

[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 86 1 01850 A

CN 86 1 01850 A

[43] 公开日 1987年2月4日

[21] 申请号 86 1 01850

[22] 申请日 86.3.19

[30] 优先权

[32] 85.3.22 [33] 美国 [31] 714,767

[71] 申请人 森得克斯(美国)有限公司

地址 美国加利福尼亚州94304·帕洛阿托尔
希尔维尤大街3401号

[72] 发明人 约翰·J·内斯特

[74] 专利代理机构 上海专利事务所

代理人 徐志奇

[54] 发明名称 N, N'-二烷基胍基二肽的制造方法与用途

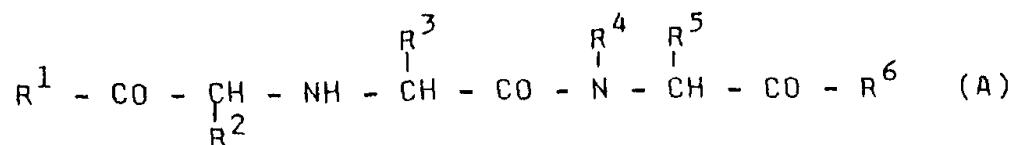
[57] 摘要

作为抗高血压药的具有血管紧张素转化酶抑制活性的N^α, N^β'-二烷基胍基二肽是有用的。脯氨酸和脯氨酸衍生物类似物是二肽的组成。

242/87101915/20

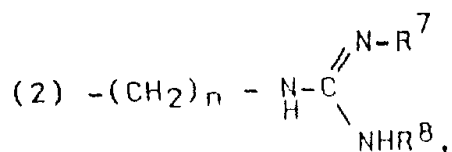
权 利 要 求 书

1. 一种制备下列通式 (A) 的化合物及其药物学上可接受的无毒的盐的方法,



其中 R^1 表示羟基、低级烷氧基、苄氧基或可由一个或二个低级烷基基团任意取代的氨基, R^2 和 R^3 表示

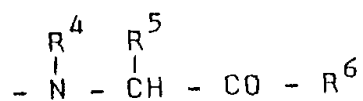
(1) 氢或最好为低级烷基 [可由苯基或萘基任意 ω - 取代, 也可由二 (低级) 烷基胍基取代], 或



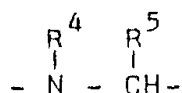
且 R^2 和 R^3 之一为 (1),

另一为 (2), 又

基团



是选自亚氨基酸残基的一种氨基酸残基, 最好选自环状亚氨基酸残基, 其中亚结构

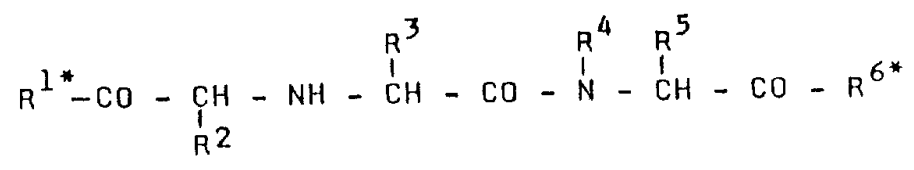


形成一种包含 1 个氮原子和多至 9 个碳原子的杂环基, 特别是所述的

环状亚氨基酸残基是或是来自脯氨酸、羟基脯氨酸或脯氨酸类似物， R^6 是羟基、低级烷氧基、苄氧基或可由一个或二个低级烷基基团任意取代的氨基， R^7 和 R^8 各自是可由1个至5个氟原子任意取代的低级烷基， n 是3至5的整数，最好为4，

所述的方法包括：

(a) 水解下列结构式的一种化合物，



(在下文中用 R^{1*} R^{6*} 表示)

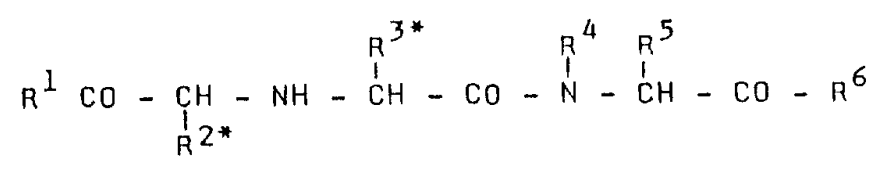
其中 R^{1*} 和 R^{6*} 是羟基、低级烷氧基、苄氧基或可由一个或二个低级烷基基团任意取代的氨基，且对其中 R^1 和 R^6 是羟基的结构式为A的一种化合物来讲， R^{1*} 和 R^{6*} 至少有一个是低级烷氧基或苄氧基，

(b) 氢解(还原性裂开)下列结构式的一种化合物，



其中 R^{1*} 和 R^{6*} 是羟基、低级烷氧基、苄氧基或可由一个或二个低级烷基基团任意取代的氨基，且对其中 R^1 和 R^6 至少有一个是羟基的结构式为A的一种化合物来讲， R^{1*} 和 R^{6*} 至少有一个是苄氧基，

(c) 还原下列结构式的一种化合物，



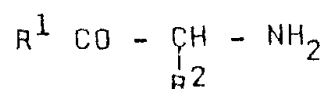
其中 R^{2*} 或 R^{3*} 之一是可由苯基或萘基任意 ω -取代的氧代低级烷基， R^{2*} 和 R^{3*} 的另一是上述(2)，

(d) 把一种结构式为A的化合物与一种碱反应生成一种结构式

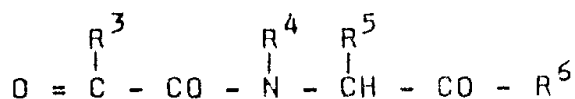
为 A 的化合物的盐，

(e) 把一种结构式为 A 的化合物与一种酸反应生成一种结构式为 A 的化合物的酸加成盐，

(f) 在还原条件下，把下列结构式为的一种氨基酸衍生物，

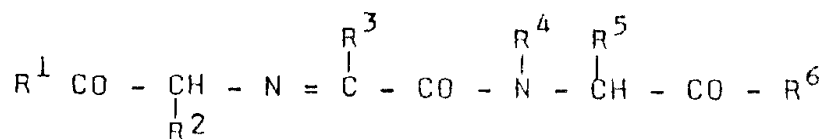


与下列结构式的一种 α - 酮酸衍生物进行缩合作用，



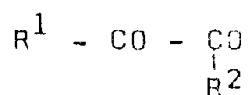
以形成结构式为 (A) 的一种化合物，

(g) 将下列结构式的一种席夫碱，

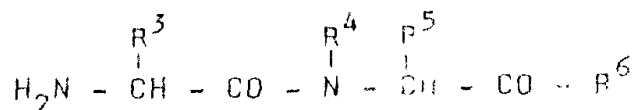


还原为结构式为 A 的一种化合物，

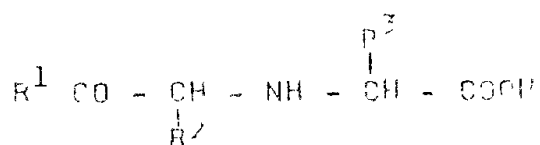
(h) 在还原条件下，把下列结构式的一种 α - 酮酸衍生物，



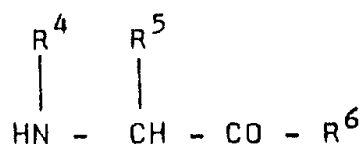
与下列结构式的一种二肽进行缩合作用，



(i) 把下列结构式的一种氨基酸衍生物，

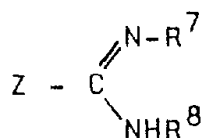


与下列结构式的一种脯氨酸或脯氨酸类衍生物进行缩合作用，

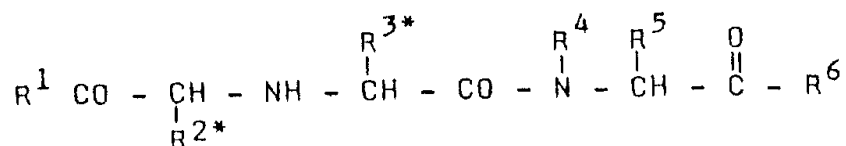


以形成结构式为 A 的一种化合物，

(j) 用下列结构式的一种烷基化剂，



其中 Z 是氯、溴、碘或低级烷基巯基基团，来使下列结构式的一种二肽烷基化，



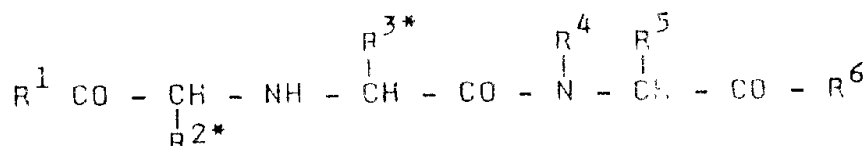
其中 R^{2*} 和 R^{3*} 之一是 $-(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ ，且 R^{2*} 和 R^{3*} 之另一是上述(1)，

(k) 用一种低级链烷醇或苄醇使下列结构式的一种化合物发生酯化作用，



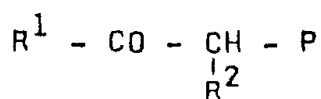
其中 R^{1*} 和 R^{6*} 至少有一个是羟基，且另一个是羟基、低级烷氧基或苄氧基，

(l) 用可由1至5个氟原子任意取代的一种低级烷基烷基化剂，使下列结构式的一种化合物烷基化，

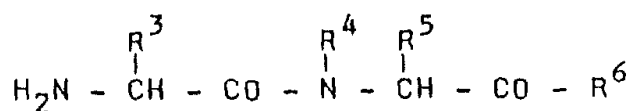


其中 R^{2*} 和 R^{3*} 之一是由3至5个，最好是4个碳原子 ω - 胍基取代的一种亚烷基基团， R^{2*} 和 R^{3*} 之另一是上述(1)。

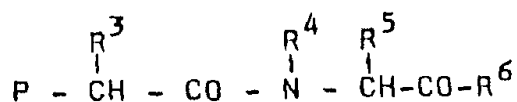
(m) 用下列结构式的一种烷基化剂，



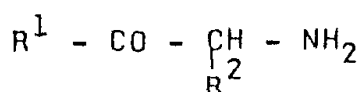
其中 P 是选自氯、溴或碘基团的卤，或是一种磺酸基基团 (sulfonyloxy)，来使下列结构式的一种二肽衍生物烷基化，



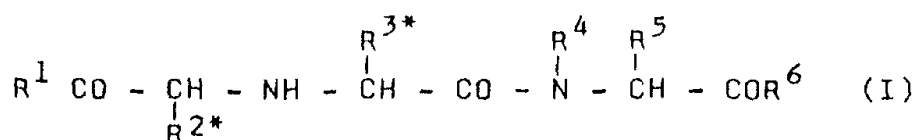
(n) 用下列结构式的一种烷基化剂，



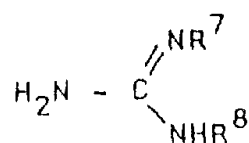
其中 P 的含义如同步骤 (m) 中 P 的含义，使下列结构式的一种氨基酸烷基化，



(o) 用下列结构式的一种烷基化剂，



其中 R^{2*} 和 R^{3*} 之一是结构式为 $-(CH_2)_n - P$ 的一种烷基化基团，且 P 的含义如同步骤 (m) 中 P 的含义， R^{2*} 和 R^{3*} 之另一是上述 (I)，来使下列结构式的一种胍基衍生物烷基化，



(p) 用碱把结构式为 A 的一种二肽酸加成盐转化为结构式为 A 的二肽或其一种盐，

(q) 用酸把结构式为 A 的一种二肽的盐(从碱衍生出)转化为结构式为 A 的游离二肽或其一种酸加成盐,

(r) 把结构式为 A 的一种二肽的盐,最好是一种可溶盐,转化为该二肽的另一种盐,最好是比所述的盐可溶性小的盐,

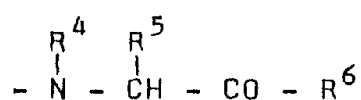
(s) 用下列结构式的一种二肽衍生物,



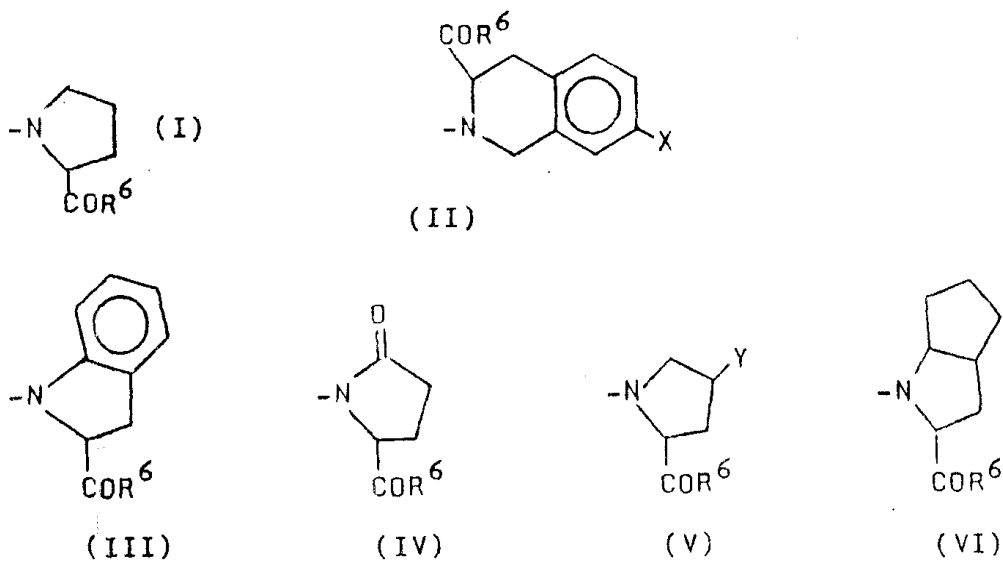
其中 R^{1*} 和 R^{6*} 是羟基、氯、溴、碘、低级烷氧基、苄氧基、一种低级链烷醇羟基基团(a lower alkanoyloxy group)或可由一个或二个低级烷基基团任意取代的氨基,且 R^{1*} 和 R^{6*} 至少有一个是羟基、氯、溴、低级烷氧基、苄氧基或一种低级链烷醇羟基基团,来使氮、低级烷基胺或一种二(低级)烷基胺酰基化。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于其中 R^2 和 R^3 之一表示低级烷基、苄基或2-苯乙基。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于其中 R^2 和 R^3 之一是低级烷基或2-苯乙基,且基团



表示脯氨酸(I)或一种脯氨酸类似衍生物,其中吡咯烷环被一个桥氧基团(IV)、羟基、巯基、低级烷基巯基或低级烷氧基(V)取代或脯氨酸官能团被残基II、III或VI替代:



且 R^6 是羟基或苄氧基和 X 是氢、硝基、低级烷基、氯或溴。

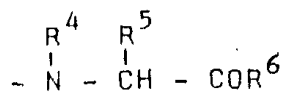
4. 根据上述权利要求所述的方法，其特征在于其中 R^2 表示 (2)。

5. 根据权利要求 1 至 3 所述的方法，其特征在于其中 R^2 是苯乙基。

6. 根据权利要求 1 至 4 所述的方法，其特征在于其中 R^3 是具有 1 至 4 个碳的低级烷基。

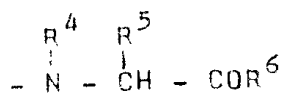
7. 根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于其中 R^3 是甲基、乙基或正丙基。

8. 根据上述权利要求之一所述的方法，其特征在于其中基团



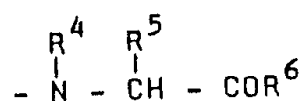
形成一种脯氨酸残基。

9. 根据上述权利要求之一所述的方法，其特征在于其中基团



是一种脯氨酸残基或一种选自基团 II、III 或 VI 的残基，且 R^6 是羟基。

10. 根据上述权利要求(1至7或9)之一所述的方法,其特征在于其中基团



是 II。

11. 根据权利要求10所述的方法,其特征在于其中 X 是氢。

12. 根据上述权利要求之一所述的方法,其特征在于其中 R⁷和 R⁸是具有1至4个碳原子的低级烷基。

13. 根据权利要求12所述的方法,其特征在于其中 R⁷和 R⁸是甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、正丙基和正丁基。

14. 根据权利要求13所述的方法,其特征在于其中 R⁷和 R⁸是乙基。

15. 根据权利要求14所述的方法,其特征在于其中可制得 N[2-(N^G, N^{G'} - L-二乙基高精氨酸 - N^α基)丙酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸或其药理学上可接受的、无毒的盐。

16. 一种制备药物组成的方法,此组成包括结构式为 A 的一种二肽或其药理学上可接受盐和一种药理学上可接受赋形剂,所述方法包括把所述的二肽或根据权利要求1所得的所述的盐和所述的赋形剂转化为药物组成,此组成是用于治疗高血压的。

N, N' - 二烷基胍基二肽的制造方法与用途

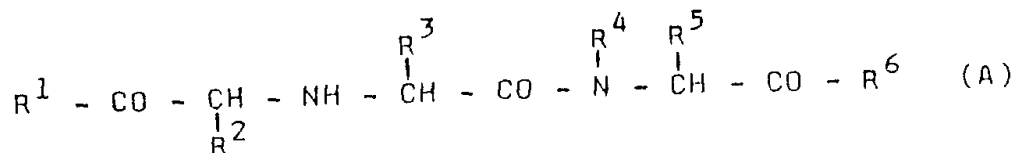
本发明涉及 N^G, N^{G'} - 二烷基胍基二肽衍生物和其医药用途, 特别是, 本发明涉及 N^G, N^{G'} - 二烷基胍基二肽衍生物作为血管紧张素转化酶抑制剂和抗高血压药物的应用。

用血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂可降低血压。这种药物的例子已在欧洲专利申请第 12401, 65301 与 79022 号和《化学文摘》95 25634 J (1981), 欧迪特等的美国专利第 4,046,889 号中加以叙述过。

本发明的 ACE 抑制剂包含有具有 N^G, N^{G'} - 二烷基胍基二肽功能性的 α-氨基酸的二肽。麦格里戈 (Mc Gregor) 等在《心血管药理学杂志》7(附录 1)1985, 582 页中, 讨论了 ACE 抑制剂和常用的抗高血压药, 包括钙进入阻断剂硝苯吡啶结合使用的效果。布罗纳 (Brunner) 等在《心血管医学杂志》7(附录 1)1985, 52 页中, 讨论了各种 ACE 抑制剂的药效。

下述数目 (1 至 14) 指本发明的化合物, 它们是以下列 1 至 14 基团组成的:

1. 本发明提供了一种通式为 (A) 的化合物,

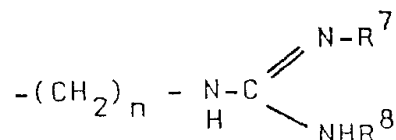


其中 R¹ 表示羟基、低级烷氧基、苄氧基或可由一个或二个低级烷基团任意取代的氨基;

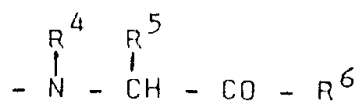
R² 和 R³ 表示

(1) 氢或最好为低级烷基(可任意地用苯基或萘基进行 ω -取代, 差一些的为用二(低级)烷基胍基进行-取代), 或

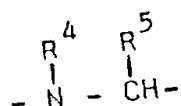
(2)



且 R^2 和 R^3 之一为 (1), 另一个为 (2); 且基团



是一种选自一组亚氨基酸残基的氨基酸残基, 最好为环状氨基酸残基, 其中亚基团



形成一种含有一个氮原子和多达九个碳原子环的杂环基, 特别是, 所述的环状氨基酸残基是脯氨酸、羟基脯氨酸或脯氨酸类似物, 或来自脯氨酸、羟基脯氨酸或脯氨酸类似物;

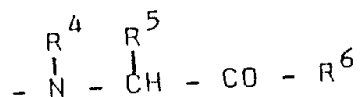
R^6 是羟基、低级烷氧基、苄氧基或可由一个或二个低级烷基基团任意取代的氨基;

R^7 和 R^8 是独自的低级烷基, 可由 1 至 5 个氟原子任意取代;

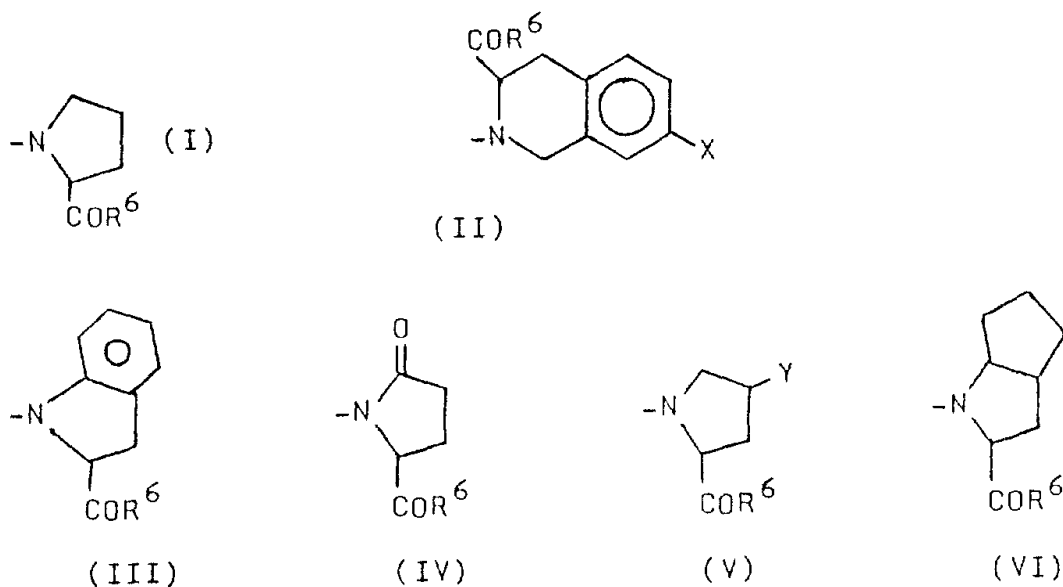
n 是从 3 至 5 的整数, 最好为 4; 且它们为药物学上可接受的无毒盐。

2. 结构式为 (A) 的化合物为更好, 其中 R^2 和 R^3 之一代表低级烷基、苄基或 2-苯乙基。

3. 甚至更好的化合物是那些其中 R^2 和 R^3 之一表示低级烷基或 2-苯乙基, 且基团



表示一个脯氨酸基 (I) 或一个脯氨酸类似物基, 其中吡咯烷环由一个氧代基团 (IV) 取代, 由羟基、巯基、低级烷基巯基或低级烷氧基 (V) 取代, 或者脯氨酸官能团由残基 II、III 或 VI 置换,



且 R^6 为羟基或苄氧基; X 为氢、硝基、低级烷基、氯或溴。

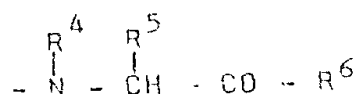
4. 基团 1 至 3 的更好亚基团包括其中 R^2 表示二烷基胍基取代基的化合物。

5. 基团 1 至 3 的另一个更好亚基团包括其中 R^2 表示 2-苯乙基的化合物。

6. 基团 1 至 4 的一个亚基团包括其中 R^3 为具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基的化合物。

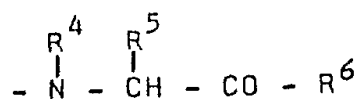
7. 基团 6 的一个更好的亚基团包括甲基、乙基或正丙基。

8. 基团 1 至 7 的一个更好的亚基团,



形成一种脯氨酸残基。

9. 其中基团



是一种脯氨酸残基或选自基团 II、III 或 VI，且 R⁶ 是羟基的化合物特别好。

10. 基团 1 至 7 或 9 的一个重要亚基团包括其中脯氨酸残基由 II 替换的化合物。

11. 基团 10 的最好亚基团包括其中 X 是氢的化合物。

12. 在化合物 R⁷ 和 R⁸ 的全部基团中具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基是更好的。

13. 基团 12 的一个特好的亚基团包括具有 R⁷ 和 R⁸ 为甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、正丙基或正丁基的化合物。

14. 基团 13 的最好亚基团包括具有 R⁷ 和 R⁸ 为乙基的化合物。

本发明进一步提供了一种药物组成，它包括在药理学上有效量的前述基团之一的一种化合物和一种药理学上可接受的赋形剂。这种药物组成对治疗高血压特别有用，此药物组成包括利尿剂或其它抗高血压药，例如钙阻断剂，特别是纳卡迪帕恩(nicardipine)更好。

本发明进一步提供了一种治疗哺乳动物高血压的方法，此方法包括给病人服用结构式为 (A) 的治疗上有效量的化合物或一种包含结构式为 (A) 的化合物的药物组成。

本发明进一步提供了用于制备药物组成的结构式为 (A) 的化合物的用途。结构式为 (A) 的化合物用于治疗高血压则更好。

本发明进一步提供了一种制备结构式为 (A) 的一种化合物的药物组成的方法，其中化合物与一种药理学上可接受的赋形剂相结合以形成药物组成。

本发明进一步提供了一种制备如下所述的结构式为(A)的化合物的工艺过程。

本发明进一步提供了一种制备药物组成的方法，此组成包括结构式为(I)的二肽或它的药物学上可接受盐和一种药物学上可接受赋形剂，所述的方法包括将所述的二肽或所述的盐(根据下述工艺过程制得)和所述的赋形剂转化成为所述的药物组成。

除了另外定义之外，这里所用的术语“低级烷基”意指包含一至六个碳原子的有一个支链或无支链的饱和烃链，例如甲基、乙基、丙基、叔丁基、正戊基和正己基等等。

这里所用的术语“氟烷基”意指被一个或更多个(多至五个)氟原子取代的有一个支链或无支链的饱和烷链，例如2,2,2-三氟乙基和3,3,3,2,2-五氟丙基等等。

这里所用的术语“低级烷氧基”意指-O R基团，其中R是如上述定义的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基和正戊氧基等等。

这里所用的术语“任意的”或“任意地”意指后面所述的过程或情况可能发生或可能不发生，此描述包括有的实例其中所述的过程或情况发生，有的实例其中所述的过程或情况不发生。

这里所用的术语“可任意地 ω -取代的低级烷基”意指一个如前面所定义的低级烷基基团在距离结构式为(A)的剩余部分的附着点最远的碳原子上具有一个可任意取代的基团。

这里所用的术语“芳基”意指一个可任意取代的含有6至12个碳原子环的芳族基团，特别是可任意取代的苯基或萘基。

这里所用的术语“可任意取代的苯基”意指一个苯基，它可能如上述所示可被取代，或不被取代，具有一至三个取代基选自由卤、低

级烷基或低级烷氧基组成的基团，两者均有一至四个碳原子、羟基和三氟甲基。

这里所用的术语“药物学上可接受的盐”意指那些保留了生物效应和自由基性质的盐，而且它们并非在生物学上或其它方面是不受欢迎的，它们是用无机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等等，和用有机酸，例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乙二酸、羟基丁二酸、丙二酸、丁二酸、顺式丁烯二酸、反式丁烯二酸、2,3-二羟基丁二酸、3-羟基-3-羧基戊二酸、苯甲酸、苯基-2-丙烯酸、苯二醇酸、甲磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸和邻羟基苯甲酸等构成的。

结构式为 A 的化合物也可通过无机碱，例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝和氢氧化镁来形成盐，或通过有机碱，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、乙醇胺、2,2-二甲胺基乙醇或三甲胺来形成盐。

这里所用的术语“酸衍生物”包括，但不限于酯（低级烷基、苯基或甲硅烷基）、酰胺、酰基氯和异羟肟酸等等。

这里所用的术语“脯氨酸类似物”指杂环化合物，从它们之中可衍生出上述残基 II 至 VI。

这里所用的术语“磺酰基氧代”指低级烷基磺酰基氧代或 (6-12 C) 芳基磺酰基氧代基团。

除了另外定义之外，结构 $R^a \dots R^b$ 表示结构式为 A 的化合物的一个原材料，它已经含有结构式为 A 的化合物的二肽链，但其中至少 R^a 和 R^b 之一将分别被转化为 R^1 和 R^2 。

本发明的化合物对氨基酸残基 R^2 或 R^3 之一具有一个由烷基取代了的胍基官能度。精氨酸，一种天然产生的氨基酸具有一个未被取代的胍基官能度。在本发明的有一种精氨酸衍生物作为一个组分（结构式为 (I), n 为 3 的化合物）的这些化合物中，在精氨酸的胍基官能度

上的两末端氮原子均为一个烷基官能度所取代，例如 $N^G, N^{G'}$ - 二甲基精氨酸、 $N^G, N^{G'}$ - 二乙基精氨酸、 $N^G, N^{G'}$ - 二(2,2,2-三氟乙基)精氨酸和 N^G -甲基- $N^{G'}$ -乙基精氨酸等等。基团1至14(上述)的类似化合物是由其它的烷基被胍基取代了的氨基酸构成的，例如 $N^G, N^{G'}$ - 二甲基高精氨酸、 $N^G, N^{G'}$ - 二乙基高精氨酸、 $N^G, N^{G'}$ - 二-2,2,2(三氟乙基)高精氨酸和 N^G -甲基- $N^{G'}$ -乙基高精氨酸等等(结构式为(I), n 为4的化合物)。

烷基基团使胍官能度的亲油性更好，且碱性更强，因此更加能够与细胞膜强有力地相互作用。

本发明的某些化合物包括脯氨酸类似物 II、III 和 VI，这些脯氨酸类似物包括3-羟基-1,2,3,4-四氢化异喹啉(THIQ)、2-羟基-2,3-二氢吲哚和4,5-环丙烷脯氨酸(它与3-羟基-2-氮杂二环-[3,3,0]辛烷一样)等等。连在脯氨酸上的烷基基团使这些脯氨酸类似物的亲油性比脯氨酸更好，因此，这样脯氨酸衍生物比未被取代的脯氨酸更能与细胞膜强有力地相互作用。

包括脯氨酸类似物 II、III 和 VI 的本发明的化合物与细胞膜紧密结合是由于被烷基取代了的胍基官能度和脯氨酸类似物的烃基基团的综合作用。这导致了此化合物在体内的储存，且这就使包含本发明化合物的脯氨酸类似物被置于在一段较长时间内比没有这些特性的同样的化合物被更接近于所推测的反应位置，从而导致一种更有效的和长期有效的药物效应。

本发明的化合物是通过同无机酸和有机酸与碱形成盐，这些盐同样是属于本发明的范围之内。这些盐包括铵盐、碱金属盐如钠盐和钾盐、碱土金属盐如钙盐和镁盐、带有有机碱的盐如二环己基氨盐、n-甲基右旋葡萄糖胺盐和带有氨基酸如精氨酸的盐等等。同样用带有有机

酸和无机酸的盐也可制备，这些酸有 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、甲磺酸、甲苯磺酸、顺式丁烯二酸和反式丁烯二酸等等。尽管其它盐也是有用的，但无毒的生理学上可接受盐更好，例如用于离析或纯化产品。

下面更详细叙述的盐可以用通常的方法来形成，即在一种溶剂或介质中，通过将游离酸或游离碱形式的产品，在其中盐是难溶的，在象水一样的溶剂、在真空或干冻下去除，或在一种合适的可把现有盐的阳离子换成另一种阳离子的离子交换树脂中，与一当量或一当量以上的碱或酸进行反应。

本发明的化合物是 ACE 抑制剂，因此可以抑制十肽血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II，一种高度有效的升压物质。所以，ACE 抑制剂通过抑制血管紧张素 II 的生物合成能降低血压，特别对其高血压与血管紧张素 II 有关的动物和人来说。此外，ACE 可降解血管舒张物质血管舒缓激肽。因此，ACE 抑制剂可以通过增强血管舒缓激肽的效应来降低血压，就象抑制血管紧张素 II 一样。虽然比较重要的这些或那些可能的机理尚须确认，但是业已知道，ACE 抑制剂在各种动物模型中是有效的抗高血压剂，而且在临床上对患恶性静脉血管的和本质性的高血压的许多病人是有效的。

许多在试管内的和在体内的模型用于评估 ACE 抑制剂的生物学活性是有效的（小 E. W. 皮特涅洛 (Petrillo) 和 M. A. 欧迪特《药物研究和评论》2,1(1982) 和其中参考资料）。在试管内试验特别有用的是应用来自兔肺（不管是粗制的还是经纯化的）制备 ACE 剂，而且用合成的基质（马尿酸-组氨酸-亮氨酸）作为基质（D. W. 库欣曼 (Cushman) 和 H. S. 切莫 (Cheung)《生物、药理学》20,1637(1971)）。对待试验的物质要估评它们抑制基质分解的

能力，以及确定引起基质水解受到50%抑制作用的剂量(ID_{50})。在这方面或其它方面的研究中，应用文献标准的化合物(通常是巯基甲基氧丙基左旋脯氨酸)是有帮助的。

一种有用的体内模型用于血压正常的鼠，用各种剂量的血管紧张素 I 对鼠进行试验，服用试验药品，无论是静脉注射(I. V.) 还是口服(P. O) 将导致对血管紧张素 I 的高血压反应的剂量相关抑制(D. M. 格罗斯(Gross) 等，《药物实验和治疗杂志》216,552 (1981)。另一种体内试样模型是采用患有自发性高血压的鼠。

这里所透露的化合物已被证实在试管内和体内均是强有力的和长期有效的 ACE 抑制剂。

因此，本发明的化合物用作治疗患高血压的哺乳动物包括人类的抗高血压药是有用的，它们可以以标准的药物形式用以降低血压，例如片剂、胶囊剂和酏剂用于口服或无菌的溶液或悬浮液中。特殊的用药方式将取决于许多因素，例如各人的体重和病情的严重程度等等。

本发明的化合物可以与其它利尿剂或抗高血压药结合使用。典型地说，这些药物是结合服用的，当它们单独地被用时，其个人每日剂量的范围为临床推荐的最少剂量的五分之一到实际所需的最多剂量。为了说明这些混合物，本发明的抗高血压药之一在剂量为1 ~ 200 毫克/天范围内，临床上是有用的，而且在1 ~ 200 毫克/天范围内可有效地与下述抗高血压药和利尿剂相结合，每天的剂量范围标明：

双氢氯噻嗪(15 ~ 200 毫克)、氯噻嗪(125 ~ 200 毫克)、利尿酸(15 ~ 200 毫克)、氨氯吡肼(5 ~ 20 毫克)、吠喃苯胺酸(5-80 毫克)、丙醇(Propanolol)(20-480 毫克)、泰莫勒(timolol)(5 ~ 50 毫克)、甲基多巴(65 ~ 2000 毫克)和纳卡迪帕恩(5 ~ 20 毫克)。而且，三种药品混合物，例如双氢氯噻嗪(15 ~ 200 毫克)加氨氯吡

脘(5~200毫克)再加本发明的ACE抑制剂(1~200毫克),但不限于它们,是控制高血压病人的血压的有效混合物。上述剂量范围是以允许分开的每天用药剂量所需要的单位为基础进行调整。同样,剂量将根据病情的严重程度、病人的体重和其它因素而变化,熟悉这方面的人将会重视这些因素。

在标准实验室试验中已证明结构式为(A)的化合物是ACE抑制剂。因此,结构式为(A)的化合物或它们的盐或包括它们的药物组成可用于抑制血管紧张素II的产生,从而防止或控制高血压。

服用这里所述的结构式为(A)的活性化合物和盐对ACE抑制剂来讲可以通过任何可接受的服用方法,这些方法包括口服、非肠道使用和其它的全身性使用。

根据指定的服用方法,药物的组成可以是固体形式、半固体形式或液剂形式,例如片剂、栓剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、液剂和悬浮剂等等,单位剂量的合适形式以每次服用正确剂量更好。药物组成将包括一种常用是药物载体或赋形剂和结构式为(A)的一种活性化合物或者其在药物学上可接受盐,此外还可包括其它内服药剂、药品、载体和辅助剂等等。

对于固体药片组成来说,常用的无毒固态载体包括药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖和碳酸镁等等。上述定义的活性化合物可以采用如聚二醇类如二醇作载体配制成栓剂。液态药物学上可服用组成可以通过下列方法来制备,即将上述定义的一种活性化合物和任意选择的药物学上可接受的辅药溶解和分散在一种载体之中,这些载体有水、盐溶液、含水右旋糖、甘油和乙醇等等,从而形成一种溶液或悬浮液。如果需要的话,

服用的药物组成也可包括少量无毒辅助物质，例如润湿剂或乳化剂和PH缓冲剂等等如醋酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸、三乙醇胺醋酸钠和三乙醇胺油酸盐等等。对在此有经验的人来说，制备这种药物形式的实际方法是知道的或不难的，例如，参阅雷明顿(Remington) 著的《药物科学》，迈克(Mack)公司出版，伊斯顿，宾夕法尼亚，第15版，1975。被服用的药物组成或配方无论怎样都含有一定量活性化合物，其数量对减缓治疗对象的症状是有效的。

对结构式为(A)的化合物来讲，用口服还是用静脉注射更好，这取决于有待治疗的疾病的性质。

对于口服来讲，一种药物学上可接受的无毒的组成通过可以加入任何通常所用的赋形剂来构成，这些赋形剂是药物级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖和碳酸镁等等，这种组成可以采用的形式有液剂、悬浮剂、片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂和持续释放配方的形式等，这种组成可包含1%—95%活性组分，最好含有25%—70%。

本发明的化合物用于患有自发性高血压鼠的最小口服有效剂量是约0.1至10毫克/公斤体重。正确的剂量取决于服药鼠的种类、病情严重程度、投药的方式和在这方面其它众所周知的因素。对人类，对一个70公斤的人来说，最小口服有效剂量为约1毫克至700毫克之间。在患自发性高血压鼠的口服剂量超过最小口服有效剂量十倍时，没有观察到有毒的影响。

结构式为A的化合物可用各种已知的低聚肽合成法来制得。从下列结构式A及其下面列出的亚结构中标有数字的虚线(1至16)看，这些合成途径方法是显而易见的。该亚结构更具体地描述了取代基 R^2 和 R^3 。虚线图解地指出各个反应位置和随后的表格对各种化学方法作了

途径	方 法	步骤
1	缩合作用 (偶合)	(i)
2	缩合作用 (还原的)	(f)
	烷基化	(n)
3	缩合作用 (还原的)	(h)
	烷基化	(m)
4	烷基化	(j)
5,6	羰基还原作用	(c)
7,8	水解作用	(a)
	氢解作用	(b)
	酯化作用	(k)
	盐的形成	(d)
9	还原作用	(g)
10	烷基化	(l)
11	烷基化	(o)
	酸加成	(e)
	盐的形成	
13	碱性盐和游离肽形成	(p)
14	酸加成盐和游离肽形成	(q)
15	盐转化	(r)
16	酰胺形成	(s)

合成方法基本上分三步。首先那些不参加合成反应的氨基和羧基基团必须在化学上加以保护，这也同样应用于那些在二肽合成过程中会发生反应的其它分子基团（例如脯氨酸类似物取代基（V）和脯氨酸类似物（IV）中各自的羟基、巯基和含氧基团）。使可能的保护剂

合适用于结构式为 A 的二肽合成的条件包括：

(1) 它们的引入应该是定量进行，且只能用不涉及氨基酸的外消旋作用的旋光氨基酸；

(2) 受保护的氨基酸在合成反应所用的条件下必须是稳定的；

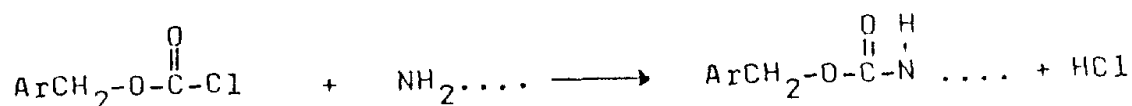
(3) 在肽键稳定和不出现二肽的外消旋而保护的基团旋光性纯的氨基酸存在的情况的条件下，保护的基团必须容易去除掉。

二肽合成中最常用的保护基团如下。

羧基基团通常是通过形成相应的低级烷基或甲硅烷基而得到保护，例如三(低级)烷基甲硅烷基或三芳基(6—12 C)甲硅烷基可任意取代的三苯甲硅烷基和苄基酯。用一般的方法进行酯化作用，这将在下面进一步详细描述。一旦对应于结构式为 A 的二肽结构形成，那么低级烷基基团就可在如下面进一步详细描述的碱或弱酸条件下水解。苄基基团可以通过下面将详细描述的水解作用或更好为氢化作用，特别是在钨上催化氢化作用来去掉。

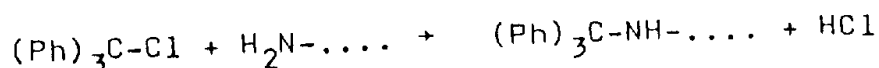
各种各样的试剂可用于氨基官能团的保护，典型的保护基团包括含卤碳酸盐，例如(6—12 C)芳基低级烷基含卤碳酸盐如苄基卤碳酸盐或二苯基烷基卤碳酸盐，特别是苄基氯碳酸盐，叔烷基含卤碳酸盐如叔丁基卤碳酸盐，特别是叔丁基氯碳酸盐(BOC)-Cl，或二(低级)烷基二碳酸盐，特别是二(叔丁基)二碳酸盐、三苯甲基卤化物如三苯甲基氯和三氟乙酸酐。

氨基基团与(6—12 C)芳基含卤碳酸盐，特别是苄基氯碳酸盐的反应产生了相应的羧基芳氧基衍生物，特别是苄氧基羧基(或以 C B Z 表示的苄酯基)的衍生物：



芳烷氧羰基官能团，特别是 C B Z 官能团用酸，例如冰醋酸中的 HBr 处理，催化还原，例如在钨上催化氢化、或用液态氨中钠处理，容易去掉。

氨基基团的三苯甲基衍生物按照下列化学方程式可采用三苯甲基氯制得：



这一种基团，通过氢化作用，特别是用钨上的催化氢化，或在已知的方法中用酸水解，很容易去除。有关的反应对于其它氨基基团保护剂的引入和去除是有用的。

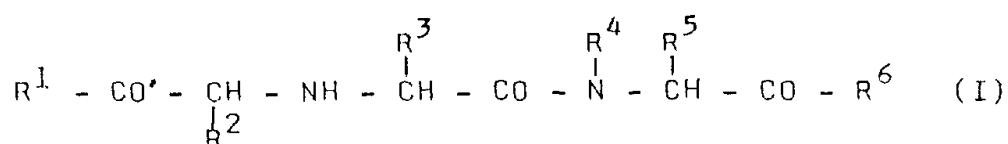
在结构式为 A 的化合物中，与 R¹ 相连的碳原子是不对称的。另外，经确定，与 R² 和 R³ 相连的碳原子也是不对称的。在结构式为 A 的更好的化合物中，R² 或 R³ 是除了氢之外的取代基，即用苯基或萘基可任意 ω- 取代的低级烷基。对这些化合物，与 R¹ 或 R³ 相连的第三个碳原子也是不对称的。因此，这些化合物是以非对映异构体或其混合物的形式存在。二肽的合成可以用外消旋物、对映体或非对映体作为原料。当由合成方法产生非对映体产物时，这些非对映体产物可用通常的方法，例如层析法或分级结晶法分离出来。

一般讲，在结构式为 A 的化合物中，具有两个或更多不对称碳原子的氨基酸的亚结构是以 S- 构型最好。

所有的反应是对氨基酸衍生物进行的，结构式为 A 的二肽是由这些氨基酸构成的，而且选择用于制备这些二肽和把这些二肽衍生物转化成其它二肽衍生物（例如从酯到酰胺或从酯到游离酸）的所有反应条件必须考虑到所涉及的氨基酸和二肽衍生物的温度依赖性 or 相对的热力学不稳定性。因此，一般步骤 (a) 至 (s) 所用的反应温度将在 -30°C ~ 100 °C 范围内，最好不超过 50 °C。

结构式为 A 的化合物的盐可通过常用方法制得，最好是以结构式为 A 的游离酸形式或游离碱形式在一种盐是不溶的溶剂或介质中，或在一种溶剂中，它可在真空或干冻下可去除，或在一种合适的可把现有盐的阳离子换成另一种阳离子的离子交换树脂中，与一当量或一当量以上（多至二）的碱或酸进行反应。通常盐的形成是在 -20 °C ~ 50 °C 温度之间进行的，最好为室温上下条件下形成。

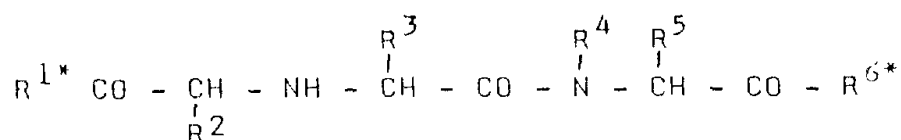
总之，本发明提供了一种制备具有通式为 (A) 的前面所述基团 (1 至 14) 之一的化合物和其盐的方法。



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 为有含义（根据基团 1 至 14 而变化）。

此方法包括：

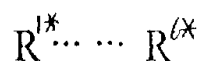
(a) 水解下列结构式的化合物，



（在下文中用 $R^{1*} \dots R^{6*}$ 表示）

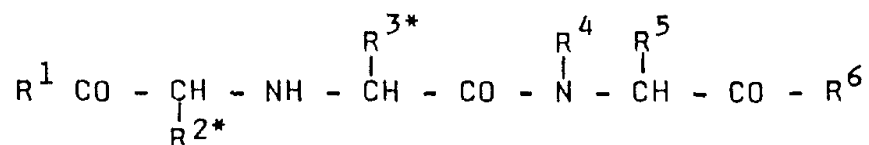
其中 R^{1*} 和 R^{6*} 是羟基、低级烷氧基或苄氧基，且对其中 R^1 和 R^6 是羟基的结构式为 A 的化合物来讲， R^{1*} 和 R^{6*} 至少有一个是低级烷氧基或苄氧基；

(b) 氢解（还原性裂开）下列结构式的化合物，



其中 R^{1*} 和 R^{6*} 是羟基、低级烷氧基或苄氧基，而且对其中 R^1 和 R^6 至少一个是羟基的结构式为 A 的化合物来讲， R^{1*} 如 R^{6*} 至少有一个是苄氧基；

(c) 还原下列结构式的化合物，

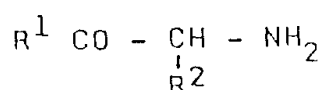


其中 R^{2*} 或 R^{3*} 之一是由苯基或萘基任意 ω -取代的氧基取代了低级烷基， R^{2*} 或 R^{3*} 的另一是化合物 1 至 14 中的基团 (2)；

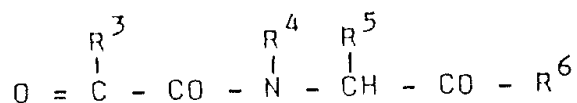
(d) 把结构式为 A 的化合物与碱相作用生成结构式为 A 的化合物的盐；

(e) 把结构式为 A 的化合物与一种酸反应生成结构式为 A 的化合物酸加成盐；

(f) 在还原条件下，让下列结构式的一种氨基酸衍生物，

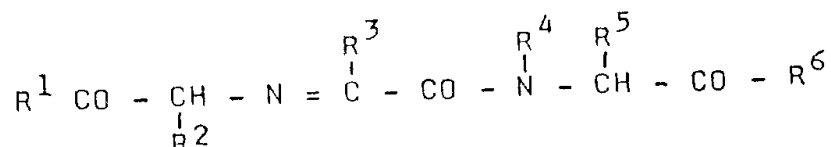


与下列结构式的 α -酮酸衍生物进行缩合反应，



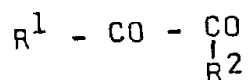
生成结构式为 (A) 的化合物；

(g) 将下列结构式的席夫碱，

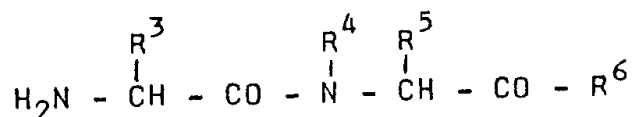


还原为结构式为 A 的化合物；

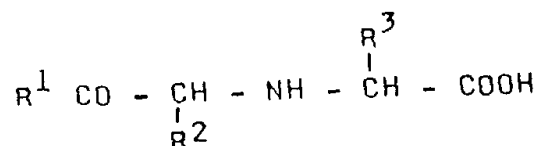
(h) 在还原条件下，将下列结构式的 α -酮酸衍生物，



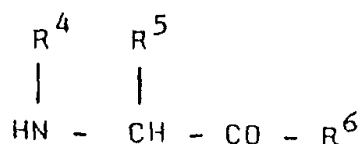
与下列结构式的二肽进行缩合，



(i) 将下列结构式的氨基酸衍生物，

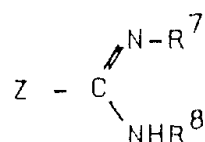


与下列结构式的脯氨酸或脯氨酸类似物衍生物进行缩合，

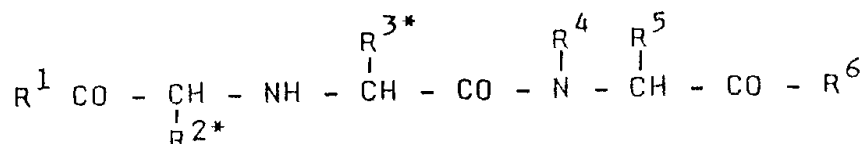


生成结构式为 A 的化合物；

(j) 用下列结构式的一种烷基化剂，

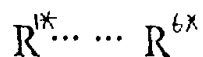


其中 Z 是氯、溴、碘或低级烷基巯基基团来使下列结构式的二肽烷基化，



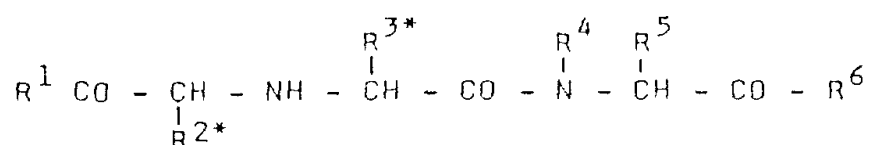
其中 R^{2*} 和 R^{3*} 之一是 $-(CH_2)_nNH_2$, 且 R^{2*} 和 R^{3*} 之另一是化合物 1 至 14 中的基团 (1) ;

(k) 用一种低级链烷醇或苜醇来使下列结构式的化合物进行酯化,



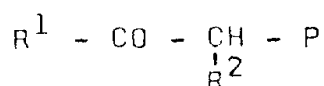
其中 R^{1*} 和 R^{6*} 至少一个是羟基, 而另一个是羟基、低级烷氧基或苜氧基;

(l) 用可由 1 至 5 个氟原子任意取代的低级烷基烷基化剂使下列结构式的化合物烷基化,

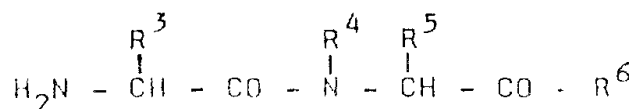


其中 R^{2*} 和 R^{3*} 之一代表具有 3 至 5, 最好为 4 个碳原子 ω -胍基取代的亚烷基基团, R^{2*} 和 R^{3*} 的另一个是化合物 1 至 14 中基团 (1) ;

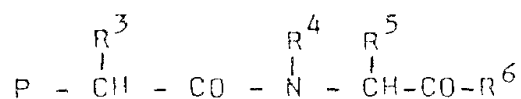
(m) 用下列结构式的烷基化剂,



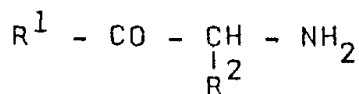
其中 P 是选自氯、溴或碘基团的卤, 或是磺酸基基团 (Sulfonyloxy group), 来使下列结构式的二肽衍生物烷基化,



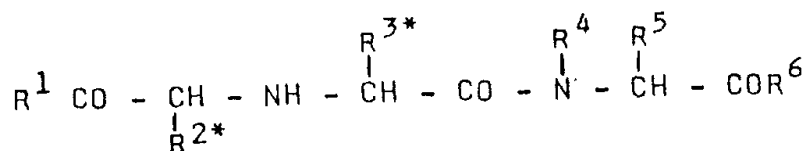
(n) 用下列结构式的烷基化剂,



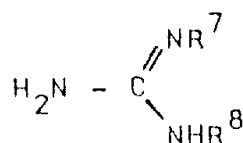
其中 P 的含义同步骤 (m) 中 P 的含义，来使下列结构式的氨基酸衍生物烷基化



(o) 用下列结构式的烷基化剂，



其中 R^{2*} 和 R^{3*} 之一是结构式为 $-(CH_2)_n - P$ 的烷基化基团，且 P 的含义同步骤 (m) 中 P 的含义， R^{2*} 和 R^{3*} 的另一是化合物 1 至 14 中基团 (1)，来使下列结构式的胍基衍生物烷基化，

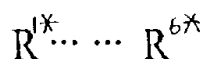


(p) 用碱将结构式为 A 的二肽的酸加成盐转化为结构式为 A 的二肽或其盐；

(q) 用酸将结构式为 A 的二肽的盐（从碱衍生出）转化成结构式为 A 的游离二肽或其酸加成盐；

(r) 将结构式为 A 的二肽的盐，最好是可溶的盐转化成结构式为 A 的二肽的另一盐，最好是比上述的可溶性盐溶解度小的盐；

(s) 用下列结构式的二肽衍生物使氮、低级烷基胺或二（低级）烷基胺酰基化，



其中 R^{1*} 和 R^{6*} 是羟基、氯、溴、低级烷氧基、苄氧基、低级链烷醇羟基基团 (alkano yloxy) 或可由一个或二个低级烷基基团任意取代的氨基，且 R^{1*} 和 R^{6*} 至少之一是羟基、氯、溴、低级烷氧基、苄氧基或低级链烷

醇羟基基团。

途径7和8的步骤(a)包括亚结构 R^1-CO 或 $-CO-R^6$ 的一个或二个低级烷氧基或苄酯的水解作用。任何不影响肽键 $-CO-N(R^4)-$ 或使二肽外消旋的通常的水解条件都可应用,在这种情况下,非对映体产物都是所希望的最终产物。步骤(a)的水解作用是在酸或碱条件下进行的,产生二酸结构,它被认为是有生物活性的结构。水解作用的反应温度将在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围内,反应将在含有水的惰性溶剂或水中进行。一般讲,所用的酸将在0.1和2当量之间。如果反应在碱性条件下进行,根据所用的碱,溶液将是0.1至2当量。如果反应在碱性条件下进行,为了获得二酸,反应混合物必须用酸,例如盐酸、醋酸和硫酸酸化。酸化将在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间进行,由于肽键对温度敏感,特别是如果二肽是以对映体的形式存在,温度在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间更好。

用于步骤(a)酸解作用的合适的酸是无机酸或有机酸,下列的无机酸可用:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等等。

下列的有机酸可用于酸解作用:三氟乙酸、三氯乙酸、柠檬酸或乙二酸等等。

下列的无机碱可用于碱水解作用:氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化钙等等,下列的有机碱可用于碱水解作用:三甲胺、三乙胺和二环己胺等等。

结构式为A酰胺可用已知方法,在水或含水惰性溶剂中,用碱或酸作为催化剂水解成结构式为A的二肽。反应在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 到 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间进行。

途径7和8的步骤(b)也包括苄酯的氢解作用。不言而喻,氢解作用是为生产结构式为A的二个单酯而选择的方法:化合物中 R^1 中是

羟基， R^6 是低级烷氧基，以及化合物中 R^1 是低烷氧基， R^6 是羟基，因为氢解作用将不去除低烷氧基团。单酯被认为是前体药物。

氢解作用通常在贵金属存在，最好在载体上，用氢催化条件下进行，例如钯或铂或铑在载体，如碳上，或在阮内 (Raney) 镍存在氢催化条件下进行。象碳一样的惰性载体将常包含百分之五至三十，最好是百分之十贵金属，特别是钯。反应温度将在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间，在室温上下，在大气压或超大气压 (高至10大气压) 情况下则更好。反应时间一般在30分钟到24小时范围内。

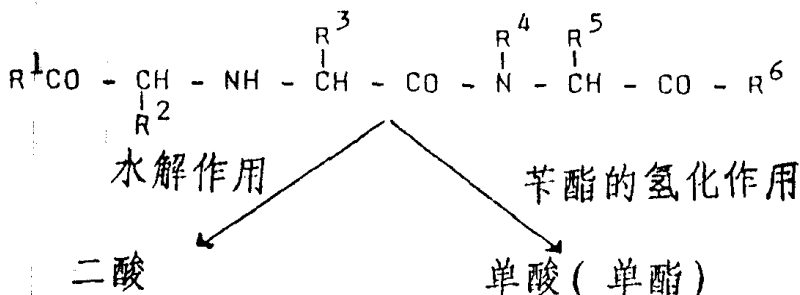
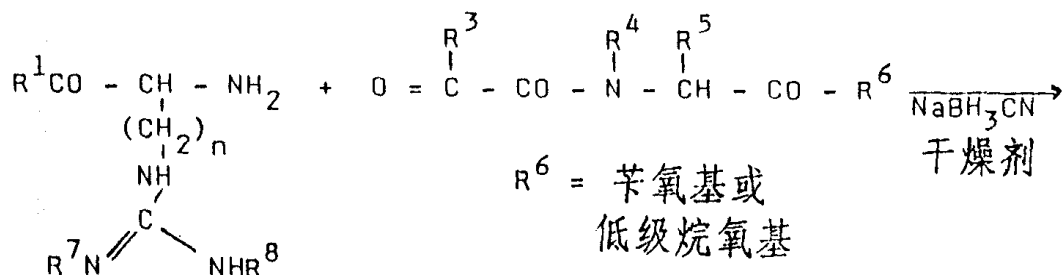
途径5 和6 的步骤(c) 包括在支链 R^2 和 R^3 之一中羰基基团的还原作用。许多还原条件和还原剂均可应用。如果希望得到对映体产物，这些条件必须不对二肽进行外消旋。如果如 R^1 和 R^6 是必须被去除的苄氧基基团，催化氢化作用是所选的方法。在上述条件下的催化氢解，例如，联接在碳上的氢分子和百分之十钯不仅可还原氧化官能团，而且还可去除苄酯基团，以形成结构式为 A 的化合物。然而，在温和温度下其它还原条件，例如用肼进行的经改进的伍尔夫-柯希纳 (Wolff-Kishner) 还原反应也可应用。

途径2 的步骤(f) 和途径3 的步骤(h) 包括还原性缩合作用，在这两步骤中， α -酮酸衍生物与游离的氨基基团 (步骤(f) 的氨基酸的或步骤(h) 的二肽的) 进行缩合作用，这种反应既可在水溶液中，最好在接近中性的水溶液中，也可在合适的有机溶剂中进行。下列溶剂是合适的，例如腈如乙腈和丙腈，环醚如 THF 或二噁烷，低级链烷醇如甲醇、乙醇、异丙醇，烃如苯和甲苯等等或这些溶剂的混合物。这些反应条件是适合薛夫缩合作用的条件的。

为了直接还原作为缩合产物的中间体薛夫碱，反应可在还原剂例如氢硼化物络合物如氰基氢硼化钠存在的情况下进行，反应在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和

40 °C 之间进行，最好是在室温上下。

在还原性缩合步骤 (f) 的较好的具体化中，以其酯的形式存在的步骤 (f) 的氨基酸与下列 α - 酮酸衍生物进行缩合作用：



反应是在干燥剂例如 $CaSO_4$ 、和 4 埃分子筛等等存在的条件下进行。用放在钯上的氢进行氢解作用或氢化作用去除掉脯氨酸或脯氨酸类似物的苄基基团。如果 R^6 是低级烷氧基，那就可制备单酸 (单酯)。弱酸或弱碱水解作用可产生二酸。

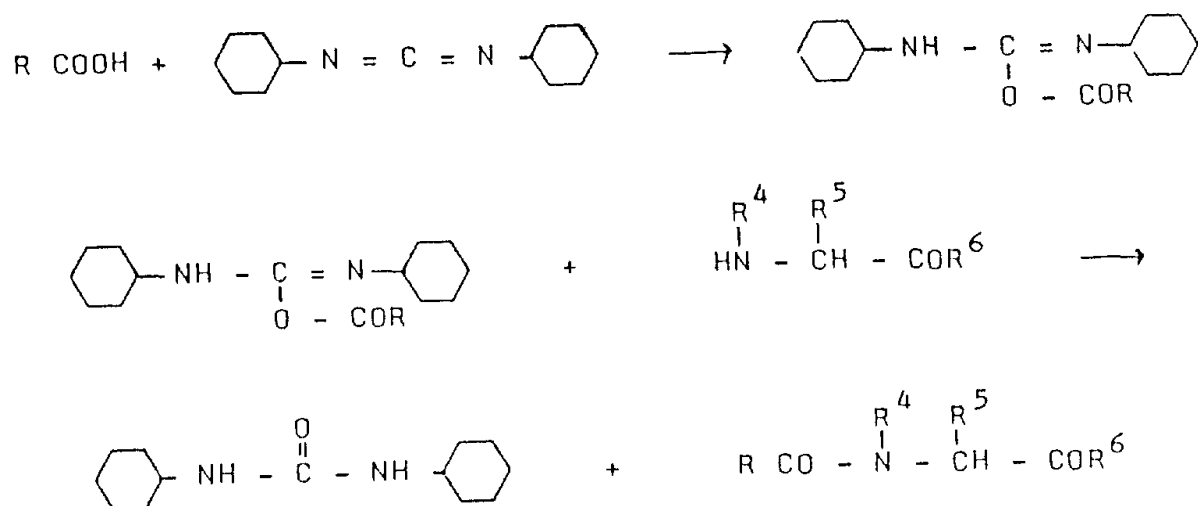
另一方面，如果缩合作用在开始不存在还原剂情况下进行，那么步骤 (g) 的薛夫碱就会形成，它是一种烯胺，在上述条件下，如采用催化剂钯或碳上铂或阮内镍等，这种烯胺可以用氢催化还原。再者，在碳或阮内镍上的 10% 钯是经选择的催化剂。

途径 I 的步骤 (i) 形成肽键的经典结构。这可以以各种方式通过羧基基团的活化来完成。要避免的主要的问题是在反应期间氨基酸的外消旋作用，外消旋作用会产生几种常常难以分离的产物。

羧基基团的合适的活化形式包括羧酸氯化物 (哪里、怎样、有时

有外消旋作用发生)、由硝基取代的(6至12 C)芳基酯,特别是对硝基苯酯、氰基甲酯和硫酯。在每种情况下,这些活化的衍生物容易与脯氨酸、脯氨酸衍生物、脯氨酸类似物或其衍生物中的氨基官能团或亚氨基官能团相反应。

另外,还有其它方法也可应用于避免羧基活化了的中间物的合成。最好的是这方法采用碳化二亚胺例如双环烷基(3~7 C)碳化二亚胺,特别是双环己基碳化二亚胺(DCCl)作为脱水剂。这合成将是采用如下列方式进行的:



其它缩合剂或脱水剂包括二芳基磷酰基叠氮化物(在芳基中有6~12个碳原子),特别是二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)或步骤(i)中氨基酸衍生物的碳环官能团可被来自1-羟基苯并三唑的酯等活化。缩合步骤是在0 °C和40 °C之间进行,最好是室温上下。

结构式为A的二肽也可用已知的固相技术制得,特别是采用固相聚酰胺树脂,可用象水一样的极性溶剂来膨胀制得,合成完成后,二

肽将从经水解作用、氢解作用或酯基转移作用所得的聚酰胺中分离出来。

总之，缩合反应的条体是与在这方面用于对温度和外消旋作用敏感的化合物的那些已知方法中所用的条件一致。

在途径2的烷基化步骤(n)、途径3的烷基化步骤(m)、途径4的烷基化步骤(j)中，用合适的烷基化剂使氮进 酸衍生物或具有游离氨基基团的二肽烷基化。在途径10的步骤(l)中，被胍基取代的二肽被烷基化。在途径11的烷基化步骤(o)中，用作为烷剂化剂的二肽官能团使二烷基取代的胍烷基化。

在步骤(n)中，烷基化剂是 α -卤- 酰基或 α -磺酰基氧代酰基(Sulfonyloxyacyl)氨基酸衍生物，而且反应将在水或含有有待烷基化的作用物，并且加了烷基化剂的另一种溶剂的碱性条件下进行。反应温度将保持在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间，最好为室温上下。酰基基团的性质取决于取代基 R^3 的选择，例如 α -氯或 α -溴乙酰化了的氨基酸可用作烷基化剂。

在步骤(m)中，二肽溶解于合适的溶剂中，而且它在水或有机溶剂的碱性条体下，用合适的 α -卤酸(酯或酰胺)或 α -磺酸(α - Sulfonyoxy acid)(酯或酰胺)烷基化。反应温度将保持在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间，最好为室温上下。 α -卤是氯、溴或碘，或P可能为低级烷基磺酸或芳基(6至12C)磺酸基团。

在步骤(j)中，二肽可被卤例如氯、溴或碘取代的烷基化胍衍生物或低级烷基巯基基团(脘基化剂(guanyllating agent))烷基化。最好是，反应是通过将二肽S-烷基异硫尿衍生物进行反应以生成结构式为A的化合物，更好是用S-甲基异硫尿。在用S-甲基异硫尿的烷基化中，甲基巯基基团将是离去基团，这种反应是在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 碱

性条件下(PH值大于9,最好为10.5左右),在水或有机溶剂或混合溶剂中进行。

烷基化步骤(l)是通过让这步骤的二肽与被1至5个氟原子任意取代的低级烷基烷基化剂进行烷基化反应。低级烷基化剂将具有作为离去基团的氯、溴或碘或磺酸基。例如这样的烷基化剂有:溴代甲烷、碘代甲烷、2,2,2-三氟-1-溴乙烷和溴代正己烷等等。这种反应是在能接受在烷基化条件下形成的盐酸、氢溴酸或氢碘酸的碱存在的情况下,在水或有机溶剂的碱性条件下进行,在0℃至70℃之间,最好为室温上下。

在烷基化作用步骤(o)中,二肽含有一个用于胍基衍生物烷基化的具有 ω -卤或 ω -磺酸基的烷基化基团。这种反应需要强碱条件,最好是合适的有机溶剂,例如DMF、乙腈、丙腈和二噁烷等等。

酯化作用步骤(k)是通过经典的酯化方法来进行的。在反应中,低级链烷醇或苄醇在去掉水下的强无机酸或有机酸存在的情况下,与结构式为A的二肽相反应。下列无机酸可以采用:盐酸、氢溴酸和硫酸等等,下列有机酸也可采用:三氟乙酸、磺酸如全氟磺酸和甲苯磺酸等等。但是,结构式为A的酯也可用重氮烯烃来制备,特别是重氮甲烷,它将提供甲酯。这一反应通常是在惰性溶剂中进行。另一种可用的方法是结构式为A的化合物的金属盐反应,它与低级烷基或苄卤反应形成对应的低级烷基或苄酯。二肽的钠盐或铯盐或其它金属盐可用于得高产量的酯。另外,由于叔胺盐,例如1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯胺或三(低级)烷基胺,特别是三乙胺的溶解度更好,因此可用它们。

在另一修改作用步骤(k)中,酯化作用是通过让结构式为A的化合物的酰基卤或二酰基卤与低级链烷醇或苄醇进行反应来实现的。这

就导致酯的快速形式。在反应中，1 摩尔酰基卤与至少2 摩尔低级链烷醇或苜醇反应，且反应进行得平稳，从而得到相应的二酯，在更好的实施例中，由于具有亚硫酰二氯的加成产物的形成和低级链烷醇或苜醇在0 °C 以下温度很快反应生成酯。该反应变得很容易进行。

在经修改的另一方法中，结构式为 A 的二肽的混合酸酐与链烷醇或苜醇相反应。反应是用三元有机碱如吡啶催化。

可以理解，在还原条件下的缩合作用步骤 (f) 和 (h) 中， α -酮酸衍生物可以是游离酸或其酯。氨基酸衍生物或二肽衍生物可以以游离酸形式或酯酰胺或异羟肟酸的形式存在。

在烷基化作用步骤中，步骤 (n) 和 (o) 中的烷基化剂可以以游离酸、其酯或其酰胺形式存在。在所有这些烷基化步骤中的氨基酸衍生物或二肽衍生物也可以以其酯或酰胺的形式存在。

结构式为 A 的二肽的酰胺，其中 R^1 和 R^6 至少有一个是由一个或二个低级烷基基团任意取代的氨基基团，是用已知的制备酰胺常用的方法制备的，如果 R^1 和 R^6 仅有一个是可任意取代的氨基基团，那么这化合物是单酰胺。而如果 R^1 和 R^6 两者均为可任意取代的氨基基团，那么这些二肽是胍。

氨或低级烷基胺或二烷基胺可直接与结构式为 A 的衍生物反应，特别是起着酰化衍生物作用的低级烷基酯或酰基氯或酸酐。氨和低级烷基胺（伯胺）和二（低级烷基）胺（仲胺）可很平稳地与这些酰化剂进行反应。采用酸酐时甚至在水溶液中，反应也能进行。具有酰基卤的反应需要2 摩尔胺或氨，其中仅有1 摩尔将被酰化，因为另1 摩尔与在反应中形成的卤化氢相结合。如果酰化剂是酸酐，那么可能只用1 摩尔胺或氨，因为所形成的游离酸是弱酸，且当酸酐过量时，在加热条件不弱碱盐和弱酸就离解以产生酰胺。因此，所有的胺都可通

过这种方法转化为酰胺。如果再用酯作为酰化剂，那么胺和酯的酰化作用将不以约一比一的摩尔比进行反应。酰化反应可在非水溶液中进行，例如，在如惰性溶剂如 DMF、低级链烷醇如甲醇（或乙醇）等等中进行。反应温度将在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间，最好为 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ 上下。

步骤(p)、(q)和(r)的转化通常是在温度为 $20\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的在惰性溶剂中进行，最好温度是 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 到 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间。在步骤(p)中，二肽的酸加成盐（可能是一元或二元）与合适数量的碱进行反应以形成一元盐或游离二肽或用碱形成它的盐。在步骤(q)中，用碱的二肽盐作原料，与用适当量的酸进行反应，以形成一元盐、游离二肽或酸加成盐（它含有一个或二个质子化了的氮）。

可以理解结构式为 A 的游离二肽是两性离子形式，任何被离解的羧基基团($-\text{COO}^-$)和亚氨基基团或与质子相关连的 $=\text{N}-\text{R}^7$ 基团。

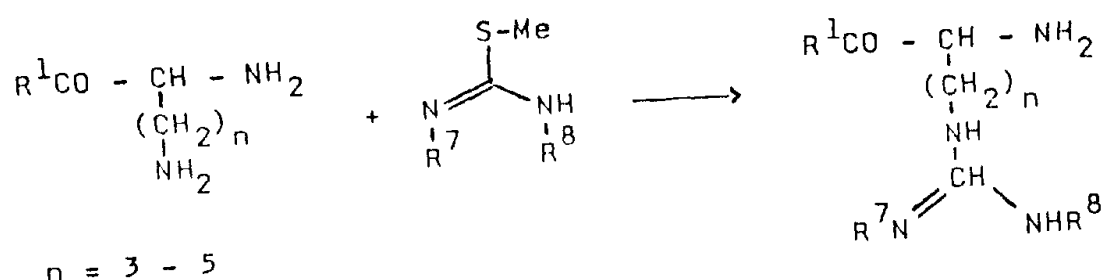
在步骤(r)中，二肽的盐是与无机盐或有机盐相反应沉淀出不易溶的盐（复分解）。另一方面，这种交换可以用合适的荷电的离子交换树脂来进行。

步骤(c)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(l)、(m)、(n)和(o)中的原料可从本文中得知，也可用已知的方法从已有的原料制得（例如：欧州专利申请第12401,65301和79022号）。例如：步骤(c)的氧基取代的化合物可用下列反应方法来制备。

在反应方案 I 中，用 BOC 保护的被胍基取代的氨基酸是用 DC C I 作为脱水剂，首先与脯氨酸酯或所用的脯氨酸类似物（例如苄基脯氨酸或苄基脯氨酸类似物）相偶合，从而形成二肽。然后，这一二肽用 HCl/乙酸乙酯去除保护以得到游离的氨基基团，它在类似迈克尔反应中与一种不饱和迈克尔受体进行反应，这些受体有：由低级烷基（苯甲酰基、萘甲酰基或低级链烷醇）取代的丙烯酸盐或相应的丙烯酸苄酯。乙基-3-苯甲酰基丙烯酸盐是更好的迈克尔受体。类似迈克尔加成反应产生了步骤(c)的保护原料。

步骤(c)的原料也可通过让结构式为 $R^{2*}-COCH_3$ （其中 R^{2*} 是苯基、萘基或具有一个至四个碳原子的低级烷基）的酮与二羟乙酸衍生物（特别是二羟乙酸酯）和步骤(m)的二肽进行曼尼期缩合作用来得到。曼尼期缩合将在脱水剂如冰醋酸存在下，在 $20^\circ C$ 和 $50^\circ C$ 之间，最好为 $40^\circ C$ 到 $50^\circ C$ 之间进行。

步骤(f)、(g)和(h)的原料可以采用欧洲专利申请第12401和65301号中所述的方法来制备，或它们为已知的化合物，或可用已知的化合物来制备。例如，步骤(f)的氨基酸衍生物可以下列方式来制备。



α, ω -二氨基羧酸也可用 S-甲基异硫脲衍生物烷基化以形成 α -氨基- ω -(二(低级烷基)胍基)羧酸。当 n 等于 4 时， α, ω -二氨基羧酸是赖氨酸。如果采用赖氨酸，那么所产生的胍基化酸 (guanilate acid) 是天然存在的氨基酸精氨酸的同系物。在更好实施例中， R^1

将为羟基。 α -氨基- ω - (二(低级烷基)胍基) 羧酸可以通过在低温下与低级链烷醇(或苄醇)和亚硫酸氯或低级链烷醇(或苄醇)和乙二酰氯相反应被转化为相应的低级烷基酯或苄酯(例如, P. A. 塞迪勒(Sadler), 《瑞士化学文摘(Acta.)》61,1675(1978)和其中参考资料)反应。

步骤(i)的脯氨酸类似物既是已知的化合物,也可以是已知的天然存在的氨基酸,或用这领域已知方法很容易生产的亚氨基酸(欧洲专利申请第65301和79022号),步骤(i)的烷基化的氨基酸衍生物可通过用合适的烷基化剂 $R^1 \text{ CO- CH}(R^2) \text{ - P}$ 对氨基酸 $H_2 \text{ N- CH}(R^3) \text{ - COOH}$ 进行烷基化作用而得到,其中P的含义同上述一样。这一反应是如上述的在0℃和40℃之间,通常的烷基化条件下进行。另一方面,步骤(i)中的经烷基化的氨基酸衍生物可通过上述方法用 R^3 使氨基酸 $R^1 \text{ CO- CH}(R^2) \text{ - NH}_2$ 适当的氨基化 $P \text{ - CH- COOH}$ 作用来得到。

步骤(j)的二肽是按照欧洲专利申请第12401、65301和79022号中所述的方法制备的。步骤(j)的烷基化剂是有名的化合物。同样,步骤(l)中二肽的制备也在欧洲专利申请第12401和79022号中加以叙述了。

步骤(m)的二肽衍生物是通过如欧洲专利申请第12401和65301号中所述的经典的肽缩合反应制得的。步骤(m)的烷基化剂是这领域已知的化合物。

步骤(n)的原料可按欧洲专利申请第12401号中所述的方法制得。

步骤(o)的胍衍生物具有名的化合物。步骤(o)的烷基化剂也可用欧洲专利申请第12401、65301和79022号中所述的方法,通过

SN2 反应从二肽制得。用选自氯、溴和碘基团的卤，或支链 (R^2 或 R^3) 中磺酸基基团的卤置换 ω -羟基基团将得到步骤 (o) 的烷基化剂。

本发明的最重要的二肽是来自 1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸 (THIQ) 参照结构式 A, 在这基团中的 n 是 3, 更好是 4, R^2 是二 (低级) 烷基胍基取代基, R^3 是低级烷基基团, 且 R^1 和 R^6 是羟基。这基团中最好的二肽如下所示:

$n=4$; R^2 是 $N^G, N^{G'}$ -二乙基胍基丁基基团 (由多至 3 个氟原子的两个乙基基团任意取代); R^3 是甲基或乙基。

最佳化合物是:

- (1) N[2-($N^G, N^{G'}$ -L- 二乙基高精氨酸- N^α -基) 丙酰基] - L- THIQ 和其盐;
- (2) N[2-($N^G, N^{G'}$ -L- 二-(2,2,2-三氟乙基) 高精氨酸- N^α -基) 丙酰基] - L- THIQ 和其盐;
- (3) N[2-(L-(N^G -甲基- $N^{G'}$ -正丁基) 高精氨酸- N^α -基) 丙酰基] - L- THIQ 和其盐; 和
- (4) N[2- $N^G, N^{G'}$ -L- 二乙基高精氨酸- N^α -基) 丁酰基] THIQ 和其盐;

下列化合物同样也是特别有用的:

- (5) N[2- $N^G, N^{G'}$ -L- 二乙基高精氨酸- N^α -基) 丙酰基] THIQ 和其盐;
- (6) N[2-($N^G, N^{G'}$ -L- 二乙基高精氨酸- N^α -基) 丙酰基] -7- 甲基 THIQ 其盐;
- (7) N[2-(L-($N^G, N^{G'}$ -L- 甲基高精氨酸- N^α -基) 丙酰基] -7- 氯 THIQ 和其盐;
- (8) N[2-($N^G, N^{G'}$ -L- 二-(2,2,2-三氟乙基) 高精氨酸- N^α

-基)丙酰基]脯氨酸和其盐;

(9) N[2-(N^G, N^{G'}- L- 二乙基高精氨酸- N^α-基)] -4- 苄基丁酰基脯氨酸和其盐; 以及

(10) N[2-(N^G, N^{G'}- L- 二乙基高精氨酸- N^α-基)] 丙醇基-2-(S)-羧基-2,3- 二氢吡啶和其盐。

根据下列实例制备的化合物(1)至(10)和其它化合物可用下述步骤(i)、(f)、(n)、(h)、(m)、(j)、(c)、(a)、(b)、(g)、(l)、(o)、(p)和(q)的方法来制备。制备更好化合物的更好方法是与步骤(i)、(f)、(n)、(h)、(m)、(c)、(a)和(b)相结合的方法。甚至更加好的方法是步骤(i)、(f)、(h)、(c)和(a)的方法。特别是对化合物(1)而合。

在结构式为A的最佳化合物中,在N^G, N^{G'}-二烷基胍基取代基(不减少碱性的取代基)和链长不少于四个碳原子和不多于6个碳原子的羧基基团 R¹CO-(其中R¹是羟基)之间,有一个被杂原子连续的碳链。链长为五个碳原子的可产生具有最大ACE抑制作用的化合物。

制备1

把13.17克苄基1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧化物甲苯磺酸盐(N. 约纳达(Yoneda)等,《化学药物公报》31,312(1983))悬浮于30毫升CHCl₃中,加入N-甲基吗啉直至PH值为7为止。在-5℃下,加入6.8克二环己基碳二亚胺和3.17克丙酮酸,反应混合物在-50℃下搅拌1小时,在0℃下搅拌48小时。将反应混合物进行过滤,将滤液浓缩干燥以得到一种半固体物,固体通过二氧化硅凝胶柱提纯,用乙酸乙酯:己烷(1:1)洗脱,即得苄基N-丙酮酰-(3)-1,2,3,4-四氢异喹啉-S-羧酸盐,它是一种黄色油, [α]_D²⁵ 为10.3°。

实施例1

本例表示 N[2-(N^G, N^{G'}- L- 二乙基高精氨酸- N^α-基) 丙酰基]-1,2,3,4- 四氢异喹啉-3-(S)-羧酸的合成, 以途径2, 步骤(f), 途径8, 步骤(a) 和途径7, 步骤(d) 举例说明。

把1.8 克(5.34 毫摩尔) 苜基 N- 丙酮酰-(3)-1,2,3,4- 四氢异喹啉-3-(S)-羧酸盐(1)、1.65克(5.34 毫摩尔) 乙基 N^G, N^{G'}-二乙基- L- 高精氨酸盐氢氯化物(合成的描述参见小 J. J. 内斯特(Nestor)等, “肽的结构和功能”《学报, 美国第八期肽讨论会会议录》, V. J. 拉比(Hruby)和 D. H. 里奇(Rich)主编, 皮斯(Pierce)化学公司, 洛克福德(Rockford) I L, 1984, P P861-4)、0.58 克(5.87 毫摩尔) 乙酸钾和1 克硫酸钙混合在一起加入10 毫入无水乙醇中, 在室温下搅拌48小时。然后, 在室温下在3 小时内再对其中加入5 毫升乙醇中的氰基氢硼化钠0.37克(5.87 毫摩尔)。反应混合物在室温下进一步搅拌3 个多小时, 用当量浓度为1 的盐酸酸化至 PH 值约为4, 反应混合物再通过硅藻土过滤, 然后浓缩至干燥。

残余物被分布在乙酸乙酯的有机相和当是浓度为1 盐酸的水相之间, 盐酸溶液通过安柏锐特 XAD-2树脂柱, 先由水洗提, 然后由水与醇梯度洗提, 对合适级分进行浓缩就得约1.5 克带黄色的油。这种黄色油用80% CH₃ CN:20% H₂ O(在 NH₄ OAc 中为0.03M, PH 为7)洗脱液(17 毫升/分), 通过在一个2.5 × 100 厘米的利克罗普雷帕(Lichroprep) RP-181(直径为20~40μ, E. 默克(Merk)柱上的制备相反相 HPLC 进一步纯化, 从而得1.4 克黄色油, 此黄色油放在10 毫升水中的0.25克氢氧化钠中水解, 然后将反应混合物在室温下搅拌1 小时, 用盐酸酸化至 PH 值为4 左右。反应混合物再流过 XAD, 用水洗提, 再用水与醇梯度洗提, 所得的粗制产品进一步用上述柱上的制备 HPLC 纯化, 但是用18% CH₃ CN/72% H₂ O (

在 NH_4OAc 中为 0.03M ， PH 为 7) 洗脱液，即得到 350 毫克所要求的产物，熔点为 $140^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ 。

采用这方法同样可制得：

$\text{N}[2-(\text{L}-\text{N}^G, \text{N}^{G'}\text{-二乙基高精氨酸}-\text{N}^\alpha\text{-基})\text{丙酰基}]-\text{L}$
 $-\text{脯氨酸乙酯}$ ；

$\text{N}[2-(\text{L}-\text{N}^G, \text{N}^{G'}\text{-二乙基高精氨酸}-\text{N}^\alpha\text{-基})\text{丙酰基}]-\text{L}$
 $-1,2,3,4\text{-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸乙酯}$ ；

$\text{N}[2-(\text{L}-\text{N}^G, \text{N}^{G'}\text{-二乙基高精氨酸}-\text{N}^\alpha\text{-基})\text{丙酰基}]-\text{L}$
 $-2,3\text{-二氢吡啶-2-(S)-羧酸乙酯}$ ；

$\text{N}[2-(\text{L}-\text{N}^G, \text{N}^{G'}\text{-二乙基高精氨酸}-\text{N}^\alpha\text{-基})\text{丙酰基}]-\text{L}$
 $-1\text{-氮杂双环}[3,3,0]\text{辛烷-2-(S)-羧酸乙酯}$ ；

$\text{N}[2-(\text{L}-\text{N}^G, \text{N}^{G'}\text{-二-(2,2,2-三氟乙基)高精氨酸}-\text{N}^\alpha\text{-基})\text{丙酰基}]-\text{L}$
 $-1,2,3,4\text{-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸乙酯}$ ； $m/s[\text{MH}^+\text{H}_2\text{O}]$ 为 565； 以及

$\text{N}[2-(\text{L}(\text{-N}^G\text{-甲基}-\text{N}^{G'}\text{-正丁基})\text{高精氨酸}-\text{N}^\alpha\text{-基})\text{丙酰基}]-\text{L}$
 $-1,2,3,4\text{-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸乙酯}$ 。

如果用 NaOH 的最后皂化作用不进行，则得到相应的乙酯。

制备 2

本制备表示苄基- N^α - l -丁氧基羰基- $\text{N}^G, \text{N}^{G'}\text{-二乙基-L-高精氨酸基-L-脯氨酸盐}$ 的合成。

把 760 毫克 (2 毫摩尔) N^Z - l -丁氧基羰基- $\text{N}^G, \text{N}^{G'}\text{-二乙基-L-高精氨酸盐氯化物}$ 溶解中 5 毫升 DMF 之中，将 450 毫克 (2.2 毫摩尔) 双环己基碳化二亚胺和 299 毫克 (2.2 毫摩尔) 羟基苯并三唑 (HOBt) 加至 DMF 溶液中。将 531 毫克 (2.2 毫摩尔) 苄基脯氨酸盐氯化物加至此溶液之中，用 N-甲基吗啉 将 PH 值调节为 8 和 9

之间。在室温下，将此反应混合物通宵搅拌，然后过滤。将滤液浓缩至干燥，残余物分布在乙酸乙酯和水之间，将水层浓缩至干燥，且流过用梯度为从二氯甲烷/ 甲醇(9:1) 至二氯甲烷/ 甲醇(4:1) 作为洗脱液的二氧化硅凝胶柱，从经浓缩的级分可得到白色泡沫体产物， $[\alpha]_D^{25}$ 为 -52.9° 。用此合成法同样可制得：

苜基 N-t- 丁氧基羰基- N^G , $N^{G'}$ -二-(2,2,2-三氟乙基) 高精氨酸基脯氨酸盐；

苜基 N-t- 丁氧基羰基- N^G , $N^{G'}$ -二甲基高精氨酸基脯氨酸盐；

苜基 N-t- 丁氧基羰基- N^G - 甲基- $N^{G'}$ - 正丁基高精氨酸基脯氨酸盐；以及

苜基 N-t- 丁氧基羰基 - N^G , $N^{G'}$ - 二正丙基高精氨酸基脯氨酸盐。

制 备 3

此制备表示苜基 N- [N^α -(1-乙氧基羰基-3- 氧-3- 苯丙基)- L-(N^G , $N^{G'}$ - 二乙基高精氨酸基)] - L- 脯氨酸盐的合成。

用3 毫升在乙酸乙酯中的饱和的盐酸使1.3 克(2.2毫摩尔) 苜基 N-t- 丁氧基羰基- N^G , $N^{G'}$ - 二乙基- L- 高精氨酸基- L- 脯氨酸盐去掉保护，这种去保护肽用二乙醚滴定，再将这种醚液析去掉，对残余物干燥而得1.1 克油，再将此油溶解在5 毫升无水乙醇中，并用三乙胺将 PH值调节至8 和9 之间，加入0.53克(2.59毫摩尔) 乙基- 3- 苯甲酰基丙烯酸盐，此反应混合物在室温下搅拌2 小时，并汽提至干燥。残余物分布在水和乙酸乙酯之间，将水层浓缩至干燥，并通过二氧化硅胶柱，且用二氯甲烷与甲醇4:1 洗提。浓缩合适的级分可得白色泡沫体产物。用这种合成法同样可制得：

苜基 N - [N^α -(1-乙氧基羰基-3- 氧-3- 苯丙基)- L-(N^G , $N^{G'}$

- 二-(2,2,2-三氟乙基) 高精氨酸基] - L- 脯氨酸盐;

苜基 N - [N^α-(1-乙氧基羰基-3- 氧-3- 苯丙基)- L-(N^G 甲基- N^{G'} 正丁基) 高精氨酸基] - L- 脯氨酸盐;

苜基 N - [N^α-(1-乙氧基羰基-3- 氧- 苯丙基)- L-(N^G, N^{G'} 二甲基) 高精氨酸基] - L- 脯氨酸盐; 以及

苜基 N - [N^α-(1-乙氧基羰基-3- 氧-3- 苯丙基)- L-(N^G, N^{G'} 二正丙基) 高精氨酸基] - L- 脯氨酸盐;

它们是实施例2 的原料。

实施例2

此例表示 N- [N^α-(1-乙氧基羰基-3- 苯丙基)- L-(N^G, N^{G'} 二己基高精氨酸基] - L- 脯氨酸的合成, 以途径6, 步骤(c), 途径7, 步骤(a), 途径8, 步骤(a) 和途径14, 步骤(q) 举例说明。

将400 毫克制备3 中的白色泡沫体溶解于15毫升具有1.6%经浓缩的硫酸的醋酸中, 加入100 毫克在碳上的10% 钯, 在大气压下室温中, 对应混合物氢化1 个半小时, 然后让反应混合物在0 °C 下通过硅藻土过滤并用稀氢氧化铵中和至 PH 值为3 和4, 滤液通过安柏锐特 XAD 柱, 用水与乙醇梯度洗提, 对合适的的级分进行浓缩得约200 毫克油, 如实施例1 中所描述, 这种油用反相制备 HPLC 进一步提纯, 可得80毫克一种异构体及40毫克另一种异构体。这些化合物在苯丙基残余物的第一位置处是异构的, 而且它们可能以外消旋的或溶解了的形式被采用。用此合成法同样可制得:

N- [N^α-(1-乙氧基羰基-3- 苯丙基)- L-(N^G, N^{G'} 二-(2,2,2-三氟乙基) 高精氨酸基] - L- 脯氨酸;

N- [N^α-(1-乙氧基羰基-3- 苯丙基)- L-(N^G 甲基- N^{G'} 正丁

基) 高精氨酸基] - L- 脯氨酸;

N- [N^α-(1-乙氧基羰基-3- 苄丙基)- L-(N^ε, N^{ε'} 二乙基) 高精氨酸基] - L- 脯氨酸; 以及

N- [N^α-(1-乙氧基羰基-3- 苄丙基)- L-(N^ε, N^{ε'} 二正丙基) 高精氨酸基] - L- 脯氨酸盐。

同样, 加入通常的皂化作用步骤, 可得相应的二酸。

制备4

这一制备表示苄基脯氨酸盐氢氯化物的合成。

在-10 °C 和-5 °C 温度之间, 将30.2毫升亚硫酸氯一滴滴地加入到300 毫升苄醇中。反应混合物在-5 °C 下搅拌15分钟, 再把23.0克脯氨酸加到反应混合物中, 反应混合物在-5 °C 到-10 °C 间进一步搅拌1 小时, 然后放在室温下, 此时反应混合物是均相的, 然后再将反应混合物加至1.5 升乙醚中, 并形成固体, 对这种固体苄基脯氨酸 HCl 进行过滤, 用醚洗涤且干燥。

用此合成法同样可得乙基2,3-二氢吲哚-2-(S)-羧酸盐氢氯化物 (熔点为163 °C ~ 165 °C) 。

制备5

这制备表为苄基 N - 2- 氧化戊酰基脯氨酸盐的合成。

在0 °C 下, 把8.8 克苄基脯氨酸盐氢氯化物、9.78克双环己基碳化二亚胺和6.12克二异丙基乙胺一起放在50毫升二氯甲烷中进行反应, 在0 °C 下一滴滴地把5.51克在10毫升二氯甲烷中的2-氧代戊酸加入其中, 随着加入二异丙基乙胺将反应的 PH值调节至8 和9 之间。在0°C

下反应混合物搅拌4 小时, 然后在室温下放置过夜。第二天, 对此反应混合物进行过滤, 并将它浓缩至干燥, 它分布在乙酸乙酯和水之间, 有机层用5%二硫化钠、5%碳酸氢钠和饱和的氯化钠溶液洗涤, 并

用硫化镁干燥，然后将有机层浓缩以得到一种黄色油，这种油再通过二氧化硅胶柱，并用乙酸乙酯：己烷(4:6)和乙酸乙酯：己烷(1:1)洗提，从分离得到苜基 N - 2- 氧代戊酰基脯氨酸盐 ($[\alpha]_D^{25}$ 为-56.9)。

用此合成法同样可制得：

苜基 N - 2- 氧代丁酰基脯氨酸盐 ($[\alpha]_D^{25}$ 为-63.8)，

苜基 N - 2- 氧代丙酰基脯氨酸盐 ($[\alpha]_D^{25}$ 为-62.0)，

苜基 N - 2- 二氧代丁酰基-1,2,3,4,-四氢异喹啉-3-(s)- 羧酸盐氢氯化物 ($[\alpha]_D^{25}$ 为-9.87)，

苜基 N - 2- 氧代乙酰基-1,2,3,4- 四氢异喹啉-3-(s)- 羧酸盐氢氯化物 ($[\alpha]_D^{25}$ 为-14.4)，以及

苜基 N -2-氧代丙酰基-2-(s)- 羧酸盐二氢吲哚氢氯化物 ($[\alpha]_D^{25}$ 为-101.7)

实施例3

此例表示苜基 N -2-(0- 乙基- N^G , $N^{G'}$ L- 二乙基高精氨酸- N^α - 盐) 戊酰基) 脯氨酸盐的合成，以途径2, 步骤(f) 举例说明。

把2.5 克苜基 N - 2- 氧代戊酰基脯氨酸盐、2.3克乙基 N^G , $N^{G'}$ - 二乙基- L- 高精氨酸盐氢氯化物和3 克硫酸钙混合在一起加入25毫升无水乙醇中，所得的混合物在室温下搅拌48小时，然后在0 °C 下向其中加入在10毫升无水乙醇中的0.5 克氰基氢硼化钠，在室温下搅拌2 小时，然后再用醋酸将混合物酸化至 PH值为4 左右，再进行过滤。去除掉溶剂，残余物分布在乙酸乙酯和水之间，有机层用饱和氯化钠溶液洗涤，再用硫化镁干燥，再进行过滤和浓缩以得到一种油。然后此油通过二氧化硅凝胶柱，并用二氯甲烷：甲醇(8:1)和二氯甲烷：甲醇(6:1)洗提。

用此合成法同样可制得：

苄基 N-(2-(0-乙基- N^G, N^{G'} L- 二乙基高精氨酸- N^α 盐) 丁酰基) 脯氨酸盐，

苄基 N-(2-(0-乙基- N^G, N^{G'} L- 二-2,2,2-三氟乙基高精氨酸- N^α 盐) 丙酰基) 脯氨酸盐，

苄基 N-(2-(0-乙基- N^G, N^{G'} L- 二乙基高精氨酸- N^α 盐) 丁酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸盐，

苄基 N-(2-(0-乙基- N^G, N^{G'} L- 二乙基高精氨酸- N^α 盐) 乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸盐，以及

苄基 N-(2-(0-乙基- N^G, N^{G'} L- 二乙基高精氨酸- N^α 盐) 丙酰基)-2,3-二氢吲哚-2-(S)-羧酸盐。这些中间产物中有许多产物可以被采而不需要进一步地纯化和鉴定。

实施例4

此例表示 N-(2-(N^G, N^{G'} L- 二乙基高精氨酸- N^α 基) 戊酰基) 脯氨酸的合成，以途径7和8的步骤(a)和(d)，途径14的步骤(h) 举例说明。

在室温下，用在10毫升水和2毫乙醇中的0.2克氢氧化钠对0.8克苄基 N-(2-(0-乙基- N^G, N^{G'} L- 二乙基高精氨酸- N^α 盐) 戊酰基) 脯氨酸盐进行水解2小时，2小时后反应混合物用醋酸酸化至PH值为4左右，再过滤，溶剂去除，再用制备HPLC纯化产品。这就得到 N-(2-(N^G, N^{G'} L- 二乙基高精氨酸- N^α 基) 戊酰基) 脯氨酸 ([M+H]⁺ 为442)。

用此合成法同样可制得：

N-(2-(N^G, N^{G'} L- 二乙基高精氨酸- N^α 基) 丁酰基) 脯氨酸 ([M+H]⁺ 为448)。

N-(2-(N^G, N^{G'} L-二-(2,2,2-三氟乙基) 高精氨酸-N^α 基) 丙酰基脯氨酸 ([M+H]⁺为522),

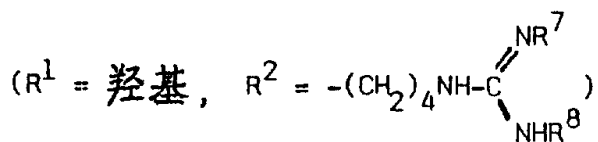
N-(2-(N^G, N^{G'} L-二乙基高精氨酸-N^α 基) 丁酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸 ([M+H]⁺为490),

N-(2-(N^G, N^{G'} L-二乙基高精氨酸-N^α 基) 乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(s)-羧酸 (其性质由核磁共振(NMR)数据确定),

N-(2-(N^G, N^{G'} L-二乙基高精氨酸-N^α 基) 丙酰基)-2-(S)-羧基-2,3-二氢吲哚 ([M+H]⁺为444)。

实施例5

下列化合物是用下列具有相应物理常数的表所确定的方法制备。



R ³	$\begin{array}{c} R^4 \quad R^5 \\ \quad \\ -N - CH-COOH \end{array}$	R ⁷	R ⁸	方法	物理常数
CH ₃	THIQ	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(i) (n) (h) (m) (b)	m.p. 140-150°C nmr:m/s:[M+H] 476 m.p. 142-152°C nmr 确定
CH ₃	THIQ	CH ₃	n-C ₄ H ₉	(i) (n) (h) (m) (b) (a)	nmr 确定
CH ₃	THIQ	CF ₃ CH ₂	CF ₃ CH ₂	(i) (a)	m/s[MH ⁺ H ₂ O] 565 nmr 确定
C ₂ H ₅	THIQ	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(j) (a)	[M+H] ⁺ 490 [M+H] ⁺ 490
CH ₃	7-CH ₃ -THIQ	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(i) (c) (a)	
CH ₃	7-Cl-THIQ	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(e) (a)	
CH ₃	脯氨酸-N-基	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(i)	
C ₂ H ₅	脯氨酸-N-基	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(i) (n)	[M+H] ⁺ 448 nmr 确定
CH ₃	脯氨酸-N-基	CF ₃ CH ₂	CF ₃ CH ₂	(j) (n)	[M+H] ⁺ 522 nmr 确定
CH ₃	2-羧基 - 1,3-二氢 - 吡啶-N-基	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(i) (o) (h)	[M+H] ⁺ 444 nmr 确定
CH ₃	THIQ	CH ₃	CH ₃	(i) (n) (h) (m) (b)	

实施例6

本发明典型的片剂含有 N(2-($N^G, N^{G'}$ L-二乙基高精氨酸-2-基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸(25毫克)预胶化的淀粉 USP(50毫克)、微晶纤维素(100毫克)和硬脂酸镁(1毫克),在相似的方法中,例如 N(2-($N^G, N^{G'}$ L-二乙基高精氨酸-2-基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸的乙酯可以配制来代替具有上述预胶化的淀粉、微晶纤维素和硬脂酸镁组成的 N(2-($N^G, N^{G'}$ L-二乙基高精氨酸-2-基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸。

具有利尿剂如双氢氯噻嗪的复合片剂主要包含 N(2-($N^G, N^{G'}$ L-二乙基高精氨酸-2-基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸(7.5毫克)、双氢氯噻嗪(50毫克)、预胶化的淀粉 USP(50毫克)、微晶纤维素(100毫克)和硬脂酸镁(1毫克)。例如,具有 N(2-($N^G, N^{G'}$ L-二乙基高精氨酸-2-基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸的乙酯和双氢氯噻嗪(50毫克)的片剂是通过前者替代物代替上述组成中的 N(2-($N^G, N^{G'}$ L-二乙基高精氨酸-2-基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸而制得。

具有钙阻断剂如纳卡迪帕恩的复合片剂主要包含 N(2-($N^G, N^{G'}$ L-二乙基高精氨酸-2-基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-(S)-羧酸、尼卡迪帕恩(15毫克)、预胶化的淀粉 USP(50毫克)、微晶纤维素(10毫克)和硬脂酸镁(1毫克)。

实施例7

结构式为 A 的二肽的 ACE 抑制能力是在试管内应用取自未经加工的兔肺的丙酮粉末 ACE 制剂来评定。马尿酸-组氨酸-亮氨酸(HHL)被用作被 ACE 分解(水解)的合成作用(D. W. 库欣曼

和 H. S. 陈, 《生物、化学和药理学》20, 1637(1971))。通过 A C E 制剂可评定下列标有阿拉伯数字(参照前面)的结构式为 A 的化合物抑制 H H L 水解为 C- 末端二肽 His- Leu 的能力。下表表示用 ID_{50} (引起水解作用 50% 受抑制的剂量, 其中试验所研究的化合物的浓度在 $10^{-7} \sim 10^{-4} M$ 之间)。

化合物编号	$ID_{50}(M)$
(1)	6×10^{-8}
(2)	9×10^{-8}
(3)	2.2×10^{-7}
(4)	6.5×10^{-8}
(10)	1.8×10^{-7}
(11)	2.8×10^{-7}
(12)	2.3×10^{-7}
(13)	6×10^{-8}

(11) N- [2-(L- N^{ζ} 甲基- $N^{\zeta'}$ 正丁基高精氨酸- N^{α} 基) 丙酰基] - L- 脯氨酸,

(12) N- [2-(L- N^{ζ} , $N^{\zeta'}$ 二乙基高精氨酸- N^{α} 基) 丁酰基] - L- 脯氨酸,

(13) N-(2-(L- N^{ζ} , $N^{\zeta'}$ 二乙基高精氨酸- N^{α} 基) 戊酰基] - L- 脯氨酸。