



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93118762.1

[51]Int.Cl⁵

C07D401/12

[43]公开日 1994 年 7 月 20 日

[22]申请日 93.10.22

[30]优先权

[32]92.10.23[33]CH[31]3312/92-0

[71]申请人 希巴-盖吉股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 G·博德 A·法斯勒
M·兰格[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 李 瑛

A61K 31/445

// (C07D 401/12, 215:48, 217:26)

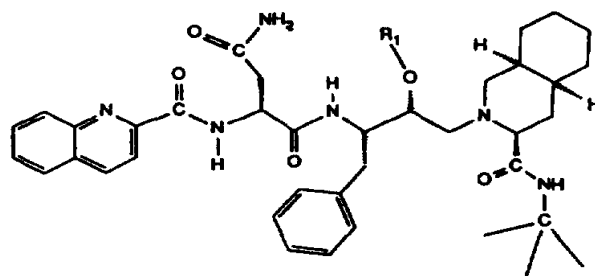
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 抗逆转录病毒的酰基化合物

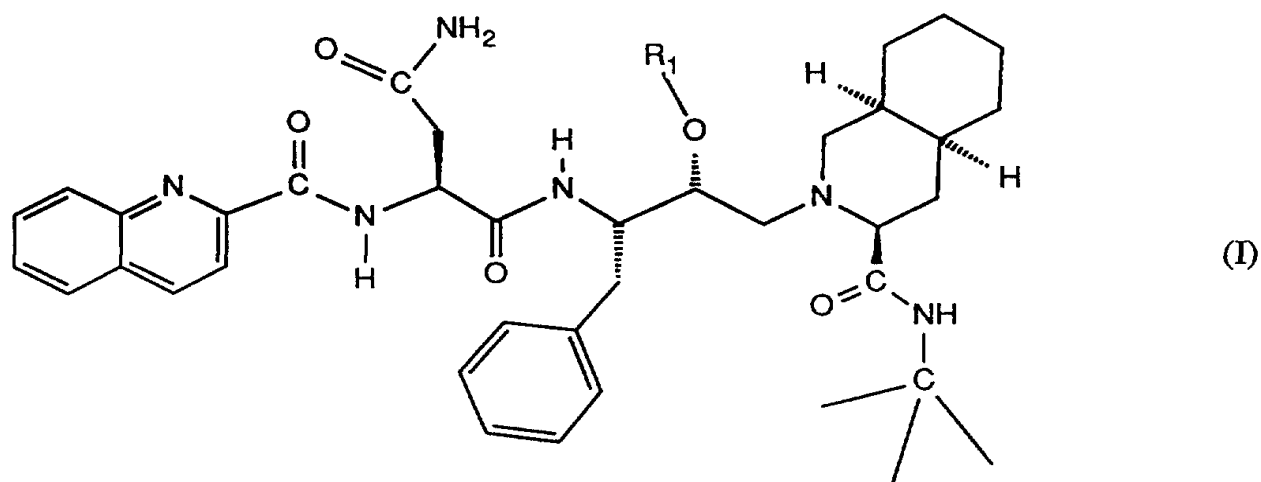
[57]摘要

本发明涉及其中 R_1 是乙酰基的式 I 化合物及其盐, 它们具有抗逆转录病毒活性, 特别是具有抗 AIDS 活性。



权 利 要 求 书

1. 一种式 I 的化合物或基盐



其中 R_1 是酰基。

2. 根据权利要求 1 的式 I 化合物或其盐, 其中 R_1 是辛酰基、癸酰基、十二烷酰基、十六烷酰基、未取代的或取代的低级烷酰基、低级链烯酰基或低级炔酰基,

其中取代基选自 1 个或多个下列基团: 羟基、低级烷氧基、低级烷氧—低级烷氧基、低级烷氧—低级烷氧—低级烷氧基、苯氧基、萘氧基、苯基—低级烷氧基、2-卤—低级烷酰基、氨基—、低级

烷氨基—或二低级烷氨基—低级烷氧基—2—低级烷酰基、氨基—、低级烷氨基—或二低级烷氨基—低级烷氧基—低级烷氧基—2—低级烷酰基、低级烷酰氧基、苯基—低级烷酰氧基、卤素、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基、低级烷基—氨基甲酰基、羟基—低级烷基氨基甲酰基、二低级烷基氨基甲酰基、二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基、其氮原子是5元至7元杂环的组成成分的氨基甲酰基,所述杂环可含有另一个杂原子,选自氧、硫、氮和低级烷基取代的,如甲基—或乙基—取代的氮、氟基、氧基、环烷基、二环烷基、三环烷基、环烯基、二环烯基、含有5—7个环原子和至多4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的饱和、部分饱和或不饱和环的杂环基,该环以自身的形式存在或者以一次苯并—、环戊二烯并—、环己二烯并—或环庚三烯并—稠合形式存在,杂环基是未取代的或特别是被下列基团所取代:低级烷基、低级烷酰基、羟基、低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、羟基—低级烷基、卤素、氟基和/或被三氟甲基所取代,和未取代的或被下列基团单取代或多取代的 C_6-C_{12} 芳基:低级烷基、卤代—低级烷基、卤素、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基,一或二低级烷基氨基甲酰基、一或二羟基低级烷基氨基甲酰基、卤代低级烷基、杂环基—低级烷基,其中杂环基如上所定义、氟基和/或硝基;

低级烷氧羰基、2—卤代—低级烷氧羰基、芳基—低级烷氧羰

基,其中的芳基具有 6—14 个碳原子,是未取代的或被下列基团单取代或多取代:低级烷基、卤代—低级烷基、卤素、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、一或二羟基—低级烷基氨基甲酰基、卤代—低级烷基、杂环基—低级烷基,其中杂环基如上作为低级烷酰基的取代基所定义、氰基和/或硝基;杂环基—低级烷氧羰基,其中杂环基如上作为低级烷酰基的取代基所定义;氨基羰基、其中氨基携带 1 个或 2 个彼此独立地选自未取代的或取代的低级烷基取代基的氨基羰基,其中取代基选自羟基、低级烷氧基、苯氧基、萘氧基、低级烷酰氧基、苯基—低级烷酰氧基、卤素、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基、羟基—低级烷基氨基甲酰基、二低级烷基氨基甲酰基、二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基、氰基、氧基和未取代的或例如被下列基团单取代或多取代的 C_6-C_{12} 芳基:低级烷基、卤代—低级烷基、卤素、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、一或二羟基—低级烷基氨基甲酰基、卤代—低级烷基,如三氟甲基、氰基和/或硝基,和具有 6~14 个碳原子并且是未取代的或被下列基团单取代或多取代的苯基:低级烷基、卤代—低级烷基、卤素、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基、一或二低级烷

基氨基甲酰基、一或二羟基—低级烷基氨基甲酰基、卤代—低级烷基，杂环基—低级烷基，其中杂环基如上作为低级烷酰基的取代基所定义、氰基和/或硝基，氨基羰基的取代基不多于1个为芳基；

或通过其 α -羰基键合的氨基酸残基，所述氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、2-氨基丁酸、3-氨基丁酸、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸或5-氨基己酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、蛋氨酸，半胱氨酸、苯丙氨酸，酪氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、4-羧基苯丙氨酸、 β -苯基丝氨酸、苯基甘氨酸、 α -萘基丙氨酸、环己基丙氨酸、环己基甘氨酸、色氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、 δ -羟基赖氨酸、鸟氨酸、3-氨基丙酸、 α,γ -二氨基丁酸和 α,β -二氨基丙酸，每一个所述的氨基酸都可能是D-、L-或(D,L)-形式(没有不对称碳原子的情况除外)，

如果存在 α -氨基，它是未取代的或者被下列基团一或二—N-烷基化：低级烷基，氨基—低级烷基，苯基—或萘基—氨基—低级烷基，苯基—低级烷基，二苯基甲基；三苯甲基和/或杂环基—低级烷基，其中杂环基如上对取代的低级烷酰基 R_1 所下的定义，和/或被在上述 R_1 定义中的未取代的或取代的低级烷酰基、低级烷氧羰基或苯基—低级烷氧羰基N-酰化；

侧链的羧基以游离形式存在,以低级烷基酯基、芳酯基或芳基—低级烷基酯基形式存在,其中芳基是苯基、4—硝基苯基、萘基、苄基或联苯基,或以氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基、二低级烷基氨基甲酰基、一或二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基或一或二(羧基—低级烷基)氨基甲酰基形式存在,

不在 α —位上的侧链氨基以游离形式或以一或二低级烷基、低级烷酰氨基、氨基—低级烷酰氨基、芳基—低级烷酰氨基,其中芳基具有6—14个碳原子,并且是未取代的或被低级烷基、羟基、低级烷氧基、羧基、氨基甲酰基或氨磺酰基所取代、低级烷氧羰基氨基、芳基甲氧羰基氨基,其中芳基具有6~14个碳原子、哌啶基—1—羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基或S,S—二氧硫代吗啉代羰基形式存在,和/或

侧链的羟基以游离形式或以低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、低级烷酰氧基或低级烷氧羰基氧基形式存在。

3. 根据权利要求1的式I化合物或该化合物的盐,其中 R_1 是未取代的或取代的低级烷酰基,低级链烯酰基或低级炔酰基,其中取代基为一个或多个基团,选自羟基,低级烷氧基,苯氧基,萘氧基,低级烷酰基氧基,苯基—低级烷酰基氧基,卤素,羧基,低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基,氨基甲酰基,低级烷基氨基甲酰基,羟基—低级烷基氨基甲酰基,二—低级烷基氨基甲酰基,二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基,其氮原子构成5—7元杂环、且该环还

可含有选自氧、硫、氮和低级烷基取代的如甲基—或乙基—取代的氮的氨基甲酰基, 氰基, 氧基, 环烷基, 二环烷基, 三环烷基, 环烯基, 二环烯基, 饱和的、部分饱和的或不饱和的含有 5—7 个环原子、至多 4 个独立选自氮、硫、氧杂原子的杂环基, 该环以其本身形式或以苯并、环戊二烯并、环己二烯并或环庚三烯并稠合形式存在, 未取代或特别是被低级烷基、低级烷酰基、羟基、低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、羟基—低级烷基、卤素、氰基和/或三氟甲基取代的杂环基, 和 C_6-C_{12} 芳基, 其中芳基为未取代和或一或多取代的, 例如取代基为低级烷基, 卤代低级烷基, 卤素, 羟基, 低级烷基, 低级烷酰氧基, 羧基, 低级烷氧羰基, 苯基低级烷氧羰基, 氨基甲酰基, 一或二—低级烷基氨基甲酰基, 一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基, 卤代低级烷基, 杂环基—低级烷基, 其中杂环基如前所定义, 氰基和/或硝基;

低级烷氧羰基, 2—卤代—低级烷氧羰基, 芳基—低级烷氧羰基, 其中芳基具有 6—14 个碳原子, 为未取代的或一或多取代的, 取代基选自低级烷基, 卤代低级烷基, 卤素, 羟基, 低级烷氧基, 低级烷酰氧基, 羧基低级烷氧羰基, 苯基—低级烷氧羰基, 氨基甲酰基, 一或二—低级烷基氨基甲酰基, 一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基, 卤代低级烷基, 杂环基低级烷基, 其中杂环基如前作为低级烷酰基的取代基所述, 氰基和/或硝基; 杂环基低级烷氧羰基, 其中杂环基如上作为低级烷酰基的取代基所定义; 氨基羰基,

其中氨基带有 1 或 2 个取代基的氨基羰基, 取代基独立选自未取代的或取代的低级烷基, 其中取代的低级烷基的取代基选自羟基, 低级烷氧基, 苯氧基, 萘基, 萘氧基, 低级烷酰氧基, 苯基—低级烷酰氧基、卤素、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基、羟基—低级烷基氨基甲酰基、二低级烷基氨基甲酰基、二(羟基—低级烷基) 氨基甲酰基、氰基、氧基和 C_6-C_{12} 芳基, 其中芳基为未取代的或一或多取代的, 例如取代基为低级烷基, 卤代低级烷基, 卤素, 羟基, 低级烷氧基, 低级烷酰氧基, 羧基, 低级烷氧羰基, 苯基低级烷氧羰基, 氨基甲酰基, 一或二—低级烷基氨基甲酰基, 一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基, 卤代低级烷基, 如三氟甲基, 氰基和/或硝基; 和选自芳基, 该芳基具有 6—14 个碳原子, 为未取代的或一或多取代的, 取代基选自自低级烷基, 卤代低级烷基, 卤素, 羟基, 低级烷氧基, 低级烷酰氧基, 羧基低级烷氧羰基, 苯基—低级烷氧羰基, 氨基甲酰基, 一或二—低级烷基氨基甲酰基, 一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基, 卤代低级烷基, 杂环基低级烷基, 其中杂环基如前作为低级烷酰基的取代基所述, 氰基和/或硝基; 氨基羰基的取代基最多 1 个是芳基;

或通过其 α -羰基键合的氨基酸残基, 氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、2-氨基丁酸、3-氨基丁酸、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸、5-氨基己

酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸—4—氨基苯丙氨酸、4—氯苯丙氨酸、4—羟基苯丙氨酸、 β —苯基丝氨酸、苯基甘氨酸、 α —萘基丙氨酸、环己基丙氨酸、环己基甘氨酸、色氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、 δ —羟基赖氨酸、鸟氨酸、3—氨基丙酸、 α 、 γ —二氨基丁酸和 α 、 β —二氨基丙酸，上述氨基酸各自可呈 *D*—、*L*—或 (*D,L*)—型，较好为 *L*—型(没有不对称碳原子的情形例外)；

若存在 α —氨基， α —氨基是未取代的或通过下述基团进行一或二—*N*—烷基化：低级烷基，氨基—低级烷基，苯基—或萘基—氨基低级烷基，苯基—低级烷基，二苯基甲基，三苯基甲基，和/或杂环基—低级烷基，其中杂环基如以上取代的低级烷酰基 R_1 所定义；和/或进行 *N*—酰基化，例如通过采用前述 R_1 定义中的未取代或取代的低级烷酰基，低级烷氧羰基或苯基低级烷氧羰基进行；

侧链羰基呈游离形式，呈低级烷基酯基，或呈芳基酯基或芳基—低级烷基酰基，其中芳基为苯基，4—硝基苯基，萘基，苄基或联苯基，或呈氨基甲酰基，低级烷基氨基甲酰基，二—低级烷基氨基甲酰基，一或二—(羟基—低级烷基)氨基甲酰基或一或二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基的形式，

非 α —位的侧链氨基呈游离形式，或呈一或二—低级烷基氨

基,氨基—低级烷酰基氨基,芳基—低级烷酰基氨基,其中芳基具有6—14个碳原子,为未取代的或被低级烷基、羟基、低级烷氧基、羧基、氨基甲酰基或氨基磺酰基取代的,低级烷氧羰基氨基,芳基甲氧羰基氨基,其中芳基具有6—14个碳原子,例如哌啶基—1—羰基,吗啉代羰基,硫代吗啉代羰基或S,S—二氧—硫代吗啉代羰基;和/或

侧链羟基呈游离形式,或呈低级烷氧基,苯基—低级烷氧基,低级烷酰氧基,或低级烷氧羰基氧基的形式。

4. 根据权利要求1的式I化合物或其药物上可接受的盐,其中 R_1 是辛酰基,癸酰基,十二烷酰基,棕榈酰基,未取代或取代的低级烷酰基,其中取代基选自一个至三个基团,选自羟基,低级烷氧基,低级烷氧—低级烷氧基,低级烷氧—低级烷氧—低级烷氧基,苯氧基,萘氧基,苯基—低级烷氧基,低级烷酰基氧基,苯基—低级烷酰基氧基,氨基—、低级烷基氨基—或二低级烷基氨基—低级烷氧—2—低级烷酰基,氨基—、低级烷基氨基—或二低级烷基氨基—低级烷氧—低级烷氧—2—低级烷酰基,卤素,羧基,低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基,氨基甲酰基,低级烷基氨基甲酰基,羟基—低级烷基氨基甲酰基,二—低级烷基氨基甲酰基,二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基,氰基,氧基, C_3 — C_8 环烷基, C_4 — C_8 环烯基,吡咯基、2,5—二氢吡咯基,呋喃基,噻吩基,四氢呋喃基,吡咯烷基,咪唑基,咪唑烷基,吡唑基,吡唑烷基,四氢—噁唑

基,四氢—异噻唑基、四氢噻唑基、四氢—异噻唑基、吡啶基、异氮杂茛基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪—1—基、吗啉代、硫代吗啉代、*S,S*—二氧硫代吗啉代、1,2—二氢—或1,2,3,4—四氢—喹啉基或1,2—二氢—或1,2,3,4—四氢异喹啉基,所述杂环基团是未取代的或被低级烷基,低级烷酰基,羟基,低级烷氧基,苯基—低级烷氧基,羟基—低级烷基,卤素,氟基和/或三氟甲基取代;和芳基,选自苯基,萘基,茛满基,茛基,及茛基;上述基团是未取代的或一或多取代的,取代基选自低级烷基,卤代低级烷基,卤素,羟基,低级烷氧基,低级烷酰氧基,羧基,低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基,氨基甲酰基,一或二—低级烷基氨基甲酰基,一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基,卤代低级烷基,哌啶子基甲基,哌嗪—1—基甲基,4—低级烷基—哌嗪—1—基甲基,4—低级烷酰哌嗪—1—基—甲基,吗啉代甲基,硫代吗啉代甲基,氟基和/或硝基;

或通过其 α -羰基键合的氨基酸残基,氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、2-氨基丁酸、3-氨基丁酸、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸、5-氨基己酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、4-羧基苯丙氨酸、 β -苯基丝氨酸、苯基甘氨酸、 α -萘基丙氨酸、环己基丙氨酸、环己基甘氨酸、色氨酸

酸、天冬氨酸、天冬酰胺、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、 δ -羟基赖氨酸、鸟氨酸、3-氨基丙酸、 α,γ -二氨基丁酸和 α,β -二氨基丙酸,上述氨基酸各自可呈D-、L-或(D,L)-型,较好为L-型(没有不对称碳原子的情形例外),

若存在 α -氨基, α -氨基是未取代的或通过下述基团进行一或二-N-烷基化:低级烷基,氨基-低级烷基,苯基-或萘基-氨基-低级烷基,苯基-低级烷基,二苯基甲基,三苯基甲基,呋喃基低级烷基,噻吩基低级烷基,咪唑基低级烷基,和/或2-,3-或4-吡啶基低级烷基;和/或进行N-酰基化,例如通过采用前述 R_1 定义中的未取代或取代的低级烷酰基进行,或通过低级烷氧羰基或苯基-低级烷氧羰基进行。

5. 根据权利要求1的式I化合物或其药物上可接受的盐,其中 R_1 是未取代的或取代的低级烷酰基,其中取代基为一个或三个基团,选自羟基,低级烷氧基,苯氧基,萘氧基,低级烷酰氧基,苯基-低级烷酰氧基,卤素,羧基,低级烷氧羰基,苯基-低级烷氧羰基,氨基甲酰基,低级烷基氨基甲酰基,羟基-低级烷基氨基甲酰基,二-低级烷基氨基甲酰基,二(羟基-低级烷基)氨基甲酰基,氰基,氧基, C_3-C_8 环烷基, C_4-C_8 环烯基,吡咯基,2,5-二氢吡咯基、呋喃基、噻吩基,四氢呋喃基,吡咯烷基,咪唑基,咪唑烷基,吡唑啉基、吡唑烷基,四氢-噁唑基,四氢-异噁唑基,四氢噻唑

基,四氢一异噻唑基,吡啶基,异氮杂茛基,噻啉基,异噻啉基,苯并咪唑基,苯并呋喃基,吡啶基,嘧啶基,哌啶基,哌嗪-1-基,吗啉代,硫代吗啉代,S,S-二氧硫代吗啉代,1,2-二氢-或1,2,3,4-四氢-噻啉基或1,2-二氢-或1,2,3,4-四氢异噻啉基,所述杂环基团是未取代的或被低级烷基,低级烷酰基,羟基,低级烷氧基,苯基-低级烷氧基,羟基低级烷基,卤素,氟基和/或三氟甲基取代;和芳基,选自苯基,萘基,茛满基,茛基和茛基,所述基团为未取代的或一或多取代的,取代基选自例如低级烷基,卤代低级烷基,卤素,羟基,低级烷氧基,低级烷酰氧基,羧基,低级烷氧羰基,苯基-低级烷氧羰基,氨基甲酰基,一或二-低级烷基氨基甲酰基,一或二-羟基-低级烷基氨基甲酰基,卤代低级烷基如三氟甲基,哌啶子基甲基,哌嗪-1-基甲基,4-低级烷基哌嗪-1-基甲基,4-低级烷酰基哌嗪-1-基甲基,吗啉代甲基,硫代吗啉代甲基,氟基和/或硝基;

或通过其 α -羰基键合的氨基酸残基,氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、2-氨基丁酸、3-氨基丁酸、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸、5-氨基己酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸,正亮氨酸,丝氨酸,高丝氨酸,苏氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、4-羧基苯丙氨酸、 β -苯基丝氨酸、苯基甘氨酸、 α -萘基丙氨酸、环己基丙氨酸、环己基甘氨酸、色氨酸、天

冬氨酸、天冬酰胺、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、 δ -羟基赖氨酸、鸟氨酸、3-氨基丙酸、 α 、 γ -二氨基丁酸和 α , β -二氨基丙酸, 上述氨基酸各自可呈 D-、L- 或 (D,L)- 型, 较好为 L- 型(没有不对称碳原子的情形例外), 其中

若存在 α -氨基, α -氨基是未取代的或通过下述基团进行一或二-N-烷基化: 低级烷基, 氨基-低级烷基, 苯基-或萘基-氨基-低级烷基, 苯基-低级烷基, 二苯基甲基, 三苯基甲基, 呋喃基低级烷基, 噻吩基低级烷基, 和/或 2-, 3- 或 4-吡啶基低级烷基; 和/或进行 N-酰基化, 例如通过采用前述 R_1 定义中的未取代或取代的低级烷酰基进行, 或通过低级烷氧羰基或苯基低级烷氧羰基进行。

6. 根据权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐, 其中 R_1 是辛酰基, 癸酰基, 十二烷酰基, 棕榈酰基, 低级烷酰基, 羟基-低级烷酰基, 低级烷氧低级烷酰基, 低级烷氧-低级烷氧-低级烷酰基, 低级烷氧-低级烷氧-低级烷氧-低级烷酰基, 苯氧基-低级烷酰基, 苯氧-低级烷氧-低级烷酰基, 氨基-、低级烷基氨基-或二-低级烷基氨基-低级烷氧基-2-低级烷酰基, 氨基-、低级烷基氨基或二-低级烷基氨基-低级烷氧-低级烷氧-2-低级烷酰基, 低级烷酰氧基-低级烷酰基, 羧基-低级烷酰基, 碳酰-低级烷酰基, 5-羟基-甲基-呋喃-2-基羰基, 2-或

3-吡咯基羰基, 呋喃基羰基, 噻吩基羰基, 吡啶基-低级烷酰基, 喹啉基-羰基, 异喹啉基羰基, 2-、3-或 5-吡啶基羰基, 吡咯烷基-(2-或 3-)-羰基, 2-、3-或 4-哌啶基羰基, 1,2,3,4-四氢喹啉基-2-、3-或 4-羰基, 1,2,3,4-四氢异喹啉基-1-、-3-或-4-羰基, 咪唑基-低级烷酰基, 吡唑基-低级烷酰基, 吗啉代羰基, 硫代吗啉代羰基, 吗唑代乙酰基, 硫代吗啉代乙酰基, 4-低级烷基-1-哌嗪基乙酰基, 吡啶基乙酰基, 苯并呋喃基乙酰基, 苯基-低级烷酰基, 苯基是未取代的或一或多取代的, 取代基选自低级烷基, 卤代低级烷基, 卤素, 羟基, 低级烷氧基, 哌啶子基甲基, 哌嗪-1-基甲基, 4-低级烷基-哌嗪-1-基甲基, 吗啉代甲基, 硫代吗啉代甲基, 氰基和/或硝基; 或通过其 α -羰基键合的脂族氨基酸残基, 氨基酸选自丙氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、3-氨基丙酸、2-氨基丁酸和异亮氨酸、或选自甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、甲硫氨酸、赖氨酸和苯丙氨酸, 或选自 3-氨基丁酸、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸和 5-氨基己酸, 上述氨基酸各自可呈 *D*-、*L*-、或(*D*, *L*)-型(没有不对称碳原子的情形例外); 若存在 α -氨基, α -氨基是未取代的或通过下述基团进行一或二-*N*-烷基化: 低级烷基, 苯基-低级烷基, 2-、3-或 4-吡啶基低级烷基如 2-、3-或 4-吡啶基甲基和/或咪唑基-低级烷基; 和/或通过低级烷氧羰基或苯甲酰氧羰基进行酰基化。

7. 根据权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐, 其中 R_1 是低级烷酰基, 羟基低级烷酰基, 低级烷氧基—低级烷酰基, 苯氧基低级烷酰基, 低级烷酰氧基—低级烷酰基, 碳酰—低级烷酰基, 5—羟甲基—呋喃—2—基羰基, 2—或 3—吡咯基羰基, 呋喃基羰基如 2—呋喃基羰基; 噻吩基羰基; 吡啶基羰基; 2—、3—或 5—吡啶基羰基; 吡咯烷基—3—羰基; 2—、3—或 5—吡啶基羰基; 吡咯烷基—3—羰基; 2—、3—或 4—哌啶基羰基, 1, 2, 3, 4—四氢喹啉基—2—、3—和 4—羰基; 1, 2, 3, 4—四氢异喹啉基—1—、3—或 4—羰基; 咪唑基羰基; 吗啉代羰基, 硫代吗啉代羰基, 吗啉代乙酰基, 硫代吗啉代乙酰基; 4—低级烷基—1—哌嗪乙酰基; 吡啶基乙酰基, 苯并呋喃基乙酰基, 苯基—低级烷酰基; 其中苯基是未取代的或一或多取代的, 取代基选自低级烷基, 卤代低级烷基, 卤素, 羟基, 低级烷氧基, 哌啶子基甲基, 哌嗪—1—基甲基, 4—低级烷基哌嗪—1—基甲基, 吗啉代甲基, 硫代吗啉代甲基, 氰基和/或硝基, 或通过其 α —羰基键合的脂族氨基酸残基, 氨基酸选自丙氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、3—氨基丙酸、2—氨基丁酸, 3—氨基丁酸、4—氨基丁酸、3—氨基戊酸、4—氨基戊酸、5—氨基戊酸、3—氨基己酸、4—氨基己酸、5—氨基己酸和异亮氨酸、或选自甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、甲硫氨酸、赖氨酸和苯丙氨酸, 上述氨基酸各自可呈 D—、L—、或(D,L)—型(没有不对称碳原子的情形例外), 若存在 α —氨基, α —氨基是未取代的或通过下述基团进

行一或二-N-烷基化:低级烷基如甲基、正丙基或正丁基,苯基—低级烷基如苄基,咪唑基—低级烷基如咪唑—4-基甲基,和/或2-、3-或4-吡啶基—低级烷基如2-,3-或4-吡啶基甲基,和/或通过低级烷氧羰基或苯基—低级烷氧羰基进行N-酰基化。

8. 根据权利要求1的式I化合物或其药物上可接受的盐,其中 R_1 是辛酰基,癸酰基,十二烷酰基,棕榈酰基,低级烷酰基,低级烷氧基—低级烷酰基,低级烷氧—低级烷氧基—低级烷酰基,苯氧基低级烷酰基,苯基—低级烷氧基—低级烷酰基,氨基—、低级烷基氨基—或二—低级烷基氨基—低级烷氧基—2—低级烷酰基,氨基—、低级烷基氨基—或二—低级烷基氨基—低级烷氧—低级烷氧基—2—低级烷酰基,2—低级烷氧—2—苯乙酰基,呋喃基羰基,吡啶基—低级烷酰基,喹啉基羰基,异喹啉基羰基,吡咯烷—2—羰基,咪唑基—低级烷酰基,吡唑基—低级烷酰基,苯基—低级烷酰基,4-氯甲基苯甲酰基,4-吗啉代甲基苯甲酰基,4-硫代吗啉代甲基苯甲酰基,氨基乙酰基,N-低级烷基氨基乙酰基,N,N-二低级烷基氨基乙酰基,N-低级烷基—N-苯基—低级烷基氨基乙酰基,N-低级烷基—N-苄氧羰基氨基乙酰基;N-咪唑基—低级烷基—N-低级烷基氨基乙酰基,N-低级烷基—N-吡啶基—低级烷基氨基乙酰基或4-(N,N-二甲基氨基)丁酰基。

9. 根据权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐,其中 R_1 是低级烷酰基,呋喃基羰基,吡啶基羰基,苯基—低级烷酰基,4—吗啉代甲基,苯甲酰基,4—硫代吗啉代甲基苯甲酰基,氨基乙酰基, N —低级烷基氨基乙酰基, N,N —二低级烷基氨基乙酰基, N —低级烷基— N —苯基—低级烷基氨基乙酰基,低级烷基— N —吡啶基—低级烷基氨基乙酰基或 N —苯基—低级烷氧羰基— N —低级烷基氨基乙酰基。

10. 根据权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐,其中 R_1 是低级烷酰基,低级烷氧基—低级烷酰基,吡啶基羰基或呋喃基羰基。

11. 根据权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐,其中 R_1 是低级烷酰基或呋喃基羰基。

12. 根据权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐,其中 R_1 是低级烷氧基—低级烷酰基或吡啶基羰基。

13. 根据权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐,其中 R_1 是低级烷酰基。

14. 根据权利要求 1 的式 I 化合物,选自下列化合物:

N —叔丁基—十氢—2—[2(R)—(呋喃—2—基羰基氧基)—4—苯基—3(S)—[[N —(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

N —叔丁基—十氢—2—[2(R)—新戊酰氧基—4—苯基—3

(S)-[[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-甲基氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-苄氧羰基-N-甲基氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-二甲氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-正丁基-N-甲基氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-甲基-N-苄基氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-甲基-N-3-吡啶基甲基-氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-

—羧酰胺，

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-(3-吡啶基羰基氧基)-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺和

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-(4-(*N*-吗啉基-甲基)苯甲酰氧基)-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺，
可其药物上可接受的盐。

15. 根据权利要求1的式I化合物，选自下列化合物：

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-丙酰氧-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺，

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-丁酰氧-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺，

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-甲基丙酰氧-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺，

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-戊酰氧-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*S*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺，

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-辛酰氧-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*, 8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-癸酰氧-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*, 8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-十二烷酰氧-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*, 8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-棕榈酰氧-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*, 8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-(3-羧基丙酰氧基)-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*, 8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-(3-甲氧基丙酰氧基)-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*, 8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺,

N-叔丁基-十氢-2-[2(*R*)-苄氧乙酰氧基-4-苯基-3(*S*)-[[*N*-(2-喹啉基羰基)-*L*-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*, 8*aS*)-异喹啉-3(*S*)-羧酰胺,

N -叔丁基-十氢-2-[2(R)-{(S)- α -甲氧- α -苯基乙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N -(2-喹啉基羰基)- L -天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N -叔丁基-十氢-2-[2(R)-{(R)- α -甲氧- α -苯基乙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N -(2-喹啉基羰基)- L -天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N -叔丁基-十氢-2-[2(R)-{2-(2-甲氧乙氧基)乙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N -(2-喹啉基羰基)- L -天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N -叔丁基-十氢-2-[2(R)-{正丁氧基乙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N -(2-喹啉基羰基)- L -天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N -叔丁基-十氢-2-[2(R)-{2-(2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基)乙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N -(2-喹啉基羰基)- L -天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N -叔丁基-十氢-2-[2(R)-{2-吡啶基乙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N -(2-喹啉基羰基)- L -天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

N -叔丁基-十氢-2-[2(R)-{3-(2-吡啶基)丙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N -(2-喹啉基羰基)- L -天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4*aS*,8*aS*)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—{4—咪唑基羰基氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—{4—咪唑基乙酰氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—{3—(4—咪唑基)丙酰氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—喹啉—2—基羰基氧基—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—苯氧基乙酰氧基—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—吡啶—4—羰基氧基—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—吡啶—2—羰基氧基—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]

丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*) —{1—吡唑基乙酰氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*) —吡嗪—2—基羰基氧基—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*) —异喹啉—3—羰基氧基—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—氨基乙酰氧基—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—{(*L*)—吡咯烷—2—羰基氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*) —{*N*—(咪唑基—4—甲基)—*N*—甲基氨基乙酰氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*,8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*) —{*N*—(吡啶—2—基甲基)

—*N*—甲基氨基乙酰氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*, 8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—{*N*,*N*—(4—二甲基氨基丁酰基)氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*, 8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—苯甲酰氧基—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺基]氨基]丁基]—(4*aS*, 8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—{4—氯甲基苯甲酰氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*, 8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺,

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—{3—(*N*,*N*—二甲基氨基丙基)氧基乙酰氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*, 8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺, 和

N—叔丁基—十氢—2—[2(*R*)—{2—[3—(*N*,*N*—二甲基氨基丙氧基)乙氧基]乙酰氧基}—4—苯基—3(*S*)—[[*N*—(2—喹啉基羰基)—*L*—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4*aS*, 8*aS*)—异喹啉—3(*S*)—羧酰胺, 或其药物上可接受的盐。

16. 根据权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 *R*₁ 是乙酰基, 或其药

物上可接受的盐。

17. 根据权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 R_1 是呋喃-2-基羰基, 或其药物上可接受的盐。

18. 根据权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 R_1 是甲氧基乙酰基, 或其药物上可接受的盐。

19. 根据权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 R_1 是吡啶-2-基羰基, 或其药物上可接受的盐。

20. 一种药物组合物, 该组合物包括根据权利要求 1-19 任一项的式 I 化合物或这种具有至少一个成盐基团的化合物的药物上可接受的盐以及药物上可接受的载体。

21. 一种适合于给非人类温血动物服用的治疗逆转录病毒性疾病的药物组合物, 包括抗逆转录病毒有效量的根据权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐及药物上可接受的载体。

22. 一种抑制非人类温血动物中逆转录病毒天冬氨酸蛋白酶的方法, 该方法包括给需要这种治疗的非人类温血动物服用抗逆转录病毒有效量的与一种或多种药物上可接受的载体结合的根据权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐。

23. 一种治疗非人类温血动物逆转录病毒性疾病的方法, 该方法包括给需要这种治疗的非人类温血动物服用抗逆转录病毒有效量的根据权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐或者服用抗逆转录病毒有效量的包含与一种或多种载体结合的根据

权利要求 1 的式 I 化合物或其药物上可接受的盐的药物组合物。

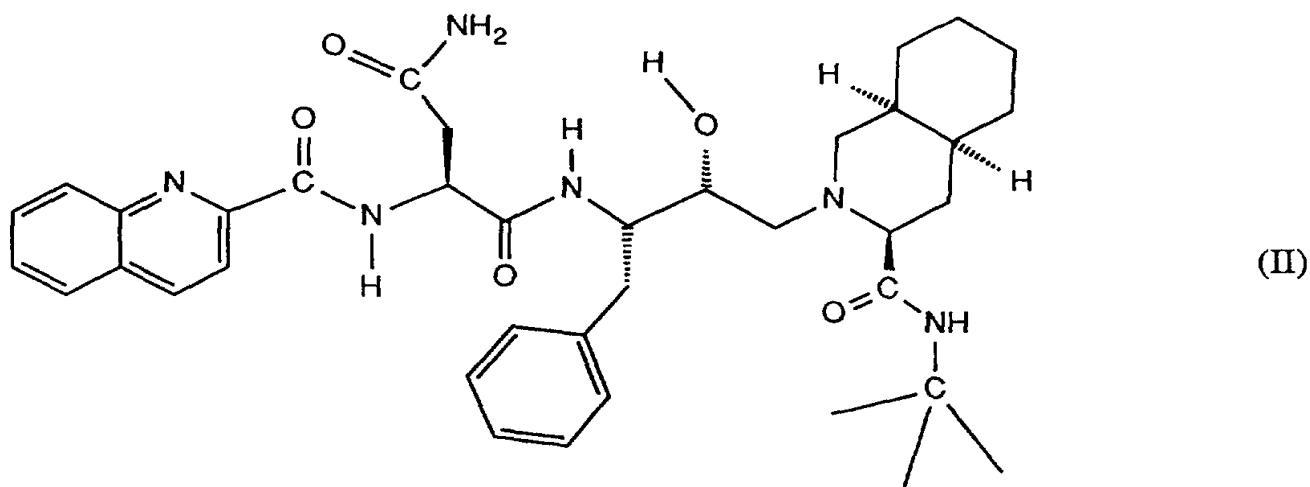
24. 一种抑制逆转录病毒天冬氨酸蛋白酶在温血动物中的作用的方法, 该方法包括给所述的温血动物服用有效量的根据权利要求 1—19 任一项的式 I 化合物或其药物上可接受的盐。

25. 权利要求 1—19 所述的化合物之一或这种具有至少一个成盐基团的化合物的药物上可接受的盐在治疗逆转录病毒性疾病中的应用。

26. 一种适合于给温血动物服用以治疗或预防对逆转录病毒天冬氨酸蛋白酶的抑制敏感的逆转录病毒性疾病的药物组合物, 该组合物包括抗逆转录病毒有效量的根据权利要求 1—19 任一项的式 I 化合物, 或成盐基团存在时该化合物的盐, 和药物上可接受的载体。

27. 一种制备根据权利要求 1 的式 I 化合物或该化合物的盐的方法, 该方法包括

a) 使式 II 的化合物

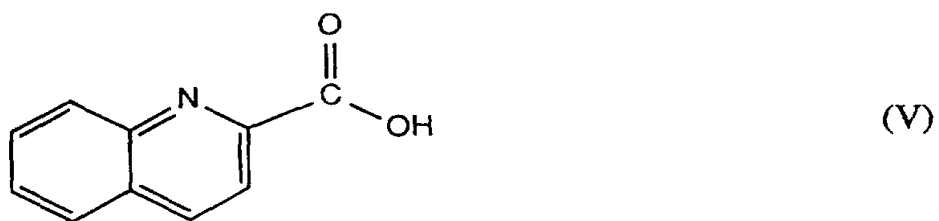


与式Ⅲ的羧酸反应



其中 R_1 如权利要求 1 中所定义, 或与其反应性衍生物反应, 式 II 和式 III 的起始材料中的游离官能团不应参加反应, 如果需要, 可以被保护的形式存在, 然后除去存在的任何保护基, 或

b) 用式 V 的羧酸



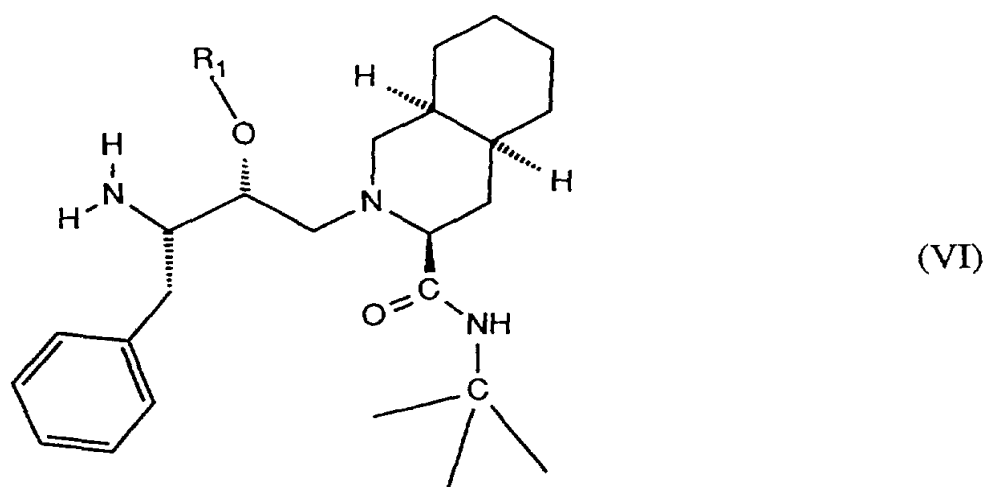
或用其反应性酸衍生物使式 IV 的氨基化合物酰胺化, 其中 R_1 如所定义的,



c) 用式 VII 的羧酸



— 28 —



式 VI 和式 VII 的起始材料的游离官能团不应参加反应,如果需要,可以被保护的形式存在,然后除去存在的任何保护基,

以及,需要时,将可按照以上方法得到的具有至少一个成盐基团的式 I 化合物转化为它的盐和/或将可得到的盐转化为游离的化合物或转化为不同的盐和/或分离任何可得到的式 I 化合物的异构体混合物和/或将本发明的式 I 化合物转化为本发明的式 I 的不同化合物。

说 明 书

抗逆转录病毒的酰基化合物

本发明涉及新的抗逆转录病毒化合物,制备这些化合物的方法,包含这些化合物的药物组合物,用于人体或动物体治疗方法中的抗逆转录病毒化合物以及这些化合物在人体或动物体的治疗或药物组合物的制备中的应用。

根据现代科学,一系列疾病都是由逆转录病毒引起的。

就目前所知,艾滋病(AIDS)是一种由逆转录病毒 HIV(“人类免疫缺陷病毒”)引起的免疫系统疾病。根据世界卫生组织(WHO)的估测,大约有 1 千万人患有这种疾病,而且这种疾病正在继续蔓延,在几乎所有病例中最终都导致患者死亡。

到目前为止已经认定逆转录病毒 HIV-1 和 HIV-2(HIV 代表“人类免疫缺陷病毒”)是这种疾病的起因,已用分子生物学对它们进行了定性。从治疗的角度看,除了以前有限的几种减轻 AIDS 症状的方法和某些预防措施外,寻找能够干扰病毒自身的繁殖,但不损害患者的完整细胞和组织的组合物是特别重要的。

逆转录病毒蛋白酶是一种蛋白水解酶,由于在其活性中心存在一个天冬氨酸残基,所以被视为天冬氨酸蛋白酶,在许多逆转录病毒

的繁殖周期中该酶参与新的感染性病毒粒子在受感染细胞中的成熟。

例如, *HIV-1* 和 *HIV-2* 各自在其基因组中都有一个编码“*gag-蛋白酶*”的区域。该“*gag-蛋白酶*”负责由编码“群特异性抗原”的基因组区域(*gag*)产生的前体蛋白的正确的蛋白水解。在酶解期间,病毒核心的结构蛋白释放出来。“*gag-蛋白酶*”本身是由 *HIV-1* 和 *HIV-2* 的 *pol*-基因组区域编码的前体蛋白的一个组分,该前体蛋白还含有“逆转录酶”区域和“整合酶”区域,被认为是通过自体蛋白水解作用进行酶解。

“*gag-蛋白酶*”优先在 *N*-末端的脯氨酸残基,例如在二价残基 *Phe-Pro*, *Leu-Pro* 或 *Yyr-Pro* 处酶解 *HIV-1* 和 *HIV-2* 的主要核心蛋白 *p24*。

由于“*gag-蛋白酶*”在所述“核心蛋白”的加工中的重要作用,所以可以设想在体内有效抑制这种酶将抑制成熟病毒粒子的装配,因此在治疗中可以使用相应的抑制剂。

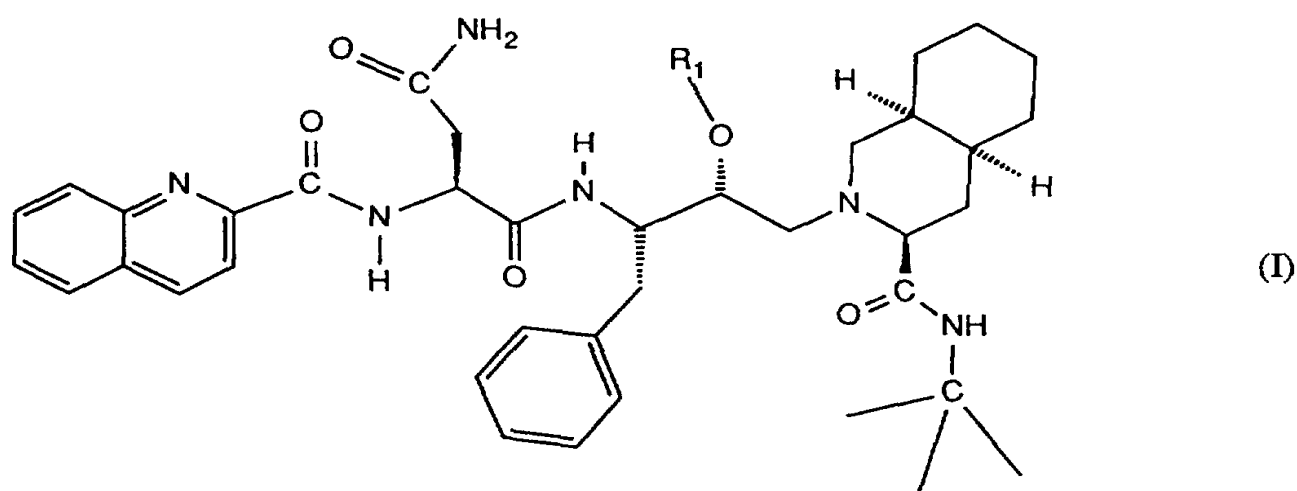
一般说来,为了提供在体内有效地作为所说的逆转录病毒 *gag-蛋白酶*,尤其是 *HIV-1* 的 *gag-蛋白酶*(*HIV-1-蛋白酶*)以及 *HIV-2* 和其它 *AIDS* 病毒的 *gag-蛋白酶*的抑制剂以控制逆转录病毒性疾病的化合物已做过一段时间的尝试。

目前的主要目的是使得这类具有最佳潜在药物动力学特性的化合物能够得到。

体内治疗有效性的要求是达到良好的生物利用率，例如良好的吸收本领和/或高血浓度，在肠道给药，如口服情况下同样如此，以便在受感染细胞中达到足够高的浓度和/或在机体中获得良好的分布。

本发明的目的是提供结构上新颖的抗逆转录病毒化合物，这些化合物具有改善的药效学特性，较好的是在肠道给药，尤其是口服时其吸收性比相应的未改进的抗逆转录病毒化合物的吸收性要好，和/或其造成的血浓度比服用相应的未改进的抗逆转录病毒化合物可得到的血浓度要高。

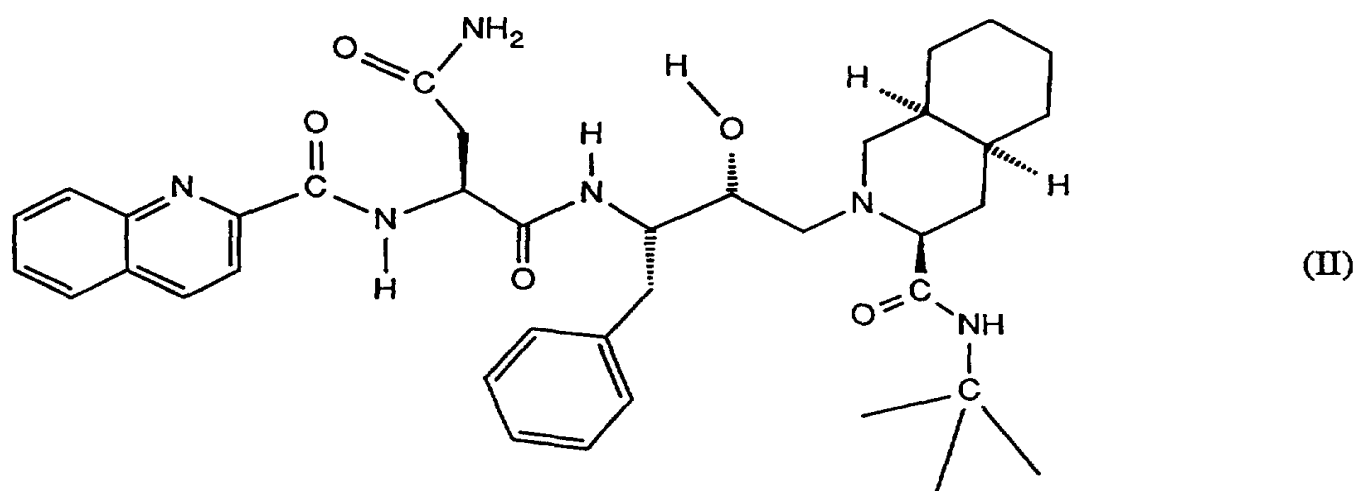
本发明的化合物是式 I 的化合物及其盐



其中 R_1 是酰基。

欧洲专利申请 EP0432695(1991 年 6 月 19 日公开)涉及式 II 的

化合物



*EP*0346847 (1991 年 6 月 19 日公开) 也概述了该化合物, *EP*0432694(1989 年 12 月 11 日公开)描述了其合成方法。在下列出版物中也述及了该化合物并对其体外(细胞培养)和体内作用以及其结构与作用之间的关系等进行了研究: Tucker, T. J., et al., *J. Med. Chem.* 35, 2525-2533 (1992); Roberts, N. A., et al., *Biochem. Soc. Transact.* 20, 513-516 (1992); Kräusslich, H.-G., *J. Virology* 66, 567-572 (1992); Martin, J. A., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 176, 180 - 188 (1991); Krohn et al., *J. Med. Chem.* 34, 3340-3342 (1991); Holmes, H. C., et al., *Antiviral Chem. & Chemother.* 2, 287-293 (1991); Craig, J. C., et al., *Antiviral Chem. & Chemother.* 2, 181-186 (1991); Craig, J. C., et al., *Antiviral Res.* 16, 295-305 (1991); Roberts, N. A., et al., *Science* 248, 358-361 (1990); Overton, H. A., et al., *Virology* 179, 508-511 (1990); Muirhead, G. J., et al., *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 34(2), 170P (1992); Williams, P. E. O.,

et al., Brit. J. Clin. Pharmacol. 34(2), 155P (1992); Shaw et al., Brit. J. Clin. Pharmacol. 34(2), 166P (1992); Johnson, V. A., et al., J. Infectious Dis. 166(5), 1143 (1992); Phylip, L. H., FEBS Lett. 314(3), 449 (1992); EP0432695(1991年6月19日公开); EP0513917(1992年11月19日公开); Thompson, W. J., J. Am. Chem. Soc. 115, 801(1993); 和 EP0346847(1989年12月20日公开)。

在任何上述出版物中都没有提及或暗示在式 II 化合物的游离羟基上含有一个不同的基团而不是氢的化合物。

令人惊奇的是,现已发现当给哺乳动物服用式 II 化合物,特别是口服时,若服用具有被 R_1 改性的羟基的式 I 化合物,式 II 化合物在血液中的浓度明显高于服用相应的式 II 的游离化合物时的血液中的浓度。

在本发明的说明书中使用的普通术语和名称最好具有下列含意:

如果 R_1 基团可以各种不同的异构形式存在,则本发明的式 I 化合物可以各种不同的异构形式存在。例如,可存在于 R_1 取代基中的任何不对称碳原子可以各自独立地呈(R)一、(S)一或(R,S)一构型和/或在多重键,如双键处可以有顺/反异构现象。因此,式 I 的化合物可以异构体混合物的形式,尤其是以非对映异构体混合物或外消旋物的形式,或者以纯异构体,尤其是纯对映体的形式存在。

在基团的定义中所用的术语“低级”,例如,低级烷基、低级烷氧

羰基等,除非另有明确限定,是指含有至多 7 个碳原子(包括 7 个碳原子),优选的是含有至多 4 个碳原子的如此限定的基团。就低级链烯基和低级炔基而言,“低级”表示存在至少 2 个至最多 7 个碳原子,优选的是存在 2~4 个碳原子,就低级链烯酰基或低级炔酰基而言,“低级”表示存在 3—7 个碳原子,优选的是存在 3 或 4 个碳原子。

酰基 R_1 具有,例如,至多 25 个,优选至多 19 个碳原子,尤其是通过其羰基键合的羧酸的酰基或未取代的或取代的氨基酸的酰基,还有氨基羰基或通过其氨基羰基键合的 N -取代的氨基甲酸的游离基或通过羰基键合的碳酸半酯的游离基。

优选的羧酸的酰基 R_1 是,例如,未取代的烷酰基、链烯酰基或炔酰基,或取代的烷酰基、链烯酰基或炔酰基,尤其是辛酰基、癸酰基、十二烷酰基或十六烷酰基、未取代的或取代的低级烷酰基、低级链烯酰基或低级炔酰基,其中取代基选自,例如,1 个或多个,优选至多 3 个,尤其是 1 个或 2 个下列基团:羟基、低级烷氧基、低级烷氧—低级烷氧基、低级烷氧—低级烷氧—低级烷氧基、苯氧基、萘氧基、苯基—低级烷氧基、2-卤—低级烷酰基,如 2-氯乙酰基、氨基—、低级烷氨基—或二低级烷氨基—低级烷氧基—2-低级烷酰基,如二甲氨基—低级烷氧乙酰基、氨基—、低级烷氨基—或二低级烷氨基—低级烷氧基—低级烷氧基—2-低级烷酰基,如二甲氨基—(2-低级烷氧乙基)乙酰基、低级烷酰氧基、苯基—低级烷酰氧基,如苯甲酰氧基或苯乙酰氧基、卤素,如氟、氯、溴或碘,尤其是氟或氯、羧

基、低级烷氧羰基、苯基低级烷氧羰基,如苄氧羰基、氨基甲酰基、低级烷基—氨基甲酰基、羟基—低级烷基氨基甲酰基、二低级烷基氨基甲酰基、二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基、其氮原子是5元至7元杂环的组成成分的氨基甲酰基,所述杂环可含有另一个杂原子,选自氧、硫、氮和低级烷基取代的,如甲基—或乙基—取代的氮,例如吡咯烷基羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基、哌啶—1—基羰基、哌嗪—1—基羰基或4—低级烷基哌嗪—1—基羰基,如4—甲基哌嗪—1—基羰基;氰基、氧基、环烷基、例如 C_3-C_8 环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基、二环烷基,例如 C_6-C_{12} 二环烷基,如十氢化萘—2—基、内—或外—2—降莰烷基、双环[2.2.2]辛—2—基或双环[3.3.1]壬—9—基、三环烷基,例如 C_9-C_{14} 三环烷基,如1—或2—金刚烷基、环烯基,例如 C_4-C_8 环烯基,如1—环己烯基或1,4—环己二烯基、二环烯基,例如5—降冰片烯—2—基或双环[2.2.2]辛烯—2—基、含有3~7个,优选5~7个环原子和至多4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子,优选1或2个所述杂原子的饱和、部分饱和或不饱和环的杂环基,该环以自身的形式存在或者以一次或两次,优选一次,苯并—、环戊二烯并—、环己二烯并—或环庚三烯并—稠合形式存在,杂环基是未取代的或特别是被下列基团所取代:低级烷基、低级烷酰基、羟基、低级烷氧基、苯基—低级烷氧基,如苄氧基、羟基—低级烷基,如羟甲基、卤素、氰基和/或被三氟甲基所取代,例如吡咯基、2,3—二氢吡咯基、呋喃基、噻吩基、四氢呋喃基、环庚三烯

并[b]吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基,如1,2,3-、1,2,4-或1,3,4-三唑基、四唑基,如1-或2-四唑基、四氢-噁唑基、四氢-异噁唑基、四氢-噻唑基、四氢-异噻唑基、吡啶基、异氮杂茛基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪-1-基、吗啉代、硫代吗啉代、S,S-二氧硫代吗啉代、1,2-二氢-或1,2,3,4-四氢喹啉基,或1,2-二氢-或1,2,3,4-四氢-异喹啉基,所述的基团是未取代的或如上所取代的,特别是被低级烷基所取代,例如4-低级烷基-哌嗪-1-基,如4-甲基-或4-乙基-哌嗪-1-基,被低级烷酰基所取代,例如4-低级烷酰基-哌嗪-1-基,如4-乙酰基-哌嗪-1-基,或被羟基-低级烷基所取代,例如5-羟基-甲基呋喃-2-基羰基;和芳基,优选C₆-C₁₂芳基,例如苯基、萘基,如1-或2-萘基、茛满基,如1-或2-茛满基、茛基,如茛-1-基、或茛基,如茛-9-基,芳基是未取代的或被下列基团单取代或多取代,优选单取代:低级烷基,例如甲基、卤代-低级烷基,如氯-或溴-甲基、卤素,例如氟或氯、羟基、低级烷氧基,如甲氧基、低级烷酰氧基、羧基、低级烷氧羰基、苯基-低级烷氧羰基、氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、一或二羟基低级烷基氨基甲酰基、卤代低级烷基,如三氟甲基、杂环基-低级烷基,其中杂环基如上所定义,特别是杂环基甲基,其中的杂环基通过环上氮原子键合,例如哌啶子基甲基、哌嗪-1-基甲基、4-低级烷基-哌嗪-1-基甲基,如4-甲基-或4-

乙基—哌嗪—1—基甲基、4—低级烷酰基—哌嗪—1—基甲基，如4—乙酰基—哌嗪—1—基甲基、吗啉代甲基或硫代吗啉代甲基、氰基和/或被硝基取代，特别是在对位上被所述基团之一取代的苯基；

例如低级烷酰基，如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、甲基丙酰基、新戊酰基、正戊酰基、己酰基或庚酰基，如正庚酰基、羟基—低级烷酰基，例如 β —羟基丙酰基、低级烷氧基—低级烷酰基，例如低级烷氧乙酰基或低级烷氧丙酰基，如甲氧乙酰基、3—甲氧丙酰基或正丁氧乙酰基、低级烷氧—低级烷氧—低级烷酰基，如2—(2—甲氧乙氧)乙酰基、低级烷氧—低级烷氧—低级烷氧—低级烷酰基，如2—(2—(2—甲氧乙氧)乙氧)乙酰基、苯氧基—低级烷酰基，例如苯氧基—乙酰基、萘氧基—低级烷酰基，例如 α —或 β —萘氧基乙酰基、苯基—低级烷氧基—低级烷酰基，如苄氧乙酰基、2—卤代—低级烷酰基，如2—氯—乙酰基、氨基—、低级烷氨基—或二低级烷氨基—低级烷氧基—2—低级烷酰基，如二甲氨基—低级烷氧乙酰基、氨基—、低级烷氨基—或二低级烷氨基—低级烷氧—低级烷氧—2—低级烷酰基，如二甲氨基—(2—低级烷氧乙氧)乙酰基、低级烷酰氧基—低级烷酰基，例如低级烷酰氧基乙酰基或低级烷酰氧基丙酰基，如乙酰氧乙酰基或 β —乙酰氧丙酰基、卤代低级烷酰基，例如 α —卤代乙酰基，如 α —氯—、 α —溴—、 α —碘—， α,α,α —三氯—或 α,α,α —三氯—乙酰基，或卤代丙酰基，如 β —氯—或 β —溴—丙酰基、羧基—低级烷酰基，例如羧乙酰基或3—羧基丙酰基、低级烷氧羰基

—低级烷酰基,例如低级烷氧羰基乙酰基或低级烷氧羰基丙酰基,如甲氧羰基乙酰基、 β -甲氧羰基丙酰基、乙氧羰基乙酰基、 β -乙氧羰基丙酰基、叔丁氧羰基乙酰基或 β -叔丁氧羰基丙酰基、氨基甲酰基—低级烷酰基,例如氨基甲酰基乙酰基或 β -氨基甲酰基丙酰基、低级烷基氨基甲酰基—低级烷酰基,例如甲基氨基甲酰基乙酰基或 β —(N -低级烷基)氨基甲酰基丙酰基,如 β —(N -甲基)—、 β —(N -乙基)—、 β —(N -正丙基)—氨基甲酰基—或 β —(N -正乙基)—氨基甲酰基—丙酰基、二低级烷基氨基甲酰基—低级烷酰基,例如二甲基氨基甲酰基乙酰基、 β —(N,N -(二低级烷基)氨基甲酰基)丙酰基,如 β —(N,N -二甲基)—、 β —(N,N -二乙基)—、 β —(N,N -二正丙基)—或 β —(N,N -二正己基)—氨基甲酰基—丙酰基、 β -吡咯烷羰基丙酰基、 β -吗啉代羰基丙酰基、 β -硫代吗啉代羰基丙酰基、 β -哌啶-1-基羰基丙酰基、 β -哌嗪-1-基羰基丙酰基或 β —(4-低级烷基-哌嗪-1-基羰基)—丙酰基,如 β —(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙酰基、碳酰—低级烷酰基,例如乙酰乙酰基或丙酰乙酰基、羟基—羰基—低级烷酰基,例如 α -羟基— α -羰基—乙酰基或 α -羟基— β -羰基丙酰基、羟基—低级烷氧羰基—低级烷酰基,例如 α -羟基— α -乙氧基—或—甲氧基羰基乙酰基或 α -羟基— β -乙氧基—或—甲氧基—羰基—丙酰基、 α -乙酰氧基— α -甲氧羰基—乙酰基、二羟基—羰基—低级烷酰基,例如 α,β -二羟基— β -羰基—丙酰基、二羟基—低级烷氧羰基—低级烷酰基,例如 $\alpha,$

β -二羟基- β -乙氧基-或-甲氧羰基-丙酰基、 α,β -二乙酰氧基- β -甲氧羰基-丙酰基、 α -萘氧基-羰基-低级烷酰基,例如 2-萘氧基-4-羰基-丁酰基、 α -萘氧基-低级烷氧羰基-低级烷酰基,例如 α -萘氧基-乙氧羰基-乙酰基、2- α -萘氧基-乙氧羰基-丙酰基或 2- α -萘氧基-4-叔丁氧羰基丁酰基、 α -萘氧基-苄氧羰基-低级烷酰基,例如 2- α -萘氧基-3-苄氧羰基-丙酰基、 α -萘氧基-氨基甲酰基-低级烷酰基,例如 2- α -萘氧基-4-氨基甲酰基-丁酰基、 α -萘氧基-氟基-低级烷酰基,例如 α -萘氧基-氟基-乙酰基或 2- α -萘氧基-4-氟基丁酰基、 α -萘氧基-氧基-低级烷酰基,例如 2- α -萘氧基-4-氧基-戊酰基、杂环基-低级烷酰基,例如未取代的或取代的吡咯基羰基,例如 2-或 3-吡咯基羰基、呋喃基羰基,例如 2-呋喃基羰基、5-羟甲基-呋喃-2-基羰基、噻吩基羰基,例如 2-噻吩基羰基、吡啶基-低级烷酰基,如吡啶基羰基,例如 2-,3-或 4-吡啶基羰基、吡啶基乙酰基,例如 2-吡啶基乙酰基、或吡啶基丙酰基,例如 3-(2-吡啶基)丙酰基、喹啉基羰基,如喹啉-2-基羰基、异喹啉基羰基,如异喹啉-3-基羰基、未取代的或取代的吲哚基羰基,例如 2-,3-或 5-吲哚基羰基、1-甲基-、5-甲基-、5-甲氧基-、5-苄氧基-、5-氟-或 4,5-二甲基吲哚基-2-羰基、环庚三烯并[b]吡咯基-5-羰基、吡咯烷-(2-或 3-)基-羰基(吡咯烷基-2-羰基(二脯氨酸)较好以 D-或 L-构型存在)、羟基吡咯烷基羰基,例如 3-或

4-羟基吡咯烷基-2-羰基、氧基-吡咯烷基羰基,例如 5-氧基吡咯烷基-2-羰基、哌啶基羰基,例如 2-,3-或 4-哌啶基羰基、1,2,3,4-四氢喹啉基羰基,例如 1,2,3,4-四氢喹啉基-2-, -3-或 -4-羰基,或 1,2,3,4-四氢异喹啉基羰基,例如 1,2,3,4-四氢异喹啉基-1-, -3-或 -4-羰基、咪唑基-低级烷酰基,如咪唑基羰基,例如咪唑-1-基羰基或咪唑-4-基羰基、咪唑基乙酰基,例如 4-咪唑基乙酰基、或咪唑基丙酰基,例如 3-(4-咪唑基)丙酰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基、吗啉代乙酰基、硫代吗啉代乙酰基、4-低级烷基-1-哌嗪并乙酰基,如 4-甲基-哌嗪并乙酰基、吲哚基乙酰基或苯并呋喃基乙酰基、低级链烯酰基,例如丙烯酰基、乙烯基乙酰基、丁烯酰基或 3-或 4-戊烯酰基、低级炔酰基,例如丙炔酰基或 2-或 3-丁炔酰基、环烷基羰基,例如环丙基-、环丁基-、环戊基-或环己基-羰基、双环烷基羰基,例如十氢化萘基-2-羰基、内-或外-降莰烷基-2-羰基、双环[2.2.2]辛-2-基羰基或双环[3.3.1]壬-9-基羰基、三环烷基羰基,例如 1-或 2-金刚烷基羰基、环烯基羰基,例如 1-环己烯基羰基或 1,4-环己二烯基羰基、双环烯基羰基,例如 5-降冰片烯-2-基羰基或双环[2.2.2]辛烯-2-基羰基、环丙基乙酰基、环戊基乙酰基、环己基乙酰基或 3-环己基丙酰基、环烷基-低级链烯酰基,例如环己基丙烯酰基、环烯基-低级烷酰基,例如 1-环己烯基乙酰基或 1,4-环己二烯基乙酰基、苯基-低级烷酰基,例如苯甲酰基、苯乙酰基或 3-苯基

丙酰基,该基团是未取代的或在苯基上被下列基团单取代或多取代:
 低级烷氧基,例如甲基、卤代—低级烷基,例如氯—或溴—甲基、卤素,例如氟或氯、羟基、低级烷氧基,例如甲氧基、哌啶子基甲基、哌嗪—1—基甲基、4—低级烷基—哌嗪—1—基甲基,如 4—甲基—或 4—乙基—哌嗪—1—基甲基、4—低级烷酰基—哌嗪—1—基甲基,如 4—乙酰基—哌嗪—1—基甲基、吗啉代甲基、硫代吗啉代甲基、氰基和/或被硝基取代,或 α -萘基—或 β -萘基—低级烷酰基,其中萘基是未取代的或被下列基团单取代或多取代:低级烷基,例如甲基、苯基、卤素,例如氟、羟基、低级烷氧基,例如甲氧基,和/或被硝基取代,和在苯基—、 α -萘基—或 β -萘基—低级烷酰基中的低级烷酰基可以是未取代的或例如被下列基团所取代:羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基,如苄氧羰基、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基、二低级烷基氨基甲酰基、氰基和/或被氧基所取代并且可以是支链的,例如 4—氯甲基—、4—溴甲基—、4—氟—、4—氯—、4—甲氧基—、4—吗啉代甲基—、4—硫代吗啉代甲基—、4—氰基—或 4—硝基—苯甲酰基、 α -萘乙酰基、 β -萘乙酰基、低级烷基苯基乙酰基,如 4—甲基—苯基乙酰基、低级烷氧基苯基乙酰基,如 4—甲氧基苯基乙酰基、2—低级烷氧基—2—苯基乙酰基,如 (*R*)—或 (*S*)—2—甲氧基—2—苯基乙酰基、3—(对羟基苯基)—丙酰基、二苯基乙酰基、二(4—甲氧基苯基)乙酰基、三苯基乙酰基、3— α —或 3— β -萘基丙酰基、3—苯基—或 3— α -萘基

—2—羟基—丙酰基、3—苯基—或 3— α —萘基—2—低级烷氧基—丙酰基,如 3—苯基—或 3— α —萘基—2—新戊酰氧基—丙酰基、3—苯基—2—新戊酰氧基—或—2—乙酰氧基—丙酰基、3— α —萘基—2—新戊酰氧基—或 2—乙酰氧基—丙酰基、3—苯基—或 3— α —萘基—2—羧甲基丙酰基、3—苯基—或 3— α —萘基—2—低级烷氧羰基—丙酰基,如 3— α —萘基—2—乙氧羰基—丙酰基、3—苯基—或 3— α —萘基—2—苄氧羰基甲基—丙酰基、3—苯基—或 3— α —萘基—2—氨基甲酰基—丙酰基、3—苯基—或 3— α —萘基—2—叔丁基氨基甲酰基—丙酰基、3—苯基—或 3— α —萘基—2—氟基—丙酰基、3—苯基—或 3— α —萘基—2—氟基甲基—丙酰基、3—苯基—或 3— α —萘基—2—丙酮基—丙酰基、2—苄基—或 2— α —萘基甲基—4—氟基—丁酰基、4—苯基—或 4— α —萘基—3—羧基—丁酰基、4—苯基—或 4— α —萘基—3—苄氧羰基—丁酰基、2—苄基—或 2— α —萘基甲基—4—氧基—戊酰基、苯基—低级链烯酰基,例如 β —苯基丙烯酰基或 β —苯基乙烯基乙酰基、萘基羰基,例如 α —或 β —萘基羰基、茚基羰基,例如 1—,2—或 3—茚基羰基、或茚满基羰基,例如 1—或 2—茚满基羰基。

碳酸半酯的优选酰基 R_1 例如是未取代的或取代的烷氧羰基,特别是低级烷氧羰基,例如甲氧—、乙氧—或叔低级烷氧—羰基,如叔丁氧羰基、2—卤代—低级烷氧羰基,例如 2—氯—、2—溴—、2—碘—或 2,2,2—三氯—乙氧羰基;芳基—低级烷氧羰基,例如芳基甲

氧羰基,其中的芳基宜具有 6—14 个碳原子,是未取代的或例如被下列基团单取代或多取代,优选单取代:低级烷基,例如甲基、卤代—低级烷基,如氟—或溴—甲基、卤素,例如氟或氯、羟基、低级烷氧基,如甲氧基、低级烷酰氧基、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基、一或二—低级烷基氨基甲酰基、一或二羟基—低级烷基氨基甲酰基、卤代—低级烷基,如三氟甲基、杂环基—低级烷基,其中杂环基如上作为低级烷酰基的取代基所定义,特别是杂环基甲基,其中杂环基通过环上氮原子键合,例如吡啶基甲基、吡啶—1—基甲基、4—低级烷基—吡啶—1—基甲基,如 4—甲基—或 4—乙基—吡啶—1—基甲基、4—低级烷酰基—吡啶—1—基甲基,如 4—乙酰基—吡啶—1—基甲基、吗啉代甲基或硫代吗啉代甲基、氰基和/或被硝基取代,并且特别是苯基、1—或 2—萘基、茚基或被下列基团单取代或多取代的苯基:低级烷基,例如甲基或叔丁基、低级烷氧基,例如甲氧基、乙氧基或叔丁氧基、羟基、卤素,例如氟、氯或溴、和/或被硝基取代,例如苯基—低级烷氧羰基,如苄氧羰基、4—甲氧基苄氧羰基、4—硝基苄氧羰基、二苯基—低级烷氧羰基,如二苯基甲氧羰基、二(4—甲氧苯基)甲氧羰基、三苯甲氧羰基或茚基—低级烷氧羰基,如 9—茚基—甲氧羰基;或也可以是杂环基—低级烷氧羰基,其中杂环基如上作为烷酰基的取代基所定义,例如呋喃—2—基甲氧羰基或吡啶—2—、—3—或—4—基甲氧羰基。落在碳酸半酯的酰基 R_1 定义中的定义可从上文和下文所述的式 I 代合物的所有

定义中略去。

N-取代的氨基甲酸的优选酰基 R_1 是氨基羰基,其中氨基携带 1 个或 2 个彼此独立地选自下列基团的取代基:未取代的或取代的低级烷基,其中的取代基选自上述取代的低级烷酰基的取代基并且以其中所限定的数目存在,取代基宜选自羟基、低级烷氧基、苯氧基、萘氧基、低级烷酰氧基、苯基—低级烷酰氧基,如苯甲酰氧基或苯乙酰氧基、卤素,如氟、氯、溴或碘,特别是氟或氯、羰基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基,如苄氧羰基、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基、羟基—低级烷基氨基甲酰基、二低级烷基氨基甲酰基、二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基、氰基、氧基和 C_6-C_{12} 芳基,例如苯基、萘基,如 1—或 2—萘基、茛满基,如 1—或 2—茛满基、茛基,如茛—1—基、或茛基,如茛—9—基,芳基是未取代的或例如被下列基团单取代或多取代,优选单取代:低级烷基,例如甲基、卤代—低级烷基,如氯—或溴—甲基、卤素,例如氟或氯、羟基、低级烷氧基,如甲氧基、低级烷酰氧基、羰基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、一或二羟基—低级烷基氨基甲酰基、卤代—低级烷基,如三氟甲基、氰基和/或被硝基取代,特别是在对位上被所述基团之一取代的苯基;特别是未取代的低级烷基,如甲基或乙基;和宜具有 6~14 个碳原子并且是未取代的或例如被下列基团单取代或多取代,优选单取代的芳基:低级烷基,例如甲基、卤代—低级烷基,如氯—或溴—甲基、卤素,例如氟或氯、羟基、低

级烷基,如甲氧基、低级烷酰氧基、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、一或二羟基—低级烷基氨基甲酰基、卤代—低级烷基,如三氟甲基、杂环基—低级烷基,其中杂环基如上作为低级烷酰基的取代基所定义,特别是杂环基甲基,其中杂环基通过环上氮原子键合,例如吡啶子基甲基、吡嗪—1—基甲基、4—低级烷基—吡嗪—1—基甲基,如4—甲基—或4—乙基—吡嗪—1—基甲基、4—低级烷酰基—吡嗪—1—基甲基,如4—乙酰基—吡嗪—1—基甲基、吗啉代甲基或硫代吗啉代甲基、氟基和/或被硝基取代,优选相应取代的苯基或1—或2—萘基,*N*—取代的氨基甲酸的基团在氮原子上携带不多于1个所述的芳基;*N*—取代的氨基甲酸的酰基 R_1 特别是一或二低级烷基氨基羰基,如*N*—甲基—、*N*—乙基—、*N,N*—二甲基—或*N,N*—二乙基—氨基羰基、或苯基—低级烷基氨基羰基,其中苯基是未取代的或被在芳基定义中所述的基团所取代,例如被下列基团所取代:低级烷基,例如甲基、卤代—低级烷基,如氟—或溴—甲基或三氟甲基、卤素,例如氟或氯、羟基、低级烷氧基,如甲氧基、羰基和/或被氟基所取代,优选的是被至多3个彼此独立地选择的上述取代基所取代,特别是被上述取代基之一所取代,例如在对位上,如在*N*—苄基—、*N*—(4—氟苄基)—、*N*—(4—氯苄基)—、*N*—(4—三氟甲基苄基)—或*N*—(4—氟基苄基)—氨基羰基中的取代;特别优选的是在氮原子上只被1个基团取代的氨基羰基,例如*N*—低级烷基氨基羰

基, 如 *N*-甲基-或 *N*-乙基-氨基羰基、或苯基-低级烷基氨基羰基, 其中苯基是未取代的或被在芳基定义中所述的基团所取代, 例如被下列基团所取代: 低级烷基, 例如甲基、卤代-低级烷基, 如氯-或溴-甲基或三氟甲基、卤素, 例如氟或氯、羟基、低级烷氧基, 如甲氧基、羧基和/或被氰基所取代, 优选的是被至多 3 个彼此独立地选择的上述取代基所取代, 特别是被上述取代基之一所取代, 例如在对位上, 如在 *N*-苄基-、*N*-(4-氟苄基)-、*N*-(4-氯苄基)-、*N*-(4-三氟甲基苄基)-或 *N*-(4-氰基苄基)-氨基羰基中的取代。落在 *N*-取代的氨基甲酸的酰基 R_1 定义中的定义, 和氨基羰基 R_1 可从上文和下文中所述的式 I 化合物的定义中略去。

未取代的或取代的氨基酸的优选酰基 R_1 是由通过其羰基键合的 α -、 β -或 δ -氨基酸的氨基酸残基形成的, 特别是具有 *L*-构型的天然 α -氨基酸的氨基酸残基, 如通常存在于蛋白质中的氨基酸残基, 或这种氨基酸的差向异构体, 即具有非天然的 *D*-构型, 或其 *D,L*-异构体混合物, 这种氨基酸的同系物, 例如其中氨基酸侧链已被 1 个或 2 个亚甲基延长或缩短, 其中氨基位于 β -、 γ -或 δ -位置上和/或其中甲基已被氢置换, 取代的芳族氨基酸, 其中芳基具有 6~14 个碳原子, 例如取代的苯丙氨酸或苯基甘氨酸, 其中的苯基可被下列基团单取代或多取代: 低级烷基, 例如甲基、羟基、低级烷氧基, 例如甲氧基、低级烷酰氧基, 例如乙酰氧基、氨基、低级烷氨基, 例如甲氨基、二低级烷氨基, 例如二甲氨基、低级烷酰氨基, 例如乙酰氨

基或新戊酰氨基、低级烷氧羰基氨基,例如叔丁氧羰基氨基、芳基甲氧羰基氨基,其中芳基宜具有 6—14 个碳原子,例如苄氧羰基氨基或 9-苄基甲氧羰基氨基、卤素,例如氟、氯、溴或碘、羧基和/或被硝基取代、苯并稠合苯丙氨酸或苯基甘氨酸,如 α -萘基丙氨酸、或氢化苯丙氨酸或苯基甘氨酸,如环己基丙氨酸或环己基甘氨酸。在上文所述的定义中,已提及的氨基酸的酰基,如脯氨酰基、已在取代的低级烷酰基 R_1 的定义中出现的二氢吲哚-2-羰基、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羰基以及反式-3-和反式-4-羟基脯氨酰基被排除在外,目的只是为了避免这些定义的重迭。

上述氨基酸残基可在游离氨基或羟基官能团上,优选在游离氨基官能团上被上述酰基 R_1 (羧酸或碳酸半酯的酰基)中的基团之一所取代,被未取代的或取代的烷基,特别是低级烷基,如甲基、乙基、异丙基、正丙基或正丁基所取代,

其中取代基选自,例如,1 个或多个,优选至多 3 个,特别是 1 个下列基团:羟基、低级烷氧基、苯氧基、萘氧基、低级烷酰氧基、卤素,如氟、氯、溴或碘,特别是氟或氯、羧基、低级烷氧羰基、苯基-低级烷氧羰基,如苄氧羰基、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基、羧基-低级烷基氨基甲酰基、二低级烷基氨基甲酰基、二(羟基低级烷基)氨基甲酰基、氰基、氧基、环烷基,例如 C_3-C_8 环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基、二环烷基,例如 C_6-C_{12} 二环烷基,如十氢化萘-2-基、内-或外-2-降莰烷基、双环[2.2.2]辛-2-基或双环[3.

3.1] 壬—9—基、三环烷基,例如 C_9-C_{14} 三环烷基,如 1—或 2—金刚烷基、环烯基,例如 C_4-C_8 环烯基,如 1—环己烯基或 1,4—环己二烯基、二环烯基,例如 5—降冰片烯—2—基或双环[2.2.2]辛烯—2—基、含有 3~7 个,优选 5~7 个环原子和至多 4 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子,优选 1 或 2 个所述杂原子的饱和、部分饱和或不饱和环的杂环基,该环以自身的形式存在或者以一次或两次,优选一次,苯并—、环戊二烯并—、环己二烯并—或环庚三烯并—稠合形式存在,杂环基是未取代的或特别是被下列基团所取代:低级烷基、低级烷酰基、羟基、低级烷氧基、苯基—低级烷氧基,如苄氧基、羟基—低级烷基,如羟甲基、卤素、氟基和/或被三氟甲基所取代,例如吡咯基、2,5—二氢吡咯基、呋喃基、噻吩基、四氢呋喃基、环庚三烯并[6]吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基,如 1,2,3—、1,2,4—或 1,3,4—三唑基、四唑基,如 1—或 2—四唑基、四氢—噁唑基、四氢—异噁唑基、四氢—噻唑基、四氢—异噻唑基、吡啶基、异氮杂茛基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪—1—基、吗啉代、硫代吗啉代、S,S—二氧硫代吗啉代、1,2—二氢—或 1,2,3,4—四氢—喹啉基,或 1,2,—二氢—或 1,2,3,4—四氢—异喹啉基,所述的基团是未取代的或如上所取代的,特别是被低级烷基所取代,例如 4—低级烷基—哌嗪—1—基,如 4—甲基—或 4—乙基—哌嗪—1—基,或被低级烷酰基所取代,例如 4—低级烷酰基—哌嗪—1—基,如 4—乙酰基

—哌嗪—1—基、和芳基，优选 C_6-C_{12} 芳基，例如苯基、萘基，如 1—或 2—萘基、茛满基，如 1—或 2—茛满基、茛基，如茛—1—基、或茛基，如茛—9—基，所述芳基是未取代的或被下列基团单取代或多取代，优选单取代：低级烷基，例如甲基、卤代—低级烷基，如氯—或溴—甲基、卤素，例如氟或氯、羟基、低级烷氧基，如甲氧基、低级烷酰氧基、羧基、低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基、氨基甲酰基、一或二低级烷基氨基甲酰基、一或二羟基低级烷基氨基甲酰基、卤代低级烷基，如三氟甲基、杂环基—低级烷基，其中杂环基如上所定义，特别是杂环基甲基，其中的杂环基通过环上氮原子键合，例如哌啶子基甲基、哌嗪—1—基甲基、4—低级烷基—哌嗪—1—基甲基，如 4—甲基—或 4—乙基—哌嗪—1—基甲基、4—低级烷酰基—哌嗪—1—基甲基，如 4—乙酰基—哌嗪—1—基甲基、吗啉代甲基、硫代吗啉代甲基、氰基和/或被硝基取代，特别是在对位上被所述基团之一取代的苯基；特别是被相应取代的低级烷基，最好是相应取代的甲基，优选苄基、二苯基甲基、三苯甲基、2—, 3—或 4—吡啶基甲基取代，或者可被在有关方法的章节中作为保护基提到的基团之一所取代，或者可在羧基上衍化。

特别优选的是通过其 α -羰基键合的氨基酸残基，所述氨基酸选自甘氨酸 ($H-Gly-OH$)、丙氨酸 ($H-Ala-OH$)、2—氨基丁酸、3—氨基丁酸、4—氨基丁酸、3—氨基戊酸、4—氨基戊酸、5—氨基戊酸、3—氨基己酸、4—氨基己酸或 5—氨基己酸、缬氨酸 ($H-Val$)

—OH)、正缬氨酸(α -氨基戊酸)、亮氨酸($H-Leu-OH$)、异亮氨酸($H-Ile-OH$)、正亮氨酸(α -氨基己酸, $H-Nle-OH$)、丝氨酸($H-Ser-OH$)、高丝氨酸(α -氨基- γ -羟基丁酸)、苏氨酸($H-Thr-OH$)、蛋氨酸($H-Met-OH$)、半胱氨酸($H-Cys-OH$)、苯丙氨酸($H-Phe-OH$)、酪氨酸($H-Tyr-OH$)、4-氨基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、4-羧基苯丙氨酸、 β -苯基丝氨酸(β -羟基苯丙氨酸)、苯基甘氨酸、 α -萘基丙氨酸($H-Nal-OH$)、环己基丙氨酸($H-Cha-OH$)、环己基甘氨酸、色氨酸($H-Trp-OH$)、天冬氨酸($H-Asp-OH$)、天冬酰胺($H-Asn-OH$)、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、谷氨酸($H-Glu-OH$)、谷氨酰胺($H-Gln-OH$)、组氨酸($H-His-OH$)、精氨酸($H-Arg-OH$)、赖氨酸($H-Lys-OH$)、 δ -羟基赖氨酸、鸟氨酸(α,δ -二氨基戊酸)、3-氨基丙酸、 α,γ -二氨基丁酸和 α,β -二氨基丙酸,特别是脂族氨基酸的残基,所述脂族氨基酸选自丙氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、3-氨基丙酸、2-氨基丁酸、3-氨基丁酸、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸或5-氨基己酸和异亮氨酸或选自甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、蛋氨酸、赖氨酸和苯丙氨酸的氨基酸,每一个所述的氨基酸都可能是D-、L-或(D,L)-形式,优选的是以L-形式存在(没有不对称碳原子的情况除外,例如甘氨酸),

如果存在 α -氨基,它是未取代的或者被下列基团一或二—N

烷基化,例如低级烷基,如甲基、正丙基或正丁基;氨基—低级烷基,如3—氨基丙基;苯基—或萘基—氨基—低级烷基,如3—苯基氨基—丙基;苯基—低级烷基,如苄基;二苯基甲基;三苯甲基和/或杂环基—低级烷基,其中杂环基如上对羧酸的酰基 R_1 所做的定义,特别是杂环基甲基,例如呋喃基—低级烷基,如2—呋喃基甲基、噻吩基—低级烷基,如2—噻吩基甲基、咪唑基—低级烷基,如咪唑—4—基甲基,或2—、3—或4—吡啶基—低级烷基,如2—、3—或4—吡啶基—甲基,和/或被下列基团 N —酰化,例如在上述 R_1 定义中的羧酸的酰基,特别是如上所定义的未取代的或取代的低级烷酰基,特别是乙酰基、丙酰基、新戊酰基、杂环基—低级烷酰基,如上对酰基 R_1 所定义的,例如呋喃—2—基羰基、5—羟基—甲基—呋喃—2—基羰基、2—、3—或4—吡啶基羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基、吡啶基乙酰基或苯并呋喃基乙酰基、芳基—低级烷酰基,如苯甲酰基或苯乙酰基,或在上述 R_1 定义中的碳酸半酯的酰基,特别是低级烷氧羰基,如叔丁氧羰基、或芳基—低级烷氧羰基,如苄氧羰基,

侧链的羧基以游离形式或以酯化或酰胺化形式存在,例如为低级烷基酯基,如甲氧羰基或叔丁氧羰基、芳酯基或芳基—低级烷基酯基,其中芳基是苯基、4—硝基苯基、萘基、苄基或联苯基,例如4—硝基苯氧羰基、苄氧羰基或9—苄基甲氧羰基,或氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基,如甲基氨基甲酰基、二低级烷基氨基甲酰基,如二甲基氨基甲酰基、一或二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基,如羟基甲基

氨基甲酰基或二(羟基甲基)氨基甲酰基,或一或二(羧基—低级烷基)氨基甲酰基,如羧甲基氨基甲酰基或二(羧甲基)氨基甲酰基,

不在 α -位上的侧链氨基以游离形式或以烷基化形式存在,例如以一或二低级烷基形式存在,如正丁氨基或二甲氨基,或以酰化形式存在,例如为低级烷基酰氨基,如乙酰氨基或新戊酰氨基、氨基—低级烷基酰氨基,如3-氨基-3,3-二甲基丙酰氨基、芳基—低级烷基酰氨基,其中芳基具有6~14个碳原子,例如苯基、萘基或茚基,芳基是未取代的或被低级烷基、羟基、低级烷氧基、羧基、氨基甲酰基或氨基磺酰基所取代,如4-羟基苯基丁酰氨基、低级烷氧羰基氨基,如叔丁氧羰基氨基、芳基甲氧羰基氨基,其中芳基具有6~14个碳原子,如苄氧羰基氨基或9-茚基甲氧羰基氨基、哌啶基—1-羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基或S,S-二氧硫代吗啉代羰基,和/或

侧链的羟基以游离形式或以醚化或酯化形式存在,例如为低级烷氧基,如甲氧基或叔丁氧基、芳基—低级烷氧基,特别是苯基—低级烷氧基,如苄氧基、低级烷基酰氧基,如乙酰氧基、或低级烷氧羰基氧基,例如叔丁氧羰基氧基。

特别优选的是未取代的或取代的氨基酸的酰基 R_1 ,选自丙氨酰、N-低级烷基丙氨酰,如N-甲基丙氨酰、苯丙氨酰、N-(苄氧羰基)—苯丙氨酰、N-(9-茚基甲氧羰基)苯丙氨酰、氨基乙酰(甘氨酰)、N-低级烷基氨基乙酰、N,N-二低级烷基氨基乙酰、N-低级烷基—N-苯基—低级烷基氨基乙酰、N-低级烷基—N-

咪唑基—低级烷基氨基乙酰、*N*—低级烷基—*N*—吡啶基—低级烷基氨基乙酰、*N*—低级烷基—*N*—低级烷氧基羰基氨基乙酰、*N*—苯基—低级烷氧基羰基—*N*—低级烷基氨基乙酰、*N*—吗啉代—或 *N*—硫代吗啉代—低级烷基氨基乙酰,例如 *N*—甲基氨基乙酰, *N,N*—二甲基氨基乙酰、*N*—甲基—*N*—(正丁基)氨基乙酰、*N*—甲基—*N*—苄基氨基乙酰、*N*—甲基—*N*—[(2—,3—或 4—)吡啶基甲基]—氨基乙酰,如 *N*—甲基—*N*—(2—或 3—)吡啶基甲基氨基乙酰、*N*—(咪唑—4—基甲基)—*N*—甲基—氨基乙酰、*N*—甲基—*N*—叔丁氧羰基氨基乙酰、*N*—苄氧羰基—*N*—低级烷基氨基乙酰、*N*—吗啉代羰基氨基乙酰、3—氨基丙酰、2—氨基丁酰、3—氨基丁酰、4—氨基丁酰、4—(*N,N*—二甲氨基)丁酰、3—氨基戊酰、4—氨基戊酰、5—氨基戊酰、3—氨基己酰、4—氨基己酰或 5—氨基己酰、缬氨酰、*N*—苯乙酰—缬氨酰、*N*—乙酰—缬氨酰、*N*—(3—苯丙酰)—缬氨酰、*N*—(2—,3—或 4—吡啶基羰基)—缬氨酰、*N*—甲氧羰基—缬氨酰、*N*—异丁氧羰基—缬氨酰、*N*—叔丁氧羰基—缬氨酰、*N*—苄氧羰基—缬氨酰、*N*—(吗啉代羰基)—缬氨酰、正缬氨酰、亮氨酰、*N*—乙酰—亮氨酰、*N*—(2—,3—或 4—吡啶基羰基)—亮氨酰、*N*—(苄氧羰基)—亮氨酰、异亮氨酰、*N*—乙酰—异亮氨酰、*N*—丙酰—异亮氨酰、*N*—(苄氧羰基)—异亮氨酰、*N*—(叔丁氧羰基)—异亮氨酰、蛋氨酰、赖氨酰、谷氨酰、 γ —(*N*—苄氧羰基)—谷氨酰、天冬氨酰和 β —(*N*—苄氧羰基)—天冬氨酰,氨基酸残基宜以(*L*)—或(*D*)—或

(D,L) — 形式存在(没有不对称碳原子的情况除外,例如 Gly)。

在式 I 的化合物中,如果具有游离氢原子的羟基或氨基位于双键的碳原子上,例如在取代的低级链烯基或低级炔基的情况下,可能存在互变异构形式(由酮基/烯醇互变现象或亚胺/烯胺互变现象造成的)。上述和相似的互变异构体的出现是本领域的技术人员所熟悉的,这些互变异构体也包括在本申请的范围内。优选的式 I 化合物是在 R_1 基团上不会出现互变现象(例如 $-OH$ 或 $-NH-$ 不与双键的碳原子键合)。

所述的化合物是在所有情况下足够稳定的化合物,不是那些对于本领域的技术人员来说易于识别的不稳定的化合物。足够稳定的化合物特别是那些可分离、贮存和/或加工,例如加工成药物组合物的化合物。

式 I 化合物的盐特别是酸加成盐、与碱形成的盐或,当存在几种成盐基团时,适当地形成混合盐或内盐。

这些盐特别是式 I 化合物的药物上可接受的、非毒性盐。

这类盐例如由具有酸性基团,如羧基的式 I 化合物形成,例如,式 I 化合物与适宜的碱形成的盐,如衍生于元素周期表 I a、I b、II a 和 II b 族金属的非毒性金属盐,特别是适宜的碱金属盐,例如锂、钠或钾盐,或碱土金属盐,例如镁或钙盐,还有锌盐或铵盐,以及与有机胺,如未取代的或羟基取代的一、二或三烷基胺,特别是一、二或三低级烷基胺,或与季铵化合物,例如与 N-甲基-N-乙胺、二乙胺、

三乙胺、一、二或三—(2—羟基—低级烷基)胺,如一、二或三—(2—羟乙基)胺、2—羟基—叔丁基胺或三(羟甲基)甲胺、*N,N*—二低级烷基—*N*—(羟基—低级烷基)胺,如 *N,N*—二甲基—*N*—(2—羟乙基)胺或三(2—羟乙基)胺、*N*—甲基—*D*—葡萄糖胺形成的盐,或季铵盐,如四丁基铵盐。具有碱性基团,例如叔氨基的式 I 化合物可形成酸加成盐。例如用无机酸,例如氢卤酸,如氢氯酸、硫酸或磷酸,或用有机羧酸、磺酸、硫代酸或膦酸或 *N*—取代的氨基磺酸,例如乙酸、丙酸、乙醇酸、琥珀酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、葡萄糖醛酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、水杨酸、4—氨基水杨酸、2—苯氧基苯甲酸、2—乙酰氧基苯甲酸、3—羟基—2—萘酸、烟酸或异烟酸,以及用氨基酸,例如上文所述的 α —氨基酸,和用甲磺酸、乙磺酸、2—羟基乙磺酸、乙烷—1,2—二磺酸、苯磺酸、4—甲基苯磺酸、萘—2—磺酸、2—或 3—磷酸甘油酸、葡萄糖—6—磷酸、*N*—环己基氨基磺酸(形成环己烷氨基磺酸盐)或用其它的酸性有机化合物,如抗坏血酸。具有酸性和碱性基团的式 I 化合物也可形成内盐。

为了进行分离或纯化,也可使用药物上可接受的盐。

术语“化合物”和“盐”也包括单独的化合物或单独的盐。

式 I 的化合物具有有价值的药理学特性。例如,给温血动物,如人用药后,式 II 化合物通过代谢途径从中释放出来,式 II 化合物是天冬氨酸蛋白酶,如 HIV—蛋白酶的抗逆转录病毒抑制剂,它们作为

HIV-1 和/或 *HIV-2* 的天冬氨酸蛋白酶的抑制剂特别适合于治疗 *AIDS* (对引起类似于 *AIDS* 症状的其它逆转录病毒可能也有效) (见 *EP0346847* (1991 年 6 月 190 日公开) 和上面提到的其它出版物)。例如在 *J. Med. Chem.* 34, 3340—3342 (1991) 中描述了式 II 化合物与 *HIV-1*—蛋白酶的结合, 在 *Science* 248, 358—361 (1990) 中描述了其对 *HIV-1* 和 *HIV-2*—蛋白酶的抑制作用和在细胞培养物中的抗病毒抑制作用。对 *SIV*—感染细胞的作用也有描述 (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 176, 180—188 (1991))。

在被治疗的动物, 优选温血动物(包括人)的机体中式 II 化合物从式 I 化合物中释放出来。

借助于式 I 化合物, 特别是在式 I 化合物的肠道给药, 优选口服给药的情况下, 比在其它方面相同条件下服用式 II 化合物时可达到式 II 化合物的更好吸收和/或式 II 化合物的更高的血浓度。通过引入的 R_1 基团, 例如也可影响有效成分在体内以有益的方式分布。因此, 在一开始提供具有抗逆转录病毒作用的化合物前体时所述的关于改善药效特性以治疗逆转录病毒性疾病(如 *AIDS*)的问题可通过式 I 的新颖化合物得到解决。

有利的药效特性例如可证明如下:

将待研究的式 I 化合物或作为对照的式 II 的参比化合物以 240mg/ml 的浓度溶于二甲亚砜(*DMSO*)。用 20%(W/V)羟丙基- β -环糊精(*HP β CD*)稀释所得溶液以使试验化合物的浓度达到

12mg/ml。通过特殊的人工给食,给小鼠服用该溶液,剂量为 120mg/kg。服用 30、60、90 和 120 分钟后,处死动物并取血。每一时间点检验 3 或 4 只动物。用肝素处理血液,制备的血液用下列两种方法之一进行分析:按照第一种方法,通过将 1 份(体积)血液与 1 份(体积)乙腈混合除去全血中的蛋白质;离心后用反相 HPLC 分析上清液。按照第二种方法,将内标物加到用肝素处理的血液中,终浓度为 4 μ M。将血液离心。抽出 0.25ml 血浆并用等体积的乙腈除去蛋白质。离心后经真空干燥浓缩上清液,将残余物悬浮于 20 μ l 3M NaCl 溶液和 100 μ l pH3.0 的 0.05M 邻苯二甲酸盐缓冲液中。悬浮液先用 1ml,再用 0.2ml 二异丙醚提取。经蒸发浓缩二异丙醚溶液至干,将残余物溶于 50%(V/V)含水乙腈中。用反相 HPLC 分析此溶液。

用 125 $\times$ 4.6mm Nucleosil[®]C18 柱 (Macherey — Nagel, Duren, Federal Republic of Germany 供应的反相材料,基于以具有 18 个碳原子的烷基衍生的硅胶) 进行反相 HPLC 分析,用 40%乙腈水溶液/0.1%三氟乙酸的流动相平衡柱。流速为 1ml/分钟。在 215nm 处进行测定。对血液中化合物标准品的处理方法与血液样品的处理方法类似,用来建立标准曲线,在此基础上测定体内浓度。

式 I 化合物与式 II 化合物(有效成分)比较可得到下列结果:口服式 I 化合物,例如 R₁ 是乙酰基的式 I 化合物后式 II 的有效成分

在小鼠血液中的浓度在大多数时间点,特别是在所有上述时间点,明显高于服用未酯化形式的式 II 化合物时的血液浓度,例如高 3 倍。另外,或除此之外,式 I 化合物,例如 R_1 是乙酰基的式 I 化合物的吸收明显高于式 II 化合物的吸收,例如高 4 倍。也可在较长的时间内维持式 I 化合物的血液浓度高于式 II 化合物的血液浓度。

本发明的化合物还能作为市售参比化合物用于其它天氨酸蛋白酶抑制剂的检测,即用它们作为标准化合物,以便为所用的其它动物种提供衡量所获得的血液浓度为种依赖性程度的标准。因此,一方面在此未述及的化合物可用上述小鼠模型进行研究,另一方面在此述及的式 I 化合物可作为参比化合物用于在其它的动物模型中与待研究的化合物进行比较。

在下述式 I 化合物的定义中,例如在用更具体的定义取代较宽的定义时,有利的是使用上面给出的较宽的定义中基团的定义或省略各自的取代基。

较好的式 I 化合物是其中 R_1 是辛酰基、癸酰基、十二烷酰基、棕榈酰基,未取代或取代的低级烷酰基,低级链烯酰基或低级炔酰基,其中取代基为一个或多个基团,较好为最多三个基团,特别是一个或两个基团,选自羟基,低级烷氧基,低级烷氧—低级烷氧基,低级烷氧—低级烷氧—低级烷氧基,苯氧基,萘氧基,苯基—低级烷氧基,2—卤—低级烷酰基如 2—氯乙酰基,氨基—、低级烷基氨基—或二—低级烷基氨基—低级烷氧基—2—低级烷酰基如二甲基氨基—低级

烷氧乙酰基,氨基—、低级烷基氨基—或二—低级烷基氨基—低级烷
氧—低级烷氧—2—低级烷酰基如二甲基氨基—(2—低级烷氧乙氧
基)乙酰基,低级烷酰氧基,苯基—低级烷酰氧基如苯甲酰氧基或苯
乙酰氧基,卤素如氟、氯、溴或碘,特别是氟或氯,羧基,低级烷羰基,
苯基—低级烷氧羰基如苄氧羰基,氨基甲酰基,低级烷基氨基甲酰
基,羟基—低级烷基氨基甲酰基,二—低级烷基氨基甲酰基,二(羟基
—低级烷基)氨基甲酰基,其氮原子构成 5—7 元杂环、且该环还可含
有选自氧、硫、氮和低级烷基取代如甲基或乙基取代的氮的氨基甲酰
基,例如吡咯烷基羰基,吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基,哌啶—1—基
羰基,哌嗪—1—基羰基或 4—低级烷基哌嗪—1—基羰基如 4—甲基
哌嗪—1—基羰基;氰基,氧基,环烷基例如 $C_3—C_8$ 环烷基如环丙
基、环丁基、环戊基或环己基,二环烷基例如 $C_6—C_{12}$ 二环烷基如十
氢化萘—2—基,内或外—2—降莰烷基,二环[2.2.2]辛—2—基或二
环[3.3.1]壬—9—基,三环烷基例如 $C_9—C_{14}$ 三环烷基如 1 或 2—
金刚烷基,环烯基例如 $C_4—C_8$ 环烯基如 1—环己烯基或 1,4—环己
二烯基,二环烯基例如 5—降冰片烯—2—基或二环[2.2.2]辛烯—2
—基,饱和的、部分饱和的或不饱和的含有 5—7 个环原子、至多 4 个
独立选自氮、硫、氧杂原子,较好为 1 或 2 个所述杂原子的杂环基,该
环以其本身形式或以苯并、环戊二烯并、环己二烯并或环庚三烯并稠
合形式存在,未取代或特别是被低级烷基、低级烷酰基、羟基、低级
烷氧基、苯基—低级烷氧基如苄氧基、羟基—低级烷基如羟甲基、

卤素、氟基和/或三氟甲基取代的杂环基,例如吡咯基、2,5—二氢吡咯基、呋喃基、噻吩基、四氢呋喃基、环庚三烯并[6]吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基如1,2,3—,1,2,4—或1,3,4—三唑基、四唑基如1—或2—四唑基、四氢—噁唑基、四氢—异噁唑基、四氢噻唑基、四氢—异噻唑基、引哚基、异氮杂茛基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、S,S—二氧硫代吗啉代、1,2—二氢—或1,2,3,4—四氢—喹啉基或1,2—二氢—或1,2,3,4—四氢异喹啉基,所述基团是未取代的或如上所取代,特别是被低级烷基取代,例如4—低级烷基哌嗪—1—基如4—甲基—或4—乙基—哌嗪—1—基,被低级烷酰基取代,例如4—低级烷酰哌嗪—1—基如4—乙酰基—哌嗪—1—基,或被羟基—低级烷基取代,例如5—羟甲基呋喃—2—基羰基,和C₆—C₁₂芳基,例如苯基,萘基如1—或2—萘基,茛满基如1—或2—茛满基,茛基如茛—1—基或茛基如茛—9—基,其中芳基为未取代的或一或多取代的,较好为一取代,例如取代基为低级烷基如甲基,卤代低级烷基如氟或溴甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,低级烷酰氧基,羧基,低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基,氨基甲酰基,一或二—低级烷基氨基甲酰基,一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基,卤代低级烷基如三氟甲基,杂环基—低级烷基,其中杂环基如前所定义,特别是杂环基甲基,其中杂环基通过环氮原子键合,例如哌啶子基甲基,哌嗪—1—基甲基,4—

低级烷基哌嗪—1—基甲基如 4—甲基—或 4—乙基—哌嗪—1—基甲基, 4—低级烷酰基—哌嗪—1—基甲基如 4—乙酰基—哌嗪—1—基甲基, 吗啉代甲基或硫代吗啉代甲基, 氟基和/或硝基, 特别是苯基在对位上被上述的取代基取代;

低级烷氧羰基, 例如甲氧—、乙氧—或叔低级烷氧羰基如叔丁氧羰基, 2—卤代—低级烷氧羰基, 例如 2—氟、2—溴、2—碘或 2,2,2—三氟乙氧羰基; 芳基—低级烷氧羰基, 例如芳基甲氧羰基, 其中芳基具有 6—14 个碳原子, 为未取代的或一或多取代的, 较好为一取代的, 取代基选自低级烷基如甲基, 卤代低级烷基如氟或溴甲基, 卤素如氟或氯, 羟基, 低级烷氧基如甲氧基, 低级烷酰氧基, 羧基, 低级烷氧羰基, 苯基—低级烷氧羰基, 氨基甲酰基, 一或二—低级烷基氨基甲酰基, 一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基, 卤代低级烷基如三氟甲基, 杂环基低级烷基, 其中杂环基如前作为低级烷酰基的取代基所述, 特别是杂环基甲基, 其中杂环基通过环氮原子键合, 例如哌啶子基甲基、哌嗪—1—基甲基—4—低级烷基—哌嗪—1—基甲基如 4—甲基—或 4—乙基—哌嗪—1—基甲基, 4—低级烷酰基—哌嗪—1—基甲基, 如 4—乙酰基—哌嗪—1—基甲基, 吗啉代甲基或硫代吗啉代甲基, 氟基和/或硝基, 特别是苯基, 1 或 2—萘基, 茚基, 或一或多取代的苯基, 取代基是低级烷基如甲基或叔丁基, 低级烷氧基如甲氧基、乙氧基或叔丁氧基, 羟基, 卤素如氟、氯或溴, 和/或硝基, 例如苯基—低级烷氧羰基如苄氧羰基, 4—甲氧基苄氧羰基, 4—硝基

苄氧羰基, 二苯基—低级烷氧羰基如二苯基—甲氧羰基, 二(4—甲氧苄基)甲氧羰基, 三苯甲氧基羰基, 或苄基—低级烷氧羰基如 9—苄基甲氧羰基; 或杂环基—低级烷氧羰基, 其中杂环基如以上作为低级烷酰基的取代基所定义, 例如呋喃—2—基甲氧羰基或吡啶—2—, —3—或—4—基甲氧羰基; 或通过其 α —羰基键合的氨基酸残基, 氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、2—氨基丁酸、3—氨基丁酸、4—氨基丁酸、3—氨基戊酸、4—氨基戊酸、5—氨基戊酸、3—氨基己酸、4—氨基己酸、5—氨基己酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、4—氨基苯丙氨酸、4—氯苯丙氨酸、4—羧基苯丙氨酸、 β —苯基丝氨酸、苯基甘氨酸、 α —萘基丙氨酸、环己基丙氨酸、环己基甘氨酸、色氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、 δ —羟基赖氨酸、鸟氨酸、3—氨基丙酸、 α 、 γ —二氨基丁酸和 α 、 β —二氨基丙酸, 特别是脂族氨基酸残基, 选自丙氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、3—氨基丙酸、2—氨基丁酸、3—氨基丁酸、4—氨基丁酸、3—氨基戊酸、4—氨基戊酸、5—氨基戊酸、3—氨基己酸、4—氨基己酸、5—氨基己酸和异亮氨酸, 或选自甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、甲硫氨酸、精氨酸和苯丙氨酸的残基, 上述氨基酸各自可呈 *D*—、*L*—或(*D,L*)—, 较好为 *L*—型(没有不对称碳原子的情形例外, 如甘氨酸),

若存在 α —氨基, α —氨基是未取代的或通过下述基团进行一或

二-N-烷基化：低级烷基如甲基、正丙基或正丁基，氨基—低级烷基如 3-氨基丙基，苯基—或萘基—氨基—低级烷基如 3-苯基氨基丙基，苯基—低级烷基如苄基，二苯基甲基，三苯基甲基，和/或杂环基低级烷基，其中杂环基如以上取代的低级烷酰基 R_1 所定义，特别是杂环基甲基如呋喃基—低级烷基如 2-呋喃基甲基，噻吩基—低级烷基如 2-噻吩基甲基，咪唑基—低级烷基如咪唑-4-基甲基，或 2-,3-或 4-吡啶基—低级烷基如 2-,3-或 4-吡啶基甲基，和/或进行 N-酰基化，例如通过采用前述 R_1 定义中的未取代或取代的低级烷酰基进行，特别是用乙酰基、丙酰基、新戊酰基、杂环基—低级烷酰基(如前定义的取代的低级烷酰基 R_1)，例如呋喃-2-基羰基、5-羟甲基—呋喃-2-基羰基、2-,3-或 4-吡啶基羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基、吡啶基乙酰基或苯并呋喃基乙酰基，芳基—低级烷酰基如苯甲酰或苯乙酰基、低级烷氧羰基如叔丁氧羰基，或芳基—低级烷氧羰基如苯基—低级烷氧羰基，如苄氧羰基，

侧链羧基呈游离形式，呈低级烷基酯基，例如甲氧羰基或叔丁氧羰基，或呈芳基酯基或芳基—低级烷基酯基，其中芳基为苯基，4-硝基苯基，萘基，苄基或联苯基，例如呈 4-硝基苯氧羰基、苄氧羰基或 9-苄基甲氧羰基的形式，或呈氨基甲酰基，低级烷基氨基甲酰基如甲基氨基甲酰基，二-低级烷基氨基甲酰基如二甲基氨基甲酰基，一或二-(羟基—低级烷基)氨基甲酰基如羟甲基氨基甲酰基或二(羟甲基)氨基甲酰基，或一或二-(羧基—低级烷基)氨基甲酰基如

羧甲基氨基甲酰基或二(羧甲基)氨基甲酰基的形式。

非 α -位的侧链氨基呈游离形式,呈一或二—低级烷基氨基,例如正丁基氨基或二甲基氨基,低级烷酰氨基如乙酰氨基或新戊酰氨基,氨基—低级烷酰氨基如 3-氨基-3,3-二甲基丙酰氨基,芳基—低级烷酰氨基,其中芳基具有 6—14 个碳原子,如苯基、萘基或茚基,为未取代的或被低级烷基、羟基、低级烷氧基、羧基、氨基甲酰基或氨基磺酰基取代的,例如 4-羟苯基丁酰基,低级烷氧羰基氨基如叔丁氧羰基氨基,芳基甲氧羰基氨基,其中芳基具有 6—14 个碳原子,例如苄氧羰基氨基或 9-茚基甲氧羰基氨基,哌啶基—1-羰基,吗啉代羰基,硫代吗啉代羰基或 S,S-二氧硫代吗啉代羰基,和/或

侧链羟基呈游离形式,呈低级烷氧基如甲氧基或叔丁氧基,苯基—低级烷氧基如苄氧基,低级烷酰氧基如乙酰氧基,或低级烷氧羰基氧基如叔丁氧羰基氧基的形式,

本发明还涉及所述化合物的盐,特别是其药物上可接受的盐。

还可优选其中 R_1 是氨基羰基或其中氨基带有一个或两个取代基的氨基羰基的式 I 化合物及其盐,取代基分别独立地选自

未取代的或取代的低级烷基,其中取代基选自羟基,低级烷氧基,苯氧基,萘氧基,低级烷酰氧基,苯基—低级烷酰氧基如苯甲酰氧基或苯乙酰氧基,卤素如氟、氯、溴或碘,特别是氟或氯,羧基,低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基如苄氧羰基,氨基甲酰基,低级烷基—氨基甲酰基,羟基—低级烷基氨基甲酰基,二—低级烷基氨基甲酰

基,二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基,氰基,氧基和 C_6-C_{12} 芳基,例如苯基、萘基如 1—或 2—萘基,茚满基如 1—或 2—茚满基,茚基如茚—1—基,或茚基如茚—9—基,芳基为未取代的或一或多取代的,较好为一取代,取代基选自例如低级烷基如甲基,卤代低级烷基如氯或溴甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,低级烷酰氧基,羧基,低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基,氨基甲酰基,一或二—低级烷基氨基甲酰基,一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基,卤代低级烷基如三氟甲基,氰基和/或硝基,特别是由上述基团之一在对位上取代的苯基;

特别优选的是未取代的低级烷基如甲基或乙基;和

具有 6—14 个碳原子的未取代或一或多取代的芳基,较好为一取代,取代基选自低级烷基如甲基,卤代—低级烷基如氯—或溴—甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,低级烷酰基,羧基,低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基,氨基甲酰基,一或二—低级烷基氨基甲酰基,一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基,卤代低级烷基如三氟甲基,杂环基—低级烷基,其中杂环基如前作为低级烷酰基的取代基所定义,特别是杂环基通过环氮原子键合的杂环基甲基如吡啶子基甲基,吡嗪—1—基甲基,4—低级烷基—吡嗪—1—基甲基如 4—甲基—或 4—乙基—吡嗪—1—基甲基,4—低级烷酰—吡嗪—1—基甲基如 4—乙酰基吡嗪—1—基甲基,吗啉代甲基或硫代吗啉代甲基,氰基和/或硝基,较好的是相应取代的苯基或 1—

或 2-萘基,不多于一个氨基羰基的取代基为芳基;

R_1 特别优选氨基羰基,一或二-低级烷基氨基羰基如 N -甲基-、 N -乙基-、 N,N -二甲基-或 N,N -二乙基氨基羰基,或苯基-低级烷基氨基羰基,其中苯基是未取代的或被上述芳基定义中的取代基取代的,例如被低级烷基如甲基,卤代烷基如氟或溴甲基或三氟甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,羧基和/或氰基取代,较好是被独立地选自于至多三个上述取代基取代,特别是被上述一个取代基取代,例如在对位上取代,如在 N -苄基-、 N -(4-氟代苄基)-、 N -(4-氯代苄基)-、 N -(4-三氟甲基苄基)-或 N -(4-氰基苄基)-氨基羰基,特别是被一个取代基在氮原子上取代的氨基羰基,例如 N -低级烷基氨基羰基如 N -甲基-或 N -乙基氨基羰基,或苯基-低级烷基氨基羰基,其中苯基是未取代的或被上述芳基定义中的取代基取代的,例如被低级烷基如甲基,卤代的低级烷基如氟或溴甲基或三氟甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,羧基和/或氰基取代,较好是被独立选自上述至多三个取代基取代,特别是被上述一个取代基取代,例如在对位上取代,如 N -苄基-、 N -(4-氟苄基)-、 N -(4-氯苄基)-、 N -(4-三氟甲基苄基)-或 N -(4-氰基苄基)-氨基羰基。

特别优选的式 I 化合物是其中 R_1 为未取代或取代的低级烷酰基,低级链烯酰基或低级炔酰基,其中取代基为一个或多个基团,较好为最多三个基团,特别是一个选自羟基,低级烷氧基,苯氧基,萘

氧基,低级烷酰氧基,苯基—低级烷酰氧基如苯甲酰氧基或苯乙酰氧基,卤素如氟、氯、溴或碘,特别是氟或氯,羧基,低级烷氧羰基、苯基—低级烷氧羰基如苄氧羰基,氨基甲酰基,低级烷基氨基甲酰基,羟基—低级烷基氨基甲酰基,二—低级烷基氨基甲酰基,二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基,其氮原子构成 5—7 元杂环、且该环还可含有选自氧、硫、氮和低级烷基取代如甲基或乙基取代的氮的氨基甲酰基,例如吡咯烷基羰基,吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基,哌啶—1—基羰基,哌嗪—1—基羰基或 4—低级烷基哌嗪—1—基羰基如 4—甲基哌嗪—1—基羰基;氰基,氧基,环烷基例如 $C_3—C_8$ 环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,二环烷基例如 $C_6—C_{12}$ 二环烷基如十氢化萘—2—基,内或外—2—降莰烷基,二环[2.2.2]辛—2—基或二环[3.3.1]壬—9—基,三环烷基例如 $C_9—C_{14}$ 三环烷基如 1 或 2—金刚烷基,环烯基例如 $C_4—C_8$ 环烯基如 1—环己烯基或 1,4—环己二烯基,二环烯基例如 5—降冰片烯—2—基或二环[2.2.2]辛烯—2—基,饱和的、部分饱和的或不饱和的含有 5—7 个环原子、至多 4 个独立选自氮、硫、氧杂原子,较好为 1 或 2 个所述杂原子的杂环基,该环以其本身形式或以苯并、环戊二烯并、环己二烯并或环庚三烯并稠合形式存在,未取代或特别是被低级烷基、低级烷酰基、羟基、低级烷氧基、苯基—低级烷氧基如苄氧基、羟基—低级烷基如羟甲基、卤素、氰基和/或三氟甲基取代的杂环基,例如吡咯基、2,5—二氢吡咯基、呋喃基、噻吩基、四氢呋喃基、环庚三烯并[6]吡咯基、吡咯烷基、

咪唑基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基如 1,2,3—,1,2,4—或 1,3,4—三唑基、四唑基如 1—或 2—四唑基、四氢—噁唑基、四氢—异噁唑基、四氢噻唑基、四氢—异噻唑基、吲哚基、异氮杂茛基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、*S,S*—二氧硫代吗啉代、1,2—二氢—或 1,2,3,4—四氢—喹啉基或 1,2—二氢—或 1,2,3,4—四氢异喹啉基,所述基团是未取代的或如上所取代,特别是被低级烷基取代,例如 4—低级烷基哌嗪—1—基如 4—甲基—或 4—乙基—哌嗪—1—基,被低级烷酰基取代,例如 4—低级烷酰哌嗪—1—基如 4—乙酰基—哌嗪—1—基,或被羟基—低级烷基取代,例如 5—羟甲基呋喃—2—基羰基,和 C_6-C_{12} 芳基,例如苯基,萘基如 1—或 2—萘基,茛满基如 1—或 2—茛满基,茛基如茛—1—基或茛基如茛—9—基,其中芳基为未取代的或一或多到代的,较好为一取代,例如取代基为低级烷基如甲基,卤代低级烷基如氯或溴甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,低级烷酰氧基,羧基,低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基,氨基甲酰基,一或二—低级烷基氨基甲酰基,一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基,卤代低级烷基如三氟甲基,杂环基—低级烷基,其中杂环如前所定义,特别是杂环基甲基,其中杂环基通过环氮原子键合,例如哌啶子基甲基,哌嗪—1—基甲基,4—低级烷基哌嗪—1—基甲基如 4—甲基—或 4—乙基—哌嗪—1—基甲基,4—低级烷酰基—哌嗪—1—基甲基如 4—乙酰基—哌嗪—1—基甲

基, 吗啉代甲基或硫代吗啉代甲基, 氰基和/或硝基, 特别是苯基在对位上被上述的取代基取代;

低级烷氧羰基, 例如甲氧一、乙氧一或叔低级烷氧羰基如叔丁氧羰基, 2-卤代-低级烷氧羰基, 例如 2-氯、2-溴、2-碘或 2,2,2-三氯乙氧羰基; 芳基-低级烷氧羰基, 例如芳基甲氧羰基, 其中芳基具有 6—14 个碳原子, 为未取代的或一或多取代的, 较好为一取代的, 取代基选自低级烷基如甲基, 卤代低级烷基如氯或溴甲基, 卤素如氟或氯, 羟基, 低级烷氧基如甲氧基, 低级烷酰氧基, 羧基, 低级烷氧羰基, 苯基-低级烷氧羰基, 氨基甲酰基, 一或二-低级烷基氨基甲酰基, 一或二-羟基-低级烷基氨基甲酰基, 卤代低级烷基如三氟甲基, 杂环基低级烷基, 其中杂环基如前作为低级烷酰基的取代基所述, 特别是杂环基甲基, 其中杂环基通过环氮原子键合, 例如吡啶子基甲基、哌嗪-1-基甲基-4-低级烷基-哌嗪-1-基甲基如 4-甲基-或 4-乙基-哌嗪-1-基甲基, 4-低级烷酰基-哌嗪-1-基甲基, 如 4-乙酰基-哌嗪-1-基甲基, 吗啉代甲基或硫代吗啉代甲基, 氰基和/或硝基, 特别是苯基, 1 或 2-萘基, 茚基, 或一或多取代的苯基, 取代基是低级烷基如甲基或叔丁基, 低级烷氧基如甲氧基、乙氧基或叔丁氧基, 羟基, 卤素如氟、氯或溴, 和/或硝基, 例如苯基-低级烷氧羰基如苄氧羰基, 4-甲氧基苄氧羰基, 4-硝基苄氧羰基, 二苯基-低级烷氧羰基如二苯基-甲氧羰基, 二(4-甲氧苯基)甲氧羰基, 三苯甲氧基羰基, 或茚基-低级烷氧羰基如 9-

苄基甲氧羰基；或杂环基—低级烷氧羰基，其中杂环基如以上作为低级烷酰基的取代基所定义，例如呋喃—2—基甲氧羰基或吡啶—2—，—3—或—4—基甲氧羰基；或通过其 α —羰基键合的氨基酸残基，氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、2—氨基丁酸、3—氨基丁酸、4—氨基丁酸、3—氨基戊酸、4—氨基戊酸、5—氨基戊酸、3—氨基己酸、4—氨基己酸、5—氨基己酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、4—氨基苯丙氨酸、4—氯苯丙氨酸、4—羧基苯丙氨酸、 β —苯基丝氨酸、苯基甘氨酸、 α —萘基丙氨酸、环己基丙氨酸、环己基甘氨酸、色氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、 δ —羟基赖氨酸、鸟氨酸、3—氨基丙酸、 α 、 γ —二氨基丁酸和 α 、 β —二氨基丙酸，特别是脂族氨基酸残基，选自丙氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、3—氨基丙酸、2—氨基丁酸、3—氨基丁酸、4—氨基丁酸、3—氨基戊酸、4—氨基戊酸、5—氨基戊酸、3—氨基己酸、4—氨基己酸、5—氨基己酸和异亮氨酸，或选自甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、甲硫氨酸、精氨酸和苯丙氨酸的残基，上述氨基酸各自可呈D—、L—或(D,L)—，较好为L—型(没有不对称碳原子的情形例外，如甘氨酸)，

若存在 α —氨基， α —氨基是未取代的或通过下述基团进行一或二—N—烷基化：低级烷基如甲基、正丙基或正丁基，氨基—低级烷基如3—氨基丙基，苯基—或萘基—氨基—低级烷基如3—苯基氨基

丙基,苯基—低级烷基如苄基,二苯基甲基,三苯基甲基,和/或杂环基低级烷基,其中杂环基如以上取代的低级烷酰基 R_1 所定义,特别是杂环基甲基如呋喃基—低级烷基如 2-呋喃基甲基,噻吩基—低级烷基如 2-噻吩基甲基,或 2-,3-或 4-吡啶基—低级烷基如 2-,3-或 4-吡啶基甲基,和/或进行 N -酰基化,例如通过采用前述 R_1 定义中的未取代或取代的低级烷酰基进行,特别是用乙酰基、丙酰基、新戊酰基、杂环基—低级烷酰基(如前定义的取代的低级烷酰基 R_1),例如呋喃—2-基羰基、5-羟甲基—呋喃—2-基羰基、2-,3-或 4-吡啶基羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基、吡啶基乙酰基或苯并呋喃基乙酰基,芳基—低级烷酰基如苯甲酰或苯乙酰基、低级烷氧羰基如叔丁氧羰基,或芳基—低级烷氧羰基如苄基—低级烷氧羰基,如苄氧羰基,

侧链羧基呈游离形式,呈低级烷基酯基,例如甲氧羰基或叔丁氧羰基,或呈芳基酯基或芳基—低级烷基酯基,其中芳基为苯基,4-硝基苯基,萘基,苄基或联苯基,例如呈 4-硝基苯氧羰基、苄氧羰基或 9-苄基甲氧羰基的形式,或呈氨基甲酰基,低级烷基氨基甲酰基如甲基氨基甲酰基,二—低级烷基氨基甲酰基如二甲基氨基甲酰基,一或二—(羟基—低级烷基)氨基甲酰基如羟甲基氨基甲酰基或二(羟甲基)氨基甲酰基,或一或二—(羧基—低级烷基)氨基甲酰基如羧甲基氨基甲酰基或二(羧甲基)氨基甲酰基的形式。

非 α -位的侧链氨基呈游离形式,呈一或二—低级烷基氨基,例

如正丁基氨基或二甲基氨基,低级烷酰氨基如乙酰氨基或新戊酰氨基,氨基—低级烷酰氨基如3—氨基—3,3—二甲基丙酰氨基,芳基—低级烷酰氨基,其中芳基具有6—14个碳原子,如苯基、萘基或茚基,为未取代的或被低级烷基、羟基、低级烷氧基、羧基、氨基甲酰基或氨基磺酰基取代的,例如4—羟苯基丁酰基,低级烷氧羰基氨基如叔丁氧羰基氨基,芳基甲氧羰基氨基,其中芳基具有6—14个碳原子,例如苄氧羰基氨基或9—茚基甲氧羰基氨基,哌啶基—1—羰基,吗啉代羰基,硫代吗啉代羰基或S,S—二氧硫代吗啉代羰基,和/或

侧链羟基呈游离形式,呈低级烷氧基如甲氧基或叔丁氧基,苯基—低级烷氧基如苄氧基,低级烷酰氧基如乙酰氧基,或低级烷氧羰基氧基如叔丁氧羰基氧基的形式,

本发明还涉及所述化合物的盐,特别是其药物上可接受的盐。

还可优选其中 R_1 是氨基羰基或其中氨基带有一个或两个取代基的氨基羰基的式I化合物及其盐,取代基分别独立地选自

未取代的或取代的低级烷基,其中取代基选自羟基,低级烷氧基,苯氧基,萘氧基,低级烷酰氧基,苯基—低级烷酰氧基如苯甲酰氧基或苯乙酰氧基,卤素如氟、氯、溴或碘,特别是氟或氯,羧基,低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基如苄氧羰基,氨基甲酰基,低级烷基—氨基甲酰基,羟基—低级烷基氨基甲酰基,二—低级烷基氨基甲酰基,二(羟基—低级烷基)氨基甲酰基,氰基,氧基和 C_6-C_{12} 芳基,例如苯基、萘基如1—或2—萘基,茚满基如1—或2—茚满基,茚基如

茛-1-基,或茛基如茛-9-基,芳基为未取代的或一或多取代的,较好为一取代,取代基选自例如低级烷基如甲基,卤代低级烷基如氯或溴甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,低级烷酰氧基,羧基,低级烷氧羰基,苯基-低级烷氧羰基,氨基甲酰基,一或二-低级烷基氨基甲酰基,一或二-羟基-低级烷基氨基甲酰基,卤代低级烷基如三氟甲基,氰基和/或硝基,特别是由上述基团之一在对位上取代的苯基;

特别优选的是未取代的低级烷基如甲基或乙基;和

具有 6—14 个碳原子的未取代或一或多取代的芳基,较好为一取代,取代基选自低级烷基如甲基,卤代-低级烷基如氯-或溴-甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,低级烷酰基,羧基,低级烷氧羰基,苯基-低级烷氧羰基,氨基甲酰基,一或二-低级烷基氨基甲酰基,一或二-羟基-低级烷基氨基甲酰基,卤代低级烷基如三氟甲基,杂环基-低级烷基,其中杂环基如前作为低级烷酰基的取代基所定义,特别是杂环基通过环氮原子键合的杂环基甲基如吡啶子基甲基,吡嗪-1-基甲基,4-低级烷基-吡嗪-1-基甲基如 4-甲基-或 4-乙基-吡嗪-1-基甲基,4-低级烷酰-吡嗪-1-基甲基如 4-乙酰基吡嗪-1-基甲基,吗啉代甲基或硫代吗啉代甲基,氰基和/或硝基,较好的是相应取代的苯基或 1-或 2-萘基,不多于一个氨基羰基的取代基为芳基;

R_1 特别优选氨基羰基,一或二-低级烷基氨基羰基如 N -甲基

一、*N*-乙基-、*N,N*-二甲基-或 *N,N*-二乙基氨基羰基,或苯基-低级烷基氨基羰基,其中苯基是未取代的或被上述芳基定义中的取代基取代的,例如被低级烷基如甲基,卤代烷基如氯或溴甲基或三氟甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,羧基和/或氰基取代,较好是被独立地选自于至多三个上述取代基取代,特别是被上述一个取代基取代,例如在对位上取代,如在 *N*-苄基-、*N*-(4-氟代苄基)-、*N*-(4-氯代苄基)-、*N*-(4-三氟甲基苄基)-或 *N*-(4-氰基苄基)-氨基羰基,特别是被一个取代基在氮原子上取代的氨基羰基,例如 *N*-低级烷基氨基羰基如 *N*-甲基-或 *N*-乙基氨基羰基,或苯基-低级烷基氨基羰基,其中苯基是未取代的或被上述芳基定义中的取代基取代的,例如被低级烷基如甲基,卤代的低级烷基如氯或溴甲基或三氟甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,羧基和/或氰基取代,较好是被独立选自上述至多三个取代基取代,特别是被上述一个取代基取代,例如在对位上取代,如 *N*-苄基-、*N*-(4-氟苄基)-、*N*-(4-氯苄基)-、*N*-(4-三氟甲基苄基)-或 *N*-(4-氰基苄基)-氨基羰基。

更优选的式 I 代合物是其中 R_1 是辛酰基、癸酰基、十二烷酰基,棕榈酰基,未取代或取代的低级烷酰基,其中取代基选自一个至三个基团,特别是一个或两个基团,特别是一个或两个基团,选自羟基,低级烷氧基,低级烷氧-低级烷氧基,低级烷氧-低级烷氧-低级烷氧基,苯氧基,萘氧基,苯基-低级烷基,2-卤-低级烷酰基如

2-乙酰基,氨基-、低级烷基氨基-或二-低级烷基氨基-低级烷氧基-2-低级烷酰基如二甲基氨基低级烷氧乙酰基,氨基-、低级烷基氨基-或二低级烷基氨基-低级烷氧-低级烷氧-2-低级烷酰基如二甲基氨基-(2-低级烷氧乙氧基)乙酰基,低级烷酰基氧基,苯基-低级烷酰基氧基如苯甲酰氧基或苯乙酰氧基,卤素如氟、氯、溴或碘,特别是氟或氯,羧基,低级烷氧羰基、苯基-低级烷氧羰基如苄氧羰基,氨基甲酰基,低级烷基氨基甲酰基,羟基-低级烷基氨基甲酰基,二-低级烷基氨基甲酰基,二(羟基-低级烷基)氨基甲酰基,氰基,氧基, C_3-C_8 环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基, C_4-C_8 环烯基如1-环己烯基或1,4-环己二烯基,吡咯基、2,5-二氢吡咯基、呋喃基、噻吩基、四氢呋喃基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑烷基、紫唑啉基、吡唑烷基、四氢-噁唑基、四氢-异噁唑基、四氢噻唑基、四氢-异噻唑基、吲哚基、异氮杂茛基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪-1-基、吗啉代、硫代吗啉代、S,S-二氧硫代吗啉代、1,2-二氢-或1,2,3,4-四氢-喹啉基或1或2-二氢-或1,2,3,4-四氢异喹啉基,所述杂环基团是未取代的或被低级烷基,低级烷酰基,羟基,低级烷氧基,苯基-低级烷氧基如苄氧基,羟基-低级烷基如羟甲基,卤素,氰基和/或三氟甲基取代,特别是被低级烷基取代,例如4-低级烷基哌嗪-1-基如4-甲基-或4-乙基-哌嗪-1-基,被低级烷酰基取代,例如4-低级烷酰基-哌嗪-1-基如4-乙酰基-哌嗪-1-

—基,或被羟基—低级烷基取代,例如 5—羟甲基—呋喃—2—基—羰基;和芳基,选自苯基,萘基如 1—或 2—萘基,茚满基如 1—或 2—茚满基,茚基如茚—1—基,及茈基如茈—9—基;上述基团是未取代的或一或多取代的,特别是一取代,取代基选自低级烷基如甲基,卤代—低级烷基如氯或溴甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,低级烷酰氧基,羧基,低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基,氨基甲酰基,一或二—低级烷基氨基甲酰基,一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基,卤代低级烷基如三氟甲基,吡啶子基甲基,吡嗪—1—基甲基,4—低级烷基—吡嗪—1—基甲基如 4—甲基—或 4—乙基—吡嗪—1—基甲基,4—低级烷酰—吡嗪—1—基甲基如 4—乙酰基—吡嗪—1—基甲基,吗啉代甲基,硫代吗啉代甲基,氰基和/或硝基,特别是在对位上被上述取代基取代的苯基;

或通过其 α -羰基键合的氨基酸残基,氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、2-氨基丁酸、3-氨基丁酸、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸、5-氨基己酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、4-羧基苯丙氨酸、 β -苯基丝氨酸、苯基甘氨酸、 α -萘基丙氨酸、环己基丙氨酸、环己基甘氨酸、色氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、 δ -羟基赖氨酸、鸟氨酸、3-氨基丙酸、 α 、 γ -二

氨基丁酸和 α, β -二氨基丙酸, 特别是脂族氨基酸残基, 选自丙氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、3-氨基丙酸、2-氨基丁酸、3-氨基丁酸、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸、5-氨基己酸和异亮氨酸, 或选自甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、甲硫氨酸、精氨酸和苯丙氨酸的残基, 上述氨基酸各自可呈 *D*-、*L*-或(*D,L*)-, 较好为 *L*-型(没有不对称碳原子的情形例外, 如甘氨酸),

若存在 α -氨基, α -氨基是未取代的或通过下述基团进行一或二-*N*-烷基化: 低级烷基如甲基、正丙基或正丁基, 氨基-低级烷基如 3-氨基丙基, 苯基-或萘基-氨基-低级烷基如 3-苯基氨基丙基, 苯基-低级烷基如苄基, 二苯基甲基, 三苯基甲基, 呋喃基低级烷基如 2-呋喃基甲基, 噻吩基低级烷基如 2-噻吩基甲基, 咪唑基低级烷基如咪唑-4-基甲基, 和/或 2-, 3-或 4-吡啶基低级烷基如 2-, 3-或 4-吡啶基甲基, 和/或进行 *N*-酰基化, 例如通过采用前述 R_1 定义中的未取代或取代的低级烷酰基进行, 特别是用乙酰基、丙酰基、新戊酰基、呋喃-2-基羰基、5-羟甲基-呋喃-2-基羰基、2-, 3-或 4-吡啶基羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基、吲哚基乙酰基或苯并呋喃基乙酰基; 芳基低级烷酰基如苯甲酰或苯乙酰基、低级烷氧羰基如叔丁氧羰基, 或芳基低级烷氧羰基, 如苄氧羰基, 及其药物上可接受的盐。更为可取的式 I 化合物及其盐还可以是其 R_1 是氨基羰基, 一或二-低级烷基氨基羰基如 *N*-甲基-

N-乙基-、*N,N*-二甲基-或 *N,N*-二乙基氨基羰基,优选一低级烷基氨基羰基,或苯基-低级烷基氨基羰基,其中苯基是未取代的或被前述的芳基定义中的取代基取代,例如被低级烷基如甲基,卤代-低级烷基如氯或溴甲基或三氟甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,羧基和/或氰基,特别是被最多三个独立地选自上述取代基的基团取代,特别是被一个取代基取代,例如在对位上取代,例如 *N*-苄基-、*N*-(4-氟苄基)-、*N*-(4-氯苄基)-、*N*-(4-三氟甲基苄基)-或 *N*-(4-氰基苄基)-氨基羰基。

特别优选的式 I 化合物是其中 R_1 是未取代的或取代的低级烷酰基,

其中取代基为一个或三个基团,特别是一个基团,选自羟基,低级烷氧基,苯氧基,萘氧基,低级烷酰氧基,苯基-低级烷酰氧基如苯甲酰氧基或苯乙酰氧基,卤素如氟、氯、溴或碘,特别是氟或氯,羧基,低级烷氧羰基、苯基-低级烷氧羰基如苄氧羰基,氨基甲酰基,低级烷基氨基甲酰基,羟基-低级烷基氨基甲酰基,二-低级烷基氨基甲酰基,二(羟基-低级烷基)氨基甲酰基,氰基,氧基, C_3-C_8 环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基, C_4-C_8 环烯基如 1-环己烯基或 1,4-环己二烯基,吡咯基,2,5-二氢吡咯基、呋喃基、噻吩基,四氢呋喃基,吡咯烷基,咪唑基,咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基,四氢-噁唑基,四氢-异噁唑基,四氢噻唑基,四氢-异噻唑基,吡啶基,异氮杂茛基,喹啉基,异喹啉基,苯并咪唑基,苯并呋喃基,吡

啉基, 嘧啉基, 哌啉基, 哌嗪-1-基, 吗啉代, 硫代吗啉代, S, S-二氧硫代吗啉代、1, 2-二氢-或 1, 2, 3, 4-四氢-喹啉基或 1, 2-二氢-或 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基, 所述杂环基团是未取代的或被低级烷基, 低级烷酰基, 羟基, 低级烷氧基, 苯基-低级烷氧基如苄氧基, 羟基-低级烷氧基如羟甲基, 卤素, 氟基和/或三氟甲基, 特别是低级烷基取代, 例如 4-低级烷基-哌嗪-1-基如 4-甲基-或 4-乙基-哌嗪-1-基, 低级烷酰基取代, 例如 4-低级烷酰基-哌嗪-1-基如 4-乙酰基哌嗪-1-基, 或羟基-低级烷基取代, 例如 5-羟甲基-咪唑-2-基羰基; 和芳基, 选自苯基, 萘基如 1-或 2-萘基, 茚满基如 1-或 2-茚满基, 茚基如茚-1-基或茚基如茚-9-基, 芳基为未取代的或一或多取代的, 较好为一取代, 取代基选自例如低级烷基如甲基, 卤代低级烷基如氟或溴甲基, 卤素如氟或氯, 羟基, 低级烷氧基如甲氧基, 低级烷酰氧基, 羧基, 低级烷氧羰基, 苯基-低级烷氧羰基, 氨基甲酰基, 一或二-低级烷基氨基甲酰基, 一或二-羟基-低级烷基氨基甲酰基, 卤代-低级烷基如三氟甲基, 哌啉子基甲基, 哌嗪-1-基甲基, 4-低级烷基哌嗪-1-基甲基如 4-甲基-或 4-乙基哌嗪-1-基甲基, 4-低级烷酰基哌嗪-1-基甲基如 4-乙酰基哌嗪-1-基甲基, 吗啉代甲基, 硫代吗啉代甲基, 氟基和/或硝基, 特别是由上述基团之一在对位上取代的苯基;

或通过其 α -羰基键合的氨基酸残基, 氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸

酸、2-氨基丁酸、3-氨基丁酸、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸、5-氨基己酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、4-羧基苯丙氨酸、 β -苯基丝氨酸、苯基甘氨酸、 α -萘基丙氨酸、环己基丙氨酸、环己基甘氨酸、色氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、 δ -羟基赖氨酸、鸟氨酸、3-氨基丙酸、 α 、 γ -二氨基丁酸和 α 、 β -二氨基丙酸,特别是脂族氨基酸残基,选自丙氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、3-氨基丙酸、2-氨基丁酸 和异亮氨酸,或选自甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、甲硫氨酸、精氨酸和苯丙氨酸的残基,或选自 3-氨基丁基、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸、5-氨基己酸,上述氨基酸各自可呈 *D*-、*L*-或(*D,L*)-,较好为 *L*-型(没有不对称碳原子的情形例外,如甘氨酸),

若存在 α -氨基, α -氨基是未取代的或通过下述基团进行一或二-*N*-烷基化:低级烷基如甲基、正丙基或正丁基,氨基-低级烷基如 3-氨基丙基,苯基-或萘基-氨基-低级烷基如 3-苯基氨基丙基,苯基-低级烷基如苄基,二苯基甲基,三苯基甲基,呋喃基低级烷基如 2-呋喃基甲基,噻吩基低级烷基如 2-噻吩基甲基,和/或 2-,3-或 4-吡啶基低级烷基如 2-,3-或 4-吡啶基甲基,和/或

进行 N -酰基化,例如通过采用前述 R_1 定义中的未取代或取代的低级烷酰基进行,特别是用乙酰基、丙酰基、新戊酰基、呋喃-2-基羰基、5-羟甲基-呋喃-2-基羰基、2-、3-或 4-吡啶基羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基、吲哚基乙酰基或苯并呋喃基乙酰基,芳基低级烷酰基如苯甲酰或苯乙酰基、低级烷氧羰基如叔丁氧羰基,或芳基低级烷氧羰基,如苄氧羰基;及其药物上可接受的盐。特别优选的式 I 代合物及其盐是其中 R_1 为氨基羰基,一或二-低级烷基氨基羰基如 N -甲基-、 N -乙基-、 N,N -二甲基-或 N,N -二乙基-氨基羰基,较好是一低级烷基氨基羰基,或苯基-低级烷基氨基羰基,其中苯基是未取代的或被上述芳基定义中的取代基取代,例如被低级烷基如甲基,卤代低级烷基如氯或溴甲基或三氟甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,羧基和/或氰基取代,特别是被独立地选自至多三个上述取代基取代,优选被一个取代基取代,例如在对位上取代,例如 N -苄基-、 N -(4-氟苄基)-、 N -(4-氯苄基)-、 N -(4-三氟甲基苄基)-或 N -(4-氰基苄基)-氨基羰基。

更进一步优选的式 I 化合物是其中 R_1 是辛酰基,癸酰基,十二烷酰基,棕榈酰基,低级烷酰基如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、甲基丙酰基、正戊酰基、新戊酰基、己酰基或庚酰基,羟基-低级烷酰基如 β -羟基丙酰基,低级烷氧-低级烷酰基如低级烷氧乙酰基或低级烷氧丙酰基,例如甲氧乙酰基、3-甲氧丙酰基或正丁氧乙酰基,低

级烷氧—低级烷氧—低级烷酰基如 2—(2—甲氧乙氧基)乙酰基,低级
 烷氧—低级烷氧—低级烷氧—低级烷酰基如 2—(2—(2—甲氧乙
 氧基)乙氧基)乙酰基,苯氧基—低级烷酰基如苯氧—乙酰基,苯氧
 —低级烷氧—低级烷酰基如苄氧乙酰基,2—卤代—低级烷酰基如 2
 —氯乙酰基,氨基—、低级烷基氨基—或二—低级烷基氨基—低级
 烷氧基—2—低级烷酰基如二甲氨基—低级烷氧乙酰基,氨基—、低
 级烷基氨基或二—低级烷基氨基—低级烷氧—低级烷氧—2—低级
 烷酰基如二甲基氨基—(2—低级烷氧乙氧基)乙酰基,低级烷酰氧
 基—低级烷酰基如低级烷酰氧基乙酰基或低级烷酰氧基丙酰基,
 例如乙酰氧基乙酰基或 β -乙酰氧基丙酰基,羧基—低级烷酰基如
 羧基乙酰基或 3—羧基丙酰基,碳酰—低级烷酰基如乙酰乙酰基或
 丙酰乙酰基,5—羟基—甲基—呋喃—2—基羰基,2—或 3—吡咯基
 羰基,呋喃基羰基如 2—呋喃基羰基,噻吩基羰基如 2—噻吩基羰
 基,吡啶基—低级烷酰基如吡啶基羰基,例如 2—、3—或 4—吡啶基
 羰基,吡啶基乙酰基如 2—吡啶基乙酰基或吡啶基丙酰基,例如 3—
 (2—吡啶基)丙酰基,喹啉基—羰基如喹啉—2—基羰基,异喹啉基
 羰基如异喹啉—3—基羰基,2—、3—或 5—吡啶基羰基,吡咯烷基
 —(2—或 3—)羰基,2—、3—或 4—哌啶基羰基,1,2,3,4—四氢喹啉
 基—2—、3—或 4—羰基,1,2,3,4—四氢异喹啉基—1—、—3—、或
 —4—羰基,咪唑基—低级烷酰基如咪唑基羰基,例如咪唑—1—基羰
 基或咪唑—4—基羰基,咪唑基乙酰基如 4—咪唑基乙酰基或咪唑基

丙酰基如 3-(4-咪唑基)丙酰基,咪唑基-低级烷酰基如 1-咪唑基羰基,吗啉代羰基,硫代吗啉代羰基,吗啉代乙酰基,硫代吗啉代乙酰基,4-低级烷基-1-哌嗪基乙酰基如 4-甲基哌嗪基乙酰基,吲哚基乙酰基,苯并呋喃基乙酰基,苯基-低级烷酰基如苯甲酰基、苯乙酰基或 3-苯基丙酰基,苯基是未取代的或一或多取代的,取代基选自低级烷基如甲基,卤代-低级烷基如氯或溴甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,哌啶子基甲基,哌嗪-1-基甲基,4-低级烷基-哌嗪-1-基甲基如 4-甲基-或 4-乙基-哌嗪-1-基甲基,吗啉代甲基,硫代吗啉代甲基,氰基和/或硝基;例如 4-氯甲基-、4-溴甲基-、4-氟-、4-氯-、4-甲氧基-、4-吗啉代甲基-、4-硫代吗啉代甲基-、4-氰基-或 4-硝基-苯甲酰基,4-甲基-苯乙酰基,4-甲氧基苯乙酰基,3-(对-羟基苯基)-丙酰基或 2-低级烷氧-2-苯乙酰基如(*R*)-或(*S*)-2-甲氧-2-苯乙酰基;或通过其 α -羰基键合的脂族氨基酸残基,氨基酸选自丙氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、3-氨基丙酸、2-氨基丁酸和异亮氨酸,或选自甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、甲硫氨酸、赖氨酸和苯丙氨酸,或选自 3-氨基丁酸、4-氨基丁酸、3-氨基戊酸、4-氨基戊酸、5-氨基戊酸、3-氨基己酸、4-氨基己酸和 5-氨基己酸,上述氨基酸各自可呈 *D*-、*L*-或(*D,L*)-型,较好为 *L*-型(没有不对称碳原子的情形例外,如甘氨酸);若存在 α -氨基, α -氨基是未取代的或通过下述基团进行一或二-*N*-烷基化:低级烷基如甲基、正

丙基或正丁基,苯基—低级烷基如苄基,咪唑基—低级烷基如咪唑—5—基甲基,和/或2—、3—或4—吡啶基—低级烷基如2—、3—或4—吡啶基甲基,和/或进行N—酰基化,例如通过低级烷氧羰基如叔丁氧羰基,或通过苄氧羰基进行酰基化;例如丙氨酰基,N—低级烷基丙氨酰基如N—甲基丙氨酰基,苯基丙氨酰基,氨基乙酰基(甘氨酰),N—低级烷基—氨基乙酰基或N,N—二低级烷基氨基乙酰基如N—甲基氨基乙酰基,N,N—二甲基氨基乙酰基或N—甲基—N—(正丁基)氨基乙酰基,N—低级烷基—N—苯基—低级烷基氨基乙酰基如N—甲基—N—苄基氨基乙酰基,N—低级烷基—N—吡啶基—低级烷基氨基乙酰基如N—甲基—N—[(2—、3—或4—)吡啶基甲基]—氨基乙酰基,例如N—甲基—N—(2—或3—吡啶基甲基)氨基乙酰基,N—(咪唑基低级烷基)—N—低级烷基氨基乙酰基如N—(咪唑—4—基甲基)—N—甲基氨基乙酰基,N—苯基—低级烷氧羰基—N—低级烷基氨基乙酰基如N—苄基氧羰基—N—甲基氨基乙酰基,2—氨基丁酰基,4—(N,N—二甲基氨基)丁酰基,缬氨酰基,正缬氨酰基,亮氨酰基,异亮氨酰基,甲硫氨酰基,赖氨酰基,谷氨酰基或天冬氨酰基,其中氨基酸残基(甘氨酸例外)宜呈L—型;及其药物上可接受的盐。还特别优选式I的化合物及其盐,其中 R_1 是氨基羰基,一或二—低级烷基氨基羰基如N—甲基—、N—乙基—、N,N—二甲基—或N,N—二乙基氨基羰基,较好为一低级烷基氨基羰基,或苯基—低级烷基氨基羰基,其中苯基是未取代的或被

上述芳基定义中的取代基取代,例如被低级烷基如甲基取代,被卤代低级烷基如氯—或溴—甲基或三氟甲基取代,被卤素如氟或氯取代,被羟基取代,被低级烷氧基如甲氧基取代,被羧基和/或氰基取代,较好是被至多三个独立选自所述基团的取代基取代.特别是被1个基团取代,例如在对位上取代,如 *N*—苄基—、*N*—(4—氟苄基)—、*N*—(4—氯苄基)—、*N*—(4—三氟甲基苄基)—或 *N*—(4—氰基苄基)—氨基羰基。

特别更为优选的式 I 化合物是其中 R_1 是低级烷酰基如乙酰基,丙酰基,丁酰基,新戊酰基,己酰基或庚酰基;羟基低级烷酰基如 β —羟基丙酰基;低级烷氧基—低级烷酰基,例如低级烷氧基乙酰基或低级烷氧基丙酰基如甲氧乙酰基或 β —甲氧丙酰基;苯氧基—低级烷酰基如苯氧乙酰基;低级烷酰氧基—低级烷酰基,例如低级烷酰氧基乙酰基或低级烷酰氧基丙酰基如乙酰氧基乙酰基或 β —乙酰氧基丙酰基;碳酰—低级烷酰基如乙酰乙酰基或丙酰乙酰基;5—羟甲基—呋喃—2—基羰基,2—或3—吡咯基羰基,呋喃基羰基如2—呋喃基羰基;噻吩基羰基如2—噻吩基羰基;吡啶基羰基如2—、3—或4—吡啶基羰基;2—、3—或5—吡啶基羰基;吡咯烷基—3—羰基;2—、3—或4—哌啶基羰基,1,2,3,4—四氢喹啉基—2—、3—或4—羰基;1,2,3,4—四氢异喹啉基—1—、3—或4—羰基;咪唑基羰基如咪唑—1—基羰基;吗啉代羰基,硫代吗啉代羰基,吗啉代乙酰基,硫代吗啉代乙酰基;4—低级烷基—1—哌嗪乙酰基如4—甲基哌嗪乙

酰基;吡啶基乙酰基,苯并咪唑基乙酰基,苯基—低级烷酰基如苯甲酰基,苯乙酰基或3—苯丙酰基;其中苯基是未取代的或一或多取代的,取代基选自低级烷基如甲基,卤代—低级烷基如氟—或溴—甲基,卤素如氟或氯,羟基,低级烷氧基如甲氧基,哌啶子基甲基,哌嗪—1—基甲基,4—低级烷基—哌嗪—1—基甲基如4—甲基—或4—乙基—哌嗪—1—基甲基,吗啉代甲基,硫代吗啉代甲基,氰基和/或硝基,例如4—氟甲基—、4—溴甲基—、4—氟—、4—氯—、4—甲氧基—、4—吗啉代甲基—、4—硫代吗啉代甲基—、4—氰基—或4—硝基—苯甲酰基,4—甲基苯基乙酰基,4—甲氧苯基乙酰基或3—(对羟基苯基)丙酰基;或通过其 α -羰基键合的脂族氨基酸残基,氨基酸选自丙氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、3—氨基丙酸、2—氨基丁酸和异亮氨酸,或选自甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、甲硫氨酸、赖氨酸和苯丙氨酸,或选自3—氨基丁酸、4—氨基丁酸、3—氨基戊酸、4—氨基戊酸、5—氨基戊酸、3—氨基己酸、4—氨基己酸和5—氨基己酸,上述氨基酸各自可呈D—、L—、或(D, L)—型,较好为L型(没有不对称碳原子的情形例外,如甘氨酸);若存在 α -氨基, α -氨基是未取代的或通过下述基团进行一或二—N—烷基化:低级烷基如甲基、正丙基或正丁基,苯基—低级烷基如苄基,咪唑基—低级烷基如咪唑—4—基甲基,和/或2—、3—或4—吡啶基—低级烷基如2—、3—或4—吡啶基甲基和/或进行N—酰基化,例如通过低级烷氧羰基如叔丁氧羰基,或通过苄氧羰基进行酰基化;例如丙氨酰基,

N-低级烷基丙氨酰基如 *N*-甲基丙氨酰基, 苯基丙氨酰基, 氨基乙酰基(甘氨酸), *N*-低级烷基-氨基乙酰基或 *N,N*-二低级烷基氨基乙酰基如 *N*-甲基氨基乙酰基, *N,N*-二甲基氨基乙酰基或 *N*-甲基-*N*-(正丁基)氨基乙酰基, *N*-低级烷基-*N*-苯基-低级烷基氨基乙酰基如 *N*-甲基-*N*-苄基氨基乙酰基, *N*-低级烷基-*N*-吡啶基-低级烷基氨基乙酰基如 *N*-甲基-*N*[(2-, 3-或 4-)吡啶基甲基]-氨基乙酰基, 例如 *N*-甲基-*N*-(2-或 3-吡啶基甲基)氨基乙酰基, *N*-(咪唑基低级烷基)-*N*-低级烷基氨基乙酰基如 *N*-(咪唑-4-基甲基)-*N*-甲基氨基乙酰基, *N*-苯基-低级烷氧羰基-*N*-低级烷基氨基乙酰基如 *N*-苄氧羰基-*N*-甲基氨基乙酰基, 2-氨基丁酰基, 4-(*N,N*-二甲基氨基)丁酰基, 缬氨酰基, 正缬氨酰基, 亮氨酰基, 异亮氨酰基, 甲硫氨酰基, 赖氨酰基, 谷氨酰基或天冬氨酰基, 其中氨基酸残基(甘氨酸例外)宜呈 *L*-型; 及其药物上可接受的盐。还特别优选式 I 的化合物及其盐, 其中 R_1 是氨基羰基, 一或二-低级烷基氨基羰基如 *N*-甲基-、*N*-乙基-、*N,N*-二甲基-或 *N,N*-二乙基氨基羰基, 较好为一低级烷基氨基羰基, 或苯基-低级烷基氨基羰基, 其中苯基是未取代的或被上述芳基定义中的取代基取代, 例如被低级烷基如甲基取代, 被卤代低级烷基如氯或溴甲基或三氟甲基取代, 被卤素如氟或氯取代, 被羟基取代, 被低级烷氧基如甲氧基取代, 被羰基和/或氰基取代, 较好是被至多三个独立选自所述基团的取代基取代, 特别是被 1

个基团取代,例如在对位上取代,如 N -苄基-、 N -(4-氟苄基)-、 N -(4-氯苄基)-、 N -(4-三氟甲基苄基)-或 N -(4-氟基苄基)-氨基羰基。

特别优选的式 I 化合物是其中 R_1 是辛酰基,癸酰基,十二烷酰基,棕榈酰基,低级烷酰基如乙酰基,丙酰基,丁酰基,甲基丙酰基,正戊酰基,新戊酰基,己酰基或庚酰基;低级烷氧基-低级烷酰基如甲氧乙酰基,3-甲氧丙酰基或 4-丁氧乙酰基,低级烷氧-低级烷氧基-低级烷酰基如 2-(2-甲氧乙氧基)乙氧乙酰基;低级烷氧-低级烷氧-低级烷酰基如 2-(2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基)乙酰基;苯氧基-低级烷酰基如苯氧乙酰基;苯基-低级烷氧基-低级烷酰基如苄氧乙酰基;2-卤代-低级烷酰基如 2-氯乙酰基;氨基-、低级烷基氨基-或二-低级烷基氨基-低级烷氧基-2-低级烷酰基如二甲基氨基-低级烷氧乙酰基;氨基-、低级烷基氨基-或二-低级烷基氨基-低级烷氧-低级烷氧基-2-低级烷酰基如二甲基氨基-(2-低级烷氧乙氧基)乙酰基;2-低级烷氧-2-苯乙酰基如(R)-或(S)-2-甲氧-2-苯乙酰基;呋喃基羰基如呋喃-2-基羰基;吡啶基-低级烷酰基如吡啶基羰基,例如 2-、3-或 4-吡啶基羰基,吡啶基乙酰基如 2-吡啶基乙酰基,或吡啶基丙酰基如 3-(吡啶-2-基)丙酰基;喹啉基羰基如喹啉-2-基羰基;异喹啉基羰基如异喹啉-3-基羰基,吡咯烷基-2-羰基;特别是 L -或 D -脯氨酰基,咪唑基-低级烷酰基如 4-咪唑基羰基,咪唑

基乙酰基如 4-咪唑基乙酰基,或咪唑基丙酰基如 3-(4-咪唑基)丙酰基;吡唑基-低级烷酰基如 1-吡唑基羰基;苯基-低级烷酰基如苯甲酰基,苯乙酰基或 3-苯基丙酰基;4-氯甲基苯甲酰基,4-吗啉代甲基苯甲酰基,4-硫代吗啉代甲基苯甲酰基,氨基乙酰基,*N*-低级烷基氨基乙酰基或 *N,N*-二低级烷基氨基乙酰基如 *N*-甲基氨基乙酰基,*N,N*-二甲基氨基乙酰基或 *N*-甲基-*N*-正丁基氨基乙酰基;*N*-低级烷基-*N*-苯基-低级烷基氨基乙酰基如 *N*-甲基-*N*-苄基氨基乙酰基;*N*-低级烷基-*N*-苄基羰基氨基乙酰基如 *N*-甲基-*N*-苄氧氨基乙酰基;*N*-咪唑基-低级烷基-*N*-低级烷基氨基乙酰基如 *N*-(咪唑-4-基甲基)-*N*-甲基氨基乙酰基;*N*-低级烷基-*N*-吡啶基-低级烷基氨基乙酰基如 *N*-甲基-*N*-[(2-,3-或 4-)吡啶基甲基]-氨基乙酰基,例如 *N*-甲基-*N*-(2-或 3-吡啶基甲基)氨基乙酰基,或 4-(*N,N*-二甲基氨基)丁酰基;及其药物上可接受的盐。

特别优选的式 I 化合物是其中 R_1 是低级烷酰基如乙酰基,丙酰基,丁酰基,新戊酰基,己酰基或庚酰基;呋喃基羰基如呋喃-2-基羰基;吡啶基羰基如 2-,3-或 4-吡啶基羰基;苯基-低级烷酰基如苯甲酰基,苯乙酰基或 3-苯丙酰基;4-吗啉代甲基苯甲酰基,4-硫代吗啉代甲基苯甲酰基,氨基乙酰基,*N*-低级烷基氨基乙酰基,*N,N*-二低级烷基氨基乙酰基如 *N*-甲基氨基乙酰基,*N,N*-二甲氨基乙酰基,*N*-甲基-*N*-正丁基氨基乙酰基;*N*-低级烷基

—N—苯基—低级烷基氨基乙酰基如 N—甲基—N—苄基氨基乙酰基；或 N—低级烷基—N—吡啶基—低级烷基氨基乙酰基如 N—甲基—N—[(2—、3—或 4—)吡啶基甲基]氨基乙酰基，例如 N—甲基—N—(3—吡啶基甲基)氨基乙酰基；及其药物上可接受的盐。

特别优选的式 I 化合物是其中 R_1 是低级烷酰基如乙酰基，低级烷氧基—低级烷酰基如甲氧乙酰基，吡啶基羰基如吡啶—2—基羰基，或呋喃基羰基如呋喃—2—基羰基；及其药物上可接受的盐。

更为特别优选的式 I 化合物是其中 R_1 是低级烷酰基如乙酰基，或呋喃基羰基如呋喃—2—基羰基；及其药物上可接受的盐。

更为特别优选的式 I 化合物还包括其中 R_1 是低级烷氧基—低级烷酰基如甲氧乙酰基，或吡啶基羰基如吡啶—2—基羰基；及其药物上可接受的盐。

最为优选的式 I 化合物是其中 R_1 是低级烷酰基，特别是乙酰基；及其药物上可接受的盐。

特别优选的式 I 化合物是实施例中所所述的化合物及其药物上可接受的盐。

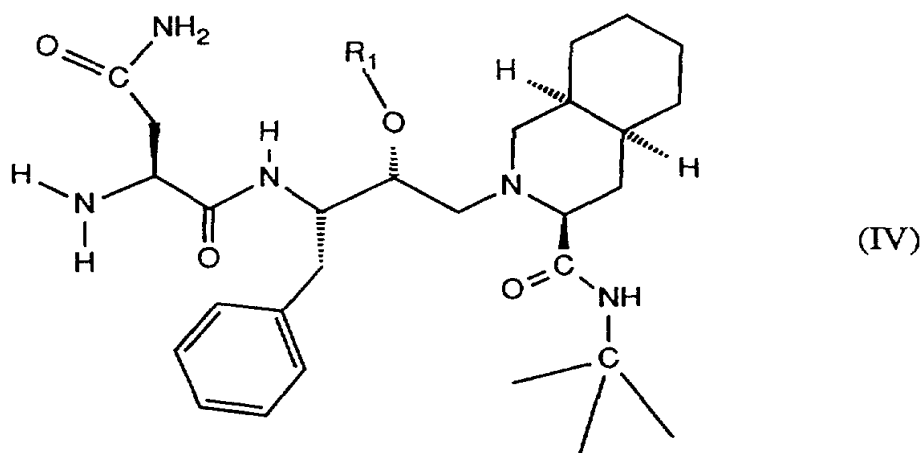
按照已知的方法制得具有至少一个成盐基团的式 I 化合物或这类化合物的盐,例如通过下列反应制备:

a) 将式 II 化合物(如上所定义的)与式 III 的羧酸

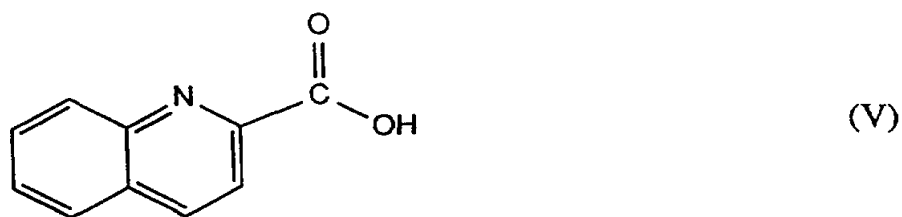


(其中 R_1 如所定义的),或其反应性衍生物进行反应,式 II 和 III 的起始物料中不需参加反应的游离官能团如果需要可以是被保护形式的基团,反应后除去存在的保护基,或

b) 将式 IV 的氨基化合物

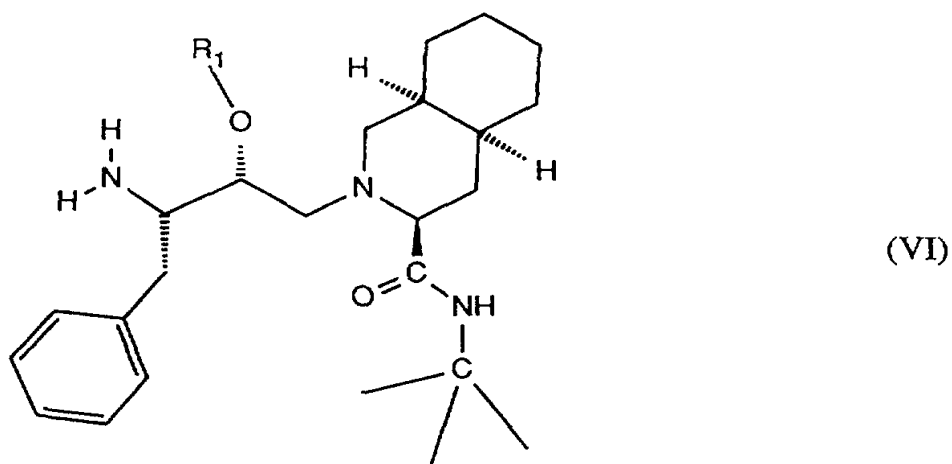


其中 R_1 如所定义的,或其反应性衍生物用式 V 的羧酸

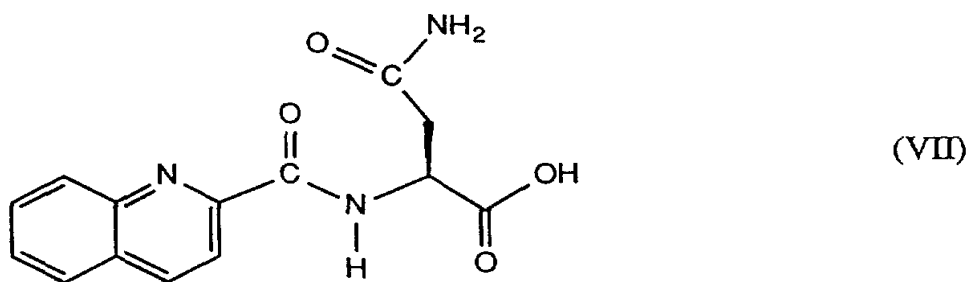


或其反应性酸衍生物进行酰胺化,式 IV 和 V 的起始物料中不需参加反应的游离官能团如果需要可以是被保护形式的基团,反应后除去存在的保护基,或

c)将式 VI 的氨基化合物



其中 R_1 如所定义的,或其反应性衍生物,用式 VII 的羧酸



或其反应性酸衍生物进行酰胺化,在式 VI 和 V II 的起始物料中不需参加反应的游离官能团如果需要可以是被保护形式的基团,反应后除去存在的保护基;

和,如果需要,将按照上述方法可制得的具有至少一个成盐基团的式 I 化合物转化成它的盐和/或将可制得的盐转化成游离的化合物或转化成不同的盐和/或分离可制得的式 I 化合物的任何异构体混合物和/或将 根据本发明的一种式 I 化合物转化成根据本发明的式 I 的不同的化合物。

下面将详细描述上述方法:

方法 a) 酰基化化合物的制备;

酯的制备可以已知的方式进行,例如,使用式 III 的酸,其中 R_1 如所定义的,但不能是氨基羰基和 N-取代的氨基甲酸游离基,或使用其反应性衍生物。适宜的反应性衍生物是,例如,式 III a 的化合物



其中 R_1 如上所定义和 Z_1 特别是反应性活化的羟基。式 III 的游离羧酸可以用,例如,强酸活化的,这些强酸如氢卤酸,硫酸,磺酸或羧酸,或用酸性离子交换剂如,氢氟酸,氢溴酸或氢碘酸,硫酸,未取代或取代的如卤代的链烷羧酸活化,或用式 III 的酸活化,优选的是使用

过量的式Ⅲ的酸,如果需要用水结合剂结合,反应形成的水,经共沸蒸馏除去反应的水或用抽提酯化除去反应的水,或用酸酐活化,尤其是有机酸酐,如羧酸酐,例如,低级链烷羧酸酐(甲酸酐除外),如,乙酸酐,或用适宜的下列类型的活化剂或偶联剂,特别是就地进行活化。 R_1-Z_1 也可以是羧酰基叠氮(例如,可通过相应的酸性酯与相应的酰肼反应并用亚硝酸处理酰基得到);羧卤化物,尤其是酰基氯或酰基溴,例如可用有机酸卤化物,特别是草酰卤,如草酰氯,或特别是用无机酸卤化物,例如磷或硫的酰基卤,如三氯化磷,三溴化磷,五氯化磷,五溴化磷,磷酰氯,磷酰溴,亚硫酰氯或亚硫酰溴或特别是在温和条件下用四—低级烷基— α —卤代烯胺,如四甲基— α —卤代烯胺,特别是1—氯—N,N—2—三甲基—1—丙烯胺进行反应制得,(优选的是在惰性溶剂特别是氯化烃类如二氯甲烷或三氯甲烷,或醚,如乙醚,二恶烷或四氢呋喃中进行反应,优选的温度是 $-78\sim 50^\circ\text{C}$,特别是 $-60\sim 30^\circ\text{C}$,例如从 -10 到室温(参见 Devos 等人 J. C. S. Chem Commun. 1979, 1180~1181, 和 Haveaux. B 等人 Org Synth. 59, 26(1980)),对形成的酰基卤,例如式Ⅲa的酰基氯(其中 Z_1 是氯),也可就地进一步处理,例如通过与式Ⅱ化合物在叔氮碱,如吡啶和/或4—二甲基氨基吡啶(DMAP,优选地以催化剂量加入)存在下,在优选的 $-20\sim 50^\circ\text{C}$,特别是从 0°C ~室温的温度下进行反应;一种活化的酯,其中 Z_1 特别是氟基甲氧基,硝基苯氧基,如4—硝基苯氧基或2,4—二硝基苯氧基,或多卤代苯氧基,如五氟苯氧基;或

一种可得到的对称的或较好地,不对称的酸酐,例如这种酸酐可以通过一种盐,例如碱金属盐,如钠或钾盐,一种式Ⅲ的酸或其共反应剂,较好地一种低级链烷羧酸,如乙酸,与相应的补充的酰基卤反应,特别是当式Ⅲ的羧酸的盐,羧酸卤化物,例如氯化物,如乙酰氯反应时,和当式Ⅲa的羧酸卤化物(其中 Z_1 是卤素,例如氯或溴)与一种低级链烷羧酸的盐,特别是钠或钾的乙酸盐反应时来制得。作为就地活化式Ⅲ羧酸的活化和偶联剂,可以使用的特别是碳化二亚胺,例如 N,N' -二- C_1-C_4 -或 N,N' -二- C_5-C_7 -环烷基-碳化二亚胺,如二异丙基碳化二亚胺或 N,N' -二环己基碳化二亚胺,较有利地,加入一种活性催化剂,如, N -羟基琥珀酰亚胺,或未取代的或取代的,例如卤代-, C_1-C_7 烷基-或 C_1-C_7 烷氧基取代的, N -羟基-苯并三唑或 N -羟基-5-降冰片烯-2,3-二羧酰胺 C_1-C_4 烷基卤代甲酸酯,例如,异丁基氯代甲酸酯,适宜的羰基化合物,例如, N,N -羰基二咪唑,适宜的1,2-噁唑啉化合物,例如2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑啉3-磺酸盐或2-叔丁基-5-甲基-异噁唑啉高氯酸盐,适宜的酰氨基化合物,例如2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉,或适宜的磷酰基氨基氯或叠氮化物,例如二乙基磷酰基氨基氯或二苯基磷酰基叠氮化物,还有三苯基磷二硫化物或1- C_1-C_4 烷基-2-卤代吡啶噻唑啉卤化物,例如1-甲基-2-氯代吡啶噻唑啉碘化物。

Z_1 较好的是卤素,如氯或溴,和酰氧基,例如低级烷酰氧基:如

乙酰氧基。

对于引入碳酸半酯的酰基使其经过它的羰基连接于结合的氧原子上的特殊情况,特别适宜的是式Ⅲa化合物,其中 Z_1 是卤素,如氯,这类化合物可用下列反应制得,例如通过辅助的醇类,例如未取代的或取代的烷基醇,芳基—低级烷基醇或杂环基—低级烷基醇,其中各基团如在定义未取代的或取代的烷氧基羰基,芳基—低级烷氧基羰基或杂环基—低级烷氧基羰基 R_5 时所定义的,与光气或与其含有其它卤原子的类似物(特别是用溴替代氯)反应,较好的是存在有叔氮碱,如吡啶或三乙胺,和在惰性溶剂,例如氯化烃,如二氯甲烷或氯仿,醚,如乙醚,四氢呋喃或二恶烷,或羧酰胺如二甲基甲酰胺中。同样适宜的是式Ⅲa相应的N—羰基含氮化合物(Z_1 =含N杂环,如1—咪唑基),该化合物可由与相应的N,N'—羰基二含氮化合物如N,N'—羰基二咪唑在前面所述的用于光气或具有其它卤原子的类似物的条件下反应而制得。式Ⅱ化合物与相应的式Ⅲa化合物在那些条件下类似地进行化学反应(参见 Staab, H. A. Angew. Chemie 74, 407(1962))。

对于引入氨基羰基 R_1 或N—取代的氨基甲酸游离基如酰基 R_1 的特殊情况,适宜的活化的酸性衍生物特别是式Ⅲa的相应的异氰酸酯



其中Q是保护基,例如三卤乙酰基,如三氯—或三溴—乙酰基,或是

在上面定义氨基羰基 R_1 ，其中氨基带有 1 或 2 个取代基时提取的未取代的或取代的低级烷基或芳基中的一个基团，当 Q 是氨基保护基时，在与式 II 化合物反应之后可以通过除去保护基 Q 而得到相应的式 I 化合物，其中 R_1 是游离的氨基羰基，方法如下所述，特别是通过酸水解将用酰基保护的氨基游离出来，或，当 Q 是所述的取代的或未取代的低级烷基或芳基之一的基团时，可得到在氮原子上具有单取代的氨基羰基的式 I 的相应的化合物。氨基羰基和 N—单取代的氨基羰基都可以用在下面“附加的方法步骤”中所述的烷基化的方法转化成 N—二取代的氨基羰基。

在已知的反应条件下进行反应，于常规温度下，存在有（特别是使用低级烷酰基酸酐活化式 III 的羧酸时）或不存在有惰性溶剂或稀释剂，例如在酰胺中，如羧酰胺，例如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺或 1,3—二甲基—3,4,5,6—四氢—2(1H)—嘧啶酮(DMPU)，或无机酸的酰胺，如六甲基磷酸三酰胺，醚，例如环状醚，如四氢呋喃或二噁烷，或非环醚，如乙醚，或乙二醇二甲醚，卤化烃，如卤代低级烷烃，例如，二氯甲烷或氯仿，酮类，如丙酮，腈类，如乙腈，酸酐，如乙酸酐，酯类如乙酸乙酯，二烷基四价硫化物，如二甲基亚砷，氮杂环，如吡啶，或这些溶剂的混合物，特别是在无水溶剂或溶剂混合物中，有可能选择适于各种情况的特定溶剂进行上述反应，在适当和方便时，可使用所用化合物的盐，特别是所用的羧酸的金属盐，如碱金属或碱土金属盐，例如钠或钾盐，不存在或存在有催化剂，缩合剂或中和剂，

由反应和/或反应剂的性质决定,在大气压力下或在封闭容器中,在常压下或高压下,例如在封闭试管中于反应条件下在反应混合物中产生的压力下,和/或在惰性气氛下,例如在氩气或氮气气氛下。与在实施例中提到的条件类似的反应条件是优选的。此外,酰化剂,例如羧酸卤化物或羧酸酐,其自身也可作为溶剂。使用常规的分析方法有利地监测反应过程,特别是使用薄层色谱法。

除非另外指明,根据本发明的反应较好地是在温和条件下,特别是在 0°C — 60°C 的温度下,例如在室温或在稍微升温至大约 45°C 的温度下,例如大约在室温下进行。如果用式 R_1-Z_1 的化合物(其中 Z_1 是卤素),或用式 II 的化合物的活化的衍生物,如相应的氯化碳酸酯进行反应,则为了制备式 I 化合物(其中 R_1 是氨基羰基或是 N-取代的氨基甲酸的游离基),可在存在有酸结合剂,如不能酰基化的碱,特别是叔氮碱,如 N-甲基吗啉,4-二甲基氨基吡啶,三乙胺或乙基二异丙基胺时有利地进行反应。在与式 III a 的羧酸卤化物(其中 Z_1 是卤素,如氯或溴)反应和应与酸酐,特别是对称的酸酐($\text{Z}_1=\text{O}-\text{R}_1$)反应的两种情况下,特别使用过量的式 III a 的相应的化合物(分别为卤化物和 $\text{R}_1-\text{O}-\text{R}_1$),例如超过 1.05 倍过量。在各种情况下具体提到的反应条件是优选的。

避免起始物料中的官能团发生反应的保护基,特别是羧基,氨基,羟基和/或巯基的保护基,特别包括那些通常被用于肽化合物的合成中,和用于头孢菌素和青霉素以及核酸衍生物和糖的合成中

的保护基(常规的保护基)。保护基可以存在于前体中,可保护上述官能团抵抗所不需要的副反应,如酰化反应,醚化反应,酯化反应,氧化反应,溶剂分解反应,等。在某些情况下保护基还可以导致反应选择地进行,例如主体选择性地进行。保护基的特点是它们很容易除去,即无不需要的副反应发生时,例如可用下面的方法除去保护基:溶剂分解,还原反应,光解,和酶催化反应,例如,也可以在生理条件下除去保护基。只有那些在最终产物中不存在的基团才能被称为保护基。

在一些权威著作中描述了用这类保护基对官能团的保护,保护基本身和去除保护基的化学反应,例如 J. F. W. McOmie“有机化学中的保护基”(Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Press, London and New York 1973, Y. W. Greene“有机合成中的保护基”(Protective Groups in Organic Synthesis), Wiley, New York 1981,“多肽”第3卷(E. Gross and J. Meienhofer 等), Academic Press, London and New York 1981,“Methoden der Organischen Chemie” Houben-Weyl, 第4版,第15卷/I Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H-D. Jakubke 和 H. Jeschkeit,“氨基酸,多肽,蛋白质”(Aminosäuren. Peptide, Proteine), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach and Basel 1982, 以及 Jochem Lehmann,“碳水化合物化学:单糖及其衍生物”(Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。

例如,以酯基的形式可以保护羧基,该酯基能在温和条件下选择性地断裂下来。以酯化形式保护的羧基可以特别地被低级烷基酯化。该烷基优选地是在其 1—位带支链或在其 1—或 2—位被适宜的取代基所取代。

被低级烷基酯化所保护的羧基是,例如,甲氧羰基或乙氧羰基。

被低级烷基(在该低级烷基的 1—位带支链)酯化所保护的羧基是,例如,叔—低级烷氧羰基,例如叔丁氧羰基。

被低级烷基(在该低级烷基的 1—或 2—位被适宜的取代基所取代)酯化所保护的羧基是,例如,具有 1 个或 2 个芳基的芳基甲氧羰基,其中的芳基是未取的或单一,二—或三取代的苯基,例如,被低级烷基,如叔—低级烷基象叔丁基,低级烷氧基,如甲氧基,羟基,卤素,例如氯,和/或硝基取代的苯基,例如苯甲酰氧基羰基,被所述取代基取代的苯甲酰氧基羰基,例如 4—硝基苯甲酰氧基羰基或 4—甲氧基苯甲酰氧基羰基,二苯甲氧基羰基或被所述取代基取代的二苯基甲氧基羰基,例如二(4—甲氧基苯基)甲氧羰基,和被低级烷基酯化的羰基,低级烷基在 1—或 2—位被适当的取代基所取代,这些取代基如 1—低级烷氧基—低级烷氧羰基,例如甲氧基甲氧羰基,1—甲氧基乙氧羰基或 1—乙氧基乙氧羰基、1—低级烷硫基—低级烷氧羰基,例如 1—甲硫基甲氧羰基或 1—乙硫基乙氧羰基,芳酰基甲氧羰基,其中的芳酰基是未取代的或取代,例如被卤代,如溴代的苯甲酰基,例如苯甲酰甲氧羰基,2—卤代—低级烷氧基羰基,例如 2,

2,2-三氯乙氧羰基,2-溴乙氧羰基或2-碘乙氧羰基,以及2-(三取代的甲硅烷基)-低级烷氧羰基,其中的取代基各自独立地为脂族的,芳脂族的,环脂族的或芳香族的烃基,该烃基是未取代的或取代的、例如,被低级烷基,低级烷氧基,芳基,卤素和/或被硝基取代的,例如低级烷基,苯基-低级烷基,环烷基或苯基,其中每个都是如上所述的被取代的或未被取代的基团,例如2-三-低级烷基甲硅烷基-低级烷氧羰基,如2-三低级烷基甲硅烷基乙氧羰基,例如2-三甲基硅烷基乙氧基羰基或2-(二正丁基-甲基-甲硅烷基)-乙氧羰基,或2-三芳基甲硅烷基乙氧羰基,如三苯基甲硅烷基乙氧羰基。

也可以有机的甲硅烷氧羰基的形式保护羧基。有机甲硅烷氧羰基是,例如,三-低级烷基甲硅烷氧羰基,例如三甲基甲硅烷氧羰基。甲硅烷氧羰基中的硅原子也可以是被两个低级烷基,例如甲基取代的,和式I的第二分子的氨基或羧基。可以使用二甲基氯硅烷作甲硅烷基化剂来制备具有这样的保护基的化合物。

也可通过与存在于分子中距羧基适当距离的羟基形成内酯的形式,例如通过在距羧基的 γ -位上的羟基,即以内酯,较好的是 γ -内酯的形式保护羧基。

被保护的羧基较好的是叔低级烷氧羰基,如叔丁氧羰基,苄氧羰基,4-硝基苄氧羰基,9-苄基甲氧羰基或二苯基甲氧羰基。

用氨基保护基保护要被保护的氨基,例如以酰氨基,芳基甲基

氨基,醚化的巯基氨基,2-酰基-低级链烯-1-基氨基的形式或甲硅烷基氧基的形式或叠氮基的形式进行保护。

在酰基氨基中,酰基是例如具有最高不超过 18 个碳原子的有机羧酸,特别是未取代的或取代的如卤代或芳基取代的,低级链烷羧酸或未取代的或取代的,如卤代,低级烷氧基或硝基取代的,苯甲酸,或较好的为碳酸半酯的酰基游离基。这类酰基较好的是低级烷酰基,如甲酰基,乙酰基,丙酰基或新戊酰基,卤代-低级烷酰基,例如 2-卤代乙酰基,如 2-氯-,2-溴-,2-碘-,2,2,2-三氟-或 2,2,2, -三氯-乙酰基,未取代的或取代的,例如卤代-,低级烷氧基-或硝基取代的苯甲酰基,如苯甲酰基,4-氯苯甲酰基,4-甲氧基苯甲酰基或 4-硝基苯甲酰基,低级烷氧羰基,较好的低级烷氧羰基是在其低级烷基的 1-位是支化的或在其 1-或 2-位被适当地取代的,例如叔低级烷氧羰基,如叔丁氧羰基,具有一个,二个或三个芳基甲氧羰基,其中的芳基是未取代的或单一或多取代的,例如,被低级烷基,特别是叔-低级烷基,如叔丁基,低级烷氧基,如甲氧基,羟基,卤素,如氯,和/或被硝基取代的苯基,例如苄氧羰基,4-硝基苄氧羰基,二苯甲氧羰基,9-苄基甲氧羰基或二[4-甲氧基苯基)甲氧羰基,芳酰基甲氧羰基,其中的芳酰基较好的是未取代的或取代的,如被卤素,例如溴,取代的苯甲酰基,例如苯甲酰基甲基氧羰基,2-卤代-低级烷氧羰基,例如,2,2,2-三氯乙氧羰基,2-溴乙氧羰基或 2-碘乙氧羰基,2-(三取代的甲硅烷基)-低级烷氧羰

基,例如 2—三—低级烷基甲硅烷基—低级烷氧羰基,如 2—三甲基甲硅烷基乙氧羰基或 2—1 二正丁基—甲基甲硅烷基)乙氧羰基,或三芳基甲硅烷基—低级烷氧羰基,例如 2—三苯基甲硅烷基乙氧羰基。

在芳基甲基氨基,例如单一、二—或特别是三—芳基甲基氨基中,芳基特别是未取代的或取代的苯基。这样的基团是,例如,苄基—,二苯基甲基—或特别是三苯甲基—氨基。

在醚化的巯基氨基中,巯基特别是取代的硫芳基或芳基硫代—低级烷基型的,其中芳基是,例如,未取代的或取代的,如被低级烷基,如甲基或叔丁基,低级烷氧基,如甲氧基,卤素,如氯取代的和/或被硝基取代的苯基,例如 4—硝基硫苯基。

在可被用作氨基的保护基团的 2—酰基—低级链—1—烯基中,酰基是,例如,低级链烷羧酸的相应的游离基,未取代的或取代的,如被低级烷基,例如甲基或叔丁基,低级烷氧基,如甲氧基,卤素,例如氯取代的和/或被硝基取代的苯甲酸的相应的游离基,或特别是碳酸半酯,如碳酸低级烷基的半酯的相应的游离基。相应的保护基特别是 1—低级烷酰基—低级—链—1—烯—2—基,例如,1—低级烷酰基丙—1—烯—2—基,如 1—乙酰基丙—1—烯—2—基,或低级烷氧基羰基—低级链—1—烯—2—基,例如低级烷氧羰基丙—1—烯—2—基,如 1—乙氧基羰基丙—1—烯—2—基。

甲硅烷基氨基是,例如,三低级烷基甲硅烷基氨基,如三甲基甲

硅烷基氨基或叔丁基—二甲基甲硅烷基氨基。甲硅烷基氨基中的硅原子可以是只被二个低级烷基,如甲基取代的,和被式I的第二分子的氨基或羧基取代的。可以使用相应的氯代硅烷,如二甲基氯硅烷,作为甲硅烷基化剂来制备具有这样的保护基的化合物。

氨基也可以通过将其转化为质子化的形式未加以保护;适宜的相应的阴离子特别是强无机酸,如硫酸,磷酸或氢卤酸的阴离子,例如氯或溴阴离子,或有机磺酸,如对甲苯磺酸的阴离子。

优选的氨基保护基是低级烷氧羰基,苯基—低级烷氧羰基,苄基—低级烷氧羰基,2—低级烷酰基—2 低级链—1—烯—2—基和低级烷氧羰基—低级链—1—烯—2—基,特别是叔丁氧羰基和苄氧羰基。

可以用酰基来保护羟基,例如酰基是未取代的或被卤素,如氯取代的低级烷酰基,例如乙酰基或2,2—二氯乙酰基,或特别是用在保护氨基中所述的碳酸半酯的酰基来保护羟基。优选的羟基保护基是,例如,2,2,2—三氯乙氧羰基,4—硝基苄氧羰基,二苯基甲氧羰基或三苯基甲氧羰基。羟基也可用下列基团加以保护:三—低级烷基甲硅烷基,例如三甲基甲硅烷基。三异丙基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基,易除去的醚化基团,例如,烷基,如叔—低级烷基,例如叔丁基,氧杂—或硫杂—脂族或—环脂族的,特别是2—氧杂—或2—硫杂脂族或—环脂族的烃基,例如1—低级烷氧基—低级烷基或1—低级烷硫基—低级烷基,如甲氧基甲基,1—甲氧基乙基,1—乙氧基乙基,甲硫基甲基,1—甲硫基乙基或1—乙硫基乙基,或具有5

—7 个环原子的 2—氧杂或 2—硫杂—环烷基, 如 2—四氢呋喃基或 2—四氢吡喃基, 或相应的硫杂类似物, 以及 1—苯基—低级烷基, 如苄基, 二苯基甲基或三苯甲基, 其中的苯基可以被例如卤素, 如氯, 低级烷氧基, 如甲氧基, 和/或被硝基取代。

存在于分子中的二个羟基, 特别是相邻的羟基, 或彼此相邻的一个羟基和一个氨基可以用, 例如二价的保护基团来保护, 如亚甲基, 该基团例如可被一个或二个低级烷基或被氧基较好地取代, 如未取代的或取代的亚烷基, 例如低级亚烷基, 如亚异丙基, 环亚烷基, 如环亚己基, 羰基或亚苄基。

在与羧基相邻位置上的羟基可以通过形成内酯, 特别是 γ —内酯来加以保护。

优选的是被三—低级烷基甲硅烷基所保护的或以内酯形式, 特别是被叔丁基二甲基甲硅烷所保护的羟基。

巯基, 例如在半胱氨酸中的巯基, 特别是可以通过用未取代的或取代的烷基进行 S—烷基化, 或通过甲硅基化, 或通过形成硫缩醛, 通过 S—酰基化或形成不对称的二硫化物基团来加以保护。优选的巯基保护基是, 例如, 在苯基上取代的或未取代的苄基, 例如被甲氧基或硝基取代, 如 4—甲氧基苄基, 未取代的或在苯基上取代的二苯基甲基, 例如被甲氧基取代, 如二(4—甲氧基苯基)甲苯, 三苯基甲基, 吡啶基二苯基甲基, 三甲基甲硅烷基, 苄巯基甲基, 四氢吡喃基, 酰氨基甲基, 如乙酰氨基甲基, 异丁酰基乙酰基甲基或 2—氯乙

酰氨基甲基,苯甲酰基,苄氧羰基或烷基—,特别是低级烷基—氨基羰基,如乙基氨基羰基,还有低级烷硫基,如S—乙基硫基或S—叔丁硫基,或S—磺基。

用已知的方法,例如通过溶剂分解,特别是水解,醇解或酸解,或通过还原反应,特别是氢解或用其它的还原剂,以及通过光解,按照需要分步或同时,如有可能也可用酶催化的方法来进行不是所需的式I最终的产物组成部分的保护基,例如羧基—,氨基—,羟基—,和/或硫基—保护基的脱除。在上面关于保护基的部分中所提到的权威著作中描述了保护基的脱除。

例如,被保护的羧基,例如叔—低级烷氧羰基、在2—位被三取代的甲硅烷基或在1—位被低级烷氧基或低级烷硫基取代的低级烷氧羰基,或未取代的或取代的二苯基甲氧羰基可以通过用适当的酸,如甲酸,盐酸或三氟乙酯进行处理被转化成游离的羧基,处理时可适当地加入亲核化合物,如苯酚或茴香醚。用下面的方法将可以未取代的或取代的苄氧羰基解离下来,例如,用氢解的方法,即在金属氢化催化剂,如钨催化剂存在下用氢气进行处理。此外,适当取代的苄氧羰基,如4—硝基苄氧羰基可以通过还原被转化成游离的羧基,例如用碱金属的连二亚硫酸盐,如连二亚硫酸钠进行处理,或用还原性金属,例如锌,或还原性金属盐,如 Cr^{+} 盐如二氯化铬进行处理。通过与金属一起存在有能够产生新生态氢的氢产生剂,如酸,特别是适宜的羧酸,和未取代的或取代的,例如羟基取代的,低级链

烷羧酸,例如,乙酸,甲酸,乙醇酸,二苯基乙醇酸,乳酸,扁桃酸,4-氯扁桃酸或酒石酸,或在醇或硫醇存在下,较好的是加入水。如上所述,当用还原性金属或还原性金属盐处理时,2-卤代低级烷氧羰基(适当时,在将2-溴代-低级烷氧羰基转化成相应的2-碘代-低级烷氧羰基之后)或芳酰基甲氧羰基也可被转化成游离的羧基。芳酰基甲氧羰基也可以通过用亲核试剂,较好的是成盐试剂、如苯硫酚钠或碘化钠进行处理被解离下来。2-(三取代的甲硅烷基)-低级烷氧羰基,如2-三低级烷基甲硅烷基-低级烷氧羰基、可以通过用能产生氟阴离子的氢氟酸的盐,如碱金属氟化物、如氟化钠或氟化钾,可适当地在大环系醚(“皇冠醚”)存在下进行处理,或用有机季碱的氟化物,如四-低级烷基铵氟化物或三-低级烷基-低级烷基铵氟化物、例如四乙基铵氟化物或四丁基铵氟化物、在存在有非质子传递的、极性溶剂,如二甲基亚砷或二甲基乙酰胺时进行处理转化成游离的羧基,以有机甲硅烷氧羰基形式保护起来的羧基,如三低级烷基甲硅氧羰基,例如三甲基甲硅烷氧羰基,可以用习惯的方式通过如上所述的溶剂分解例如用水,醇或酸或进一步用氟化物处理被解离下来。酯化的羧基也可以经酶催化解离下来,例如用酯酶或合适的肽酶,如酯化的精氨酸或赖氨酸,如赖氨酸甲酯,使用胰蛋白酶。以内酯形式,如 γ -内酯保护起来的羧基,可以通过在存在有含氢氧化物基的碱,如碱土金属氢氧化物或碱金属氢氧化物,例如NaOH, KOH, LiOH,特别是LiOH时进行水解而解离下来,与此同时

相应被保护的羟基也被解离下来。

根据保护基的性质以已知的各种方法将被保护的氨基游离出来。较好的是通过溶剂分解或还原反应。低级烷氧羰基氨基,如叔丁氧羰基氨基可以在酸,例如无机酸,如氢卤酸,如氢氯酸或氢溴酸,特别是氢溴酸,或硫酸或磷酸,优选的是氢氯酸存在下,在极性溶剂中,如在水或羧酸,例如乙酸,或醚、特别是环醚,如二噁烷中被解离下来。2-卤代低级烷氧羰基氨基(适当时,在将2-溴-低级烷氧羰基氨基转化成2-碘代烷氧羰基氨基之后)。芳酰基甲氧羰基氨基或4-硝基苄氧羰基氨基可以通过,例如,用适宜的还原剂,如锌在适宜的羧酸,如乙酸水溶液存在下进行处理而解离下来。芳酰基甲氧羰基也可用亲核试剂,较好的是成盐试剂,如苯硫酚钠处理而解离下来,4-硝基苄氧羰基氨基也可以通过用碱金属连二亚硫酸盐,例如连二亚硫酸钠,处理而解离下来。未取代的或取代的二苯基甲氧羰基氨基,叔-低级烷氧羰基氨基或2-(三取代的甲硅烷基)-低级烷氧羰基氨基,如2-三-低级烷基甲硅烷基-低级烷氧羰基氨基可以通过用适宜的酸,例如甲酸或三氟乙酸进行处理进行分解离;未取代的或取代的苄氧羰基氨基可以通过,例如,氢解的方法,即在存在有适宜的氢化催化剂,如钨催化剂时,用氢处理进行解离,较好的是在极性溶剂中进行,如三-低级烷基-低级烷酰基酰胺,例如一二甲基甲酰胺,醚,如环醚,例如二噁烷,或醇,如甲醇、乙醇或丙醇,甲醇是特别优选的;未取代的或取代的三芳基甲氧或甲酰氨基可以

通过,例如用酸,如无机酸,例如盐酸,或有机酸,例如甲酸,乙酸或三氟乙酸,适当时在有水存在下进行处理进行解离;以甲硅烷基氨基的形式保护的氨基可以用,例如水解或醇解的方法进行解离。被2-卤代乙酰基保护的氨基,例如2-氯乙酰基保护的氨基,可以通过在有碱存在下用硫脲进行处理,或用硫醇盐,如硫脲的碱金属的硫醇盐进行处理,然后进行溶剂分解,如将产生的取代产物进行醇解或水解被解离下来。被2-(三取代的甲硅烷基)-低级烷氧羰基保护的氨基,如;被2-三-低级烷基甲硅烷基-低级烷氧羰基保护的氨基,也可通过用能产生氟阴离子的氢氟酸的盐进行处理而转化成游离的氨基,如上所述与解离相应保护的羧基一起进行。同样,直接结合于杂原子,如氮原子上的甲硅烷基,如三甲基硅烷基,可使用氟负离子除去。

用还原反应将以叠氮基形式保护的氨基转化成游离的氨基,例如,在氢化催化剂,如氧化铂,钯或阮内镍存在下用氢气进行催化氢化作用,使用巯基化合物,如二硫代苏糖醇或巯基乙醇进行还原,或在酸,如乙酸存在下用锌处理。较好的是在惰性溶剂,如卤代烃,例如二氯甲烷中,或在水中或在水与有机溶剂的混合物中,如在水与醇或二噁烷的混合物中,在大约20—25℃,或在冷却或加热下进行催化氢化。

被适宜的酰基,被三-低级烷基甲硅烷基或被未取代的或取代的1-苯基-低级烷基所保护的羟基或巯基可用与相应保护的氨基

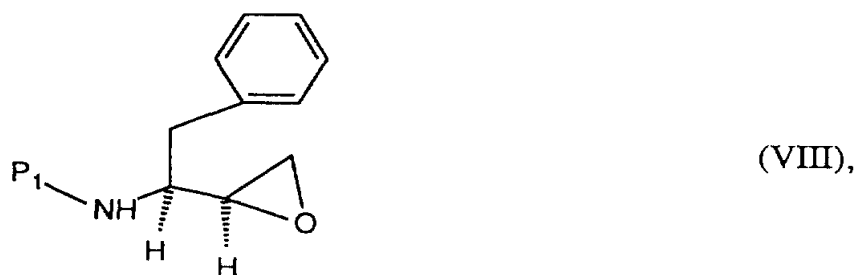
类似的方法来解离。例如通过碱性水解使被 2,2-二氯乙酰基保护的羟基或巯基解离出来,通过酸解,例如用无机酸或强羧酸,例如三氟乙酸进行处理使被叔-低级烷基或被 2-氧杂或 2-硫杂脂族的或 2-氧杂或 2-硫杂环脂族的烃基保护的羟基或巯基解离出来,在 pH2—6.7,使用 Hg^{++} 盐或用锌/乙酸或通过电解还原的方法使被吡啶基二苯基甲基保护的巯基解离出来;通过在 pH2—6 下与 Hg^{++} 盐反应使被乙酰氨基甲基和异丁酰氨基甲基保护的巯基解离出来;使用 1-吡啶子基硫代羧酰胺可以使被 2-氯乙酰氨基甲基保护的巯基解离出来;S-乙巯基, S-叔丁巯基和 S-磺基可以用苯硫酚,巯基乙酸,苯硫酸钠或 1,4-二硫苏糖醇进行硫解而解离出来。通过酸性溶剂解特别是在有无机酸或强有机酸存在下可以使被二价保护基一起保护的两个羟基或相邻的氨基和羟基解离出来,较好的二价保护基是例如,被低级烷基单一或二取代的亚甲基,如低级亚烷基,例如,异亚丙基,环亚烷基,例如,环亚己基,或苄亚基。通过酸解可以同样地除去三-低级烷基甲硅烷基,例如,用无机酸,较好的是氢氟酸,或强羧酸。用上述的还原剂,例如,还原性金属,如锌,还原性金属盐,如 Cr^{++} 盐,或用含硫化合物,例如,连二亚硫酸钠或较好的是硫化钠和二硫化碳。可以除去 2-卤代-低级烷氧羰基。酯化的羟基,例如,低级烷酰氧基,如乙酰氧基,也可以用酯酶解离出来、酰化的氨基,例如可用适宜的肽酶解离出来。

解离被保护的官能团的温度较好的是 $-80\sim 100^{\circ}\text{C}$, 特别是一

20~50℃,例如 10~35℃,如在室温左右。

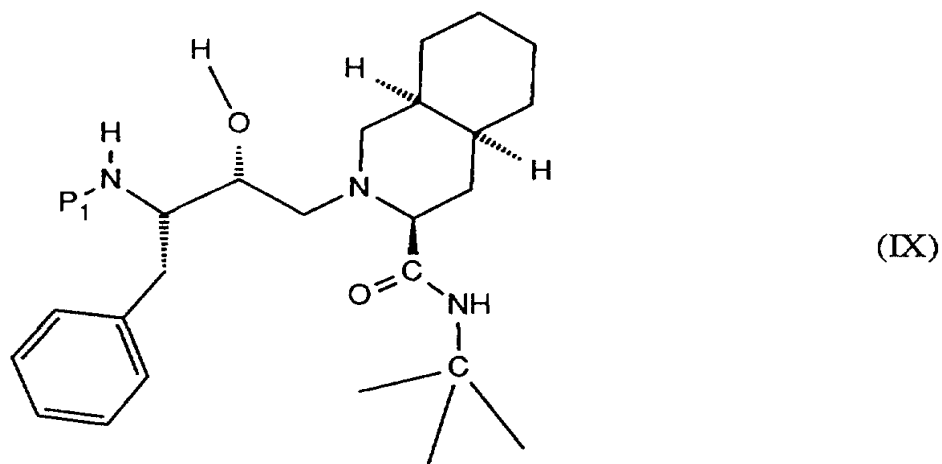
当存在有几个被保护的官能团时,如果需要,保护基可以是这样选择的,即通过酸解,例如,用三氟乙酸处理,或用氢气和氢化催化剂,如载于碳上的钯催化剂处理。可以同时除去多于一个的这样的保护基。相反地,也可这样选择保护基,即它们不能同时全部被除去,而是以所需的次序被除去,由此得到相应的中间体。

式 II 的起始化合物可以由 2-[3-(S)-氨基-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-十氢-(4as,8as)-异喹啉-3(S)-羧酰胺(该化合物可按类似于 EP0432695 实施例 33 的方法进行制备,该化合物也可如下制得,例如,通过将式 V III 化合物



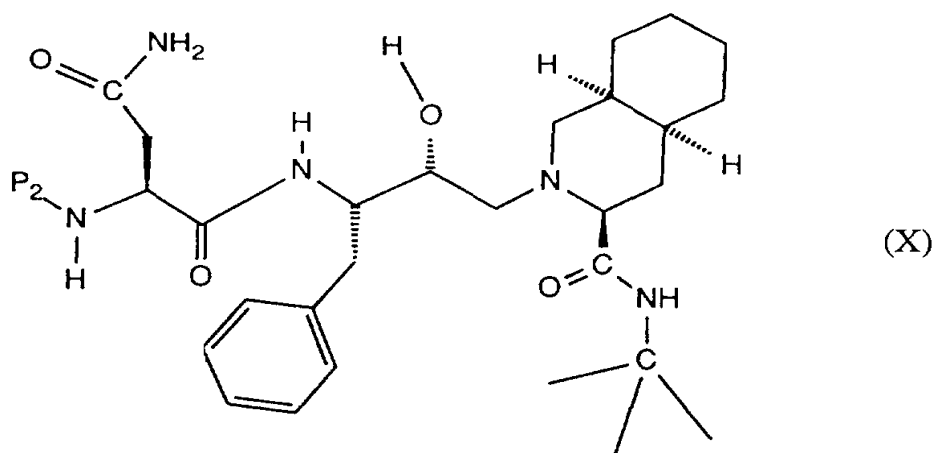
其中 P₁ 是氨基保护基,如在上面方法 a)中所定义的,特别是按照 Evans 等人,有机化学杂志(J. Org. Chem.)50,4615—4625(1985)可以制备的叔丁氧羰基或苄氧羰基,与 N-叔丁基十氢-(4as,8as)-异

喹啉 3(S)-羧酰胺(按 EP0432694 制得), 在极性溶剂, 例如醇, 如甲醇或乙醇中, 在升高的温度下, 例如 40—90℃, 如回流温度下进行反应, 得到式 IX 的化合物。



其中 P_1 是如上所定义的, 随后除去氨基保护基 P_1 , 例如当 P_1 是叔丁氧羰基时, 用酸, 如无机酸, 例如氢卤酸, 如盐酸, 或在存在有强有机酸, 如甲酸时, 在有机溶剂, 例如醚, 如环醚, 如二恶烷中, 将其除去, 或当是液体有机酸, 如甲酸时, 不需溶剂即可将其除去; 当 P_1 是苄氧羰基时, 在存在有催化剂, 例如贵金属催化剂, 如结合在载体上, 如炭, 硅胶或三氧化二铝上的催化剂, 较好的是活性炭上的钯, 于常压或升高的压力下, 优选的是大约在常压下, 在极性溶剂中, 例如在醇, 如甲醇或乙醇中, 于 0—50℃, 较好的是大约在室温下进行氢化将其

除去；产生的化合物[N-叔丁基-十氢-2-[[2-(R)-羟基-4-苯基-3(S)-氨基]丁基](4as,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺]，或它的盐，例如上述酸之一的盐，可用N-被氨基保护基P₂所保护的天冬酰胺，例如α(N-苄氧羰基)-L-天冬酰胺，或用它的反应性酸衍生物，特别是对一硝基苯基酯，如在方法b)中酰胺化中所述的，优选的是存在有叔氮碱，如三乙胺，或N-乙基二异丙基胺，特别是在酰胺，例如二甲基甲酰胺中，在0-50℃的温度下，较好的是大约在室温下进行酰胺化，得到式X的化合物



其中P₂是氨基保护基，如在方法a)中所定义的，特别是苄氧羰基；随后通过除去保护基将式X的化合物转化成相应的游离氨基化合物，当P₂是苄氧羰基时，例如，通过在有催化剂，如贵金属催化剂，例

如结合在如炭,硅胶或三氧化二铝等载体上,较好的是活性炭上的钨存在下,于常压或升高的压力下,较好的是在常压下,在极性溶剂中,例如在醇,如甲醇或乙醇中,在 0—50℃,较好的是大约室温下进行氢化,除去苄氧基羰基,然后在与方法 b)中所述类似的反应条件下使氨基化合物与喹啉—2—羧酸反应进行酰胺化,得到式 II 的化合物。

另一种方法是,式 II 的化合物也可以按照在 EP0432695(1991 年 6 月 19 日公开)中所述的制备方法制得。

式 III 的起始化合物是商业上可得到的或是已知的。或者它们可以按照已知的方法来制备。

可通过实施例述及的是被杂环基甲基取代的芳基—低级烷酰基的形成,其中杂环基是经过环上的氮原子结合的,较好的是使被卤甲基,如氯—,或溴—甲基取代的芳基—低级烷酰基,如氯甲基苯甲酰基或溴甲基苯甲酰基,与相应的杂环氮碱,如哌啶,哌嗪,1—低级烷基哌嗪,1—低级烷酰基哌嗪或特别是吗啉或硫代吗啉进行反应,利用卤原子的亲核取代来进行。

式 III 的氨基酸衍生物(其中 α -氨基被选自苯基—低级烷基和杂环基—低级烷基的基团烷基化),可以用下述方法制得,例如,通过用苯基—低级烷基酮或醛,如苯甲醛,或杂环基—低级烷基酮或醛,例如杂环基醛,如呋喃醛,例如呋喃—2—醛,或吡啶醛,如吡啶—3—醛,或咪唑基醛,如咪唑—4—基醛(如果必要 N 是被保护的,

例如被三苯甲基保护的,如在上述式 III 化合物或式 I 的被保护的最终产物中所述可除去三苯甲基将具有伯或仲- α 氨基的氨基酸(如有必要将不需参加反应的其它基团加以保护)还原性胺化,例如,通过催化氢化,如在有重金属催化剂和阮内镍存在下,于常压或 1—100 巴的压力下,较好地是 100 巴左右,进行催化氢化,或用如氰基硼氢化钠的配位硼氢化物进行还原。

式 III b 的异氰酸酯可以从相应的胺前体通过将氨基转化成异氰酸根合来制备,例如,在加热下,例如在回流条件下与光气进行反应,或通过以液态形式或溶解于溶剂中的形式向在适宜的溶剂(甲苯,二甲苯,石油醚,氯代苯, α -氯代萘、等)中的过量光气中于冷却下(如 -50°C — 0°C) 滴加伯胺,仲胺或叔胺,作为中间体形成氨基甲酰氯和盐酸胺的混合物,然后将该混合物在升高的温度下(例如 50°C —回流温度)进一步光气化直至达到全部溶解 HCl 被除去。

方法 b) 酰胺化(缩合形成酰胺键)

在式 IV 和/或 V 的起始物料中,如果必需可用保护基将不需参加反应的官能团保护起来,保护基及其引入如在上面方法 a) 中所述。

式 V 的羧酸可以是具有游离羧基形式的,也可以是其反应性衍生物形式的,例如是从游离羧基化合物中衍生的活化酯的形式,反应性酸酐形式,或反应性环状酰胺形式的。也可以就地形成反应性衍生物。

具有羧基的式 V 化合物的活化酯特别是酯化基团的连接碳原子是不饱和的酯,例如乙烯基酯型的酯,如乙烯基酯(例如,用乙酸乙烯酯经相应酯的酯基转移作用可得到的;活化乙烯酯方法),氨基甲酰基酯(例如,用异噁唑酮试剂处理相应的酸可得到的;1,2-噁唑酮或 Woodward 法),或 1-低级烷氧基乙烯基酯(例如,用低级烷氧基乙炔处理相应的酸可得到的;乙氧基乙炔法),或脒基型的酯,如 N, N'-二取代的脒基酯(例如,用适宜的 N, N'-二取代的碳化二亚胺,如 N, N'-二环己基碳化二亚胺处理相应的酸可得到的;碳化二亚胺法),或 N, N'-二取代的脒基酯(例如,用 N, N'-二取代的氨基氰处理相应的酸可得到;氨基氰法),适宜的芳基酯,特别是被吸电子取代基取代的苯基酯(例如,用适当取代的苯酚,如 4-硝基苯酚, 4-甲基磺酰基苯酚, 2, 4, 5-三氯苯酚, 2, 3, 4, 5, 6-五氯苯酚或 4-苯基重氮基苯酚,在有缩合剂,如 N, N'-二环己基碳化二亚胺存在下处理相应的酸可得到的;活化芳基酯法),氰基甲基酯(例如,用氯代乙腈在碱存在下处理相应的酸可得到的;氰基甲基酯法),硫代酯,特别是未取代的或取代的,如硝基取代的,苯基硫代酯(例如,用未取代的或取代的,如硝基取代的,硫代苯酚处理相应的酸,尤其是用酸酐或碳化二亚胺法的活化硫醇酯法),或特别是氨基或酰氨基酯(例如,用 N-羟基氨基或 N-羟基酰氨基化合物,如 N-羟基琥珀酰亚胺, N-羟基哌啶, N-羟基苯邻二甲酰亚胺, N-羟基-5-降冰片烯-2, 3-二羧酸亚胺, 1-羟基-苯并三唑或 3-羟基-3, 4-

二氢—1,2,3—苯并三嗪—4—酮处理相应的酸,如用酸酐或碳化二亚胺法可得到的;活化N—羟基酯法)。也可使用内酯,例如 γ —内酯。

酸的酸酐可以是那种酸的对称的或较好地混合的酸酐,例如无机酸的酸酐,如酰基卤,特别是酰基氯(例如,用亚硫酸氯,五氯化磷或草酰氯处理相应的酸可得到的;酰基氯法),叠氮化物(例如,从相应酸的酯经过相应的酰肼用亚硝酸处理它们可得到的;叠氮化物法),碳酸半酯的酸酐,例如碳酸低级烷基半酯(例如用氯甲酸低级烷基酯或用1—低级烷氧羰基—2—低级烷氧基—1,2—二氢喹啉处理相应的酸可得到的;混合的O—烷基碳酸酸酐法),或二卤代,特别是二氯化的,磷酸的酸酐(例如用磷酰氯处理相应的酸可得到的;磷酰氯法),其它磷酸衍生物的酸酐(例如用苯基—N—苯基磷酰氨基氯化物可得到的或在有磺酸酐和/或外消旋—还原添加剂,如N—羟基苯并三唑存在下,或在有氰基磷酸二乙酯存在下通过烷基磷酰胺的反应可得到的,)或亚磷酸衍生物的酸酐,或有机酸的酸酐,如有机羧酸的混合酸酐(例如用未取代的或取代的低级链烷羧酸卤化物或苯基—低级链烷羧酸卤化物,例如苯基乙酰氯,三甲基乙酰氯,或三氟乙酰氯处理相应的酸可得到的;混合羧酸酐法)或有机磺酸的酸酐(例如用适宜的有机磺酰卤,如低级链烷磺酰氯,或芳磺酰氯例如甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯处理相应酸的盐,如碱金属盐可得到的;混合的磺酸酸酐法)和对称的酸酐(例如,在有碳化二亚胺或1—二

乙基氨基丙炔存在下缩合相应的酸可得到的：对称酸酐法）。

适宜的环状酰胺特别是具有芳香性的五元二氮杂环的酰胺，如咪唑类的酰胺，例如咪唑（例如用 N,N'—羰基二咪唑处理相应的酸可得到的；咪唑法），或吡唑，例如，3,5—二甲基吡唑（例如，经过酰基胍用乙酰丙酮处理可得到的；吡唑法）。

如上所述用作酰化剂的羧酸衍生物也能就地形成。例如，可通过将式 IV 的起始物料和用作酰化剂的式 V 的酸的混合物，在适宜的 N,N'—二取代的碳化二亚胺，如 N,N'—环己基碳化二亚胺存在下进行反应就地形成 N,N'—二取代的脒基酯，反应是在存在有适宜的碱，如三乙胺下进行的。此外，在存在有待酰化的式 IV 的起始物料下，通过在有 N,N'—二取代的碳化二亚胺，如 N,N'—二环己基碳化二亚胺，和 N—羟基胺或 N—羟基酰胺，如 N—羟基琥珀酰亚胺存在下，适宜的是有合适的碱，如 4—二甲基氨基吡啶存在下，将相应的酸和氨基起始物料的混合物进行反应可以制得用作酰化剂的酸的氨基或酰氨基酯。此外，通过与 N,N,N',N'—四烷基脒阳离子化合物，如 O—苯并三唑—1—基—N,N,N',N'—四甲基脒阳离子六氟磷酸盐反应可以实现就地活化。最后，通过将烷基磷酸酰胺，如六甲基磷酸三酰胺，在有磺酸酐，如 4—甲苯磺酸酐存在下与盐，如四氟硼酸盐，例如四氟硼酸钠，或与另一种六甲基磷酸三酰胺衍生物，如苯并三唑—1—基氧基—三(二甲基氨基)—六氟化磷反应，较好地是存在有外消旋—还原添加剂，如 N—羟基苯并三唑，就地制备式 V 的

羧酸的磷酸酐。

参与反应的式 IV 化合物的氨基较好地带有至少一个反应性氢原子，特别是在与羧基反应时是活性形式的；但是式 IV 化合物本身是反应性衍生物形式的，即带有反应活性形式的氨基，其通过例如与亚磷酸酯，如二乙基氯代亚磷酸酯，1,2-亚苯基氯代亚磷酸酯，乙基二氯代亚磷酸酯，亚乙基氯代亚磷酸酯或四乙基焦亚磷酸酯反应制得。具有一个氨基的这类化合物的衍生物是，例如，也是氨基甲酸卤化物，参与反应的氨基被卤代羰基，如氯代羰基所取代。

可用已知的方式进行缩合形成酰胺键,例如,用下列权威著作中所述的方法:“Houben—Weyl, Methoden der Organischen Chemie”,第四版,第15卷/II(1974),第IX卷(1955),第E11卷(1985),Georg Thieme Verlag, Stuttgart“多肽”(E. Gross 和 J. Meienhofer, 等),第1和第2卷,Academic Press(学术出版社),London and New York,1979/1980,或 M. Bodansky,“多肽合成的原理”,Springer—Verlag, Berlin 1984。

较好的是在有一种常规的缩合剂存在下进行游离羧酸与相应胺的缩合。通常的缩合剂是,例如,碳化二亚胺,如二乙基—,二丙基—,N—乙基—N'—(3—二甲基氨基丙基)—碳化二亚胺或特别是二环己基碳化二亚胺,也可以是适宜的羰基化合物,例如羰基咪唑,1,2—噁唑酮化合物,如2—乙基—5—苯基—1,2—噁唑酮 3'—磺酸盐和2—叔丁基—5—甲基异噁唑酮高氯酸盐,或适宜的酰氨基化合物,例如2—乙氧基—1—乙氧羰基—1,2—二氢喹啉,N,N,N',N'—四烷基脲阳离子化合物,如O—苯并三唑—1—基—N,N,N',N'—四甲基脲阳离子的六氟磷酸盐,也可以是活化的磷酸衍生物,例如二苯基磷酰基叠氮化物,二乙基磷酰基氰化物,苯基—N 苯基偶磷酰氨基氯化物,二(2—氧代—3—噁唑烷基)次磷酰氯或1—苯并三唑基氧基—三〔二甲基氨基〕—磷酮六氟磷酸盐。

如果需要,可以加入一种有机碱,例如具有庞大取代基的三—

低级烷基胺,例如,乙基二异丙基胺,和/或一种杂环的碱,例如吡啶,4—二甲基氨基吡啶或优选的是N—甲基吗啉。

活化的酯,反应性酸酐或反应性环状酰胺与相应的胺的缩合通常在有机碱,例如简单的三—低级烷基胺,如三乙胺或三丁胺,或上述之一的有机碱存在下进行。如果需要,可以额外使用缩合剂,例如在游离羧酸中所述的。

酸酐与胺的缩合可以在,例如,无机碳酸盐,如铵或碱金属的碳酸盐或碳酸氢盐,例如钠或钾的碳酸盐或碳酸氢盐(通常与硫酸盐一起)存在下实施,磺酰卤,如磺酰氯的反应可以在氢氧化物,例如碱金属氢氧化物,如氢氧化钠或氢氧化钾的存在下实施。

羧酸的卤化物,例如从式V的酸中衍生的氯代碳酸衍生物,可以与相应的胺较好地是在一种有机胺,例如上述三—低级烷基胺或杂环碱存在下,适当时,在硫酸氢盐存在下进行缩合。

缩合反应较好的是在惰性,非质子传递,优选的是无水的,溶剂或溶剂混合物中,例如在羧酸酰胺,如甲酰胺或二甲基甲酰胺,卤代烃,如二氯甲烷,四氯化碳或氯代苯,酮,例如丙酮,环醚,如四氢呋喃,酯,如乙酸乙酯,或腈,如乙腈,或它们的混合物中,适宜的是在降低的或升高的温度下,例如在大约 -40°C ~大约 $+100^{\circ}\text{C}$ 的温度范围下,较好的是在大约 -10°C ~大约 $+50^{\circ}\text{C}$,和无惰性气体或在惰性气体环境下,如在氮气或氩气气氛下进行。

也可以使用含水的溶剂,如醇,例如乙醇,或芳香烃溶剂或溶剂

的混合物,如苯或甲苯。当碱金属氢氧化物作为碱存在时,也可适当地加入丙酮。

也可以按照已知的固相合成技术进行缩合,这种技术由 R. Merrifield 提出并在,如 Angew. Chem. 97 801—812(1985),Naturwissenschaften, 71, 252—258(1984)或在 R. A. Houghten, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82 5131—5135(1985)中有所描述。

在形成的具有被保护的官能团的式 I 化合物中的被保护基所保护的官能团可以适当地按照方法 a)中所述的一种或几种方法来解离。

用 N 被氨基保护基 P_2 所保护的 L—天冬酰胺,例如 α —(N—苄氧羰基)—L—天冬酰胺,或用其反应性酸性衍生物,特别是对硝基苯基酯进行酰胺化,较好的是在叔氮碱,如三乙胺或 N—乙基二异丙基胺存在下,如上所述,特别是在酰胺,例如二甲基甲酰胺中,于 0—50℃ 的温度下,优选的是在室温下,得到 N 被 P_2 保护的式 IV 化合物,该化合物在从式 IX 的化合物中除去保护基中所述的条件下除去保护基 P_2 转化成式 IV 化合物,从而较好地由式 VI 化合物制得式 IV 的起始化合物,其中式 VI 化合物可以按方法 C)所述进行制备。

方法 c) 酰胺化(缩合形成酰胺键)

在式 VI 和/或 VII 的起始物料中,不需参加反应的官能团如有必要可以用保护基保护起来。保护基及其引入方法如在上面方法 a)中所述。

游离的羧酸和它们的反应性衍生物以及用于酰胺化(缩合)的方法全部都与在方法 b) 中所描述的类似,不同的是用式 VI 的氨基化合物代替式 IV 的化合物并用式 V II 的羧酸代替式 V 的羧酸。

在产生的具有被保护的官能团的式 I 化合物中被保护基保护的官能团可以适当地按照方法 a) 中所提到的一种或几种方法来进行解离。

值得注意的是该反应有可能被 P_1 基团的酰基迁移至式 VI 化合物中的游离氨基上所阻碍。因此该方法最好限于那些能使反应得以进行而没有令人烦恼的酰基迁移的起始物料和反应条件。

式 VI 的起始化合物可以用下述方法较好地制备:使如上定义的式 IX 化合物与式 III 的羧酸(也同样如上定义),或与它们的反应性衍生物,在与方法 a) 中所述的反应条件相类似的反应条件下进行反应,得到式 VI 化合物的 P_1 -被保护的衍生物,从该衍生物中,较好地如在从式 IX 化合物中除去保护基时所描述的,除去保护基,例如叔丁氧羰基或苄氧羰基,得到式 VI 的化合物。

式 V II 的起始化合物可如下制得,例如,在上述酰胺化条件下,较好地是在上面在除去保护基 P_2 之后从式 X 化合物制备式 II 的化合物中所述的反应条件下,用喹啉-2-羧酸酰胺化 L-天冬酰胺的羧基被保护的衍生物(例如,用在方法 a)中所述一个用于保护羧基的保护基进行保护),除去羧基保护基,得到式 V II 的化合物。

方法 c) 较好地是不被用来制备式 I 的化合物;较好地是用方法

a)和 b)中的一个来替代。

用于上述方法之一的所有其它起始化合物是商业上可得到的或已知的,或可以按照已知的方法来制备。

上述所有反应可以在已知的条件下进行,较好地是在上述条件下,在通常温度下,存在或不存在惰性溶剂或稀释剂,例如,在酰胺中,如羧酸酰胺,如二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺或 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-(1H)-嘧啶酮(DMPU),或无机酸的酰胺,如六甲基磷酸三酰胺,醚,例如环醚,如四氢呋喃或二恶烷,或非环醚,如二乙醚或乙二醇二甲基醚,卤代烃,如卤代-低级烷烃,例如二氯甲烷或氯仿,酮,如丙酮,腈,如乙腈,酸酐,如乙酸酐,酯,如乙酸乙酯,二烷烃四价硫化物,如二甲基亚砷,含氮杂环,如吡啶,或那些溶剂的混合物,特别是在无水溶剂或溶剂的混合物中,有可能为上述反应选择适于各种情况的特定溶剂,可适当和便利地使用所用的化合物的盐,特别是所用的羧酸的金属盐,如碱金属或碱土金属盐,例如钠或钾盐,不存在或存在催化剂,缩合剂或中和剂和,根据反应和/或反应物的性质,在大气压下或在封闭容器中,在常压下或在升高的压力下,例如,在封闭试管中的反应条件下反应混合物所产生的压力下,和/或在惰性气氛下,例如,在氩气或氮气气氛下。优选的反应条件是在实施例中所提到的条件相类似的。此外,酰化剂,如羧酸卤化物或羧酸酐,本身也可以作为溶剂。较有利的是用通常的分析方法,特别是使用薄层色谱法来监测反应的过程。

附加的方法步骤

在可选择的附加的方法步骤中,在起始化合物中不需参加反应的官能团如果需要可以是被保护形式的,例如可被上面方法 a) 中所提到的一个或几个保护基所保护。可以按照方法 a) 中提到的方法除去保护基。

可用已知的方法制得式 I 的化合物的盐。例如具有酸性基团的式 I 化合物的盐可如下形成,例如,用金属化合物,如适当的有机羧酸的碱金属盐,例如 2-乙基己酸钠盐,用无机碱金属或碱土金属化合物处理,如相应的氢氧化物,碳酸盐或碳酸氢盐,例如氢氧化钠或氢氧化钾,碳酸钠或碳酸钾或硫酸氢钠或碳酸氢钾,用相应的钙化合物或用氨或适当的有机胺进行处理,较好的是使用化学计算量的或少许过量的成盐剂。以通常的方法制得优选的式 I 化合物的酸加成盐,例如,用酸,如有机酸或无机酸,或用适当的离子交换剂进行处理。具有酸性和碱性成盐基团,例如,游离的羧基和游离的氨基的式 I 化合物的内盐,例如,可通过用弱碱中和盐,如酸加成盐至等电点,或用离子交换剂进行处理而形成。

以通常的方法可以将盐转化成游离的化合物;例如用适当的酸或酸性离子交换剂处理可以将金属盐和铵盐转化;用适当的碱性试剂或碱性离子交换剂处理可以将酸加成盐转化。

通过如上所述的将盐转化成游离的化合物,然后,如上所述,将游离化合物转化成不同的盐,或通过将盐直接转化成不同的盐,例

如,用色谱法,如用凝胶渗透色谱法将一种盐转化成另一种盐,或从含有过量的 形成新盐所需的带有相反电荷的离子的溶液中将式 I 化合物的盐转化成不同的盐。

立体异构体的混合物,即非对映异构体和/或对映体的混合物,如外消旋混合物,可以已知的方式用适当的分离方法被拆分成相应的异构体。例如非对映异构体的混合物用分级结晶,色谱,溶剂分配等方法,可被拆分成各自的非对映异构体。外消旋物,在例如通过与光学活性化合物,如光学活性的酸或碱反应而将光学对映体转化成非对映异构体之后,在涂覆有光学活性化合物的柱填充材料上进行色谱分离,或用酶催化的方法,例如通过两种对映体中之一的选择性反应进行分离。这步拆分可以在起始物料之一的阶段进行,也可对式 I 化合物自身进行。

在式 I 的可得到的化合物中氨基或羧酰胺基可以被取代,以游离形式或以反应活性形式存在的羧基可被酯化或酰胺化,或酯化的或酰胺化的羧基可以转化成游离羧基。

羧酰胺基或伯或仲氨基的取代,例如在式 I 化合物(其中被反应的氨基中的氮原子是与氢结合的)中形成二—低级烷基氨基甲酰基或单一或二—羟基—低级烷基氨基甲酰基,可以用例如烷基化的方法来实现。

适于烷基化式 I 化合物中的羧酰胺基的试剂是例如重氮化合物,如重氮甲烷。重氮甲烷在惰性溶剂中可以被分解,形成的游离亚

甲基可与式 I 化合物中的羰酰胺基反应。重氮甲烷的分解较好地是用催化法,例如在细碎的贵金属,如铜,或贵金属盐,如氯化亚铜或硫酸铜存在下进行的。

烷基化试剂在 Germar offenlegungsschrift 2331133 中也有所述,例如,烷基卤,磺酸酯,Meerwein 盐或 1—取代的—3—芳基三氮烯类化合物,这些化合物在其中所述的反应条件下能与具有羰酰胺基的式 I 化合物进行反应。

其它烷基化试剂可从相应的用于引入取代的或未取代的低级烷基的未取代的或取代的低级烷基化合物中选择,(如上所述关于 N—取代的氨基甲酸的 R_1 基),这些低级烷基化合物带有附加的取代基 X,其中 X 是离去基团。离去基团特别是从被强无机酸或有机酸酯化的羟基中选出的离核性离去基团,被酯化的羟基如被无机酸,例如氢卤酸,如氢氟酸,氢溴酸或氢碘酸,或被强有机磺酸,如未取代的或取代的,例如卤代的,如氟代的低级链烷磺酸,或芳磺酸,如未取代或被低级烷基,如甲基,被卤素,如溴;和/或被硝基取代的苯磺酸,例如甲磺酸,三甲磺酸或对—甲苯磺酸酯化的羟基,和被叠氮酸酯化的羟基。

例如,一个具有取代基 X(其中 X 是具有高极化性电子壳,的离去基团如溴或碘的化合物可在极性非质子传递溶剂,如丙酮,乙腈,硝基甲烷,二甲基亚砷或二甲基甲酰胺中进行反应。如果需要可以在降低的或升高的温度下,例如在大约从 -40° ~ 大约 100°C 的温度

范围,较好地从大约 -10° ~大约 50°C ,和如果需要在惰性气氛下,如在氮气或氩气气氛下进行取代反应。

对于式 I 的化合物中的羧基的酯化或酰胺化反应,例如对于氨基酸,如谷氨酸或天冬氨酸的游离羧基的酰胺化来说可用氨,低级烷基胺或二—低级烷基胺来进行,如果需要可以使用游离酸或将游离酸转化成一种上述反应性衍生物并与醇,氨或伯胺或仲胺反应,或,为了达到酯化的目的,游离酸或反应性盐,如铯盐,可与醇的反应性衍生物进行反应。例如羧酸的铯盐可与相应于醇的卤化物或磺酸酯进行反应。羧基的酯化作用也可用其它通常的烷基化试剂如重氮甲烷,烷基卤,磺酸酯,Meerwein 盐或 1—取代的—3—芳基三氮烯等来进行。

为了将酯化的或酰胺化的羧基转化成游离的羧基,可以使用上述用于除去羧基保护基的方法之一,或,如果需要,在通常的反应条件下进行碱性水解,如在 Organikum,第 17 版,VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1988 中所提到的。

在式 I 的化合物中游离的氨基可以被酰化,如为了引入所述的 R 基中除了氢以外的基团。按照上述方法 a) 中所述的方法或所述的引入保护基的方法之一,或例如,按照在 Organikum 第 17 版,VEB Deutscher Verlag der wissenschaften, Berlin (East) 1988 中所述的一种方法进行酰化。

在式 I 的化合物(其中 R_1 是具有伯或仲 α -氨基的氨基酰基)

中, α -氨基可以被从低级烷基, 苯基-低级烷基和杂环基-低级烷基中选择出的取代基烷基化, 例如通过用低级烷基醛或酮, 苯基-低级烷基醛或酮或杂环基-低级烷基醛或酮, 例如甲醛, 杂环基醛, 例如呋喃醛, 如呋喃-2-醛, 吡啶醛, 如吡啶-3-醛, 或咪唑基醛, 如咪唑-4-基醛(如果必需 N 或被保护, 如用三苯甲基保护三苯甲基可如上所述从被保护的式 I 化合物中除去)将氨基酸残基的氨基(如果必需, 将不需参加反应的其它基团加以保护)进行还原性胺化, 例如通过催化氢化, 如在适宜的重金属催化剂, 如阮内镍存在下, 在常压下或在 1-100 巴的压力下, 较好地在大约 100 巴下进行催化氢化, 或用配位硼氢化物, 如氰基硼氢化钠进行还原。

在式 I 的化合物(其中 R_1 是 2-卤代-低级烷酰基, 如氯代乙酰基)中, 如有必要, 特别是当卤原子是氯或溴时, 可通过 Finkelstein 反应在极性非质子传递溶剂中, 特别是酮, 如丙酮中用碘化钠将卤原子转化成含有 2-碘-低级烷酰基, 特别是 2-碘乙酰基的式 I 的相应的化合物。然后含有 2-卤代-低级烷酰, 特别是 2-碘乙酰基的式 I 化合物可通过与氨基-, 低级烷基氨基-或二低级烷基氨基-低级链烷醇或氨基-, 低级烷基氨基-或二低级烷基氨基-低级烷氧基-低有链烷醇, 较好的是在碱, 如碳酸盐或碳酸氢盐, 例如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐, 如碳酸钠或硫酸钾或碳酸氢钠或碳酸氢钾存在下, 在上述溶剂中, 或(特别是在 2-氯或 2-溴低级烷酰基情况下)相应(如有必要将 N 保护起来)的氨基-, 低级烷基氨基-或二

低级烷基氨基—低级烷醇或氨基—,低级烷基氨基—或二低级烷基氨基—低级烷氧基—低级烷醇的碱金属醇化物(可以从相应的醇和碱金属,如钠或钾,在适宜的不含卤素的非质子传递溶剂中制得)反应而转化成式 I 的化合物,其中 R_1 是氨基—,低级烷基,氨基—或二低级烷基氨基—低级烷氧基—2—低级烷酰基,如二甲基氨基—低级氧基乙酰基,或氨基,低级烷基氨基—或二低级烷基氨基—低级烷氧基—低级烷氧基—2—低级烷酰基,如二甲基氨基—(2—低级烷氧基乙氧基)乙酰基。

在一个可得到的式 I 化合物(其中的取代基如所定义的并且至少存在一个游离的羧基且剩余的官能团是以被保护的形式存在的)中,游离的羟基可以被酰化或醚化。

酰化可以用酰化试剂按照在方法 a)至 e)中所述的一种方法或按照保护基团中所述的一种方法,或按照在 Organikum, 第 17 版, VEB. Deutscher Verlag der Wissenschaftler, Berlin (East) 1988 中所提到的一种方法来进行。

醚化可以使用上述烷基化试剂和在同样的反应条件下,例如用重氮甲烷,烷基卤磺酸酯,Meerwein 盐,1—取代的 3—芳基三氮烯等来进行。

上述反应可以在已知的反应条件下,不存在或通常存在有溶剂或稀释剂,较好的是那些对所用试剂呈惰性,为此作为溶剂的溶剂和稀释剂,不存在或存在有催化剂,缩合剂或中和剂,根据反应和/或反

应物的性质在降低的,正常的或升高的温度下,例如大约 -80°C ~大约 200°C 的温度范围,较好地大约 -20°C ~大约 150°C ,例如从室温到回流温度,在最高至 220°C 熔化的情况下,于大气压力下或在封闭的容器中,如果需要在加压下,例如在封闭试管中于反应条件下反应混合物所产生的压力下,和/或在惰性气氛下,例如在氩气或氮气气氛下来进行。在各种情况下具体叙述的反应条件是优选的。

溶剂和稀释剂是,例如,水,醇,例如低级烷基氢氧化物,如甲醇、乙醇或丙醇,二醇,如乙二醇,三醇,如甘油,或芳基醇,如苯酚,酰胺,例如羧酸酰胺,如二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺或1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-(1H)-嘧啶酮(PMPU),或无机酸酰胺,如六甲基磷酸三酰胺,醚,例如环醚,如四氢呋喃,或二恶烷,或非环醚,如乙醚或乙二醇二甲醚,卤代烃,如卤代低级烷烃,例如二氯甲烷或氯仿,酮,如丙酮,腈,如乙腈,酸酐,如乙酸酐,酯,如乙酸乙酯,二烷烃四价硫有机物,如二甲基亚砷,氮杂环。如吡啶,烃类化合物,例如低级烷烃,如庚烷,或芳香化合物,如苯或甲苯,或这些溶剂的混合物,有可能选择出适合于上述各个反应的特定的溶剂。

鉴于以游离形式和盐的形式存在的式I化合物和它们的前体之间的密切关系,上下文中涉及的任何化合物和中间体应被认为分别包括相应的盐和游离化合物,条件是这些化合物含有一个或多个成盐基团。起始化合物和中间体如果必要也可以被保护的形式存在,可以在适当的时间将保护基除去。保护基和它们的脱除方法特别

是如上所定义的。

化合物，包括它们的盐，也可以水合物的形式得到，或它们的结晶可以包括，例如，用于结晶的溶剂。

本发明也涉及那些形式的方法，其中在任何阶段可作为中间体得到的化合物被用作起始物料并实施剩余的步骤，或在任何阶段中断该方法，或在反应条件下形成起始物料或使用其反应性衍生物或其盐，或其中根据本发明的方法可得到的化合物在工艺条件下产生并就地进一步加工处理。所用的起始物料较好的是那些能生成上述优选化合物的物料。

药物组合物：

本发明也涉及含有式 I 化合物(作为活性成分)的药物组合物。

本发明的药物上可接受的化合物可被用于，例如，含有有效量的活性成分与显著量的无机或有机，固体或液体，药物上可接受的载体一起与该载体混合的药物组合物的制备中。

根据本发明的药物组合物是适于以肠内给药，如经鼻、口、直肠给药或口服，或胃肠外给药，如肌肉或静脉内给药的方式给温血动物(人和动物)用药的组合物，该组合物只含有或与显著量的药物上可接受的载体一起含有有效剂量的药物活性成分。活性成分的剂量取决于温血动物的种类，体重，年龄和各自的状况，各自的药物动力学数据、所需治疗的疾病和给药方法。

本发明也涉及药物组合物和治疗由逆转录病毒引起的疾病，例

如爱滋病,特别是由 HIV-1 或 HIV-2 引起的疾病的方法,这种治疗方法包括特别是给温血动物,例如人服用抗逆转录病毒有效量的根据本发明的式 I 化合物,这种动物由于患有一种上述疾病,特别是爱滋病而需要这种治疗。对于温血动物,例如大约 70 公斤体重的人,给药剂量是每人每天 大约 3mg~大约 10g,较好的是大约 10mg~大约 4g,例如大约 25mg-2.0g,较好的是分成 1-5 次服用,特别是 1-3 次,单次剂量可以是,例如,同样大小的剂量。通常,儿童的服用剂量是成人剂量的一半。

药物组合物含有大约 1%~大约 95%,较好的是大约 20%~大约 90%的活性成分。根据本发明的药物组合物可以是,例如,单位剂量形式的,如为安瓿剂,管瓶,栓剂,糖衣丸,片剂或胶囊形式的。

可用已知的方法制备本发明的药物组合物,例如用常规的溶解,冷冻干燥,混合,粒化和成型的方法制备。

较好的是使用活性成分的溶液,也可使用悬浮液或分散液,特别是等渗的水溶液,分散液或悬浮液,有可能 例如在只含有或与载体,如甘露糖醇一起含有活性成分的冻干组合物的情况下,在使用之前制备这样的溶液,分散液或悬浮液。药物组合物可以被灭菌和/或可含有赋形剂,例如,防腐剂,稳定剂,润湿剂和/或乳化剂,增溶剂,用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂,并且可用已知的方法,例如,用常规的溶解或冷冻干燥法来制备。所说的溶液,分散液或悬浮液可以含有增粘性物质,如羧甲基纤维素钠,羧甲基纤维素,葡聚糖,聚乙烯基

吡咯烷酮或明胶。

油中的悬浮液含有作为油性组分的通常用于注射目的植物油、合成油或半合成油。这些油特别是液态脂肪酸酯,这些酯含有作为酸组分的具有 8—22,特别是 12—22 个碳原子的长链脂肪酸。例如,月桂酸,十三烷酸,十四烷酸,十五烷酸,棕榈酸,十七烷酸,硬脂酸,廿烷酸,二十二烷酸或相应的不饱和酸,例如,油酸,反油酸,芥酸,巴西烯酸或亚油酸,如果需要加入抗氧化剂,如维生素 E,β—胡萝卜素或 3,5—二叔丁基—4—羟基甲苯。这些脂肪酸酯的醇组分最多具有 6 个碳原子并且是单一或多羟基的,例如,单一,二,三羟基醇,例如,甲醇,乙醇,丙醇,丁醇或戊醇或它们的异构体,但特别是乙二醇和丙三醇。因此提出下列脂肪酸酯的实例。乙基油酸酯,异丙基十四烷酸酯,异丙基棕榈酸酯。“Labrafil M2375”(聚氧乙烯甘油三油酸酯, Gattefosse Paris),“Miglyol 812”(带来 8—12 个碳原子的链长的饱和脂肪酸的三甘油酯 Huls AG, Germany),但是特别是植物油,如棉子油,杏仁油,橄榄油,蓖麻油,芝麻油,大豆油,更好的是花生油。

以通常的方法在无菌的条件下制备注射组合物;同样也适用于将组合物引入它甌或管瓶并密封容器。

适于口服的药物组合物可以如下制得:将活性成分与固体载体相结合,如果需要,粒化形成的混合物,如果需要或必须,在加入适当的赋形剂后,将混合物加工成片剂,糖衣丸芯,或胶囊,或者制备分散液,较好的是用磷脂制备,将其引入到管瓶中。也可以将活性成分

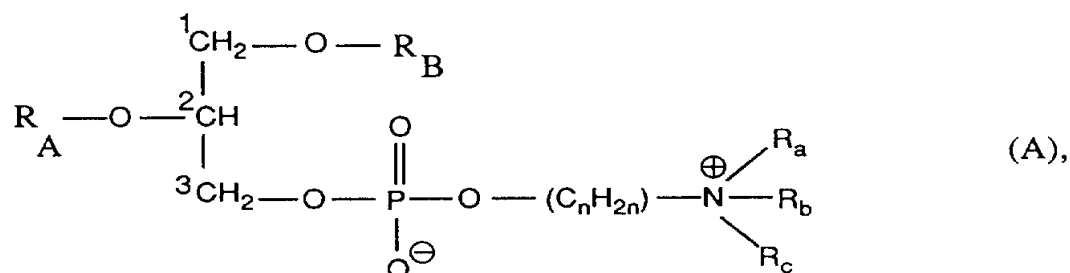
混入到塑料载体中,使活性成分以准确的量扩散或释放。

适宜的载体特别是填料,如糖,例如乳糖,蔗糖,甘露醇或山梨醇,纤维素制剂和/或磷酸钙,例如磷酸三钙或磷酸氢钙,和粘合剂,如用例如,玉米,小麦,水稻或土豆淀粉制得的淀粉,明胶,黄耆胶,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮,和/或,如果需要,用粉碎机粉碎上述淀粉,还有羧甲基淀粉,交联的聚乙烯吡咯烷酮,琼脂,藻酸或它的盐,如藻酸钠。赋形剂特别是流动调节剂和润滑剂,例如,硅酸,滑石,硬脂酸或它的盐,如硬脂酸钙镁或,和/或聚乙二醇。糖衣丸芯可包有适宜的,选择性肠溶衣,尤其可使用浓缩的含有阿拉伯树胶,滑石,聚乙烯吡咯烷酮,聚乙二醇和/或二氧化钛的糖溶液,或在适宜的有机溶剂中的包衣溶液,或为制备肠溶衣。适宜的纤维素制剂的溶液,如邻苯二甲酸乙基纤维素或邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素。胶囊是由明胶制成的干填充胶囊和由明胶和如甘油或山梨糖醇的增塑剂制成的软封胶囊。干填充胶囊可以含有颗粒状的活性成分,例如,含有填料、如乳糖,粘合剂,如淀粉,和/或滑移剂,如滑石或硬脂酸镁,如果需要也可含有稳定剂。在软胶囊活性成分较好地溶解或悬浮于适宜的油状赋形剂,如脂肪油、石蜡油或液态聚乙二醇中,同样也可以加入稳定剂和/或抗菌剂。可向片剂或糖衣丸包衣或胶囊套中加入染料或颜料,例如,为进行鉴定或表示活性成分的不同剂量。

特别优选的药物组合物是活性成分的磷脂稳定化分散液,较好

地用于口服,该分散液含有

a)下式的一种或几种磷脂



其中 R_A 是 $\text{C}_{10}-20$ 酰基, R_B 是氢或 R_A 是 $\text{C}_{10}-20$ 酰基, R_a , R_b 和 R_c 是氢或 C_{1-4} 烷基, n 是 2—4 的整数,如果需要

b)另一种或几种磷脂

c)活性成分和

d)一种药物上可接受的载液和如果需要,其它赋形剂和/或防腐剂。

那些分散液的制备方法如下:组分 a)和 c)或 a), b)和 c)的溶液或悬浮液,但较好的是 a)和 b)以重量比为 20 : 1~1 : 5,特别是 5 : 1~1 : 1 的溶液或悬浮液通过下述操作转化成分散液:用水稀释,然后用以下方法除去有机溶剂,例如通过离心,凝胶过滤,起滤或特别是透析,例如弦向透析、较好的是对水进行透析,随后,较好地在赋形剂或防腐剂加入后和如果必需,通过加入药学上可接受的缓冲剂,如磷酸盐或有机酸(纯的或溶于水的),如乙酸或柠檬酸,建立可接

受的 pH 值,较好的是 pH3—pH6,例如 pH4—5,将得到的分散液浓缩(除非分散液已经具有所需的活性成分浓度),较好的是浓缩至 2—30mg/ml,特别是 10—20mg/ml 的活性成分浓度,按照上述的除去有机溶剂的方法,特别是用超滤法,例如使用可以实现弦向透析和超滤的装置较好地进行浓缩。

可按照那种方法制得的磷脂稳定化分散液在室温下可稳定至少数小时,就组分比例而言是能再现的,是毒理学上可接受的,因此,特别适合于人类口服。

在分散液中得到的颗粒尺寸是可变的较好的是大约 1.0×10^{-8} —大约 1.0×10^{-5} m,特别是大约 10^{-7} —大约 2×10^{-6} m。

式 I 的磷脂的命名和碳原子的位次编排是按照 IUPAC—IUB 委员会推荐的关于“生物化学命名法(Biochemical Nomenclature (CBN)) (Sn—nomemclatnre, stereospecific numbering),在“欧洲生物化学杂志”(the Eur. J. of Biochem)79,11—21(1977))”类脂类命名法”中给出。

在式 A 的磷脂中,具有 C_{10-20} 酰基定义的 R_A 和 R_B 较好的是具有偶数碳原子的直链 C_{10-20} 烷酰基和具有一个双键和偶数碳原子的直链 C_{10-20} 链烯酰基。

具有偶数碳原子的直链 C_{10-20} 烷酰基 R_A 和 R_B 是,例如正十二烷酰基,正一十四烷酰基,正一十六烷酰基和正一十八烷酰基。

具有一个双键和偶数碳原子的直链 C_{10-20} 烯酰基 R_A 和 R_B 是,

例如,6—顺—,6—反—,9—顺—,或9—反十二烯酰基,一十四烯酰基,一十六烯酰基,一十八烯酰基,或一二十烯酰基,特别是9—顺—十八烯酰基(油酰)。

在式A的磷脂中, n 是2—4的整数、较好的是2。式 $-(C_nH_{2n})-$ 的基团是未支化或支化的亚烷基,例如,1,1—亚乙基,1,1—,1,2—或1,3—亚丙基或1,2—,1,3—或1,4—亚丁基。1,2—亚乙基($n=2$)是优选的。

式A的磷脂是,例如,天然存在的脑磷脂,其中 R_a, R_b 和 R_c 是氢,或天然存在的卵磷脂,其中 R_a, R_b 和 R_c 是甲基,例如,来自大豆,牛脑,牛肝或鸡蛋具有不同或相同的酰基 R_A 和 R_B 的脑磷脂或卵磷脂或它们的混合物。

具有不同的或相同的酰基 R_A 和 R_B 的合成的、基本上纯的式A的磷脂是优选的。

术语“合成的”式A的磷脂是指就 R_A 和 R_B 而言具有相同组成的磷脂。这样的合成的磷脂较好的是下面定义的卵磷脂和脑磷脂,其酰基 R_A 和 R_B 具有所限定的结构,是从纯度高于大约95%的所定义的脂肪酸中衍生出来的。 R_A 和 R_B 可以是相同的或不同的并且可以是不饱和的或饱和的。 R_A 优选的是饱和的,例如,正一十六烷酰基, R_B 优选的是不饱和的。例如,9—顺十八烯酰基(二油酰)。

术语“天然存在的”式A的磷脂是指就 R_A 和 R_B 而言不具有相同组成的磷脂。这样的天然磷脂同样是卵磷脂和脑磷脂,其酰基 R_A

和 R 是结构上不确定的和是从天然存在的脂肪酸混合物中衍生出来的。

术语“基本上纯的”磷脂是指纯度超过 70%(重量)的式 A 的磷脂,纯度可用适宜的测定方法,例如用纸色谱法来测定。

特别优选的是合成的基本上纯的式 A 的磷脂,其中 R_A 是具有偶数碳原子的直链 C_{10-20} 烷酰基, R_B 是具有一个双键和偶数碳原子的直链 C_{10-20} 烯酰基, R_a, R_b 和 R_c 是甲基, n 是 2。

在特别优选的式 A 的磷脂中, R_A 是正十二烷酰基,正十四烷酰基,正十六烷酰基或正十八烷酰基, R_B 是 9-顺-十二烯酰基, 9-顺-十四烯酰基, 9-顺-十六烯酰基, 9-顺-十八烯酰基或 9-顺-二十烯酰基。 R_a, R_b 和 R_c 是甲基, n 是 2。

更加优选的式 A 的磷脂是合成的 1-正十六烷酰基-2-(9-顺-十八烯酰基)-3-sn-磷脂酰胆碱,其纯度超过 95%。

优选的天然的,基本上纯的式 A 的磷脂特别是来自大豆或鸡蛋的卵磷脂(L- α -磷脂酰胆碱)。

括号中的术语也是通常在式 A 的磷脂中用作酰基的: 9-顺-十二烯酰(月桂油酰), 9-顺-十四烯酰(肉豆蔻油酰), 9-顺-十六烯酰(棕榈油酰), 6-顺-十八烯酰(岩芹酰), 6-反-十八烯酰(反岩芹酰), 9-顺-十八烯酰(油酰), 9-反-十八烯酰(反油酰), 11-顺-十八烯酰(11-十八碳烯酰), 9-顺-二十烯酰(9-顺-二十碳烯酰), 正十二烷酰(月桂酰), 正十四烷酰(肉豆蔻酰), 正十六

烷酰(棕榈酰),正十八烷酰(硬脂酰),正二十酰(花生酰)。

其它的磷脂较好的是带有上述酰基的磷脂酸(3-sn-磷脂酸)的酯,如磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺。

有节制地可溶的活性成分也可以水溶性,如上定义的药物上可接受的盐的形式存在。

载液 d) 含有组分 a), b) 和 c) 或 a) 和 c) 作为脂质体,在这种形式下,经几天至几周无固体或固体聚集体,如微胞,重新形成,含有所述成分的液体可被服用,较好的是口服,如有必要过滤后服用。

载液 d) 可以含有药物上可接受的,无毒的赋形剂,例如适于产生等渗状态的水溶性赋形剂,例如,离子添加剂,如氯化钠,或非离子添加剂(结构形成者),如山梨醇,甘露醇或葡萄糖,或用于脂质体分散液的水溶性稳定剂,如乳糖,果糖或蔗糖。

除了水溶性赋形剂之外,载液也可含有乳化剂,湿润剂或表面活性剂,它们可用于液体药物组合物中,特别是乳化剂,如油酸,脂肪酸多羟基醇酯型的非离子表面活性剂,如脱水山梨醇单月桂酸酯,单油酸酯,单硬脂酸酯或单棕榈酸酯,脱水山梨醇三硬脂酸酯或三油酸酯,脂肪酸多羟基醇酯的聚氧乙烯加合物,如聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯,单油酸酯,单硬脂酸酯,单棕榈酸酯,三硬脂酸酯或三油酸酯,聚乙二醇脂肪酸酯,如聚氧乙基硬脂酸酯,聚乙二醇—400—硬脂酸酯,聚乙二醇—2000—硬脂酸酯,特别是 Pluronic 型(Wyandite Chem. Corp)或 Synperonic 型(ICI)的环氧乙烷/环氧丙烷嵌段聚合物。

优选的防腐剂是，例如，抗氧化剂，如抗坏血酸，或杀微生物剂，如山梨酸或苯甲酸。

下述实施例用以说明本发明,并不以任何方式限制本发明的范围。

温度以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)表示,没有标明温度时,反应在室温下进行。 R_f 值表示试验物质的展开与洗脱前沿的展开之比,在下述溶剂体系中通过薄层色谱(TLC)在薄层硅胶板上测定:

- | | | |
|---|-------------|-------------|
| A | 乙酸乙酯 | |
| B | 二氯甲烷/乙醇/三乙胺 | 90 : 10 : 2 |
| C | 二氯甲烷/THF | 1 : 1 |

缩写“ $R_f(A)$ ”例如表示 R_f 值是用溶剂体系 A 测定的。

溶剂与洗脱剂的比例都是用体积份数表示的。

HPLC 梯度:

I 20% $\rightarrow$ 100% a) 于 b) 35 分钟

II 20% $\rightarrow$ 100% a) 于 b) 20 分钟

洗脱剂 a): 乙腈+0.05% TFA; 洗脱剂 b): 水+0.05% TFA。

柱(250 $\times$ 4.6mm), 填充“反相”材料 C_{18} -Nucleosil[®](5 μm 平均粒径, 由十八烷基硅烷共价衍生的硅胶, Macherey & Nagel, Duren, FRG 产品)。25nm UV—吸收检测。滞留时间(t_{Ret})以分钟表示。流速 1ml/分

钟。

其它简略形式和缩写有以下含义：

abs:无水(表示溶剂为无水的)

atm:大气压(压力的单位)—1atm 等于 1.013 巴

Boc:叔丁氧羰基

BOP:苯并三唑—1—基氧基—三(二甲氧基)—六氟磷酸盐
盐水:饱和氯化钠溶液

DIPE :二异丙醚

DMAP: 4—二甲基氨基吡啶

DMF: 二甲基甲酰胺

h: 小时

HoBt: 1—羟基苯并三唑

HPLC: 高效液相色谱

HV: 高真空

min: 分钟

MS: 质谱

NMM: N—甲基吗啉

RT : 室温

TFA: 三氟乙酸

THF : 四氢呋喃

TLC : 薄层色谱

Z: 苄氧羰基

质谱数据是通过常规 MS 法测得,或是根据“快速原子轰击”(FAB-MS)法所得。前者的质谱数据指非质子化分子离子(M)⁺或指质子化分子离子(M+H)⁺。

质子核磁共振谱(¹H-NMR)的值以四甲基硅烷为内标以 ppm (百万分之一份)表示。s=单峰,d=双峰,t=三峰,q=四峰,m=多重峰,dd=双重峰。

实施例 1

N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-乙酰氧-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基](4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺

氮气氛围下于室温,将 2 粒 DMAP 结晶和 17μl(0.18mmol) 乙酸酐加到 81mg(0.12mmol)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺的 2ml 无水 THF 和 50μl(0.36mmol)三乙胺溶液中。18 小时后,将反应混合物倾于冰上,用三份乙酸乙酯萃取,有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液,水和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,蒸发浓缩。粗产物在 DIPE 中消化,得到标题化合物: TLC R_f(A)=0.44; t_{Ret}=18.9 分钟;

FAB-MS (M+H)⁺=713; ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 1.34 (s, (H₃C)₃C), 1.2-2.0 (m, ca. 13 H), 2.08 (s, H₃CCO), 2.2-2.44 (m, 2 H), 2.6-2.8 (m, 5 H), 2.95-3.13 (m, 2 H), 4.43 (m, HC), 5.30 (m, HC), 6.89 (m, 1H), 7.04 (t, J=7 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=7 Hz, 2 H), 7.70 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 8.02 (d, J=7 Hz, 1 H), 8.17 (m, 2 H), 8.47 (d, J=7 Hz, 1 H)。

初始物料如下制备:

1a)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[叔丁氧羰基氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺

氮气氛下于一安瓿中,将 1.105g(4.195mmol)2(S)-[1(S)-(Boc-氨基)-2-苯乙基]-环氧乙烷(以与 B. K. Handa, P. J. Machin, S. Redshaw, G. J. Thomas 的欧洲专利申请 0346 847(1989)相似的方法制备,但使用叔丁氧羰基替代苄氧羰基保护基,或根据 Evans 等人的 J. Org. Chem. 50, 4615-4625(1985)所述制备)和 1.18g (4.95mmol)N-叔丁基-十氢-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酸胺(其制备见 K. E. B. Parkes, S. Redshaw, G. J. Thomas, 欧洲专利申请 0432694 A2 (1990))的 21ml 乙醇溶液在 90℃下加热 16 小时,蒸发后的残余物经柱色谱(SiO₂, 己烷/乙酸乙酯 5:1+2%三乙胺),得到标题化合物: t_{Ret}=18.1 分钟;

FAB-MS (M+H)⁺=502; ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD):

1.1-2.23 (m, 14 H), 1.26 and 1.33 (2 s, 2 (H₃C)₃C), 2.57-2.70 (m, 2 H), 2.73-2.84 (m, 1 H), 2.93-3.14 (m, 2 H), 3.73-3.90 (m, 2 H), 7.1-7.3 (m, HC_{arom.})。

1b)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-氨基丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺. 盐酸盐

在氮气氛围下, 将 0.6g(1.2mmol)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[叔丁氧羰基氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺溶于 12ml 二噁烷, 向其中加入 12ml 4N HCl 于二噁烷的溶液, 室温下搅拌反应混合物 2 小时, 冷冻干燥后得到标题化合物: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.37 (s, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$), 1.2-1.9 (m, 10 H), 1.9-2.2 (m, 4 H), 2.81-3.03 (m, 2 H), 3.14-3.27 (m, 2 H), 3.44 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 7.27-7.43 (m, $\text{HC}_{\text{arom.}}$).

另一合成方法: 通过搅拌 109mg(0.217mmol) 实施例 1a) 的标题化合物溶于 0.75ml 浓甲酸的溶液得到游离形式(非盐酸盐)的标题化合物。室温下 16 小时后于高真空蒸除甲酸, 残余物分配于 3 份乙酸乙酯, 饱和 NaHCO_3 和盐水。有机相经 Na_2SO_4 干燥和蒸发浓缩, 得到标题化合物: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): *inter alia* 1.32 (s, 9H); 2.27 (d, 12 Hz, 1H); 2.37 (dd, 12 Hz, 4 Hz, 1H); 2.57-2.78 (m, 3H), 2.99 (d, 12 Hz, 1H), 3.1-3.4 (m, 2H), 3.68 (m, 1H)。

1c)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-苄氧羰基-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺

使溶于 13mlNMM(0.3N DMF 溶液)和 2.24ml(13mmol)N-乙基二异丙胺的 0.624g(1.35mmol)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺盐酸盐在室温下与 0.762g(1.97mmol)Z-天冬酰胺-对硝基苯酯(Bachem,Bubendorf/ Switzerland)反应 4 小时。高真空蒸发浓缩反应混合物,将残余物分配于 3 份二氯甲烷,2 份 5%K₂CO₃ 溶液和盐水。再溶于少量 DMF,用冰冻 DIPE 沉淀,得到标题化合物: $t_{Ret}=15.7$ 分钟;FAB-MS(M+H)⁺=650。

1d)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺

将 0.69g(1.06mmol)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-苄氧羰基-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺溶于 20ml 甲醇,使其在室温、在 1 大气压氢压下,在 140mg 10%钨/炭催化剂存在下氢化 5 小时。

滤除催化剂、蒸发浓缩,得到标题化合物:¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.33 (s, (H₃C)₃C), 1.2-2.24 (m, 15 H), 2.45 (dd, J₁=15 Hz, J₂=5 Hz, 1 H), 2.55-2.80 (m, 3 H), 3.02-3.14 (m, 2 H), 3.54 (dd, J₁=8 Hz, J₂=5 Hz, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 4.22-4.32 (m, 1 H), 7.1-7.34 (m, HC_{arom.})。

1e)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉羧基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺

室温下将 246mg(1.42mmol)喹哪啶酸、487mg(0.945mmol)N-叔丁基-十氢-2[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺、627mg(1.42mmol)BOP 和 192mg(1.42mmol)HOBT 的溶液溶于 7.5ml 0.3M NMM 的 DMF 溶液,室温下搅拌 8 小时。高真空蒸发浓缩反应混合物,残余物分配于 3 份二氯甲烷,2 份饱和碳酸氢钠和盐水。合并的有机相用硫酸钠干燥,蒸发浓缩,经柱色谱(SiO_2 , 二氯甲烷/乙醇/乙酸 90:10:1 $\rightarrow$ 二氯甲烷/乙醇/氨水 90:10:1)得到标题化合物:

TLC $R_f(B)=0.50$; $t_{Ret}=16.0$ 分钟;

FAB-MS $(M+H)^+=671$, $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 1.31 (s, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$), 1.1-2.4 (m, 14 H), 2.6-2.9 (m, 5 H), 3.04 (m, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.92 (t, $J=7$ Hz, 1 H), 6.74 (t, $J=7$ Hz, 1 H), 6.91 (t, $J=8$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J=8$ Hz, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.99 (t, $J=8$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=9$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=9$ Hz, 1 H), 8.48 (d, $J=9$ Hz, 1 H)。

另外,标题化合物也可如下制备(与 EP0 432 695,公开日:1991,

6,19, 实施例 3 的方法相似): 将 N-(2-喹啉基羰基-M8ML-天冬酰胺和 N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-氨基丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺(可按 1b)的方法制备)的四氢呋喃溶液冷却至-10℃, 加入 3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)酮(Fluka, Switzerland)和二环己基碳化二亚胺。在所述温度下搅拌混合物 2 小时, 在 20℃搅拌 16 小时, 然后用乙酸乙酯稀释并过滤。滤液用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 蒸发浓缩。残余物用硅胶柱色谱(4%(体积)甲醇/二氯甲烷)提纯, 得到标题化合物。

实离例 2

N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(呋喃-2-基羰基氧基)-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺

将 8.8μl (0.06mmol) 呋喃-2-羧酸氯化物、0.5mg DMAP 和 34μl (0.2mmol) N-乙基二异丙胺的 5ml 二噁烷溶液加到 40mg (0.06mmol) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺 (实施例 1e) 中。室温下两天后, 将反应混合物分配于 3 份乙酸乙酯, 饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水。用硫酸钠干燥有机相, 蒸发浓缩和柱色谱(SiO₂, 二氯甲烷/THF 5:1), 得到标题化合物: t_{Ret}=19.0 分钟; FAB-MS(M+H)⁺=765。

实施例 3

下列N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺的酰基衍生物可按与上述实施例之一类似的方法或根据所述方法制备:

3a) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-新戊酰氧基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

3b) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-甲基氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

3c) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-苄氧羰基-N-甲基氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

3d) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-二甲氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

3e) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-正丁基-N-甲基氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

3f) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(N-甲基-N-苄基氨基乙酰氧基)-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺

酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

3g)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—(N—甲基—N—3—吡啶基
甲基—氨基乙酰氧基)—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)
—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰
胺,

3h)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—(3—吡啶基羰基氧基)—4
—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁
基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺和/或

3i) N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—(4—(N—吗啉基—甲基)
苯甲酰氧基)—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬
酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺。

实施例 4

下列 N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—羟基—4—苯基—3(S)—
[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)
—异喹啉—3(S)—羧酰胺的酰基衍生物可按与上述实施例之一类似
的方法或根据所述方法制备:

4a)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—丙酰氧—4—苯基—3(S)
—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,
8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4b)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—丁酰氧—4—苯基—3(S)
—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,

8aS)－异喹啉－3(S)－羧酰胺，

4c)N－叔丁基－十氢－2－〔2(R)－甲基丙酰氧－4－苯基－3(S)－〔〔N－(2－喹啉基羰基)－L－天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕－(4aS,8aS)－异喹啉－3(S)－羧酰胺，

4d)N－叔丁基－十氢－2－〔2(R)－戊酰氧－4－苯基－3(S)－〔〔N－(2－喹啉基羰基)－L－天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕－(4aS,8aS)－异喹啉－3(S)－羧酰胺，

4e)N－叔丁基－十氢－2－〔2(R)－辛酰氧－4－苯基－3(S)－〔〔N－(2－喹啉基羰基)－L－天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕－(4aS,8aS)－异喹啉－3(S)－羧酰胺，

4f)N－叔丁基－十氢－2－〔2(R)－癸酰氧－4－苯基－3(S)－〔〔N－(2－喹啉基羰基)－L－天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕－(4aS,8aS)－异喹啉－3(S)－羧酰胺，

4g)N－叔丁基－十氢－2－〔2(R)－十二烷酰氧－4－苯基－3(S)－〔〔N－(2－喹啉基羰基)－L－天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕－(4aS,8aS)－异喹啉－3(S)－羧酰胺，

4h)N－叔丁基－十氢－2－〔2(R)－棕榈酰氧－4－苯基－3(S)－〔〔N－(2－喹啉基羰基)－L－天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕－(4aS,8aS)－异喹啉－3(S)－羧酰胺，

4i)N－叔丁基－十氢－2－〔2(R)－(3－羧基丙酰氧基)－4－苯基－3(S)－〔〔N－(2－喹啉基羰基)－L－天冬酰胺酰〕氨基〕丁

基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4j)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—(3—甲氧基丙酰氧基)—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4k)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—苄氧基乙酰氧基—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4l)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{(S)— α —甲氧— α —苯基乙酰氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4m)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{(R)— α —甲氧— α —苯基乙酰氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4n)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{2—(2—甲氧乙氧基)乙酰氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4o)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{正丁氧基乙酰氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4p)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{2—(2—(2—甲氧乙氧基)乙氧基)乙酰氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—

—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4q)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{2—吡啶基乙酰氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4r)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{3—(2—吡啶基)丙酰氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4s)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{4—咪唑基羰基氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4t)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{4—咪唑基乙酰氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4u)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{3—(4—咪唑基)丙酰氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4v)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—{喹啉—2—基羰基氧基}—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺,

4w)N—叔丁基—十氢—2—[2(R)—苯氧基乙酰氧基—4—苯基—3(S)—[[N—(2—喹啉基羰基)—L—天冬酰胺酰]氨基]丁基]

—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺，

4x)N—叔丁基—十氢—2—〔2(R)—吡啶—4—羧基氧基—4—苯基—3(S)—〔〔N—(2—喹啉基羧基)—L—天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺，和

4y)N—叔丁基—十氢—2—〔2(R)—吡啶—2—羧基氧基—4—苯基—3(S)—〔〔N—(2—喹啉基羧基)—L—天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺。

实施例 5

下列 N—叔丁基—十氢—2—〔2(R)—羟基—4—苯基—3(S)—〔〔N—(2—喹啉基羧基)—L—天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺的酰基衍生物可按与上述实施例之一类似的方法或根据所述方法制备：

5a)叔丁基—十氢—2—〔2(R)—{(1—吡唑基乙酰氧基)—4—苯基—3(S)—〔〔N—(2—喹啉基羧基)—L—天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺，

5b)N—叔丁基—十氢—2—〔2(R)—吡嗪—2—基羧基氧基—4—苯基—3(S)—〔〔N—(2—喹啉基羧基)—L—天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺，

5c)N—叔丁基—十氢—2—〔2(R)—异喹啉—3—羧基氧基—4—苯基—3(S)—〔〔N—(2—喹啉基羧基)—L—天冬酰胺酰〕氨基〕丁基〕—(4aS,8aS)—异喹啉—3(S)—羧酰胺，

5d)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-氨基乙酰氧基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

5e)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-{(L)-吡啶烷-2-羰基氧基}-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

5f)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-{N-(咪唑基-4-甲基)-N-甲基氨基乙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

5g) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-{N-(吡啶-2-基甲基)-N-甲基氨基乙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

5h)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-{N,N-(4-二甲基氨基丁酰基)氧基}-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

5i)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-苯甲酰氧基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

5j)N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-{4-氯甲基苯甲酰氧基}-

4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺,

5k) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-{3-(N,N-二甲基氨基丙基)氧基乙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺, 和

5l) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-{2-[3-(N,N-二甲基氨基丙基)乙氧基] 乙酰氧基}-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺。

实施例 6

N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-甲氧乙酰氧基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺

在氮气氛下和 0℃, 将 4μl (0.046mmol) 甲氧乙酸氯化物和 0.2mg (0.002mmol) DMAP 加到 10mg (0.015mmol) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺 (实施例 1e) 的 0.24ml 二噁烷/吡啶 (5:1) 溶液中。室温下 18 小时后经 HPLC 发现仍有一些初始物, 再分两份加入总量 35μl 吡啶和 35μl 甲氧乙酸氯化物。据 HPLC 所有初始物反应后, 将反应混合物

分配于三份乙酸乙酯、饱和 NaHCO_3 溶液,水和盐水,有机层用 Na_2SO_4 干燥并蒸发浓缩。残余物在超声波浴中用己烷/二异丙醚消化, 0°C 静置,得到纯标题化合物: $t_{\text{Ret}}(\text{II}) = 13.1$ 分钟; $\text{FAB-MS}(\text{M} + \text{H})^+ = 743$ 。

实施例 7

N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-(吡啶-2-羧基氧基)-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺

氮气氛和 0°C 下, 30mg (0.24mmol) 吡啶羧酸(吡啶-2-羧酸)的 1.6ml 二氯甲烷溶液用 20 μl (0.144mmol) 1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯胺 [B. Haveaux, A. Dekoker, M. Rens, A. R. Sidani, J. Toye, L. Ghosez, M. Marakami, M. Yoshioka, and W. Nagata, Organic Syntheses 59, 26(1980)], 并在室温下用 45 分钟转化为酰氯。然后将 0.4 ml 吡啶, 催化量的 4-二甲基氨基吡啶和 40mg (0.06mmol) N-叔丁基-十氢-2-[2(R)-羟基-4-苯基-3(S)-[[N-(2-喹啉基羰基)-L-天冬酰胺酰]氨基]丁基]-(4aS,8aS)-异喹啉-3(S)-羧酰胺(实施例 1e) 加到反应混合物中, 室温下搅拌 18 小时。根据 HPLC 仍有少量初始物存在, 再加入 0.12mmol 2-吡啶羧酸氯化物的 0.8ml 二氯甲烷溶液, 同时加入 0.2ml 吡啶。室温下 18 小时后将反应混合物分配于三份二氯甲烷, 两份饱和 NaHCO_3 溶液, 水和盐水。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发浓缩, 柱色谱(SiO_2 , 二氯甲烷/THF 1 :

1)和二异丙醚消化,得到纯的标题化合物: $\text{TLCR}_f(\text{C})=0.28$; $t_{\text{Ret}}(\text{II})=13.2$ 分钟; $\text{FAB-MS}(\text{M}+\text{H})^+=776$ 。

实施例 8:明胶溶液

将包含前面实施例 1—7 所述的式 I 化合物之一的无菌过滤水溶液,附加的 20% 环糊精,和用苯酚防腐的无菌明胶溶液在无菌条件下一起加热混合,得到 1.0ml 具有下列组成的溶液:

有效成分	3mg
明胶	150.0mg
苯酚	4.7mg
含有 20% 环糊精	
的蒸馏水	1.0ml

实施例 9:注射用无菌干燥物

将 5mg 前面实施例 1—7 所述的式 I 化合物之一溶于 1ml 含有 20mg 甘露糖醇和 20% 环糊精作为加溶剂的水溶液中。将此溶液进行无菌过滤并在无菌条件下装入 2ml 安瓿中,深度冷冻并冻干。使用前,将冻干物溶于 1ml 蒸馏水或 1ml 生理盐水中,肌肉内或静脉内施用该溶液。也可将此制剂引入双室一次性注射器中。

实施例 10:喷鼻剂

将 500mg 前面实施例 1—7 中所述的式 I 化合物之一的研细的

粉末($<5.0\mu\text{m}$) 悬浮于 3.5ml Myglyol 812[®] 和 0.08g 苯甲醇中。将此悬浮液装入具有计量阀的容器中。在加压下通过阀将 5.0g Freon 12[®] 引入到容器中。经振荡,使“Freon”溶于 Myglyol/苯甲醇混合物中。喷雾容器内含有大约 100 个可单独施用的单剂量。

实施例 11: 薄膜衣片剂

为了制备每片含 100mg 式 I 化合物的 10000 片片剂,对下列组成成分进行加工:

有效成分	1000g
玉米淀粉	680g
胶体硅酸	200g
硬脂酸镁	20g
硬脂酸	50g
羧甲基淀粉钠	250g
水	适量

将前面实施例 1—7 中所述的式 I 化合物之一,50g 玉米淀粉和胶体硅酸的混合物用包括 250g 玉米淀粉和 2.2kg 软化水的淀粉糊加工成湿团块。使该团块通过一个 3mm 筛目大小的筛,并在 45°下在流化床干燥器中干燥 30 分钟。使干燥的颗粒通过一个 1mm 筛目大

小的筛,与预先筛分的 330g 玉米淀粉、硬脂酸镁、硬脂酸和羧甲基淀粉钠的混合物(1mm 筛)混合并压制成略微拱曲的片剂。

实施例 12:口服分散液 1

将 625mg 前面实施例 1—7 中所述的式 I 化合物之一和 625mg POPC(1—棕榈酰—2—油酰—磷脂酰胆碱=1—十六烷酰—2—(9—顺—十八烷酰)—3—sn—磷脂酰胆碱)溶于 25ml 乙醇中。用 10 倍量的水稀释此溶液。为此,在室温下,以 10ml/分钟的速率向所需量的水中滴加乙醇溶液。通过对 1750ml 水进行切向透析(“交叉流过滤”)(体系:Minitar[®],700cm² 聚醚砜膜,其排阻限为 100KD,Millipore (USA))从混合物中除去乙醇。使用相同的体系,通过超滤使混合物浓缩至 15mg 有效成分。加入 1.24mg/ml 柠檬酸和 1.24mg/ml 磷酸氢二钠·2H₂O 以调节混合物至 pH4.2 及 1mg/ml 山梨酸作为抗微生物防腐剂,而后再次浓缩分散液至 15mg/ml 并装入小瓶,例如 20ml 的小瓶中。分散颗粒的直径为 0.1—2 μ m。此分散液在+2—8℃下可稳定至少 6 个月,适合于口服。

实施例 13:口服分散液 2

制备方法与实施例 12 类似,但使用 25mg 式 I 的化合物和 50mg POPC 制备乙醇溶液。

实施例 14:口服分散液 3

制备方法与实施例 12 类似,但使用 25mg 式 I 的化合物和 125mg POPC 制备乙醇溶液。

实施例 15:口服分散液 4

制备方法与实施例 12 类似,但使用 50mg 式 I 的化合物和 50mg POPC 制备乙醇溶液。

实施例 16:口服分散液 5

制备方法与实施例 12—15 之一类似,但使用式 I 的化合物和来自大豆的磷脂酰胆碱或来自蛋黄的磷脂酰胆碱(70—100%纯)代替 POPC 制备乙醇溶液。如果需要,加入浓度为 5mg/ml 的抗氧化剂如抗坏血酸。