

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/06

A61K 31/444

[12] 发明专利说明书

A61K 31/7068 A61K 31/7072

A61K 31/708 A61P 31/18

[21] ZL 专利号 94191671.5

[45] 授权公告日 2002 年 9 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1090186C

[22] 申请日 1994. 3. 24

[21] 申请号 94191671.5

[30] 优先权

[32] 1993. 3. 31 [33] US [31] 08/040,729

[86] 国际申请 PCT/US94/03209 1994. 3. 24

[87] 国际公布 WO94/22480 英 1994. 10. 13

[85] 进入国家阶段日期 1995. 9. 29

[73] 专利权人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·P·瓦卡 J·P·瓜雷

B·D·多赛 M·K·霍罗威

R·W·亨盖

[56] 参考文献

JOURNAL INFECTIOUS DESEASE (第 166 卷第 5 期) 1992.

11. 1 VICTORIA A JOHNSON DEBRA P MERRILL 和 TING

CHAO CHOU 等, HUMAN IMMUNODEFICIENC Y VIRUS

TYPE I (HIV - 1) INHE

审查员 李人久

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

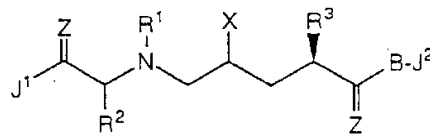
代理人 关立新 姜建成

权利要求书 2 页 说明书 107 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 治疗 AIDS 药物组合物中的 HIV 蛋白酶抑制剂

[57] 摘要

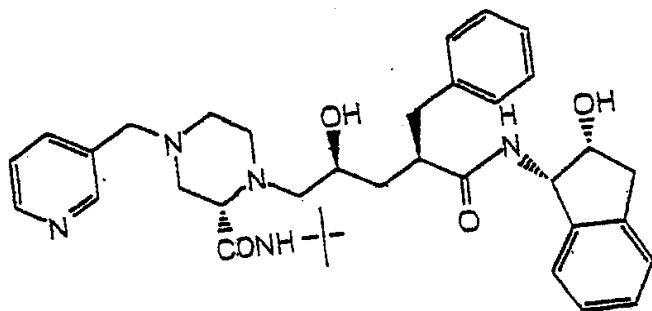
下式化合物是 HIV 蛋白酶抑制剂。其中 R¹ 和 R² 独立地为氢 或任意取代或不取代的 C₁₋₄ 烷基或芳基, 或者 R¹ 和 R² 结合在一起形成单环或双环系。这些化合物本身、其可药用盐和药物组 合物成分(可以结合或不结合其它的抗病毒剂、免疫调节剂、抗菌素或疫苗)适用于预防或治疗 HIV 感染以及治疗 AIDS。本 发明还描述了治疗 AIDS 的方法以及预防或治疗 HIV 感染的方法。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1.具有下式结构化合物 J 或其可药用盐与齐多夫定或 2', 3'-双脱氧肌苷或二脱氧胞嘧啶核苷中任一种中的混合物



2.按照权利要求 1 的混合物, 所述混合物是化合物 J 或其可药用盐和齐多夫定的混合物。

3.按照权利要求 1 的混合物, 所述混合物是化合物 J 或其可药用盐和 2', 3'-双脱氧肌苷的混合物。

4.按照权利要求 1 的混合物, 所述混合物是化合物 J 或其可药用盐和二脱氧胞嘧啶核苷的混合物。

5.一种用于治疗获得性免疫缺损综合症, 预防和治疗免疫缺损病毒感染或抑制人免疫缺损病毒蛋白酶的药物组合物, 该药物组合物包含权利要求 1 所述的混合物和可药用载体。

6.一种用于治疗获得性免疫缺损综合症, 预防和治疗免疫缺损病毒感染或抑制人免疫缺损病毒蛋白酶的药物组合物, 该药物组合物包含权利要求 2 的混合物和可药用载体。

7.一种用于治疗获得性免疫缺损综合症, 预防和治疗免疫缺损病毒感染或抑制人免疫缺损病毒蛋白酶的药物组合物, 该药物组合物包含权利要求 3 的混合物和可药用载体。

8.一种用于治疗获得性免疫缺损综合症, 预防和治疗免疫缺损

病毒感染或抑制人免疫缺损病毒蛋白酶的药物组合物，该药物组合物包含权利要求 4 的混合物和可药用载体。

9. 权利要求 1 的混合物用于制备治疗获得性免疫缺损综合症、预防和治疗免疫缺损病毒感染或抑制人免疫缺损病毒蛋白酶的药物组合物的用途。

10. 按照权利要求 9 的用途，其中所述混合物是化合物 J 或其可药用盐和齐多夫定的混合物。

说明书

治疗AIDS药物组合物中的HIV蛋白酶抑制剂

本申请是Merck18597IA（即正在审查中的U.S.序列号07/789508，申请日1991年11月8日）的部分后续申请。本申请涉及下列案例：U.S.申请号595913，申请日1990年10月11日（Merck案例18236）；U.S.申请号746460，申请日1991年8月16日（Merck案例18466）；Merck案例18583，申请日1991年10月23日；Merck案例18416。

本发明涉及可抑制由人免疫缺陷病毒（HIV）编码的蛋白酶的化合物或其可药用的盐，其预防和治疗HIV感染、并可治疗获得性免疫缺陷综合征（AIDS）的价值。本发明还涉及含此化合物的药物组合物，以及用本发明化合物和其他药剂治疗AIDS和HIV病毒感染的方法。

发明的背景

标示人类免疫缺陷病毒（HIV）的逆转录病毒是复杂疾病（包括进行性免疫系统破坏（获得性免疫缺陷综合征；AIDS）及中枢和周围神经系统的退化）的病因学试剂。此病毒起初被当做LAV、HTLV-III、或ARV。逆转录病毒复制的普遍特征为前体多聚蛋白通过病毒编码的蛋白酶进行广泛的后翻译过程，产生病毒装配和功能所需的成熟的病毒蛋白。本过程的抑制阻止了正常感染病毒的产生。例如，Kohl, N.E. 等在Proc. Nat'l

Acad. Sci. 85, 4686 (1988) 中证明 HIV 编码蛋白酶的基因灭活导致不成熟的无感染性的病毒颗粒的产生。这些结果表明 HIV 蛋白酶的抑制作用代表了治疗 AIDS 和治疗或预防 HIV 感染的可行的方法。

HIV 核苷酸序列表明 pol 基因以一个开放的阅读框架形式存在 [Ratner, L. 等, Nature, 313, 277 (1985)]。氨基酸序列的同源性证明 pol 序列编码逆转录酶、核酸内切酶和 HIV 蛋白酶 [Toh, H. 等, EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. 等, Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. 等, Nature 329, 351 (1987)]。申请人证明本发明的化合物是 HIV 蛋白酶的抑制剂。

发明概述

本发明公开了本文所定义的通式 I 化合物。这些化合物本身、其可药用盐和药物组合物成分（可以结合或不结合其它的抗病毒剂、免疫调节剂、抗菌素或疫苗）适用于抑制 HIV 蛋白酶、预防和治疗 HIV 感染以及治疗 AIDS。本发明还公开了治疗 AIDS 的方法以及预防和治疗 HIV 感染的方法。

以下为本申请中可能出现的一些缩写形式。

缩略语

标示

BOC (Boc)

CBZ (Cbz)

TBS (TBDMS)

保护基

叔丁氧羰基

苄氧羰基 (carbobenzyloxy)

叔丁基-二甲基甲硅烷基

活化基团

HBT (HOBT 或 HOBt) 1-羟基苯并三唑水合物

偶联试剂

BOP试剂 氟磷酸苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷

BOP-Cl 二(2-氧代-3-咪唑烷基)次磷酸氯化物

EDC 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐

其他

(BOC)₂O (BOC₂O) 二叔丁基碳酸氢酯

n-Bu₄N⁺F⁻ 氯化四丁基铵

nBuLi (n-Buli) 正丁基锂

DMF 二甲基甲酰胺

Et₃N 三乙胺

EtOAc 乙酸乙酯

TFA 三氟乙酸

DMAP 二甲氨基吡啶

DME 二甲氧基乙烷

LDA 二异丙基氨基锂

THF 四氢呋喃

氨基酸

Ile

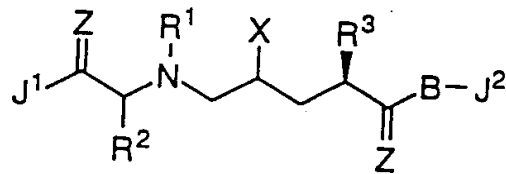
L-异亮氨酸

Val

L-缬氨酸

本发明的详细说明及优选的实施方案

本发明涉及用于抑制HIV蛋白酶，预防或治疗HIV感染及治疗由该病毒感染所致的获得性免疫缺陷综合征的通式I化合物、其结合、或其可药用的盐。通式I化合物定义如下：



其中

X是-OH或NH₂;

Z是-O、-S或-NH;

R是氢或C₁₋₄的烷基;

R¹和R²分别是：

- 1) 氢,
- 2) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的-C₁₋₄烷基
 - a) 卤素,
 - b) 羟基,
 - c) C₁₋₃烷氧基,
 - d) 未取代的或者被一个或多个C₁₋₄烷基、羟基或芳基

取代的芳基，

e) -W-芳基或-W-苄基，其中W是-O-、-S-或-NH-，

f) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的5-7元环烷基，

i) 卤素，

ii) 羟基，

iii) C₁₋₃烷氧基，或

iv) 芳基，

g) 未取代的或者被一个或多个羟基、可任意被羟基取代或不取代的C₁₋₄烷基或BOC取代的杂环，

h) $\text{-NH-CO-C}_{1-3}\text{烷基}$ ，
O
||

i) $\text{-NH-C-C}_{1-3}\text{烷基}$ ，
O
||

j) -NH-SO₂C₁₋₃烷基，

k) -NR₂，

l) -COOR，或

m) -((CH₂)_mO)_nR，其中m是2-5且n是0、1、2或3，或

3) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的芳基

a) 卤素，

b) 羟基，

c) -NO₂或-NR₂，

d) C₁₋₄烷基，

e) 未取代的或者被一个或多个羟基或C₁₋₃烷氧基取代的

C₁₋₃烷氧基,

f) -COOR,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{g) -CNR}_2, \end{array}$$

h) -CH₂NR₂,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{i) -CH}_2\text{NHCR}, \end{array}$$

j) -CN,

k) -CF₃,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{l) -NHCR}, \end{array}$$

m) 芳基C₁₋₃烷氧基,

n) 芳基,

o) -NRSO₂R,

p) -OP(O)(OR_x)₂, 或

q) -R⁵, 定义如下; 或

R¹和R²可通过氮结合到一起, R¹连接一个3-10元单环或双环的饱和环系, 该环系由连接R¹的氮和2至9个碳原子组成, 它可以是未取代的或者被下列基团取代

1) 羟基,

2) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的C₁₋₄烷基

a) 卤素,

b) 羟基,

c) C₁₋₃烷氧基,

d) 芳基,
e) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的5-7元环烷基,

- i) 卤素,
 - ii) 羟基,
 - iii) C₁₋₃烷氧基, 或
 - iv) 芳基,
- f) 杂环, 或
- g) -NR₂,
- 3) C₁₋₃烷氧基,

4) $\text{-NH-CO-C}_{1-3}\text{烷基}$,

5) $\text{-NH-C-C}_{1-3}\text{烷基}$,

6) $\text{-NH-SO}_2\text{C}_{1-3}\text{烷基}$,

7) 杂环,

8) -W-芳基, 或

9) -W-C-芳基,



其中W定义如上, 或者

R¹和R²可通过氮结合到一起, R¹连接一个3-10元单环或双环的饱和环系, 该环系由连接R¹的氮、1至8个碳原子和一个或多个未取代的或取代的杂原子组成, 取代的杂原子选自

1) -N-
 $\begin{array}{c} | \\ \text{V-R}^1 \end{array}$,

其中V可不存在或者是 $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-Q-}$ 或 $\text{-SO}_2\text{-Q-}$,

当R¹是独立的且不与R²结合时, R¹的定义如上, 且其中Q可不存在或者是 -O- 、 -NR- 或任意被 -C_{1-4} 烷基取代或不取代的杂环,

2) -N-
|
杂环

3) -N-
|
 C_{1-4} 链烯基, 该链烯基是未取代的或者被芳基取代,

4) -N-
|
 $\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}$ 烯基基, 该链烯基是未取代的或者被芳基取

代,

5) $\text{-S(O)}_p\text{-}$,

其中p是0、1或2, 或

6) -O- ; 或

R¹和R²可通过氮结合到一起, R¹连接一个3-10元单环或双环的饱和环系, 该环系由连接R¹的氮和2至9个碳原子组成, 其中饱和环系与苯环稠合, 且苯基环可以是未取代的或者被一个或多个下列基团取代

1) 卤素,

2) C_{1-3} 烷氧基,

3) 羟基,

4) C_{1-4} 烷基,

5) $-\text{NHR}^1$,

其中当 R^1 是独立的且不与 R^2 结合时, R^1 的定义如上, 或

6) $-\text{NH}$ -杂环;

R^3 为

1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^4$,

其中 r 为0-5

2) C_{1-4} 链烯基- R^4 , 或

3) C_{1-4} 链炔基- R^4 ;

R^4 为

1) 氢,

2) C_{1-4} 烷基,

3) C_5-C_{10} 环烷基, 任意被羟基取代或不取代,

4) C_6-C_{10} 芳基, 可以是未取代的或者被一个或多个下列

基团取代

a) 卤素,

b) 羟基,

c) $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{NR}_2$,

d) C_{1-4} 的烷基,

e) C_{1-3} 烷氧基, 可以是未取代的或者被一个或多个 $-\text{OH}$

或 C_{1-3} 烷氧基取代,

f) $-\text{COOR}$,

g) $-\text{CNR}_2$,
||
O

h) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,

i) C₁₋₃烷基,

ii) -OH, 或

iii) -NR₂,

c) 相同或不同的、连接到一起形成5-7元杂环, 例如吗啉代, 最多含有2个

选自 $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{N} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{S} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{S} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{SO}_2 \end{array}$ 的杂原子, 该杂环任意地被 C₁₋₄烷基取代或不取代, 或

d) 未取代的或者被一个或多个下列取代基取代的芳族杂环

i) C₁₋₄烷基, 或

ii) -NR₂,

2) $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^6\text{R}^7$, 其中q是1-5且R⁶和R⁷如上所定义, 只是R⁶和R⁷不是H或未取代的C₁₋₆烷基, 或

3) 苯并呋喃基、吲哚基、氮杂环烷基、氮杂双环C₇₋₁₁环烷基或苯并哌嗪基, 它们是未取代的或者被C₁₋₄烷基取代; B不存在, 或者是



其中R⁸为

1) $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

2) $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 或

3) 苯基;

J¹和J²分别为

1) -YR⁹, 其中

Y是-O-或-NH-, 且

R⁹为

a) 氢,

b) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的C₁₋₆烷基

i) -NR₂,

ii) -OR,

iii) -NHSO₂C₁₋₄烷基,

iv) -NHSO₂芳基或-NHSO₂(二烷基芳基),

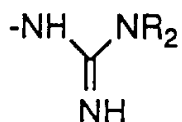
v) -CH₂OR,

vi) -C₁₋₄烷基,

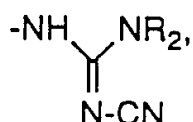
vii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \end{array}$ OR,

viii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \end{array}$ NR₂,

ix)



或



x) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NH} \end{array}$ CR¹³, 其中R¹³为

A) -H,

B) -C₁₋₄烷基,

C) 芳基,

D) 杂环, 或

E) 被下列基团取代的-NH-、-O-或-(CH₂)_n-

其中n是0、1、2或3,

I) 未取代的或者被一个或多个芳基或杂环取代的-C₁₋₄烷基, 或

II) 未取代的或者被杂环取代的芳基,

xi) -NR₃⁺A⁻, 其中A⁻为一个相反离子,

xii) -NR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹可以相同或不同, 且与C₁₋₅

烷基直接连接在一起形成5-7元杂环, 该杂环含有另一个选自-O-、-S-或-NR-的杂原子,

xiii) 芳基,

xiv) -CHO,

xv) -OP(O)(OR_x)₂,

xvi) 被一个或多个胺或季胺取代的-O-C(=O)-C₁₋₄烷基,
或-O-((CH₂)_mO)_n-R或-OP(O)(OR_x)₂,

xvii) -OC(=O)-R, 或

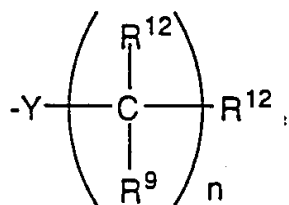
xviii) -OC(=O)-NH-CH₂-杂环, 或

c) -((CH₂)_mO)_nCH₃或-((CH₂)_mO)_nH, 其中m、n如上定义,

2) -N(R⁹)₂,

3) -NR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰、R¹¹如上定义, 或

4)



其中Y、R⁹及n如上定义，且

R¹²为

- 1) 氢，
- 2) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的芳基

a) R¹⁴，其中R¹⁴为

i) 卤素，

ii) -OR，

iii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-CNR}_2 \end{array}$ ，

iv) -CH₂NR₂，

v) -SO₂NR₂，

vi) -NR₂，

vii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-NHCR} \end{array}$ ，

viii) C₁₋₄烷基，

ix) 苯基，

x) -CF₃，

xi) $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{-N-SO}_2\text{R} \end{array}$ ，

xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$, 或

xiii) $-\text{COR}$,
 \parallel
 O

b) C_{1-4} 烷基- NR_2 , 或

c) 被一个或多个胺或季胺取代的 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$,

3) 杂环, 如异苯并二氢吡喃、苯并二氢吡喃、异苯并二氢噻喃、苯并二氢噻喃、苯并咪唑、苯并噻喃、羟基苯并噻喃、苯并吡喃、苯并噻喃基砜、苯并噻喃基亚砜, 所述各环可以是未取代的或者被一个或多个下列基团取代

a) R^{14} , 如上定义,

b) $-\text{OC}_{1-4}$ 链烯基,

c) 苯基- C_{1-4} 烷基,

d) 被一个或多个胺或季胺取代的 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 或 $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$,

e) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$, 或

4) 5-7元碳环或7-10元双环碳环, 例如, 环戊烷、环己烷、1,2-二氢茛、降冰片烷、萘、噻喃、异噻喃或苯并吡喃, 碳环可以是未取代的或者被一个或多个下列基团取代

a) R^{14} , 如上定义,

b) $-\text{CH}_2\text{OR}$,

c) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_2$ 、 C_{5-16} 烷基、吡啶、

$-(\text{CH}_2)_n\text{NR}-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$ 、被R取代的奎宁环翰基
 (quinuclidiniumyl)、被R取代一次或多次的哌嗪-C₁₋₄烷基苄基、或吗啉代-C₁₋₄烷基苄基，

d) 被一个或多个胺或季胺取代的 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OP}$
 $(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ 或 $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$ ，

e) $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$ ，或

f) -C₁₋₄烷基-苯基；

或其可药用的盐。

在本发明的优选实施方案中，R¹和R²可通过氮结合到一起，R¹连接一个3-10元单环或双环的饱和环系，该环系由连接R¹的氮和2至9个碳原子组成，它可以是未取代的或者被下列基团取代

1) 羟基，

2) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的C₁₋₄烷基

a) 羟基，

b) C₁₋₃烷氧基，

c) 芳基，

d) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的5-7元

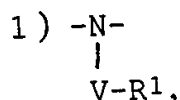
环烷基

i) 卤素，

ii) 羟基，

- iii) C₁₋₃烷氧基, 或
- iv) 芳基,
- e) 杂环, 或
- f) -NR₂,
- 3) C₁₋₃烷氧基,
- 4) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-COC}_{1-3}\text{烷基,} \end{array}$
- 5) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-C}_{1-3}\text{烷基,} \end{array}$
- 6) -NH-SO₂C₁₋₃烷基,
- 7) -W-芳基, 或
- 8) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-W-C-芳基,} \end{array}$

其中W是-O-、-S-或-NH-; 或者
 R₁和R₂可通过氮结合到一起, R₁连接一个3-10元单环或双环的饱和环系, 该环系由连接R₁的氮、1至8个碳原子和一个或多个未取代的或取代的杂原子组成, 取代的杂原子选自



其中V可不存在或者是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-Q-或-SO}_2\text{-Q-} \end{array}$,

当R₁是独立的且不与R₂结合时, R₁的定义如上, 且其中Q可不存在或者是-O-、-NR-或任意被-C₁₋₄烷基取代或不取代的杂环,

2) $\overset{\text{N}}{\underset{\downarrow}{\text{C}}}_{1-4}$ 链烯基, 该链烯基是未取代的或者被芳基取代,

3) $-\text{S}(\text{O})_p-$,

其中p是0、1或2, 或

4) $-\text{O}-$; 或

R^1 和 R^2 可通过氮结合到一起, R^1 连接一个3-10元单环或双环的饱和环系, 该环系由连接 R^1 的氮和2至9个碳原子组成, 其中饱和环系与苯环稠合, 且苯基环可以是未取代的或者被一个或多个下列基团取代

1) C_{1-3} 烷氧基,

2) 羟基,

3) C_{1-4} 烷基, 或

5) $-\text{NHR}^1$,

其中当 R^1 是独立的且不与 R^2 结合时, R^1 的定义如上。

其次, 本发明更优选的实施方案进一步限定至如下化合物, 其中

R^1 和 R^2 可通过氮结合到一起, R^1 连接一个3-10元单环或双环的饱和环系, 该环系由连接 R^1 的氮和2至9个碳原子组成, 它可以是未取代的或者被下列基团取代

1) 羟基,

2) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的 C_{1-4} 烷基

a) 羟基,

b) C_{1-3} 烷氧基,

c) 芳基,

d) 未取代的或者被一个或多个下列基团取代的5-7元

环烷基

- i) 卤素,
 - ii) 羟基,
 - iii) C₁₋₃烷氧基, 或
 - iv) 芳基,
 - e) 杂环, 或
 - f) -NR₂,
- 3) C₁₋₃烷氧基,
- 4) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-COC}_{1-3}\text{烷基,} \end{array}$
- 5) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-C-C}_{1-3}\text{烷基,} \end{array}$
- 6) -NH-SO₂C₁₋₃烷基,
- 7) -W-芳基, 或
- 8) $\begin{array}{c} \text{-W-C-芳基,} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

其中W是-O-、-S-或-NH-; 或者

R¹和R²可通过氮结合到一起, R¹连接一个3-10元单环或双环的饱和环系, 该环系由连接R¹的氮、1至8个碳原子和一个或多个未取代的或取代的杂原子组成, 取代的杂原子选自

- 1) $\begin{array}{c} \text{-N-} \\ | \\ \text{V-R}^1, \end{array}$

其中V可不存在或者是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-Q-或-SO}_2\text{-Q-} \end{array}$,

当R¹是独立的且不与R²结合时, R¹的定义如上, 且其

中Q可不存在或者是-O-、-NR-或任意被-C₁₋₄烷基取代或不取代的杂环,

2) -S(O)_p-,

其中p是0、1或2, 或

3) -O-;

R³为未取代的或者被一个或多个下列基团取代的苄基

a) 羟基,

b) -NO₂或-NR₂,

c) C₁₋₄烷基,

d) 未取代的或者被一个或多个羟基或C₁₋₃烷氧基取代的

C₁₋₃烷氧基,

e) -CNR₂,
||
O

f) -CH₂NR₂,

g) -CH₂NHCR,
||
O

h) -CF₃,

i) -NHCR,
||
O

j) -NRSO₂R,

k) -OP(O)(OR_x)₂, 或

q) -R⁵;

且B不存在。

再次, 本发明最优选的实施方案进一步限定至如下化合

物:

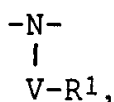
X为-OH;

Z为-O;

R¹和R²通过氮结合在一起, R¹连接一个3-10元单环或双环的饱和环系, 该环系由连接R¹的氮和2至9个碳原子组成, 它可以是未取代的或者被-W-芳基或

-W-C-芳基取代; 或
$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

R¹和R²可通过氮结合到一起, R¹连接一个3-10元单环或双环的饱和环系, 该环系由连接R¹的氮、1至8个碳原子和下列一个杂原子组成, 所述杂原子是



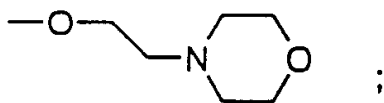
其中V不存在或者是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-Q-} \end{array}$ 或 $\text{-SO}_2\text{-Q-}$,

当R¹是独立的且不与R²结合时, R¹的定义如上,

且其中Q可不存在或者是-O-、-NR-或任意被-C₁₋₄烷基取代或不取代的杂环,

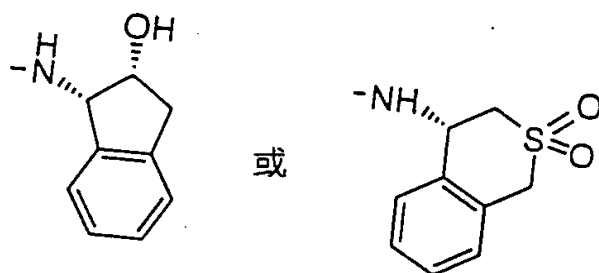
R³为未取代的或者被一个或多个下列基团取代的苄基

- (1) 羟基、
- (2) 被一个或多个羟基取代的C₁₋₃烷氧基或
- (3)



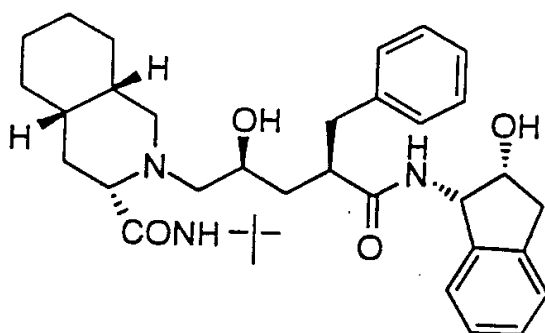
J¹是-NH-C₁₋₄烷基；及

J²是



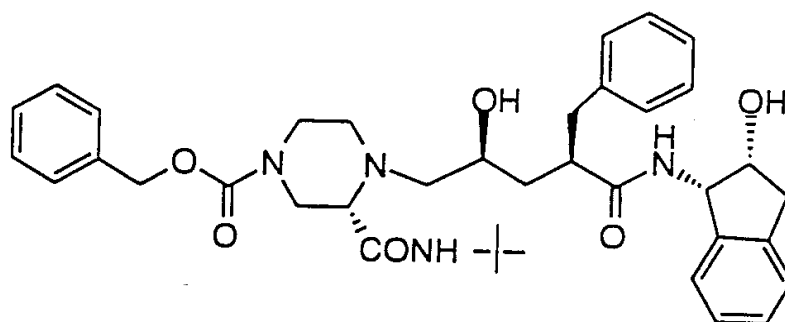
本发明最优选的化合物为下列化合物A至H及J.

化合物A:



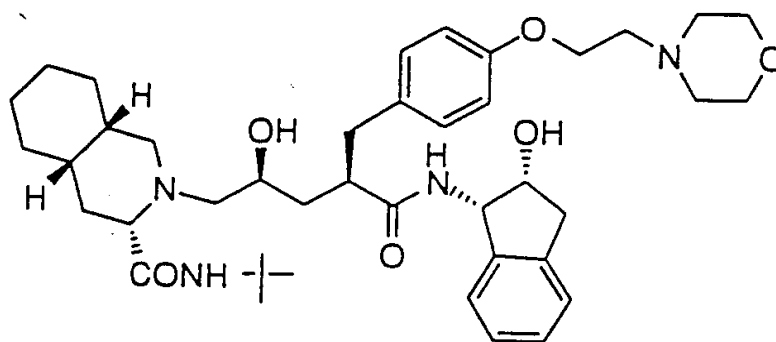
N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉基)-戊酰胺,

化合物B:



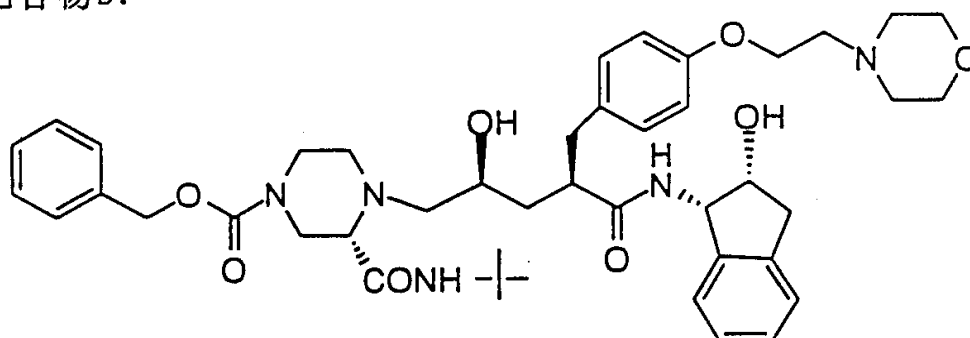
N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基))-戊酰胺,

化合物C:



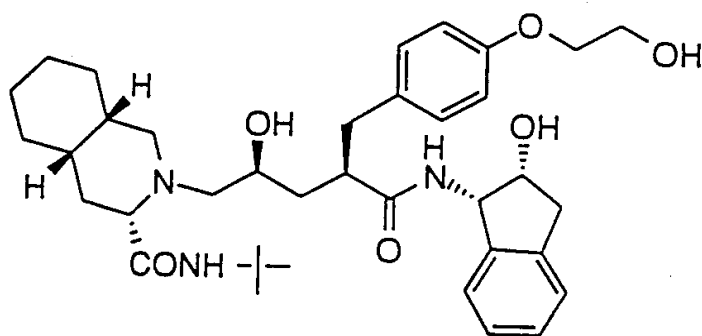
N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)-苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基))-戊酰胺,

化合物D:



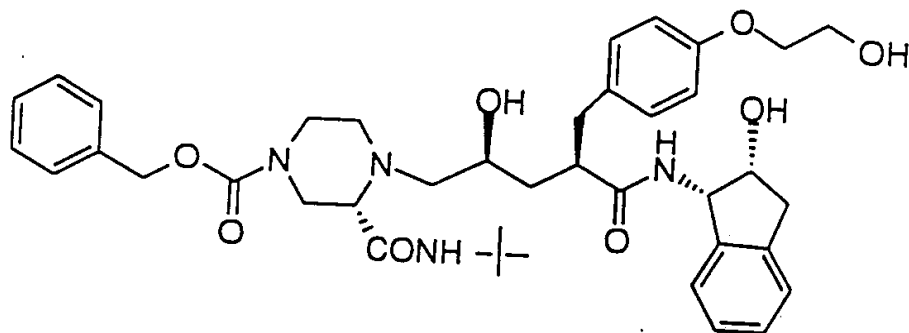
N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)-苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

化合物E:



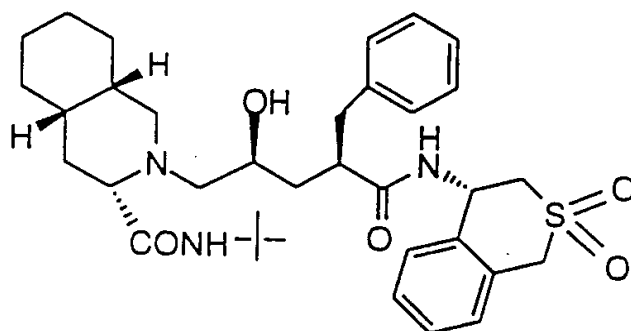
N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺,

化合物F:



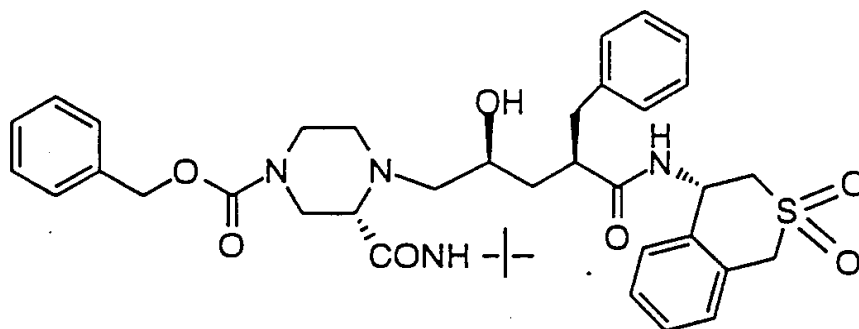
N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

化合物G:



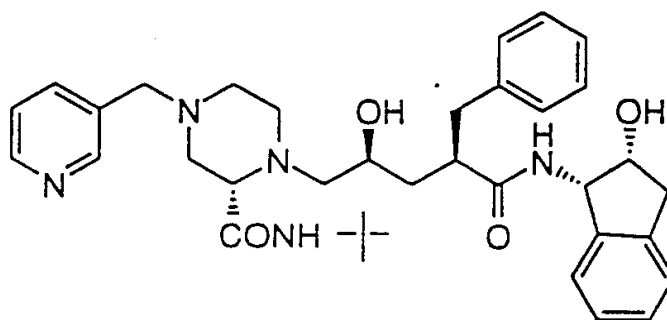
N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧化苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺,

化合物H:



N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧化代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

化合物J : (L-735,524)



N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-(3-吡啶基甲基)-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺。

本发明的新化合物也包括下列化合物，但不限于此：

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(N'-(叔丁基)-4(S)-苯氧基脯氨酸)基)-戊酰胺，

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(N'-(叔丁基)-4(S)-2-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺，

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(N'-(叔丁基)-4(S)-1-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺

胺，

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-氨基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺，

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-羟基-5-(1(4-(3-苯基丙酰基)-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺，

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(4-苯甲酰-2(S)-N'-(叔丁基甲酰氨基)-哌嗪基)-戊酰胺，

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-羟基-5-(1(4-(3-苯丙基)-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺，

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-氨基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺，

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(N'-(叔丁基)-4(S)-苯氧基脯氨酸)基)-戊酰胺，

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-2-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺，

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗

啉基)乙氧基)苯基)甲

基)-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-1-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)苯基)甲

基)-4(S)-氨基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-(4aS, 8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)苯基)甲

基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-(3-苯丙酰基)-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)苯基)甲

基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-苯甲酰基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基))-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)苯基)甲

基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-(3-苯丙基)-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)苯基)甲

基)-4(S)-氨基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟

基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-苯氧基脯氨酸)基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-2-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-(S)-1-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-氨基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-(3-苯基丙酰基)-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-苯甲酰基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-(3-苯丙基)-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-氨基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲

基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-苯氧基脯氨酸)基)-戊酰胺,

N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-2-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺,

N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-1-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺,

N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-氨基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺,

N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-(3-苯基丙酰基)-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-苯甲酰基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺,

N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-(3-苯丙基)-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基)-戊酰胺, 或

(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-氨基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基氨基甲酰基)-哌嗪基))-戊酰胺。

本发明的化合物可有不对称中心，从而产生外消旋物、外消旋混合物以及各个非对映体或对应体，本发明中包括了所有的异构体形式。

当任何成分中或式I中发生一次以上基团的变化（例如，芳基、杂环、R、R¹、R²、A-、n、Z等）时，每次发生变化的定义不依赖于其他任何一次变化时的定义。而且只有当各成分和/或可变基团的结合产生稳定的化合物时，这种结合才是允许的。

除非特别注明，本文所用术语“烷基”包括具有特定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基（Me是甲基，Et是乙基，Pr是丙基，Bu是丁基）；“烷氧基”代表通过氧桥连接的、具有指定碳原子数的烷基；“环烷基”包括饱和环基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基（Cyh）及环庚基。“链烯基”包括直链或支链结构的烃基，该烃基含有一个或多个碳碳双键，双键的位置可以在链上的任何稳定位置，例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基等。“炔基”包括直链或支链结构的烃基，该烃基含有一个或多个碳碳三键，三键的位置可在链上的任何稳定位置，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。

“卤素”在此处指氟、氯、溴及碘；“相反离子”用来表示小的单负电核离子，如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根、三氟乙酸根、高氯酸根、硝酸根、苯甲酸根、马来酸根、酒石酸根、半酒石酸根、苯磺酸根等。

除非特别指明，此处“芳基”指苯基（Ph）或萘基。“碳环”指稳定的5-7元碳环或7-10元双环碳环，这些环可以是饱

和的或不饱和的。

除非特别指明，此处的术语杂环或杂环的是指稳定的5-7元单环或双环或者稳定的7-10元双环杂环系，其中任何环可以是饱和的或不饱和的，且由碳原子和1-3个选自N、O和S的杂原子组成，其中氮和硫杂原子可以任意地被氧化或不氧化，氮杂原子任意地被季胺化或不季胺化，并且包括任何双环基团，其中任何上述定义的杂环与苯环稠合。杂环可以连接在可产生稳定的结构的任何杂原子和碳原子上。这种杂环的实例包括哌啶基、哌嗪基、2-氧哌嗪基、2-氧哌啶基、2-氧吡咯烷基、2-氧氮杂萘基、氮杂萘基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、恶唑基、恶唑烷基、异恶唑基、异恶唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷和噻二唑基。吗啉代与吗啉基相同。

通式I化合物的可药用盐（以水溶性或油溶性或可分散产品的形式）包括常用无毒盐或季胺盐，这些盐由例如有机或无机酸或碱形成。这种酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、枸橼酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸

盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟乙烷磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲基磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐 (pamoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱盐包括铵盐，碱金属盐如钠及钾盐，碱土金属盐如钙和镁盐，有机碱盐如二环己基胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺，氨基酸盐如精氨酸盐、赖氨酸盐等。含有碱性氮的基团可以被下列试剂季胺化，如低级烷基卤化物，如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸盐如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸盐；长链卤化物如癸基、月桂烷基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物及碘化物，芳烷基卤化物如苄基溴和苯乙基溴及其他。其他可药用的盐包括硫酸盐ethanulate及硫酸盐。

下面列举了本发明新化合物的制备方案I-III。制备方案下的表I及II说明了可通过方案I-III合成的化合物，但是方案I-III不仅仅限于用于说明本发明目的的表中化合物及在各方案中所使用的任何特定取代基。实施例特别说明了对具体化合物使用下列方案。

用以合成本发明化合物的酰胺偶合物一般通过碳二亚胺方法完成，所用试剂是例如二环己基碳二亚胺或1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺。形成酰胺或肽键的其他方法包括通过酰氯、叠氮化合物、混合酸酐或活化酯，但并不限于合成路线。通常进行液相酰胺偶联，但也可用经典的Merrifield技术

进行固相合成。一个或多个保护基团的加成或去除也是典型的方法。

其他有关合成背景的资料见EPO 0337714。

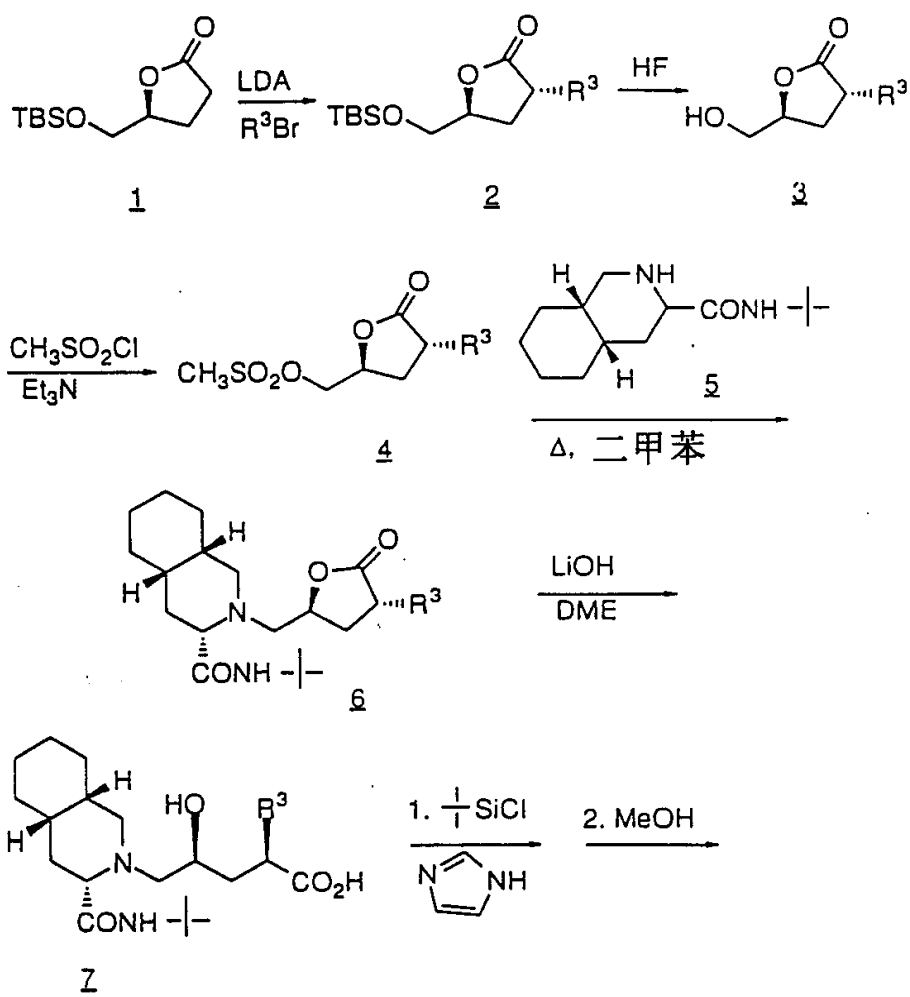
通式I化合物的一个制备方法由方案I给出。二氢-5(S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-3(2H)-咪喃酮(化合物1, 见下)通过可购得到的二氢-5(S)-(羟甲基)-3(2H)-咪喃酮以现有技术已知的标准方法制备。化合物1进行烷基化作用后形成化合物2, 内酯的保护基用HF水溶液脱去以形成化合物3。

化合物3的醇基在有位阻胺碱如三乙胺、二乙基异丙胺或2,6-二甲基吡啶存在下, 通过用磺酰氯或磺酸酐如三氟甲磺酸酐处理, 转化成离去基团如甲磺酸基、甲苯磺酸基或三氟甲磺酸基进行活化, 形成如化合物4的化合物。化合物4的离去基团在高沸点溶剂如DMF或二甲苯中, 被胺5如N'-叔丁基-(4aS, 8aS)-(十氢异喹啉)-(3S)-甲酰胺置换, 生成化合物如6。在室温、在溶剂如异丙醇中, 通过用N,N-二异丙基乙胺处理, 可以用胺置换三氟甲磺酰氧基。

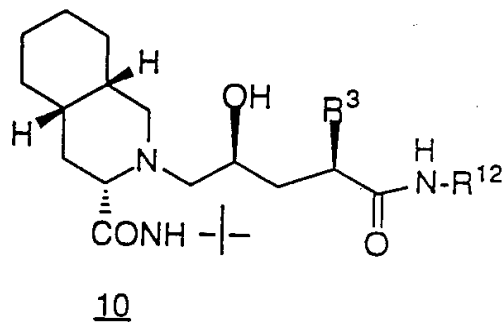
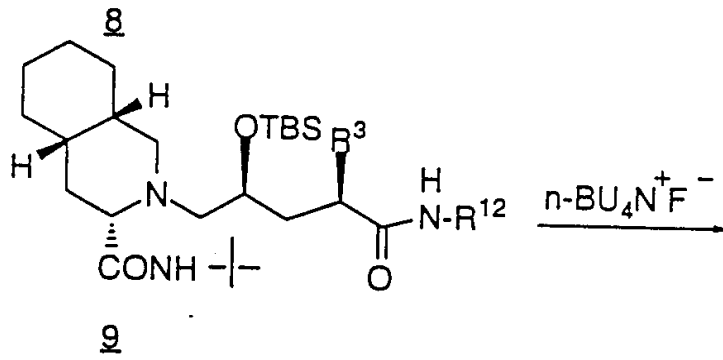
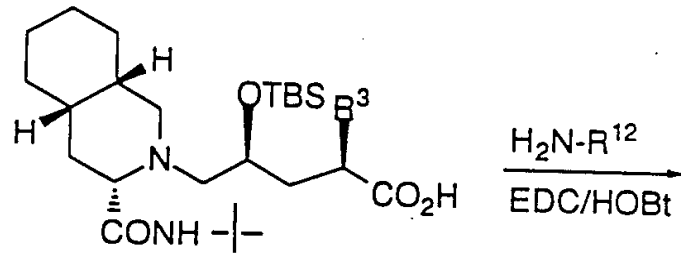
化合物6用氢氧化锂水溶液或氢氧化钠水溶液水解, 并将所得的羧酸7转化成保护的羧酸8。羟基可用标准甲硅烷基保护基如叔丁基二甲基甲硅烷基或叔丁基联苯基甲硅烷基方便地进行保护。

被保护的羧酸8再与所需的R₁₂胺偶联制成化合物9, 可以用氟离子除去甲硅烷基保护基以得到化合物10。

反应方案 I



反应方案 I (续)



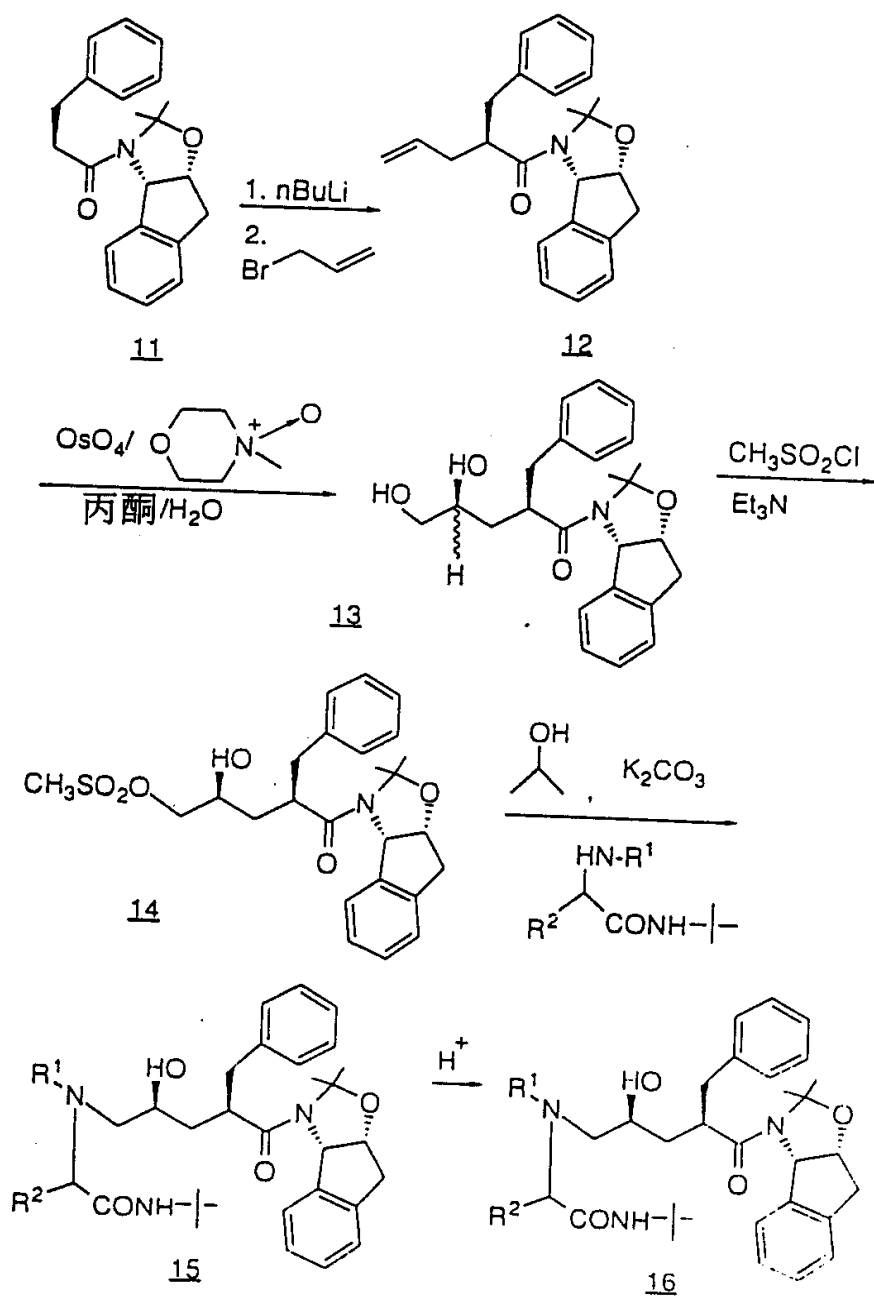
方案II给出了形成通式I产物的第二种方法。在方案II中，11的烷基化作用通过以下步骤完成，第一步，用正丁基锂或二异丙基氨基锂（LDA）使11脱质子化，第二步，加入链烯基卤（如烯丙基溴）形成12。

用四氧化锇和N-甲基吗啉-N-氧化物（NMO）使12的链烯进行二羟化，形成二醇的非对映异构体混合物13。用甲磺酰氯及三乙胺或吡啶对13的伯醇进行选择性的甲磺酰化，产生甲磺酸酯14。

甲磺酸酯14与胺在回流的醇溶剂如甲醇或异丙醇中加热（溶剂中含有过量的碳酸钾），产生胺醇如化合物15。用本领域众所周知的标准技术分离此步骤的非对映异构体。或者，此分离可在除去缩酮后进行。

通过在甲醇的存在下用酸、或者用酸的水溶液、或者在THF中用1N HCl进行处理，除去化合物15中的缩酮，形成化合物16。

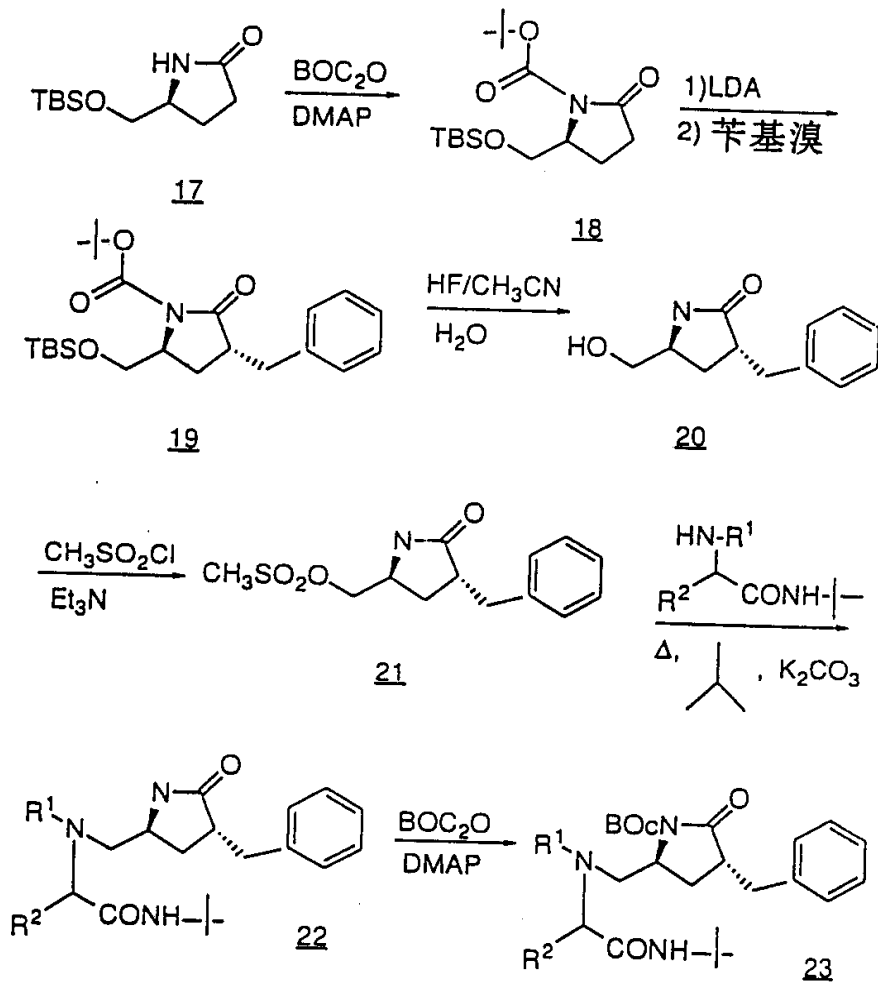
反应方案 II



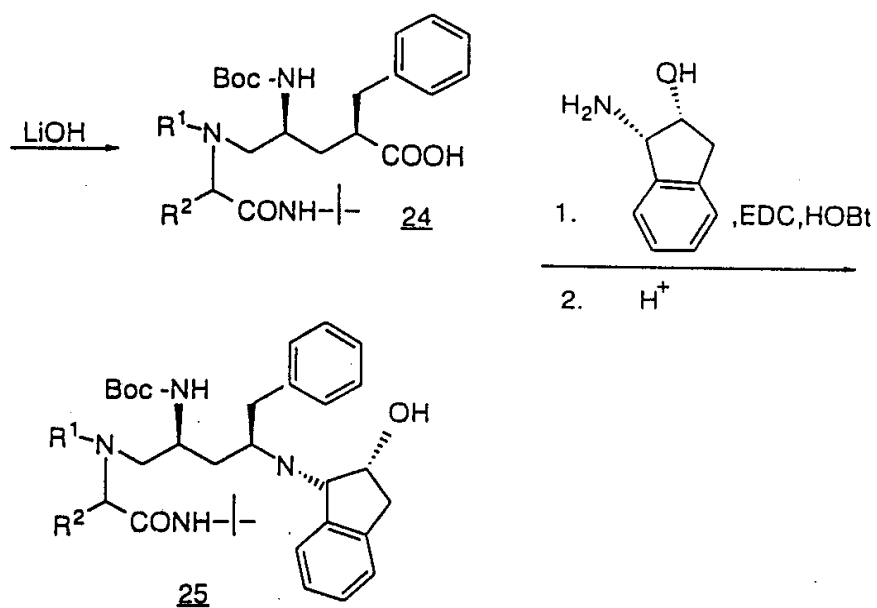
在方案III中给出了制备通式I化合物的第三种方法。用BOC-酸酐和二甲氨基吡啶保护化合物17的吡咯烷-NH-基团，形成保护的化合物18。通过第一步用强碱如六甲基乙硅烷胺锂(LHMDS)或二异丙基氨基锂(LDA)使18脱质子化，以及第二步加入烷基卤(如苄基溴)，完成18的烷基化作用，形成化合物19。

通过用在乙晴中的HF水溶液进行处理，脱去19的TBS和BOC保护基，生成醇20。用甲磺酰氯和三乙胺或吡啶完成伯醇20的甲磺酰化，生成甲磺酸酯21。甲磺酸酯21与胺在含有过量碳酸钾的回流醇溶剂如甲醇或异丙醇中加热，生成氨基吡咯烷酮如化合物22。与上述相同，22的吡咯烷酮的-NH-基团用BOC基团再保护，所得化合物23用碱如氢氧化锂或氢氧化钠水解，产生酸24。化合物24再用标准方法偶联到胺 NH_2R^{12} 上，并用气体HCl或三氟乙酸脱去BOC，生成所需产品，例如化合物25。

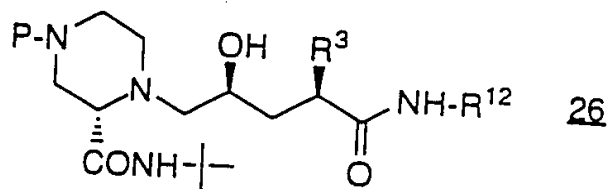
反应方案 III



反应方案 III (续)

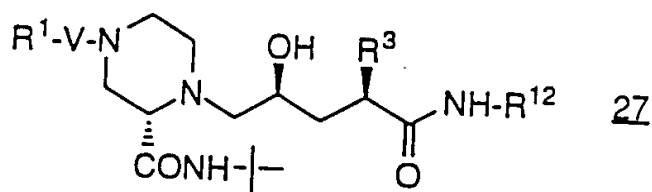


式26的化合物优选按方案I中所述方法制备，优选使用与其中的内酯4类似的5-三氟甲磺酰氧基甲基（见实施例15，步骤1），

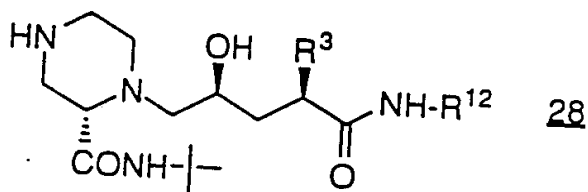


其中P是氮保护基如-BOC或-CBZ。

式27的化合物



可从化合物28通过不同的合成路线制备，



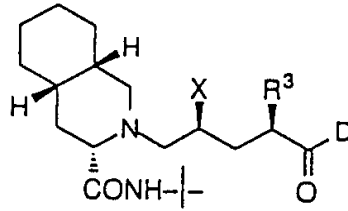
化合物27是用本领域熟知的方法（例如催化氢化脱去CBZ基团）、通过脱去26的氮保护基，或在约0℃、在溶剂例如CH₂Cl₂中，用三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯和2,6-二甲基吡啶进行处理以脱去BOC基团。

例如，在室温，在Et₃N存在下、于溶剂例如DMF中，可以用通式R¹-X化合物使化合物28的4-位哌嗪基氮烷基化，其中X

为-Cl、Br或-I，或者可以在相似的条件用通式为 R^1SO_2Cl 磺酰氯化合物处理²⁸生成磺酰胺基团。也可以使用标准的酰胺偶联技术在哌嗪基的4位形成酰胺基团。这些方法所采用的技术是本领域的技术人员公知的。除了 R^1 不能为氢或者是带有游离羟基取代基的基团，如被羟基取代的-C₁₋₄烷基，又除了 R^1 可以是带有羟基的芳基外， R^1-X 或 R^1SO_2Cl 中的 R^1 基团的定义与上述通式I的化合物中的定义相同，其中 R^1 是独立的且不与 R^2 相连接。

本发明的化合物也可以用下面表I-IV说明。

表 I



R ³	X	D
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	

表 I (续)

R ³	X	D
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	

表 I (续)

R ³	X	D
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	

表 I (续)

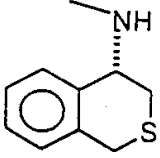
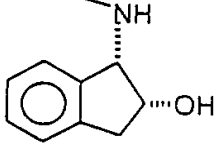
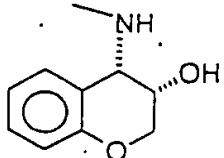
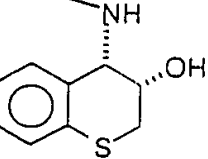
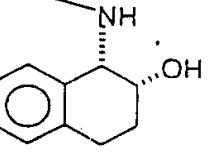
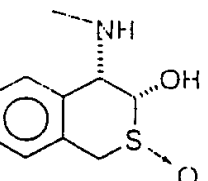
R ³	X	D
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-NH ₂	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	NH ₂	
-CH ₂ -Ph	-OH	

表 I (续)

R ³	X	D
-CH ₂ -Ph	-OH	
-CH ₂ -Ph	-NH ₂	
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-NH ₂	
	-NH ₂	

表 I (续)

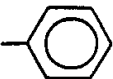
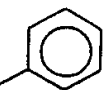
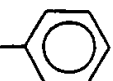
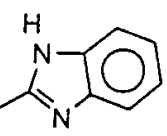
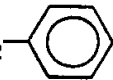
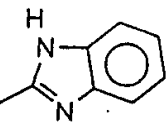
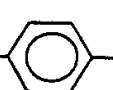
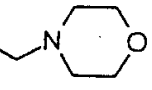
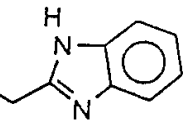
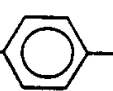
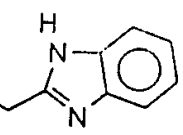
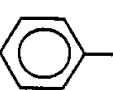
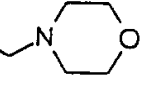
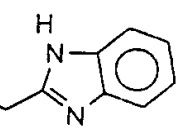
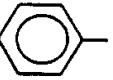

R^3	X	D
-CH ₂ - 	-OH	-IleN ^H - 
-CH ₂ - 	-OH	-IleN- 
-CH ₂ - 	-NH ₂	-IleN- 
-CH ₂ -  -O-CH ₂ -CH ₂ -N 	-OH	-IleN- 
-CH ₂ -  -O-CH ₂ -CH ₂ -OH	-OH	-IleN- 
-CH ₂ -  -O-CH ₂ -CH ₂ -N 	-NH ₂	-IleN- 
-CH ₂ -  -OH	-OH	-ValN ^H -CH ₂ -CH ₂ -OH
-CH ₂ - 	-OH	-ValN ^H -CH ₂ -CH ₂ -OH

表 I (续)

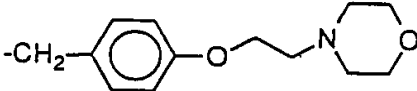
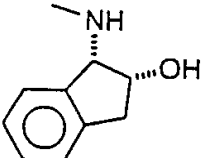
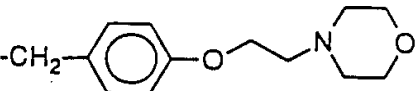
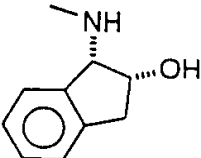
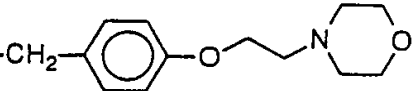
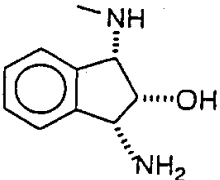
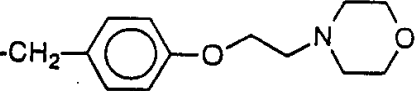
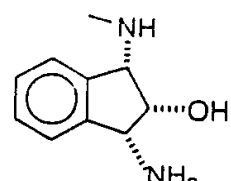
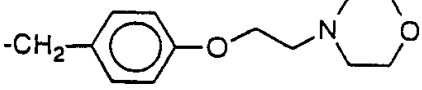
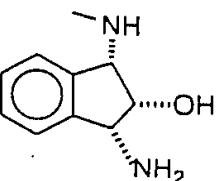
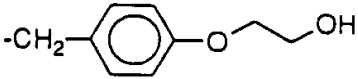
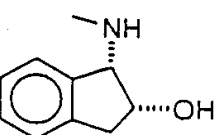
R ³	X	D
	-OH	
	-NH ₂	
	-OH	
	-OH	
	-NH ₂	
	-OH	

表 I (续)

R ³	X	D
<chem>-CH2-c1ccc(OCCO)cc1</chem>	-OH	
<chem>-CH2-c1ccc(OCCO)cc1</chem>	-NH ₂	
<chem>-CH2-c1ccc(OCCO)cc1</chem>	-NH ₂	
<chem>-CH2-c1ccc(OCCO)cc1</chem>	-OH	
<chem>-CH2CH=CH-Ph</chem>	-OH	
<chem>-CH2CH=CH-Ph</chem>	-OH	

表 I (续)

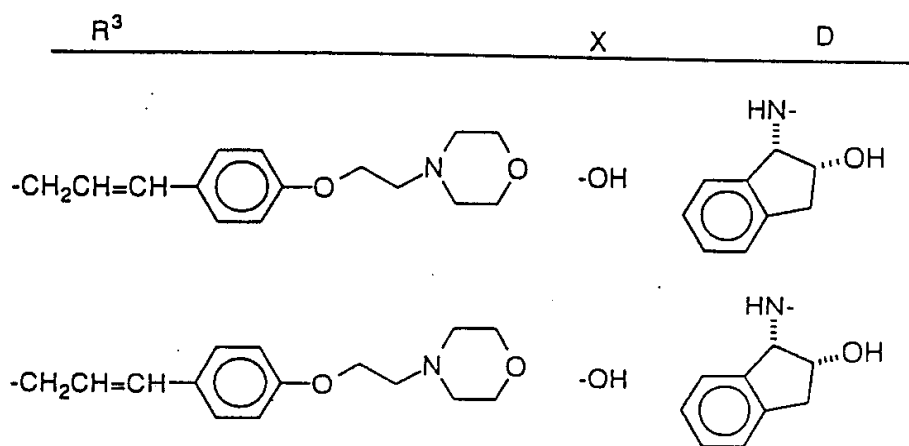
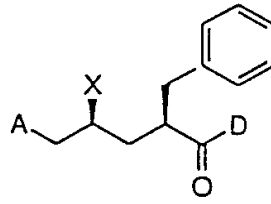


表 II



A	X	D
	-OH	
	-OH	
	-NH ₂	
	-NH ₂	
	-OH	

表 II (续)

A	X	D
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-NH ₂	
	-OH	
	-OH	

表 II (续)

A	X	D
	-OH	
	-OH	
	-OH	

表 II (续)

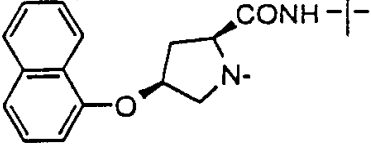
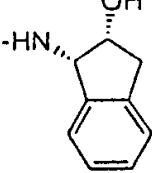
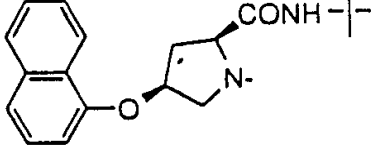
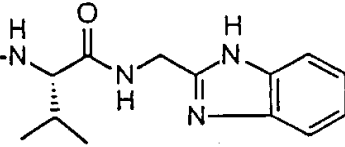
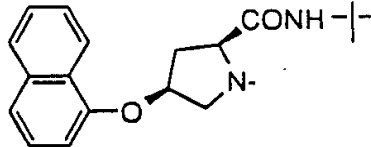
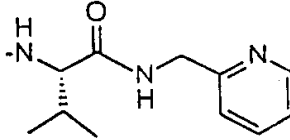
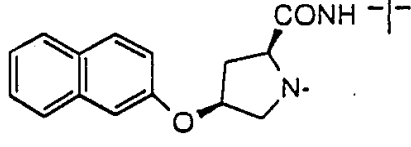
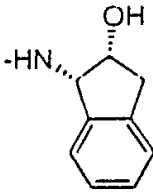
A	X	D
	-OH	
	-OH	
	-OH	
	-OH	

表 II (续)

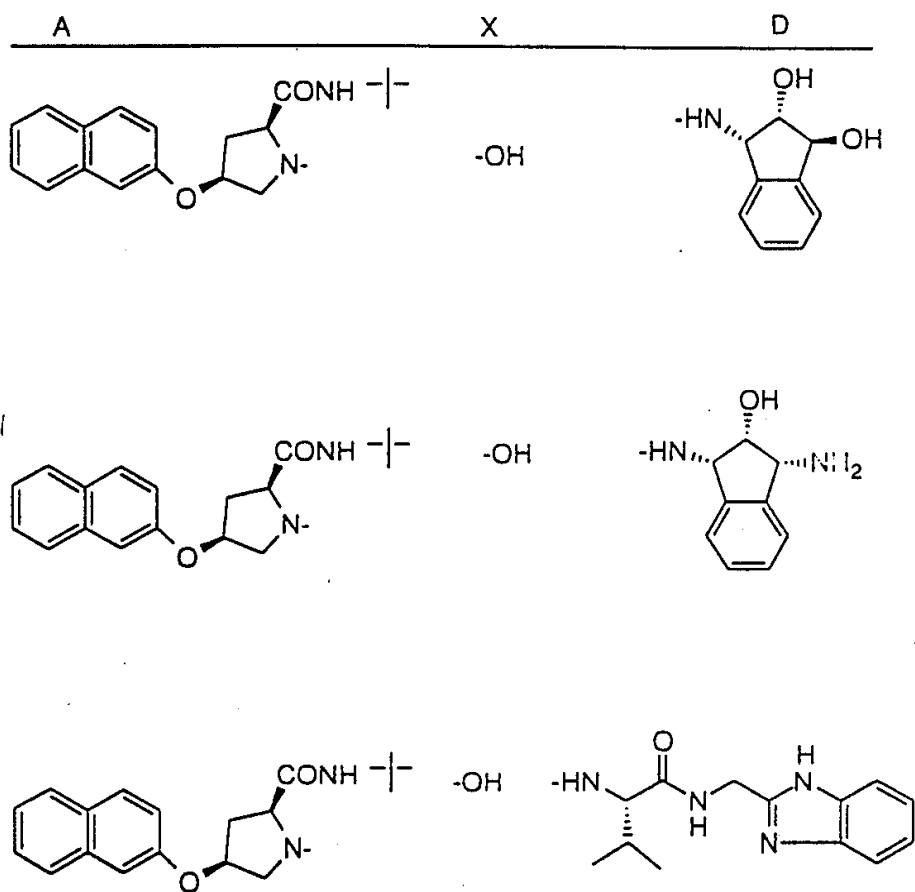


表 II (续)

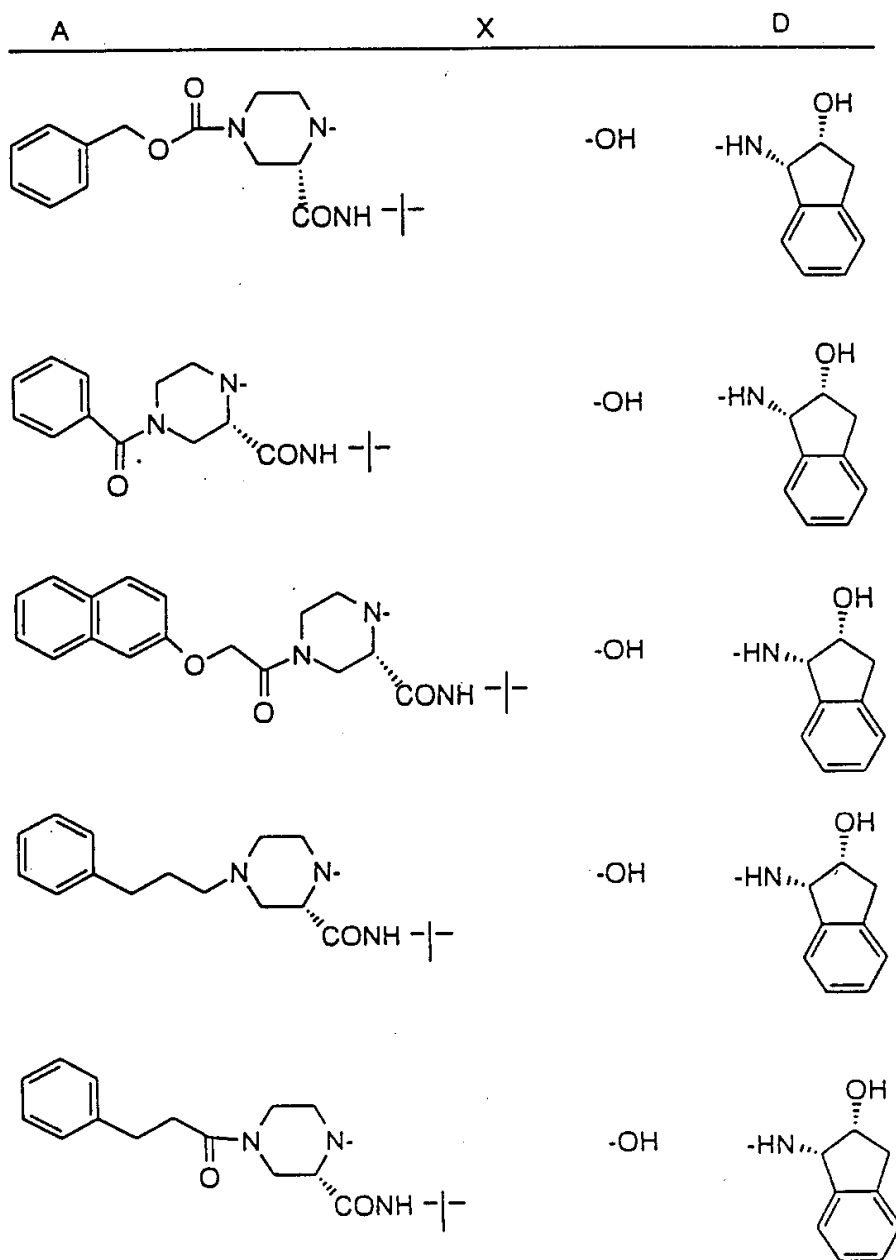


表 II (续)

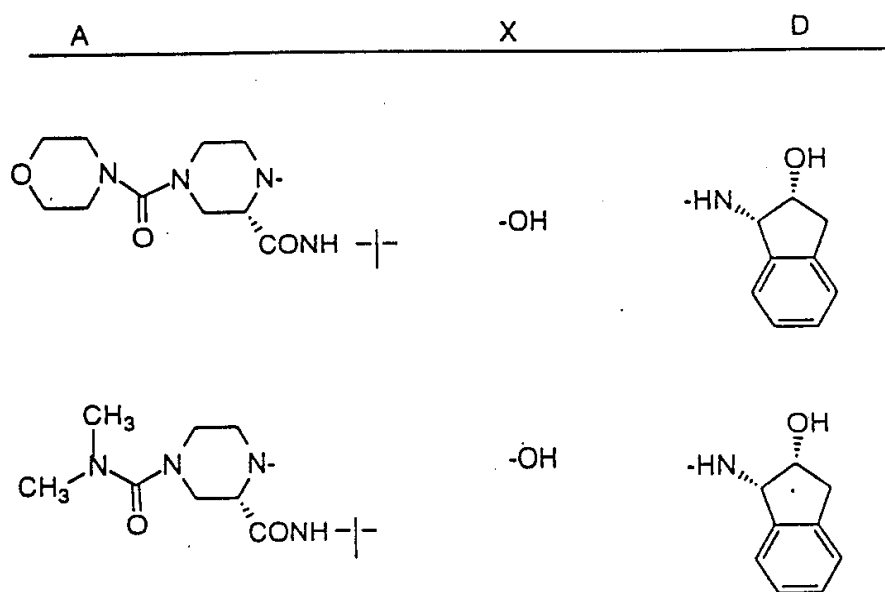
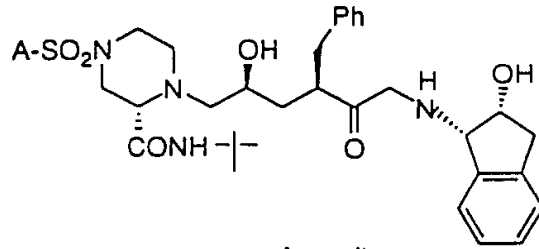
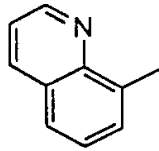


表 III



A

A, con't



CH₃-

CH₃CH₂CH₂CH₂-

(CH₃)₂CH-

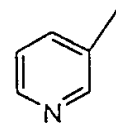
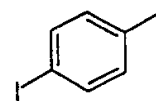
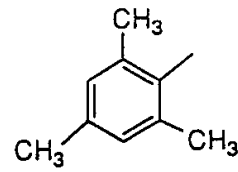
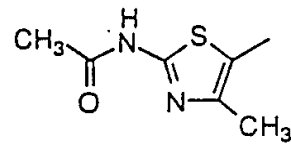
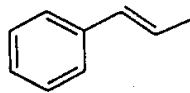
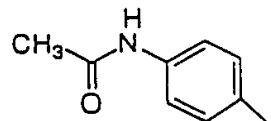
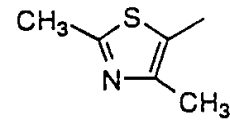
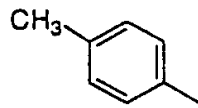
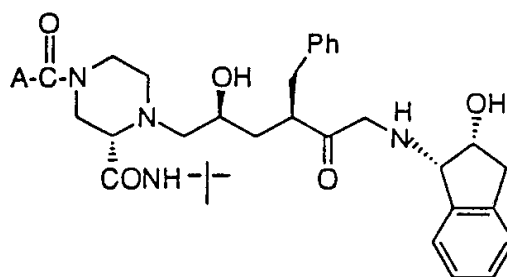
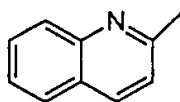
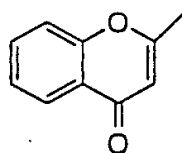


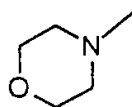
表 IV



A



(CH₃)₃C-O-



Ph-CH₂CH₂-

本发明化合物可用于制备和筛选抗病毒化合物。例如，本发明化合物可用于分离酶的突变体，其为强力抗病毒化合物的极好的筛选工具。进而，本发明化合物可用于建立或确定其他对HIV蛋白酶的抗病毒的结合位点，例如，通过竞争性抑制作用。于是本发明的化合物可以以市售商品出售，用于这些目的。

本发明化合物可用于抑制HIV蛋白酶、预防或治疗人免疫缺陷病毒(HIV)以及治疗继发性病理症状如AIDS。治疗AIDS或治疗、预防HIV引起的感染包括、但不限于，治疗多种HIV感染的状态：AIDS、ARC(AIDS相关综合征)，包括接触HIV后有症状的及无症状的以及急性的或潜伏的。例如，本发明的化合物可用于治疗HIV引起的感染，所述感染被怀疑是过去接触过HIV，例如通过输血、器官移植、体液置换、叮咬、偶然的针头穿刺、或手术期间接触过病人的血液造成的。

为此目的本发明化合物的用药方式可以是口服、非肠道给药（包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射、或输液技术）、呼吸喷雾、或直肠给药，其剂量单位制剂含有常规无毒的可药用载体、辅剂和赋形剂。

因此本发明进一步提供了治疗方法及治疗HIV感染和AIDS的药物组合物。此治疗包括给需此治疗的病人施用药物组合物，该药物组合物包含药物载体和治疗有效量的本发明化合物或其可药用的盐。

这些药物组合物可以是口服给药的混悬剂或片剂；鼻腔喷雾剂；灭菌注射制剂，例如，灭菌注射水溶液或油脂性混悬剂

或栓剂。

当混悬剂口服给药时，这些组合物可按照药物制剂领域众所周知的技术制备，这些组合物可以含有微晶纤维素作为增量剂、藻酸或藻酸钠作为悬浮剂、甲基纤维素作为增粘剂，以及本领域已知的甜味剂/调味剂。作为立即释放片剂，这些组合物可包含微晶纤维素、磷酸氢二钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖和/或其他本领域已知的赋形剂、粘结剂、增容剂、崩解剂、稀释剂及润滑剂。

当通过鼻腔气雾剂或吸入剂给药时，这些组合物可按照药物制剂领域公知的技术进行制备，可以使用苜醇或其他适合的防腐剂、提高生物利用度的吸收增强剂、碳氟化合物、和/或本领域已知的其他加溶剂或分散剂，制成盐水溶液剂。

注射溶液剂或混悬剂可按照已知技术，使用适当的无毒、非肠道给药可接受的稀释剂或溶剂（例如，甘露醇、1,3丁二醇、水、Ringer's溶液或等渗氯化钠溶液）或适当的分散剂或湿润剂和悬浮剂，例如灭菌的、无刺激性固定油类，包括合成的单甘油酯或二甘油酯，及脂肪酸包括油酸。

当以栓剂形式直肠给药时，这些组合物可通过将药物与适当的无刺激性赋形剂混合进行制备，所述赋形剂是例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇，它们在常温下为固体，但在直肠内液化和/或溶解以释放出药物。

适用于治疗或预防上述病症的剂量水平为每天0.02-5.0或10.0克，但口服剂量要高出2-5倍。例如，HIV感染可通过每公斤体重每天1-4次施用1.0-50毫克的化合物有效地进行治疗。

在优选的治疗方案中，给每个病人每隔6小时口服100-400毫克。然而，应该理解，对特殊病人的特殊剂量水平及用药频率可以根据不同的因素发生变化，这些因素包括所用具体化合物的活性、此化合物的代谢稳定性及作用时间、年龄、体重、健康状况、性别、饮食、用药的方式和时间、排泄速度、药物结合、特定病症的严重程度以及接受治疗的对象。

本发明也可直接将HIV蛋白酶抑制化合物与一种或多种适用于治疗AIDS的药物结合。例如，在感染前和/或感染后，本发明化合物都可以与本领域普通技术人员已知的有效量的AIDS抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或疫苗有效地结合施用。本发明也涉及包含以上混合物及可药用载体的药物组合物。

本发明的混合物用于制备治疗获得性免疫缺损综合症、预防和治疗免疫缺损病毒感染或抑制人免疫缺损病毒蛋白酶。

表 C

<u>药名</u>	<u>制造商</u>	<u>适应征</u>
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL HIV阳性, AIDS
重组人 β 干扰素	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, Kaposi's 肉瘤, ARC
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC (也见 免疫调节剂)
Cytovene	Syntex	轻度CMV

更昔洛韦	(Palo Alto, CA)	外围CMV视网膜炎
d4T	Bristol-Myers	AIDS, ARC
胸腺嘧啶 脱氧核苷	(New York, NY)	
ddI	Bristol-Myers	AIDS, ARC
2', 3'-双脱氧肌苷	(New York, NY)	
EL10	Elan Corp, PLC	HIV感染 (也见 免疫调节剂)
	(Gainesville, GA)	
磷酰基	Astra Pharm.	CMV视网膜炎,
甲酸三钠	Products, Inc	其它CMV感染
	(Westborough, MA)	
二脱氧胞嘧啶 核苷; ddC	Hoffman-La Roche	AIDS, ARC
	(Nutley, NJ)	
Novapren	Novaferon Labs, Inc.	HIV抑制剂
	(Akron, OH)	
	Diapren, Inc.	
	(Roseville, MN, marketer)	

肽T 八肽序列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
齐多夫定; AZT AIDS, adv, ARC	Burroughs Wellcome (Rsch. Triangle Park, NC)	AIDS, adv, ARC 儿科AIDS, Kaposi's肉瘤, 无症状HIV感染, 轻度HIV疾病, 涉及神经学的 疾病, 结合其它治疗。
安莎霉素 LM-427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
硫酸葡聚糖	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV HIV阳性无症状
病毒唑 三唑核苷	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	无症状HIV阳性, LAS, ARC

α 干扰素	Burroughs Wellcome (Rsch. Triangle Park, NC)	Kaposi's肉瘤, HIV与逆转录 病毒结合
无环鸟苷	Burroughs Wellcome	AIDS, ARC, 无症状HIV阳性, 与AZT结合。
免疫吸附柱中 中和不稳定 α 异常干扰素 的抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
L-697,661	Merck (Rahway, NJ)	AIDS, ARC, 无症状HIV阳性, 也与AZT结合。
L-696,229	Merck (Rahway, NJ)	AIDS, ARC, 无症状HIV阳性, 也与AZT结合。

免疫调节剂

<u>药名</u>	<u>制造商</u>	<u>适应征</u>
AS-101	Wyeth-Ayerst Labs. (Philadelphia, PA)	AIDS (Kalamazoo, MI)
溴匹立明	Upjohn (Kalamazoo, MI)	晚期AIDS
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC (也见抗病毒剂)
CL246,738	American Cyanamid (Pearl River, NY) Laderle Labs (Wayne, NJ)	AIDS, Kaposi's 肉瘤
EL10	Elan Corp, PLC (Gaineville, GA)	HIV感染 (也见抗病毒剂)
γ干扰素	Genentech (S. San Francisco CA)	ARC, 与TNF (肿瘤坏死因子) 结合
粒细胞 巨噬细胞 集落刺激因子	Genetic Institute (Cambridge, MA) Sandoz	AIDS

	(East Hanver, NJ)	
粒细胞	Hoeschst-Roussel	AIDS
巨噬细胞	(Sommerville, NJ)	
集落刺激因子	Immunex	
	(Seattle, WA)	
粒细胞	Schering-Plough	AIDS
巨噬细胞	(Madison, NJ)	
集落刺激因子		
		AIDS, 结合有
		AZT
HIV核心颗粒	Rorer	血清HIV阳性
免疫激活剂	(Ft. Washington, PA)	
IL-2	Cetus	AIDS, 结合有
白细胞介素-2	(Emeryville, CA)	AZT
IL-2	Hoffman-La Roche	AIDS, ARC, HIV,
白细胞介素-2	(Nutley, NJ)	结合有AZT
静脉免疫球蛋白	Cutter Biological	儿科AIDS, 结合有
(人)	(Berkeley, CA)	AZT

IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi's 肉瘤, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi's 肉瘤, ARC, PGL
Imuthiol Diethyl 二硫代氨基甲酸酯	Merieux Institute (Miami, FL)	AIDS, ARC
α -2干扰素	Schering-Plough (Madison, NJ)	Kaposi's肉瘤, 与AZT:AIDS结合
蛋氨酸- Enkephalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP-PE 胞壁酰三肽	Ciba-Geigy Corp. (Summit, NJ)	Kaposi's肉瘤
粒细胞 集落刺激因子	Amgen (Thousand Oaks, CA)	AIDS, 结合有 AZT
rCD4 重组可溶性人rCD4	Genentech (S. San Fransisco, CA)	AIDS, ARC

rCD4-IgG杂交瘤		AIDS, ARC
重组可溶性人rCD4	Biogen (Cambridge, MA)	AIDS, ARC
干扰素 α 2a	Hoffman-La Roche (Nutley, NJ)	Kaposi's肉瘤 AIDS, ARC, 结合有AZT
SK&F106528 可溶性T4	Smith, Kline & French Laboratories (Philadelphia, PA)	HIV感染
胸腺喷丁	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV感染
肿瘤坏死因子; TNF	Genentech (S. San Fransisco, CA)	ARC, 结合有 γ 干扰素

抗感染药

<u>药名</u>	<u>制造商</u>	<u>适应征</u>
氯林可霉素 与伯氨喹	Upjohn (Kalamazoo, MI)	PCP

氟康唑	Pfizer (New York, NY)	隐球菌 脑膜炎, 念珠菌病
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp. (Princeton, NJ)	预防口腔 念珠菌病
鸟氨酰 依氟鸟氨酸	Merrell Dow (Cincinnati, OH)	PCP
羟乙磺酸五肽 (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP治疗
甲氧苄氨嘧啶		抗菌
甲氧苄氨嘧啶/磺胺		抗菌
吡曲克辛	Burroughs Wellcome (Rsch. Triangle Park, NC)	PCT治疗

吸入剂用 羟乙磺酸五肽	Fisons Corporation (Bedford, MA)	PCP预防
螺旋霉素	Rhone-Poulenc Pharmaceuticals (Princeton, NJ)	隐孢子虫腹泻
Intraconazole- R51211	Janssen Pharm. (Piscataway, NJ)	组细胞浆菌病; 隐孢子虫脑膜炎
三甲曲沙	Warner-Lambert	PCP

其他

<u>药名</u>	<u>制造商</u>	<u>适应征</u>
重组人血红蛋白	Ortho Pharm. Corp. (Raritan, NJ)	严重贫血, 结合AZT治疗
甲地孕酮	Bristol-Myers (New York, NY)	治疗与AIDS有关的 厌食症
全肠道营养素	Norwish Eaton Pharmaceuticals (Norwish, NY)	与AIDS有关的腹 泻及吸收障碍

应该理解，本发明化合物与AIDS抗病毒剂、免疫调节剂抗感染剂或疫苗组合的范围不仅仅限于上表中，原则上包括与任何用于治疗AIDS的药物组合物的任何组合。

表C的某些化合物如下：L-697661或‘661’为3-([4,7-二氯-1,3-苯并恶唑-2-基)甲基]-氨基)-5-乙基-6-甲基-吡啶-2(1H)-酮；L-696229为3-[2-(1,3-苯并恶唑-2-基)乙基]-5-乙基-6-甲基-吡啶-2(1H)-酮。L-697661及L-696229合成见EPO 484071及EPO 462800，这两篇文献在此引为参考。ddC、ddI及AZT的合成也见EPO 484071。

优选的组合为HIV蛋白酶抑制剂及HIV逆转录酶非核苷抑制剂的同时或交替治疗。此组合中任选的第三种组分为HIV逆转录酶核苷抑制剂，如AZT、ddC或ddI。优选的HIV蛋白酶抑制剂为L-735,524（化合物J）。优选的HIV逆转录酶非核苷抑制剂包括L-697661。这些组合对限制HIV传播具有协同作用。优选的组合包括（1）L-735,524与L-697661，以及任意地与AZT、ddI或ddC组合；（2）L-735,524与AZT或ddC或ddI中的任何一种组合。

表达HIV蛋白酶的微生物的抑制实验

在30℃、于50mM乙酸钠（pH 5.5）中，对在大肠杆菌中表达的蛋白酶与多肽底物[Val-Ser-Gln-Asn-(β萘基)Ala-Pro-Ile-Val, 0.5mg/mL, 此时开始反应]进行的反应进行1小时的抑制研究。将在1.0ul DMSO中的不同浓度的抑制剂加入到25ul

C. 病毒传播的测定

使用多孔加样器，将稳定的细胞再悬浮，并将125 μ l收集到另一个微滴板中。测定上清液中的HIV p24抗原。

用下述的酶联免疫试验测定HIV p24抗原的浓度。该方法为：将待测定的各等份p24抗原加到包被有对HIV核心抗原具有特异性的单克隆抗体的微孔中。洗涤微孔，接着进行其他适当的步骤。加入生物素化的HIV特异性抗体，之后用链球菌抗生物素蛋白辣根过氧化物酶偶联。加入过氧化氢及四甲基联苯胺底物产生颜色反应。颜色的深度与HIV p24抗原的浓度成正比。

协同作用程度的计算

配对的抑制剂的组合（见表S）与单个抑制剂相比或与每个抑制剂抑制作用的简单加和相比，其对病毒传播的抑制作用有显著的提高。例如，524及AZT的配对组合比524或AZT单独使用、或与524抑制作用或AZT抑制作用的总和相比，其对病毒传播的抑制作用有显著的提高。

数据做如下处理：部分(fractional)抑制浓度比率(FIC)按照Elion等的J. Biol. Chem., 208, 477 (1954)计算。测定不同配对组合的FICs的最小总和，也就是最大的协同作用。见表S。这些结果表明了对病毒传播抑制作用的实质协同作用。数值越小，协同作用越大。

C. 病毒传播的测定

使用多孔加样器，将稳定的细胞再悬浮，并将125ul收集到另一个微滴板中。测定上清液中的HIV p24抗原。

用下述的酶联免疫试验测定HIV p24抗原的浓度。该方法为：将待测定的各等份p24抗原加到包被有对HIV核心抗原具有特异性的单克隆抗体的微孔中。洗涤微孔，接着进行其他适当的步骤。加入生物素化的HIV特异性抗体，之后用链球菌抗生物素蛋白辣根过氧化物酶偶联。加入过氧化氢及四甲基联苯胺底物产生颜色反应。颜色的深度与HIV p24抗原的浓度成正比。

协同作用程度的计算

配对的抑制剂的组合（见表5）与单个抑制剂相比或与每个抑制剂抑制作用的简单加和相比，其对病毒传播的抑制作用有显著的提高。例如，524及AZT的配对组合比524或AZT单独使用、或与524抑制作用或AZT抑制作用的总和相比，其对病毒传播的抑制作用有显著的提高。

数据做如下处理：部分(fractional)抑制浓度比率(FIC)按照Elion等的J. Biol. Chem., 208, 477 (1954)计算。测定不同配对组合的FICs的最小总和，也就是最大的协同作用。见表S。这些结果表明了对病毒传播抑制作用的实质协同作用。数值越小，协同作用越大。

表S

配对组合	最大协同作用
524 + ddI	0.7
524 + AZT	0.7
524 + 661	

524是L-735,524 (化合物J)。其它化合物如上述表C所定义。

实施例1

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-(叔丁基)-4(S)-苯氧基脯氨酸)基)-戊酰胺

步骤1: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-3-苯丙酰胺

向含有2(R)-羟基-1(S)-氨基-2,3-二氢化茛 (750mg, 5.0 mmol) 和三乙胺 (606mg, 6.0mmol) 的二氯甲烷的冷溶液 (0 °C, 30ml) 中加入氯化肉桂酰氯 (843mg, 5.0mmol) 在5ml二氯甲烷中的溶液。2小时后将反应物倒入装有50ml二氯甲烷的分液漏斗中, 用10% 枸橼酸溶液 (2 × 30ml) 洗涤。将有机层干燥、过滤并浓缩, 得到白色固体。

步骤2: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛-N,O-异亚丙基-基)-3-苯基丙酰胺

将上述步骤1的白色粗品固体溶于50ml二氯甲烷中, 加入5ml二甲氧基丙烷, 然后加入100mg对甲苯磺酸。反应物在室温

搅拌18小时，然后加到分液漏斗中并用饱和NaHCO₃溶液（2 × 30ml）洗涤。将有机层干燥、过滤并浓缩得到油状物，经色谱法（SiO₂，40%乙酸乙酯/己烷）得到油状物，最后使其结晶。

步骤3： 制备N-（2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛-N,O-异亚丙基-基）-2(S)-苯甲基戊-4-烯酰胺

向冷却至-78℃的N-（2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛-N,O-异亚丙基-基）-3-苯基丙酰胺（1.03克，2.9 mmol）在20ml THF中的溶液中加入正丁基锂（2.5M，1.40 ml，3.5 mmol）。20分钟后，加入烯丙基溴（0.48克，3.9 mmol），在-78℃搅拌反应物1小时，然后加入10 ml饱和氯化铵溶液终止反应。反应物用50 ml水稀释，用乙酸乙酯（2 × 50 ml）萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（50 ml）洗涤，干燥、过滤并浓缩，得到粗产物。在硅胶上纯化粗产物，得到标题化合物。

步骤4： 制备N-（2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛-N,O-异亚丙基-基）-2(S)-苯甲基-(4(RS),5-二羟基)-戊酰胺

将800 mg（2.2 mmol）N-（2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛-N,O-异亚丙基-基）-2(S)-苯甲基戊-4-烯酰胺溶于40 ml丙酮/水的9:1混合物中，向其中加入0.8 ml N-甲基吗啉-N-氧化物的60%水溶液，然后加入4 ml四氧化锇的2.5%叔丁醇溶液。18小时后，加入过量的固体硫酸氢钠，搅拌反应物2小时，然后用硅藻土垫过滤，浓缩滤液，用50 ml水稀释，用二氯甲烷（2 × 50 ml）萃取，将有机相干燥、过滤并浓缩，得到泡沫状产

物。

步骤5: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛-N,O-异亚丙基-基)-2(S)-苯甲基-4(RS)-羟基-5-甲磺酰氧基-戊酰胺

在0℃, 将200 mg (0.527 mmol) N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛-N,O-异亚丙基-基)-2(S)-苯甲基-(4(RS),5-二羟基)-戊酰胺溶于7 ml二氯甲烷中, 向其中加入三乙胺(59 mg, 0.58 mmol), 然后加入甲磺酰氯(66 mg, 0.579 mmol)。4小时后, 用10%柠檬酸溶液(2×50 ml)洗涤反应物, 将有机相干燥、过滤并浓缩, 得到单甲磺酸酯与醇的混合物。

步骤6: 制备N'-叔丁基-N-Boc-4(R)-羟基-L-脯氨酰胺

向冷却至0℃的N-Boc-4(R)-羟基脯氨酸(2.00 g)的DMF(20 ml)溶液中加入EDC(1.987 g)、HOBt(1.401 g)、叔丁胺(1.09 ml)和三乙胺(2.41 ml)。18小时后, 反应混合物用乙酸乙酯(150 ml)稀释, 并用10% HCl、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。该溶液用硫酸镁干燥并浓缩, 得到白色固体。

步骤7: 制备N'-叔丁基-N-Boc-4(S)-苯氧基-L-脯氨酰胺

向N'-叔丁基-N-Boc-4(R)-羟基-L-脯氨酰胺(0.6 g)的THF(5 ml)溶液中加入苯酚(0.295 g)、三苯基膦(0.824 g)、然后滴加二以及偶氮二羧酸酯(0.495 ml)。在室温搅拌反应混合物24小时, 用乙酸乙酯(200 ml)稀释, 并用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。真空浓缩, 得到黄色油状物, 将其

用闪式色谱纯化（洗脱液为己烷:乙酸乙酯 1:1, 30 mm柱）。

步骤8: 制备N-叔丁基-4(S)-苯氧基-L-脯氨酸三氟乙酸盐

在0℃, 向N'-叔丁基-N-Boc-4(S)-苯氧基-L-脯氨酸(0.596 g)的二氯甲烷(4 ml)溶液中加入三氟乙酸(2 ml)。30分钟后, 将反应物温热至室温并搅拌2小时。真空除去溶剂, 得到淡黄色的油。

步骤9: 制备N-2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛-N,O-异亚丙基-基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-苯氧基-脯氨酸)基)-戊酰胺

向N-叔丁基-4(S)-苯氧基-L-脯氨酸三氟乙酸盐(0.36 g)和N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛-N,O-异亚丙基-基)-2(S)-苯甲基-4(RS)-羟基-5-甲磺酰氧基-戊酰胺(0.226 g)在3 ml异丙醇中的溶液中加入碳酸钾(0.441 g), 将反应物温热至80℃。18小时后, 将反应物冷却至室温, 经硅藻土(用乙酸乙酯洗涤过的)过滤。浓缩滤液, 残余物溶于乙酸乙酯(100 ml)中, 用水、盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。真空除去溶剂, 经闪式色谱纯化所得的油状物, 得到非对映体的混合物。

步骤10: 制备N-2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-苯氧基-脯氨酸)基)-戊酰胺

在室温，向N-2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛-N,O-异亚丙基-基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-苯氧基脯氨酸)基)-戊酰胺(0.13 g)的甲醇(5 ml)溶液中加入樟脑磺酸(CSA) (0.070 g)。5小时后，再加入CSA (0.025 g)，总共搅拌反应物18小时。用饱和碳酸氢钠(5 ml)终止反应，除去溶剂至体积为4 ml。水层用乙酸乙酯彻底萃取，有机层用水、盐水洗涤，并干燥。真空除去溶剂后，将所得油状物经闪式色谱纯化，得到白色泡沫状标题化合物。将泡沫溶于乙酸乙酯：己烷中，从油状物中倾析出母液。然后在高真空干燥器中干燥油状物，得到白色泡沫。

实施例2

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-(叔丁基)-4(S)-2-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺

步骤1: 制备N-叔丁基-4(S)-2-萘氧基-L-脯氨酸三氟乙酸盐

基本上按照与实施例1步骤6至8的合成N-叔丁基-4(S)-苯氧基-L-脯氨酸三氟乙酸盐同样的方法，只是用2-萘酚替代苯酚，制备2-萘氧基脯氨酸。

步骤2: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-(叔丁基)-4(S)-2-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺

基本上按照与实施例1步骤9和10的同样的方法，只是在步骤9中用N-叔丁基-4(S)-2-萘氧基-L-脯氨酸三氟乙酸盐代替N-叔丁基-4(S)-苯氧基-L-脯氨酸三氟乙酸盐，制备标题化合物。

实施例3

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-1-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺

步骤1: 制备N-叔丁基-4(S)-1-萘氧基-L-脯氨酸三氟乙酸盐

基本上按照与实施例1步骤6至8的合成N-叔丁基-4(S)-苯氧基-L-脯氨酸三氟乙酸盐同样的方法，只是用1-萘酚替代苯酚，制备1-萘氧基脯氨酸。

步骤2: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(N'-叔丁基-4(S)-1-萘氧基脯氨酸)基)-戊酰胺

按照实施例1步骤9和10的方法，只是在步骤9中用N-叔丁基-4(S)-2-萘氧基-L-脯氨酸三氟乙酸盐代替N-叔丁基-4(S)-苯氧基-L-脯氨酸三氟乙酸盐，制备标题化合物。

实施例4

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-

羟基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺

步骤1: 制备二氢-5(S)-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-咪喃酮

在-78℃将1.55 ml正丁基锂(2.5M, 在己烷中)加至在10 ml THF中的0.55 ml (3.9 mmol)二异丙胺中, 生成二异丙基氨基锂(LDA)溶液。30分钟后, 加入二氢-5-(S)-((叔丁基二苯基甲硅烷基)-氧甲基)-3(2H)-咪喃酮(1.38 g, 3.89 mmol)在5 ml THF中的溶液。再搅拌30分钟后, 加入苄基溴(0.68 g, 3.9 mmol), 继续搅拌3小时, 然后加入10%柠檬酸水溶液终止反应。该溶液用乙酸乙酯(2×50 ml)萃取, 并用盐水回洗, 干燥、过滤并浓缩, 得到油状物。经色谱(二氧化硅, 20%乙酸乙酯/己烷)纯化产物, 得到标题化合物。

步骤2: 制备二氢-5(S)-((羟甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-咪喃酮

向在40 ml乙腈中的5.26 g 二氢-5(S)-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-咪喃酮中加入1.34 ml 49%的HF水溶液。在室温18小时后, 将反应物浓缩至干, 残余物在水(50 ml)和乙酸乙酯(50 ml)之间分配。有机层用盐水洗涤, 干燥过滤并浓缩, 得到褐色固体产物(mp 69-72℃)。

步骤3: 制备二氢-5(S)-((甲磺酰)氧甲基)-3(R)-苯甲基-3

(2H)-呋喃酮

向冷却至0℃的2.93 g (14 mmol)二氢-5(S)-(羟甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-呋喃酮的二氯甲烷溶液中加入三乙胺(1.98 ml, 15.6 mmol), 然后加入甲磺酰氯(1.20 ml, 15.6 mol)。在0℃ 1小时后, 将反应物倒入10%的柠檬酸水溶液中, 用乙酸乙酯(2 × 100 ml)洗涤, 用水(100 ml)、盐水(100 ml)回洗, 干燥、过滤并浓缩, 得到棕色蜡状固体产物。

步骤4: 制备二氢-5(S)-(2-(3(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-呋喃酮

向含有100 mg碳酸钾的、在10 ml二甲苯中的70 mg二氢-5(S)-((甲磺酰)氧甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-呋喃酮(0.25 mmol)中加入65 mg (0.27 mmol) N-叔丁基-(4aS,8aS)-(十氢异喹啉)-3(S)-甲酰胺, 并将反应物加热至140℃。6小时后, 将反应物冷却, 倒入30 ml水中, 用乙酸乙酯(2 × 30 ml)洗涤。将有机相干燥、过滤并浓缩, 得到残余物, 该残余物进行色谱纯化(50/50乙酸乙酯/己烷), 得到产物。

步骤5: 制备2(R)-苯甲基-4(S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-(2-(3(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酸

向在2 ml DME中的130 mg (0.305 mmol)二氢-5(S)-(2-(3(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-呋喃酮中加入1 ml氢氧化锂溶液。在室温4

小时后，将反应物浓缩至干，与甲苯(3×)共沸除去过量的水。残余物溶于5 ml DMF中并加入414 mg (6.10 mmol)咪唑和465 mg (3.05 mmol)叔丁基二甲基甲硅烷基氯。在室温2天后，向反应物中加入1 ml甲醇，1小时后将该溶液蒸发至干。残余物在饱和氯化铵水溶液中分配，用乙酸乙酯洗涤，干燥、过滤并浓缩，得到油状物，该油状物为产物与咪唑原料的混合物。该物质可以以粗品形式用于下一步反应。

步骤6: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-(叔丁基二甲基-甲硅烷氧基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺

将上述步骤5的粗产物与47 mg (0.246 mmol) EDC、33 mg (0.246 mmol) HOBT和37 mg 2(R)-羟基-1(S)-氨基-1,2-二氢化茛一起溶于3 ml DMF中。用三乙胺调节溶液的pH为8.5-9.0, 18小时后，将反应物浓缩至干，将残余物溶于10%柠檬酸水溶液中，用乙酸乙酯洗涤水层。将有机层干燥、过滤并浓缩，所得油状物经色谱(二氧化硅, 30%乙酸乙酯/己烷)纯化，得到标题化合物。

步骤7: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺

将上述步骤6的产物溶于1 ml THF中，加入1 ml 1M氟化四丁基铵的THF溶液。在室温18小时后，用20 ml饱和碳酸氢钠水

溶液稀释反应物，用乙酸乙酯萃取产物，干燥、过滤并浓缩，得到泡沫。所得物质在制备板(0.5 mm, 5% 甲醇/氯仿)上进行色谱，以常规方法分离产物，为固体，熔点为105-107℃。

实施例5

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-氨基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺

步骤1: 制备5(S)-((叔丁基二苯基甲硅烷氧基)甲基)-3(R)-苯甲基-N-BOC-2-吡咯烷酮

将5(S)-((叔丁基二苯基甲硅烷氧基)甲基)-N-BOC-2-吡咯烷酮(400 mg, 1.26 mmol)在2 ml THF中的溶液加入预冷的(-78℃)、在5ml THF中的1M六甲基二硅叠氮化锂(1.3 mmol)溶液中。45分钟后，加入0.15 ml 苄基溴(1.3 mmol)并继续搅拌。5小时后，将反应物倒入装有30 ml 10% 柠檬酸水溶液的分液漏斗中。水层用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取，用盐水(50 ml)回洗，干燥、过滤并浓缩，得到油状物。将残余物进行色谱(二氧化硅, 20% 乙酸乙酯/己烷)，得到油状产物。

步骤2: 制备5(S)-羟甲基-3(R)-苯甲基-2-吡咯烷酮

向在5 ml 乙腈中的130 mg (0.34 mmol) 5(S)-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-3(R)-苯甲基-N-BOC-2-吡咯烷酮中加入0.1 ml 48% HF的水溶液。在室温3小时后，将反应物浓缩

至干，用30 ml 10%碳酸氢钠水溶液稀释。用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取，干燥、过滤并浓缩，得到粗产物。

步骤3: 制备5(S)-(甲磺酰氧基)甲基-3(R)-苯甲基-2-吡咯烷酮

向冷却至0℃、于5 ml二氯甲烷中的步骤2的粗产物溶液中加入三乙胺(42 mg, 0.41 mmol)和甲磺酰氯(47 mg, 0.41 mmol)。使反应物缓缓地温热至室温并搅拌18小时，然后用30 ml二氯甲烷稀释，用30 ml 10%柠檬酸溶液洗涤，干燥、过滤并浓缩，得到油状产物。

步骤4: 制备5(S)-(2-(3(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS, 8aS)-(十氢异喹啉)基)-甲基)-3(R)-苯甲基-2-吡咯烷酮

向在20 ml异丙醇中的380 mg (1.34 mmol) 5(S)-(甲磺酰氧基)甲基-3(R)-苯甲基-2-吡咯烷酮溶液中加入350 mg碳酸钾和360 mg N-叔丁基-(4aS, 8aS)-(十氢异喹啉)-3(S)-甲酰胺，将反应物加热至85℃。18小时后，冷却的反应物经硅藻土过滤，蒸发至干，将残余物溶于水中，用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。将有机层干燥、过滤并浓缩，残余物进行色谱(二氧化硅，50/50乙酸乙酯/己烷)，得到油状产物。

步骤5: 制备5(S)-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS, 8aS)-(十氢异喹啉)基)-甲基)-3(R)-苯甲基-N-BOC-2-吡咯烷酮

向在10 ml二氯甲烷中的上述步骤4的产物(260 mg, 0.611

mmol) 溶液中加入二甲氨基吡啶 (74 mg, 0.6 mmol) 和 133 mg (0.61 mmol) BOC-酸酐。在室温 18 小时后, 用 30 ml 二氯甲烷稀释反应物, 用 30 ml 10% 柠檬酸溶液、30 ml 盐水洗涤有机层, 干燥、过滤并浓缩, 得到油状物。进行色谱 (二氧化硅, 40% 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物。

步骤 6: 制备 5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS, 8aS)-(十氢异喹啉)基)-4(S)-[(1,1')-(二甲基乙氧羰基)-氨基]-2(R)-苯甲基-戊酸

向溶于 3 ml 二甲氧基乙烷的上述步骤 5 的产物 (260 mg, 0.495 mmol) 溶液中加入 1.5 ml 1M 氢氧化锂 (1.5 mmol) 水溶液。2 小时后将反应物浓缩至干, 溶于饱和氯化铵水溶液中, 水相用乙酸乙酯 (2 × 50 ml) 洗涤, 干燥、过滤并浓缩, 得到粗产物酸。

步骤 7: 制备 N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-[(1,1')-(二甲基乙氧羰基)-氨基]-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS, 8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺

向上述步骤 6 产物 (260 mg, 0.49 mmol) 的二氯甲烷溶液中加入 EDC (94 mg, 0.49 mmol)、HOBT (66 mg, 0.49 mmol) 和 2(R)-羟基-1(S)-氨基-1,2-二氢化茛 (73 mg, 0.49 mmol), 用三乙胺调节反应物的 pH 为 8.5-9.0。在室温 5 小时后, 反应物用 50 ml 二氯甲烷稀释, 用饱和氯化铵水溶液洗涤有机相。将有机相干燥、过滤并浓缩, 残余物进行色谱纯化, 得到泡沫状标题化

合物。

步骤8: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-氨基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺

向冷却至0℃的上述步骤7产物(180 mg, 0.28 mmol)在5 ml 二氯甲烷中的溶液中加入1 ml三氟乙酸。4小时后,将反应物浓缩至干,残余物溶于50 ml二氯甲烷中,用10%碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层干燥、过滤并浓缩,得到固体产物,对该产物进行色谱(二氧化硅,7%甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物,熔点 = 92-95℃。

实施例6

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)-戊酰胺

基本上采用与实施例1同样的方法,只是在步骤9中用N-叔丁基-4-CBZ-哌嗪-2(S)甲酰胺代替N-叔丁基-4(S)-苯氧基-L-脯氨酸,制备标题化合物。

实施例7

制备N''-(N-(2-吡啶基)-异戊氨酰)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-(N'-叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)戊酰胺

基本上采用与实施例4同样的方法，只是在步骤6中用N-2-吡啶基缬氨酸代替2(R)-羟基-1(S)-氨基-1,2-二氢化茛，制备标题化合物。

实施例8

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(2(S)-(N'-叔丁基-3-苯基丙酰胺)氨基)-戊酰胺

基本上采用与实施例1同样的方法，只是在步骤9中用N-叔丁基-苯丙氨酰胺代替N'-叔丁基-4(S)-苯氧基-L-脯氨酰胺，制备标题化合物。

实施例9

制备N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-(N'-叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)戊酰胺

步骤1: 制备N-(4(S)-3,4-二氢-1H-苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)戊酰胺

基本上采用与实施例4同样的方法，只是在步骤6中用4(S)-氨基-3,4-二氢-1H-苯并吡喃代替2(R)-羟基-1(S)-氨基-1,2-二氢化茛，制备标题化合物。

步骤2: 制备N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃基)

-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-叔丁基甲酰胺基)-(4aS, 8aS)-十氢异喹啉)基)戊酰胺

将上述步骤1的化合物溶于甲醇和水的1:1混合物中。向其中加入10当量OXONE(过硫酸氢钾制剂),当反应完全时,将其浓缩至干,加入水并用乙酸乙酯萃取,干燥、过滤并浓缩,得到标题化合物。

实施例10

制备N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧化代苯并噻喃基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)戊酰胺

步骤1: 制备二氢-5(S)-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-咪喃酮

基本上采用与实施例4步骤4同样的方法,只是用4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪代替其中的N'-叔丁基-(4aS, 8aS)-(十氢异喹啉)-3(S)-甲酰胺,制备标题化合物。

步骤2: 制备2(R)-苯甲基-4(S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)-戊酸

基本上采用与实施例4步骤5同样的方法,只是用二氢-5(S)-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-咪喃酮代替其中的二氢-5(S)-(2-(3(S)-N'

-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)甲基)-3(R)-
苯甲基-3(2H)-咪喃酮, 制备标题化合物。

步骤3: 制备N-(4(S)-3,4-二氢-1H-苯并噻喃基)-2(R)-苯甲
基-4(S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'
-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)-戊酰胺

将粗品2(R)-苯甲基-4(S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-
(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)-戊酸与1
当量EDC、1当量HOBT和1当量4(S)-氨基-3,4-二氢-1H-苯并噻
喃一起溶于3 ml DMF中。用三乙胺调节溶液的pH为8.5-9.0。
18小时后, 将其浓缩至干, 残余物溶于10%的柠檬酸水溶液
中, 并用乙酸乙酯洗涤水层。将有机层干燥、过滤并浓缩, 将
所得残余物进行色谱, 得到标题产物。

步骤4: 制备N-(4(S)-3,4-二氢-1H-苯并噻喃基)-2(R)-苯甲
基-4(S)-羟基)-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪
基)-戊酰胺

将上述步骤3的产物溶于1 ml THF中, 加入1 ml 1M氟化四
丁基铵的THF溶液。在室温18小时后, 用20 ml饱和碳酸氢钠水
溶液稀释反应物, 用乙酸乙酯萃取产物, 干燥、过滤并浓缩,
得到残余物。将残余物进行色谱, 得到产物。

步骤5: 制备N-(4(S)-3,4-二氢-1H-2,2-二氧代苯并噻喃
基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基)-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁

基甲酰胺基)-哌嗪基)戊酰胺

将上述步骤4的化合物溶于甲醇和水的1:1混合物中。向其中加入10当量OXONE，并在室温搅拌反应物。当反应完全时，加入水，用乙酸乙酯萃取，干燥、过滤并浓缩，得到标题化合物。

实施例11

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺

步骤1: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-烯丙基氧)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺

向N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-羟苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺的二恶烷溶液中加入6当量烯丙基溴和6当量碳酸铯。反应物加热至90℃。当反应完全时，滤除沉淀物，浓缩二恶烷至干，残余物用水稀释，用乙酸乙酯洗涤。将有机相干燥、过滤并浓缩，得到产物。

步骤2: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺

将上述步骤1的产物溶于甲醇中，加入1当量对甲苯磺酸，并将反应物冷却至-78℃。向反应物中通入过量的臭氧直至其保持蓝色。用氮气吹扫烧瓶以除去臭氧，加入过量硼氢化钠溶液。反应物温热至室温，然后加入饱和NaHCO₃溶液。用旋转蒸发器除去甲醇，含水的残余物用乙酸乙酯洗涤，干燥、过滤并浓缩，得到标题化合物。

实施例12

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-((2-羟基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)-戊酰胺

基本上使用与实施例11相同的方法，只将N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-羟基苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺换成N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-羟基苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)-戊酰胺，得到标题化合物。

实施例13

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺

向N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-羟基苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(2-(3(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-

(4aS,8aS)-十氢异喹啉)基)-戊酰胺的二噁烷溶液中加入6当量氯乙基吗啉和6当量碳酸铯。反应物加热至90℃。当反应完全时,滤除沉淀物,浓缩二噁烷至干,残余物用水稀释,用乙酸乙酯洗涤。将有机相干燥、过滤并浓缩,得到标题化合物。

实施例14

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-(2-(4-吗啉基)乙氧基)苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基))-戊酰胺

向N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-((4-羟苯基)甲基)-4(S)-羟基-5-(1-(4-苄酯基-2(S)-叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基))-戊酰胺的二噁烷溶液中加入6当量氯乙基吗啉和6当量碳酸铯。反应物加热至90℃。当反应完全时,滤除沉淀物,浓缩二噁烷至干,残余物用水稀释,用乙酸乙酯洗涤。将有机相干燥、过滤并浓缩,得到标题化合物。

实施例15

制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(4-(3-吡啶基甲基)-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基))-戊酰胺

步骤1: 制备二氢-5(S)-((三氟甲磺酰)氧甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-咪喃酮

向冷却至0℃的18.4 g (89.2 mmol) 二氢-5(S)- (羟甲基)-3 (R)-苯甲基-3 (2H)-咪喃酮的350 ml二氯甲烷溶液中加入13.51 ml 2,6-二甲基吡啶 (115.98 mmol), 再滴加16.51 ml三氟甲磺酸酐(98.1 mmol)。在0℃ 1.5小时后, 将反应物倒入300 ml冰/盐水混合物中并搅拌0.5小时。水层用二氯甲烷 (3 × 150 ml) 萃取, 有机层用10% HCl (2 × 75 ml)、饱和NaHCO₃ (100 ml)、水 (100 ml) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到固体残余物。经闪式色谱 (120 × 150 mm柱, 己烷: 乙酸乙酯4:1-3:1梯度洗脱) 纯化, 得到标题化合物; mp 53-54℃。

步骤2: 制备4-(1,1-二甲基乙基)-1-(苯甲基)-1,2(S),4-哌嗪三羧基酯

标题化合物以如下方法制备: Bigge, C.F.; Hays, S.J.; Novak, P.M.; Drummond, J.T.; Johnson, G.; Bobovski, T.P. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5193; 由2(S)-哌嗪羧酸开始进行制备 (见Felder, E.; Maffei, S.; Pietra, S.; Pitre, D.; Helv. Chim. Acta 1960, 117, 888)。

步骤3: 制备N-叔丁基-4-(1,1-二甲基乙氧基羰基氨基)-1-(苯甲基羰基氨基)哌嗪-2(S)-甲酰胺

向冷却至0℃、溶于75 ml DMF中的9.90g (27.16 mmol) 4-(1,1-二甲基乙基)-1-(苯甲基)-1,2(S),4-哌嗪三羧酸酯中加入5.73 g (29.88 mmol) EDC、4.03 g (29.88 mmol) HOBt、3.14

ml (29.88 mmol)叔丁胺和4.16ml (29.88 mmol)三乙胺。将反应混合物搅拌18小时，反应液浓缩至一半体积。然后用600 ml EtOAc稀释反应混合物，用10% HCl (2 × 75 ml)、饱和NaHCO₃ (1 × 75 ml)、水(3 × 75 ml)及盐水(1 × 50 ml)洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩成固体。用EtOAc:己烷(1:2)研磨此固体，过滤得到白色固体标题产物；mp 134-135℃。

步骤4: 制备N-叔丁基-4-(1,1-二甲基乙氧基羰基氨基)哌嗪-2(S)-甲酰胺

向1.20g (2.86 mmol) N-叔丁基-4-(1,1-二甲基乙氧基羰基氨基)-1-(苯甲基羰基氨基)哌嗪-2(S)-甲酰胺和1.1 g (0.086 mmol) 10% Pd/C中加入15 ml甲醇。反应器中充入氢气，将反应物搅拌2小时，用硅藻土过滤，用乙醇洗涤。真空除去溶剂，得到泡沫状标题产物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (br, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.81 (br, 1H), 3.21 (dd, J=18 和 7 Hz, 1H), 3.02-2.70 (m, 4H), 2.10-2.0 (br, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.41(s, 9H).

步骤5: 制备二氢-5(S)-(4-(1,1-二甲基乙氧基羰基氨基))-2(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-咪喃酮

向溶于180ml异丙醇中的22.40 g (0.0662 mol)二氢-5(S)-((三氟甲磺酰)氧甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-咪喃酮(步

骤1中制备)和18.0 g (0.063 mol) N-叔丁基-4-(1,1-二甲基乙氧基羰基氨基)哌嗪-2(S)-甲酰胺中加入11.53 ml (0.0662 mol) N,N-二异丙基乙胺。2.5小时后再加入1.2 g 二氢-5(S)-((三氟甲磺酰)氧甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-咪喃酮。通过薄层色谱(tlc)确定,3.5小时后反应完全,浓缩至粘稠油状物。用EtOAc:己烷(1:2,200ml)研磨,得到白色固体,过滤并弃去该固体。油状物通过闪式色谱(120×150 mm柱,EtOAc:己烷梯度洗脱液1:1、2:1、3:1至纯EtOAc)纯化,得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.17 (m, 5H), 6.31 (br s, 1H), 4.38 (br m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.79 (br m, 1H), 3.16 (dd, $J=13.6$ 和 4.4 Hz, 1H), 3.08-2.99 (m, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.80 (dd, $J=13.5$ 和 8.9 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.32-2.04 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (s, 9H).

步骤6: 制备2(R)-苯甲基-4(S)-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-(1-(4-(1,1-二甲基乙氧基羰基氨基))))-2(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)-戊酰胺

向冷却至 0°C 、溶于120 ml DME中25.50 g (52.50 mmol) 二氢-5(S)-((4-(1,1-二甲基乙氧基羰基氨基))-2(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基)甲基)-3(R)-苯甲基-3(2H)-咪喃酮中加入60 ml水和1.512 g (63.01 mmol)氢氧化锂溶液。0.5小时后加入10% HCl至pH 6以终止反应,真空浓缩该溶液。将残留物溶于

50 ml水中，用EtOAc (4 × 75 ml)萃取，有机层用水(1 × 20 ml)、盐水(1 × 20 ml)洗涤。水层再用EtOAc (2 × 75 ml)反萃取，用MgSO₄干燥合并的有机层并浓缩，得到黄色固体。将粗产物溶于100ml DMF中并加入17.87 g (0.262 mol)咪唑，冷却至0℃，然后加入31.50 g (0.21 mol)叔丁基二甲基甲硅烷基氯。在0℃搅拌1小时，然后温热至室温。20小时后加入10 ml 甲醇终止反应，浓缩至一半体积。加入100 ml pH7缓冲水溶液，水层用EtOAc (4 × 100 ml)萃取，合并的有机层用10% HCl (2 × 50ml)、水(3 × 75 ml)及盐水(1 × 50 ml)洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩，得到标题化合物。此原料直接用于下一步反应。

步骤7: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-(1-(4-(1,1-二甲ethyl氧基羰基氨基))) -2(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)哌嗪基)-戊酰胺

向溶于180 ml DMF并冷却至0℃的27.0 g (0.0446 mol)步骤6的粗品中加入8.98 g (0.0468 mol) EDC、6.32 g (0.0468 mol) HOBt和7.31 g (0.049 mol)氨基羟基-1,2-二氢化茛。加入三乙胺(6.52 ml, 0.0468 mol)，反应物在0℃搅拌2小时，在室温搅拌16小时，用500 ml EtOAc稀释以终止反应。有机层用10% HCl (2 × 100 ml)、饱和NaHCO₃ (1 × 100 ml)、水(3 × 150 ml)、盐水(1 × 75 ml)洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩，得到白色泡沫状标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.17 (m, 9H), 6.51 (br s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.23 (br s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.07-2.78 (m, 8H), 3.65 (dd, $J=9.6$ 和 4.1 Hz, 1H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.29 (dd, $J=12.0$ 和 4.5 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (s, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

步骤8: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-(1,1-二甲基乙氧基羰基氨基)))-2(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)哌嗪基)-戊酰胺

向32.20 g (0.0437 mol) N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-5-(1-(4-(1,1-二甲基乙氧基羰基氨基))-2(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)哌嗪基)-戊酰胺中加入437 ml (0.437 mol) 氟化四丁铵(1.0M THF溶液, Aldrich)。将反应物搅拌18小时, 然后浓缩至200 ml, 用700 ml EtOAc稀释。用水(2 × 100 ml)、盐水(1 × 50 ml)洗涤, 水层再用EtOAc (2 × 100 ml)反萃取, 合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 浓缩成油状物。通过闪式色谱(120 × 150 mm柱, 梯度洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CHCl}_3$ /用 NH_3 :甲醇饱和, 甲醇浓度由1%增至1.5%、2%)纯化, 得到白色泡沫状标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.11 (m, 9H), 6.41 (br s, 1H), 6.23 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J=8.6$ 和 4.7 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.83-3.82 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 3.03-2.78 (m, 8H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 9H).

步骤9: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(2(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)哌嗪基)-戊酰胺

向冷却至0℃、溶于350 ml二氯甲烷中的21.15 g (0.034 mol) N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(4-(1,1-二甲基乙氧基羰基氨基)-2(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)哌嗪基))-戊酰胺中加入22.43 ml (0.204 mol) 2,6-二甲基吡啶, 然后用5分钟加入32.85ml (0.170 mol) 三氟甲磺酸(triflate)三甲基甲硅烷基酯。0.5小时后, 加入10% HCl (80 ml) 终止反应, 并搅拌0.5小时。向其中加入100 ml饱和NaHCO₃, 然后加入固体NaHCO₃至pH 8。然后用EtOAc (4 × 100 ml) 萃取水层, 用水(1 × 50 ml)、盐水(1 × 75 ml)洗涤合并的有机层, 用MgSO₄干燥并浓缩。残留物通过柱色谱(120 × 150 mm柱, 梯度洗脱液CH₂Cl₂:CHCl₃用NH₃:甲醇饱和, 缓慢增加甲醇浓度, 从2%、3%、4%、5%、6%至10%)纯化。得到白色泡沫状标题产物。

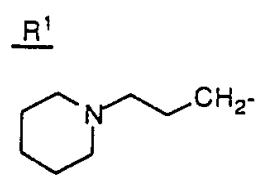
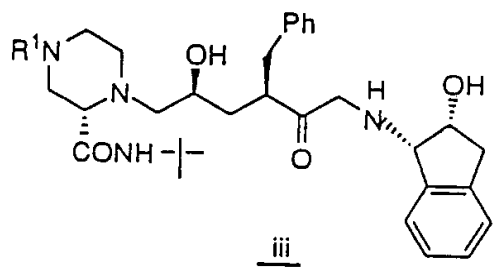
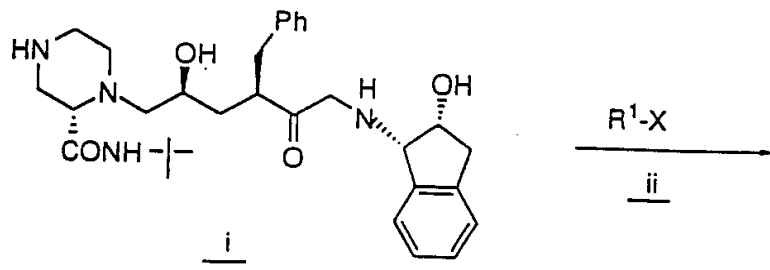
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.29-7.09 (m, 9H), 6.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.24 (dd, J=8.2 和 4.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=4.7 和 4.03 Hz, 1H), 4.25-4.00 (br s, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.03-2.88 (m, 4H), 2.82-2.73 (m, 7H), 2.50-1.60 (br s, 2H), 2.45 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.32-2.29 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

步骤10: 制备N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(4-(3-吡啶基甲基)-2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)-哌嗪基))-戊酰胺

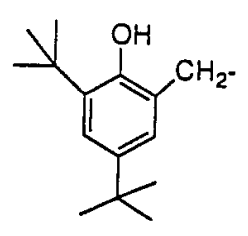
向溶于40ml DMF中的10.0 g (0.019 mol) N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基)-5-(1-(2(S)-N-(叔丁基甲酰胺基)哌嗪基)-戊酰胺和3.45 g (0.021 mol) 3-吡啶甲基氯中加入5.85 ml (0.042 mol) 三乙胺。3小时后再加入0.313 g 3-吡啶甲基氯。再反应2小时后，用400 ml EtOAc稀释反应物，用水(3 × 75 ml)、盐水(1 × 100 ml)洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩。残留物用30 ml EtOAc研磨，收集所得白色沉淀。用EtOAc重结晶，得到标题产物(mp 167.5-168 °C)。

实施例16

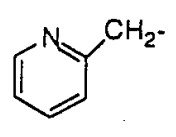
基本上使用与实施例15所述相同的方法，只是用下面所示的烷基化试剂(ii)代替步骤10中所用的3-吡啶甲基氯处理N-(2(R)-羟基-1(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯甲基-4(S)-羟基-5-(1-(2(S)-N'-(叔丁基甲酰胺基)哌嗪基)-戊酰胺(化合物(i)，见下)，合成下列通式(iii)所定义的产物:



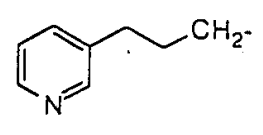
X
 I



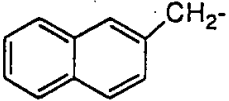

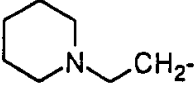
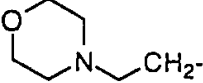
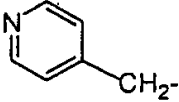
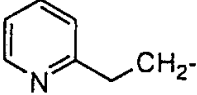
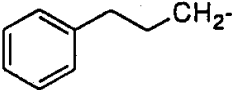
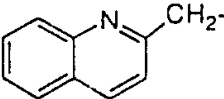
Cl



Cl



I

<u>R¹</u>	<u>X</u>
	Cl
	I
	Cl
	Cl
	Cl
$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$	I
	I
	I
	Cl

<u>R¹</u>	<u>X</u>
<chem>Ph-CH2-O-CH2-</chem>	I
<chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C=C</chem>	Cl
<chem>O=C1NC(=O)C=C(C1)C=C</chem>	Cl
<chem>C=C1C(=O)N1</chem>	Cl
<chem>c1ccc(cc1)CC</chem>	Cl

实施例17

制备二氢-5(S)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-3(2H)-咪喃酮

向溶于25ml二氯甲烷中的3.00 g (25.8 mmol)二氢-5(S)-羟甲基-3(2H)-咪喃酮中加入3.51 g (51.6 mmol)咪唑，然后加入4.67 g (31.0 mmol)叔丁基二甲基甲硅烷基氯。反应物在室温搅拌8小时，加入2 ml甲醇。将混合物浓缩成油状物，然后用150 ml乙醚稀释，用5% HCl (2 × 10 ml)、饱和NaHCO₃ (1 × 10 ml)、水

(1 × 10 ml)和盐水(1 × 10 ml)洗涤，用MgSO₄干燥并浓缩。残留物通过闪式色谱(40 × 150 mm柱，梯度洗脱液，己烷:乙酸乙酯 5:1-4:1)纯化，得到澄清的油状产物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.68-4.60 (m, 1H), 3.89 (dd, J=3.3 和 11.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=3.2 和 5411.3 Hz, 1H), 2.71-2.45 (m, 2H), 2.35-2.16 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

虽然前面的说明指出了本发明的规则，并且提供了实施例以说明该目的，但是应该理解，本发明包括所有常见的变化、适应或改良形式，这都包括在下面的权利要求及其等同的范围内。