〔19〕中华人民共和国专利局　　〔11〕公开号 CN 1037155A

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕申请号 89102272.4　　〔51〕Int.Cl⁴ C07K 7/02

〔43〕公开日 1989年11月15日

〔22〕申请日 89.4.14

〔30〕优先权

〔32〕88.4.14 〔33〕DE 〔31〕P3812328.2

〔71〕申请人 默克专利股份有限公司

地址 联邦德国达姆施塔特

〔72〕发明人 彼得·拉达茨　约阿希姆·冈代

约翰内斯·佐姆伯劳克

克劳茨·J·施米特盖斯

克劳斯-奥托·米克

〔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

C07K 5/02 A61K 37/02

说明书页数: 79　　附图页数:

〔54〕发明名称 氨基酸衍生物

〔57〕摘要

具有式I的新的氨基酸衍生物和它的盐可以抑制人体血浆肾素的活性，

$R^1-GpH_2p-(NH)y-CO-NH-$

$CHR^2-CO-Z-CmH_2m-CO-NH-$ I

$CHR^3-CR^4-(CHR^5)n-CO-E-Q-Y$

式中，R^1至R^5，p、Y、Z、m、n、E、Q和Y的定义同本申请中权利要求1。

权　利　要　求　书

1．具有式Ⅰ的氨基酸衍生物及其盐，

$R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-NH-CHR^3-CR^4-(CHR^5)_n-CO-E-Q-Y$

其中，R^1 是 R^6R^7N、$R^2-NA-C(=NH)-NH-$、$NC-NH-C(=NH)-NH-$、R^6OOC-、R^6O_2S- 或 $R^6-O-(CH_2CH_2O)_r-$；Z是—O—、$-CH_2-$、$-CH=CH-$、$-C\equiv C-$、$-NR^8-$、$-CH_2-O-$、$-CH_2-NR^8-$ 或 $-CH_2-S-$；E是以肽方式连接起来的0～2个氨基酸基，它们可以是Abu、Alu、Cal、His、Ile、Leu、Met、Nle、Nva、Phe、Trp、Trp、Try和Val基团；Q是氧或 NR^{10}；Y是 $-C_tH_{2t}-R^{11}$、$-C_tH_{2t}-R^{12}$ 或 $-C_wH_{2w}-(CR^{13})_s-C_tH_{2t}-R^{11}$；$R^2$、$R^3$ 和 R^{11} 各自为H、A、Ar、Ar—烷基、Het、未取代的或被A—AO和/或Hal单取代或多取代的Het—烷基、有3～7个碳原子的取代环烷基、有4～11个碳原子的环烷基烷基、各自有7～14个碳原子的二环烷基或三环烷基、和各自有8～18个碳原子的二环烷基或三环烷基烷基；R^4 和 R^{13} 各为(H，OH)、($H，NH_2$)或=O；R^5、R^8 和 R^{10} 各为H或A；R^6 和 R^7 分别是H、A或芳烷基，R^7 还可以是 $R^9-O-C_xH_{2x}-CO-$、$R^9-C_xH_{2x}-O-CO-$ 或AC；R^9 是A或Ar—烷基；R^6R^7N 是未取代的或被A、OH、

NH_2、

NHA、NA_2、NHAc、NH—CO—C_xH_{2x}—O—R^9、NH—CO—O—C_xH_{2x}—R^9、NH—SO_2—A、羟基烷基、COOH、COOA、$CONH_2$、CN、氨基烷基、HAN—烷基、A_2N—烷基、A_3N 烷基An^-、NH—CO—NH_2、NH—CO—NHA、NH—CO—NA_2、胍基或胍基烷基取代的啶基、吗啉基、 嗪基或吡 烷基：R^{12} 是—SO_3H、—SO_2NH_2、—SO_2NA_2、—NH_2、—NHA、—NA_2、—NH—C(=NH)—NH_2、—NH—C(=NH)—NHCN、—NH—CO—NH_2、—NH—CO—NHA、—NH—CO—NA_2、—NH—CS—NH_2、—NH—CS—NHA、—NH—CS—NA_2、—COOH、—COOA、—COO—烷基—Ar、—$CONH_2$、—CONHA或—$CONA_2$：Y是0或1 n和s分别是1或2：m、p、t、w和x分别是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；r是1、2或3：Ar是未取代的或被A、OA、Hal、CF_3、OH、NO_2、羟基烷基、NH_2、NHA、NA_2、NHAC、SA、SO—A、SO_2—A、SO_2NH_2、SO_2NHA、COOH、COOA、$CONH_2$、CN、氨基烷基、HAN—烷基、A_2N—烷基、A_3N^+—烷基—An^-和／或胍基—烷基单取代或多取代的苯基，或是未取代的萘基；Het是有1～4个N、O和／或S原子的并且能与苯环稠合的饱和或不饱合的五元或六元杂环基团，它可以被A、OA、Hal、CF_3、OH、NO_2、羰基氧、NH_2、NHA、NA_2、NHAc SA、SO—A、SO_2—A、SO_2NH_2、SO_2NHA、

COOH、COOA、$CONH_2$、CN、NH—SO_2—A、Ar、Ar—烷基、Ar—链烯基、羟基烷基和／或氨基烷基单取代或多取代，它的N和／或S杂原子还可以被氧化：Hal是F、Cl、Br或I；Ac是H—CO— A—CO—、CF_3—CO—Ar—CO—、Ar—烷基—CO—或A—NH—CO—；An⁻是阴离子，但若式I化合物中所含羧基以羧酸盐阴离子形式存在，An⁻可以不存在；—烷基—是有1～8个碳原子的亚烷基；A是有1～8个碳原子的烷基。此外，式I中的一个或多个—NH—CO—基团可以被一个或多个—NA—CO—基团取代。

2。

a）6—（BOC—氨基）—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA；

b）6—氨基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA；

c）4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA；

d）4—氨基 啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA；

e）6—甲氧基羰基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA；

f）6—羧基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA；

g）4—氨基 啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA。

3。制备式Ⅰ的氨基酸衍生物及其盐的方法，其特征是，经溶剂分解或氢解，使其从一种官能团衍生物中游离出来，或者是使式Ⅱ

$$R^1-CpH_{2p}-(NH)y-CO-G^1-OH \quad Ⅱ$$

的羧酸（式中G^1为：（a）不存在，（b）$-NH-CHR^2-CO-$，（c）$-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-$，（d）$-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-$，（e）$-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E^1$，（f）$-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-$，W是$-NH-CHR^3-CR^4-(CHR^5)_n-CO-$）或它的一种反应衍生物与式Ⅲ

$$H-G^2 \quad Ⅲ$$

的氨基化合物（式中G^2是：（a）$-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-Q_n-Y$，（b）$-Z-C_mH_{2m}-CO-M-E-Q_n-Y$，（c）$-W-E-Q_n-Y$，（d）$-E-Q_n-Y$，（e）$-E^2-Q_n-Y$，（f）$NR^{10}-Y$，$E^1+E^2=E$）反应，另一特征是，在适当情况下，经溶剂分解或氢解，使式Ⅰ化合物中的官能团改性的氨基和／或羟基游离出来，制备其中$R^4=(H,OH)$或(H,NH_2)的式Ⅰ化合物的方法，其特征是将式Ⅰ（$R^4=O$）的氨基酮酸衍生物还原或还原性氨化，和／或把一个R^1基团转化成另一个R^1基团和／或用酸处理，把式Ⅰ化合物转变成它的盐。

4。制备药用组合物的方法，其特征是，将式Ⅰ化合物和／或它的生理上可接受的盐与至少一种固体、液体或半液体赋形剂或辅助剂，必要时，还可以与一种或多种其它活性化合物一起转变成适当的剂

型。

5。药用组合物，其特征是含有至少一种式Ⅰ化合物和／或一种它的生理上可接受的盐。

6。用式Ⅰ化合物或其生理上可接受盐制备药品。

7。用式Ⅰ化合物或其生理上可接受盐控制肾素引起的高血压和醛留酮过多症。

说　　明　　书

氨基酸衍生物

本发明涉及式 I 的新的氨基酸衍生物及其盐。

$$R^1-CpH_{2p}-(NH)y-CO-NH-CHR^2-$$
$$-CO-Z-CmH_{2m}-CO-NH-CHR^3-CR^4 \quad I$$
$$-(CHR^5)n-CO-E-Q-Y$$

式中，R^1 是 R^6R^7N-、$R^6-NH-C(=NH)-NH-$、$NC-NH-C(=NH)-NH-$、R^6OOC-、R^6O_3S- 或 $R^6-O-(CH_2CH_2O)r-$；

Z 是 $-O-$、$-CH_2-$、$-CH=CH-$、$-C\equiv C-$、$-NR^8-$、$-CH_2-O-$、$-CH_2-NR^8-$ 或 $-CH_2-S-$；

E 是以肽方式连接起来的 0～2 个氨基酸基，它们选自 Abu、Ala、Cae、His、Ile、Leu、Met、Nle、Nva、Phe、Trp、Tyr 和 Val；

Q 是氧或 NR^{10}；

Y 是 $-CtH_{2t}-R^{11}$、$-CtH_{2t}-R^{12}$ 或 $-CwH_{2w}-(CR^{13})s-CtH_{2t}-R^{11}$；

R^2、R^3 和 R^{11} 各自为 H、未取代的或被 AoA 和/或 Hal 单取代或多取代的 Het-烷基、Het、Ar-烷基、Ar、A、有 3～7 个碳原子的取代环烷基、有 4～11 个碳原子的环烷基烷基、

各含7～14个碳原子的二环烷基或三环烷基。各有8～18个碳原子的二环烷基烷基或三环烷基烷基；

R^4 和 R^{18} 各自为（H，OH）、（H，NH_2）或=O；

R^5、R^8 和 R^{10} 各自为H或A；

R^6 和 R^7 各自为H、A或Ar—烷基；

R^7 也可以是 $R^9—O—C_xH_{2x}—CO—$、$R^9—C_xH_{2x}—O—CO—$或Ac；

R^9 是A或Ar—烷基；

R^6 R^7 N—是未取代的或被A、OH、NH_2、NHA、NA_2 NHAc、$NH—CO—C_xH_{2x}—O—R^9$、$NH—CO—O—C_xH_{2x}—R^9$、$NH—SO_2—A$、羟基烷基、COOH、COOA $CONH_2$、CN、氨基烷基、HAN—烷基、A_2N—烷基、$A_3N^{\oplus}$烷基$An^{\ominus}$、$NH—CO—NH_2$、NH—CO—NHA、NH—CO—NA_2、胍基或胍基烷基取代的吡啶基、吗啉基哌嗪基或吡咯烷基；

R^{12} 是—SO_3H、—SO_2NH_2、—SO_2 NHA、—SO_2NA_2 —NH_2、—NHA、—NA_2、—NH—C(=NH)—NH_2、—NH—C(=NH)—NHCN、—NH—CO—NH_2、—NH—CO—NHA、—NH—CO—NA_2、—NH—CS—NH_2、—NH—CS—NHA、—NH—CS—NA_2、—COOH、—COOA、—COO—烷基—Ar、—$CONH_2$、—CONHA或—$CONA_2$；

Y是0或1；

n和s各自为1或2；

m、p、t、w和x各自为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10；

r是1、2或3；

Ar是未取代的或被A、OA、Hal、CF_3、OH、NO_2羟基烷基、NH_2、NHA、NA_2、NHAc、SA、SO—A、SO_2—A、SO_2NH_2、SO_2NHA、COOH、COOA、$CONH_2$、CN、氨基烷基、HAN—烷基、A_2N—烷基、$A_3N^{\oplus}$烷基$An^{\ominus}$和／或胍基烷基单取代或多取代的苯基，或是未取代的萘基；

Het是有1～4个N、O和／或S原子且能与苯环稠合的饱和或不饱和的五元或六元杂环基团，它可以被A、OA、Hal、CF_3、OH、NO_2、羰基氧、NH_2、NHA、NA_2、NHAc、SA、SO—A、SO_2—A、SO_2NH_2、SO_2NHA、COOH、COOA、$CONH_2$、CN、NH—SO_2—A、Ar、Ar—烷基、Ar—链烯基、羟基烷基和／或氨基烷基单取代或多取代，它的N和／或S杂原子还可以被氧化；

Hal是F、Cl、Br或I；

Ac是H—CO—、A—CO—、CF_3—CO—、Ar—CO—、Ar—烷基—CO—、或A—NH—CO—；

$An^{\ominus}$是阴离子，但若在式I化合物中，所含羧基以羧酸盐阴离子形式存在代替$An^{\ominus}$，An^-也可以不存在；

—烷基—是有1～8个碳原子的亚烷基；

A是有1～8个碳原子的烷基。此外，式I中的一个或多个—NH—CO—基团还可以被一个或多个—NA—CO—基团取代。

EP—A 249096公开了类似的化合物。

该文献中的“式I”也包括本申请的某些式I化合物，特别是其中R^1为R^6 R^7 N—C pH$_2$ p—CO—、R^6和R^7各自为H或烷基以及p为0、1、2、3、4或5的式I化合物。然而，上述后一组化合物和其中包括的任何一个个别化合物在EP—A 249096中都没有提到，也不可能从上述公开中推断出这一组化合物有什么特别有利的性能。

本发明的目的是寻找有价值的新化合物，特别是可以用来制药的新化合物。

已经发现，式I化合物和它们的盐具有非常有价值的性能。特别是它们能抑制人体血浆肾素的活性。这种作用可以用F。Fyhrquist等人的方法(Clin。Chem。22，250—256(1976))加以检测。值得指出的是，这些化合物对于肾素活性是很有效的抑制剂。一般来说，这些化合物在抑制其它天冬氨酰基蛋白酶(例如胃蛋白酶和组织蛋白酶D)时所需浓度是抑制肾素时的100至1000倍。这些化合物对血压和/或心律的影响以及对血浆中肾素活性的抑制作用可以用有意识的猴子(例如猕猴)进一步测定，这种情况下，可以采用修改过的M。J。Wood等人方法(J。Hypertension 4，25，254(1985))测量血压和心律。为了刺激肾素活性，最好将动物用排盐利尿药进行预处理。测定血浆肾素活性的血液样品可经股静脉穿刺得到。

作为具有药理活性的人用药和兽药，这些化合物特别适用于心血管和循环系统疾病，尤其是高血压、心力衰竭和醛留酮过多症的预防和治疗。另外，这类化合物还可用于诊断高血压和醛留酮过多症患

者，以确定肾素活性对维持病理状况所起的作用。这种诊断性试验的方法与EP—A 77028中叙述的类似。

本文中所引用的氨基酸基团的缩写表示下列氨基酸中的-NR'—R"—CO—基团，通常是—NH—CHR—CO—基团（对于每种氨基酸，R、R'和R"具有已知的具体含义）：

Abu	2—氨基丁酸
AHCH	4S—氨基—3S—羟基—6—环己基己酸
AHCP	4S—氨基—3S—羟基—5—环己基戊酸
AHPP	4S—氨基—3S—羟基—5—苯基戊酸
Ala	丙氨酸
βAla	β—丙氨酸
Cal	3—环己基丙氨酸
DACH	3S，4S—二氨基—6—环己基己酸
DACP	3S，4S—二氨基—5—环己基戊酸
DAMH	3S，4S—二氨基—6—甲基庚酸
DAPP	3S，4S—二氨基—5—苯基戊酸
Gly	甘氨酸
His	组氨酸
Ile	异亮氨酸
Leu	亮氨酸
Mal	3—（p—甲氧基苯基）—丙氨酸
Met	蛋氨酸
αNal	3—（α—萘基）—丙氨酸
βNAl	3—（.β—萘基）—丙氨酸

Nle	正亮氨酸
N—Me—His	N—甲基—组氨酸
N—Me—Phe	N—甲基—苯基丙氨酸
Nva	正缬氨酸
Phe	苯基丙氨酸
Pia	3—(哌啶基)—丙氨酸(例如2—pia=3—(2—哌啶基)—丙氨酸)
Pya	3-(吡啶基)—丙氨酸(例如3—pya=3—(3—吡啶基)—丙氨酸)
Sta	4—氨基—3—羟基—6—甲基庚酸
Tia	3—(噻吩基)—丙氨酸(例如2—tia=3—(2—噻吩基)—丙氨酸)
Trp	色氨酸
Try	酪氨酸
Val	缬氨酸。

后文中所用另一些缩写符号的含义如下：

ADPA	N－2－氨基－5，6－二甲基－3－吡嗪基甲基酰胺
AMPA	N—4—氨基—2—甲基—5—嘧啶基甲基—酰胺
BOC	叔丁氧羰基
BOM	苄氧基甲基
imi—BOM	咪唑环1位上的苄氧基甲基
CBZ	苄氧基羰基
DCCI	二环已基碳化二亚胺
DMF	二甲基甲酰胺

DNP　　2，4—二硝基苯基

imi—DNP　咪唑环1位上的2，4—二硝基苯基

ETOC　　乙氧基羰基

FMOC　　9—芴基甲氧基羰基

HOBt　　1—羟基苯并三唑

IPOC　　异丙氧基羰基

OMe　　甲酯

OEt　　乙酯

POA　　苯氧基乙酰基

THF　　四氢呋喃。

若上述氨基酸能以多于一种的对映异构体形式存在，那么所有它们的异构体及其混合物（例如DL型异构体）都包括在式I化合物内。优先考虑的是L型异构体。下文中提及的各个化合物，除非特别指明，　这些氨基酸的缩写都是指L型异构体。

此外，本发明还涉及式I的氨基酸衍生物及其盐的制备方法和R^4 =（H，OH）或（H，NH_2）的式I化合物的制备方法。前者的特征是，经溶剂分解试剂或氢解试剂处理，使其从它的官能团衍生物中游离出来，或者是使式II的羧酸或它的一种反应衍生物，

$$R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-G^1-OH \qquad II$$

式中G^1是（a）不存在，（b）$-NH-CHR^2-CO-$，

（c）$-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-$，

（d）$-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-$，

（e）$-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E^1-$，

（f）$-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-$，

W是—NH—CHR³—CR⁴—(CHR⁵)n—CO—)，与式Ⅲ的氨基化合物反应，

$$H-G^2 \qquad \text{Ⅲ}$$

式中G^2是(a)—NH—CHR²—CO—Z—CmH₂m—CO—W—E—Q—Y，(b)—Z—CmH₂m—CO—W—E—Q—Y，(c)—W—E—Q—Y，(d)—E—Q—Y，(e)—E^2—Q—Y，(f)—NR^{10}—Y，并且E^1+E^2是E)；另一特征是，适当情况下，用溶剂分解试剂或氢解试剂进行处理，使式Ⅰ化合物中官能团改性的氨基和/或羟基基团游离出来。R^4=(H，OH)或(H，NH_2)的式Ⅰ化合物的制备方法是将式Ⅰ的氨基酮酸衍生物(R^4=O)还原或还原性氨化，和/或将一个R^1基团转变成另一个R^1基团，和/或用酸处理，将式Ⅰ化合物转变成它的盐。

除另有说明的以外，本文中的基团和符号：R^1至R^{13}，Z、E、Q、Y、m、n、p、r、s、t、w、x、y、Ar、Het、Hal、Ac、An、A、G^1、G^2、E^1、E^2和W的意义与式Ⅰ、Ⅱ或Ⅲ中指明的一样。

在此之前提及的结构式中，A有8～8个，最好是1、2、3或4个碳原子。A最好是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基以及戊基、1—、2—或3—甲基丁基、1，1—、1，2—或2，2—二甲基丙基、1—乙基丙基、己基、1—、2—、3—或4—甲基戊基、1，1—、1，2—、1，3—、2，2—、2，3—或3，3—二甲基丁基、1—或2—乙基丁基、1—乙基—

1—甲基丙基、1—乙基—2—甲基丙基、1，1，2—或1，2，2—三甲基丙基、庚基或辛基。

环烷基最好是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基，但也可以是例如1—、2—或3—甲基环戊基或1—、2—、3—或4—甲基环己基。

相应的环烷基烷基最好是环丙基甲基、2—环丙基乙基、环丁基甲基、2—环丁基乙基、环戊基甲基、2—环戊基乙基、环己基甲基、2—环己基乙基，也可以是例如1—、2—或3—甲基环戊基甲基或1—、2—、3—或4—甲基环己基甲基。

二环烷基最好是1—或2—萘烷基、2—二环〔2，2，1〕庚基或6，6—二甲基—2—二环〔3，1，1〕庚基。

三环烷基最好是1—金刚烷基。

Hal最好是F、Cl或Br，也可以是I。

Ac最好是A—CO—（例如乙酰基、丙酰基或丁酰基）、Ar—CO—（例如苯甲酰基、o—，m—或p—甲氧基苯甲酰基或3，4—二甲氧基苯甲酰基）或A—NH—CO—（例如N—甲基或N—乙基氨基甲酰基）。

Ar最好是苯基，此外最好是o—、m—或p—甲苯基、o—，m—或p—乙苯基、o—，m—或p—甲氧基苯基、o—，m—或p—氟苯基、o—，m—或p—氯苯基、o—，m—或p—溴苯基、o—，m—或p—碘苯基，o—、m—或p—三氟甲基苯基、o—，m—或p—羟基苯基、o—，m—或p—氨磺酰苯基、2，3—、2，4—、2，5—、2，6—、3，4—或3，5—二甲氧基苯基、3，4，5—三甲氧基苯基、o—、m—或p—氨基苯基、

o—，m—或p—氨基甲基苯基、o—，m—或p—二甲氨基甲基苯基、o—，m—或p—胍基甲基苯基或1—或2—萘基。

相应的芳烷基最好是苄基、1—或2—苯基乙基、o—，m—或p—甲基苄基、1—或2—0—，—m—或—p—甲苯基乙基、o—、m—或p—乙基苄基、1—或2—o—，—m—或—p—乙基苯基乙基、o—，m—或p—甲氧基苄基、1—或2—o—，—m—或—p—甲氧基苯基乙基、o—，m—或p—氟苄基、1—或2—o—，——m—或—p—氟苯基乙基、o—，m—或p—氯苄基、1—或2——o—，—m—或—p—氯苯基乙基、o—，m—或p—溴苄基、1—或2—o—，—m—或—p—溴苯基乙基、o—，m—或p—碘苄基、1—或2—o—，—m—或—p—碘苯基乙基、o—，m—或p—三氟甲基苄基、o—，m—或p—羟基苄基、2，3—、2，4—、2，5—、2，6—、3，4—或3，5—二甲氧基苄基、3，4，5—三甲氧基苯基、o—，m—或p—氨基苄基、o—，m—或p—氨基甲基苄基、o—，m—或p—二甲氨基甲基苄基、o—，m—或p—胍基甲基苄基、或1—或2—萘基甲基。

Het最好是2—或3—呋喃基、2—或3—噻吩基、1—、2—或3—吡咯基、1—、2—、4—或5—咪唑基、1—，3—，4—或5—吡唑基、2—，4—或5—噁唑基、3—，4—或5—异噁唑基、2—，4—或5—噻唑基、3—，4—或5—异噻唑基、2—，3—或4—吡啶基、2—，4—，5—或6—嘧啶基，此外，最好是1—，4—或5—（1，2，3—三唑基）、1—，3—或5—（1，2，4—三唑基）、1—或5—四唑基、4—或5—（1，2，3—噁二唑基）、3—或5—（1，

2，4-二唑基)、2-或5-(1，3，4-噻二唑基)、3-或5-(1，2，4-噻二唑基)、3-或4-(2，1，5-噻二唑基)、2-，3-，4-，5-或6-2H-噻喃基、2-，3-或4-4H-噻喃基、3-或4-吗嗪基吡嗪基、2-，3-，4-，5-，6-或7-苯并呋喃基、2-，3-，4-，5-，6-或7-苯并噻吩基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-异吲哚基、1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基、2-，4-，5-，6-或7-苯并恶唑基、3-，4-，5-，6-或7-苯并异恶唑基、2-，4-，5-，6-或7-苯并噻唑基、2-、4-，5-，6-或7-苯并异噻唑基、4-，5-，6-或7-苯并-2，1，3-噻二唑基、2-，3-，4-，5-6-，7-或8-喹啉基、1-，3-，4-5-，6-，7-或8-异喹啉基、1-2-，3-，4-或9-咔唑基、1-，2-，3-，4-，5-，6-，7-，8-或9-吖啶基、3-，4-，5，6-，7-或8-噌啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基。杂环基团还可以是部分或完全氢化的。这样，Het也就可以是2，3-二氢-2-，3-，-4-或5-呋喃基、2，5-二氢-2-，-3--4-或-5-呋喃基、四氢-2-或-3-噻吩基、2，3-二氢-1-，-2-，-3-，-4-或-5-吡咯基、2，5-二氢-1-，-2-，-3-，-4-或-5-吡咯基、1-，2-或3-吡咯烷基、四氢-1-、-2-或-4-咪唑基、2，3-二氢-1-，-2-，-3-，-4-或-5-吡唑基、四氢-1-，-3-或-4-吡唑基、1，4-二氢-1-

—2—，—3—或—4—吡啶基。1，2，3，4—四氢—1—，—2—，—3—，—4—，—5—或—6—吡啶基。1，2，3，6—四氢—1—，—2—，—3—，—4—，—5—或—6—吡啶基。1—，2—，3—或4—吡啶基。2—，3—或4—吗啉基。四氢—2—，—3—或—4—吡喃基。1，4—二噁烷基。2—，4—或5—(1，3—二噁烷基)。六氢—1—，—3—或—4—哌嗪基。六氢—1—，—2—，4—或—5—嘧啶基。1—，2—或3—吡嗪基1，2，3，4—四氢—1—，—2—，—3—，—4—，—5—，—6—，—7—或—8—喹啉基。1，2，3，4—四氢—1—，—2—，—3—，—4—，—5—，—6—，—7—或—8—异喹啉基。

如上所述，杂环基团也可以被取代。Het最好是2—氨基—4—噻唑基。4—羧基—2—噻唑基。4—氨基甲酰基—2—噻唑基。4—(2—氨基乙基)—2—噻唑基。4—氨基—2—甲基—5—嘧啶基。2—氨基—5，6—二甲基—3—吡嗪基。4—氨基甲酰基啶子基等，此外，还可以是3—，4—或5—甲基—2—呋喃基。2—，4—或5—甲基—3—呋喃基。2，4—二甲基—3—呋喃基5—硝基—2—呋喃基。5—苯乙烯基—2—呋喃基。3—，4—或5—甲基—2—噻吩基。2—，4—或5—甲基—3—噻吩基。3—甲基—5—叔丁基—2—噻吩基。5—氯—2—噻吩基。5—苯基—2—或—3—噻吩基。1—，3—，4—或5—甲基—2—吡咯基。1—甲基—4—或—5—硝基—2—吡咯基。3，5—二甲基—4—乙基—2—吡咯基。4—甲基—5—吡唑基。5—甲基—3—异噁唑基。3，4—二甲基—5—异噁唑基。4—或5—甲基—2—噻唑基

2—或5—甲基—4—噻唑基、2—或4—甲基—5—噻唑基、2，4—二甲基—5—噻唑基、3—，4—，5—或6—甲基—2—吡啶基、2—，4—，5—或6—甲基—3—吡啶基、2—或3—甲基—4—吡啶基、3—，4—，5—或6—氯—2—吡啶基、2—，4—5—或6—氯—3—吡啶基、2—或3—氯—4—吡啶基、2，6—二氯吡啶基、2—羟基—3—，—4—，—5—或—6—吡啶基（3—，4—，5—或6—（1H—2—羟基吡啶基））、5—苯基—1H—3—（2—羟基吡啶基）、5—p—甲氧基苯基—1H—3—（2—羟基吡啶基）、2—甲基—3—羟基—4—羟甲基—5—吡啶基、2—羟基—4—氨基—6—甲基—3—吡啶基、3—N'—甲脲基—1H—5—（4—羟基吡啶基）、4—甲基—2—嘧啶基、4，6—二甲基—2—嘧啶基、2—，5—或6—甲基—4—嘧啶基、2，6—二甲基—4—嘧啶基、2，6—二羟基—4—嘧啶基、5—氯—2—甲基—4—嘧啶基、3—甲基—2—苯并呋喃基、2—乙基—3—苯并呋喃基、7—甲基—2—苯并噻吩基、1—，2—，4—5—，6—或7—甲基—3—吲哚基、1—甲基—5—或—6—苯并咪唑基、1—乙基—5—或6—苯并咪唑基、3—，4—，5—，6—，7—或8—羟基—2—喹啉基、2—氧代吡咯烷子基、2—氧代哌啶子基、2，5—二氧代吡咯烷子基或3—苄基—2，5—二氧代吡咯烷子基。

R^1 最好是R^6 R^7 N或R^6 OOC。

Z最好是—NR^8 —，特别是—NH—或—N（CH_3）—，此外，还可以是—CH_2 —、—CH_2 —O—、—CH_2 —NR^8 —（（特别是—CH_2 —NH—）或—CH_2 —S—。因此，—Z—

C_mH_{2m}—CO—最好是Gly或βAla，更好的是$-CH_2CH_2-CO-$、$-CH_2CH_2CH_2-CO-$或$-CH_2-S-CH_2-CO-$。

符号y最好是o；n和s各自最好是1；m最好是1或2，再就是o；p最好是1，2，3，4或5，或者是6或7；r最好是1或2。基团C_mH_{2m}和C_pH_{2p}最好是—$(CH_2)_m$—（特别是$-CH_2-$）或—$(CH_2)_p$—（特别是$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4-$或$-(CH_2)_5-$）。基团C_tH_{2t}和C_wH_{2w}各自最好是$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-CH(CH_3)-$、—CH（异丁基）—或—CH（仲丁基）—；

[redacted]

符号x最好是1，更好的是0或2。

R^2最好是Ar—烷基（特别是苄基和1—或2—萘甲基），更好的是环烷基烷基（特别是环己基甲基）和Het—烷基（特别是2—，3—或4—吡啶基甲基、2—，3—或4—吡啶基甲基和2—或

R^5、R^6、R^7、R^8和R^{10}各自最好是H或甲基，或者是乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基；R^7也可是苄基、烷氧基羰基（如ETOC、IPOC或BOC）或Ar—烷氧基羰基（如CBZ）；R^6 R^7 N最好是吡咯烷子基、哌啶子基或4—甲基哌啶子基。

相应地，基团R^1—CpH$_2$p—(NH)y—CO—最好是R^1—CpH$_2$p—CO—，特别是R^1(CH$_2$)p—CO—，具体地说，是R^6 R^7 N—CpH$_2$p—CO—，最好是R^6 R^7 N—(CH$_2$)p—CO—，尤其是H$_2$N—CpH$_2$p—CO—（例如氨基羰基、氨基乙酰基（H—Gly—）、3—氨基丙酰基（H—βHla—）、4—氨基丁酰基、5—氨基戊酰基、6—氨基己酰基7—氨基庚酰基、8—氨基辛酰基、9—氨基壬酰基、10—氨基癸酰基、11—氨基十一酰基，或者2—氨基丙酰基（Ala）、2—氨基—2—甲基丙酰基）；ANH—CpH$_2$p—CO—（例如甲基氨基羰基、甲基氨基乙酰基（N—甲基甘氨酰基）、3—甲基氨基丙酰基、4—甲基氨基丁酰基、5—甲基氨基或戊酰基、6—甲基氨基己酰基、6——乙基氨基己酰基、7—甲基氨基庚酰基、8—甲基氨基辛酰基、9—甲基氨基壬酰基、10—甲基氨基癸酰基、11—甲基氨基十一酰基）；A$_2$N—CpH$_2$p—CO—（例如二甲基氨基羰基、二甲基氨基乙酰基、3—二甲基氨基丙酰基、4—二甲基氨基丁酰基、5—二甲基戊酰基、6—二甲基氨基己酰、6—二乙基氨基己酰基、7—二甲基氨基庚酰基、8—二甲基氨基辛酰基、9—二甲基氨基壬酰基、10—二甲基氨基癸酰基、11—二甲基氨基十一酰基）；A—O—CO—NH—CpH$_2$p—CO-（例如BOC—

Gly、ETOC—Gly—、IPOC—Gly、BOC—βAla、ETOC—βAla、IPOC—βAla、4—BOC—氨基—丁酰基、5—BOC—氨基戊酰基、6—BOC—氨基己酰基、7—BOC—氨基庚酰基、8—BOC—氨基辛酰基、9—BOC—氨基壬酰基、10—BOC—氨基癸酰基、11—BOC—氨基十一酰基）：$ArCH_2—O—CO—NH—C_pH_{2p}—CO—$（例如CBZ—Gly、CBZ—βAla、4—CBZ—氨基丁酰基、5—CBZ—氨基己酰基、7—CBZ—氨基庚酰基、8—CBZ—氨基辛酰基、9—CBZ—氨基壬酰基、10—CBZ—氨基癸酰基、11—CBZ—氨基十一酰基）：吡咯烷子基—$C_pH_{2p}—CO—$（例如吡咯烷子基羰基、吡咯烷子基乙酰基、3—吡咯烷子基丙酰基、4—吡咯烷子基丁酰基、5—吡咯烷子基戊酰基、6—吡咯烷子基己酰基、7—吡咯烷子基庚酰基、8—吡咯烷子基辛酰基、9—吡咯烷子基壬酰基、10—吡咯烷子基癸酰基基）；哌啶子基—$C_pH_{2p}—CO—$（例如哌啶子基羰基、哌啶子基乙酰基、3—哌啶子基丙酰基、4—哌啶子基丁酰基、5—哌啶子基戊酰基、6—哌啶子基己酰基、7—哌啶子基庚酰基、8—哌啶子基辛酰基、9—哌啶子基壬酰基、10—哌啶子基癸酰基）；吗啉代—$C_pH_{2p}—CO—$（例如吗啉代羰基、吗啉代乙酰基、3—吗啉代丙酰基、4—吗啉代丁酰基、5—吗啉代戊酰基、6—吗啉代己酰基、7—吗啉代庚酰基、8—吗啉代辛酰基、9—吗啉代壬酰基、10—吗啉代癸酰基）：4—氨基哌啶子基—$C_pH_{2p}—CO—$（（例如4—氨基哌啶子基羰基、4—氨基哌啶子基乙酰基、3—（4—氨基哌啶子基）—丙酰基、4—（4—氨基哌啶子基）—丁酰基、

5—（4—氨基吡啶子基）—戊酰基。6—（4—氨基吡啶子基）—己酰基。7—（4—氨基吡啶子基）—庚酰基。8—（4—氨基吡啶子基）—辛酰基。9—（4—氨基吡啶子基）—壬酰基。10—（4—氨基吡啶子基）—癸酰基）；4—二烷基氨基吡啶子基—C_pH_{2p}—CO—（何如4—二甲基氨基吡啶子基羰基。4—二甲基氨基吡啶子基乙酰基）；4—胍基吡啶子基—C_pH_{2p}—CO—（例如4—胍基吡啶子基羰基。4—胍基吡啶子基乙酰基）；4—羧基哌啶子基—C_pH_{2p}—CO—（例如）4—酸基哌啶子基羰基。4—羧基哌啶子基乙酰基）；4—烷氧基羰基哌啶子基—C_pH_{2p}—CO—（例如4—甲氧基羰基吡啶子基羰基。4—乙氧基羰基吡啶子基羰基。4—甲氧基羰基吡啶子基乙酰基。4—乙氧基羰基吡啶子基乙酰基）：4—AcNH—吡啶子基—C_pH_{2p}—CO—（例如4—乙酰氨基吡啶子基羰基。4—乙酰氨基吡啶子基乙酰基）：$H_2N—C(=NH)—C_pH_{2p}$—CO—（例如胍基乙酰基。3—胍基丙酰基。4—胍基丁酰基。5—胍基戊酰基。6—胍基己酰基。7—胍基庚酰基。8—胍基辛酰基）：NC—NH—C（=NH）—NH—C_pH_{2p}—CO—（例如N'—氰基胍基乙酰基。3—（N'—氰基胍基）—丙酰基。4—（N'—氰基胍基）—丁酰基。5—（N'—氰基胍基）—戊酰基。6—（N'—氰基胍基）—己酰基。7—（N'—氰基胍基）—庚酰基8—（N'—氰基胍基）—辛酰基）：HOOC—C_pH_{2p}—CO—（例如丙二酸单酰基。丁二酸单酰基。戊二酸单酰基。己二酸单酰基。6—羧基己酰基。7—羧基庚酰基。8—羧基辛酰基。9—羧基壬酰基。10—羧基癸酰基。11—羧基十一酰基）：AOOC—C_pH_{2p}—CO—（例如甲氧基羰基乙酰基。3—甲氧基羰基丙

酰基、4—甲氧基羰基丁酰基、5—甲氧基羰基戊酰基、6—甲氧基羰基己酰基、7—甲氧基羰基庚酰基、8—甲氧基羰基辛酰基、9—甲氧基羰基壬酰基、10—甲氧基羰基癸酰基、乙氧基羰基乙酰基、3—乙氧基羰基丙酰基、4—乙氧基羰基丁酰基、5—乙氧基羰基戊酰基、6—乙氧基羰基己酰基、7—乙氧基羰基庚酰基、8—乙氧基羰基辛酰基、9—乙氧基羰基壬酰基、10—乙氧基羰基癸酰基）：H—SO_3—C_pH_{2p}—CO—（例如磺基乙酰基、3—磺基丙酰基、4—磺基丁酰基、5—磺基戊酰基、6—磺基己酰基、7—磺基庚酰基、8—磺基辛酰基、9—磺基壬酰基、10—磺基癸酰基）；A—SO_3—C_pH_{2p}—CO—（例如甲氧基磺酰基乙酰基、3—甲氧基磺酰基丙酰基、4—甲氧基磺酰基丁酰基、5—甲氧基磺酰基戊酰基、6—甲氧基磺酰基己酰基、7—甲氧基磺酰基庚酰基、8—甲氧基磺酰基辛酰基、9—甲氧基磺酰基壬酰基、10—甲氧基磺酰基癸酰基、乙氧基磺酰基乙酰基、3—乙氧基磺酰基丙酰基、4—乙氧基磺酰基丁酰基、5—乙氧基磺酰基戊酰基、6—乙氧基磺酰基己酰基、7—乙氧基磺酰基庚酰基、8—乙氧基磺酰辛酰基、9—乙氧基磺酰基壬酰基、10—乙氧基磺酰基癸酰基）：A—O—（CH_2CH_2O）$_r$—C_pH_{2p}—CO—（例如3，6—二噁庚酰基、3，6—或4，7—二噁辛酰基、3，6—、4，7—或5，8—二噁壬酰基、3，6，9—三噁壬酰基、3，6，9—或4，7，10—三噁十一酰基、3，6，9—或4，7，10—或5，8，11—三噁十二酰基）。

若n是2，则2个R^5基团彼此既可相同也可不同；若是后一种情况，最好一个R^5是H，另一个R^5是A，特别是异丙基，同时

-(CHF^5)n—最好是—CH_2—CHA—，特别是—CH_2—CH（异丙基）—。

R^9 最好是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基叔丁基或苄基。

基团W最好是—NH—CHR^3—CHOH—CH_2—CO—，尤其是AHCP、AHCH、Sta或AHPP，W是—NH—CHR^3—CH(NH_2)—CH_2—CO—，尤其是DACP、DACH、DAMH或DAPP更好。

基团W至少有一个手性中心，其它手性中心可出现在基团R^1至R^5、C_pH_{2p}、C_mH_{2m}、Z、E、Q和Y之中。所以，式I化合物能以无旋光性或有旋光性的各种不同的形式存在。式I包括了所有这些形式。若W是—NH—CHR^3—CR^4—CH_2—CO—（其中R^4是（H，OH）或（H，NH_2）），则3S—羟基—4S—氨基 对映体和3S，4S—二氨基对映体最好。缩写式AHCP、AHCH、Sta、AHPP、DACP、DACH、DAMH和DAPP总是与3S，4S形式相关。

上述环烷基和苯基最好是未取代的，或最好有1-3个，尤其是1或2个取代基。

E最好是上述氨基酸基团之一，特别是Ile或Leu；此外，E最好不存在或是Abu、Cal、Met、Nle、Nva、Phe或Val。

Q最好是NR^{10}，尤其是NH或N(CH_3)。

Y最好是—C_tH_{2t}—R^{11}或—C_tH_{2t}—R^{12}，尤其是—CH_2 R^{11} —CH_2 R^{12}或—CH_2 CH_2 R^{12}。其中，

R^{11} 最好是H、A、Ar或Het，具体地讲，最好是H、3—5个碳原子的烷基、苯基、o—，m—或p-氨基甲基苯基、o—，m—或p—胍基甲基苯基、o—，m—或p—二烷基氨基甲基苯基（例如o—，m—或p—二甲基氨基甲基苯基）、2—，3—或4—吡啶基、2—羟基—4，6—二甲基—3—吡啶基、4—氨基—2—甲基—5—嘧啶基或2—氨基—5，6—二甲基—3—吡嗪基。R^{12} 最好是$-SO_3H$、$-SO_2NH_2$、$-NA_2$、$-N\overset{+}{A}_3\ \overset{-}{A}n$、$-NH-C(=NH)-NH_2$、$-NH-CO-NHA$或$-NH-CS-NHA$，其中A最好是$CH_3$。

基团Q—Y的某些特别优选的情况是$-NH-CH_2-$（4—氨基—2—甲基—5—嘧啶基）（“AMPA”）、$-NH-CH_2-$（2—氨基—5，6—二甲基—3—吡嗪基）（“ADPA”）和$-NH_2-CH_2-$（3—吡啶基），或者是—NH—A。

因此，本发明所涉及的特别是这样一些式I化合物，即其中，至少一个上述基团具有前述所指明的一种优选的定义。用下面的子结构式Ia至Ii表示一些组优选化合物，这些子结构式与式I是一致的，但

在Ia中，R^1 是$R^6\ R^7\ N-$；

在Ib中，R^1 是$R^6-NH-C(=NH)-NH$或$NC-NH-C(=NH)-NH$；

在Ic中，R^1 是$R^6\ OOC-$；

在Id中，R^1 是$R^6\ O_3\ S-$；

在Ie中，R^1 是$R^6-O-(CH_2\ CH_2\ O)r-$；

在If中，R^1 是$R^6\ R^7\ N-$；

R^6 是H或A；

R^7 是H、A、BOC或CBZ；

R^6 R^7 N是4—氨基哌啶子基；

Y 是O，而

p 是0，1，2，3，4，5，6或7；

在Ig中，R^1 是R^6 OOC—；

R^6 是H或A，而

Y 是O；

在Ih中，R^1 是R^6 O_3 S—，

R^6 是H或A，而

Y 是O；

在Ii中，R^6 R^7 N是4—氨基哌啶子基，和

Y和p各自是0。

特别 优选的化合物具有下述子结构式：

（a）。Iaa至Iia，它们与式Ia至Ii一致，但其中R^2 是苯基或p—甲氧基苯基；

（b）。Iab至Iib和Iaab至Iiab，它们与式Ia至Ii和Iaa至Iia一致，但其中—Z—C m H_2 m—是—NH—CH_2—或—NH—CH_2 CH_2—；

（c）。Iac至Iic、Iaac至Iiac、Iabc至Iibc和Iaabc至Iiabc，它们与式Ia至Ii、Iaa至Iia、Iab至Iib和Iaab至Iiab一致，但其中—NH—CHR^3—CR^4—（CHR^5）n—CO—（=W）是AHCP；

（d）。Iad至Iid、Iaab至Iiad、Iabd至Iibd、Iacd至

Iicd、Iaabd至Iiabd、Iaacd至Iiacd、Iabcd至Iibcd和Iaabcd至Iiabcd，它们与式Ⅰa至Ⅰi、Iaa至Iia、Iab至Iib、Iac至Iic、Iaab至Iiab、Iaac至Iiac、Iabc至Iibc和Iaabc至Iiabc一致，但其中E是Ile或Leu；

下列子式的化合物是特别优选的：与式Ⅰ和Ⅰa至Ⅰi相对应的Ⅰ*和Ⅰa*至Ⅰi*以及与上述其它子结构式相对应的化合物，但其中

Q是NH，

Y是H、A或$-CH_2R^{11}$，而

R^{11}是o—，m—或p—氨基甲基苄基、o—，m—或p—胍基甲基苄基、3—吡啶基、4—氨基—2—甲基—5—嘧啶基或2—氨基—5，6—二甲基—3—吡嗪基；

与式Ⅰ和Ⅰa至Ⅰi相对应的Ⅰ'和Ⅰa'至Ⅰi'以及与上述其它子结构式相对应的化合物，但其中，

Q 是NH，而

Y 是H、A、4—氨基—2—甲基—5—嘧啶基甲基或2—氨基—5，6—二甲基—3—吡嗪基甲基。

此外，式Ⅰ化合物及其初始原料亦可按已知方法制备，文献（例如Houbeu—Weyl的权威著作，由Georg Thieme，Stuttgart出版的Methoden der organischen Chemie（有机化学方法），和EP—A 45665，EP—A 77028，EP—A 77029，EP—A 81783，EP—A 249096）中对它们的具体反应条件进行了适当的描述。在这方

[illegible]用它[illegible]但没有在此详细提及的其它方法也是可[illegible]的。

如果[illegible]，也可以不[illegible]反应混合物中分离出生成[illegible]初始原料，[illegible]此过程即[illegible]一步反应，[illegible]到式Ⅰ化合物。

利用酶[illegible]分解，尤其是水解，或利用氢解，使式Ⅰ化合物从其官[illegible]团衍生物[illegible]游离出来，[illegible]得到式Ⅰ化合物。

溶剂[illegible]或氢解的原料最好是与式Ⅰ一致的，但又含有一个或多[illegible]被保护的氨基和／或羟基而不是游离的羟基和／或氨基，进一步讲最好是带有一个氨基保护基以代替与N原子键合的H原子，例如那些与式Ⅰ相一致的，却又含有一个N(im)—R'—His基团（其中R'是氨基保护基，如BOM或DNP）以代替原来的His基团的化合物，或者那些具有式$R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-CO-Z-C_nH_{2n}-CO-NH-CHR^3-CH(NHR^1)-(CHR^5)_n-CO-E-Q-Y$的化合物。

另一类优选的原料是其羟基H原子被羟基保护基取代，例如具有式$R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-NH-CHR^3-CHOR''-(CHR^5)_n-CO-E-Q-Y$的化合物，其中R''是羟基保护基。

原料分子中带有一个以上相同或不同或不同的被保护氨基和／或羟基也是可能的。如果带有的保护基团互不相同，在许多情况下可以有选择地使它们脱去。

"氨基保护基"一般是已知的且指这种基团，它们适合于用来阻止氨基发生化学反应，本身又能够在所需的化学反应在分子中别的地方完成后能够容易地脱去。这种基团的代表有未取代和取代的酰基、芳基（如DNP）、芳烷氧基甲基（如BOM）或芳烷基（如苄基、4—

硝基苄基、三苯基甲基）。由于氨基保护基在所需反应（或反应序列）完成后被脱去，所以它们的性质和大小并不重要；但它们最好有1～20，尤其是1～8个碳原子。与本方法相关的术语“酰基”的含义很广。它包括由脂肪族芳基脂肪族芳族或杂环羧酸或磺酸得到的酰基，特别是烷氧基羰基、芳氧基羰基，尤其是芳基烷氧基羰基。这类酰基基团的例子有烷酰基（如乙酰基、丙酰基、丁酰基），芳基烷酰基（如苯基乙酰基），芳酰基（如苯甲酰基或甲苯甲酰基），芳氧基烷酰基（如POA），烷氧基羰基（如甲氧基羰基、ETOC、2，2，2—三氯代乙氧基羰基、IPOC、BOC、2—碘代乙氧基羰基），芳烷氧基羰基（如CBZ、4—甲氧基苄氧基羰基、FMOC）。氨基保护基最好是BOC、DNP和BOM，以及CBZ、FMOC、苄基和乙酰基。

同样，术语“羟基保护基”一般是指这种基团，它们既适用于阻止羟基发生化学反应，本身又能在所需化学反应在分子中其它位置完成后能够容易地脱去。这种基团的代表有上述未取代和取代的芳基、芳烷基或酰基以及烷基。由于这些羟基保护基在所需反应或反应序列完成后要被除去，所以它们的性质和大小并不要紧，但它们最好有1～20，尤其是1～10个碳原子。羟基保护基的例子有叔丁基、苄基、p—硝基苯甲酰基、p—甲苯磺酰基和乙酰基，其中最好的是苄基和乙酰基。

用作原料的式I化合物的官能团衍生物可用氨基酸和肽合成的一般方法制备，例如上述权威性著作和专利申请中的方法和Merrifi—eld的固相方法。

根据所用的保护基团，可以使式I化合物从其官能团衍生物中释

出。例如可以用强酸（最好是三氟乙酸或过氯酸），也可用其它无机强酸（如盐酸或硫酸），有机强酸（如三氯乙酸）或磺酸（如苯磺酸或对甲苯磺酸）。有时可以用惰性溶剂，但这并不总是必须的合适的和较好的惰性溶剂是有机羧酸（如乙酸），醚（如四氢呋喃或二㗁烷），酰胺（如二甲基甲酰胺（ＤＭＦ）），卤代烃（如二氯甲烷）以及醇（如甲醇、乙醇或异丙醇）和水。此外，上述溶剂的混合物也是合适的。最好用过量的三氟乙酸，不再加入其它溶剂。过氯酸是以乙酸与７０％过氯酸混合的方式使用，混合比是9：１。解离的反应温度约在０～５０℃之间，最好是１５～３０℃（室温）。

例如，消除ＢＯＣ基团的条件是在１５～３０℃下，用４０％三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液，或者用３～５Ｎ　ＨＣｌ的二㗁烷溶液；消除ＦＭＯＣ是在１５～３０°下，用大约5～２０％的二甲胺二乙胺或吡啶的ＤＭＦ溶液；消除ＤＮＰ是在１５～３０°下，用大约３～１０％的2-巯基乙醇的ＤＭＦ／水溶液。

能用氢解脱去的保护基团（如ＢＯＭ、ＣＢＺ或苄基）可在催化剂（如贵金属催化剂，例如以碳作载体的钯）存在下，用氢处理来消除。这时所用的溶剂同上所述，但最好是醇（如甲醇或乙醇）或酰胺（如ＤＭＦ）。通常，进行氢解的温度是０～１００°，压力是１～２００巴，最好２０～３０°和１～１０巴。ＣＢＺ的氢解可在２０～３０°下，于甲醇溶剂中，用５～１０％Ｐｄ—Ｃ满意地实现。

通过从羧酸（式Ⅱ）和胺（式Ⅲ）的直接肽合成，也可以得到式Ⅰ化合物。羧酸例如有下列子结构式的那些：（ａ）$R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-COOH$，（ｂ）$R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-COOH$，（ｃ）$R^1-C_pH_{2p}-$

(NH)y—CO—NH—CHR²—CO—Z—CmH₂m—COOH，(d)R¹—CpH₂p—(NH)y—CO—NH—CHR²—CO—Z—CmH₂m—CO—W—OH或(f)R¹—CpH₂p—(NH)y—CO—NH—CHR²—CO—Z—CmH₂m—CO—W—E—OH，胺的例子有下列子结构式的：(a)H₂N—CHR²—CO—Z—CmH₂m—CO—W—E—Q—Y，(b)H—Z—CmH₂m—CO—W—E—Q—Y，(c)H—W—E—Q—Y，(d)H—E—Q—Y，或(f)H—NR¹⁰—Y。然而，肽键也能在基团E内形成，这需要使式(e)R¹—CpH₂p—(NH)y—CO—NH—CHR²—CO—Z—CmH₂m—CO—W—E¹—OH的羧酸与具有式H—E²—Q—Y的氨基化合物发生反应，这里E¹＋E²＝E。这种情况所用的方法是通常在肽合成中所用的方法(例如参见Houben—Weyl，L。C。，15(Ⅱ)，1～806(1974))。

此反应须在－10～40°温度下，最好是0～30°下，在惰性溶剂，例如卤代烃(二氯甲烷)、醚(四氢呋喃或二噁烷)、酰胺(DMF或二甲基乙酰胺)或腈(乙腈)中，于脱水试剂(例如碳化二亚胺，如DCCI或二甲基氨基丙基乙基一碳化二亚胺、丙烷磷酸酐(参见Angew。Chem。，92，129(1980)、二苯基磷酰叠氮化物或2—乙氧基—N—乙氧基羰基—1，2—二氢喹啉)存在下进行。

在上述反应中，也可以用适当的反应衍生物(例如其中活性基团用保护基团保护的中间体化合物)代替Ⅱ或Ⅲ。例如酸性衍生物Ⅱ可以用它们的活性酯的形式，这些酯最好是通过加入HOBt或N—羟

基琥珀酰亚胺生成的。

将式R^1—CpH$_{2p}$—NCO的异氰酸酯（可由式R^1—CpH$_{2p}$—NH$_2$的氨和光气制备）与式H$_2$N—CHR^2—CO—Z—CmH$_{2m}$—CO—W—E—Q—Y（Ⅱa）的胺在惰性溶剂（如THF）中，于－10～40°，最好是10～30°温度下反应，可以得到式Ⅰ（y＝1）的脲衍生物。

原料式Ⅱ和Ⅲ一般是已知的，若是未知的，则可用已知的方法，例如上述肽合成的方法和消除保护基的方法制备。

如果需要，可以用上述方法之一，通过溶剂分解或氢解将式Ⅰ化合物中官能团改性了的氨基和／或羟基游离析出。

因此，用上述方法之一，通过选择性的溶剂分解，可把含有R^9—CxH$_{2x}$—O—CO—NH—、AcNH—、ArCH$_2$—SO$_3$或AOOC—基团的式Ⅰ化合物转变成含有H$_2$N—、HSO$_3$—或HOOC—基团的相应的式Ⅰ化合物。ACOC—基团可在0～40℃，最好是10～30℃温度下，在水／二噁烷中，用KOH或NaOH进行水解。

此外，在约－10～30°温度下，于惰性溶剂（如甲醇）中，用不会同时还原肽羰基的复合金属氢化物（如NaBH$_4$），可以把式Ⅰ酮类化合物（R^4＝O）还原成其中R^4＝（H，OH）的式Ⅰ化合物。

用还原性胺化方法，也可将式Ⅰ酮类化合物（R^4＝O）转变成其中R^4＝（H，NH$_2$）的式Ⅰ化合物。还原性胺可以一步或多步完成。例如，可在0～50°，最好是15～30°温度下，在惰性溶剂（如甲醇等醇类）中，用铵盐（如乙酸铵）和NaCNBH$_3$处

理酮类化合物。此外，还可以先用一般方法，以羟胺把酮转化为肟，再用阮内镍，通过催化加氢把肟还原成胺。

用酸可以把式Ⅰ碱转化成相应的加酸盐。适合这一反应的酸应是能提供生理上可以接受的盐的酸。因此，可以使用无机酸，例如硫酸、硝酸、氢卤酸（如盐酸、氢溴酸）、磷酸（如正磷酸），氨基磺酸和有机酸，特别是脂肪酸、脂环酸、芳基脂肪酸、芳香族或杂环单羧酸或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、丁二酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、乙二磺酸、2—羟基乙磺酸、苯磺酸、p—甲苯磺酸、萘单磺酸或萘二磺酸和十二烷基硫酸。生理上不可接受酸的盐，如苦味酸盐，可被用来分离和／或提纯式Ⅰ化合物。

把式Ⅰ的新化合物及其生理上可接受的盐与至少一种赋形剂或辅助剂（必要时，与一种或多种其它活性物质）一起能转变成转当的剂型，即可制得药用产物。这样得到组合物能够用作人用药和兽药。合适的赋形剂包括有机或无机物，它们既适合于胃肠内（如口服或直肠给药）或胃肠外用药，或喷雾吸入用药，又不与新化合物反应，合适的赋形剂有例如水、植物油、苄基醇、聚乙二醇、丙三醇三乙酸酯和其它脂肪酸甘油脂、明胶、大豆卵磷脂、碳水化合物（如乳糖或淀粉粉）、硬脂酸镁、滑石和纤维素。口服使用的主要是片剂、包衣片剂胶囊、糖浆、酏剂或滴剂：最好是用肠包衣剂包衣的片剂或用肠包衣剂包壳的胶囊剂。直肠给药使用栓剂，胃肠外给药用的是溶液剂（最好是油或水溶液）、悬浮液剂、乳剂或移植片剂。喷雾吸入使用时，

可以用含活性物质的喷雾剂，活性物质或溶解于悬浮于推进剂的气体混合物（例如氟氯代烃）中。这时的活性物质应是微小粒子的形式，并与一种或多种的生理上可容忍的其他溶剂（例如乙醇）一起使用。吸入溶液可借助于一般的吸入器使用。可以将新化合物冷冻干燥，并用生成的冷冻干燥物来制备注射液。将所说的组合物灭菌，组合物中可以含有辅助剂，如防腐剂、稳定剂和／或润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物、着色剂和／或香材。必要时，它们还可含一种或多种其它活性物质，例如维生素。

一般来说，本发明化合物的使用与其它可以买到的肽相似，特别是与EP—A 249096中的化合物类似，剂量为10mg至1g较好，最好是50—500mg。日剂量应为每kg体重0.2～20mg，最好是1～10mg。然而，对每个具体的患者，用药剂量与许多因素有关，例如所用具体化合物的活性、年龄、体重、总的健康情况、性别、饮食、用药的时间和方式、排泄速度、药物组成和所医治疾病的严重程度等应优先考虑胃肠外用药。

每kg体重用药1—300mg，最好是5～50mg能有效地治疗肾素导致的高血压和醛甾酮过多症用于诊断目的时，新化合物应单剂量使用，最好是每kg体重0.1～10mg。

本文中所说的温度都是℃。在下面的例子中，“常规处理”意指：必要时，加水、视最终产物的组成，调节pH至2～8之间，用乙酸乙酯或二氯甲烷进行萃取，分离出有机相，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩，再经硅胶色谱法和／或结晶法进行提纯。

例1

把890mg .3S—羟基—4S—（4—二甲基—氨基丁酰基

—L—苯丙氨酰基—甘氨酰基—氨基）—5—环己基—戊酰基—N—imi—（2，4—二硝基苯基）—L—组氨酸 N—丁基酰胺〔"4—二甲基氨基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—（imi—DNP—His） N—丁酰胺"；可由4—二甲氨基丁酸与H—Phe—Gly—AHCP—（imi—DNP—His） N—丁酰胺反应获得〕，2g 2—巯基乙醇，20ml DMF和20ml水的混合物在20℃下搅拌，同时用Na_2CO_3水溶液调节到pH 8，在20℃搅拌2小时。经常规处理得到4—二甲氨基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—His N—丁酰胺。

例2

把10g 3S—CBZ—氨基—4S—（4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—氨基）-5-环己基戊酰基-Ile AMPA（由4—二甲氨基丁酰基—Phe—on与3S—CBZ—氨基—4S—Gly—氨基—5—环己基—戊酰基—Ile AMPA反应而得到）溶于150ml乙醇中，于20℃和1巴压力下，在5g 10%Pd—C 催化剂上氢化直到H_2吸收终止，过滤混合物，蒸发滤液，经色谱法纯化，得到3S—氨基—4S—（4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—氨基）—5—环己基—戊酰基—Ile AMPA（"4—二甲氨基丁酰基—Phe—Gly—DACP—Ile AMPA"）。

类似地，从相应的CBZ衍生物得到的下面的化合物：

4—吗啉代—丁酰基—Phe—Gly—DACH—Ile—OMe

4—吡咯烷子基—丁酰基—Phe—Gly—DAMH—Ile—NH_2

4—吡啶子基—丁酰基—Phe—Gly—DAPP—Ile—OEt。

同样类似地，经4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—(imi—BOM—His)酰胺的氢解，可得到4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—His—NH_2。

例3

在20ml 4N HCl的二噁烷溶液中溶入1g 4—胍基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA的二BOC衍生物〔将N，N'，—二—BOC—S—甲基—异硫脲(m.p.121°)与4—氨基吡啶子基羰基—Phe苄基酯反应得到4—(N，N'—二BOC—胍基)—吡啶子基羰基—Phe苄基酯，再氢解，又得到4—(N，N'—二—BOC—胍基)—吡啶子基羰基—Phe—OH，然后再与H—βAla—AHCP—Ile AMPA缩合，即得到上述化合物〕，在20°下把所得溶液搅拌30分钟，然后蒸发，得到4—胍基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA的二盐酸盐。

与此类似，由相应的二—BOC或三—BOC衍生物可得到下列化合物：

4—胍基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

4—胍基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

4—胍基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

AMPA

4—胍基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

ADPA

4—胍基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

4—胍基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

AMPA

4—胍基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

ADPA

6—胍基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

6—胍基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

6—胍基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu AMPA

6—胍基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu ADPA

6—胍基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

6—胍基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

6—胍基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu AMPA

6—胍基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu ADPA

6—胍基—己酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile AMPA

6—胍基—己酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile ADPA

6—胍基—己酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile AMPA

6—胍基—己酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile ADPA

6—氨基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile N—6—氨基己酰胺

6—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—6

—氨基己酰胺

6—氨基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile N—6—胍基己酰胺

6—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—6—胍基己酰胺

例4

先把6.52g H—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA(可由BOC—Phe—Gly—AHCP—Ile—OH与4—氨基—5—氨基甲基—2—甲基嘧啶缩合，再将所得的BOC—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA脱去BOC基团后获得)溶于160ml DMF中，再向其中加入1.01g N—甲基吗啉。在搅拌下，加入2.31g 6—BOC—氨基己酸、1.35g HOBt和2.06g DCCI的50ml CH_2Cl_2溶液，此混合物在4℃下搅拌12小时，滤除沉淀出的二环己基脲，将滤液蒸发。经常规处理得到6—BOC—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA，m.p. 114°。

下列化合物用类似方法得到：

BOC—βAla—Phe—Gly—AHCP—Ile—NH_2

BOC—βAla—Phe—Gly—AHCP—Ile N—丁酰胺

BOC—βAla—Phe—Gly—AHCP—Ile N—戊酰胺

BOC—βAla—phe—Gly—AHCP—Ile N·N—二乙酰胺

BOC—βAla—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

BOC—βAla—phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

BOC—βAla—phe—Gly—AHCP—Leu AMPA

BOC—βAla—phe—Gly—AHCP—Leu ADPA

BOC—βAla—phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

BOC—βAla—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

BOC—βAla—phe—βAla—AHCP—Leu AMPA

BOC—βAla—phe—βAla—AHCP—Leu ADPA

4—BOC—氨基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

4—BOC—氨基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

4—BOC—氨基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu AMPA

4—BOM—氨基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu ADPA

4—BOC—氨基丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

4—BOC—氨基丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

4—BOC—氨基丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

AMPA

4—BOC—氨基丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

ADPA

4—BOC—氨基丁酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile

AMPA

4—BOC—氨基丁酪基—Mal—Gly—AHCP—Ile

ADPA

4—BOC—氨基丁酰基—Mal—βAla—AHCP—Il

AMPA

4—BOC—氨基丁酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile

ADPA

5—BOC—氨基戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA

5—BOC—氨基戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

5—BOC—氨基戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA

5—BOC—氨基戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

6—BOC—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

酰胺

6—BOC—氨基己酰基—βAla—Gly—AHCP—Ile酰胺

6—BOC—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ＡＤＰＡ，ｍ．ｐ．１７０—１７１°

6—ＢＯＣ—氨基己酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＭＰＡ

6—ＢＯＣ—氨基己酰基—Ｐｈé—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＤＰＡ

6—ＢＯＣ—氨基己酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

6—ＢＯＣ—氨基己酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

6—ＢＯＣ—氨基己酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＭＰＡ

6—ＢＯＣ—氨基己酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＤＰＡ

6—ＢＮＣ—氨基己酰基—Ｍａｌ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

6—ＢＯＣ—氨基己酰基—Ｍａｌ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

6—ＢＯＣ—氨基己酰基—Ｍａｌ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

6—ＢＯＣ—氨基己酰基—Ｍａｌ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

6—ＢＯＣ—氨基己酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

Ｎ—３—啶啶甲基酰胺，ｍ．ｐ．１６７—１６８°。

6—BOC—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

N—3—吡啶甲酰胺

6—BOC—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

N—m—氨苯甲基苄酰胺

6—BOC—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

N—m—氨基甲基苄酰胺

6—BOC—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

N—p—二甲氨基甲基苄酰胺

6—BOC—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

N—p—二甲氨基甲基苄酰胺

6—BOC—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

N—5—四唑基甲酰胺

6—BOC—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

N—5—四唑基甲酰胺

6—BOC—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

N—3—二甲氨基丙酰胺

6—BOC—氨基—Phe—βAla—AHCP—Ile

N—3—二甲氨基丙酰胺

6—BOC—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

N—2—磺基乙酰胺

6—BOC—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

N—2—磺基乙酰胺

3—〔6—BOC—氨基己酰基—'Phe〕—丙酰基—AHCP—Ile AMPA

3—〔6—BOC—氨基己酰基—Phe〕—丙酰基—AHCP—Ile　ADPA

4—〔6—BOC—氨基己酰基—Phe〕—3—硫代丁酰基—AHCP—Ile　AMPA

4—〔6—BOC—氨基己酰基—Phe〕—3—硫代丁酰基—AHCP—Ile　ADPA

7—BOC—氨基庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile　AMPA

7—BOC—氨基庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile　ADPA

7—BOC—氨基庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile　AMPA

7—BOC—氨基庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile　ADPA

8—BOC—氨基辛酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile　AMPA　m.p. 162°

8—BOC—氨基辛酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile　ADPA

8—BOC—氨基辛酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile　AMPA　m.p. 203°（分解）

8—BOC—氨基辛酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile　ADPA

二甲氨基乙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile　AMPA

3—二甲氨基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA，m．p．198—199°；二盐酸盐 m．p．131°

（分解）。

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA，二盐酸盐 m．p．131°

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile p—

氨磺酰基苯胺，盐酸盐 m．p．136—140°。

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

ADPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA，二盐酸盐 m．p．196°（分解）

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

ADPA

4—二甲氨基丁酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile

AMPA

4—二甲氨基丁酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile

ＡＤＰＡ

4—二甲氨基丁酰基—Ｍａｌ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

4—二甲氨基丁酰基—Ｍａｌ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

5—二甲氨基戊酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

5—二甲氨基戊酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

5—二甲氨基戊酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＭＰＡ

5—二甲氨基—戊酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＤＰＡ

5—二甲氨基—戊酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

5—二甲氨基—戊酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

5—二甲氨基—戊酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＭＰＡ

5—二甲氨基—戊酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＤＰＡ

6—二甲氨基己酰基—Ｐｈｅ —Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

6—二甲氨基—己酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

６—二甲氨基—己酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＭＰＡ

６—二甲氨己酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＤＰＡ

６—二甲氨基—己酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

６—二甲氨基己酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

６—二甲氨基己酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＭＰＡ

６—二甲氨基己酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｌｅｕ

ＡＤＰＡ

３—〔６—二甲氨基己酰基—Ｐｈｅ〕—丙酰基—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

３—〔６—二甲氨基己酰基—Ｐｈｅ〕—丙酰基—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

４—〔６—二甲氨基己酰基—Ｐｈｅ〕—３—硫代丁酰基—ＡＨＣＰ

—Ｉｌｅ　ＡＭＰＡ

４—〔６—二甲氨基—己酰基—Ｐｈｅ〕—３—硫代丁酰基—

ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ　ＡＤＰＡ

６—二甲氨基己酰基—Ｍａｌ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

６—二甲氨基—己酰基—Ｍａｌ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

6—二甲氨基—己酰基—Ｍａｌ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

6—二甲氨基己酰基—Ｍａｌ—βＡ'ｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

7—二甲氨基庚酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

8—二甲氨基辛酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

（4—吡啶基）—乙酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ·二盐酸盐 m.p. 232°

（4—吡啶基）—乙酰基—Ｐｈａ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

（4—吡啶基）—乙酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ·二盐酸盐 m.p. 75°

（4—吡啶基）—乙酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＤＰＡ

吡啶子基乙酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ ＡＭＰＡ

吡啶子基乙酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ ＡＤＰＡ

吡啶子基乙酰基—Ｐｈｅ—βＡｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ ＡＭＰＡ

吡啶子基乙酰基—Ｐｈｅ— β Ａｌａ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ ADPA

3—吡啶子基—丙酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ

ＡＭＰＡ

3—哌啶子基丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

3—哌啶子基丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA·m.p.188°

3—哌啶子基丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

4—吡咯烷子基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA·二盐酸盐·油状物

4—吡咯烷子基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

4—吡咯烷子基丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA

4—吡咯烷子基丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

4—哌啶子基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA·二盐酸盐·m.p.79°

4—哌啶子基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

4—哌啶子基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA·m.p.199°

4—哌啶子基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

5—吡咯烷子基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA·二盐酸盐·油状物

5—吡咯烷子基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

5吡咯烷子基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA·m p。231°

5—吡咯烷子基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

5—吡啶子基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA·二盐酸盐·m。p。62°

5—吡啶子基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

5—吡啶子基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA·m。p。202°

5—吡啶子基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

6—CBZ—氨基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA

6—CBZ—氨基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA·m。p。167—168°（分解）

6—CBZ—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA

6—CBZ—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

2—CBZ—氨基—2—甲基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP

—Ile AMPA m。p。128°

2—CBZ—氨基—2—甲基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

2—CBZ—氨基—2—甲基—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA·m.p.191—192°

2—CBZ—氨基-2-甲基-丙酰基-phe-βAla—AHCP—Ile ADPA

2—CBZ—氨基—2—甲基—丙酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile AMPA·m.p.185—186°

2—CBZ—氨基—2—甲基—丙酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile ADPA

2—CBZ—氨基—2—甲基—丙酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile AMPA·m.p.191—192°

2—CBZ—氨基—2—甲基—丙酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile ADPA

例5

与例4相似，由4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—OH(m.p.158—159°)和H—βAla—AHCP—Ile AMPA(可由BOC—βAla—AHCP—Ile AMPA(m.p.163—164°)获得)得到4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA·m.p.185°(分解)

与此类似，可得下列化合物：

3，6—二噁庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA·m．p．130°【可由BOC—Gly—AHCP—Ile AMPA(m．p．151°和H—Gly—AHCP—Ile AMPA获得】

3·6—二噁庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

3·6—二噁庚酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

3·6—二噁庚酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

3·6·9—三噁癸酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA·m．p．110°；盐酸盐·m．p．85°

3·6·9—三噁癸酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

3·6·9—三噁癸酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

3·6·9—三噁癸酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA·m．p．152—153°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Leu AMPA

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—

Leu ADPA

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA·m.p.173—174°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—2—吡啶基甲酰胺

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—3—吡啶基甲酰胺·m.p.145°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Leu AMPA·m.p.181—182°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Leu ADPA

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Sta—Ile AMPA

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—AHPP—Ile AMPA

4—二甲氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA·m.p.124—125°

4—二甲氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

4—二甲氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA 二盐酸盐・m。p。261°（分解）

4—二甲氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

4—乙氧基羰基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

4—乙氧基羰基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

4—乙氧基羰基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA・m。p。132—133°

4—乙氧基羰基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

N—（乙氧基羰基甲基）—氨基甲酰—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

N—（乙氧基羰基甲基）—氨基甲酰—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

N—（乙氧基羰基甲基）—氨基甲酰—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

N—（乙氧基羰基甲基）—氨基甲酰—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

N—（4—甲氧基羰基丁基）—氨基甲酰—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

N—（4—甲氧基羰基丁基）—氨基甲酰—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

N—（4—甲氧基羰基丁基）—氨基甲酰—Phe—βAla—

AHCP—Ile AMPA

N—(4—甲氧基羰基丁基)—氨基甲酰—Phe—βAla—

AHCP—Ile ADPA

N—(6—甲氧基羰基己基)—氨基甲酰—Phe—Gly—

AHCP—Ile AMPA

N—(6—甲氧基羰基己基)— 氨基甲酰—Phe—Gly—

AHCP—Ile ADPA

N—(6—甲氧基羰基己基)—氨基甲酰—Phe—βAla—

AHCP—Ile AMPA

N—(6—甲氧基羰基己基)—氨基甲酰—Phe—βAla—

AHCP—Ile ADPA

例6

与例4类似，把6—甲氧基羰基—己酰基—Phe—Gly—OH与H—AHCP—Ile ADPA缩合，可得到6—甲氧基羰基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA，m.p. 176—177°

与此类似，可得到下列化合物：

3—甲氧基羰基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

3—甲氧基羰基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AD ADPA

3—甲氧基羰基—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

3—甲氧基羰基—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

4—乙氧基羰基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA

4—乙氧基羰基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

4—乙氧基羰基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA

4—乙氧基羰基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

5—乙氧基羰基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA

5—乙氧基羰基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

5—乙氧基羰基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA

5—乙氧基羰基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

6—甲氧基羰基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA·m.p.88—89°

6—甲氧基羰基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

AMPA

6—甲氧基羰基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

ADPA

6—甲氧基羰基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

6—甲氧基羰基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

6—甲氧基羰基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu AMPA

6—甲氧基羰基—己酰基—Phe—βAla—Leu ADPA

4—CBZ—氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

4—CBZ—氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

4—CBZ—氨基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA，m.p. 210—211°

4—CBZ—氨—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

5—CBZ—氨基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

5—CBZ—氨基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

5—CBZ—氨基—戊酰基—Phe—βAle—AHCP—Ile AMPA

5—CBZ—氨基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

6—CBZ—氨基—己酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile

AMPA・m．p．179—180°

6—CBZ—氨基—己酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile

ADPA・m．p．186—187°

6—CBZ—氨基—己酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile

AMPA・m．p．208—209°

6—CBZ—氨基—己酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile

ADPA・m．p．244°（分解）

6—N'—氰基胍基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA

6—N'—氰基胍基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

6—N'—氰基胍基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA

6—N'—氰基胍基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

3—苄氧基磺酰基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA

3—苄氧基磺酰基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

3—苄氧基磺酰基—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA

3—苄氧基磺酰基—丙酰基—Phe—βAla—AHCp—Ile

ADPA

2S—异丙基—4S—羟基—5S—（BOC—氨基—吡啶子基羰基

—Phe—Gly—氨基）—7—甲基—辛酰基—Ile AMPA

2S—异丙基—4S—羟基—5S—（BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—氨基）—7—甲基—辛酰基—Ile ADPA

2S—异丙基—4S—羟基—5S—（BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—氨基）—7—甲基—辛酰基—Ile AMPA·m.p. 199—200°

2S—异丙基—4S—羟基—5S—（BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—氨基）—7—甲基—辛酰基—Ile ADPA

例7

与例4类似，把8—BOC—氨基—辛酰基—Phe—Gly—AHCP—OH与H—Ile P—氨磺酰苯胺缩合，可得到8—BOC—氨基—辛酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile P—氨磺酰苯胺，m.p. 154—157°。

与此类似，可得下列化合物：

4—BOC—氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile P—氨磺酰苯胺

4—BOC—氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu P—氨磺酰苯胺

4—BOC—氨基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile P—氨磺酰苯胺

4—BOC—氨基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu P—氨磺酰苯胺

5—BOC—氨基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

p—氨磺酰苯胺

5—BOC—氨基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

p—氨磺酰苯胺

5—BOC—氨基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

p—氨磺酰苯胺

5—BOC—氨基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

p—氨磺酰苯胺

6—BOC—氨基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

p—氨磺酰苯胺，m.p.158—161°

6—BOC—氨基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

p—氨磺酰苯胺

6—BOC—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

p—氨磺酰苯胺

6—BOC—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

p—氨磺酰苯胺

7—BOC—氨基—庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

p—氨磺酰苯胺

7—BOC—氨基—庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

p—氨磺酰苯胺

7—BOC—氨基—庚酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

p—氨磺酰苯胺

7—BOC—氨基—庚酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

p—氨磺酰苯胺

8—BOC—氨基—辛酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

P—氨磺酰苯胺

8—BOC—氨基—辛酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

P—氨磺酰苯胺

8—BOC—氨基—辛酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

P—氨磺酰苯胺

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Abu

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ala

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Cal

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Met

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Nle

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Nva

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—phe-Gly-AHCP—Phe

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Trp

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Tyr

AMPA

4—二甲氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Val

AMPA

例8

与例4类似，由6—BOC—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—OH和H—Ala AMPA可得到6—BOC—氨基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—Ala AMPA。

例9

与例4类似，由6—CBZ—CBZ—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—OH和4—氨基—5—氨基甲基—2—甲基嘧啶可得到6—CBZ—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA，m.p. 200—201°。

与此类似，可得下列化合物：

4—甲基—吡啶子基—羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

4—羟基—吡啶子基—羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA，盐酸盐，m.p. 176°（分解）

4—甲氨基—吡啶子基—羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

4—乙酰氨基—吡啶子基—羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA，m.p. 183—187°

4—POA—氨基—吡啶子基—羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

4—(2—羟乙基)—哌嗪代—羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

4—氨基甲酰基—哌啶子基—羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

4—(2—三甲氨基—乙基)—哌嗪代—羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA的氯化物。

例10

将1.56g5—二甲氨基戊基异氰酸酯溶于16mlTHF，另将6.52gH—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA溶于65mlTHF。在搅拌下于20°把前者滴加入后者之中，在20°下搅拌混合物3小时，经常规处理得到N—(5—二甲氨基戊基)—氨基甲酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

类似地，用相应的异氰酸酯可得到下列化合物：

N—(2—二甲氨基乙基)—氨基甲酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

N—(2—二甲氨基乙基)—氨基甲酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

N—(3—二甲氨基丙基)—氨基甲酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

N—(3—二甲氨基丙基)—氨基甲酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

N—(5—二甲氨基戊基)—氨基甲酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA，m.p.184—185°

N—(5—二甲氨基戊基)—氨基甲酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile AMPA

N—(5—二甲氨基戊基)—氨基甲酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile AMPA

3—[(N—(5—二甲氨基戊基)—氨基甲酰基—Phe]—丙酰基—AHCP—Ile AMPA

4—[(N—(5—二甲氨基戊基)—氨基甲酰基—Phe]—3—硫代丁酰基—AHCP—Ile AMPA

例11

在20ml 4NHCl的二噁烷溶液中溶入1g 4—BOC—氨基吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA[可由BOC—AHCP—Ile AMPA(m.p.218—220°)与HCl/二噁烷反应，得到H—AHCP—Ile AMPA，再与4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—OH反应而获得]，将所得溶液于20°下搅拌30分钟然后蒸发，即得到4—氨基吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA二盐酸盐，m.p.229°(分解)2/3柠檬酸盐，m.p.172°。

类似地，由相应的BOC衍生物可得到下列化合物：

H—βAla—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

H—βAla—phe-Gly-AHCP—Ile ADPA

H—βAla—Phe—Gly—AHCP—Leu AMPA

H—βAla—Phe—Gly—AHCP—Leu ADPA

H—βAla—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

H—βAla—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

H—βAla—Phe—βAla—AHCP—Leu AMPA

H—βAla—Phe—βAla—AHCP—Leu ADPA

4—氨基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA，二盐酸盐，m．p．215°（分解）

4—氨基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA，二盐酸盐，

4—氨基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu AMPA，二盐酸盐，

4—氨基丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu ADPA，二盐酸盐

4—氨基丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA二盐酸盐，m．p．199°（分解）

4—氨基丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA二盐酸盐

4—氨基丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu AMPA

4—氨基丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu ADPA

4—氨基丁酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile AMPA

4—氨基丁酰基—Mal—Gly—AHCO—Ile ADPA

4—氨基丁酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile AMPA

4—氨基丁酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile ADPA

5—氨基戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

5—氨基戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

5—氨基戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

5—氨基戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile酰胺

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile酰胺

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—ILe AMPA·二盐酸盐·m.p.180°（分解）

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA·m.p.193—194°；二盐酸盐·m.p.106—107°

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu AMPA

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu ADPA

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA m.p.203°（分解）；二盐酸盐，m.p.206°（分解）

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu AMPA

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu ADPA

6—氨基己酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile AMPA·二盐酸盐·m.p.201—202°

6—氨基己酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile ADPA·二盐酸盐·m.p.197—198°

6—氨基己酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile AMPA二盐酸盐·m.p.192—193°

6—氨基己酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile ADPA

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile N—3—吡

啶基甲酰胺·二盐酸盐·m．p．104°（分解）

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—3—吡啶基甲酰胺

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile N—m—氨基甲基苄酰胺

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—m—氨基甲基苄酰胺

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile N—P—二甲氨基甲基苄酰胺

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—p—二甲氨基甲基苄酰胺

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile N—5—四唑基甲酰胺

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—5—四唑基甲酰胺

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile N—3—二甲氨基丙酰胺

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—3—二甲氨基丙酰胺

6—氨基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile N—2—磺基—乙酰胺

6—氨基己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—2—磺基—乙酰胺

3—〔6—氨基己酰基—Phe〕—丙酰基—AHCP—Ile

AMPA

3—〔6—氨基己酰基—Phe〕—丙酰基—AHCP—Ile

ADPA

4—〔6—氨基己酰基—Phe〕—3—硫代丁酰基—AHCP—

Ile AMPA

4—〔6—氨基己酰基—Phe〕—3—硫代丁酰基—AHCP—

Ile ADPA

7—氨基庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

7—氨基庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

7—氨基庚酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

7—氨基庚酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

8—氨基辛酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA·

二盐酸盐·m.p.165°(分解)

8—氨基辛酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

8—氨基辛酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

8—氨基辛酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA·二盐酸盐·m.p.160—161°

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

AMPA

4—氨基吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Leu

ADPA

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

4—氨——吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA·二盐酸盐·m.p.159—160°

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—2—吡啶基甲酰胺

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile N—3—吡啶基甲酰胺·二盐酸盐·m.p.176—177°

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Leu AMPA·二盐酸盐·m.p.280°(分解)

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Leu ADPA

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCH—Ile AMPA

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Sta—Ile AMPA

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—AHPP—Ile AMPA

2S—异丙基—4S—羟基—5S—(4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—氨基)—7—甲基—辛酰基—Ile AMPA

2S—异丙基—4S—羟基—5S—(4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—氨基)—7—甲基—辛酰基)—Ile ADPA

2S—异丙基—4S—羟基—5S—(4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—氨基)—7—甲基—辛酰氨—Ile AMPA 二盐酸盐·m.p.182—183°

2S—异丙基—4S—羟基—5S—(4—氨基—吡啶子基羰基—Rhe—βAla—氨基)—7—甲基—辛酰基—Ile ADPA

4—氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile p—氨磺酰苯胺

4—氨基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu p—氨磺酰苯胺

4—氨基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile p—氨磺酰苯胺

4—氨基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu p—氨磺酰苯胺

5—氨基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile p—氨磺酰苯胺

5—氨基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu p—氨磺酰苯胺

5—氨基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile p—氨磺酰苯胺

5—氨基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu p—氨磺酰苯胺

6—氨基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile p—氨磺酰苯胺·二盐酸盐·m.p.98°

6—氨基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu p—氨磺酰苯胺

6—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile p—氨磺酰苯胺

6—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu p—氨磺酰苯胺

7—氨基—庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile p—氨磺酰苯胺

7—氨基—庚酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu p—氨磺酰苯胺

7—氨基—庚酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile p—氨磺酰苯胺

7—氨基—庚酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu p—氨磺酰苯胺

8—氨基—辛酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile p—氨磺酰苯胺·二盐酸盐·m.p.102°

8—氨基—辛酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu p—氨磺酰苯胺

8—氨基—辛酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile p—氨磺酰苯胺

8—氨基—辛酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu p—氨磺酰苯胺

例12

把1g6—甲氧基羰基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA、50ml二噁烷和20ml2N NaOH水溶液的混合物在20°搅拌3小时·经常规处理后·即得到6—羧基己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA·m.p.

170—171°。

类似地，经水解可得到下列化合物：

3—羧基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

3—羧基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

3—羧基—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

3—羧基—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

4—羧基—丁酰基—phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

4—羧基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

4—羧基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

4—羧基—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

5—羧基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

5—羧基—戊酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

5—羧基戊酰基—phe—βAla—AHCP—Lle AMPA

5—羧基—戊酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

6—羧基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

m。p。185—186°（分解）；二盐酸盐，m。p。162°（分解）

6—羧基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu AMPA

6—羧基—己酰基—Phe—Gly—AHCP—Leu ADPA

6—羧基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA

6—羧基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

6—羧基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

AMPA

6—羧基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Leu

ADPA

4—羧基—吡啶子基羧基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA

4—羧基—吡啶子基羰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

4—羧基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA·二盐酸盐·m.p.212°（分解）

4—羧基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

N—（羧甲基）氨基甲酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

AMPA

N—（羧甲基）氨基甲酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ADPA

N—（羧甲基）氨基甲酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

AMPA

N—（羧甲基）氨基甲酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile

ADPA

N—（4—羧丁基）—氨基甲酰基—Phe—Gly—AHCP—

Ile AMPA

N—(4—羧丁基)—氨基甲酰基—Phe—Gly—AHCP—

Ile ADPA

N—(4—羧丁基)—氨基甲酰基—Phe—βAla—AHCP—

Ile AMPA

N—(4—羧丁基)—氨基甲酰基—Phe—βAla—AHCP—

Ile ADPA

N—(6—羧己基)—氨基甲酰基—Phe—Gly—AHCP—

Ile AMPA

N—(6—羧己基)—氨基甲酰基—Phe—Gly—AHCP—

Ile ADPA

N—(6—羧己基)—氨基甲酰基—Phe—βAla—AHCP—

Ile AMPA

N—(6—羧己基)—氨基甲酰基—Phe—βAla—AHCP—

Ile ADPA

例13

与例2类似，由6—CBZ—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA氢解可得到6—氨基—己酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA，m.p.203°(分解)。

类似地，经对应的CBZ衍生物氢解可得到下列化合物：

2—氨基—2—甲基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA

2—氨基—2—甲基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

2—氨基—2—甲基—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA·二盐酸盐·m.p.122°

2—氨基—2—甲基—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

2—氨基—2—甲基—丙酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile AMPA·二盐酸盐·m.p.118°（分解）

2—氨基—2—甲基—丙酰基—Mal—Gly—AHCP—Ile ADPA

2—氨基—2—甲基—丙酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile AMPA

2—氨基—2—甲基—丙酰基—Mal—βAla—AHCP—Ile ADPA

例14

与例2类似，由3—苄氧磺酰丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile·AMPA氢解，可得到3—磺基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile，AMPA。

类似地，氢解相应的苄基酯可得到下列化合物：

3—磺基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile ADPA

3—磺基—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA

3—磺基—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile ADPA

例15

a）与例4类似，由4—二甲氨丁酰基—Phe—Gly—OH和3-氧代—4S—氨基—5—环己基—戊酰基—Ile AMPA可得到3—氧代—4S—（4—二甲氨丁酰基—Phe—Gly—氨基）—5—环己基—戊酰基—Ile AMPA。

b）在20°和1巴压力下，用0.1g 10%Pd—C把上述酮酰胺（1g）的25ml CH_3OH溶液氢化，直到H_2吸入停止，经过滤和蒸发得到3R—和3S—羟基—4S—（4—二甲氨丁酰基—Phe—Gly—氨基）—5—环己基—Ile AMPA的混合物。

例16

把763mg 3—氧代—4S—（4—二甲氨丁酰基—Phe—Gly—氨基）—5—环己基戊酰基—Ile AMPA和1.43g $Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$溶于5ml甲醇和5ml水中，再向其中加入70mg盐酸羟胺，所得混合物在20°下搅拌14小时。滤出沉淀的肟，干燥，溶解在10ml甲醇中，在20°和5巴压力及0.5g阮内镍条件下氢化，滤去催化剂，蒸发滤液，用硅胶分离所得混合物，得到3S—氨基—4S—（4—二甲氨基丁酰基—Phe—Gly—氨基）—5—环己基戊酰基—Ile AMPA（"4—二甲氨丁酰基—

Phe—Gly—DACP—Ile AMPA”）和3R—氨基差向立体异构体。

例17

与例4类似，可得下列化合物：

1—甲基—4—吡啶基—羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA，m.p.187—189°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—Sta—Ile—AMPA，m.p.151—152°

6—BOC—氨基—己酰基—N—Me—Mal—Gly—AHCP—Ile—AMPA，m.p.100°（分解）

4—BOC—氨基—吡啶子基—羰基—Phe—βAla—AHCP—Gly—AMPA，m.p.181°（分解）

3—（1—甲基—2—吡啶基）—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA，m.p.202°

3—（1—甲基—2—吡啶基）—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—AMPA，油状物

4—（1—甲基—2—吡啶基）—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—AMPA，二乙酸盐，油状物

4—（1—甲基—2—吡啶基）—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA，二乙酸盐，m.p.206°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ala—AMPA，m.p.181—182°

吡咯烷子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—

AMPA·盐酸盐·m.p. 136—137°

吗啉代羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA·盐酸盐·m.p. 157—158°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Mal—Gly—AHCP—Ile—AMPA·m.p. 193—194°

吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA·盐酸盐·m.p. 140—141°

4—BOC—氨基—吡啶子基乙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—AMPA·m.p. 135°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Nle—AMPA·m.p. 145—146°

3—BOC—氨基—3—甲基—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—AMPA·m.p. 102°（分解）

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Leu—βAla—AHCP—Ile—AMPA·m.p. 183°（分解）

3—BOC—氨基—3—甲基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—（N—3—吡啶基甲酰胺）·m.p. 90°（分解）

4—甲基亚磺酰氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA·盐酸盐·m.p. 159—160°

4—（3—羟丙基）—吡嗪子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA·二盐酸盐·m.p. 182°（分解）

4—BOC—吡嗪子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA ·m.p. 140—141°

苄基4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe——βAla—

AHCP—Ile—氨基乙酸酯

苄基3—(4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基)—丙酸酯

苄基4—(4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基)—丁酸酯

苄基5—(4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基)—戊酸酯，m.p.102—103°

苄基6—(4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基)—己酸酯，m.p.110—111°

4—甲酰胺基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA

4—三氟乙酰胺基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—D—Ile—AMPA，m.p.164—165°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Mal—βAla—AHCP—Ile—AMPA，m.p.183—184°

3—(4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—氨基)—3—甲基丁酰基—AHCP—Ile—AMPA，m.p.136—137°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—D—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA，m.p.140—142°

4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—OMe，m.p.72—74°

4—BOC—氨基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—OMe，m.p.114—115°

4—BOC—氨基—吖啶子基乙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA，m.p.78—81°

4—氯基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA

4—二甲氨甲基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA

4—BOC—氨甲基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA

3—(2—吖啶基)—丙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA，三(三氟乙酸酯)，油状物

3—(2—吖啶基)—丙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—AMPA，三乙酸酯，油状物

4—(2—吖啶基)—丁酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA，三乙酸酯，m.p.110°

4—(2—吖啶基)—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—AMPA，三乙酸酯，油状物

例18

与例11类似，下列化合物可由相应的BOC衍生物得到：

4—氨基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—Sta—Ile—AMPA，二盐酸盐，m.p.196°(分解)

4—氨基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Gly—

AMPA・二盐酸盐・m。p。266°（分解）

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ala—AMPA・二盐酸盐・m。p。126—127°

4—氨基—吡啶子基羰基—Mal—Gly—AHCP—Ile—AMPA・二盐酸盐・m。p。192°（分解）

4—氨基—吡啶子基乙酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—AMPA・三盐酸盐・m。p。174°

3—氨基—3—甲基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—AMPA・二盐酸盐・m。p。230°

4—氨基—吡啶子基羰基—Leu—βAla—AHCP—Ile—AMPA・二盐酸盐・m。p。269°（分解）

3—氨基—3—甲基—丁酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile—（N—3—吡啶基甲酰胺）二盐酸盐・m・p。100°（分解）

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—D—Ile—AMPA・二盐酸盐・m。p。122°（分解）

4—氨基—吡啶子基羰基—Mal—βAla—AHCP—Ile—AMPA・二盐酸盐・m。p。116°（分解）

3—（4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—氨基）—3—甲基丁酰基—AHCP—Ile—AMPA・二盐酸盐・m。p。138°

4—氨基—吡啶子基羰基—D—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA・二盐酸盐・m。p。178°（分解）

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—OH・盐酸盐・m。p。102—105°

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—

OH·盐酸盐·m.p. 119—120°

吡嗪子基羰基—Phe—βAla—Ile—AMPA·二盐酸盐·m.p. 183°（分解）

4—氨基—吡啶子基乙酰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA·三盐酸盐·m.p. 208—209°

4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基乙酸

3—（4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基）—丙酸

4—（4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基）—丁酸

5—（4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基）—戊酸·盐酸盐·m.p. 146—148°

6—（4—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基）—己酸·盐酸盐·m.p. 159—160°

4—氨基甲基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA。

例19

与例2类似·下列化合物可由氢解相应的苄酯得到：

4—BOC—氨基吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基乙酸

3—（4—BOC—氨基—吡啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基）—丙酸

4—(4—BOC—氨基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基)—丁酸

5—(4—BOC—氨基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基)—戊酸，m.p.157°

6—(4—BOC—氨基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—氨基)—己酸，m.p.167—168°

例20

与例12类似，下列化合物可由皂化相应的甲酯得到：

4—BOC—氨基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—OH，m.p.112—113°

4—BOC—氨基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—OH，m.p.93—95°

例21

将792mg 4—氨基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA、90mg 5—甲基异硫脲、5ml乙醇和5ml水的混合物在10℃下搅拌2小时，经常规处理，得到4—胍基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA，m.p.183°。

例22

将792mg 4—氨基—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA，115mg(=0.132ml)二甲基硅烷基异氰酸酯和10ml THF的混合物在20℃下搅拌16

小时，再与水搅拌混合，经常规处理后得到4—脒基— 吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA·盐酸盐，m.p.126—128°（分解）

下列化合物由相应的烷基异氰酸酯得到：

4—（N'—乙脒基）—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA·盐酸盐，m.p.170—171°

4—（N'—异丙脒基）—吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile—AMPA·盐酸盐，m.p.187°（分解）

下面是有关药用组合物的实例：

例A：片剂

将1 kg 4—氨基吖啶子基羰基—Phe—βAla—AHCP—Ile AMPA二盐酸盐、4kg乳糖、1.2kg玉米淀粉、200g滑石和100g硬脂酸镁的混合物用常规方法压制成片，并使每片含100mg活性化合物。

例B：包衣片剂

用例A类似方法压制药片，再按常规方式用蔗糖、玉米淀粉、滑石粉、黄蓍胶和着色剂包衣。

例C：胶囊剂

把500g6—氨基已酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile AMPA二盐酸盐用常规方式分装到硬明胶胶囊中，使每个胶囊含500mg活性化合物。

例D：安瓿注射剂

把100g6—羧已酰基—Phe—Gly—AHCP—Ile

ＡＤＰＡ钠盐溶于４ｌ二次蒸馏水中，所得溶液用２Ｎ盐酸调至ｐＨ为６．５，无菌过滤，分装入注射安瓿瓶中，在无菌条件下冷冻干燥并封口。每个安瓿中含有５０ｍｇ活性化合物。

例Ｅ：栓剂

把５０ｇ４—二甲氨基丁酰基—Ｐｈｅ—Ｇｌｙ—ＡＨＣＰ—Ｉｌｅ—ＡＭＰＡ二盐酸盐与１０ｇ大豆卵磷脂和１４０ｇ可可脂混合，熔化后倒入模具中，静置冷却。每个栓剂应含２５０ｍｇ活性成分。