

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 -1667

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.11.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0028483**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/13068**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/042277**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 217/26

C 07 D 401/12

C 07 D 409/12

C 07 D 405/12

A 61 K 31/47

A 61 P 31/18

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Martin Joseph Armstrong, Harpenden, GB;

Redshaw Sally, Hitchin, GB;

Swallow Steven, Hitchin, GB;

Thomas Gareth John, Welwyn, GB;

(74) Zástupce:

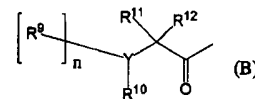
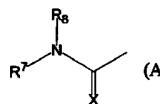
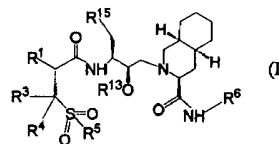
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové sloučeniny použitelné jako inhibitory HIV proteázy

(57) Anotace:

Předmětem řešení jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich přijatelné sole, kde R^1 je vodík, skupina hydroxy, NHR^2 nebo skupina vzorce (A), kde X je O nebo S a R^7 a R^8 jsou nezávisle vodík, alkyl, aryl, heterocyklyl, arylalkyl, heterocykloalkyl nebo R^7 a R^8 spolu s dusíkovým atomem, ke kterému se připojují, tvoří nasycený kruh, který může obsahovat další heteroatom nebo skupinu (B), ve které v případě, že $n = 1$, Y představuje N, R^9 je vodík nebo alkyl a R^{10} je vodík, alkyl, aryl, arylalkyl, heterocykloalkyl, heterocyklyl, nebo R^9 a R^{10} společně s heteroatomem, ke kterému se připojují, tvoří heterocyklus, R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík nebo alkyl, nebo R^{11} a R^{12} společně s atomem uhlíku, ke kterému se připojují, tvoří cyklus. Sloučeniny vzorce I jsou silnými inhibitory HIV aspartylproteázy a lze je tedy použít při léčení nemocí zprostředkovaných virem HIV.



Nové sloučeniny použitelné jako inhibitory HIV proteázy

Oblast techniky

Vynález se týká nových inhibitorů HIV proteázy nebo jejich proléčiv, způsobu jejich výroby, farmaceutických přípravků a použití takových sloučenin v medicíně. Těmito sloučeninami jsou zejména hydroxyethylaminotripeptidová mimetika, která působí jako inhibitory HIV aspartyl proteázy, hlavního enzymu v replikativním životním cyklu HIV. V důsledku toho, lze sloučeniny podle tohoto vynálezu s výhodou použít při léčení HIV infekcí, buď samotné nebo v kombinaci s dalšími inhibitory HIV virální replikace nebo s takovými látkami zvyšujícími účinnost, jako jsou inhibitory cytochromu P450.

Dosavadní stav techniky

Virus lidské imunodeficiency (HIV) je příčinou syndromu získané imunodeficiency (AIDS), nemoci charakterizované destrukcí imunitního systému, zvláště $CD4^+$ T-buněk, doprovázenou náchylností k oportunním infekcím. Infekce HIV jsou také spojeny s prekurzorem komplexu vztahujícího se k AIDS (ARC), syndromem charakterizovaným symptomy jako je úporná všeobecná lymfadenopatie, horečka a ztráta tělesné hmotnosti.

Genom HIV, obecně s dalšími retroviry, kóduje proteinové prekurzory známé jako gag a gag-pol, které jsou zpracovány virální proteinázou, aby poskytly proteinázu, reversní transkriptázu (RT), endonukleázu/integrázu a maturované strukturální proteiny jádra viru. Přerušení tohoto procesu brání vzniku obvykle infekčního viru. Na kontrolu HIV pomocí inhibice virově kódovaných enzymů se zaměřilo značné úsilí. Obzvláště velké úsilí se zaměřilo na inhibici HIV proteázy. Pro

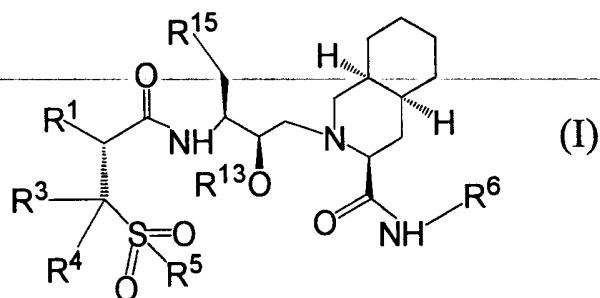
léčbu HIV infekcí jsou schváleny inhibitory HIV proteázy (PI) ~~saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir a lopinavir.~~ Vzhledem k objevení se rezistentních virů v průběhu monoterapie, používá současná klinická praxe takové inhibitory proteázy v kombinované terapii, typicky s inhibitory reverzní transkriptázy.

Objevení se rezistentních virů se může přisoudit chybám zavedeným HIV reverzní transkriptázou, spolu s vysokou replikační rychlostí viru. Je pravděpodobné, že mutace, které vedou k rezistenci viru se vyskytují spontánně, ale zůstávají nedetekovatelné, dokud zahájení terapie nevede k selektivnímu tlaku na pozvolný vývoj viru s replikační výhodou proti divoké populaci. V souvislosti s inhibicí HIV proteázy může vést akumulace mutací, které vedou ke snížení vazebných míst inhibitoru při zachování dostatečného pohybu substrátu, k rezistenci na lék. Ačkoliv náběh na lékovou rezistenci lze do jisté míry zpozdit pomocí použití kombinace léků, přetrvává potřeba po účinnějších inhibitory HIV proteázy, které si zachovávají aktivitu vůči PI-rezistentním a multi-PI rezistentním virům.

Podstata vynálezu

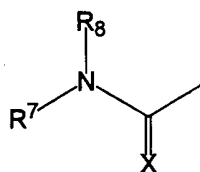
Předmětem vynálezu jsou proto nové sloučeniny, které jsou účinnými inhibitory HIV aspartylproteázy a které se souhlasně vykazují potenciální účinností v léčení nemocí spojených s HIV. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou také potenciálně vykazovat inhibici replikace viru, který je rezistentní vůči obecně používaným inhibitorům proteázy.

Předmětem vynálezu jsou nové sloučeniny obecného vzorce I



v němž R^1 je H, hydroxyl nebo NHR^2 ,

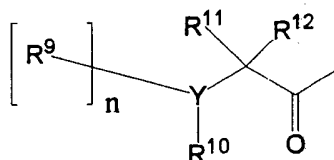
kde R^2 je H, alkyl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, cykloalkylalkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl, heterocykloalkylkarbonyl, arylalkylkarbonyl, alkyloxykarbonyl, arylalkyloxykarbonyl, heterocykloalkyloxykarbonyl, arylheterocyklosulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyklosulfonyl nebo skupina vzorce



kde X je O nebo S a

R^7 a R^8 jsou nezávisle vodík, alkyl, aryl, heterocyklický zbytek, arylalkyl, heterocykloalkyl

nebo R^7 a R^8 spolu s dusíkovým atomem, ke kterému se připojují tvoří nasycený kruh, který volitelně obsahuje další heteroatom nebo skupinu



v níž, když $n = 0$, Y představuje O nebo S a R^{10} je vodík, alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek nebo když $n = 1$, Y představuje N, R^9 je H nebo

alkyl a R^{10} značí vodík, alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek nebo R^9 a R^{10} brány společně s heteroatomem, ke kterému se připojují, vytvářejí heterocyklus, R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík nebo alkyl nebo R^{11} a R^{12} brány společně s atomem uhlíku, ke kterému se připojují, tvoří cyklus, R^3 , R^4 jsou nezávisle alkyl nebo brány společně s atomem uhlíku, ke kterému se připojují, tvoří uhlikatý cyklus, R^5 je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl nebo R^4 a R^5 brány společně s atomem uhlíku a atomem síry, ke kterým se připojují, tvoří heterocyklus a R^6 je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, alkyloxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, fluoralkyl, R^{13} je vodík nebo zbytek anorganického nebo organického esteru a R^{15} je aryl a jejich farmaceuticky přijatelné soli, pod podmínkou, že když jsou R^3 , R^4 a R^5 methyl, R^6 je terc-butyl, R^{13} je vodík a jestliže R^{15} je fenyl R^2 není benzyloxykarbonyl ani 2-chinolinkarbonyl.

Výraz alkyl definuje volitelně substituovaný nerozvětvený nebo rozvětvený alkylový řetěz s jedním až šesti atomy uhlíku, výhodně s jedním až čtyřmi atomy uhlíku.

Výraz alkenyl definuje volitelně substituovaný nerozvětvený nebo rozvětvený alkenylový řetěz se dvěma až šesti atomy uhlíku, výhodně se dvěma až čtyřmi atomy uhlíku.

Výraz alkynyl definuje volitelně substituovaný nerozvětvený nebo rozvětvený alkynylový řetěz se dvěma až šesti atomy uhlíku, výhodně se dvěma až čtyřmi atomy uhlíku.

Alkyl podle toho výhodně představuje methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl a terc-butyl.

Alkenyl podle toho výhodně představuje vinyl, 1-propenyl

2-propenyl, isopropenyl a butenyl a jeho isomery.

Alkynyl podle toho výhodně představuje ethynyl, propynyl a jeho isomery a butynyl a jeho isomery.

Vhodné substituenty alkyly, alkenylu nebo alkynylu lze vybrat z jedné nebo více skupin

aryl, heterocyklyl,
karboxy, kyano, alkoxy, cykloalkyloxy, aryloxy, hetero-
cyklooxy, hydroxy,

alkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, arylkarbonyl, heterocyklo-
karbonyl,

alkoxykarbonyl, cykloalkyloxykarbonyl, aryloxykarbonyl,
heterocyklooxykarbonyl,

aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl,
cykloalkylaminokarbonyl, arylaminokarbonyl, heterocykloamino-
karbonyl,

amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, alkynylamino,
cykloalkylamino, arylamino, heterocykloamino,

alkylkarbonylamino, dialkylkarbonylamino, cykloalkylkarbonyl-
amino, arylkarbonylamino, heterocyklokarbonylamino,

alkoxykarbonylamino, cykloalkyloxykarbonylamino, aryloxy-
karbonylamino, heterocyklooxykarbonylamino,

alkylaminokarbonylamino, dialkylaminokarbonylamino, cyklo-
alkylaminokarbonylamino, arylaminokarbonylamino, heterocyklo-
aminokarbonylamino,

alkylsulfonylamino, cykloalkylsulfonylamino, arylsulfonyl-
amino, heterocyklosulfonylamino,

nitro,

alkylsulfonyl, cykloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyklo-
sulfonyl,

thio, alkylthio, cykloalkylthio, arylthio, heterocyklothio
nebo halogenu.

Ve všech výše uvedených případech, kde jsou NH skupiny, se může volný vodík také substituovat, výhodně krátkým alkylem.

Cykloalkyl znamená volitelně substituovanou cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, výhodně se třemi až šesti atomy uhlíku, např. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl nebo adamantyl, které mohou také být benzenově kondenzované s volitelně substituovaným nasyceným, zčásti nenasyceným nebo aromatickým monocyklickým, bicyklickým nebo tricyklickým heterocyklem nebo karbocyklem, např. s fenylem.

Výraz aryl označuje volitelně substituovaný fenyl a nafyl, oba volitelně benzenově kondenzované s volitelně substituovaným nasyceným, zčásti nenasyceným nebo aromatickým monocyklickým, bicyklickým nebo tricyklickým heterocyklem nebo karbocyklem, např. s cyklohexylem, nebo cyklopentylem.

Výraz heterocyklus zastupuje volitelně substituovaný nasycený, zčásti nenasycený nebo aromatický monocyklický, bicyklický nebo tricyklický heterocyklus, který obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku a síry, které mohou být také benzenově kondenzované s volitelně substituovaným nasyceným, zčásti nenasyceným nebo aromatickým monocyklickým, bicyklickým nebo tricyklickým karbocyklem nebo heterocyklem.

Příklady vhodných heterocyklických zbytků jsou oxazolyl, isoxazolyl, furyl, tetrahydrofuryl, 1,3-dioxolanyl, dihydropyranl, thienyl, pyrazinyl, isothiazolyl, isochinolyl, indolyl, indazolyl, chinolyl, dihydrooxazolyl, pyrimidinyl, benzofuranl, tetrazolyl, pyrrolidinonyl, (N-oxid)-pyridyl, pyrrolyl, triazolyl, např. 1,2,4-triazolyl, pyrazolyl, benzotriazolyl, piperidyl, morfolinyl, thiazolyl, pyridyl,

dihydrothiazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, benzothienyl, piperazinyl, imidazolyl, thiadiazolyl, např. 1,2,3-thiadiazolyl a benzothiazolyl.

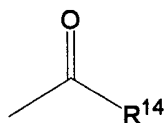
Vhodné substituenty cykloalkylů, arylů, heterocyklů se mohou vybrat ze substituentů jmenovaných pro alkyly, avšak k tomuto výběru se musí přidat alkylové, alkenylové a alkynylové substituenty.

Výraz halogen zastupuje fluor, chlor, brom a jod.

Výraz zbytek anorganického esteru zastupuje sulfát vzorce $-\text{SO}_2\text{OH}$ nebo fosfát vzorce $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

Výraz zbytek organického esteru definuje acylovou skupinu jako se například popisuje v evropské patentové přihlášce EP A1 0 594 540 pro skupinu R_1 .

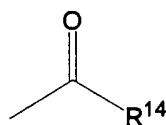
Vhodné zbytky organického esteru se definují v R^{13} jako skupina vzorce



kde R^{14} je alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl-heterocyklyl, skupina $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_3$, v níž m je celé číslo od 0 do 10, nebo zbytek aminokyseliny vázaný prostřednictvím karbonylové skupiny.

S výjimkou, že alkylový a alkenylový řetězec může mít až do 20 atomů uhlíku, je význam výrazů alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, heterocyklo stejný, jak se popisuje výše.

Výraz "zbytek aminokyseliny vázaný prostřednictvím karbonylové skupiny" značí zbytek přírodní nebo v přírodě se nevyskytující aminokyselinu, vybraný z např. glycinu, alaninu, leucinu, isoleucinu, fenylalaninu, lysinu, methioninu, threoninu, tryptofanu, valinu, serinu, glutaminu atd., který se váže ke karbonylové skupině



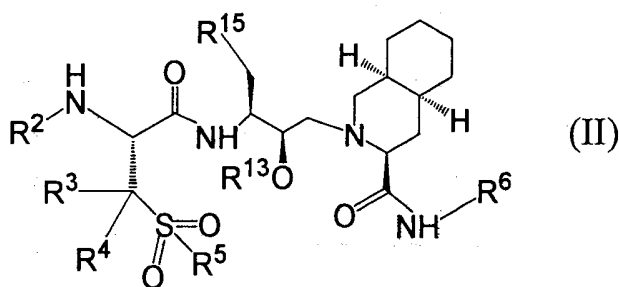
Každá funkční (tj. reaktivní) skupina přítomná v postranním řetězci se může chránit ochrannou skupinou, kterou je sama o sobě známá skupina, například jak se popisuje v "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts (editoři), John Wiley & Sons, New York, NY, 1991. Aminoskupina se například může chránit skupinou *terc*-butoxykarbonylovou (BOC), formylovou, tritylovou, benzyl-oxykarbonylovou (Z), 9-fluorenylmethyloxykarbonylovou (Fmoc), trifluoracetylovou, 2-(bifenyl)isopropoxykarbonylovou nebo isobornyloxykarbonylovou, nebo ve formě skupiny ftalimidové; nebo hydroxylová skupina se může chránit skupinou *terc*-butyldimethylsilylovou, tetrahydropyranylovou, 4-methoxybenzylovou nebo benzylovou či acetátovou atd; nebo karboxylová skupina se může chránit ve formě esteru, například jako methyl nebo benzyl nebo *terc*-butyl ester. Ochranná skupina může zůstat ve finální sloučenině, nebo se případně může odstranit postupy známými v technice.

Sloučeniny tohoto vynálezu se charakterizují základní strukturou s fixovanou stereochemií, jak se uvádí v obecném vzorci.

Zbytky R¹ až R¹⁵ ve sloučeninách tohoto vynálezu mohou obsahovat jeden nebo více chirálních atomů uhlíku a mohou se

Sloučeniny vzorce (I), které jsou kyselé, mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli s bázemi, jakou jsou hydroxidy alkalických kovů, například hydroxid sodný, hydroxid draselný a podobně; hydroxidy kovů alkalických zemin, například hydroxid vápenatý, hydroxid barnatý, hydroxid hořečnatý apod.; s organickými bázemi např. N-ethylpiperidinem, dibenzylaminem apod. Ty sloučeniny vzorce (I), které jsou báze, mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli s anorganickými kyselinami, např. s halogenovodíkovými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková a kyselina bromovodíková, s kyselinou sírovou, s kyselinou dusičnou, s kyselinou fosforečnou apod.; a s organickými kyselinami, např. s kyselinou octovou, vinnou, jantarovou, fumarovou, maleinovou, jablečnou, salicylovou, citronovou, methansulfonovou, p-toluensulfonovou apod. Příprava a izolace takových solí se může provádět způsoby známými v technice.

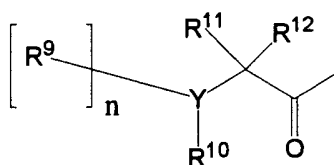
Výhodné sloučeniny vzorce (I) jsou ty, které mají vzorec



kde R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^{15} jsou stejné, jak se uvádí výše.

V dalším výhodném provedení představují R^3 , R^4 a R^5 methyl, R^6 znamená *terc*-butyl nebo hydroxy-*terc*-butyl a R^{15} značí fenyl.

V dalším výhodném provedení je R^2 alkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl, heterocykloalkylkarbonyl nebo skupina vzorce



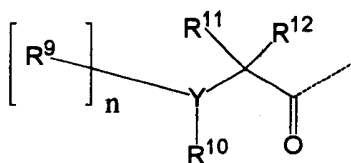
kde, když $n = 0$, Y představuje O nebo S

a R^{10} znamená alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek,

nebo když $n = 1$, Y představuje N, R^9 je H, a R^{10} je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek

a kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle H.

Výhodnější jsou sloučeniny, kde R^3 , R^4 a R^5 jsou methyl, R^6 je *terc*-butyl, R^{15} je fenyl a R^2 je alkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl, heterocykloalkylkarbonyl nebo skupina vzorce



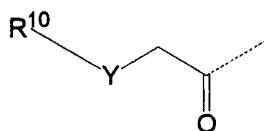
kde, když $n = 0$, Y představuje O nebo S

a R^{10} je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek,

nebo když $n=1$, Y představuje N, R^9 je H a R^{10} je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek

a kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle H.

Výhodnější jsou sloučeniny, v nichž R^3 , R^4 a R^5 jsou methyl, R^6 je *terc*-butyl, R^{15} je fenyl a R^2 je arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl, nebo skupina vzorce



kde Y představuje O, NH, S, CH_2 a R^{10} je aryl, heterocyklický zbytek.

Ve výhodnějším provedení R^{13} znamená H.

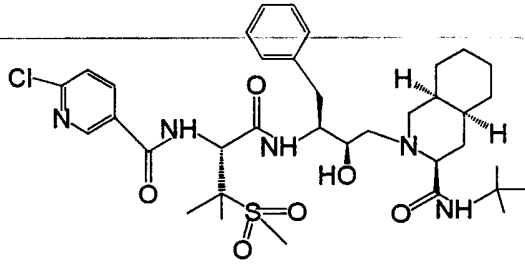
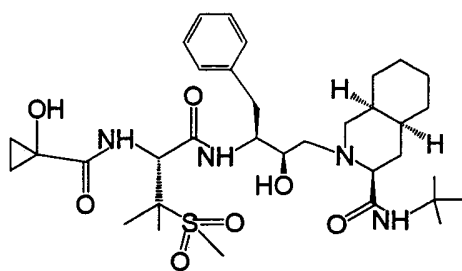
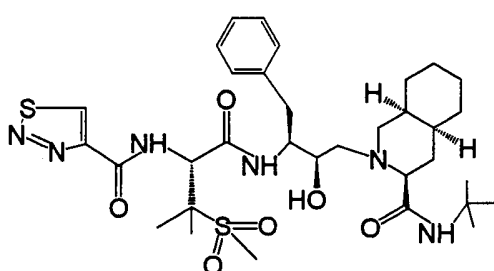
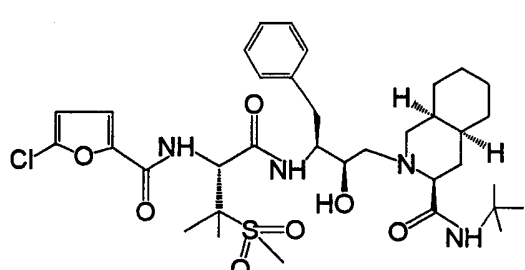
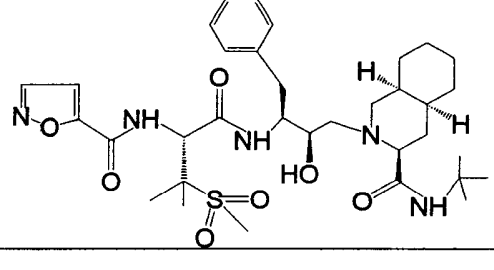
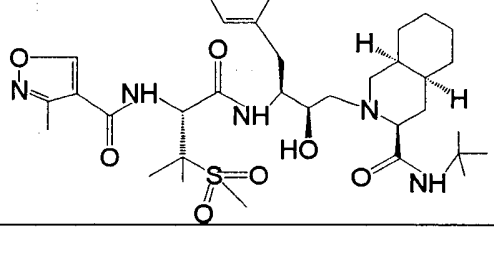
V tabulce A jsou uvedeny příklady sloučenin vzorce I nebo II pro $R^{13} = H$.

Tabulka A

Př.	Název	Struktura
1	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -benzoyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> -benzyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
2	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
3	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(3-pyridyloxy)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

4	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(methoxykarbonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
5	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> ,3-bis(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
6	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -acetyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
7	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
8	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -propionyl- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
9	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -butyryl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

10	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -isobutyryl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
11	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -benzoyl-3-(ethansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
12	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -acetyl-3-(ethansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
13	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-thenoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
14	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-fenoxyacetyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
15	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-pyrazinyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

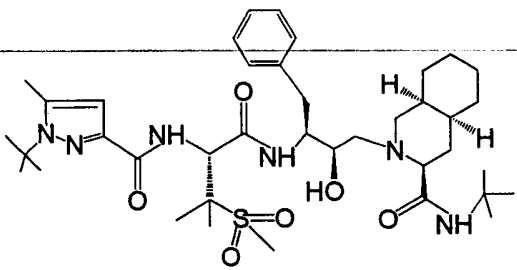
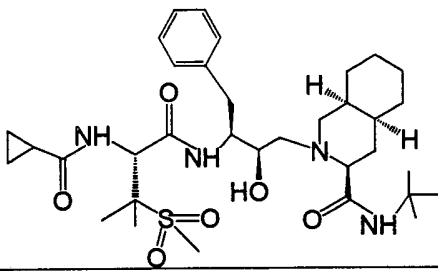
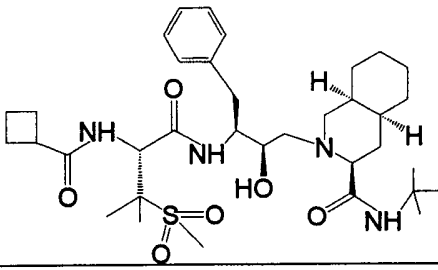
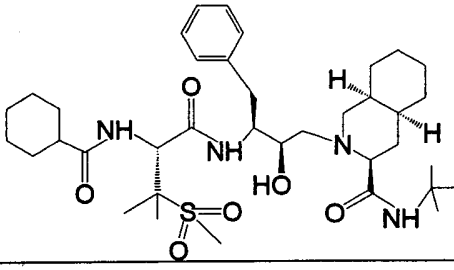
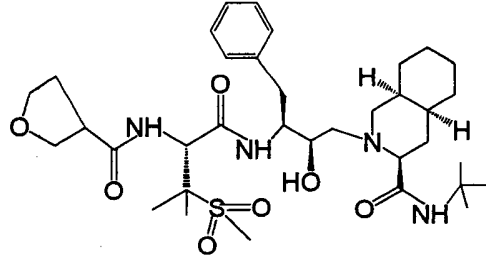
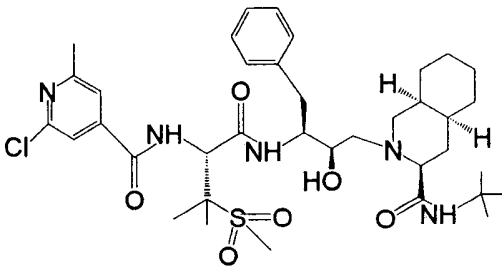
16	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(6-chlor-3-pyridyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
17	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(1-hydroxy-1-cyklopropyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
18	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(1,2,3-thiadiazol-4-yl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
19	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-chlor-2-furoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
20	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-isoxazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
21	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-methyl-4-isoxazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

22	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(5-methyl-3-isoxazolyl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
23	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-hydroxy-2-ethylbutyryl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
24	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-methoxyacetyl)]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
25	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-ethoxyacetyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
26	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-hydroxyacetyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
27	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-hydroxy-2-methylpropionyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

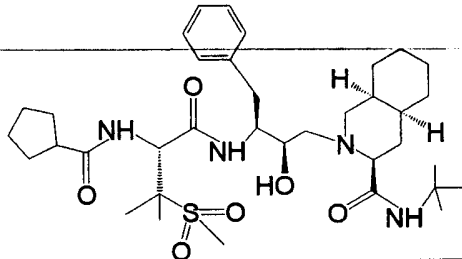
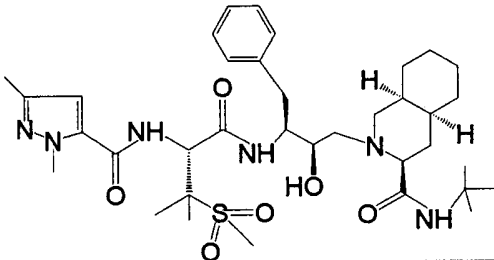
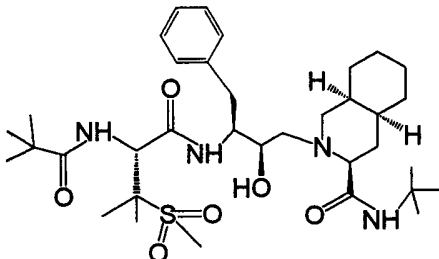
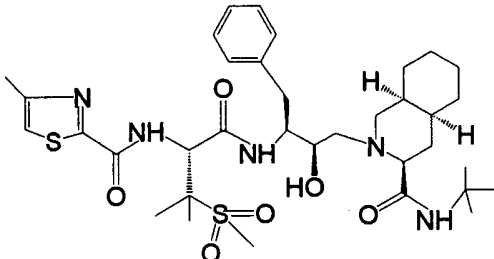
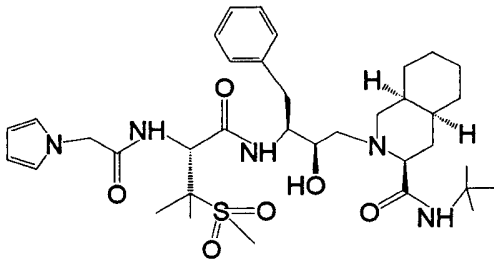
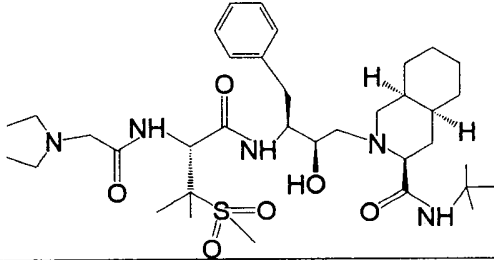
28	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-furoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
29	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(4-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
30	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2(<i>S</i>)-hydroxypropionyl)-3-(methansulfonyl)-]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
31	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2(<i>R</i>)-hydroxypropionyl)-3-(methansulfonyl)-]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
32	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-brom-2-furoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
33	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4,5-dimethyl-2-furoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

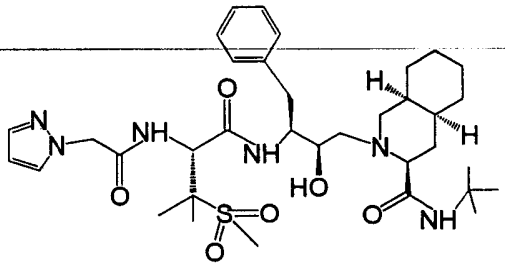
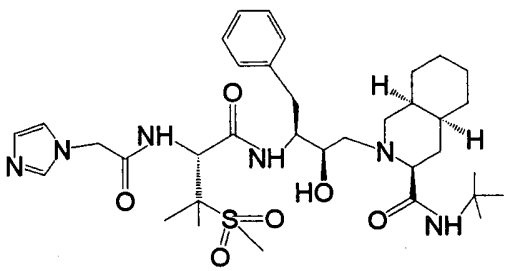
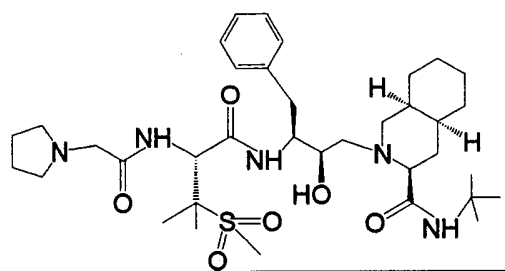
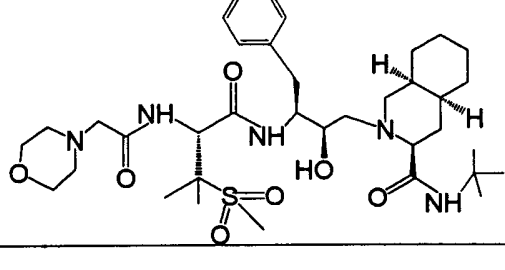
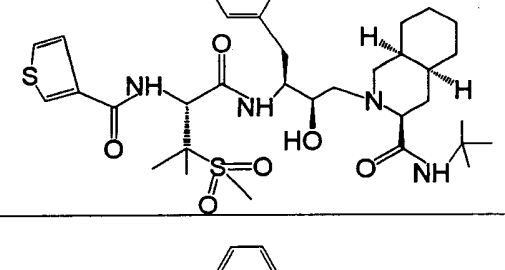
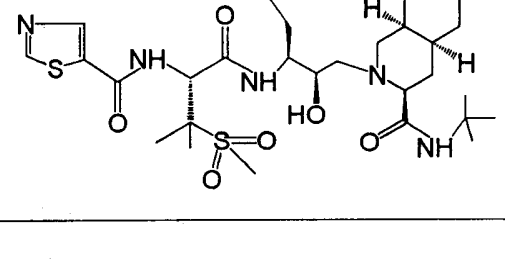
34	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-(trifluormethyl)-2-furoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
35	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-methyl-2-thenoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
36	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-chlor-2-thenoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
37	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-acetyl-2-thenoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
38	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5- <i>tert</i> -butyl-2-thenoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
39	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-kyanobenzoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

40	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-fluorbenzoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
41	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-kyanobenzoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
42	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-fluorbenzoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
43	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[6-(trifluormethyl)-3-pyridyl]karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
44	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[6-kyano-3-pyridyl]karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
45	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(1,5-dimethyl-3-pyrazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

46	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(1- <i>terc</i> -butyl-5-methyl-3-pyrazolyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
47	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(cyklopropylkarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
48	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(cyklobutylkarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
49	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(cyklohexylkarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
50	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(tetrahydro-3(<i>RS</i>)-furoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid, ekvimolární směs diastereomerů	
51	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[<i>N</i> -(2-chlor-6-methyl-4-pyridyl)karbonyl]-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

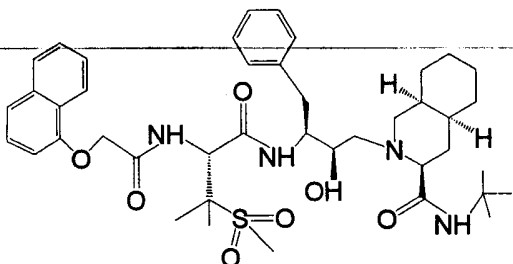
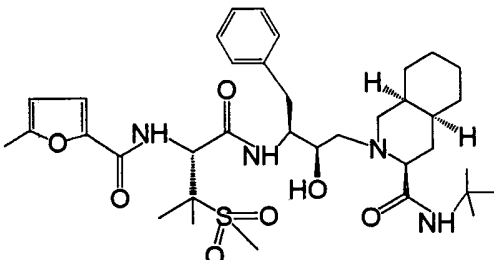
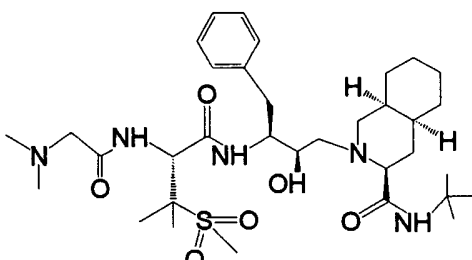
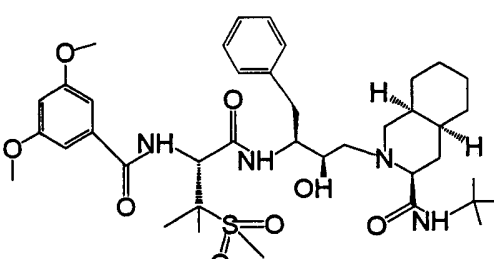
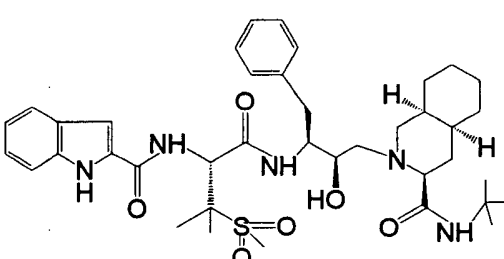
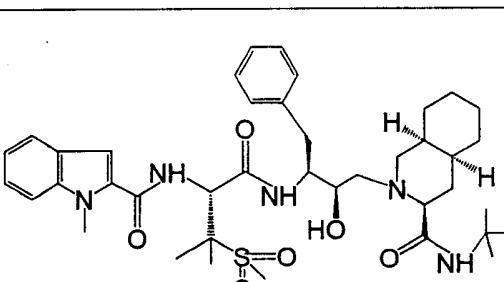
52	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(2-chlor-4-pyridyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
53	<i>N</i> -terc-butyl-2-[<i>N</i> -(2-furoyl)-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
54	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-methylbenzoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
55	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-hydroxybenzoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
56	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-methylbenzoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
57	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(5-methyl-3-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

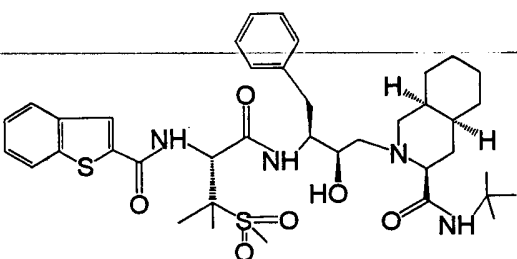
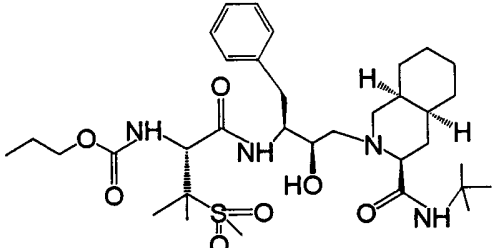
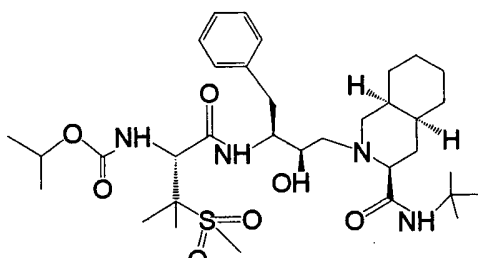
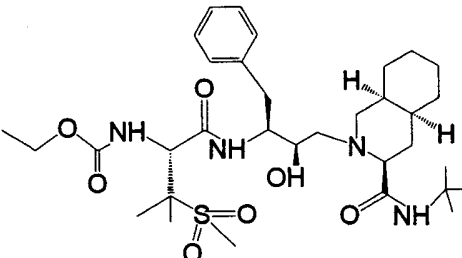
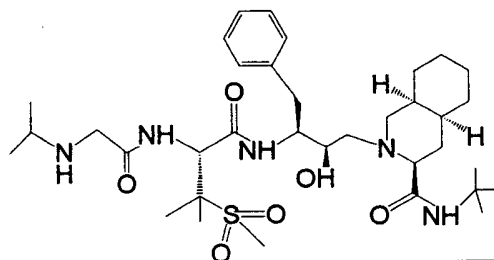
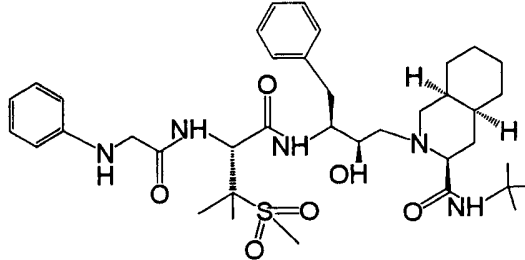
58	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(cyklopentylkarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
59	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(2,5-dimethyl-3-pyrazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
60	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -pivaloyl- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
61	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(4-methyl-2-thiazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
62	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(1-pyrrolyl)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
63	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(diethylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

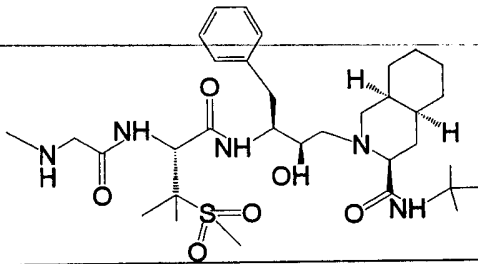
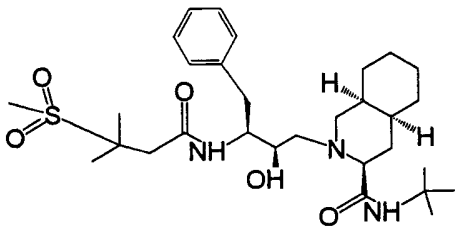
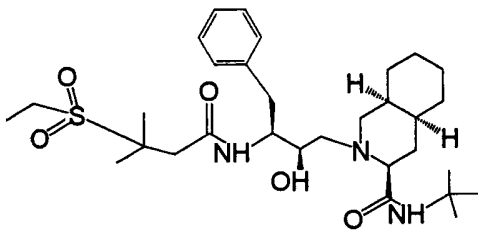
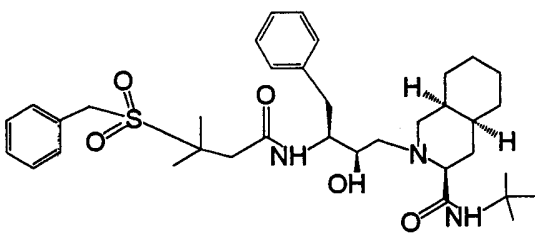
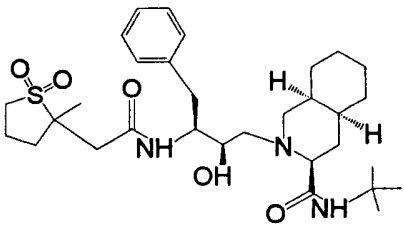
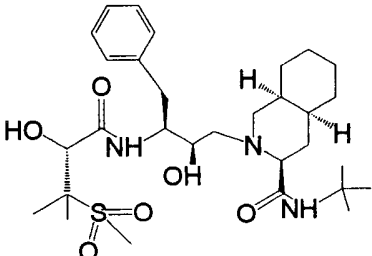
64	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(1-pyrazolyl)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
65	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(1-imidazolyl)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
66	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(1-pyrrolidinyl)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
67	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-morfolinoacetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
68	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-thenoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
69	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-thiazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

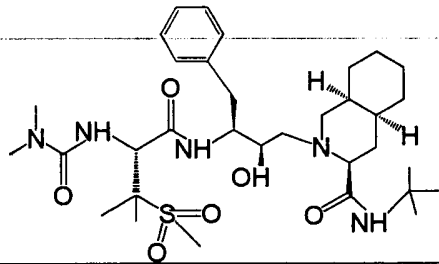
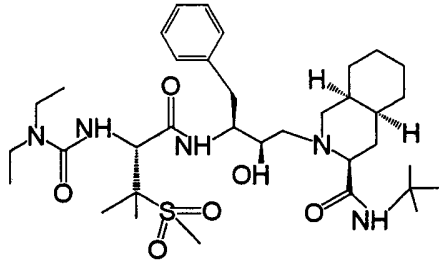
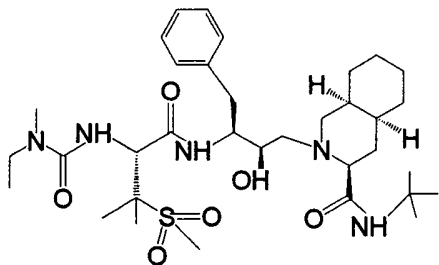
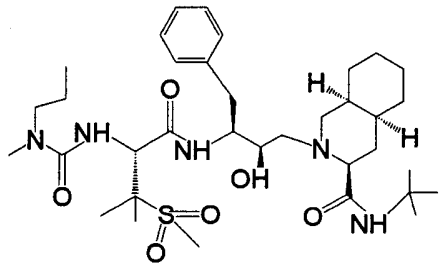
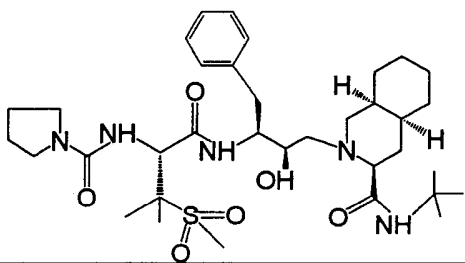
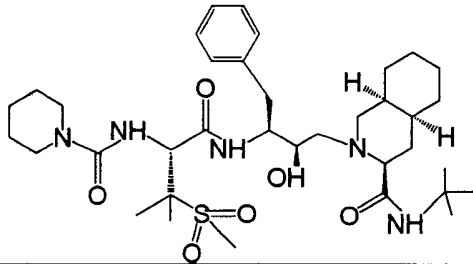
70	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(6-methyl-3-pyridyl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
71	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -fenylglycyl]- <i>L</i> -valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
72	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-isopropoxyacetyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
73	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(2-pyridyl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
74	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(2-methyl-4-thiazolyl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
75	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-fenylpropionyl)- <i>L</i> -valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

76	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-fenylakryloyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
77	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-(pentafluor-fenoxy)acetyl)]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
78	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-benzofuryl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
79	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-(fenylthio)acetyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
80	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-methyl-2-fenoxypropionyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
81	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-(2-naftyloxy)acetyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

82	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(1-naftyloxy)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
83	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-methyl-2-furoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
84	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[2-[2-(dimethylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
85	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3,5-dimethoxybenzoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
86	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy- <i>N</i> -(2-indolyl)karbonyl]-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
87	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(1-methyl-2-indolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

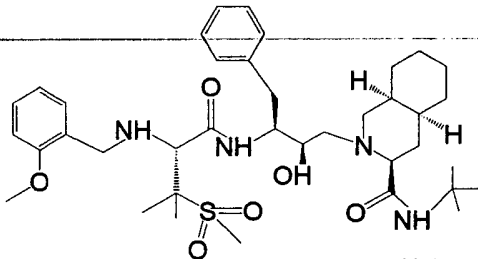
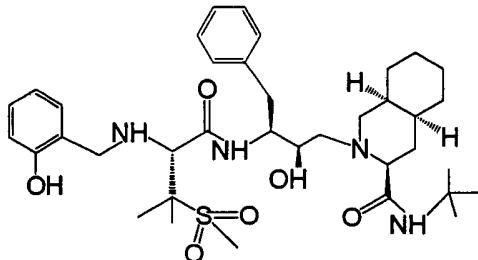
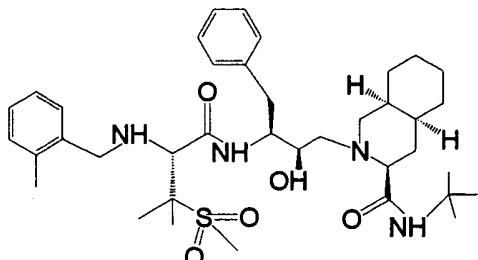
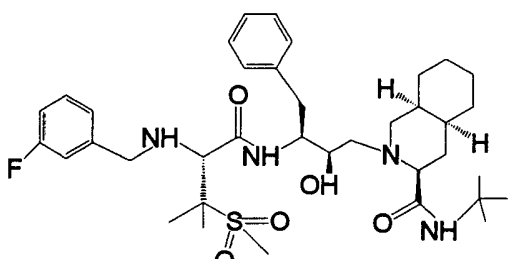
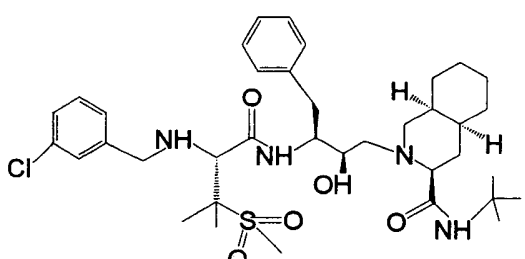
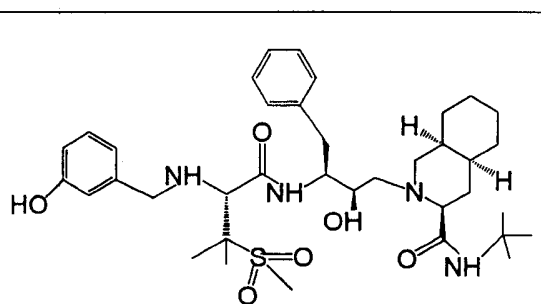
88	2-[3(S)-[[N-[(1-benzothiofen-2-yl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid	
89	N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(propoxykarbonyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	
90	N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[N-(isopropoxykarbonyl)-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	
91	N-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-(ethoxykarbonyl)-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid	
92	N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[N-[2-(isopropylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	
93	N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(N-fenylglycyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	

94	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[<i>N</i> -methylglycyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
95	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-1-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[3-(methansulfonyl)-3-methylbutyramido]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
96	2-[3(<i>S</i>)-[3-(ethansulfonyl)-3-methylbutyramido]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
97	2-[3(<i>S</i>)-[3-(benzylsulfonyl)-3-methylbutyramido]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
98	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(tetrahydro-2(<i>RS</i>)-methyl-1,1-dioxo-2-thienyl)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid (směs diastereomerů)	
99	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3-(methansulfonyl)-3-methylbutyramido]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

100	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(dimethylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
101	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(diethylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
102	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -methylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
103	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -propylkarbamoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
104	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(1-pyrrolidinyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
105	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(piperidinokarbonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

106	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(morfolinokarbonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
107	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(1-piperazinyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
108	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
109	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)]- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
110	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -isopropyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
111	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -ethyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

112	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -benzyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
113	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -methyl- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
114	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-furfuryl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
115	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-methyl-2-furfuryl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
116	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-fluorbenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
117	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-chlorbenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

118	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-methoxybenzyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
119	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-hydroxybenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
120	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-methylbenzyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
121	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-fluorbenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
122	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-chlorbenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
123	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-hydroxybenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

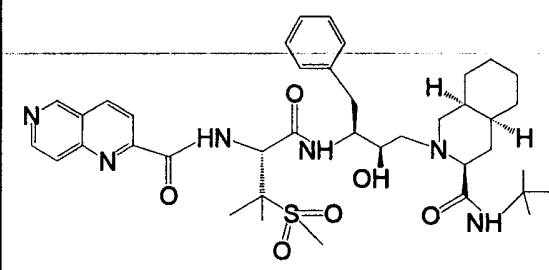
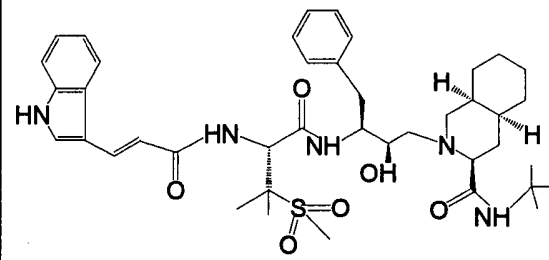
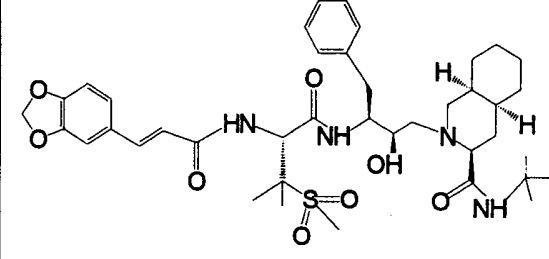
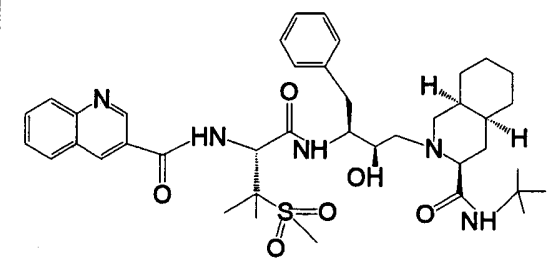
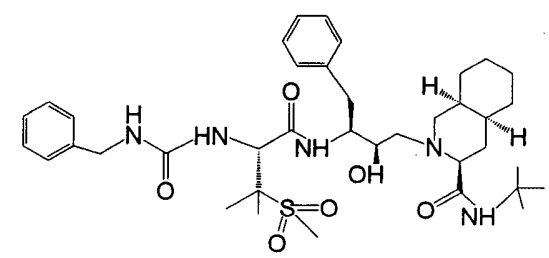
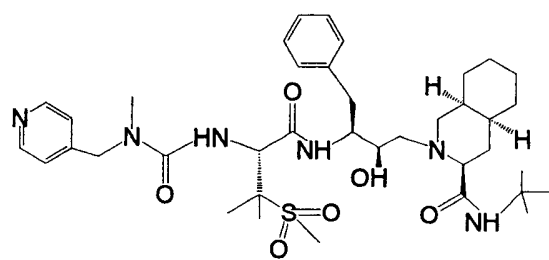
124	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-methyl-2-thenyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
125	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-pyridylmethyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
126	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-hydroxybenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
127	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-methylbenzyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
128	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2,2-dimethylpropyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
129	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -isobutyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

130	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-fenylethyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
131	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2,6-difluorbenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
132	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-furfuryl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
133	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(cyklopropylmethyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
134	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(2-methyl-4-imidazolyl)methyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
135	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(5-methyl-4-imidazolyl)methyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

136	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(1-methyl-2-imidazolyl)methyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
137	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-thiazolyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
138	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-methyl-2-thiazolyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
139	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-fenyl-2-thiazolyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
140	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-(ethoxykarbonyl)-2-thiazolyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
141	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-(acetoxymethyl)-2-thiazolyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

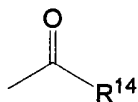
142	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[4-[(methoxykarbonyl)methyl]-2-thiazolyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
143	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[4-(hydroxymethyl)-2-thiazolyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
144	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[2(<i>R</i>)-(2,3-dihydro-2-oxo-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-3-(methansulfonyl)-3-methylbutyramido]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
145	<i>N</i> -benzyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(methoxykarbonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
156	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(3-fluorfenoxy)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
157	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(4-fluorfenoxy)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

158	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[3-(4-pyridyl)akryloyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
159	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(6-chinoliny)l]karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
160	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(6-benzothiazolyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
161	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[3-(2-pyridyl)akryloyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
162	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[3-(3-pyridyl)akryloyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
163	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(2-chinoxaliny)l]karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

164	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(pyrido[4,3- <i>b</i>]pyridin-2-yl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
165	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[3-(3-indolyl)akryloyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
166	(<i>E</i>)-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[3-(1,3-benzodioxol-5-yl)akryloyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
167	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(3-chinolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
168	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(benzylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
169	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -[(4-pyridyl)methyl]karbamoyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

170	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(3-pyridyl)methyl]karbamoyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
171	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(5-methyl-2-furfuryl)karbamoyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
172	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(4-fluorbenzylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
173	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(benzylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

V jiném výhodném provedení značí R^{13} skupinu $-SO_2OH$, $-PO(OH)_2$ nebo skupinu



kde R^{14} je alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyklyl, skupina $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_3$, kde m je celé číslo od 0 do 10 nebo aminokyselinový zbytek vázaný prostřednictvím karbonylové skupiny.

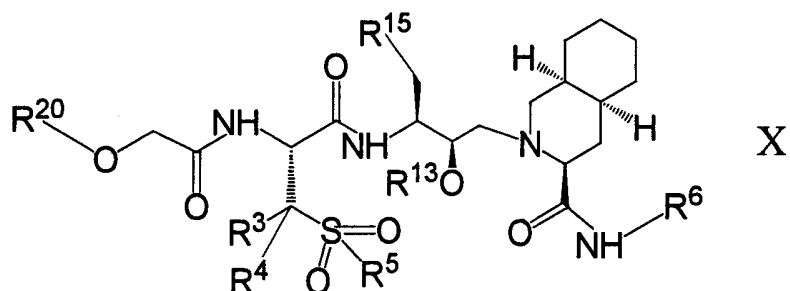
Příklady sloučenin vzorce I nebo II se substituentem R^{13} ,
 který není H se, uvádějí v tabulce B.

Tabulka B

Př.	Název	Struktura
146	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-(isobutyryloxy)-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(3-pyridyl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
147	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-(isobutyryloxy)-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(3-pyridyloxy) acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
148	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(3-pyridyl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenyl-2(<i>R</i>)-(L-valyloxy)butyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
149	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(2-indolyl) karbonyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-[4-(morfolinomethyl) benzoyloxy]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

150	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-kyanobenzoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-[2-[2-(2-methoxy-ethoxy)ethoxy]acetoxy]-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
151	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[2(<i>R</i>)-[3-karboxypropionyloxy)-3-(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(3-pyridyl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

Další výhodné sloučeniny vzorce (I) jsou ty, které mají vzorec



kde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} a R^{15} mají stejný význam jako výše a R^{20} je heterocyklický zbytek.

Výhodnější sloučeniny vzorce X jsou ty, ve kterých R^3 , R^4 a R^5 je methyl, R^6 je *terc*-butyl, R^{13} je H a R^{15} je fenyl.

Níže se uvádějí příklady takových výhodných sloučenin vzorce X:

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(3-pyridyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(2-pyridyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(6-methyl-3-pyridyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(3-pyrazinyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

N-terc-butyl-2-(2-hydroxy-3-{3-methansulfonyl-3-methyl-2-[2(pyrimidin-2-yloxy)-acetylamino]-butyrylamino}-4-fenylbutyl)-dekahydro-isochinolín-3-karboxamid

Nejvýhodnější sloučenina je

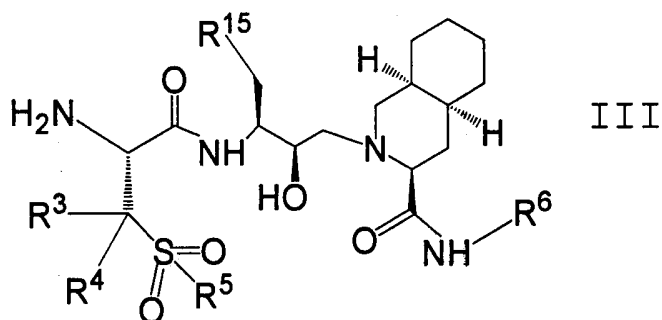
N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(3-pyridyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid ve formě svých farmakologicky přijatelných solí a esterů.

Sloučeniny hydroxyethylaminu podle předloženého vynálezu jsou účinnými inhibitory nebo proléčivými inhibitory HIV aspartyl proteázy, hlavního enzymu v replikativním cyklu viru HIV. Jsou

tudíž terapeuticky aktivními substancemi při léčení nemocí způsobených HIV a lze je proto použít jako léky, buď samotně nebo v kombinaci s dalšími terapeuticky aktivními činidly.

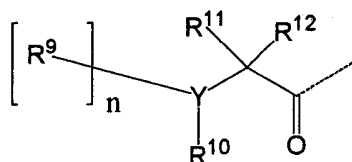
Sloučeniny hydroxyethylaminu podle předloženého vynálezu jsou obzvláště užitečné při potlačování stavů nemoci HIV, jako je AIDS.

Sloučeniny vzorce I tohoto vynálezu, kde R^1 je NHR^2 lze připravit ze sloučeniny vzorce III



kde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^{15} mají stejný význam, jak se uvádí výše.

a) Při přípravě sloučeniny vzorce I, kde R^1 je skupina NHR^2 , ve které substituent R^2 je alkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl, heterocykloalkylkarbonyl, arylalkylkarbonyl, alkyloxykarbonyl, arylalkyloxykarbonyl, heterocykloalkyloxykarbonyl, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyklosulfonyl nebo skupina vzorce

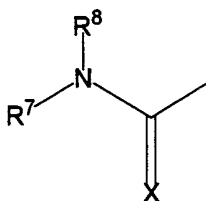


v níž R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou stejné, jak se uvádí výše, reaguje sloučenina vzorce III s příslušným derivátem kyseliny, jako je acylhalogenid, směsný anhydrid atd.

Když $n=1$, Y představuje N, R^9 je vodík a R^{10} je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, reaguje sloučenina vzorce III alternativně s N-ochráněným glycinem a po odstranění ochranné skupiny reaguje s aldehydem nebo ketonem za redukčních podmínek, jak se popisuje v provedení b).

b) Při přípravě sloučeniny vzorce I, kde R^1 je skupina NHR^2 , ve které R^2 je alkyl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, cykloalkyl, reaguje sloučenina vzorce III s aldehydem nebo ketonem za redukčních podmínek.

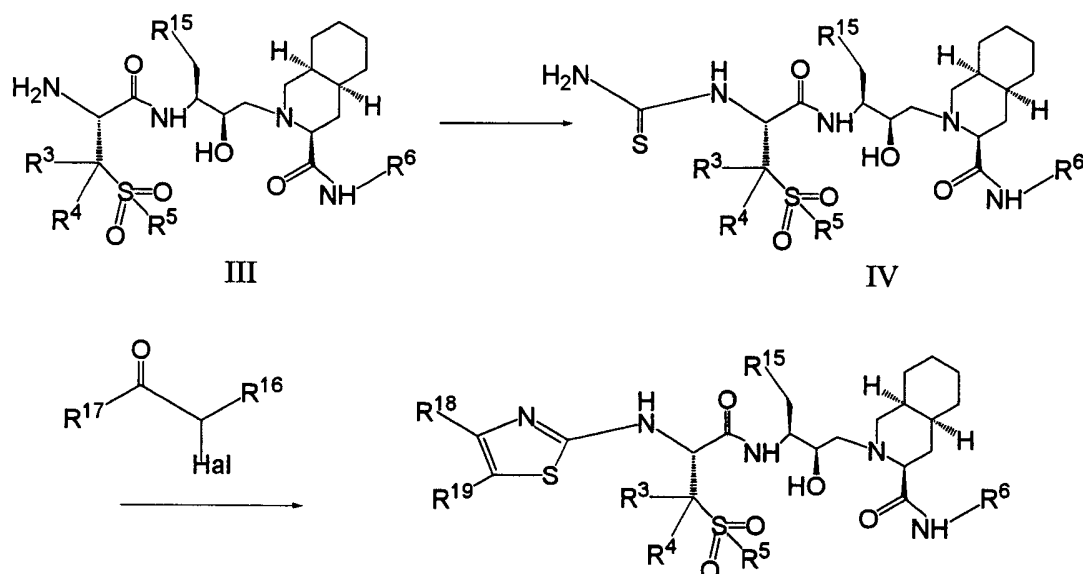
c) Při přípravě sloučeniny vzorce I, kde R^1 je skupina NHR^2 , v níž R^2 je skupina vzorce



kde X, R^7 a R^8 mají stejný význam, jak se dříve uvedlo, reaguje sloučenina vzorce III s činidly popsány v technice pro vznik močovín a thiomčovín.

d) Při přípravě sloučeniny vzorce I, kde R^1 je skupina NHR^2 , ve které R^2 je heterocyklus, reaguje sloučenina vzorce III způsoby popsány v technice pro tvorbu heterocyklů. Například, v případě, kde R^2 je thiazol, se pomocí Hantzschovy syntézy převede sloučenina vzorce III podle schématu 1 na thiomčovinu IV, která pak reaguje s požadovaným α -halogenketonem nebo α -halogenaldehydem.

Schéma 1

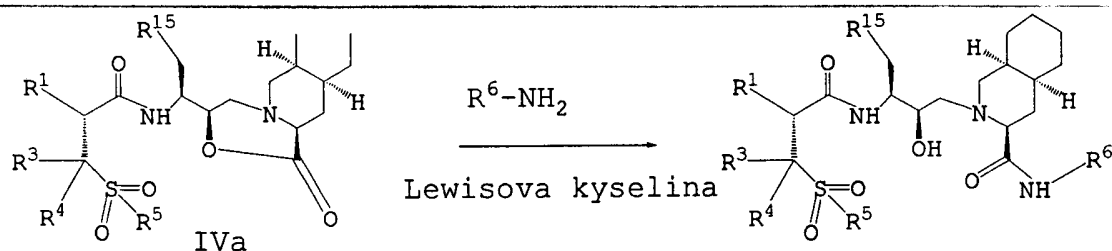


V uvedeném schématu jsou R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ a R¹⁵ stejné, jak se uvedlo výše; R¹⁶ značí H, alkyl, alkoxykarbonyl, aryl, heterocyklus; R¹⁷ značí H, alkyl, aryl, heterocyklus; R¹⁸ má stejný význam jako R¹⁶; a R¹⁹ má stejný význam jako R¹⁷. Hal značí atom halogenu vybraný z chloru, bromu a jodu.

e) Při přípravě sloučeniny vzorce I, kde R¹ je skupina NHR², ve které R² je aryl, reaguje sloučenina vzorce III s arylhalogenidem za katalytických podmínek s přechodnými kovy, známými v technice. Alternativně může aminokyselina odvozená od sloučenin V (schéma 3) zbavených ochranné skupiny reagovat před sloučením se sloučeninami vzorce VI (schéma 3) s arylhalidem za podobných podmínek.

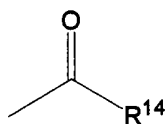
f) Při přípravě sloučeniny vzorce I, ve které R⁶ je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, alkyloxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, fluoralkyl, reaguje sloučenina vzorce IVa (schéma 2) s příslušným aminem za podmínek katalýzy Lewisovou kyselinou.

Schéma 2



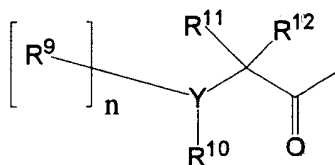
V tomto schematu jsou R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^{15} stejné, jak se popisuje dříve.

g) Při přípravě sloučeniny vzorce I, ve které R^{13} značí substituent $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{PO}(\text{OH})_2$ nebo skupinu



kde R^{14} je stejné, jak se popisuje v předchozím textu, reaguje sloučenina vzorce I, ve které R^{13} je vodík, s příslušným aktivovaným derivátem kyseliny nebo v případě aminokyseliny s aminokyselinou s ochráněnou aminoskupinou, způsoby popsány v technice pro tvorbu esterů.

V souladu s provedením a) postupu, jsou vhodnými činidly, která poskytují alkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl, arylalkylkarbonyl, heterocykloalkylkarbonyl, alkyloxykarbonyl, arylalkyloxykarbonyl, heterocykloalkyloxykarbonyl, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, nebo heterocyklosulfonylaminy nebo skupinu vzorce



kde R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou stejné, jak se popisuje výše,

odpovídající kyseliny nebo jejich reaktivní deriváty, například ~~odpovídající halogenidy kyselin~~ (např. chloridy kyselin), anhydridy kyselin, směsné anhydridy, aktivované estery atd. Reakce sloučeniny III s výše zmíněnými činidly se provádí v souladu se způsoby popsanými v technice, například v učebnicích organické chemie, jako je J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4. vyd., John Wiley & Sons. Když se tedy použije kyselina, reakce se výhodně provádí v přítomnosti kondenzačních činidel jako je hydrochlorid *N*-ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (EDAC.HCl) v přítomnosti hydroxybenzotriazolu (HOBt). Tato reakce se pohodlně provádí při teplotě od -10°C do +25°C v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran (THF), dichlormethan nebo dimethylformamid. Když se použije reaktivní derivát, lze reakci provádět při teplotě od -10°C do 25°C v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo tetrahydrofuran v přítomnosti organické báze (např. *N*-ethyl-morfolinu, triethylaminu atd.).

V souladu s provedením b) postupu, se může reakce sloučenin vzorce III s aldehydem nebo ketonem provádět způsoby popsanými v technice pro redukční aminaci aldehydů a ketonů. Lze se například podívat do učebnic organické chemie, například J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4. vyd., John Wiley & Sons. Reakce se tudíž například pohodlně provádí pomocí natriumtriacetoxymboranylia v inertním halogenovaném rozpouštědle jako je dichlorethan v přítomnosti kyseliny octové způsobem, který popisují A. F. Abdel-Magid a spol. v *Tetrahedron Letters* 1990, 31, 5595.

V souladu s provedením c) postupu, lze reakci provést známými způsoby v technice, například v souladu s učebnicemi organické chemie, jako je J. March (1992) "Advanced Organic

Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4. vyd., John Wiley & Sons. Tudíž například pro sloučeninu, ve které X je O, lze reakci provést pomocí reakce sloučenin vzorce III s *p*-nitrofenylchlorformiátem v přítomnosti anorganické báze, například hydrogenuhličitanu sodného, po které následuje reakce s aminem R^7R^8NH v přítomnosti organické báze, například triethylaminu, kde R^7 a R^8 mají dříve uvedený význam. (Viz například N. Choy a spol.: *Org. Prep Proced. Int.* 1996, 28(2), 173-7). Reakce se pohodlně provádí při teplotě mezi 0°C a 25°C v inertním polárním rozpouštědle, například acetonitrilu. Když X je O nebo S a jeden ze substituentů R^7 nebo R^8 je vodík, reakce se pohodlně provádí pomocí reakce sloučeniny vzorce III s isokyanátem ($R^7N=C=O$ nebo $R^8N=C=O$) nebo s isothiokyanátem ($R^7N=C=S$ nebo $R^8N=C=S$) způsoby popsány v technice.

V souladu s provedením d) postupu, se může reakce provádět způsoby popsány v učebnicích heterocyklické chemie, například T. L. Gilchrist (1992) "Heterocyclic Chemistry", 2. vyd. John Wiley and Sons. Například, když R^2 je thiazol, lze reakci provádět zahříváním směsi sloučeniny IV a α -halogenkarbonylové sloučeniny ve vhodném rozpouštědle, jako je alkanol (např. ethanol). Sloučenina IV se může snadno připravit ze sloučeniny III známými způsoby, například reakcí s benzoyl-isothiokyanátem ve vroucím acetonu následovanou hydrolýzou anorganickou bází, jako je uhličitan draselný ve směsi polárního organického rozpouštědla a vody. (Viz například N. M. Olken a spol.: *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1137).

V souladu s provedením e) postupu, lze reakci aminokyselin (odvozených od sloučenin vzorce V pomocí odstranění ochranné skupiny) s arylhalogenidy, např. s brombenzenem, provádět za přítomnosti solí mědi, např. jodidu měďného v dimethylacetamidu. Viz např. D. Ma a spol.: *J. Amer. Chem. Soc.* 1998, 120, 12467.

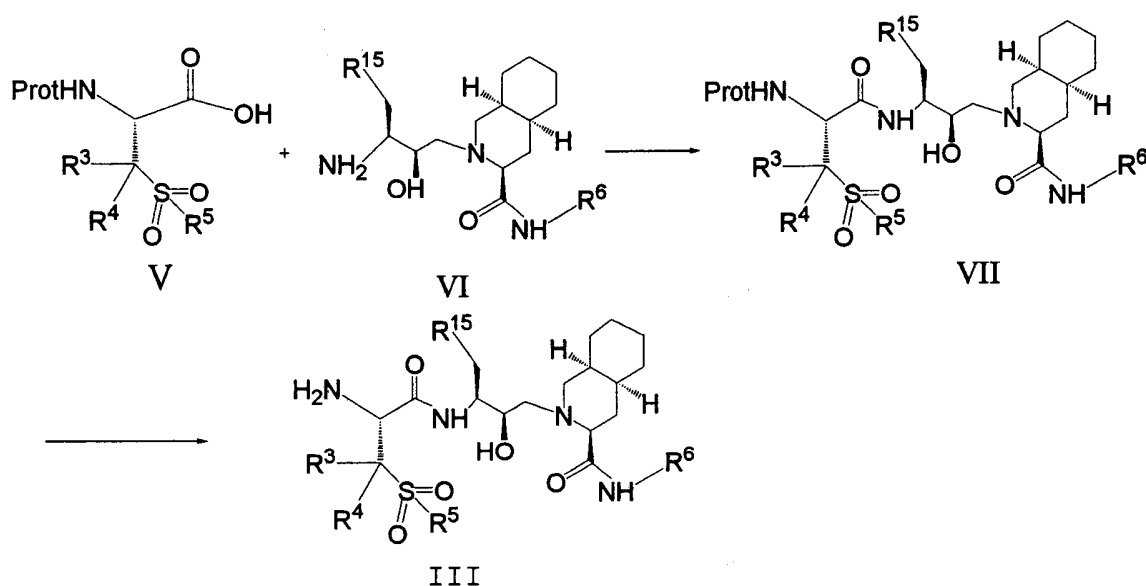
V souladu s provedením f) postupu, se reakce sloučenin vzorce IVa s aminy R^6NH_2 provádí způsoby posanými v technice, například pomocí činidla odvozeného z aminu a Lewisovy kyseliny na bázi hliníku, např. s trimethylhliníkem, při laboratorní teplotě v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu nebo toluenu. (Viz například S. M. Weinreb a spol.: *Tetrahedron Letters* 1977, 38, 4171).

V souladu s provedením g) postupu, lze reakci provádět způsoby známými v technice pro tvorbu esterů, viz například učebnice organické chemie, jako je J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4. vyd., John Wiley & Sons. Reakce se například, pohodlně provádí při laboratorní teplotě pomocí derivátu karboxylové kyseliny a peptidového kondenzačního činidla jako je EDAC.HCl v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu jako katalyzátoru. Alternativně lze použít acylhalogenid v inertním rozpouštědle v přítomnosti pyridinu a 4-dimethylaminopyridinu jako katalyzátoru při teplotě mezi 0°C a 25°C.

O obou sloučeninách vzorce III, které se používají jako výchozí látky v provedeních a) až e) se ví, že je lze připravit podle schématu 3. Reakce sloučeniny vzorce V se sloučeninou vzorce VI za vzniku sloučeniny vzorce VII se může tudíž provést způsoby známými v chemii peptidů (viz J. Jones (1994), "The Chemical Synthesis of Peptides", Oxford University Press). Výraz "skupina chránící amino skupinu" (Prot), jak se zde používá, značí skupiny používané v chemii peptidů, například skupina terc-butoxykarbonylová (BOC) nebo skupina 9-fluorenylmethyloxykarbonylová (FMOC). Výhodnou skupinou chránící amino skupinu (Prot) pro tuto reakci je 9-fluorenylmethyloxykarbonylová skupina. Tato reakce se výhodně provádí reakcí sloučeniny vzorce V s chlorformiátem (např. isobutyl-

chlorformiátem) v přítomnosti organické báze, například *N*-ethylmorpholinu, aby vytvořila směsný anhydrid, který následně reaguje se sloučeninami vzorce VI. Reakce se pohodlně provádí při nízké teplotě, vhodně při asi -10°C až 5°C , v inertním rozpouštědle, jako je ether (např. diethylether, tetrahydrofuran atd.) nebo v alifatickém halogenovaném rozpouštědle (např. v dichlormethanu). Převedení sloučenin vzorce VII na sloučeniny vzorce III se provádí známými způsoby používanými v chemii peptidů pro odstranění skupiny chránící aminoskupinu aminokyselin. Například, když chránící skupinou aminoskupiny je FMOC, reakce se pohodlně provádí reakcí sloučenin vzorce VII s piperidinem v dimethylformamidu nebo v dichlormethanu při laboratorní teplotě.

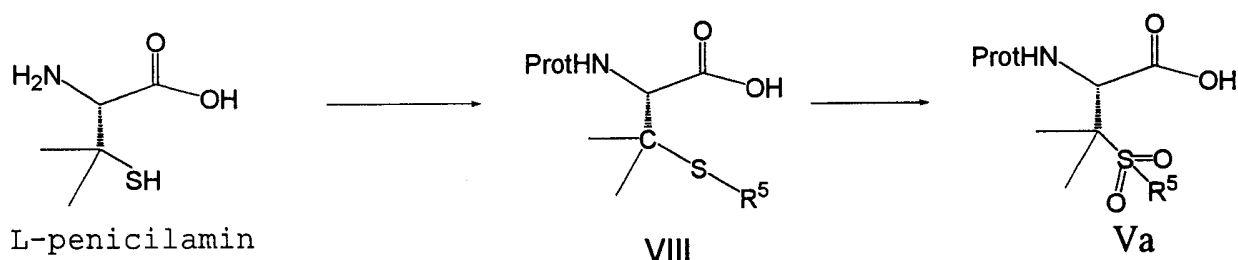
Schéma 3



V tomto schématu mají R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^{15} stejný význam, jak se popisuje výše.

Sloučeniny vzorce V, kde R^3 a R^4 jsou methyl, lze připravit z penicilaminu podle schématu 4.

Schéma 4



V tomto schématu je R⁵ stejné, jak se popisuje výše.

Reakce L-penicilaminu s alkylhalogenidem R⁵X, kde R⁵ má stejný význam, jak se uvádí dříve a X je halogen (např. brom), v přítomnosti anorganické báze, například uhličitanu draselného, následované reakcí s činidlem pro zavedení skupin chránících aminokyselinu (např. FMOCONSu nebo BOC₂O), poskytuje sloučeniny vzorce VIII. Reakce se může provádět při laboratorní teplotě ve směsném rozpouštědle skládajícím se z vody a organického rozpouštědla, výhodně dioxanu. Sloučeniny vzorce VIII se oxidují na sloučeniny vzorce Va podle známých postupů, výhodně pomocí reakce s Oxonem (K. S. Webb: *Tetrahedron Letters*, 1994, 35(21), 3457-60).

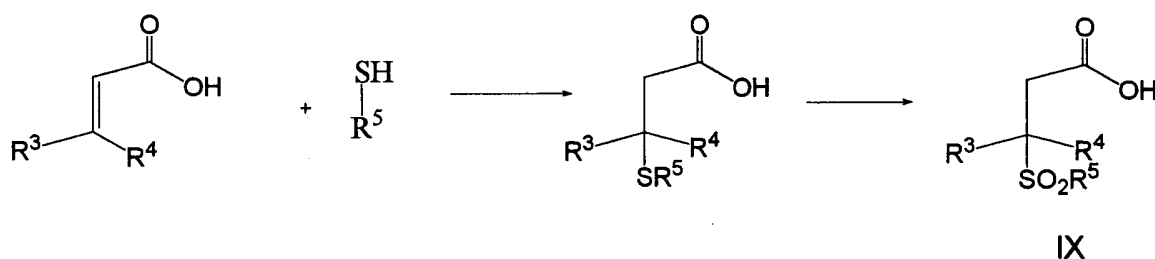
Další sloučeniny vzorce V lze připravit z analogů penicilaminu analogickými cestami popsány v technice.

Sloučeniny vzorce VI lze připravit pomocí známých postupů popsanych v technice, například v EP 432695 A2.

Sloučeniny vzorce I, ve kterých R¹ je hydroxyl, lze připravit způsoby popsány v technice, například A. N. Cook a spol.: *J. Chem Soc.* 1949, 1022. Například, odstranění skupiny chránící aminokyseliny V následované diazotací, hydrolýzou a kondenzací se sloučeninami vzorce VI způsoby popsány výše, poskytuje sloučeniny vzorce I, ve kterých R¹ je hydroxyl.

Sloučeniny vzorce I, ve kterých R^1 je vodík, lze připravit ze sloučenin vzorce VI a sloučenin vzorce IX (schéma 5) způsobem analogickým k již popsanému způsobu. Sloučeniny vzorce IX lze připravit z příslušné akrylové kyseliny a thiolu způsoby popsanými v technice a naznačenými ve schématu 5 (viz například G. Pattenden a spol.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, (10), 1215-21).

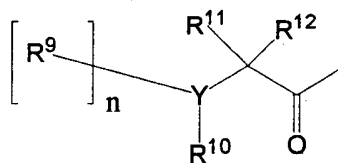
Schéma 5



V uvedeném schématu jsou R^3 , R^4 a R^5 stejné, jak se popisuje výše.

Výchozí látky vzorců V, VI, IX a jejich reaktivní deriváty, pokud nejsou známými sloučeninami nebo analogy známých sloučenin, lze připravit podobným způsobem jako známé sloučeniny nebo jak se popisuje v níže uvedených příkladech, či analogickými postupy k těmto příkladům. Kromě toho jsou činidla, která se používají v provedeních a) až g), obecně známými sloučeninami.

Činidla požadovaná pro zavedení skupin vzorce



kde jsou R^9 , R^{10} a R^{12} stejné, jak se popsalo dříve, jsou odpovídající karboxylové kyseliny nebo jejich aktivované deriváty, které samotné jsou známými sloučeninami nebo je lze

snadno připravit analogicky ke známým sloučeninám. Když je například $n=0$, Y představuje O nebo S a R^{10} je aryl nebo heterocyklický zbytek, činidlo se připraví reakcí příslušného alkoholu (např. 3-hydroxypyridinu) s *terc*-butyl-bromacetátem za bázičských podmínek (např. v přítomnosti hydridu sodného v dimethylformamidu nebo uhličitanu draselného v acetonu) následované kysele-katalyzovaným odstraněním chránicí skupiny (např. kyselinou chlorovodíkovou v etheru, kyselinou bromovodíkovou v kyselině octové nebo kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu). Podobně, když $n=1$ a Y představuje N, lze činidlo připravit podobnými způsoby, ve kterých se místo alkoholu bez přidání báze použije amin $R^9R^{10}NH$.

Alternativně se může *terc*-butylester glycinu reduktivně aminovat s aldehydem nebo ketonem za analogických podmínek k výše posaným podmínkám v provedení b) zde popisovaného způsobu, následované kysele katalyzovanou deprotekcí karboxylové kyseliny; výhodně s HBr v kyselině octové.

Způsoby zkoušek:

Zkouška inhibice HIV proteázy

Účinnost inhibiční aktivity HIV proteázy se zkoušela použitím upraveného způsobu podle Matayoshiho a spolupracovníků (E. D. Matayoshi a spol.: *Science* 1990, 247, 954-958).

Surová HIV-1 proteáza se připravila z *E. coli* pPTAN. Kultury se pěstovaly při 30°C v mediu M9 doplněném 0,2 % kasaminových kyselin, 100 µg/mL ampicilinu a 25 µg/mL thiaminu dokud se nedosáhlo $OD_{600} = 0,5-0,6$ a teplota nevzrostla na 42°C, což indukovalo expresi proteázy. Po 1,5 hodině se buňky izolovaly a pelety se skladovaly před použitím při -70°C.

Proteáza se připravila pomocí lyze buněk ve Frenchově buněčném lisu a následovným vysrážením enzymu 30 % síranem amonným.

Zkouška je založena na přenosu intramolekulární fluorescenční energie s použitím fluorogenního substrátu se zhášecí skupinou (quenched fluorogenic substrate) DABCYL-Ser.Gln.Asn.Tyr.Pro.Ile.Val.Gln.-EDANS, jehož peptidová sekvence se odvodila z jednoho přirozeného polypeptidu působícího na místa HIV-1 proteázy.

Peptidový substrát se rozpustil v spektroskopicky čistém dimethylsulfoxidu (DMSO), aby poskytl zásobní roztok 500 μM . Inhibitory se rozpouštěly ve směsi DMSO a 0,1 % vodného roztoku Tweenu 20 v poměru 1:9, aby vznikly koncentrace inhibitorů dvacetkrát koncentrovanější, než je požadovaná konečná koncentrace. Zkušební tlumící roztok obsahoval 0,1 M octan sodný o pH 4,7, 8 mM EDTA, 0,2 M NaCl.

Ke směsi obsahující 455 μL zkušební tlumícího roztoku, 25 μL roztoku inhibitoru, 10 μL roztoku substrátu se přidalo 10 μL HIV-1 proteázy zředěné ve směsi 0,1 % Tweenu a zkušebního tlumícího roztoku v poměru 1:1 (upravená koncentrace poskytla přibližně 20 % výtěžek substrátu).

Zkumavky se inkubovaly 2 hodiny při 37°C a reakce se ukončila přidavkem 500 μL směsi DMSO a 50 mM tricinu o pH 8,5 v poměru 2:1. Fluorescence se měřila fluorescenčním spektrofotometrem, excitační $\lambda = 340 \text{ nm}$, emisní $\lambda = 492 \text{ nm}$.

Způsob antivirální zkoušky

Anti-HIV antivirální aktivita se zkoušela pomocí upraveného způsobu podle Pauwelse a spolupracovníků (Pauwels a

spol.: *J. Virol Methods*, 1988, 20, 309-321). Tento způsob je založen na schopnosti sloučenin ochránit T lymfoblastoidní buňky (MT4 buňky) infikované HIV od buněčné smrti zprostředkované infekcí. Konec zkoušky se vypočítal jako koncentrace sloučeniny, při které se schopnost buněk kultury růst zachovala z 50 % ('50 % inhibiční koncentrace', IC_{50}). Schopnost kultury buněk růst se stanovovala absorpcí rozpustného žlutého 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-difenyl-tetrazoliumbromidu (MTT) a jeho redukcí na nachovou nerozpustnou formazanovou sůl. Pro měření množství formazanového produktu se po rozpuštění použily spektroskopické metody.

MT4 buňky se připravily, aby byly v logaritmické fázi růstu a celkem 2×10^6 buněk infikováno buď divokým typem nebo místně zaměřené mutantní klony HIV-HXB2 s počtem asi 0,0001 infekčních jednotek viru na buňku v celkovém objemu mezi 200-500 μ L. Buňky se inkubovaly s viry jednu hodinu při 37°C, pak se promyly v solance s pH 7,20 pufrované 0,01 M fosfátem a resuspendovaly v kulturním médiu pro inkubaci v kultuře s po sobě jdoucími zředěními testované sloučeniny. Použitým kulturním médiem byl RPMI 1640 bez fenolové červeně, doplněný penicilinem, streptomycinem L-glutaminem a 10 % zárodečného telecího sera (GM10).

Testované sloučeniny se připravily jako 2 mM roztoky v dimethylsulfoxidu (DMSO). Potom se připravily čtyři stejné soubory, serií dvojnásobných zředění v GM10 a 50 mikrolitrová množství se dávkovala do 96 důlkových destiček přes konečné koncentrační rozmezí 625-1,22 nM. Do každého důlku se pak přidalo 50 mikrolitrů GM10 a $3,75 \times 10^4$ infikovaných buněk. Připravily se také kontrolní kultury neobsahující buňky (slepé), neinfikované buňky (100 % schopnost růstu; 4 stejné řady) a infikované buňky bez sloučeniny (zcela virem

zprostředkovaná buněčná smrt; 4 stejné soubory). Kultury se pak inkubovaly při 37°C po dobu 5 dní ve vlhké atmosféře s 5 % CO₂.

Připravil se čerstvý roztok 5 mg/mL MTT v 0,01 M fosfátem pufované solance o pH 7,2 a do každé kultury se přidalo 20 µL. Kultury se dále inkubovaly 2 hodiny jako předtím. Potom se promísily nasáváním do pipety a jejím opětovným vyprázdněním, přidalo se 170 mikrolitrů Tritonu X-100 v okyseleném isopropanolu (10 objem. % Triton X-100 ve směsi koncentrované HCl a isopropanolu v poměru 1 : 250) a kultury se opět promísily pomocí pipety. Když se formazanová usazenina pomocí dalšího míchání zcela rozpustila, měřila se absorbance (OD) kultur při vlnových délkách 540 nm a 690 nm (měření při 690 nm se použilo jako slepý pokus pro artefakty mezi důlky). Ochrana v procentech pro každou zkoušenou kulturu se pak vypočítala z rovnice:

$$\% \text{ ochrany} = \frac{(\text{OD}_{\text{kultur ošetřených lékem}}) - (\text{OD}_{\text{neošetřené virové kontrolní kultury}})}{(\text{OD}_{\text{neinfikované kultury}}) - (\text{OD}_{\text{neošetřené virové kontrolní kultury}})} \times 100 \%$$

Hodnota IC₅₀ se potom získala z grafu závislosti procenta ochrany proti log₁₀ koncentrace léku.

Hodnoty IC₅₀ sloučenin předloženého vynálezu jsou obvykle v rozmezí od 1 nM do 10.000 nM, výhodně v rozmezí od 1 nM do 60 nM.

Některé reprezentativní údaje aktivity se níže uvádějí v tabulce 9.

Tabulka 9

Příklad číslo	Inhibice enzymu IC ₅₀ (nM)	Antivirální IC ₅₀ (nM)
3	0.6	17
4	2.8	14
7	2.3	21
16	1.0	12
28	1.0	21
40	1.4	19
92	4.0	33
93	0.5	8
95	61.0	250
106	10.7	60
112	7.5	94
138	7.8	65
152	1.2	17
154	0.5	16
168	0.5	16
170	1.0	13

Hodnoty IC₅₀ inhibice enzymu se zaokrouhlovaly na 1 desetinné místo, antivirální hodnoty IC₅₀ se zaokrouhlovaly na nejbližší celé číslo.

Sloučeniny předloženého vynálezu, stejně tak jako jejich farmaceuticky použitelné kyselé adiční soli, lze použít jako léčiv, například ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky se mohou podávat orálně, např. ve formě tablet, potahovaných tablet, dražé, tvrdých nebo měkkých želatinových tobolek, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Podávání však může být také rektální, např. ve formě čípků, nebo parenterální, např. ve formě injekčních roztoků.

Sloučeniny předloženého a jejich farmaceuticky použitelné kyselé adiční soli se mohou zpracovávat s farmaceuticky inertními anorganickými nebo organickými pomocnými látkami pro výrobu tablet, potahovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových tobolek. Jako pomocné látky lze například pro tablety, dražé a tvrdé želatinové tobolky použít laktózu, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, talek, kyselina stearová

nebo její sole atd.

Pro měkké želatinové tablety jsou například vhodnými nosiči rostlinné oleje, vosky, tuky, polotuhé a kapalné polyoly atd.

Vhodnými nosiči pro výrobu roztoků a sirupů jsou např. voda, polyoly, sacharóza, invertní cukr, glukóza atd.

Vhodnými nosiči pro injekční roztoky jsou například voda, alkoholy, polyoly, glycerol, rostlinné oleje atd.

Vhodnými nosiči pro čípky jsou např. přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky, polotekuté nebo tekuté polyoly atd.

Kromě toho mohou farmaceutické přípravky obsahovat látky konzervační, solubilizační, stabilizační, smáčecí, emulzifikační, sladidla, barviva, ochucovadla, soli pro změnu osmotického tlaku, pufrů, maskující činidla nebo antioxidanty. Mohou také obsahovat další terapeuticky cenné látky.

Dávka se může měnit v širokých mezích a samozřejmě bude odpovídat individuálním požadavkům v každém jednotlivém případě. V případě orálního podávání by měla být obecně přiměřená denní dávka sloučeniny vzorce I od asi 10 do 2500 mg na osobu, ačkoliv horní mez lze také v případě nutnosti zvýšit.

Denní dávka se může podávat jako jednotlivá dávka nebo v dělených dávkách. Léčení se může kombinovat s podáváním jedné nebo více dalších terapeuticky účinných látek, a takové podávání může být konkurenční nebo sekvenční z hlediska sloučenin vzorce I. Konkurenční podávání, jak se zde používá, zahrnuje tedy podávání činidel v časové shodě nebo v kombinaci, společně či jedno činidlo po druhém.

Příklady provedení vynálezu

Hmotnostní spektra se zaznamenávala za ionizačních podmínek elektrosprejem na jednom z těchto přístrojů:

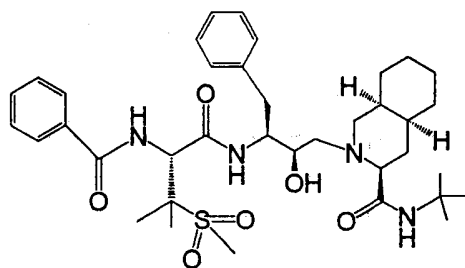
- a) THERMOQUEST SSQ 7000 [rozpouštědlo 0,085 % TFA v 90 % acetonitril/voda; rychlost 100 mikrolitrů za minutu; kapilára 250°C; napětí spreje 5 kV; nebolizační plyn 80 psi (1 psi = 6,895 kPa)] nebo
- b) LC-MS (kapalinová chromatografie spojená s hmotnostním spektrometrem) THERMOQUEST 7000 ELECTROSPRAY nebo MICROMASS PLATFORM ELETROSPRAY [gradient 0,1 % TFA ve vodě do 0,085 % TFA v acetonitrilu].

Pokud jde o výchozí materiály, které jsou známými sloučeninami, některé z nich lze koupit od komerčních dodavatelů. Jiné známé výchozí materiály a jejich analogy lze připravit způsoby známými v technice. Příklady sloučenin dostupných od komerčních dodavatelů a odkazy na syntézy dalších sloučenin a jejich analogů se uvádějí v následujícím textu.

Následující příklady ilustrují předložený vynález.

Příklad 1

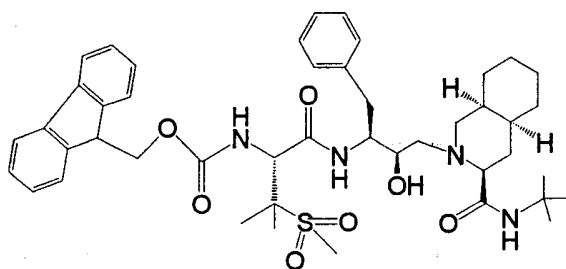
2-[3(S)-[[N-benzoyl-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-benzyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid



Míchaný roztok 105 mg (0,13 mmol) *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu ve 4 mL suchého dimethylformamidu reagoval při laboratorní teplotě s 0,4 mL (4 mmol) piperidinu. Po 2,5 hodinách se těkavé podíly odpařily a zbytek se trituroval hexanem za poskytnutí *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako pryskyřici, která se rozpustila ve 3 mL dichlormethanu a ochladila na 0°C. Přidalo se 0,035 mL (0,26 mmol) *N*-ethylmorfolinu (NEM) a poté 0,016 mL (0,13 mmol) benzoylchloridu (Aldrich 24,054-0). Roztok se po 2 hodinách zředil 20 mL dichlormethanu a postupně promyl 10 % vodnou kyselinou citronovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Roztok se sušil nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytl pevnou látku, která chromatografií na SiO₂, mobilní fáze dichlormethan/methanol (37:3), poskytla 60 mg produktu (67%) jako bílou pevnou látku, b.t. 212-218°C, [M+H]⁺ = 683,2.

Výchozí látka se připravila následujícím způsobem:

N-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



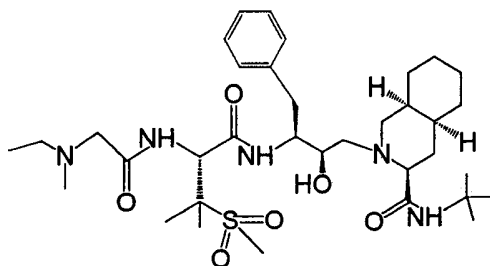
(A) Míchaný roztok 596 mg (4 mmol) *L*-penicilaminu (Aldrich 19,631-2) ve 40 mL směsi vody a dioxanu (1:1) se nechal reagovat při laboratorní teplotě s 11,04 g (80 mmol) uhličitanu draselného, potom se 710 mg (5 mmol) jodmethanu a následně po 1 hodině s 5,39 g (20 mmol) *N*-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-oxysukcinimidu (Advanced Chemtech RC8015). Po dalších dvou hodinách se těkavé podíly oddestilovaly a zbytek se roztřepal mezi vodu a ether. Roztok se okyselil 2N kyselinou chlorovodíkovou, extrahoval etherem a spojené organické fáze se sušily nad síranem hořečnatým. Odpařením do sucha se získala žlutá pěna, která chromatografií na SiO_2 s elucí dichlormethanem s methanolem (9:1) poskytla 4,8 g (78 %) *N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methylthio)-*L*-valinu jako bílou pěnu, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385,9$.

(B) Živě míchaný roztok 4,8 g (12,4 mmol) *N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methylthio)-*L*-valinu, získaný ve výše uvedeném postupu (A), ve 36 mL vody obsahující 600 mg (15 mmol) hydroxidu sodného reagoval s 8,43 g (99 mmol) hydrogenuhličitanu sodného a s 12 mL acetonu. Přikapalo se 10,26 g (16,68 mmol) OXONU® (Aldrich 22,803-6) ve 36 mL (0,0004 M) roztoku EDTA a výsledná směs se živě míchala 2 hodiny. Pak se přidal roztok 6,3 g metabisulfitu sodného ve 12,6 mL vody a roztok se míchal dalších 15 minut. Přidal se ethyl-acetát a vodná fáze se okyselila 6N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2, nasýtila se chloridem sodným a extrahovala ethyl-acetátem. Spojené organické fáze se postupně promyly vodou a solankou, sušily nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytly žlutou pryskyřici. Rozmělněním ve směsi petroletheru (b.v. 40-60°C) a etheru poskytlo krémovou pevnou látku, která se dále promyla etherem za poskytnutí 3,18 g (61 %) *N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methylthio)-*L*-valinu jako bílé pevné látky, b.t. 189-192°C, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417,8$.

(C) Roztok 8,34 g (20 mmol) *N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valinu, získaný z výše uvedeného postupu (B), v suchém tetrahydrofuranu se ochladil na -10°C a přidalo se 2,8 mL (20 mmol) triethylaminu a následně 2,6 mL (20 mmol) isobutylchlorformiátu (Aldrich 17,798-9). Poté se přidalo 8,02 g (20 mmol) 2-(3(*S*)-amino-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolin-karboxamidu (přípraveného známými způsoby, např. Martin, Joseph Armstron; Redshaw, Sally; EP 432695 A2) a směs se míchala při teplotě -10°C další 2 hodiny a pak se nechala přes noc ohřát na laboratorní teplotu. Těkavé podíly se odpařily a zbytek se roztřepal mezi 100 mL dichlormethanu a 100 mL roztoku 10 % kyseliny citronové. Vodná fáze se extrahovala dichlormethanem a spojené organické podíly se promyly nasyceným roztokem kyselého uhličitanu sodného a solankou, sušily se nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytly pevnou látku, která se triturovala etherem a pak směsí ether/ethyl-acetát (10:1) a poskytla 10,84 g (68 %) *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako bílou pevnou látku, $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 801,4$.

Příklad 2

N-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-(*N*-ethyl-*N*-methylglycyl)-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



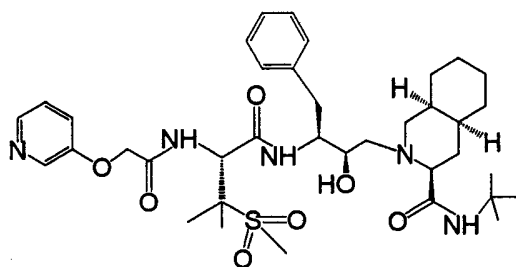
Roztok 38 mg (0,2 mmol) hydrobromidu *N*-ethyl-*N*-methylglycinu a 116 mg (0,2 mmol) *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolin-karboxamidu v 5 mL dichlormethanu reagoval při 0°C s 28 mg (0,2 mmol) 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu (HOAT), s 0,05 mL (0,4 mmol) *N*-ethylmorfolinu (NEM) a s 38 mg (0,2 mmol) hydrochloridu *N*-ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (EDAC.HCl) a směs se nechala ohřát přes noc na laboratorní teplotu. Reakční směs se zředila dichlormethanem, promyla nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou, sušila se nad síranem hořečnatým a odpařila za sníženého tlaku za vzniku pryskyřice, která chromatografií na SiO₂, eluce směsí dichlormethanu s methanolem (19:1), poskytla 65 mg *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-(*N*-ethyl-*N*-methylglycyl)-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako bílou pěnu, $[M+H]^+ = 678,4$.

Výchozí materiál hydrobromid *N*-ethyl-*N*-methylglycinu (1:1) se připravil následovně.

A) Míchaný roztok 0,6 mL (7 mmol) *N*-ethylmethylaminu a 0,97 mL (7 mmol) triethylaminu v 7 mL dichlormethanu reagoval s 1 mL (7 mmol) terc-butyl-bromacetátu (Aldrich 12,423-0) a míchal se přes noc. Těkavé podíly se odpařily a zbytek se rozmělnil ethyl-acetátem a pevný podíl se odstranil filtrací. Rozpouštědlo se odpařilo za poskytnutí 459 mg žlutého oleje, který reagoval při laboratorní teplotě s 2 mL 45 % kyseliny bromovodíkové v kyselině octové a míchal se šest hodin. Těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a zbytek se mnohokrát promyl ethyl-acetátem a poskytl 413 mg hydrobromidu *N*-ethyl-*N*-methylglycinu jako bílou pevnou látku.

Příklad 3

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(3-pyridyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



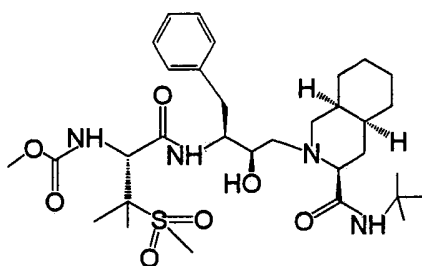
Sloučenina příkladu 3, $[M+H]^+ = 714,4$, se připravila způsobem analogickým ke způsobu popsanému v příkladu 2, ale výchozí látkou byl trifluoracetát kyseliny 2-(3-pyridyloxy)octové.

Výchozí látka trifluoracetát kyseliny 2-(3-pyridyloxy)octové se připravila následovně.

A) Roztok 9,5 g (0,1 mol) 3-hydroxypyridinu v 50 mL suchého dimethylformamidu reagoval při 0°C po částech s kaší hydridu sodného v hexanu (připravené promytím 4 g hydridu sodného (60 % disperze v minerálním oleji) hexanem). Po 30 minutách se po kapkách přidalo 19,4 g (0,1 mol) terc-butyl-bromacetátu a roztok se míchal přes noc. Těkavé podíly se odpařily a zbytek se roztřepal mezi dichlormethan a vodu. Organická fáze se promyla vodou, sušila nad síranem hořečnatým a odpařila za sníženého tlaku za vzniku oleje, který chromatografií na SiO_2 pomocí eluce dichlormethanem poskytl 8,9 g zelenohnědého oleje. Olej se rozpustil v dichlormethanu, ochladil na 0°C a smísil se s 18 mL kyseliny trifluoroctové a nechal se přes noc ohřát na laboratorní teplotu. Těkavé podíly se odpařily a zbytek se trituroval etherem za poskytnutí 9,2 g trifluoracetátu kyseliny 2-(3-pyridyloxy)octové jako světle hnědé pevné látky.

Příklad 4

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-(methoxykarbonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

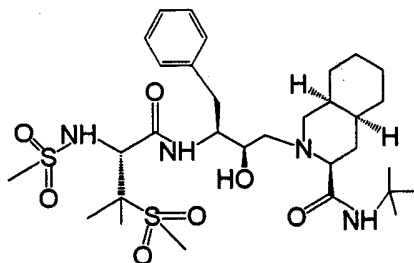


K míchanému roztoku 200 mg (0,25 mmol) *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu v 5 mL suchého dimethylformamidu se při laboratorní teplotě přidalo 0,63 mL (6,3 mmol) piperidinu. Po 2,5 hodinách se těkavé podíly odpařily a zbytek se promyl hexanem a poskytl *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid jako pryskyřici, která se rozpustila v 5 mL dichlormethanu a smísila se s 0,2 mL (1,5 mmol) *N*-ethylmorfolinu (NEM) a s 0,02 mL (0,25 mmol) methyl-chlorformiátu (Aldrich, M3,530-4) a míchala přes noc. Přidalo se dalších 0,02 mL (0,25 mmol) methyl-chlorformiátu a reakční směs se míchala další 3 hodiny. Roztok se zředil dichlormethanem, a potom se promyl 10 % roztokem kyseliny citronové, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Roztok kyseliny citronové se zalkalizoval přidavkem pevného hydrogenuhličitanu sodného a extrahoval dichlormethanem. Spojené organické fáze se sušily nad síranem hořečnatým a odpařily za sníženého tlaku za poskytnutí zbytku, který se chromatografoval na SiO₂ s použitím elučního činidla dichlormethan s methanolem (19:1) a který triturací s etherem poskytl 75 mg *N*-terc-butyl-

1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-(methoxykarbonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako bílou pevnou látku, b.t. 190-194°C, $[M+H]^+ = 637,4$.

Příklad 5

2-[3(*S*)-[[*N*,3-bis(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-*N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



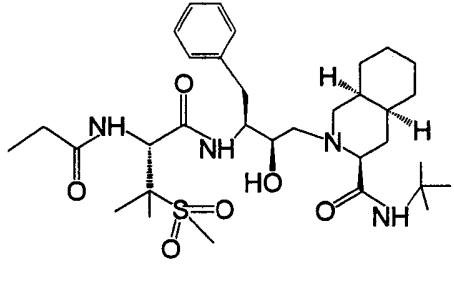
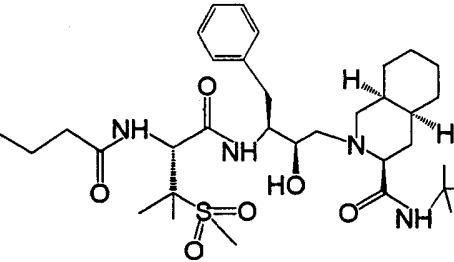
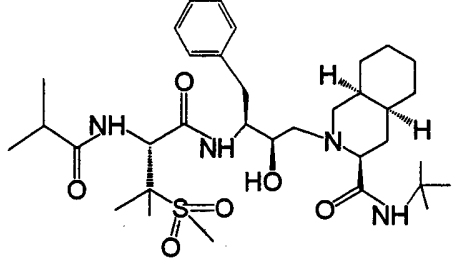
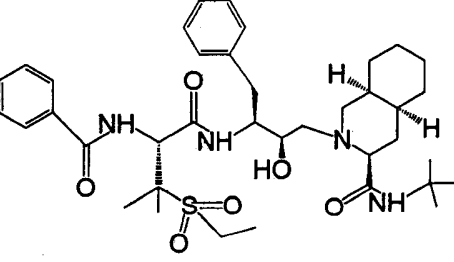
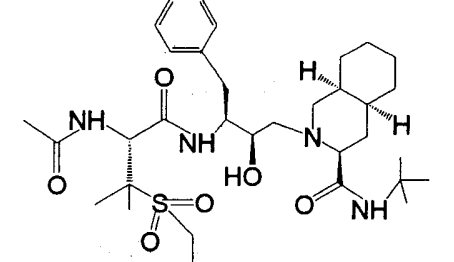
Michaný roztok 200 mg (0,25 mmol) *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu v 5 mL suchého dimethylformamidu reagoval při laboratorní teplotě s 0,63 mL (6,3 mmol) piperidinu. Po 2,5 hodinách se těkavé podíly odpařily a zbytek se rozmělnil v hexanu a poskytl *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid jako pryskyřici, která se rozpustila v 5 mL dichlormethanu a reagovala s 0,12 mL (1,5 mmol) pyridinu a následovně s 0,02 mL (0,25 mmol) methansulfonylchloridu. Po 2 hodinách se roztok zředil dichlormethanem, promyl nasyceným roztokem hydrogenuhličitany sodného a solankou, sušil nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytl pryskyřici, která se rozmělnila v etheru a potom chromatografií na SiO₂ s elučním činidlem dichlormethan s methanolem (19:1) poskytla

105 mg 2-[3(*S*)-[[*N*,3-bis(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-*N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako bílou pevnou látku, b.t. 135-160°C pění, opakované tání 230-235°C (rozklad), $[M+H]^+$ = 657,2.

Analogicky ke způsobu popsanému pro příklad 1, se také připravily sloučeniny uvedené v tabulce 1. Sloučeniny příkladů 6, 7, 8, 9 a 10 se připravily z *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu a sloučeniny příkladů 11 a 12 se připravily analogickým způsobem jako v příkladu 1, ale s použitím jodethanu místo jodmethanu v části A). Všechny chloridy kyselin užité jako výchozí materiály se získaly z komerčních zdrojů, například Aldrich a Lancaster.

Tabulka 1

Název	Struktura	$[M+H]^+$	Př. č.
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -acetyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		621,1	6
<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(3-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		684,2	7

<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-propionyl-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		635,3	8
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-butyryl-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		649,3	9
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-isobutyryl-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		649,3	10
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-benzoyl-3-(ethansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		697,2	11
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-acetyl-3-(ethansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		635,2	12

Analogickým způsobem jak se popisuje pro příklady 2 a 3 se s použitím výchozí látky *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid připravily sloučeniny uvedené v tabulce 2.

Další reagenty použité v syntéze sloučenin v tabulce 2 se získaly z komerčních zdrojů, jako jsou Aldrich, Lancaster a Maybridge Int. nebo se připravily způsoby popsány v technice, či analogickými způsoby.

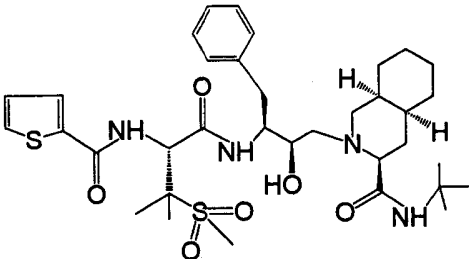
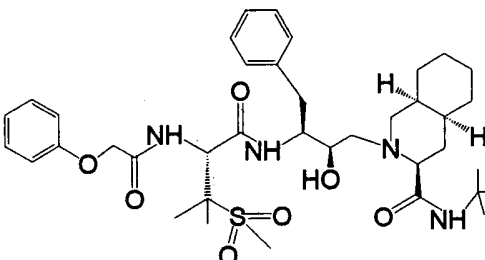
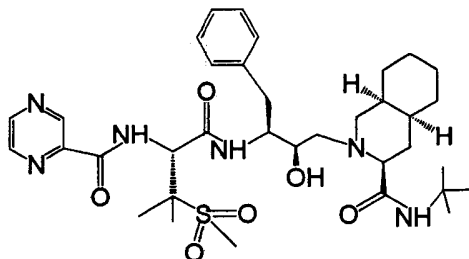
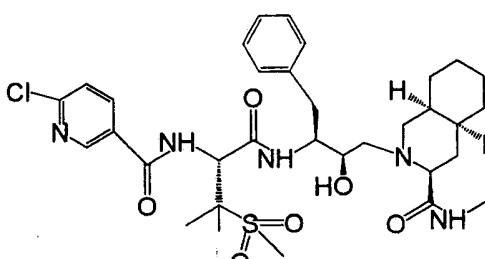
Na příklad kyselina fenoxyoctová (příklad 14), kyselina 3-furoová (příklad 28), 2-ethyl-2-hydroxybutanová (příklad 23) a 5-brom-2-furoová (příklad 32) se koupily od firmy Aldrich (kat. č. 15,851-8, 16,339-2, 13,843-6, B6,740-2), kyselina 4,5-dimethyl-2-furoová (příklad 33) a 5-(trifluormethyl)-2-furoová (příklad 34) se koupily od firmy Maybridge Int. (kat. č. BTB 08890 a PC8012) a kyselina thiofen-3-karboxylová (příklad 68) a 5-chlorthiofen-2-karboxylová (příklad 36) se koupily od firmy Lancaster (kat. č. 1089 a 5453).

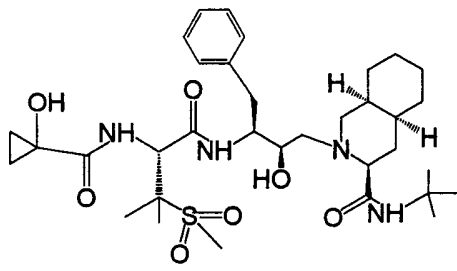
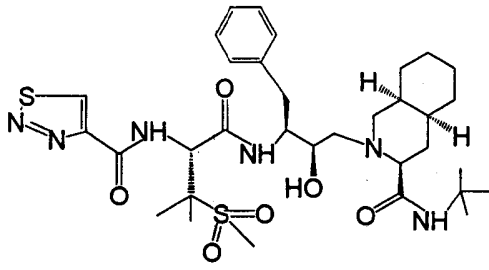
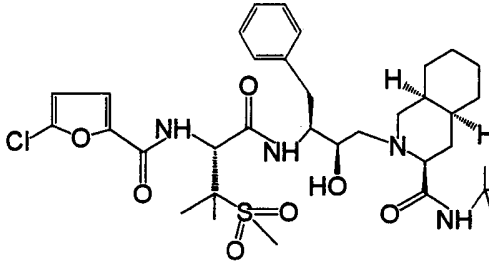
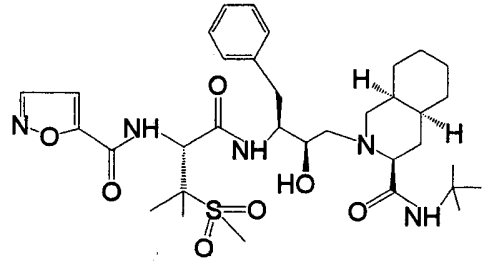
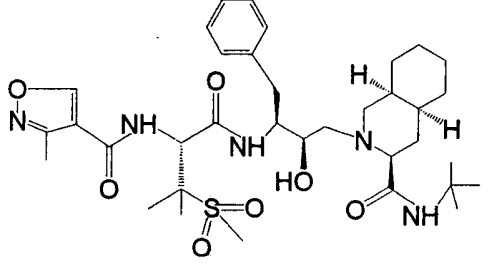
Kyselina thiazol-5-karboxylová (příklad 69) se připravila způsobem popsáným v WO97/14687 a kyselina 5-methyl-thiazol-4-karboxylová (příklad 74) se připravila analogicky ke způsobu popsáném v práci W. R. Tully a spol.: *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 2060. Kyselina 2-isopropoxyoctová (příklad 72) se připravila způsobem popsáným v *J. Chem. Soc.*, 1969, 2698. Kyselina 2-methyl-2-fenoxypionová (příklad 80) se připravila způsobem popsáným v rumunském patentu RO 69-61256.

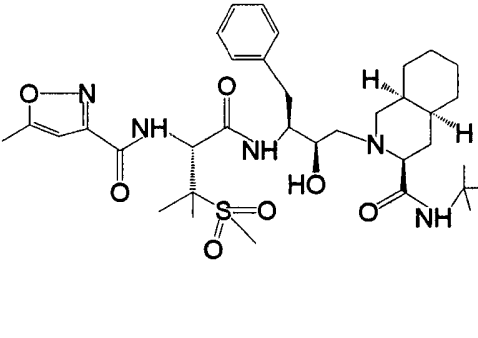
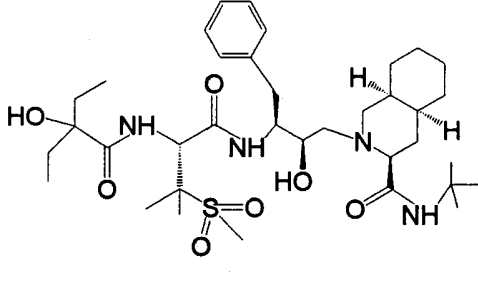
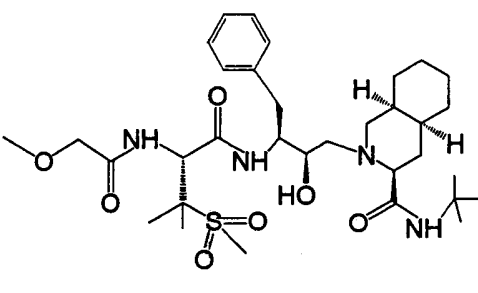
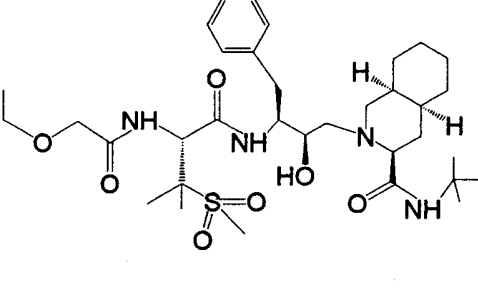
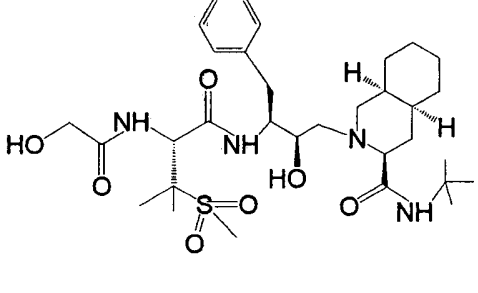
Ostatní aryloxyoctové kyseliny se připravily analogickým způsobem ke způsobu popsáném v práci Mertes a spol.: *J. Heterocycl. Chem.*, 1968, 5, 281 nebo způsobem popsáným pro

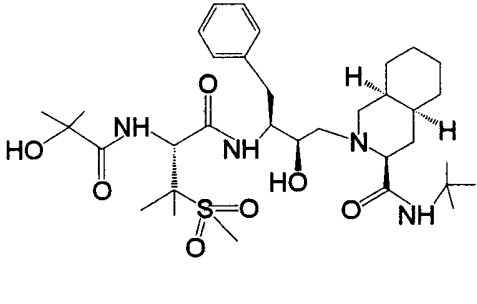
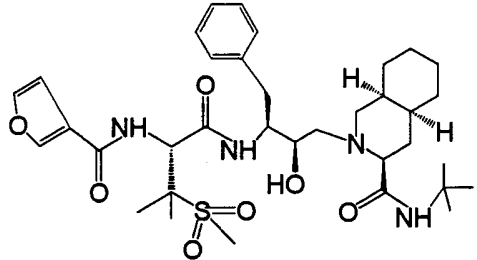
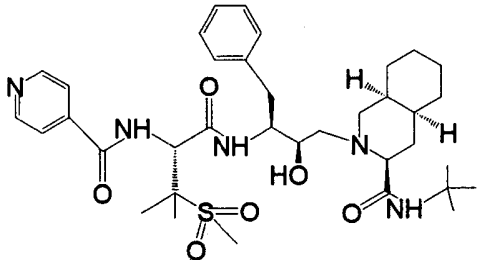
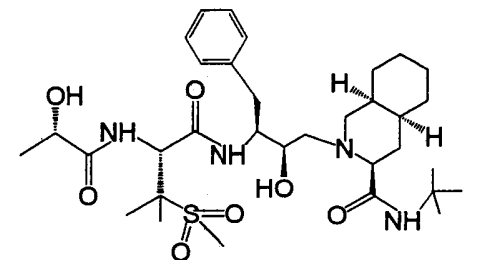
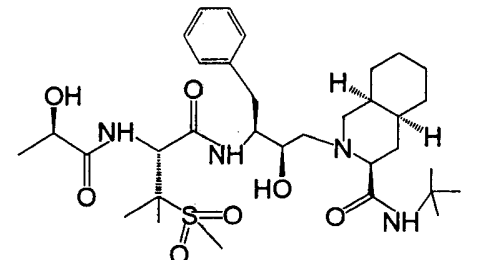
přípravu trifluoracetátu kyseliny 2-(3-pyridyloxy)octové v příkladu 3A. Podobně se připravila kyselina 2-(1-pyrrolyl)octová (příklad 62), pyrazol-1-octová (příklad 64), 1-pyrrolidinyloctová (příklad 66) atd. analogicky ke způsobu popsaném pro přípravu hydrobromidu *N*-ethyl-*N*-methylglycinu v příkladu 2A.

Tabulka 2

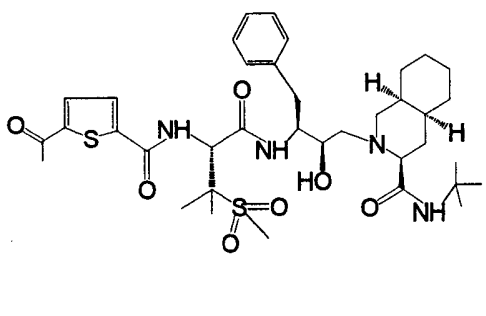
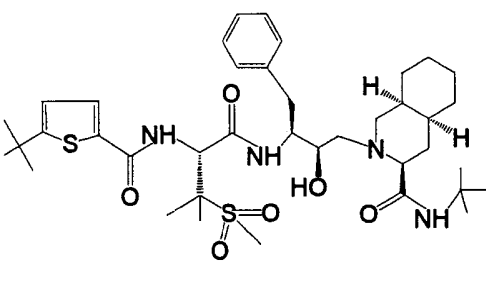
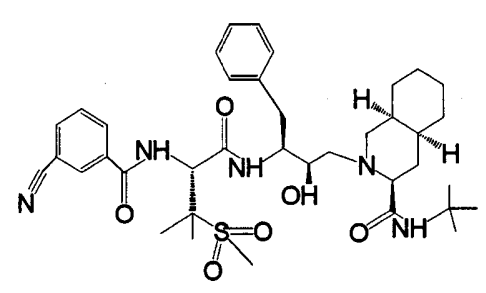
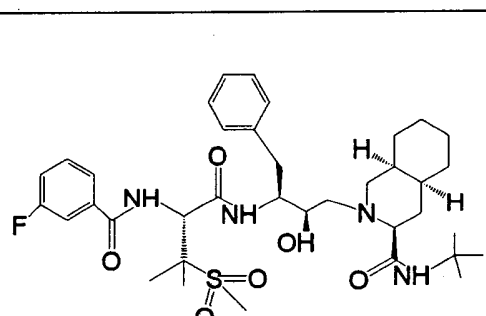
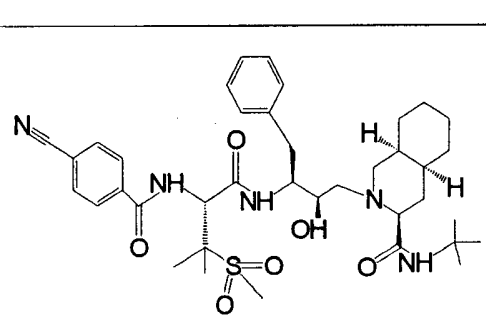
Název	Struktura	[M+H] +	Př. č.
<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-thenoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		689,4	13
<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-fenoxyacetyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		713	14
<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(2-pyrazinyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		685,4	15
<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(6-chlor-3-pyridyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		718,3	16

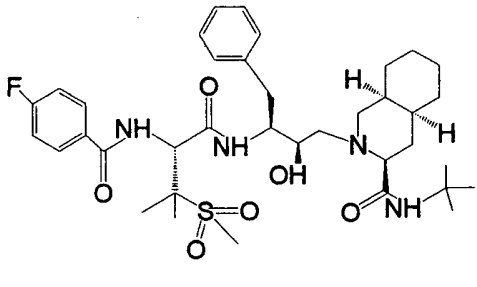
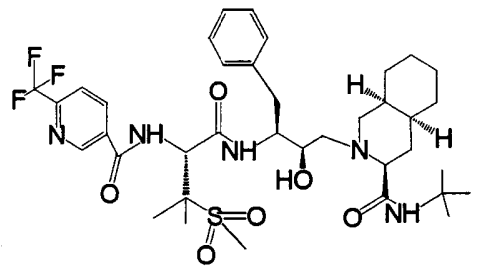
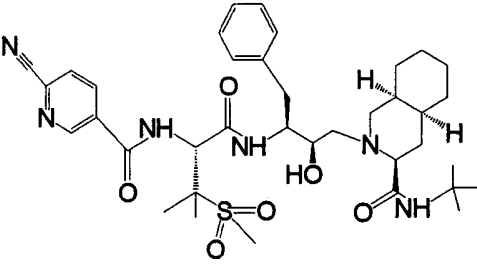
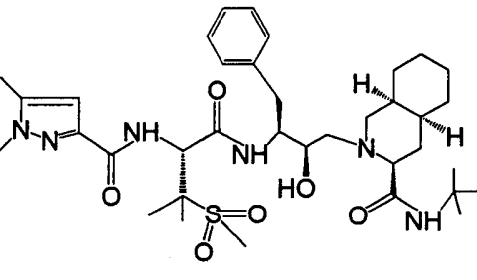
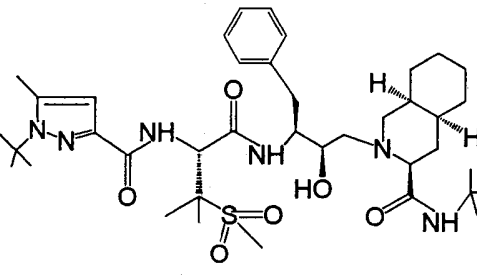
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(1-hydroxy-1-cyklopropyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		663,4	17
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(1,2,3-thiadiazol-4-yl)karbonyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		688,4	18
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(5-chlor-2-furoyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		707	19
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(5-isoxazolyl)karbonyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		674,3	20
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(3-methyl-4-isoxazolyl)karbonyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		688,4	21

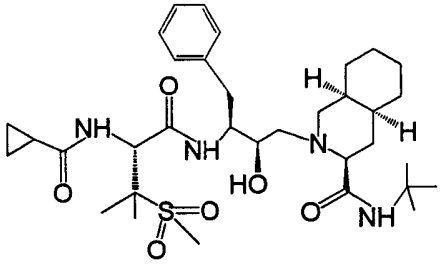
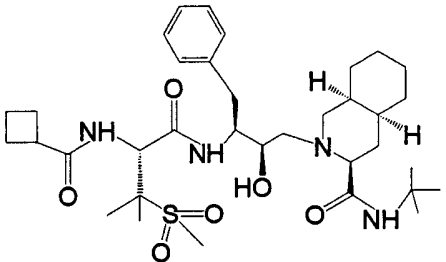
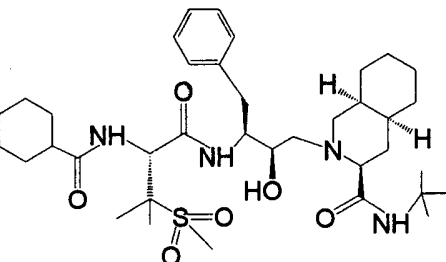
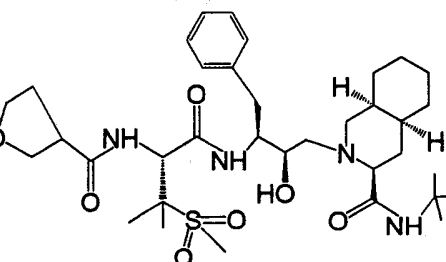
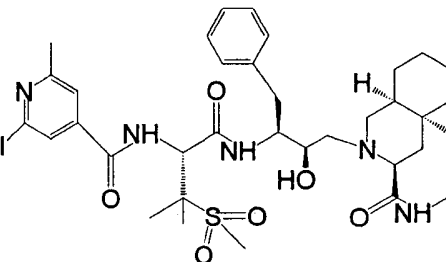
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(5-methyl-3-isoxazolyl) karbonyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		688,4	22
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-hydroxy-2-ethylbutyryl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		693,4	23
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(2-methoxyacetyl))-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		651,3	24
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-ethoxyacetyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		665,4	25
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-hydroxyacetyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		637,2	26

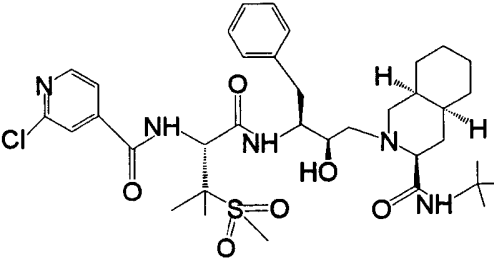
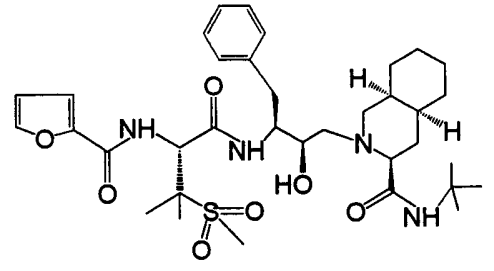
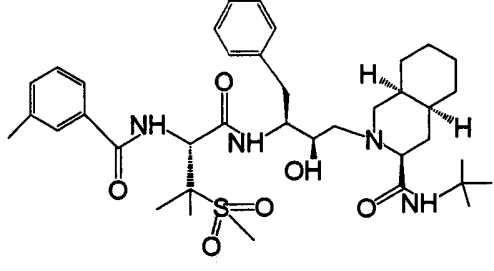
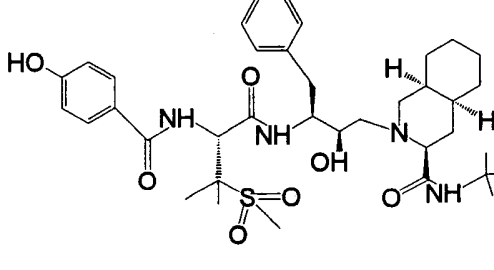
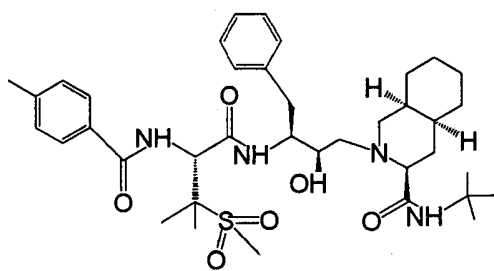
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-hydroxy-2-methylpropionyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		665,4	27
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(3-furoyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		673,3	28
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(4-pyridyl)karbonyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		684,3	29
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2(<i>S</i>)-hydroxypropionyl)-3-(methansulfonyl)-]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		651,4	30
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2(<i>R</i>)-hydroxypropionyl)-3-(methansulfonyl)-]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		651,3	31

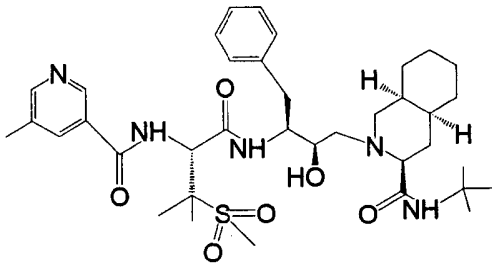
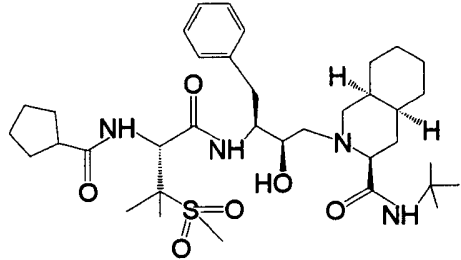
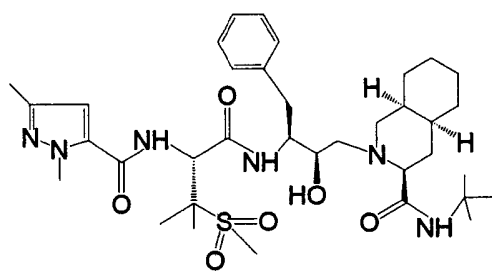
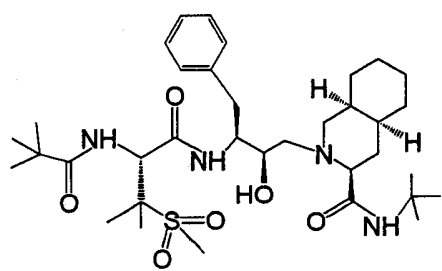
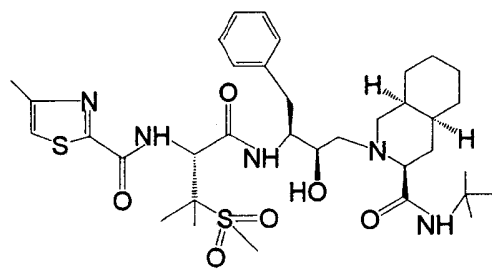
2-[3(S)-[[N-(5-brom-2-furoyl)-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid		751,6	32
N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(4,5-dimethyl-2-furoyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid		701,6	33
N-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-(5-(trifluormethyl)-2-furoyl)-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid		741,6	34
N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(5-methyl-2-thenoyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid		703,6	35
N-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-(5-chlor-2-thenoyl)-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid		723,4	36

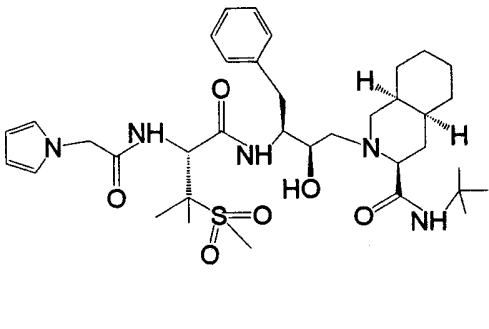
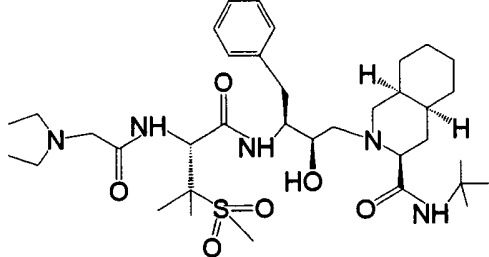
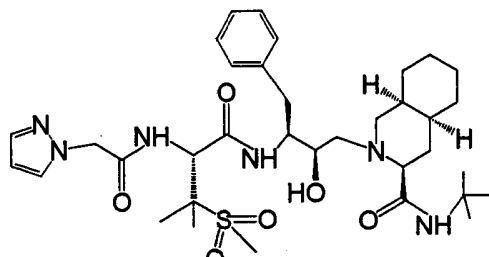
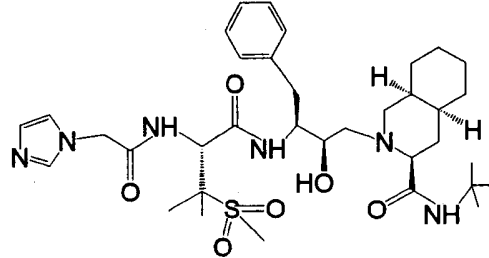
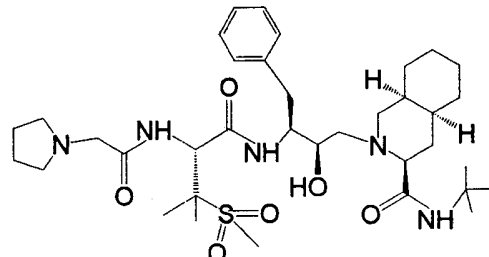
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(5-acetyl-2-thenoyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenyl-butyl]-<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		731,2	37
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(5-terc-butyl-2-thenoyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		745,6	38
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(3-kyanobenzoyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		708,6	39
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(3-fluorobenzoyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		701,4	40
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(4-kyanobenzoyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		708,6	41

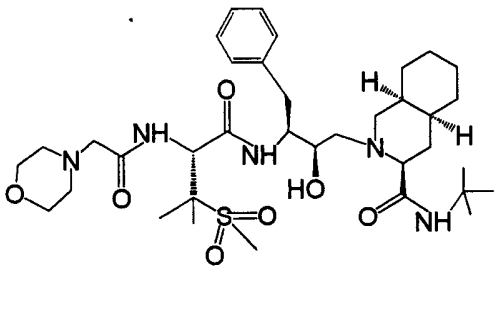
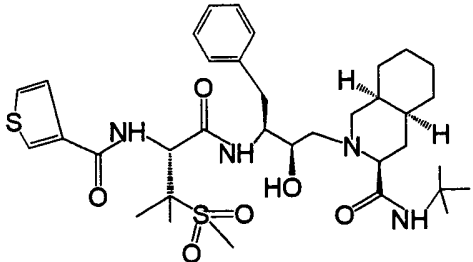
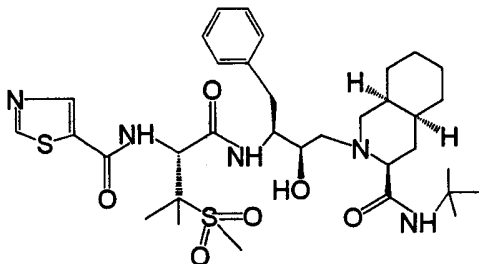
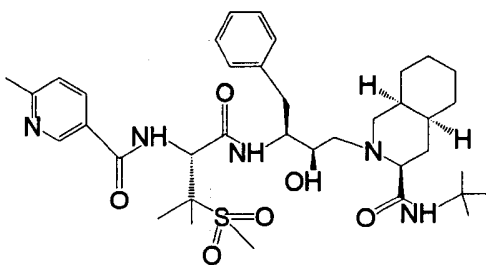
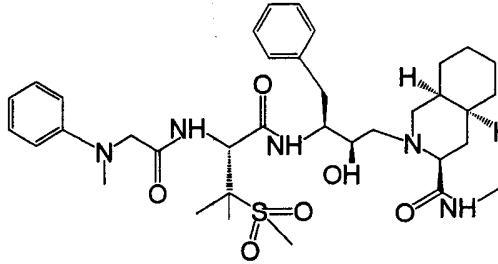
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(4-fluorbenzoyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		701,6	42
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-[6-(trifluormethyl)-3-pyridyl]karbonyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		752,8	43
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-[6-kyano-3-pyridyl]karbonyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		709,6	44
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(1,5-dimethyl-3-pyrazolyl]karbonyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		701,6	45
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-[(1-terc-butyl-5-methyl-3-pyrazolyl]karbonyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		743,6	46

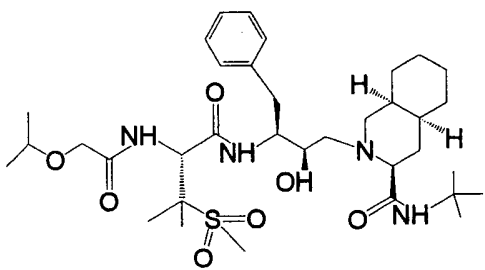
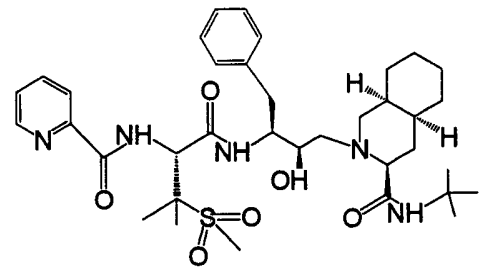
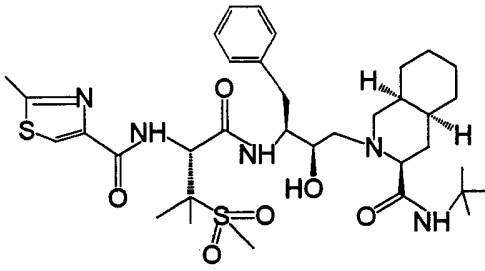
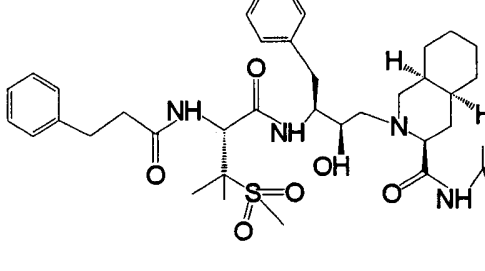
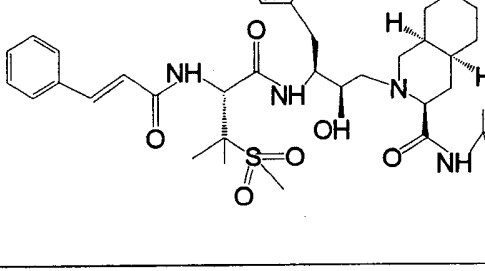
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(cyklopropyl-karbonyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		647,6	47
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(cyklobutyl-karbonyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		661,6	48
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(cyklohexyl-karbonyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		689,4	49
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(tetrahydro-3(<i>RS</i>)-furoyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid (ekvimolární směs diastereomerů)		677,6	50
<i>N</i>-terc-butyl-2-[<i>N</i>-(2-chlor-6-methyl-4-pyridyl)karbonyl]-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		732,4	51

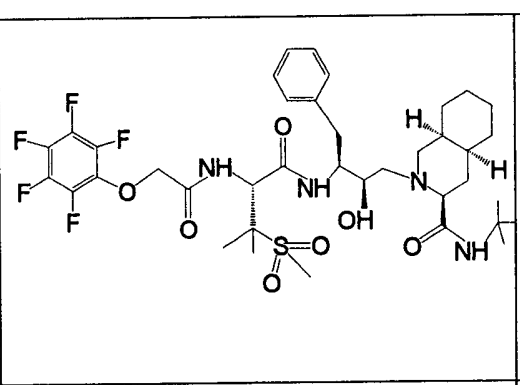
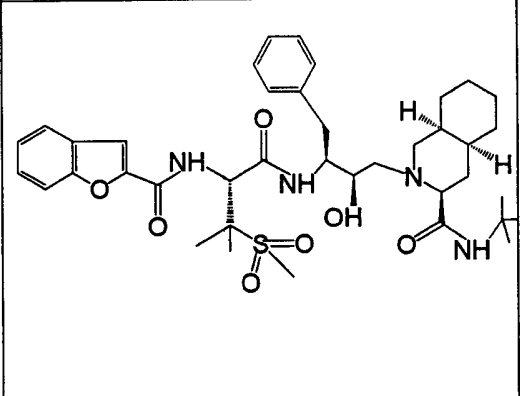
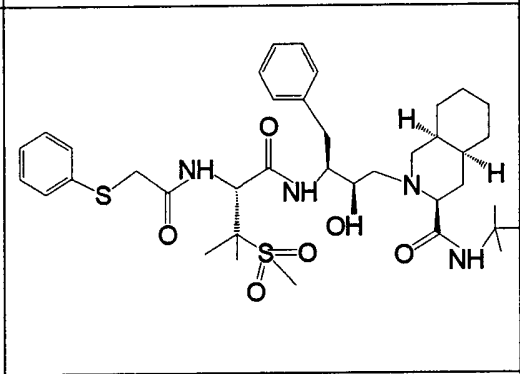
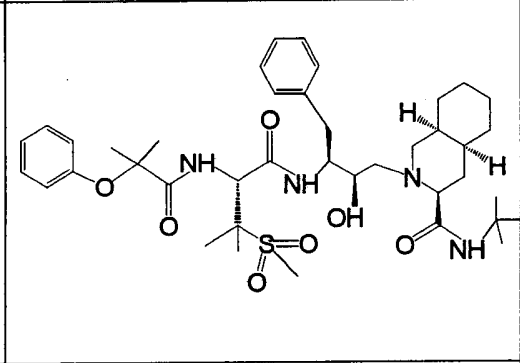
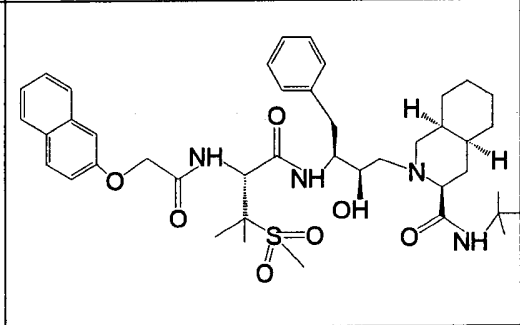
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-chlor-4-pyridyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		718,4	52
<i>N</i>-terc-butyl-2-[<i>N</i>-(2-furoyl)-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		673,8	53
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(3-methylbenzoyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		697,6	54
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(4-hydroxybenzoyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		701,6	55
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(4-methylbenzoyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		697,6	56

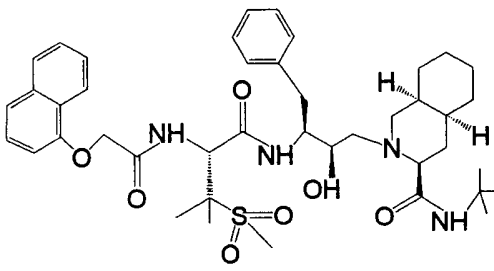
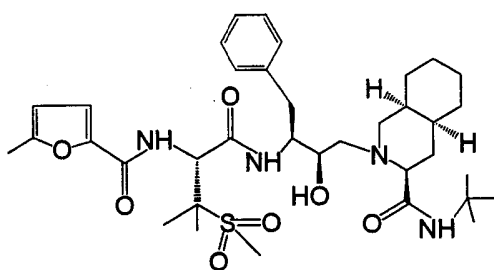
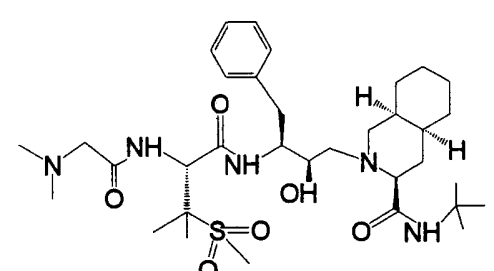
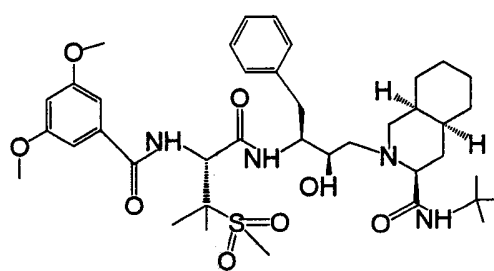
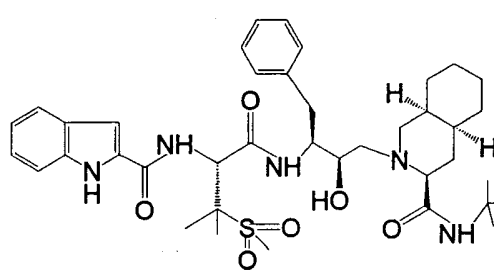
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(5-methyl-3-pyridyl) karbonyl]-<i>L</i>-valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		698,6	57
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(cyklopentyl-karbonyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl] amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		675,5	58
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(2,5-dimethyl-3-pyrazolyl) karbonyl]-<i>L</i>-valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		701,6	59
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-pivaloyl-<i>L</i>-valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		663,4	60
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(4-methyl-2-thiazolyl) karbonyl]-<i>L</i>-valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		704	61

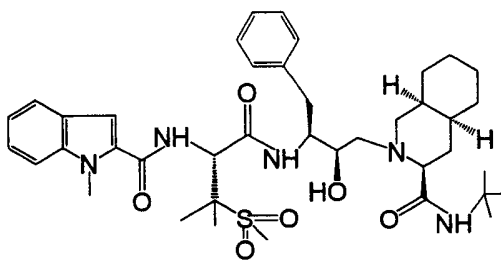
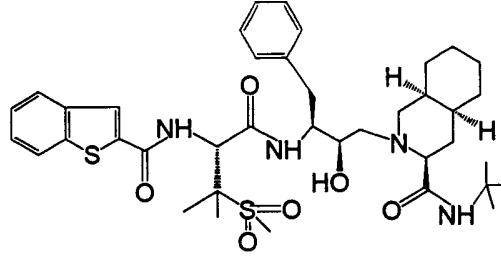
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[2-(1-pyrrolyl)acetyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		686,2	62
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-[2-(diethylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		692,3	63
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[2-(1-pyrazolyl)acetyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		687,3	64
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-[2-(1-imidazolyl)acetyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		687,2	65
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[2-(1-pyrrolidinyl)acetyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		690,3	66

<i>N</i>-terc-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[2- morfolinoacetyl)-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		706,2	67
<i>N</i>-terc-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-(3- thenoyl)-<i>L</i>-valyl]amino]- 4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		689,2	68
<i>N</i>-terc-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[(5- thiazolyl) karbonyl]-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		690,3	69
<i>N</i>-terc-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[(6- methyl-3- pyridyl) karbonyl]-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		698,3	70
<i>N</i>-terc-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[<i>N</i>- methyl-<i>N</i>-fenylglycyl]-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		726,4	71

<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2- isopropoxyacetyl)-3- (methansulfonyl)-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		679,3	72
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[(2- pyridyl) karbonyl]-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		684,3	73
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[(2- methyl-4- thiazolyl) karbonyl]-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		704	74
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-(3- fenylpropionyl)-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		711,4	75
(<i>E</i>)-<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-(3- fenylakryloyl)-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		709,4	76

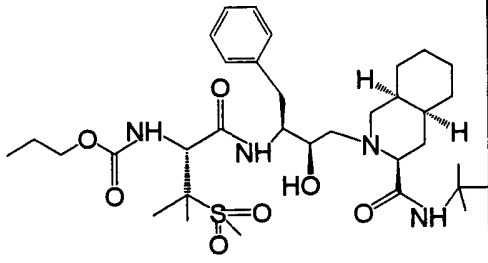
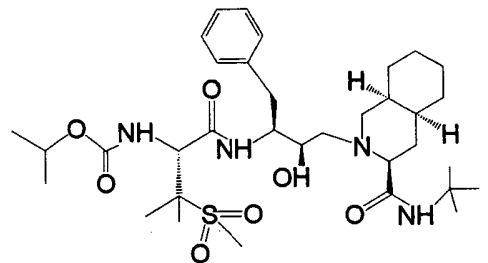
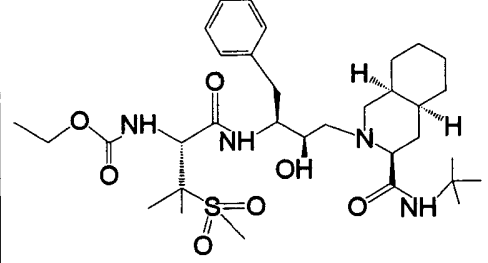
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-pentafluorofenoxy)acetyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		803,3	77
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-benzofuryl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		723,4	78
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(2-fenylthio)acetyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		729,4	79
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(2-methyl-2-fenoxypropionyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		741,4	80
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(2-(2-naftyloxy)acetyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		763,4	81

<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[2- (1-naftyloxy)acetyl- amino]-<i>L</i>-valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		763,4	82
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-(5- methyl-2-furoyl)-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		687,5	83
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[2-[2- (dimethylamino)acetyl]- 3-(methansulfonyl)-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		664,5	84
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-(3,5- dimethoxybenzoyl)-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		743,4	85
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-<i>N</i>-[(2- indolyl)karbonyl]-3(<i>S</i>)- [[3-(methansulfonyl)-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		722,4	86

<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[(1- methyl-2- indolyl) karbonyl]-<i>L</i>- valyl] amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		736,4	87
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-[(1- benzothiofen-2- yl) karbonyl]-3- (methansulfonyl)-<i>L</i>- valyl] amino]-2(<i>R</i>)- hydroxy-4-fenylbutyl]-<i>N</i>- <i>tert</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		739,3	88

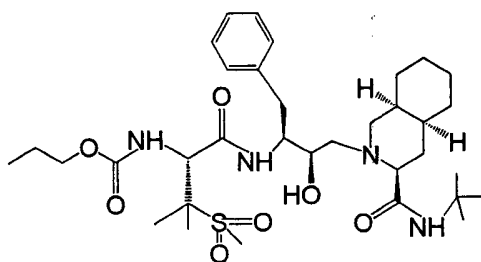
Pro přípravu sloučenin uvedených v tabulce 3 se vycházelo z *N*-*tert*-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl) methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl] amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu a komerčně dostupných chlorformiátů s použitím analogického způsobu, který se popisuje v příkladu 4.

Tabulka 3

Název	Struktura	[M+H] ⁺	Př. č.
<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(propoxykarbonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		665,3	89
<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(isopropoxykarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		665,3	90
<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(ethoxykarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		651,3	91

Příklad 92

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[*N*-[2-(isopropylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Roztok 0,123 g 2-[3(S)-[[N-[N-(benzyloxykarbonyl)-N-isopropylglycyl]-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamidu ve 30 mL ethanolu se smísil s 10 % paladia na uhlíku a hydrogenoval se přes noc v atmosféře vodíku. Katalyzátor se odfiltroval a těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku. Získala se bezbarvá sklovitá látka, která chromatografií na SiO₂ elucí směsí dichlormethanu a methanolu nejprve v poměru 25 : 1 a následně v poměru 10 : 1 poskytla olej. Olej se trituroval ve směsi petroletheru s etherem (b.v. 40-60°C) za poskytnutí 29 mg N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[N-[2-(isopropylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamidu jako bílé pevné látky, $[M+H]^+ = 678,5$.

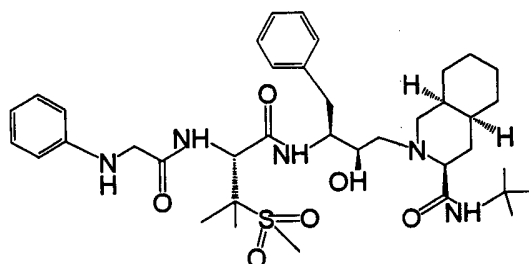
Výchozí sloučenina se připravila následovně:

Roztoky 1,04 mL (7,6 mmol) terc-butylesteru glycinu a 0,11 mL (8,38 mmol) acetonu ve 30 mL ethanolu se smísily s 10 % paladiem na uhlíku (Fluka) a reakční směs se hydrogenovala přes noc v atmosféře vodíku. Katalyzátor se odfiltroval, těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a získalo se 1,08 g (82 %) zakaleného pohyblivého oleje, který se smísil při 0°C se 7 mL kyseliny trifluoroctové a nechal se ohřát na laboratorní teplotu. Po 5 hodinách se těkavé podíly odpařily a získalo se 2,65 g světle žlutého oleje. Část (1,44 g) tohoto oleje se při teplotě 0°C rozpustila v 10 mL 2M roztoku hydroxidu sodného a současně se přidalo 0,89 mL (6,23 mmol) benzyl-chlorformiátu a 10 mL 2M roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se nechala přes noc samovolně ohřát na laboratorní teplotu a promyla se etherem. Roztok se okyselil, extrahoval ethyl-acetátem a spojené organické fáze se promyly vodou, sušily nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku se získalo 0,338 g N-

(benzyloxykarbonyl)-*N*-isopropylglycinu ve formě bezbarvého oleje. Část (0,043 g) tohoto oleje reagovala s 0,1 g (1,73 mmol) *N*-*terc*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu analogickým způsobem, jak se popisuje pro příklad 2, za vzniku 0,123 g 2-[3(*S*)-[[*N*-[*N*-(benzyloxykarbonyl)-*N*-isopropylglycyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-*N*-*terc*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu ve formě žluté sklovité látky.

Příklad 93

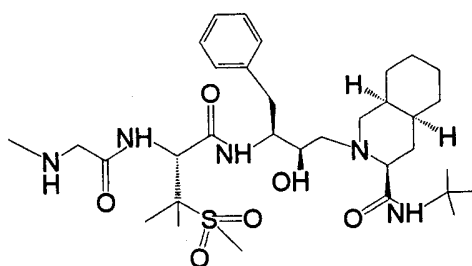
N-*terc*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[*N*-fenylglycyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Sloučenina příkladu 93, $[M+H]^+ = 712,5$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje pro příklad 92, když se vycházelo z *N*-fenylglycinu (Aldrich 33,046-9).

Příklad 94

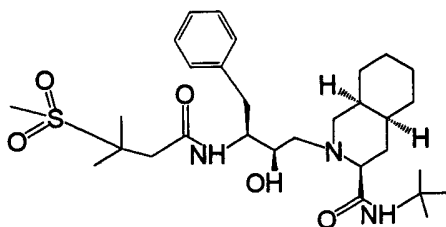
N-*terc*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[*N*-methylglycyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Sloučenina příkladu 94, $[M+H]^+ = 650,4$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje pro příklad 92, když se vycházelo z *N*-(benzyloxykarbonyl)sarkosinu (Bachem C-2570), ale při přípravě výchozí sloučeniny se vynechal krok zavedení chránicí skupiny.

Příklad 95

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-1-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[3-(methansulfonyl)-3-methylbutyramido]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Kyselina 3-(methansulfonyl)-3-methylbutanová reagovala s 2-(3(*S*)-amino-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidem analogickým způsobem, jak se popisuje pro příklad 2, za vzniku bílé pevné látky, b.t. 95-110°C (pění), $[M+H]^+ = 564,3$.

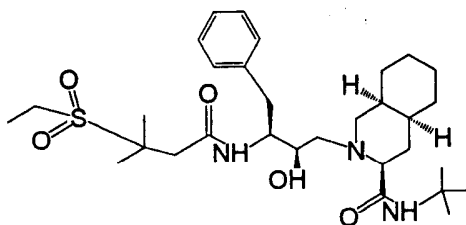
Výchozí kyselina 3-(methansulfonyl)-3-methylbutanová se připravila následovně:

Míchaný roztok 0,81 g (6 mmol) kyseliny 3-thio-3-methylbutanové, připravené z kyseliny 3,3-dimethylakrylové (Aldrich D13,860-6) způsobem, který popisuje G. Pattenden a

spol.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1992, 10, 1215-21, v 25 mL směsi dioxanu s vodou (3:2) reagoval s 4,14 g (30 mmol) uhličitanu draselného v 5 mL vody a následně s 1,14 g (8 mmol) jodmethanu. Po 4 hodinách se těkavé podíly odpařily a přidala se voda. Vodná fáze se extrahovala etherem a potom se okyselila. Okyselená vodná fáze se potom extrahovala etherem, organická fáze se sušila síranem hořečnatým a odpařila se za sníženého tlaku za poskytnutí 0,57 g (64 %) kyseliny 3-methyl-3-(methylthio)butanové jako světle oranžového oleje. Ten se rozpustil v 12 mL vody obsahující 188 mg (4,63 mmol) hydroxidu sodného a reagoval s 2,59 g (31 mmol) hydrogenuhličitanu sodného a 4 mL acetonu, a následně se po kapkách přidalo 3,16 g (5,13 mmol) OXONE® (Aldrich 17,798-9) rozpuštěného ve 12 mL 0,0004M roztoku EDTA. Po 2 hodinách se přidaly 2 g metabisulfitu sodného ve 4 mL vody a roztok se míchal 15 minut. Roztok se okyselil na pH 2 a extrahoval ethyl-acetátem. Organická fáze se promyla vodou a solankou, sušila nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytla 585 mg bezbarvého oleje, $[M+H]^+ = 181$ (Cl^{+ive}).

Příklad 96

2-[3(S)-[3-(ethansulfonyl)-3-methylbutyramido]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid



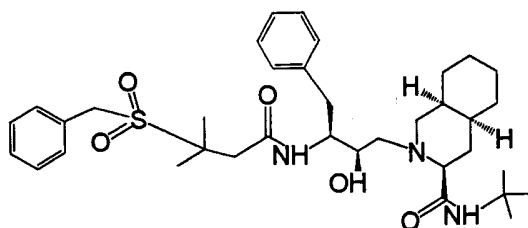
Sloučenina příkladu 96, $[M+H]^+ = 578,2$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje pro příklad 2, pomocí reakce kyseliny 3-(ethansulfonyl)-3-methylbutanové s 2-(3(S)-amino-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl)-N-terc-butyl-

1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamidem.

Výchozí kyselina 3-(ethansulfonyl)-3-methylbutanová se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje pro přípravu kyseliny 3-(methansulfonyl)-3-methylbutanové, výchozí sloučeniny v příkladu 95, s použitím jodethanu namísto jodmethanu.

Příklad 97

2-[3(S)-[3-(benzylsulfonyl)-3-methylbutyramido]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid

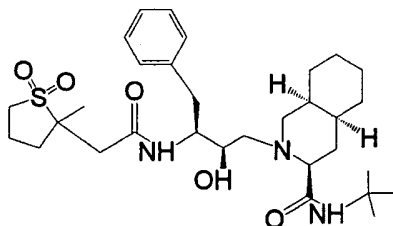


Sloučenina příkladu 97, $[M+H]^+ = 640$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje pro příklad 2, reakcí kyseliny 3-(benzylsulfonyl)-3-methylbutanové s 2-(3(S)-amino-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl)-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamidem.

Výchozí kyselina 3-(benzylsulfonyl)-3-methylbutanová se připravila z kyseliny 3-(benzylthio)-3-methylbutanové (G. Pattenden a spol.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 10, 1215-21) analogickým způsobem, jak se popisuje pro přípravu výchozí sloučeniny v příkladu 95.

Příklad 98

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[3(*S*)-[[*N*-[2(tetrahydro-2(*RS*)-methyl-1,1-dioxo-2-thienyl)acetyl]-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid (směs diastereomerů)

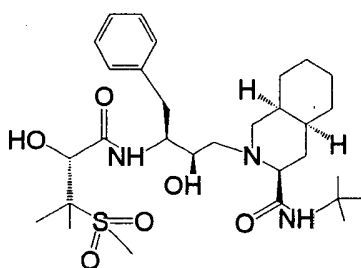


Sloučenina příkladu 98, $[M+H]^+ = 576,3$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje pro příklad 2, reakcí *S,S*-dioxidu kyseliny tetrahydro-2(*RS*)-methyl-2-thiofenoctové s 2-(3(*S*)-amino-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidem.

Výchozí sloučenina *S,S*-dioxid kyseliny tetrahydro-2(*RS*)-methyl-2-thiofenoctové se připravila z kyseliny tetrahydro-2-methyl-thiofenoctové (R. A. Bunce a spol.: *J. Org. Chem.* 1992, 57(6), 1727-33) analogickým způsobem, jak se popisuje pro přípravu výchozí sloučeniny v příkladu 95.

Příklad 99

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[2(*R*)-hydroxy-3-(methansulfonyl)-3-methylbutyramido]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



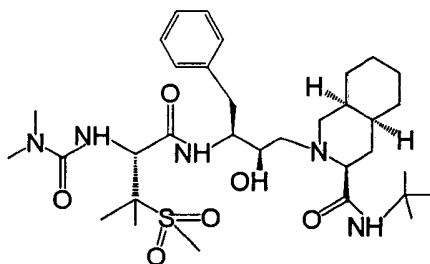
Sloučenina příkladu 99, $[M+H]^+ = 580,4$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje pro příklad 2, reakcí kyseliny 2(*R*)-hydroxy-3-(methansulfonyl)-3-methylbutanové s 2-(3(*S*)-amino-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl)-*N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidem.

Výchozí kyselina 2(*R*)-hydroxy-3-(methansulfonyl)-3-methylbutanová se připravila následovně:

Míchaný roztok 2,25 g (5,3 mmol) ochráněné aminokyseliny z příkladu 1 část (B) ve 20 mL suchého dimethylformamidu reagoval s 1,1 mL (11 mmol) piperidinu. Po 1 hodině se těkavé podíly odpařily a zbytek se rozmělnil v etheru pak v ethylacetátu a poskytl 1 g pryskyřice, která se rozpustila v 8 mL 10 obj. % kyseliny sírové a zahřívala na 50°C. Po kapkách se přidal roztok 1,3 g dusitanu sodného ve 3 mL vody a po 30 minutách další roztok 0,7 g dusitanu sodného ve 2 mL vody. Reakční směs se ochladila, extrahovala ethylacetátem a spojené organické podíly se promyly vodou a solankou a sušily nad síranem hořečnatým. Odpařením za sníženého tlaku se získalo 200 mg gumovité kyseliny 2(*R*)-hydroxy-3-(methansulfonyl)-3-methylbutanové.

Příklad 100

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[*N*-(dimethylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

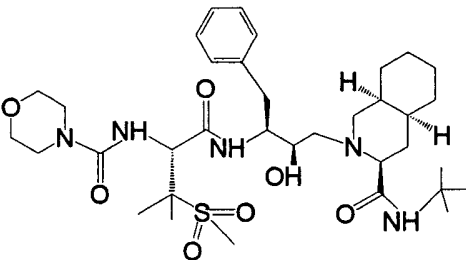
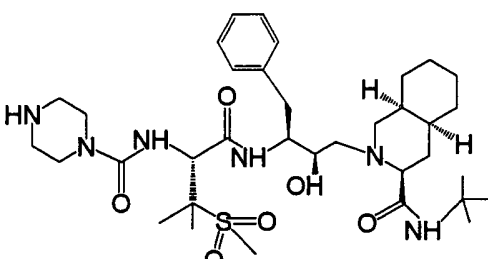
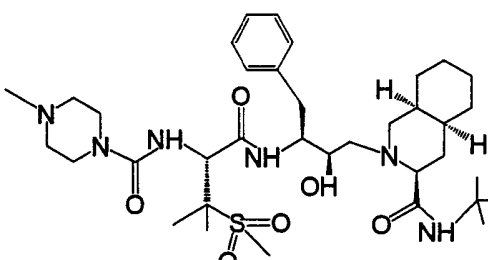
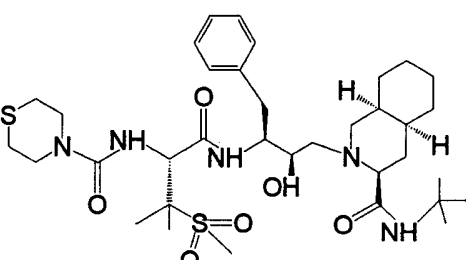


Míchaný roztok 0,4 g (0,5 mmol) *N*-*terc*-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu v 10 mL suchého dimethylformamidu reagoval při laboratorní teplotě s 1 mL (10 mmol) piperidinu. Po jedné hodině se těkavé podíly odpařily a zbytek se trituroval hexanem za poskytnutí *N*-*terc*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako pryskyřici, která se rozpustila v 5 mL acetonitrilu a reagovala s 100 mg (0,5 mmol) *p*-nitrofenylchlorformiátu (Aldrich 16,021-0) a následně s 84 mg (1 mmol) pevného hydrogenuhlíčitanu sodného. Po 15 minutách se přidalo 0,25 mL 2M dimethylaminu v tetrahydrofuranu (Aldrich 39,195-6) a 0,14 mL triethylaminu a reakční směs se míchala 2 hodiny. Těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a zbytek se roztřepal mezi vodu a dichlormethan a vodná fáze se extrahovala dichlormethanem. Spojené organické podíly se promyly solankou, sušily nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytly olej, který chromatografií na SiO₂ s eluční směsí dichlormethan a methanol (19:1) poskytl 62 mg (20 %) *N*-*terc*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[*N*-(dimethylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako bílou pevnou látku, [M+H]⁺ = 650,4.

Pro přípravu sloučenin uvedených v tabulce 4 se vycházelo z *N*-*terc*-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu s použitím analogického způsobu, který se popisuje v příkladu 100. Další reagenty použité v syntézách sloučenin v tabulce 4 se získaly z komerčních zdrojů, například Aldrich a Lancaster.

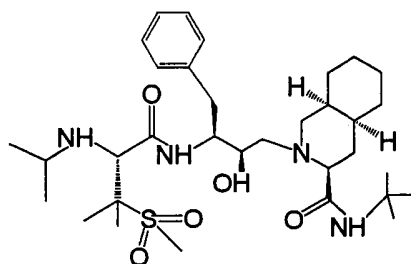
Tabulka 4

Název	Struktura	[M+H] ⁺	Př. č.
<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(diethylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		678,4	101
<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -methylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		664,3	102
<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -propylkarbamoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		678,3	103
<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(1-pyrrolidinyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		676,3	104
<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(piperidinokarbonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		690,3	105

<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>- (morfolinokarbonyl)-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		692,2	106
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[(1- piperaziny]l)karbonyl]-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		691,3	107
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[(4- methyl-1- piperaziny]l)karbonyl]-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		705,3	108
<i>N</i>-<i>terc</i>-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)- [[<i>N</i>-[(tetrahydro-1,4- thiazin-4-yl)karbonyl]- 3-(methansulfonyl)-<i>L</i>- valyl]amino]-2(<i>R</i>)- hydroxy-4-fenylbutyl]- 3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		708	109

Příklad 110

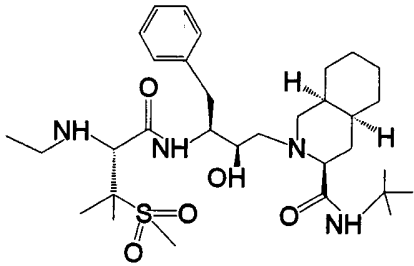
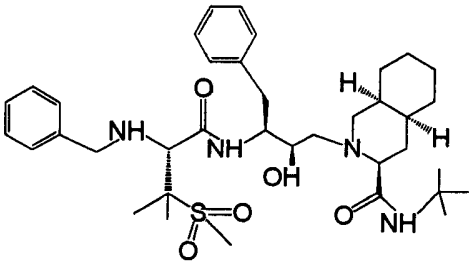
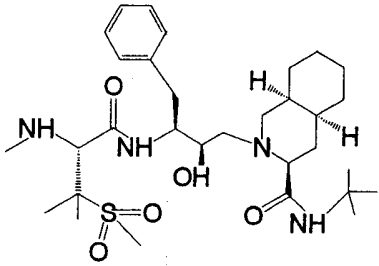
N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[*N*-isopropyl-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

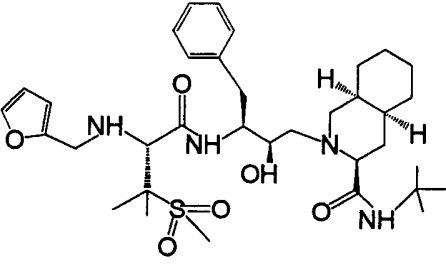
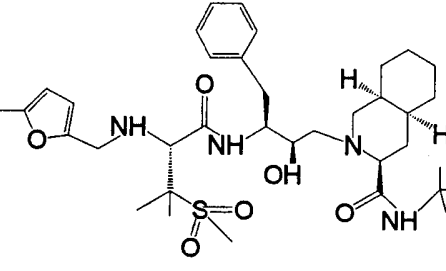
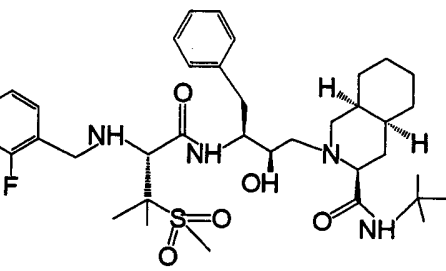
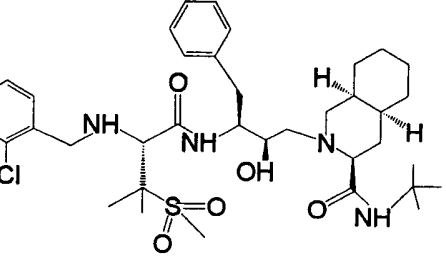
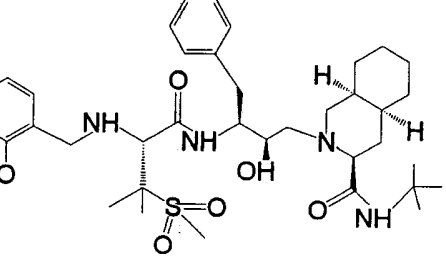


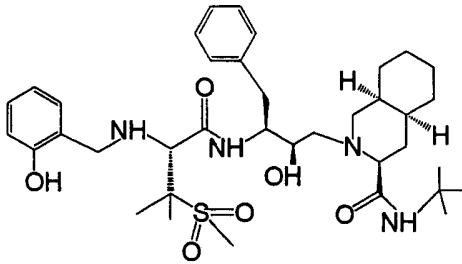
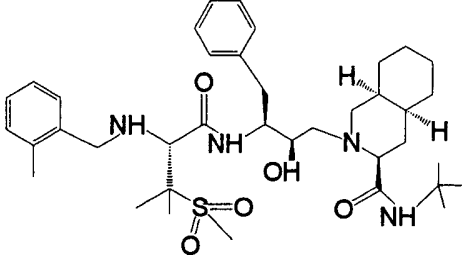
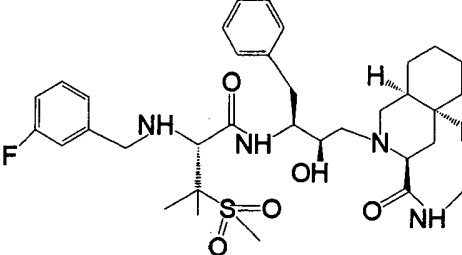
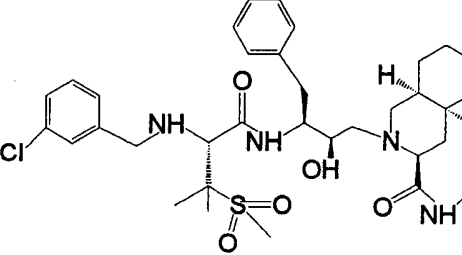
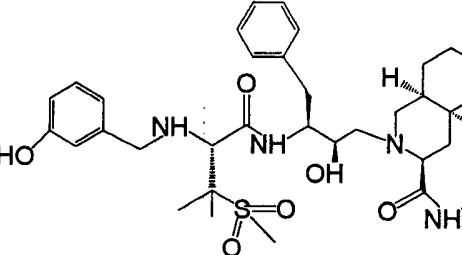
Mícháný roztok 0,4 g (0,5 mmol) *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu v 10 mL suchého dimethylformamidu při laboratorní teplotě reagoval s 1 mL (10 mmol) piperidinu. Po 1 hodině se těkavé podíly odpařily a zbytek triturací s hexanem poskytl *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid jako pryskyřici, která se rozpustila v 8 mL dichlorethanu a reagovala v atmosféře dusíku s 0,037 mL (0,5 mmol) acetonu, 0,028 mL (0,5 mmol) ledové kyseliny octové a 160 mg (0,75 mmol) natrium-triacetoxyboranylia. Reakční směs se míchala přes noc a těkavé podíly se potom odpařily. Zbytek se roztřepal mezi dichlormethan a vodu a vodná fáze se extrahovala dichlormethanem. Spojené organické fáze se promyly solankou, sušily nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytly pryskyřici, která chromatografií na SiO₂ s elucí směsí ethyl-acetát s hexanem (4:1) poskytla látku, která potom triturací hexanem dala 127 mg (41 %) *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[*N*-isopropyl-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako bílou pevnou látku, $[M+H]^+ = 621,3$.

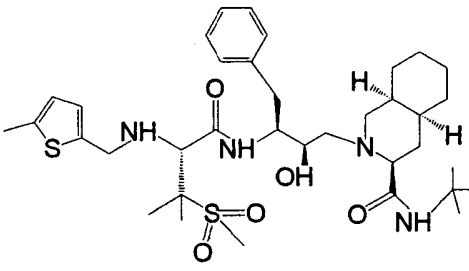
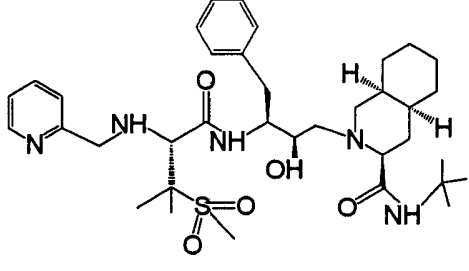
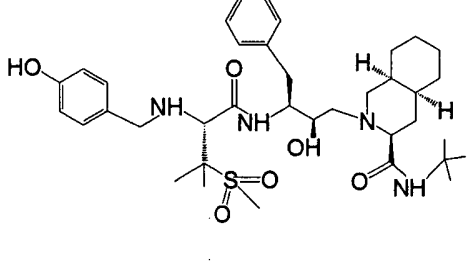
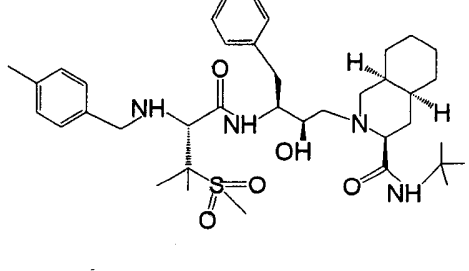
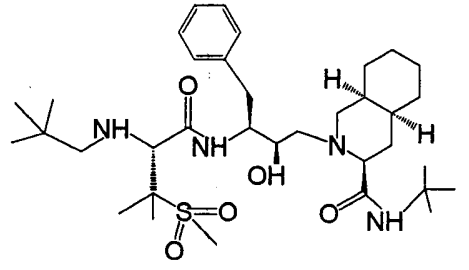
Pro přípravu sloučenin uvedených v tabulce 5 se vycházelo z *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu s použitím analogického způsobu, který se popisuje v příkladu 110. Další reagenty použité v syntézách sloučenin v tabulce 5 se získaly z komerčních zdrojů, například Aldrich, Lancaster a Maybridge Int, například furfural (příklad 114) a 2-fluorbenzaldehyd (příklad 116) se koupily od firmy Aldrich, kat. č. 31,991-0 a F480-7, 4(5)-formyl-2-methylimidazol (příklad 134) se koupil od firmy Maybridge Int. (SB 01361).

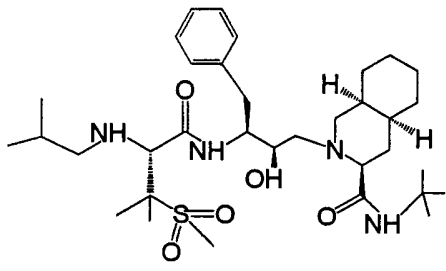
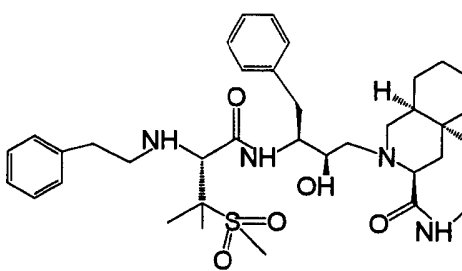
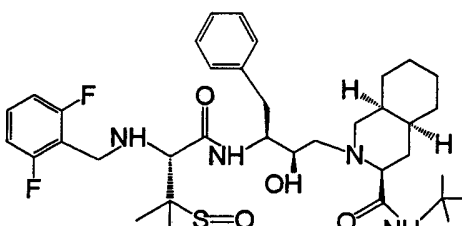
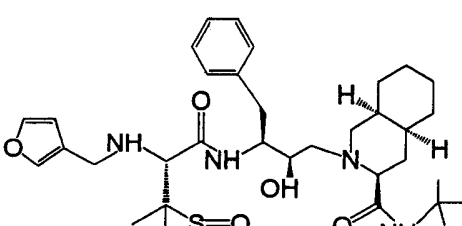
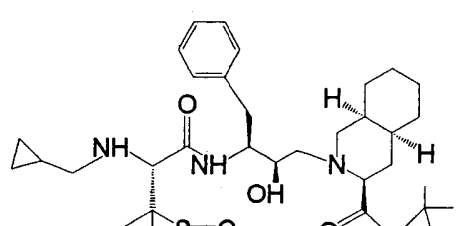
Tabulka 5

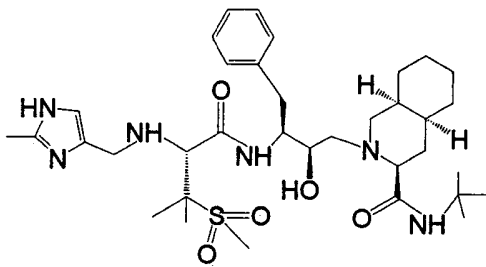
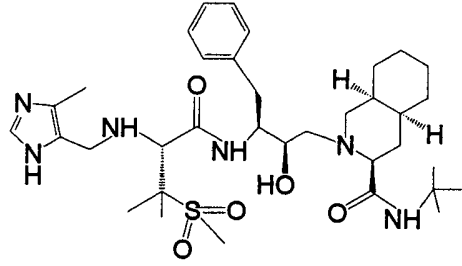
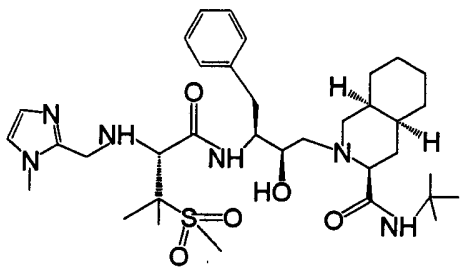
Název	Struktura	[M+H] ⁺	Př. č.
<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -ethyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		607,3	111
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -benzyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		669,3	112
<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -methyl- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		593,2	113

<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-furfuryl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		659,2	114
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(5-methyl-2-furfuryl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		673,3	115
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-fluorbenzyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		687,2	116
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-chlorbenzyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		703,2	117
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(2-methoxybenzyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		699,2	118

<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2-hydroxybenzyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		685,2	119
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(2-methylbenzyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		683,3	120
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(3-fluorbenzyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		687,2	121
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(3-chlorbenzyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		703,2	122
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(3-hydroxybenzyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		685,3	123

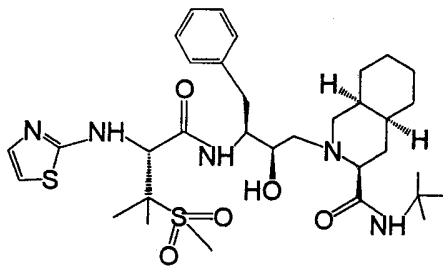
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(5-methyl-2-thenyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		689,2	124
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(2-pyridyl)methyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		670,3	125
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(4-hydroxybenzyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		685,2	126
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(4-methylbenzyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		683,3	127
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(2,2-dimethylpropyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		649,3	128

<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-isobutyl-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		635,2	129
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-(2-fenylethyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		683,3	130
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(2,6-difluorbenzyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		705,2	131
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(3-furfuryl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		659,2	132
<i>N</i>-terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-(cyklopropylmethyl)-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		633,3	133

<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(2-methyl-4-imidazolyl)methyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		673,3	134
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(5-methyl-4-imidazolyl)methyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		673,3	135
<i>N</i>-<i>tert</i>-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(1-methyl-2-imidazolyl)methyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		673,3	136

Příklad 137

N-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-(2-thiazolyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Michaný roztok 255 g (0,4 mmol) *N*-*tert*-butyl-

1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(thiokarbamoyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamidu v 5 mL ethanolu se smísil s 0,1 mL chloracetaldehydu (50 % roztok ve vodě) a zahříval se 4 hodiny k varu. Těkavé podíly se odpařily a zbytek se roztřepal mezi dichlormethan a nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Vodná fáze se extrahovala dichlormethanem a spojené organické fáze se promyly solankou, sušily nad síranem horečnatým a odpařily za sníženého tlaku. Získaná pevná látka poskytla chromatografií na SiO₂ s elucí směsí dichlormethanu s methanolem (19:1) 100 mg bílé pevné látky (38 %) *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(2-thiazolyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamidu, $[M+H]^+ = 662,2$.

Výchozí látka *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-thiokarbamoyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid se připravila následovně:

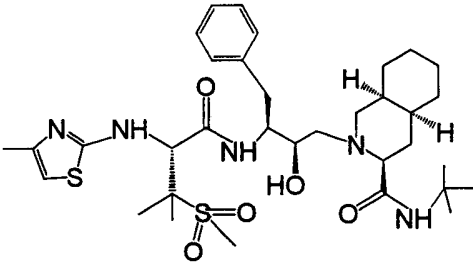
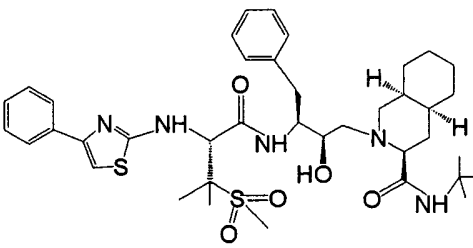
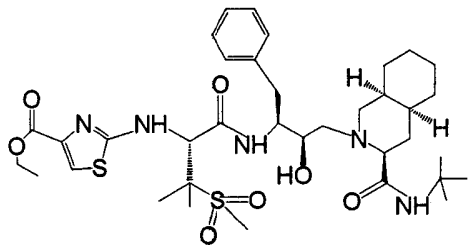
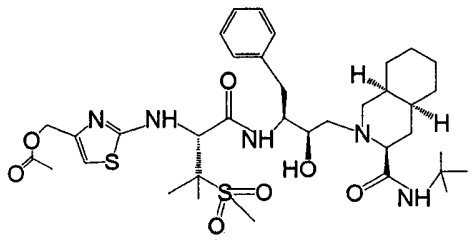
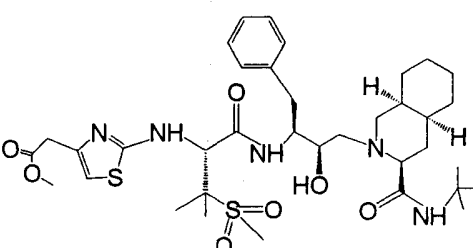
(A) Mícháný roztok 1,6 g (2 mmol) *N*-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamidu ve 40 mL suchého dimethylformamidu reagoval při laboratorní teplotě se 4 mL (40 mmol) piperidinu. Po jedné hodině se těkavé podíly odpařily a zbytek se trituroval hexanem za poskytnutí *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamidu jako pryskyřici, která se rozpustila v 5 mL acetonu a reagovala s 0,28 mL (2,1 mmol) benzoyl-isothiokyanátu (Aldrich 26,165-3). Reakční směs se za míchání zahřívala 4 hodiny k varu a pak se ochladila. Těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a zbytek po

tritraci v hexanu poskytl pryskyřici, která se potom chromatografovala na SiO_2 s eluční směsí ethyl-acetátu s hexanem (2:1) za poskytnutí 765 mg (52 %) 2-[3(S)-[[N-(benzoylthio-karbamoyl)-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamidu jako světle žlutohnědou pěnu, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 742,3$, která se spolu s další dávkou produktu použila v dalším reakčním kroku.

(B) Míchaný roztok 850 mg (1,15 mmol) 2-[3(S)-[[N-(benzoylthio-karbamoyl)-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamidu z výše uvedeného kroku (A) v 6 mL směsi methanolu s acetonem (1:1) reagoval se 115 mg (1,15 mmol) hydrogenuhlíčitanu draselného a 0,5 mL vody. Po 5 hodinách se přidal 1 mL kyseliny octové a směs se míchala dalších 10 minut. Těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a zbytek vody se odstranil opakovaným odpařováním s ethanolem až vznikl vazký olej, který se chromatografoval na SiO_2 elucí se směsí dichlormethanu s methanolem (19:1) za poskytnutí 710 mg (97 %) N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(thiokarbamoyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamidu jako bílé pěny, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 638$.

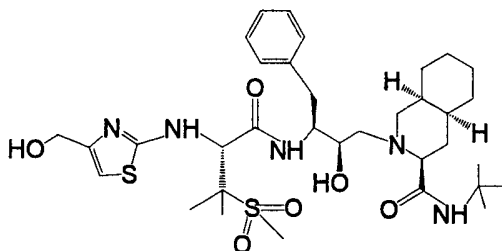
Sloučeniny uvedené v tabulce 6 se také připravily analogickým způsobem, jak se popisuje pro příklad 137, přičemž se vycházelo z N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(thio-karbamoyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamidu. Ostatní reagenty se získaly z komerčních zdrojů.

Tabulka 6

Název	Struktura	[M+H] ⁺	Př. č.
<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-methyl-2-thiazolyl)]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		676	138
<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-fenyl-2-thiazolyl)]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		738	139
<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-(ethoxykarbonyl)-2-thiazolyl)]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		734	140
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-(acetoxymethyl)-2-thiazolyl)]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		734	141
<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[4-[(methoxykarbonyl)methyl]-2-thiazolyl]]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		734	142

Příklad 143

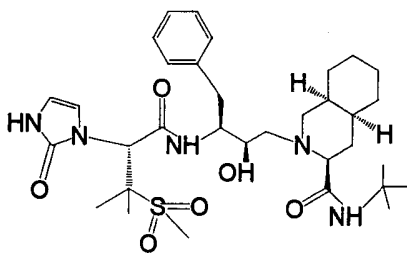
N-*terc*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[*N*-[4-(hydroxymethyl)-2-thiazolyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Mícháný roztok 73 mg (0,1 mmol) 2-[[3(*S*)-[[*N*-(4-(acetoxy-methyl)-2-thiazolyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-*N*-*terc*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu (příklad 141) v 7 mL směsi methanolu s vodou (5:2) se nechal reagovat se 700 mg uhličitanu draselného. Po 1,5 hodině se těkavé podíly odpařily a zbytek se roztřepal mezi ethyl-acetát a vodu. Vodná fáze se extrahovala ethyl-acetátem a spojené organické podíly se promyly solankou, sušily nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytly pryskyřici, která se chromatografovala na SiO₂ s mobilní fází dichlormethan s methanolem (40:3) za výtěžku 32 mg (48 %) *N*-*terc*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[*N*-[4-(hydroxymethyl)-2-thiazolyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako pevné látky s b.t. 126°C, [M+H]⁺ = 692.

Příklad 144

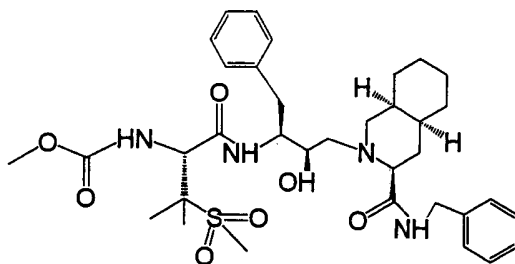
N-*terc*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[3(*S*)-[2(*R*)-(2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(methansulfonyl)-3-methylbutyramido]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Míchaný roztok 0,578 g (1 mmol) *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolin-karboxamidu se zředil ve 20 mL acetonitrilu a smísil se s 201 mg (1 mmol) *p*-nitrofenyl-chlorformiátu a potom se 168 mg (21 mmol) hydrogenuhličitanu sodného. Po 15 minutách se přidalo 0,11 mL dimethylacetal aminoacetaldehydu (Lancaster 7520) a 0,28 mL (2 mmol) triethylaminu a reakční směs se míchala dvě hodiny. Těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a zbytek se roztřepal mezi vodu a dichlormethan. Vodná fáze se extrahovala dichlormethanem a spojené organické fáze se promyly solankou, sušily nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytly žlutou pryskyřici, která se triturovala hexanem, pak ethyl-acetátem a poskytla 466 mg (66 %) pevné látky krémové barvy o b.t. 228-30°C, $[M+H]^+ = 710$. Podíl této látky o hmotnosti 420 mg (0,59 mmol) se rozpustil ve 20 mL acetonu a smísil se s 5 mL 10 % roztoku kyseliny chlorovodíkové a míchal se přes noc. Roztok reagoval s nasyceným roztokem kyselého uhličitanu sodného a zčásti se odpařil. Roztok se extrahoval dichlormethanem a spojené organické fáze se promyly solankou, sušily nad síranem hořečnatým a odpařením poskytly pevnou látku krémové barvy, která po přečištění chromatografií na SiO_2 se směsí dichlormethanu s methanolem (38:1) jako elučním činidlem dala 50 mg (13 %) *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[3(*S*)-[2(*R*)-(2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(methansulfonyl)-3-methyl-butyramido]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolin-karbox-amidu jako bílé pevné látky, $[M+H]^+ = 646$.

Příklad 145

N-benzyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-(methoxykarbonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Roztok 0,13 mL (1,2 mmol) benzylaminu v 5 mL dichlormethanu reagoval s 0,6 mL trimethylhliníku (2M roztok v toluenu) a míchal se 15 minut při laboratorní teplotě. K němu se po kapkách přidalo 68 mg laktonu *N*1-[1(*S*)-(1,3,4,6,6a(*S*),7,8,9,10,10a(*S*),11,11a(*S*)-dodekahydro-1-oxo-1,4-oxazino[4,3-*b*]isochinolin-3(*R*)-yl)-2-fenylethyl]-3-(methansulfonyl)-*N*2-(methoxykarbonyl)-*L*-valinamidu rozpuštěných v 5 mL dichlormethanu, následně pak 5 mL toluenu a roztok se míchal přes noc. Přikapala se zředěná kyselina chlorovodíková a roztok se extrahoval dichlormethanem. Spojené organické fáze se promyly zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a solankou, sušily se nad síranem hořečnatým a odpařily za sníženého tlaku. Získaný zbytek se krystaloval ze směsi dichlormethanu a hexanu a poskytl 15 mg *N*-benzyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-(methoxykarbonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu ve formě bílé pevné látky, $[M+H]^+ = 671$.

*N*1-[1(*S*)-(1,3,4,6,6a(*S*),7,8,9,10,10a(*S*),11,11a(*S*)-dodekahydro-1-oxo-1,4-oxazino[4,3-*b*]isochinolin-3(*R*)-yl)-2-fenylethyl]-3-(methansulfonyl)-*N*2-(methoxykarbonyl)-*L*-valinamid, který sloužil jako výchozí látka se připravil následovně:

(A) Ve 100 mL 6N kyseliny chlorovodíkové se suspendovalo 23,8 g (0,1 mol) *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamidu, který se připravil známým způsobem, např. Martin, Joseph, Armstrong; Redshaw, Sally, EP 432695 A2, a směs se míchala za varu 23 hodin. Odpařením do sucha poskytla reakční směs 23,1 g bílé látky, která se rozpustila v 200 mL vody a reagovala s 30 mL 4N roztoku hydroxidu sodného. Roztok se ochladil na 4°C a za intenzivního míchání se k němu současně přidávalo 15,5 mL (0,11 mol) benzyl-chlorformiátu a 4,4 g (0,11 mol) hydroxidu sodného v 15 mL vody. Reakční směs se míchala další jednu hodinu, přidavkem 4N roztoku hydroxidu sodného se upravilo pH na hodnotu 9 a směs se potom nechala ohřát na laboratorní teplotu. Po dalších dvou hodinách se roztok zředil vodou a extrahoval hexanem. Vodná fáze se okyselila koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahovala se ethyl-acetátem. Spojené organické fáze se promyly vodou a solankou, sušily nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytly 29,6 g pryskyřice, která se rozpustila v 300 mL ethyl-acetátu a za živého míchání se k ní přikapalo 10,7 mL (0,093 mol) cyklohexylaminu. Přidalo se dalších 200 mL ethyl-acetátu, směs se míchala přes noc a potom se filtrovala za poskytnutí 28,9 g pevné látky, která se spojila s jinou várkou (10,4 g) stejné látky a roztřepala se mezi 400 mL ethyl-acetátu a 250 mL 2N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyla vodou a solankou, sušila se nad síranem hořečnatým a odpařením poskytla pryskyřici. Roztok pryskyřice v 50 mL dichlormethanu reagoval za míchání se 41,3 g (0,18 mol) *terc*-butyl-trichloracetimidátu (Aldrich) ve 400 mL cyklohexanu a následně s 1,9 mL bortrifluorid-diethyl-etherátu (Fluka). Směs se míchala přes noc, přidal se kyselý uhličitán sodný a roztok se po 30 minutách zfiltraval. Těkavé podíly se odpařily a poskytly pryskyřici, která se rozpustila v 500 mL ethyl-acetátu, promyla 2N roztokem uhličitánu sodného, vodou a solankou, sušila nad síranem hořečnatým a odpařila za sníženého

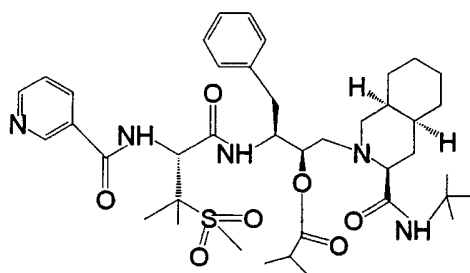
tlaku za vzniku 28 g pryskyřice. Roztok 18,8 g této pryskyřice v 500 mL ethanolu se hydrogenoval nad 1,9 g 5 % paladia na uhlíku (Fluka). Katalyzátor se odfiltroval, těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a získala se bílá pevná látka, která se roztřepala mezi 300 mL methyl-terc-butyl-etheru a 250 mL nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyla vodou a solankou, sušila nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytla 10 g (0,042 mol) světle žluté pryskyřice, která se rozpustila ve 200 mL ethanolu. K tomuto roztoku se přidalo 12,43 g (0,042 mol) 2(S)-[1(S)-(benzyloxyformamid)-2-fenylethyl]oxiranu (přípraveného známými způsoby (EP 346847 A2) a vzniklá směs se zahřívala k varu 10 hodin. Těkavé podíly se odpařily a zbytek se chromatografoval na SiO₂ se směsí ethyl-acetátu s hexanem (1:2) jako elučním činidlem za vzniku 19,5 g smetanově bílé pevné látky, jejíž část (1,072 g, 2,0 mmol) se rozpustila v ledové kyselině octové, smísila se s 10 mL 45 % kyseliny bromovodíkové v kyselině octové a míchala se 1,5 hodiny. Směs se odpařila téměř do sucha, pevná látka se odfiltrovala, promyla ledovou kyselinou octovou a potom etherem. Pevná látka se roztřepala mezi ethyl-acetát a vodný roztok uhličitanu sodného, organická fáze se promyla vodou a solankou a sušila nad síranem hořečnatým. Odpařením za sníženého tlaku se získalo 493 mg hydrobromidu 3(R)-(1(S)-amino-2-fenylethyl)-3,4,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-dekahydro-1,4-oxazino[4,3-b]isochinolin-1(6H)-onu jako bílé pěny, [M+H]⁺ = 329,0.

(B) K míchané suspenzi 417 mg (1 mmol) N-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-L-valinu, který se získal ve výše popsaném příkladu 1 (B), v 5 mL tetrahydrofuranu se přidalo 115 mg (1 mmol) N-ethylmorfolinu (NEM) a směs se pod dusíkem ochladila na 0°C. Přidalo se 0,13 mL (1 mmol) isobutyl-chlorformiátu a reakční směs se míchala 15 minut. Ke směsi se přidal roztok 295 mg (0,9 mmol) hydrobromidu

3(R)-(1(S)-amino-2-fenylethyl)-
 3,4,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-dekahydro-1,4-oxazino[4,3-
 b]isochinolin-1(6H)-onu, z výše uvedeného postupu (A), v 5 mL
 tetrahydrofuranu a roztok se nechal přes noc ohřát na
 laboratorní teplotu. Roztok se roztřepal mezi ethyl-acetát a
 vodu, organická fáze se promyla 10 % roztokem kyseliny
 citronové, vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného a
 solankou, sušila se nad síranem hořečnatým a odpařením za
 sníženého tlaku poskytla žlutou pryskyřici. Ta přechistěním
 chromatografií na SiO₂ s použitím ethyl-acetátu s hexanem
 (1:1) jako mobilní fáze poskytla 281 mg produktu, $[M+H]^+ = 729$,
 který se rozpustil v 5 mL dichlormethanu a za míchání reagoval
 při laboratorní teplotě s 1 mL piperidinu po dobu dvou hodin.
 Roztok se zředil hexanem, zfiltraval se a filtrát se odpařil za
 sníženého tlaku. Zbytek se chromatografoval na SiO₂ s dichlor-
 methanem a methanolem (19:1) jako elučním činidlem a potom
 krystalizací ze směsi etheru s hexanem poskytl 120 mg (0,24
 mmol) bílé pevné látky, $[M+H]^+ = 506$. Ta se rozpustila ve 4 mL
 směsi dioxanu s vodou (1:1) a reagovala se 66 mg uhličitanu
 draselného a 0,19 mL methyl-chlorformiátu. Roztok se míchal
 přes noc a potom se roztřepal mezi ethyl-acetát a vodu.
 Organická fáze se promyla vodným roztokem hydrogenuhličitanu
 sodného a solankou, sušila se nad síranem hořečnatým a
 odpařením za sníženého tlaku poskytla 68 mg bílé pevné látky
 N1-[1(S)-(1,3,4,6,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-dodekahydro-
 1-oxo-1,4-oxazino[4,3-b]isochinolin-3(R)-yl)-2-fenylethyl]-3-
 (methansulfonyl)-N2-(methoxykarbonyl)-L-valinamidu, $[M+H]^+ =$
 564.

Příklad 146

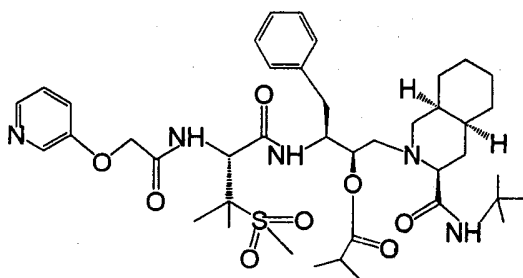
N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-
 (isobutyryloxy)-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-[(3-
 pyridyl)karbonyl]-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-
 isochinolinkarboxamid



Roztok 0,15 g (0,21 mmol) *N*-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[(3-pyridyl)karbonyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu (příklad 7) v 1 mL pyridinu se smísil při 0°C s 0,092 mL (0,21 mmol) isobutyrylchloridu a nechal se přes noc ohřát na laboratorní teplotu. Těkavé podíly se odpařily a zbytek se roztřepal mezi dichlormethan a nasycený roztok hydrogenuhličitánu sodného. Organická fáze se sušila nad síranem sodným a odpařením za sníženého tlaku poskytla pryskyřici, která se chromatografovala na SiO₂ za eluce dichlormethanem s methanolem (25:1) a triturací ve směsi etheru s petroletherem (b.v. 40-60°C) poskytla 83 mg bílé pevné látky *N*-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-(isobutyryloxy)-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[(3-pyridyl)karbonyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu, [M+H]⁺ = 754,5.

Příklad 147

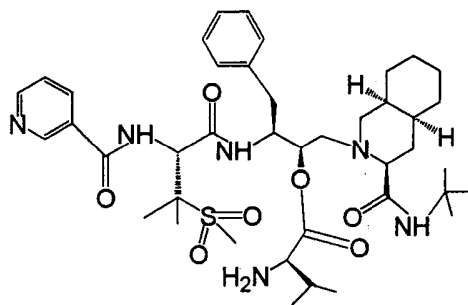
N-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-(isobutyryloxy)-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(3-pyridyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Míchaný roztok 190 mg (2,66 mmol) *N*-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(3-pyridyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu (příklad 3) a 26 mg (2,66 mmol) kyseliny isomáselné ve 3 mL dichlormethanu reagoval s 36 mg (2,92 mmol) 4-(dimethylamino)pyridinu (DMAP) a 56 mg (2,92 mmol) EDAC.HCl a nechal se přes noc při laboratorní teplotě. Přidalo se dalších 26 mg kyseliny isomáselné, 36 mg DMAP a 56 mg EDAC.HCl a reakční směs se míchala další dvě hodiny. Roztok se zředil dichlormethanem a organická fáze se promyla nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a solankou, sušila se nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytla bezbarvou sklovitou látku, která se chromatografovala na SiO₂ za eluce dichlormethanu s methanolem (97:3) a poskytla 153 mg bílé pěny *N*-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-(isobutyryloxy)-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(3-pyridyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu, $[M+H]^+ = 784,6$.

Příklad 148

N-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[(3-pyridyl)karbonyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenyl-2(*R*)-(L-valyloxy)butyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

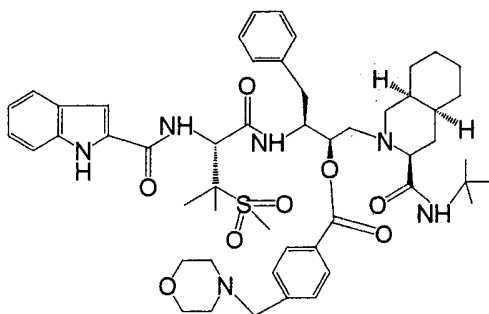


K míchanému roztoku 150 mg (2,19 mmol) *N*-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-

(methansulfonyl)-*N*-[(3-pyridyl)karbonyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu (příklad 7), 61 mg (2,41 mmol) karbobenzyloxy-*L*-valinu (BACHEM C-2805) a 33 mg (2,41 mmol) HOBT ve 2 mL dichlormethanu se přidalo 0,026 mL (2,1 mmol) NEM a 46 mg (2,41 mmol) EDAC.HCl. Po dobu 11 dní se denně přidávaly další ekvivalentní podíly karbobenzyloxy-*L*-valinu, HOBT, NEO a EDAC.HCl. Roztok se zředil dichlormethanem a promyl nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného v solance, sušil nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytl oranžovou pryskyřici, která chromatografií na SiO₂, eluce dichlormethanem s methanolem (97:3), poskytla 137 mg naředěné pěny. Pěna se rozpustila ve 20 mL ethanolu a smísila se s 10 % paladiem na uhlíku a hydrogenovala se v atmosféře vodíku 1 hodinu. Katalyzátor se odfiltroval, těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a poskytly bílou pevnou látku, která chromatografií na SiO₂, eluce dichlormethanem s methanolem (47:2), a triturací ve směsi etheru s petroletherem (b.v. 40-60°C) poskytla 14 mg bílé pevné látky *N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[(3-pyridyl)karbonyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenyl-2(*R*)-(L-valyloxy)butyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid, [M+H]⁺ = 783,5.

Příklad 149

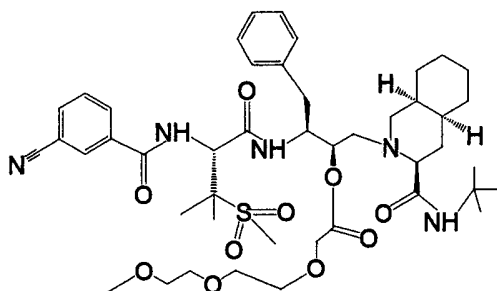
N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[3(*S*)-[[*N*-[(2-indolyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-[4-(morfolinomethyl)benzyloxy]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Sloučenina příkladu 149, $[M+H]^+ = 925,6$, se připravila analogickým způsobem k příkladu 147, když se vyšlo z *N*-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-*N*-[(2-indolyl)karbonyl]-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu (příklad 86) a kyseliny 4-(morfolinomethyl)benzoové, která se připravila způsobem popsáným v práci: H. Bundgaard a spol.: *J. Med. Chem.* 1989, 32, 2503.

Příklad 150

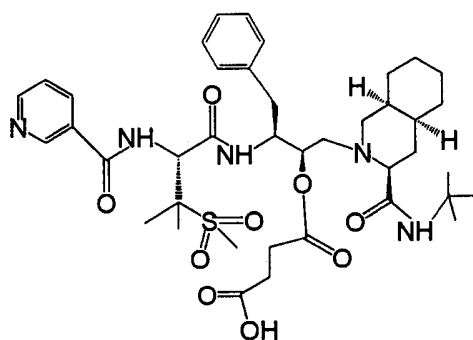
N-*tert*-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-(3-kyanobenzoyl)-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]acetoxy]-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Sloučenina příkladu 150, $[M+H]^+ = 868,5$, se připravila analogickým způsobem k příkladu 147 z *N*-*tert*-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-(3-kyanobenzoyl)-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako výchozí látky a kyseliny 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]octové (Aldrich 40,7000-3).

Příklad 151

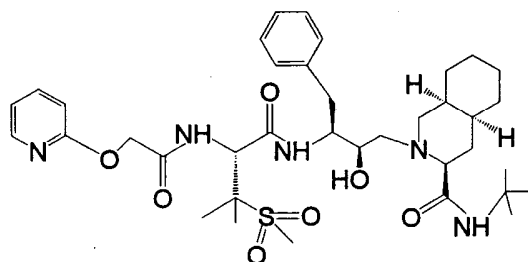
N-*tert*-butyl-2-[2(*R*)-[3-karboxypropionyloxy]-3-(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[(3-pyridyl)karbonyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



Roztok 68 mg (0,1 mmol) *N*-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[(3-pyridyl)karbonyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu (příklad 7) v 10 mL tetrahydrofuranu se smísil s 10 mg (1 mmol) sukcinanhydridu (Aldrich 23,960-0) a zahříval se přes noc k varu. Těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a zbytek poskytl chromatografií na SiO₂, eluce dichlormethanem s methanolem (19:1), 53 mg pěny *N*-*tert*-butyl-2-[2(*R*)-(3-karboxypropionyloxy)-3-(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[(3-pyridyl)karbonyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu, $[M+H]^+ = 784,5$.

Příklad 152

N-*tert*-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-(hydroxy)-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(2-pyridyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

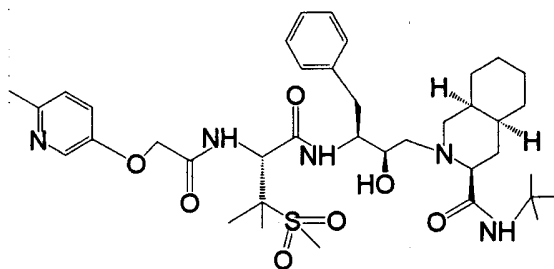


Sloučenina příkladu 152, $[M+H]^+ = 714$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje v příkladu 2, ale vycházelo se z kyseliny 2-(2-pyridyloxy)octové.

Výchozí kyselina 2-(2-pyridyloxy)octová se připravila způsoby popsanými v technice. Například způsobem popsaným v práci: Hill and Mc Graw: *J. Org. Chem.*, 1949, 14, 783-787 a Maas a spol.: *Red. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1955, 74, 175-179.

Příklad 153

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(6-methyl-3-pyridyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolin-karboxamid



Sloučenina příklad 153, $[M+H]^+ = 728$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje v příkladu 2, ale vycházelo se z hydrobromidu kyseliny 2-(6-methyl-2-pyridyloxy)octové.

Výchozí sloučenina, hydrobromid kyseliny 2-(6-methyl-2-pyridyloxy)octové, se připravila takto:

K míchané suspenzi 440 mg hydroxidu sodného (60 % disperze v minerálním oleji) ve 20 mL suchého dimethylformamidu se v atmosféře dusíku při 0°C přidalo 1,09 g (0,01 mol) 3-hydroxy-6-methylpyridinu. Když skončil vývoj plynu, přikapalo se 1,94 g (0,01 mol) terc-butyl-bromacetátu a roztok se míchal přes noc. Těkavé podíly se odpařily a zbytek se roztřepal mezi dichlormethan a 10 % roztok kyseliny citronové. Spojené organické fáze se sušily nad síranem hořečnatým a odpařením za

Příklad 154

CC(C)(C)NC(=O)N1CCC2CCCCC2C1CNC(CO)C(Cc3ccccc3)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)S(=O)(=O)C)C(=O)NCCOC4=CN=CN=C4

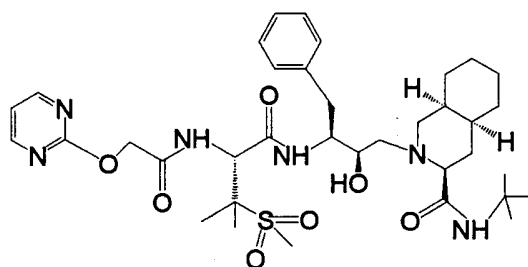
Výchozí trifluoracetát kyseliny 2-(3-pyrazinyloxy)octové se připravil takto:

Míchaná suspenze 88 mg (2,2 mmol) hydridu sodného (60 % disperze v minerálním oleji) v 5 mL suchého dimethylformamidu se v atmosféře dusíku při -5°C smísila s 264 mg (2 mmol) terc-butyl-glykolátu. Po 10 minutách se přidalo 298 mg (2 mmol) 3,6-dichlorpyridazinu (Aldrich D7,320-0) a roztok se nechal ohřát na laboratorní teplotu a míchal se přes noc. Těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a zbytek se chromatografoval na

SiO₂, eluce ethyl-acetátatem v hexanu (1:2), za výtěžku 210 mg pryskyřice, která se rozpustila ve 20 mL ethanolu a smísila se s 10 % paladia na uhlíku (Fluka) a směs se hydrogenovala v atmosféře vodíku přes noc. Katalyzátor se odfiltroval a těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku za poskytnutí pryskyřice, která se chromatografovala na SiO₂ s mobilní fází ethyl-acetát v hexanu (1:2) a potom samotný ethyl-acetát a poskytla 50 mg pryskyřice, $[M+H+MeCN]^+ = 252$. Tato pryskyřice se rozpustila ve 2 mL dichlormethanu a smísila se s 1 mL kyseliny trifluor-octové. Po 10 minutách se odpařily těkavé podíly a zbytek se trituroval s toluenem a znovu se odpařil. Získaná pryskyřice se dále triturovala petroletherem s b.v. 40-60°C za podkytnutí trifluoracetátu kyseliny 2-(3-pyrazinyloxy)octové.

Příklad 155

N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-3(*S*)-[[3-(methansulfonyl)-*N*-[2-(2-pyrimidinyloxy)acetyl]-*L*-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



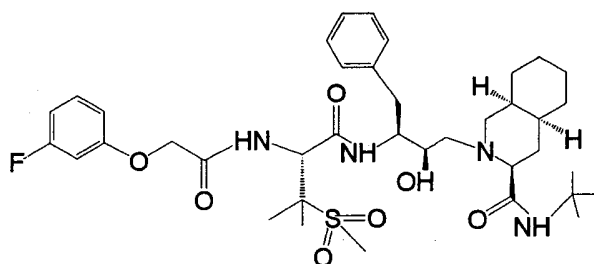
Sloučenina příkladu 155, $[M+H]^+ = 715$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje v příkladu 2, ale vycházelo se z trifluoracetátu kyseliny 2-(pyrimidin-2-yloxy)octové.

Výchozí trifluoracetát kyseliny 2-(pyrimidin-2-yloxy)octové se připravil následovně:

Michaná suspenze 88 mg (2,2 mmol) hydridu sodného (60 % disperze v minerálním oleji) v 5 mL suchého dimethylformamidu se v atmosféře dusíku při -5°C smísila s 264 mg (2 mmol) *tert*-butyl-glykolátu. Po 30 minutách se přidalo 318 mg (2 mmol) 2-brompyrimidinu a roztok se nechal ohřát na laboratorní teplotu a míchal se přes noc. Těkavé podíly se odpařily za sníženého tlaku a zbytek se roztřepal mezi dichlormethan a 10 % roztok kyseliny citronové. Organická fáze se promyla nasyceným roztokem kyselého uhličitanu sodného a solankou. Spojené organické podíly se sušily nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku poskytly 360 mg pryskyřice. Ta se chromatografovala na SiO_2 se směsí ethyl-acetátu s hexanem (1:1) jako elučním činidlem. Získalo se 105 mg pryskyřice, která se rozpustila ve 3 mL dichlormethanu a reagovala s 1,5 mL kyseliny trifluoroctové. Po 1,5 hodině se těkavé podíly odpařily a zbytek se trituroval s toluenem a znovu odpařil. Získaná pryskyřice poskytla další triturací s petroletherem o b.v. $40-60^{\circ}\text{C}$ 60 mg trifluoracetátu kyseliny 2-(pyrimidin-2-yloxy)octové jako bílou pevnou látku.

Příklad 156

N-*tert*-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[2-(3-fluorfenoxy)acetyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

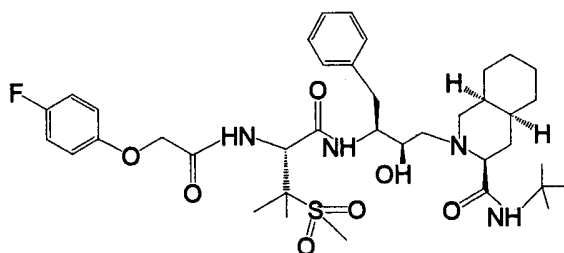


Sloučenina příkladu 156, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 731,6$, b.t. $197-199^{\circ}\text{C}$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje v příkladu

3, ale vycházelo se z 3-fluorfenolu namísto 3-hydroxypridinu.

Příklad 157

N-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[2-(4-fluorfenoxy)acetyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

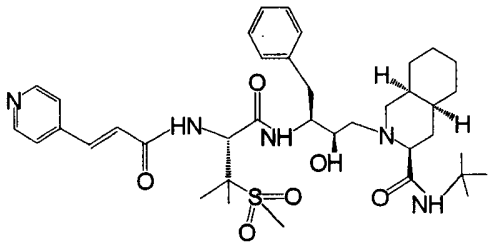
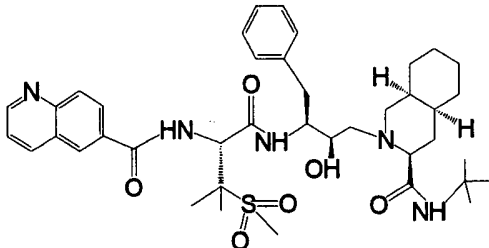
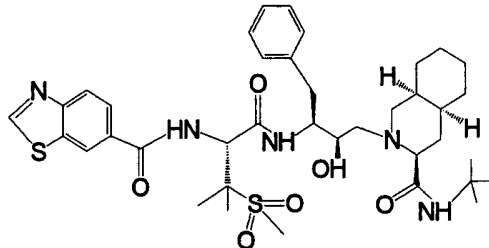
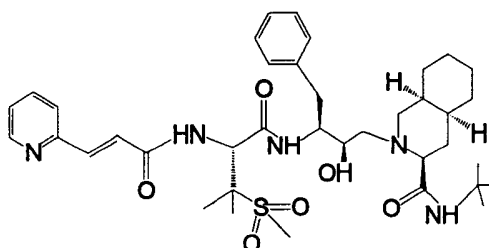
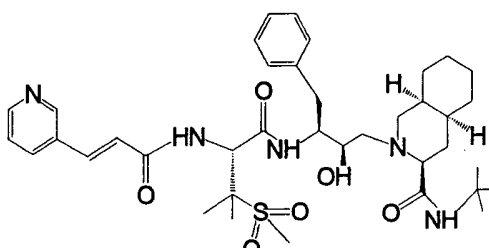


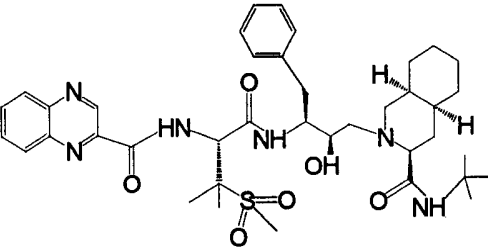
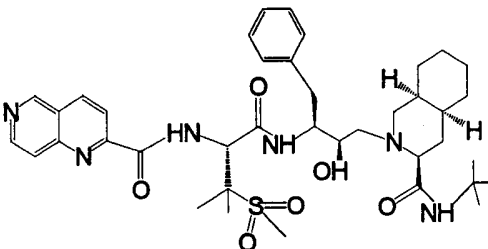
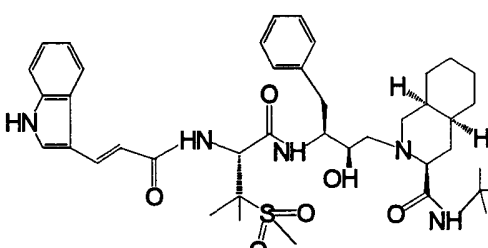
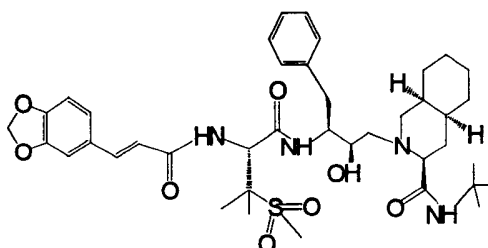
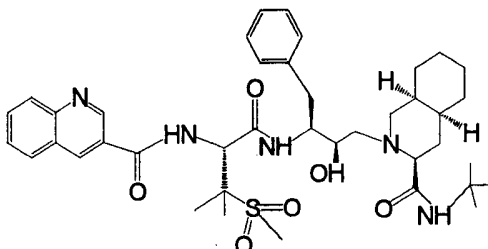
Sloučenina příkladu 157, $[M+H]^+ = 731$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje v příkladu 3, ale vycházelo se z 4-fluorfenolu namísto 3-hydroxypridinu.

Způsobem analogickým k tomu, který se popisuje pro příklady 2 a 3 se připravily sloučeniny v tabulce 7 z *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu jako výchozí látky.

Další reagenty použité v syntéze sloučenin v tabulce 7 se získaly z komerčních zdrojů jako je Aldrich, Lancaster a Maybridge Int. nebo se připravily způsoby popsány v technice nebo způsoby analogickými.

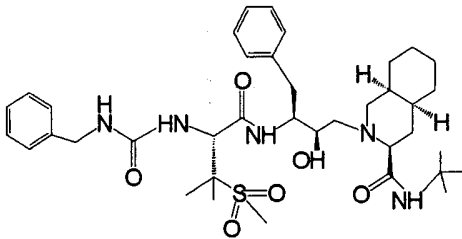
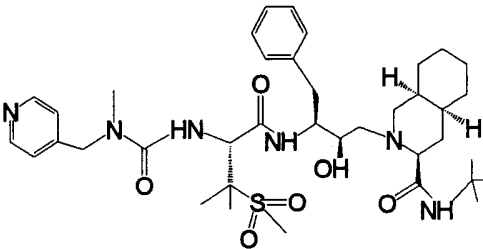
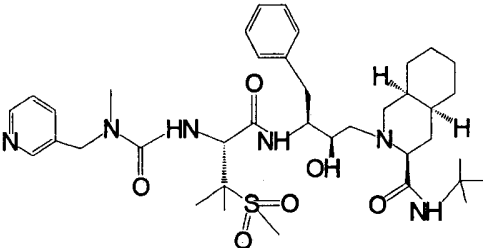
Tabulka 7

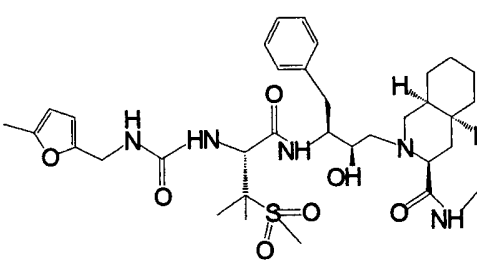
Název	Struktura	[M+H] ⁺	Př. č.
(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[3-(4-pyridyl)akryloyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		710	158
(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(6-chinolinylnyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		734	159
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(6-benzothiazolyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		740	160
(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[3-(2-pyridyl)akryloyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		710	161
(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[3-(3-pyridyl)akryloyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		710	162

<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(2-chinoxaliny)l]karbonyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		735	163
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(pyrido[4,3-<i>b</i>]pyridin-2-yl)karbonyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		735	164
(<i>E</i>)-<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-[3-(3-indolyl)akryloyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		748	165
(<i>E</i>)-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i>-[3-(1,3-benzodioxol-5-yl)akryloyl]-3-(methansulfonyl)-<i>L</i>-valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		753	166
<i>N</i>-terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-<i>N</i>-[(3-chinolyl)karbonyl]-<i>L</i>-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		734	167

Analogickým způsobem, jak se popisuje pro příklad 100, se připravily také sloučeniny uvedené v tabulce 8, přičemž se vycházelo ze sloučeniny *N*-*terc*-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu. Ostatní reagenty použité v syntéze sloučenin v tabulce 8 se získaly z komerčních zdrojů, například Aldrich a Lancaster nebo se připravily způsoby popsány v technice, či způsoby analogickými.

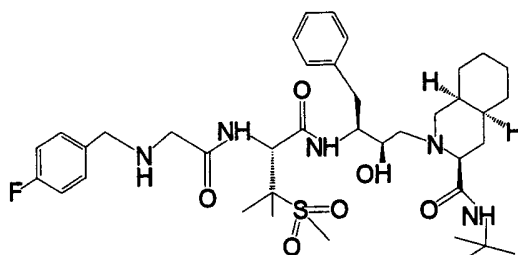
Tabulka 8

Název	Struktura	[M+H] ⁺	Př. č.
2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(benzylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		712	168
<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[<i>N</i> -(methyl- <i>N</i> -[(4-pyridyl)methyl]karbamoyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		727	169
<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[<i>N</i> -(methyl- <i>N</i> -[(3-pyridyl)methyl]karbamoyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid		727	170

<i>N</i>-terc-butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a (<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)- hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3- (methansulfonyl)-<i>N</i>-[(5- methyl-2- furfuryl)karbamoyl]-<i>L</i>- valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid		716	171
---	--	-----	-----

Příklad 172

N-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-[2-(4-fluorbenzylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid

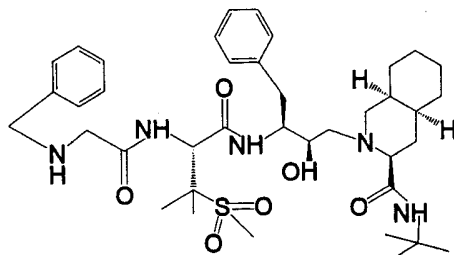


Sloučenina příkladu 172, $[M+H]^+ = 744$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje v příkladu 121, když se vyšlo z 4-fluorbenzaldehydu a *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-glycyl-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamidu.

Výchozí látka, *N*-terc-butyl-2-[3(*S*)-[[*N*-glycyl-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje v příkladu 94, když se vyšlo z *N*-(benzyloxykarbonyl)glycinu.

Příklad 173

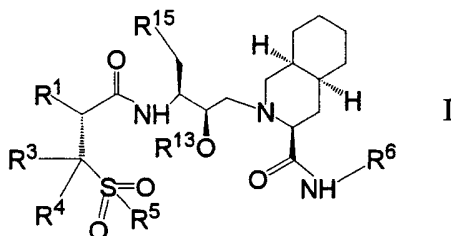
2-[3(*S*)-[[*N*-[2-(benzylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)-*L*-valyl]amino]-2(*R*)-hydroxy-4-fenylbutyl]-*N*-terc-butyl-1,2,3,4,4a(*S*),5,6,7,8,8a(*S*)-dekahydro-3(*S*)-isochinolinkarboxamid



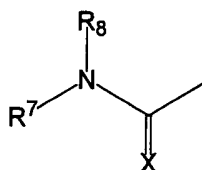
Sloučenina příkladu 173, $[M+H]^+ = 726$, se připravila analogickým způsobem, jak se popisuje v příkladu 172, ale vycházelo se z benzaldehydu místo z 4-fluorbenzaldehydu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny vzorce

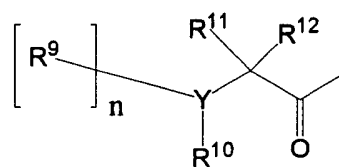


a jejich farmaceuticky přijatelné sole,
 kde R^1 je H, hydroxyl nebo skupina NHR^2 ,
 ve které R^2 je H, alkyl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl,
 heterocykloalkyl, cykloalkyl, alkylkarbonyl, cykloalkyl-
 karbonyl, arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl, arylalkyl-
 karbonyl, heterocykloalkylkarbonyl, alkyloxykarbonyl, aryl-
 alkyloxykarbonyl, heterocykloalkyloxykarbonyl, aryl, hete-
 rocyklycký zbytek, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,
 heterocyklosulfonyl
 nebo skupina vzorce



ve které X je O nebo S a
 R^7 a R^8 jsou nezávisle H, alkyl, aryl, heterocyklický
 zbytek, arylalkyl, heterocykloalkyl
 nebo R^7 a R^8 spolu s dusíkovým atomem, ke kterému se
 připojují, tvoří nasycený kruh, který může obsahovat další
 heteroatom,

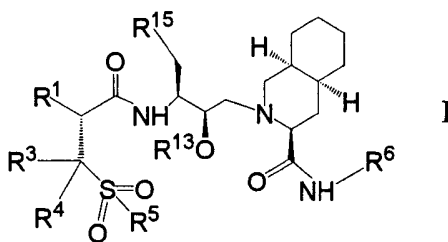
nebo skupina



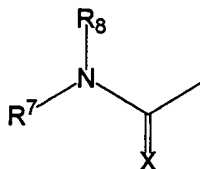
ve které, když $n = 0$, Y představuje O nebo S
a R^{10} je H, alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek,
nebo, když $n = 1$, Y představuje N, R^9 je H nebo alkyl a R^{10} je H, alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek,
nebo R^9 a R^{10} brány společně s heteroatomem, ke kterému se připojují, tvoří heterocyklus,
 R^{11} a R^{12} jsou nezávisle H nebo alkyl
nebo R^{11} a R^{12} brány společně s uhlíkovým atomem, ke kterému se připojují, tvoří cyklus,

R^3 , R^4 jsou nezávisle alkyl nebo brány společně s uhlíkovým atomem, ke kterému se připojují, tvoří karbocyklus,
 R^5 je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl,
nebo R^4 a R^5 brány společně s atomem uhlíku a síry, ke kterým se připojují, tvoří heterocyklus,
 R^6 je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, alkyloxyalkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, fluoralkyl,
 R^{13} je H nebo zbytek anorganického či organického esteru a R^{15} je aryl,
s tou výhradou, že pokud jsou R^3 , R^4 a R^5 methyl, R^6 je terc-butyl, R^{13} je H a R^{15} je fenyl, R^2 není ani benzyloxykarbonyl ani 2-chinolinkarbonyl.

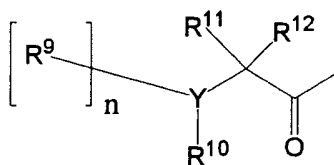
2. Sloučeniny vzorce



a jejich farmaceuticky přijatelné sole,
 kde R^1 je H, hydroxyl nebo skupina NHR^2 ,
 ve které R^2 je H, alkyl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl,
 heterocykloalkyl, cykloalkyl, alkylkarbonyl, cykloalkyl-
 karbonyl, arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl, arylalkyl-
 karbonyl, heterocykloalkylkarbonyl, alkyloxykarbonyl, aryl-
 alkyloxykarbonyl, heterocykloalkyloxykarbonyl, aryl, hete-
 rocyklický zbytek, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl,
 heterocyklosulfonyl
 nebo skupina vzorce



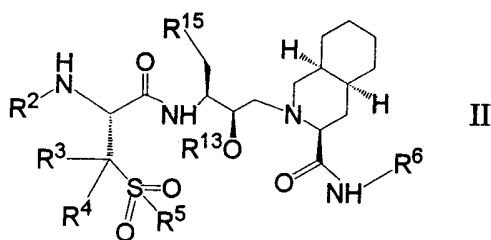
ve které X je O nebo S a
 R^7 a R^8 jsou nezávisle H, alkyl, aryl, heterocyklický
 zbytek, arylalkyl, heterocykloalkyl
 nebo R^7 a R^8 společně s dusíkovým atomem, ke kterému se
 připojují, tvoří nasycený kruh, který může obsahovat další
 heteroatom,
 nebo skupina



ve které, když $n = 0$, Y představuje O nebo S
a R^{10} je H, alkyl, aryl, heterocyklický zbytek,
nebo, když $n = 1$, Y představuje N, R^9 je H nebo alkyl a R^{10}
je H, alkyl, aryl, heterocyklický zbytek
nebo R^9 a R^{10} brány společně s heteroatomem, ke kterému se
připojují, tvoří heterocyklus,
 R^{11} a R^{12} jsou nezávisle H nebo alkyl
nebo R^{11} a R^{12} brány společně s atomem uhlíku, ke kterému se
připojují, tvoří cyklus,

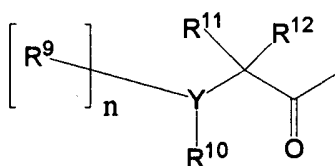
R^3 , R^4 jsou nezávisle alkyl nebo brány společně s atomem
uhlíku, ke kterému se připojují, tvoří karbocyklus,
 R^5 je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl
nebo R^4 a R^5 brány společně s atomem uhlíku a síry, ke
kterým se připojují, tvoří heterocyklus,
 R^6 je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, alkyloxyalkyl,
hydroxyalkyl, aminoalkyl, fluoralkyl,
 R^{13} je H nebo zbytek anorganického či organického esteru a
 R^{15} je aryl,
s tou výhradou, že pokud jsou R^3 , R^4 a R^5 methyl, R^6 je
terc-butyl, R^{13} je H a R^{15} je fenyl a R^2 není ani
benzyloxykarbonyl ani 2-chinolinkarbonyl.

3. Sloučeniny podle nároků 1 nebo 2 vyznačující se tím,
že mají vzorec



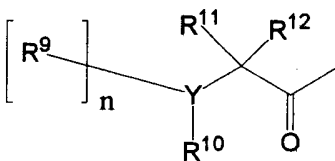
kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} a R^{15} jsou stejné, jak se uvádí
výše.

4. Sloučeniny podle nároků 1 nebo 3 vyznačující se tím, že substituenty R^3 , R^4 a R^5 jsou methyl, R^6 je *terc*-butyl nebo hydroxy-*terc*-butyl a R^{15} je fenyl.
5. Sloučeniny podle nároků 1 až 4 vyznačující se tím, že substituent R^2 je alkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl, heterocykloalkylkarbonyl nebo skupina vzorce



ve které, když $n = 0$, Y představuje O nebo S a R^{10} je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek nebo, když $n = 1$, Y představuje N, R^9 je H a R^{10} je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek a ve které R^{11} a R^{12} jsou nezávisle H.

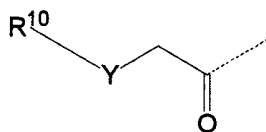
6. Sloučeniny podle nároků 1 až 5 vyznačující se tím, že substituenty R^3 , R^4 a R^5 jsou methyl, R^6 je *terc*-butyl a R^{15} je fenyl a substituent R^2 je alkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl, heterocykloalkylkarbonyl nebo skupina vzorce



ve které, když $n = 0$, Y představuje O nebo S a R^{10} je alkyl, arylalkyl, heterocykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek, nebo, když $n = 1$, Y představuje N, R^9 je H a R^{10} je alkyl,

arylalkyl, heterocykloalkylaryl, heterocyklický zbytek
a ve které R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík.

7. Sloučeniny podle nároků 1 až 6 vyznačující se tím, že substituenty R^3 , R^4 a R^5 jsou methyl, R^6 je *terc*-butyl a R^{15} je fenyl a R^2 je arylkarbonyl, heterocyklokarbonyl nebo skupina vzorce



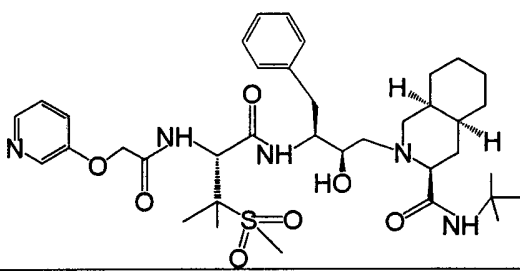
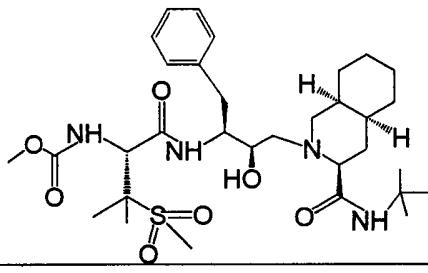
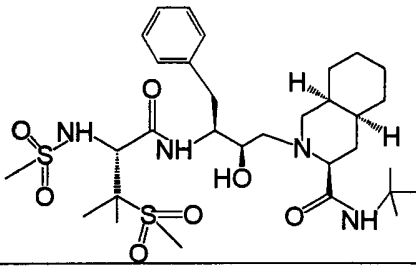
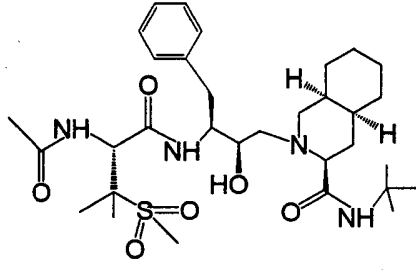
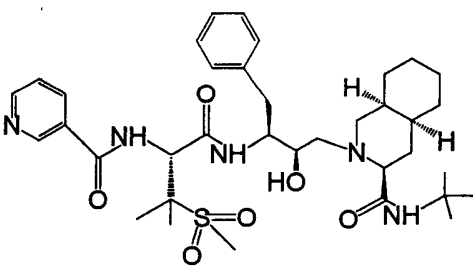
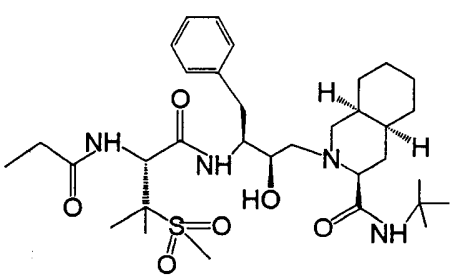
kde Y představuje O, NH, S, CH_2

a R^{10} je aryl nebo heterocyklický zbytek.

8. Sloučeniny podle nároků 1 až 7 vyznačující se tím, že substituent R^{13} je vodík.
9. Sloučeniny podle nároků 1 až 8, které se vyberou z tabulky A:

Tabulka A

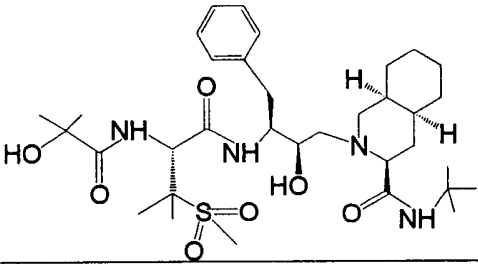
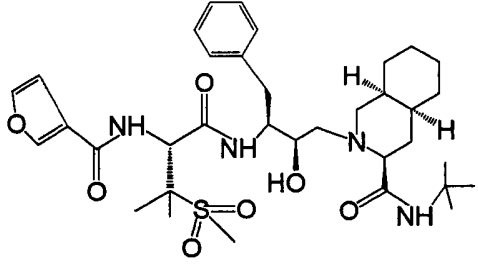
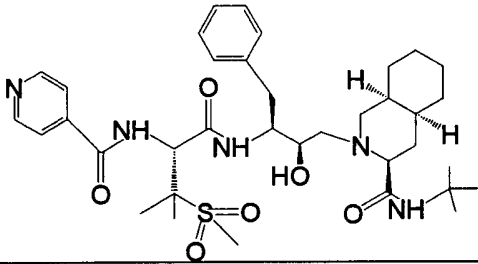
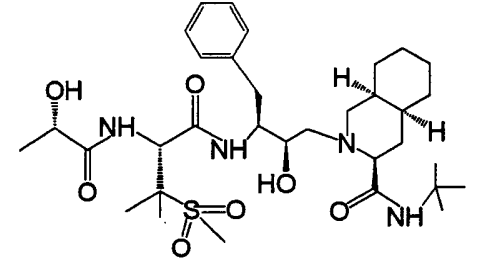
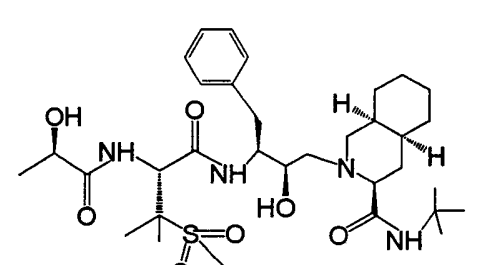
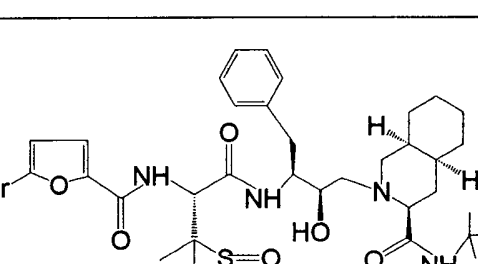
Př.	Název	Struktura
1	2-[3(S)-[[N-benzoyl-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-benzyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid	
2	N-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenyl)methoxykarbonyl]-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid	

3	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>) -dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy- 3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(3-pyridyloxy)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4- fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid	
4	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>) -dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy- 3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(methoxykarbonyl)- <i>L</i> - valyl]amino]-4-fenylbutyl]- 3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
5	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> ,3- bis(methansulfonyl)- <i>L</i> - valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy- 4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>) -dekahydro-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid	
6	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -acetyl-3- (methansulfonyl)- <i>L</i> - valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy- 4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>) -dekahydro-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid	
7	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>) -dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy- 3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(3-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> - valyl]amino]-4-fenylbutyl]- 3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
8	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl- 1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>) -dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy- 3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -propionyl- <i>L</i> -valyl]amino]- 4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)- isochinolinkarboxamid	

9	2-[3(S)-[[N-butyryl-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid	
10	N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[N-isobutyryl-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	
11	2-[3(S)-[[N-benzoyl-3-(ethansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid	
12	2-[3(S)-[[N-acetyl-3-(ethansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid	
13	N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(2-thenoyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	
14	N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(2-fenoxiacetyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	

15	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-pyrazinyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
16	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(6-chlor-3-pyridyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
17	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(1-hydroxy-1-cyklopropyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
18	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(1,2,3-thiadiazol-4-yl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
19	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-chlor-2-furoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
20	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-isoxazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

21	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(3-methyl-4-isoxazolyl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
22	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(5-methyl-3-isoxazolyl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
23	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-hydroxy-2-ethylbutyryl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
24	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-methoxyacetyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
25	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-ethoxyacetyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
26	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-hydroxyacetyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

27	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-hydroxy-2-methylpropionyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
28	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-furoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
29	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(4-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
30	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2(<i>S</i>)-hydroxypropionyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
31	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2(<i>R</i>)-hydroxypropionyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
32	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-brom-2-furoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

33	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4,5-dimethyl-2-furoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
34	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-(trifluormethyl)-2-furoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
35	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-methyl-2-thenoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
36	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-chlor-2-thenoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
37	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-acetyl-2-thenoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
38	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(5-terc-butyl-2-thenoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

39	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-kyanobenzoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
40	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-fluorbenzoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
41	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-kyanobenzoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
42	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-fluorbenzoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
43	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[[6-(trifluormethyl)-3-pyridyl]karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
44	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(6-kyano-3-pyridyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

45	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(1,5-dimethyl-3-pyrazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
46	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(1-terc-butyl-5-methyl-3-pyrazolyl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
47	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(cyklopropylkarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
48	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(cyklobutylkarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
49	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(cyklohexylkarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
50	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(tetrahydro-3(<i>RS</i>)-furoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid (ekvimolární směs diastereomerů)	

51	<i>N</i> -terc-butyl-2-[<i>N</i> -(2-chlor-6-methyl-4-pyridyl) karbonyl]-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl] amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
52	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-chlor-4-pyridyl) karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl] amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
53	<i>N</i> -terc-butyl-2-[<i>N</i> -(2-furoyl)-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl] amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
54	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-methylbenzoyl)- <i>L</i> -valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
55	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-hydroxybenzoyl)- <i>L</i> -valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
56	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-methylbenzoyl)- <i>L</i> -valyl] amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

57	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(5-methyl-3-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
58	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(cyklopentylkarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
59	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(2,5-dimethyl-3-pyrazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
60	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -pivaloyl- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
61	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(4-methyl-2-thiazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
62	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(1-pyrrolyl)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

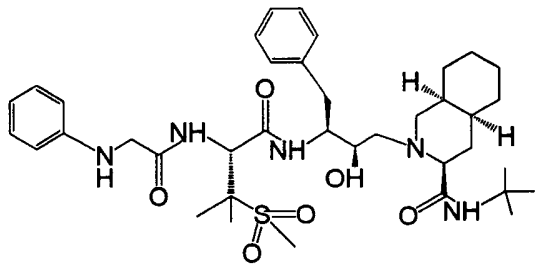
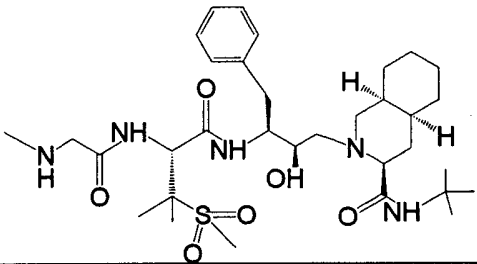
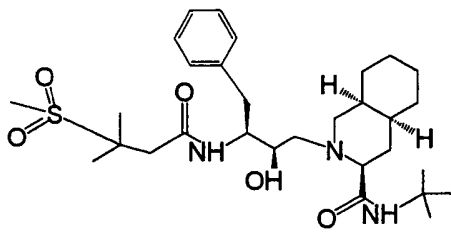
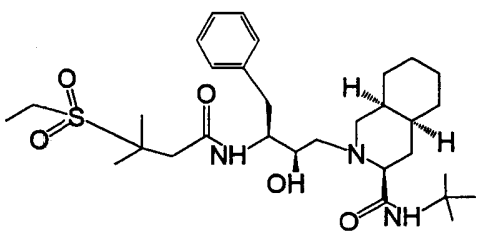
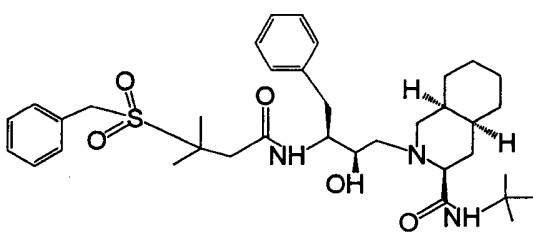
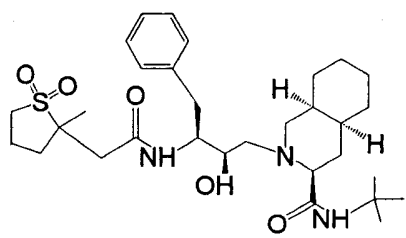
63	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(diethylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
64	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)-3-methyl- <i>N</i> -[2-(1-pyrazolyl)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
65	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(1-imidazolyl)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
66	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(1-pyrrolidiny)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
67	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-morfolinoacetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
68	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-thenoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

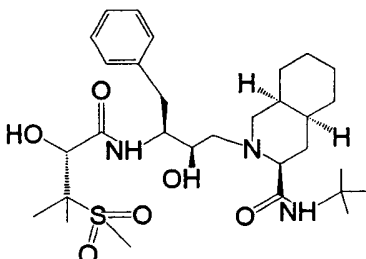
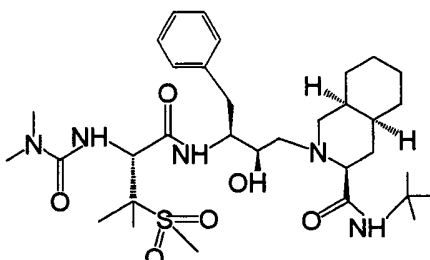
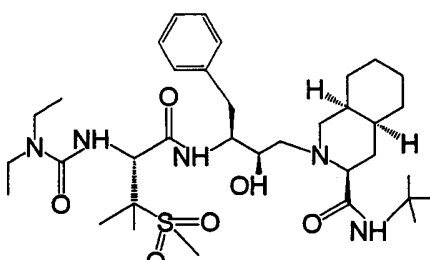
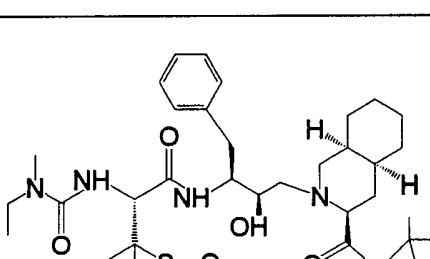
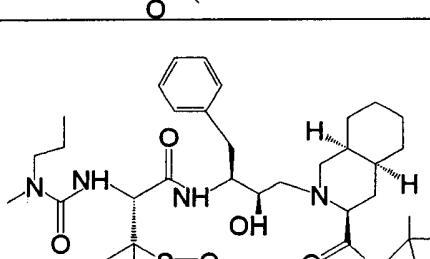
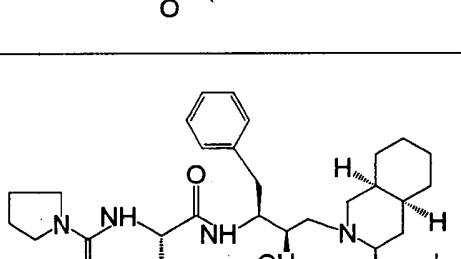
69	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(5-thiazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
70	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(6-methyl-3-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
71	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -fenylglycyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
72	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-isopropoxyacetyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
73	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(2-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
74	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(2-methyl-4-thiazolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

75	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-fenylpropionyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
76	(<i>E</i>)- <i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-fenylakryloyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
77	<i>N</i> -terc-Butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-pentafluorfenoxi)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
78	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-benzofuryl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
79	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(fenylthio)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
80	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-methyl-2-fenoxypionyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

81	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(2-naftyloxy)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
82	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[2-(1-naftyloxy)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
83	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-methyl-2-furoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
84	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[2-[2-(dimethylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
85	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3,5-dimethoxybenzoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
86	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy- <i>N</i> -[(2-indolyl)karbonyl]-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

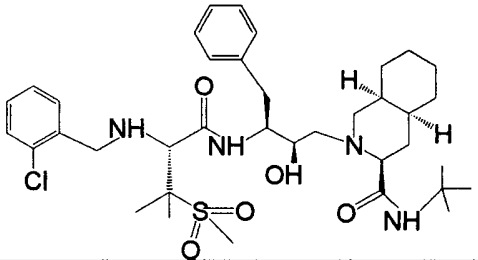
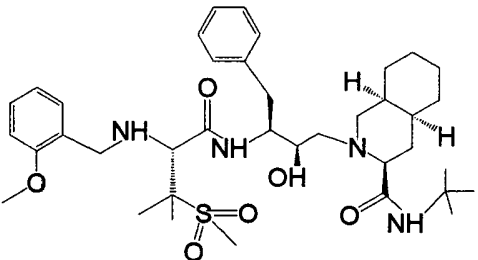
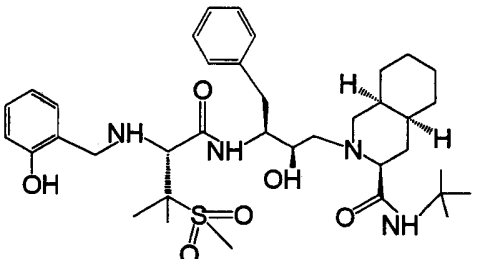
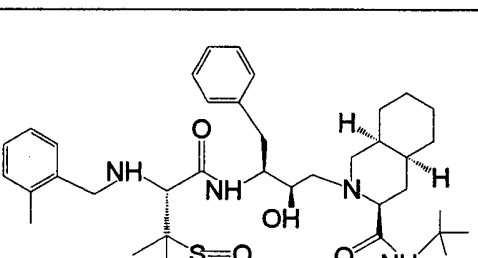
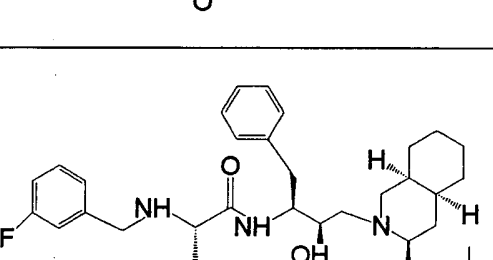
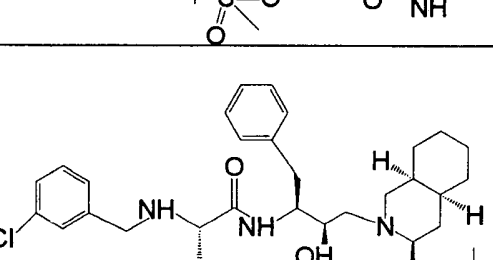
87	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(1-methyl-2-indolyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
88	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(1-benzothiofen-2-yl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
89	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(propoxykarbonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
90	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(isopropoxykarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
91	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(ethoxykarbonyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
92	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(isopropylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

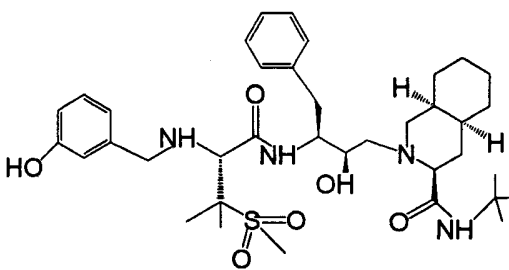
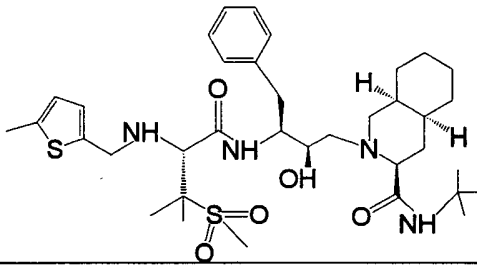
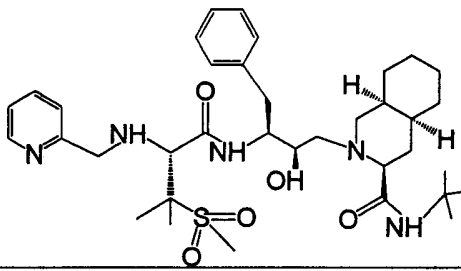
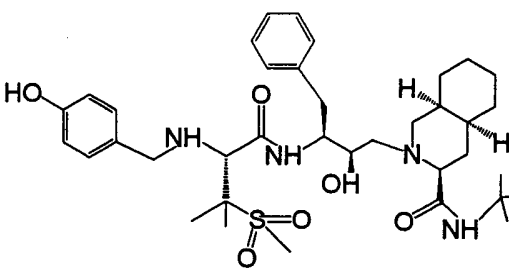
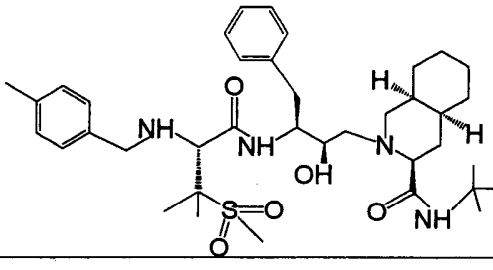
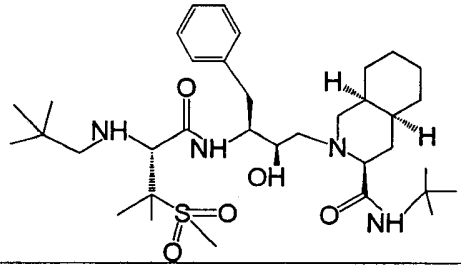
93	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(<i>N</i> -fenylglycyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
94	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(<i>N</i> -methylglycyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
95	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-1-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[3-(methansulfonyl)-3-methylbutyramido]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
96	2-[3(<i>S</i>)-[3-(ethansulfonyl)-3-methylbutyramido]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
97	2-[3(<i>S</i>)-[3-(benzylsulfonyl)-3-methylbutyramido]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
98	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2(tetrahydro-2(<i>RS</i>)-methyl-1,1-dioxo-2-thienyl)acetyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid (směs diastereomerů)	

99	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3-(methansulfonyl)-3-methylbutyramido]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
100	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(dimethylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
101	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(diethylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
102	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -methylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
103	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -propylkarbamoyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
104	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(1-pyrrolidinyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

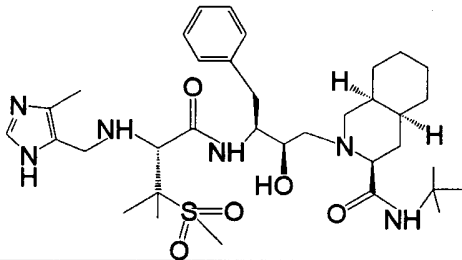
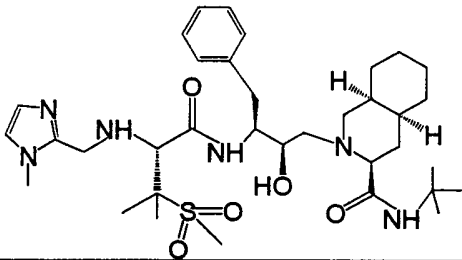
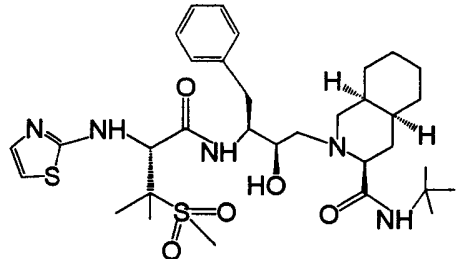
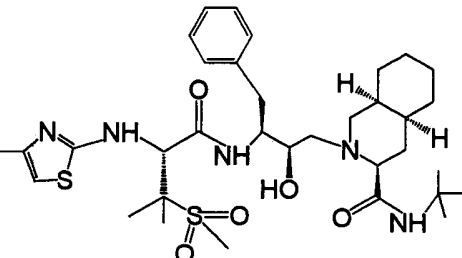
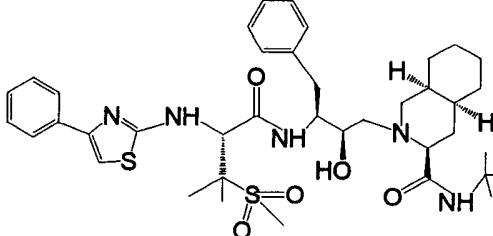
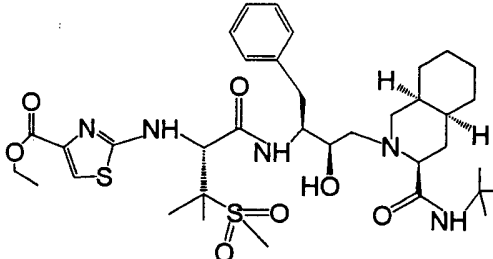
105	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(piperidinokarbonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
106	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(morfolinokarbonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
107	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(1-piperazinyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
108	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
109	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)karbonyl]-3-(methansulfonyl)]- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
110	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -isopropyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

111	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -ethyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
112	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -benzyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
113	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -methyl- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
114	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-furfuryl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
115	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-methyl-2-furfuryl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
116	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-fluorbenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

117	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-chlorbenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
118	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-methoxybenzyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
119	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-hydroxybenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
120	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-methylbenzyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
121	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-fluorbenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
122	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-chlorbenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

123	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-hydroxybenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
124	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-methyl-2-thenyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
125	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-pyridylmethyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
126	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-hydroxybenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
127	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-methylbenzyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
128	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2,2-dimethylpropyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

129	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -isobutyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
130	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-fenylethyl)]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
131	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2,6-difluorbenzyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
132	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-furfuryl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
133	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(cyklopropylmethyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
134	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(2-methyl-4-imidazolyl)methyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

135	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-methyl-4-imidazolyl)methyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
136	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(1-methyl-2-imidazolyl)methyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
137	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-thiazolyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
138	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(4-methyl-2-thiazolyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
139	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-fenyl-2-thiazolyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
140	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(4-(ethoxykarbonyl)-2-thiazolyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

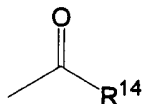
141	2-[3(S)-[[N-(4-(acetoxymethyl)-2-thiazolyl)]-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid	
142	N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-[4-[(methoxykarbonyl)methyl]-2-thiazolyl]]-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	
143	N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[N-[4-(hydroxymethyl)-2-thiazolyl]]-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	
144	N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[3(S)-[2(R)-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-imidazol-2-yl)-3-(methansulfonyl)-3-methylbutyramido]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	
145	N-benzyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-(methoxykarbonyl)-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid	
156	N-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-[2-(3-fluorfenoxy)acetyl]-3-(methansulfonyl)-L-valyl]amino]-2(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-3(S)-isochinolinkarboxamid	

157	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[2-(4-fluorfenoxy)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
158	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[3-(4-pyridyl)akryloyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
159	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[(6-chinoly)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
160	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -[(6-benzothiazoly)karbonyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
161	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[3-(2-pyridyl)akryloyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
162	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[3-(3-pyridyl)akryloyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

163	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-chinoxaliny)l karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
164	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(pyrido[4,3- <i>b</i>]pyridin-2-yl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
165	(<i>E</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-(3-indolyl)akryloyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
166	(<i>E</i>)-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-(1,3-benzodioxol-5-yl)akryloyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
167	<i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-chinolyl) karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
168	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(benzylkarbamoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

169	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(4-pyridyl)methyl]karbamoyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
170	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -[<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(3-pyridyl)methyl]karbamoyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
171	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-hydroxy-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(5-methyl-2-furfuryl)karbamoyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
172	<i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-(4-fluorbenzylamino)acetyl]-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
173	2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-(benzylamino)acetyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-hydroxy-4-fenylbutyl]- <i>N</i> - <i>terc</i> -butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

10. Sloučeniny podle nároků 1 až 7 vyznačující se tím, že R^{13} je $-\text{SO}_2\text{OH}$, $\text{PO}(\text{OH})_2$ nebo skupina

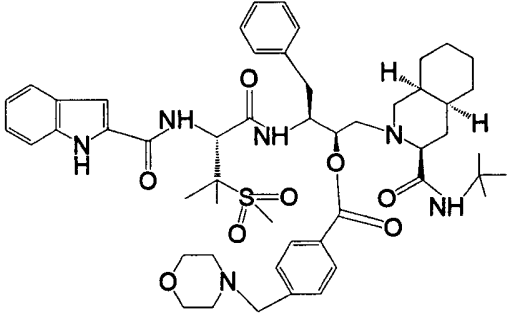
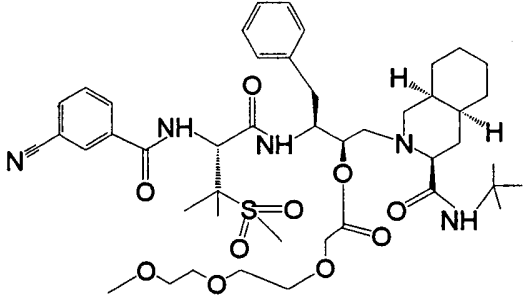
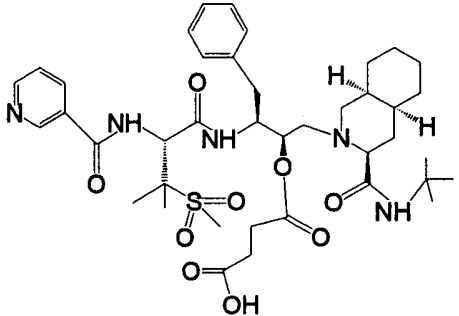


kde R^{14} je alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyklický zbytek nebo skupina $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_3$, v níž m je celé číslo od 0 do 10, nebo aminokyselinový zbytek vázaný prostřednictvím karbonylové skupiny.

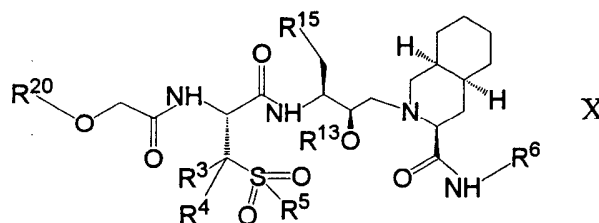
11. Sloučeniny podle nároku 10 vybrané z tabulky B:

Tabulka B

Př.	Název	Struktura
146	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-(isobutyryloxy)-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
147	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[2(<i>R</i>)-(isobutyryloxy)-3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(2-(3-pyridyloxy)acetyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
148	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenyl-2(<i>R</i>)-(L-valyloxy)butyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

149	<i>N</i> -terc-butyl-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(2-indolyl)karbonyl-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-[4-(morfolinomethyl)benzoyloxy]-4-fenylbutyl]-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
150	<i>N</i> -terc-butyl-2-[3(<i>S</i>)-[[<i>N</i> -(3-kyanobenzoyl)-3-(methansulfonyl)- <i>L</i> -valyl]amino]-2(<i>R</i>)-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]acetoxyl]-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	
151	<i>N</i> -terc-butyl-2-[2(<i>R</i>)-[3-karboxypropionyloxy]-3-(<i>S</i>)-[[3-(methansulfonyl)- <i>N</i> -(3-pyridyl)karbonyl]- <i>L</i> -valyl]amino]-4-fenylbutyl]-1,2,3,4,4a(<i>S</i>),5,6,7,8,8a(<i>S</i>)-dekahydro-3(<i>S</i>)-isochinolinkarboxamid	

12. Sloučeniny podle nároku 1 vyznačující se vzorcem



kde substituenty R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} a R^{15} jsou stejné, jak se uvádí výše a R^{20} je heterocyklický zbytek.

13. Sloučeniny podle nároku 12 vyznačující se tím, že R^3 , R^4 a R^5 jsou methyl, R^6 je *terc*-butyl, R^{13} je vodík a R^{15} je fenyl.
14. *N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydro-2-[2(R)-hydroxy-3(S)-[[3-(methansulfonyl)-N-[2-(3-pyridyloxy)acetyl]-L-valyl]amino]-4-fenylbutyl]-3(S)-isochinolinkarboxamid* a jeho farmaceuticky přijatelné soli a estery.
15. Sloučeniny podle nároků 1 až 14 vyznačující se tím, že se používají jako terapeuticky aktivní látky.
16. Sloučeniny podle nároků 1 až 14 vyznačující se tím, že se používají při léčení nemocí zprostředkovaných virem HIV.
17. Lék obsahující sloučeninu podle nároků 1 až 14 spolu s terapeuticky inertním nosičem pro použití při léčení nemocí zprostředkovaných virem HIV.
18. Použití sloučenin podle nároků 1 až 14 pro léčení nebo prevenci nemocí zprostředkovaných virem HIV.
19. Použití sloučenin podle nároků 1 až 14 pro přípravu léku obsahujícího sloučeninu podle nároků 1 až 14 pro léčení nemocí zprostředkovaných virem HIV.
20. Vynález jak se popisuje výše.