到8。此混合物可以温热到室温，然后在用二氯甲烷稀释，再用水洗，随后用1 N盐酸溶液洗。有机层用无水硫酸镁干燥，随后急骤蒸发，得到0.270克预期的酮，比移值(Rf)0.3(三氯甲烷/乙醚(2:1))。

实例8

5-苯甲酰氨基-3,3-二氟-4-氧代-6-苯基己酸

2-苯甲酰氨基-4,4-二氟-7-苯基-6-庚烯-3-酮(1.72克，5毫摩尔)的二氯甲烷(200毫升)溶液在-78℃下用臭氧处理12分钟(约6毫摩尔的臭氧)。加入二甲基硫醚(2毫升，0.033毫摩尔)，溶液温热至室

温，除去溶剂(20 毫米汞柱，30℃和0.05毫米汞柱，30℃)后得一浅颜色的油，其中含有游离的醛，按照H- NMR约有70% (CHO相对于2 CH₂)。

将该油在7.5 毫升丙酮中的溶液与 Jones- 溶液(7.5毫升，1 M的三氧化铬/ 硫酸)反应一夜。分出有机层，水相用乙酸乙酯(4×10毫升)提取，合并的有机层用盐水洗，用无水硫酸镁干燥，急骤蒸发得到1.7 克粗酸。

实例9

N-(2-氧代-3,3- 二氟-1- 异丁基-5- 羧基戊基)-N- 异戊酰基缬酰胺

上述产物可用N-(2-氧代-3,3- 二氟-1- 异丁基-5- 己烯基)-N- 异戊酰基缬酰胺按实例8 的步骤制备。

实例10

6,6-二氟-2- 苯基-4- 苯甲基-3- 吡-1,9- 二氧螺-(4,4)- 壬-2- 烯-8- 酮

将5-苯甲酰氨基-3,3- 二氟-4- 氧代-6- 苯基己酸(1.37 克，3.8 毫摩尔)在10毫升四氢呋喃中的溶液，在氮气流中冷却到0℃，缓慢地加入吡啶(0.32 毫升，327 毫克，4.1 毫摩尔)中。在0℃下搅拌10分钟后，将此溶液进一步冷却到-10℃，加入草酰氯(0.35 毫升，508 毫克，4 毫摩尔)。产生气体，混合物温热至0℃，再缓慢加入吡啶(0.32 毫升，327 毫克，4.1 毫摩尔)。此混合物温热到40℃，保护30分钟以上直到气体不再产生。加入乙酸乙酯(60 毫升)和水(5毫升)，分出有机层，依次用0.1 N盐酸溶液、碳酸氢钠水溶液和水洗(每次5 毫升，洗两次)。用无水硫酸镁干燥后，除去溶剂(20 毫米汞柱，40℃)得到1.1 克黄色油状粗内酯衍生物，加入己烷该粗品能结晶，重结晶(乙酸乙酯/ 己烷)后得到830 毫克纯的无色酯衍生物，熔点145℃。

实例11

N-(5-苯甲酰氨基-3,3-二氟-4-二氧代-6-苯己基)-S-吲哚因-2-羧酸苯甲酯

将吲哚因-2-羧酸苯基甲基酯盐酸盐(1.16克, 0.4毫摩尔)在乙醚和水(各5毫升)的混合物中用固体碳酸钠处理并搅拌10分钟。分出有机相,水层用乙醚提取(2×20毫升)。合并有机层,用无水硫酸镁干燥,急骤蒸发(先20毫米汞柱, 30℃; 而后0.05毫米汞柱, 30℃)。将油状残余物(960毫克)溶解在3毫升的氯仿中。

将1毫升上述溶液(大约320毫克, 1.26毫摩尔的吲哚因羧酸苯甲酯)加到6,6-二氟-2-苯基-4-苯基甲酯-3-吡-1,9-二氧螺-(4,4)-壬-2-烯-8-酮(365毫克, 1.06毫摩尔)溶解在1毫升氯仿的溶液中,在40℃搅拌40小时,将溶剂蒸发(20毫米汞柱, 30℃)得到油状残余物,此油状物用色谱法纯化(硅胶10克, 230~400目,洗脱剂:戊烷/乙酸乙酯(20:3))。合并含有产物的各部分,减压除去溶剂,得到500毫克预期的油状物。

实例12

N-(5-苯甲酰氨基-3,3-二氟-4-二氧代-苯己基)-(S)-吲哚因-2-羧酸

将N-(5-苯甲酰氨基-3,3-二氟-4-二氧代-6-苯己基)-S-脯氨酸苯基甲基酯(苜酯)(500毫克, 0.84毫摩尔)和100毫克在异丙醇(30毫升)中的披钷木炭的混合物在常压下、在25℃氢解12小时。将上述混合物过滤,滤液急骤蒸发得到350毫克(82%)预期的无色油状酸。

实例13

2,2-二氟-4-戊烯酸酐

将氢氧化钠(1.76克, 0.04摩尔)的水(100毫升)溶液加到硝酸银(7.14克, 0.042毫摩尔,在100毫升水中)的水溶液中制备氧化银的悬

浮液。轻轻地倒出上清液，残余物用水(3×100 毫升)洗后，加入100 毫升水。在强力搅拌下将2,2-二氟-4-戊烯酸(5.44 克, 0.04摩尔)的水(100毫升)溶液加入到上述的悬浮液中。10分钟后过滤上述混合物，浓缩滤液(10 毫米汞柱, 30℃)得到固体残余物。经用五氧化二磷干燥(0.05 毫米汞柱, 50℃, 24小时)得到8.4 克(87%)的2,2-二氟-4-戊烯酸银盐，为白色无定形的粉末。将7.3 克(0.03摩尔)该银盐悬浮在50毫升二氯甲烷中，在氮气流中搅拌冷却到0℃，然后缓慢地加入1.9 克(1.3毫升, 0.015 摩尔)的草酰氯，移去冷却浴，反应混合物可温热到室温。加热到40℃反应30分钟完成反应。再冷却到室温，轻轻倾出上清液，残留物用二氯甲烷(2×50毫升)洗。合并有机层，在常压下蒸去溶剂，得到油状残余物，然后用蒸馏法提纯，得到2.85克很易吸潮的2,2-二氟-4-戊烯酸酐，沸点78-80℃/20 毫米汞柱。

实例14

2-苯甲酰氨基-1-苯基-4,4-二氟-6-庚烯基-3-酮

将2,2-二氟-4-戊烯酸酐(2.80 克, 0.011 摩尔)和2-苯基-4-苯基甲基-5(4H)-噁唑烷酮(2.60 克, 0.0104摩尔)的混合物在氮气流中、在60℃(油浴温度)搅拌20小时，得到一个亮红色的溶液。然后将反应混合物蒸发(0.05 毫米汞柱, 40℃)，得到一种高粘度的油。将无水草酸加到此油中并且加热(油浴温度为110-120℃)15分钟。猛烈的气体逸出停止后，将此油冷却到25℃，然后将它溶解在40毫升乙酸乙酯和10毫升水的混合物中。分出有机层，用碳酸氢钠水溶液洗三次，再用盐水洗，用无水硫酸镁干燥，急骤蒸发(20 毫米汞柱, 30℃)，得到红色油状残余物(2.4克)。用色谱法进一步纯化(硅胶50克, 230-240 目, 戊烷/乙酸乙酯)，比移值(R_f)0.6。含有产物的各部分合并后，蒸发得到2.2 克固体，将此固体重结晶(乙酸乙酯/戊烷)，得到2.04克无色针状的2-苯甲酰氨基-1-苯基-4,4-二氟-6-庚烯基-3-酮(59%)，熔点98℃。

实例15

6-苯甲酰氨基-4,4-二氯-8-甲基-1-壬烯-5-酮

上述产物以2-苯基-4-异丁基-5(4H)噁唑酮为原料，用和前面的实例相同的步骤制备(产率73%，为油状物)。

实例16

N-(3,3,3-三氟-2-氧代-1-(苯甲基)丙基)苯甲酰胺

将2.51克(0.01摩尔)的2-苯基-4-苯甲基-5(4H)噁唑酮和2.52克(0.012摩尔)的三氟乙酸酐在氮气流中，35-40℃(油浴温度)搅拌24小时。冷却到室温，过量的三氟乙酸酐和形成的酸经急骤蒸发(0.01毫米汞柱，30-50℃)。加入1.35克(0.015摩尔)新升华(0.01毫米汞柱，80-100℃)的无水草酸，混合物在110-120℃(油浴温度)加热搅拌，气体停止逸出(10-15分钟)后，将混合物冷却至室温，与乙酸乙酯和水(10/1)的混合物一起搅拌1-2分钟。分出有机层用碳酸氢钠溶液及盐水洗(每种洗三次，每次20毫升)。用无水硫酸镁干燥后急骤蒸发(20毫米汞柱及0.01毫米汞柱/30℃)得到固体，此固体用乙酸乙酯/己烷重结晶，得2.02克(63%)的预期的无色三氟甲基酮及其水合物的混合物粉末，熔点163℃。

实例17

N-[3,3-二氟-2-氧代-1-(苯甲基)丙基]苯甲酰胺

上述产物除用二氟乙酸酐代替三氟乙酸酐外，可用上面操作步骤制备，产率50%。熔点136℃。

实例18

N-[3,3,3-三氟-2-氧代-(4-硝基苯甲基)丙基]苯甲酰胺

上述产物除用2-苯基-4-(4-硝基苯基-5(4H)噁唑酮代替2-苯基-4-苯甲基-5(4H)噁唑酮与其水合物的混合物外，可用前述(实例16)的步骤制备，产率为55%。熔点175℃。

实例19

N- [2-(4-氨基亚氨基甲氨基苯基) -1- 三氟乙酰乙基] 苯甲酰胺
盐酸盐

1.77克(0.0054 摩尔) 的 N- 苯甲酰基-(4-胍基) 苯基丙氨酸悬浮在 10毫升(1.438克/0.07 摩尔) 的三氟乙酸酐中, 在40℃(油浴温度) 搅拌 20小时。将此清亮的溶液急骤蒸发(0.01 摩尔汞柱, 40℃), 按对合成 N- [3,3,3- 三氟-2- 氧代-1-(苯甲基) 丙基] 苯甲酰胺所描述的方法用无水草酸处理, 得到1.2 克(53%) 的预期的无色三氟甲基酮及其水合物混合物粉末。熔点96℃。

实例20

N- [3,3,3- 三氟-2- 氧代-1-(2-甲乙基) 丙基] 苯甲酰胺

上述产物除用2-苯基-4-(2-甲乙基) -5(4H) 噁唑酮代替2-苯基-4-苯甲基-5(4H) 噁唑酮外, 可用实例16中的步骤制备, 产率为23%。熔点 94℃。

实例21

N- [3,3,3- 三氟-2- 氧代-1- [(4- 苯甲氧基酰胺)] 丁基丙基] 苯甲酰胺

上述产物(为一油状物) 除用2-苯基-4-(4-苯甲氧基酰胺) 丁基-5(4H) 噁唑酮外, 可用实例16中的步骤制备, 产率56%。

实例22

N-(1-三氟乙酰基-3- 甲基丁基) 苯甲酰胺

上述产物(为一油状物) 除用2-苯基-4- 异丁基-5(4H) 噁唑酮代替 2-苯基-4- 苯甲基-5(4H) 噁唑酮外, 可用实例16中的步骤制备, 产率 33%。

实例23

N-(3,3,3- 三氟-2- 氧代- 丙基) 苯甲酰胺

将7.5克马尿酸和17.4毫升三氟乙酸酐在60毫升无水丙酮中的溶液，在25℃，氮气流中搅拌16小时，得到一种红色沉淀，将此沉淀过滤分离。红色固体在50毫升水中回流1小时，得到一种溶液。此溶液用乙酸乙酯提取。有机层用无水硫酸镁干燥，急骤蒸发得到粗产物，用苯重结晶得到4.15克分析纯的产物，熔点105℃（分解）。

实例24

3-苯甲酰氨基-1,1,1-三氟-2-丙醇

将10克(0.263摩尔)四氢硼钠在100毫升水中的溶液加到14.8克(59.4毫摩尔)N-3,3,3-三氟-2-氧代-丙基)苯甲酰胺在100毫升水的溶液中。在25℃搅拌2小时后，此溶液用浓盐酸酸化(pH1)，用加入粒状氢氧化钠碱化(pH10)，用乙酸乙酯(3×500毫升)提取。用无水硫酸镁干燥后，有机层急骤蒸发得到11克无色固体，经用三氯甲烷重结晶，得到10.0克(72%的纯的三氟甲基醇，熔点156℃。

实例25

6-苯甲酰氨基-4,4-二氟-8-甲基-1-壬烯-5-醇

上述化合物用实例24的方法由6-苯甲酰基氨基-4,4-二氟-8-甲基-1-壬烯-5-酮制备。醇用色谱法纯化(硅胶，洗脱剂：乙酸乙酯/己烷(1/5))，熔点110℃。

实例26

3-苯甲酰氨基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-戊醇

上述产物可由N-(3,3,3-三氟-2-氧代-1-(1-甲乙基)苯甲酰胺，用实例24步骤制备，产率77%，熔点150℃。

实例27

3-苯甲酰基氨基-1,1,1-三氟-5-甲基-2-己醇

上述产物可以N-(1-三氟乙酰基-3-甲丁基)苯甲酰胺为原料，用实例24步骤制备，产率80%。

实例28

3-氨基-1,1,1-三氟-2-丙醇盐酸盐

将3克(12.9毫摩尔)3-苯甲酰氨基-1,1,1-三氟-2-丙醇在26毫升水、26毫升浓盐酸和26毫升乙醇中的混合物回流20小时，然后减压浓缩。残余物溶在水中，用乙醚提取。然后将水层浓缩，得固体残余物，用异丙醇/乙醚重结晶，得1.37克氟代的氨基醇盐酸盐。

实例29

3-氨基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-戊醇盐酸盐

上述产物由3-苯甲酰氨基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-戊醇，按实例28的步骤制备，产率75%，比移值(R_f) 0.37(乙酸乙酯/三乙胺(20:1))。

实例30

3-氨基-1,1,1-三氟-5-甲基-2-己醇盐酸盐

上述产物由相应的3-苯甲酰氨基衍生物按实例28的步骤制备，熔点283℃，比移值(R_f) 0.78(乙醇/氢氧化铵(70/30))。

实例31

6-氨基-4,4-二氟-8-甲基-1-壬烯-5-醇盐酸盐

上述产物可由相应的6-氨基甲酰基衍生物用实例28的步骤制备，产率89%。

实例32

4-N-叔丁氧羰基氨基-2,2-二氟-3-羟基-6-甲基庚酸乙酯

将0.618克(3毫摩尔)溴代二氟乙酸乙酯的无水四氢呋喃(1毫升)的溶液加入到0.196克活化锌绒在3毫升无水四氢呋喃的回流的悬浮液中。反应开始后加入0.5克(2.32毫摩尔)N-叔丁氧羰基亮氨酸溶液。此混合物温和地回流1小时。加入10毫升乙酸乙酯、盐水和1 M硫酸氢钾使反应物冷却。用无水硫酸镁干燥，有机层经蒸发后，用层色谱法(硅胶，10%

乙酸乙酯/环己烷)提纯,得到0.210克,比移值(Rf)0.65(乙酸乙酯/环己烷(1:1))。

实例33

4-N-叔丁氧羰基氨基-2,2-二氟-3-羟基-6-甲基庚酸

将0.0285克(0.68毫摩尔)的氢氧化锂在2毫升水中的溶液,在0℃下加到0.210克(0.62毫摩尔)的4-N-叔丁氧氨基-2,2-二氟-3-羟基-6-甲基庚酸乙酯在5毫升1,2-二甲氧基乙烷的混合物中,温度可以缓慢地升到室温。此混合物在室温下搅拌过夜。混合物用水(10毫升)冲稀,用醚(10毫升)提取。水层用0.1 N盐酸溶液酸化到pH大约为2,用2×10毫升乙醚提取,合并有机层,用盐水洗,用无水硫酸镁干燥,过滤并在真空下除去溶剂,得到预期的酸,用乙醚/戊烷重结晶。

实例34

4-N-叔丁氧羰基氨基-2,2-二氟-3-羟基-N-(异戊氨基羰基)-6-甲基庚酰胺

将0.101克(1毫摩尔)三乙胺在0℃下,加入到0.194克(1毫摩尔)的丙氨酸异戊基酰胺盐酸盐在二氯甲烷(或二甲基甲酰胺)(5毫升)的混合物中。加入4-N-叔丁氧羰基氨基-2,2-二氟-3-羟基-6-甲基庚酸(0.311克)和1-羟基苯并三唑(0.202克),随后加入0.206克,1毫摩尔的二环己基碳二亚胺(DCC)在二氯甲烷(5毫升)的溶液。此反应混合物缓慢温热至室温,在室温下搅拌12小时。过滤除去二环己基脲,滤液在减压下蒸发。将残留物溶于乙酸乙酯中,依次用冷的1 N盐酸溶液、1 N氢氧化钠溶液洗,用无水硫酸镁干燥。此酰胺用柱色谱法(硅胶,乙酸乙酯/环己烷;(1:1))纯化,比移值(Rf)0.22(乙酸乙酯/环己烷,(1:1))。

实例35

4-氨基-2,2-二氟-3-羟基-N-(异戊基氨基羰基)-6-甲基庚酰胺盐酸盐

4-N-叔丁氧羰基氨基-2,2-二氟-3-羟基-N-(1-异戊氨基羰乙基)-6-甲基庚酰胺(0.457克)溶解在5毫升4 N盐酸乙醚溶液中,在室温搅拌14小时,减压除去过量的试剂后,固体残留物在乙醚中研磨成固体。将此固体在真空下干燥8小时,比移值(Rf)0.63(醋酸/丁醇/水=2:6:2)。

实例36

4-[(2-N-异戊酰氨基-3-甲基-1-氧代丁烯基)氨基] 2,2-二氟-3-羟基-N-(1-异戊基氨基羰乙基)-6-甲基庚酰胺

将0.034克(0.33毫摩尔)的N-甲基吗啉在室温加入到0.130克(0.33毫摩尔)的4-氨基-2,2-二氟-3-羟基-N-(1-异戊基氨基羰乙基)-6-甲基庚酰胺盐酸化物在10毫升的四氢呋喃溶液中。10分钟后将此混合物冷却到0℃,然后加入0.103克(0.50毫摩尔)DCC的四氢呋喃(1毫升)溶液。随后再加入0.100克(0.50毫摩尔)N-异戊酰基缬氨酸。继续搅拌15小时,在此反应期间反应温度可升至室温。滤出沉淀,并用四氢呋喃冲洗沉淀。溶剂在真空下蒸发,残余物以色谱法(硅胶,甲醇/三氯甲烷2:98)纯化,得到0.06克预期的酰胺。比移值:0.45(甲醇/三氯甲烷8:92)。

实例37

4-[(2-N-异戊酰氨基-3-甲基-1-氧代丁烯基)氨基] 2,2-二氟-N-(1-异戊基氨基羰乙基)-6-甲基3-氧代庚酰胺

将0.214克(0.40毫摩尔)的4-[(2-N-异戊酰氨基-3-甲基-1-氧代丁烯基)氨基] 2,2-二氟-3-羟基-N-(1-异戊基氨基羰乙基)-6-甲基庚酰胺的二氯甲烷(4毫升)溶液加入到重铬酸吡啶盐(0.228克)和3A分子筛(0.336克)及含有20微升冰乙酸的悬浮液中。在室温下继续搅拌15小时。加入硅酸镁载体(0.200克),继续搅拌0.25小时,将此混合物过滤。除去溶剂,用色谱法提纯(硅胶,乙酸乙酯/丙酮7:3)得到预期的

酮。比移值：0.3（乙酸乙酯/氯仿1：1）。

实例38

4-N-叔丁氧羰基氨基-2,2-二氟-6-甲基-3-氧代庚酸乙酯

标题化合物可从乙醇按实例32的操作步骤制备。产率65%。此酮用色谱法（硅胶，乙酸乙酯/环己烷1：9）纯化。

实例39

4-氨基-2,2-二氟-6-甲基-3-氧代庚酸乙酯盐酸化物

实例38中的酮的叔丁氧羰基保护基用和实例35中所述的同样的方法除去。熔点：127-128 °C（分解）。

实例40

3-酮-2-甲基-4,4,4-三氟丁酸乙酯

将氢化钠（7.05克50%的在油中的分散体，0.15摩尔）用25毫升二甲氧基乙烷洗三次以除去油，然后悬浮在220毫升二甲氧基乙烷中，在氢气流中用冰浴冷却。将3-酮-4,4,4-三氟丁酸乙酯（25.77克，0.14摩尔）在25毫升二甲氧基乙烷中的溶液从滴液漏斗中滴加到搅拌着的上述悬浮液中。加完后移去冷却浴，反应混合物搅拌30多分钟后不再产生氢气。用注射器加入甲基碘（43.0毫升，0.70摩尔），将反应混合物回流过夜。反应混合物冷却至室温，转移到装有饱和氯化铵、盐水、水（比例为1：1：1）的分液漏斗中。分层后，水层用100毫升乙醚提取。合并有机层，用盐水洗乙醚层，用无水MgSO₄干燥后过滤。在常压下用维氏分馏柱蒸去溶剂。留下的残余物为3-酮-2-甲基-4,4,4-三氟丁酸乙酯。比移值：（乙酸乙酯/己烷，20：80）。

实例41

3-羟基-2-甲基-4,4,4-三氟丁酸乙酯

在冰浴冷却、搅拌下，将硼氢化钠（1.0克，0.25摩尔）分次加入到3-酮-2-甲基-4,4,4-三氟丁酸乙酯在250毫升无水乙醇的溶液中。移去冷

却浴，室温下搅拌30分钟。加入丙酮(5毫升)使过量的硼氢化钠消耗掉。用维氏分馏柱常压下蒸去溶剂。残余物用200毫升二氯甲烷稀释，倒入装有75毫升饱和氯化铵溶液：盐：水为1：1：1的分液漏斗中。分层后，水相用二氯甲烷(3×25毫升)提取。合并有机层与二氯甲烷提取液用无水硫酸镁干燥，过滤，常压下蒸馏除去溶剂。残余物用维氏分馏柱减压(20毫米汞柱)分馏得到3-羟基-2-甲基-4,4,4-三氟丁酸乙酯，沸点78-84℃，20毫米汞柱。

实例42

3-羟基-2-甲基-4,4,4-三氟丁酰胺

将无水氨气在几分钟内通入用冰浴冷却的3-羟基-2-甲基-4,4,4-三氟丁酸乙酯(11.4克，51.0毫摩尔)在85毫升甲醇的溶液中。反应瓶用隔膜密封后在室温搅拌反应6天。此混合物用旋转蒸发器浓缩后，残余物用真空泵减压蒸去沸点低于25℃/0.05毫米汞柱的一切成分，留在瓶底的是三氟丁酰胺(5.8克，33.9毫摩尔)。

实例43

3-羟基-4,4,4-三氟-2-丁胺盐酸盐

将溴(2.7毫升，5.14毫摩尔)加入到用冰浴冷却的粒状氢氧化钾(85%粒状物，15.4克，0.23摩尔)溶于45毫升水的溶液中。几分钟后将在冰浴上冷却过的3-羟基-2-甲基-4,4,4-三氟丁酰胺(8.0克，46.8毫摩尔)在45毫升水中的溶液加入到上面的反应液中。反应液在冰浴上搅拌反应20分钟，然后在室温搅拌30分钟。最后反应液在蒸汽浴上加热30分钟。反应混合物冷却到室温倒入分液漏斗中，用二氯甲烷(3×50毫升)提取。然后将水层用饱和氯化钠饱和，再用两份二氯甲烷(25毫升)提取。合并的有机提取液用无水硫酸镁干燥，过滤，溶剂在室温下用旋转蒸发器除去。用无水乙醚(250毫升)溶解残留物后将无水氯化氢气体通入上述反应混合物中。有无色沉淀形成后将这悬浮液用冰浴冷却，滤出沉淀，然后用丙酮-

乙醚重结晶，得到3-羟基-4,4,4-三氟-2-丁基胺盐酸盐，比移值(R_f) 0.25(氢氧化铵/甲醇/二氯甲烷, 2:10:88)。

实例44

L-丙氨酸甲酯盐酸盐

将L-丙氨酸(25.0克, 0.28摩尔)悬浮在125毫升甲醇中, 用冰-甲醇浴冷却此悬浮液, 向这悬浮液中滴加氯化亚砷(21.0毫升, 0.29摩尔), 滴加速度以维持反应液内温在5℃或更低为宜。加完后移去冷浴, 反应混合物热至45℃维持2小时。将反应混合物过滤, 除去少量黄色固体, 滤液用旋转蒸发器浓缩。将50毫升四氢呋喃加入到所得的油中, 此混合物用旋转蒸发器蒸发至干。残留物在高真空下处理得到一不纯的无色固体。将固体加入300毫升乙醚中, 将这悬浮液在蒸汽浴上溶解。冷却, 过滤得到L-丙氨酸甲酯盐酸盐(37.2克, 0.26摩尔)。

实例45

叔丁氧羰基-L-丙氨酸甲酯

在氩气流中、搅拌下, 将三乙胺(10.0毫升, 71.6毫摩尔)加入到L-丙氨酸甲酯盐酸盐(10.0克, 71.6毫摩尔)在220毫升二氯甲烷的悬浮液中, 15分钟滴入二叔丁基二碳酸酯(15.3克, 70.2毫摩尔)在二氯甲烷中的溶液, 加完后, 将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物转移到装有50毫升水的分液漏斗中, 分层分离, 有机层用0.5 N盐酸溶液(2×50毫升)和盐溶液(50毫升)洗, 再将有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 大部分溶剂用旋转蒸发器蒸发, 最后微量的溶剂在真空下除去。得到叔丁氧羰基-L-丙氨酸甲酯(14.7克, 70.2毫摩尔)。

实例46

叔丁氧羰基-L-丙氨酸

叔丁氧羰基-L-丙氨酸甲酯(5.0克, 24.6毫摩尔)溶解在干燥的甲苯(150毫升)中, 在氩气流中用干冰丙酮浴冷却。将预先在干冰-丙酮浴

中冷却过的二异丁基氢化铝(1.0M的己烷溶液, 61.5毫升, 61.5毫摩尔)用一注射针筒加入到强烈搅拌下的上述溶液中。6分钟后小心地用甲醇(4毫升)停止反应, 将混合物温热到室温。将反应混合物转移到装有250毫升乙醚和200毫升冰冷的0.25 N盐酸溶液的分液漏斗中, 分层分离, 有机层用0.25 N盐酸溶液(3×80毫升)和盐溶液(50毫升)洗。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 在室温下用旋转蒸发器浓缩, 残余物用己烷-30%乙酸乙酯层析得到叔丁氧羰基-L-丙氨酸。此化合物也可用 Synthesis 1983, 676 页中描述的方法制备。

实例47

(3 S)-3-氨基-2-羟基丁酸

将在冰浴上冷却过的1.5克, 14.4毫摩尔的亚硫酸氢钠在10毫升水中的溶液加入到叔丁氧羰基-L-丙氨酸(2.5克, 14.4毫摩尔)在30毫升冰冷的水悬浮液中。所得的悬浮液在冰浴温度下搅拌过夜。将200毫升乙酸乙酯加入到上述的溶液中, 然后再加入氰化钾(0.9克, 14.4毫摩尔)的10毫升水溶液。反应混合物在室温搅拌4小时随后转移到分液漏斗中分层分离。有机层用水(2×100毫升)和盐水洗, 最好用无水硫酸镁干燥, 过滤, 用旋转蒸发器浓缩。将该氰醇溶解于50毫升二氧六环中, 加入50毫升浓盐酸。反应混合物回流过夜, 然后冷却到室温。将反应混合物转移至装有100毫升乙醚的分液漏斗中, 分层分离。水层用100毫升乙醚再提取, 然后用旋转蒸发器蒸发至干。所得残余物溶解在30毫升水中, 用氢氧化铵调节pH接近7。该溶液经 Bioraed AG50W-X8 H 离子树脂柱, 用2 N氢氧化铵溶液洗脱, 合并相应的部分, 蒸发得到(3 S)-3-氨基-2-羟基丁酸粗品, 然后将它用水-丙酮重结晶, 得到预期的无色固体产物(1.05克, 8.8毫摩尔)。

实例48

(3 S)-3-氨基-2-羟基丁酸甲酯

将无水氯化氢气体通入25毫升甲醇和1克, 8.4毫摩尔(3 S)-3-氨基-2-羟基丁酸的悬浮液中, 直至形成溶液。然后反应液用冰浴冷却, 再用氯化氢气体饱和。除去冰浴, 反应液在室温搅拌3.5小时。在室温下, 用旋转蒸发器蒸除溶剂, 得到的残余物溶于25毫升甲醇, 冰浴冷却, 通氯化氢气体使之饱和。反应液加热至室温, 经旋转蒸发器蒸除溶剂, 得一油状物。在油状物中加入15毫升的三乙胺, 随后再加入溶解胶质固体所需要的最低限量(约15毫升)甲醇, 溶液冰浴冷却, 将75毫升的乙醚边搅拌边分批添加到溶液中去。滤掉三乙胺盐酸盐沉淀, 蒸除溶剂, 得到(3 S)-3-氨基-2-羟基丁酸甲酯。

实例49

叔丁氧羰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯

将1.95克(0.10摩尔)叔丁氧羰基-L-丙氨酸溶于90毫升干燥的四氢呋喃中, 在氩气流中, 将此溶液加入到装有搅拌器和内插温度计的烧瓶中。溶液冷却至-15℃, 加入11.4毫升(0.10摩尔)的N-甲基吗啉, 随后再加入13.4毫升(0.10摩尔)的氯甲酸异丁酯, 控制滴加速度使内部反应温度维持在-10℃到-15℃范围。滴加完毕放置5分钟后, 将25.2克(0.10摩尔)的L-脯氨酸苄酯盐酸盐和11.4毫升(0.10摩尔)的N-甲基吗啉溶于90毫升氯仿的溶液滴加到上述反应液中, 并保持内部反应温度在-10℃到-15℃。滴加完后, 反应混合液缓慢加热至室温, 并在室温搅拌过夜。用旋转蒸发器蒸除溶剂, 残余物用500毫升乙酸乙酯/0.2N, 100毫升盐酸稀释, 倾入分液漏斗。分出的水层用150毫升乙酸乙酯提取。合并有机层, 依次用0.2N盐酸(2×100毫升)、水(100毫升)、饱和的碳酸氢钠溶液(2×100毫升)洗, 再用100毫升洗一次, 最后用100毫升盐水洗。有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 用旋转蒸发器浓缩。用乙酸乙酯-己烷作洗脱液进行色谱分离, 得到叔丁氧羰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯, 比移值(Rf): 0.15(乙酸乙酯/己烷-30:70)。

实例50

L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯盐酸盐

31.6克(83.94毫摩尔)的叔丁氧羰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯溶于400毫升乙酸乙酯。在冰浴冷却下,将氯化氢气体通入上述溶液,经15分钟后停止通气体,折除冰浴,在室温下搅拌1.5小时。用旋转蒸发器浓缩,残余物在真空保干器里用氢氧化钾干燥过夜,得到25.5克(85.5毫摩尔)的L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯盐酸盐。

实例51

叔丁氧羰基-L-丙氨酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯

将13.0克(41.6毫摩尔)的L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯盐酸盐,在氩气流中,加入到装有搅拌器的烧瓶中,溶于650毫升二氯甲烷中。4.8毫升(43.6毫摩尔)的N-甲基吗啉注入到溶液中,5分钟后,加入7.9克、41.6毫摩尔的叔丁氧羰基-L-丙氨酸,随后再加入11.8克(47.8毫摩尔)的1-乙氧羰基-2-乙基-1,2-二氢喹啉。得到的溶液在室温搅拌过夜。反应混合物倾入含有300毫升水的分液漏斗中。分层后的水层用200毫升氯仿提取,合并有机层,依次用0.5 N盐酸($\times 200$ 毫升)、水(2×200 毫升)、饱和碳酸氢钠溶液(2×200 毫升)和200毫升盐水洗。有机层用硫酸镁干燥,过滤,用旋转蒸发器浓缩,用乙醚-己烷稀释残余物,得到粗产品叔丁氧羰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯,用乙酸乙酯-己烷重结晶,得到15.1克纯产品,熔点124-126 $^{\circ}\text{C}$ 。

实例52

L-丙氨酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯盐酸盐

25.5克(57.0毫摩尔)的叔丁氧羰基-L-丙氨酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯溶于650毫升乙酸乙酯。在冰浴冷却下,将氯化氢气体通入上述溶液中,15分钟后,停止通气。除去冰浴,溶液在室温搅拌1.5

小时。反应混合物在回旋蒸发器上浓缩，将所得到的胶质固体溶于二氯甲烷-己烷中，蒸除溶剂，得到21.01克(54.7毫摩尔)的-L-丙氨酰氨-L-脯氨酸苄酯盐酸盐，在真空保干器里，用氢氧化钾干燥过夜。

实例53

甲氧基丁二酰基-L-丙氨酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯

19.2克(50毫摩尔)的L-丙氨酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯盐酸盐、6.6克(50毫摩尔)的丁二酸单甲酯和16.9克带结晶水的1-羟基苯并三唑溶于125毫升N,N-二甲基甲酰胺。在氩气保护及冰浴冷却下，将5.5毫升(50.0毫摩尔)的N-甲基吗啉加入到上述溶液中去。5分钟后，加入11.9克(57.5毫摩尔)的N,N'-二环己基碳二亚胺，折除冰浴，反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物过滤，滤液倾入含有750毫升氯仿/250毫升0.5 N盐酸的分液漏斗中，分出的水层用200毫升氯仿提取，合并有机层，提取液依次用0.5 N盐酸(2×250毫升)、水(2×250毫升)、饱和碳酸氢钠溶液(2×250毫升)和250毫升盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层，过滤，用旋转蒸发器蒸除溶剂，最后抽真空除去微量溶剂，残余物用丙酮/乙酸乙酯作洗脱剂进行色谱分离，得到的粗品Me O Suc-L-丙氨酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯，用乙酸乙酯重结晶，得到纯产品，熔点124 °C-127 °C。

实例54

Me O Suc-L-丙氨酰基-L-脯氨酸

775毫升叔丁醇加入到克满氩气的帕尔烧瓶中，内装4克10%的钯活性炭催化剂，然后加入13.0克(28.2毫摩尔)的Me O Suc-L-丙氨酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸苄酯。混合物在30磅氢气压下，振荡过夜，温度控制在30 °C-40 °C范围内。混合物通过硅藻土过滤，滤液经旋转蒸发器浓缩。残余物以氯仿-己烷共沸除去最后的微量叔丁醇，高真空干燥，得到10.4克(28.0毫摩尔)的Me O Suc-L-丙氨酰基-L-丙氨酰基-

L- 脯氨酸。

实例55

乙酰基- L- 脯氨酰基- L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸苄酯

在氩气流保护下，将3.05克(19.41毫摩尔) Ac- L- 脯氨酸和100毫升干燥的四氢呋喃加到装有搅拌器和内插温度计的烧瓶中，将溶液冷却至-15℃，加入2.13毫升、19.41毫摩尔的N- 甲基吗啉，随后再加入2.51毫升、19.41毫摩尔的氯甲酸异丁酯，控制滴加速度，保持内部反应温度在-10℃~-15℃范围内。滴加完毕后，放置5分钟，然后将溶于70毫升氯仿的6.08克(19.41毫摩尔)的L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸苄酯盐酸盐溶液加入到反应液中，随后加入第二份2.13毫升(19.41毫摩尔)的N- 甲基吗啉，控制滴加速度，保持内部反应温度在-10℃至-15℃范围内。反应混合物缓慢加热至室温，在室温搅拌2.5小时。用旋转蒸发器浓缩反应液，最后将少量的残余物用500毫升氯仿稀释，倾入分液漏斗，用0.2 N盐酸(3×200毫升)和5%碳酸氢钠(200毫升)洗。用硫酸镁干燥有机层，过滤，用旋转蒸发器浓缩，用二氯甲烷- 甲醇作洗脱剂进行色谱分离，得到Ac - L- 脯氨酰基- L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸苄酯；Rf : 0.5(甲醇 / 二氯甲烷— 7 : 93)

实例56

乙酰基- L- 脯氨酰基- L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸

1.0克(2.41毫摩尔)的Ac - L- 脯氨酰基- L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸苄酯溶于100毫升绝对乙醇中，将此溶液加入到充满氩气的烧瓶中，内装450毫克10%钯活性炭，混合物在室温、40磅氢气压下，振荡过夜，混合物通过硅藻土过滤，滤液经旋转蒸发器浓缩而得到粗产品Ac - L- 脯氨酰基- L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸，然后从四氢呋喃- 甲醇- 乙醚中结晶出，得到0.57克纯产品，产率为73%。

实例57

1,1,1-三氯-3-[(N- 乙酰脯氨酰基) 丙氨酰脯氨酰氨基] -2-丁醇

在氩气保护下，将1.17克(3.61 毫摩尔)的Ac - L- 脯氨酰基- L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸和55毫升干燥的乙腈加入到装有搅拌器和内插温度计的烧瓶中，此悬浮液冷至-15 °C，加入0.40毫升，3.61毫摩尔的N- 甲基吗啉，随后加入0.47毫升(3.61 毫摩尔)的氯甲酸异丁酯，控制滴加速度，保持内部反应温度在-10 °C至- 15°C范围内。滴加完毕后，放置10分钟，将溶于25毫升氯仿的0.65克(3.61 毫摩尔)的3-羟基-4,4,4- 三氯- 2-丁胺盐酸盐和0.40毫升(3.61 毫摩尔)的N- 甲基吗啉混合物加入到上述反应液中，控制滴加速度，保持内部反应温度在-10 °C至-15 °C范围内，反应混合物缓慢加热至室温，在室温下搅拌4 小时，反应混合物在旋转蒸发器上蒸发，得一油状残余物，将其溶于65毫升水中，用17克混合的层状树脂处理(J. T. Baker- ANGM I- 615)，15分钟后，过滤混合物，滤液在旋转蒸发器上蒸发，用二氯甲烷-10 % 甲醇作洗脱剂进行色谱分离，得到0.37克产品，产率23% 。

实例58

1,1,1-三氯-3-[(N- 乙酰脯氨酰基) 丙氨酰脯氨酰氨基] -2,2-丁二醇

将72(毫升)(0.83 毫摩尔)草酰氯溶于1 毫升二氯甲烷中。在氩气流保护和干冰- 丙酮浴冷却下，将0.12毫升(1.65 毫摩尔)的二甲基亚砷边搅拌边加入到上述溶液中。5 分钟后，再加入溶于1.5 毫升二氯甲烷的0.25克(0.55 毫摩尔)的实例57的化合物的溶液，反应混合物搅拌15分钟，然后加入0.50毫升(3.58 毫摩尔)的乙胺，反应液加热至室温需30分钟。将反应混合物直接加入硅胶柱，用二氯甲烷- 甲醇作洗脱剂。得到含油的固体，用乙醚- 己烷研磨，过滤后得到50毫克(0.11 毫摩尔)的产品。

实例59

3-[(N-乙酰脯氨酰基)丙氨酰脯氨酰氨基] -2-羟基丁酸甲酯

在氩气流保护下，将0.65克(2.00毫摩尔)的Ac-L-脯氨酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酸和20毫升干燥的乙腈加入装有搅拌器和内插温度计的烧瓶中，悬浮液冷至-15℃，加入0.22毫升，2.00毫摩尔的N-甲基吗啉，随后再加入0.26毫升，2.00毫摩尔的氯甲酸异丁酯，控制滴加速度以保持内部反应温度在-10℃至-15℃范围内。10分钟后，将2.5毫升氯仿和0.53克(4.00毫摩尔)的(3S)-3-氨基-2-羟基丁酸甲酯的溶液加入上述反应液中，控制滴加速度以保持内部反应温度在-10℃至-15℃范围内。反应混合物缓慢加热至室温，并在室温搅拌3小时。反应混合物在旋转蒸发器上蒸发，残余物溶于20毫升水中，用11克混合的层状树脂处理(J. T. Baker-ANGM I-615)。15分钟后，过滤混合物，滤液在旋转蒸发器上蒸发，用二氯甲烷-甲醇作洗脱剂进行色谱分离，得到0.32克产品，产率36%。

实例60

3-[(N-乙酰脯氨酰基)丙氨酰脯氨酰氨基] -2,2-二羟基丁酸甲酯

0.12毫升(1.43毫摩尔)的草酰氯溶于1.5毫升二氯甲烷中。在氩气流保护和干冰-丙酮浴冷却下，将溶于1.5毫升二氯甲烷的0.20毫升(2.86毫摩尔)的二甲基亚砷溶液边搅拌边滴加到上述溶液中。5分钟后，加入1.5毫升二氯甲烷和0.32克(0.72毫摩尔)的实例59的产品，混合物搅拌25分钟。加入0.50毫升(3.58毫摩尔)的三乙胺，反应混合物加热至室温。将其直接装入硅胶柱，用二氯甲烷-甲醇作洗脱剂。在旋转蒸发器上蒸发，除去适当的馏分，将3毫升水加入到残余物中，经蒸发得到上述指定的产物。

实例61

(N-乙酰脯氨酰基)丙氨酰脯氨酰氨基)-2,2-二羟基丁酸

0.10 (0.23 毫摩尔) 的实例60产物溶于4 毫升水中, 在冰浴冷却下, 将0.50毫升(0.50毫摩尔) 的1 N氢氧化锂的水溶液加入到上述溶液中去, 1 小时后, 反应混合物的 pH值用1 N盐酸从4.5 调到5.0 , 反应物在旋转蒸发器上蒸发, 残余物用二氯甲烷-甲醇作洗脱剂进行色谱分离。蒸除适当的馏分, 将2 毫升水加到残余物中, 经蒸发得到65毫克产品, 产率64%。

实例62

叔丁氧羰基- L- 丙氨酰基- L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸

将300 毫升叔丁醇和1.8 克(4.0毫摩尔) 的叔丁氧羰基 - L- 丙氨酰基- L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸苄酯加入到充满氩气的帕尔烧瓶中, 内装0.74克10% 钯- 活性炭。此反应混合物在35℃, 30磅氢气压下, 振荡5 小时冷却至室温, 加入50毫升乙醇, 溶液通过硅藻土过滤, 滤液在旋转蒸发器上浓缩。残余物与氯仿- 己烷共沸, 除去最后的微量叔丁醇, 高真空干燥, 得到1.40克(3.9毫摩尔) 的叔丁氧羰基- L- 丙氨酰基- L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸, 产率为98%。

实例63

1,1,1-三氟-3- [(N- 叔丁氧羰基丙氨酰基) 丙氨酰脯氨酰氨基] -4- 甲基-2- 丁醇

1.0 克(2.80毫摩尔) 的叔丁氧羰基- L- 丙氨酰基- L- 丙氨酰基- L- 脯氨酸溶于25毫升干燥的乙腈中, 将0.34毫升(3.06 毫摩尔) N- 甲基吗啉加到上述溶液中去, 此溶液冷却至-20 °C, 滴加0.37毫升(2.88 毫摩尔) 的氯甲酸异丁酯。然后将预冷至-20 °C的0.61克(2.91 毫摩尔) 的3-氨基-1,1,1- 三氟-4- 甲基-2- 丁醇盐酸盐、4 毫升N, N- 二甲基甲酰胺和0.34毫升(3.06 毫摩尔) 的N- 甲基吗啉的混合物加入到上述反应液中, 此反应混合物在-20 °C搅拌4 小时, 加热至室温, 搅拌过夜。抽真空除去溶剂, 得到浅黄色残余物, 用乙酸乙酯作洗脱剂进行色谱分离,

得到1.09克(2.1毫摩尔)的1,1,1-三氟-3-[(N-叔丁氧羰基丙氨酰基)丙氨酰脯氨酰氨基] -4-甲基-2-丁醇,产率76%。

实例64

1,1,1-三氟-3-[N-叔丁氧羰基丙氨酰基)丙氨酰脯氨酰氨基] -4-甲基-2-戊酮

0.078毫升(0.9毫摩尔)的草酰氯和2毫升二氯甲烷的溶液冷却至-55℃,滴加0.125毫升(1.8毫摩尔)的二甲基亚砷。随后加入溶于1.5毫升二氯甲烷的260毫克(0.53毫摩尔)的1,1,1-三氟-3-[N-叔丁氧羰基丙氨酰基)丙氨酰-脯氨酰氨基] -4-甲基-2-戊醇,搅拌5分钟。再加入0.45毫升(3.2毫摩尔)的三乙胺,搅拌15分钟。将反应混合物加热至室温,抽真空除去溶剂,粗产品直接装入硅胶柱(230-400筛目)进行分离,用乙酸乙酯作洗脱剂,得到180毫克(0.37毫摩尔)1,1,1-三氟-3-[N-叔丁氧羰基丙氨酰基)丙氨酰脯氨酰氨基] -4-甲基-2-戊酮。产率70%。

实例65

1,1,1-三氟-3-[丙氨酰-丙氨酰脯氨酰氨基] -4-甲基-2-戊酮
180毫克(0.35毫摩尔)的1,1,1-三氟-3-[- N-叔丁氧羰基丙氨酰基)丙氨酰-脯氨酰氨基] -4-甲基-2-戊酮溶于50毫升乙酸乙酯。将此溶液冷却至0℃,通入氯化氢气体5分钟。反应混合物在0℃搅拌1.5小时。抽真空除去溶剂。得到151毫克(0.34毫摩尔)的1,1,1-三氟-3-[丙氨酰丙氨酰脯氨酰氨基] -4-甲基-2-戊酮,产率96%,不必纯化就可用于后续的反应。

实例66

1-二甲胺基萘-5-磺酰肼1,1,1-三氟-3-(丙氨酰丙氨酰脯氨酰氨基)-4-甲基-2-戊酮

50毫克(0.11毫摩尔)的1,1,1-三氟-3-(丙氨酰丙氨酰脯氨酰氨基)-

4-甲基-2-戊酮悬浮于1毫升二氯甲烷中，将50毫克(0.5毫摩尔) N-甲基吗啉加入上述悬浮液中。搅拌5分钟，然后加入50毫克1-二甲氨基萘-5-磺酰氯。反应混合物在无光照、室温下搅拌2小时，然后直接装入硅胶柱(230-240筛目)进行纯化，以乙酸乙酯为洗脱剂，得到48毫克0.07毫摩尔1-二甲氨基萘-5-磺酰胺，产率68%。

实例67

N-(2-甲氧乙氧甲氧基-3,3-二氟-异丁基-5-己烯基)-N-异戊酰缬氨酸

0.211克55% (4.83毫摩尔) 氢化钠溶于3毫升二甲基甲酰胺。在0℃，将溶于5毫升二甲基甲酰胺的1.8克(4.6毫摩尔)的N'-(2-羟基-3,3-二氟-1-异丁基-5-乙烯基)-N-异戊酰缬氨酸加入到上述溶液中去。在0℃搅拌10分钟后，加入溶于3毫升二甲基甲酰胺的0.659克(5.29毫摩尔)的甲氧乙氧甲基氯。混合物在0℃搅拌10分钟，然后在室温搅拌过夜，用水/乙醚处理，经快速色谱分离纯化得到1.4克产品(氯仿/乙醚2:1)。

实例68

N-(2-甲氧乙氧甲氧基-3,3-二氟-1-异丁基-4-羧丁基)-N-异戊酰缬氨酸

以实例8所述的方法，使用相同的配比和条件，从N-(2-甲氧乙氧甲氧基-3,3-二氟-1-异丁基-5-己烯基)-N-异戊酰缬氨酸制备上述所指定的化合物。

实例69

N-(2-甲氧乙氧甲氧基-3,3-二氟-1-异丁基-4-[1-(异戊氨羰基)乙基]甲氨基羧丁基)-N-异戊酰缬氨酸

按照实例49所述的方法，由N-(2-甲氧乙氧甲氧基-3,3-二氟-1-异丁基-4-羧丁基)-N-异戊酰缬氨酸制备上面所指定的化合物

配比：1.50克(3.02毫摩尔)肽酸溶于10毫升四氢呋喃，0.306克(0.33毫升，3.02毫摩尔)的N-甲基吗啉，0.412克(3.02毫摩尔)氯甲酸异丁酯，溶于5毫升四氢呋喃的0.63克(3.02毫摩尔)的N-甲基丙氨酸异戊酰胺盐酸盐和0.306克(3.02毫摩尔)的N-甲基吗啉。经快速色谱分离(乙酸乙酯/戊烷，2:1)得到0.39克上面所指定的化合物。以实例49的方法，从1.50克肽酸，往快速色谱纯化后得到0.3克产品。

实例70

N-(2-羟基-3,3-二氟-1-异丁基-4-[[1-(异戊氨基)乙基]-甲氨基]羧丁基)-N-异戊酰缬氨酸酰胺

0.3克(0.46毫摩尔)的N-(2-甲氧乙氧甲氧基-3,3-二氟-1-异丁基-4-[[1-(异戊氨基)乙基]-甲氨基]羧丁基)-N-异戊酰缬氨酸酰胺和溶于3毫升二氯甲烷的0.52克(2.31毫摩尔)的溴化锌的混合物在室温搅拌24小时。进行快速色谱分离，以乙酸乙酯为洗脱剂，得到0.11克上面所指定的醇类化合物。

实例71

N-(2-氧代-3,3-二氟-1-异丁基-4-[[1-(异戊氨基)乙基]甲氨基]羧丁基)-N-异戊酰缬氨酸酰胺

以实例7所述的方法，由N-(2-羟基-3,3-二氟-1-异丁基-4-[[1-(异戊氨基)乙基]甲氨基]羧丁基)-N-异戊酰缬氨酸酰胺制备上面所指定的化合物。

配比：0.0224毫克(0.176毫摩尔)的草酰氯溶于0.5毫升二氯甲烷，0.0275毫克(0.352毫摩尔)二甲基亚砷，在-55℃90毫克醇溶于1.5毫升二氯甲烷，0.081克(0.8毫摩尔)的三乙胺。经快速色谱分离(乙酸乙酯为洗脱剂)得到0.02克上面所指定的化合物。

实例72

4-N-叔丁氧羰氨基-2,2-二氟-3-羟基-5-甲基己酸乙酯

按照实例32所述的制备酯的方法，由 L-叔丁氧羰基-缬氨酸制备所指定的化合物，产率35%。Rf =0.52（乙酸乙酯/己烷1：1）。

实例73

4-氨基-2,2-二氟-3-羟基-5-甲基己酸乙酯盐酸盐

按照实例35所述的制备酰胺的方法，进行实例72的醇类化合物的去叔丁氧羰基保护基的反应，熔点182 °C。

实例74

4-[甲氧丁二酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酰]氨基-2,2-二氟-3-羟基-5-甲基己酸乙酯

0.371克(1毫摩尔)的Me O Suc- L- Ala- L- Ala- L- Pro OH溶于10毫升干燥的乙腈中，在氮气保护下，将0.106克(1.05毫摩尔)的N-甲基吗啉加入到上述溶液中去。比溶液冷至-20 °C，将0.136克(1毫摩尔)的氯甲酸异丁酯加入到此冷却的反应混合物中。10分钟后，将0.275克(1.05毫摩尔)的4-氨基-2,2-二氟-3-羟基-5-甲基-己酸乙酯盐酸盐溶液和溶于2毫升干燥二甲基甲酰胺的0.106克(1.05毫摩尔)的N-甲基吗啉加入到冷却的混合物中。在-20 °C，搅拌反应混合物4小时，然后加热至室温。在室温搅拌15小时后，在高真空中，于40 °C浓缩混合物除去所有的二甲基甲酰胺。经硅胶色谱柱分离(乙酸乙酯/丙酮7：3)得到所希望的醇类化合物，产率85%，Rf：0.38(乙酸乙酯/丙酮-1：1)。

实例75

4-[甲氧丁二酰基-L-丙氨酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酰基]氨基-2,2-二氟-5-甲基-3-氧代-己酸乙酯

以实例37所述的方法，从实例74的醇类化合物制备所指定的化合物，熔点96-97 °C。

前文详细叙述了本发明范围的一般及特殊的各个方面以及实施和应用

本发明的方法。此外，本文中还包括这样一些参考资料：它们阐述了用以评定本发明各化合物的生化效应的现有技术方法，尽管这些方法在本技术领域内是已知的。

例如，使用发色肽，N-丁二酰丙氨酸丙氨酸丙氨酸-对硝基苯胺(A1)、N-甲氧丁二酰丙氨酸丙氨酸脯氨酸缬氨酸-对-硝基苯胺(A2)和其它化合物，在体外对人的弹性蛋白酶进行试验，在商业上，以上所有化合物都是可得到的。试验用的缓冲溶液 pH=8.0，测定技术与 Lottenberg 等人所叙述的类似(A3, A4)。所用酶是由人唾液提纯而得，尽管近来该酶在商业上已变成可得到的(A5)。直接抑制剂的动力学特性是借助于 Dixon 鉴定的曲线鉴定的(A6)，而缓慢和(或)紧密结合的抑制剂的特征利用 Williams 和 Morrison 叙述的数据分析技术鉴定(A7)。

对下述一些其它蛋白酶也进行了类似的试验，抑制剂的效应是在体外用类似的光谱技术测定的：组织蛋白酶 G(A2)、凝血酶(A3)、胰凝乳蛋白酶(A8)、胰蛋白酶(A9)、血纤维蛋白溶酶(A3)、Cl 酯酶(A10)、尿激酶(A3)、酶原活化剂(A11)、精虫头粒蛋白(A12)、 β -内酰胺酶(A13)、组织蛋白酶 B(A14)、胃蛋白酶(A15)、组织蛋白酶 D(A16)和亮氨酸氨基肽酶(A17)。使用人的弹性蛋白酶底物和微粒状氨基肽酶，以一种耦合试验方法(Coupled assay procedure)来检测假单胞菌弹性蛋白酶。

血管紧张肽 I-转化酶、脑啡肽酶及其控制的放射性测定是以 Ryan 方法为基础的(A18)，并且使用从 Ventrex Laboratories 有限公司购买的氘代底物。放射免疫测定法用于研究血管紧张肽原酶(A19)。

C-转化酶是用 Tack 等人所述方法测定的(A20)。

各测定文献分别详细说明如下：

A1 . 弹性蛋白酶的高灵敏的和合适的底物的合成与分析方法。 J.

Bieth, B. Spiess 和 C. G. Wermuth, *Biochemical Medicine*, 11 (1974) 350-375 。

A2 . 绘制组织蛋白酶 G 和人的白细胞弹性蛋白酶的伸展底物的结合部位。肽底物的研究涉及的 α -1- 蛋白酶抑制剂的反应位置。

K. Nakajima , J. C. Ponwers , B. M. Ashe 和 M. Zimmerman, *The Journal of Biological Chemistry*, 254 (1979) 4027-4032 。

A3. 利用肽的生色和荧光底物测定凝聚蛋白酶。 R. lottenberg , U. Christensen , C. M. Jackson 和 P. L. Coleman, in, *Methods in Enzymology* (L. Lorand, ed) , Academic Press , New York , 1979 , 80 卷 341-361 页。

A4. 对硝基苯胺的取决于溶液组分的消光系数变化。 R. lottenberg 和 C. M. Jackson, *Biochimica et Biophysica Acta* , 742 (1983) 558-564 。

A5. 来自人的唾液的弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 的大规模纯化的快速方法。 R. R. Martodam , R. J. Baugh , D. Y. Twumasi 和 I. E. Liener, *Preparative Biochemistry* , 9 (1979) 15-31 。

A6. 酶抑制剂常数的测定。 M. Dixon, *The Biochemical Journal* , 55 (1953) 170-171 。

A7. 可逆性紧密结合抑制的动力学。 J. W. Williams 和 J. F. Morrison , in, *Methods in Enzymology* (D. L. Purich , ed) , Academic Press , New York , 1979 , 63 卷 , 437-467 页。

A8. 两个方便的酶的分光度测定法。在动力学方面的生化实验。 J. A. Hurlbut , T. N. Ball , H. C. Pound 和 J. L. Graess , *Journal of Chemical Education* , 50 (1973) 149-151 。

A9. 胰蛋白酶的二个新的生色底物的制备和性质。 B. F. Erlange

r, N. Kokowsky 和 W. Cohen, Archives of Biochemistry 和 Biophysics, 95 (1961) 271-278.

A10. 人的补体系统的丝氨酸蛋白酶 C1r 和 C1s 及其酶原。R. S. Sim, in, Methods in Enzymology (L. Lorand, ed), Academic Press, New York, 1979, 80 卷, 26-42 页。

A11. 外源血纤维蛋白溶酶原活化剂和尿激酶。J. H. Vrerheijen, C. Kluft, G. T. G. Chang 和 E. Mullaart, in, Methods of Enzymatic Analysis (H. U. Bergmeyer, J. Bergmeyer 和 M. Grassl, eds.), Verlag cheme, Weinheim, 1984, 第三版, 第5 卷, 425-433 页。

A12. 鲸精虫头粒蛋白。W. Mueller-Esterl 和 H. Fritz, in, Method in Enzymology (L. Lorand, ed), Academic Press, New York, 1979, 80 卷, 621-632 页。

A13. 利用生色头孢菌素底物测定 β -内酰胺酶的新方法。C. H. O', Callaghan, A. Morris, S. M. Kirby 和 A. H. Shingler, Antimicrobial Agents 和 Chemotherapy, 1 (1972) 283-288.

A14. 组织蛋白酶 B、组织蛋白酶 H 和组织蛋白酶 L。A. J. Barrett 和 H. Kirschke, in, Methods in Enzymology (L. Lorand, ed), Academic Press, New York, 1979, 80 卷, 535-561 页

A15. 胃蛋白酶、胃分解蛋白酶和它们的酶原。A. P. Pyle, in, Method of Enzymatic Analysis (H. V. Bergmeyer, J. Bergmeyer 和 M. Grassl, eds), Verlag chemie, Weinheim, 1984 第三版, 第5 卷, 223-238 页。

A16 组织蛋白酶 D, 组织蛋白酶 E。V. Turk, T. Lah 和 I. Kregar, in, Methods of Enzymatic Analysis (H. U. Bergmeyer, J. Bergmeyer 和 M. Grassl, eds), Verlag Chemie, Wei

nheim, 1984, 第三版, 第5卷, 211-222页。

A17. 氨基酸芳基酰胺酶。J. C. M. Hafkenscheid, in, *Methods of Enzymatic Analysis* (H. U. Bergmeyer, J. Bergmeyer和Mergmeyer和M. Grassl, eds), Verlag chemie, Weinheim, 1984, 第三版, 第五卷, 11-15页。

A18. 血管紧张肽 I转化酶(激肽酶 II)。J. W. Kyan, in, *Methods of Enzymatic Analysis* (H. U. Bergmeyer, J. Bergmeyer和M. Grassl, eds), Verlag chemie, Weinheim, 1984, 第三版, 第五卷, 20-34页。

A19. 血管紧张肽原酶。T. Inagami和M. Naruse, in, *Methods of Enzymatic Analysis* (H. U. Bergmeyer, J. Bergmeyer和M. Grassl, eds), Verlag chemie, Weinheim, 1984, 第三版, 第五卷, 249-258页。

A20. 人补体系统的第三、第四和第五组分: 离析和生化性质。B. F. Tack, J. Janatova, M. L. Thomas, R. A. Harrison和C. H. Hammer, in, *Methods in Enzymology*(L. Lorand, ed), Academic Press, New York, 1979, 80卷, 64-101页。

仿效上述参考文献的技术以及利用其它已知的技术, 并且与可用于治疗以上所提到的疾病的已知化合物比较, 可以认为, 本技术领域的普通技术人员可以利用合适的资料来实施本发明。当然, 在应用本发明的化合物时, 最好将其配制成适宜的药用制剂, 如口服的片剂、胶囊或酏剂, 或非口服的无菌溶液或悬浮液。本发明化合物给需要进行有关治疗的病患者(动物和人)服用的剂量可以是每日每公斤体重0.01至10毫克。如上所述, 剂量常常根据病情的严重性、病人的体重和本技术领域中的专业人员所了解的其它因素作相应的更改。

通常把上述化合物配制成下文所讨论的药物制剂。

将大约10至500毫克的式 I 的一种化合物或式 I 化合物的混合物或其可作药用的盐，与生理上可接受的媒介物、载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等相混合，做成通常的药物应用所要求的单位剂型。在这些混合剂或制剂中的活性物质的量也是在所需要有效范围内的合适剂量。

与片剂、胶囊等相互掺合的辅药举例如下：粘合剂，如黄蓍剂、阿拉伯明胶、玉米淀粉或凝胶；赋形剂，如微晶纤维素；崩解剂，如玉米淀粉、先成为胶状的淀粉、藻酸等；润滑剂，如硬脂酸镁；甜味剂，如蔗糖、乳糖或糖精；调味剂，如薄荷、冬青油或樱桃油。当剂型单位是胶囊时，除了以上类型的物质外，它还可以含有载体，如脂肪油。有多种其它物质可用做包衣剂或者在其它方面改变药剂单位的外形。例如，片剂表面可用紫胶、糖或者两者包衣。糖浆或酏剂中可含有活性化合物、作为甜味剂的蔗糖、诸如羟苯甲酸甲酯和丙酯等防腐剂、染料和调味剂（如樱桃或橙子食用香精）。

注射用的灭菌制剂是按常规的制药方法配制的，即将活性物质溶解或悬浮在媒介物中，如注射用的水、天然存在的植物油（象芝麻油、椰子油、花生油、棉籽油等）或合成的脂肪类媒介物（如油酸乙酯等）。也可以根据需要掺入缓冲剂、防腐剂、抗氧剂等。

虽然已结合具体实例描述了本发明，但是应当理解，本发明仍然可以作进一步改进。本申请打算包括对本发明所进行的任何变化、应用或者变形，它们大体上根据的是本发明的原理，并包括一些对于本文所公开的内容的偏离。这些偏离在本发明所属技术领域中的已知或惯常的做法范围内，并且有可能应用到前文所述的、亦在本申请所附各权利要求范围内的主要特征中去。

文件名称	页	行	补正前	补正后
说明书	37		见式XI a	其中“X ₁ ”改为“X' ₁ ”
	37		见式XI b	其中“R”改为“R ₁ ”
	38	8	R	R ₁
	39	12	CO ₂ NR ₃	CO ₂ NHR ₃
	40	见“B(e)” 一行	IXX	IXX
	40	B(a) 行	$\xrightarrow{R_1}$	$\xrightarrow[\text{连结}]{R_1}$
	40	B(c) 行	$\xrightarrow{\text{碱}}$	$\xrightarrow[\text{连结}]{\text{碱}}$
	40	B(d) 行	$\xrightarrow{R_3 NH_2}$	$\xrightarrow[\text{连结}]{R_3 NH_2}$
	40	B(e) 行	$\xrightarrow{R_5 Y}$	$\xrightarrow[\text{连结}]{R_5 Y}$
	40	B(f) 行	$\xrightarrow{R_5 Y}$	$\xrightarrow[\text{连结}]{R_5 Y}$
44	4	C—途径	C—2途径	
44	倒4	Sern	Swern	

文件名称	页	行	补正前	补正后
说明书	45	2	N	VI
	45	1	图 A	图解 A