



# 〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 89107699.9

〔51〕 Int.Cl<sup>5</sup>

C07K 5/04

〔43〕 公开日 1990年5月9日

〔22〕申请日 89.10.7

〔30〕优先权

〔32〕88.10.7 〔33〕US 〔31〕254,762

〔71〕申请人 默里尔多药物公司

地址 美国俄亥俄州

〔72〕发明人 菲利浦·贝 米切尔·安吉拉斯特罗  
苏亚斯·米赫迪

〔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 辛敏忠

C07K 7/04

说明书页数: 46 附图页数:

〔54〕发明名称 新型肽酶抑制剂

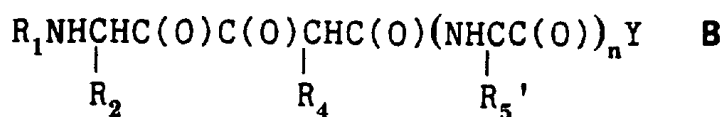
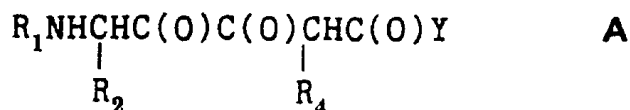
〔57〕摘要

本发明涉及肽酶底物类似物,其中底物肽断开裂的酰胺基中的氮原子被 H 或一个取代的丙二酰部分所代替。这些肽酶底物类似物为多种蛋白酶提供了特定的酶抑制剂,其抑制作用对于多种疾病具有生理效果。

<20>

# 权 利 要 求 书

1. 制备式 A 和 B 的化合物及其水合物、等排物或其可作药用盐的方法,



其中  $R_1$  为 H, K 组的氨基保护基,  $\alpha$ -氨基酸, 由 2—4 个  $\alpha$ -氨基酸组成的肽, 带有 K 组保护基的  $\alpha$ -氨基酸, 或由 2—4 个  $\alpha$ -氨基酸组成的肽, 其末端氨基酸带有 K 组保护基,

$R_2$  为  $\alpha$ -氨基酸的残基,  $-A-SiR_7 R_8 R_9$ ,  $C_{1-10}$  烷基, 芳烷基或芳基,

$R_4$  为  $\alpha$ -氨基酸的残基,

$R_5'$  为  $\alpha$ -氨基酸的残基,

$n$  为 1—4,

$Y$  为  $NHR_3$  或  $OR_3$ , 其中

$R_3$  为 H,  $C_{1-10}$  烷基, 苄基或苯乙基,

所说的保护基,  $\alpha$ -氨基酸或肽部分选自以下 A、B、C、D、E、F、G、J、C'、E'、F'、G' 和 K 各组:

A: Lys 和 Arg

B: Glu、Asp

C: Ser、Thr、Asn、Cys、His、(3-吡唑)Ala,

(4-嘧啶) Ala, 及其N-甲基衍生物

C': Ser, Thr, Gln, Asn和Cys, 及其N-甲基衍生物

D: pro, Ind

E: Ala,  $\beta$ -Ala, Leu, Ile, Val, n-Val,  $\beta$ -Val, Met, n-Leu及其甲基衍生物

E': Leu, Ile, n-Val, Met, n-Leu, CHM及其N-甲基衍生物

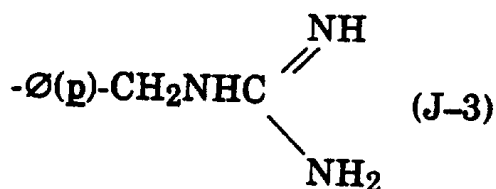
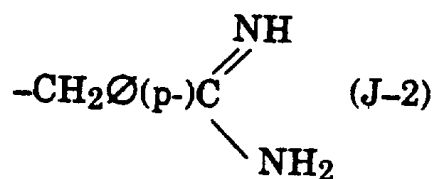
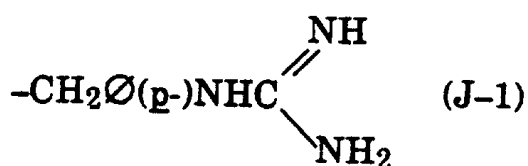
F: phe, Tyr, O-甲基酪氨基, (3-吡唑) Ala, (4-嘧啶) Ala, Trp, Nal(1)及其N-甲基衍生物

F': phe, Tyr, O-甲基酪氨酸, Trp, Nal-(1)及其N-甲基衍生物

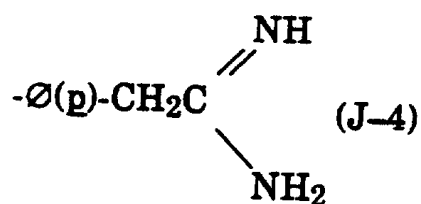
G: Gly, Sar

G': Gly

J:



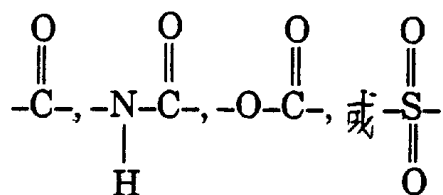
和



K: 乙酰基 (Ac), 琥珀酰基 (Suc), 甲氧琥珀酰基 (H, COSuc), 苯甲酰基 (Bz), 叔丁氧羰基 (Boe), 苄酯基 (CBZ), 甲苯磺酰基 (Ts), 丹酰 (DNS), 异戊酰基 (Iva), 甲氧琥珀酰基 (MeOSuc), 1-金刚烷磺酰基 (AdSO<sub>2</sub>), 1-金刚烷乙酰基 (AdAc), 2-羧基苯甲酰基 (2-CBZ), 苯乙酰基, 叔丁基乙酰基 (Tba), 双[(1-萘基)甲基]乙酰基 (BNMA) 或 K'

K': A-R<sub>2</sub>, 其中

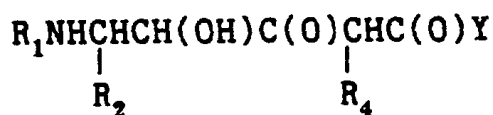
A为



R<sub>2</sub> 为含 6, 10 或 12 个碳原子的芳基, 该芳基被独立选自以下基团的 1-3 个基团适当取代: 氟、氯、溴、碘、三氟甲基、羟基、含 1-6 个碳原子的烷基, 含 1-6 个碳原子的烷氧基, 羧基, 烷基氨基 (其中烷基含 1-6 个碳原子), 5-四唑并, 以及含 1-15 个碳原子的酰基亚磺酰氨基, 条件是当酰基亚磺酰氨基含有芳基时, 该芳基可进一步被氟、氯、溴、碘或硝基取代;

该方法包括:

(1) 当制备式 A 的化合物时, 将下式的化合物



与下列物质进行氧化反应

(a) 二甲基亚砷与  $(CF_3CO)_2O$  或  $(COCl)_2$

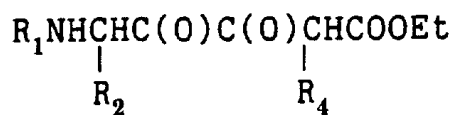
反应所就地形成的毓加成物,

(b) 在冰醋酸存在下的吡啶鎓重铬酸盐,

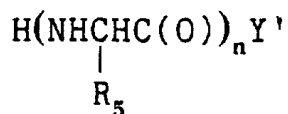
(c) 三氧化铬-吡啶复合物, 或

(d) 1, 1, 1-乙酸-2, 1-benzoxiodol

(2) 当制备式 B 的化合物时, 将化合物



与化合物



偶联, 然后除去任何  $Y'$  保护基, 其中  $Y'$  为  $NHPR_3'$  或  $OR_3'$ , 其中  $R_3'$  为保护基、 $C_{1-10}$  烷基、苄基或苯乙基。

## 新型肽酶抑制剂

本发明涉及具有多种生理用途的蛋白酶抑制剂。

广义地说，本发明涉及肽酶底物类似物，其中底物肽中开裂的酰胺基团上的氮原子被 $H$ 原子或一个取代的丙二酰残基代替。这些肽酶底物类似物为多种蛋白酶提供了特定的酶抑制剂，其抑制作用对于多种疾病具有生理效果。

具体地说，本发明涉及某些肽酶底物衍生物，它们可用于抑制丝氨酸、硫和金属依赖蛋白酶，其抑制作用对于多种疾病具有生理效果。

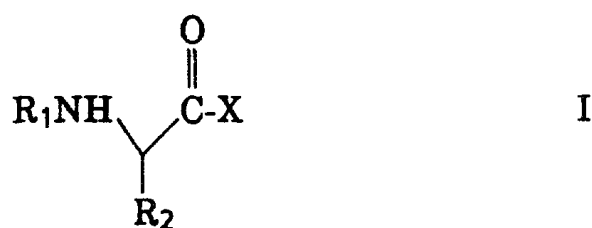
更具体地说，本发明涉及肽酶底物衍生物，按其活性位点的依赖性，这些衍生物分属于下列各组：

I. 丝氨酸依赖酶：属于这一类的酶包括弹性蛋白酶（人白细胞）、组织蛋白酶G、凝血酶、血浆酶、C-1酯酶、C-3转化酶、尿激酶、血浆酶原激动剂、精虫头粒蛋白、 $\beta$ -内酰胺酶、D-丙氨酸-D-丙氨酸羧肽酶、胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶以及激肽释放酶。

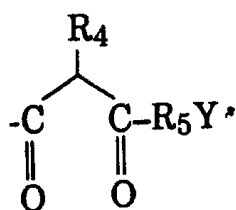
II. 硫依赖酶：组织蛋白酶和Calpain

III. 金属依赖酶：属于这一组的酶包括脑啡肽酶、假单胞菌弹性蛋白酶和亮氨酸氨肽酶。

上述酶的肽酶抑制剂选自通式(I)的化合物及其水合物、等排物或其可作药用的盐



其中 X 为



$\text{R}_1$  为氢原子、选自 K 组的氨基保护基、 $\alpha$ -氨基酸或由一定数目的  $\alpha$ -氨基酸结构单元组成的肽，其中所说的  $\alpha$ -氨基酸或肽在其末端氮原子上带有或不带选自 K 组的氨基保护基，

$\text{R}_2$  为将抑制剂作用于酶的活性位点的  $\alpha$ -氨基酸的“R 基团”，或为  $-\text{A}-\text{SiR}_7\text{R}_8\text{R}_9$ 、带有  $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  的  $\text{C}_{1-10}$  烷基、芳烷基或芳基，其中  $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  分别选自  $\text{C}_{1-10}$  烷基，芳烷基或芳基，A 为  $\text{C}_{1-6}$  亚烷基。

$\text{R}_4$  为与肽酶底物类似的  $\alpha$ -氨基酸的特定 R 基团，

$\text{R}_5$  为  $\alpha$ -氨基酸或由  $\alpha$ -氨基酸组成的肽，或被除去，

Y 为  $\text{NHR}_3$  或  $\text{OR}_3$ ， $\text{R}_3$  为 H、 $\text{C}_{1-7}$  烷基、苄基或苯乙基。

除非另有说明，上述肽酶底物的  $\alpha$ -氨基酸最好为 L-构型，本发明的化合物可为游离态（如两性形式）或成盐（如加酸或阴离子

盐)。可按现有技术已知的方法使化合物转化成盐或转化成碱性形式。优选的盐为三氟乙酸盐、盐酸化物、钠盐、镧盐或铵盐，但本发明的盐不仅限于此，盐的范围可包括已知用于肽化学领域的所有的盐。

这里所用的术语“烷基”包括直链、支链或环状形式，尤其象甲基、乙基、正丁基、叔丁基、环丙基、正丙基、戊基、环戊基、正己基、环己基和环己基用基等残基。术语“芳烷基”包括芳基连接于  $C_{1-4}$  亚烷基上的那些基团。对  $R_2$  的定义中的术语“芳基”包括碳环和杂环残基。优选的芳烷基和芳基有苯基、苄基、萘甲基、苯乙基、2-吡啶甲基、吲哚、吡啶、吲唑、咪唑、且优选噻吩。其它碳环有稠合芳基，如并环戊二烯基、茚基、萘基、萘甲基、萘基、庚间三烯并庚间三烯基、蒽基、芴基、phenalenyl、菲基、蒽基、二氢芴基、醋蒽烯基、苯并菲基、蒽基、蒽基和并四苯、“ $-A-SiR_7R_8R_9$ ”中的亚烷基（即“A”）为直链或支链  $C_{1-7}$  亚烷基，它将“ $-SiR_7R_8R_9$ ”残基与“ $-A-SiR_7R_8R_9$ ”残基所连接的碳原子隔开。与硅原子相连的  $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  残基中最好有两个或三个残基为  $C_{1-7}$  低级烷基（优选甲基或乙基），当其中之一含有芳基时，该芳基最好为苄基。优选的亚烷基部分为亚甲基。优选的“ $-A-SiR_7R_8R_9$ ”部分为三甲基硅甲基、三乙基硅甲基、苄基二乙基硅甲基、苄基二甲基硅甲基、苄基乙基甲基硅甲基、二甲基-（3-吲哚甲基）硅甲基、二甲基（3-吡啶甲基）硅甲基等。

在对式（I）的肽酶底物抑制剂的范围作出进一步限定和/或显示前，有必要叙述一些与肽有关的更基本概念。例如，除脯氨酸外，已发现蛋白质中的所有  $\alpha$ -氨基酸都有一个共同特性，即在  $\alpha$ -碳原子上都有一个游离羧基和游离未取代的氨基（对于脯氨酸，由于其



$\alpha$ -氨基被取代，它实际为 $-\alpha$ -亚氨基，但为了方便起见，仍将它称作 $\alpha$ -氨基)。另外，每一 $\alpha$ -氨基酸都有一个特征性的“R基团”，R基团为与 $\alpha$ -氨基酸的 $\alpha$ -碳原子相连的侧链或残基。例如，对于甘氨酸，其R基团为氢原子，对于丙氨酸其R基团为甲基，对于缬氨酸其R基团为异丙基。（因此，在本说明书中R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>就是每种给定氨基酸的R基团，或者另一种用于定义任何给定蛋白酶抑制剂该位点的残基）。对于 $\alpha$ -氨基酸的具体R基团或侧链，参考A. L. Lehningers的文章（Biochemistry）（尤其是第4章）将是有益的。

为了便于进一步定义式（I）所示化合物的范围，以及与本发明的各个酶相关的下位概念，已对各种 $\alpha$ -氨基酸进行了分类，每一组对于被式I的肽酶底物抑制的各个具体酶具有相似的功能特征。这些分组列于表II，对于每一个 $\alpha$ -氨基酸的被识别的缩写列于表I。

表 1

氨基酸	符号
丙氨酸	<i>Ala</i>
精氨酸	<i>Arg</i>
天冬酰胺	<i>Asn</i>
天冬氨酸	<i>Asp</i>
Asn+ASP	<i>Asx</i>
半胱氨酸	<i>Cys</i>
谷氨酰胺	<i>Gln</i>
谷氨酸	<i>Glu</i>
Gtn+Gtu	<i>Glx</i>

甘氨酸	<i>Gl</i>
组氨酸	<i>His</i>
异亮氨酸	<i>Ile</i>
亮氨酸	<i>Leu</i>
赖氨酸	<i>Lys</i>
蛋氨酸	<i>Met</i>
苯丙氨酸	<i>phe</i>
脯氨酸	<i>pro</i>
丝氨酸	<i>Ser</i>
苏氨酸	<i>Thr</i>
色氨酸	<i>Trp</i>
酪氨酸	<i>Tyr</i>
缬氨酸	<i>Val</i>
正缬氨酸	<i>n-Val</i>
正亮氨酸	<i>n-Leu</i>
1-萘基丙氨酸	<i>Nal</i> (1)
2-二氢吲哚羧酸	<i>Ind</i>
肌氨酸	<i>Sar</i>

表 II

A组: *Lys* 和 *Arg*

B组: *Glu*, *Asp*

C组: *Ser*, *Thr*, *Gln*, *Asn*, *Cys*, (3-吡唑基) *Ala*,  
(4-嘧啶) *Ala* 及其 N-甲基衍生物、

C' 组: Ser, Thr, Gln, Asn 和 Cys 及其 N-甲基衍生物

D 组: pro, Ind

E 组: Ala,  $\beta$ -Ala, Leu, Ile, Val, n-Val,  
 $\beta$ -Val, Met, n-leu 及其 N-甲基衍生物

E' 组: Leu, Ile, n-Val, Met, n-Leu, CHM 及其 N-甲基衍生物

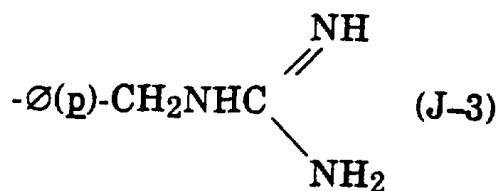
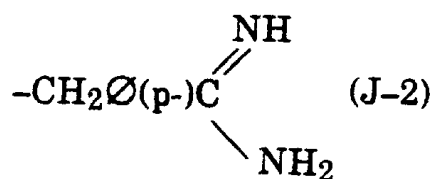
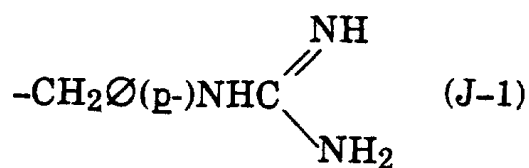
F 组: phe, Tyr, O-甲基酪氨酸, (3-吡唑基) Ala,  
(4-嘧啶基) Ala, Trp, Nal (I) 及其 N-甲基衍生物

F' 组: phe, Tyr, O-甲基酪氨酸, Trp, Nal - (I) 及其 N-甲基衍生物

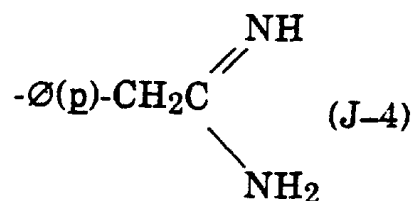
G 组: Gly, Sar

G' 组: Gly

J 组:

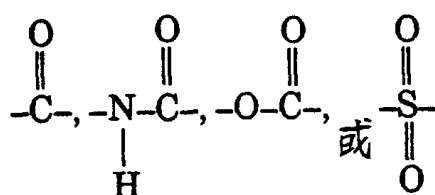


和



∅当然代表苯基 ( J 1-4 的键被理解为总是与所涉及的氨基酸的碳原子相连, 例如所涉及的 P<sub>1</sub> 位置氨基酸的 R<sub>2</sub> 残基 )。

K 组: 乙酰基 ( A c ), 琥珀酰基 ( S u c ), 甲氧琥珀酰基 ( H, C O S u c ), 苯甲酰基 ( B z ), 叔丁氧羰基 ( B o c ), 苄酯基 ( C B Z ), 甲苯磺酰基 ( T s ), 丹酰基 ( D N S ), 异戊酰基 ( I V a ), 甲氧琥珀酰基 ( M e O S u c ), 1-金刚烷磺酰基 ( A d S O<sub>2</sub> ), 1-金刚烷乙酰基 ( A d A c ), 2-羧基苯甲酰基 ( 2-C B Z ), 苯乙酰基, 叔丁基乙酰基 ( T b a ), 双 [ ( 1-萘基 ) 甲基 ] 乙酰基 ( B N M A ) 或 K' K' 组: A-R<sub>Z</sub>, 其中 A 为



R<sub>Z</sub> 为含 6、10 或 12 个碳原子的芳基, 该芳基被独立选自下列基团中的 1 至 3 个基团适当取代: 氟、氯、溴、碘、三氟甲基、羟基、含 1 至 6 个碳原子的烷基、含 1 至 6 个碳原子的烷氧基、羧基、其中烷基含 1 至 6 个碳原子的烷基羰基氨基、5-四唑并以及含 1-15 个碳原子的酰基亚磺酰氨基 ( 即酰氨基磺酰基和磺酰基氨基羰基 ), 条件是当酰基亚磺酰氨基含有芳基时, 芳基可进一步被氟、氯、溴、碘或硝基取代; R<sub>Z</sub> 也可以是与以上基团具有相同功能的其它末端氨基保护基。

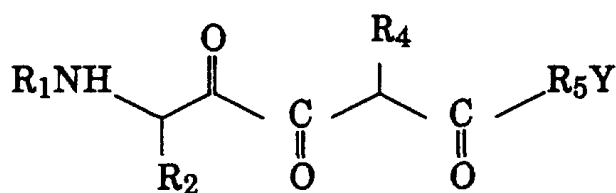
当 α-氨基酸的正常 R 残基含有一 OH 基时 ( 如丝氨酸, 苏氨酸和酪氨酸 ), 据信这种残基可被衍生。例如, 在上述每一种情况下一 OH

残基都可被转化成醚。当发生这种转化，如转化成其甲基醚后，这些残基将分别被称作 O-甲基丝氨酸、O-甲基苏氨酸和 O-甲基酪氨酸。这些甲基醚残基也可分别表示为  $\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2\text{OMe}$ ,  $\text{H}$ ,  $\text{CH}\overset{|}{\text{C}}-\text{OMe}$  和  $\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2\text{O}-\text{OMe}$  (p), 其它类型的衍生物也可用类似方式表示。

当 K 组基团代表 -A-Rz 部分时，最好 A 代表 -C(=O)-, Rz 代表酰基亚磺酰氨基，尤其是含有被一个卤原子取代的芳基部分 (优选苯基) 的酰基亚磺酰氨基。优选的 -A-Rz 部分为 4-[(4-氯苯基)磺酰氨基羰基]苯基羰基，4-[(4-溴苯基)磺酰氨基羰基]苯基羰基，以及 4-[(苯基磺酰氨基羰基)苯基羰基] (它们分别被缩写为 4-Cl-Ø-SAC-Bz, 4-Br-Ø-SAC-Bz 和 Ø-SAC-Bz)。

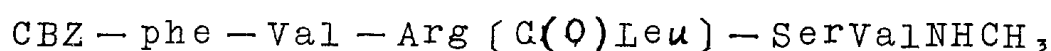
很明显，对本发明肽酶底物的开裂酰胺键的变更将会对某些名称产生异议。为了在本申请中保持总的一致性，特提供以下解释，以排除对本发明的范围和目的的模糊理解。

当化合物由下式定义时



R<sub>2</sub> 部分为位于 p<sub>1</sub> 位置的 α-氨基的残基 (或其它限定部分), R<sub>1</sub> 为由 K 组定义的保护基、氨基酸或肽 (不多于 4 个 α-氨基酸)。当对每种具体酶的 R<sub>1</sub> 部分进行定义时，将按照它所处的 p 位置对氨基酸或肽的氨基酸进行定义。例如，含有 2 个氨基酸的 R<sub>1</sub> 肽将由 p<sub>2</sub>-p<sub>3</sub> 部分组成，含有 3 个氨基酸的 R<sub>1</sub> 肽将由 p<sub>2</sub>-p<sub>3</sub>-

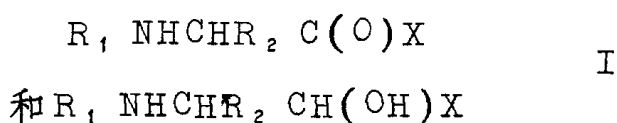
$P_4$  部分组成，含有 4 个氨基酸的  $R_1$  肽将由  $P_2 - P_3 - P_4 - P_5$  部分组成。在所有这些情况下，这些部分的末端氮原子可带有或不带有选自 K 组的保护基（当然也包括  $-A-RZ$  部分）。当对本发明的各个蛋白酶抑制剂的具体  $R_1$  部分进行定义时，例如， $R_1$  将带有 K 组保护基的  $P_2 - P_3$  部分定义为  $P_2 - P_3 - P_g$ ， $P_g$  代表在其末端胺上的 K 组保护基。如果末端  $\alpha$ -氨基酸不带有保护基，它将由  $P_2 - P_3$  表示。当  $R_1$  为肽时，将对每个氨基酸依次编号（即  $R_{1-1}$ ， $R_{1-2}$ ， $R_{1-3}$ ，等），Y 代表底物的末端。在实际中，优选不多于 3 个氨基酸单位的  $R_1$  部分。例如，假定  $R_1$  为含 2 个氨基酸（phe 和 Val）的肽，其末端氮原子带有 CBZ 部分， $R_2$  为  $\alpha$ -氨基酸 Arg 残基， $R_4$  为  $\alpha$ -氨基酸 Leu 残基， $R_5$  为由两个氨基酸 Ser 和 Val 组成的二肽，Y 为  $NHR_3$ ， $R_3$  为  $CH_3$ ，则该化合物可被写为：



方括弧部分（即  $\{ C(O)Leu \}$ ）用于表示  $P_1$ ， $\alpha$ -氨基酸的氮原子被羰基官能团取代，Leu 为该  $\alpha$ -氨基酸的  $R_4$  残基。当然，方括弧部分也可被承认为表示丙二酰部分，但为了一致和方便，最好按上述方式表示该部分。 $P_2'$  和  $P_3'$  部分（即 SerVal）代表  $R_5$  部分，Ser 和 Val 有时分别被称作  $R_{5-1}$  和  $R_{5-2}$ ， $NHCH_3$  代表底物末端部分的 Y 基团。如果  $R_3$  被省去且 Y 为 OH 或  $OCH_3$ ，该化合物将分别被写作：CBZ-Phe-Val-Arg $\{C(O)leu\}$ OH 和 CBZ-phe-Val-Arg $\{C(O)Leu\}OCH_3$ 。

按照以上所述，本发明的化合物为能够抑制以下各酶的肽酶抑制剂：人白细胞弹性蛋白酶，组织蛋白酶 G，凝血酶，血浆酶，C-1

酯酶，C-3 转化酶，尿激酶原激化剂，精虫头粒蛋白酶，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，激肽释放酶，组织蛋白酶B，Calpain，复制所需的逆病毒蛋白酶，脑啡呔酶，假单胞菌弹性蛋白酶及亮氨酸氨肽酶，且将该化合物定义为具有式I的化合物及其水合物、等排物或其可作药用的盐的肽酶抑制剂



其中X为-C(O)CHR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>Y，

R<sub>1</sub>为H，K组的氨基保护基，氨基酸，由2-4个α-氨基酸组成的肽，带有K组保护基的α-氨基酸，或为由2-4个α-氨基酸组成的肽，其末端氨基酸带有K组保护基，

R<sub>2</sub>为α-氨基酸残基，-A-SiR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>，C<sub>1-10</sub>烷基，芳烷基或芳基，

A为C<sub>1-6</sub>亚烷基

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>均为C<sub>1-10</sub>烷基，芳烷基或芳基，

R<sub>4</sub>为α-氨基酸的残基，

R<sub>5</sub>为α-氨基酸，由2-4个α-氨基酸组成的肽，或被省去，

Y为NHR<sub>3</sub>或OR<sub>3</sub>，其中

R<sub>3</sub>为H，C<sub>1-7</sub>烷基，苄基或苯乙基，

所说的保护基、α-氨基酸或肽部分均选自以下A、B、C、D、E、F、G、J、C'、E'、F'、G'和K组：

A: Lys和Arg

B: Glu, Asp

C: Ser, Thr, Gln, Asn, Cys, His, (3-吡唑) Ala, (4-嘧啶) Ala 及其N-甲基衍生物

C': Ser, Thr, Gln, Asn 和 Cys 及其N-甲基衍生物

D: pro, Ind

E: Ala,  $\beta$ -Ala, Leu, Ile, Val, n-Val,  $\beta$ -Val, Met, n-Leu 及其甲基衍生物

E': Leu, Ile, n-Val, Met, n-Leu, CHM 及其N-甲基衍生物

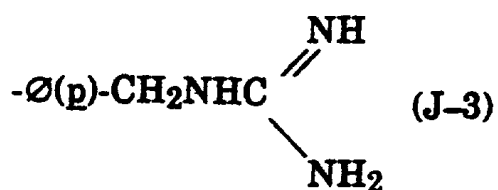
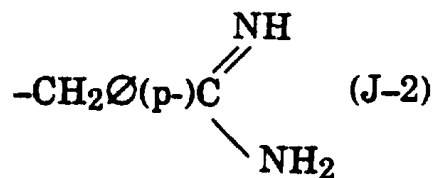
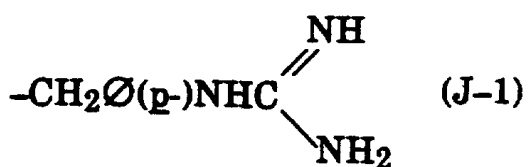
F: phe, Tyr, O-甲基酪氨酸, (3-吡唑) Ala, (4-嘧啶) Ala, Trp, Nal (I) 及其N-甲基衍生物

F': phe, Tyr, O-甲基酪氨酸, Trp, Nal-(I) 及其N-甲基衍生物

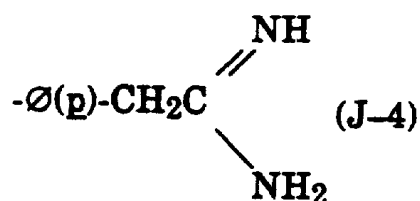
G: Gly, Sar

G': Gly

J:



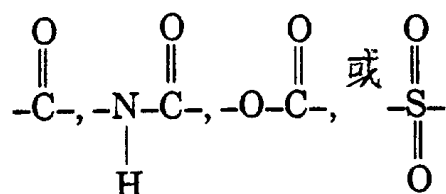
和





K: 乙酰基 (Ac), 琥珀酰基 (suc), 甲氧琥珀酰基 (H, COSuc), 苯甲酰基 (Bz), 叔丁氧羰基 (Boc), 苄酯基 (CBZ), 甲苯磺酰基 (Ts), 丹酰 (DNS), 异戊酰基 (Iva), 甲氧琥珀酰基 (MeOSuc), 1-金刚烷磺酰基 (AdSO<sub>2</sub>), 1-金刚烷乙酰基 (AdAc), 2-羧基苯甲酰基 (2-CBZ), 苯乙酰基, 叔丁基乙酰基 (Tba), 双[(1-萘基)甲基]乙酰基 (BNMA), 或 K'

K': A-R<sub>Z</sub>, 其中 A 为



R<sub>Z</sub> 为含 6、10 或 12 个碳原子的芳基, 该芳基被独立选自以下基团的 1-3 个基团适当取代: 氟、氯、溴、碘、三氟甲基、羟基、含 1-6 个碳原子的烷基, 含 1-6 个碳原子的烷氧基, 羧基, 烷基羰基氨基 (其中烷基含 1-6 个碳原子), 5-四唑并, 以及含 1-15 个碳原子的酰基亚磺酰氨基, 条件是当酰基亚磺酰氨基含有芳基时, 该芳基可进一步被氟、氯、溴、碘或硝基取代。

用作人体白细胞弹性蛋白酶抑制剂的通式 I 化合物是下式化合物或其水合物、电子等排物或药用盐,

式中，

X为  $-C(O)CHR_4C(O)R$ ，Y，

$R_1$  为  $P_2P_3P_4$  或  $P_2P_3P_4P_g$ ， $P_g$  为 K 组保护基，最好为甲氧基琥珀酰基，

$P_2$  为 D、E 和 F 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为脯氨酸，

$P_3$  为 D 和 E 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为异亮氨酸，

$P_4$  可被删除或为 E 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为丙氨酸，

$R_2$  为 E 和 G 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为正缬氨酸或缬氨酸，

$R_4$  为 E 和 G 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为丙氨酸，

$R_5$  为 E 和 G 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为丙氨酸，

Y 为  $NH_2$ 。

人体白细胞弹性蛋白酶是通过炎症部位的多形核白细胞释放的，因此是导致许多疾病的原因。由此，(Ia) 肽酶底物具有抗炎症作用，可用于治疗痛风，类风湿性关节炎和其它炎症疾病及治疗肺气肿。在本发明的应用中，(Ia) 化合物的酶抑制性质可通过本领域熟知的标准生化技术容易地确定。本发明使用的剂量取决于诊断出的疾病的性质和严重程度，用于前述疾病的剂量范围为  $0.01 - 10$  mg / kg 体重 / 每天。抑制该酶的优选化合物是：

**MeOSuc-Ala-Ile-Pro-Val [C(O)-Ala]Ala-NH<sub>2</sub>,**

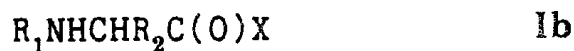
**MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val [C(O)-Ala]Ala-NH<sub>2</sub>,**

**[ $\alpha N-(AdSO_2)$ ]-[ $\epsilon N-(2-CBz)$ ]-Lys-Pro-Val-[C(O)-Ala]AlaNH<sub>2</sub>,**

**[ $\alpha N-(AdSO_2)$ ]-[ $\epsilon N-(2-CBz)$ ]-Lys-Pro-Val-H.**

用作组织蛋白酶 G 抑制剂的通式 I 化合物是下式化合物或其水合

物、电子等排物或药用盐，



式中

X为  $-C(O)CHR_4C(O)R_5$ ，Y，

$R_1$  为  $P_2$ 、 $P_3$ 、 $P_4$  或  $P_2$ 、 $P_3$ 、 $P_4$ 、 $P_g$ ， $P_g$  为 K 组保护基，最好为  $Suc$ ， $MeOSuc$ ， $Boc$ ， $4-Cl\emptyset Sac-Bz$  或  $4-Br\emptyset Sac-Bz$ ，

$P_2$  为 D，E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸，

$P_3$  可被删除或为 E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Ala，

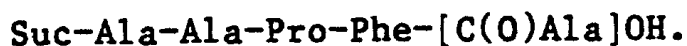
$P_4$  可被删除或为 E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Ala，

$R_2$  为 E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 Phe，

$R_4$  为 E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 Ala，

Y 为  $NH_2$  或  $OH$ 。

抑制组织蛋白酶 G 的 (Ib) 化合物的应用与人体白细胞抑制剂的应用相同，其不仅可治疗关节炎、痛风和肺气肿，而且可治疗肾小球性肾炎和由肺感染造成的肺感染疾病。当它们使用时，(Ib) 化合物酶抑制作用特征，即效力和其它生化参数可通过本领域熟知的标准生化技术容易地测定。使用时的准确剂量取决于所诊断患者或动物所患疾病的性质和严重程度。通常使用的具有有效治疗效果的剂量范围是约  $0.01-10 \text{ mg/kg/天}$ 。优选的式 (Ib) 化合物是：



用作凝血酶抑制剂的通式 I 化合物是下式化合物或其水合物、电

子等排物或药用盐，



式中，

X为 $-C(O)CHR_4C(O)R$ ，Y，

$R_1$ 为K组保护基，(a)  $P_2P_3$ 或 $P_2P_3P_g$ 或(b)  $P_2P_3$

$P_4$ 或 $P_2P_3P_4P_g$ ， $P_g$ 为K组保护基，最好为DNS，

TS，J-1，4-Cl $\emptyset$ Sac-Bz或4-Br $\emptyset$ Sac-Bz，

(a)  $P_2$ 为D、E或F组 $\alpha$ -氨基酸，最好为Pro，

$P_3$ 为F组 $\alpha$ -氨基酸，宜为D-构型，最好为D-phe，

(b)  $P_2$ 为E组 $\alpha$ -氨基酸，最好为Ala，

$P_3$ 为C、E或G组 $\alpha$ -氨基酸，最好为Ser，

$P_4$ 可被删除或为E、F或G组 $\alpha$ -氨基酸，最好为phe，

$R_2$ 为A或J组 $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为Arg，

$R_4$ 为C或G组 $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为Gly或Ser，

R，可被删除或为D或E组 $\alpha$ -氨基酸，最好为Gly，

Y为OH。

式(Ic)化合物抑制凝血酶，可作为肝素使用，该化合物也可在血栓性静脉炎和冠状血栓中用作首选抗凝剂。在这些化合物的使用中，(Ic)化合物的酶抑制特征的效力和其它生化参数可通过本领域熟知的标准生化技术很容易地测定。该化合物使用的准确剂量范围取决于所诊断患者或动物所患疾病的性质和严重程度。一般使用的具有有效治疗效果的剂量范围是约0.01-10mg/kg/天。

优选的式Ic化合物与抑制组织蛋白酶G的优选化合物相同，另外还包括：



用作胰凝乳蛋白酶抑制剂的式 I 化合物是下式化合物或其水合物、电子等排物或药用盐，



式中，

X 为  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_4-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{Y}$ ，

$\text{R}_1$  为 K 组保护基， $\text{P}_2$ 、 $\text{P}_3$ 、 $\text{P}_4$  或  $\text{P}_2$ 、 $\text{P}_3$ 、 $\text{P}_4$ 、 $\text{Pg}$ ， $\text{Pg}$  为 K 组保护基，优选的保护基为 Bz，Boc，4-Cl $\emptyset$ Sac-Bz，

4-Br $\emptyset$ Sac-Bz 或  $\emptyset$ Sac-Bz，

$\text{P}_2$  可被删除或为 D、E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Ala，

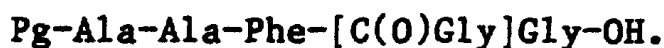
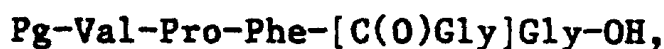
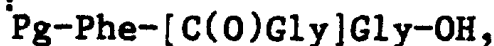
$\text{P}_3$  可被删除或为 E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Ala，

$\text{P}_4$  可被删除或为 E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Ala，

$\text{R}_2$  为 E 和 F 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Gly 或 Ala，Y 为 OH。

抑制胰凝乳蛋白酶的 (Id) 化合物可用于治疗胰腺炎。(Ib) 化合物的酶抑制特征的效力和其它生化参数可通过本领域熟知的标准生化技术很容易测定。该化合物使用的准确剂量范围取决于所诊断的患者或动物所患疾病的性质和严重程度。一般使用的具有有效治疗作用的剂量范围约为 0.01—10 mg/kg/天。

优选的式 Id 化合物与优选的抑制组织蛋白酶 G 的化合物相同，另外还包括：



(在各种情况下  $P_g$  表示  $Bz$ ,  $Boc$ ,  $\epsilon-Cl$  或  $\epsilon-Bz$   $\emptyset$   $SAC$   $Bz$ , 或  $\emptyset$   $SAC$   $Bz$ )

用作胰蛋白酶抑制剂的式 I 化合物是下式化合物或其水合物、电子等排物或药用盐,



式中,

$X$  为  $-C(O)CHR_4$   $C(O)R$ ,  $Y$ ,

$R_1$  为 K 组保护基, (a)  $P_2$   $P_3$  或  $P_2$   $P_3$   $P_g$  或 (b)  $P_2$   $P_3$   $P_4$  或  $P_2$   $P_3$   $P_4$   $P_g$ ,  $P_g$  为 K 组保护基, 优选的保护基是  $DNS$  或  $TS$ ,

(a)  $P_2$  为 D、E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为  $pro$  或  $Ala$ ,

$P_3$  为 F 组  $\alpha$ -氨基酸, 宜为 D-构型, 最好为  $D-phe$ ,

(b)  $P_2$  为 D 或 E 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为  $pro$  或  $Ala$ ,

$P_3$  为 C、E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为  $Ser$ ,

$P_4$  可被删除或为 E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为  $phe$ ,

$R_2$  为 A 或 J 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 最好为  $Arg$ ,

$R_4$  为 C 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 最好为  $Gly$  或  $Ser$ ,

$R$ , 可被删除或为 D、E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为  $Gly$ ,

$Y$  为  $OH$ 。

抑制胰蛋白酶的 (Ie) 化合物可用于治疗胰腺炎。在实际应用中, (Ie) 化合物的酶抑制特征, 即抑制效力和其它生化参数可通过本领域熟知的标准生化技术很容易测定。当然, 具体使用的准确剂量范围取决于所诊断患者或动物所患疾病的性质和严重程度。一般使

用的具有有效治疗效果的剂量范围约为  $0.01 - 10 \text{ mg} / \text{kg}$  天。  
用于抑制胰蛋白酶的优选化合物与抑制凝血酶的优选化合物相同。

用作  $C_1$  一酯酶抑制剂的式 I 化合物是下式化合物或其水合物、电子等排物或药用盐，



式中，

X 为  $-C(O)CHR_4$ 、 $C(O)R$ 、Y，

$R_1$  为  $P_2$  或  $P_2$   $P_g$ ， $P_g$  为 K 组保护基，最好为 CBZ，

$P_2$  为 A、B、C、D、E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Ala，

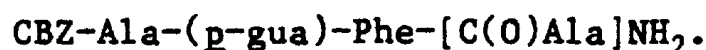
$R_2$  为 A 或 J 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 Arg，

$R_3$  为 H、 $C_{1-7}$  烷基、苄基或苯乙基，

$R_4$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 Ala，

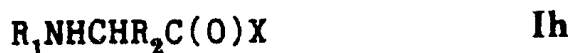
$R_5$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸或被删除，Y 为  $NHR_5$  或  $OR_5$ ，最好为  $NH_2$ 。

抑制  $C_1$  一酯酶的 (Ig) 化合物可用于治疗全身性狼疮、关节炎、自身免疫性溶血性贫血和肾小球性肾炎。(Ig) 化合物在实际应用中的酶抑制作用特征，即其效力和其它生化参数可通过本领域熟知的准确生化技术容易地测定。本申请具体使用的准确剂量范围取决于所诊断患者或动物所患疾病的性质和严重程度。一般具有有效治疗效果的剂量范围约为  $0.01 - 10 \text{ mg} / \text{kg} / \text{天}$ 。优选的化合物是：



用作  $C_3$  一转化酶抑制剂的式 I 化合物为下式所示化合物或其水

合物、电子等排物或药用盐，



式中，

X为  $-C(O)CHR_4C(O)R_5$ ，Y，

$R_1$  为  $P_2$   $P_3$  或  $P_2$   $P_3$   $P_g$ ， $P_g$  为 K 组保护基，最好为 Bz，

$P_2$  为 E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Ala，

$P_3$  为 E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Leu，

$R_2$  为 A 或 J 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 Arg，

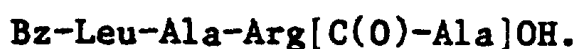
$R_3$  为 H、C<sub>1-7</sub> 烷基、苄基或苯乙基，最好为 H 和苄基，

$R_4$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 Ala，

$R_5$  为  $\alpha$ -氨基酸或被删除，最好被删除，

Y 为 OR<sub>3</sub> 或 NHR<sub>3</sub>，最好为 OR<sub>3</sub>。

式 (Ih) 所示化合物能够抑制 C<sub>3</sub> 转化酶，因而适用于治疗全身性狼疮、关节炎、自身免疫性溶血性贫血以及肾小球性肾炎。借助本领域公知的一般生物化学技术容易确定化合物 (Ih) 在实际应用中的酶抑制特性的效力和其它生物化学参数。对于它们具体目的应用来说，实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的性质与严重程度。就一般目的应用场合而言，可以产生有效的治疗效果的剂量范围预计约为 0.01—10 mg/kg/天。以选用下列化合物为佳：





用作尿激酶抑制剂的式 I 化合物为下式所示化合物或其水合物、电子等排物或药用盐，



式中，

X 为  $-C(O)CHR_4C(O)R_5$ ，Y

$R_1$  为  $P_2$ 、 $P_3$  或  $P_2$ 、 $P_3$ 、 $P_g$ ， $P_g$  为 K 组保护基， $R_1$  最好为  $P_2$ 、 $P_3$ ，但当  $P_g$  存在时，最好为 CBZ，

$P_2$  为 E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Ala 或 Gly，

$P_3$  为 B 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Glu，

$R_2$  为 A 或 J 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 Arg 或对一胍基 phe (即 J-1)，

$R_3$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、苄基或苯乙基，

$R_4$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 Ala，

$R_5$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Ala，

Y 为  $OR_3$  或  $NHR_3$ ，最好为  $NH_2$ 。

优选的尿激酶抑制剂是：

H-Glu-Gly-Arg[C(O)Ala]AlaNH<sub>2</sub>，

H-Glu-Gly-(p-gua)Phe-[C(O)Ala]AlaNH<sub>2</sub>，

(p-gua) being para-guanidino.

(p-gua) 是对一胍基。

式 (Ii) 所示化合物能够抑制尿激酶，因而适用于治疗细胞生长过度病症，例如，适用于治疗良性前列腺肥大与前列腺癌，适用于治疗牛皮癣并且可用作堕胎药。借助本领域公知的一般生物化学技术

容易确定化合物 ( I j ) 在实际应用中的酶抑制特性的效力与其它生物化学参数。对于它们具体目的应用来说, 实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的性质与严重程度。就一般目的应用场合而言, 可以产生有效的治疗效果的剂量范围预计约为  $0.01 - 10 \text{ mg} / \text{kg} / \text{天}$ 。

用作纤维蛋白溶酶原激活剂抑制剂的式 I 化合物是下式的化合物或其水合物、电子等排物或药用盐,



式中,

X 为  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}$ , Y,

$\text{R}_1$  为  $\text{P}_2$ ,  $\text{P}_3$  或  $\text{P}_2$ ,  $\text{P}_3$ ,  $\text{P}_g$ ,  $\text{P}_g$  为 K 组保护基, 最好为 DNS,

$\text{P}_2$  为 G 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为 DNS,

$\text{P}_3$  为 B 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为 Glu,

$\text{R}_2$  为 A 或 J 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 最好为 Arg 或对一胍基 phe (即 J-1),

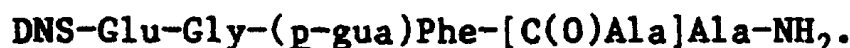
$\text{R}_3$  为 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、苄基或苯乙基,

$\text{R}_4$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 最好为 Ala,

$\text{R}_5$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为 Ala,

Y 为 OR, 或  $\text{NHR}_5$ , 最好为  $\text{NH}_2$ 。

优选的化合物是



式 ( I j ) 所示化合物能够抑制纤维蛋白溶酶原激活剂, 因而适

用于治疗细胞生长过度病症，因此该化合物适用于治疗良性前列腺肥大与前列腺癌，适用于治疗牛皮癣并且可用作堕胎药。借助本领域公知的一般生物化学技术很容易确定化合物 ( I j ) 在实际应用中的酶抑制特性的效力与其它生物化学参数。对于它们具体目的应用来说，实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的性质与严重程度。就一般目的应用场合而言，可以产生有效的治疗效果的剂量范围预计约为  $0.01 - 10 \text{ mg/kg/天}$ 。

用作精虫头粒蛋白抑制剂的式 I 化合物是下式的化合物或其水合物、电子等排物或药用盐，



式中，

X 为  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，Y，

$\text{R}_1$  为  $\text{P}_2$   $\text{P}_3$  或  $\text{P}_2$   $\text{P}_3$   $\text{P}_g$ ， $\text{P}_g$  为 K 组保护基，最好为 Boc，

$\text{P}_2$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Leu，

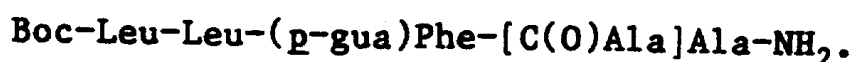
$\text{P}_3$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Leu，

$\text{R}_2$  为 A 或 J 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 Arg 或对-胍基 phe (即 J-1)，

$\text{R}_4$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 Ala，

$\text{R}_5$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸或可被删除，最好为 Ala，Y 为  $\text{NH}_2$ 。

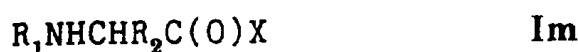
优选的化合物是：



式 ( I k ) 所示化合物为精虫头粒蛋白抑制剂，由于它们具备防

止精液穿透其它可受精的特性，因而可被用作抗受精剂。借助本领域公知的一般生物化学技术容易确定化合物 ( I k ) 在实际应用中的酶抑制特性的效力与其它生物化学参数。对于它们具体目的应用来说，实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的症状。就一般目的应用场合而言，可以产生有效的治疗效果的剂量范围预计约为  $0.01 - 10 \text{ mg/kg/天}$ 。

用作 D-Ala-D-Ala 羧肽酶抑制剂的式 I 化合物是下式的化合物或其水合物、电子等排物或药用盐，



式中，

X 为  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，Y，

R<sub>1</sub> 为 P<sub>2</sub> 或 P<sub>2</sub> P<sub>g</sub>，P<sub>g</sub> 为 K 组保护基，最好为 Ac，

P<sub>2</sub> 为 E、C 或 A 组 α-氨基酸或 N<sub>ε</sub>-Ac-Lys，最好为

N<sub>ε</sub>-Ac-Lys 或 Lys，

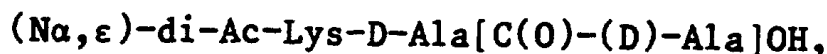
R<sub>2</sub> 为 D-Ala 的残基，

R<sub>3</sub> 为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、苄基或苯乙基，

R<sub>4</sub> 为 D-Ala 的残基，

Y 为 OR<sub>3</sub>，最好为 OH 或 OCH<sub>3</sub>。

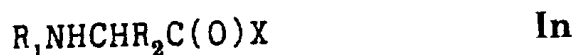
优选的化合物是：



式 ( I m ) 所示化合物是特别适用于抗格兰氏阴性菌的抗菌剂。借助本领域公知的一般生物化学技术容易确定化合物 ( I m ) 在实际

应用中的酶抑制特性的效力与其它生物化学参数。对于它们具体目的应用来说，实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的性质与严重程度。就一般目的应用场合而言，可以产生疗效的剂量范围预计约为  $0.01 - 10 \text{ mg/kg/天}$ 。

用作组织蛋白酶 B 抑制剂的式 I 化合物为下式所示化合物或其水合物、电子等排物或药用盐，



式中，

X 为  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，Y，

$\text{R}_1$  为 (a)  $\text{P}_2$  或  $\text{P}_2\text{P}_g$ ，或 (b)  $\text{P}_2\text{P}_3$  或  $\text{P}_2\text{P}_3\text{P}_g$ ，

$\text{P}_g$  为 K 组保护基，对  $\text{P}_2\text{P}_g$  而言，最好为 CBZ，对  $\text{P}_2\text{P}_3\text{P}_g$  而言，最好为 Ac，

(a)  $\text{P}_2$  为 E 和 F 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 phe，

(b)  $\text{P}_2$  为 E 和 F 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 phe，

$\text{P}_3$  为 E 和 F 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 leu，

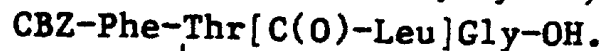
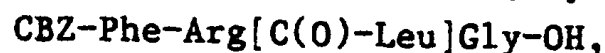
$\text{R}_2$  为 A 或 E 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，或 J 组的基团或  $\text{OBzThr}$ ，最好为 Arg，

$\text{R}_4$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸的残基，最好为 leu，

$\text{R}$  为 E、F 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸，最好为 Gly，

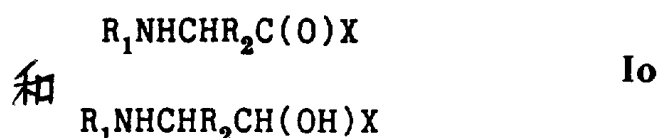
Y 为 OH。

优选的化合物是：



式 (I n) 所示化合物能够抑制组织蛋白酶 B, 因此适用于治疗细胞生长过度病症, 如适用于治疗良性前列腺肥大、前列腺癌、牛皮癣并且可用作堕胎药。此外, 式 (I n) 的化合物还可用作牲畜的饲料添加剂。借助本领域公知的一般生物化学技术很容易确定化合物 (I n) 在实际应用中的酶抑制特性的效力及其它生物化学参数。对于它们的具体目的应用来说, 实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的性质与严重程度。就一般目的应用而言, 可以产生疗效的剂量范围预计约为  $0.01 - 10 \text{ mg/kg/天}$ 。

用作胃蛋白酶抑制剂的式 I 化合物为下式所示化合物或其水合物、电子等排物或药用盐,



式中,

X 为  $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_4$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ , Y,

$\text{R}_1$  为  $\text{P}_2$   $\text{P}_3$  或  $\text{P}_2$   $\text{P}_3$   $\text{P}_g$ ,  $\text{P}_g$  为 K 组保护基,  $\text{P}_g$  最好为

I V a,

$\text{P}_2$  为 E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为 V a l,

$\text{P}_3$  为 E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸或被删除, 最好为 V a l,

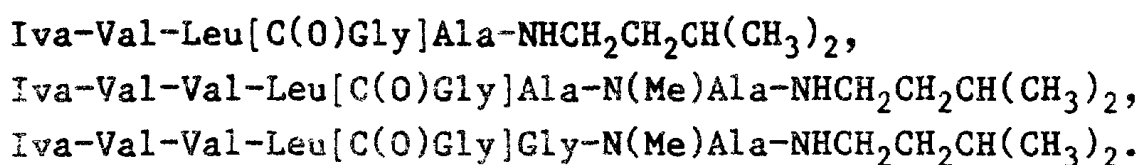
$\text{R}_2$  为 E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 最好为 l e u,

$\text{R}_4$  为 E, F 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 最好为 G l y,

$\text{R}_5$  为 E 和 F 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为 A l a,

Y 为  $\text{NHCH}_2(\text{CH}_3)_2$  或  $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

优选的化合物是:



式 ( I o ) 所示化合物能够抑制胃蛋白酶, 因而可以用来在防治溃疡的过程中产生抗溃疡效果。借助本领域公知的一般生物化学技术很容易确定化合物 ( I o ) 在实际应用中的酶抑制特性的效力与其它生物化学参数。对于它们的具体目的应用来说, 实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的性质与严重程度。就一般目的应用而言, 可以产生疗效的剂量范围预计约为  $0.01 - 10 \text{ mg/kg/天}$ 。

用作组织蛋白酶D抑制剂的式 I 化合物为下式所示化合物或其水合物、电子等排物或药用盐,



式中,

X 为  $-(O)CHR_4$ ,  $C(O)R$ , Y,

R<sub>1</sub> 为 P<sub>2</sub> P<sub>3</sub> 或 P<sub>2</sub> P<sub>3</sub> P<sub>g</sub>, P<sub>g</sub> 为 K 组保护基,

P<sub>2</sub> 为 E 或 F 组 α-氨基酸, 最好为 Val,

P<sub>3</sub> 为 E 或 F 组 α-氨基酸, 最好为 Val,

R<sub>2</sub> 为 E 或 F 组 α-氨基酸的残基, 最好为 phe,

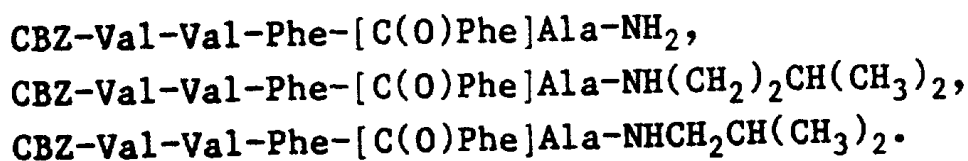
R<sub>4</sub> 为 E 或 F 组 α-氨基酸的残基, 最好为 phe,

R<sub>5</sub> 为 E 或 F 组 α-氨基酸, 最好为 Ala,

Y 为  $\text{NH(CH}_2)_2\text{CH(CH}_3)_2$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}$

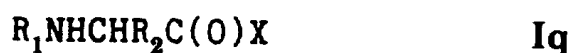
$(\text{CH}_3)_2$  或  $\text{NH}_2$ 。

优选的化合物是：



作为组织蛋白酶D的抑制剂，式(I P)所示化合物适用于与人体白细胞弹性蛋白酶抑制剂(I a)相同的目的应用场合，同样适用作脱髓鞘剂用以防止和阻碍神经组织被损伤。借助本领域公知的一般生物化学技术很容易确定化合物(I P)在实际应用的酶抑制特性的效力与其它生物化学参数。对于它们具体目的应用来说，实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的性质与严重程度。就一般目的应用场合而言，可以产生疗效的剂量范围预计约为0.01—10 mg/kg/天。

用作脑啡肽酶抑制剂的式I化合物为下式所示化合物或其水合物、电子等排物或药用盐，



式中，

X为—C(O)CHR<sub>4</sub> C(O)R<sub>5</sub>Y，

R<sub>1</sub>为P<sub>2</sub> P<sub>3</sub>或P<sub>2</sub> P<sub>3</sub> P<sub>g</sub>，P<sub>g</sub>为K组保护基，R<sub>1</sub>最好为

P<sub>2</sub> P<sub>3</sub>，

P<sub>2</sub>为Gly，

P<sub>3</sub>为F组α-氨基酸或被删除，最好为Tyr，

R<sub>2</sub>为Gly的残基，

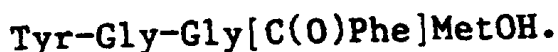


$R_4$  为 E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 最好为 Phe,

$R_5$  可被删除或为 E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为 Met,

Y 为  $NH_2$  或 OH, 当  $R_5$  为氨基酸时, 最好为 OH, 当  $R_4$  被删除时, 最好为  $NH_2$ 。

优选的化合物是:



式 (Iq) 所示化合物能够抑制脑啡肽酶, 因而可作止痛药。借助本领域公知的一般生物化学技术很容易确定化合物 (Iq) 在实际应用中的酶抑制特性的效力与其它生物化学参数, 对于它们的具体目的应用来说, 实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的性质与严重程度。就一般目的应用而言, 可以产生疗效的剂量范围预计约为  $0.01-10\text{mg/kg/天}$ 。

用作假单胞菌弹性蛋白酶抑制剂的式 I 化合物为下式所示化合物或其水合物、电子等排物或药用盐,



X 为  $-C(O)CHR_4$  或  $-C(O)R$ , Y,

$R_1$  为  $P_2$  或  $P_2P_g$ ,  $P_g$  为 K 组保护基, 最好为 MeOSu,

$P_2$  为 E 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为 Ala.

$R_2$  为 E 或 G 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 最好为 Ala,

$R_4$  为 E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 最好为 Ile,

$R_5$  为 E 和 G 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为 Ala,

Y 为  $NH_2$ 。

优选的化合物是:



式(I r)所示化合物能够抑制假单胞菌弹性蛋白酶,因而可用作抗菌剂,尤其是可用作抗假单胞菌感染的抗菌剂。借助本领域公知的一般生物化学技术容易确定化合物(I r)在实际应用中的酶抑制特性的效力与其它生物化学参数。对于它们的具体目的应用来说,实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的性质与严重程度。就一般目的应用而言,可以产生疗效的剂量范围预计约为  $0.01 - 10 \text{ mg/kg/天}$ 。

用作亮氨酸氨肽酶抑制剂的式I化合物为下式所示化合物或其水合物、电子等排物或药用盐,



式中

X为  $-\text{C(O)CHR}_4-\text{C(O)R}$ , Y,

R<sub>1</sub> 为H,

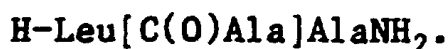
R<sub>2</sub> 为A、B、E、F或J组α-氨基酸的残基,最好为p h e、  
l e u、G l u、A r g或J-1,

R<sub>4</sub> 为A、B、C、D、E、F、G或J组α-氨基酸的残基,最好  
为A l a,

R, 为E组α-氨基酸,最好为A l a,

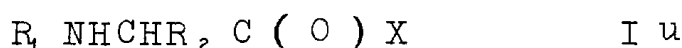
Y 为N H<sub>2</sub>

优选的化合物是:



式 ( I s ) 所示化合物为亮氨酸氨肽酶的抑制剂, 因而可适用于作为与其它已知抗癌药进行协同治疗的免疫刺激物。借助本领域公知的一般生物化学技术很容易确定化合物 ( I s ) 在实际应用中的酶抑制特性的效力与其它生物化学参数。对于它们的具体目的应用来说, 实际的剂量范围自然要取决于医师确诊的就医患者或动物患病的性质与严重程度。就一般目的应用而言, 可以产生疗效的剂量范围预计约为  $0.01 - 10 \text{ mg/kg/天}$ 。

可作为 Calpain 和组织蛋白酶 B 抑制剂的式 I 化合物为下式所示化合物



其中

X 为  $- \text{C ( O ) CHR}_4 \text{ C ( O ) R}_5 \text{ Y}$ ,

$R_1$  为  $P_2 P_3$  或  $P_2 P_3 P_g$ ,  $P_g$  为 K 组保护基, 保护基最好为 CBZ、BZ 或 AC,

$P_2$  为 E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸, 最好为 Val、Ile、Ala 或 pro,

$P_3$  为 B、E 或 F 组  $\alpha$ -氨基酸, 或者被删去,  $P_3$  最好删去或为 Ile,

$R_2$  为 H、E、F、J 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 萘基、 $C_{1-7}$  烷基、苄基、苯乙基或  $A-SiR_7 R_8 R_9$ ,  $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  为  $C_{1-10}$  烷基、苯基、苄基或苯乙基, A 为  $C_{1-6}$  亚烷基,  $R_2$  最好为环己甲基、萘基、苯基或萘基,

$R_3$  为  $C_{1-6}$  烷基、苄基或苯乙基, 最好为  $C_{1-6}$  烷基

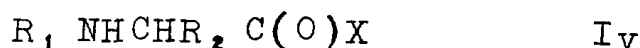
$R_4$  为 C、E 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 或为 H,

R, 应删去,

Y为OR, 或NHR, 。

由于式(Iu)化合物具有抑制Calpain和组织蛋白酶B的作用, 式(Iu)化合物可以(a)影响细胞通过细胞外基质的移动性, 使该化合物适宜用来治疗癌转移; (b)长期作用调节蛋白质(例如向下调节蛋白激酶C和分解细胞骨胳使对激活小板如(为增强凝块形成)降解白细胞产生第二作用(用以治疗炎症和免疫疾病, 例如关节炎、肺气肿、多发性硬化和神经狼疮); (c)有普通的细胞内蛋白水解作用, 尤其是对肌细胞, 使对局部缺血/再灌注细胞死亡产生第二作用, 因此使该化合物适宜用来治疗发作和心脏病; 和(d)有助于阻滞红细胞的溶解, 使该化合物适宜用来治疗与过量溶血例如镰状贫血有关的各种疾病并适于肾透析。最终应用的剂量范围应在约0.01-10mg/kg体重/天范围内以取得有效的治疗效果。

可作为再试验所需的逆病毒蛋白酶抑制剂的式I化合物为下式所示化合物



其中

X为-C(O)CHR<sub>4</sub>C(O)R, Y,

R<sub>1</sub> 为P<sub>2</sub> P<sub>3</sub> P<sub>4</sub> 或P<sub>2</sub> P<sub>3</sub> P<sub>4</sub> P<sub>g</sub>, P<sub>g</sub>为K组保护基, 最好为Iva,

P<sub>2</sub> 为C', E', F' 或G' 组α-氨基酸, 最好为Asn, Gln或Ala,

P<sub>3</sub> 为C', E' 或G' 组α-氨基酸, 最好为Asn, Gln或Ser,

$P_4$  为 C' 组  $\alpha$ -氨基酸、 $\beta$ -Ala、 $\beta$ -Val, 或被删去, 最好为 Ser 或 Thr,

$R_2$  为 F' 或 E 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 或为环己甲基, 最好为 Tyr、Phe 或 CHM,

$R_3$  为 C<sub>1-6</sub> 烷基、苄基或苯乙基,

$R_4$  为 E' 组  $\alpha$ -氨基酸的残基, 或 Val,

$R_5$  应删去,

Y 为 OR<sub>3</sub> 或 NHR<sub>3</sub>。

优选的式 (Iv) 化合物为:

Thr-Gln-Asn-Tyr-[C(O)Phe]OCH<sub>3</sub>,

Thr-Gln-Asn-Phe-[C(O)Phe]OCH<sub>3</sub>,

Thr-Leu-Asn-Tyr-[C(O)Phe]NH<sub>2</sub>,

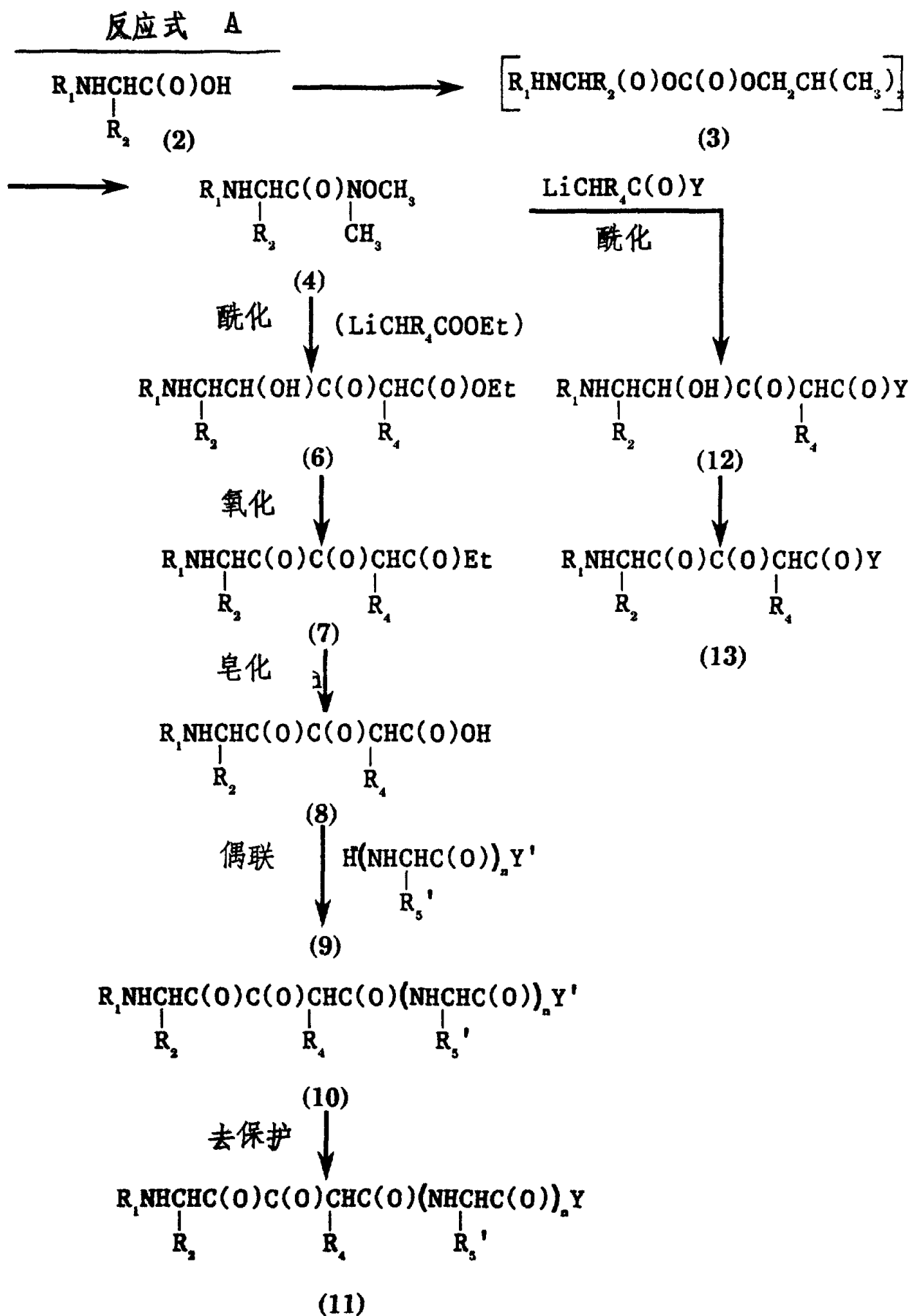
Thr-Leu-Asn-Phe-[C(O)Phe]OCH<sub>3</sub>,

Iva-Ser-Asn-Phe-[C(O)Phe]OCH<sub>3</sub>,

Iva-Ser-Asn-Phe-[C(O)Phe]NH<sub>2</sub>.

在治疗逆病毒感染的最终应用中, 式 (Iv) 化合物可按约 1—100 mg / kg 体重 / 天的剂量给药, 最好静脉内给药。

可用本领域已知的类似标准化学方法制备本发明化合物。用下述反应式 A 和 B 来说明这些方法:





其中

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $Y$  的定义如前所述。

为进行上述反应式 A 的反应，使原料 (2) 经过步骤 (a) 反应，用碱 (最好为  $N$ -甲基吗啉、三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA) 或其它适宜的胺) 对原料阴离子化。最好通过使用过量的胺，在约  $-15^\circ\text{C}$ — $-10^\circ\text{C}$ ，最好在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌混合物形成阴离子。加入等量的氯甲酸异丁酯并在约  $-20^\circ\text{C}$  下冷却，就地生成混合酐 (3)。(也可使用等量的其它肽偶联剂如氰基磷酸二乙酯、DCC、BOP 试剂、BOP 氯化物代替氯甲酸异丁酯)。向就地活化的中间体 (3) 中加入等摩尔量的  $N$ ,  $O$ -二甲基羟基胺，生成式 (4) 二甲基异羟肟酸衍生物 (即  $N$ -甲基- $N$ -甲氧基酰胺)。该偶联步骤是在惰性气氛 (氩气或氮气) 下于无水条件下进行的。

用式 (5) 的乙酸锂代烷基酯 (alkyl lithio acetates) 将上述方法得到的式 (4)  $\alpha$ -羟基- $N$ -甲基- $N$ -甲氧基酰胺酰化。该酰化反应可在标准的酰化条件下进行，例如使酰胺 (4) 与锂代烷基衍生物 (5) 在约  $-78^\circ\text{C}$  反应约 1 小时，使得到的混合物温热至室温，然后将该混合物加到稀盐酸中以停止反应，得到所需的式 (6) 中间体。使这些羟基中间体进行氧化反应，例如通过采用 (1) Swern 氧化方法，(2) 使用重铬酸吡啶鎓的改进的 Jones 反应，(3) 三氧化铬-吡啶鎓配合物，或 (4) 1, 1, 1-三乙酰基-2, 1-benzoxido1 进行反应。

Swern 氧化反应通常是通过使约 2—10 当量的二甲亚砜 (DMSO) 与约 1—6 当量的三氟甲基乙酸酐 [  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  ] 或草酰氯 [  $(\text{COCl})_2$  ] 反应实现。上述反应物溶于惰性溶剂如



二氯甲烷 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 中, 所述反应是在惰性气氛 (如氮气或其它惰性气体) 于无水条件下, 在约  $-80^\circ\text{C}$  至  $-50^\circ\text{C}$  下进行, 就地生成铈加合物, 再向其中加入约 1 当量的式 (6) 醇。优选的是, 将醇溶于惰性溶剂如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或少量  $\text{DMSO}$  中, 将反应混合物加热至约  $-50^\circ\text{C}$  (用约 10—20 分钟), 再通过加入约 3—10 当量叔胺 (如三乙胺、N-甲基吗啉等) 使反应进行完全。氧化反应进行后, 分离出所需的中间体 (7), 准备进行下一步反应。

改进的 Jones 氧化反应一般按下述步骤进行: 通过将反应物在脱水分子筛粉末 (例如磨细的 3 Å 分子筛) 上接触使式 (6) 醇与重铬酸吡啶鎓反应。所述接触是在乙酸的存在下, 于约  $0^\circ\text{C}$ — $50^\circ\text{C}$  (优选室温) 下进行的。

或者, 取 1 至 5 当量就地制得的三氧化铬—吡啶鎓配合物 [即就地制备的 Sarett 试剂, 见 Fieser and Fieser "Reagents for Organic Synthesis" Vol, 1, PP. 145 和 Sarett 等人, J. A. C. S. 25, 422, (1953)], 在惰性溶剂 (例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 中, 在惰性气氛下, 在无水条件下和在  $0^\circ\text{C}$  至  $50^\circ\text{C}$  的温度下, 往该配合物中加入 1 当量醇 (6), 使反应物相互反应约 1 至 15 小时, 接着分离出所需的产物 (7)。

使醇 (6) 转化成所需的酮 (7) 的另一替换方法是使用 periodane [即 1, 1, 1-三乙酸基-2, 1-benzoxiodol (见 Dess Martin, J. Org. Chem, 48, 4155, (1983))] 的氧化反应。该氧化反应按下述步骤和条件进行: 使约 1 当量的醇 (6) 与悬浮在惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中的 1 至 5 当量的 periodane (较好的为 1.5 当量) 在惰性气氛 (较好的为

氮气)中, 在无水条件下和  $0^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$  的温度 (较好的为室温) 下相接触, 使反应物相互反应 1 至 48 小时。

氧化和分离后, 可采用本领域已知的皂化方法制备式 (8) 酸, 例如使酯与氢氧化锂在二噁烷/水混合溶剂中反应。

可通过采用偶联剂如氯甲酸异丁酯 (及其它上述偶联剂), 根据本领域已知的标准肽偶联方法使酸 (8) 与适宜的胺偶联, 得到式 (9) 产物。偶联后, 可采用本领域已知的技术选择性除去氨基保护基, 并将酯转化为酸。

通过与上述相似的酰化和氧化步骤, 可将式 (4) 化合物转化为所需的丙二酰衍生物 (其中  $n=0$ , 即  $R_1$  被删去), 分别得到化合物 (12) 和 (13)。

或者, 可通过反应式 B 的反应来制备式 (16) 化合物。该反应式 B 基本涉及根据 R. R. Schmidt 和 J. Talbiershy1 (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15 卷 (1976) No. 3, 171 页) 技术, 通过酰化使式 (4) 异羟肟酸衍生物与  $\beta$ -乙烯基阴离子 Synton 进行亲核取代, 包括使  $\beta$ -乙酰基烯胺阴离子 (14) (用叔丁基锂于低于  $-100^{\circ}\text{C}$  的温度处理相应的  $\beta$ -乙酰基烯胺而制得) 与异羟肟酸衍生物 (4) 反应, 生成化合物 (15), 通过用三氟乙酸和水顺序处理该化合物 (15), 得到所需的式 (16) 化合物。

可通过已有的自动化方法例如自动肽合成仪来进行固相连续合成。在该操作中, 氨基受到保护的氨基酸的末端羧基连结到树脂载体上, 在所需肽键的氨基部位上氨基酸去保护, 用碱中和氨基, 将所需序列的下一个氨基受到保护的氨基酸与肽键偶联。重复进行去保护、

中和和偶联步骤，直到合成所需的多肽。由此从羧基末端到氨基末端合成了本发明的化合物。氨基受到保护的氨基酸可为通常的氨基酸、其衍生物或其异构体，或其空间群。所用的树脂载体可为任何用于固相制备多肽领域的常规树脂。优选的树脂为用约 0.5—约 30% 二乙烯基苯交联的聚苯乙烯，该树脂已经过二苯甲基胺化、氯甲基化或羟甲基化，以提供与原先引进的氨基受到保护的氨基酸生成酰胺或酯的部位。

Bodansky 等 [ Chem. Ind. (伦敦) 38, 1957—98 (1966) ] 描述了一种羟甲基树脂的实例。Stewart 等 [ “固相肽合成”，第 2 版，Pierce Chemical Co, Rockford, Illinois (1984)，第二章，54—55 页 ] 描述了氯甲基和二苯甲基胺树脂的制备方法。许多这样的树脂可从市场买到。在肽的羧基末端需要的氨基受到保护的氨基酸可通过在本领域非常著名的已知标准方法和操作连结到树脂上。例如，可用 Gisin [ Helv. Chem. Acta, 56, 1976 (1973) ] 的方法将氨基受到保护的氨基酸连结到树脂上。如果需要采用含作为连结部位的二苯甲基胺基团的树脂，氨基受到保护的氨基酸通过其  $\alpha$ -羧酸和树脂上的氨基基团间的酰胺键偶联到树脂上。可用下述标准偶联方法进行偶联。许多与树脂相连的氨基酸可从市场上买到。

每个引入多肽序列的氨基酸上的  $\alpha$ -氨基保护基可为任何本领域已知的保护基。可以举出的氨基保护基类型有：(1) 酰基型保护基如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基、对甲苯磺酰基（甲苯磺酰基）、苯磺酰基、硝基苯基亚磺酰基、三苯甲基亚磺酰基、邻硝基苯氧乙酰基和  $\alpha$ -氯丁酰；(2) 芳族尿烷型保护基如苯甲氧羰基和取

代的苯甲氧羰基如对一氯苯甲氧羰基、对一甲氧基苯甲氧羰基、对一硝基苯甲氧羰基、对一溴苯甲氧羰基、1-(对一联苯基)-1-甲基乙氧羰基、 $\alpha, \alpha$ -二甲基-3,5-二甲氧基苯甲氧羰基和二苯甲氧羰基；(3)脂族尿烷型保护基如叔丁氧羰基(Boc)、二异丙基甲氧羰基、异丙氧羰基、乙氧羰基和烯丙氧羰基；(4)环烷基尿烷型保护基如环戊氧羰基、金刚烷氧羰基和环己氧羰基；(5)硫代尿烷型保护基如苯基硫代羰基；(6)烷基型保护基如三苯甲基和苄基；(7)三烷基硅烷型保护基如三甲基硅烷基。优选的 $\alpha$ -氨基保护基为叔丁氧羰基(Boc)。Bodansky等在“肽合成实践”[Springer-Verlag, Berlin (1984), 20页]中描述了Boc作为氨基酸的 $\alpha$ -氨基保护基的用途。

在将氨基受到保护的氨基酸偶联到树脂载体之后，可通过任何适宜的方法例如通过采用三氟乙酸、于二氯甲烷中的三氟乙酸或于二噁烷中的HCl将 $\alpha$ -氨基保护基除去。去保护是在0℃-室温的温度下进行的。可在本领域已知的条件下用其它标准除去试剂来除去特定的氨基保护基团。

在除去并中和 $\alpha$ -氨基保护基之后，下一个所需的氨基受到保护的氨基酸通过肽键偶联。这种去保护、中和和偶联过程重复进行，直至得到所需序列的多肽。此外，还可在与树脂载附的氨基酸序列偶联之前通过溶液方法将多氨基酸基团偶联。

适宜的偶联剂的选择和使用是本领域的普通专业人员所熟知的。当所加的氨基酸为Gln、Asn或Arg，特别适宜的偶联剂为N,N-二环己基碳化二亚胺和1-羟基苯并三唑。采用这些试剂可防止脲和内酰胺的生成。其它适宜的偶联剂为(1)碳化二亚胺(如

N, N-二环己基碳化二亚胺和 N-乙基-N'-( $\nu$ -二甲氨基丙基碳化二亚胺); (3) 乙烯酮亚胺; (4) 异噁唑鎓盐 (如 N-乙基-5-苯基-异噁唑鎓-3-磺酸盐); (5) 在环上含 1-4 个氮原子的芳族单环含氮杂环酰胺, 如咪唑酰胺、吡唑酰胺和 1, 2, 4-三唑酰胺 (可用的特定酰胺包括 N, N-羰基二咪唑和 N, N-羰基-二-1, 2, 4-三唑); (6) 烷氧基化乙炔, 如乙氧基乙炔; (7) 能与氨基酸的羧基形成混合酐的试剂 (如氯代甲酸乙酯和氯代甲酸异丁酯) 或需偶联的氨基酸的对称酸酐 (如 Boc-Ala-O-Ala-Boc); (8) 在一个成环氮原子上有羟基的含氮杂环化合物 (如 N-羟基苯邻二甲酰亚胺、N-羟基琥珀酰亚胺和 1-羟基苯并三唑)。KaPoor [ J. pharm. Sci., 59, 1-27 (1970) ] 描述了其它活性试剂及其在肽偶联中的用途。一般来说, 在本发明中优选的氨基酸偶联方法中采用对称酸酐作为偶联剂。

优选的 Gln、Asn 和 Arg 的偶联方法是使氨基受到保护的氨基酸、其衍生物或异构体与 N, N-二环己基碳化二亚胺及 1-羟基苯并三唑 (1:1) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中反应, 该反应是在树脂或与树脂相连结的氨基酸或肽的存在下进行的。对其它氨基酸来说, 优选的偶联方法包括使氨基受到保护的氨基酸、其衍生物或异构体与 N, N-二环己基碳化二亚胺在二氯甲烷中反应, 生成对称的酸酐。然后将该对称酸酐引入其中含有树脂、与树脂相连结的氨基酸或肽的固相合成仪中, 在 DMF、二氯甲烷或 DMF: 二氯甲烷 (1:1) 介质中进行偶联。优选的介质为 DMF。可用 Kaiser 等人 [ Analyt Biochem. 34, 595 (1970) ] 所述的茚三酮实验来检测在合成的每一阶段偶联反应是否成功。如果发

现偶联不完全，可重复进行偶联操作。如果偶联仍不完全，可用适当的屏蔽剂将去保护的胺屏蔽起来以防止其继续合成。适宜的屏蔽剂及其用途在本领域是很著名的。适宜的屏蔽剂的实例为乙酰和乙酰咪唑，如Stewart等〔“固相肽合成”，第二版，perce Chemical Co, Rockford, I 1 1 ( 1 9 8 4 )，第二章，73页〕所述。

在得到所需的氨基酸序列之后，将肽从树脂上脱除。该操作可用本领域中已知的方法进行，如水解树脂上的酯或酰胺键。优选采用于无水氟化氢中的二甲硫、对甲酚、硫代甲酚或苯甲醚溶液从二苯甲基胺树脂上脱除肽。脱除反应最好在约0℃至室温的温度范围内进行，反应时间最好从约5分钟到约5小时。

如固相肽合成领域已知的那样，许多氨基酸都带有在制备肽时需要保护的侧链官能团。为这些侧链官能团选择并采用适当的保护基团是本领域一般技术人员所能胜任的，而且取决于需保护的氨基酸以及肽中存在的其它保护的氨基酸基团。这种侧链保护基的选择是很严格的，因为在合成中的去保护和偶联过程中这种保护基必须不能被除去。例如，当采用Boc为 $\alpha$ -氨基保护基时，下述侧链保护基是适宜的：对甲苯磺酰基可用于保护氨基酸如Lys和Arg的侧链氨基；对甲基苄基、乙酰氨基甲基、苄基或叔丁磺酰基可用于保护氨基酸如半胱氨酸、高半胱氨酸、青霉胺等或其衍生物的侧链含硫基团；苄基或环己基酯基团可用于保护氨基酸如Asp、Glu的侧链羧基；苄基醚可用于保护氨基酸如Ser或Thr的侧链含羟基基团；2-溴代苄氧羰基(2Br-Z)基团可用于保护氨基酸如Tyr的侧链含羟基基团。根据本领域已知的标准技术加入和除去这些侧链保

护基。优选采用苯甲醚于无水氟化氢(1:10)中的溶液除去这些侧链保护基。一般来说,侧链保护基的去保护在肽链合成完成后进行,但也可在其它任何适宜的时候除去这些侧链保护基。优选在从树脂上脱除肽的同时除去这些侧链保护基。

然后用标准技术分离出化合物并提纯。所需的氨基酸、其衍生物或其异构体可从市场上得到,也可用本领域的已知技术进行合成。

给出下述具体实施例来说明本发明化合物的制备,但化合物的范围限于式 I 所定义的化合物。

#### 实施例 1

4-羟基-6-苯基-5-[( (苯基甲氧基)羰基)氨基]-3-氧代-己酸乙酯

将 2-羟基-4-苯基-3-[( (苯基甲氧基)羰基)氨基]丁酸-N-甲氧基-N-甲基酰胺(372 mg, 1.0 mmol)于四氢呋喃中的溶液冷却至-78℃,加入乙酸锂代乙酯(72 mg, 3.0 mmol)。于-78℃搅拌该溶液1小时,使其温热至室温,搅拌1小时,然后倾入稀HCl。用乙酸乙酯(3×150 ml)萃取产物,用NaHCO<sub>3</sub>洗涤合并的有机萃取液,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压蒸除溶剂。用快速硅胶色谱提纯粗产物。

#### 实施例 2

3,4-二氧代-5-[( (苯基甲氧基)羰基)氨基]-6-苯基己酸乙酯

向 4-羟基-6-苯基-5-[( (苯基甲氧基)羰基)氨基]-3-氧代己酸乙酯(397 mg, 1.0 mmol)于乙腈(15 ml)中的溶液加入 Dess Martin periodinane

( 1. 27g, 3. 0mmol )。向该混合物加入三氟乙酸 ( 342mg, 3. 0mmol )，再搅拌 4 8 小时。减压蒸除溶剂，加入乙酸乙酯 ( 100 ml )，然后加入  $\text{NaHCO}_3$  ( 0. 80g ) 和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ( 1. 41g ) 的水 ( 25 ml ) 溶液。分离掉有机层，用乙酸乙酯萃取含水相。用  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  干燥合并的萃取液，减压蒸除溶剂。用快速硅胶色谱提纯产物。

### 实施例 3

3, 4-二氧代-5-〔( ( 苯基甲氧基 ) 羰基 ) 氨基 ]-6-苯基己酸

向 3, 4-二氧代-5-〔( ( 苯基甲氧基 ) 羰基 ) 氨基 ]-6-苯基己酸乙酯 ( 400 mg, 1. 0mmol ) 于二噁烷/ $\text{H}_2\text{O}$  ( 10 : 1 ) 中的溶液加入氢氧化钾 ( 72 mg, 3. 0mmol )。搅拌混合物 3 小时，减压蒸除溶剂，粗产物可直接使用而无需提纯。

### 实施例 4

N-〔 3, 4-二氧代-5-〔( ( 苯基甲氧基 ) 羰基 ) 氨基 ]-6-苯基己酰基 ) 甘氨酸胺

向 3, 4-二氧代-5-〔( ( 苯基甲氧基 ) 羰基 ) 氨基 ]-6-苯基己酸 ( 370 mg, 1. 0mmol ) 于二氯甲烷 ( 300 ml ) 中的溶液加入 N-甲基吗啉 ( 0. 30g, 3. 0mmol )。将混合物冷却至  $-15^\circ\text{C}$ ，加入氯甲酸异丁酯 ( 136 mg, 1. 0mmol )。于  $-15^\circ\text{C}$  搅拌混合物 15 分钟，然后加入 N, O-二甲基羟基胺盐酸盐 ( 194mg, 1. 0mmol )。于  $-15^\circ\text{C}$  搅拌混合物 1 小时，使其温热至室温，搅拌 3 小时。将反应混合物倾入水 ( 300 ml ) 中，用二氯甲烷 (  $2 \times 150\text{ ml}$  ) 萃取含水相。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合



并的有机萃取液，将其体积减至100ml，在硅胶(Zin)上过滤。减压蒸除溶剂，得到粗产物，再用快速色谱提纯。

上面详细描述了本发明范围的较宽的和具体的方面，以及完成和使用本发明的方法。此外，尽管所采用的方法是本领域已知的，前述参考文献所采用的评价化合物生化作用的方法也适用于本发明化合物。

例如，采用发色肽、N-琥珀酰丙氨酰丙胺酰丙氨酰一对一硝基一苯胺、N-甲氧基琥珀酰丙氨酰丙氨酰脯氨酰缬氨酰一对一硝基一苯胺等(这些均可从市场上买到)活体外测定人体弹性蛋白酶。测定缓冲液(pH=8.0)和测定方法与Lottenberg等人所述的相似。酶从人的痰中提取，但近来已有市售。瞬间抑制剂的动力学特性可用Dixon曲线来测定，其中，缓慢和/或紧密结合的抑制剂特性的数字分析技术由Williams和Morrison改进。

相似地，用相似的分光镜技术活体外测定其它蛋白酶和抑制剂的作用：组织蛋白酶G；纤维蛋白酶；糜蛋白酶；胰蛋白酶；纤维蛋白酶；C1-酯酶；尿激酶；纤维蛋白酶原活化剂；精虫头粒蛋白； $\beta$ -内酰胺酶；组织蛋白酶B；胃蛋白酶；组织蛋白酶D和亮氨酸氨肽酶。通过采用人体弹性蛋白酶底物和微粒体氨基肽酶的双估价方法测定假单胞菌属弹性蛋白酶。血管紧张素I转化酶和脑啡肽酶及其抑制剂的放射量测定是根据Ryan方法并采用从Ventrex Laboratories, Inc买到的氚化了的底物。采用放射免疫测定方法研究血管紧张肽原酶。用Tack等人所述的方法测定C<sub>2</sub>转化酶。

通过参照上述技术，采用其它已知技术，而且与那些用于治疗上述疾病的已知化合物进行比较，我们相信已有足够的材料使本领域的

普通技术人员能够实施本发明。当然，在本发明化合物的最终应用时，最好将这些化合物配制成适当的药物制剂，如用于口服的片剂、胶囊剂或酏剂，或用于肠胃外给药的无菌溶液或悬浮液。需要治疗的病体（动物或人）可按  $0.01 - 10 \text{ mg/kg}$  体重/天的剂量服用本发明化合物。如上所述，剂量将取决于疾病的严重程度，病体的重量和本领域的人员的其它因素。

一般将上述化合物配制成下述药物组合物。

将约  $10 - 500 \text{ ng}$  一种或多种式 I 化合物或其生理上可接受的盐与生理上可接受的载色剂、载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、香味剂等混合，制成医药上普遍采用的单位剂型。在这些组合物或制剂中活性物质的量应在上述适宜剂量的范围内。

可加到片剂、胶囊剂等中的调节剂的实例为：粘合剂如黄蓍树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂如微晶纤维素，崩解剂如玉米淀粉、预凝胶化的淀粉、藻酸等；润滑剂如硬脂酸镁；增甜剂如蔗糖、乳糖和糖精；香味剂如薄荷、冬青油或樱桃油。如果单位剂型为胶囊剂，除含上述物质外，还可含液体载体如脂肪油。可采用多种其它物质包衣，或改善剂型的外观。例如，可用紫胶、糖或这两者给片剂包衣。糖浆剂或酏剂可含有活性物质、作为增甜剂的蔗糖、作为防腐剂的甲基或丙基对羟基苯甲酸酯、染料和香味剂如樱桃或橙子香料。

可按照常规的医药实践通过将活性物质溶于或悬浮于赋形剂如注射用水、天然植物油如芝麻油、椰子油、花生油、棉子油等或合成脂肪赋形剂如油酸乙酯等配制成注射用无菌组合物。如果需要，还可加入缓冲液、防腐剂、抗氧化剂等。

上面结合具体的实施方案对本发明进行了描述，但需指出的是本发明是可以进一步修改的。本申请有意包括基本应用本发明的原理而进行的各种改动、使用和改进，也包括那些与本申请公开内容略有背离的改进（差异在与本发明有关的领域中已知的或通常的实践知识范围内，或可应用前述基本特征，或在所附权利要求的范围之内）。