



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102006873 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 18

(21) 申请号 200980113004. 8

C07D 401/06 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 02. 27

C07D 409/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 17/08 (2006. 01)

61/032, 912 2008. 02. 29 US

C07D 401/12 (2006. 01)

12/391, 748 2009. 02. 24 US

C07D 413/12 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 17/10 (2006. 01)

2010. 10. 13

C07D 403/06 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 413/14 (2006. 01)

PCT/AU2009/000231 2009. 02. 27

C07D 243/08 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

C07D 403/12 (2006. 01)

W02009/105824 EN 2009. 09. 03

C07D 417/12 (2006. 01)

(73) 专利权人 麦提卡公司

C07D 401/04 (2006. 01)

地址 澳大利亚昆士兰州

C07D 405/12 (2006. 01)

(72) 发明人 M·A·T·布莱斯科维克

(56) 对比文件

P·J·凯西弟

W0 9948913 A1, 1999. 09. 30, 全文.

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所

CN 1816337 A, 2006. 08. 09, 全文.

11313

W0 2008017852 A1, 2008. 02. 14, 全文.

代理人 田强

审查员 李钢

(51) Int. Cl.

A61K 31/551 (2006. 01)

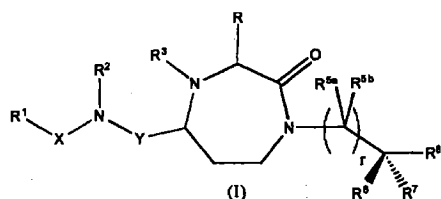
权利要求书33页 说明书221页

(54) 发明名称

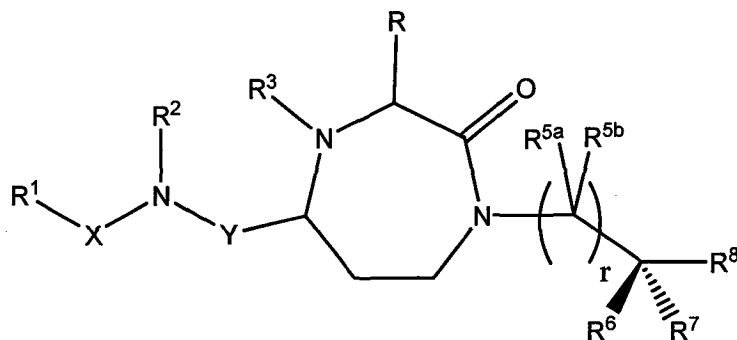
调整 MC5 受体活性的方法以及与这种受体相关的病况的治疗

(57) 摘要

本发明提供了具有化学式 (I) 的化合物, 这些化合物对于调整黑皮质素-5 受体 (MC5R) 的生物活性是有用的。本发明的化合物可用于治疗疾病和 / 或病况, 其中 MC5R 的下调是有益的。此类疾病和 / 或病况包括但不限于: 痤疮、皮脂溢、脂溢性皮炎、癌症、以及炎性疾病。



1. 一种具有化学式 (I) 的化合物：



化学式 (I)

其中：

Y 是一种具有化学式 $-(CR^9R^{11})_n-$ 的基团；

X 是 $-C(=O)-$ ；

R 是一种氨基酸侧链基团；

R^1 是选自下组，其组成为：甲基、丙氧基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基乙烯基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基甲基、可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基乙烯基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

R^2 和 R^3 各自是 H；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自是 H，或

R^6 、 R^7 和 R^8 各自是独立地选自下组，其组成为：H、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基，或

当与它们所附连的碳原子合在一起时， R^6 、 R^7 和 R^8 中的两个或多个形成了一种选自下组的部分，该组的组成为：可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、以及可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基
 R^9 和 R^{10} 各自独立地是 H；

n 是选自下组的一个整数，该组的组成为：1 和 2；

r 是选自下组的一个整数，该组的组成为：1、2、3、以及 4；

其中每个可任选的取代基是独立地选自下组，其组成为：F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $C(CH_3)_3$ 、OH、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NH_2 、苯基、 OCH_2CH_3 、苯氧基、 CO_2H 、以及 CN。

或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自痤疮、皮脂溢、以及脂溢性皮炎的病况的药物中的用途。

2. 如在权利要求 1 中所描述的具有化学式 (I) 的化合物用于制备在哺乳动物中治疗过量皮脂分泌的药物的中的用途。

3. 根据权利要求 1 或 2 中所述的用途，其中该哺乳动物是人。

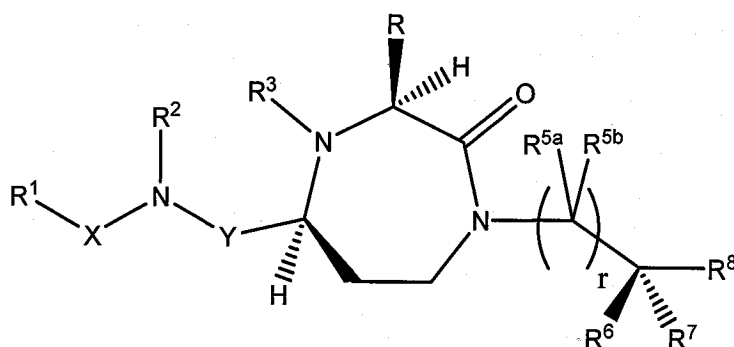
4. 根据权利要求 1 所述的用途，其中该病况是寻常痤疮。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其中该药物是适合局部地给药。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其中该药物是适合口服地给药。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其中该药物是适合胃肠外地给药。

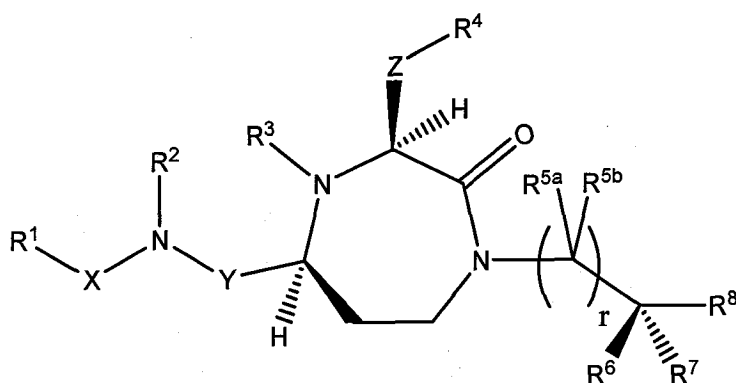
8. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途,其中具有化学式 (1) 的该化合物是一种具有化学式 (Ia) 的化合物:



化学式 (Ia)

其中 R、R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、R⁸、X、Y、以及 r 是如在权利要求 1 中限定的、并且该立体化学是如所显示的,或它们的一种药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途,其中具有化学式 (1) 的该化合物是一种具有化学式 (Ib) 的化合物:



化学式 (Ib)

其中:

R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁸、X、Y、以及 r 是如在权利要求 1 中限定的,并且该立体化学是如所显示的,

Z 是一种具有化学式 $-(CR^{13}R^{14})_q-$ 的基团;

R⁴ 是选自下组,其组成为: H、C₁-C₁₂ 烷基、可任选地取代的 C₂-C₁₂ 链烯基、可任选地取代的 C₂-C₁₂ 炔基、可任选地取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、可任选地取代的 C₆-C₁₈ 芳基、可任选地取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基、NR^{4a}R^{4b}、C(=O)R¹⁵、C(=O)NR¹⁶R¹⁷、-C(=NR¹⁶)NR¹⁷R¹⁸、SR²⁰、SC(=O)R²⁰、SO₂R²⁰、OR²⁰、ONR¹⁶R¹⁷、OCR¹⁷R¹⁸R²⁰、OC(=O)R²⁰、OC(=O)OR²⁰、OC(=O)NR¹⁶R¹⁷、以及 ONR¹⁶C(=NR¹⁷)NR¹⁸R¹⁹;

R^{4a} 是选自下组,其组成为: H、可任选地取代的 C₁-C₁₂ 烷基、可任选地取代的 C₂-C₁₂ 链烯基、可任选地取代的 C₂-C₁₂ 炔基、可任选地取代的 C₁-C₁₂ 杂烷基、可任选地取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、可任选地取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基、可任选地取代的 C₆-C₁₈ 芳基、以及可任选地取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基、C(=O)R^{15a}、C(=O)NR^{15a}R^{16a}、C(=O)OR^{15a}、SO₂R^{15a}、C(=O)H、-C(=NR^{15a})-NR^{16a}R^{17a}、以及 OR^{15a},

R^{4b} 是选自下组,其组成为: H、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、 $C(=O)R^{15a}$ 、 $C(=O)NR^{15a}R^{16a}$ 、 $C(=O)OR^{15a}$ 、或

R^{4a} 和 R^{4b} 当与它们所附连的氮原子合在一起时形成了一种可任选地取代的杂环部分,或

R^{4a} 和 R^{4b} 之一当与任何 R^{13} 或 R^{14} 、以及它们所附连的原子合在一起时形成了一种可任选地取代的杂环部分;

R^{13} 和 R^{14} 各自是独立地选自下组,其组成为: H、卤素、OH、 C_1-C_{12} 烷基、 C_6-C_{18} 芳基、 C_1-C_{12} 卤烷基、 C_1-C_{12} 羟烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、以及 C_1-C_{12} 卤烷氧基,或

当与它们所附连的碳原子合在一起时, R^{13} 和 R^{14} 形成了一种可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、或一种可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂环烷基,或

R^{13} 和 R^{14} 的一个当与 R^{4a} 、以及 R^{4b} 的一个、以及它们所附连的这些原子合在一起时,形成一种可任选地取代的杂环部分;或

R^{13} 和 R^{14} 的一个当与 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 或 R^{20} 的一个、以及它们所附连的这些原子合在一起时,形成一种可任选地取代的环部分;

R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^{17} 、 R^{17a} 、 R^{18} 、 R^{19} 、以及 R^{20} 各自是独立地选自下组,其组成为: H、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基,或

R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^{17} 、 R^{17a} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 的任何两个当与它们所附连的这些原子合在一起时形成一种可任选地取代的环基团,或

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 的一个当与 R^{13} 和 R^{14} 的一个、以及它们所附连的这些原子合在一起时,形成一种可任选地取代的环部分;

q 是选自下组的一个整数,该组的组成为: 0、1、2、3、4、以及 5;

或其一种药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求 9 所述的用途,其中在具有化学式 (I) 的化合物中, R^{4a} 是选自下组,其组成为: H、 $C(=N)NH_2$ 、 $C(=N)N(CH_3)_2$ 、 $C(=N)NCH(CH_3)_2$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)$ 环己基、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、以及苯基、或它们的一种卤化的衍生物。

11. 根据权利要求 9 所述的用途,其中在具有化学式 (I) 的化合物中, R^{4b} 是选自下组,其组成为: H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、以及苯基、或它们的一种卤化的衍生物。

12. 根据权利要求 11 所述的用途,其中在具有化学式 (I) 的化合物中, R^{4a} 和 R^{4b} 当与它们所附连的氮原子合在一起时形成了一种可任选地取代的杂环烷基基团,该杂环烷基基团选自下组,其组成为: 哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁-1-基、氮杂~~草~~-1-基、哌嗪-1-基、以及吗啉-4-基。

13. 根据权利要求 9 所述的用途,其中在具有化学式 (I) 的化合物中, Z 是 $-(CH_2)_q-$ 。

14. 根据权利要求 13 所述的用途,其中在具有化学式 (I) 的化合物中, q 是选自下组的

一个整数,该组的组成为:1、2、3、以及4。

15. 根据权利要求13所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,q是1。

16. 根据权利要求13所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,q是2。

17. 根据权利要求13所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,q是3。

18. 根据权利要求13所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,q是4。

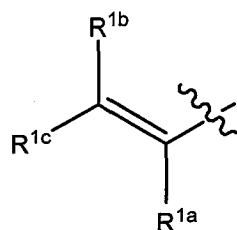
19. 根据权利要求1所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,Y是CH₂。

20. 根据权利要求1所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,R¹是可任选地取代的C₆-C₁₈芳基。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中在化学式(I)的化合物中,R¹是一种可任选地取代的C₆-C₁₈芳基,该芳基选自下组,其组成为:可任选地取代的苯基和可任选地取代的萘基。

22. 根据权利要求1所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,R¹是可任选地取代的C₂-C₁₂链烯基。

23. 根据权利要求22所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,R¹是一种可任选地取代的C₂-C₁₂链烯基,该C₂-C₁₂链烯基具有以下化学式:



R^{1a}是选自下组,其组成为:H、卤素、以及可任选地取代的C₁-C₁₂烷基;

R^{1b}和R^{1c}各自是独立地选自下组,其组成为:H、卤素、可任选地取代的C₁-C₁₂烷基、可任选地取代的C₂-C₁₂链烯基、可任选地取代的C₂-C₁₂炔基、可任选地取代的C₁-C₁₂杂烷基、可任选地取代的C₃-C₁₂环烷基、可任选地取代的C₂-C₁₂杂环烷基、可任选地取代的C₆-C₁₈芳基、以及可任选地取代的C₁-C₁₈杂芳基。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,R^{1a}是H。

25. 根据权利要求23或24所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,R^{1b}是H。

26. 根据权利要求23所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,R^{1c}是可任选地取代的C₆-C₁₈芳基。

27. 根据权利要求26所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,R^{1c}是可任选地取代的苯基。

28. 根据权利要求1所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,r是1。

29. 根据权利要求1所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,R⁷是H。

30. 根据权利要求1或2所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,R⁶和R⁸各自是独立地选自下组,其组成为:H、可任选地取代的C₁-C₁₂烷基、可任选地取代的C₂-C₁₂链烯基、以及可任选地取代的C₆-C₁₈芳基。

31. 根据权利要求1或2所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,R⁶是选自下组,其组成为:H、甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、异丙烯基、丙基、2-乙

基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、2-甲基丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、以及可任选地取代的苯基。

32. 根据权利要求1或2所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中, R^6 是可任选地取代的苯基。

33. 根据权利要求1或2所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中, R^8 是选自下组,其组成为: H、甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、异丙烯基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、2-甲基-丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、以及可任选地取代的苯基。

34. 根据权利要求1或2所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中, R^8 是甲基、乙基、或苯基。

35. 根据权利要求1所述的用途,其中在化学式(I)的化合物中, R^6 、 R^7 、和 R^8 当与它们所附连的碳合在一起时形成了一种可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基基团。

36. 根据权利要求33所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 当与它们所附连的碳原子合在一起时形成了一种双取代的苯基基团。

37. 根据权利要求36所述的用途,其中该双取代的苯基基团是一种2,4双取代的-苯-1-基基团或一种3,5双取代的-苯-1-基基团。

38. 根据权利要求36或37所述的用途,其中该双取代的苯基基团是一种3,5双取代的-苯-1-基基团。

39. 根据权利要求1或2所述的用途,其中在具有化学式(I)的化合物中,每个任选的取代基是独立地选自下组,其组成为: F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2CH_3 、OH、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NH_2 、以及CN。

40. 根据权利要求1或2所述的用途,其中具有化学式(I)的化合物是选自下组,其组成为:

• N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-(二乙基氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-(氨乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨乙基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨乙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)

甲基)-2- 萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-3-(3- 胍基丙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基) 萘-2- 磺酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2- 氨基乙基)-1-(2- 乙基丁基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基)-2- 萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3- 氨基丙基)-1-(2,2- 二苯基乙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基)-6- 溴-N- 甲基-2- 萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3- 氨基丙基)-1-(2,2- 二苯基乙基)-4- 甲基-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基)-6- 溴-2- 萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3- 氨基丙基)-1-(2,2- 二苯基乙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基)-2- 萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-2- 氧代-3-(3-(哌啶-1- 基) 丙基)-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基)-2- 萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-3-(3-(异丙氨基) 丙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基)-2- 萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-3-(3-(3- 甲基胍基) 丙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基)-2- 萘甲酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3- 丁基-1-(2,2- 二苯基乙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基)-3-(4- 氯苯基) 丙烯酰胺

• N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-3-(3- 胍基丙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基)-2-(萘-2- 基) 乙基) 乙酰胺

• (S)-2- 乙酰氨基-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-3-(3- 胍基丙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基)-2-(萘-2- 基) 乙基)-3-(1H- 咪唑-5- 基) 丙酰胺

• 丙基 (S)-1-((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-3-(3- 胍基丙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基)-2-(萘-2- 基) 乙基氨基甲酸酯

• N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-3-(3- 胍基丙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基)-2-(萘-2- 基) 乙基) 乙酰胺

• (S)-2- 乙酰氨基-N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-3-(3- 胍基丙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基)-2-(萘-2- 基) 乙基)-3-(1H- 咪唑-4- 基) 丙酰胺

• 丙基 (R)-1-((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-3-(3- 胍基丙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基)-2-(萘-2- 基) 乙基氨基甲酸酯

• N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二苯基乙基)-3-(3- 胍基丙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基)-2- 萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3- 氨基丙基)-1-(2,2- 二苯基乙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基) 联苯基-4- 甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3- 氨基丙基)-1-(2,2- 二苯基乙基)-2- 氧代-1,4- 二氮杂草-5- 基) 甲基)-1H- 吡啶-2- 甲酰胺

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)联苯基-4-甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1H-吡啶-2-甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(萘-2-基)乙酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)喹啉-3-甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)喹喔啉-2-甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)异喹啉-3-甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)喹啉-2-甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(萘-2-基)乙酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(联苯基-4-基)乙酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(萘-2-基)乙酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(萘-1-基)乙酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草

-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (S)-N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酰胺

• (R)-N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺

• (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-(3-甲基胍基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酰胺

• (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酰胺

• (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺

• 2,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 2,5-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)环己烷甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-苯氧基苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-4-苯氧基苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1H-吡啶-2-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-苯基丙酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二甲基苯甲酰胺

• 4-叔丁基-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2,4-二甲氧基苯甲酰胺

• 2-环己基-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)乙酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)环戊烷甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)肉桂酰胺

• 3,5-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 2-(2,4-二氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)乙酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1-甲氧基-2-萘甲酰胺

• 2-(3,4-二氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)乙酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(胍基氧代)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (E)-3-(2,4-二氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-金刚烷-1-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-苯氧基乙酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草

-5-基)甲基)-3-甲氧基-2-萘甲酰胺

• 4-溴-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-甲酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(噻吩-2-基)丙烯酰胺

• (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-甲酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-羟基苯基)丙烯酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2-甲氧基苯基)丙烯酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-对-甲苯基丙烯酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(3-氟苯基)丙烯酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-甲基-3-苯基丙烯酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-苯基环丙烷甲酰胺

• 2-(2,4-二氯苯氧基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)乙酰胺

• (E)-3-(3-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-5-苯基呋喃-2-甲酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酰胺

• 6-溴-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

- N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1-苄乙基-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(3,4-双氯苄乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,4-双氯苄乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并[b]噻吩-5-甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺
- (E)-3-(2-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2-羟基苯基)丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-间-甲苯基丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(3-羟基苯基)丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2-氟苯基)丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-邻-甲苯基丙烯酰胺
- (Z)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-氟-3-苯基丙烯酰胺
- N-((1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(哌啶-4-基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-((1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(哌啶-4-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草

-5-基)甲基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基丙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(环己基甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(1-金刚烷基甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-((S)-1,1-二苯基丙烷-2-基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-((R)-1,1-二苯基丙烷-2-基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-环己基-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-((R)-1-氟-1,1-二苯基丙烷-2-基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (E)-3-(2,6-二氟苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酸酰胺

• (E)-3-(2-氯-6-氟苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酸酰胺

• (E)-3-(4-溴苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酸酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-乙氧基苯基)丙烯酸酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-溴-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)肉桂酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酸酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,4-二甲氧基-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3-(3,3-二甲基胍基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-羟基-2-萘甲酰胺

• 6-氨基-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-对-甲苯基丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)丙烯酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-乙基己酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二甲基苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-乙基己酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-(环己基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-1-(萘-2-基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-((9H-芴-9-基)甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-(环己基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)丙烯酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(4-(异丙氨基)丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氰基苯基)丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(萘-2-基)丙烯酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)

甲基)-5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)

甲基)-4-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)

甲基)-2-氧-1-苯基吡咯烷-3-甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)

甲基)-5-(4-氯苯基)异噁唑-3-甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)

甲基)-5-(呋喃-2-基)异噁唑-3-甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)

甲基)-2-苯基噻唑-4-甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)

甲基)-4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)

甲基)-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺

•N-(((3S,5S)-1-(2-环己基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)

甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-1-(2-(二环[2.2.1]庚-2-基)乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,

4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-1-(2,2-双(4-甲氧基苯基)乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,

4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-(苄基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮

杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-(环戊基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二

氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-(环丁基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二

氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-(二环丁基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二

氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-1-苄基-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)甲

基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-1-(2,2-二(4-氟苯基)乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮

杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)

甲基)-2-萘甲酰胺

•(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆

-5-基)甲基)-3-(5-甲基噻吩-2-基)丙烯酰胺

- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-5-甲酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-N-甲基丙烯酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-4-甲基-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)丙烯酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-4-(3-甲基-5-氧-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-溴苯基)丙烯酰胺
- (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺
- (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)丙烯酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-(氮杂环丁-1-基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-1-(2-(萘-2-基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-乙酰氨基-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)肉桂酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3,4-二甲基苯甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(环丁烷甲酰氨基)-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(环己烷甲酰氨基)-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(氨基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)

甲基)-2- 萘甲酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(氨 甲 基)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-3-(4- 氯 苯 基) 丙 烯 酰 胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(2- 氨 乙 基)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-3-(4- 氟 苯 基) 丙 烯 酰 胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(2- 氨 乙 基)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-3- 对 - 甲 苯 基 丙 烯 酰 胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -3-(哌 啶 -1- 基 甲 基)-1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-2- 萘 甲 酰 胺

• (E)-3-(4- 氯 苯 基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -3-(哌 啶 -1- 基 甲 基)-1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基) 丙 烯 酰 胺

• N-(((3S,5S)-3-(2- 氨 乙 基)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-3,4- 二 氯 苯 甲 酰 胺

• N-(((3S,5S)-3-(2- 氨 乙 基)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-3,4- 二 甲 基 苯 甲 酰 胺

• N-(((3S,5S)-3-(2- 氨 乙 基)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基) 肉 桂 酰 胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(2- 氨 乙 基)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-3-(4- 氯 苯 基) 丙 烯 酰 胺

• 3,4- 二 氯 -N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -3-(2-(哌 啶 -1- 基) 乙 基)-1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基) 苯 甲 酰 胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -3-(2-(哌 啶 -1- 基) 乙 基)-1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-3,4- 二 甲 基 苯 甲 酰 胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -3-(2-(哌 啶 -1- 基) 乙 基)-1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基) 肉 桂 酰 胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -3-(2-(哌 啶 -1- 基) 乙 基)-1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-3-(4- 氟 苯 基) 丙 烯 酰 胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2- 二 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -3-(2-(哌 啶 -1- 基) 乙 基)-1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-3- 对 - 甲 苯 基 丙 烯 酰 胺

• N-(((3S,5S)-1-(3,5- 二 甲 基 苄 基)-3-(3- 胍 基 丙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-2- 萘 甲 酰 胺

• N-(((3S,5S)-1-((S)-2- 苯 甲 酰 氨 基 -2- 苯 基 乙 基)-3-(3- 胍 基 丙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-2- 萘 甲 酰 胺

• N-(((3S,5S)-1-((R)-2- 苯 甲 酰 氨 基 -2- 苯 基 乙 基)-3-(3- 胍 基 丙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-2- 萘 甲 酰 胺

• N-(((3S,5S)-3-(3- 胍 基 丙 基)-1-(2- 甲 氧 基 -2- 苯 基 乙 基)-2- 氧 代 -1,4- 二 氮 杂 草 -5- 基) 甲 基)-2- 萘 甲 酰 胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1-(2-苯基-2-丙氧基乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-1-(2-(苄氧基)-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-1-(2-(烯丙氧基)-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-丁基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•(E)-N-(((3S,5S)-3-丁基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺

•(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基-3-氧丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-氨基-3-氧丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-乙酰氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-对-甲苯基丙烯酰胺

•N-(3-((2S,7S)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-7-((E)-3-对-甲苯基丙烯酰氨基)甲基)-1,4-二氮杂草-2-基)丙基)环己烷甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1-(2-苯氧基-2-苯乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•乙基 3-((3S,5S)-5-((2-萘甲酰氨基)甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-1-基)-2-苯基丙酸酯

•N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(2-((2S,7S)-7-((E)-3-(4-氯苯基)丙烯酰氨基)甲基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂草-2-基)乙基)环己烷甲酰胺

•(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2-环己基乙酰氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

•N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氨基乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)苯甲酰胺

•3,4-二氯-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氨基乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)苯甲酰胺

•N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氨基乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)-2-萘甲酰胺

•N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二

氮杂草-5-基)乙基)苯甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)苯甲酰胺

• N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(3-(二甲基氨基)-3-氧-2-苯基丙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(环己基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-氧代-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-苄基-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-苄基-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-环己基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(环己基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• N-(((3S,5S)-3-苄基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-苄基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(3-氯-5-氟苄基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氟苄基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3-氯-5-氟苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(3,5-二氟苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(2,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(2,6-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(3,5-二甲氧基苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(2-氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(2,3-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(3,4-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(3-氟-5-甲基苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-1-(4-氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基)-2-氧代-1-((1-苯基环己基)甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酸酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酸酰胺
- (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)

乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酸胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-4-氯-3-氟苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-4-氯-3-甲基苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-氯-4-氟苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-氯-4-甲基苯甲酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(哌啶-1-基)甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酸胺

• N-(2-(2-(3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3-氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1-(3-氧代-2-苯基-3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1-(3-氧代-2-苯基-3-(苯基氨基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(2-(2-(3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-1-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)苯甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(2-(2-(3S,5R)-3-(2-(二异丙氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(氨基甲基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(氨基甲基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(氨基甲基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酸胺

- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(哌啶-1-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- (E)-3-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(哌啶-1-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苄基)丙烯酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(吡咯烷-1-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(吡咯烷-1-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3,5-二乙炔基苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- (E)-3-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(二乙基氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-(二乙基氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- (E)-3-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- (E)-3-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二

氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-溴-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

•6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•6-溴-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•(E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺

•6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

•(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

•(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

•N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-((2,6-二甲基环己基)甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3-甲基-2-苯基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-咪唑-4-基)甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺

• 3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙酰胺

• N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-氯苯基)丙烯酰氨基)甲基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂草-2-基)甲基)吡啶酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(哌啶-2-基)甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• N-(((3S,5S)-1-((R)-3-甲基-2-苯基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-((S)-3-甲基-2-苯基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-异丙基苯基)丙烯酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-异丙基苯基)丙烯酰胺

• (E)-3-(2,4-二甲基苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2,4-二甲基苯基)丙烯酰胺

• (E)-3-(2,4-二氟苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酰胺

• N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-氯苯基)丙烯酰氨基)甲基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂草-2-基)甲基)环己烷甲酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧

代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 苄基((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基氨基甲酸酯

• (E)-3-(4-溴苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• 5-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代-2-(吡啶-2-基氨基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

• 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(哌啶-1-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(哌啶-1-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- (E)-N-(2-((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)丙烷-2-基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- (E)-3-(4-氯苯基)-N-(2-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)丙烷-2-基)丙烯酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((R)-2-(4-氯苯基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-(4-氯苯基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-((R)-2-(4-氯苯基)丙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(4-氯苯基)丙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(甲基(苯基)氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(2-(苯基氨基)乙基)-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-(苄基氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- (5S,9aS)-5-(2-氨基苄基)-2-((E)-3-(4-氯苯基)丙烯酰)-7-(2,2-二苯基乙基)六氢化-1H-咪唑并[1,5-d][1,4]二氮杂草-6(5H)-酮
- N-(((3S,5S)-3-(2-(叔丁基氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基戊基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基戊基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)

甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

• 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基苄基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-(苄基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(甲基(戊基)氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(二异丙氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺

• (S)-6-氯-N-((2-氧代-1-(2-苯基丁基)-3-(哌啶-4-基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• (S)-6-氯-N-(3-(1-异戊基哌啶-4-基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-丁基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺

• 6-氯-N-(((3S,5S)-3-异戊基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺

• 3,4-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺

- 1-(2-((2S,7S)-7-((3,4-二氯苯甲酰氨基)甲基)-3-氧代-4-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-2-基)乙基)哌啶-4-羧酸
- N-(((3S,5S)-3-(2-(氮杂草-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-甲基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-(叔丁基(甲基)氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)苄基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-(丁基(甲基)氨基)-3-氧丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(3-(环己基氨基)-3-氧丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- 6-氯-N-((3-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- (3S,5S)-5-((3,4-二氯苄基氨基)甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-2-酮
- 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-胍基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-甲基胍基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基)-1-((R)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基)-1-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- N-(((3R,5R)-3-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺

基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺

•(498)6-氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-甲基-2-(哌啶-1-基)丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•6-氯-N-(((3R,5R)-3-(2-甲基-2-(哌啶-1-基)丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((R)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺

•6-氯-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•6-氯-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-环己基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•6-氯-N-(((3S,5S)-3-己基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•6-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基氨基甲酰基)-2-萘甲酸

•6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-异丙基胍基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•6-氯-N-(((3S,5S)-3-(4-羟丁基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(2-(苄氧基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺

•6-氯-N-(((3S,5S)-3-异丁基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

•N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基-3-甲基丁-3-烯基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺

•3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基-3-甲基丁-3-烯基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基-3-甲基丁-3-烯基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺

• 6-氯-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-乙基-3-甲基丁-3-烯基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• 6-氯-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-乙基-3-甲基丁-3-烯基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(环己基甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)联苯基-4-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(环己基甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙酰胺

• N-(((3S,5S)-1-(环己基甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)喹啉-3-甲酰胺；

或其一种药学上可接受的盐。

41. 根据权利要求1或2所述的用途,其中具有化学式(I)的该化合物是选自下组,其组成为:

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-羟乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• (3S,5S)-5-((3,4-二氯苄基氨基)甲基)-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-2-同;

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2-环丙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-环丙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2-环丙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(3-胍基丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(1,1,1-三氟丙烷-2-基氨基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-二甲基-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• N-(((3S,5S)-3-(2-(氮杂~~草~~-1-基)乙基)-2-氧-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-异丙基脲基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)联苯基-4-甲酰胺

• N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-苯基噻唑-4-甲酰胺;

• 4'-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)联苯基-2-甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(N-异丙酰基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3S,5S)-3-((异丙氨基)甲基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(胍基甲基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 2-(2,4-二氯苄基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)乙酰胺;

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨乙基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-3,4-二氯苄甲酰胺;

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,4-二氯苄基)-3-(2-(甲基亚磺酰氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,4-二氯苄基)-3-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰氨基)乙基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-3,4-二氯苄甲酰胺;

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨乙基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• N-(((3S,5S)-3-(2-氨乙基)-2-氧代-1-(2-(噻吩-3-基)丁基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1-((R)-2-(噻吩-3-基)丁基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

- 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1-((S)-2-(噻吩-3-基)丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基-2-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺;
- 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基-2-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;
- 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;
- 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;
- 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺;
- N-(3,4-二氯苄基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)乙酰胺;
- 1-(4-氯苄基)-3-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)脲;
- N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基-2-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺;
- 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基-2-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺;
- 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1-(2,3,5-三氯苄基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;
- 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(1-甲基乙基亚磺酰氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;
- 丁基 2-((2S,7S)-7-((6-氯-2-萘甲酰氨基)甲基)-3-氧代-4-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-2-基)乙基氨基甲酸酯;
- (S)-6-氯-N-((3-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;
- 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;
- 5-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺;
- 2,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苯甲酰胺;
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮

杂草-5-基)-6-甲氧基-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-([5-¹³C, 4-¹⁵N] (3S, 5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)[¹³C]甲基)-2-萘甲酰胺;

• N-(((3S, 5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1-甲氧基-2-萘甲酰胺;

• (E)-N-(((3S, 5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酰胺;

• 5-(4-氯苄基)-N-(((3S, 5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺;

• 2,4-二氯-N-(((3S, 5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺;

• 5,6-二氯-2-(((3S, 5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)异吡啶-1,3-二酮;

• (E)-N-(((3S, 5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酰胺;

• 6-甲氧基-N-(((3S, 5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 1-甲氧基-N-(((3S, 5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• (E)-3-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-N-(((3S, 5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺;

• 6-氯-N-([5,6,6-²H₃] (3S, 5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)[²H₂]甲基)-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3R, 5R)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3S, 5R)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3R, 5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3S, 5R)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3R, 5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• 6-氯-N-(((3R, 5R)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• N-(((3R, 5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

• N-(((3R,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺；

• N-(((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺；

或其药学上可接受的盐。

调整 MC5 受体活性的方法以及与这种受体相关的病况的治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及对黑皮质素-5 受体的活性进行调整的方法。具体地本发明涉及 1, 4- 二氮杂萘-2- 酮类以及它们的衍生物的一种家族用于调整该黑皮质素-5 受体活性的用途。本发明还涉及这些化合物在治疗病况中的方法和用途, 在这些病况中该黑皮质素-5 受体的拮抗作用是有益的。

背景技术

[0002] 黑皮质素-5 受体 (MC5R) 是一种 G- 蛋白偶联受体 (GPCR), 它属于黑皮质素受体家族。到目前为止, 已经分离并克隆了 5 种黑皮质素受体: MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、以及 MC5R。这些黑皮质素受体参与了多种生理功能, 在生理过程中通过改变 (即, 一种统计学显著的增加或减少) 或调整 (例如, 上调或下调) 黑皮质素受体信号传导的活性而提供了用于治疗介入的多个机会。

[0003] 已经发表这些黑皮质素受体、以及它们作为用于治疗的靶标的潜在性的综述 (Wikberg 2001; Bohm 2006)。这些黑皮质素受体家族成员是通过自然的肽促效剂调节的, 比如 ACTH 和来源于阿黑皮素原 (POMC) 的该黑色素细胞刺激性激素 (α -、 β -、 γ -MSH) 以及通过肽拮抗剂比如刺鼠信号蛋白 (ASP) 以及刺鼠相关肽 (AGRP)。MC1R 被广泛表达, 并且与黑色素细胞中的色素沉着以及与免疫系统中所涉及的许多细胞内的炎性反应相关联。MC2R 不同与其他黑皮质素受体, 因为它仅结合 ACTH 而不结合 MSH 配体。它在肾上腺 (adrenal gland) 中高度表达, 并且控制了皮质类固醇的合成。MC3R 发现于脑部、但也在身体的其他地方发现, 并且似乎在能量稳态、并且可能在性功能障碍的调节中发挥作用。MC4R 几乎只发现于脑部, 还有一些报道它存在于其他地方。它一直与进食控制有力地相关联的, 并且还涉及性欲。MC5R 广泛地表达于周围组织中, 特别是在外分泌腺中, 其中一些受体还表达于脑部。考虑到与这些黑皮质素受体相关联的活性的宽度, 令人希望的是当寻找靶向这些受体之一时要选择性地, 以便避免与在这种家族的另一个受体的拮抗作用或激动作用 (agonism) 相关联的副作用。

[0004] MC5R 已经从多个物种中得到克隆并且表达, 包括人类 1993 年 (尽管在这篇文章中被称为 MC2) (Chhajlani 1993)、大鼠 1994 年 (Griffon 1994)、小鼠 1994 年 (Gantz 1994; Labbé 1994) 和 1995 年 (Fathi 1995)、犬 (Houseknecht 2003)、恒河猴 (Huang 2000)、绵羊 (Barrett 1994)、斑马鱼 (Ringholm 2002)、金鱼 (Cerdá-Reverter 2003)、白斑角鲨 (Klovins 2004)、虹鳟 (Haitina 2004)、和鸡 (Ling 2004), 而 MC5R 基因还在猪中被鉴定出 (Kim 2000)。已经发表了覆盖人类 (Wikberg 2002)、小鼠 (Yamada 1997)、恒河猴 (Fong 2003)、以及狗 (Houseknecht 2003) 中的 MC5R 序列的专利。

[0005] 通过多项研究显示 MC5R 已经牵涉到调节皮脂分泌, 如在 2006 年所概括 (Zhang 2006)。缺乏 MC5R 的小鼠具有减少的皮脂生产, 如通过一种显著的不能使水从它们的皮毛脱出的能力以及从它们的毛发分离的皮脂的一种缩减量而证明, 显著地, 这些小鼠在其他

方面总体上是健康的,没有可容易见到的异常(外观、行为、生长、肌肉量、脂肪量、繁殖、基础性以及应激诱导性皮质酮、葡萄糖以及胰岛素水平)(Chen 1997)。此外的研究已经确定:在信息素中的减少、引起在小鼠之间在攻击行为中的改变(Caldwell 2002;Morgan 2004a;Morgan 2004b;Morgan 2006)。已敲除 MC5R 的 POMC- 衍生的肽天然配体的小鼠显示出一种相似的表现型(Yaswen 1999)。用 α -MSH 注入的大鼠具有 30-37% 的皮脂产生增加率,而移出神经中间体叶(MSH 的来源)导致皮脂分泌下降 35%,一旦给予 α -MSH 它们被修复(Thody1973)。在大鼠中观察到了在 α -MSH 与睾酮之间的一种协同效应,其中睾酮增加了皮脂腺和细胞体积(据推测是经由增加的增殖)、 α -MSH 增加了真皮脂肪形成、并且该组合增加了皮脂分泌(Thody1975a;Thody1975b)。

[0006] 细胞水平的人类皮脂细胞已经显示表达 MC5R,经由在显微解剖皮脂腺中检出 MC5R 的转录产物(Thiboutot 2000)、通过免疫染色在人面部的皮脂腺中检出 MC5R(Hatta 2001)、在人类皮脂腺、培养的人类皮脂细胞和大鼠包皮的细胞中检出 MC5R mRNA 和 MC5R(Thiboutot 2000),并且在皮脂腺内通过用多克隆抗体染色检出作为点状颗粒的 MC5R,看见分化的但无未分化的皮脂细胞(Zhang 2006)。MC5R mRNA 还在来自野生型小鼠的皮肤的皮脂腺中被检出,但未在 MC5R 敲除小鼠的皮肤切片中检出(Chen 1997)。用霍乱毒素(ChT)、牛垂体提取物(BPE)、 α -MSH 或 NDP-MSH 处理人皮脂腺细胞增加脂类小滴形成、角鲨烯合成、以及 MC5R 表达(Zhang 2003;Zhang 2006),虽然 MC1R 和 MC5R 二者都已经在皮脂细胞中检出,与皮脂细胞分化相关的无血清条件相比,用 NDP-MSH 或 BPE 处理原代人皮脂细胞培养物导致在人 MC5R 表达中一种显著增长。无限增殖性皮脂细胞系(SZ-95、TSS-1、和 SEB-1)也显示出 MC5R 表达(Jeong 2007;Smith 2007a;Phan 2007)。这些研究提示 MC5R 拮抗剂在降低哺乳动物的皮脂分泌方面会是有用的,并且因此在治疗与过量皮脂分泌相关联的病况方面是有用的。

[0007] 具有 MC5R 拮抗剂活性(138-320nM)的 1,2,4- 噻二唑衍生物家族被发现在人类皮脂细胞培养物中以及在局部施用至移植到免疫缺陷小鼠的人类皮肤上时均降低了皮脂形成(Eisinger 2003a-d;2006a, b)。

[0008] 过度的皮脂分泌、或皮脂溢,是一种常见的苦恼。皮脂腺存在于身体的大部分,其中在面部、头皮和上躯干大腺体的密集分布(Simpson and Cunliffe p43.1)。分泌脂质的分泌是部分地取决于雄激素,可能部分地通过睾酮对 5α -DHT(双氢睾酮)的 5α -还原酶处理而介导的。皮脂是由脂类的一种物种特异性混合物组成的。在人体中,这是由大约 58% 的甘油酯、26% 蜡酯、12% 角鲨烯、以及 4% 胆固醇 / 胆固醇酯组成的(Simpson and Cunliffe p43.5)。角鲨烯的存在几乎是人类皮脂的专一性特征。皮脂的功能并没有得到很好地限定,但是它被认为具有抑制真菌的特性、并且在由表皮损失水分以及表皮的水抵抗性方面发挥作用(Simpson and Cunliffe p43.6;Danby 2005;Porter 2001;Shuster 1976;Kligman 1963)。

[0009] 过度的皮脂分泌一直与寻常痤疮的发展相关联。寻常痤疮是一种常见的疾病,影响到估计世界人口的 80% (在他们生活的某一阶段)。与任何其他疾病相比,人更可能发展痤疮,尽管严重程度变化非常大(Simpson and Cunliffe p43.16)。痤疮在 14-19 岁青少年中的流行和严重程度达到峰值,其中大约 35-40% 受影响,但在显著数量的患者(7-24%)中它持续超过 25 岁(Simpson and Cunliffe p43.15)。在治疗痤疮的患者中,一项研究发

现 80% 在 30-40 岁的年龄仍具有症状 (Simpson and Cunliffe p43.16)。尽管痤疮不是一种威胁生命的疾病,它可以对患者的生活质量造成严重的影响 (Follador 2006),其中一项严重痤疮患者的研究显示出与更为严重的慢性医学病况(如哮喘、癫痫、糖尿病、背痛或关节炎)相类似的影响 (Mallon 1999)。

[0010] 据信痤疮的发病机理涉及四个主要因素:(i) 增加的皮脂产物(皮脂溢)、(ii) 这些毛囊皮脂腺管的高度角质化/阻塞(粉刺产生)、(iii) 该管有痤疮丙酸杆菌的感染,以及 (iv) 这些毛囊皮脂腺管的炎症 (Simpson and Cunliffe p43.15;Williams 2006)。多项研究已经证明了在增加的皮脂产生与痤疮的存在以及严重程度之间的一种明确的联系 (Simpson and Cunliffe p43.17;Youn 2005;Piérard 1987;Harris 1983;Cotterill 1981;Thody 1975c;Pochi 1964)。一项 2007 年的研究发现了在青春期前的儿童中在皮脂排泄物与痤疮的发展之间的一种相关性 (Mourelatos 2007)。皮脂是痤疮丙酸杆菌的主要营养物,因此皮脂的减少将会减少随后的细菌感染和炎症应答。

[0011] 雄性性激素显示出在痤疮的发展方面发挥作用,与皮脂的产生具有强相关性 (Makrantonaki 2007)。FDA 批准了两种口服避孕片剂用于治疗寻常痤疮 (Harper 2005),并且这些化合物显示出通过降低雄激素介导的皮脂形成而起作用。饮食 (Cordain 2005;Smith 2007b)、应激 (Zouboulis 2004) 和遗传因素 (Goulden 1999;Bataille 2006) 也可能在痤疮方面起作用,也潜在地经由增加的皮脂产物而起作用。

[0012] 针对寻常痤疮的当前治疗主要集中在治疗这种疾病的感染阶段和炎症阶段,其中单独使用或联合使用了大量的局部抗生素(例如,过氧苯甲酰、四环素、红霉素、克林霉素)以及类视黄醇(例如,视黄酸、异维甲酸、阿达帕林、他扎罗汀)的不同配制品;这些配制品中有一些还具有抗炎作用 (Simpson and Cunliffe p43.36-43.38)。这些治疗中多数的效力有限,特别是对于痤疮的严重情况。一个增长的问题是痤疮丙酸杆菌 (*P. acnes*) 的抗生素-抗性株的发展 (Simpson and Cunliffe p43.37,43.46;Williams 2006)。局部类视黄醇和过氧苯甲酰均引起皮肤刺激,并且类视黄醇可以引起光敏性 (Williams 2006)。口服疗法包括异维甲酸、抗生素、激素、以及类固醇。在女性中,抗雄激素已经显示出降低皮脂的产生(减低大约 40%-80%,尽管没有安慰剂对照组)并且改进了痤疮 (Simpson and Cunliffe p43.44;Burke 1984;Goodfellow 1984)。基于激光和紫外线的治疗日益获得接受,并且被认为通过对皮脂腺进行加热、随后降低皮脂的形成而起作用;其中所测量的皮脂形成以及痤疮损害均降低 (Jih 2006;Bhardwaj 2005)。在可供用于痤疮的多种疗法中,只有口服异维甲酸和激素疗法通过调节皮脂腺以减少皮脂分泌而发挥作用 (Clarke 2007)。

[0013] 最有效的痤疮治疗、口服异维甲酸 (13-顺式-视黄酸, RoAccutane, Accutane) 于 1983 年被引入,并且仍然是临床上最有效的抗痤疮疗法。它是仅有的已知具有强亚抑制 (sebusuppressive) 活性的治疗,在治疗 8-12 周之后使皮脂排泄物降低高达 90% (60-70%,通过 2 周) (Simpson and Cunliffe p43.47;Jones 1983;Goldstein 1982;King 1982)。相比之下,局部类视黄醇没有影响皮脂的产生。口服异维甲酸也是抗炎的,降低了粉刺产生,并且降低了痤疮丙酸杆菌感染。这种作用机制仍是不清楚的,并且异维甲酸的代谢物显示出发挥一种显著的作用。异维甲酸在人类无限增殖化 SEB-1 皮脂细胞培养物中诱导了凋亡和细胞周期停滞 (Nelson 2006)。不幸的是,口服异维甲酸具有严重的副作用;最显著地是,它是一种致畸物并且在美国使用时要求登记程序。FDA 已经发布了一项针

对在线购买异维甲酸的警告。在治疗过程中,还推荐针对禁食脂质和肝功能进行血液测试(Williams 2006)。异维甲酸已经牵涉(尽管不是实质性的)不良的心理学效应,包括自杀和抑郁(Marqueling 2005)。

[0014] 痤疮的其他形式,比如聚合性痤疮或暴发性痤疮、还可以响应于一种皮脂减少剂。皮脂溢、或过量的皮肤油产生经常是与严重性痤疮相关联的。脂溢性皮炎(SD)是一种与头皮、面部、和躯干的皮脂富集区相关联的皮肤病,伴有鳞样、脱屑、红痒的皮肤,影响人口的3% -5%;头皮屑代表这种皮炎的轻度型式,影响人口的15% -20%。在患有帕金森氏病或移动障碍(面瘫、眶上损伤、脊髓灰质炎、脊髓空洞症、四肢瘫痪、单侧的加塞氏神经节损伤、以及那些患有HIV/AIDS)的患者中显得更常见(Plewig 1999)。研究已经显示脂溢性皮炎还与慢性酒精性胰腺炎、乙型肝炎病毒、以及不同的癌症相关联。它在患有遗传性紊乱(如唐氏综合症、家族性良性天疱疮(Hailey-Hailey disease)、以及心-面皮肤综合症的患者中也是常见的(Gupta 2004)。MC5R拮抗剂对于治疗这些适应症可能是有用的。

[0015] 尽管罕见,已经对涉及皮脂腺或皮脂细胞的多种肿瘤进行了说明(例如Ide 1999;Mariappan 2004;Kruse 2003)。米尔-多里综合症由与一种内在的恶性腺瘤(通常为结肠、乳房、卵巢、或前列腺的)相关联的皮脂腺腺瘤组成。防止皮脂细胞分化可能提供用于使肿瘤生长停止的有效治疗。口服异维甲酸已经用于这种目的(Graefe 2000)。分泌脂质的增生是皮脂腺的一种良性的增生,在皮肤表面上(通常为面部)生成带黄色的小疣。这种疾病与过量未分化的皮脂细胞增殖相关联,但并不与过量的皮脂形成相关联。异位的皮脂腺(福代斯点)在口中或阴茎体上发现了类似的黄色丘疹。两者都响应于口服的异维甲酸。降低皮脂细胞增殖的一种化合物可以是一种有效治疗。

[0016] α -MSH在人中显示抑制免疫力的作用,抑制多种的炎症反应,并且MC5R一直和这些免疫调节活性有牵连。MC5R的mRNA被发现高水平地表达于人类CD4+T辅助(Th)细胞中,并且在其他的人类周围血液白细胞中以中等水平表达(Andersen 2005)。在小鼠中,MC5R在淋巴样器官中被检出(Labbé,1994),并且MC5R被发现在小鼠前体-B-淋巴细胞的表面,其中它似乎介导JAK2信号通路的 α -MSH激活、提高细胞增殖(Buggy 1998)。通过 α -MSH对CD25+CD4+调节T细胞的诱导似乎是经由MC5R(Taylor 2001)。

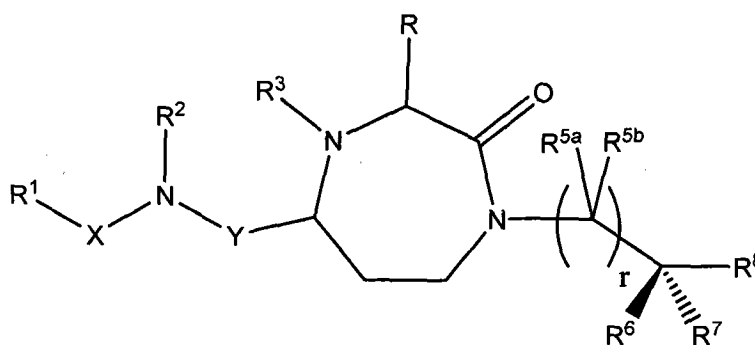
[0017] 出于如以上说说明的原因,应当希望的是提供可用于多个治疗区域的MC5R拮抗剂。生物学信号的治疗性调节包括MC5R介导的细胞事件的调整,尤其包括在MC5R结合与激活或失活分子之前、或其他的调节MC5R活性的药剂的交互作用的抑制或增效作用。这样调节MC5R的一种增加的能力可能促进用于调整皮脂分泌或其他生物过程、以及用于治疗与此类通路相关联的病况(例如按照以上所说明的痤疮)的方法的发展。

[0018] 因此仍存在需要以发展改进的对MC5R的活性进行调整的方法,这些改进的方法将促进MC5R相关病况的治疗。

发明内容

[0019] 本发明提供对MC5R、或其一个片段、类似物、或功能等效物的活性进行下调的一种方法,包括使该MC5R、或其一个片段、或类似物、或功能等效物暴露于具有化学式(I)的一种化合物:

[0020]



化学式 (I)

[0021] 其中：

[0022] Y 是一种具有化学式 $-(CR^9R^{10})_n-$ 的基团；

[0023] X 是选自下组，其组成为： $-C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_s$ 、以及 $-S(=O)_2-$ ；

[0024] R 是一种氨基酸侧链基团；

[0025] R^1 是选自下组，其组成为：H、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

[0026] R^2 和 R^3 各自是独立地选自下组，其组成为：H、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

[0027] R^{5a} 和 R^{5b} 各自是独立地选自下组，其组成为：H、卤素、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 羟烷基、以及 C_1-C_{12} 卤烷基，或

[0028] R^{5a} 和 R^{5b} 中的一个或多个当与 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个或多个、以及它们所附连的原子合在一起时形成了一种选自下组的部分，该组的组成为：一种可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

[0029] R^6 、 R^7 和 R^8 各自是独立地选自下组，其组成为：H、卤素、羟基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_1-C_{10} 杂链烯基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、可任选地取代的氨基、可任选地取代的羧基、 C_1-C_{12} 烷氧基、可任选地取代的硫代基 (thio)，或

[0030] (a) 当与它们所附连的碳原子合在一起时， R^6 、 R^7 和 R^8 中的两个或多个形成了一种选自下组的部分，该组的组成为：可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；或

[0031] (b) R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个或多个当与 R^{5a} 和 R^{5b} 中的一个或多个、以及它们所附连的原子合在一起时形成了一种选自下组的部分，该组的组成为：一种可任选地取代的 C_3-C_{12}

环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

[0032] R^9 和 R^{10} 各自是独立地选自下组，其组成为：H、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基；可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基；

[0033] R^{11} 和 R^{12} 各自是独立地选自下组，其组成为：H 以及可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基；

[0034] n 是选自下组的一个整数，该组的组成为：1、2、3、以及 4；

[0035] r 是选自下组的一个整数，该组的组成为：1、2、3、以及 4；

[0036] s 是选自下组的一个整数，该组的组成为：1、2、3、以及 4；

[0037] 或它们的一种药学上可接受的盐或药物前体。

[0038] 在一个实施方案中，该 MC5R 或其片段、或类似物、或功能等效物是在一种细胞内并且该方法包括使该细胞暴露于具有化学式 (I) 的一种化合物中。在一个实施方案中，本发明提供在一种哺乳动物中对 MC5R、或其一个片段、或类似物、或功能等效物的活性进行下调的一种方法，包括对该哺乳动物给予本发明的一种化合物的一个 MC5R 调整量值。

[0039] 在又一个另外的方面，本发明提供具有化学式 (I) 的一种化合物在对 MC5R 或其片段、类似物、或功能等效物进行下调中的用途。

[0040] 在又一个另外的方面，本发明提供该化学式 (I) 的一种化合物在一种哺乳动物中对 MC5R 或其片段、类似物、或功能等效物进行下调中的用途。

[0041] 在又另一个此外的方面，本发明提供在一种哺乳动物中对与 MC5R 或其片段、类似物、或功能等效物相关联的一种病况进行治疗、预防、或控制的一种方法，该方法包括给予化学式 (I) 的一种化合物的一个治疗有效量。虽然在一个方面中该化合物被局部地给药，该化合物可以被以任何在本领域中已知的方式给药。在另一个方面中，该化合物被口服给药。在另一个方面中，该化合物被胃肠外地给药。在这种方法的一个实施方案中，该病况是选自下组，其组成为：痤疮、皮脂溢、以及脂溢性皮炎。在一个实施方案中，该病况是寻常痤疮。在一个实施方案中，具有化学式 (I) 的化合物是与一种第二活化剂组合给药的。在一个实施方案中，该第二活化剂是选自下组，其组成为：抗生素、类视黄醇、抗雄激素药、以及类固醇。

[0042] 在又另一个此外的方面，本发明提供在一种哺乳动物中对与 MC5R 或其片段、类似物、或功能等效物相关联的一种病况进行治疗、预防、或控制的一种药物的制备中具有化学式 (I) 的一种化合物的用途。在一个方面中，该药物适合于被局部地给药。在另一个方面中，该药物适合于被口服地给药。在另一个方面中，该化合物被胃肠外地给药。在这种方法的一个实施方案中，该病况是选自下组，其组成为：痤疮、皮脂溢、以及脂溢性皮炎。在本发明的一个特别的实施方案中，该病况是寻常痤疮。

[0043] 在又另一个此外的方面，本发明提供一种用于减低由一种哺乳动物的皮脂分泌的方法，该方法包括对该哺乳动物给予具有化学式 (I) 的一种化合物的一个治疗有效量。本发明的化合物可以按在本领域中已知的任何方式被给药，虽然在一个方面中该化合物被局部地给药。在另一个方面中，该化合物被口服给药。在另一个方面中，该化合物被胃肠外地给药。

[0044] 在又另一个此外的方面中，本发明提供在一种哺乳动物中用于减少皮脂分泌的一种药物的制备中具有化学式 (I) 的化合物的用途。在一个方面中，该药物适合于被局部地

给药。在另一个方面中,该药物适合于被口服地给药。在另一个方面中,该化合物被胃肠外地给药。

具体实施方式

[0045] 在本说明书中所使用的术语的数目对熟练的读者是众所周知的。尽管如此,为了清楚的目的,在此对多个术语进行了定义。

[0046] 如在此所使用的,术语“未取代的”是指没有取代基或仅有的取代基是氢。

[0047] 如贯穿本说明书所使用的,术语“可任选地取代的”表示该基团可以或不可以被进一步取代或稠合(这样就形成了一种缩合的多环系统),具有一个或多个非氢的取代基基团。在某些实施方案中,这些取代基是一个或多个独立的选自下组的基团,该组的组成为:卤素、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、卤链烯基、卤炔基、杂烷基、环烷基、环链烯基、杂环烷基、杂环链烯基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、环烷基链烯基、杂环烷基链烯基、芳基链烯基、杂芳基链烯基、环烷基杂烷基、杂环烷基杂烷基、芳基杂烷基、杂芳基杂烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、烷氧基羰基、烷氧基羰基、链烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环链烯氧基、杂环烷氧基、杂环链烯氧基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷氨基、酰氨基、氨基烷基、芳氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、氨基亚磺酰基氨基烷基、-C(=O)OH、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、C(=O)NR^aR^b、C(=NOH)R^a、C(=NR^a)NR^bR^c、NR^aR^b、NR^aC(=O)R^b、NR^aC(=O)OR^b、NR^aC(=O)NR^bR^c、NR^aC(=NR^b)NR^cR^d、NR^aSO₂R^b、-SR^a、SO₂NR^aR^b、-OR^a、OC(=O)NR^aR^b、OC(=O)R^a、以及酰基,

[0048] 其中 R^a、R^b、R^c 以及 R^d 各自是独立地选自下组,其组成为:H、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₂ 卤烷基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₂-C₁₂ 炔基、C₁-C₁₀ 杂烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环链烯基、C₁-C₁₂ 杂环烷基、C₁-C₁₂ 杂环链烯基、C₆-C₁₈ 芳基、C₁-C₁₈ 杂芳基、以及酰基,或者 R^a、R^b、R^c 以及 R^d 中的任意两个或多个当与它们所附连的原子合在一起时形成了一个具有 3 至 12 个环原子的杂环体系。

[0049] 在一个实施方案中,可任选的取代基各自是独立地选自下组,其组成为:卤素、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、烷基、链烯基、炔基、卤烷基、卤链烯基、卤炔基、杂烷基、环烷基、环链烯基、杂环烷基、杂环链烯基、芳基、杂芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、链烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环链烯氧基、杂环烷氧基、杂环链烯氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷基、杂芳基烷基、芳基烷氧基、氨基、烷氨基、酰氨基、氨基烷基、芳氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、氨基烷基、-COOH、-SH、以及酰基。

[0050] 特别适合的可任选的取代基的实例包括:F、Cl、Br、I、CH₃、CH₂CH₃、OH、OCH₃、CF₃、OCF₃、NO₂、NH₂、以及 CN。

[0051] 术语“氨基酸侧链基团”代表存在于一种蛋白之中的一种天然的或非天然的侧链基团。该术语包括存在于天然出现的蛋白之中的侧链部分,包括在以下表 1 中确定的天然出现的氨基酸侧链部分。

[0052] 表 1. 氨基酸侧链部分

[0053]

氨基酸侧链部分	氨基酸
H	甘氨酸
CH ₃	丙氨酸
CH(CH ₃) ₂	缬氨酸
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	亮氨酸
CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	异亮氨酸
(CH ₂) ₄ NH ₃ ⁺	赖氨酸
(CH ₂) ₃ NHC(NH ₂)NH ₂ ⁺	精氨酸
CH ₂ -(咪唑-4-基)	组氨酸
CH ₂ COO ⁻	天冬氨酸
CH ₂ CH ₂ COO ⁻	谷氨酸
CH ₂ CONH ₂	天冬酰胺
CH ₂ CH ₂ CONH ₂	谷氨酰胺
CH ₂ Ph	苯丙氨酸
CH ₂ C ₆ H ₄ OH	酪氨酸
CH ₂ -(二氢吡啶-3-基)	色氨酸
CH ₂ SH	半胱氨酸
CH ₂ CH ₂ SCH ₃	甲硫氨酸
CH ₂ OH	丝氨酸
CH(OH)CH ₃	苏氨酸

[0054] 除如以上确定的天然出现的氨基酸侧链基团之外,该术语还包括它们的衍生物或类似物。如在此使用的术语一种氨基酸侧链基团的衍生物或类似物,包括天然出现的侧链基团的修饰和变体。参照以上该表,这些天然出现的氨基酸侧链基团的大部分可以被分类为烷基、芳基、芳烷基、或杂烷基部分。这样氨基酸侧链基团的衍生物包括直链的或支链的、环或非环烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、芳烷基、或杂烷基部分。

[0055] 如以上所讨论的氨基酸侧链基团还包括:烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷

基、或杂烷基部分的可任选地取代的衍生物。这些可任选的取代基可以被选自以上定义的基团。例如,这些可任选的取代基可以被选自但不限于 OH、Cl、Br、F、COOH、COOR²、CONH₂、NH₂、NHR²、NR²R²、SH、SR²、SO₂R²、SO₂H 以及 SOR²,其中 R² 是一种烷基、芳基、或芳烷基部分。

[0056] 在以下多种取代基的定义中,确定了“该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团”。这旨在预示该术语的使用旨在涵盖以下情况,其中该基团是在该分子的两个其他部分之间的一种连接物、同时其中它是一个末端部分。使用术语烷基作为一个例子,一些公开文件会使用术语“烯烃”用于一种桥联基团,并且因此在这些其他的公开文件中在术语“烷基”(末端基团)与“烯烃”(桥联基团)之间存在着区别。在本申请中,不存在这种区别并且大多数基团可以是一种桥联基团或一种末端基团。

[0057] 由该修饰剂开始的若干术语表明存在于该部分的碳原子的数目。例如,在术语“烷基”前面的修饰语“C₁-C₆”表明该烷基部分具有从 1 至 6 个碳原子。此外,在术语“杂芳基”前面的修饰语“C₁-C₁₈”表明该杂芳香族环可以具有从 1 至 18 个碳原子作为在这个环系统中原子总数的一部分。

[0058] “酰基”是指一种 R-C(=O)-基团,其中 R 基团可以是如在此所定义的一种烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团。酰基的实例包括乙酰基和苯甲酰基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个羰基碳键合到该分子的其余部分。

[0059] “酰胺基”是指一种 R-C(=O)-NH-基团,其中该 R 基团可以是如在此定义的一种烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氮原子键合到该分子的其余部分。

[0060] “链烯基”作为一种基团或一种基团的一部分表示含有至少一个碳-碳双键的一种脂肪烃基团,并且它可以是直链或支链的,在正链中优选地具有 2-14 个碳原子、更优选 2-12 个碳原子、最优选 2-6 个碳原子。该基团在正链中可以含有多个双键,并且各自的取向独立地是 E 或 Z。示例性的链烯基基团包括但不限于:乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、以及壬烯基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0061] “链烯氧基”是指一种链烯基-O-基团,其中链烯基是如在此所定义的。优选的链烯氧基基团是 C₁-C₆ 链烯氧基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0062] “烷基”作为一种基团或一种基团的一部分是指一种直链或支链的脂肪烃基团,优选一种 C₁-C₁₄ 烷基、更优选一种 C₁-C₁₀ 烷基、最优选 C₁-C₆,除非另有指出。适合的直链和支链的 C₁-C₆ 烷基取代基的实例包括:甲基、乙基、正-丙基、2-丙基、正-丁基、仲-丁基、叔-丁基、己基、以及类似基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0063] “烷氨基”包括单烷氨基和二烷氨基,除非有所限定。“单烷氧基”是指一种烷基-NH-基团,其中烷基是如在此所定义。“二烷氨基”是指一种(烷基)₂N-基团,其中每个烷基可以是相同的或不同的、并且各自是如在此对于烷基所定义的。该烷基基团优选是一种 C₁-C₆ 烷基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氮原子键合到该分子的其余部分。

[0064] 烷氨基羰基是指具有化学式(烷基)_x(H)_yNC(=O)-的一种基团,其中 x 是 1 或 2,并且 x+y 之和=2。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端

基团,则它经由这个羰基碳键合到该分子的其余部分。

[0065] “烷氧基”是指一种烷基-O-基团,其中烷基是如在此所定义。优选地,该烷氧基是一种 C_1 - C_6 烷氧基。实例包括但不限于甲氧基和乙氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0066] “烷氧基烷基”是指一种烷氧基-烷基-基团,其中这些烷氧基和烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0067] “烷氧基芳基”涉及一种烷氧基-芳基-基团,其中该烷氧基和芳基部分是如在此定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个芳基基团键合到该分子的其余部分。

[0068] “烷氧基羰基”涉及一种烷基-O-C(=O)-基团,其中烷基是如在此定义的。。该烷基基团优选是一种 C_1 - C_6 烷基基团。实例包括但不限于甲氧羰基和乙氧羰基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个羰基碳键合到该分子的其余部分。

[0069] “烷氧基环烷基”是指一种烷氧基-环烷基-基团,其中这些烷氧基和环烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个环烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0070] “烷氧基杂芳基”是指一种烷氧基-杂芳基-基团,其中这些烷氧基和杂芳基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种端基团,该端基团经由该杂芳基基团被结合至该分子的其余部分。

[0071] “烷氧基杂环烷基”是指一种烷氧基-杂环烷基-基团,其中这些烷氧基和杂环烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个杂环烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0072] “烷基亚磺酰基”是指一种烷基-S(=O)-基团,其中烷基是如在此所定义的。该烷基基团优选是一种 C_1 - C_6 烷基基团。示例性的烷基亚磺酰基基团包括但不限于甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0073] “烷基磺酰基”是指一种烷基-S(=O)₂-基团,其中烷基是如在此所定义的。该烷基基团优选是一种 C_1 - C_6 烷基基团。实例包括但不限于甲基磺酰基和乙基磺酰基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0074] “炔基”作为一种基团或一种基团的一部分是指包含一个碳-碳三键的一种脂肪族烃基团,并且其中它可以是直链或支链的,优选在该正链中具有有 2-14 个碳原子、更优选为 2-12 个碳原子、更优选为 2-6 个碳原子。示例性的结构包括但不限于乙炔基和丙炔基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0075] “炔氧基”是指一种炔基-O-基团,其中炔基是如在此所定义的。优选的炔氧基基团是 C_1 - C_6 炔氧基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0076] “氨基烷基”是指一种 NH_2 -烷基-基团,其中该烷基基团是如在此所定义的。该基

团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0077] “氨基磺酰基”是指一种 $\text{NH}_2\text{-S}(=\text{O})_2\text{-}$ 基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0078] “芳基”作为一种基团或一种基团的一部分表示 (i) 一种可任选地取代的单环的、或稠合多环的、芳香族的碳环 (具有全部是碳的环原子的环结构), 优选每个环具有从 5 至 12 个原子。芳基基团的实例包括: 苯基、萘基、以及类似物; (ii) 一种可任选地取代的部分饱和的二环的芳香族碳环部分, 其中一种苯基以及一种 C_{5-7} 环烷基或 C_{5-7} 环链烯基基团被稠合在一起形成了一种环结构, 如四氢萘基、茚基或茚满基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。典型地, 一种芳基基团是一种 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳基基团。

[0079] “芳基链烯基”是指一种芳基 - 链烯基 - 基团, 其中这些芳基和链烯基是如在此所定义的。示例性的芳基链烯基基团包括苯基烯丙基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团, 则它经由这个链烯基基团键合到该分子的其余部分。

[0080] “芳烷基”是指一种芳基 - 烷基 - 基团, 其中这些芳基和烷基是如在此所定义的。优选地, 芳烷基基团含有一种 C_{1-5} 烷基部分。示例性的芳烷基基团包括: 苄基、苯乙基、1-萘甲基、以及 2-萘甲基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团, 则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0081] “芳基烷氧基”是指一种芳基 - 烷基 -O- 基团, 其中这些烷基和芳基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团, 则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0082] “芳氨基”包括单芳氨基和二芳氨基, 除非有所限定。单芳氨基是指具有化学式芳基 NH 的一种基团, 其中芳基是如在此所定义的。二芳氨基是指具有化学式 (芳基) 2N- 的一种基团, 其中每个芳基可以是相同的或不同的, 并且各自是如在此对于芳基所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团, 则它经由这个氮原子键合到该分子的其余部分。

[0083] “芳基杂烷基”是指一种芳基 - 杂烷基 - 基团, 其中这些芳基和杂烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团, 则它经由这个杂烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0084] “芳氧基”是指一种芳基 -O- 基团, 其中该芳基是如在此所定义的。优选地, 该芳氧基是一种 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳氧基, 更优选一种 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团, 则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0085] “芳基磺酰基”是指一种芳基 - $\text{S}(=\text{O})_2\text{-}$ 基团, 其中该芳基基团是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团, 则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0086] 一个“键”是在一种化合物或分子的多个原子之间的一种连接物。这种键可以是一种单键、一种双键、或一种三键。

[0087] “环基团”是指饱和的、部分地未饱和的或完全未饱和的单环的、二环的或多环的环系统。环基团的实例包括: 环烷基、环链烯基以及芳基。

[0088] “环链烯基”是指一种非芳香族单环的或多环的环系统, 含有至少一个碳 - 碳双键

并且每个环优选具有从 5 至 10 个碳原子。示例性的单环的环链烯基环包括环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。这种环链烯基基团可以由一个或多个取代基团取代的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0089] “环烷基”是指一种饱和的单环的或稠合的或螺旋的多环的碳环，每个环优选含有从 3 至 9 个碳，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基以及类似物，除非另外说明。它包括单环系统（如环丙基和环己基）、二环系统（如十氢化萘）、以及多环系统（如金刚烷）。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0090] “环烷基烷基”是指一种环烷基-烷基-基团，其中这些环烷基和烷基部分是如在此所定义的。示例性的单环烷基烷基 (monocycloalkylalkyl) 基团包括环丙基甲基 (cyclopropylmethyl)、环戊基甲基 (cyclopentylmethyl)、环己基甲基、以及环庚基甲基 (cycloheptylmethyl)。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团，则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0091] “环烷基链烯基”是指一种环烷基-链烯基-基团，其中这些环烷基和链烯基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团，则它经由这个链烯基基团键合到该分子的其余部分。

[0092] “环烷基杂烷基”是指一种环烷基-杂烷基-基团，其中这些环烷基和杂烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团，则它经由这个杂烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0093] “环烷氧基”是指一种环烷基-O-基团，其中该环烷基是如在此所定义的。优选地，该环烷氧基是一种 C_1-C_6 环烷氧基。实例包括但不限于环丙烯氧基和环丁烯氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团，则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0094] “环链烯氧基”是指一种环链烯基-O-基团，其中该环链烯基是如在此所定义的。优选地，该环链烯氧基是一种 C_1-C_6 环链烯氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团，则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0095] “卤烷基”是指一种如在此定义的烷基基团，其中这些氢原子中的一个或多个已经被替换为一种卤素原子，该卤素原子选自下组，其组成为：氟、氯、溴、以及碘。一种卤烷基基团典型地具有化学式 $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$ ，其中 X 各自是独立地选自下组，其组成为：F、Cl、Br、以及 I。在这种类型的基团中，n 典型地是从 1 至 10、更优选从 1 至 6、最优选 1 至 3。m 典型地是 1 至 6、更优选 1 至 3。卤烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、以及三氟甲基。

[0096] “卤链烯基”是指一种如在此所定义的链烯基基团，其中这些氢原子中的一个或多个已经被替换为一种卤素原子，该卤素原子独立地选自下组，其组成为：F、Cl、Br、以及 I。

[0097] “卤炔基”是指一种如在此所定义的炔基基团，其中这些氢原子中的一个或多个已经被替换为一种卤素原子，该卤素原子独立地选自下组，其组成为：F、Cl、Br、以及 I。

[0098] “卤素”代表氯、氟、溴、或碘。

[0099] “杂烷基”是指一种直链或支链的烷基基团，优选在该链中具有从 2 至 14 个碳、更优选 2 至 10 个碳、它们中的一个或多个已经被替换一种杂原子，该杂原子选自下组，其组成为：S、O、P、以及 N。示例性的杂烷基包括烷基醚类、仲烷基胺类和叔烷基胺类、酰胺类、烷基硫类、以及类似物。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0100] “杂芳基”单独或作为一种基团的一部分是指含有一种芳香环（优选一个 5 或 6 元芳香环）的基团，在该芳香环中具有一个或多个杂原子作为环原子，其中这些环原子的其余部分是碳原子。适合的杂原子包括氮、氧和硫。杂芳基的实例包括：噻吩、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并噁唑、萘并 [2,3-b] 噻吩、呋喃、异呋喃、氧杂蒽酮、吩噻嗪、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、四唑、呋喃、异呋喃、1H- 呋喃、嘌呤、喹啉、异喹啉、酞嗪、茶啉、喹啉、噌啉、吡啶、菲啶、吡啶、吩噻酮、噻唑、异噻唑、吩噻嗪、噻唑、异噻唑、呋喃、吩噻嗪、2-、3- 或 4- 吡啶基、2-、3-、4-、5-、或 8- 喹啉基、1-、3-、4-、或 5- 异喹啉基 1-、2-、或 3- 呋喃基、以及 2-、或 3- 噻吩基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0101] “杂芳基烷基”是指一种杂芳基 - 烷基基团，其中这些杂芳基和烷基部分是如在此所定义的。优选的杂芳基烷基基团包含一种低级烷基部分。示例性的杂芳基烷基基团包括吡啶基甲基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团，则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0102] “杂芳基链烯基”是指一种杂芳基 - 链烯基 - 基团，其中这些杂芳基和链烯基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团，则它经由这个链烯基基团键合到该分子的其余部分。

[0103] “杂芳基杂烷基”是指一种杂芳基 - 杂烷基 - 基团，其中这些杂芳基和杂烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团，则它经由这个杂烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0104] “杂芳氧基”是指一种杂芳基 -O- 基团，其中该杂芳基是如在此所定义的。优选地，该杂芳氧基是一种 C₁-C₁₂ 杂芳氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团，则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0105] “杂环”是指饱和的、部分地未饱和的或完全未饱和的单环的、二环的或多环的环系统，包含至少一个选自下组的杂原子作为一种环原子，该组的组成为：氮、硫和氧。杂环部分的实例包括杂环烷基、杂环链烯基、以及杂芳基。

[0106] “杂环链烯基”是指如在此所定义的一种杂环烷基，但是包含至少一个双键。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0107] “杂环烷基”是指一种饱和的单环的、二环的或多环的环，含有至少一个选自下组的杂原子，该组的组成为：氮、硫、氧，在至少一个环中优选从 1 至 3 个杂原子。每个环优选是从 3 至 10 元的，更优选 4 至 7 元的。适当的杂环烷基取代基的实例包括：吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢硫呋喃基、哌啶基、哌嗪基 (piperazyl)、四氢化吡喃基、吗啉代、1,3- 二氮杂䓖 (diazapane)、1,4- 二氮杂䓖、1,4- 噁氮杂烷 (oxazepane)、以及 1,4- 噁硫杂烷 (oxathiapane)。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0108] “杂环烷基烷基”是指一种杂环烷基 - 烷基 - 基团，其中这些杂环烷基和烷基部分是如在此所定义的。示例性的杂环烷基烷基基团包括 (2- 四氢呋喃基) 甲基、(2- 四氢噻吩基) 甲基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团，则它经由这个烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0109] “杂环烷基链烯基”是指一种杂环烷基 - 链烯基 - 基团，其中这些杂环烷基和链烯基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种

末端基团,则它经由这个链烯基基团键合到该分子的其余部分。

[0110] “杂环烷基杂烷基”是指一种杂环烷基-杂烷基-基团,其中这些杂环烷基和杂烷基部分是如在此所定义的。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个杂烷基基团键合到该分子的其余部分。

[0111] “杂环烷氧基”是指一种杂环烷基-O-基团,其中该杂环烷基是如在此所定义的。优选地,该杂环烷氧基是一种 C_1-C_6 杂环烷氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0112] “杂环链烯氧基”是指一种杂环链烯基-O-基团,其中该杂环链烯基是如在此所定义的。优选地,该杂环链烯氧基是一种 C_1-C_6 杂环链烯氧基。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氧原子键合到该分子的其余部分。

[0113] “羟烷基”是指一种如在此所定义的烷基基团,其中这些氢原子中的一个或多个已经被替换为一种OH基团。一种羟烷基基团典型地具有化学式 $C_nH_{(2n+1-x)}(OH)_x$ 。在这种类型的基团中,n典型地是从1至10、更优选从1至6、最优选1至3。x典型地是1至6、更优选1至3。

[0114] 除非另外说明,“低级烷基”作为一种基团是指一种脂肪烃基团,它可以是直链或支链的,在该链中具有1至6个碳原子,更优选1至4个碳原子,如甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)或丁基(正丁基、异丁基、或叔丁基)。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。

[0115] “亚磺酰基”是指一种 $R-S(=O)-$ 基团,其中R基团可以是如在此所定义的OH、烷基、环烷基、杂环烷基;芳基或杂芳基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0116] “亚磺酰基氨基”是指一种 $R-S(=O)-NH-$ 基团,其中该R基团可以是如在此定义的OH、烷基、环烷基、杂环烷基;芳基或杂芳基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氮原子键合到该分子的其余部分。

[0117] “磺酰基”是指一种 $R-S(=O)_2-$ 基团,其中R基团可以是如在此所定义的OH、烷基、环烷基、杂环烷基;芳基或杂芳基基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个硫原子键合到该分子的其余部分。

[0118] “磺酰基氨基”是指一种 $R-S(=O)_2-NH-$ 基团。该基团可以是一种末端基团或一种桥联基团。若该基团是一种末端基团,则它经由这个氮原子键合到该分子的其余部分。

[0119] 应当理解,包括在具有化学式(I)的化合物家族中的是同分异构形式,包括非对映异构体、对映异构体、互变异构体、以及处于“E”或“Z”构型异构体的几何异构体、或E与Z异构体的一种混合物。还应当理解,一些同分异构形式(如非对应异构体、对映异构体、以及几何异构体)可以通过物理和/或化学方法、并且由在本领域中的普通技术人员进行分离。

[0120] 所披露的实施方案的这些化合物中有一些化合物可能作为单一的立体异构体、消旋体、和/或对映异构体和/或非对应异构体的混合物而存在。所有此类单一的立体异构体、消旋体、以及它们的混合物旨在包括在所说明的和权利要求的主题范围之内。

[0121] 该本发明包括化学式(I)的全部的药学上可接受的同位素标记的化合物,其中一个或多个原子具有相同的原子序数,但具有不同于自然界通常发现的原子质量或质量数的

一种原子质量或质量数。

[0122] 适合于包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括：氢的同位素，如²H和³H；碳的同位素，如¹¹C、¹³C和¹⁴C；氯的同位素，如³⁶Cl；氟的同位素，如¹⁸F；碘的同位素，如¹²³I和¹²⁵I；氮的同位素，如¹³N和¹⁵N；氧的同位素，如¹⁵O、¹⁷O和¹⁸O；磷的同位素，如³²P；以及硫的同位素，如³⁵S。

[0123] 某些具有化学式(I)的同位素标记的化合物（例如，结合一种放射性同位素的那些化合物）在药物和/或底物组织分布研究中是有用的。放射性同位素氚（即³H），和碳-14（即¹⁴C）鉴于它们易于结合以及立即可用的检测手段对于这种目的是特别有用的。

[0124] 用更重的同位素例如氘（即²H）进行的取代可能提供由于更高的代谢稳定性所产生的某些治疗性优点，例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求，并且由此在一些情况下可以是优选的。

[0125] 用正电子发射同位素（例如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O、以及¹³N进行的取代在用于检查底物受体占据的正电子断层扫描（PET）研究中是有用的。

[0126] 具有化学式(I)的同位素标记的化合物总体上可以通过本领域内的普通技术人员所已知的常规技术、或使用适当的同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂通过与在所附实例以及制备中所说明的那些相类似的处理进行制备的。

[0127] 额外地，化学式(I)旨在覆盖（当可适用时）这些化合物的溶剂化物形式、连同非溶剂化物形式。因此，各个化学式包括具有该表明结构的化合物（包括该水合的连同该非水合的形式）。

[0128] 术语“药学上可接受的盐类”是指维持以上所鉴定的化合物的令人希望的生物活性的盐类，并且包括药学上可接受的酸加成盐类和碱加成盐类。具有化学式(I)的化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐类可以从一种无机酸或从一种有机酸制备的。此类无机酸的实例是盐酸、硫酸、以及磷酸。适当的有机酸可以是选自：脂肪族的、脂环族的、芳香族的、杂环的羧基和磺酸类别的有机酸的，它们的实例是：甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、烷基磺酸、芳基磺酸。有关药学上可接受的盐类的额外信息可见于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA(1995)。在固体药剂的情况下，本领域中的普通技术人员应当理解的是本发明的化合物、药剂、以及盐类可以按照不同的结晶形式或多晶型形式而存在，所有这些旨在处于本发明以及所限定的化学式的范围之内。

[0129] “药物前体”是指一种化合物，该化合物在一种生物系统内经历转变为具有化学式(I)的化合物，通常通过代谢手段（例如，通过水解、还原反应或氧化反应）。例如，具有化学式(I)的一种化合物的酯药物前体（包含一个羟基基团）可以通过体内水解被转换为这种母体分子。化学式(I)的化合物的适当的酯类包含一种羟基基团，例如有：乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基-二-β-羟萘甲酸酯、龙胆酸酯、羟乙磺酸酯、二-对-甲苯酰基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对-甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯、以及奎尼酸酯。作为具有化学式(I)的一种化合物的酯药物前体的另一个实例（包含一个羧基基团）可以通体内水解被转换为这种母体分子。（酯前体药物的实例是那些由 F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987 所说明的）。类似的，化学式(I)的一种化合物的一种酰基前体药物包

含一种氨基,可以通过在活体内水解转换为该母体分子(对于这些及其他官能团的许多前体药物的实例包括胺类被说明于Prodrugs:Challenges and Rewards(Parts 1 and 2);Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag and J. Tilley;Springer, 2007)。

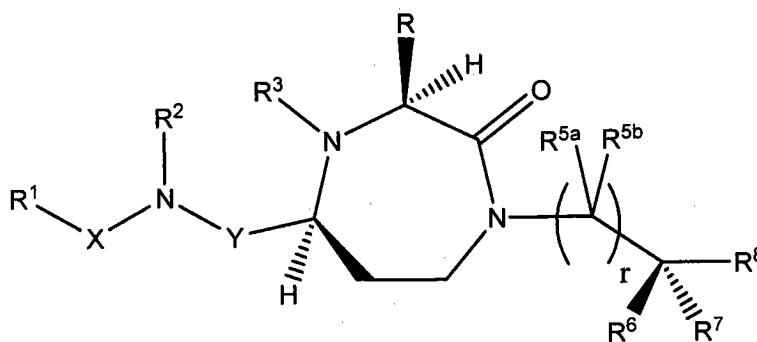
[0130] 该术语“治疗有效量”或“有效量”是一个足以有益的影响或所希望的临床结果的量值。一个有效量可以在一次或多次给药中被给予。一个有效量典型地是足以减轻、改善、稳定、逆转、减慢或延迟该疾病状态的进展。

[0131] 该术语“功能等效物”旨在包括在此所说明的具体的受体的多种变体。应当理解的是这些受体可能具有同种型,这样使得虽然一种给定的受体同种型的一级、二级、三级、或四级结构不同于该原型受体;该分子保持作为一种受体的生物活性。同种型可能起因于在一个种群之内正常等位基因变异并且包括突变,比如氨基酸取代、删除、添加、平截、或复制。还包括在术语“功能等效物”之内的有在转录水平下产生的多种变体。

[0132] 在本发明的这些方法和用途中,可以看出该化学式(I)的某些化合物比其他的更有活性,并且因此在本发明的这些方法和用途中使用这些化合物是所希望的。

[0133] 在本发明的这些方法和用途中,在化学式(I)的这些化合物的环的3和5位置处优选的立体化学是3S,5S非对映异构体。因此,在本发明的这些方法和用途的一个实施方案中,所使用的具有化学式(I)的化合物是具有化学式(Ia)的一种化合物:

[0134]

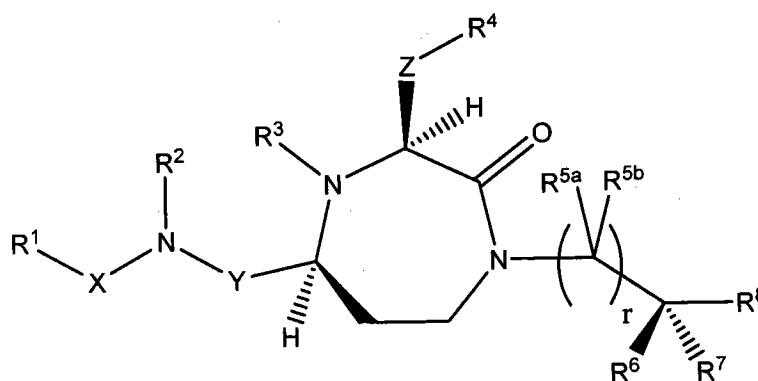


化学式 (Ia)

[0135] 其中 R、R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、R⁸、X、Y、以及 r 是如在化学式 1 中限定的、或它们的一种药学上可接受的盐或药物前体。

[0136] 在本发明的这些方法和用途中具有化学式(I)的化合物的一个特别有用的子集(subset)是如以下所示具有化学式(Ib)的化合物。

[0137]



化学式 (Ib)

[0138] 其中：

[0139] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X 、 Y 、以及 r 是如以上所限定的，

[0140] Z 是一种具有化学式 $-(CR^{13}R^{14})_q-$ 的基团；

[0141] R^{4a} 是选自下组，其组成为： H 、 C_1 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 $C(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(=NR^{16})NR^{17}R^{18}$ 、 SR^{20} 、 $SC(=O)R^{20}$ 、 SO_2R^{20} 、 OR^{20} 、 $ONR^{16}R^{17}$ 、 $OCR^{17}R^{18}R^{20}$ 、 $OC(=O)R^{20}$ 、 $OC(=O)OR^{20}$ 、 $OC(=O)NR^{16}R^{17}$ 、以及 $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$ ；

[0142] R^{4a} 是选自下组，其组成为： H 、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基、 $C(=O)R^{15a}$ 、 $C(=O)NR^{15a}R^{16a}$ 、 $C(=O)OR^{15a}$ 、 SO_2R^{15a} 、 $C(=O)H$ 、 $-C(=NR^{15a})-NR^{16a}R^{17a}$ 、以及 OR^{15a} ，

[0143] R^{4b} 是选自下组，其组成为： H 、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基、 $C(=O)R^{15a}$ 、 $C(=O)NR^{15a}R^{16a}$ 、 $C(=O)OR^{15a}$ ，或

[0144] R^{4a} 和 R^{4b} 当与它们所附连的氮原子合在一起时形成了一种可任选地取代的杂环部分，或

[0145] R^{4a} 和 R^{4b} 之一当与任何 R^{13} 或 R^{14} 、以及它们所附连的原子合在一起时形成了一种可任选地取代的杂环部分；

[0146] R^{13} 和 R^{14} 各自是独立地选自下组，其组成为： H 、卤素、 OH 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_6 - C_{18} 芳基、 C_1 - C_{12} 卤烷基、 C_1 - C_{12} 羟烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、以及 C_1 - C_{12} 卤烷氧基，或

[0147] 当与它们所附连的碳原子合在一起时， R^{13} 和 R^{14} 形成了一种可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、或一种可任选地取代的 C_1 - C_{12} 杂环烷基，或

[0148] R^{13} 和 R^{14} 的一个当与 R^{4a} 、以及 R^{4b} 的一个、以及它们所附连的这些原子合在一起时，形成一种可任选地取代的杂环部分，或

[0149] R^{13} 和 R^{14} 的一个当与 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 或 R^{20} 的一个、以及它们所附连的这些原子合在一起时，形成一种可任选地取代的环部分；

[0150] R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^{17} 、 R^{17a} 、 R^{18} 、 R^{19} 、以及 R^{20} 各自是独立地选自下组,其组成为: H、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_1 - C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基,或

[0151] R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{16} 、 R^{16a} 、 R^{17} 、 R^{17a} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 的任何两个当与它们所附连的这些原子合在一起时形成一种可任选地取代的环基团,或

[0152] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 的一个当与 R^{13} 和 R^{14} 的一个、以及它们所附连的这些原子合在一起时,形成一种可任选地取代的环部分;

[0153] q 是选自下组的一个整数,该组的组成为: 0、1、2、3、4、以及 5;

[0154] 或它们的一种药学上可接受的盐或药物前体。

[0155] 在本发明的这些方法和用途中,具有化学式 (I) 的化合物的一个特别有用的子集是这些化合物,其中 Y 是具有化学式 $-(CR^9R^{10})_n-$ 的一个基团。

[0156] 在这些适合的化合物的一个实施方案中, n 是 1 并且 Y 是 $-CR^9R^{10}-$ 。在这些适合的化合物的另一个实施方案中, n 是 2 并且 Y 是 $-CR^9R^{10}CR^9R^{10}-$ 。

[0157] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, R^9 和 R^{10} 各自是独立地选自 H 和 CH_3 。在一个特定的实施方案中, R^9 和 R^{10} 均是 H。根据适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, Y 是 $-CH_2-$ 。在适合用于本发明的这些化合物的另一个实施方案中, Y 是 $-CH_2CH_2-$ 。在适合用于本发明的化合物的又一个此外的实施方案中, Y 是 $-C(CH_3)_2-$ 。

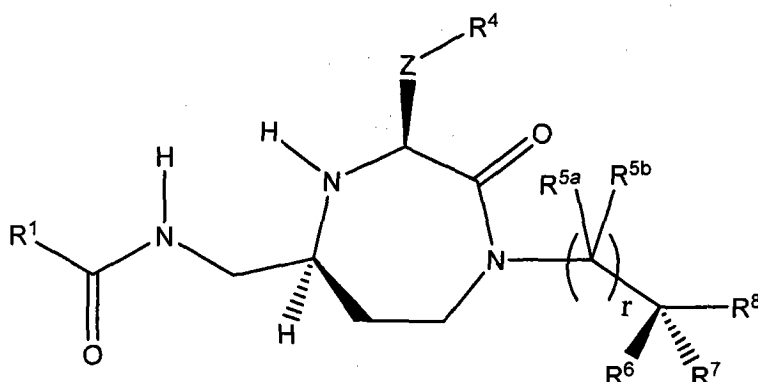
[0158] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, R^2 是 H 或 C_1 - C_6 烷基。在一个特定的实施方案中, R^2 是 H。

[0159] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, R^3 是 H 或 C_1 - C_6 烷基。在一个特定的实施方案中, R^3 是 H。

[0160] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, X 是选自下组,其组成为: $-C(=O)-$ 以及 $-(CR^{11}R^{12})_s-$ 。在一个特定的实施方案中, X 是 $-C(=O)-$ 。在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, X 是 $-(CR^{11}R^{12})_s-$, s 是 1。在适合用于本发明的这些化合物的另一个实施方案中, X 是 $-(CR^{11}R^{12})_s-$, s 是 2。在各个这些实施方案的一个形式中, R^{11} 和 R^{12} 各自是独立地选自下组,其组成为: H 以及 C_1 - C_6 烷基。在一个特定的实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 二者都是 H,并且 s 是 1,这样使得 X 是 $-CH_2-$ 。

[0161] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $X = C(=O)$ 并且 $Y = CH_2$ 。这提供了具有化学式 (Ic) 的化合物。

[0162]



化学式 (Ic)

[0163] 其中 R^1 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、以及 r 是如以上所限定的。

[0164] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中并且特别在具有化学式 (Ib) 和 (Ic) 的这些化合物中, R^4 是选自下组, 其组成为: H、 C_1 - C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2 - C_{12} 炔基、 C_3 - C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_6 - C_{18} 芳基、可任选地取代的 C 连接的 C_1 - C_{18} 杂芳基、 $C(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(=NR^{16})NR^{17}R^{18}$ 、 SR^{20} 、 $SC(=O)R^{20}$ 、 SO_2R^{20} 、 OR^{20} 、 $ONR^{16}R^{17}$ 、 $OCR^{17}R^{18}R^{20}$ 、 $OC(=O)R^{20}$ 、 $OC(=O)OR^{20}$ 、 $OC(=O)NR^{16}R^{17}$ 、以及 $ONR^{16}C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$;

[0165] 在一个特定的实施方案中, R^4 是可任选地取代的 C_1 - C_{18} 杂芳基。在另一个实施方案中, R^4 是可任选地取代的 C_3 - C_{12} 环烷基。在另一个实施方案中, R^4 是 C_1 - C_{12} 烷基。

[0166] 在另一个特定的实施方案中, R^4 是 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 。

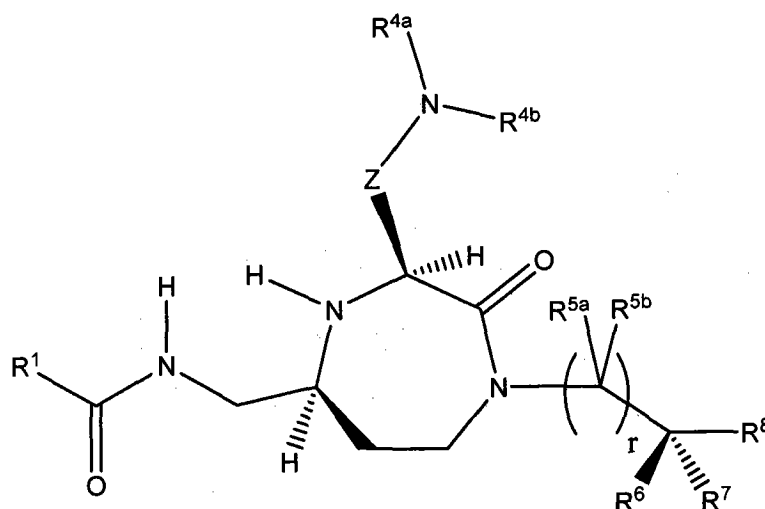
[0167] 在另一个特定的实施方案中, R^4 是 $C(=O)NR^{16}R^{17}$, 并且 R^{16} 和 R^{17} 当与它们所附连的氮原子合在一起时, 形成一种可任选地取代的 C_2 - C_{12} 杂环烷基基团。在特定的实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 当与它们所附连的氮原子合在一起时, 形成一个可任选地取代的选自下组的杂环烷基基团, 该组的组成为: 哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁-1-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、以及 1-氮杂茚基。

[0168] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, R^{16} 是选自下组, 其组成为: H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、以及苯基、或它们的一种卤化的衍生物。

[0169] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, 其中 R^{17} 是选自下组, 其组成为: H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、以及苯基、或它们的一种卤化的衍生物。

[0170] 在本发明的这些方法和用途的一个实施方案中, 所使用的具有化学式 (I) 的这些化合物是其中 $R^4 = NR^{4a}R^{4b}$ 的一种。因此, 用于本发明的这些方法和用途中的化合物的有用的子集是具有化学式 (Id) 的化合物:

[0171]



化学式 (Id)

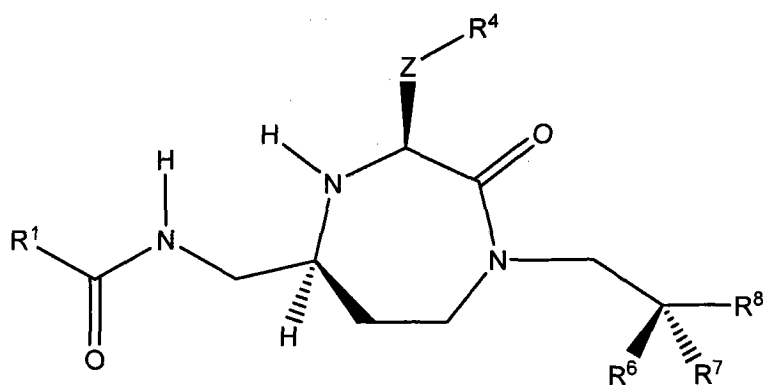
[0172] 其中, R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 Z 以及 r 是如对于化学式 (I) 所定义的。

[0173] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, r 是选自下组, 其组成为: 1、2、3、以及 4。在一个特定的实施方案中 r 是 1。在另一个特定的实施方案中 r 是 2。在又一个另外的特定的实施方案中 r 是 3。在又另一个特定的实施方案中 r 是 4。

[0174] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自是独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基。在一个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 各自是独立地选自 H 和 CH_3 。在一个特定的实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 两者都是 H。在本发明的又另一个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个当与 R^6 、 R^7 、以及 R^8 的至少一个、以及它们所附连的原子合在一起时, 形成一种可任选地取代的环烷基基团。在一个特别的实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 的至少一个当与 R^6 、 R^7 、以及 R^8 的至少一个、以及它们所附连的原子合在一起时, 形成一种环己基基团。

[0175] 在本发明的这些化合物的一个实施方案中, Y 是 CH_2 , R^2 是 H, R^3 是 H, R^{5a} 以及 R^{5b} 是 H, 并且 X 是 $-C(=O)-$, 并且 r 是 1。这提供了具有化学式 (II) 的化合物。

[0176]

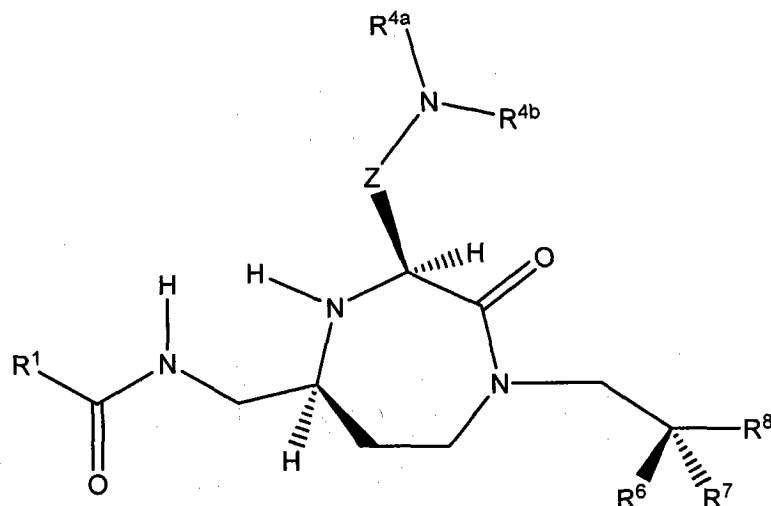


化学式 (II)

[0177] 其中, R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 Z 是如对于化学式 (I) 所定义的。

[0178] 在本发明的这些化合物的一个实施方案中, Y 是 CH_2 , R^2 是 H, R^3 是 H, R^{5a} 以及 R^{5b} 是 H, X 是 $-C(=O)-$, R^4 是 $NR^{4a}R^{4b}$, 并且 r 是 1。这提供了具有化学式 (IIa) 的化合物。

[0179]



化学式 (IIa)

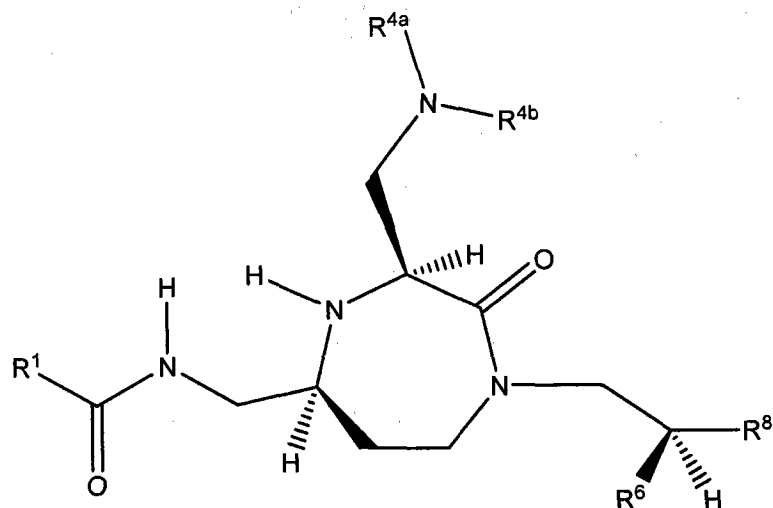
[0180] 其中, R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 Z 是如对于化学式 (I) 所定义的。

[0181] 在本发明的这些化合物中, Z 是具有化学式 $-(CR^{13}R^{14})_q-$ 的一种基团。在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, 以及具有化学式 (I)、化学式 (Ia)、化学式 (Ib)、化学式 (Ic)、化学式 (Id)、化学式 (II)、以及化学式 (IIa) 的这些具体的化合物中, R^{13} 和 R^{14} 是独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 各自是独立地选自 H 和 CH_3 。在一个特定的实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 两者都是 H。在又一个实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 的至少一个当与 R^{4a} 或 R^{4b} 的至少一个、以及它们所附连的这些原子合在一起时, 形成一种可任选地取代的杂环烷基基团。在一个实施方案中, Z 是 $-(CH_2)_q-$ 。

[0182] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中, q 是选自下组的一个整数, 该组的组成为: 1、2、3、4 以及 5。在一个特别的实施方案中, q 是 1。在另一个特别的实施方案中 q 是 2, 在又一个此外的具体实施方案中 q 是 3, 并且在又一个此外的具体实施方案中 q 是 4。

[0183] 化合物其中 R^7 、 R^{13} 以及 R^{14} 是 H, 并且 q 是从 1 至 4 对应地导致化合物 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、以及 (IIId)。

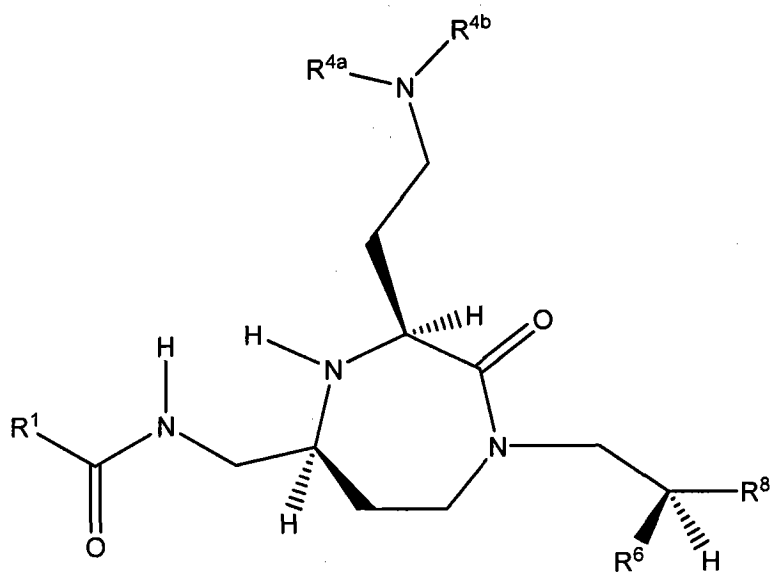
[0184]



化学式 (IIIa)

[0185] 其中, R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^6 、以及 R^8 是如对于化学式 (I) 所定义的。

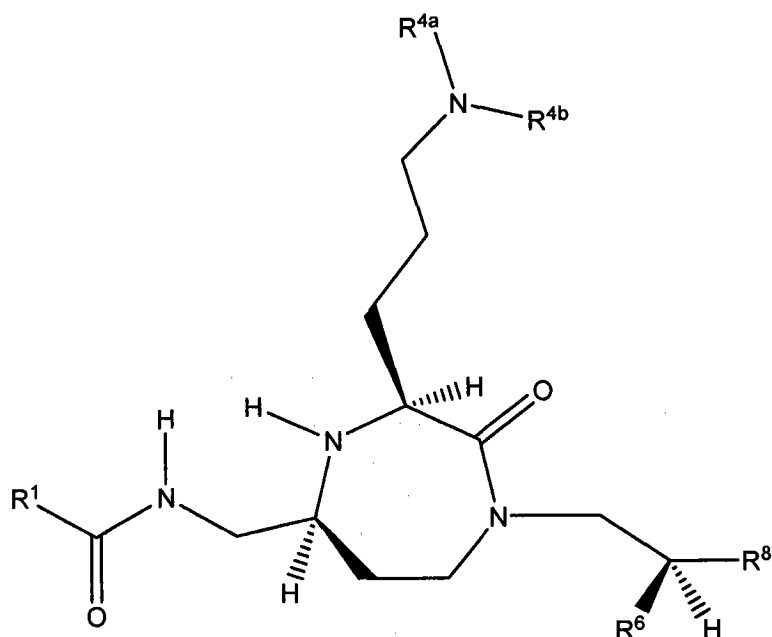
[0186]



化学式 (IIIb)

[0187] 其中, R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^6 、以及 R^8 是如对于化学式 (I) 所定义的。

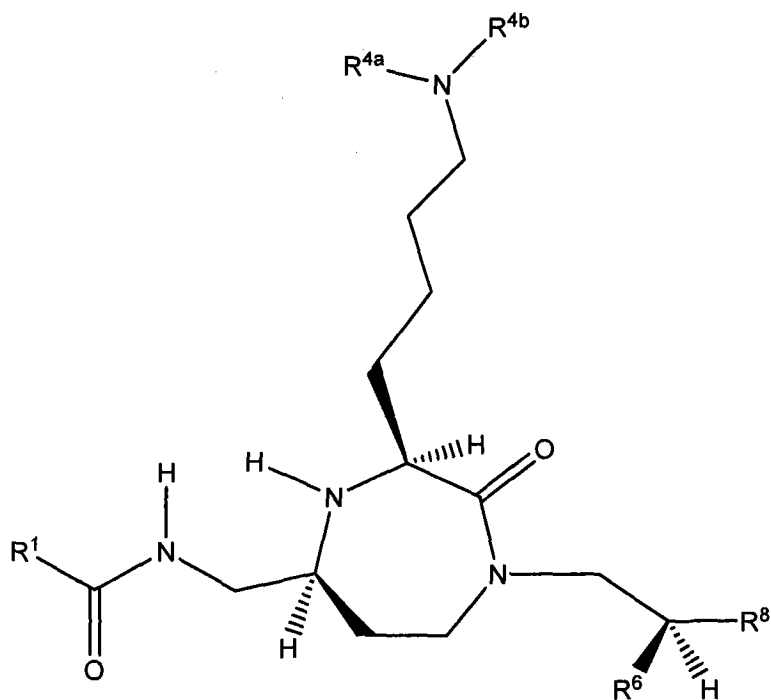
[0188]



化学式 (IIIc)

[0189] 其中, R¹、R^{4a}、R^{4b}、R⁶、以及 R⁸ 是如对于化学式 (I) 所定义的。

[0190]



化学式 (IIIId)

[0191] 其中, R¹、R^{4a}、R^{4b}、R⁶、以及 R⁸ 是如对于化学式 (I) 所定义的。

[0192] 在适合用于本发明的这些化合物的一个形式中, R^{4a} 是选自下组, 其组成为: H、-C(=N)NH₂、-C(=N)N(CH₃)₂、-C(=N)NCH(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)环己基、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、环丙基、环

丁基、环戊基、环己基、苄基、以及苯基、或它们的一种卤化的衍生物。在适合用于本发明的这些化合物的一个形式中， R^{4b} 是选自下组，其组成为： H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、以及苯基、或它们的一种卤化的衍生物。

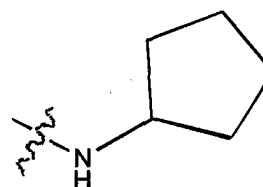
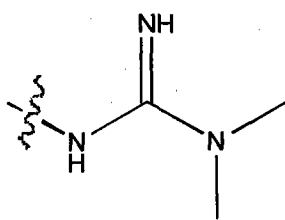
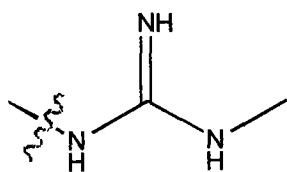
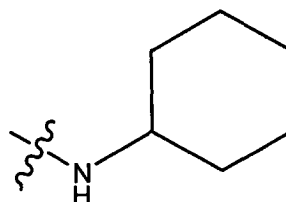
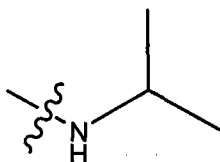
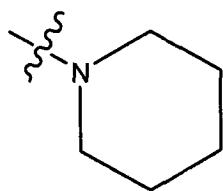
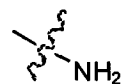
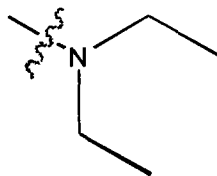
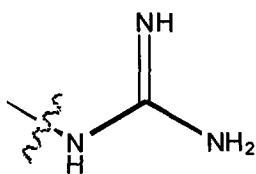
[0193] 在适合用于本发明的这些化合物的另一个形式中， R^{4a} 和 R^{4b} 当与它们所附连的氮原子合在一起时，形成一个可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基基团、一个可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环链烯基基团、或一个可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基基团。

[0194] 在适合用于本发明的这些化合物的一个具体实施方案中， R^{4a} 和 R^{4b} 当与它们所附连的氮原子合在一起时，形成一个可任选地取代的选自下组的杂环烷基基团，该组的组成为：哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、以及氮杂**草**-1-基。

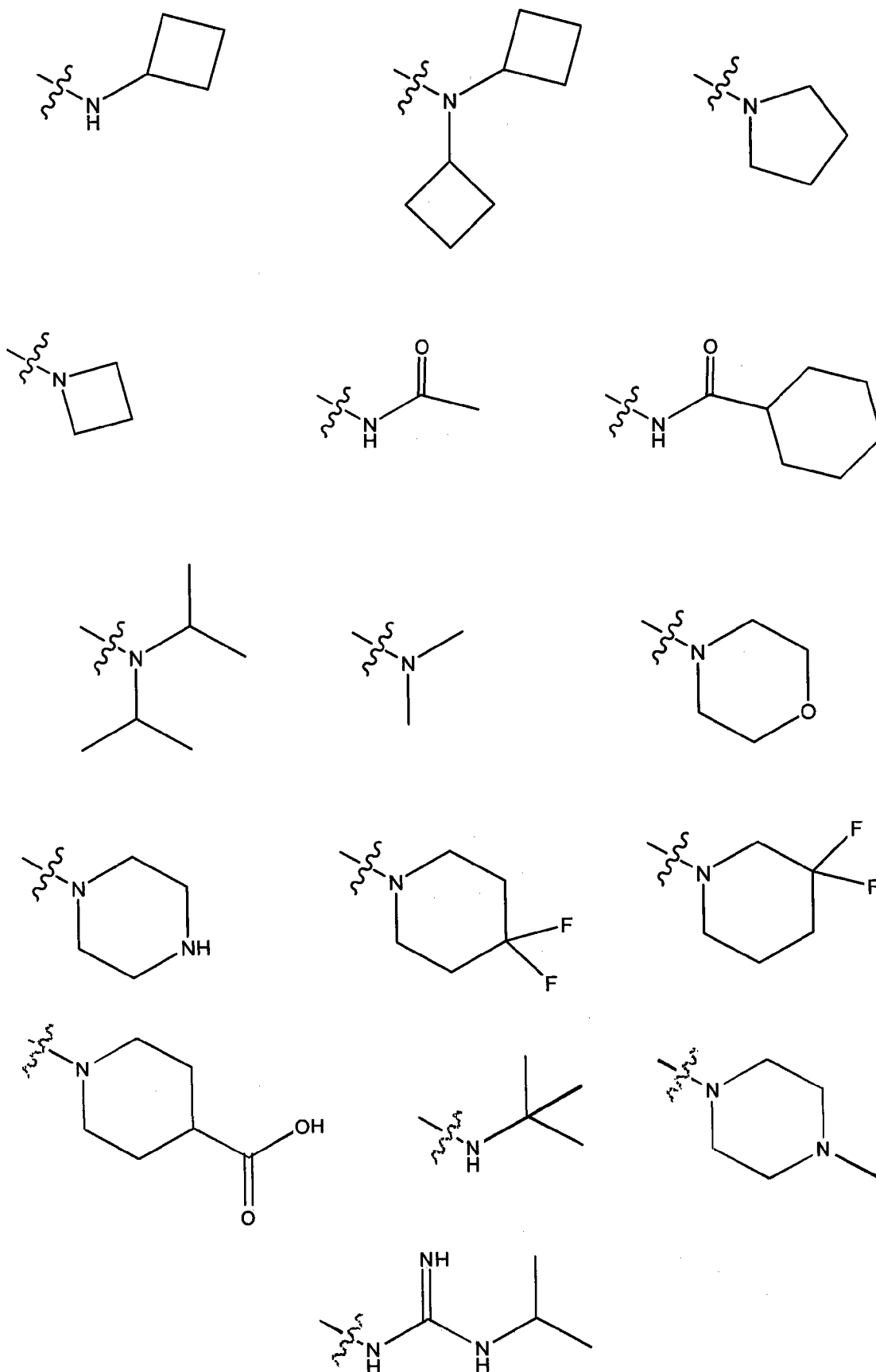
[0195] 在本发明的这些方法和用途的一个实施方案中，具有化学式 (I) 的化合物是一种其中 R^{4a} 和 R^{4b} 的一个当与它们所附连的氮原子、以及 R^{13} 和 R^{14} 的一个以及与其所附连的碳原子合在一起时，形成一个可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基基团。在一个具体实施方案中， R^{4a} 和 R^{4b} 的一个当与它所附连的氮原子、以及 R^{13} 和 R^{14} 的一个以及与其所附连的碳原子合在一起时，形成一个可任选地取代的选自下组的杂环烷基基团，该组的组成为：哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基、以及氮杂**草**基。

[0196] 在适合用于本发明的这些方法和用途的这些化合物中 $NR^{4a}R^{4b}$ 的具体实例包括：

[0197]



[0198]



[0199] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中， R^7 是 H。

[0200] 在适合用于本发明的这些化合物的一个实施方案中， R^6 和 R^8 各自是独立的选自下

组,其组成为: H、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基。

[0201] 在适合用于本发明的这些化合物的一个特别的实施方案中, R^6 是选自下组,其组成为: H、甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、异丙烯基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、2-甲基丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、可任选地取代的苯基以及可任选地取代的 C_1-C_5 杂芳基。

[0202] 在适合用于本发明的这些化合物的一个特别的实施方案中, R^6 是可任选地取代的苯基或可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基。

[0203] 在适合用于本发明的这些化合物的一个特别的实施方案中, R^8 是选自下组,其组成为: H、甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、异丙烯基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、2-甲基-丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、可任选地取代的苯基以及可任选地取代的 C_1-C_5 杂芳基。

[0204] 在适合用于本发明的这些化合物的一个特别的实施方案中, R^8 是甲基、乙基、苯基、或可任选地取代的 C_1-C_5 杂芳基。

[0205] 在适合用于本发明的这些化合物的一个特别的实施方案中, R^6 、 R^7 、以及 R^8 当与它们所附连的碳原子合在一起时,形成一种选自下组的部分,该组的组成为: 可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基。

[0206] 在适合用于本发明的这些化合物的一个特别的实施方案中, R^6 、 R^7 、以及 R^8 当与它们所附连的碳原子合在一起时,形成一种可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基基团。

[0207] 在本发明的这些化合物以及确切地具有化学式 (I)、(II)、(IIa)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId) 的这些具体的化合物的一个特别的实施方案中, R^6 、 R^7 、以及 R^8 当与它们所附连的碳原子合在一起时形成一种双取代的苯基基团。

[0208] 在一个实施方案中,该双取代的苯基基团是一种 2,4 双取代的 - 苯 -1- 基基团或一种 3,5 双取代的 - 苯 -1- 基基团。多种取代基可以存在于如以上定义的双取代的苯基基团中。具体的适当的取代基的实例包括但不限于: F、Br、Cl、甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、氰基、苯氧基、羟基、甲氧基、乙氧基、亚甲二氧基、吡咯-1-基、以及 3,5-二甲基-吡啶-1-基。在一个特别的实施方案中,该双取代的苯基基团是一种 3,5-二氯苯-1-基基团。

[0209] 在适合用于本发明的这些化合物的一个特别的实施方案中, R^1 是选自下组,其组成为: 可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基。

[0210] 在适合用于本发明的这些化合物的一个特别的实施方案中, R^1 是可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基。该 C_6-C_{18} 芳基可以是一种单环的、二环的、或多环的部分。在某些实施方案中,该 C_6-C_{18} 芳基是一种单环的部分。在某些实施方案中,该 C_6-C_{18} 芳基是一种二环的部分。

[0211] 在一个具体实施方案中, R^1 是选自下组的一种可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基,该组的组成为: 可任选地取代的苯基、联苯基、以及可任选地取代的萘基。这些部分可以是未取代

的或可以用一种或多种可任选的取代基取代的。种类繁多的可任选的取代基可以如以上所限定进行使用。具体的适当的可任选的取代基的实例包括但不限于：F、Br、Cl、甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、氰基、苯氧基、羟基、甲氧基、乙氧基、亚甲二氧基、吡咯-1-基、以及3,5-二甲基-吡唑-1-基。

[0212] 这些取代基可以位于可供用于取代的芳基环周围的任何可替换的位置，这对于熟练的读者而言将是清楚的。适当的可任选地取代的苯基化合物的实例包括但不限于：2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、4-溴-苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、4-羟基-苯基、4-苯基-苯基、4-甲基-苯基、2,4-二氯-苯基、3,4-二氯-苯基、2,5-二氯-苯基、2,6-二氟-苯基、2-氯-6-氟-苯基、3-氟-4-氯-苯基、3-甲基-4-氯-苯基、3-氯-4-氟-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、2-羟基-苯基、3-羟基-苯基、4-羟基-苯基、4-乙氧基-苯基、3-苯氧基-苯基、4-苯氧基-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、4-异丙基-苯基、4-氰基-苯基、3,4-二甲基-苯基、2,4-二甲基-苯基、4-叔-丁基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、以及3,4-亚甲二氧基-苯基。

[0213] 当 R^1 是可任选地取代的联苯基时， R^1 附连于该分子的剩余部分的点可以是在相对于第二个苯基环的附着点的2-、3-、或4-位置。这样，该联苯基可以是一种可任选地取代的联苯-2-基、或一种可任选地取代的联苯-3-基、或一种可任选地取代的联苯-4-基。总体上，这种可任选地取代的联苯基是一种可任选地取代的联苯-4-基。这种可任选地取代的联苯基可以在任何适当的位置中被取代。

[0214] 当 R^1 是可任选地取代的萘基时， R^1 附连于该分子的剩余部分的点可以是在1-、或2-位置。这样，该萘基可以是一种可任选地取代的萘-1-基、或一种可任选地取代的萘-2-基。总体上，这种可任选地取代的萘基是一种可任选地取代的萘-2-基。这种可任选地取代的萘基可以在任何适当的位置中被取代。适当的可任选地取代的萘-2-基的实例包括但不限于：6-氟-萘-2-基、6-溴-萘-2-基、6-氯-萘-2-基、1-甲氧基-萘-2-基、3-甲氧基-萘-2-基、6-甲氧基-萘-2-基、1-羟基-萘-2-基、以及6-氨基-萘-2-基。

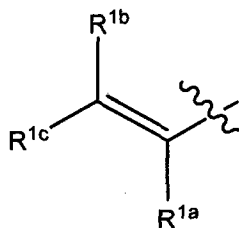
[0215] 在适合用于本发明的这些化合物的一个特别的实施方案中， R^1 是可任选地取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基。该 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基可以是一种单环的、二环的、或多环的部分。在某些实施方案中，该 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基是一种单环的部分。在某些实施方案中，该 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基是一种二环的部分。适当的杂芳基部分的实例包括但不限于：吡啶-2-基、吡啶-3-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、异喹啉-3-基、喹喔啉-2-基、苯并[b]呋喃-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-5-基、噻唑-4-基、苯并咪唑-5-基、苯并三唑-5-基、呋喃-2-基、苯并[d]噻唑-6-基、吡唑-1-基、吡唑-4-基、以及噻吩-2-基。这些还可以如以上讨论的被可任选地取代。

[0216] 在适合用于本发明的这些化合物的一个特别的实施方案中， R^1 是一种可任选地取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基。该可任选地取代的链烯基可以包含一个或多个双键，这些双键的每一个是独立地处于该E或Z构型。在本发明的一个实施方案中，这种链烯基包含一个单一的、

处于 E 构型的双键。

[0217] 在这种实施方案的一个特定形式中, R^1 是具有以下化学式的一种可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基:

[0218]

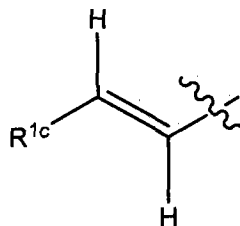


[0219] R^{1a} 是选自下组, 其组成为: 氢、卤素、以及可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基;

[0220] R^{1b} 和 R^{1c} 各自是独立地选自下组, 其组成为: 氢、卤素、可任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 链烯基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 炔基、可任选地取代的 C_1-C_{12} 杂烷基、可任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、可任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、以及可任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基;

[0221] 在这种实施方案中的一个形式中 R^{1a} 是 H。在这种实施方案中的一个形式中 R^{1b} 是 H。这提供了多种化合物, 其中 R^1 是具有以下化学式:

[0222]



[0223] 在本发明的这些化合物的一个实施方案中, R^{1c} 是可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基。这种 C_6-C_{18} 芳基可以是单环的、二环的、或多环的部分。在某些实施方案中, 这种 C_6-C_{18} 芳基是一种单环的部分。在某些实施方案中, 这种 C_6-C_{18} 芳基是一种二环的部分。

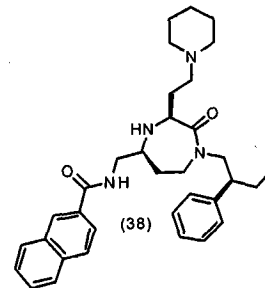
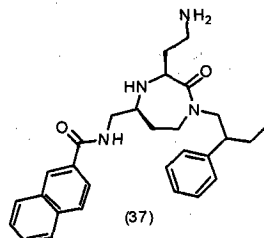
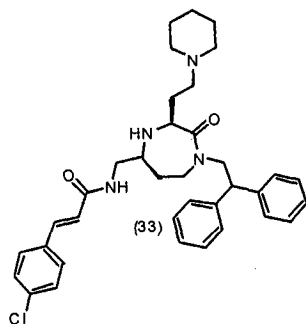
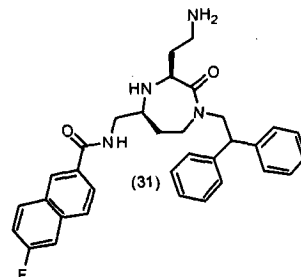
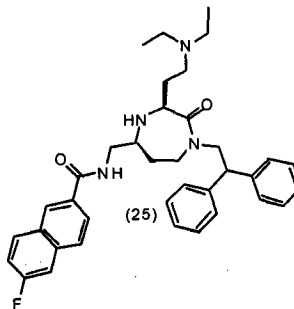
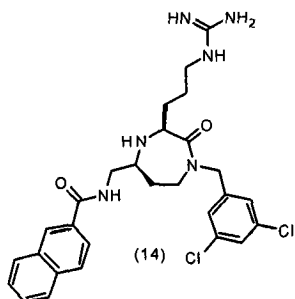
[0224] 在一个特别的实施方案中, R^{1c} 是选自下组的一种可任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基, 该组的组成为: 可任选地取代的苯基以及可任选地取代的萘基。这些部分可以是未取代的或可以是由一种或多种可任选的取代基取代的。种类繁多的可任选的取代基可以如以上所限定进行使用。具体的适当的可任选的取代基的实例包括但不限于: F、Br、Cl、甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、异丙基、丙基、2-乙基-丙基、3,3-二甲基-丙基、丁基、异丁基、3,3-二甲基-丁基、2-乙基-丁基、戊基、2-甲基-戊基、戊-4-烯基、己基、庚基、辛基、苯基、 NH_2 、氰基、苯氧基、羟基、甲氧基、乙氧基、亚甲二氧基、吡咯-1-基、以及 3,5-二甲基-吡唑-1-基。

[0225] 这些取代基可以位于在该芳基环周围可供取代使用的任何可替换的位置, 如对一位熟练的读者将是清楚的。适当的可任选地取代的苯基化合物的实例包括但不限于: 2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、4-溴-苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、4-羟基-苯基、4-苯基-苯基、4-甲基-苯基、2,4-二氯-苯基、3,4-二氯-苯基、2,5-二氯-苯基、2,6-二氟-苯基、2-氯-6-氟-苯基、3-氟-4-氯-苯

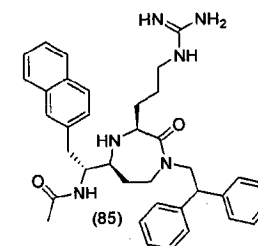
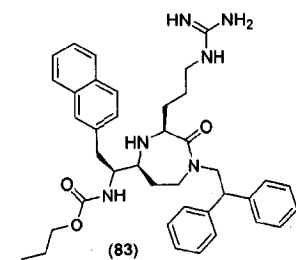
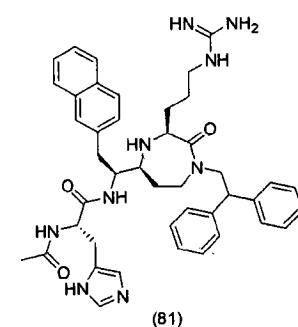
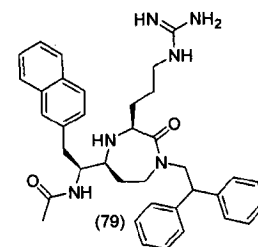
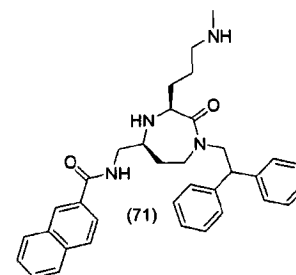
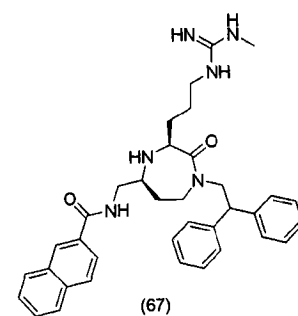
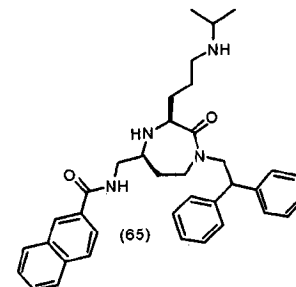
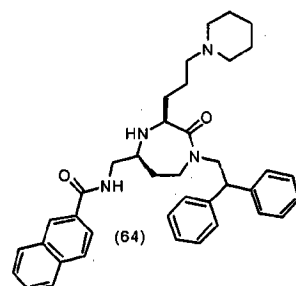
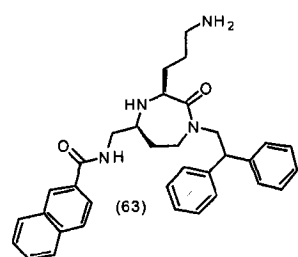
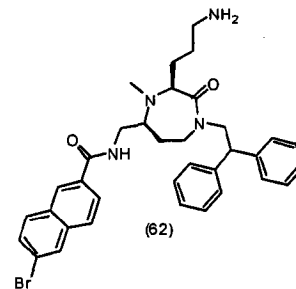
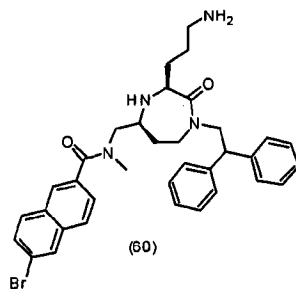
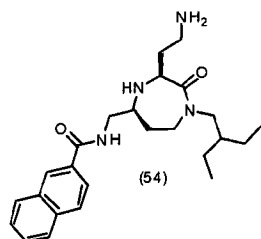
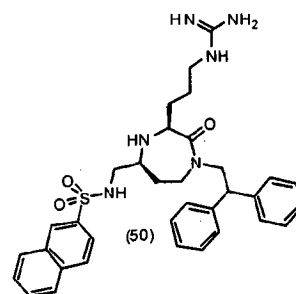
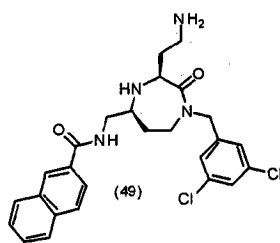
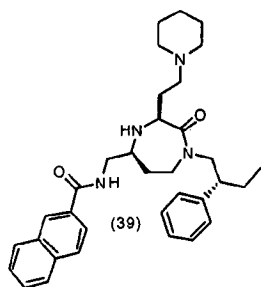
基、3-甲基-4-氯-苯基、3-氯-4-氟-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、2-羟-苯基、3-羟-苯基、4-羟基-苯基、4-乙氧基-苯基、3-苯氧基-苯基、4-苯氧基-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、4-异丙基-苯基、4-氰基-苯基、3,4-二甲基-苯基、2,4-二甲基-苯基、4-叔-丁基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、以及3,4-亚甲二氧基苯基。

[0226] 适合用于本发明的这些方法和用途的具体的化合物包括下列：

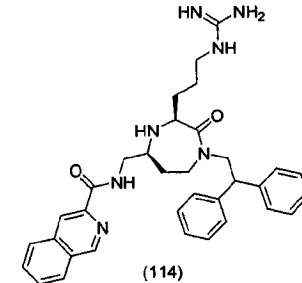
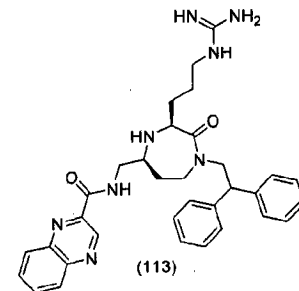
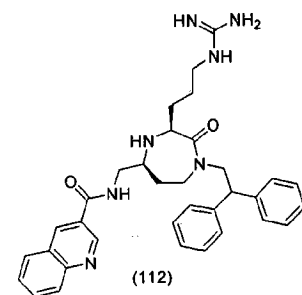
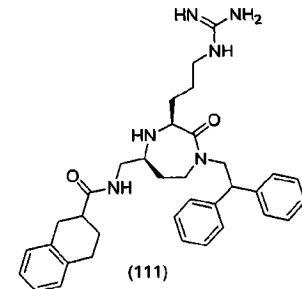
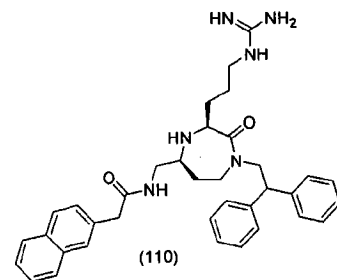
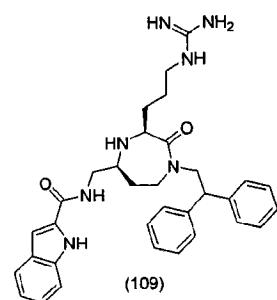
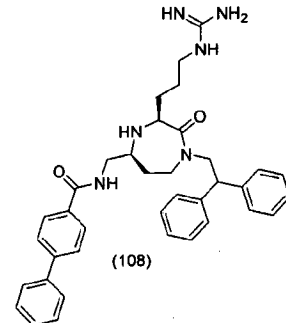
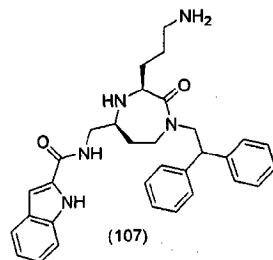
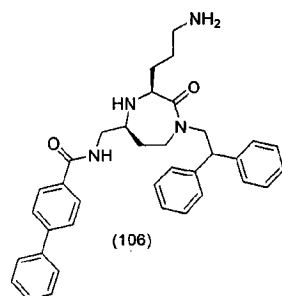
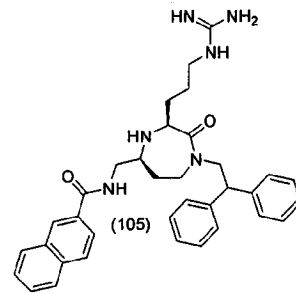
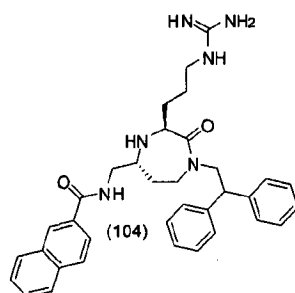
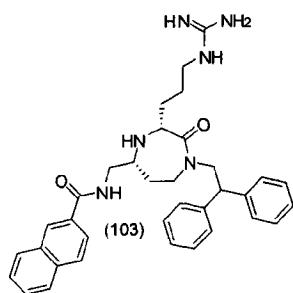
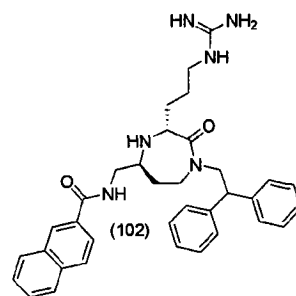
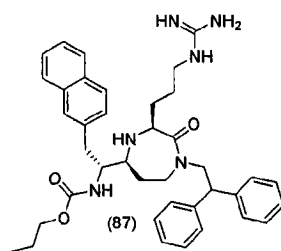
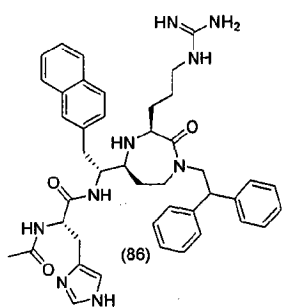
[0227]



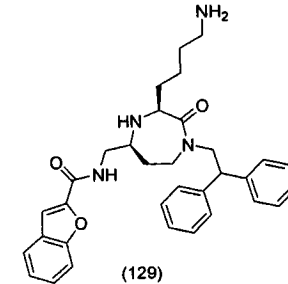
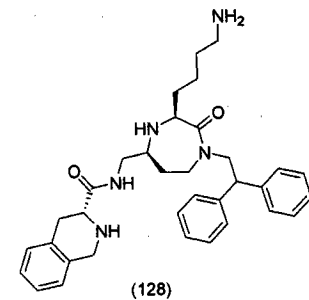
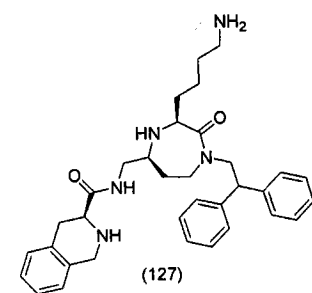
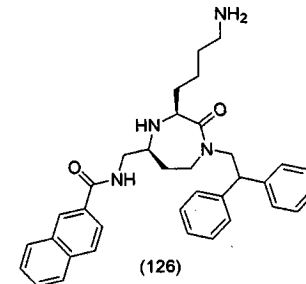
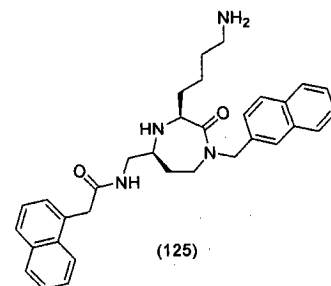
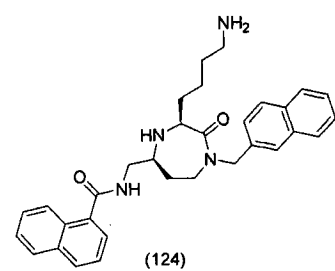
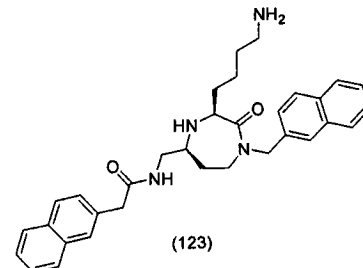
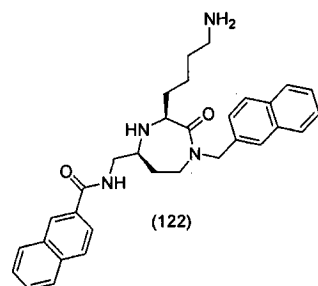
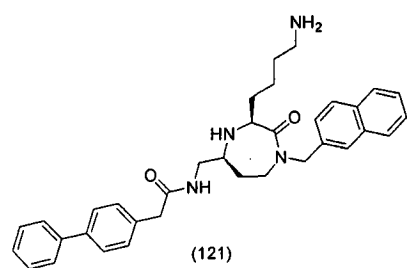
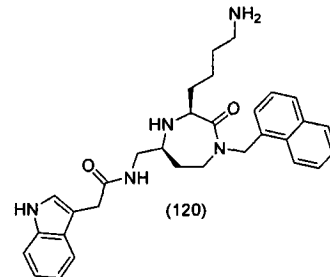
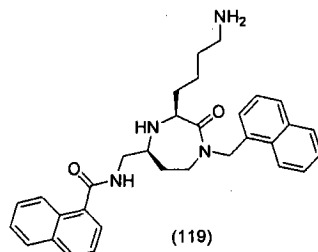
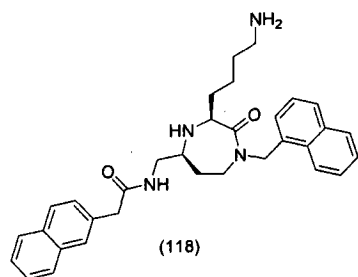
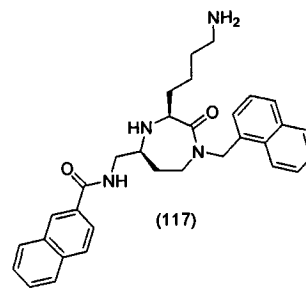
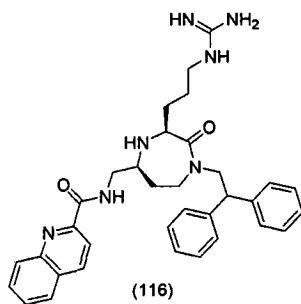
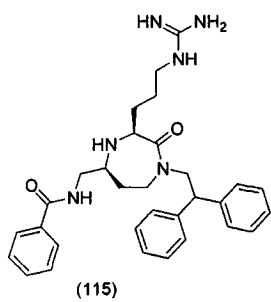
[0228]



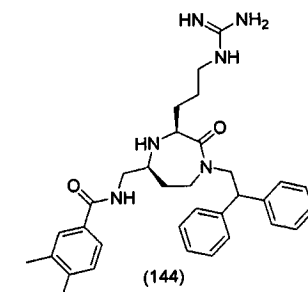
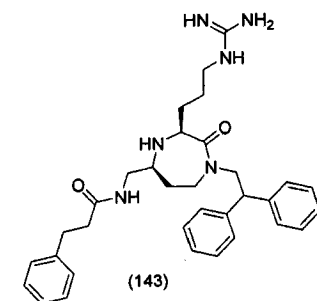
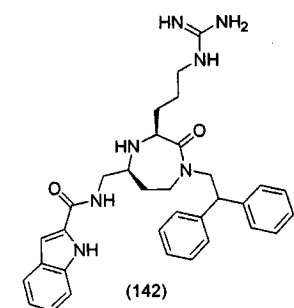
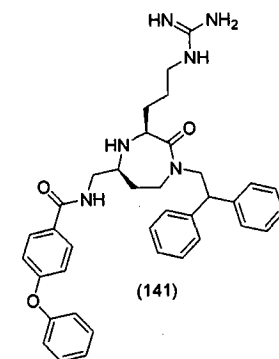
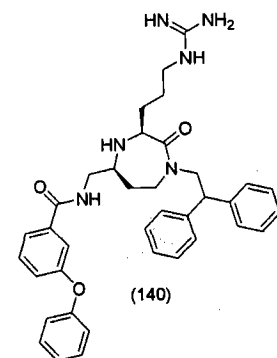
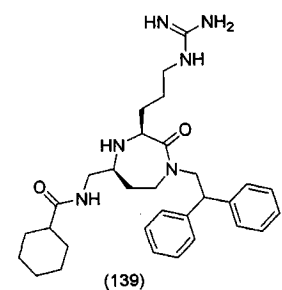
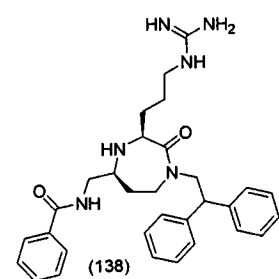
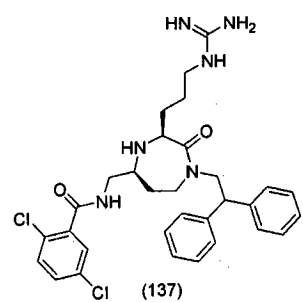
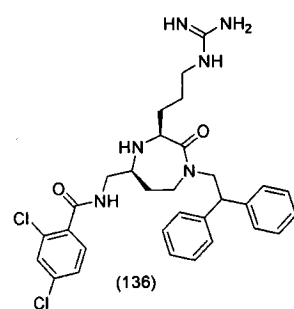
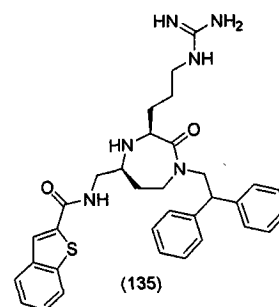
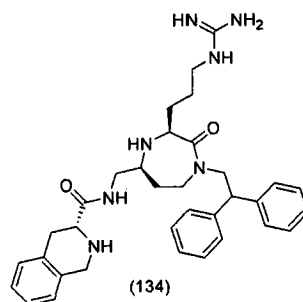
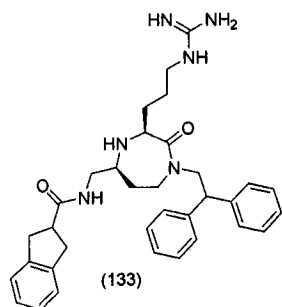
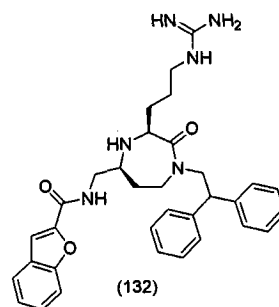
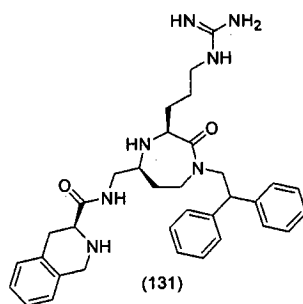
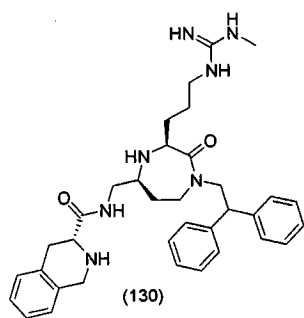
[0229]



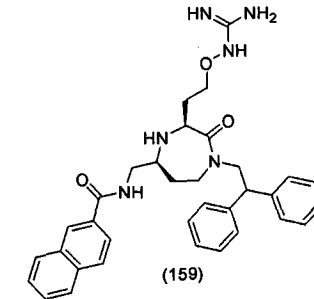
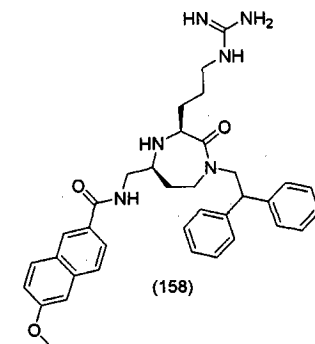
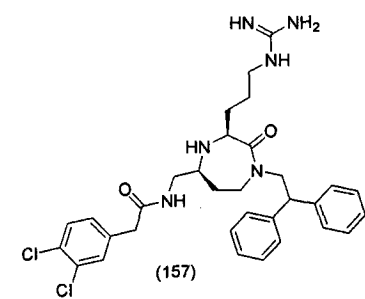
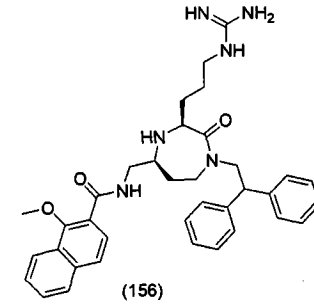
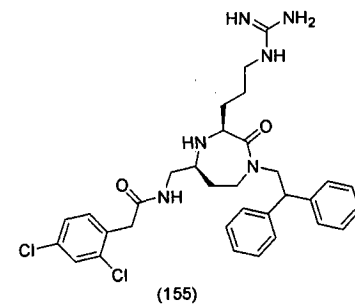
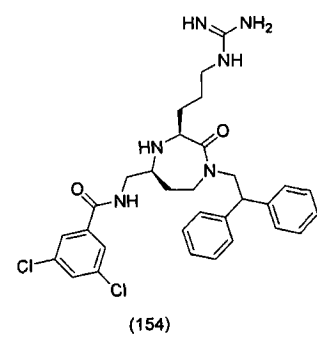
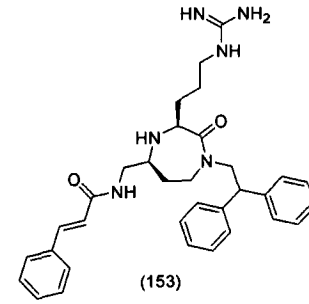
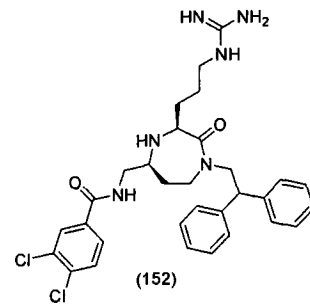
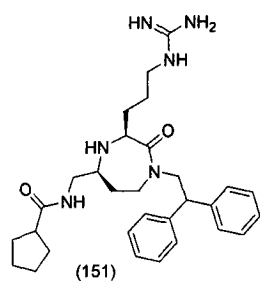
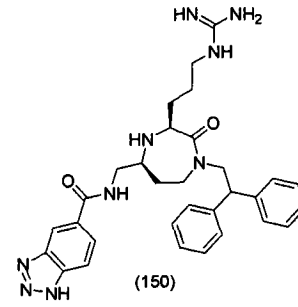
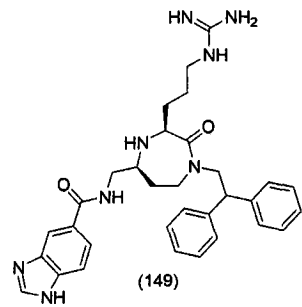
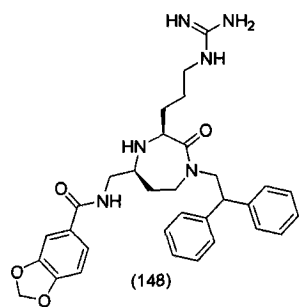
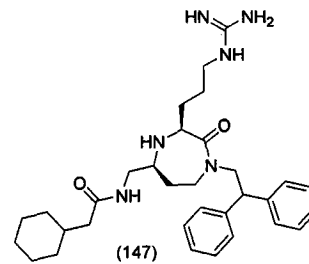
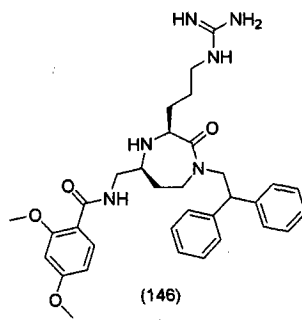
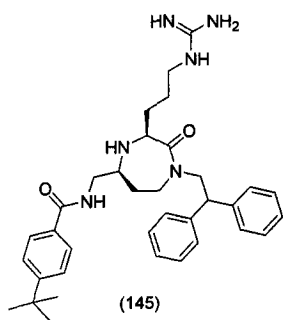
[0230]



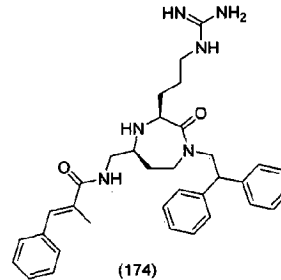
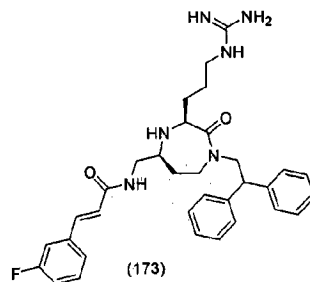
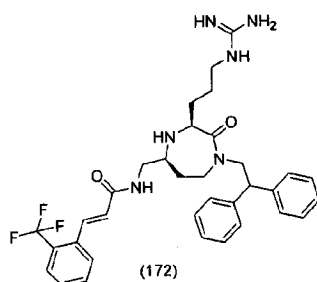
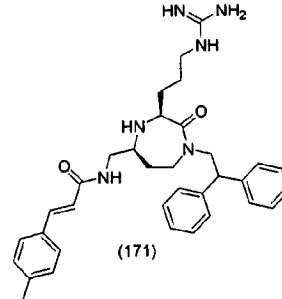
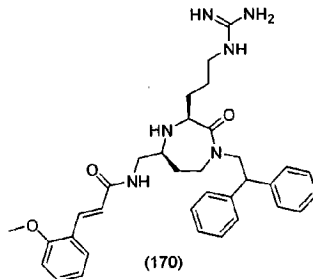
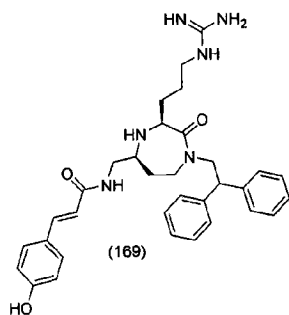
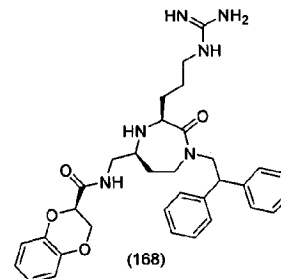
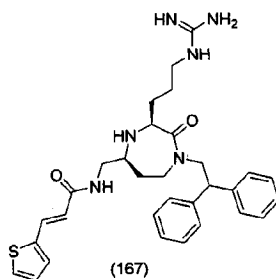
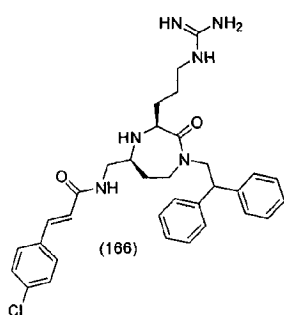
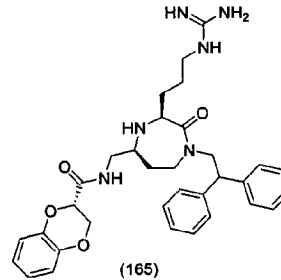
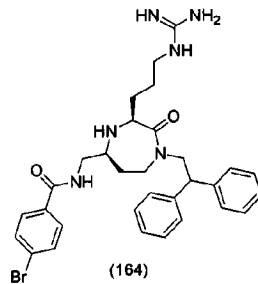
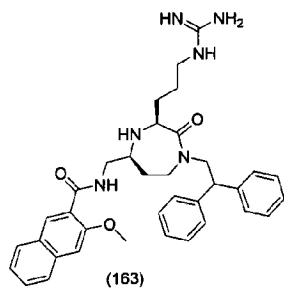
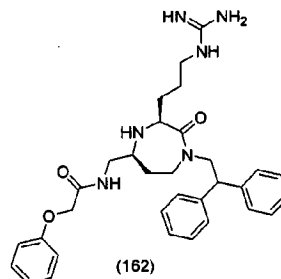
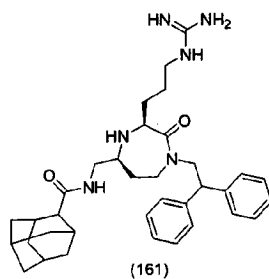
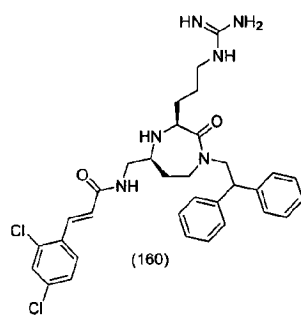
[0231]



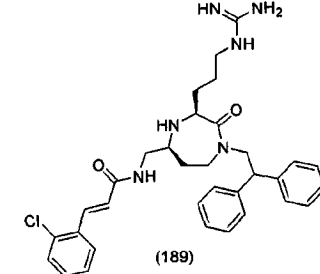
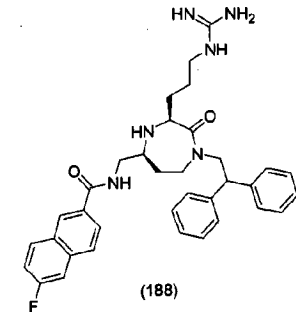
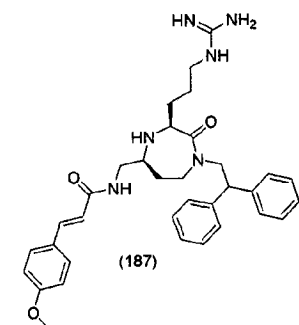
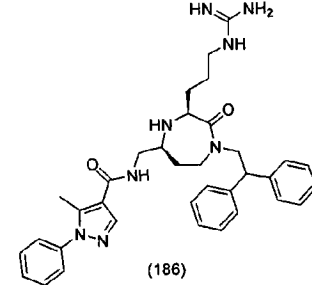
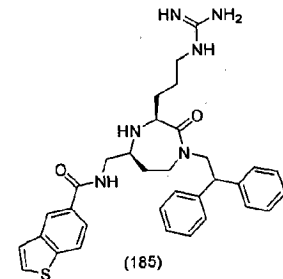
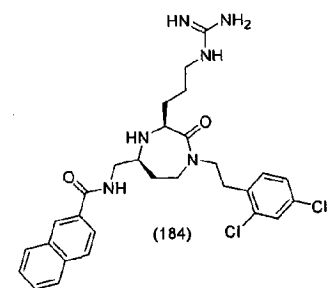
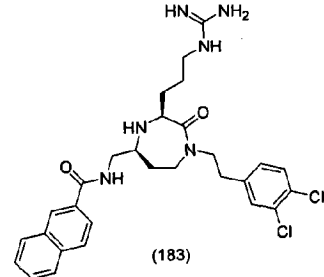
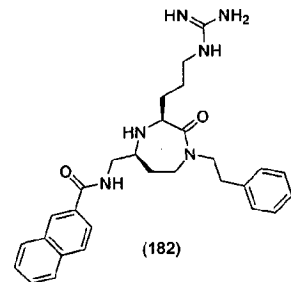
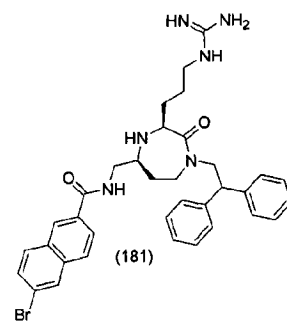
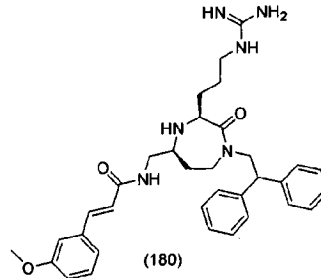
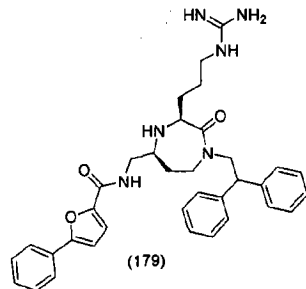
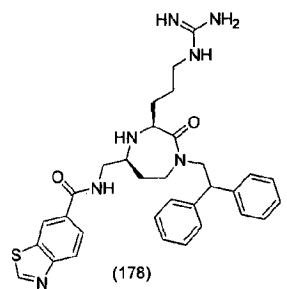
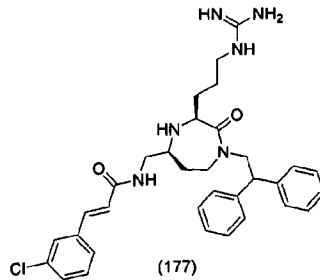
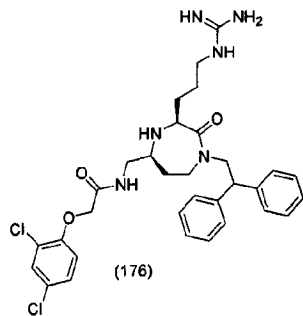
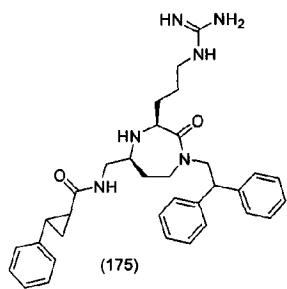
[0232]



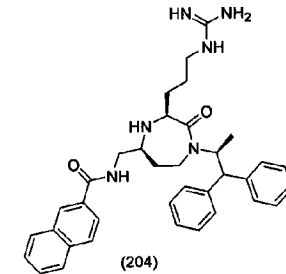
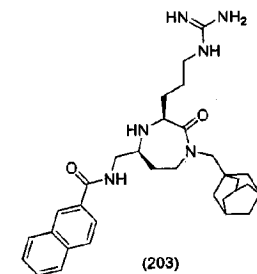
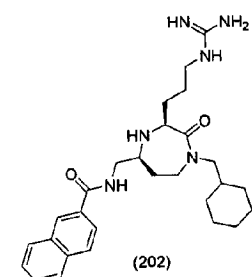
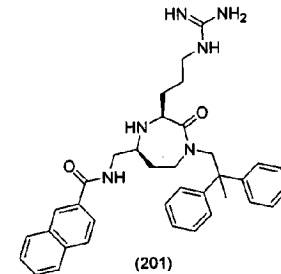
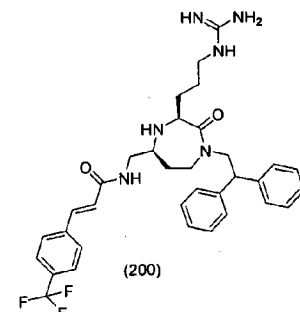
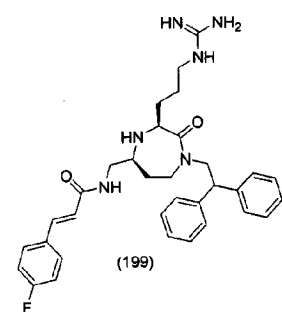
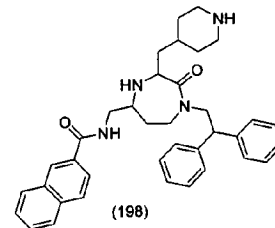
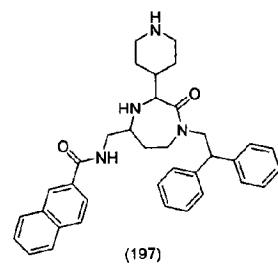
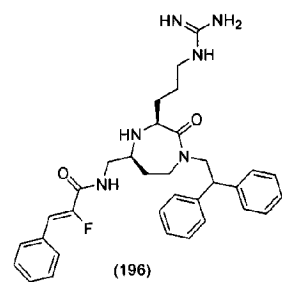
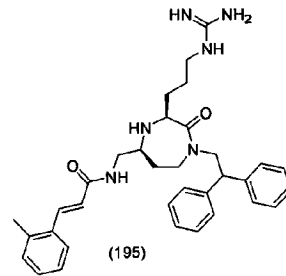
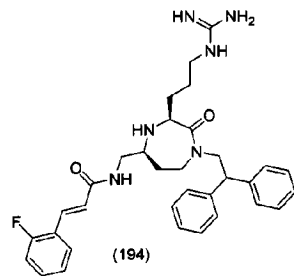
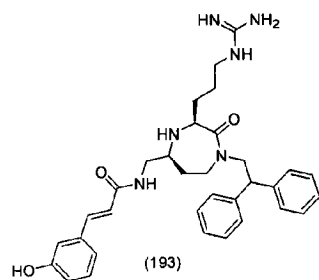
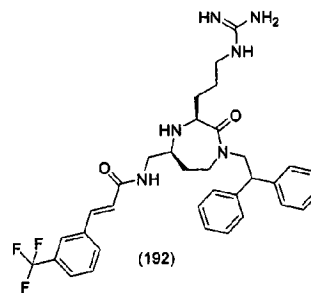
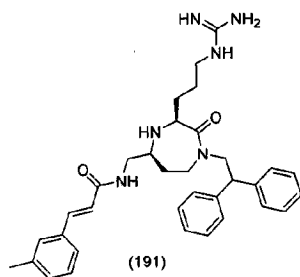
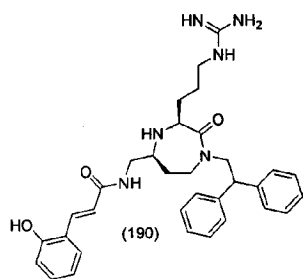
[0233]



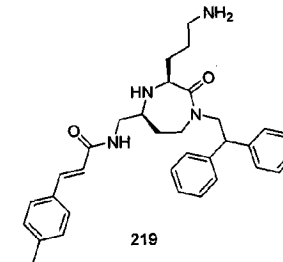
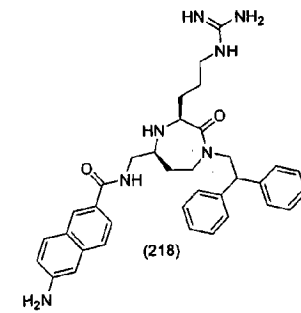
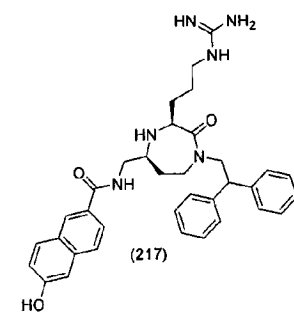
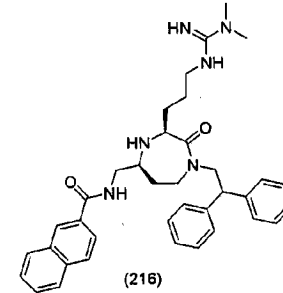
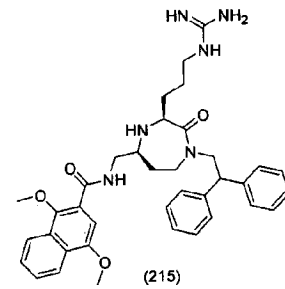
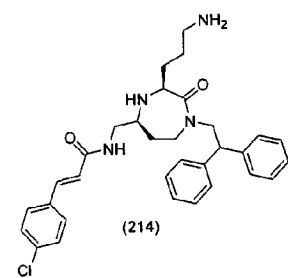
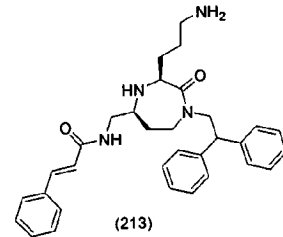
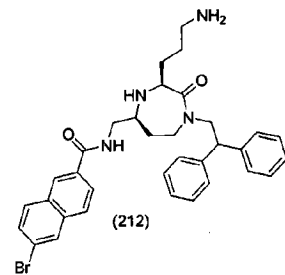
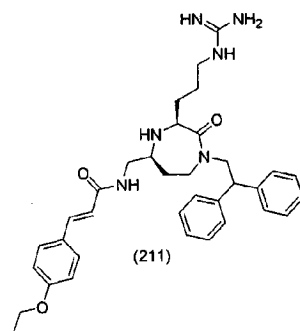
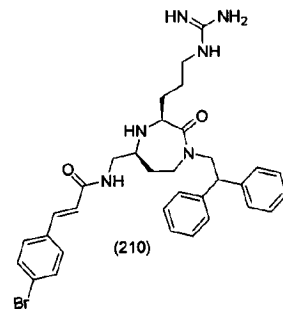
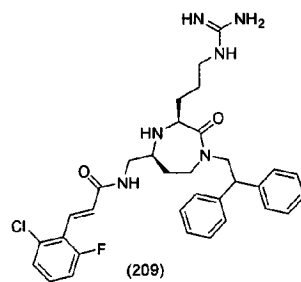
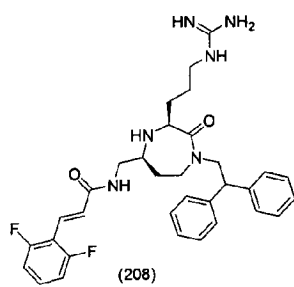
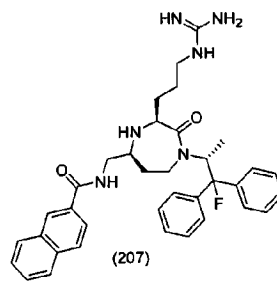
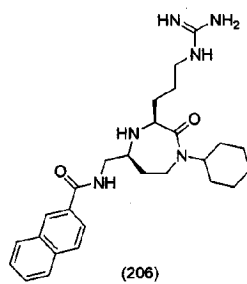
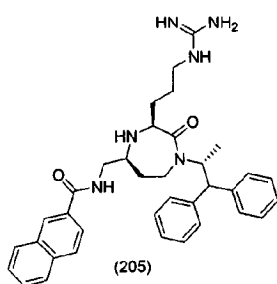
[0234]



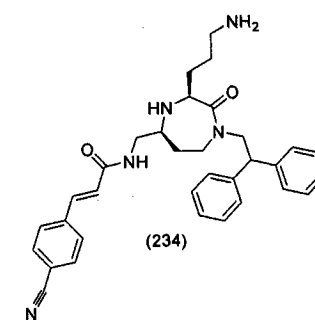
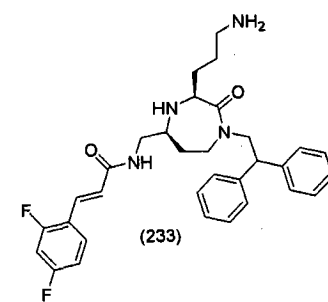
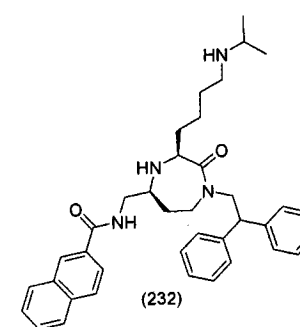
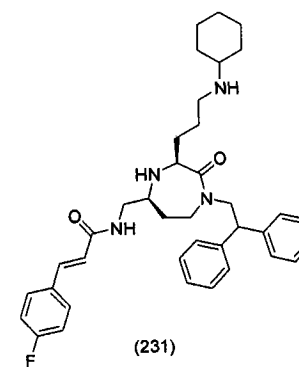
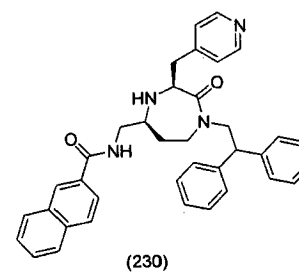
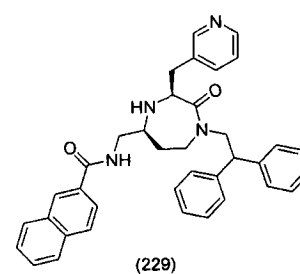
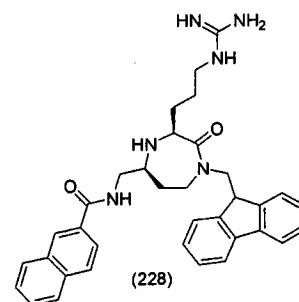
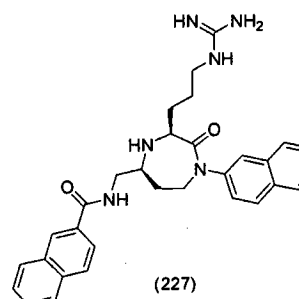
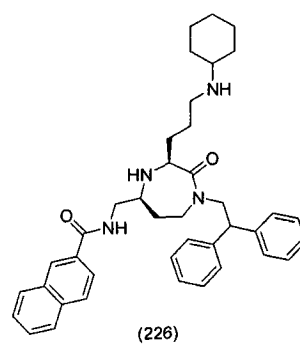
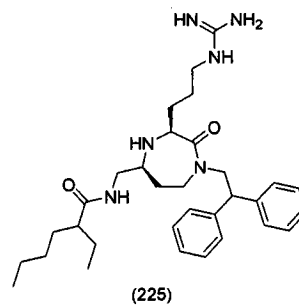
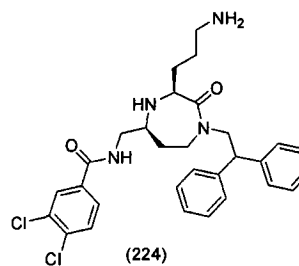
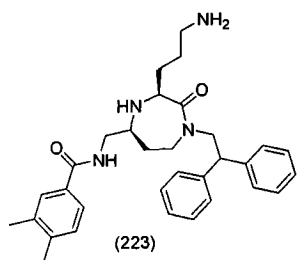
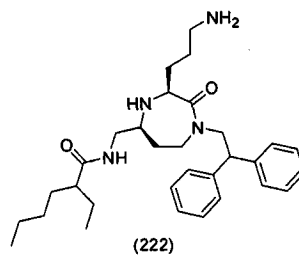
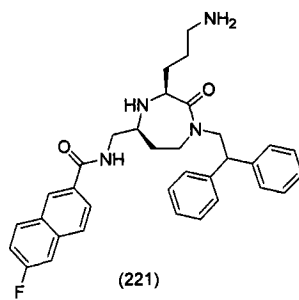
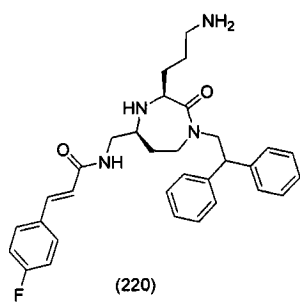
[0235]



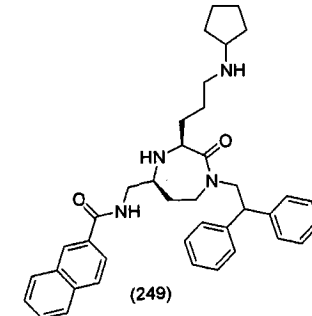
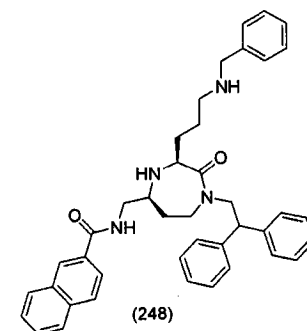
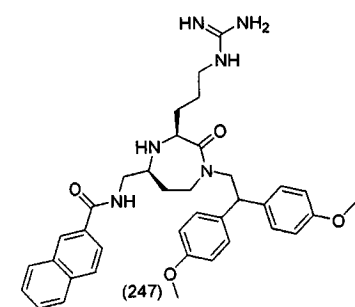
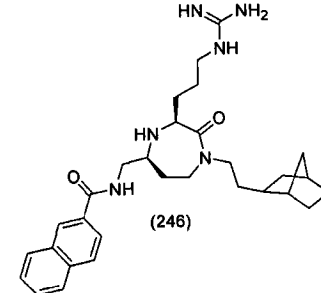
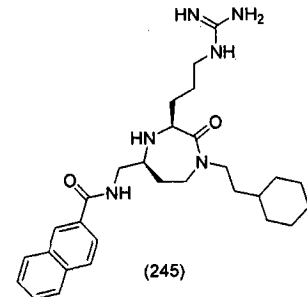
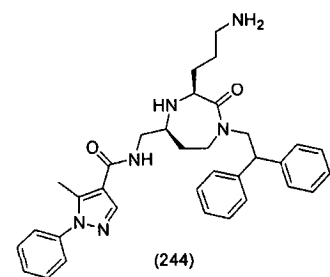
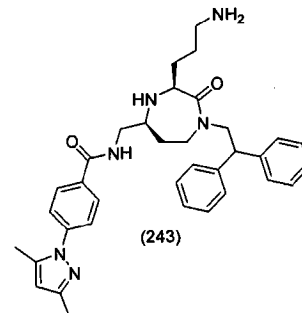
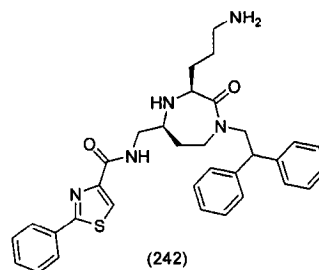
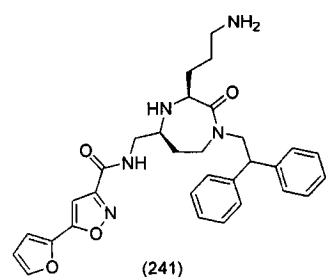
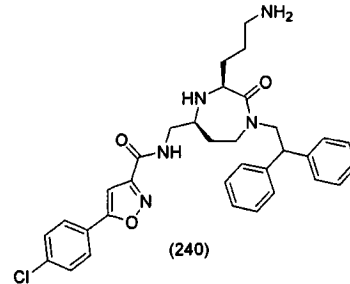
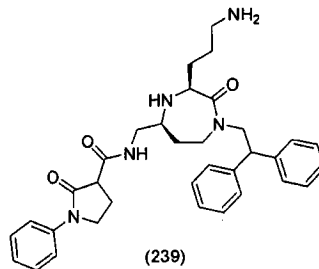
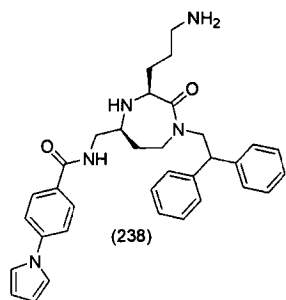
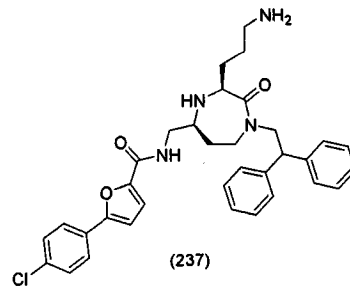
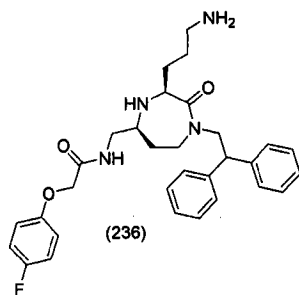
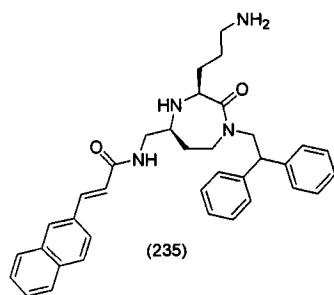
[0236]



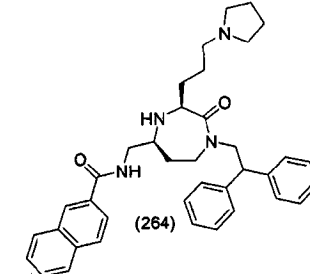
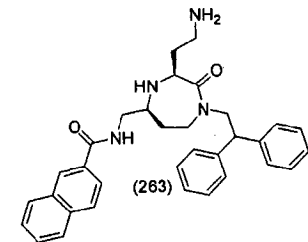
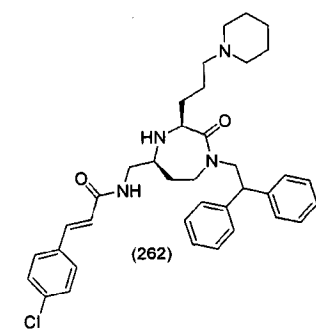
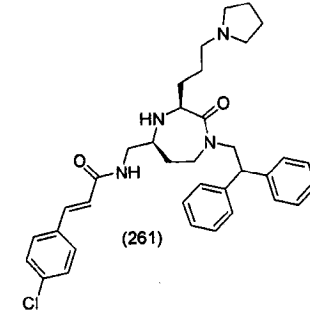
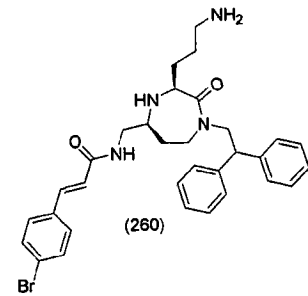
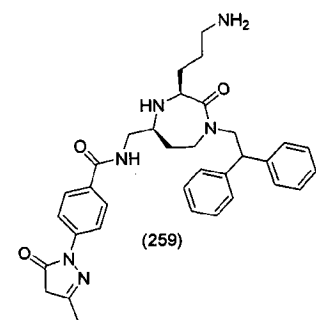
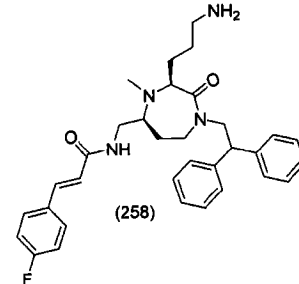
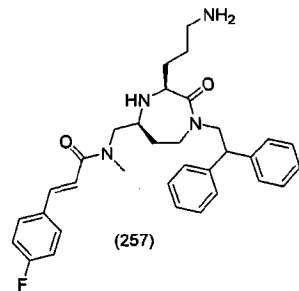
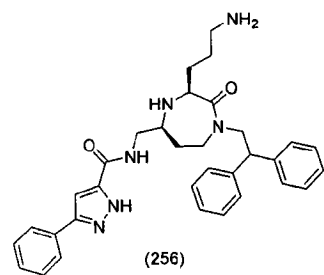
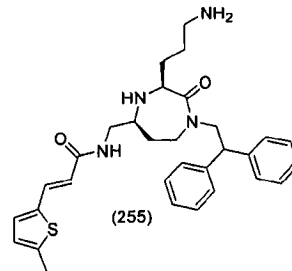
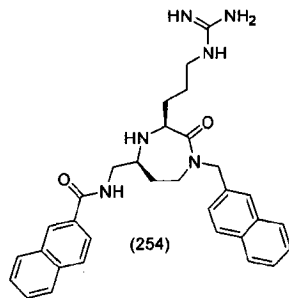
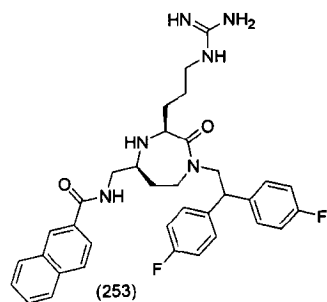
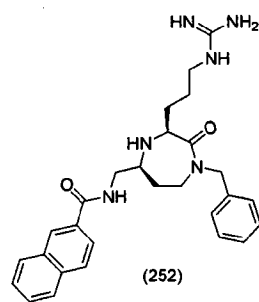
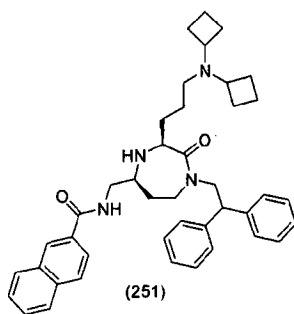
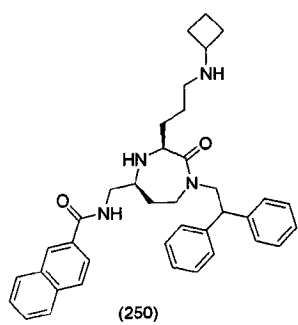
[0237]



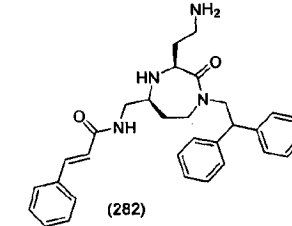
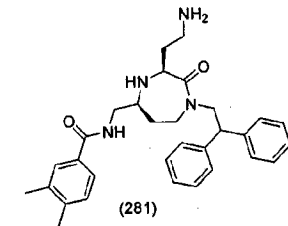
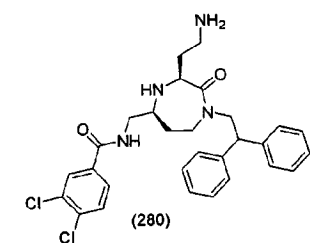
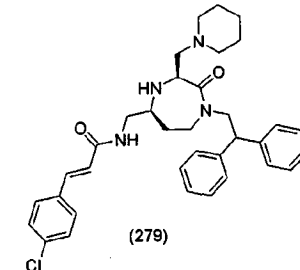
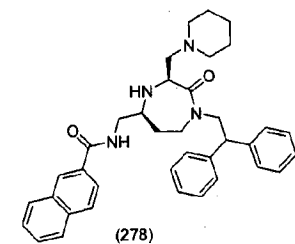
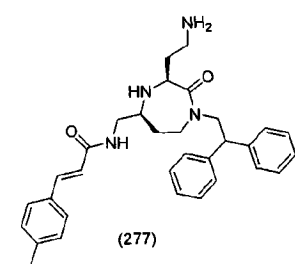
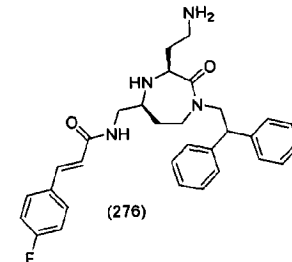
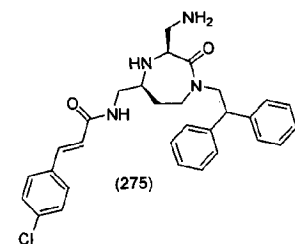
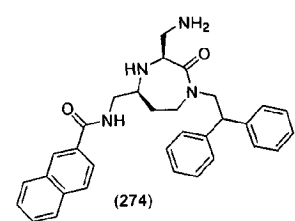
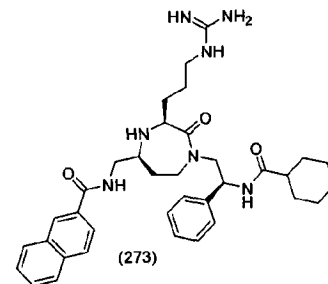
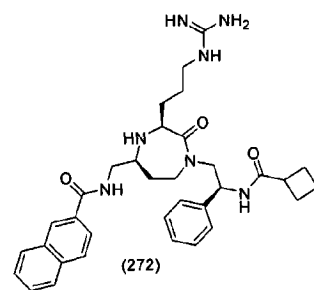
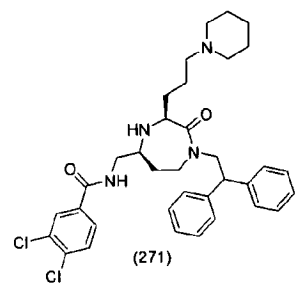
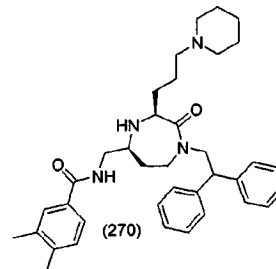
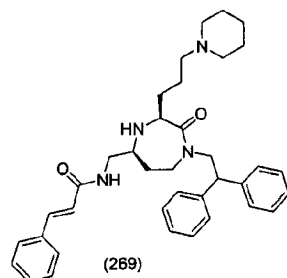
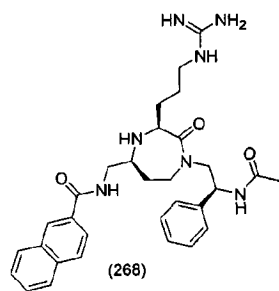
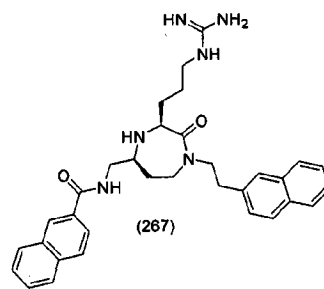
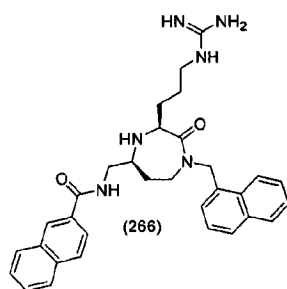
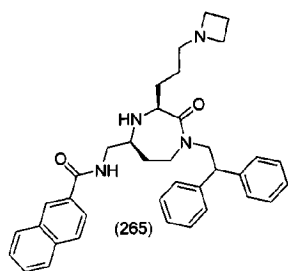
[0238]



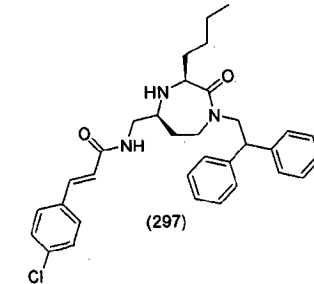
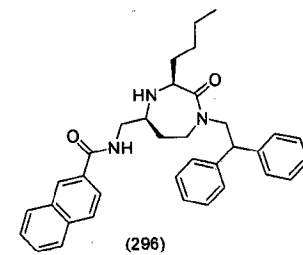
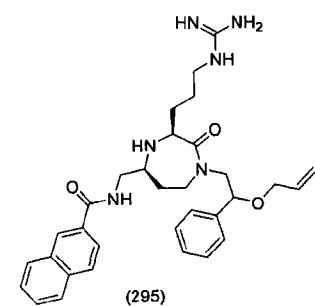
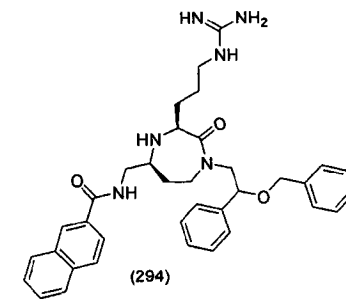
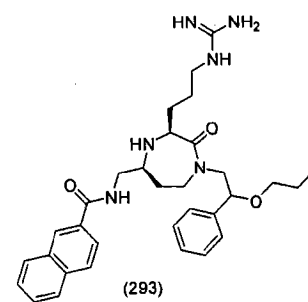
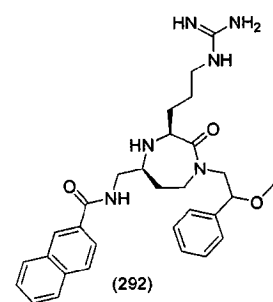
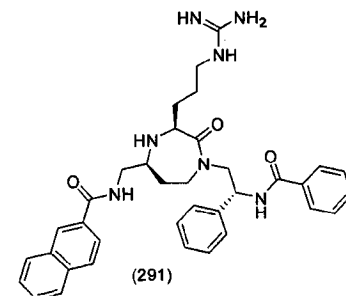
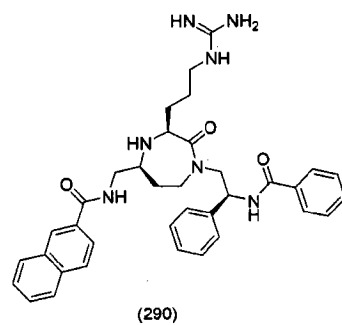
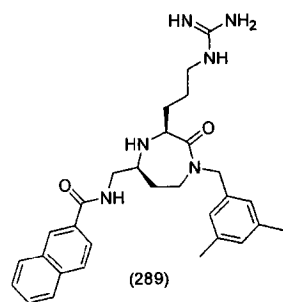
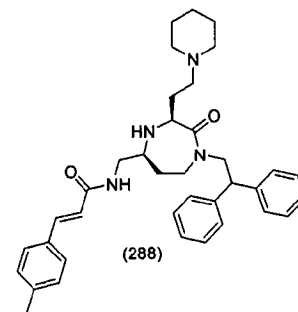
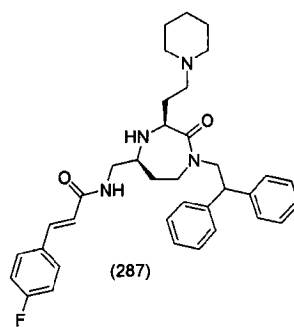
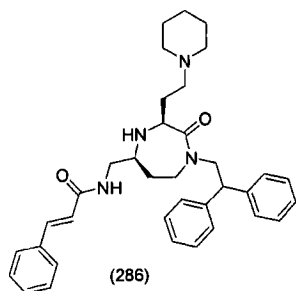
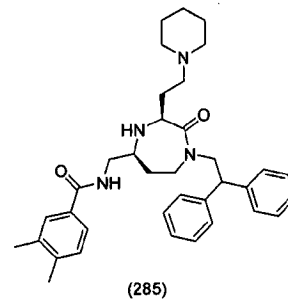
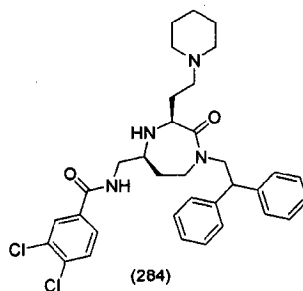
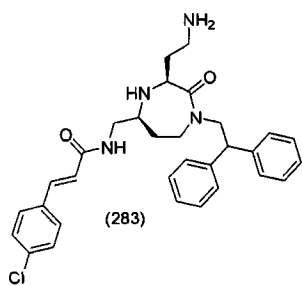
[0239]



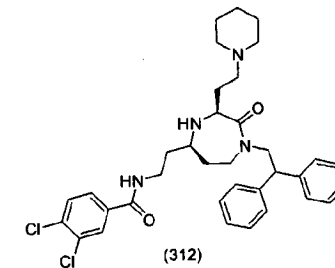
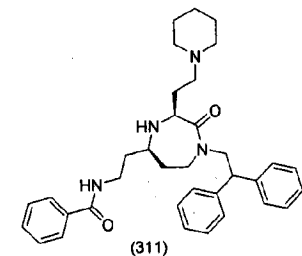
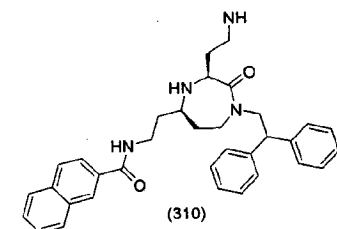
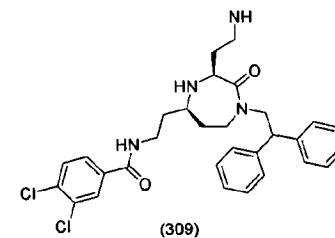
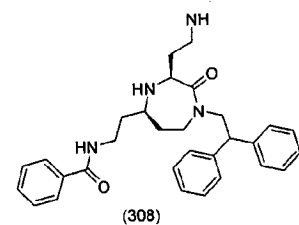
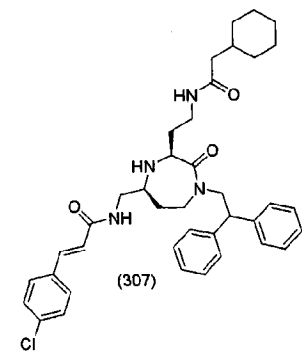
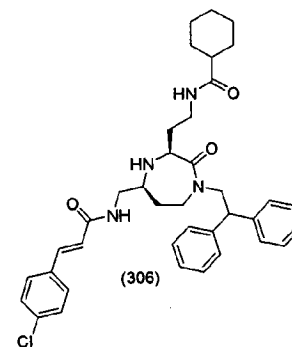
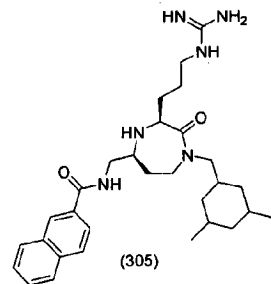
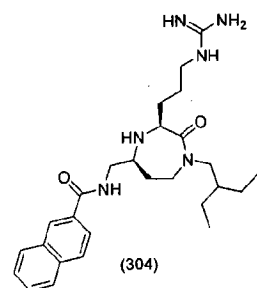
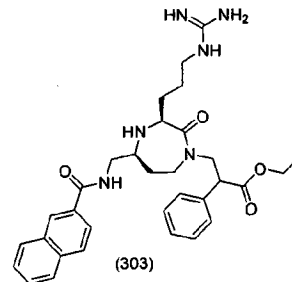
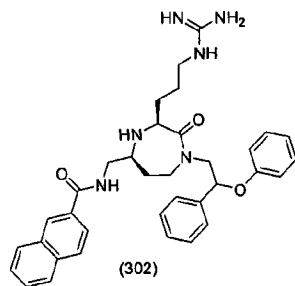
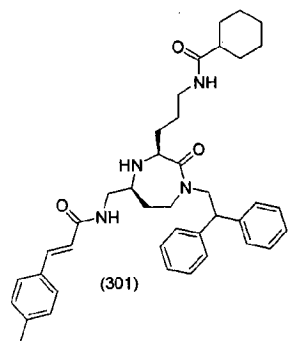
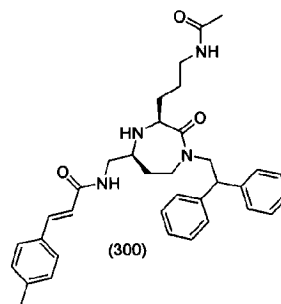
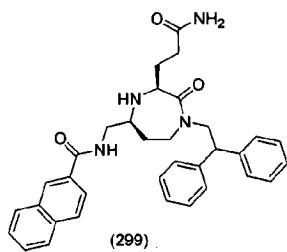
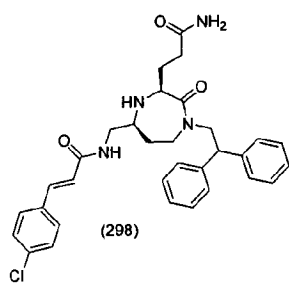
[0240]



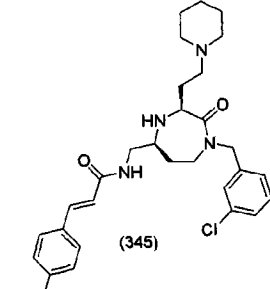
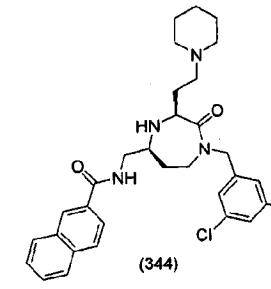
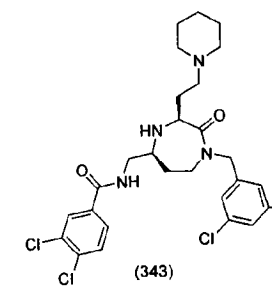
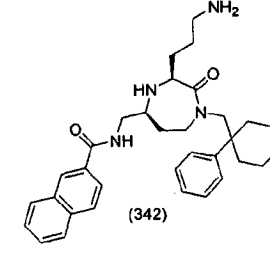
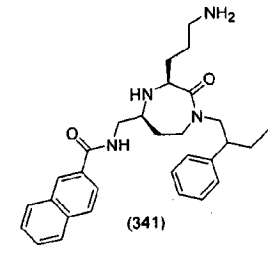
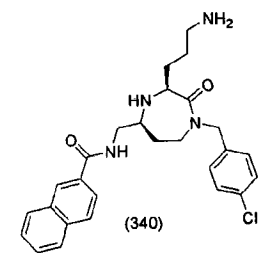
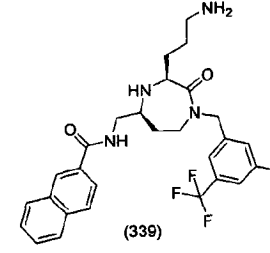
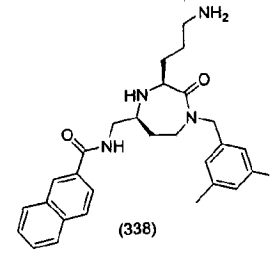
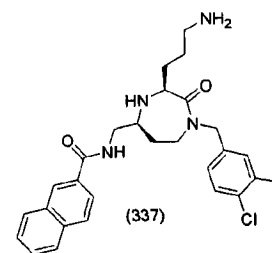
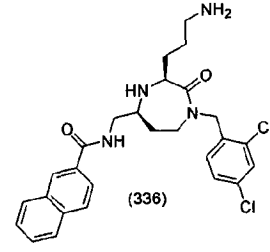
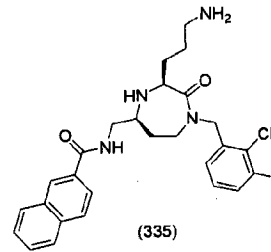
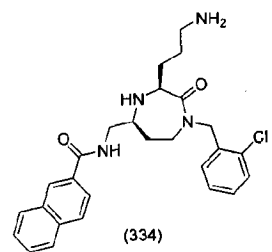
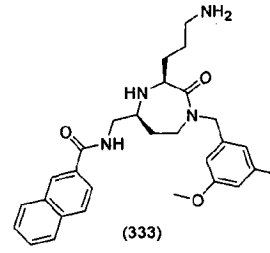
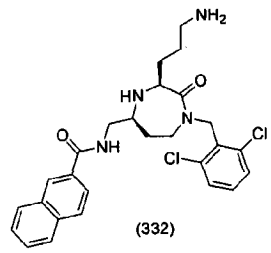
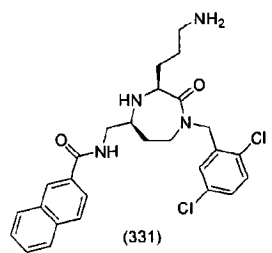
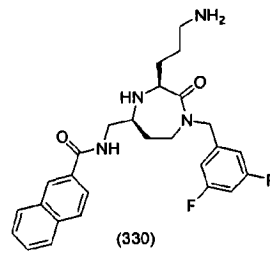
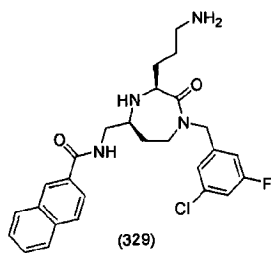
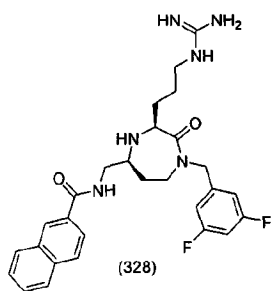
[0241]



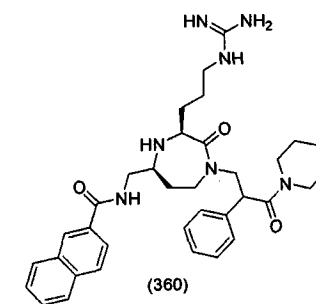
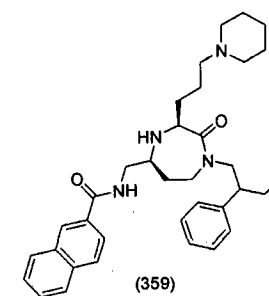
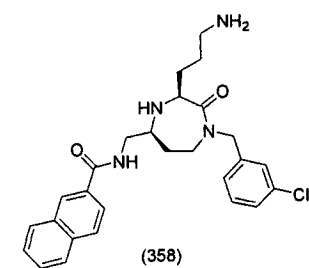
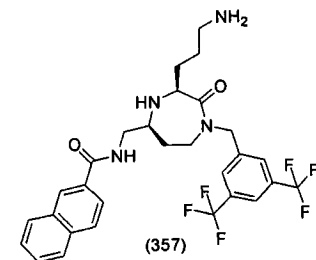
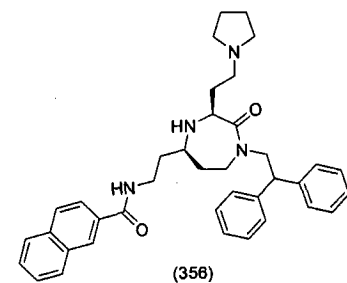
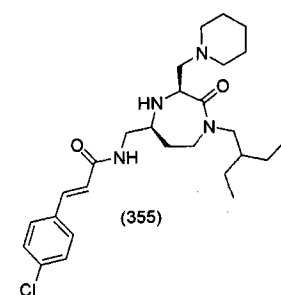
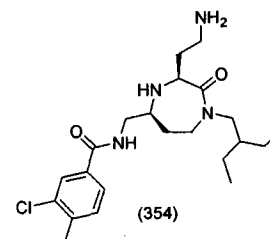
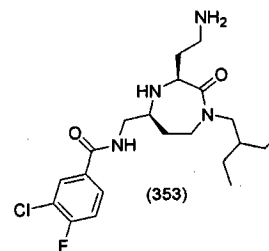
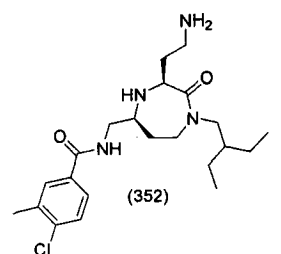
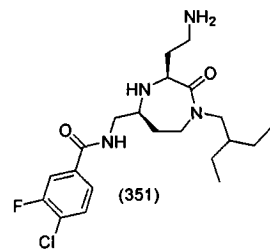
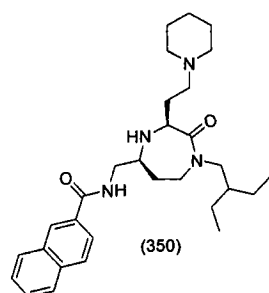
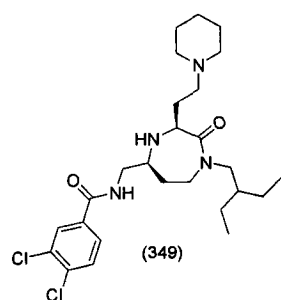
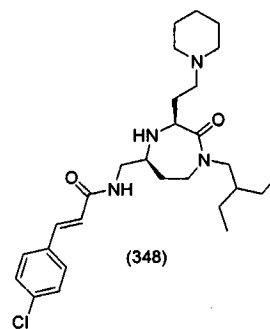
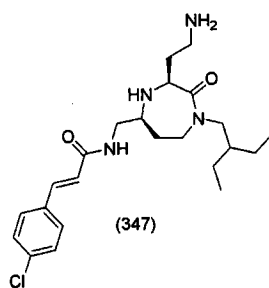
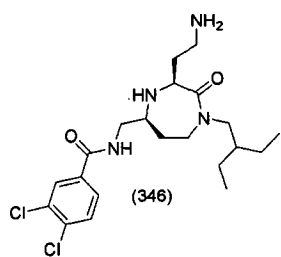
[0242]



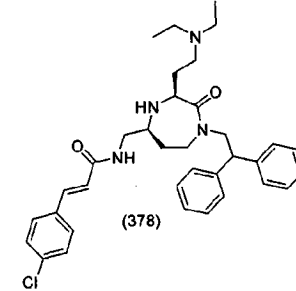
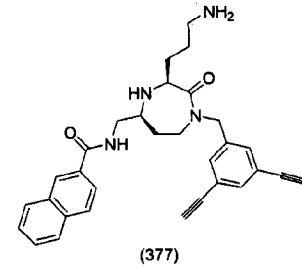
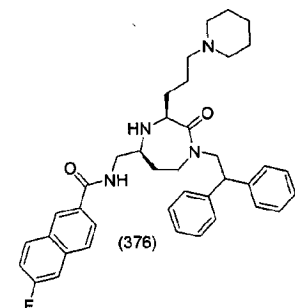
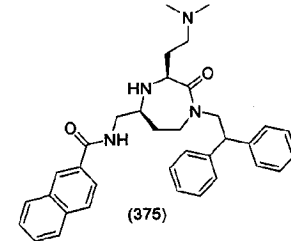
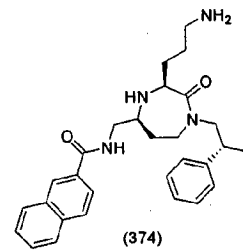
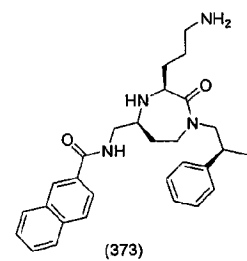
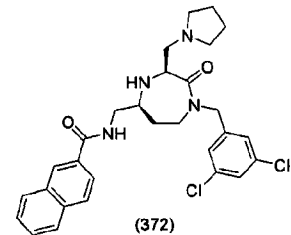
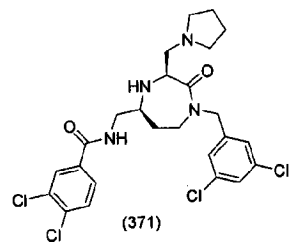
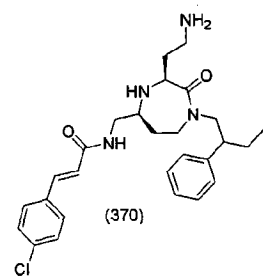
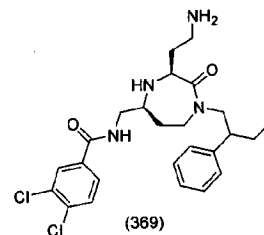
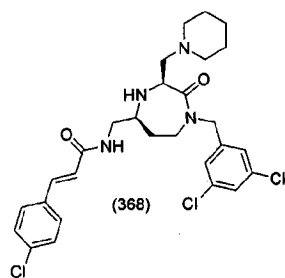
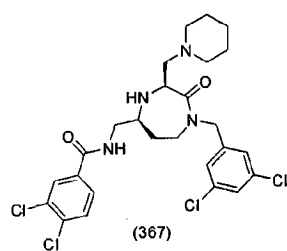
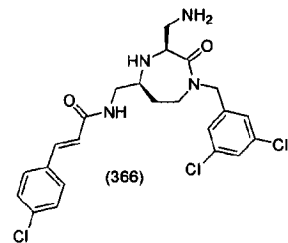
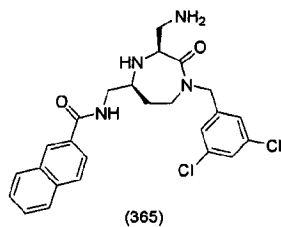
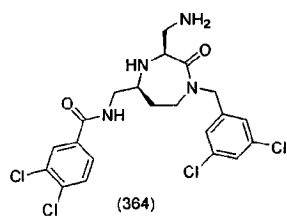
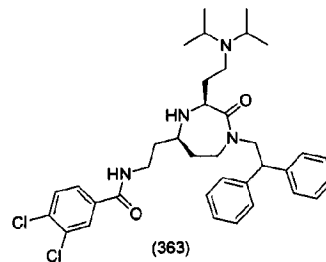
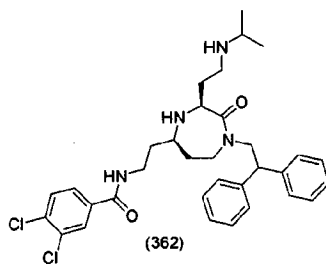
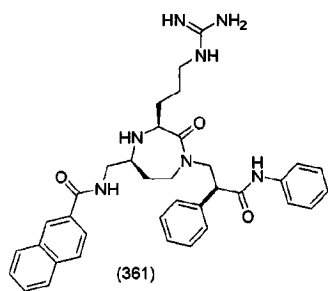
[0243]



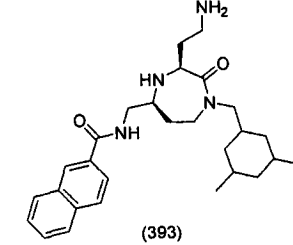
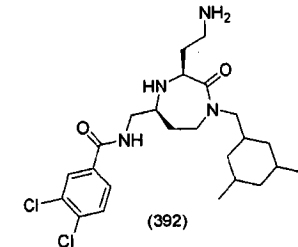
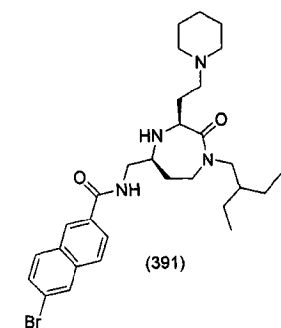
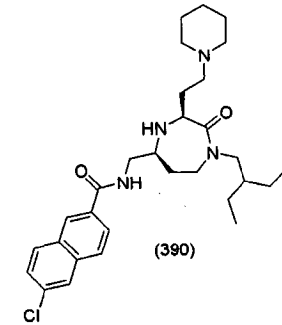
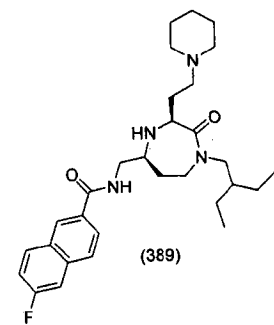
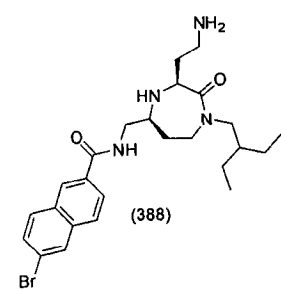
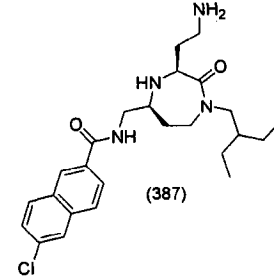
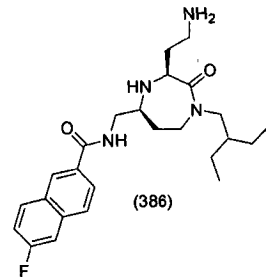
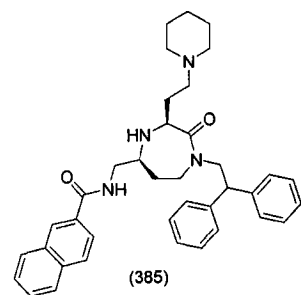
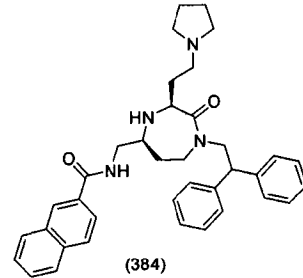
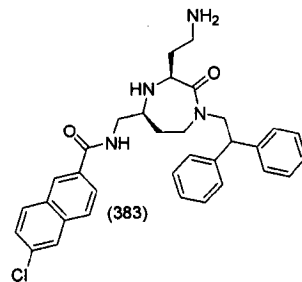
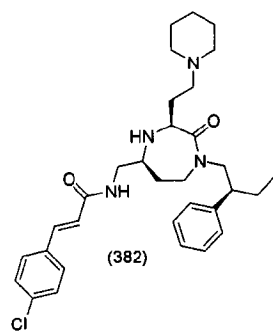
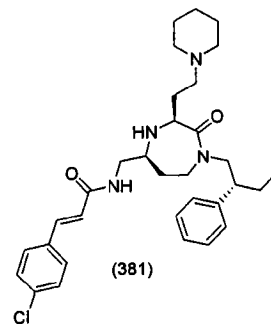
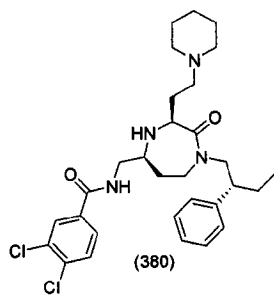
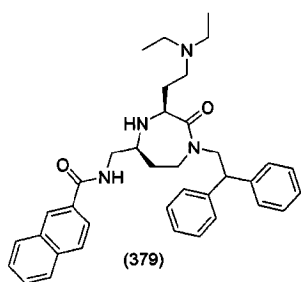
[0245]



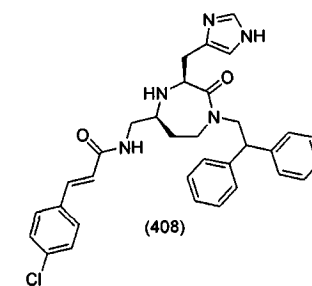
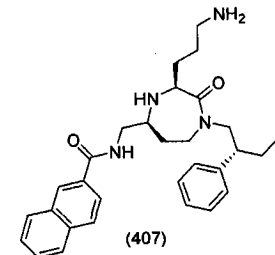
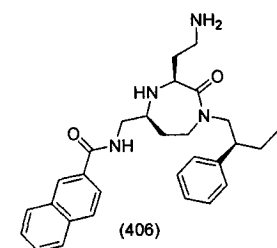
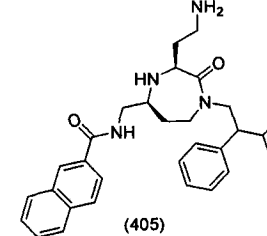
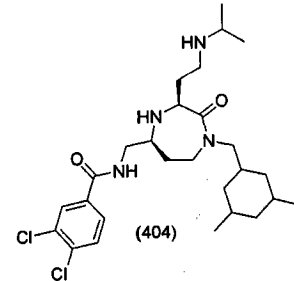
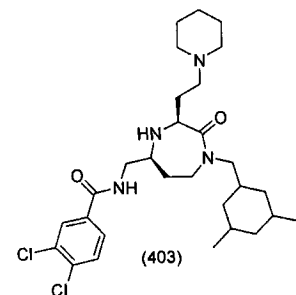
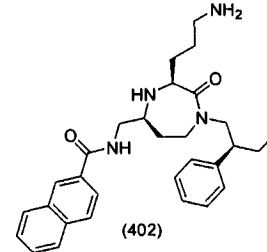
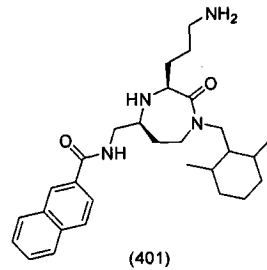
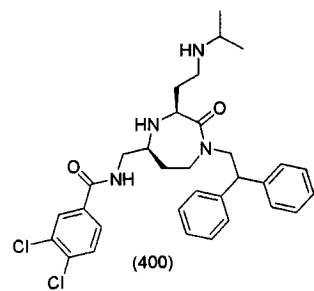
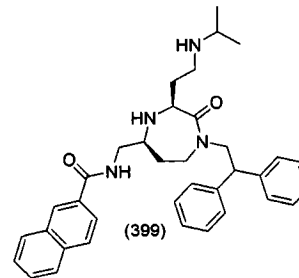
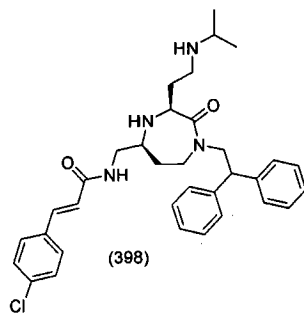
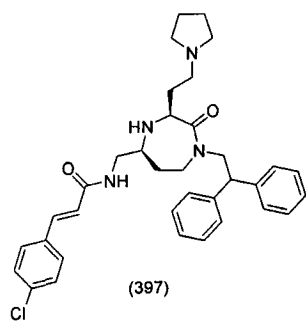
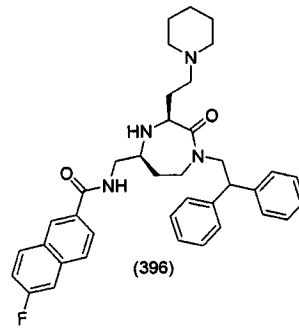
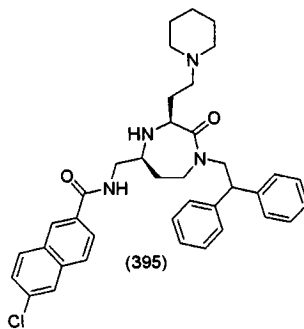
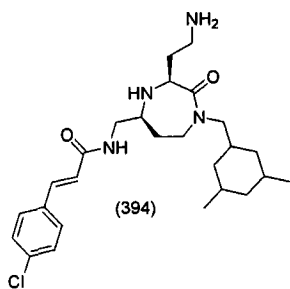
[0246]



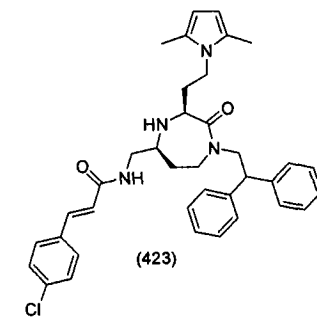
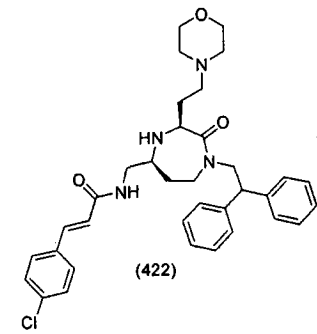
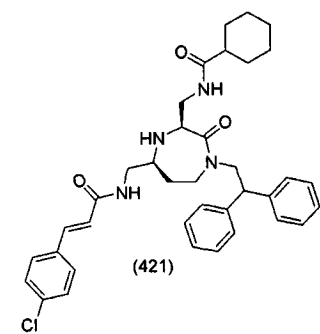
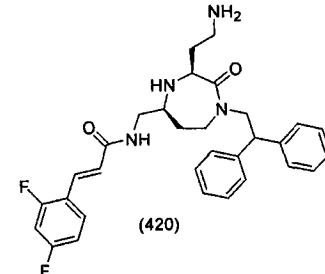
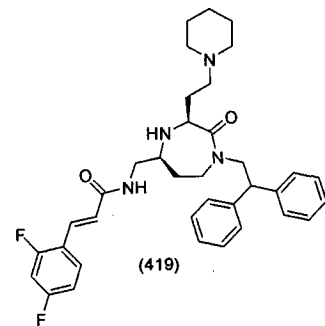
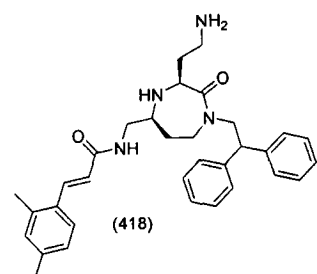
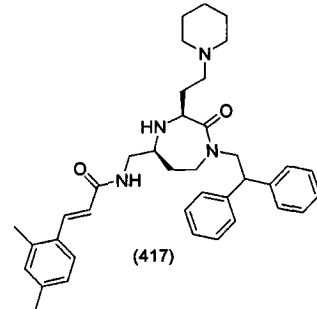
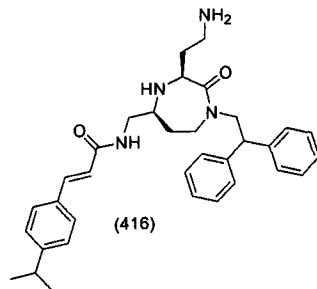
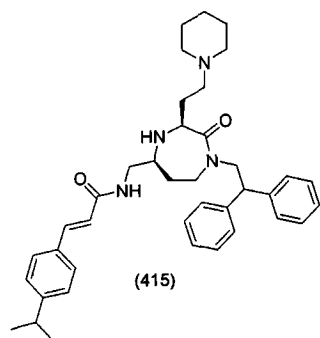
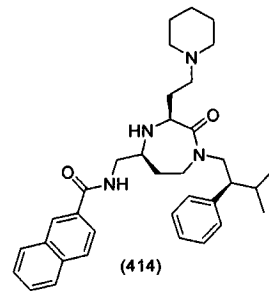
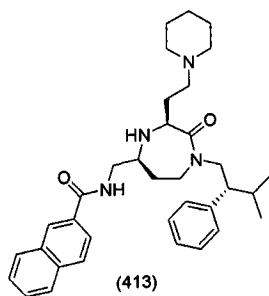
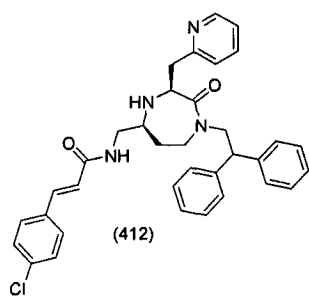
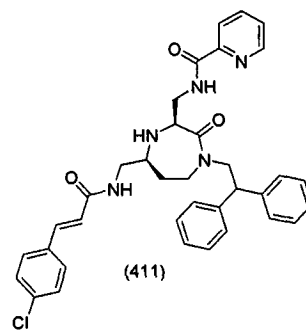
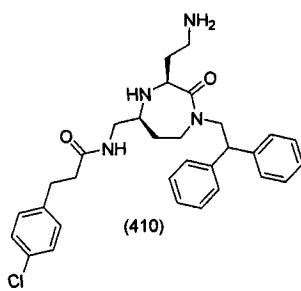
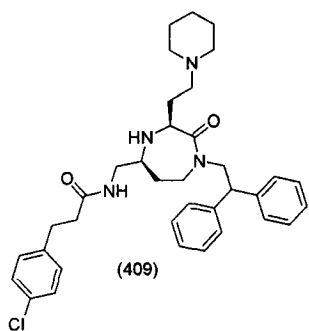
[0247]



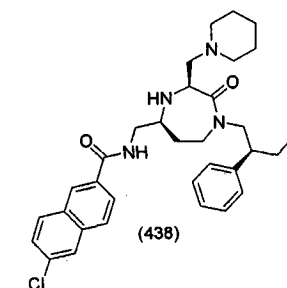
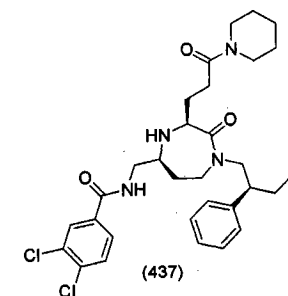
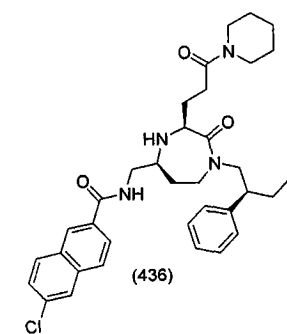
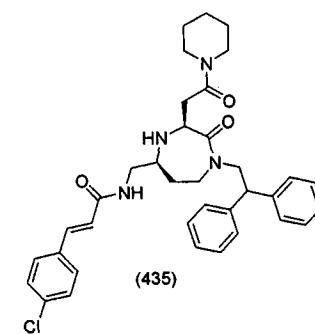
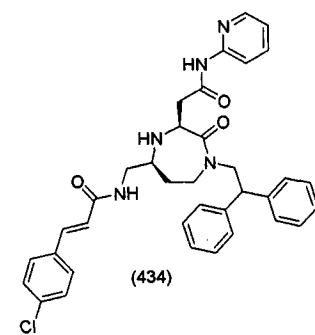
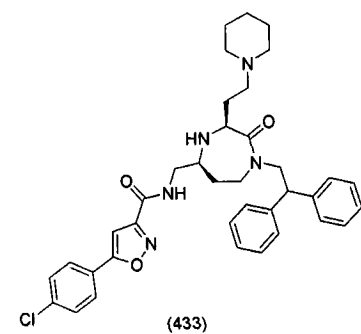
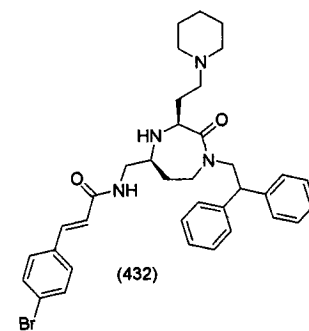
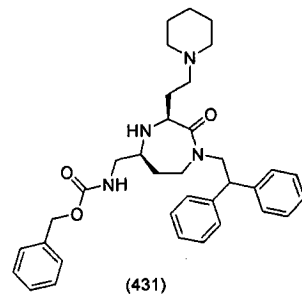
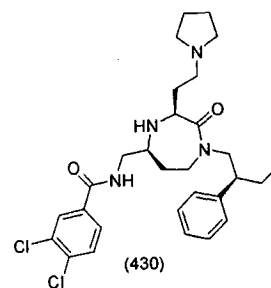
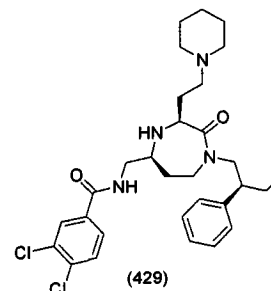
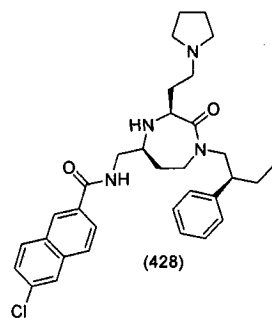
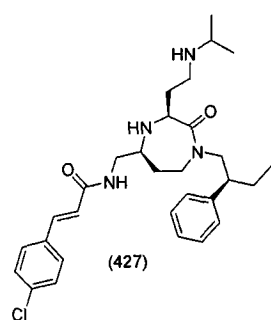
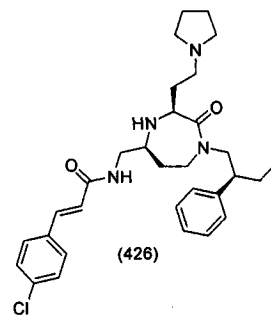
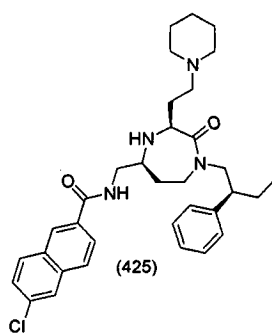
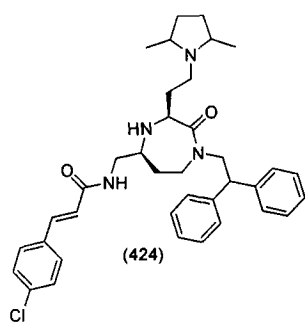
[0248]



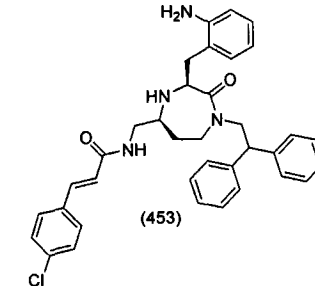
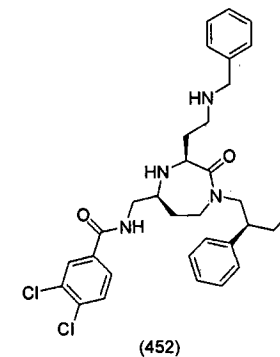
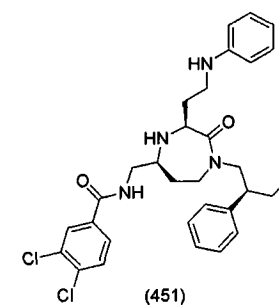
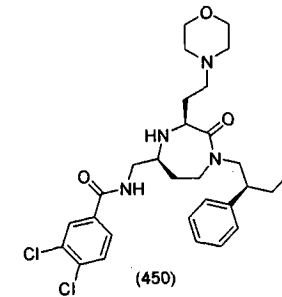
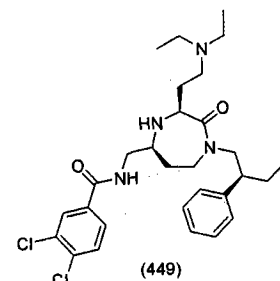
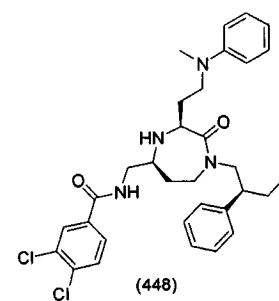
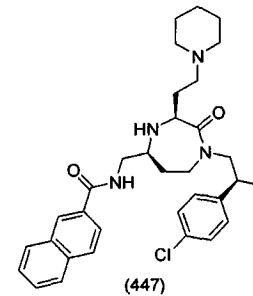
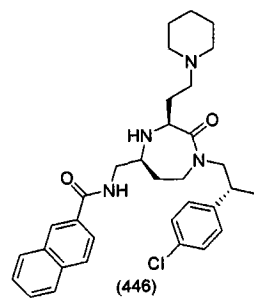
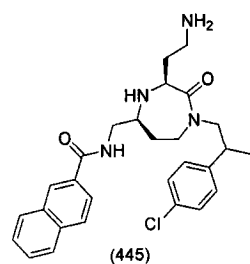
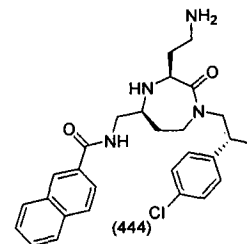
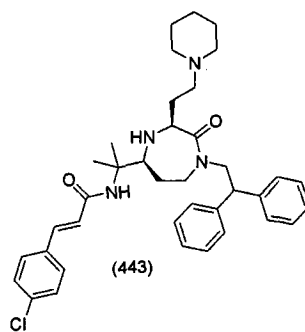
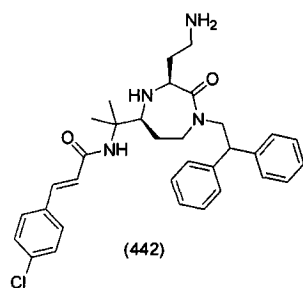
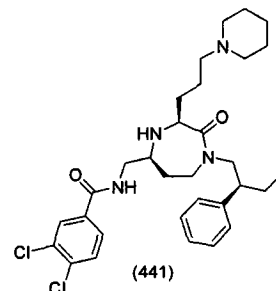
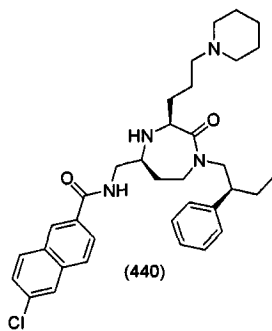
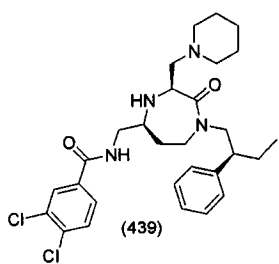
[0249]



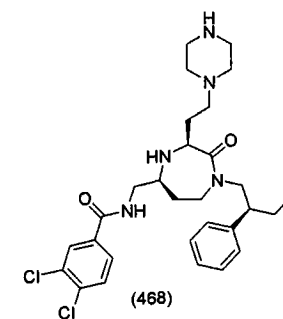
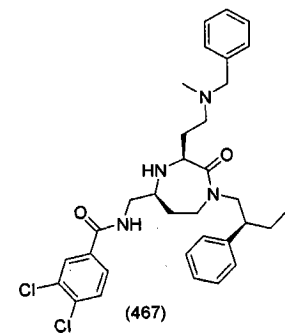
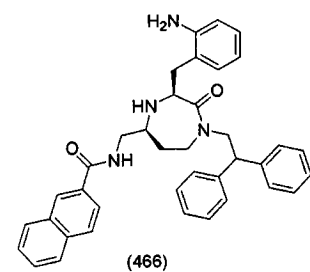
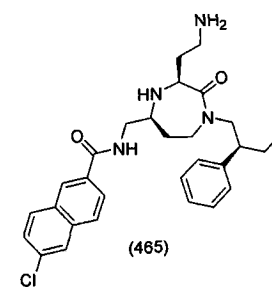
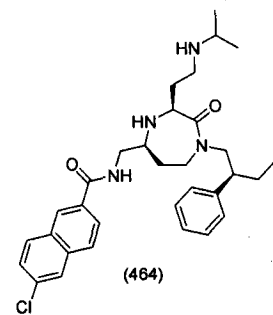
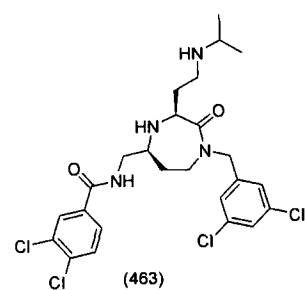
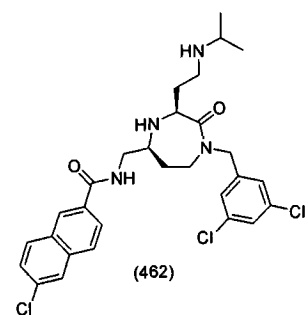
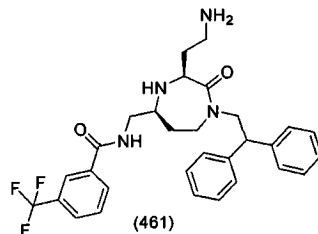
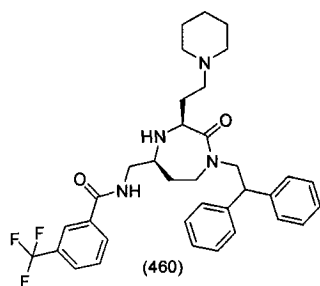
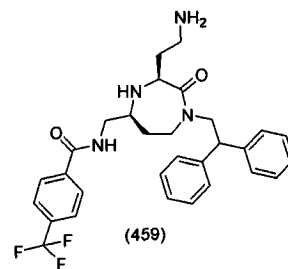
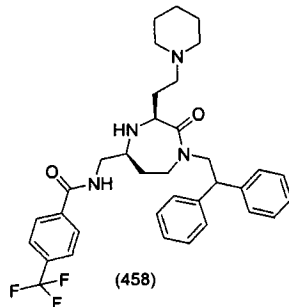
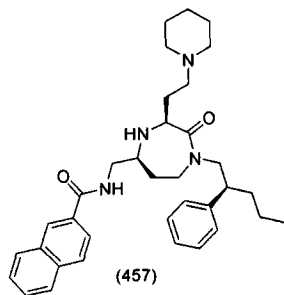
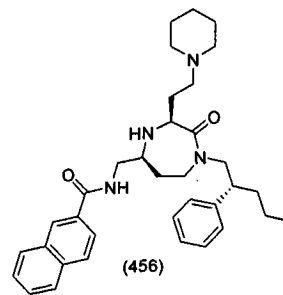
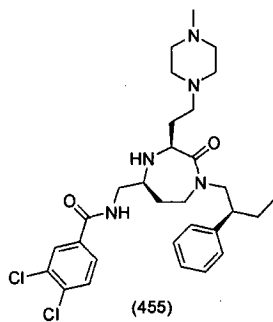
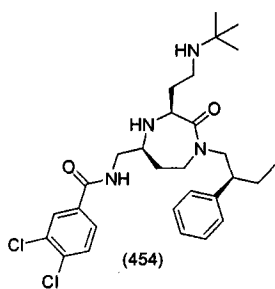
[0250]



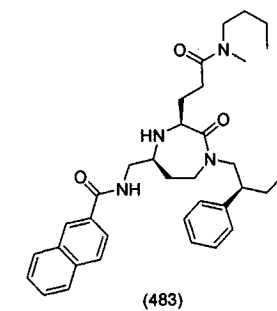
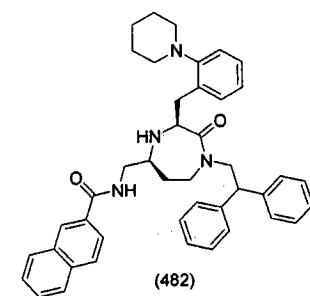
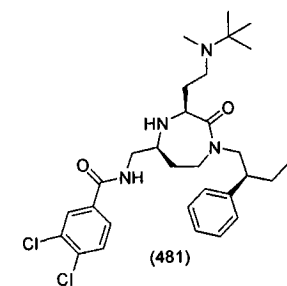
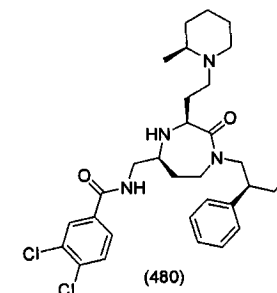
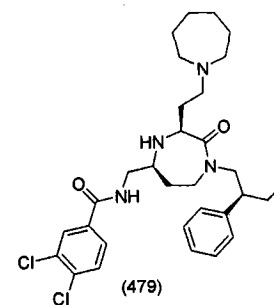
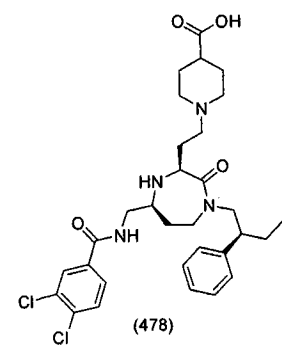
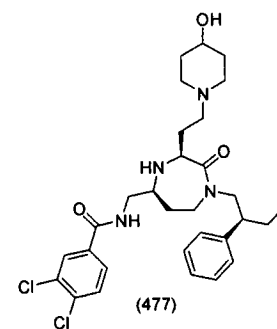
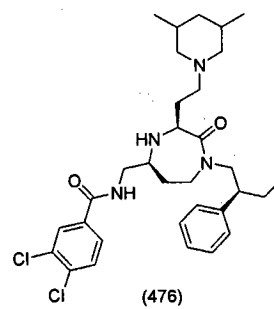
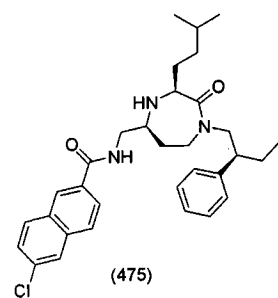
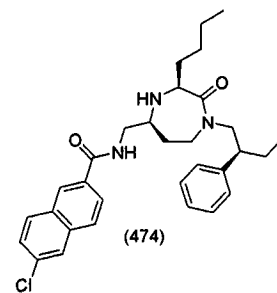
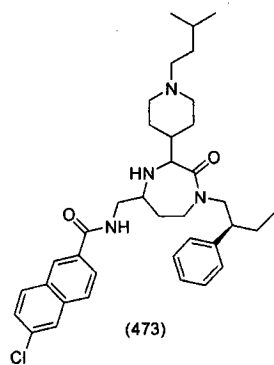
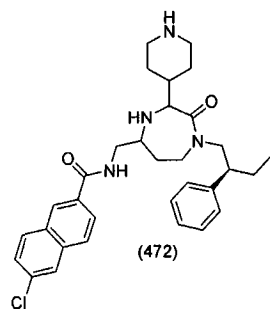
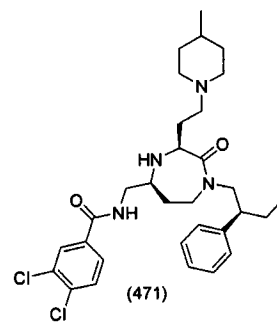
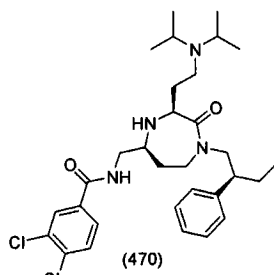
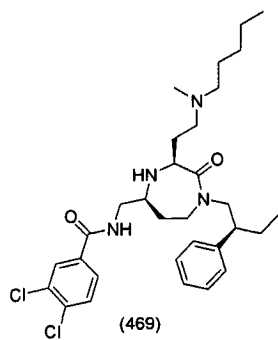
[0251]



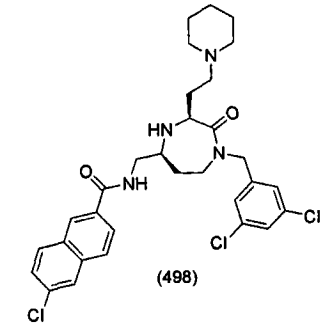
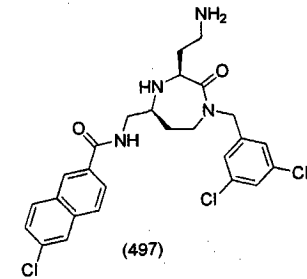
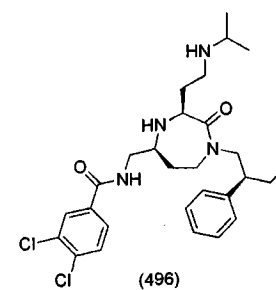
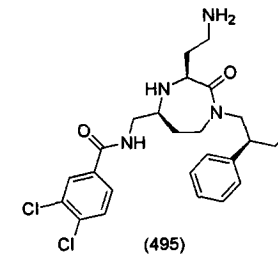
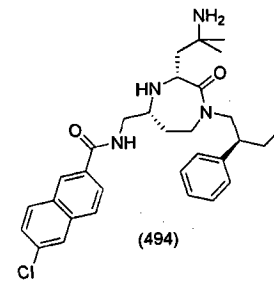
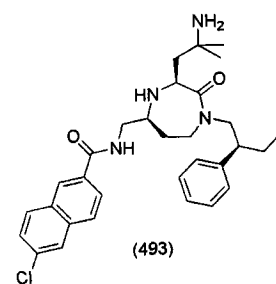
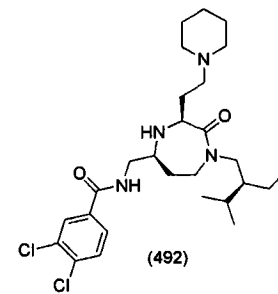
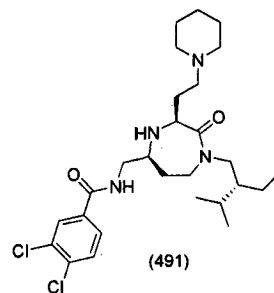
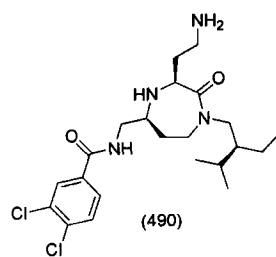
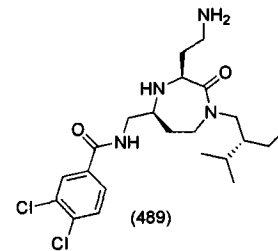
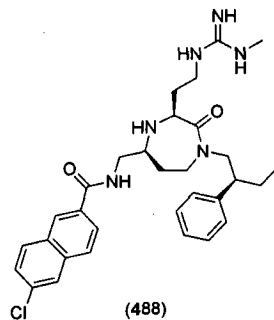
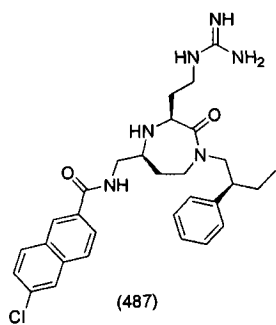
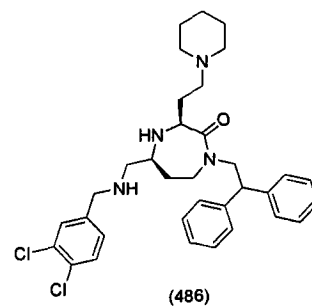
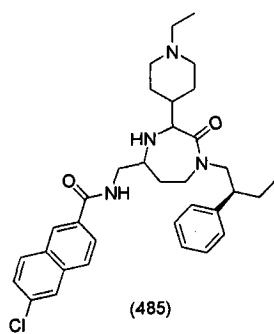
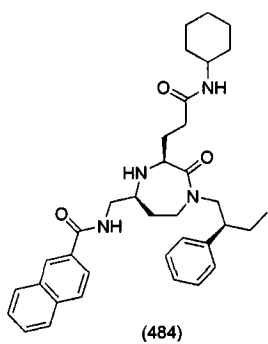
[0252]



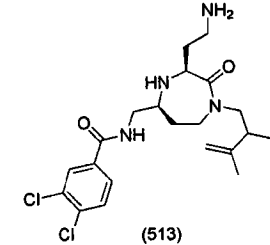
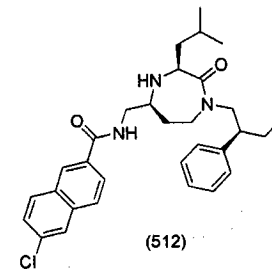
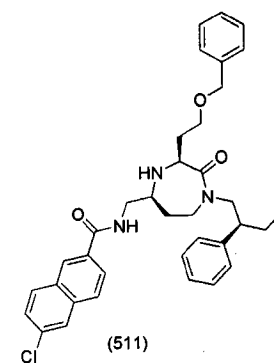
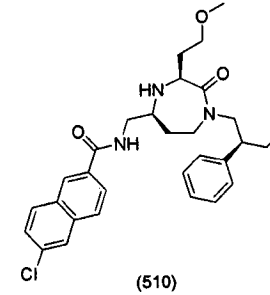
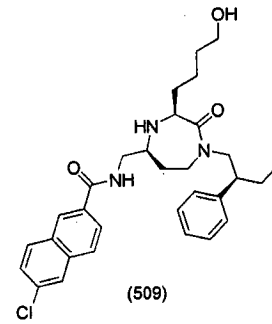
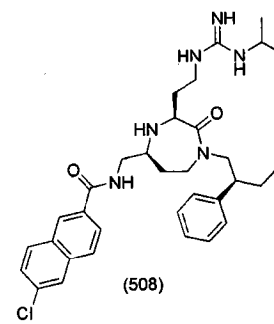
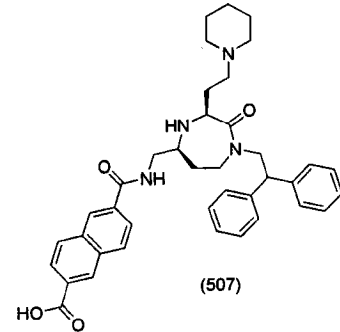
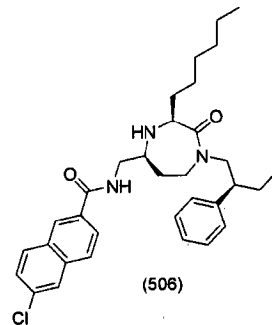
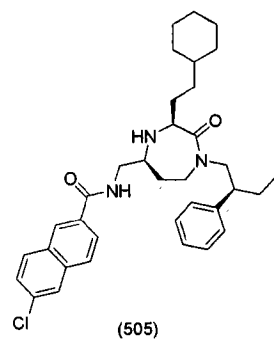
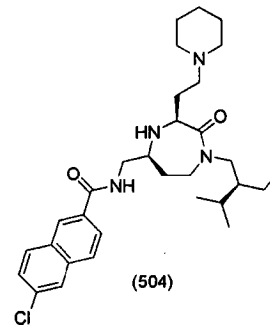
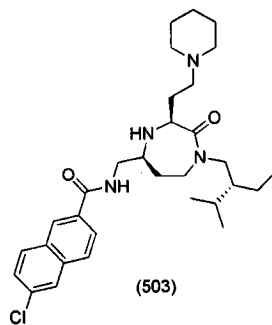
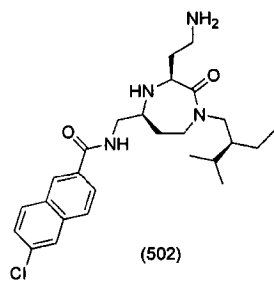
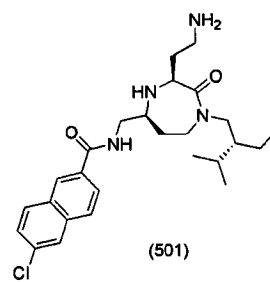
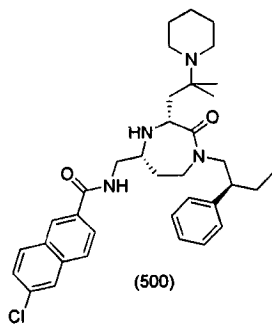
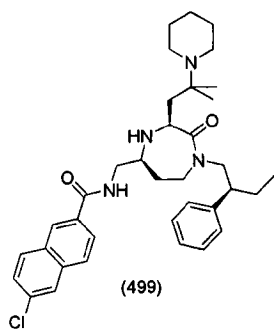
[0253]



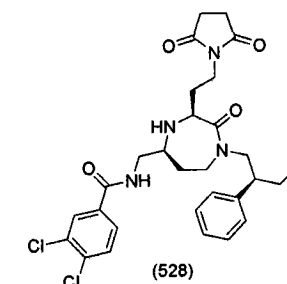
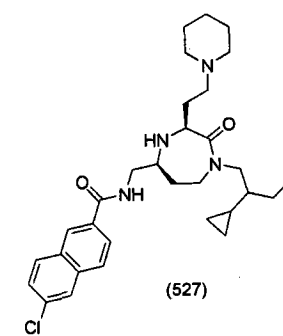
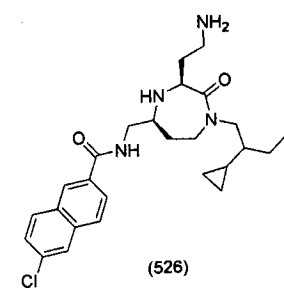
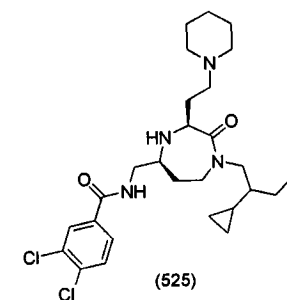
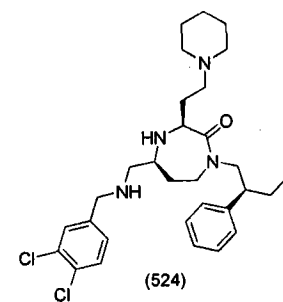
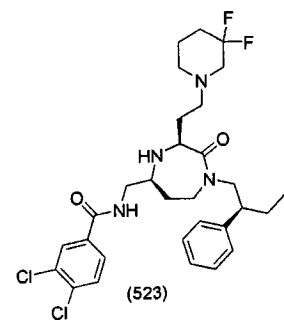
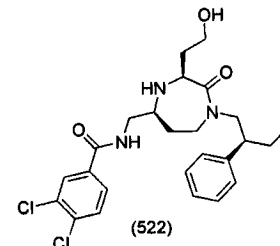
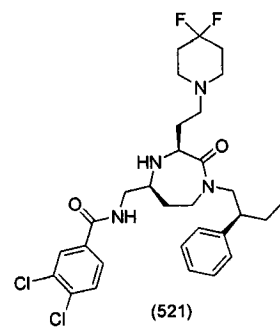
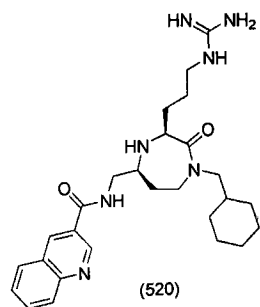
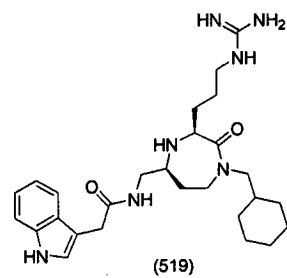
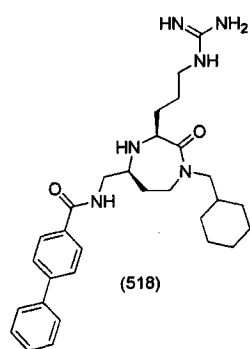
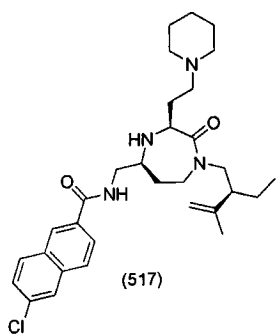
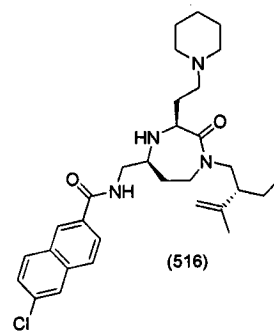
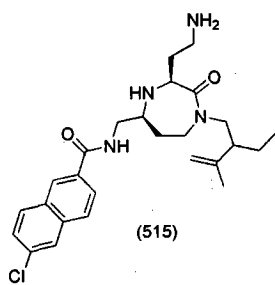
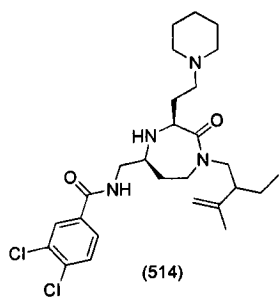
[0254]



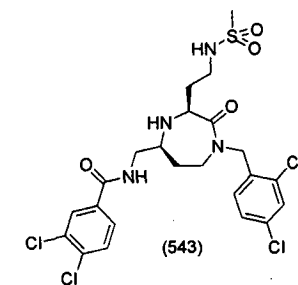
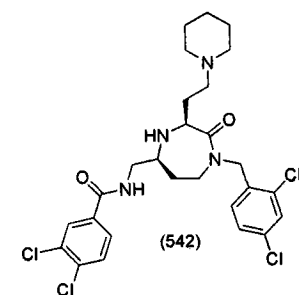
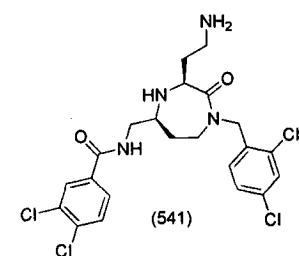
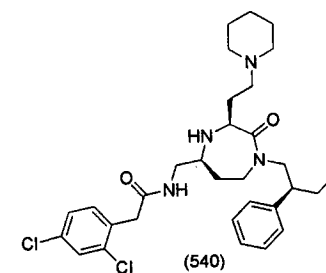
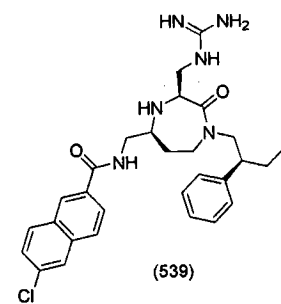
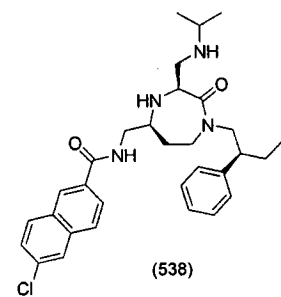
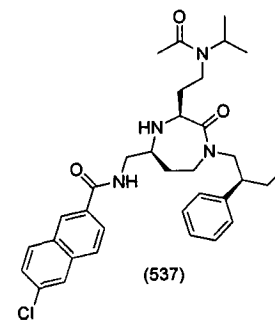
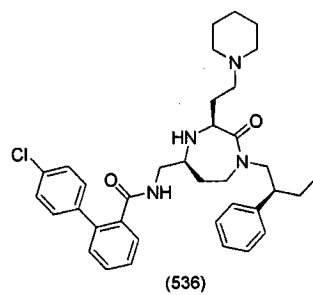
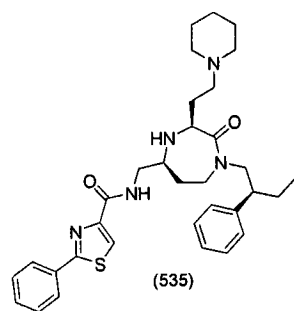
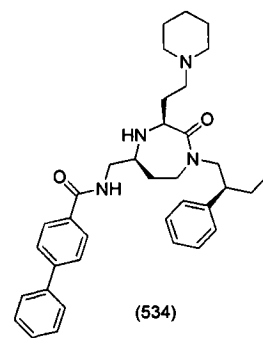
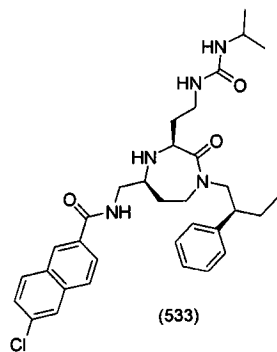
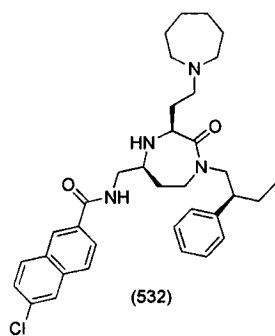
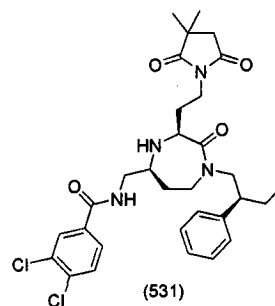
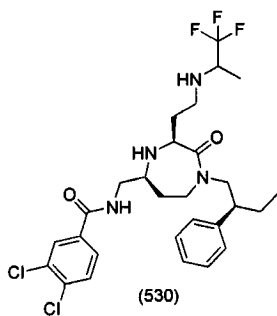
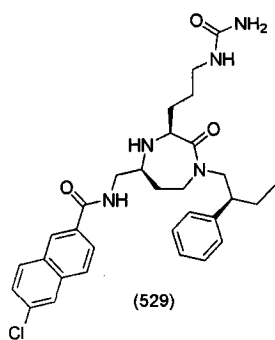
[0255]



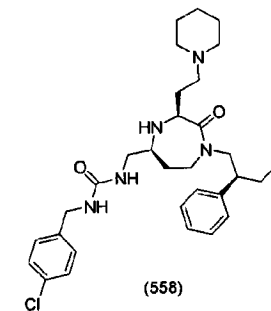
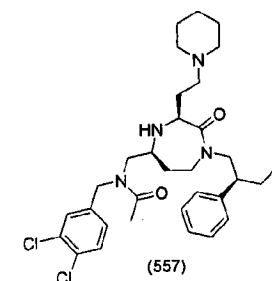
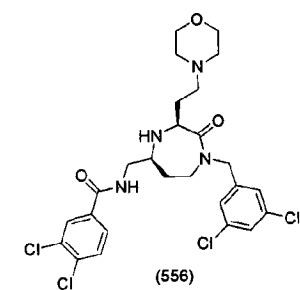
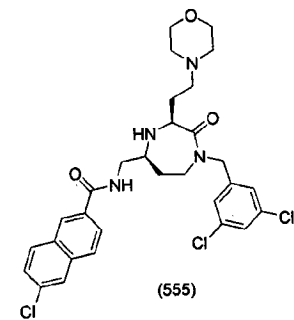
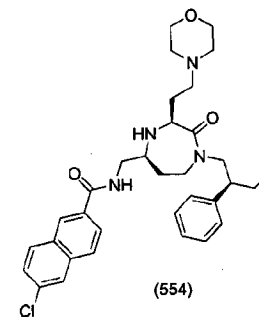
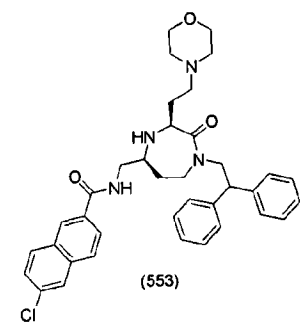
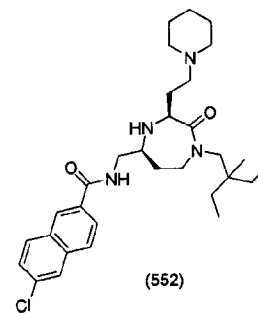
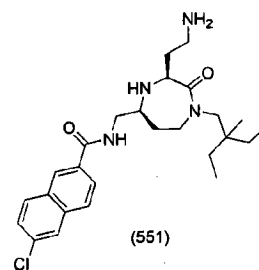
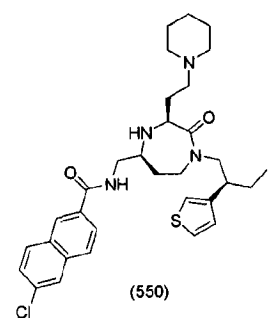
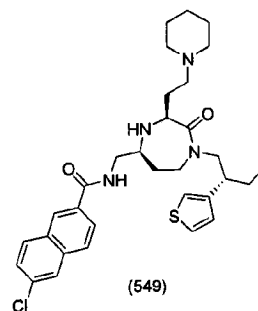
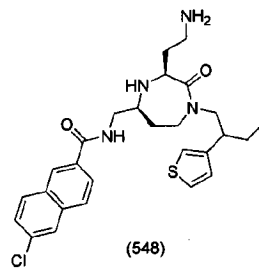
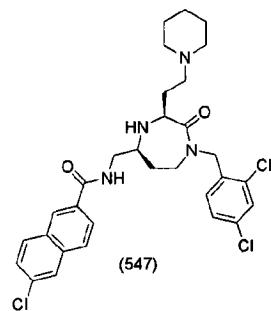
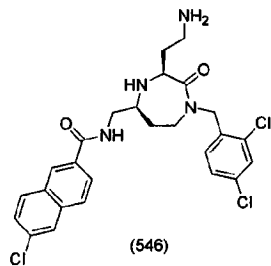
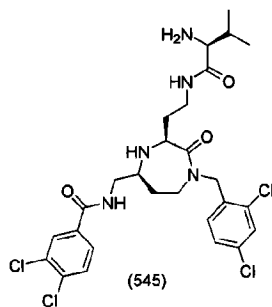
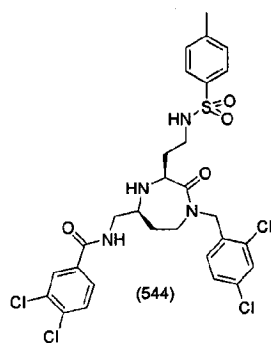
[0256]



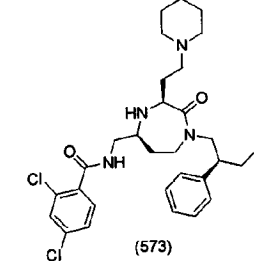
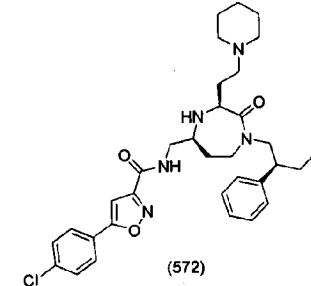
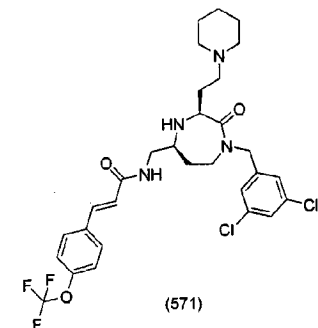
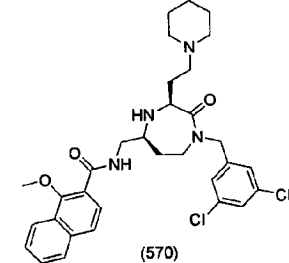
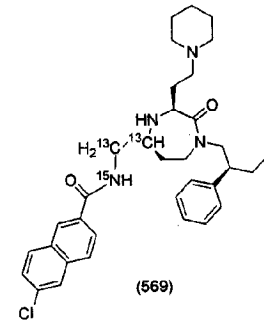
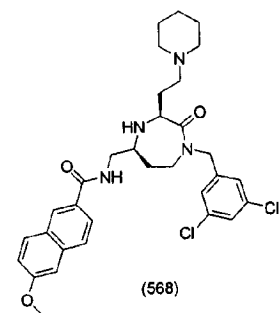
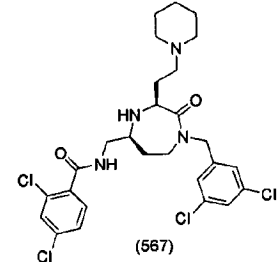
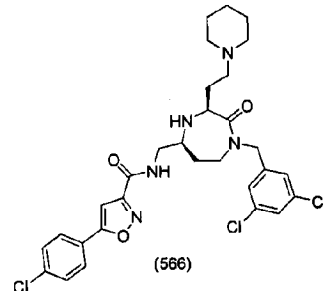
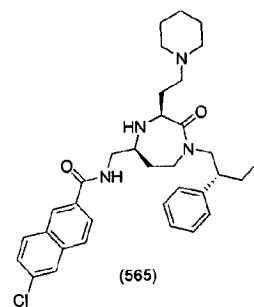
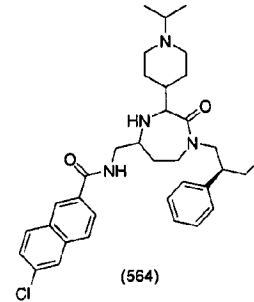
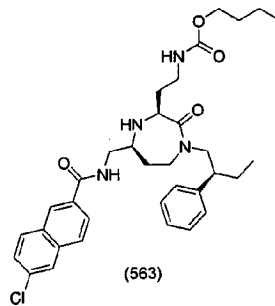
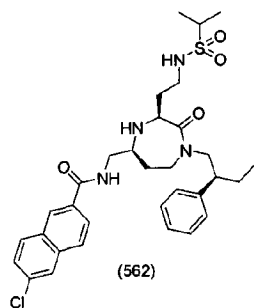
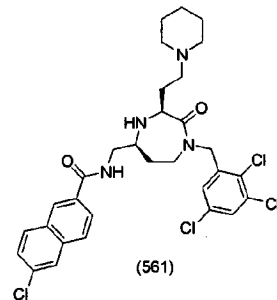
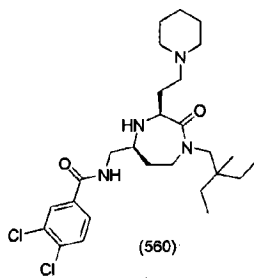
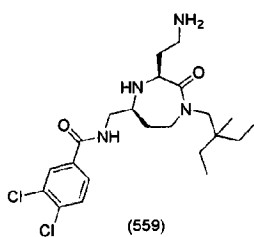
[0257]



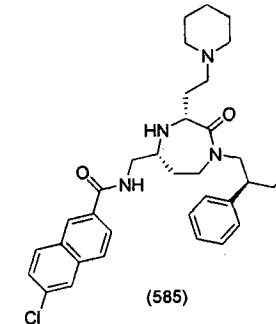
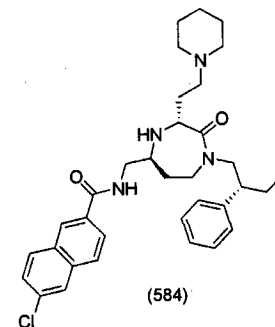
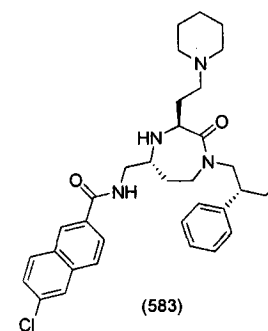
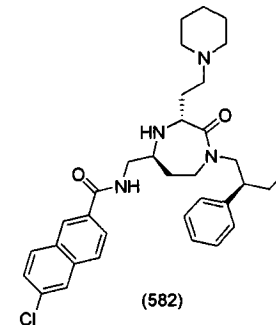
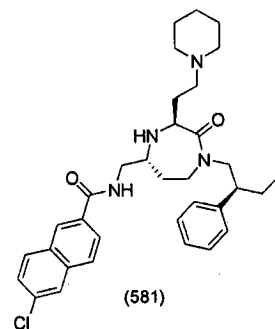
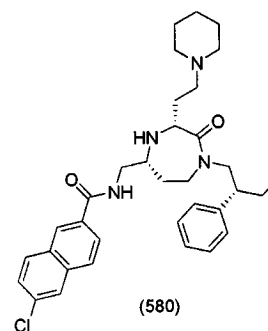
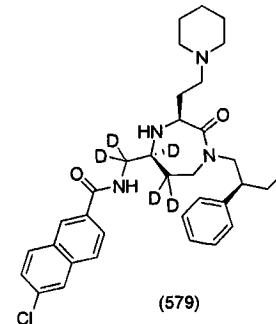
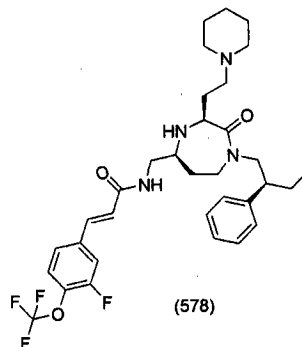
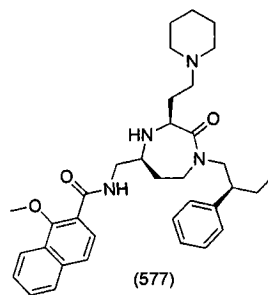
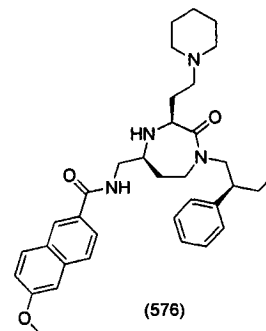
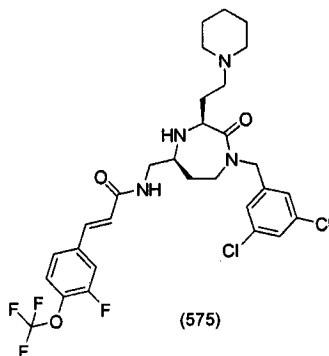
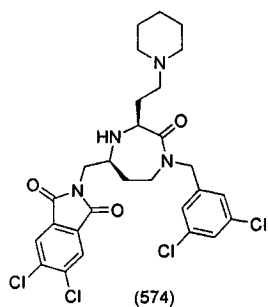
[0258]



[0259]



[0260]



[0261] 或它们的一种药学上可接受的盐或药物前体。

[0262] 为了帮助读者,以上所讨论的适合用于本发明的这些化合物的名称如下:

[0263] (14) N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0264] (25) N-(((3S,5S)-3-(2-(二乙基氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

[0265] (31) N-(((3S,5S)-3-(2-(氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

[0266] (33) (E)-3-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌

啉-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酸胺

[0267] (37)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0268] (38)N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0269] (39)N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0270] (49)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0271] (50)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二氯苄基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)萘-2-氨基磺胺

[0272] (54)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0273] (60)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺

[0274] (62)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-4-甲基-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-溴-2-萘甲酰胺

[0275] (63)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0276] (64)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0277] (65)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-(异丙氨基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0278] (67)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-(3-甲基胍基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0279] (71)(E)-N-(((3S,5S)-3-丁基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酸胺

[0280] (79)N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)乙酰胺

[0281] (81)(S)-2-乙酰氨基-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺

[0282] (83)丙基(S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)-2-(萘-2-基)氨基甲酸乙酯

[0283] (85)N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)乙酰胺

[0284] (86)(S)-2-乙酰氨基-N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰胺

[0285] (87)丙基(R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,

4-二氮杂草-5-基)-2-(萘-2-基)氨基甲酸乙酯

[0286] (102)N-(((3R,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0287] (103)N-(((3R,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0288] (104)N-(((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0289] (105)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0290] (106)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)联苯基-4-甲酰胺

[0291] (107)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1H-吡啶-2-甲酰胺

[0292] (108)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)联苯基-4-甲酰胺

[0293] (109)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1H-吡啶-2-甲酰胺

[0294] (110)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(萘-2-基)乙酰胺

[0295] (111)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢化萘-2-甲酰胺

[0296] (112)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)喹啉-3-甲酰胺

[0297] (113)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)喹啉-2-甲酰胺

[0298] (114)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)异喹啉-3-甲酰胺

[0299] (115)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

[0300] (116)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)喹啉-2-甲酰胺

[0301] (117)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0302] (118)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(萘-2-基)乙酰胺

[0303] (119)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1-萘甲酰胺

[0304] (120)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂

草-5-基)甲基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙酰胺

[0305] (121)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(联苯基-4-基)乙酰胺

[0306] (122)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0307] (123)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(萘-2-基)乙酰胺

[0308] (124)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1-萘甲酰胺

[0309] (125)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(萘-1-基)乙酰胺

[0310] (126)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0311] (127) (S)-N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-甲酰胺

[0312] (128) (R)-N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-甲酰胺

[0313] (129)N-(((3S,5S)-3-(4-氨基丁基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0314] (130) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-甲酰胺

[0315] (131) (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-甲酰胺

[0316] (132)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0317] (133)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺

[0318] (134) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-甲酰胺

[0319] (135)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺

[0320] (136)2,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

[0321] (137)2,5-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

[0322] (138)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

[0323] (139)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮

杂草-5-基)甲基)环己烷甲酰胺

[0324] (140)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-苯氧基苯甲酰胺

[0325] (141)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-4-苯氧基苯甲酰胺

[0326] (142)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1H-吡啶-2-甲酰胺

[0327] (143)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-苯基丙酰胺

[0328] (144)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二甲基苯甲酰胺

[0329] (145)4-叔-丁基-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

[0330] (146)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2,4-二甲氧基苯甲酰胺

[0331] (147)2-环己基-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)乙酰胺

[0332] (148)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺

[0333] (149)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0334] (150)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺

[0335] (151)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)环戊烷甲酰胺

[0336] (152)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

[0337] (153)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)肉桂酸酰胺

[0338] (154)3,5-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

[0339] (155)2-(2,4-二氯苯甲酰胺基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)乙酰胺

[0340] (156)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1-甲氧基-2-萘甲酰胺

[0341] (157)2-(3,4-二氯苯甲酰胺基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)乙酰胺

[0342] (158)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮

杂草-5-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酰胺

[0343] (159)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(胍基氧代)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0344] (160)(E)-3-(2,4-二氯苯甲酰胺基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酸酰胺

[0345] (161)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-金刚烷-1-甲酰胺

[0346] (162)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-苯氧基乙酰胺

[0347] (163)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-甲氧基-2-萘甲酰胺

[0348] (164)4-溴-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

[0349] (165)(S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-甲酰胺

[0350] (166)(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酸酰胺

[0351] (167)(E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(噻吩-2-基)丙烯酸酰胺

[0352] (168)(R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-甲酰胺

[0353] (169)(E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-羟基苯基)丙烯酸酰胺

[0354] (170)(E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺

[0355] (171)(E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-对-甲苯基苯甲酰胺

[0356] (172)(E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)丙烯酸酰胺

[0357] (173)(E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(3-氟苯基)丙烯酸酰胺

[0358] (174)(E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-甲基-3-苯基丙烯酸酰胺

[0359] (175)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-苯基环丙烷甲酰胺

[0360] (176)2-(2,4-二氯苯甲酰胺氧基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)乙酰胺

- [0361] (177) (E)-3-(3-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0362] (178) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺
- [0363] (179) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-5-苯基呋喃-2-甲酰胺
- [0364] (180) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酰胺
- [0365] (181) 6-溴-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0366] (182) N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1-苯乙基-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0367] (183) N-(((3S,5S)-1-(3,4-双氯苯乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0368] (184) N-(((3S,5S)-1-(2,4-双氯苯乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0369] (185) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯并[b]噻吩-5-甲酰胺
- [0370] (186) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺
- [0371] (187) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
- [0372] (188) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺
- [0373] (189) (E)-3-(2-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0374] (190) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2-羟基苯基)丙烯酰胺
- [0375] (191) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-间-甲苯基丙烯酰胺
- [0376] (192) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺
- [0377] (193) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(3-羟基苯基)丙烯酰胺
- [0378] (194) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2-氟苯基)丙烯酰胺
- [0379] (195) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-邻-甲苯基丙烯酰胺

- [0380] (196) (Z)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-氟-3-苯基丙烯酰胺
- [0381] (197) N-((1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(哌啶-4-基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0382] (198) N-((1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(哌啶-4-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0383] (199) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)丙烯酰胺
- [0384] (200) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺
- [0385] (201) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基丙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0386] (202) N-(((3S,5S)-1-(环己基甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0387] (203) N-(((3S,5S)-1-(1-金刚烷基甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0388] (204) N-(((3S,5S)-1-((S)-1,1-联苯基丙烷-2-基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0389] (205) N-(((3S,5S)-1-((R)-1,1-联苯基丙烷-2-基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0390] (206) N-(((3S,5S)-1-环己基-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0391] (207) N-(((3S,5S)-1-((R)-1-氟-1,1-联苯基丙烷-2-基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0392] (208) (E)-3-(2,6-二氟苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0393] (209) (E)-3-(2-氯-6-氟苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0394] (210) (E)-3-(4-溴苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0395] (211) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-乙氧基苯基)丙烯酰胺
- [0396] (212) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-溴-2-萘甲酰胺
- [0397] (213) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)肉桂酸酰胺
- [0398] (214) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺

- [0399] (215)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-1,4-二甲氧基-2-萘甲酰胺
- [0400] (216)N-(((3S,5S)-3-(3-(3,3-二甲基胍基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0401] (217)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-羟基-2-萘甲酰胺
- [0402] (218)6-氨基-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0403] (219)(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-对-甲苯基丙烯酰胺
- [0404] (220)(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)丙烯酰胺
- [0405] (221)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺
- [0406] (222)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-乙基己酰胺
- [0407] (223)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二甲基苯甲酰胺
- [0408] (224)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0409] (225)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-乙基己酰胺
- [0410] (226)N-(((3S,5S)-3-(3-(环己基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0411] (227)N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-1-(萘-2-基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0412] (228)N-(((3S,5S)-1-((9H-芴-9-基)甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0413] (229)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0414] (230)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0415] (231)(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-(环己基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)丙烯酰胺
- [0416] (232)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(4-(异丙氨基)丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0417] (233)(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酰胺

- [0418] (234) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氰基苯基)丙烯酰胺
- [0419] (235) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(萘-2-基)丙烯酰胺
- [0420] (236) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺
- [0421] (237) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-5-(4-氯苯基)呋喃-2-甲酰胺
- [0422] (238) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-4-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺
- [0423] (239) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-氧代-1-苯基吡咯烷-3-甲酰胺
- [0424] (240) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-5-(4-氯苯基)异噁唑-3-甲酰胺
- [0425] (241) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-5-(呋喃-2-基)异噁唑-3-甲酰胺
- [0426] (242) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-苯基噻唑-4-甲酰胺
- [0427] (243) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺
- [0428] (244) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺
- [0429] (245) N-(((3S,5S)-1-(2-环己基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0430] (246) N-(((3S,5S)-1-(2-(二环[2.2.1]庚-2-基)乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0431] (247) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二(4-甲氧基苯基)乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0432] (248) N-(((3S,5S)-3-(3-(苄基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0433] (249) N-(((3S,5S)-3-(3-(环戊基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0434] (250) N-(((3S,5S)-3-(3-(环丁基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0435] (251) N-(((3S,5S)-3-(3-(二环丁基氨基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0436] (252) N-(((3S,5S)-1-苄基-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

- [0437] (253)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二(4-氟苯基)乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0438] (254)N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-1-(萘-2-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0439] (255)(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(5-甲基噻吩-2-基)丙烯酰胺
- [0440] (256)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-5-甲酰胺
- [0441] (257)(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)-N-甲基丙烯酰胺
- [0442] (258)(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-4-甲基-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氟苯基)丙烯酰胺
- [0443] (259)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-4-(3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺
- [0444] (260)(E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-溴苯基)丙烯酰胺
- [0445] (261)(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0446] (262)(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0447] (263)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0448] (264)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0449] (265)N-(((3S,5S)-3-(3-(氮杂环丁-1-基)丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0450] (266)N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-1-(萘-1-基甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0451] (267)N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-1-(2-(萘-2-基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0452] (268)N-(((3S,5S)-1-((S)-2-乙酰氨基-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0453] (269)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)肉桂酸酰胺
- [0454] (270)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二甲基苯甲酰胺
- [0455] (271)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

- [0456] (272)N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(环丁烷甲酰胺基)-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0457] (273)N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(环己烷甲酰胺基)-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0458] (274)N-(((3S,5S)-3-(氨基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0459] (275) (E)-N-(((3S,5S)-3-(氨基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0460] (276) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3-(4-氟苯基)丙烯酰胺
- [0461] (277) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3-对-甲苯基丙烯酰胺
- [0462] (278)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(哌啶-1-基甲基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0463] (279) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(哌啶-1-基甲基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酰胺
- [0464] (280)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0465] (281)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3,4-二甲基苯甲酰胺
- [0466] (282)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)肉桂酸酰胺
- [0467] (283) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0468] (284)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0469] (285)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3,4-二甲基苯甲酰胺
- [0470] (286)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)肉桂酸酰胺
- [0471] (287) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3-(4-氟苯基)丙烯酰胺
- [0472] (288) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3-对-甲苯基丙烯酰胺
- [0473] (289)N-(((3S,5S)-1-(3,5-二甲基苄基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0474] (290)N-(((3S,5S)-1-((S)-2-苯甲酰氨基-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺

- [0475] (291)N-(((3S,5S)-1-((R)-2-苯甲酰氨基-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0476] (292)N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-1-(2-甲氧基-2-苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0477] (293)N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1-(2-苯基-2-丙氧基乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0478] (294)N-(((3S,5S)-1-(2-(苄氧基)-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0479] (295)N-(((3S,5S)-1-(2-(烯丙氧基)-2-苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0480] (296)N-(((3S,5S)-3-丁基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0481] (297) (E)-N-(((3S,5S)-3-丁基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0482] (298) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-氨基-3-氧丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0483] (299)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基-3-氧丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0484] (300) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-乙酰氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-对-甲苯基丙烯酰胺
- [0485] (301)N-(3-((2S,7S)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-7-((E)-3-对-甲苯基烯丙氧基)甲基)-1,4-二氮杂草-2-基)丙基)环己烷甲酰胺
- [0486] (302)N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1-(2-苯氧基-2-苯基乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0487] (303)乙基 3-((3S,5S)-5-((2-萘甲酰氨基)甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-1-基)-2-苯基丙酸酯
- [0488] (304)N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0489] (305)N-(((3S,5S)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0490] (306)N-(2-((2S,7S)-7-((E)-3-(4-氯苯基)烯丙氧基)甲基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂草-2-基)乙基)环己烷甲酰胺
- [0491] (307) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2-环己基乙酰氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0492] (308)N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氨基乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)苯甲酰胺
- [0493] (309)3,4-二氯-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氨基乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)苯甲酰胺

- [0494] (310)N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氨基乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)-2-萘甲酰胺
- [0495] (311)N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)苯甲酰胺
- [0496] (312)3,4-二氯-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)苯甲酰胺
- [0497] (313)N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)乙基)-2-萘甲酰胺
- [0498] (314)N-(((3S,5S)-1-(3-(二甲基氨基)-3-氧代-2-苯基丙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0499] (315)N-(((3S,5S)-3-(环己基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0500] (316)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0501] (317)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0502] (318)(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0503] (319)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-苯乙基-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0504] (320)(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-苯乙基-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0505] (321)N-(((3S,5S)-3-(2-环己基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0506] (322)(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-环己基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0507] (323)N-(((3S,5S)-3-苄基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0508] (324)(E)-N-(((3S,5S)-3-苄基-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0509] (325)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0510] (326)(E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0511] (327)N-(((3S,5S)-1-(3-氯-5-氟苄基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0512] (328)N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氟苄基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

- [0513] (329)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3-氯-5-氟苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0514] (330)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3,5-二氟苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0515] (331)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0516] (332)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,6-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0517] (333)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3,5-二甲氧基苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0518] (334)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2-氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0519] (335)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,3-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0520] (336)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0521] (337)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3,4-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0522] (338)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3-氟-5-甲基苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0523] (339)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0524] (340)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(4-氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0525] (341)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0526] (342)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-2-氧代-1-((1-苯基环己基)甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0527] (343)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0528] (344)N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0529] (345)(E)-3-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0530] (346)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0531] (347)(E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苄基)丙烯酰胺

- [0532] (348) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)丙烯酸酰胺
- [0533] (349) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0534] (350) N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0535] (351) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-4-氯-3-氟苯甲酰胺
- [0536] (352) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-4-氯-3-甲基苯甲酰胺
- [0537] (353) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-3-氯-4-氟苯甲酰胺
- [0538] (354) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-3-氯-4-甲基苯甲酰胺
- [0539] (355) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(哌啶-1-基)甲基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)丙烯酸酰胺
- [0540] (356) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)乙基)-2-萘甲酰胺
- [0541] (357) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0542] (358) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3-氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0543] (359) N-(((3S,5S)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0544] (360) N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1-(3-氧代-2-苯基-3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0545] (361) N-(((3S,5S)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1-(3-氧代-2-苯基-3-(苯基氨基)丙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0546] (362) 3,4-二氯-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)乙基)苯甲酰胺
- [0547] (363) 3,4-二氯-N-(2-((3S,5R)-3-(2-(二异丙氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)乙基)苯甲酰胺
- [0548] (364) N-(((3S,5S)-3-(氨基甲基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0549] (365) N-(((3S,5S)-3-(氨基甲基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0550] (366) (E)-N-(((3S,5S)-3-(氨基甲基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酸酰胺

- [0551] (367) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(哌啶-1-基甲基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0552] (368) (E)-3-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(哌啶-1-基甲基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酸
- [0553] (369) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0554] (370) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3-(4-氯苄基)丙烯酸
- [0555] (371) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(吡咯烷-1-基甲基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0556] (372) N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(吡咯烷-1-基甲基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0557] (373) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0558] (374) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0559] (375) N-(((3S,5S)-3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0560] (376) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺
- [0561] (377) N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(3,5-二乙炔基苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0562] (378) (E)-3-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(二乙基氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酸
- [0563] (379) N-(((3S,5S)-3-(2-(二乙基氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0564] (380) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0565] (381) (E)-3-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酸
- [0566] (382) (E)-3-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酸
- [0567] (383) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0568] (384) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0569] (385) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺

- [0570] (386)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺
- [0571] (387)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0572] (388)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-溴-2-萘甲酰胺
- [0573] (389)N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺
- [0574] (390)6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0575] (391)6-溴-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0576] (392)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0577] (393)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0578] (394)(E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0579] (395)6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0580] (396)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺
- [0581] (397)(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0582] (398)(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0583] (399)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0584] (400)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0585] (401)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-((2,6-二甲基环己基)甲基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0586] (402)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0587] (403)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0588] (404)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-((3,5-二甲基环己基)甲基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

- [0589] (405)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3-甲基-2-苯基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0590] (406)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0591] (407)N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0592] (408) (E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-咪唑-4-基)甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺
- [0593] (409)3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙酰胺
- [0594] (410)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-氯苯基)丙酰胺
- [0595] (411)N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-氯苯基)烯丙氧基)甲基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂草-2-基)甲基)吡啶酰胺
- [0596] (412) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0597] (413)N-(((3S,5S)-1-((R)-3-甲基-2-苯基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0598] (414)N-(((3S,5S)-1-((S)-3-甲基-2-苯基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0599] (415) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-异丙基苯基)丙烯酰胺
- [0600] (416) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(4-异丙基苯基)丙烯酰胺
- [0601] (417) (E)-3-(2,4-二甲基苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0602] (418) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2,4-二甲基苯基)丙烯酰胺
- [0603] (419) (E)-3-(2,4-二氟苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0604] (420) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酰胺
- [0605] (421)N-(((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-氯苯基)烯丙氧基)甲基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂草-2-基)甲基)环己烷甲酰胺
- [0606] (422) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺
- [0607] (423) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)丙烯酰胺

- [0608] (424) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酰胺
- [0609] (425) 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0610] (426) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酰胺
- [0611] (427) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酰胺
- [0612] (428) 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0613] (429) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0614] (430) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0615] (431) 苄基((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)氨基甲酸甲酯
- [0616] (432) (E)-3-(4-溴苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酰胺
- [0617] (433) 5-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺
- [0618] (434) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代-2-(吡啶-2-基氨基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酰胺
- [0619] (435) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)丙烯酰胺
- [0620] (436) 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0621] (437) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0622] (438) 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(哌啶-1-基甲基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0623] (439) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(哌啶-1-基甲基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0624] (440) 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0625] (441) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0626] (442) (E)-N-(2-((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)丙烷-2-基)-3-(4-氯苯基)丙烯酰胺

- [0627] (443) (E)-3-(4-氯苯基)-N-(2-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)丙烷-2-基)丙烯酰胺
- [0628] (444) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((R)-2-(4-氯苯基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0629] (445) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-(4-氯苯基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0630] (446) N-(((3S,5S)-1-((R)-2-(4-氯苯基)丙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0631] (447) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(4-氯苯基)丙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0632] (448) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(甲基(苯基)氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0633] (449) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(二乙基氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0634] (450) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0635] (451) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(2-(苯基氨基)乙基)-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0636] (452) N-(((3S,5S)-3-(2-(苄基氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0637] (453) (5S,9aS)-5-(2-氨基苄基)-2-((E)-3-(4-氯苯基)丙烯酰)-7-(2,2-二苯基乙基)六氢化-1H-咪唑并[1,5-d][1,4]二氮杂草-6(5H)-酮
- [0638] (454) N-(((3S,5S)-3-(2-(叔丁基氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0639] (455) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0640] (456) N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基戊基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0641] (457) N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基戊基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0642] (458) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺
- [0643] (459) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺
- [0644] (460) N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺
- [0645] (461) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

- [0646] (462) 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0647] (463) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0648] (464) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0649] (465) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0650] (466) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基苄基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0651] (467) N-(((3S,5S)-3-(2-(苄基(甲基)氨基的)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0652] (468) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0653] (469) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(甲基(戊基)氨基的)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0654] (470) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(二异丙胺)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0655] (471) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0656] (472) (S)-6-氯-N-((2-氧代-1-(2-苯基丁基)-3-(哌啶-4-基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0657] (473) (S)-6-氯-N-(3-(1-异戊基哌啶-4-基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0658] (474) N-(((3S,5S)-3-丁基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0659] (475) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-异戊基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0660] (476) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0661] (477) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0662] (478) 1-(2-((2S,7S)-7-((3,4-二氯苄基)甲基)-3-氧代-4-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-2-基)乙基)哌啶-4-羧酸
- [0663] (479) N-(((3S,5S)-3-(2-(氮杂-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0664] (480) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-甲基哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺

- [0665] (481)N-(((3S,5S)-3-(2-(叔丁基(甲基)氨基的)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0666] (482)N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)苄基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0667] (483)N-(((3S,5S)-3-(3-(丁基(甲基)氨基)-3-氧丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0668] (484)N-(((3S,5S)-3-(3-(环己基氨基)-3-氧丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0669] (485)6-氯-N-((3-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0670] (486) (3S,5S)-5-((3,4-二氯苄基氨基)甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(哌啶基-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-2-酮
- [0671] (487)6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-胍基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0672] (488)6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-甲基胍基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0673] (489)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((R)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0674] (490)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0675] (491)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0676] (492)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0677] (493)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基的-2-甲基丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0678] (494)N-(((3R,5R)-3-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0679] (495)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0680] (496)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(异丙氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0681] (497)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0682] (498)6-氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0683] (499)6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-甲基-2-(哌啶-1-基)丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺

- [0684] (500)6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-甲基-2-(哌啶-1-基)丙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0685] (501)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((R)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0686] (502)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0687] (503)6-氯-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0688] (504)6-氯-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-乙基-3-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0689] (505)6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-环己基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0690] (506)6-氯-N-(((3S,5S)-3-己基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0691] (507)6-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基氨基甲酰基)-2-萘甲酸
- [0692] (508)6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-异丙基胍基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0693] (509)6-氯-N-(((3S,5S)-3-(4-羟丁基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0694] (510)6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0695] (511)N-(((3S,5S)-3-(2-(苄氧基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0696] (512)6-氯-N-(((3S,5S)-3-异丁基-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0697] (513)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基-3-甲基丁-3-烯基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0698] (514)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基-3-甲基丁-3-烯基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0699] (515)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基-3-甲基丁-3-烯基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0700] (516)6-氯-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-乙基-3-甲基丁-3-烯基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0701] (517)6-氯-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-乙基-3-甲基丁-3-烯基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0702] (518)N-(((3S,5S)-1-(环己基甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)联苯基-4-甲酰胺

- [0703] (519)N-(((3S,5S)-1-(环己基甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙酰胺
- [0704] (520)N-(((3S,5S)-1-(环己基甲基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)喹啉-3-甲酰胺
- [0705] (521)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(4,4-二氟哌啶基-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0706] (522)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-羟乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0707] (523)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0708] (524)(3S,5S)-5-((3,4-二氯苄基氨基)甲基)-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-2-酮
- [0709] (525)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2-环丙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0710] (526)N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-环丙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0711] (527)6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2-环丙基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0712] (528)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0713] (529)6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(3-胍基丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0714] (530)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(1,1,1-三氟丙烷-2-基氨基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0715] (531)3,4-二氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-二甲基-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)苯甲酰胺
- [0716] (532)N-(((3S,5S)-3-(2-(氮杂-1-基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0717] (533)6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-异丙基胍基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0718] (534)N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)联苯基-4-甲酰胺
- [0719] (535)N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-苯基噻唑-4-甲酰胺
- [0720] (536)4'-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)联苯基-2-甲酰胺
- [0721] (537)6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(N-异丙酰基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

- [0722] (538) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-((异丙氨基)甲基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0723] (539) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(胍基甲基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0724] (540) 2-(2,4-二氯苯甲酰胺基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)乙酰胺
- [0725] (541) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0726] (542) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0727] (543) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,4-二氯苄基)-3-(2-(甲基亚磺酰氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0728] (544) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2,4-二氯苄基)-3-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺
- [0729] (545) N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-氨基的-3-甲基丁酰氨基)乙基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-3,4-二氯苯甲酰胺
- [0730] (546) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0731] (547) 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2,4-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0732] (548) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-(2-(噻吩-3-基)丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0733] (549) 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1-((R)-2-(噻吩-3-基)丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0734] (550) 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1-((S)-2-(噻吩-3-基)丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0735] (551) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基-2-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺
- [0736] (552) 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基-2-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0737] (553) 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0738] (554) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0739] (555) 6-氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0740] (556) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁵-基)甲基)苯甲酰胺

- [0741] (557) N-(3,4-二氯苄基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)乙酰胺
- [0742] (558) 1-(4-氯苄基)-3-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)脲
- [0743] (559) N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基-2-甲基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3,4-二氯苄甲酰胺
- [0744] (560) 3,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(2-乙基-2-甲基丁基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苄甲酰胺
- [0745] (561) 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1-(2,3,5-三氯苄基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0746] (562) 6-氯-N-(((3S,5S)-3-(2-(1-甲基乙基亚磺酰氨基)乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0747] (563) 丁基-2-((2S,7S)-7-((6-氯-2-萘甲酰氨基)甲基)-3-氧代-4-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-2-基)氨基甲酸乙酯
- [0748] (564) (S)-6-氯-N-((3-(1-异丙基哌啶-4-基)-2-氧代-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0749] (565) 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺
- [0750] (566) 5-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺
- [0751] (567) 2,4-二氯-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苄甲酰胺
- [0752] (568) N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-6-甲氧基-2-萘甲酰胺
- [0753] (569) 6-氯-N-([$5-^{13}\text{C}$, $4-^{15}\text{N}$] (3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)[^{13}C]甲基)-2-萘甲酰胺
- [0754] (570) N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-1-甲氧基-2-萘甲酰胺
- [0755] (571) (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酰胺
- [0756] (572) 5-(4-氯苄基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺
- [0757] (573) 2,4-二氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)苄甲酰胺
- [0758] (574) 5,6-二氯-2-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮
- [0759] (575) (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-3-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酰胺

[0760] (576) 6-甲氧基-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0761] (577) 1-甲氧基-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0762] (578) (E)-3-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)丙烯酰胺

[0763] (579) 6-氯-N-([^{5,6,6}-²H₃](3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)[²H₂]甲基)-2-萘甲酰胺

[0764] (580) 6-氯-N-(((3R,5R)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0765] (581) 6-氯-N-(((3S,5R)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0766] (582) 6-氯-N-(((3R,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0767] (583) 6-氯-N-(((3S,5R)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0768] (584) 6-氯-N-(((3R,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0769] (585) 6-氯-N-(((3R,5R)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萆-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0770] 如以前所说明的具有化学式(I)的这些化合物是MC5R的拮抗剂,并且因此可以被用于调整MC5R或其一个片段或类似物或功能等效物的活性(通过将MC5R或其一个片段或类似物或功能等效物暴露于本发明的一种化合物)。这可以在活体外测定中发生,其中MC5R活性的下调是希望的,然而当利用在患者中MC5R活性的下调时典型地是更有利的。由本发明的这些化合物提供的下调的量值将在化合物与化合物之间不同并且还将受所给予的化合物的量值的影响。在一个实施方案中,下调的量值至少是10%。在另一个实施方案中,下调的量值至少是20%。在又一个实施方案中,下调的量值至少是50%。

[0771] 因此本发明的这些方法可以被用于任何病况的治疗,其中MC5R或其一个片段或类似物或功能等效物的活性的调节将导致对那病况的一种有益的作用。这样适合于本发明的这些化合物可以被用于在一种哺乳动物中对或直接或间接与MC5R或其一个片段或类似物或功能等效物的活性相关联的一种病况进行治疗、防止、或控制的方法,其中本发明的该化合物的MC5R调制量值被给予至该哺乳动物。与MC5R活性相关联的一个病况是过量皮脂分泌和到其上相相关的病况。在该方法的一个实施方案中,该病况是选自下组,其组成为:痤疮、皮脂溢、以及脂溢性皮炎。在一个实施方案中,该痤疮是选自下组,其组成为:寻常痤疮、痤疮、聚合性痤疮、以及爆发性痤疮。在一个特别的实施方案中,该病况是寻常痤疮。

[0772] 例如,MC5R的下调导致皮脂分泌的减少,并且因此能被用于多种病况的治疗或预防,其中观察到过量皮脂分泌,比如痤疮、皮脂溢、以及脂溢性皮炎。

[0773] 本发明的这些方法还可以用于治疗、预防或控制涉及由 MC5R 控制的生物过程的多种病况,比如与炎症相关的疾病。具有化学式 (I) 的这些化合物还可以用于癌症的治疗或预防,比如米尔-多里综合症 (Muir-Torre syndrome) 或其他的皮脂腺的癌症。

[0774] 由于它们对皮脂分泌的影响,具有化学式 (I) 的这些化合物还可以在治疗上得到应用,其中皮脂分泌减少是所希望的,比如在美容的治疗中。这些化合物可以因此用于减低由一种哺乳动物的皮脂分泌的方法,该方法包括给予化学式 (I) 的一种化合物的有效量。

[0775] 具有化学式 (I) 的这些化合物可以被用于在任何其中存在 MC5R 的物种中的病况的治疗,最典型地为哺乳动物。其中发现有 MC5R 并且因此这些化合物可以被使用的物种的实例包括:人、大鼠、小鼠、狗、猕猴、羊、斑马鱼、金鱼、白斑角鲨、虹鳟鱼、和鸡。在一种特别的实施方案中,该哺乳动物是人。

[0776] 将在化学式 (I) 之内的多种化合物对一位患者(比如人类)的给予可以通过局部的给予、通过任何可接受的方式用于肠的给予比如口服的或者直肠的、或者通过肠胃外给药比如皮下的、肌内、静脉内的以及真皮内的路径。注入可以是丸剂或经由恒量或间断的注入。该活性化合物典型地是包括在一种药学上可接受的载体或者稀释剂中,并且足以传达给该患者一种治疗学上有效剂量的量值。

[0777] 在具有化学式 (I) 的这些组合物的使用中它们可以按使得该化合物生物可供使用的任何形式或模式被给药。在制备配制品的领域中的一个普通技术人员可以容易地选择该适当的给药形式和模式,取决于所选择的化合物的具体特征、将被治疗的该病况、将被治疗的病况的阶段及其他相关的情况。对于此外的资料,我们推荐这些读者参阅 Remingtons Pharmaceutical Sciences,第 19 版, Mack Publishing Co. (1995)。

[0778] 具有化学式 (I) 的这些化合物可以单独给药或以与一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合的一种药用组合物的形式给药。具有化学式 (I) 的这些化合物,虽然它们本身有效,典型地是以它们的药学上可接受的盐类的形式配制和给药,因为这些形式典型地是更稳定的、更容易结晶的,并且具有增加的溶解度。

[0779] 然而这些化合物典型地是以药用组合物的形式使用的,该药用组合物被配制取决于所希望的给药模式。这些组合物以在本领域中众所周知的方式被制备。

[0780] 具有化学式 (I) 的一种化合物典型地是与载体相结合以产生一种适合于特定的被治疗的患者并且适合于给药的特殊的模式的剂型。例如,旨在用于对人类口服给药的一种配制品可以包含从约 0.5mg 至约 5g 的本发明的该化合物,与一种适当的并且方便的载体物质的量值组合,该载体物质可以从该总的组合物的约 5% 至约 99.95% 不等。代表剂型将总体上包含在从约 1mg 至约 500mg 之间的本发明的一种化合物,典型地 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、或 1000mg。本发明的化合物还可以被配制,比如以溶液、软膏、洗剂、凝胶、乳剂、微乳液、或经皮贴剂的配制品用于局部的递送。例如,这些局部的配制品可以包含从 0.005% 至 5% (重量/重量或重量/体积) 的本发明的一种化合物。

[0781] 化学式 (I) 的这些化合物可以与一种或多种额外的药物组合使用或给药。本发明的这些化合物可以与一种或多种其他的药学上的活性化合物组合使用,比如其他的抗痤疮治疗剂。在一个实施方案中,另一个药学上的活化剂是选自下组,其组成为:抗生素、类视黄醇、抗雄激素药、以及类固醇。可以与化学式 (I) 的一种化合物相结合并且以此按同时发生

的或序贯的组合给药的其他药学上的活性化合物的实例（以非限制的方式的实例）包括：其他的抗痤疮药剂、比如口服的类视黄醇（如异维甲酸）、局部的类视黄醇（如异维甲酸、阿达帕林、他扎罗汀）、口服的或局部的抗生素（如氯脱氧林肯霉素、红霉素、米诺环素、四环素、过氧化苯甲酰）、或激素疗法（如屈螺酮、炔诺酮酯-乙炔雌二醇、醋酸丙氯孕酮）。如所说明的这些组分可以在同一配制品中或以分离的配制品被给予的。若以分离的配制品给予，本发明的这些化合物可以与另一种或多种药物顺序地或同时地被给予。

[0782] 用于胃肠外注入的适合用于本发明的药用组合物包括：药学上可接受的无菌的水的或非水的溶液、分散体、悬浮液或乳液连同用于在正好使用之前重新构成无菌的可注射的溶液或分散体的无菌的粉末。适当的水的和非水的载体、稀释剂、溶剂或者运载体的实例包括：水、乙醇、多元醇（比如甘油、丙二醇、聚乙二醇、以及类似物）、以及其适当的混合物、植物油（比如橄榄油）、以及可注射的有机酯比如油酸乙酯。适当的流动性可以被保持、例如、通过利用包衣物质比如卵磷脂、通过在分散体情况下该维持的所要求的粒子大小、以及通过利用表面活性剂。

[0783] 这些组合物还可以包含佐剂，比如防腐剂、润湿剂、乳化剂、以及分散剂。通过包含不同的抗菌剂和抗真菌剂可以确保防止微生物的作用，例如：对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚山梨酸、以及类似剂型。还可能所希望的是包括等渗的药剂，比如糖、氯化钠、以及类似物。该可注射的药用形式的延长吸收可以由延迟吸收的药剂的夹杂物造成，比如单硬脂酸铝和明胶。

[0784] 若希望，并且为了更有效分布，这些化合物可以被结合进入缓释或靶向递送系统，比如聚合体基质、脂质体、以及微球。

[0785] 这些可注射的配制品可以被杀菌，例如、通过经由一种细菌-保留过滤器的过滤作用、或通过以正好在使用之前可以被溶解或分散在无菌水或其他的无菌的可注射的介质中的无菌的固体组合物的形式结合杀菌剂。

[0786] 用于口服给药的固体剂型包括：胶囊、片剂、药丸、粉末、以及颗粒。在这类固体剂型中，该活性化合物与以下物质混合，这些物质包括：至少一个惰性的药学上可接受的赋形剂或载体比如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或 a) 填充剂或者增充剂比如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、以及硅酸，b) 粘合剂例如像羧甲基纤维素、藻酸盐（酯）、明胶、聚乙烯吡咯酮、蔗糖、以及阿拉伯胶，c) 保湿剂比如甘油，d) 崩解剂比如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、以及碳酸钠，e) 阻滞剂溶液比如石蜡，f) 吸收促进剂比如季铵化合物，g) 润湿剂例如像鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，h) 吸收剂比如高岭土和膨润土，以及 i) 润滑剂比如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，该剂型还可以包括缓冲剂。

[0787] 一种类似型式的固体组合物还可以作为填充物在软填充以及硬填充的明胶胶囊中使用，使用了诸如乳糖或奶糖（milk sugar）的赋形剂、连同高分子量的聚乙二醇以及类似物。

[0788] 片剂、糖衣片、胶囊、丸剂、以及颗粒这些固体剂型可以用包衣和壳（如在药物配制领域内熟知的肠溶衣以及其他包衣）进行制备。它们可以任选地包含遮光剂，并且还可以具有一种组合物，这样它们仅仅或优选地在肠道的某一部分中（可任选地以一种延迟方式）释放这种或这些活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0789] 若希望,并且为了更有效的分布,可以将这些化合物结合到缓慢释放或靶向的递送系统(如聚合体基质、脂质体、以及微球)中。

[0790] 这些活性化合物还可以处于微囊化的形式,在适当时具有以上提及的赋形剂中的一种或多种。

[0791] 用于口服给药的液体剂型包括:药学上可接受的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆、以及酞剂。除了这些活性化合物之外,这些液体剂型可以含有本领域内通常使用的惰性稀释剂,例如像水或其他溶剂、增溶剂以及乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油、以及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇脂肪酸酯、以及它们的混合物。

[0792] 除了惰性稀释剂之外,这些口服的组合物还可以包括佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、增甜剂、调味剂、以及芳香剂。

[0793] 悬浮液,除这些活性化合物之外,可能包含悬浮剂,如例如:乙氧基化的异硬脂基醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂、以及黄蓍胶、以及它们的混合物。

[0794] 用于直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂,这些栓剂可以通过将本发明的这些化合物与适合的非刺激性赋形剂或载体(如可可脂、聚乙二醇、或一种栓剂蜡)混合来进行制备,它们在室温下是固体但在体温下是液体,并且因此在直肠或阴道腔中融化并且释放该活性化合物。

[0795] 对于局部给药,该活化剂可以处于一种软膏、乳剂、悬浮液、洗液、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气溶胶或油的形式。可替代地,该组合物可以经由一种脂质体、纳米体、核糖体(rivosome)、或营养扩散运载体(nutri-diffuser vehicle)进行递送。可替代地,一种配制品可以包括一种经皮贴剂或敷料,例如用一种活性成分以及可任选地一种或多种载体或稀释剂浸渍的绷带。为了以一种经皮贴剂递送系统的形式进行给药,这种给药剂量贯穿给药方案当然将是连续的而不是间断的。用于产生局部给药的配制品的方法在本领域中是已知的。

[0796] 用于局部给药的组合物典型地包含一种药学上可接受的载体,它可以是毒理学和药学上可接受的任何运载体。可以在本发明的组合物中使用的典型的药学上可接受的载体包括:水、乙醇、丙酮、异丙醇、硬脂醇、氟利昂、聚乙烯吡咯烷酮、丙二醇、聚乙二醇(polyethylene glycol)、香料、产生凝胶的材料、矿物油、硬脂酸、鲸蜡、脱水山梨糖醇、单油酸酯、聚山梨酸酯、“Tween”、山梨糖醇、甲基纤维素、矿脂、一种矿物油(凡士林油)(它可以是任何基于石油的产物);经修饰或未修饰的植物油,如花生油、麦胚油、亚麻籽油、霍霍巴油、杏仁油、核桃油、棕榈油、阿月浑子油、芝麻油、菜籽油、杜松油、玉米胚芽油、桃核油、罂粟子油、松油、蓖麻油、豆油、红花油、椰子油、榛子油、葡萄子油、鳄梨油、大豆油、甜杏仁油、海棠油、蓖麻油、橄榄油、向日葵油,或动物油,如鲸油、海豹油、步鱼油、比目鱼肝油(halibut liver oil)、鱼肝油、鳕鱼、金枪鱼、海龟油、马蹄、羊足、貂、水獭、旱獭油以及类似物;合成的油类,如硅油(如二甲聚硅氧烷);脂肪酸的烷基和链烯基酯类,如在室温下为固体的肉豆蔻酸、棕榈酸和硬脂酸的异丙酯以及脂肪酸酯;蜡类,如羊毛脂蜡、小烛树蜡、鲸蜡、可可脂、乳木果油(karite butter)、硅蜡、在室温下是固体的氢化油类、蔗糖甘油酯、

油酸酯、肉豆蔻酸酯、亚油酸酯、硬脂酸酯、石蜡、蜂蜡、巴西棕榈蜡、地蜡、小烛树蜡、微晶蜡；脂肪醇，如月桂醇、鲸蜡醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、棕榈醇和油醇；聚氧乙烯化的脂肪醇；以及蜡酯、羊毛脂以及它的衍生物、全氢化角鲨烯以及饱和的酯类、棕榈酸乙酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸烷基酯（如肉豆蔻酸异丙酯、肉豆蔻酸丁酯以及肉豆蔻酸癸酯）、硬脂酸己基酯、三酸甘油酯类、辛酸和癸酸的甘油三酯、蓖麻油酸鲸蜡酯、十八烷基辛酸酯（Purcellin 油）、脂肪酸、多元醇、聚醚衍生物类、脂肪酸甘油单酯、聚乙二醇、丙二醇、烷基乙氧基醚磺酸酯、烷基硫酸铵、脂肪酸皂（fatty acid soap）、以及氢化的聚异丁烯、以及蜡和油的混合物。

[0797] 用于局部给药的组合物可以按照多种形式进行配制。然而，这些组合物可以经常采取一种水的或油质的溶液或分散体或乳液或一种凝胶或一种乳膏的形式。一种乳液可以是一种水包油乳液或一种油包水乳液。

[0798] 油包水或水包油乳液的油相可以包括例如：a) 烃油，如石蜡或矿物油；b) 蜡，如蜂蜡或石蜡；c) 天然油，如向日葵油、杏仁油、牛油果油或霍霍巴油；d) 硅油，如二甲硅油、环甲基硅酮或鲸蜡基二甲硅油；e) 脂肪酸酯，如棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、马来酸二辛酯、油酸甘油酯以及异壬酸十六十八烷酯（cetostearyl isononanoate）；f) 脂肪醇，如鲸蜡醇或硬脂醇以及它们的混合物（例如，鲸蜡硬脂醇）；g) 聚丙二醇或聚乙二醇的醚，例如 PPG-14 丁基醚；或 h) 它们的混合物。

[0799] 所使用的乳化剂可以是任何在本领域中已知的用于油包水或水包油乳液中的乳化剂。已知的美容的可接受的乳化剂包括：a) 倍半油酸酯，例如像以商品名 Arlacel 83 (ICI) 可商购的倍半油酸山梨坦、或聚甘油基-2-倍半油酸酯；b) 天然油的衍生物的乙氧基化酯，例如像以商品名 Arlacel 989 (ICI) 可商购的氢化蓖麻油的聚乙氧基酯；c) 硅酮乳化剂，例如像以商品名 ABIL WS08 (Th. Goldschmidt AG) 可商购的硅酮多元醇；d) 阴离子乳化剂，如脂肪酸皂，例如硬脂酸钾和脂肪酸硫酸盐，例如以商品名 Dehydag (Henkel) 可商购的鲸蜡硬脂醇硫酸酯钠；e) 乙氧基化的脂肪醇，例如以商品名 Brij (ICI) 可商购的乳化剂；f) 脱水山梨糖醇酯，例如以商品名 Span (ICI) 可商购的乳化剂；g) 乙氧基化的脱水山梨糖醇酯，例如以商品名 Tween (ICI) 可商购的乳化剂；h) 乙氧基化的脂肪酸酯，如乙氧基化的硬脂酸酯，例如以商品名 Myrj (ICI) 可商购的乳化剂；i) 乙氧基化的甘油单酯、甘油二酯、以及甘油三酯，例如以商品名 Labrafil (Alfa Chem.) 可商购的乳化剂；j) 非离子性的自乳化蜡，例如以商品名 Polawax (Croda) 可商购的蜡；k) 乙氧基化的脂肪酸，例如以商品名 Tefose (Alfa Chem.) 可商购的乳化剂；l) 甲基葡萄糖酯，如以名称 Tegocare450 (Degussa Goldschmidt) 可商购的聚甘油-3 甲基葡萄糖二硬脂酸酯；或 m) 它们的混合物。

[0800] 用于局部给药的凝胶可以是水的或非水的。含水凝胶优选是的。该凝胶将包含一种增稠剂或胶凝剂以便对该凝胶给出充分的粘性。多种的增稠剂可以根据该液体载体的性质和所要求的粘性以及以下叙述的这些而使用。一种特别的适当的增稠物是丙烯酰二甲基牛磺酸（或它们的一种盐）的一种共聚物、优选单体与另一种乙烯单体的一种共聚物。例如，该增稠剂是丙烯酰二甲基牛磺酸与另一种乙烯单体的一种盐的共聚物。该盐可以是一种 I 族碱金属的一种盐，但是更优选一种铵盐。适当的共聚物增稠剂的实例是：i) 丙烯酰二甲基牛磺酸铵 I 乙烯基吡咯烷酮共聚物，即丙烯酰二甲基牛磺酸铵与乙烯基吡咯烷酮（1-乙烯基-2-吡咯烷酮）的一种共聚物。

[0801] 这种组合物可以额外地包括本领域内所熟知的其他皮肤护理活性剂,它们对于辅助皮肤正常发挥功能可以是有效的。一组优选的组合物包括水解的乳蛋白质以调节皮脂产生

[0802] 这种组合物可以额外地包括本领域内的普通技术人员应当熟知的其他组分,如润肤剂、湿润剂、稳定乳液的盐类、防腐剂、螯合剂、或掩蔽剂(螯合剂)、研磨剂、抗氧化剂、稳定剂、pH 调节剂、表面活性剂、增稠剂、稀释剂、香味剂以及着色剂。

[0803] 这些局部使用的配制品令人希望地是可以包括一种化合物,该化合物增强这种活性成分穿过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透。这类真皮渗透增强剂的实例包括二甲亚砜和有关的类似物。

[0804] 所给予的化合物的量值将优选治疗和降低或者减轻该病况。一个治疗有效量可以容易地由一位主治诊断医生通过利用常规方法并且通过注意在类似情况下获得的结果而确定。在确定该治疗有效量时,将被考虑的多种因素包括但不限于:动物的种类、它的大小、年龄和总体的健康状态、性别、饮食、所涉及的具体病况、该病况的严重程度、患者对治疗的应答、所给予的具体化合物、给药的模式、所给予的制品的生物利用率、所选择的剂量方案、其他药物的使用及其他相关的情况。

[0805] 一种优选的剂量将是每天每公斤体重大约 0.01 至 300mg 的一个范围。一种更优选的剂量将是每天每公斤体重 0.1 至 100mg 的一个范围、更优选从每天每公斤体重 0.2 至 80mg、甚至更优选每天每公斤体重 0.2 至 50mg。一种适当的剂量可以是以每天多个子剂量来给予。

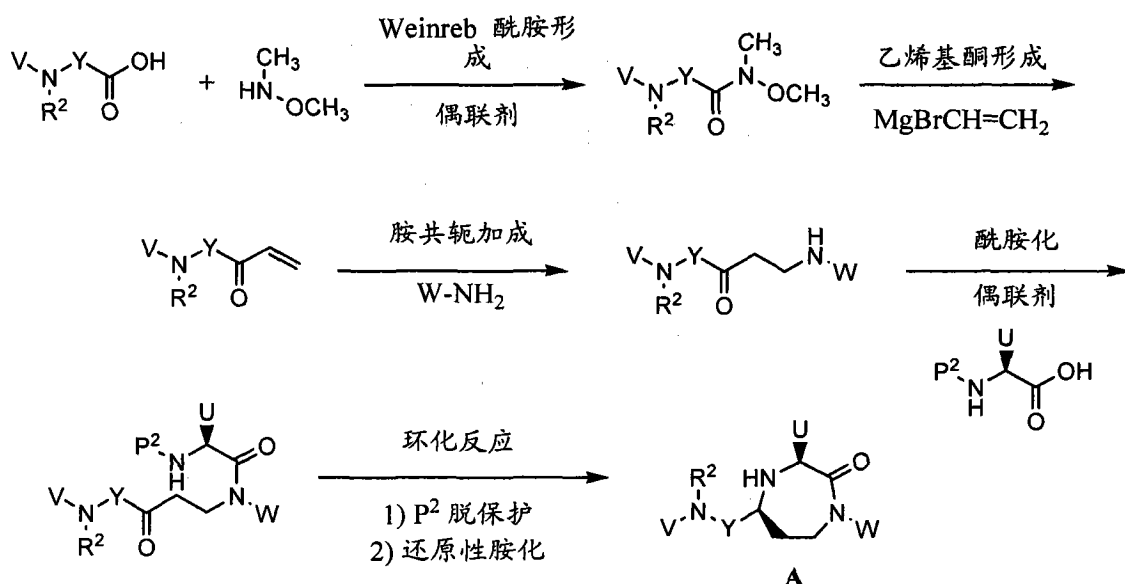
[0806] 用于在本发明中的用途的化合物的合成

[0807] 用于本发明的这些化合物的通用合成路线通过如在方案 1 或 2 中列出所产生的关键性中间产物 A 来进行。

[0808] 在方案 1 中,一种氨基酸衍生物 $V-N(R^2)-Y-CO_2H$ ($V = R^1X$ 或一种胺保护基 P^1) 经由该羧基的活化和用正-甲基甲氧胺的酰胺化被变为一种 Weinreb 酰胺。一种乙烯基格氏试剂的加成产生该氨基烷基乙烯基酮,它经历由 $R^6R^7R^8C-(CR^{5a}R^{5b})_tNH_2$ 胺组分的共轭加成(为简单起见显示为 WNH_2)。所得的仲胺是在标准的肽偶联条件下被受保护的氨基酸 $P^2-NHCH(U)-CO_2H$ 酰化的,其中 U 代表最终的 R 侧链(一种受保护的最终侧链 $R-P^3$)、或要求化学修饰以形成最终的 R 侧链的一种前体。 P^2 保护基团的脱保护之后跟随使用标准的还原条件(如 H_2/Pd 催化剂、 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 、或 $NaBH(OAc)_3$)对酮进行的分子内还原性胺化,形成了关键性中间产物 A。若 $Y = CH_2$ 或 CH_2CH_2 , A 形成为主导的非对映体。若 $V = R^1X$ 并且 $U = R$, A 是最终产物。

[0809] 方案 1:经由分子内的还原性胺化的中间产物 A 的合成

[0810]



[0811] 其中 U = R、它的一种保护的形式或它的一种前体，

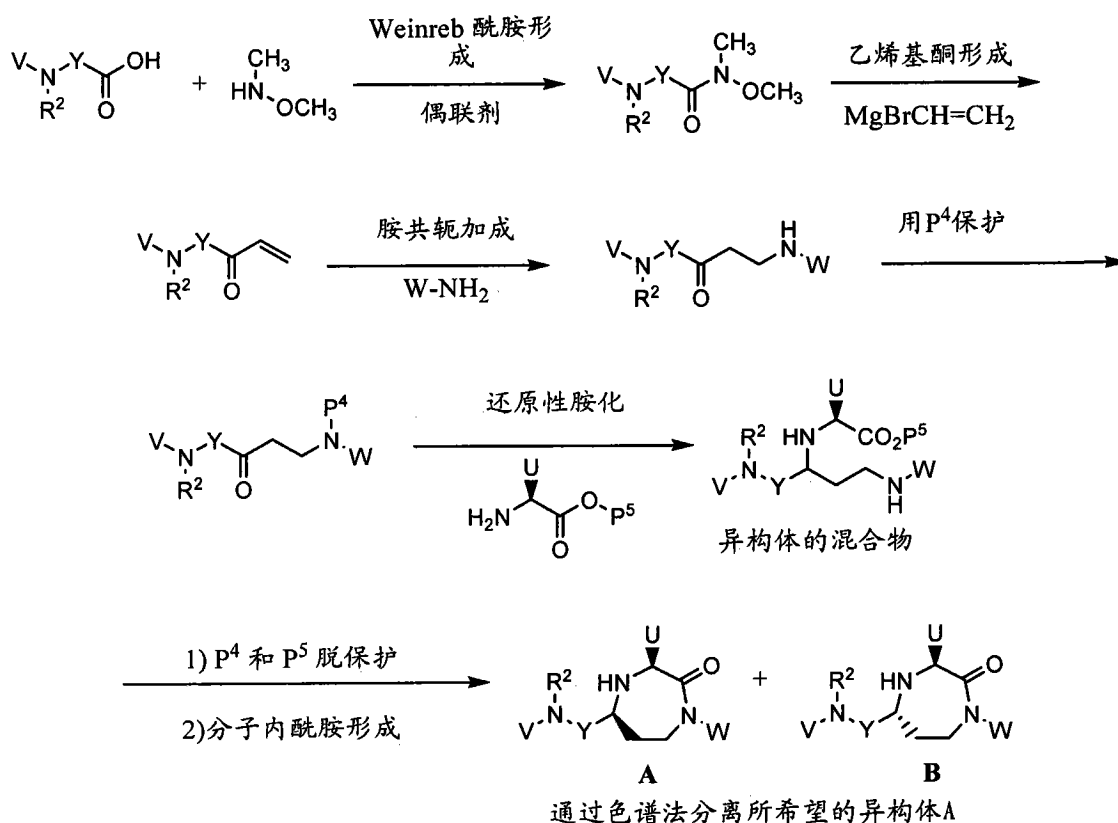
[0812] V = P¹ 或 R¹X, 并且 W = R⁶R⁷R⁸C(CR^{5a}R^{5b})_r-

[0813] 终产物, 条件是 V = R¹X, U = R

[0814] 在方案 2 中, 所希望的中间产物 A 的一种可替代的路径起始是相同的 Weinreb 酰胺形成、乙烯基格氏加成、以及胺共轭加成。在这一点上, 该仲胺受到一种胺保护基团 P⁴ 的保护。然后, 将该酮用一种受保护的氨基酸 (H₂NCH(U)-CO₂P⁵) 进行还原性胺化, 产生了在整个后续反应步骤中完成的非对应异构体的一种混合物。这种环体系是通过 P⁴ 和 P⁵ 保护基团的脱保护、之后跟随使用标准的肽偶联试剂进行酰胺键形成而产生的。可替代地, P⁴ 保护基团是通过用 P⁵ 保护的酯进行热或碱诱导的环化反应而被移出并且实现环化作用的。这种环化作用产生了两种非对应异构体 A 和 B 的混合物, 优选的非对映体 A 可以通过色谱法从其中分离出。

[0815] 方案 2 : 经由分子间的还原性胺化的中间产物 A 的合成

[0816]



[0817] 其中 U = R、它的一种保护的形式或它的一种前体，

[0818] $\text{V} = \text{P}^1$ 或 R^1X ，并且 $\text{W} = \text{R}^6\text{R}^7\text{R}^8\text{C}(\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b})_r-$

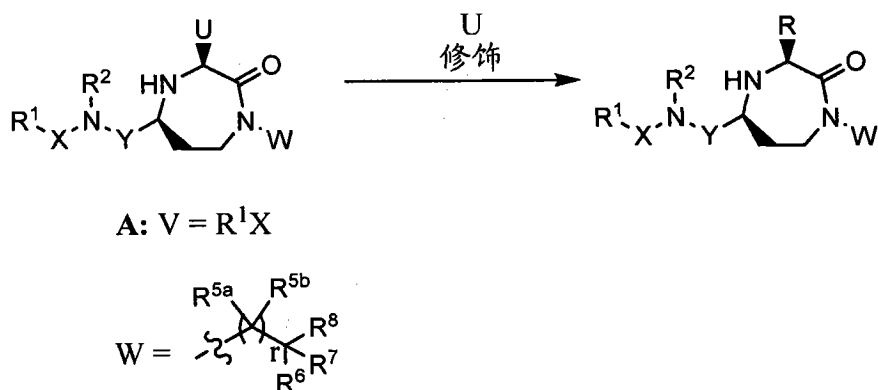
[0819] 终产物，条件是 $\text{V} = \text{R}^1\text{X}$ ，U = R

[0820] 关键性中间产物 A 可以是最终产物，条件是 U = R 并且 $\text{V} = \text{R}^1\text{X}$ ，但否则被转化为如在方案 3、4 以及 5 中所展示的最终产物。

[0821] 在方案 3 中，其中 $\text{V} = \text{R}^1\text{X}$ ，该最终产物是通过 U 侧链的修饰而获得的，例如去除 P^3 保护基团、或去除 P^3 保护基团随后进一步化学修饰。

[0822] 方案 3 : $\text{V} = \text{R}^1\text{X}$

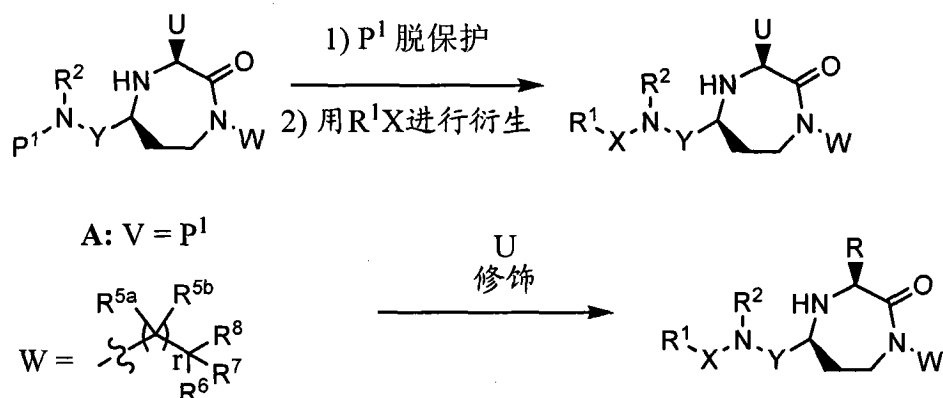
[0823]



[0824] 在方案 4 中，其中 $\text{V} = \text{P}^1$ ，该最终产物是通过去除保护基团 P^1 、之后引进 R^1X 取代基而获得的。若 U = R，这产生了最终产物。可替代地，U 侧链然后进行了修饰以产生如在方案 3 中的最终的 R 基团。

[0825] 方案 4 : $\text{V} = \text{P}^1$

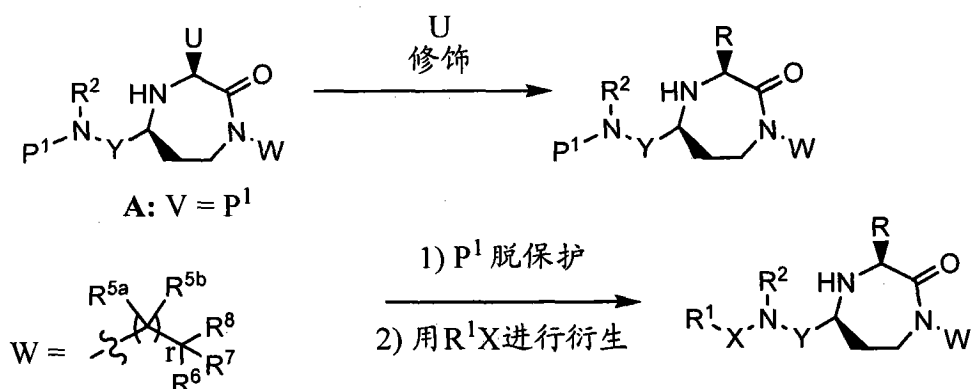
[0826]



[0827] 在方案 5 中, 其中 $V = P^1$, 该最终产物是通过对 U 侧链进行第一次修饰以产生如在方案 3 中的最终的 R 基团而获得的。这之后跟随 P^1 保护基团的去除, 随后引进 R^1X 取代基。

[0828] 方案 5 : $V = P^1$

[0829]



[0830] 若希望, 还可能在这些反应顺序过程中修饰该 W 取代基。

[0831] 实例

[0832] 以下这些实例旨在展示所披露的实施方案, 并且并非应当被理解为是对其的限制。除了以下所说明的那些之外, 额外的化合物可以使用以下所说明的反应方案 (如以上所讨论) 或它们适当的变体或变化来进行制备。在以下实例中所说明的所有起始材料是可商购的或由本领域的普通技术人员容易合成的。

[0833] 仪器装备

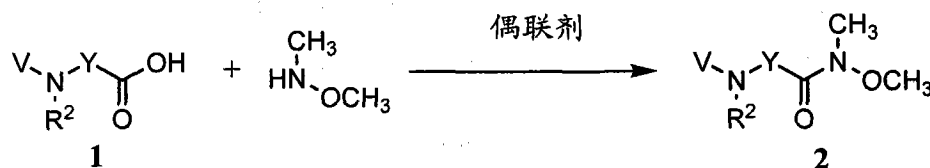
[0834] HPLC 分析是在 Agilent 1100 系列纯化系统上进行的, 该系统配备了一个 Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A, 50x2.00mm 分析型 HPLC 柱, 通过紫外线进行峰检测。标准的分析采用了 1mL/min 流速的在水 (溶剂 A) 中的 0.05% 三氟乙酸 (TFA) 以及在 90 : 10 的乙腈 : 水 (溶剂 B) 中的 0.05% TFA, 在 9 分钟内使用了 5% B (初始) 至 95% B 的梯度。质谱是在 Applied Biosystems MDS Sciex API 2000 LC/MS/MS 三重四极质谱仪上进行的, 并且是通过离子喷雾质谱分析法 (ISMS) 进行分析的。制备型规模的 HPLC 是在一个 Waters Delta Prep 3000 HPLC 系统上进行的, 通过紫外线进行峰检测 (Waters 样式 486 可调的吸光度检测器), 使用 Phenomenex Luna 10 μ C5 100A, 250x21.20mm (20mg 规模)、Phenomenex Luna 15 μ C8 (2) 100A, 250x30.00mm (50mg 规模)、或 Phenomenex Luna 15 μ C8 (2) 100A, 250x50.00mm (100mg 规模) 的 HPLC 柱。溶剂系统采用了不同梯度的、在水

(溶剂 A) 中的 0.05% TFA 以及在 90 : 10 的乙腈 : 水 (溶剂 B) 中的 0.05% TFA。

[0835] 以下实例 1 至 7 提供了可以遵循的通用合成操作, 以便进行在方案 1 至 5 中所说明的转化。为了使用这些操作来制造不同的最终产物, 必要的是改变起始材料上的一个可变基团或者改变这些试剂之一的一个可变基团, 这取决于反应的性质。熟练的读者从阅读这些通用操作中应当清楚怎样改变操作中所使用的起始材料或试剂, 从而产生差异性的终产物。除了取决于这些起始材料以及试剂之外, 还可能必需和 / 或希望的是对所说明的通用操作作出轻微变化, 从而提供最易合成的所希望的最终产物。

[0836] 实例 1 - 通用操作 - Weinreb 酰胺的形成

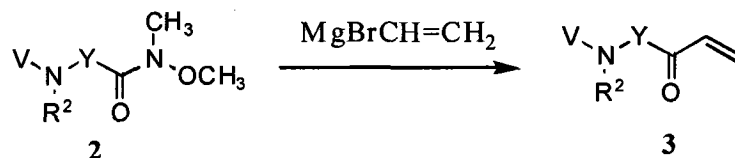
[0837]



[0838] 将 BOP 试剂 (100mmol) 以及二异丙基乙胺 (DIPEA) (100mmol) 加入到氨基酸 (1) (100mmol) 在二氯甲烷 (DCM) (100mL) 中的搅拌的溶液中。然后在加入 N, O-二甲基盐酸羟胺 (100mmol) 与 DIPEA (100mmol) 的一个预混合的溶液之前将溶液在室温下搅拌 10 分钟, 接着在室温下搅拌过夜。然后, 通过旋转蒸发将 DCM 去除并且将残余物吸收至乙酸乙酯 (EtOAc) (200mL) 中。然后, 将有机相用 1N HCl (3x100mL)、H₂O (3x100mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (3x100mL) 以及盐水 (1x10mL) 进行洗涤。然后, 将有机相干燥 (MgSO₄) 并且将 EtOAc 去除以给出 Weinreb 酰胺 (2), 为一种白色固体或一种油。

[0839] 实例 2 - 通用操作 - 对 Weinreb 酰胺的乙烯基格氏加成以形成具有化学式 (3) 的 α, β -不饱和酮

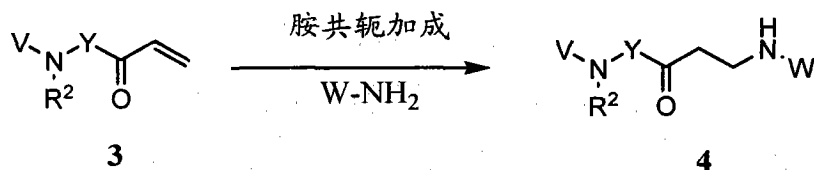
[0840]



[0841] 向 0°C 的在 DCM (10mL) 中的 Weinreb 酰胺 (2) (15mmol) 中加入在 THF (45mL) 中的乙烯基溴化镁 (45mmol)。将该反应搅拌 2 小时, 并且通过 HPLC 进行监测。然后, 通过将该反应加入到冰与 1M HCl (200mL) 的混合物中来将反应骤冷。将水性混合物用 DCM (3x100mL) 萃取, 并且将有机层合并、并且用 1M HCl (2x200mL) 和 H₂O (3x100mL) 进行洗涤。将有机相干燥 (MgSO₄) 以提供 α, β -不饱和酮 (3) 的溶液。 α, β -不饱和酮 (3) 可以通过旋转蒸发来分离, 或者它可以未进一步纯化而用在溶液中。如果目的在于在溶液中使用 α, β -不饱和酮 (3), 通过旋转蒸发将体积减小到 100mL 并且保存用于以后的使用。

[0842] 实例 3 - 通用操作 - 对具有化学式 (3) 的 α, β -不饱和酮进行胺的共轭加成以产生具有化学式 (4) 的化合物

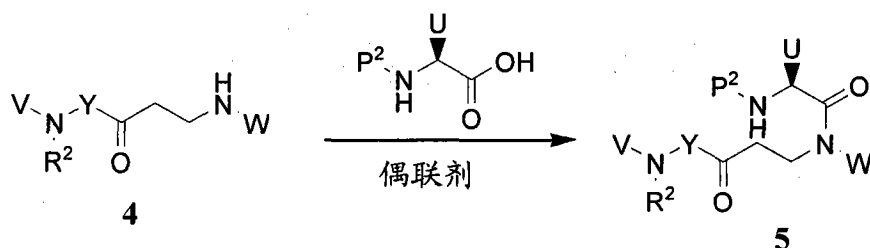
[0843]



[0844] 向在 DCM(10mL) 中的胺 W-NH₂(7.4mmol) 中加入 α, β -不饱和酮 (3) (5.7mmol) 在 DCM(50mL) 中的溶液。将溶液在室温下搅拌 15 分钟, 或者直到分析表明所有的 (3) 已经被耗尽为止。将化合物 (4) 的溶液未经纯化就立即用于随后的反应中。

[0845] 实例 4- 通用操作 - 氨基酮 (4) 的酰化

[0846]

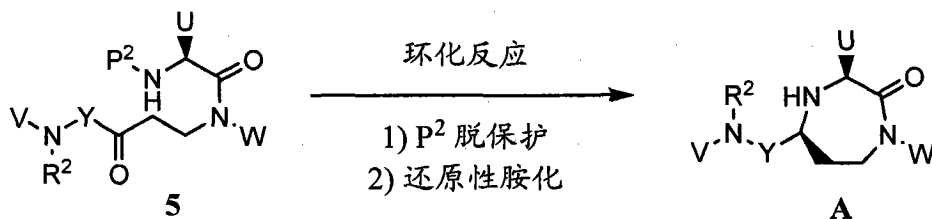


[0847] 将胺酸 P²-NHCH(U)-CO₂H(15mmol) 和 DIC(15mmol) 加入到包含 10mmol 偶联物加成化合物 4 的 DCM 的一个溶液中。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并接着使残余物在硅胶上经色谱法 (使用石油精: EtOAc) 以给出 5。

[0848] 作为一个替代方案, DIC 可以用 HATU(15mmol) 和 DIPEA(15mmol) 来替换。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并且将残余物吸收于 EtOAc(100mL) 中。将有机层用饱和的碳酸氢钠溶液 ((2x100mL)、饱和的氯化铵溶液 (2x100mL) 以及盐水 (2x100mL) 进行洗涤。将有机相干燥并且将溶剂在真空下去除。使残余物在硅胶上经色谱法 (使用石油醚: EtOAc) 以给出 5。

[0849] 实例 5- 通用操作 - P² 脱保护和环化反应

[0850]



[0851] 所采用的用于去除 P² 保护基团的操作将依据保护基团的准确性质而发生变化。正如由熟练的读者所理解的, 可以使用很多可能的保护基团, 并且本领域熟练的工作者将容易地能够从本领域中已知的操作中确定用于去除任何具体保护基团的一种适当操作。尽管如此, 为了协助读者, 在此提供了用于去除更为常见的保护基团的通用操作。

[0852] P² = Fmoc: 向 DCM(3mL) 中的化合物 5(2mmol) 中加入二乙胺 (20mmol)。将该反应在室温下搅拌 1 小时。然后, 通过旋转蒸发将 DCM 和二乙胺去除。然后, 加入 DCM(5mL) 以及三乙酰氧基氢硼酸钠 (3mmol), 并且将该反应在室温下搅拌过夜。将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液 (25mL) 过滤、干燥 (MgSO₄), 并且将 DCM 去除以给出环化的产物 A。这可以通过在硅胶上的快速色谱法进行纯化, 或未经纯化就使用。

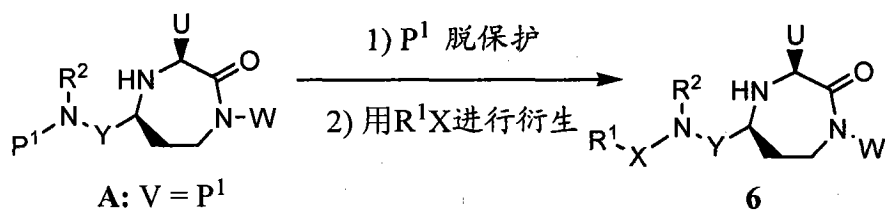
[0853] P² = Boc: 向在 DCM(3mL) 中的化合物 5(2mmol) 中加入 TFA(3mL), 并且将该反应在

室温下搅拌 2 小时。然后,通过旋转蒸发将 DCM 和 TFA 去除。然后,加入 DCM(5mL) 以及三乙酰氧基氢硼酸钠(3mmol),并且将该反应在室温下搅拌过夜。将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液(25mL)过滤、干燥(MgSO_4),并且将 DCM 去除以给出环化的产物 A。这可以通过在硅胶上的快速色谱法进行纯化,或未经纯化就使用。

[0854] $\text{P}^2 = \text{Cbz}$:将粗制的 5(1mmol) 与 5% Pd/C(200mg) 在 2-丙醇(15mL) 中的混合物在室温下在氢气(30psi) 下摇动 24 小时。然后,将混合物过滤通过 c 盐垫层并且将滤液在减压下浓缩以给出一种粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法(100% EtOAc) 纯化可以用来给出 A。

[0855] 实例 6- 通用操作 - P^1 脱保护以及使用 R^1X 的衍生作用

[0856]



[0857] 所采用的用于去除 P^1 保护基团的操作将依据保护基团的准确性质而发生变化。正如由熟练的读者所理解的,可以使用很多可能的保护基团,并且本领域熟练的工作者将容易地能够从本领域中已知的操作中确定用于去除任何具体保护基团的一种适当操作。尽管如此,为了协助读者,在此提供了用于去除更为常见的保护基团的通用操作。

[0858] 脱保护, $\text{P}^1 = \text{Cbz}$:

[0859] 向在甲醇(5mL) 中的环化的产物 A(1mmol) 中加入催化性 Pd/C。将该反应在氢气气氛下搅拌过夜。将该反应混合物过滤通过 c 盐,并且将甲醇通过旋转蒸发而去除以给出游离胺。这种胺可以未经纯化而用于下一个反应。

[0860] 脱保护, $\text{P}^1 = \text{Boc}$:

[0861] 向在 DCM(1mL) 中的环化的产物 A(1mmol) 中加入 TFA(1mL),并且将该反应在室温下搅拌 2 小时。通过旋转蒸发将溶剂去除以给出胺 TFA 盐,可以将其未经纯化而用于下一个反应。

[0862] 脱保护, $\text{P}^1 = \text{Alloc}$:

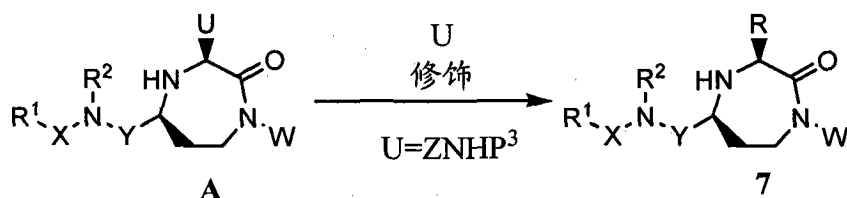
[0863] 向在 DCM(6mL) 中的环化的产物 A(1mmol) 中加入 1,3-二甲基巴比妥酸(0.2mmol) 以及四三苯基磷钨(10mg)。将该反应抽空,并且在室温下搅拌 1 小时。将 DCM 在减压下去除以给出粗制的游离胺,可以将其用于下一个反应而未经纯化。

[0864] 当 $\text{X} = \text{C}(=\text{O})$ 时,使用 R^1X 的衍生作用:

[0865] 向在 DCM(5mL) 中的游离胺(1mmol) 中加入 DIPEA(1mmol)、BOP 试剂(1.5mmol) 以及酸组分 $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ (1.5mmol)。将该反应在室温下搅拌 2 小时。旋转蒸发以及制备型 HPLC 给出了经纯化的加合物。

[0866] 实例 7- 通用操作 - 经由 P^3 脱保护以及使用二溴化物二烷化的 U 修饰

[0867]



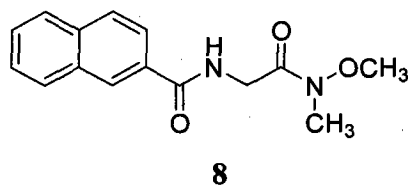
[0868] 所采用的用于经由脱保护和衍生作用的 U 修饰的操作将依据 U 基团的准确性质而发生变化。正如由熟练的读者所理解的,大量修饰是可能的,并且本领域熟练的工作者将容易地能够确定用于转化为一个所希望的 R 基团的适当操作。尽管如此,为了协助读者,在此提供了一种通常用于以下实例中多个实例的通用的修饰操作。

[0869] $P^3 = \text{Boc}$:

[0870] 向在 DCM (5mL) 中的受保护的胺 (1mmol) 中加入 TFA (5mL), 并且将反应在室温下搅拌 2 小时。加入 DCM (20mL), 并且将溶液用饱和的碳酸氢钠溶液 (20mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4) 并且进行蒸发以给出粗制的胺。向粗制的胺中加入 DMF (0.5mL)、碳酸钾 (50mg) 以及 1,5-二溴戊烷 (5mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时,在这之后加入 DCM (20mL), 将有机层用饱和的碳酸氢钠溶液 (20mL) 和 H_2O (20mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4) 并且进行蒸发。残余物可以通过制备型 HPLC 进行纯化以给出哌啶基产物。将经纯化的产物分离,为 TFA 盐,但是通过用水性 NaHCO_3 中和并且萃取到一种有机溶剂中容易地转化成游离碱,或者通过 1N HCl 酸化进一步转化成 HCl 盐。

[0871] 实例 8- 化合物 8N-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-萘甲酰胺的合成

[0872]



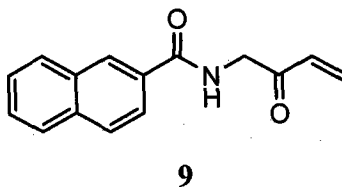
8

[0873] M-(2-(甲氧基(甲基)-氨基)-2-氧代乙基)-2-萘甲酰胺

[0874] 向 2-萘甲酸 (5.8g, 33.7mmol)、2-氨基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (Gly Weinreb 酰胺; 如在实例 43 中从 Boc-Gly Weinreb 酰胺 15 而制备) (3.8g, 32.1mmol) 以及 DIPEA (12.0mL, 68.9mmol) 在 DCM (70mL) 中的混合物中在室温下一次性加入 BOP (14.9g, 33.7mmol)。将生成的混合物搅拌 1 小时,然后加入饱和的 NaHCO_3 水溶液。将有机层用盐水 (5x60mL) 和 1 N HCl (2x30mL) 洗涤、经 MgSO_4 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物,将其未进一步纯化而用于下一个反应。

[0875] 实例 9- 化合物 9N-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-萘甲酰胺的合成

[0876]



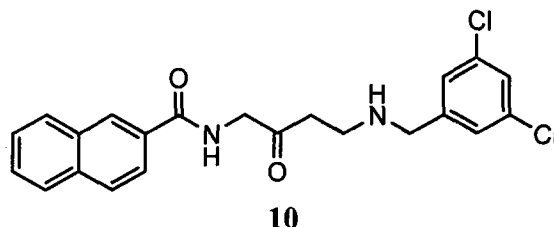
9

[0877] N-(2-氧代丁-3-烯基)-2-萘甲酰胺

[0878] 在 0℃ 下, 向 8 (3.5g, 12.85mmol) 在干 THF (10mL) 中的溶液中缓慢加入乙烯基溴化镁在 THF (1M, 31mL) 中的溶液。加入之后, 将生成的混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后倒入冰的 1 N HCl 溶液 (50mL) 中。将水层用 DCM (3x80mL) 萃取, 并且将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物。MS (ESI) 240 (M+1); HPLC_{t_R} 5.46 分钟。

[0879] 实例 10- 化合物 10-N-(4-(3,5-二氯苄基氨基)-2-氧代丁基)-2-萘甲酰胺的合成

[0880]

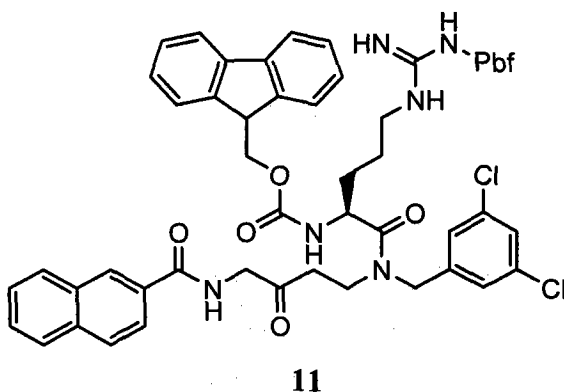


[0881] N-(4-(3,5-二氯苄基氨基)-2-氧代丁基)-2-萘甲酰胺

[0882] 在室温下, 向 3,5-二氯苄胺 (12mg, 0.068mmol) 在 DCM (0.2mL) 中的溶液中加入 9 (13mg, 0.054mmol) 在 DCM (0.5mL) 中的溶液。将生成的混合物进行搅拌直到所有的 9 已经耗尽为止 (在 1 小时之内), 并接着将其直接用于下一个反应中。MS (ESI) 415 (M+1); HPLC_{t_R} 6.00 分钟。

[0883] 实例 11- 化合物 11 (S)-N-(4-(5-(3-Pbf-胍基)-2-(Fmoc-氨基)-N-(3,5-二氯苄基)戊酰氨基)-2-氧代丁基)-2-萘甲酰胺的合成

[0884]

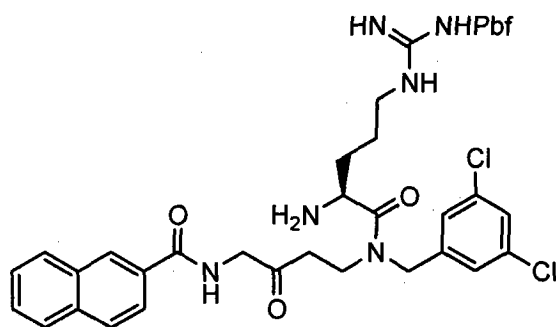


[0885] (S)-N-(4-(5-(3-Pbf-胍基)-2-(Fmoc-氨基)-N-(3,5-二氯苄基)戊酰氨基)-2-氧代丁基)-2-萘甲酰胺

[0886] 在室温下, 向新鲜制备的氨基酮 10 在 DCM (2mL) 中的溶液中加入 Fmoc-L-Arg (Pbf)-OH (53mg, 0.082mmol), 随后加入 DIC (12.5 μl, 0.082mmol)。将生成的混合物搅拌 2 小时, 然后将溶剂在减压下去除。将残余物过滤通过一小段硅胶塞段 (用 DCM 随后用 EtOAc 洗脱) 过滤以给出所希望的产物 11, 为一种白色固体。将其未进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) 1045 (M+1); HPLC_{t_R} 9.99 分钟。

[0887] 实例 12- 化合物 12 (S)-N-(4-(5-(3-Pbf-胍基)-2-氨基-N-(3,5-二氯苄基)戊酰氨基)-2-氧代丁基)-2-萘甲酰胺的合成

[0888]



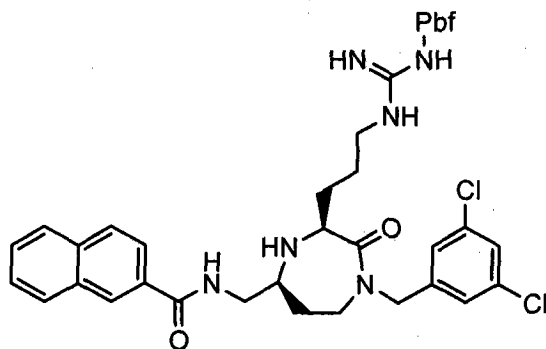
12

[0889] (S)-N-(4-(5-(3-Pbf-胍基)-2-氨基)-N-(3,5-二氯苄基)戊酰氨基)-2-氧代丁基)-2-萘甲酰胺

[0890] 在室温下,将二乙胺(0.5mL)加入到 Fmoc-保护的 11(56mg,0.054mmol)中,并且将生成的混合物搅拌 30 分钟。将过量的二乙胺在减压下去除以给出所希望的游离胺 12。将其未进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI)823(M+1);HPLC_{t_R} 7.49 分钟。

[0891] 实例 13- 化合物 13N-(((3S,5S)-3-(3-(3-Pbf-胍基)丙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[0892]



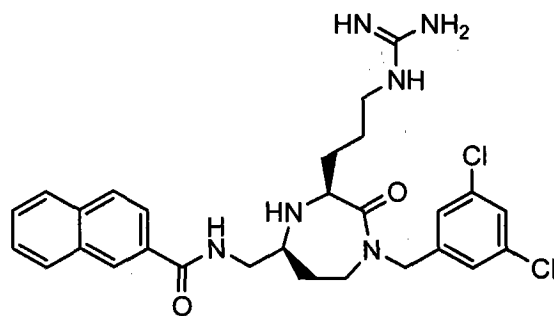
13

[0893] N-(((3S,5S)-3-(3-(3-Pbf-胍基)丙基)-1-(3,5-二氯苄基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0894] 通过在室温下一性加入 NaBH(OAc)₃(40mg,0.18mmol) 将在 DCM(2mL) 中的氨基酮 12(44mg,0.053mmol) 环化。将生成的混合物搅拌 3 小时,随后加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液(3mL)。将水层用 DCM(3x3mL) 萃取,并且将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥、过滤并且在减压下浓缩。将残余物过滤通过一小段硅胶塞段(用 DCM 随后用 EtOAc 然后 EtOAc/IPA(9:1)洗脱)以给出所希望的产物 13,为一种白色固体。将其未进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI)807(M+1);HPLC_{t_R} 7.75 分钟。

[0895] 实例 14- 化合物 14N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[0896]

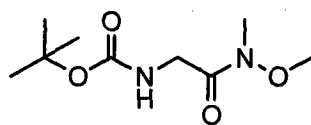
**14**

[0897] N-(((3S,5S)-1-(3,5-二氯苄基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0898] 在室温下,将 TFA/DCM(2 : 1)(1mL) 与 5% H₂O 的溶液加入到 13 中,并且将生成的混合物搅拌 4 小时。将这些溶剂在减压下去除,并且将残余物通过制备型 HPLC(100% H₂O 至 MeCN/H₂O 9 : 1,梯度)纯化以给出 14(7.6mg),为一种白色固体(TFA 盐)。总产率(来自 9)为 ca. 18%。MS(ESI)556.2(M+1);HPLC_{t_R} 6.00 分钟。

[0899] 实例 15- 化合物 15 叔丁基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯(Boc-Gly Weinreb 酰胺)的合成

[0900]

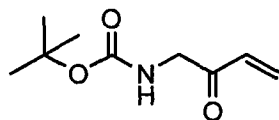
**15**

[0901] 叔丁基 2-(甲氧基(甲基)-氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯

[0902] 在室温下,向 Boc-Gly-OH(20g,114.1mmol)、DIPEA(19.8mL,114.1mmol)以及 BOP(50.5g,114.1mmol)在 DCM(20mL)中的经搅拌的混合物中加入 N, O-二甲基盐酸羟胺(11.2g,114.1mmol)以及 DIPEA(19.8mL,114.1mmol)在 DCM(20mL)中的预混合的溶液。将生成的混合物搅拌 16 小时,然后用 1N HCl(3x120mL)、H₂O(3x120mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液(3x120mL)以及盐水(40mL)洗涤、经 MgSO₄干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出 15,为一种白色固体(20g,80%),将其未进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI)219(M+1);HPLC_{t_R} 4.12 分钟。

[0903] 实例 16- 化合物 16 叔丁基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯的合成

[0904]

**16**

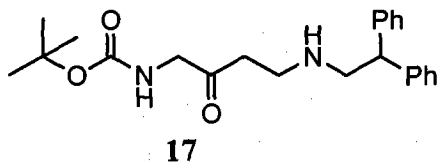
[0905] 叔丁基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯

[0906] 在 0℃下,在氮气并带有搅拌下将乙烯基溴化镁在 THF(184mL,1M)中的溶液一次性加入到 Weinreb 酰胺 15(20g,91.6mmol)中。允许生成的混合物搅拌 2 小时,并且将其倒入 1N HCl/冰混合物(400mL)中。将水性混合物用 DCM(5x100mL)萃取,将合并的 DCM 萃取物用 1N HCl(2x100mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液(100mL)以及盐水(100mL)洗涤、然后经 MgSO₄

干燥。将溶剂在减压下去除,给出酮 16 (12.9g, 76%), 为一种浅黄色的油, 将其未进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) 186 (M+1); HPLC_{t_R} 7.49 分钟。

[0907] 实例 17- 化合物 17 叔丁基 4-(2,2-二苯基乙氨基)-2-氧代丁基氨基甲酸酯的合成

[0908]

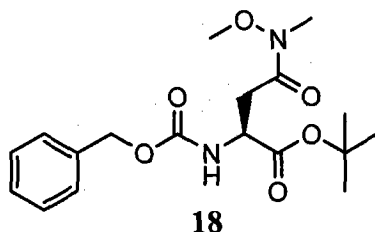


[0909] 叔丁基 4-(2,2-二苯基乙基氨基)-2-氧代丁基氨基甲酸酯

[0910] 在室温下, 向 2,2-二苯基乙基胺 (0.33g, 1.66mmol) 在 DCM (10mL) 中的经搅拌的溶液中加入 α, β -不饱和酮 16 (0.31g, 1.66mmol)。继续搅拌 2 小时; 将 17 的粗制反应混合物未经纯化而用于下一步骤。MS (ESI) 383 (M+1); HPLC_{t_R} 5.98 分钟

[0911] 实例 18- 化合物 18 (S)-叔丁基 3-甲基-4,8-二氧-10-苯基-2,9-二噁-3,7-二氮杂癸烷-6-羧酸酯的合成

[0912]

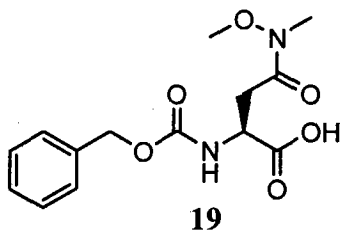


[0913] (S)-叔丁基 3-甲基-4,8-二氧-10-苯基-2,9-二噁-3,7-二氮杂癸烷-6-羧酸酯

[0914] 在室温下, 向 Cbz-L-Asp-OtBu DCHA 盐 (10.1g, 20.0mmol)、N,0-二甲基羟胺-HCl (5.9g, 60.5mmol) 以及 DIPEA (12.0mL, 68.9mmol) 在 DCM (150mL) 中的悬浮液中一次性加入 BOP (10.6g, 24.0mmol)。将生成的悬浮液搅拌 3 小时, 然后加入 H₂O (100mL)。将有机层用 1N HCl (2x100mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (2x100mL) 以及盐水 (3x100mL) 洗涤, 并接着经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法 (PET 醚/EtOAc 1:2) 进行纯化, 给出了 18 (6.4g, 87%), 为一种无色的油。MS (ESI) 367 (M+1); HPLC_{t_R} 6.87 分钟。

[0915] 实例 19- 化合物 19 (S)-3-甲基-4,8-二氧-10-苯基-2,9-二噁-3,7-二氮杂癸烷-6-羧酸的合成

[0916]

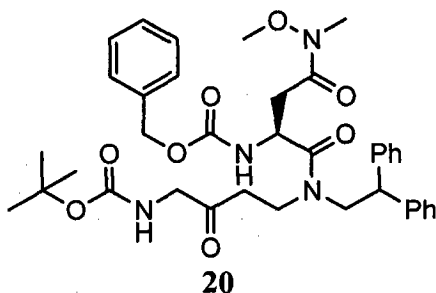


[0917] (S)-3-甲基-4,8-二氧-10-苯基-2,9-二噁-3,7-二氮杂癸烷-6-羧酸

[0918] 将化合物 18 (300mg, 0.82mmol) 溶解在 TFA/DCM (1 : 1) 溶液 (2mL) 中, 并且将生成的混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在减压下去除, 并且将残余物再次溶解在 DCM (10mL) 中。将该溶液用 1N HCl (1x10mL) 洗涤, 并且将有机层经 MgSO_4 干燥、过滤并且在减压下浓缩以给出粗产物 19 (235mg, 92%), 将其未选一步纯化而用于下一反应。MS (ESI) 311 (M+1); HPLC_{t_R} 4.96 分钟。

[0919] 实例 20- 化合物 20 (S)-苄基 8-(2,2-二苯基乙基)-3,16,16-三甲基-4,7,11,14-四氧代-2,15-二噁-3,8,13-三氮杂十七烷-6-基氨基甲酸酯的合成

[0920]

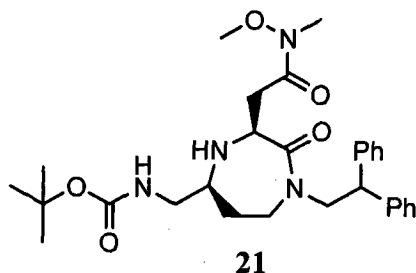


[0921] (S)-苄基 8-(2,2-二苯基乙基)-3,16,16-三甲基-4,7,11,14-四氧代-2,15-二噁-3,8,13-三氮杂十七烷-6-基氨基甲酸酯

[0922] 遵循实例 5 的操作, 从化合物 17 和 19 制备了化合物 20。MS (ESI) 675 (M+1); HPLC_{t_R} 8.31 分钟。

[0923] 实例 21- 化合物 21 叔丁基 ((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂茛-5-基)甲基氨基甲酸酯的合成

[0924]

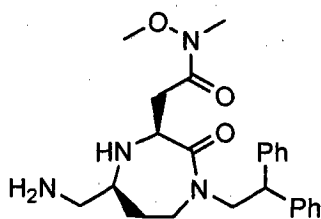


[0925] 叔丁基 ((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(甲氧基(甲基)-氨基)-2-氧代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂茛-5-基)甲基氨基甲酸酯

[0926] 将粗制 20 (350mg) 与 5% Pd/C (200mg) 在 2-丙醇 (15mL) 中的混合物在室温下在氢气 (30psi) 下摇动 24 小时。然后, 将混合物过滤通过一个 c 盐垫层并且将滤液在减压下浓缩以给出粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法 (100% 的 EtOAc) 进行纯化, 给出了 21 (经 3 步, 175mg, 65%), 为一种白色固体。MS (ESI) 525 (M+1); HPLC_{t_R} 6.24 分钟。

[0927] 实例 22- 化合物 222-((2S,7S)-7-(氨基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂茛-2-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺的合成

[0928]

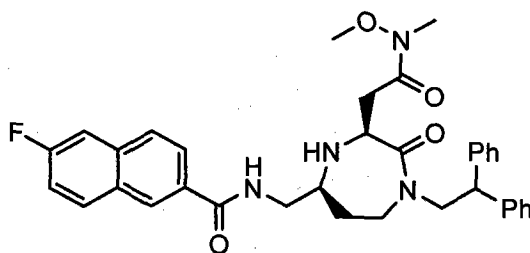


22

[0929] 2-((2S,7S)-7-(氨基甲基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂草-2-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺

[0930] 将化合物 21(175mg, 0.333mmol) 溶解在 TFA/DCM(1 : 1) 溶液 (1mL) 中, 并且将生成的混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶剂在减压下去除, 并且将残余物再次溶解在 EtOAc(20mL) 中。将饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 以及盐水 (10mL) 加入到以上溶液中, 并且将水层用 EtOAc(9x 20mL) 萃取。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物 22(120mg, 85%), 为一种黄色固体, 将其未进一步纯化而用于下一个反应。MS(ESI) 425(M+1); HPLC_{t_R} 5.20 分钟。

[0931] 实例 23- 化合物 23N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺的合成 [0932]



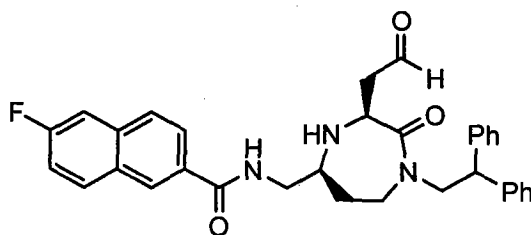
23

[0933] N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

[0934] 在室温下, 向 22(50mg, 0.118mmol) 以及 6-氟-2-萘甲酸 (27mg, 0.142mmol) 在 DCM(4mL) 中的溶液中加入 DIC(22μl, 0.142mmol)。将生成的混合物搅拌 2 小时, 然后将溶剂在减压下去除以给出粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法进行纯化(用石油醚: EtOAc(1 : 1) 然后是 EtOAc 洗脱), 给出了 23(29mg, 41%), 为一种白色固体。MS(ESI) 597(M+1); HPLC_{t_R} 6.75 分钟。

[0935] 实例 24- 化合物 24N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺的合成

[0936]



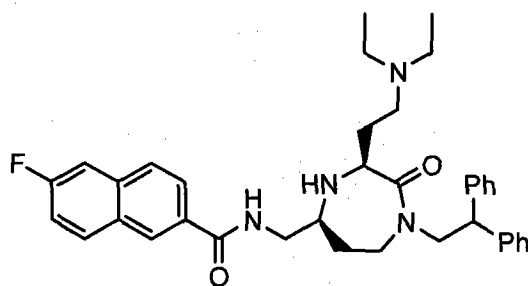
24

[0937] N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氧代乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

[0938] 在室温下,向 23(29mg,0.049mmol) 在干 THF(1mL) 中的溶液中一次性加入 $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ (38mg,0.145mmol),并且将生成的悬浮液搅拌过夜。然后,将此悬浮液缓慢倒入冷的(0℃)0.4M KHSO_4 水溶液(2mL,0.8mmol)中,并接着将生成的混合物用 EtOAc(3mL)稀释。将水层用 EtOAc(3x3mL)萃取,并且将合并的有机层用 1N HCl(3x6mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液(1x6mL)、以及盐水(1x6mL)洗涤。然后,将有机溶液经 MgSO_4 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物 24(24mg,91%),将其未进一步纯化而用于下一个反应。MS(ESI)538(M+1);HPLC t_R 6.41 分钟。

[0939] 实例 25- 化合物 25 N-(((3S,5S)-3-(2-(二乙氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺的合成

[0940]



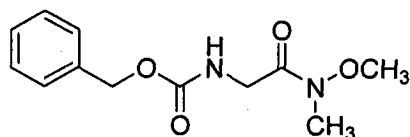
25

[0941] N-(((3S,5S)-3-(2-(二乙氨基)乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

[0942] 在室温下,向 24(24mg,0.044mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液中加入二乙胺(55 μ l,0.532mmol)。在搅拌 5 分钟后,将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (20mg,0.090mmol) 一次性加入到以上溶液中,并且将生成的悬浮液再搅拌 10 分钟。将饱和的 NaHCO_3 水溶液(4mL) 加入到该悬浮液中,并且将水层用 DCM(3x4mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(10mL) 洗涤、经 MgSO_4 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物。将粗产物通过制备型 HPLC(100% H_2O 至 9 : 1MeCN/ H_2O ,梯度) 进行纯化以给出 25,为一种白色固体(TFA 盐)。MS(ESI)595.3(M+1);HPLC t_R 6.22 分钟。

[0943] 实例 26- 化合物 26 苄基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯的合成

[0944]



26

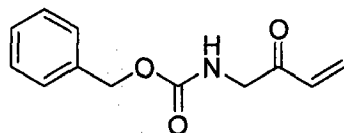
[0945] 苄基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯

[0946] 向在 DCM(100mL) 中的 Cbz-甘氨酸(10g,47.8mmol, Aldrich) 中加入 BOP 试剂(21.5g,48.6mmol) 以及 DIPEA(6.5mL,46.0mmol)。在室温下搅拌 10 分钟后,加入 N, O-二

甲基盐酸羟胺 (4.9g, 50.2mmol) 以及 DIPEA (6.5mL, 46.0mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并且将残余物吸收于 EtOAc (100mL) 中。将有机相用 H₂O (3x100mL)、饱和的碳酸氢钠溶液 (3x100mL)、H₂O (3x100mL)、1M 盐酸 (3x100mL)、盐水 (3x100mL) 洗涤。将有机相干燥 (MgSO₄) 并且将 EtOAc 去除以给出 Weinreb 酰胺 26, 为一种白色固体 (7.78g, 64%)。

[0947] 实例 27- 化合物 27 苄基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯的合成

[0948]



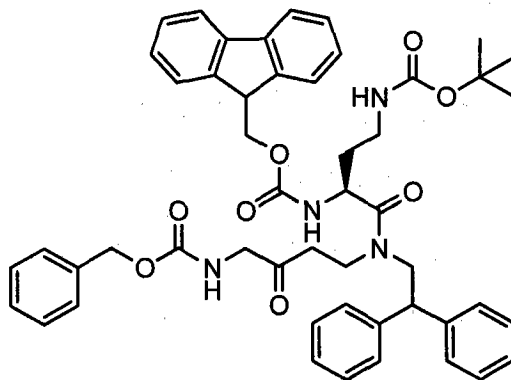
27

[0949] 苄基-2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯

[0950] 向 0 °C 的在 DCM (10mL) 中的 Weinreb 酰胺 26 (3.89g, 15.42mmol) 中加入在 THF (45mL) 中的乙烯基溴化镁 (45mmol)。将该反应搅拌 2 小时, 并且通过 HPLC 进行监测。将该反应加入到冰与 1M HCl (200mL) 的混合物中。将水性混合物用 DCM (3x100mL) 萃取, 并且用 1M HCl (2x200mL) 以及 H₂O (3x100mL) 洗涤。将有机相干燥 (MgSO₄), 并且通过旋转蒸发将体积降低到 100mL。将 α , β -不饱和酮 27 储存, 并且未经纯化而用在溶液中。

[0951] 实例 28- 化合物 28 (S)-9-苄基甲基 10-(2,2-二苯基乙基)-2,2-二甲基-18-苄基-4,9,13,16-四氧代-3,17-二噁-5,10,15-三氮杂十八烷-8-基氨基甲酸酯的合成

[0952]



28

[0953] (S)-9-苄基甲基 10-(2,2-二苯基乙基)-2,2-二甲基-18-苄基-4,9,13,16-四氧代-3,17-二噁-5,10,15-三氮杂十八烷-8-基氨基甲酸酯

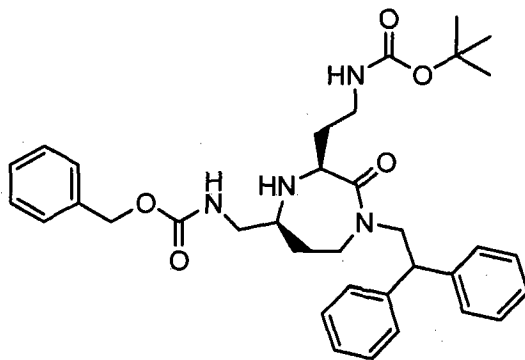
[0954] 向在 DCM (10mL) 中的 2,2-二苯基乙基胺 (0.95g, 7.4mmol) 中加入在 DCM (75mL) 中的 α , β -不饱和酮 27 (5.7mmol)。在室温下搅拌 15 分钟后, 加入 Fmoc-L-2,4-二氨基丁酸 (Boc)-OH (2.4g, 8.55mmol) 以及 DIC (0.87mL, 5.6mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并且使残余物在硅胶上经受柱色谱法 (使用石油精: EtOAc (1:1 至 0:1)) 以给出 28 (1.5g, 31%)。

[0955] 可替代地, 向在 DCM (20mL) 中的 2,2-二苯基乙基胺 (0.97g, 7.4mmol) 中加入在 DCM (40mL) 中的 α , β -不饱和酮 27 (5.95mmol)。在室温下搅拌 15 分钟后, 加入 Fmoc-L-2,4-二氨基丁酸 (Boc)-OH (2.4g, 8.55mmol)、DIPEA (2.5mL) 以及 HATU (2.3g, 6.0mmol)。将该

反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将DCM去除,并且将残余物吸收于EtOAc(100mL)中。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液(2x100mL)、饱和氯化铵溶液(2x100mL)以及盐水(2x100mL)进行洗涤。将有机相干燥,并且将溶剂在真空下去除。使残余物在硅胶上经受柱色谱法(使用石油精: EtOAc(3 : 1至1 : 1至0 : 1))以给出28(0.86g,17%)。

[0956] 实例29- 化合物29(3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-(苄氧基羰基氨基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂²草-2-酮的合成

[0957]



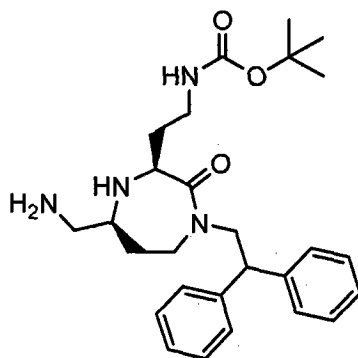
29

[0958] (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-(苄氧基羰基氨基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂²草-2-酮

[0959] 向DCM(3mL)中的化合物28(1.5g,1.8mmol)中加入二乙胺(1.5mL,14.5mmol)。将该反应在室温下搅拌1小时。通过旋转蒸发将DCM和二乙胺去除。加入DCM(5mL)、三乙酰氧基氢硼酸钠(0.4g,1.9mmol),并且将该反应在室温下搅拌过夜。将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液(25mL)洗涤、干燥(MgSO₄),并且将DCM去除以给出环化的产物29,将其未经纯化而用于下一步骤。

[0960] 实例30- 化合物30(3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-氨基甲基-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂²草-2-酮的合成

[0961]



30

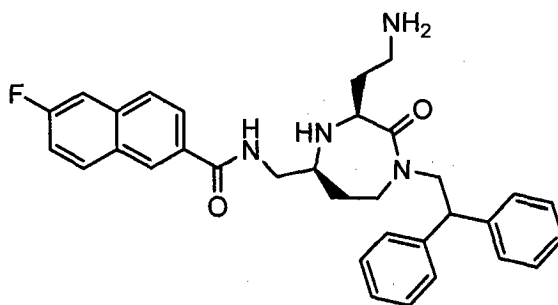
[0962] (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-氨基甲基-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂²草-2-酮

[0963] 向在甲醇(5mL)中的环化产物29中加入催化性Pd/C。将该反应在氢气气氛下搅拌过夜。将反应混合物过滤通过c盐,并且将甲醇通过旋转蒸发而去除以给出胺30(来自

28, 0.7g, 83%)。

[0964] 实例 31- 化合物 31N-(((3S, 5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺的合成

[0965]



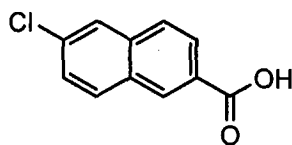
31

[0966] N-(((3S, 5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-6-氟-2-萘甲酰胺

[0967] 向在 DCM(1mL) 中的胺 30(0.08g, 0.17mmol) 中加入 DIPEA(0.25mL)、BOP 试剂(0.08g, 0.18mmol) 以及 6-氟-2-萘甲酸(0.06g, 0.32mmol)。将该反应在室温下搅拌 2 小时。加入 TFA(1mL), 并且将该反应在室温下搅拌 2 小时。旋转蒸发和制备型 HPLC 给出了 31(0.05g, 54%)。MS(ESI) 539.3(M+1); HPLC_{t_R} 分钟 5.92

[0968] 实例 32- 化合物 326-氯-2-萘甲酸的合成

[0969]



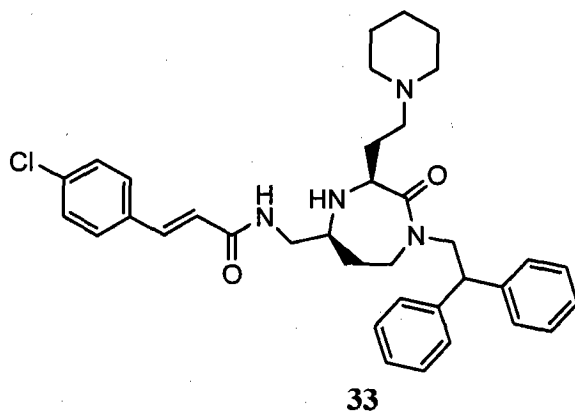
32

[0970] 6-氯-2-萘甲酸

[0971] 将 6-溴-2-萘甲酸(3.0g, 11.47mmol)、CuCl(11.7g, 114.64mmol) 以及 CuI(2.19g, 11.50mmol) 在脱气的 DMF(45mL) 中的悬浮液在氩下、在黑暗中加热到回流 4 小时。在冷却到室温后, 将溶液倒入 H₂O(200mL) 中, 并且将生成的混合物用 EtOAc(2x500mL) 萃取。然后, 将合并的有机层用水(4x500mL) 随后用盐水(1x500mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩至干燥。将残余物用 CH₃CN 研磨(trituated), 并接着将获得的固体从 EtOAc 再次结晶出以给出纯的产物 32(2.2g, 93%), 为一种灰白色固体。HPLC_{t_R} 6.47 分钟。

[0972] 实例 33- 化合物 33(E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S, 5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)丙烯酰胺的合成

[0973]

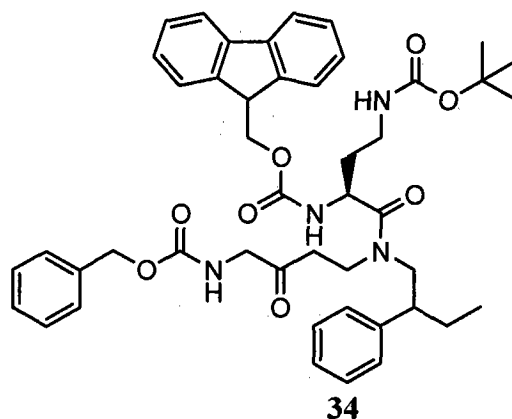


[0974] (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4,1,4-二氮杂 $\heptagon$ -5-基)甲基)丙烯酰胺

[0975] 向在 DMF (0.25mL) 中的胺 (E)-3-(4-氯苯基)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(2-氨基乙基)-1,4-二氮杂 $\heptagon$ -5-基)甲基)丙烯酰胺 (21mg, 0.05mmol) 中加入 K_2CO_3 (5mg) 以及 1,5-二溴丙烷 (0.066mL, 0.5mmol)。将反应混合物在室温下放置 4 小时。将溶剂在高真空下去除, 并且将残余物通过制备型 HPLC 进行纯化以给出 8mg (大约 30%) 的 33, 为 TFA 盐。MS (ESI) 599.4 (M+1); HPLC t_R 分钟 6.31

[0976] 实例 34-化合物 34 (S)-9-苄基甲基 10-(2-苯基丁基)-2,2-二甲基-18-苯基-4,9,13,16-四氧代-3,17-二噁-5,10,15-三氮杂十八烷-8-基氨基甲酸酯的合成

[0977]

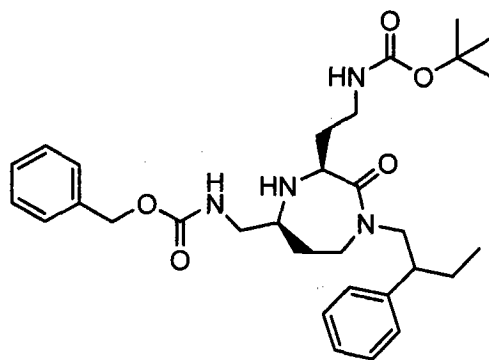


[0978] (S)-9-苄基甲基 10-(2-苯基丁基)-2,2-二甲基-18-苯基-4,9,13,16-四氧代-3,17-二噁-5,10,15-三氮杂十八烷-8-基氨基甲酸酯

[0979] 向在 DCM (10mL) 中的 2-苯基丁基胺盐酸盐 (0.26g, 1.4mmol) 以及 DIPEA (0.25mL, 1.8mmol) 中加入在 DCM (20mL) 中的 α, β -不饱和酮 27 (1.06mmol)。在室温下搅拌 15 分钟后, 加入 Fmoc-二氨基丁酸 (Boc)-OH (0.7g, 1.56mmol) 以及 DIC (0.25mL, 1.61mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并且使残余物在硅胶上经受柱色谱法 (使用石油精: EtOAc (1:1 至 0:1)), 提供了化合物 34, 为非对映异构体的混合物 (0.17g, 21%)。

[0980] 实例 35-化合物 35 (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-(苄氧基羰基氨基甲基)-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂 $\heptagon$ -2-酮的合成

[0981]

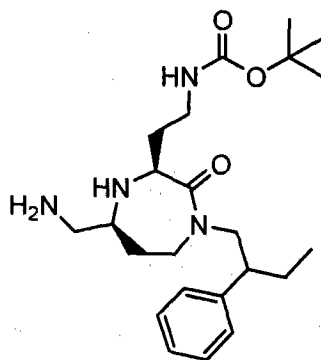
**35**

[0982] (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-(苄氧基羰基氨基甲基)-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-2-酮

[0983] 向 DCM (3mL) 中的化合物 34 (0.17g, 0.2mmol) 中加入二乙胺 (1.5mL)。将该反应在室温下搅拌 1 小时。通过旋转蒸发将 DCM 和二乙胺去除。加入 DCM (5mL) 以及三乙酰氧基氢硼酸钠 (0.1g, 0.47mmol), 并且将反应在室温下搅拌过夜。将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液 (25mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄), 并且将 DCM 去除以给出环化的产物 35, 为非对映异构体的混合物 (0.11g, 100%)。

[0984] 实例 36- 化合物 36 (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-(氨基甲基)-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-2-酮的合成

[0985]

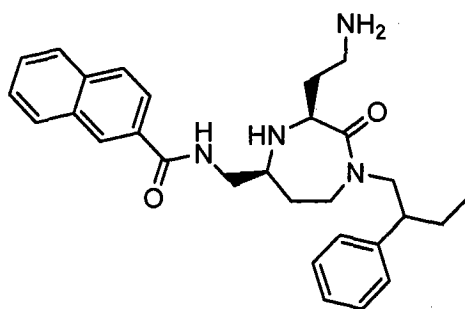
**36**

[0986] (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-(氨基甲基)-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-2-酮

[0987] 向在甲醇 (5mL) 中的环化产物 35 (0.11g) 中加入催化性 Pd/C。将该反应在氢气气氛下搅拌过夜。将反应混合物过滤通过 c 盐, 并且将甲醇通过旋转蒸发而去除以给出胺 36, 为非对映异构体的混合物 (0.11g, 100%)。

[0988] 实例 37- 化合物 37 (3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-5-(N-2-萘甲酰氨基甲基)-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂草-2-酮的合成

[0989]



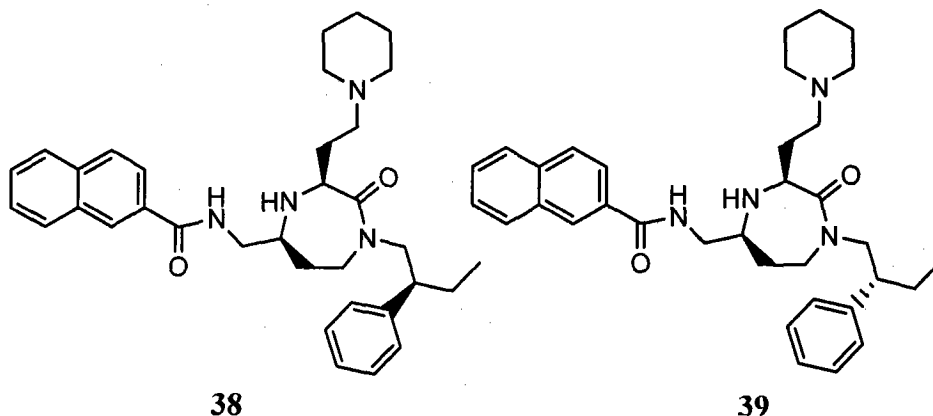
37

[0990] (3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-5-(2-萘甲酰氨基甲基)-1-(2-苯基丁基)-1,4-二氮杂萘-2-酮

[0991] 向在 DCM(1mL) 中的胺 36 (0.02mg, 0.05mmol) 中加入 DIPEA (0.1mL, 0.7mmol)、BOP 试剂 (0.02mg, 0.045mmol) 以及 2-萘甲酸 (0.015mg, 0.09mmol)。将该反应在室温下搅拌 2 小时。加入 TFA (1mL), 并且将该反应在室温下搅拌 2 小时。旋转蒸发和制备型 HPLC 给出了 37, 为非对映异构体的混合物 (13.4mg, 57%)。MS (ESI) 473.4 (M+1); HPLC_{t_R} 5.59 分钟

[0992] 实例 38- 化合物 38-39N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺以及 N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[0993]



38

39

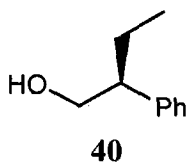
N-(((3S,5S)-2-氧代-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

N-(((3S,5S)-2-氧代-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0994] 如在实例 33 中的, 通过烷化从化合物 37 进行制备。制备型 HPLC 纯化将两种非对映异构体分开。通过使用 (S)-2-苯基丁基胺 43 或 (R)-2-苯基丁基胺再次合成化合物而赋予了正确的构型。38: MS (ESI) 541.3 (M+1); HPLC _{t_R} 5.78 分钟; 39: MS (ESI) 541.3 (M+1); HPLC _{t_R} 5.67 分钟

[0995] 实例 39- 化合物 40 (S)-2-苯基丁醇的合成

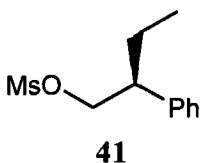
[0996]



[0997] 在 0℃ 下,向硼氢化钠 (2.36g, 62.4mmol) 在 THF (50mL) 中的悬浮液中缓慢加入 (S)-2-苯基丁酸 (4.27g, 26.0mmol) 在 THF (40mL) 中的溶液。将混合物搅拌直到气体释放停止。然后,在 0℃ 下缓慢加入碘 (6.60g, 26.0mmol) 在 THF (40mL) 中的溶液。在加入后,允许将生成的混合物加温到室温并且搅拌 1 小时。然后,将反应溶液缓慢倒入 1N HCl 溶液 (280mL) 中并且将生成的混合物用 EtOAc (250mL) 稀释。将水层用 EtOAc (150mLx3) 萃取,并接着将合并的有机层用饱和的 NaHCO₃ (水性)、0.5M Na₂S₂O₃ (水性) 以及盐水洗涤。将有机溶液经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法 (石油醚: EtOAc 4 : 1) 进行纯化,给出了所希望的产物 40,为一种无色的油 (以定量产率)。HPLC_{t_R} 5.24 分钟。

[0998] 实例 40- 化合物 41 (S)-1- 甲磺酰基氧基 2- 苯基丁烷的合成

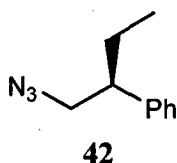
[0999]



[1000] 在 0℃ 下,向 40 (3.9g, 26.0mmol) 以及三乙胺 (5.5mL, 39.5mmol) 在 DCM (90mL) 中的混合物中缓慢加入甲磺酰氯 (4.47g, 39.0mmol) 在 DCM (30mL) 中的溶液。在加入后,允许将生成的混合物加温到室温并且搅拌 2 小时。然后,将 1N HCl (70mL) 加入到以上混合物中并且将水层用 DCM (1x70mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (150mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物 41,为一种无色的油。将此粗产物未进一步纯化而用于下一步骤。HPLC_{t_R} 6.48 分钟。

[1001] 实例 41- 化合物 42 (S)-1- 叠氮基 -2- 苯基丁烷的合成

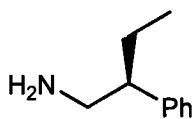
[1002]



[1003] 将 41 (5.93g, 26.0mmol) 以及叠氮化钠 (5.7g, 78.0mmol) 在 DMF (60mL) 中的悬浮液在 85℃ 下加热 3 小时。冷却到室温后,将混合物用 H₂O (200mL) 稀释并且用 EtOAc (250mL) 萃取。然后,将有机层用水 (4x150mL) 随后用盐水 (150mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出粗产物。通过在硅胶上的快速色谱法进行纯化 (100% 石油醚作为洗脱液),给出了纯的产物 42 (4.03g, 88%),为一种无色的油。HPLC_{t_R} 7.67 分钟。

[1004] 实例 42- 化合物 43 (S)-2- 苯基丁胺的合成

[1005]

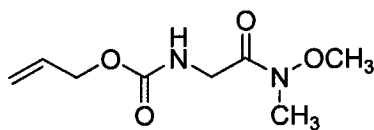


43

[1006] 将 42 (4.0g, 22.8mmol) 以及林德拉催化剂 (1.5g) 在 EtOAc (50mL) 中的混合物在室温下在 H_2 (40psi) 下摇动过夜。然后, 将混合物过滤通过一个 c 盐垫层并且将滤液在减压下浓缩以给出粗产物 43 (3.4g, 100%), 为一种浅的带黄色的油。将此粗产物未进一步纯化就用于共轭加成反应。MS (ESI) 150 (M+1); HPLC t_R 1.84 分钟。

[1007] 实例 43- 化合物 44 烯丙基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯的合成

[1008]



44

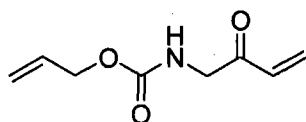
[1009] 烯丙基 2-(甲氧基(甲基)-氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸酯

[1010] 向在 DCM (20mL) 中的 Alloc-甘氨酸 (1.45g, 9.1mmol) 中加入 BOP 试剂 (3.3g, 7.46mmol) 以及 DIPEA (1.5mL, 10.7mmol)。在室温下搅拌 10 分钟后, 加入 N, O-二甲基盐酸羟胺 (0.8g, 8.2mmol) 以及 DIPEA (1.5mL, 10.7mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除, 并且将残余物吸收于 EtOAc (100mL) 中。将有机相用 H_2O (3x100mL)、饱和的碳酸氢钠溶液 (3x50mL)、 H_2O (3x50mL)、1M HCl (3x50mL)、盐水 (3x50mL) 洗涤。将有机相干燥 ($MgSO_4$), 并且将 EtOAc 去除以给出 Weinreb 酰胺 44, 为一种白色固体 (0.43g, 23%)。

[1011] 可替代地, 将在 DCM (5mL) 以及 TFA (3mL) 中的叔丁基 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代氨基甲酸乙酯 16 (Boc-Gly Weinreb 酰胺, 1.4g, 6.4mmol) 在室温下搅拌 1 小时。将溶剂在减压下去除, 随后加入 DCM (20mL) 然后是 DIPEA 直到碱性为止。将溶液冷却到 0°C 并且加入氯甲酸烯丙酯 (1.4mL, 13.2mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 1M HCl 中和, 并且用 EtOAc 萃取。通过旋转蒸发将 EtOAc 去除, 并且使残余物在硅胶上经受柱色谱法 (使用石油精: EtOAc (1:1 至 0:1)), 提供了 44 (0.86g, 66%)。

[1012] 实例 44- 化合物 45 烯丙基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯的合成

[1013]



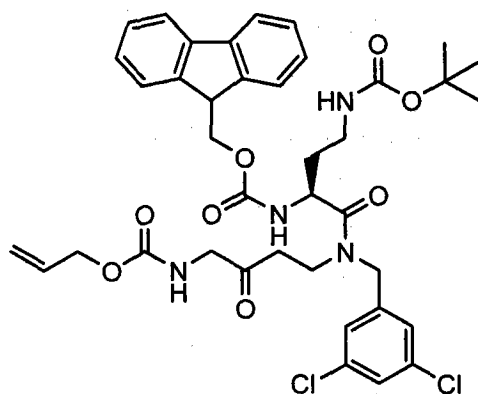
45

[1014] 烯丙基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯

[1015] 向 0°C 的在 DCM (5mL) 中的 Weinreb 酰胺 44 (0.43g, 2.1mmol) 中加入在 THF (10mL) 中的乙烯基溴化镁 (10mmol)。将该反应搅拌 2 小时, 并且通过 HPLC 进行监测。将该反应加入到冰与 1M HCl (100mL) 的混合物中。将水性混合物用 DCM (3x50mL) 萃取, 并且用 1M HCl (2x100mL) 以及 H_2O (3x50mL) 洗涤。将有机相干燥 ($MgSO_4$), 并且通过旋转蒸发将体积降低到 50mL。将 α , β -不饱和酮 45 储存, 并且未进一步纯化而用在溶液中。

[1016] 实例 45- 化合物 46 (S)-9- 苄基甲基 10-(3,5- 二氯苄基)-2,2- 二甲基-4,9,13,16- 四氧代-3,17- 二噁-5,10,15- 三氮杂二十-19- 烯-8- 基氨基甲酸酯的合成

[1017]



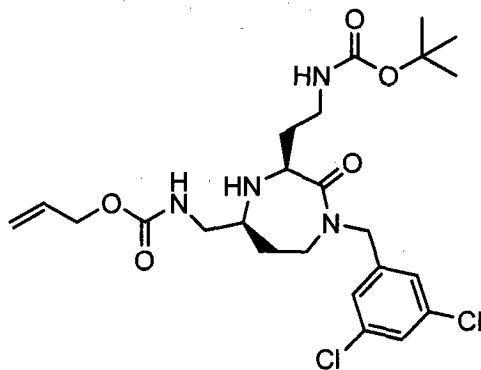
46

[1018] (S)-9- 苄基甲基 10-(3,5- 二氯苄基)-2,2- 二甲基-4,9,13,16- 四氧代-3,17- 二噁-5,10,15- 三氮杂二十-19- 烯-8- 基氨基甲酸酯

[1019] 向在 DCM(5mL) 中的 3,5- 二氯苄胺 (0.49g, 2.8mmol) 中加入在 DCM(10mL) 中的 α , β - 不饱和酮 45(2.12mmol)。在室温下搅拌 15 分钟后,加入 Fmoc- 二氨基丁酸 (Boc)-OH(1.35g, 3.1mmol) 以及 DIC(0.5mL, 3.2mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除,并且使残余物在硅胶上经受柱色谱法(使用石油精: EtOAc(1 : 1 至 0 : 1)),提供了化合物 46(0.48g, 22%)。

[1020] 实例 46- 化合物 47 (3S,5S)-3-(2- 叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-(烯丙氧基羰基氨基甲基)-1-(3,5- 二氯苄基)-1,4- 二氮杂萘-2- 酮的合成

[1021]



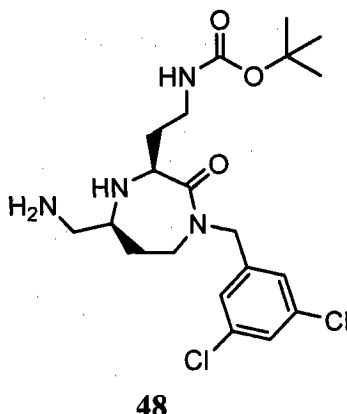
47

[1022] (3S,5S)-3-(2- 叔-丁氧基羰基氨基乙基)-5- 烯丙氧基羰基氨基甲基-1-(3,5- 二氯苄基)-1,4- 二氮杂萘-2- 酮

[1023] 向 DCM(3mL) 中的化合物 46(0.48g, 0.63mmol) 中加入二乙胺 (1.5mL)。将该反应在室温下搅拌 1 小时。通过旋转蒸发将 DCM 和二乙胺去除。加入 DCM(5mL)、三乙氧基氢硼酸钠 (0.2g, 0.94mmol), 并且将该反应在室温下搅拌过夜。将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液 (25mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4), 并且将 DCM 去除以给出环化的产物 47(0.24g, 72%)。

[1024] 实例 47- 化合物 48 (3S,5S)-3-(2- 叔丁氧基羰基氨基乙基)-5- 氨基甲基-1-(3,5- 二氯苄基)-1,4- 二氮杂萘-2- 酮的合成

[1025]

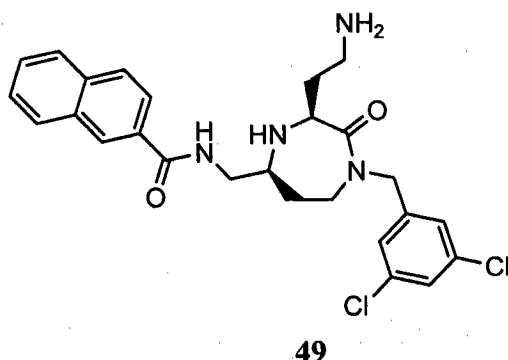


[1026] (3S,5S)-3-(2-叔-丁羟基羰基氨基乙基)-5-氨基-1-(3,5-二氯苄基)-1,4-二氮杂草-2-酮

[1027] 向在 DCM(3mL) 中的环化产物 47(0.24g,0.45mmol) 中加入 1,3-二甲基巴比妥酸(13mg,0.08mmol) 以及四三苯基磷钨(5mg)。将该反应抽空,并且在室温下搅拌 1 小时。将 DCM 在减压下去除以给出粗产物 48(0.15g,75%),将其未经纯化而用于下一个反应。

[1028] 实例 48- 化合物 49(3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-5-(2-萘甲酰基氨基甲基)-1-(3,5-二氯苄基)-1,4-二氮杂草-2-酮的合成

[1029]

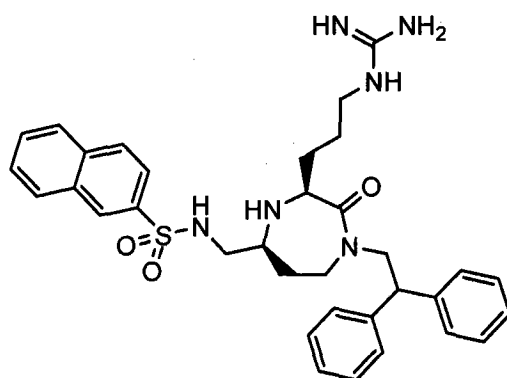


[1030] (3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-5-(2-萘甲酰基氨基甲基)-1-(3,5-二氯苄基)-1,4-二氮杂草-2-酮

[1031] 向在 DCM(1mL) 中的胺 48(0.05mg,0.11mmol) 中加入 DIPEA(0.1mL,0.7mmol)、BOP 试剂(0.05mg,0.11mmol) 以及 2-萘甲酸(0.04mg,0.23mmol)。将该反应在室温下搅拌 2 小时。加入 TFA(1mL),并且将该反应在室温下搅拌 2 小时。旋转蒸发和制备型 HPLC 给出了 49(48mg,90%)。MS(ESI)499.3(M+1);HPLC_{t_R}5.77 分钟

[1032] 实例 49- 化合物 50N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘-2-磺酰胺的合成

[1033]

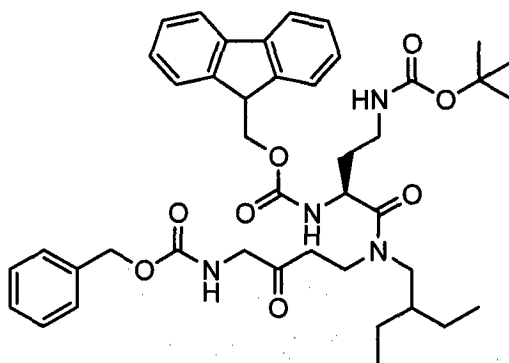
**50**

[1034] N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)甲基)萘-2-磺酰胺

[1035] 根据实例 46-48 的操作,从烯丙基 2-氧代丁-3-烯基氨基甲酸酯 45、Boc-L-Arg(Fmoc)₂-OH 以及 2,2-二苯基乙基胺进行制备,具有以下修饰:Boc 基团是在实例 47 的脱保护/环化反应操作过程中用 TFA 去除的,而不是使用二乙胺用于 Fmoc 去除。遵循由实例 48 操作进行的 Alloc 脱保护,将游离胺溶解在 DCM 中,向其中加入萘-2-磺酰氯(10mg)以及 DIPEA(20 μL),并且将反应在室温下搅拌 2 小时。加入二乙胺(1mL)并且搅拌过夜以除去 Fmoc 保护,并且将反应蒸干。制备型 HPLC 给出了标题化合物 50(13mg)。MS(ESI)613.5(M+1);HPLC_{t_R}5.89 分钟。

[1036] 实例 50-化合物 51(S)-9-苄基甲基 10-(2-乙基丁基)-2,2-二甲基-18-苯基-4,9,13,16-四氧代-3,17-二噁-5,10,15-三氮杂十八烷-8-基氨基甲酸酯的合成

[1037]

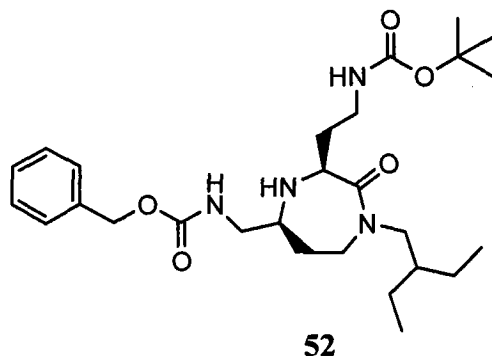
**51**

[1038] (S)-9-苄基甲基 10-(2-乙基丁基)-2,2-二甲基-18-苯基-4,9,13,16-四氧代-3,17-二噁-5,10,15-三氮杂十八烷-8-基氨基甲酸酯

[1039] 向在 DCM(10mL) 中的 2-乙基丁胺(0.15g,1.48mmol) 中加入在 DCM(30mL) 中的 α,β-不饱和酮 27(1.47mmol)。在室温下搅拌 15 分钟后,加入 Fmoc-二氨基丁酸(Boc)-OH(0.95g,2.16mmol) 以及 DIC(0.34mL,2.19mmol)。将该反应在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发将 DCM 去除,并且使残余物在硅胶上经受柱色谱法(使用石油精:EtOAc(1:1 至 0:1)),提供了化合物 51(0.5g,46%)。

[1040] 实例 51-化合物 52(3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-(苄氧基羰基氨基)-1-(2-乙基丁基)-1,4-二氮杂萘-2-酮的合成

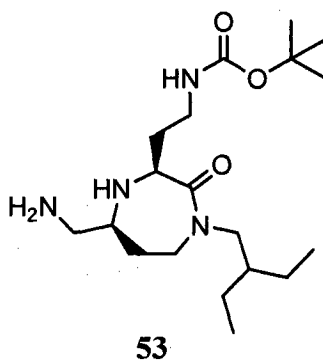
[1041]



[1042] (3S,5S)-3-(2-叔-丁羟基羰基氨基乙基)-5-(苄基羟基羰基氨基甲基)-1-(2-乙基丁基)-1,4-二氮杂**草**-2-酮

[1043] 向 DCM (3mL) 中的化合物 51 (0.5g, 0.67mmol) 中加入二乙胺 (1.5mL)。将该反应在室温下搅拌 1 小时。通过旋转蒸发将 DCM 和二乙胺去除。加入 DCM (5mL) 以及三乙酰氧基硼酸钠 (0.2g, 0.94mmol), 并且将反应在室温下搅拌过夜。将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液 (25mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄), 并且将 DCM 去除以给出粗制的环化产物 52 (0.4g)。

[1044] 实例 52- 化合物 53 (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-(氨基甲基)-1-(2-乙基丁基)-1,4-二氮杂**草**-2-酮的合成



基丁基)-1,4-二氮杂**草**-2-酮的合成

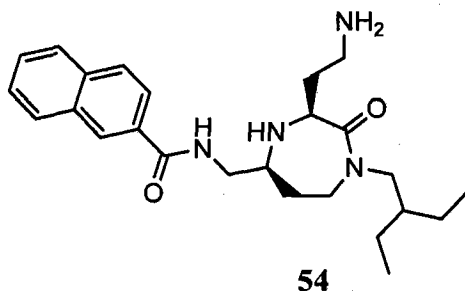
草

[1045] (3S,5S)-3-(2-叔-丁羟基羰基氨基乙基)-5-(氨基甲基)-1-(2-乙基丁基)-1,4-二氮杂**草**-2-酮

[1046] 向在甲醇 (5mL) 中的环化产物 52 (0.4g) 中加入催化性 Pd/C。将该反应在氢气气氛下搅拌过夜。将反应混合物过滤通过 c 盐, 并且将甲醇通过旋转蒸发而去除以给出胺 53 (来自 51, 0.17g, 68%)。

[1047] 实例 53- 化合物 54N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂**草**-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[1048]

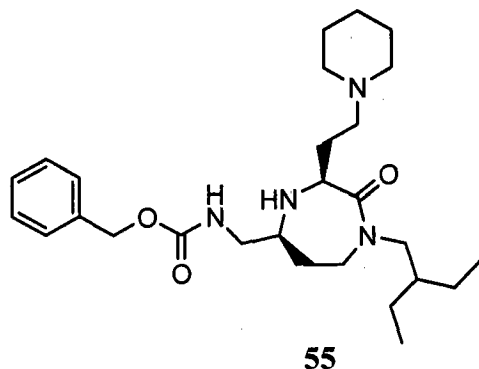


[1049] N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-1-(2-乙基丁基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1050] 向在 DCM(1mL) 中的胺 53(0.030g, 0.08mmol) 中加入 DIPEA(0.1mL, 0.7mmol)、BOP 试剂(0.03g, 0.07mmol) 以及 2-萘甲酸(0.025g, 0.14mmol)。将该反应在室温下搅拌 2 小时。加入 TFA(1mL), 并且将该反应在室温下搅拌 2 小时。旋转蒸发和制备型 HPLC 给出了化合物 54(23mg, 68%)。MS(ESI) 425.7(M+1); HPLC_{t_R} 5.27

[1051] 实例 54- 化合物 55(3S,5S)-3-[2-(哌啶-1-基)乙基]-5-(苄氧基羰基氨基甲基)-1-(2-乙基丁基)-1,4-二氮杂草-2-酮的合成

[1052]

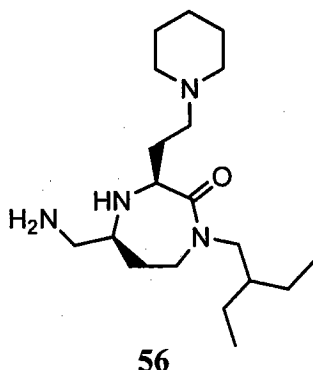


[1053] (3S,5S)-3-[2-(哌啶-1-基)乙基]-5-(苄氧基羰基氨基甲基)-1-(2-乙基丁基)-1,4-二氮杂草-2-酮

[1054] 向在 DCM(3mL) 中的化合物 54(0.25g, 0.5mmol) 中加入 TFA(1.5mL), 将溶液在室温下搅拌 1 小时。加入 DCM(20mL), 并且将溶液用饱和碳酸氢钠溶液(20mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、并且进行蒸发以给出粗制的胺(0.16g)。向其中加入 DMF(0.25mL)、碳酸钾(10mg) 以及 1,5-二溴戊烷(0.35mL, 2.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时, 在这之后加入 DCM(20mL), 将有机层用饱和碳酸氢钠溶液(20mL) 和 H₂O(20mL) 洗涤、干燥(MgSO₄) 并且进行蒸发以给出粗制的 55, 将其未经纯化而用于下一个反应。

[1055] 实例 55- 化合物 56(3S,5S)-3-[2-(哌啶-1-基)乙基]-5-氨基甲基-1-(2-乙基丁基)-1,4-二氮杂草-2-酮的合成

[1056]



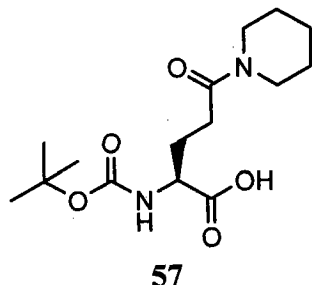
[1057] (3S,5S)-3-[2-(哌啶-1-基)乙基]-5-氨基甲基-1-(2-乙基丁基)-1,4-二氮杂草-2-酮

[1058] 向在甲醇(5mL) 中的环化产物 55(0.4g) 中加入催化性 Pd/C。将该反应在氢气

气氛下搅拌过夜。将反应混合物过滤通过 c 盐,并且将甲醇通过旋转蒸发而去除以给出胺 56 (0.12g)。

[1059] **实例 56**-Boc-L-Glu(哌啶)-OH 57 (S)-2-(叔-丁氧基羰基氨基)-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酸的合成

[1060]

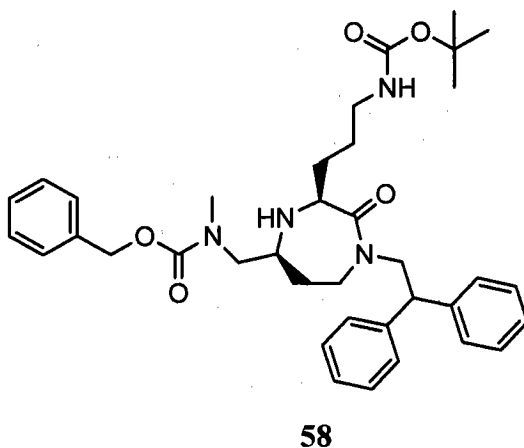


[1061] (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酸

[1062] 向在 DCM(50mL) 中的 Boc-L-Glu(OH)-OBn(2.0g) 中加入 HATU(2.5g) 和 DIPEA(1.5mL), 搅拌 10 分钟, 然后添加哌啶(0.7mL), 并且将该反应在室温下搅拌过夜。将该反应用碳酸氢钠溶液(2x)、饱和的 NH_4Cl (2x)、盐水(2x) 洗涤、经 MgSO_4 干燥、过滤、并且蒸发以给出 2.9g 的 Boc-L-Glu(哌啶)-OBn。将该苄基酯(0.6g) 溶解在 EtOH(15mL) 与催化性 Pd/C 中并且氢化达 1 小时, 过滤通过 c 盐, 并且将 EtOH 通过旋转蒸发而蒸发以给 0.51g 的 57。

[1063] **实例 57**- 化合物 58 (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基丙基)-5-[苄氧基羰基(甲氨基)甲基]-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂萘-2-酮的合成

[1064]

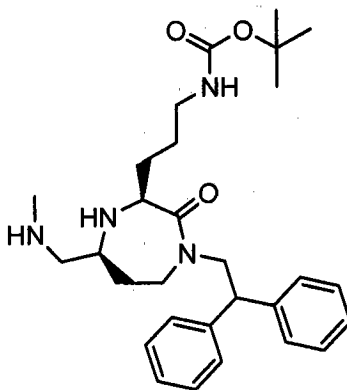


[1065] (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基丙基)-5-[苄氧基羰基(甲氨基)甲基]-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂萘-2-酮

[1066] 根据实例 27-30 的操作, 从 Cbz-Sar、2,2-二苯基乙基胺以及 Fmoc-L-Om(Boc) 进行制备。

[1067] **实例 58**- 化合物 59 (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基丙基)-5-(甲氨基)甲基-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂萘-2-酮的合成

[1068]



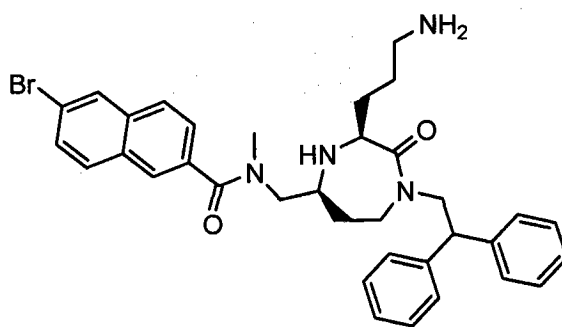
59

[1069] (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基丙基)-5-(甲氨基)甲基-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂⁷草-2-酮

[1070] 将环化产物 58 (1.9g) 溶解在甲醇 (10mL) 与催化性 Pd/C 中, 并且在氢气气氛 (40psi) 下氢化过夜。将反应混合物过滤通过 c 盐, 并且将甲醇通过旋转蒸发而去除以给出胺 59 (1.86g, 97%)。

[1071] 实例 59- 化合物 60N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁷草-5-基)甲基)-6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺的合成

[1072]



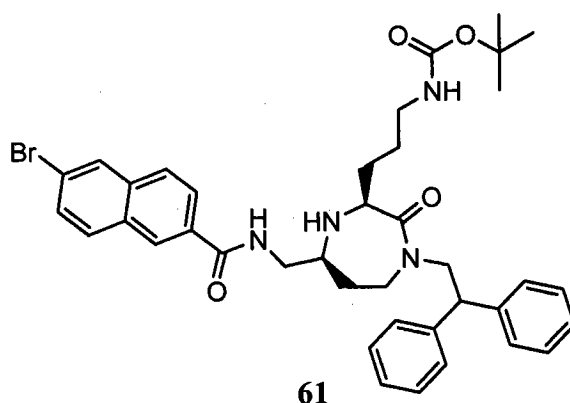
60

[1073] N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁷草-5-基)甲基)-6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺

[1074] 将胺 59 与 6-溴-2-萘甲酸偶联, 然后根据实例 31 用 TFA 脱保护。旋转蒸发和制备型 HPLC 给出了 60 (7.8mg)。MS (ESI) 629.4 (M+1); HPLC_{t_R} 6.27 分钟。

[1075] 实例 60- 化合物 61 (3S,5S)-3-(叔丁氧基羰基氨基丙基)-5-(6-溴-2-萘甲酰氨基甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂⁷草-2-酮的合成

[1076]

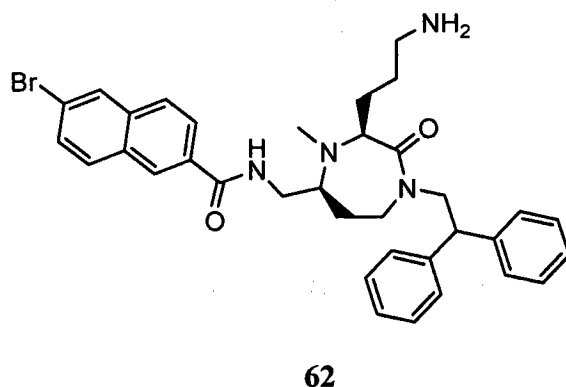


[1077] (3S,5S)-3-(叔丁氧基羰基氨基丙基)-5-(6-溴代-2-萘甲酰胺甲基)-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂⁷2-酮

[1078] 根据实例28-31的操作,从2,2-二苯基乙基胺、Fmoc-L-Orn(Boc)以及6-溴-2-萘甲酸进行制备,而没有实例31的TFA脱保护步骤。

[1079] 实例61-化合物62N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-4-甲基-2-氧代-1,4-二氮杂⁷-5-基)甲基)-6-溴-2-萘甲酰胺的合成

[1080]

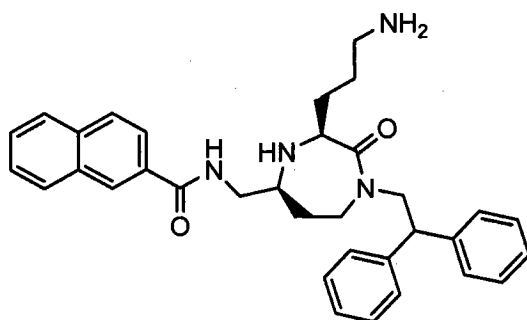


[1081] N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-4-甲基-2-氧代-1,4-二氮杂⁷-5-基)甲基)-6-溴-2-萘甲酰胺

[1082] 将化合物61(20.8mg)溶解在DMF(1mL)中,并且在室温下用甲基碘(6 μL)处理1周。加入额外的甲基碘(0.5mL)以及K₂CO₃,并且将反应在室温下再放置2天。加入TFA(2mL),并且将反应在室温下搅拌2小时。进行旋转蒸发,随后在高真空下蒸发,然后进行制备型HPLC,给出了62(8.5mg)。MS(ESI)629.3(M+1);HPLC_{t_R}6.22分钟。

[1083] 实例62-化合物63N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁷-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[1084]

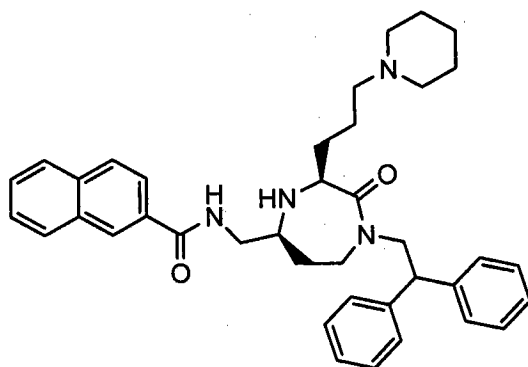
**63**

[1085] N-(((3S,5S)-3-(3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1086] 根据实例 10-12, 从 9,2,2-二苯基乙基胺以及 Fmoc-L-Orn(Boc) 而获得。将 Boc 基团在标准条件下去除以给出游离胺。MS(ESI) 535 (M+1); HPLC_{t_R} 5.78 分钟

[1087] 实例 63- 化合物 64 N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[1088]

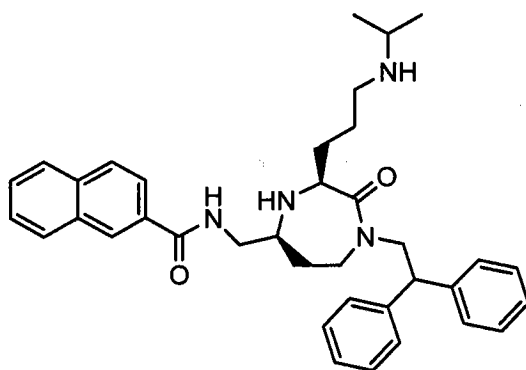
**64**

[1089] N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-2-氧代-3-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1090] 将在 DMF (11mL) 中的胺 63 (0.79g, 1.48mmol)、1,5-二溴戊烷 (0.2mL, 1.48mmol) 以及 K₂CO₃ (0.79g) 在室温下搅拌 4 小时。将生成的混合物用乙酸乙酯 (30mL) 稀释、用 H₂O (5x30mL)、盐水 (10mL) 洗涤、并且经 MgSO₄ 干燥。通过制备型 HPLC 进行纯化, 给出了 64 (0.23g, 25%) MS(ESI) 603.3 (M+1); HPLC_{t_R} 6.04 分钟。

[1091] 实例 64- 化合物 65 N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-(异丙氨基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[1092]

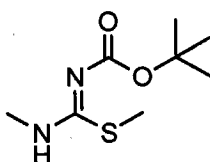
**65**

[1093] N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-(异丙氨基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1094] 在室温下,向胺 63(11mg,0.02mmol)、丙酮(2mL)以及 MgSO_4 (50mg)在 DCM(5mL)中的经搅拌的混合物中加入三乙酰氧基氢硼酸钠(8.5mg,0.04mmol)。继续搅拌 2 小时,将该混合物浓缩、再次溶解在 EtOAc(5mL)中、用饱和的 NaHCO_3 水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤、经 MgSO_4 干燥、并且在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 进行纯化,给出了 65(9.5mg,80%)。MS(ESI)577.2(M+1);HPLC t_R 5.97 分钟。

[1095] 实例 65- 化合物 66 叔丁基(甲氨基)(甲硫基)亚甲基氨基甲酸酯的合成

[1096]

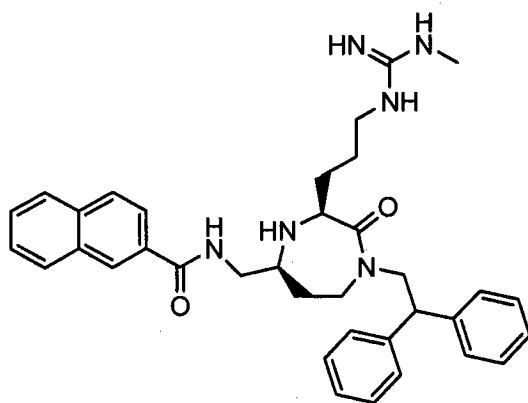
**66**

[1097] 叔丁基(甲氨基)(甲硫基)-亚甲基氨基甲酸酯

[1098] 在 0℃下,在氮气下,将 DIAD(2.7mL,13.8mmol)加入到硫脲(thiopseudourea)(2.0g,6.9mmol)、 PPh_3 (3.6g,13.8mmol)、以及 MeOH(0.55mL,13.8mmol)在干 THF(5mL)中的经搅拌的混合物中。继续在 0℃下搅拌 3 小时,然后在室温下搅拌 16 小时。在减压下将溶剂去除,并且将生成的残余物再次溶解在 EtOAc 中、用饱和的 NaHCO_3 水溶液(20mL)以及盐水(20mL)洗涤、并且经 MgSO_4 干燥。通过硅胶色谱法进行纯化(使用在石油醚中的 20% EtOAc 作为洗脱液),给出了 66(1.63g,78%),为一种无色的油。MS(ESI)305(M+1);HPLC t_R 7.97 分钟。

[1099] 实例 66- 化合物 67N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-(3-甲基胍基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[1100]

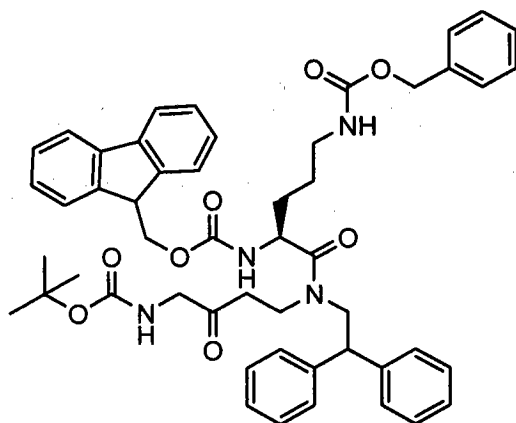


67

[1101] N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-(3-甲基胍基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂⁶草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1102] 将化合物 63(10mg, 0.019mmol)、脒基化试剂 66(56.9mg, 0.19mmol) 以及 DIPEA(6.6 μ L, 0.038mmol) 在 DCM(5mL) 中的混合物在室温下搅拌 16 小时。加入 TFA(5mL), 并且将生成的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将溶剂在减压下去除, 并且将粗产物通过制备型 HPLC 进行纯化以给出 67(0.53mg, 4.7%), 为一种白色固体。MS(ESI) 591.3(M+1); HPLC_{t_R} 5.94 分钟

[1103] 实例 67- 化合物 68(S)-9-苄基甲基 1-苯基-10-(2,2-二苯基乙基)-18,18-二甲基-4,9,13,16-四氧代-2,17-二噁-4,10,15-三氮杂十九烷-8-基氨基甲酸酯的合成
[1104]



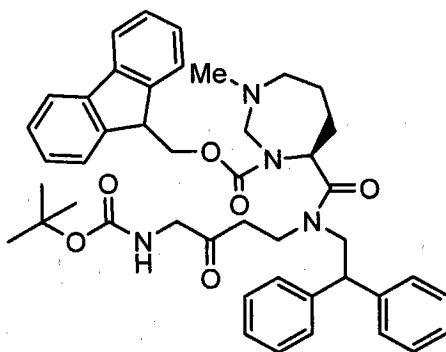
68

[1105] (S)-9-苄基甲基 1-苯基-10-(2,2-二苯基乙基)-18,18-二甲基-4,9,13,16-四氧代-2,17-二噁-4,10,15-三氮杂十九烷-8-基氨基甲酸酯

[1106] 在室温下, 向 Fmoc-L-Om(Cbz)-OH(1.78g, 3.65mmol)、DIPEA(0.64mL, 3.65mmol) 以及 HATU(1.39g, 3.65mmol) 在 DCM(10mL) 中的经搅拌的混合物中加入胺 17 的溶液。继续搅拌 3 小时, 将反应混合物用饱和的 NaHCO₃ 水溶液(20mL) 以及盐水(20mL) 洗涤, 并且经 MgSO₄ 干燥。将溶剂在减压下去除, 将粗制的 68 未进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI) 853(M+1); HPLC_{t_R} 9.90 分钟。

[1107] 实例 68- 化合物 69(S)-(9H-苄-9-基)甲基 7-((4-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氧代丁基)(2,2-二苯基乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1,3-二氮杂⁶草-1-羧酸酯的合成

[1108]



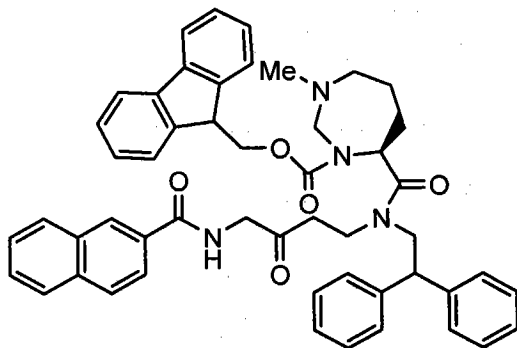
69

[1109] (S)-(9H-芴-9-基)甲基 7-((4-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-氧代丁基)(2,2-二苯基乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1,3-二氮杂萘-1-羧酸酯

[1110] 将 68 (136mg, 0.159mmol) 以及 Pd/C (20mg) 在乙醇 (5mL) 中的混合物在 H_2 下在 30psi 下摇动 16 小时、然后进行过滤、在减压下浓缩以给出粗制的胺 (90mg, 78%)。将胺 (90mg, 0.125mmol) 用过量的在 MeOH (5mL) 中的在 H_2O (37mmol) 中的甲醛溶液进行处理, 随后用三乙酰氧基氢硼酸钠 (23.5mg, 0.375mmol) 处理。1 小时后, 将反应混合物用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液 (10mL) 以及盐水 (10mL) 洗涤、经 $MgSO_4$ 干燥、过滤、并且进行浓缩。将粗制的材料未进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) 745 (M+1); HPLC_{t_R} 7.83 分钟。

[1111] 实例 69- 化合物 70 (S)-(9H-芴-9-基)甲基 7-((4-(2-萘甲酰氨基)-3-氧代丁基)(2,2-二苯基乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1,3-二氮杂萘-1-羧酸酯的合成

[1112]



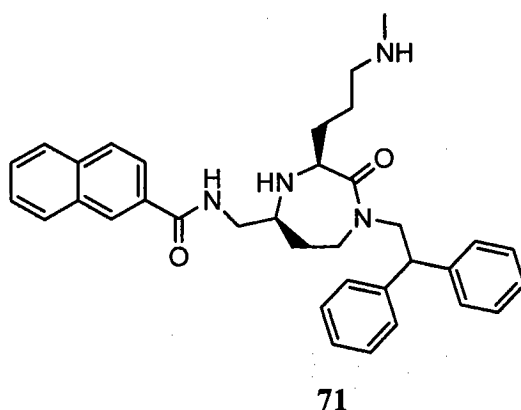
70

[1113] (S)-(9H-芴-9-基)甲基 7-((4-(2-萘甲酰氨基)-3-氧代丁基)(2,2-二苯基乙基)氨基甲酰基)-3-甲基-1,3-二氮杂萘-1-羧酸酯

[1114] 将化合物 69 (8mg, 0.011mmol) 用 1 : 1 体积 / 体积的三氟乙酸 / DCM 混合物 (2mL) 在室温下处理 30 分钟。将混合物在减压下浓缩、再次溶解在 DCM (5mL) 中、用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤、经 $MgSO_4$ 干燥并且进行过滤。然后, 将滤液用 2-萘甲酸 (1.8mg, 0.011mmol)、DIPEA (5.7 μ L, 0.033mmol) 以及 BOP (4.8mg, 0.011mmol) 在 DCM (1mL) 中的混合物在搅拌下在室温下进行处理。3 小时后, 将反应混合物用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液 (10mL) 以及盐水 (10mL) 洗涤、经 $MgSO_4$ 干燥、过滤、并且进行浓缩。将粗制的材料未进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) 799 (M+1); HPLC_{t_R} 7.90 分钟。

[1115] 实例 70- 化合物 71 N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-(甲氨基)丙

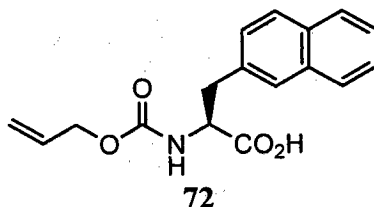
基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成
[1116]



[1117] N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-(甲氨基)丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1118] 在室温下,向 70 (0.011mmol) 在 DCM(5mL) 中的经搅拌的溶液中加入二乙胺 (5mL)。将该反应搅拌 1 小时,然后在减压下浓缩。在室温下,将残余物再次溶解在 DCM(5mL) 中,随后加入三乙酰氧基氢硼酸钠 (5mg, 0.08mmol)。继续搅拌 1 小时,将生成的混合物用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 以及盐水 (10mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤并且进行浓缩。通过制备型 HPLC 进行纯化,给出了 71 (0.21mg), 为一种白色固体。MS (ESI) 549.3 (M+1); HPLC_{t_R} 5.93 分钟

[1119] 实例 71- 化合物 72 (S)-2-(烯丙氧基羰基氨基)-3-(萘-2-基)丙酸的合成
[1120]

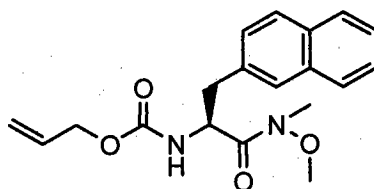


[1121] ((S)-2-(烯丙氧基羰基氨基)-3-(萘-2-基)丙酸

[1122] 在 0℃ 下,向 L-3-(2-萘基)丙氨酸盐酸盐 (5.0g, 19.8mmol)、Na₂CO₃ (7.3g, 69.3mmol) 以及 1,4-二噁烷 (30mL) 在 H₂O (50mL) 中的经搅拌的混合物中加入氯甲酸烯丙酯 (2.1mL, 19.8mmol)。将生成的混合物搅拌 16 小时,然后在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释,并且在 0℃ 下酸化至 pH 2。将水相用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取,然后将合并的有机相用 H₂O (50mL) 以及盐水 (20mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且在减压下浓缩以给出 72, 为一种无色的油 (5.8g, 97%), 将其未进一步纯化而用于下一步骤。HPLC_{t_R} 6.60 分钟。

[1123] 实例 72- 化合物 73 (S)-烯丙基 1-(甲氧基(甲基)氨基)-3-(萘-2-基)-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸酯的合成

[1124]



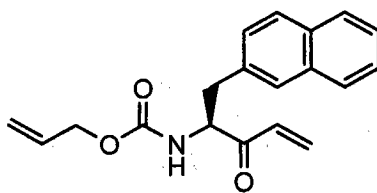
73

[1125] (S)-烯丙基 1-(甲氧基(甲基)-氨基)-3-(萘-2-基)-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸酯

[1126] 在室温下,向酸 72(5.84g, 19.5mmol)、DIPEA(3.7mL, 2.09mmol) 以及 BOP(8.63g, 19.5mmol) 在 DCM(10mL) 中的经搅拌的混合物中加入 N, O-二甲基盐酸羟胺(1.9g, 19.5mmol) 以及 DIPEA(7.3mL, 41.6mmol) 在 DCM(10mL) 中的预混合溶液。继续搅拌 16 小时,将反应混合物用 1N HCl(3x60mL)、H₂O(3x60mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液(3x60mL) 以及盐水(60mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥。通过硅胶色谱法进行纯化(使用在石油醚中的 20% 乙酸乙酯作为洗脱液),给出了 73(4.83g, 71%), 为一种无色的油。MS(ESI) 343(M+1); HPLC_{t_R} 7.07 分钟。

[1127] 实例 73- 化合物 74(S)-烯丙基 1-(萘-2-基)-3-氧代戊-4-烯-2-基氨基甲酸酯的合成

[1128]



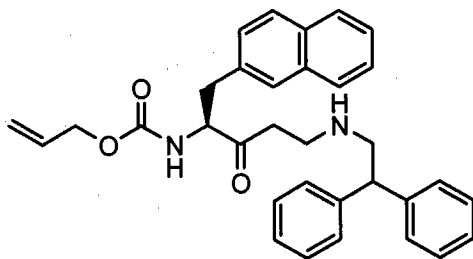
74

[1129] (S)-烯丙基 1-(萘-2-基)-3-氧代戊-4-烯-2-基氨基甲酸酯

[1130] 在 0°C 下,在氮气并带有搅拌下将乙烯基溴化镁在 THF(11.5mL, 1M) 中的溶液一次性加入到 Weinreb 酰胺 73(1.58g, 4.62mmol) 中。允许将生成的混合物搅拌 2 小时,并且将其倒入 1N HCl/冰混合物(50mL) 中。将水性混合物用 DCM(3x20mL) 萃取,将合并的 DCM 萃取液用 1N HCl(50mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液(50mL) 以及盐水(20mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥。将溶剂在减压下去除,产生了产物 74(1.14g, 80%), 将其未进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI) 310(M+1); HPLC_{t_R} 7.51 分钟。

[1131] 实例 74- 化合物 75(S)-烯丙基 5-(2,2-二苯基乙氨基)-1-(萘-2-基)-3-氧代戊-2-基氨基甲酸酯的合成

[1132]



75

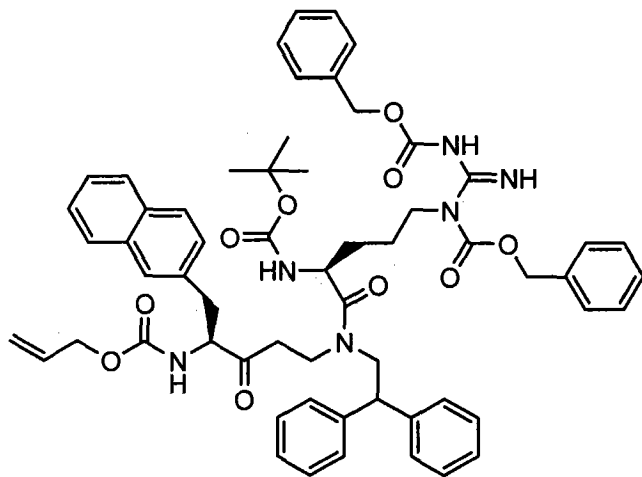
[1133] (S)-烯丙基 5-(2,2-二苯基乙氨基)-1-(萘-2-基)-3-氧代戊-2-基氨基甲酸酯

酯

[1134] 向 2,2-二苯基乙胺 (0.45g, 2.3mmol) 在 DCM(55mL) 中的经搅拌的溶液中一次性加入乙烯基酮 74 (0.71g, 2.3mmol)。继续搅拌 2 小时, 将反应混合物未经纯化而用于下一步骤。MS (ESI) 507 (M+1); HPLC_{t_R} 7.22 分钟。

[1135] 实例 75- 化合物 76 (S)-烯丙基 5-(N-(Boc-L-Arg(Cbz)₂) 2,2-二苯基乙氨基)-1-(萘-2-基)-3-氧代戊-2-基氨基甲酸酯的合成

[1136]



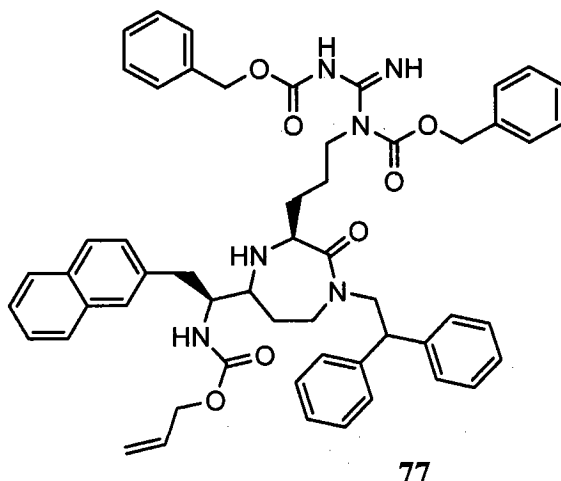
76

[1137] (S)-烯丙基 5-(N-(Boc-L-Arg(Cbz)₂) 2,2-二苯基乙氨基)-1-(萘-2-基)-3-氧代戊-2-基氨基甲酸酯

[1138] 在室温下, 向胺加合物 75 (2.3mmol) 的经搅拌的溶液中加入 Boc-Arg(Cbz)₂-OH (1.25g, 2.3mmol)、DIPEA (0.8mL, 4.6mmol) 以及 HATU (0.87g, 2.3mmol) 在 DCM (15mL) 中的混合物。继续搅拌 16 小时, 在这之后将反应混合物用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (3x20mL) 以及盐水 (10mL) 洗涤, 然后经 MgSO₄ 干燥。通过硅胶色谱法进行纯化 (使用在石油醚中的 20% 乙酸乙酯作为洗脱液), 给出了 76, 为一种无色的油 (经 3 个步骤, 708mg, 30%)。MS (ESI) 1031 (M+1); HPLC_{t_R} 10.80 分钟。

[1139] 实例 76- 化合物 77 烯丙基 (S)-1-((3S,5RS)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(双 Cbz 3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂䓬-5-基)-2-(萘-2-基)乙基氨基甲酸酯的合成

[1140]

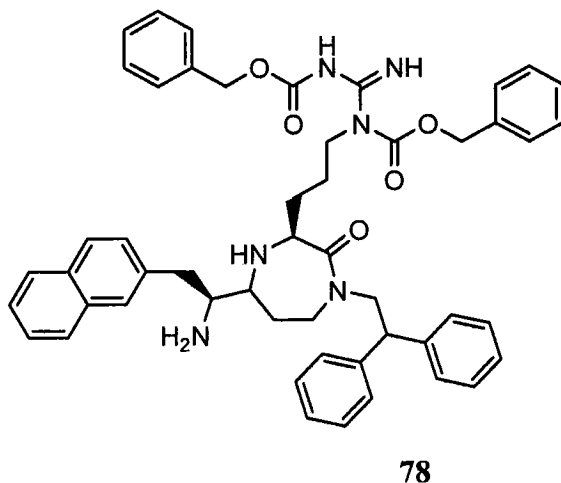


[1141] 烯丙基 (S)-1-((3S,5RS)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(双Cbz 3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萆-5-基)-2-(萘-2-基)乙基氨基甲酸酯

[1142] 在室温下,向非环状中间产物 76 (0.48g, 0.47mmol) 在 DCM (5mL) 中的经搅拌的溶液中加入 TFA (5mL)。继续搅拌 30 分钟,在这之后将混合物用 DCM (20mL) 稀释、然后用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3x20mL) 以及盐水 (10mL) 洗涤、并且经 MgSO_4 干燥。在室温下在搅拌下,向生成的混合物中加入三乙酰氧基氢硼酸钠 (0.2g, 0.94mmol), 30 分钟后将混合物用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3x20mL) 以及盐水 (10mL) 洗涤、然后经 MgSO_4 干燥。将粗制的 77 (在二氮杂~~草~~-2-酮 C5 处的非对映异构体的混合物) 未进一步纯化而用于下一步骤。
MS (ESI) 915 (M+1)

[1143] 实例 77 化合物 78 双 (Cbz) 1-(3-((2S,7RS)-7-((S)-1-氨基-2-(萘-2-基)乙基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂䓬-2-基)丙基)脒的合成

[1144]

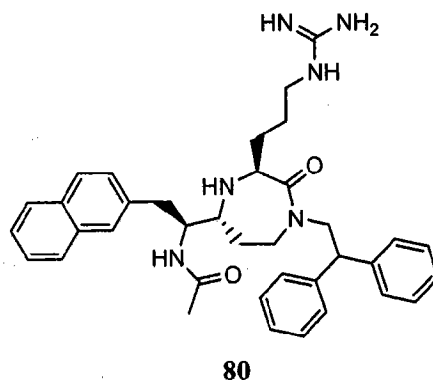
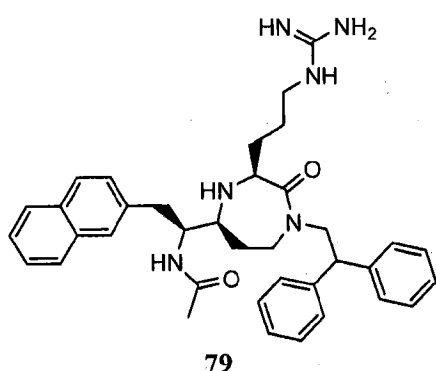


[1145] 双 (Cbz) 1-(3-((2S,7RS)-7-((S)-1-氨基-2-(萘-2-基)乙基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂萆-2-基)丙基)胍

[1146] 将化合物 77 (36mg, 0.039mmol)、1,3-二甲基巴比妥酸 (7.4mg, 0.047mmol) 以及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 在 DCM (5mL) 中的混合物在室温下在真空下搅拌 4 小时。将生成的混合物未进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) 832 (M+1)

[1147] 实例 78- 化合物 79 以及 80 N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍

基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)乙酰胺以及
 N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)乙酰胺的合成
 [1148]



N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)乙酰胺

N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)乙酰胺

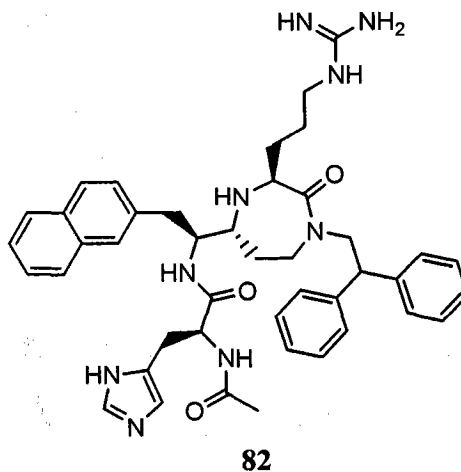
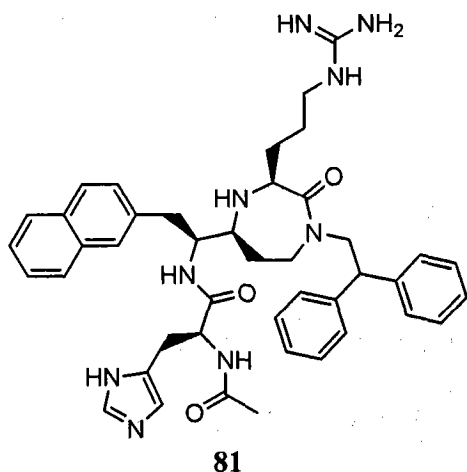
[1149] 在室温下在搅拌下,将胺 78 (0.09mmol) 在 DCM (5mL) 中的溶液用乙酸酐 (8.6 μ L, 0.09mmol) 处理。3 小时后,将该混合物浓缩、再次溶解于 EtOAc 中、用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 以及盐水 (10mL) 洗涤、经 MgSO₄ 干燥、然后在减压下浓缩。将残余物溶解在 MeOH (10mL) 中,加入 Pd/C (5mg),并且将溶液在 H₂ 下在 20psi 下摇动 16 小时。将该反应过滤、浓缩、并且通过制备型 HPLC 进行纯化以给出优选的非对映异构体 79 (3mg) 以及较不优选的非对映异构体 80 (6mg),为白色固体。

[1150] 79:MS (ESI) 606.4 (M+1); HPLC t_R 6.033 分钟

[1151] 80:MS (ESI) 606.3 (M+1); HPLC t_R 6.046 分钟

[1152] 实例 79-化合物 81 以及 82 (S)-2-乙酰氨基-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺以及 (S)-2-乙酰氨基-N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂^草-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺的合成

[1153]



(S)-2-乙酰氨基-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺

(S)-2-乙酰氨基-N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)-2-(萘-2-基)乙基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺

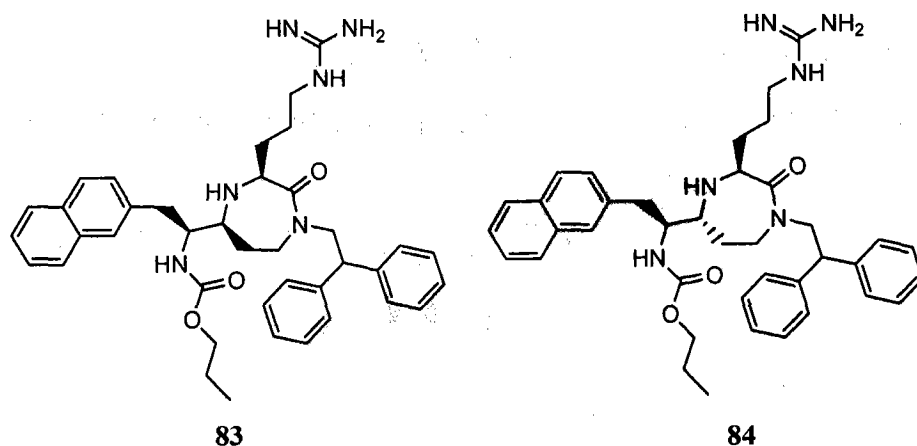
[1154] 在室温下,向 Ac-L-His-OH(33.6mg,0.156mmol)、DIPEA(112.5 μ L,0.312mmol)以及 BOP(68.8mg,0.156mmol)在 DMF(1mL)中的经搅拌的混合物中加入胺 78(0.039mmol)。继续搅拌 16 小时,然后将反应混合物用 DCM/H₂O 混合物(10mL,1:1 体积/体积)稀释,并且将水相用 DCM(3x5mL)萃取。将合并的 DCM 萃取液用饱和的 NaHCO₃ 水溶液(3x20mL)以及盐水(10mL)洗涤、经 MgSO₄ 干燥、并且在减压下浓缩。将残余物再次溶解于 MeOH(5mL)中,并且加入 Pd/C(20mg)。将生成的混合物在 H₂ 下在 30psi 下摇动 16 小时,然后将其过滤、浓缩、并且通过制备型 HPLC 进行纯化以给出优选的非对映异构体 81(1.9mg)以及较不优选的非对映异构体 82(0.9mg),为白色固体。

[1155] 81:MS(ESI)743.4(M+1);HPLC t_R 5.489 分钟

[1156] 82:MS(ESI)743.4(M+1);HPLC t_R 5.555 分钟

[1157] 实例 80-化合物 83 以及 84 丙基 (S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)-2-(萘-2-基)乙基氨基甲酸酯以及丙基 (S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂萘-5-基)-2-(萘-2-基)乙基氨基甲酸酯的合成

[1158]



丙基(S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂茛-5-基)-2-萘-2-基)乙基氨基甲酸酯

丙基(S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂茛-5-基)-2-萘-2-基)乙基氨基甲酸酯

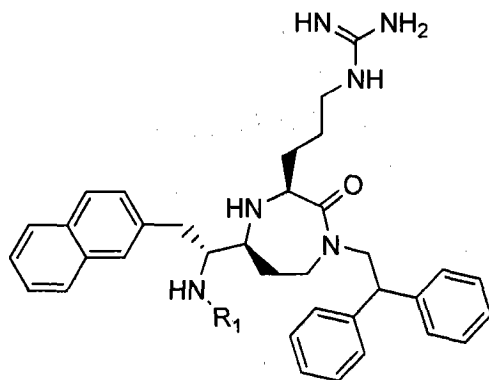
[1159] 将 77 (36mg, 0.039mmol) 以及 Pd/C (5mg) 在 MeOH (5mL) 中的混合物在 H₂ 下在 20psi 下摇动 16 小时, 然后将其过滤、浓缩、并且通过制备型 HPLC 进行纯化以给出优选的非对映异构体 83 (0.07mg) 以及较不优选的非对映异构体 84 (2.7mg), 为白色固体。

[1160] 83 :MS (ESI) 650.3 (M+1) ;HPLC_{t_R} 6.52 分钟

[1161] 84 :MS (ESI) 650.2 (M+1) ;HPLC_{t_R} 6.64 分钟

[1162] 实例 81- 化合物 85-87 1-(3-((2S,7S)-7-(N-R₁(R)-1-氨基-2-(萘-2-基)乙基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂茛-2-基)丙基)胍的合成

[1163]



85-87

[1164] 1-(3-((2S,7S)-7-(N-R₁(R)-1-氨基-2-(萘-2-基)乙基)-4-(2,2-二苯基乙基)-3-氧代-1,4-二氮杂茛-2-基)丙基)胍

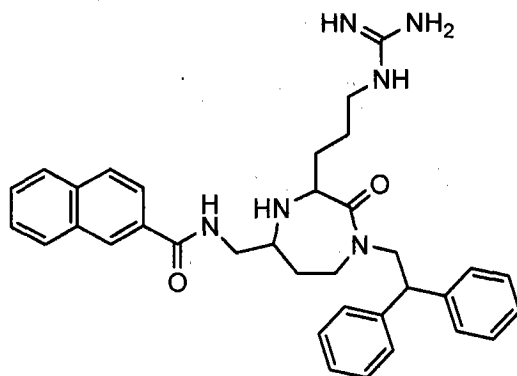
[1165] 使用在实例 72-81 中描述的操作, 用 D-(2-萘基)丙氨酸盐酸盐作为起始材料, 以与优选的非对映异构体化合物 79、81 以及 83 相同的方式制备了化合物 85-87。

[1166]

化合物	R ₁ 基团	MS (M+1)	t _R (分钟)
85	Ac	606.2	6.01
86	Ac-His	743.5	5.41
87	丙氧基羰基	650.4	6.42

[1167] 实例 82-90: 通过方案 2 的合成: N-((1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺 88 的所有四种非对映异构体的制备

[1168]

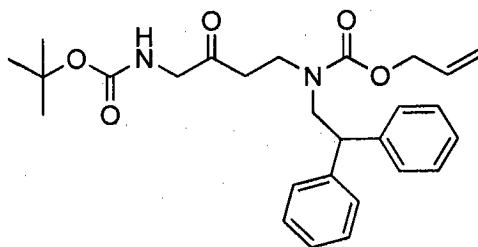


88

[1169] N-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1170] 实例 82- 化合物 89 2,2-二甲基-10-(2,2-二苯基乙基)-4,7,11-三氧代-3,12-二噁-5,10-二氮杂十五碳-14-烯的合成

[1171]



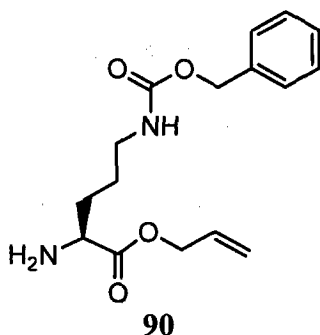
89

[1172] 2,2-二甲基-10-(2,2-二苯基乙基)-4,7,11-三氧代-3,12-二噁-5,10-二氮杂十五碳-14-烯

[1173] 如在实例 17 中的, 将 2,2-二苯基乙胺 (3g) 加入到 Boc-乙烯基酮 16 (2.8g) 中。向粗制的加合物 17 中加入 Alloc-Cl (1.6mL), 并且将反应搅拌直到 TLC 表明消耗仲胺。将 THE 溶剂蒸发, 并且将残余物通过柱色谱法 (SiO₂ 凝胶, 石油醚 /EtOAc) 进行纯化以给出 3.2g (57%) 的 89。

[1174] 实例 83- 化合物 90(S)-烯丙基 2-氨基-5-(苄氧基羰基氨基)戊酸酯 L-H-Orn(Cbz)-O 烯丙基的合成

[1175]

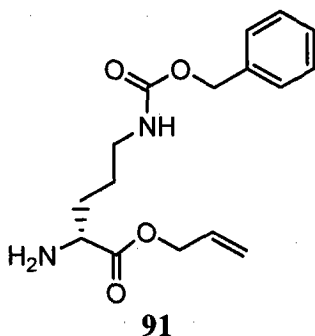


[1176] (S)-烯丙基 2-氨基-5-(苄氧基羰基氨基)戊酸酯

[1177] 将 H-L-Orn(Cbz)-OH (6.66g, 25mmol)、烯丙醇 (17.56mL, 25mmol) 以及 p-TsOH (5.7g, 30mmol) 溶解在苯 (200mL) 中, 并且在 Dean-Stark 条件下回流 5 小时。然后, 将大多数溶剂蒸馏掉, 其余的在真空下去除。将生成的固体从 DCM 再次结晶、过滤、并且干燥以给出 11.19g (94%) 的甲苯磺酸盐。为了得到游离胺, 将固体溶解在 DCM 中、用饱和的 NaHCO₃ 洗涤, 将水层用 DCM (3x) 洗涤, 并且将有机层经 MgSO₄ 干燥并且蒸干。

[1178] 实例 84- 化合物 91 (R)-烯丙基 2-氨基-5-(苄氧基羰基氨基)戊酸酯
D-H-Orn(Cbz)-O 烯丙基的合成

[1179]

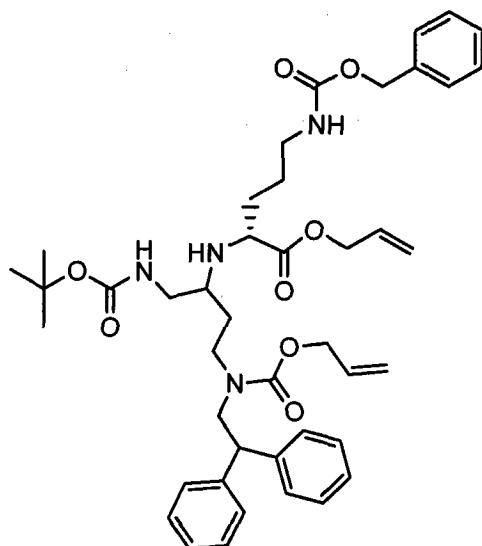


[1180] (R)-烯丙基 2-氨基-5-(苄氧基羰基氨基)戊酸酯

[1181] 如在实例 83 中的, 将 H-D-Orn(Cbz)-OH (6.66g, 25mmol) 转化成 10.93g (91%) 的 91 的甲苯磺酸盐, 然后转化成游离胺。

[1182] 实例 85- 化合物 92 (2R)-烯丙基 5-(苄氧基羰基氨基)-2-(10-(2,2-二苯基乙基)-2,2-二甲基-4,11-二氧-3,12-二噁-5,10-二氮杂十五碳-14-烯-7-基氨基)戊酸酯的合成

[1183]



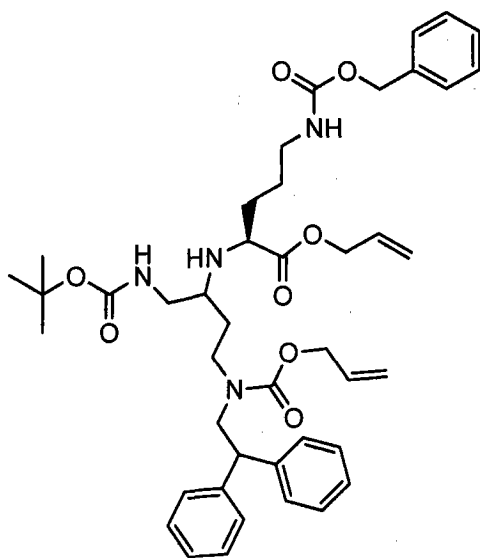
92

[1184] (2R)-烯丙基 5-(苄氧基羰基氨基)-2-(10-(2,2-二苯基乙基)-2,2-二甲基-4,11-二氧-3,12-二噁-5,10-二氮杂十五碳-14-烯-7-基氨基)戊酸酯

[1185] 将在最小体积 DCM 中的受保护的氨基酮 89 (746mg, 1.6mmol)、D-Orn (Cbz)-O 烯丙基 91 (538mg, 1.76mmol) 以及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (678mg, 3.2mmol) 搅拌 24 小时。恰好在工作进程之前加入一滴 AcOH, 在此刻加入饱和的 NaHCO_3 、用 DCM (3x) 萃取, 并且将有机萃取液合并并且用饱和的 NaHCO_3 以及 H_2O 洗涤、经 MgSO_4 干燥、并且蒸干。通过柱色谱法 (SiO_2 凝胶, 石油醚/EtOAc) 将产物纯化以给出 890mg (74%) 的 92, 为非对映异构体的混合物。

[1186] 实例 86- 化合物 93 (2S)-烯丙基 5-(苄氧基羰基氨基)-2-(10-(2,2-二苯基乙基)-2,2-二甲基-4,11-二氧-3,12-二噁-5,10-二氮杂十五碳-14-烯-7-基氨基)戊酸酯的合成

[1187]



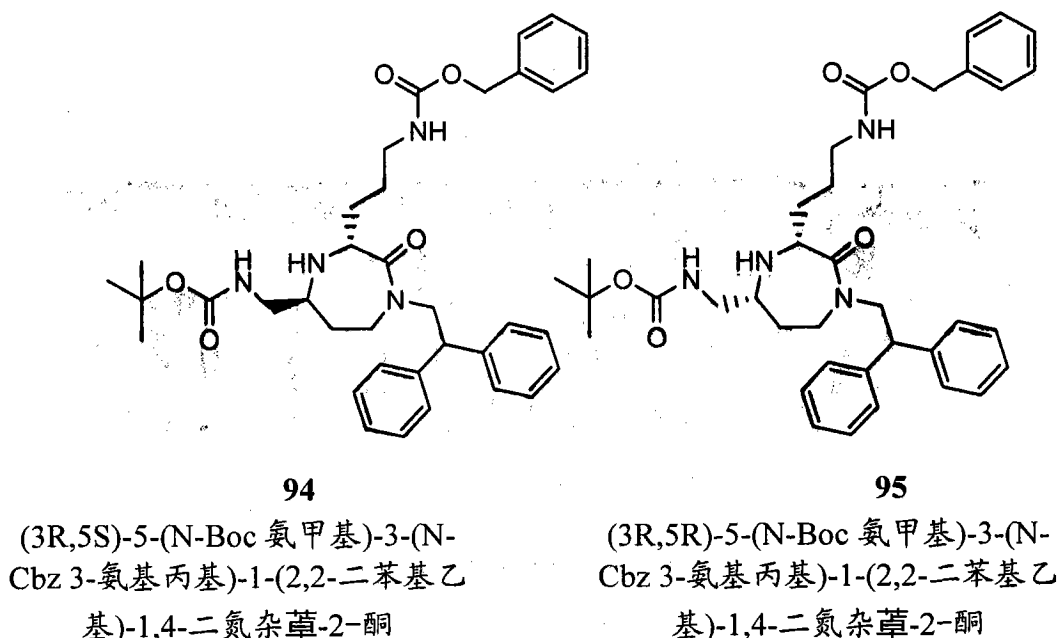
93

[1188] (2S)-烯丙基 5-(苄氧基羰基氨基)-2-(10-(2,2-二苯基乙基)-2,2-二甲基-4,11-二氧-3,12-二噁-5,10-二氮杂十五碳-14-烯-7-基氨基)戊酸酯

[1189] 遵循实例 86 的操作, 将 L-Orn(Cbz)-O 烯丙基 90 (592mg, 1.93mmol) 转化成非对映异构体 93 的组的混合物 (925mg, 76%)。

[1190] 实例 87- 化合物 94 以及 95 (3R,5S)-5-(N-Boc 氨基甲基)-3-(N-Cbz 3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂草-2-酮以及 (3R,5R)-5-(N-Boc 氨基甲基)-3-(N-Cbz 3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂草-2-酮的合成

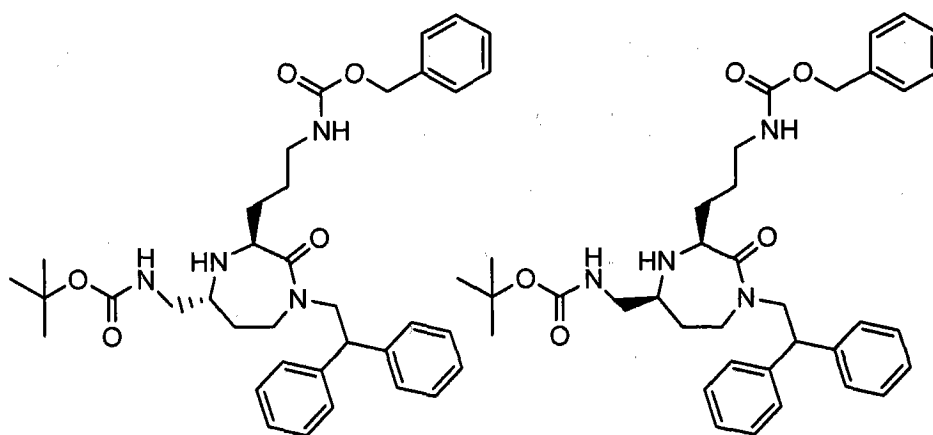
[1191]



[1192] 将 Alloc/ 烯丙基保护的衍生物 92 (840mg, 1.11mmol) 溶解在最小量的 DCM 中。加入 1,3-二甲基巴比妥酸 (346mg, 2.22mmol) 以及催化性 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 并且将反应在真空下脱气、密封并且搅拌过夜。用 DCM 将该反应稀释至 50mL, 加入 DIPEA (430mg, 3.33mmol) 以及 BOP (540mg, 1.22mmol), 并且将反应搅拌 30 分钟。将 DCM 在真空下去除, 并且将残余物吸收于 EtOAc 中、洗涤 (饱和的 NaHCO_3 、 H_2O 、饱和的 NaCl)、干燥 (MgSO_4) 并且蒸干 (TLC: EtOAc, 2 个斑点, R_f 为 0.33 和 0.57)。通过柱色谱法 (SiO_2 凝胶, 石油醚/EtOAc) 将这两种非对映异构体产物分来以给出 362mg 较早洗脱的 (3R,5S) 异构体 94、以及 342mg 较晚洗脱的 (3R,5R) 异构体 95。

[1193] 实例 88- 化合物 96 以及 97 (3S,5R)-5-(N-Boc 氨基甲基)-3-(N-Cbz 3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂草-2-酮以及 (3S,5S)-5-(N-Boc 氨基甲基)-3-(N-Cbz 3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂草-2-酮的合成

[1194]



96

(3R,5S)-5-(N-Boc 氨基甲基)-3-(N-Cbz 3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂草-2-酮

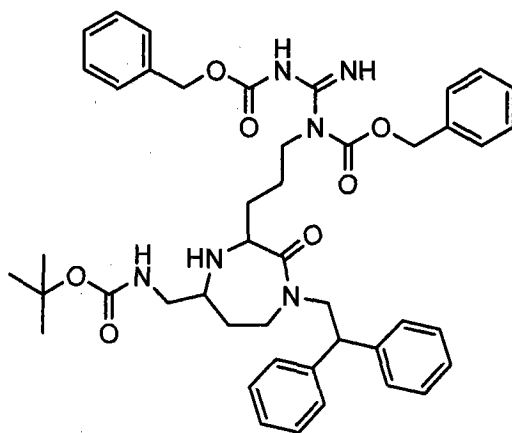
97

(3R,5R)-5-(N-Boc 氨基甲基)-3-(N-Cbz 3-氨基丙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-1,4-二氮杂草-2-酮

[1195] 遵循实例 87 的操作, 从 L-Orn- 衍生的非环状材料 93 (870mg) 获得了 (3S, 5R) (312mg) 以及 (3S, 5S) (331mg) 异构体。

[1196] 实例 89- 化合物 98-101 5-(N-Boc 氨基甲基)-3-(N, N' -Cbz₂ 3-胍基丙基)-1-(2, 2-二苯基乙基)-1, 4-二氮杂草-2-酮的合成

[1197]



98-101

[1198] 通过在甲醇中经催化性 Pd/C 氢化 (H₂, 30psi) 过夜, 将 94 的 Orn Cbz 基团去除。将溶液过滤通过 c 盐, 并且进行蒸发以给出一种固体。将生成的胺 (187mg, 0.39mmol) 在 DCM 中的溶液与脒基化试剂 CbzNHC(=N-Cbz)NHTf (196mg, 0.43mmol) 在 DCM 中的溶液进行混合。加入 TEA (43mg, 0.43mmol), 并且将反应搅拌过夜。将溶液用 DCM 稀释、洗涤 (KHSO₄、饱和的 NaHCO₃、盐水)、干燥 (MgSO₄)、并且蒸干, 然后通过快速色谱法经 SiO₂ 进行纯化 (使用己烷/EtOAc 作为洗脱液), 以给出 (3R, 5S) 98 (182mg, 59%)。将其他异构体 95-97 以一种类似的方式进行转化, 以给出:

[1199] 99 (3R, 5R): 171mg (68%) 来自 148mg 的胺

[1200] 100 (3S,5S) :80mg (65%) 来自 72mg 的胺

[1201] 101 (3S,5R) :142mg (58%) 来自 144mg 的胺

[1202] 实例 90- 化合物 102-105 的合成

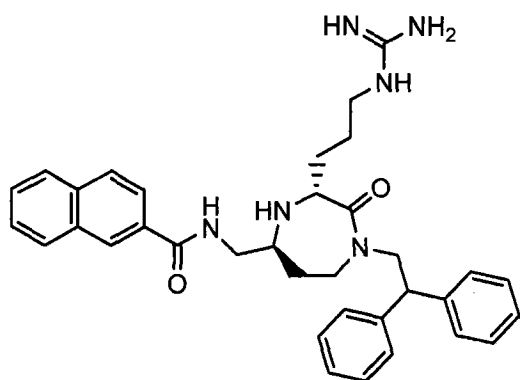
[1203] 102 N-(((3R,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1204] 103 N-(((3R,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1205] 104 N-(((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

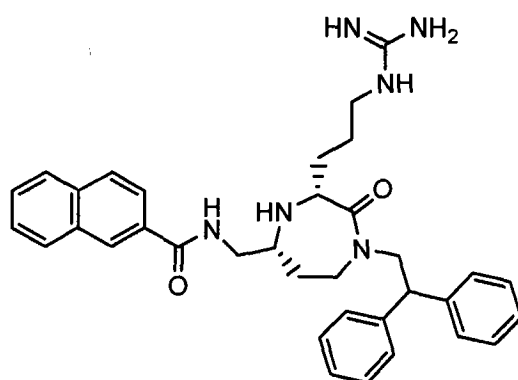
[1206] 105 N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1207]



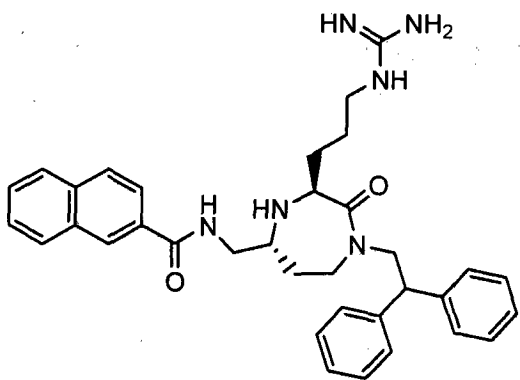
102

N-(((3R,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺



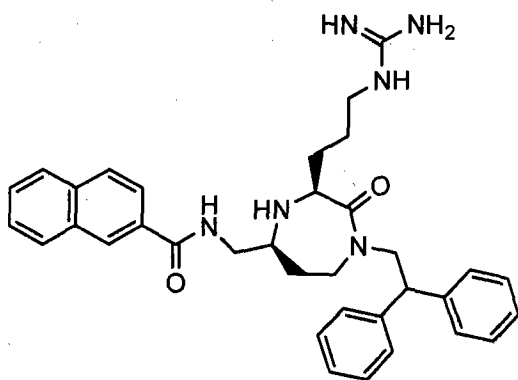
103

N-(((3R,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺



104

N-(((3S,5R)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺



105

N-(((3S,5S)-1-(2,2-二苯基乙基)-3-(3-胍基丙基)-2-氧代-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1208] 将在 DCM (1mL) 中的 Boc 衍生物 99 (180mg) 用 TFA (1mL) 处理 20mL。通过蒸发将溶剂去除, 加入 NaHCO₃ 的溶液, 并且用 DCM 萃取 3x。将二氯甲烷溶液经 MgSO₄ 干燥、过滤、并且蒸干。将一部分的 (56mg, 0.086mmol) 在 DCM 中的粗制脱保护的胺用 2-萘甲酸 (16mg)、

DIPEA (60 μ L) 以及 BOP (42mg) 搅拌 30 分钟。加入 MeOH, 并且将反应搅拌过夜。将反应过滤, 然后通过快速色谱法经 SiO_2 进行纯化 (使用石油醚 / EtOAc 作为洗脱液), 以给出 (3R, 5R) 异构体 (43mg, 94%)。将其他异构体以一种类似的方式进行转化, 以给出: (3R, 5S): 41mg (85%) 来自 60mg 98, (3S, 5R): 27mg (70%) 来自 40mg 101 以及 (3S, 5S): 13mg (74%) 来自 20mg 100

[1209] 将每种化合物溶解在二噁烷:MeOH 中, 并且经催化性 Pd/C 在 30psi H_2 下氢化过夜。将溶液过滤通过 c 盐, 并且进行蒸发以给出一种固体。102 (3R, 5S): 27mg (96%) 来自 41mg, 103 (3R, 5R): 25mg (85%) 来自 43mg, 104 (3S, 5R): 11mg (定量) 来自 13mg 以及 105 (3S, 5S): 3mg (73%) 来自 6mg

	化合物	立体化学	MS (M+1)	t_R (分钟)
[1210]	102	(3R, 5S)	577.4	5.775
	103	(3R, 5R)	577.5	5.750
	104	(3S, 5R)	577.5	5.783
	105	(3S, 5S)	577.3	5.787

[1211] 实例 91- 化合物 425、565、580-585 的合成

[1212] 425 6-氯-N-(((3S, 5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1213] 565 6-氯-N-(((3S, 5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1214] 580 6-氯-N-(((3R, 5R)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1215] 581 6-氯-N-(((3S, 5R)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

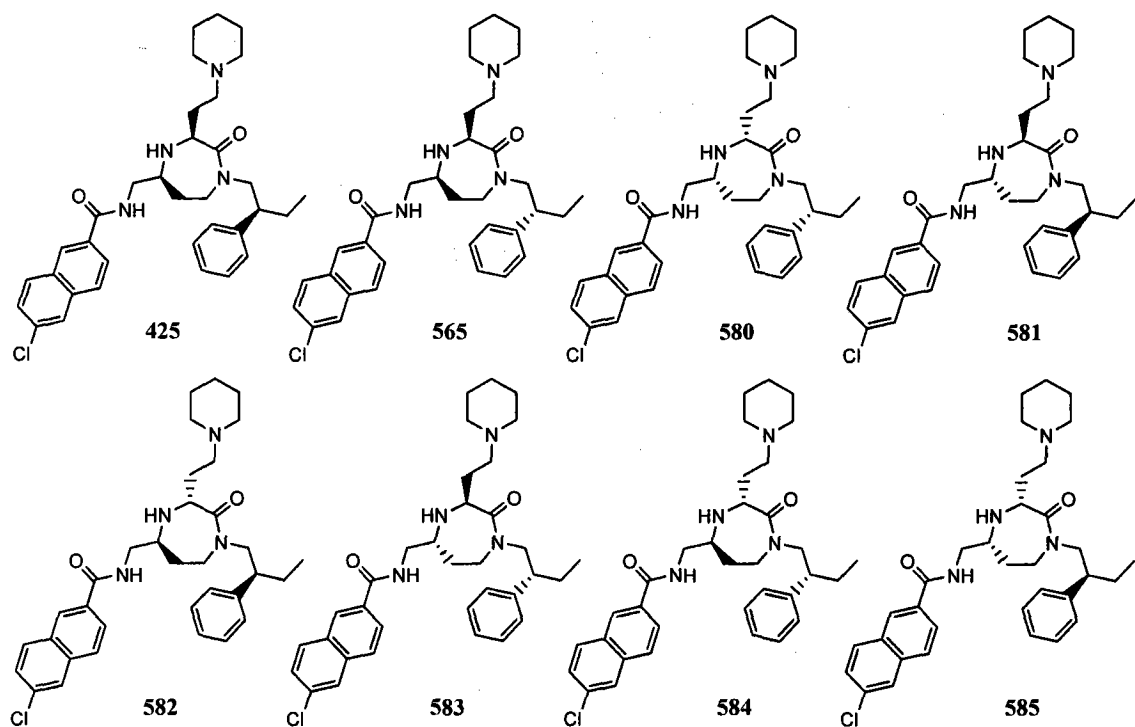
[1216] 582 6-氯-N-(((3R, 5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1217] 583 6-氯-N-(((3S, 5R)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1218] 584 6-氯-N-(((3R, 5S)-2-氧代-1-((R)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1219] 585 6-氯-N-(((3R, 5R)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂草-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[1220]



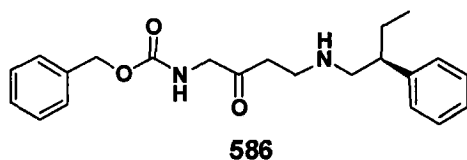
[1221] 遵循与用于制备化合物 102-104 相类似的操作 (方案 2 路线) 制备了化合物 425、565、以及 580-585。此外,根据方案 1 路线,制备了化合物 425、565、580 以及 585;在实例 92-99 中包含了用于制备化合物 425 的一个详细操作。

[1222]

化合物	立体化学	MS (M+1)	t_R (分钟)
425	(3S,5S,2'S)	575.3	6.269
565	(3S,5S,2'R)	574.8	6.265
580	(3R,5R,2'R)	575.4	6.404
581	(3S,5R,2'S)	575.2	6.262
582	(3R,5S,2'S)	575.2	6.110
583	(3S,5R,2'R)	575.1	6.211
584	(3R,5S,2'R)	575.2	6.253
585	(3R,5R,2'S)	575.4	6.274

[1223] 实例 92- 化合物 586 (S)-N-(2-氧代-4-(2-苯基丁基氨基)丁基)-3-苯基丙酰胺的合成

[1224]

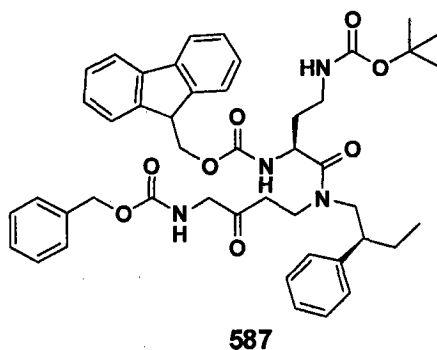


[1225] 在室温下,向 (S)-苯基丁胺 (8.5g, 57.07mmol) 在 DCM(100ml) 中的溶液中一次性加入 α , β -不饱和酮 27 (12.5g, 57.1mmol) 在 DCM(100ml) 中的溶液。将生成的混合物搅拌直到所有的 α , β -不饱和酮已经耗尽为止 (在 1 小时之内),然后将共轭加成化合物 586 直接用在下一个反应中。

[1226] HPLC t_R 5.77 分钟

[1227] MS(ESI) 369.3 (M+1)

[1228] 实例 93- 化合物 587 (S)-9- 苄基甲基 10-[(S)-2- 苯基丁基]-2,2- 二甲基 -18- 苯基 -4,9,13,16- 四氧代 -3,17- 二噁 -5,10,15- 三氮杂十八烷 -8- 基氨基甲酸酯的合成



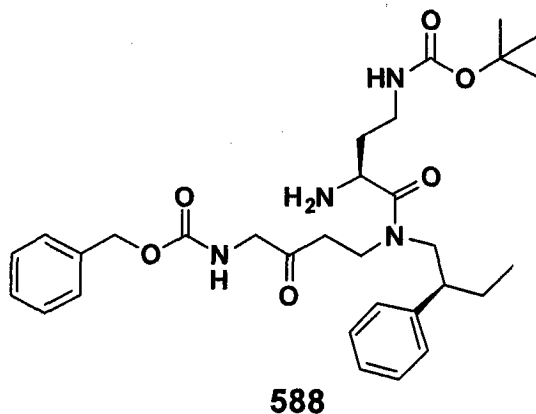
[1230] 在室温下,向新鲜制备的在 DCM(200mL) 中的胺 586 中加入 Fmoc-L-Dab(Boc) OH(32.7g,74.2mmol),随后加入 DIPC(11.5g,74.2mmol)。将生成的混合物搅拌 2 小时,将副产物二异丙基脲通过过滤通过一个 c 盐®垫层而去除,并且将滤液在减压下浓缩以给出粗产物,将其通过硅胶柱色谱法进行纯化(使用 30-70% EtOAc/ 石油精作为洗脱液)以给出 587(经两个步骤,19.9g,44%产率)。

[1231] TLC rf 0.23(50% EtOAc/ 石油精)

[1232] HPLC_{t_R}10.03 分钟

[1233] MS(ESI) 791.2 (M+1)

[1234] 实例 94- 化合物 588 (S)-10-[(S)-2- 苯基丁基]-2,2- 二甲基 -8- 氨基 -18- 苯基 -4,9,13,16- 四氧代 -3,17- 二噁 -5,10,15- 三氮杂十八烷的合成



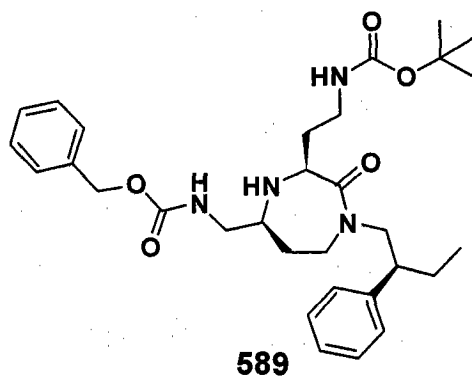
[1236] 在室温下,将二乙胺(30mL)加入到酰化的胺 587(19.9g,25.19mmol)在 DCM(30mL) 中的溶液内,并且将生成的混合物搅拌 30 分钟。将溶剂以及二乙胺在减压下去除以给出所希望的产物 588。将其未进一步纯化而用于下一步骤。

[1237] HPLC_{t_R}6.85 分钟

[1238] MS(ESI) 569.3 (M+1)

[1239] 实例 95- 化合物 589 (3S,5S)-3-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)-5-(苄氧基羰基氨基甲基)-1-[(S)-2- 苯基丁基]-1,4- 二氮杂~~草~~-2- 酮的合成

[1240]



[1241] 在室温下,向粗制的Fmoc脱保护的材料588在DCM(50ml)中的溶液中一次性加入AcOH(15mL),随后加入NaBH(OAc)₃(5.34g,25.2mmol)。将生成的混合物搅拌30分钟,然后用饱和的NaHCO₃(水性)溶液(80mLx3)、盐水(80mL)洗涤、并且经MgSO₄干燥。将有机相过滤、并且在减压下浓缩,给出了粗产物,将其通过硅胶柱色谱(使用50-100% EtOAc/石油精,随后用20% MeCN/EtOAc)进行纯化以给出产物589(经两个步骤,12.3g,88%)。

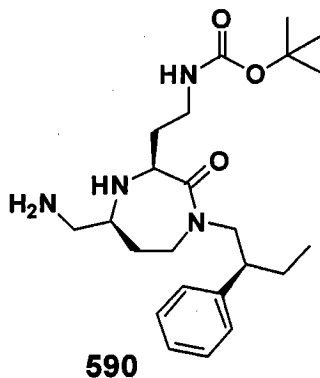
[1242] TLC rf 0.19(70% EtOAc/石油精)

[1243] HPLC_{t_R}7.06分钟

[1244] MS(ESI)553.3(M+1)

[1245] 实例96-化合物590叔丁基2-((2S,7S)-7-氨基甲基-3-氧代-4-[(S)-2-苯基丁基]-1,4-二氮杂~~草~~-2-基)氨基甲酸乙酯的合成

[1246]



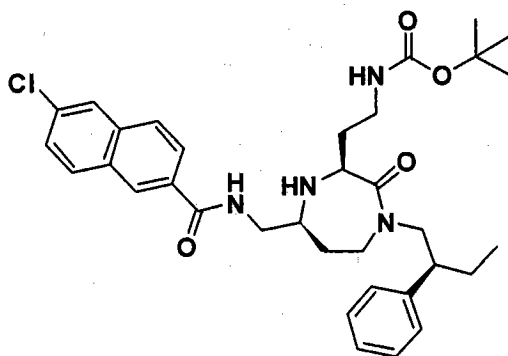
[1247] 将Cbz-保护的产物589(12.3g,22.3mmol)以及5% Pd/C(2g)在MeOH(100mL)中的混合物在室温下在大气压力的氢气下摇动1小时。然后将混合物过滤通过一个c盐®垫层并且将滤液在减压下浓缩以给出粗制的胺590。将粗制的材料用于下一步骤而未经进一步纯化。

[1248] HPLC_{t_R}5.77分钟

[1249] MS(ESI)419.3(M+1)

[1250] 实例97-化合物591叔丁基2-((2S,7S)-7-((6-氯-2-萘甲酰氨基)甲基)-3-氧代-4-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂~~草~~-2-基)氨基甲酸乙酯的合成

[1251]

**591**

[1252] 在室温下,向游离胺 590 以及 6-氯-2-萘甲酸 (4.58g, 22.3mmol) 在 DCM(125ml) 中的溶液中加入二异丙基乙胺 (7.74mL, 44.5mmol) 以及 BOP (9.84g, 22.3mmol)。将生成的混合物搅拌 16 小时,然后将 DCM 在减压下去除。将残余物吸收在 EtOAc (80mL) 中,然后用饱和的 NaHCO_3 (水性) (100mLx5)、盐水 (100mL) 洗涤、并且经 MgSO_4 干燥。将有机相过滤并且浓缩,给出了粗制的材料,将其通过硅胶柱色谱 (使用 80-100% EtOAc/石油精作为洗脱液) 进行纯化以给出产物 591 (10.7g, 79%)。

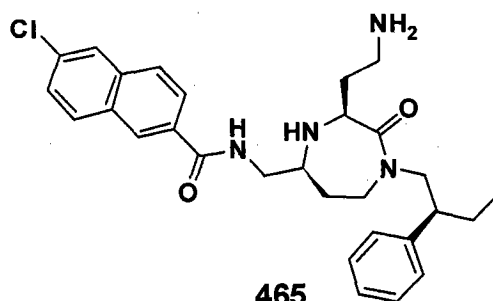
[1253] TLC r_f 0.31 (80% EtOAc/石油精)

[1254] HPLC t_R 7.66 分钟

[1255] MS (ESI) 607.2 (M+1)

[1256] 实例 98- 化合物 465 N-(((3S,5S)-3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-1,4-二氮杂䈀-5-基)甲基)-6-氯-2-萘甲酰胺的合成

[1257]

**465**

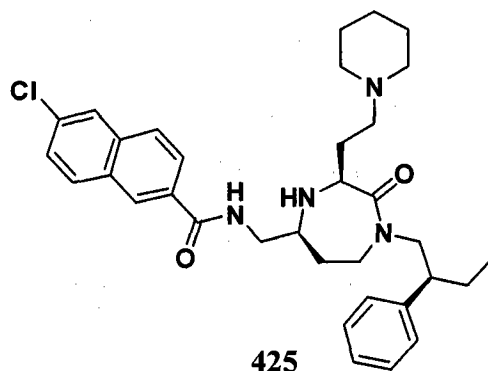
[1258] 向在 DCM (26mL) 中的 Boc 保护的物料 591 (10.7g, 17.6mmol) 中一次性加入 TFA (26mL), 将生成的混合物在室温下搅拌 1 小时。将 DCM 在减压下去除, 将残余物吸收在 EtOAc (30mL) 中、用饱和的 NaHCO_3 (水性) (30mLx3)、盐水 (30mL) 洗涤、并且经 MgSO_4 干燥。将有机相在减压下过滤并且浓缩, 给出了粗制的胺 465, 将其未进一步纯化而用于下一步骤。

[1259] HPLC t_R 5.98 分钟

[1260] MS (ESI) 507.0 (M+1)

[1261] 实例 99- 化合物 425 6-氯-N-(((3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂䈀-5-基)甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[1262]



[1263] 向粗制的胺 465 在 CH_3CN (800mL) 中的混合物中加入 1,5-二溴戊烷 (23.9mL, 175.7mmol), 随后加入 K_2CO_3 (48.6g, 351.4mmol)。将生成的混合物在室温下搅拌 44 小时, 通过 HPLC 监测起始材料 (sm) (6.0min) 转化为产物 (6.4min), 避免延长反应时间导致过度烷化以产生一种溴戊基-烷基化的副产物 (7.1min)。在分离过程中, 在去除过量的二溴丙烷之前, 必须避免粗制溶液的过度加热 / 浓缩, 以避免哌啶环的过度烷化。将 K_2CO_3 通过过滤通过一个 c 盐®垫层而去除, 并且将滤液用石油精 (800mLx2) 洗涤。将 MeCN 相在减压下浓缩至 400mL、并且用石油精 (400mLx2) 洗涤。将 MeCN 在减压下进一步浓缩至 200mL、并且用石油精 (200mLx2) 洗涤。最终石油精洗涤的蒸发显示出, 不再有 1,5-二溴戊烷被萃取, 所以将 MeCN 相在减压下浓缩。

[1264] 氨基丙基-功能化的 TLC rf 0.05-0.47 (80% EtOAc / 石油精)

[1265] 分析型 HPLC_{t_R} 6.41 分钟

[1266] MS (ESI) 575.2 (M+1)

[1267] 将粗产物通过快速柱色谱法经氨基丙基-功能化的硅胶的组合、和 / 或通过从乙腈重结晶进行纯化。

[1268] 快速柱: 向一个装满了氨基丙基-功能化的硅胶 (154g) (在 20% 乙酸乙酯 / 石油精中) 的柱中载入粗制的游离碱油 (7.2g)。将柱子用 20% 乙酸乙酯 / 石油精 (150mL) 洗脱、然后用 50% 乙酸乙酯 / 石油精 (150mL)、80% 乙酸乙酯 / 石油精 (150mLx2)、100% 乙酸乙酯 (150mL) 并且最后用 100% 乙腈 (150mL) 洗脱。将包含 425 的部分合并, 并且将其蒸干以产生一种白色结晶的固体。

[1269] 结晶: 85°C 下, 将通过柱纯化得到的白色结晶的固体 (2.87g) 溶解在沸腾的乙腈 (50mL) 中。加入活性碳 (Darco® G-60, -100 筛目, Sigma-Aldrich) (200mg) 以除去颜色杂质。加入另一部分的乙腈 (50mL), 并且将生成的混合物加热到沸腾持续 5 分钟。当溶剂是热的时候, 将炭用滤纸过滤出, 并且将炭用热乙腈 (25mL) 漂洗。将澄清的乙腈溶液减小至 50mL 并且使其静止以冷却到室温持续 16 小时。将白色晶体过滤出并且通过抽吸进行干燥以给出 2.22g (通过 HPLC 分析, 99.0% 纯度)。通过从滤液中进行另外的结晶, 将额外的 117.2mg (93.3% 纯度) 回收。

[1270] 转化成双 HCl 盐: 将游离碱 (2.4229g, 42.1mmol) 悬浮在乙腈与 milliQ H_2O 的 1:1 的混合物 (10mL) 中。加入 1M HCl (水性) 的溶液, 直到所有固体溶解为止 (大约 5mL)。然后加入额外量的 milliQ H_2O (20mL), 并且将生成的溶液冷冻并且冻干过夜, 生成了一种白色粉末 (2.61g, 95.6% 产率)。

[1271] HPLC_{t_R} 6.27 分钟

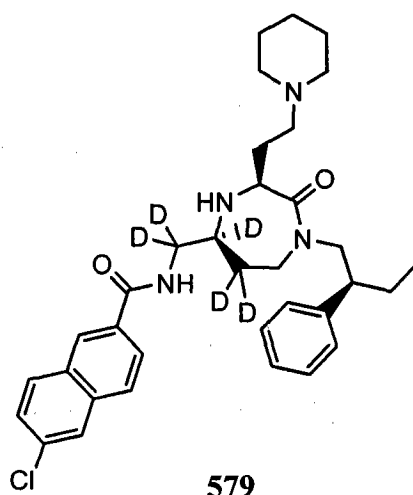
[1272] MS(ESI) 575.1 (M+1)。

[1273] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) : δ 0.75 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.76 ~ 1.90 (m, 4H), 1.90 ~ 2.06 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.30 (br, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.64 ~ 2.86 (m, 4H), 2.90 ~ 3.10 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H, $J = 15.2, 10.4\text{Hz}$), 3.53 (m, 2H), 3.70 ~ 3.85 (m, 3H), 4.00 (m, 2H), 4.10 (dd, 1H, $J = 13.6, 5.6\text{Hz}$), 4.45 (m, 1H), 7.10 (d, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.18 (t, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.26 (t, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.37 (dd, 1H, $J = 9.0, 1.8\text{Hz}$), 7.71 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.75 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.09 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.64 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 9.85 (br, 1H)。

[1274] ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) : δ 11.78, 21.86, 23.08(2), 24.59, 26.14, 28.09, 42.01, 46.24, 47.22, 53.14, 53.53, 54.03, 56.74, 57.79, 61.96, 125.35, 126.24, 126.89, 127.20, 127.33, 127.85, 128.51, 128.72, 130.69, 130.76, 130.91, 133.48, 135.28, 142.29, 167.18, 167.74

[1275] 实例 100- 化合物 579 6-氯-N-(((5,6,6- $^2\text{H}_3$](3S,5S)-2-氧代-1-((S)-2-苯基丁基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1,4-二氮杂~~草~~-5-基)[$^2\text{H}_2$]甲基)-2-萘甲酰胺的合成

[1276]



[1277] 根据实例 92-99 中的操作合成了化合物 579,除了实例 94 和 95 的 Fmoc 脱保护/还原性胺化步骤由以下操作代替以便引入氘原子之外。

[1278] 在室温下,向 (S)-9-苄基甲基 10-[(S)-2-苯基丁基]-2,2-二甲基-18-苯基-4,9,13,16-四氧代-3,17-二噁-5,10,15-三氮杂十八烷-8-基氨基甲酸酯 587 (370.5mg, 0.47mmol) 在干 THF (7.5ml) 中的溶液中一次性加入干的三乙胺 (7.5mL, 54mmol), 随后加入 D_2O (99.96 原子%氘, 3.0ml, 168mmol)。将此混合物在氮气下在室温下搅拌 16 小时,将反应混合物用于下一步骤而未分离。

[1279] MS(ESI) 573.0 (M+1)

[1280] t_{R} 6.95 (分钟)

[1281] 向粗制的氘交换反应混合物中一次性加入 NaBD_3CN (152mg, 2.31mmol), 将反应在室温下搅拌 24 小时。加入另一部分的 NaBD_3CN (182.4mg, 3.28mmol) 并且继续在室温下搅拌 24 小时。通过加入饱和的 NaHCO_3 (水性), 将反应骤冷, 并且将水性混合物用 EtOAc (3x10mLx3) 萃取。将合并的有机萃取液用盐水 (15mL) 洗涤、经 MgSO_4 干燥并且在真

空中浓缩。快速色谱 (60% EtOAc/ 石油精) 给出了产物 (175.8mg, 67%)。

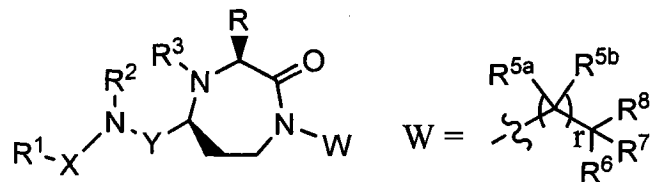
[1282] TLC r_f 0.32 (70% EtOAc/ 石油精)

[1283] 分析型 HPLC t_R 7.06 分钟, MS (ESI) m/z 558.0 (M+1)、559.0、557.0、560.0。

[1284] 实例 101— 化合物 106-579 的合成。

[1285] 如在前面的实例中的, 根据方案 1-5 中所鉴定的路线 (如在表 2 中总结), 用表 1 中所鉴定的取代基制备了化合物 106-579, 其中实验特性总结在表 4 中。

[1286]



[1287] 表 1 : 化合物的身份

[1288]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
14	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	3,5-二氯苄基
25	6-氟-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,2-二苯基乙基
31	6-氟-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
33	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
37	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-苯基丁基
38	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
39	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-2-苯基丁基
49	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-二氯苄基
50	2-萘基磺酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
54	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基丁基
60	6-溴-2-萘甲酰基	Me	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
62	6-溴-2-萘甲酰基	H	Me	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
63	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
64	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
65	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-二苯基乙基
67	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NHMe	2,2-二苯基乙基
71	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₂ NHMe	2,2-二苯基乙基
79	乙酰基	H	H	(S)- CHCH ₂ - (2-萘基)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
81	Ac-L-His	H	H	(S)- CHCH ₂ - (2-萘基)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
83	丙氧基羰基	H	H	(S)- CHCH ₂ - (2-萘基)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基

[1289]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
85	乙酰基	H	H	(R)-CHCH ₂ -(2-萘基)	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
86	Ac-L-His	H	H	(R)-CHCH ₂ -(2-萘基)	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
87	丙氧基羰基	H	H	(R)-CHCH ₂ -(2-萘基)	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
105	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
106	4-联苯基羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
107	吲哚-2-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
108	4-联苯基羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
109	吲哚-2-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
110	2-萘基乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
111	1,2,3,4-四氢-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
112	喹啉-3-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
113	喹喔啉-2-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
114	异喹啉-3-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
115	苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
116	喹啉酰基 (quinaldoyl)	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
117	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-萘基甲基
118	2-萘基乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-萘基甲基
119	1-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-萘基甲基
120	吲哚-3-乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-萘基甲基
121	4-联苯基乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-萘基甲基
122	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-萘基甲基
123	2-萘基乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-萘基甲基
124	1-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-萘基甲基
125	1-萘基乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-萘基甲基
126	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-二苯基乙基
127	S-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-二苯基乙基
128	R-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-二苯基乙基

[1290]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
129	2-benzofurananoyl	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-二苯基乙基
130	R-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NHMe	2,2-二苯基乙基
131	S-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
132	2-苯并呋喃酰基 (2-benzofuranoyl)	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
133	茚满-2-羧基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
134	R-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
135	苯并噻吩-2-羧基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
136	2,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
137	2,5-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
138	苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
139	环己酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
140	3-苯氧基苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
141	4-苯氧基苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
142	吡啶-2-羧基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
143	3-苯基-丙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
144	3,4-二甲基苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
145	4-叔丁基苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
146	2,4-二甲氧基苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
147	环己基乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
148	胡椒酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
149	苯并咪唑-5-羧基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基

[1291]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
150	苯并三唑-5-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
151	环戊酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
152	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
153	反式-肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
154	3,5-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
155	2,4-二氯-苯乙炔	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
156	1-甲氧基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
157	3,4-二氯-苯乙炔	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
158	6-甲氧基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
159	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
160	2,4-二氯-肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
161	金刚烷-1-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
162	苯氧基乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
163	3-甲氧基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
164	4-溴苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
165	S-苯并二噁烷-2-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
166	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
167	3-(2-噻吩基)丙烯酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
168	R-苯并二噁烷-2-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
169	4-羟基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
170	2-甲氧基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
171	4-甲基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基

[1292]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
172	2-三氟甲基-肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
173	3-氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
174	α-甲基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
175	反式-2-苯基环丙烷-1-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
176	2,4-二氯-苯氧基乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
177	3-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
178	1,3-苯并噻唑-6-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
179	5-苯基-2-呋喃甲酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
180	3-甲氧基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
181	6-溴-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
182	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	苯乙基
183	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,4-二氯苯乙基
184	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,4-双氯苯乙基
185	苯并噻吩-5-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
186	3-甲基-2-苯基-吡唑-4-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
187	4-甲氧基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
188	6-氟-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
189	2-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
190	2-羟基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
191	3-甲基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
192	3-三氟甲基-肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
193	3-羟基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基

[1293]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
194	2-氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
195	2-甲基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
196	α-氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
197	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	4-哌啶基	2,2-二苯基乙基
198	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (4-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
199	4-氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
200	4-三氟甲基-肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
201	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基丙基
202	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	环己烷甲基
203	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	1-金刚烷-甲基
204	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	(S)-1,1-二苯基-2-丙基
205	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	(R)-1,1-二苯基-2-丙基
206	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	环己基
207	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	(R)-1,1-二苯基-1-氟-2-丙基
208	2,6-二氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
209	2-氯-6-氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
210	4-溴肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
211	4-乙氧基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
212	6-溴萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
213	反式-肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
214	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
215	1,4-二甲氧基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
216	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) N(Me) ₂	2,2-二苯基乙基
217	6-羟基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基
218	6-氨基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2,2-二苯基乙基

[1294]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
219	4-Me 肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
220	4-氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
221	6-氟-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
222	2-乙基己酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
223	3,4-二甲基苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
224	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
225	2-乙基己酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-二苯基乙基
226	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH(环己基)	2,2-二苯基乙基
227	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-萘基
228	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(9-苄基)甲基
229	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (3-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
230	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (4-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
231	4-氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH(环己基)	2,2-二苯基乙基
232	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-二苯基乙基
233	2,4-二氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
234	4-氟基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
235	3-(2-萘基)丙烯酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
236	4-氟-苯氧基乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
237	5-(4-氯苯基)-2-呋喃甲酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
238	4-(吡咯-1-基)-苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
239	2-氧代-1-苯基-吡咯烷-3-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
240	5-(4-氯苯基)-异噁唑-3-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
241	5-(2-呋喃基)-异噁唑-3-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
242	2-苯基-4-噻唑羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
243	4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基

[1295]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
244	3-甲基-2-苯基吡唑-4-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
245	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	环己烷乙基
246	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-降莰烷乙基
247	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-双(4-甲氧基苯基)乙基
248	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NHCH ₂ Ph	2,2-二苯基乙基
249	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH(环戊基)	2,2-二苯基乙基
250	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH(环丁基)	2,2-二苯基乙基
251	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH(cyclobutyl) ₂	2,2-二苯基乙基
252	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	苄基
253	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-双(4-氟苯基)乙基
254	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-萘甲基
255	3-(5-甲基-2-噻吩基)-丙烯酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
256	5-苯基-吡唑-3-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
257	4-氟肉桂酰	Me	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
258	4-氟肉桂酰	H	Me	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
259	4-(3-甲基-5-氧代-2-吡唑啉-1基)苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
260	4-溴肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-二苯基乙基
261	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-吡咯烷基)	2,2-二苯基乙基
262	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
263	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
264	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-吡咯烷基)	2,2-二苯基乙基
265	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-氮杂环丁烷基)	2,2-二苯基乙基
266	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	1-萘甲基
267	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-(2-萘基)乙基

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
268	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	(S)- CH ₂ CH(Ph)NHC OMe
269	反式-肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
270	3,4-二甲基苯甲 酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
271	3,4-二氯苯甲酰 基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
272	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	(S)-CH ₂ CH(Ph)- NHCOCu
273	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	(S)-CH ₂ CH(Ph)- NHCOC ₆ H ₁₃
274	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
275	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
276	4-氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
277	4-甲基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
278	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
279	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
280	3,4-二氯苯甲酰 基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
281	3,4-二甲基苯甲 酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
282	反式-肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
283	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
284	3,4-二氯苯甲酰 基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
285	3,4-二甲基苯甲 酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
286	反式-肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
287	4-氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
288	4-甲基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
289	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	3,5-二甲基苄基
290	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	(S)- CH ₂ CH(Ph)NHC OPh
291	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	(R)- CH ₂ CH(Ph)NHC OPh
292	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OMe
293	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OnPr

[1296]

[1297]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
294	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OBn
295	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	CH ₂ CH(Ph)O 烯 丙基
296	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	2,2-二苯基乙基
297	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	2,2-二苯基乙基
298	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONH ₂	2,2-二苯基乙基
299	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONH ₂	2,2-二苯基乙基
300	4-甲基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHCOCH 3	2,2-二苯基乙基
301	4-甲基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH(环己 基)	2,2-二苯基乙基
302	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OPh
303	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	CH ₂ CH(Ph)CO ₂ E t
304	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	2-乙基丁基
305	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	3,5-二甲基-环己 基甲基
306	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCO(环 己基)	2,2-二苯基乙基
307	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ (环己基)	2,2-二苯基乙基
308	苯甲酰基	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
309	3,4-二氯苯甲酰 基	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
310	2-萘甲酰基	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
311	苯甲酰基	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶 基)	2,2-二苯基乙基
312	3,4-二氯苯甲酰 基	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶 基)	2,2-二苯基乙基
313	2-萘甲酰基	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶 基)	2,2-二苯基乙基
314	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	CH ₂ CH(Ph)CON Me ₂
315	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ cyclohexyl	2,2-二苯基乙基
316	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ cyclohexyl	2,2-二苯基乙基
317	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
318	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
319	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	2,2-二苯基乙基
320	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	2,2-二苯基乙基
321	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ cyclohexyl	2,2-二苯基乙基

[1298]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
322	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ cyclohexyl	2,2-二苯基乙基
323	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-二苯基乙基
324	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-二苯基乙基
325	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-二氯苄基
326	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-二氯苄基
327	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3-氯-5-氟苄基
328	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,5-二氟苄基
329	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-氯-5-氟苄基
330	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-二氟苄基
331	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,5-二氯苄基
332	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,6-二氯苄基
333	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-二甲氧基苄基
334	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2-氯苄基
335	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,3-二氯苄基
336	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,4-二氯苄基
337	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-二氯苄基
338	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-氟-5-甲苄基
339	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-氟-5-(三氟甲基)苄基
340	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	4-氯苄基
341	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2-苯基丁基
342	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	1-(1-苯基-环己基)-甲基
343	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基))	3,5-二氯苄基
344	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
345	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
346	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基丁基
347	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基丁基
348	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-乙基丁基
349	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-乙基丁基
350	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-乙基丁基
351	4-氯-3-氟-苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基丁基
352	4-氯-3-甲基-苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基丁基

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
353	3-氯-4-氟-苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基丁基
354	3-氯-4-甲基-苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基丁基
355	4-氯肉桂酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-哌啶基)	2-乙基丁基
356	2-萘甲酰基	H	H	(CH ₂) ₂	CH ₂ (1-吡咯烷基)	2,2-二苯基乙基
357	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-双(三氟甲基)-苄基
358	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-氯苄基
359	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-哌啶基)	2-苯基丁基(异构体混合物)
360	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) (NH ₂)	CH ₂ CH(Ph)CON[-(CH ₂) ₅ -]
361	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) (NH ₂)	CH ₂ CH(Ph)CON HPh
362	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(C H ₃) ₂	2,2-二苯基乙基
363	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N(CH(C H ₃) ₂) ₂	2,2-二苯基乙基
364	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	3,5-二氯苄基
365	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	3,5-二氯苄基
366	4-氯肉桂酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	3,5-二氯苄基
367	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
368	4-氯肉桂酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
369	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-苯基丁基
370	4-氯肉桂酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-苯基丁基
371	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-吡咯烷基)	3,5-二氯苄基
372	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-吡咯烷基)	3,5-二氯苄基
373	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	(S)-β-甲基苯乙基
374	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₂ NH ₂	(R)-β-甲基苯乙基
375	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2,2-二苯基乙基
376	6-氟-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
377	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-二乙炔基苄基

[1299]

[1300]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
378	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,2-二苯基乙基
379	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,2-二苯基乙基
380	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-2-苯基丁基
381	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-2-苯基丁基
382	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
383	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
384	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-吡咯烷基)	2,2-二苯基乙基
385	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
386	6-氟-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基丁基
387	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基丁基
388	6-溴-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基丁基
389	6-氟-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-乙基丁基
390	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-乙基丁基
391	6-溴-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-乙基丁基
392	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-二甲基-环己基
393	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-二甲基-环己基
394	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-二甲基-环己基
395	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
396	6-氟-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
397	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-吡咯烷基)	2,2-二苯基乙基
398	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-二苯基乙基
399	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-二苯基乙基
400	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-二苯基乙基
401	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,6-二甲基-环己基甲基
402	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	(S)-2-苯基丁基
403	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二甲基-环己基甲基
404	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂	3,5-二甲基-环己基甲基
405	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3-甲基-2-苯基丁基

[1301]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
406	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-苯基丁基
407	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	(R)-2-苯基丁基
408	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ -(咪唑-3-基)	2,2-二苯基乙基
409	3-(4-氯苯基)-丙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
410	3-(4-氯苯基)-丙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
411	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ NHCO(2-吡啶基)	2,2-二苯基乙基
412	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
413	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-3-甲基-2-苯基丁基
414	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-3-甲基-2-苯基丁基
415	4-异丙基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
416	4-异丙基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
417	2,4-二甲基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
418	2,4-二甲基肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
419	2,4-二氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ 1-哌啶基	2,2-二苯基乙基
420	2,4-二氟肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
421	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ NHCO(环己基)	2,2-二苯基乙基
422	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-吗啉基)	2,2-二苯基乙基
423	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ N[-C(Me)=CHCH=C(Me)-]	2,2-二苯基乙基
424	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (2,5-二甲基-2-吡咯烷-1-基)	2,2-二苯基乙基
425	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
426	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-吡咯烷基)	(S)-2-苯基丁基
427	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	(S)-2-苯基丁基
428	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-吡咯烷基)	(S)-2-苯基丁基
429	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
430	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (21-吡咯烷基)	(S)-2-苯基丁基
431	Cbz	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基

[1302]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
432	4-溴肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
433	5-(4-氯苯基)-异噁唑-3-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
434	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ CONH(2-吡啶基)	2,2-二苯基乙基
435	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ CO(1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
436	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
437	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
438	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
439	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
440	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
441	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
442	4-氯肉桂酰	H	H	C(Me) ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
443	4-氯肉桂酰	H	H	C(Me) ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
444	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(R)-2-(4-氯-苯基)丙基
445	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-(4-氯-苯基)丙基
446	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-2-(4-氯-苯基)丙基
447	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-(4-氯-苯基)丙基
448	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(苯基)(CH ₃)	(S)-2-苯基丁基
449	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	(S)-2-苯基丁基
450	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-吗啉基)	(S)-2-苯基丁基
451	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH(环己基)	(S)-2-苯基丁基
452	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH(苄基)	(S)-2-苯基丁基
453	4-氯肉桂酰	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-二苯基乙基
454	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(CH ₃) ₃	(S)-2-苯基丁基

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
455	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-CH ₃ -哌嗪-1-基)	(S)-2-苯基丁基
456	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-2-苯基戊基
457	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基戊基
458	对三氟甲基-苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
459	对三氟甲基-苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
460	间三氟甲基-苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
461	间三氟甲基-苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-二苯基乙基
462	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	3,5-二氯苄基
463	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	3,5-二氯苄基
464	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	(S)-2-苯基丁基
465	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-苯基丁基
466	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-二苯基乙基
467	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(苄基)(CH ₃)	(S)-2-苯基丁基
468	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (哌嗪-1-基)	(S)-2-苯基丁基
469	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(<i>n</i> -戊基)(CH ₃)	(S)-2-苯基丁基
470	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N[(CH(CH ₃) ₂) ₂]	(S)-2-苯基丁基
471	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-CH ₃ -哌啶-1-基)	(S)-2-苯基丁基
472	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	4-哌啶基	(S)-2-苯基丁基
473	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	1-异戊基-4-哌啶基	(S)-2-苯基丁基
474	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	(S)-2-苯基丁基
475	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ <i>i</i> Pr	(S)-2-苯基丁基
476	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (3,5-Me ₂ -哌啶-1-基)	(S)-2-苯基丁基
477	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-OH-哌啶-1-基)	(S)-2-苯基丁基
478	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-CO ₂ H-哌啶-1-基)	(S)-2-苯基丁基

[1303]

[1304]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
479	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH[-(CH ₂) ₆ -]	(S)-2-苯基丁基
480	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ [(S)-2-Me-哌啶-1-基]	(S)-2-苯基丁基
481	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(苄基)(CH ₃)	(S)-2-苯基丁基
482	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-(哌啶-1-基)苄基)-	2,2-二苯基乙基
483	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CON(Me) _{Bu} ⁿ	(S)-2-苯基丁基
484	2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONHcHe _x	(S)-2-苯基丁基
485	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	1-乙基-哌啶-4-基	(S)-2-苯基丁基
486	3,4-二氯苄基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
487	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH) _{NH₂}	(S)-2-苯基丁基
488	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH) _{NHMe}	(S)-2-苯基丁基
489	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(R)-2-异丙基丁基
490	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-异丙基丁基
491	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-2-异丙基丁基
492	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-异丙基丁基
493	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	S-CH ₂ C(Me ₂)NH ₂	(S)-2-苯基丁基
494	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	R-CH ₂ C(Me ₂)NH ₂	(S)-2-苯基丁基
495	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-苯基丁基
496	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	(S)-2-苯基丁基
497	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-二氯苄基
498	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
499	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	S-CH ₂ C(Me ₂)(1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
500	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	R-CH ₂ C(Me ₂)(1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基

[1305]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
501	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(R)-2-异丙基丁基
502	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-异丙基丁基
503	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-2-异丙基丁基
504	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-异丙基丁基
505	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ cHex	(S)-2-苯基丁基
506	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	nHex	(S)-2-苯基丁基
507	6-羧基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,2-二苯基乙基
508	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH) NH-CH(CH ₃) ₂	(S)-2-苯基丁基
509	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ OH	(S)-2-苯基丁基
510	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OMe	(S)-2-苯基丁基
511	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OBn	(S)-2-苯基丁基
512	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	iBu	(S)-2-苯基丁基
513	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基-3-甲基-丁-3-烯基
514	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-乙基-3-甲基-丁-3-烯基
515	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基-3-甲基-丁-3-烯基
516	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-2-乙基-3-甲基-丁-3-烯基
517	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-乙基-3-甲基-丁-3-烯基
518	4-联苯羧基 (biphenylcarboxyl)	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	环己烷甲基
519	吲哚-3-乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	环己烷甲基
520	3-喹啉羧基 (quinolinecarboxyl)	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH) NH ₂	环己烷甲基
521	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4,4-二氯-1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
522	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OH	(S)-2-苯基丁基

[1306]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
523	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (3,3-二氟-1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
524	3,4-二氯苄基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
525	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-环丙基丁基
526	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-环丙基丁基
527	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-环丙基丁基
528	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N[-CO(CH ₂) ₂ CO-]	(S)-2-苯基丁基
529	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHCONH ₂	(S)-2-苯基丁基
530	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(Me)CF ₃	(S)-2-苯基丁基
531	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ N[-COC(Me) ₂ CH ₂ CO-]	(S)-2-苯基丁基
532	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N[-(CH ₂) ₆ -]	(S)-2-苯基丁基
533	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCONHiPr	(S)-2-苯基丁基
534	4-联苯基羧基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
535	2-苯基噻唑-4-羧基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
536	4-氯-联苯基-2-羧基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
537	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(Ac)iPr	(S)-2-苯基丁基
538	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ NHiPr	(S)-2-苯基丁基
539	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	CH ₂ NC(=NH)NH ₂	(S)-2-苯基丁基
540	2,4-二氯苯基乙酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
541	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,4-二氯苄基
542	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,4-二氯苄基
543	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me	2,4-二氯苄基
544	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (4-Me-Ph)	2,4-二氯苄基
545	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(S)- (CH ₂) ₂ NHCO-CH(iPr)NH ₂	2,4-二氯苄基

[1307]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
546	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,4-二氯苄基
547	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,4-二氯苄基
548	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-(3-噻吩基)丁基
549	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-2-(3-噻吩基)丁基
550	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-(3-噻吩基)丁基
551	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基-2-甲基丁基
552	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-乙基-2-甲基丁基
553	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-吗啉基)	2,2-二苯基乙基
554	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-吗啉基)	(S)-2-苯基丁基
555	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-吗啉基)	3,5-二氯苄基
556	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-吗啉基)	3,5-二氯苄基
557	(4-氯-苄基)NHCO	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
558	3,4-二氯苄基 + MeCO	Ac	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
559	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-乙基-2-甲基丁基
560	3,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2-乙基-2-甲基丁基
561	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	2,3,5-三氯苄基
562	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ iPr	(S)-2-苯基丁基
563	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCO ₂ nBu	(S)-2-苯基丁基
564	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	1-iPr-4-哌啶基	(S)-2-苯基丁基
565	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(R)-2-苯基丁基
566	5-(4-氯苯基)-异噁唑-3-羰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
567	2,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
568	6-甲氧基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
569	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	¹³ C H ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基

[1308]

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
570	1-甲氧基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
571	4-(三氟-甲氧基)肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
572	5-(4-氯苄基)-异噁唑-3-羧基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
573	2,4-二氯苯甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
574	4,5-二氯邻苯二甲酰	R1	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
575	3-氟-4-(三氟-甲氧基)肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	3,5-二氯苄基
576	6-甲氧基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
577	1-甲氧基-2-萘甲酰基	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
578	3-氟-4-(三氟-甲氧基)肉桂酰	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基
579	6-氯-2-萘甲酰基	H	H	CD ₂	(CH ₂) ₂ (1-哌啶基)	(S)-2-苯基丁基

[1309] 表 2 :化合物的合成

[1310]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
14	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
25	方案 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L- Asp[(NMe)OMe- OH	方案 4	还原成醛, 然后 还原性胺化
31	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
33	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
37	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
38	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
38	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化

[1311]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
39	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
49	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
50	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
54	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
60	方案 1	Cbz-Sar	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
62	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 3	P1 脱保护, R1 酰化, 环甲基化, P3 脱保护
63	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
63	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
64	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
65	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 还原性烷化
67	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 鸟苷酸化
79	方案 1	Alloc-β-(2-萘基)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
81	方案 1	Alloc-β-(2-萘基)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
83	方案 1	Alloc-β-(2-萘基)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
85	方案 1	Alloc-β-(2-萘基)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
86	方案 1	Alloc-β-(2-萘基)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
87	方案 1	Alloc-β-(2-萘基)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
105	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O 烯丙基	方案 5	P3 脱保护, 胍基化, 脱保护
105	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
105	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护

[1312]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
105	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
106	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
106	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
107	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
108	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O 烯丙基	方案 5	P3 脱保护, 胍基 化, 脱保护
109	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O 烯丙基	方案 5	P3 脱保护, 胍基 化, 脱保护
110	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O 烯丙基	方案 5	P3 脱保护, 胍基 化, 脱保护
111	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
112	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
113	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
114	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
115	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
116	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
117	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
118	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
119	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
120	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
121	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
122	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
123	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
124	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
125	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
126	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护

[1313]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
127	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
128	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
129	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)- OH	方案 4	P3 脱保护
130	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
131	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
132	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
133	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
134	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
135	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
136	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
137	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
138	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
139	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
140	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
141	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
142	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
143	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
144	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
145	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
146	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
147	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
148	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护

[1314]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
149	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
150	方案 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O 烯丙基	方案 4	P3 脱保护
151	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
152	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
153	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
154	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
155	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
156	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
157	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
158	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
159	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Canavanine (Fmoc)-OH	方案 4	P3 脱保护
160	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
161	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
162	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
163	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
164	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
165	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
166	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
167	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
168	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
169	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
170	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
171	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L- Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护

[1315]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
172	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
173	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
174	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
175	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
176	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
177	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
178	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
179	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
180	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
181	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
182	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
183	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
184	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
185	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
186	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
187	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
188	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
189	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
190	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
191	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
192	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
193	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
194	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护

[1316]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
195	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
196	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
197	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc- α -(1-Boc-4-哌啶基)-DL-Gly-OH	方案 3	P3 脱保护
198	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc- β -(1-Boc-4-哌啶基)-DL-Ala-OH	方案 3	P3 脱保护
199	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
200	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
201	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
202	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
203	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
204	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
205	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
206	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
207	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
208	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
209	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
210	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
211	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
212	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
213	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
214	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
215	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
216	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(NMe) ₂ Pbf-OH	方案 3	P3 脱保护

[1317]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
217	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
218	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
219	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
220	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
221	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
222	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
223	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
224	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
225	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 胍基化
226	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 还原性烷化
227	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
228	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
229	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-3-PyridylAla-OH	方案 3	无
230	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-4-PyridylAla-OH	方案 3	无
231	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 还原性烷化
232	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Lys(i-Pr)Fmoc-OH	方案 3	P3 脱保护
233	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
234	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
235	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
236	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
237	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
238	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
239	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护

[1318]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
240	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
241	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
242	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
243	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
244	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
245	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
246	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
247	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
248	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 还原 性烷化
249	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 还原 性烷化
250	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 还原 性烷化
251	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 还原 性烷化
252	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
253	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
254	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
255	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
256	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
257	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
258	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P1 脱保护, R1 酰化, 环甲基 化, P3 脱保护
259	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
260	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护

[1319]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
261	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
262	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
262	方案 1	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O 烯丙基	方案 5	P3 脱保护, 二烷 化
263	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
263	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
264	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
265	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
266	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
267	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
268	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
269	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
270	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
271	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
272	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
273	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
274	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
275	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
276	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-瓜氨酸- OH	方案 4	P3 脱保护

[1320]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
276	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
277	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Dab(Fmoc)-OH	方案 4	P3 脱保护
277	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
278	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
279	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
279	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
280	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
281	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
282	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
283	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
284	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
285	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
286	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
287	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
288	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
289	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
290	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护
291	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	方案 3	P3 脱保护

[1321]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
292	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
293	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
294	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
295	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
296	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	方案 4	无
297	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	方案 4	无
298	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	方案 4	无
299	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	方案 4	无
300	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 酰化
301	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 酰化
302	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
303	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
304	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
305	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
306	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 酰化
307	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 酰化
308	方案 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
309	方案 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
310	方案 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
311	方案 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
312	方案 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
313	方案 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化

[1322]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
314	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	R5 脱保护, 并且 酰胺化, 然后 P3 脱保护
315	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	方案 4	无
316	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	方案 4	无
317	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1- piperidiny)-OH	方案 4	无
318	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1- piperidiny)-OH	方案 4	无
319	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	方案 4	无
320	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	方案 4	无
321	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	方案 4	无
322	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	方案 4	无
323	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	方案 4	无
324	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	方案 4	无
325	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
326	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
327	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
328	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	P3 脱保护
329	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
330	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
331	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
332	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
333	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
334	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
335	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
336	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
337	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
338	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
339	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护

[1323]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
340	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
341	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
342	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
343	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
344	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
345	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
346	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
347	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
348	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
348	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
349	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
350	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
351	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
352	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
353	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
354	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
355	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化

[1324]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
356	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
357	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
358	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
359	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
360	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	R5 脱保护, 并且 酰胺化, 然后 P3 脱保护
361	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)- OH	方案 3	R5 脱保护, 并且 酰胺化, 然后 P3 脱保护
362	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 烷化
363	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 二烷 化
364	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
365	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
366	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
367	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
367	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
368	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
369	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
370	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
371	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化

[1325]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
372	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
373	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
374	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
375	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Cbz-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 3	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
376	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
377	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
378	方案 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
379	方案 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
380	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
381	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
382	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
383	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
384	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
385	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
386	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
387	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
388	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护

[1326]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
389	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
390	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
391	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
392	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
393	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
394	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
395	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
396	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
397	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
398	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 烷化
399	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 烷化
400	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 烷化
401	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
402	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
403	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
404	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 烷化
405	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
406	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
407	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护

[1327]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
408	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-His(Boc)- OH	方案 4	P3 脱保护
409	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
410	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
411	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 酰化
412	方案 2	Cbz-Gly-OH	H- -(2-pyridyl)- L-Ala-Oallyl	方案 4	无
413	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
414	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
415	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
416	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
417	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
418	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
419	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
420	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
421	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 酰化
422	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
423	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 缩合
424	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 缩 合, 还原
425	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化

[1328]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
426	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
427	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
428	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
429	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
430	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
431	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
432	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
433	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
434	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp(OtBu)-OH	方案 4	P3 脱保护, 鸟苷 酸化
435	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp(OtBu)-OH	方案 4	P3 脱保护, 鸟苷 酸化
436	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(哌啶 基)-OH	方案 4	无
437	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(哌啶 基)-OH	方案 4	无
438	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
439	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dap(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
440	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化

[1329]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
441	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Orn(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
442	方案 1	Boc-Aib	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
443	方案 1	Boc-Aib	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
444	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
445	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
446	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
447	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
448	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
449	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
450	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
451	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
452	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
453	方案 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)- Phe-OH	方案 5	nitro hydrogenation
454	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
455	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
456	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
457	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化

[1330]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
458	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
459	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	无
460	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
461	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	无
462	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 还原性烷化
463	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 还原性烷化
464	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 还原性烷化
465	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护
466	方案 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	方案 4	硝基氢化作用
467	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	方案 4	P3 转化成醛, 然后还原性胺化
468	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	方案 4	P3 转化成醛, 然后还原性胺化
469	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	方案 4	P3 转化成醛, 然后还原性胺化
470	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	方案 4	P3 转化成醛, 然后还原性胺化
471	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	方案 4	P3 转化成醛, 然后还原性胺化
472	Scheme 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1(1-Boc-哌啶-4yl)-D,L-Gly-OH	方案 4	P3 脱保护
473	Scheme 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1(1-Boc-哌啶-4yl)-D,L-Gly-OH	方案 4	P3 脱保护, 还原性烷化
474	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-瓜氨酸-OH	方案 4	无
475	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoLeu-OH	方案 4	无

[1331]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
476	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
477	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
478	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
479	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
480	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
481	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Asp[N(Me)OMe]- OH	方案 4	P3 转化成醛, 然 后还原性胺化
482	方案 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)- Phe-OH	方案 5	硝基氢化作用, 然后用烷基二溴 化物进行二烷化
483	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Boc-L- Gln(Me,nBu)-OH	方案 4	无
484	方案 1	2-萘甲-Gly-OH	Boc-L-Gln(chex)- OH	方案 4	无
485	方案 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1-(1- Boc-哌啶-4-yl)- D,L-Gly-OH	方案 4	P3 脱保护, 还原 性烷化
486	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 烷化
487	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 烷化
488	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 烷化
489	方案 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-nitro- Leu-OH	方案 4	P3 还原成胺
490	方案 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-nitro- Leu-OH	方案 4	P3 还原成胺
491	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
492	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
493	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 用烷 基二溴化物进行 二烷化

[1332]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
494	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 用烷基二溴化物进行二烷化
495	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
496	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后还原性烷化
497	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
498	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后二烷化
499	方案 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-nitro-Leu-OH	方案 4	P3 还原成胺, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
500	方案 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-nitro-Leu-OH	方案 4	P3 还原成胺, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
501	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
502	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
503	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 用烷基二溴化物进行二烷化
504	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 用烷基二溴化物进行二烷化
505	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoCha-OH	方案 4	无
506	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-2-氨基辛酸	方案 4	无
507	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 烷化
508	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 烷化
509	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-5-HO-Nle-OH	方案 4	无
510	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoSer(Me)-OH	方案 4	无
511	方案 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-HoSer(Bzl)-OH	方案 4	无
512	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Leu-OH	方案 4	无
513	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护

[1333]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
514	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 用烷基二溴化物进行二烷化
515	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
516	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 用烷基二溴化物进行二烷化
517	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 用烷基二溴化物进行二烷化
518	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
519	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
520	方案 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) ₂ -OH	方案 4	P3 脱保护
521	方案 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	方案 4	P3 转化成醛, 然后还原性胺化
522	方案 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	方案 4	P3 转化成醛, 然后还原性胺化
523	方案 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	方案 4	P3 转化成醛, 然后还原性胺化
524	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Scheme 5; reductive alkylation for R1X	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
525	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
526	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
527	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
528	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	方案 4	P3 脱保护, 用酸酐二酰化
529	方案 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-瓜氨酸-OH	方案 4	无
530	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	方案 4	P3 脱保护, 还原性烷化
531	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	方案 4	P3 脱保护, 用酸酐二酰化

[1334]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
532	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
533	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	方案 4	P3 脱保护, 然后用异氰酸酯进行酰化
534	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
535	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
536	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
537	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后还原性烷化, 然后乙酰化
538	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后还原性烷化
539	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后眯基化
540	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 胍基化, 脱保护
541	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
542	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
543	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后磺酰化
544	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后磺酰化
545	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 酰化, 脱保护
546	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
547	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
548	方案 1	N-(6-Cl-2-萘 甲)-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护

[1335]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
549	方案 1	N-(6-Cl-2-萘 甲)-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
550	方案 1	N-(6-Cl-2-萘 甲)-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 3	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
551	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
552	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
553	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
554	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
555	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
556	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
557	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	Scheme 5, use isocyanate for R1X	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
558	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 5; 还原烷化 然后对于 R1X 和 R2 乙酰化	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
559	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护
560	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
561	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 用烷基二溴化物 进行二烷化
562	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L- Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后 磺酰化

[1336]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
563	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用氯甲酸酯进行酰化
564	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-DL-2-(1-Boc-4-哌啶基)-Gly-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用酮进行还原性烷化
565	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
566	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
567	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
568	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
569	方案 1	Cbz-[¹⁵ N,1,2- ¹³ C ₂]Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后还原性烷化, 然后乙酰化
570	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
571	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
572	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
573	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
574	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
575	方案 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
576	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化

[1337]

化合物	路线至 A	方案 1: VN(R ²)-Y- CO ₂ H	P ² NH-CH(U)- CO ₂ H	A 转化至 产物	U 修饰
577	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
578	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 5	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
579	方案 1 在 Fmoc 脱保护和 NaBD ₃ CN 还原过程中用 D ₂ O 交换	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后还原性烷化, 然后乙酰化
580	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
581	方案 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
582	方案 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
583	方案 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
584	方案 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化
585	方案 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	方案 4	P3 脱保护, 然后用烷基二溴化物进行二烷化

[1338] 实例 102- 人类 MC5R 放射性配体结合测定

[1339] 通过一种 ¹²⁵I- 标记的 NDP-MSH 受体配体肽的替换对化合物与人类 MC5R (hMC5R) 的结合进行了评估, 这实质上是如在数据表中所说明的, 该数据表由 Perkin Elmer 产生以便伴随它们的冷冻的 hMC5R 膜 (Perkin Elmer 目录号 RBXMC5M400UA))。

[1340] [¹²⁵I]NDP-MSH : 进行内部放射性标记并且通过 HPLC 进行纯化 :

[1341] 将 Na¹²⁵I (0.5mCi, 17.4Ci/mg) 加入到一个用 IODOGEN 预涂覆的 eppendorf 管中的 50 μL 磷酸钠 (50mM, pH7.4) 中。孵育 10 分钟后, 将含有碘的磷酸盐缓冲液加到在一个单独的 eppendorf 管内的 NDP-MSH (10uL, 1mg/mL) 中。将其再孵育 10 分钟。通过在一个 Zorbax

SB 300 柱上的 HPLC (使用溶剂 A :0.05% TFA 以及溶剂 B :90% 乙腈 0.045% TFA, 具有一个线性梯度, 0-67% B, 经 60 分钟) 将碘化的 NDP-MSH 纯化。¹²⁵I NDP-MSH 在未标记的起始材料 (48 分钟) 之后在 52 分钟时洗脱出, 并且对其进行计数并且保存在冷冻机中。将其在 48 小时之内使用, 因为放射性衰变以及配体的分解导致了在 72 小时后观察到的显著降低的特异性结合。

[1342] 试剂:

[1343] 孵育缓冲液: 25mM HEPES-KOH (pH 7.0)、1.5mM CaCl₂、1mM MgSO₄、0.1M NaCl、1mM 1,10-菲咯啉、以及 1Complete™ 蛋白酶抑制剂片剂 /100mL (Roche, 目录号 1873580)

[1344] Perkin Elmer 冷冻的 hMC5 膜: 目录号 RBXMC5M400UA, 0.4mL/小瓶; 400 微量测定 /小瓶, 0.78mg/mL 蛋白质浓度

[1345] 在使用前将冷冻的膜的小瓶立即快速解冻、用结合缓冲液稀释、并且使其涡旋。将再次悬浮的膜保持在冰上直到它们被加到板的孔中。

[1346] 对于每小瓶 400 微量测定的结合科学试验计划:

[1347] 测定是在 96 孔聚丙烯板上进行的。将膜 (0.78 μg, 40 μL 在孵育缓冲液中的 1:40 稀释物) 加到 [¹²⁵I]NDP-MSH (0.84nM; 2200Ci/mmol) 以及测试化合物中, 总体积为 140 μL。将其在 37°C 下孵化 1 小时。用 3mM NDP-MSH 测定了非特异性结合。使用带有 GF/A 滤纸 (Wallac) (预浸在 0.6% 聚乙烯亚胺中) 的 Tomtec 细胞收获机将板过滤, 并且用 1.0mL 冰冷的洗涤缓冲液洗涤 3 次 (不含 1,10-菲咯啉以及 Complete™ 蛋白酶抑制剂片剂的以上孵育缓冲液)。将这些滤纸在 37°C 的烘箱中干燥、放在一个样品袋中, 并且加入 5mL Betaplatescint (Wallac)。将制备的滤纸在一个 Microbeta Trilux (Wallac) 中的盒中计数 1 分钟。非特异性结合仅仅低于 5%。使用 GraphPad Prism 4 进行了数据分析, 使用竞争性结合, 具有单位点模式以及一个固定的 Hill 系数。使用了以下等式: $Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{-(X - \log EC_{50})})$, 其中 $X = \log(\text{浓度})$ 并且 $Y = \text{适合该数据的结合}$ 。

[1348] 实例 103- 对于与 MC5R 相结合的优选非对映异构体的鉴定

[1349] 如在实例 102 中在 hMC5R 测试中, 针对一组取代基的四种非对映异构体测试了结合, 如在表 3 中所列出。

[1350] 表 3: 四种非对映异构体的活性

[1351]	化合物	立体化学	人类 MC5R IC ₅₀ (nM)
	102	(3R,5S)	3500
	103	(3R,5R)	500
	104	(3S,5R)	1500
	105	(3S,5S)	56

[1352] 可以看出, 这种 3S、5S 异构体的活性几乎比下一种最有活性的异构体活性多 10 倍, 并且与其他两种可能的异构体的活性相比显著地更有活性。这种出乎意料地高水平的差异性活性差异、以及由此的 (S, S) 非对映异构体特异性是出乎意料的, 并且是不可从 hMC5R 或其之前已知的配体的知识来预测的。

[1353] 实例 104- 所选择的化合物的活性: hMC5R 结合

[1354] 对于如在实例 102 中的在 hMC5R 测定中的结合, 测试了本发明的代表化合物, 如在

表 4 中所列。将这些化合物作为它们的三氟醋酸盐或盐酸盐、或作为它们的游离碱来测试。

[1355] 表 4 :化合物的特性

[1356] $x = < 10 \mu M$; $xx = < 1 \mu M$, $xxx = < 100nM$, $xxxx = < 10nM$

[1357]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
14	556.2	5.74	xxx
25	595.3	6.22	xxx
31	539.3	5.92	xx

[1358]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
33	599.4	6.31	XXXX
37	473.4	5.59	XXX
38	541.3	5.78	XXX
39	541.3	5.67	XXX
49	499.3	5.77	XX
50	613.5	5.89	X
54	425.7	5.27	XX
60	629.4	6.27	X
62	629.3	6.22	XX
63	535.3	5.76	XX
64	603.3	6.04	XXX
65	577.2	5.97	XXX
67	591.3	5.94	XXXX
71	549.3	5.93	XX
79	606.4	6.033	X
81	743.4	5.489	XX
83	650.3	6.524	XX
85	606.2	6.008	X
86	743.5	5.410	XX
87	650.4	6.424	X
102	577.4	5.775	X
103	577.5	5.750	XX
104	577.5	5.783	X
105	577.3	5.79	XXX
106	561.4	6.05	XX
107	524.3	5.63	XX
108	603.3	6.11	XXX
109	566.2	5.65	XX
110	591.2	5.82	XX
111	581.3	5.95	XXX
112	578.3	5.26	XXX
113	579.3	5.52	XX
114	578.3	5.72	XX
115	527.3	5.41	XX
116	578.3	5.78	XX
117	509.2	5.51	XX
118	523.3	5.56	X
119	523.2	5.51	X
120	512.3	5.10	X
121	549.4	5.96	XX
122	509.2	5.56	XX
123	523.4	5.63	X
124	509.2	5.41	X
125	523.3	5.68	X
126	549.3	5.79	XX
127	554.2	5.87	X
128	554.2	5.87	XX
129	539.1	5.58	X

[1359]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
130	596.5	5.87	x
131	582.4	5.88	x
132	567.4	5.62	x
133	567.4	5.62	x
134	582.4	5.88	xx
135	583.4	5.86	xx
136	595.4	5.31	xxx
137	595.4	5.87	xx
138	527.2	5.33	xx
139	533.3	5.54	x
140	620.2	6.16	xxx
141	620.2	6.21	xx
142	566.3	5.70	xxx
143	555.2	5.55	xx
144	555.2	5.74	xxx
145	583.4	6.21	xx
146	587.2	4.90	x
147	547.4	5.78	xx
148	571.2	5.34	xx
149	567.1	4.48	x
150	568.1	4.87	x
151	519.5	5.23	x
152	595.4	5.92	xxx
153	553.5	5.58	xxx
154	595.4	5.95	xx
155	609.4	5.88	xx
156	607.5	5.96	xxx
157	609.4	-	x
158	607.4	5.88	xxx
159	579.3	5.83	xx
160	621.3	6.22	xxx
161	585.6	6.00	x
162	557.4	5.50	x
163	607.5	5.94	xx
164	607.2	5.69	xx
165	585.4	5.64	xx
166	557.3	6.06	xxx
167	559.5	5.47	xxx
168	585.5	5.58	xx
169	569.5	5.17	xx
170	583.6	5.70	xx
171	567.6	5.79	xxx
172	621.4	6.01	xx
173	571.5	5.65	xxx
174	567.5	5.50	xx
175	567.5	5.37	xx
176	625.5	5.81	xxx
177	587.4	5.65	xxx

[1360]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
178	584.5	4.84	xx
179	593.4	5.60	xx
180	583.6	5.41	xx
181	655.2	5.97	xxxx
182	501.4	5.20	xx
183	570.2	5.64	x
184	570.2	5.66	xx
185	583.5	5.43	xxx
186	607.3	5.28	xxx
187	583.4	5.37	xxx
188	595.6	5.64	xxx
189	587.4	5.78	xx
190	569.5	5.23	xx
191	567.7	5.92	xxx
192	621.4	6.19	xx
193	569.6	5.23	xx
194	571.5	5.69	xxx
195	567.5	5.98	xxx
196	571.5	6.00	xx
197	561.3	5.84	xx
198	575.4	5.98	xx
199	571.1	5.69	xxx
200	621.3	6.19	xxx
201	591.2	6.02	xx
202	493.3	5.41	xx
203	545.2	5.91	xx
204	591.3	5.88	xxx
205	591.3	5.90	xx
206	479.4	5.09	xx
207	609.4	6.13	xx
208	589.3	5.69	xxx
209	605.3	5.85	xxx
210	631.4	6.09	xxxx
211	597.4	5.89	xxx
212	615.3	6.20	xxx
213	511.3	5.63	xx
214	545.4	5.92	xxx
215	637.6	6.15	xx
216	605.5	5.94	xxx
217	553.3	5.88	xxx
218	592.4	4.99	x
219	525.3	5.79	xxx
220	529.5	5.59	xxx
221	553.5	5.87	xxx
222	507.2	5.64	x
223	513.5	5.68	xx
224	553.3	5.89	xxx
225	549.7	5.87	xx

[1361]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
226	617.4	6.21	xxx
227	523.3	5.49	x
228	575.5	5.72	x
229	569.2	5.87	xx
230	569.2	5.83	x
231	611.2	6.20	xxxx
232	591.4	6.03	xxx
233	547.5	5.70	xxx
234	536.5	5.47	xx
235	561.7	6.11	xx
236	533.5	5.53	xx
237	585.5	6.23	xxx
238	550.5	5.81	xxx
239	568.5	5.45	x
240	586.5	6.18	xxx
241	542.5	5.57	xx
242	568.4	5.91	xx
243	579.7	5.60	xx
244	565.5	5.42	x
245	506.4	5.73	xx
246	519.3	5.78	xx
247	637.5	5.84	x
248	624.3	6.28	xxx
249	603.2	6.14	xxx
250	589.4	6.04	xxx
251	543.3	6.30	xxx
252	487.2	5.13	x
253	613.5	6.06	xxx
254	537.4	5.66	x
255	531.6	5.65	xx
256	551.5	5.47	xx
257	543.5	5.77	x
258	543.5	5.66	xx
259	581.5	5.10	xx
260	591.4	5.94	xxx
261	599.4	5.99	xxx
262	613.5	6.08	xxx
263	521.4	5.85	xx
264	589.3	5.81	xxx
265	575.5	5.79	xxx
266	537.2	5.61	x
267	551.4	5.70	x
268	558.4	4.86	x
269	579.6	5.73	xxx
270	581.4	5.84	xxx
271	621.2	6.07	xxx
272	598.6	5.27	xx
273	626.7	5.64	x

[1362]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
274	507.3	6.35	xx
275	517.4	6.51	xxx
276	515.3	5.18	xxx
277	511.4	5.81	xxx
278	575.3	6.71	xxx
279	585.4	6.83	xxxx
280	539.3	5.87	xx
281	499.5	5.62	xx
282	497.6	5.58	xx
283	531.4	5.89	xxx
284	607.3	6.29	xxxx
285	567.3	5.99	xxx
286	565.4	5.93	xxx
287	583.5	6.02	xxxx
288	579.6	6.18	xxx
289	515.3	5.58	xx
290	620.5	5.44	xx
291	620.5	5.38	x
292	531.5	5.22	xx
293	559.5	5.74	xx
294	607.4	6.06	xx
295	557.4	5.61	xx
296	534.4	7.27	xx
297	544.5	7.42	xx
298	559.4	6.59	xx
299	549.4	6.42	xx
300	567.3	6.52	xx
301	635.5	7.34	xx
302	593.5	6.02	xxx
303	573.4	5.47	xx
304	481.4	5.47	xx
305	521.5	6.10	xxx
306	641.4	7.38	xx
307	655.3	7.59	xx
308	485.3	5.17	x
309	553.3	5.82	xx
310	535.3	5.72	xx
311	553.5	5.39	x
312	621.2	6.06	xx
313	603.4	5.94	xx
314	572.3	4.91	x
315	574.5	7.69	xx
316	584.5	7.83	xx
317	617.7	7.04	xx
318	627.5	7.11	xxx
319	582.3	7.44	xx
320	592.4	7.55	xx
321	588.4	8.00	xx

[1363]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
322	598.4	8.15	xx
323	568.1	7.28	xx
324	578.3	7.45	xx
325	519.2	5.93	xx
326	511.2	5.94	xxx
327	540.3	5.61	xx
328	523.2	5.37	xx
329	498.4	5.49	xx
330	481.5	5.27	x
331	514.3	5.52	x
332	514.2	5.42	x
333	505.4	5.27	x
334	480.3	5.33	x
335	514.4	5.65	x
336	514.4	5.62	xx
337	514.3	5.63	x
338	477.3	5.35	x
339	531.5	5.65	x
340	480.4	5.38	x
341	487.2	5.55	xx
342	527.3	5.96	xx
343	587.2	6.33	xxx
344	567.3	6.12	xxx
345	577.2	6.31	xxxx
346	443.2	5.43	xx
347	435.3	5.46	xx
348	503.1	5.58	xx
349	511.4	5.73	xxx
350	493.7	5.71	xxx
351	427.3	5.04	x
352	423.4	5.28	x
353	427.3	5.13	x
354	423.3	5.32	x
355	489.4	6.42	xx
356	589.4	5.92	xx
357	581.3	6.03	x
358	480.4	5.33	x
359	555.4	5.81	xxx
360	612.6	5.49	x
361	620.5	-	x
362	595.4	6.12	xx
363	637.2	6.30	x
364	505.1	6.46	xx
365	485.2	6.26	xx
366	491.2	5.69	xx
367	573.1	6.07	xx
368	565.2	6.88	xxx
369	491.2	5.69	xx

[1364]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
370	483.4	5.77	xxx
371	559.1	6.12	xx
372	539.2	5.84	xx
373	473.3	5.29	xx
374	473.2	5.21	x
375	549.4	6.03	xx
376	621.4	6.13	xxx
377	493.3	5.32	xx
378	587.2	6.17	xxx
379	577.4	6.04	xxx
380	559.3	6.01	xxx
381	551.3	5.99	xxx
382	551.4	6.04	xxxx
383	555.3	6.19	xxx
384	575.4	6.11	xxx
385	589.3	6.06	xxx
386	443.6	5.36	xx
387	459.9	5.66	xx
388	503.2	5.74	xx
389	511.4	5.65	xxx
390	527.3	5.95	xxx
391	573.2	6.07	xxx
392	483.3	5.97	xx
393	465.4	5.81	xx
394	475.3	5.98	xx
395	623.2	6.41	xxxx
396	607.4	6.17	xxxx
397	585.4	6.12	xxx
398	573.2	6.12	xxx
399	563.4	5.95	xx
400	581.3	6.12	xx
401	479.1	5.68	x
402	487.4	5.45	xx
403	551.5	6.42	xxx
404	525.3	6.31	xx
405	487.3	5.69	x
406	473.4	5.51	xx
407	487.4	5.40	x
408	568.1	5.91	x
409	601.3	6.08	xxx
410	533.3	5.82	x
411	622.3	6.90	x
412	579.3	6.60	x
413	555.4	6.00	xx
414	555.4	6.10	xxx
415	607.5	6.60	xxx
416	539.4	6.32	xx
417	593.5	6.26	xxx

[1365]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MCSR 放射性配体 IC ₅₀
418	525.3	6.03	XX
419	601.3	6.09	XXX
420	533.2	5.81	XX
421	627.4	7.20	X
422	601.3	6.10	XXX
423	609.4	7.64	XX
424	613.4	6.31	XXX
425	575.3	6.26	XXXX
426	537.4	5.98	XXX
427	525.1	5.96	XXX
428	561.4	6.26	XXXX
429	559.1	6.11	XXX
430	545.1	6.01	XXX
431	569.3	5.92	XX
432	645.3	6.28	XXXX
433	640.2	6.70	XXX
434	622.3	6.49	XX
435	613.4	7.03	XX
436	603.2	7.23	XXX
437	587.2	7.01	X
438	561.4	6.88	XXX
439	545.1	6.68	XX
440	589.4	6.24	XXX
441	573.1	5.95	XXX
442	559.1	5.90	XX
443	627.4	6.56	XX
444	493.2	5.68	X
445	493.2	5.71	X
446	561.4	5.93	X
447	561.4	6.09	XX
448	581.3	6.93	XX
449	547.3	6.00	XXX
450	561.2	5.92	XXX
451	567.2	6.94	XX
452	581.2	6.45	XXX
453	593.3	6.56	XX
454	547.2	6.12	XXX
455	574.3	5.67	XXX
456	555.3	6.15	XXX
457	555.3	6.25	XXX
458	607.2	6.20	XXX
459	539.2	5.90	X
460	607.3	6.11	XX
461	539.1	5.94	X
462	577.1	6.37	XXXX
463	561.1	6.17	XXX
464	549.2	6.28	XXXX
465	507.2	6.00	XXX

[1366]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
466	583.3	6.38	xx
467	595.2	6.50	xxxx
468	560.3	5.64	xxx
469	575.2	6.62	xxx
470	575.2	6.27	xxxx
471	573.2	6.28	xxxx
472	547.2	5.96	xxx
473	617.2	6.52	xxx
474	520.2	7.40	xx
475	534.3	7.66	xxx
476	587.4	6.55	xxx
477	575.2	5.82	xxx
478	603.4	5.98	xxx
479	573.1	6.32	xxx
480	573.1	6.18	xxxx
481	561.2	6.21	xxx
482	651.3	6.85	x
483	571.1	7.11	xx
484	583.3	6.98	xx
485	575.2	6.06	xxx
486	593.4	6.01	xxx
487	549.2	5.87	xxx
488	563.3	6.05	xxx
489	457.2	5.64	x
490	457.2	5.78	x
491	525.2	6.05	xxx
492	525.3	6.13	xxx
493	535.2	6.33	xx
494	535.2	6.50	x
495	491.3	5.63	xx
496	533.2	5.94	xxx
497	533.1	6.44	xxx
498	603.3	6.44	xxx
499	603.2	7.15	xxx
500	603.2	6.96	xxx
501	473.1	5.99	xx
502	473.2	6.09	xx
503	541.2	6.34	xxx
504	541.1	6.43	xxx
505	574.2	8.16	x
506	548.3	7.86	xxx
507	633.4	5.66	xx
508	591.1	6.36	xxxx
509	536.2	6.57	xxx
510	522.4	6.72	xxx
511	598.2	7.49	x
512	520.1	7.36	x
513	455.2	5.16	x

[1367]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
514	523.3	6.09	xx
515	471.1	5.53	xxxx
516	539.3	6.11	xxx
517	539.2	6.19	xxxx
518	519.3	5.72	xx
519	496.3	4.91	xxx
520	494.4	4.65	xx
521	595.3	6.30	xxx
522	492.2	6.16	x
523	595.3	6.39	xx
524	545.2	5.91	xxx
525	523.0	5.88	xx
526	471.1	5.79	xx
527	539.3	6.14	xxx
528	573.1	6.50	x
529	564.5	6.60	xx
530	587.2	6.61	xx
531	601.3	7.03	x
532	589.3	6.59	xxx
533	592.3	7.08	xx
534	567.3	6.34	xxx
535	574.2	6.14	xxx
536	601.3	6.69	xxx
537	591.3	7.24	xx
538	535.3	6.94	xxx
539	535.3	6.37	xxx
540	573.1	6.13	xx
541	519.2	5.98	xx
542	587.1	6.34	xx
543	597.1	6.61	x
544	673.0	7.50	x
545	618.4	-	x
546	533.1	6.20	xxx
547	603.1	6.57	xxx
548	513.3	6.00	xxx
549	581.2	6.22	xxx
550	581.0	6.33	xxxx
551	473.3	6.03	xx
552	541.1	6.36	xxx
553	625.4	6.57	xxx
554	577.2	6.30	xxx
555	603.1	6.45	xxx
556	589.1	6.23	xxx
557	554.3	6.02	xx
558	587.1	6.50	x
559	457.0	5.73	x
560	525.2	6.20	xxx
561	637.0	6.75	xxx

[1368]

化合物	MS (M+1)	t_R (分钟)	MC5R 放射性配体 IC ₅₀
562	613.3	7.03	xxx
563	607.2	-	xx
564	589.5	6.19	xxx
565	574.8	6.27	xxxx
566	618.9	6.74	xxx
567	587.7	6.19	xxxx
568	596.9	6.20	xxx
569	578.0	6.38	xxxx
570	597.0	6.42	xxx
571	626.9	6.70	xxxx
572	591.9	6.61	xxxx
573	559.0	6.03	xxxx
574	612.8	7.04	xx
575	644.9	6.79	xxx
576	570.9	6.04	xxx
577	570.8	6.21	xxx
578	618.8	6.61	xxxx
579	579.9	6.39	xxxx
580	575.4	6.40	xx
581	575.2	6.26	xxx
582	575.2	6.11	xxx
583	575.1	6.21	xx
584	575.2	6.25	xx
585	575.4	6.27	x

[1369] 实例 105- 使用来自其他物种的 MC5 受体进行 MC5R 放射性配体结合测定

[1370] 还使用表达从其他物种 (小鼠 MC5R 膜被获自 Euroscreen ; 犬、猕猴、食蟹猴 (cyno monkey)、以及豚鼠 MC5 受体从如在实例 107 和 109 中所说明的 cDNA 文库和瞬时转染被克隆和表达) 克隆的 MC5R 的膜和细胞实施放射配体结合和 cAMP 测定。如在实例 102 中的放射性配体测定中测试了来自这些细胞的细胞膜。

[1371] 实例 106- 所选择的化合物的活性 : 其他物种的 MC5R

[1372] 对本发明的代表性化合物测试了与来自其他物种的 MC5R 的结合, 如在实例 105 中所说明, 这些结果列于表 5 中。

[1373] 表 5 : 所选择的化合物与来自不同物种的 MC5R 的结合

[1374]

化合物	人 MC5R (膜)	人 MC5R (全细 胞)	小 鼠 MC5R (膜)	犬 MC5R (全细 胞)	猕猴 MC5R (膜)	猕 猴 MC5R (全细 胞)
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
105	57	219	4000	6400	6027	3000
64	30	127	-	13000	7307	>5000

[1375] 这些结果显示了与其他物种中的 MC5R 相比本发明的这些化合物对于人类 MC5R 的选择性。尽管在其他物种中存在着活性,与人类 MC5R 相比它是显著降低的,它们将不预期在多个物种之间给出高受体同源性。

[1376] 实例 107- 人类 MC1R、MC3R、以及 MC4R 放射性配体结合测定

[1377] 按照在实例 102 中该 hMC5R 步骤,使用商业的或机构内部所制备的 hMC1R、hMC3R、hMC4R 膜以及 [¹²⁵I]NDP-MSH 实施放射配体结合测定。

[1378] 由本机构内部产生的细胞膜从转染的哺乳动物细胞而被制备(如在实例 109 中使用在具有一种哺乳动物的复制起点的质粒载体中包含该人类的 MC1R、MC3R、或 MC4R 基因或其他的所感兴趣的基因的质粒而制备):

[1379] 用温 Hanks 缓冲的盐水溶液 (HBSS) 洗涤贴壁细胞。每个烧瓶加入 1mL 的冷 HBSS,并且用橡胶细胞刮棒 (rubber policeman) 将这些细胞刮去。将这些刮去的细胞加到冰上的一根 50mL 管中。然后,用 5mL 冷 HBSS 将这些板漂洗两次,并且将这也加到该管中。在一种台式离心机中将这些细胞在 1000xg 下离心达 5 分钟,并且轻轻倒出该上清液。将剩余的细胞小粒重新悬浮于 0.25M 的蔗糖中。将细胞悬液如之前一样再次离心,并且使小粒重新悬浮于 5mL 的包含蛋白酶抑制剂的 0.25M 蔗糖中。通过用 Ika 分散机进行 10 秒脉冲、之后在冰上 30 秒对这些细胞进行均质化。将均质作用和冰孵育重复三次。然后,将混合物以 1260xg 离心 5 分钟。将上清液倒入另一个离心管中,向该离心管加入一种缓冲液(包含 50mM Tris、pH7.4、12.5mM MgCl₂、5mM EGTA 以及蛋白酶抑制剂)以便使体积达到 30mL。将该离心管在 4℃ 下以 30,000xg 离心 90 分钟。将所得的小粒重新悬浮于 1mL 的以上缓冲液(还含有 10% 甘油)中。膜被等分进入冻存管 (cryovial) 中,在储存于 -80℃ 前将它们放在干冰/乙醇浴中快速冷冻 (snap-frozen) 直到要求使用为止。

[1380] 实例 108- 所选择的化合物的选择性:hMCR 结合

[1381] 在 hMC1R、hMC3R、hMC4R、以及 hMC5R 测定中对本发明的代表型化合物测试了结合,正如在实例 102 和 107 中,如在表 6 中所列。

[1382] 表 6:所选择的化合物的 hMCR 结合选择性

[1383]

化合物	人 类 MC5R IC ₅₀ (nM)	人 MC1R IC ₅₀ (nM)	人 MC3R IC ₅₀ (nM)	人 MC4R IC ₅₀ (nM)
105	57	6660	1750	3280
64	31	9220	2240	3490
33	9	2850	1500	6060
348	150	20000	1830	20000

[1384] 这些结果证明了与人类黑皮质素受体家族的其他受体亚型相比本发明的这些化

合物对于人类 MC5R 的选择性。

[1385] 实例 109- 在表达人类 MC5R 的细胞中 cAMP 信号的抑制或刺激

[1386] 哺乳动物细胞系的瞬时转染：

[1387] 将哺乳动物细胞系人胚肾细胞 (HEK 293) 保持在具有 5% 胎牛血清、L- 谷氨酰胺、高葡萄糖、以及抗生素 / 抗霉菌的 Dulbeccos Modified Eagle' s 培养基中 (DMEM)。在转染前当天, 使用胰蛋白酶 / EDTA 对细胞进行传代并且将其接种到 75cm² 烧瓶中, 使得它们在第二天将大约 90% 汇合。第二天, 将细胞培养基用新鲜的含有抗菌素 / 抗霉菌的 DMEM 进行替换。在一种无菌的 15mL 管中, 将大约 100 μ l 的该转染脂质 Turbofectin 8.0 (Origene Technologies, MD, USA) 稀释在 1.0mL 的血清和不含抗菌素 / 抗霉菌的 OptiMEM 中, 并且在室温下孵育达 5 分钟。孵育后, 将大约 10-20 μ g 的表达所感兴趣的基因的质粒 DNA (例如: pCMV6-XL4: 智人黑皮质素 5 受体 (Origene Technologies, MD, USA)) 稀释到该转染混合物中, 并且在室温下再孵育 30 分钟。然后将 DNA/ 脂质溶液逐滴加到覆盖这些细胞的培养基中, 同时轻轻地摇动烧瓶。转染 24 小时后, 将这些细胞传代并且直接接种到两个 75cm² 的烧瓶并且留置回收。转染 48 小时后, 将细胞收获用于使用细胞解离溶液的测定中。

[1388] 环腺苷酸 [cAMP] 刺激作用测定：

[1389] 将瞬时表达黑皮质素 MC5 受体的 HEK293 细胞以 4×10^6 细胞 / mL 悬浮于刺激作用缓冲液中 (Hanks 缓冲盐水溶液 (HBSS)、0.1% 牛血清白蛋白、蛋白酶抑制剂和 0.5mM 3- 异丁基 -1- 甲基黄嘌呤)。在重新悬浮之后将 5 μ l 的细胞、加上如下所说明的这些化合物 / 肽尽可能快地加到一个 384- 孔板的孔中。

[1390] 为了检测拮抗剂的活性, 将不同浓度的测试化合物以四倍浓缩稀释于刺激作用缓冲液中并且将 2.5 μ l 加到含有细胞的孔中。将 2.5 μ l 的所要求的四倍浓度的 NDP-MSH 或 α -MSH 加到包含化合物的所有的孔中。阴性对照孔仅仅包含两倍浓缩的 NDP-MSH 或 α -MSH, 而没有化合物。

[1391] 为了检测拮抗剂的活性, 将不同浓度的测试化合物以两倍浓缩稀释于刺激作用缓冲液中并且将 5 μ l 加到含有细胞的孔中。阳性对照孔仅仅包含按两倍浓缩的 NDP-MSH 或 α -MSH (而无化合物)。

[1392] 基础水平 (cAMP 的) 对照孔仅含有刺激作用缓冲液 (无激动剂或化合物)。在该板上包括了处于刺激作用缓冲液中的已知浓度的 cAMP (标准), 但没有将细胞加到这些孔中。然后, 在 37°C 下将该板孵育 30 分钟, 伴随轻柔摇动。在孵育之后, 将 10 μ l 的裂解缓冲液 (10% Tween 20、1M HEPES、0.1% BSA、蛋白酶抑制剂、ddH₂O) 加入到所有待测量的孔中。然后, 使用 Alphascreen cAMP 试剂盒 (Perkin Elmer, 美国) 实现了 cAMP 的检测, 简述如下。在低照明条件中制备了 10 μ l 受体珠 / mL 的裂解缓冲液的稀释物。将 5 μ l 经稀释的受体珠加到每个有待测量的孔中, 然后将该板在黑暗中在室温下孵育 30 分钟、伴随轻柔的摇动。在低照明条件中, 将供体珠以 10 μ l/mL 的裂解缓冲液进行稀释, 向每毫升裂解缓冲液加入 0.75 μ l 生物素酰化的 cAMP。允许这种混合物在进行该测定之前在室温下 (在黑暗中) 孵育 30 分钟。孵育后, 将 5 μ l/mL 生物素酰化的 cAMP / 供体珠子混合物在低照明条件中加到每个孔中, 并且使该板在黑暗中在室温下再孵育一小时。在孵育 1 小时和大约 16 小时后, 将板在 Envision 板检测仪 (Perkin Elmer) 上进行读取。通过使用从以下所说明的由已知 cAMP 浓度的输出所产生的“标准曲线”来确定这些细胞中的 cAMP 浓度。

[1393] 每个测定板含有一条 10 倍稀释的已知浓度的 cAMP 的“标准曲线”。这是该测定的一个必需部分,因为在板之间存在着高易变性。在配备 Alphascreen 技术的 Envision 多标记板检测仪上读取这些板,并且将这些原始数据输入到 GraphPad Prism4 软件(GraphPad, USA)中用于分析。使用非-线性回归将一种曲线拟合于该已知的浓度,专门使用一种反曲剂量-反应方程($Y = \text{底部} + (\text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{\log EC_{50} - X})$),其中该方程式显示该应答作为浓度的对数的函数。X 是肽/化合物浓度的对数,并且 Y 是这种响应。在这个等式中还考虑了曲线的稳定段、顶部稳定段以及 EC_{50} (有效浓度, 50%)。

[1394] 实例 110- 所选择的化合物的活性:hMC5R

[1395] 对本发明的代表性化合物测试了 hMC5R 的激动作用或拮抗作用,正如在实例 109 中,这些结果列在表 7 中。

[1396] 表 7:由所选择的化合物对 hMC5 的激动作用和拮抗作用

[1397]

化合物	人类 MC5R EC_{50} (cAMP, 激动作用) (nM)	人类 MC5R IC_{50} (cAMP, 10^{-6} M α -MSH 的拮抗作用) (nM)
105	>10000	400
64	>10000	70
33	>10000	190
348	>10000	94

[1398] 参考文献

[1399] Andersen, G. N. ; Hägglund, M. ;Nagaeva, O. ; Frängsmyr, L. ;Petrovska, R. ;Mincheva-Nilsson, L. ;Wikberg, J. E. S. Scand. J. Immunol. 2005, 61, 279-284 " Quantitative measurement of the levels of melanocortin receptor subtype 1,2,3 and 5 and pro-opio-melanocortin peptide gene expression in subtypes of human peripheral blood leukocytes " Barrett, P. ;MacDonald, A. ; Helliwell, R. ;Davidson, G. ;Morgan, P. J. Molec. Endocrin. 1994, 12, 203-213" Cloning and expression of a new member of the melanocyte-stimulating hormone receptor family"

[1400] Bataille, V. ;Snieder, H. ;MacGregor, A. J. ;Sasieni, P. ;Spector, T. D. J. Invest. Dermatol. 2002, 119, 1317-1322 " The Influence of Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Acne :A Twin Study of Acne in Women"

[1401] Bhardwaj, S. S. ;Rohrer, T. E. ;Arndt, K. A. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 107-112" Lasers and light therapy for acne vulgaris"

[1402] Bohm, M. ;Luger, T. A. ;Tobin, D. J. ;Garcia-Borron, J. C. J. Invest. Dermatol. 2006, 126, 1966-1975 " Melanocortin Receptor Ligands :New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology"

[1403] Buggy, J. J. Biochem J. 1998, 331, 211-216 " Binding of α -melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on

B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway"

[1404] Burke, B. M. ;Cunliffe, W. J. ;Br. J. Dermatol. 1984,112 124-126 " Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia"

[1405] Caldwell, H. K. ;Lepri, J. J.. Chem. Senses 2002,27,91-94 " Disruption of the fifth melanocortin receptor alters the urinary excretion of aggression-modifying pheromones in male house mice"

[1406] Cerdá-Reverter, J. M. ;Ling, M. K. ; **Schiöth**, H. B. ;Peter, R. E. J. Neurochem. 2003,1354-1367" Molecular cloning, characterization and brain mapping of the melanocortin 5 receptor in goldfish"

[1407] Chen, W. ;Kelly, M. A. ;Opitz-Araya, X. ;Thomas, R. E. ;Low, M. J. ;Cone, R. D. Cell, 1997,91,789-798" Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides"

[1408] Chhajlani, V. ;Muceniece, R. ;Wikberg, J. E. S. BBRC 1993,195, 866-873" Molecular Cloning of a Novel Human Melanocortin Receptor"

[1409] Clarke, S. B. ;Nelson, A. M. ;George, R. E. ;Thiboutot, D. M. Dermatol. Clin. 2007,25,137-146 " Pharmacologic Modulation of Sebaceous Gland Activity: Mechanisms and Clinical Applications" .

[1410] Cordain, L. Sem. Cut. Med Surg. 2005,24,84-91" Implications for the Role of Diet in Acne"

[1411] Cotterill, J. A. ;Cunliffe, W. J. ;Williamson, B. Brit. J. Dermatol. 1971,85, 93-94" Severity of Acne and Sebum Excretion Rate"

[1412] Danby, F. W. J. Am. Acad. Dermatol. 2005,52,1071-1072" Why we have sebaceous glands"

[1413] Eisinger, M. ;Fitzpatrick, L. J. ;Lee, D. H. ;Pan, K. ;Plata-Salaman, C. ;Reitz, A. B. ;Smith-Swintosky, V. L. ;Zhao, B. W003/040117 15 May 2003a " Novel 1,2, 4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

[1414] Eisinger, M. ;Fitzpatrick, L. J. ;Lee, D. H. ;Pan, K. ;Plata-Salaman, C. ;Reitz, A. B. ;Smith-Swintosky, V. L. ;Zhao, B. W003040118A1 15 May 2003b " Novel 1,2, 4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

[1415] Eisinger, M. ;Fitzpatrick, L. J. ;Lee, D. H. ;Pan, K. ;Plata-Salaman, C. ;Reitz, A. B. ;Smith-Swintosky, V. L. ;Zhao, B. US2003/0162819A1 Aug 28 2003c " Novel 1,2, 4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

[1416] Eisinger, M. ;Fitzpatrick, L. J. ;Lee, D. H. ;Pan, K. ;Plata-Salaman, C. ;Reitz, A. B. ;Smith-Swintosky, V. L. ;Zhao, B. US2003/0176425A1 Sep 18 2003d " Novel 1,2, 4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

[1417] Eisinger, M. ;Fitzpatrick, L. J. ;Lee, D. H. ;Pan, K. ;Plata-Salaman, C. ;Reitz, A. B. ;Smith-Swintosky, V. L. ;Zhao, B. US2006/0030604A1 Feb 9 2006a " Novel 1,2,

4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

[1418] Eisinger, M. ;Fitzpatrick, L. J. ;Lee, D. H. ;Pan, K. ;Plata-Salaman, C. ;Reitz, A. B. ;Smith-Swintosky, V. L. ;Zhao, B. US2006/0128772A1 Jun 15 2006b " Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

[1419] Fathi, Z. ;Iben, L. G. ;Parker, E. M. Neurochemical Res. 1995, 20, 107-113 "Cloning, Expression, and Tissue Distribution of a Fifth Melanocortin Receptor Subtype"

[1420] Follador, I. ;Campelo, L. Expert Rev. Dermatol. 2006, 1 181-184 "Impact of acne on quality of life"

[1421] Fong, T. M. ;Van der Ploeg, L. H. T. ;Huang, R. -R. C. US6645738B1 Nov 11 2003 " DNA molecules encoding the melanocortin 5 receptor protein from rhesus monkey "

[1422] Gantz, I. ;Shimoto, Y. ;Konda, Y. ;Miwa, H. ;Dickinson, C. J. ;Yamada, T. BBRC 1994, 200, 1214-1220 " Molecular cloning, expression and characterization of a fifth melanocortin receptor "

[1423] Goldstein, J. A. ;Socha-Szott, A. ;Thomsen, R. J. ;Pochi, P. E. ;Shalita, A. R. ;Strauss, J. S. Am. J. Dermatol. 1982, 6, 760-765 " Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion "

[1424] Goodfellow, A. ;Alaghband-Zadeh, J. ;Carter, G. ;Cream, J. J. ;Holland, S. ;Scully, J. ;Wise, P. Brit. J. Dermatol. 1984, 111, 209-214 " Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion "

[1425] Goulden, V. ;Mcgeown, C. H. ;Cunliffe, W. J. Brit. J. Dermatol. 1999, 141, 297-300 " Familial Risk of Adult Acne :A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals "

[1426] Graefe, T. ;Wollina, U. ;Schulz, H. -J. ;Burgdorf, W. Dermatology 2000, 200, 331-333 "Muir-Torre Syndrome -Treatment with Isotretinoin and Interferon Alpha-2a Can Prevent Tumour Development"

[1427] Griffon, N. ;Mignon, V. ;Facchinetti, P. ;Diaz, J. ;Schwartz, J. -C. ;Sokoloff, P. BBRC 1994, 200, 1007-1014 " Molecular cloning and characterization of the rat fifth melanocortin receptor "

[1428] Gupta, A. K. ;Bluhm, R. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2004 18 :1 13 "Seborrheic dermatitis"

[1429] Haitina, T. ;Klovins, J. ;Andersson, J. ;Fredriksson, R. ;**Lagerström**, M. C. ;Larhammar, D. ;Larson, E. T. ; **Schiöth**, H. B. Biochem. J. 2004, 380, 475-486 " Cloning, tissue distribution, pharmacology and three-dimensional modelling of melanocortin receptors 4 and 5 in rainbow trout suggest close evolutionary relationships of these subtypes " Harper, J. C. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 103-106 " Hormonal Therapy for Acne using oral contraceptive pills

[1430] Harris, H. H. ;Downing, D. T. ;Stewart, M. E. ;Strauss, J. S. J. Am. Acad.

Dermatol. 1983, 8, 200-203 " Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal controls "

[1431] Hatta, N. ;Dixon, C. ;Ray, A. J. ;Phillips, S. R. ;Cunliffe, W. J. ;Dale, M. ;Todd, C. ;Meggit, S. ;Birch-Machin, M. A. ;Rees, J. L. J. Invest. Dermatol. 2001, 116, 564-570 " Expression, candidate gene, and population studies of the melanocortin 5 receptor "

[1432] Houseknecht, K. L. ;Robertson, A. S. ;Xiao, X. US2003/0110518A1 Jun 12 2003 " Melanocortin-5 receptor sequences and uses thereof "

[1433] Huang, R. -R. C. ;Singh, G. ;Van der Ploeg, L. H. T. ;Fong, T. M. J. Receptor & Signal Transduction Res. 2000, 20, 47-59 " Species-dependent pharmacological properties of the melanocortin-5 receptor "

[1434] Ide, F. ;Shimoyama, T. ;Horie, N. ;Kaneko, T. ;Matsumoto, M. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 1999, 87, 721-724 " Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland with sebaceous differentiation "

[1435] Jeong, S. K. ;Hwang, S. W. ;Choi, S. Y. ;An, J. M. ;Seo, J. T. ;Zouboulis, C. C. ;Lee, S. H. J. Investigative Dermatol. 2007, 127, pS72 " Intracellular calcium mobilization is mediated by the melanocortin receptors in SZ95 sebocytes " (Abstract 431, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

[1436] Jih, M. H. ;Friedman, P. M. ;Goldberg, L. H. ;Robles, M. ;Glaich, A. S. ;Kimyai-Asadi, A. J. Am. Acad. Dermatol. 2006, 55, 80-87 " The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris :Dose-response and 12-month follow-up study ".

[1437] Jones, D. H. ;King, K. ;Miller, A. J. ;Cunliffe, W. J. Brit. J. Dermatol. 1983, 108, 333-343 " A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris "

[1438] Kim, K. S. ;Marklund, S. ;Rothschild, M. F. Animal Genetics 2000, 31, 230-231. " The porcine melanocortin-5-receptor (MC5R) gene :polymorphisms, linkage and physical mapping "

[1439] King, K. ;Jones, D. H. ;Daltrey, D. C. ;Cunliffe, W. J. Brit. J. Dermatol. 1982, 107, 583-590 " A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population "

[1440] Kligman, A. M. Brit. J. Dermatol. 1963, 75, 307-319 " The uses of sebum "

[1441] Klovins, J. ;Haitina, T. ;Ringholm, A. ;**Löwgren**, M. ;Fridmanis, D. ;Slaidina, M. ;Stier, S. ; **Schiöth**, H. B. Eur. J. Biochem. 2004, 271, 4320-4331 " Cloning of two melanocortin(MC)receptors in spiny dogfish "

[1442] Kruse, R. ;Rütten, A. ;Schweiger, N. ;Jakob, E. ;Mathiak, M. ;Propping, P. ;Mangold, E. ;Bisceglia, M. ;Ruzicka, T. J. Invest. Dermatol. 2003, 120, 858-864 " Frequency of Microsatellite Instability in Unselected Sebaceous Gland Neoplasias and Hyperplasias "

[1443] Labbé, O. ;Desarnaud, F. ;Eggerickx, D. ;Vassart, G. ;Parmentier, M. Biochem. 1994, 33, 4543-4549 " Molecular Cloning of a mouse melanocortin 5

receptor gene widely expressed in peripheral tissues"

[1444] Ling, M. K. ;Hotta, E. ;Kilianova, Z. ;Haitina, T. ;Ringholm, A. ;Johansson, L. ; Gallo-Payet, N. ;Takeuchi, S. ;**Schiöth**, H. B. Brit. J. Pharmacol. 2004, 143, 626-637 " The melanocortin receptor subtypes in chicken have high preference to ACTH-derived peptides"

[1445] Makrantonaki, E. ;Zouboulis, C. C. Brit. J. Dermatol. 2007, 156, 428-432 " Testosterone metabolism to 5 α -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes"

[1446] Mariappan, M. R. ;Fadare, O. ;Jain, D. Arch. Pathol. Lab. Med. 2004, 128, 245-246 "Sebaceous Differentiation in Salivary Glands"

[1447] Mallon, E. ;Newton, J. N. ;Klassen, A. ;Stewart-Brown, S. L. ;Ryan, T. J. ; Finlay, A. Y. Brit. J. Dermatol. 1999, 140, 672-676 " The quality of life in acne :a comparison with general medical conditions using generic questionnaires"

[1448] Marqueling A. L. ;Zane, L. T. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 92-102 " Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated with Isotretinoin :A Systematic Review"

[1449] Morgan, C. ;Thomas, R. E. ;Ma, W. ;Novotny, M. V. ;Cone, R. D. Chem. Senses 2004a, 29, 111-115 " Melanocortin-5 receptor deficiency reduces a pheromonal signal for aggression in male mice"

[1450] Morgan, C. ;Thomas, R. E. ;Cone, R. D. Horm. Behav. 2004b, 45, 58-83 " Melanocortin-5 receptor deficiency promotes defensive behaviour in male mice"

[1451] Morgan, C. ;Cone, R. D. Behaviour Genetics 2006, 36, 291-300 " Melanocortin-5 receptor deficiency in mice blocks a novel pathway influencing pheromone-induced aggression"

[1452] Mourelatos, K. ;Eady, E. A. ;Cunliffe, W. J. ;Clark, S. M. ;Cove, J. H. Brit. J. Dermatol. 2007, 156, 22-31 "Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne"

[1453] Nelson, A. M. ;Gilliland, K. L. ;Cong, Z. ;Thiboutot, D. M. J. Investigative Dermatol. 2006, 126, 2178-2189 " 13-cis-Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes"

[1454] Phan, J. ;Kanchanapoomi, M. ;Liu, P. ;Jalian, H. ;Gilliland, K. ;Nelson, A. ;Thiboutot, D. ;Kim, J. J. Investigative Dermatol. 2007, 127, pS126 " P. acnes induces inflammation via TLR2 and upregulates antimicrobial activity in sebocytes" (Abstract 754, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

[1455] Piérard, G. E. ;Piérard-Franchimont, T. L. Dermatologica 1987, 175, 5-9 "Seborrhoea in Acne-Prone and Acne-Free Patients"

- [1456] Plewig G, Jansen T. Seborrheic dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, (Eds). *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: McGraw Hill, 1999: 1482-1489
- [1457] Pochi, P. E. ; Strauss, J. S. J. *Invest. Dermatol.* 1964, 43, 383-388 " Sebum production, casual sebum levels, titratable acidity of sebum and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne"
- [1458] Porter, A. M. W. J. *Royal Soc. Med.* 2001, 94, 236-237 " Why do we have apocrine and sebaceous glands"
- [1459] Ringholm, A. ; Fredriksson, R. ; Poliakova, N. ; Yan, Y. -L. ; Postlethwait, J. H. ; Larhammar, D. ; **Schiöth**, H. B. J. *Neurochem.* 2002, 82, 6-18 " One melanocortin 4 and two melanocortin 5 receptors from zebrafish show remarkable conservation in structure and pharmacology"
- [1460] Simpson, N. B. and Cunliffe, W. J. in *Rooks' Textbook of Dermatology*, 7th Ed 2004 Blackwell Science, Malden Mass, p 43.1-43.75 "Chapter 43. Disorders of the Sebaceous Glands"
- [1461] Smith, K. R. ; Nelson, A. ; Cong, Z. ; Thiboutot, D. J. *Investigative Dermatol.* 2007a, 127, pS68 " Iron status affects human sebocyte survival" (Abstract 408, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)
- [1462] Smith, R. N. ; Mann, N. J. ; Braue, A. ; Makelainen, H. ; Varigos, G. A. J. *Am. Acad. Dermatol.* 2007b, 57, 247-256 " The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized investigator-masked, controlled trial"
- [1463] Shuster, S. *Lancet* 1976, 7973, 1328-1329 " Biological purpose of acne"
- [1464] Taylor, A. ; Namba, K. *Immunology Cell Biol.* 2001, 79, 358-367 " In vitro induction of CD25+CD4+regulatory T cells by the neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone (-MSH)"
- [1465] Thiboutot, D. ; Sivarajah, A. ; Gilliland, K. ; Cong, Z. ; Clawson, G. J. *Invest. Dermatol.* 2000, 115, 614-619 " The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells"
- [1466] Thody, A. J. ; Shuster, S. *Nature* 1973, 245, 207-209 " Possible role of MSH in the mammal" Thody, A. J. ; Cooper, M. F. ; Bowden, P. E. ; Shuster, S. J. *Endocrinol.* 1975a, 67, 18P-19P " The sebaceous gland response to -melanocyte-stimulating hormone and testosterone"
- [1467] Thody, A. J. ; Shuster, S. J. *Endocrinol.* 1975b, 64, 503-510 " Control of sebaceous gland function in the rat by -melanocyte-stimulating hormone"
- [1468] Thody, A. J. ; Goolamali, S. K. ; Burton, J. L. ; Plummer, N. A. ; Shuster, S. *Brit. J. Dermatol.* 1975c, 92, 43-47 " Plasma -MSH levels in acne vulgaris"

- [1469] Wikberg, J. E. S. Exp. Opin. Ther. Patents 2001, 11, 61-76 " Melanocortin receptors :new opportunities in drug discovery" ;
- [1470] Wikberg, J. ;Chhajlani, V. US6448032B1 Sep 10 2002 " Human melanocyte stimulating hormone receptor polypeptide and DNA"
- [1471] Williams, C. ;Layton, A. M. Exp. Rev. Dermatol. 2006, 1, 429-438" Treatment of Acne :an update"
- [1472] Yamada, T. ;Gantz, I. US5622860, Apr. 22 1997, " Genes Encoding Melanocortin Receptors"
- [1473] Yaswen, L. ;Diehl, N. ;Brennan, M. B. ;Hochgeschwender, U. Nature Med. 1999, 5, 1066-1070" Obesity on the mouse model of proo-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin"
- [1474] Youn, S. -W. ;Park, E. -S. ;Lee, D. -H. ;Huh, C. -H. ;Park, K. -C. Brit. J. Dermatol. 2005, 153, 919-924 " Does facial sebum secretion really affect the development of acne ? "
- [1475] Zhang, L. ;Anthonavage, M. ;Huang, Q. ;Li, W. -H. ;Eisinger, M. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003, 994, 154-161" Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis"
- [1476] Zhang, L. ;Li, W. -H. ;Anthonavage, M. ;Eisinger, M. Peptides 2006, 27, 413-420" Melanocortin-5 receptor :a marker of human sebocyte differentiation"
- [1477] Zouboulis, C. C. ; **Böhm**, M. Exp. Dermatol. 2004, 13, 31-35 " Neurocrine regulation of sebocytes-a pathogenetic link between stress and acne"
- [1478] 在本发明中所说明的特别的实施方案的这些细节不得被作为限制性的解释。无需背离本发明的本质和范围即可以做出不同的等效物和改变,并且应理解的是这类等效实施方案是本发明的部分。