[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1092410A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93112960.5

[51]Int.Cl[5]

[43]公开日 1994 年 9 月 21 日

C07D215 / 12

[22]申请日 93.12.21

[30]优先权

[32]92.12.22[33]US[31]995,621

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 B·A·德雷斯曼 M·哈蒙德

S·W·卡尔多

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 姜建成

C07D401 / 12 A61K 31 / 47

说明书页数: 附图页数:

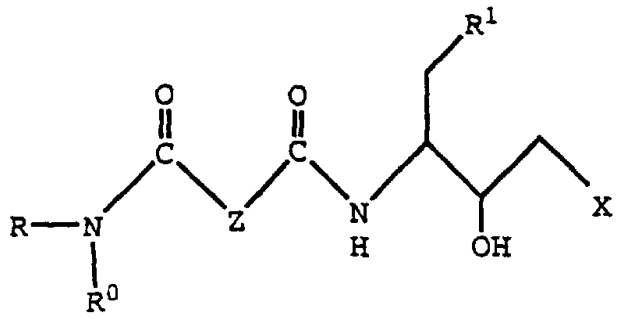
[54]发明名称 用作治疗爱滋病的人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂

[57]摘要

本发明提供了新的 HIV 蛋白酶抑制剂，含有本发明化合物的药物制剂，以及治疗和 / 或预防 HIV 感染和 / 或爱滋病的方法。

权 利 要 求 书

1、下式化合物及其药学上适用的盐：

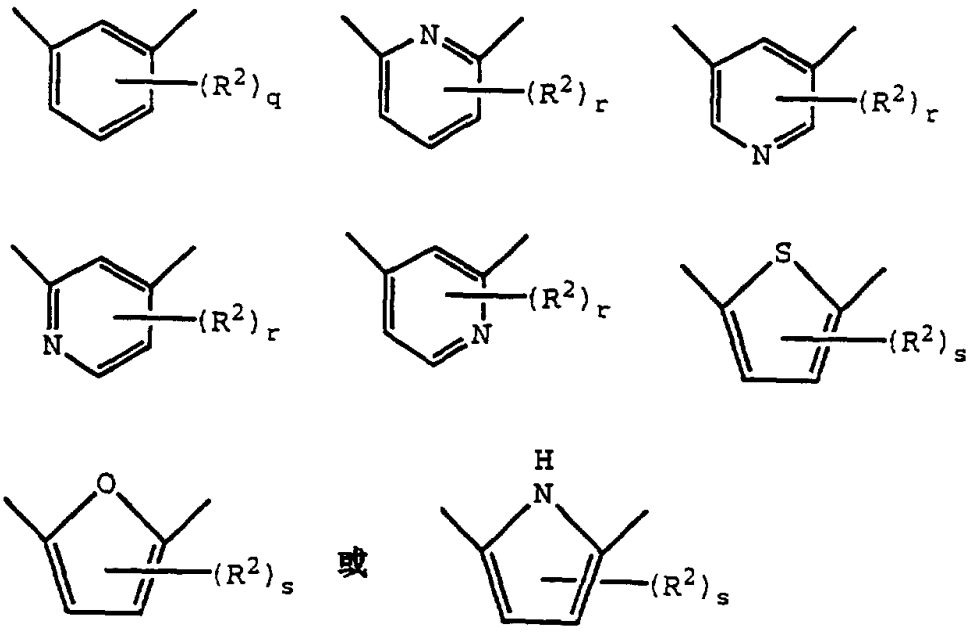


I

其中R和R^0系独立地选自氢、C_1-C_6烷基、芳基(C_1-C_4)烷基、杂环(C_1-C_4)烷基或不饱和的杂环(C_1-C_4)烷基；或者

R和R^0与它们所连接的氮原子一起形成杂环或不饱和的杂环，条件是该氮原子不被季铵化；

Z是具有下述结构的基团，



q为0、1、2、3或4；

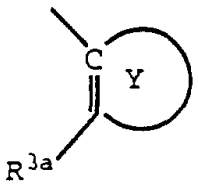
r为0、1、2或3；

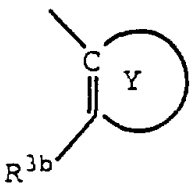
s为0、1或2；

R^2为氢、卤素、C_1—C_6烷基、芳基(C_1—C_4)烷基、C_1—C_6烷氧基、C_1—C_6烷硫基、氨基、C_1—C_4烷氨基、二(C_1—C_4)烷氨基、氨基甲酰基或N—(C_1—C_4)烷基氨基甲酰基；

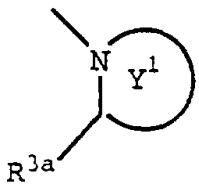
R^1为芳基、杂环、不饱和的杂环、C_5—C_7环烷基或—S—R^{1a}，其中R^{1a}为芳基、杂环、不饱和的杂环或C_5—C_7环烷基；

X是具有下述结构的基团：





或



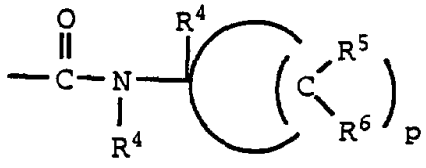
；

Y为芳基或不饱和的杂环；

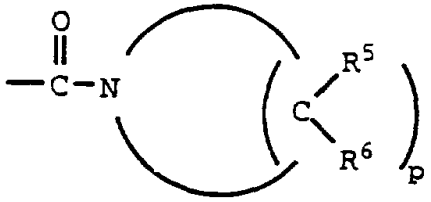
Y^1为杂环；

R^{3a}为具有以下结构的基团：

1) -C(O)-NR^4R^4,

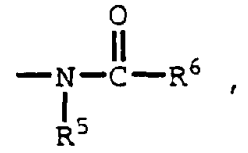
2) 

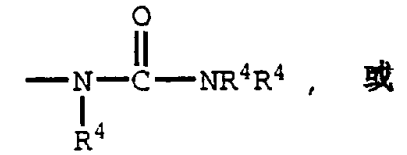
或

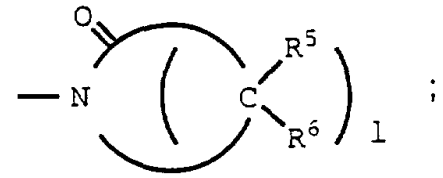
3) 

；

R^{3b}为具有以下结构的基团；

1) ，

2) ，或

3) ；

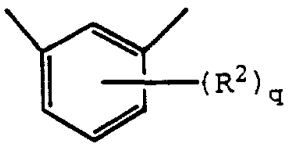
p为4或5；

l为3、4或5；

各个R^4独立地为氢、C_1—C_6烷基或羟基(C_1—C_4)烷基：和

R^5和R^6系独立地选自氢、羟基、C_1—C_6烷基、C_1—C_6烷氧基、氨基、C_1—C_4烷氨基、羟基(C_1—C_4)烷基、羧基、C_1—C_4烷氧基羰基、氨基甲酰基、N—(C_1—C_4)烷基氨基甲酰基、芳基、 杂环或不饱和的杂环。

2、按照权利要求1的化合物及其药学上适用的盐：其中Z为

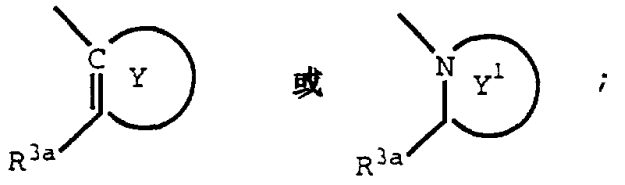
；

R^1为芳基或—S—R^{1a}，其中R^{1a}为芳基；

R^2为氢或C_1—C_6烷基；

q为0或1；

X为



；

R^{3a}为具有结构—C(O)—NR^4R^4的基团，其中R^4的定义同上。

3、按照权利要求2的化合物及其药学上适用的盐；

其中Y为苯基；

Y^1为十氢—(4aS，8aS)—异喹啉基；

R^{3a}为—C(O)NH(叔丁基)。

4、下列化合物及其药学上适用的盐；

[3S—(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—喹啉—2""—基丙基]—6"—(甲基)苯基]戊基—十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺；

[3"′S—(3"′R*，4"′S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2""—N—叔丁基脲基)—苯基]戊基—4"—甲基)苯基]甲基—1，2，3，4—四氢异喹啉；

[3S—(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′，2"′，3"′，4"′—四氢异喹啉—1"′—基羰基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺。

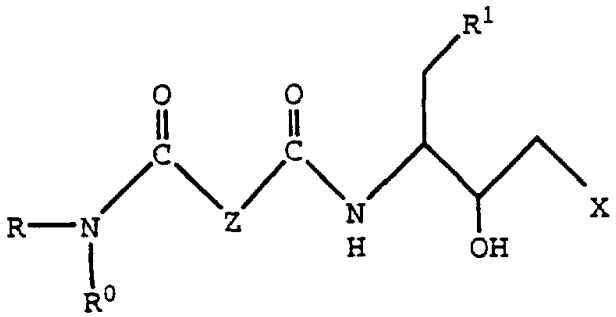
5、药用组合物，该组合物包括权利要求1—4中任一权项所述

的式I化合物或其药学上适用的盐，以及一种或多种药学上适用的载体、稀释剂或赋形剂。

6、用作抗病毒剂的权利要求1—4中任一项所述的式I化合物及其药学上适用的盐。

7、用作抑制HIV复制的权利要求1—4中任一权项所述的式I化合物及其药学上适用的盐。

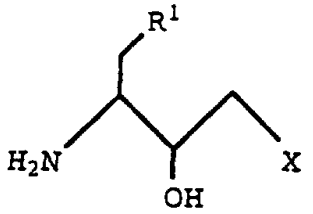
8、权利要求1—4中任一权项所述的式I化合物及其药学上适用盐的制备方法，



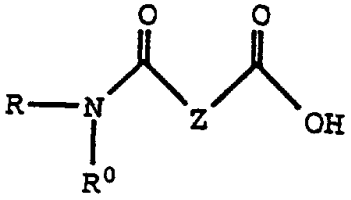
I

该方法包括：

a)使式IA化合物与式IB化合物或其活性衍生物反应，



(IA)



(IB)

其中R、R^0、R^1、X和Z的定义同上：

b) 将生成的产物任意地转变为其药学上适用的盐。

说　　明　　书

用作治疗爱滋病的人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂

本发明是关于下述式I化合物及其药学上适用的盐，它们可抑制由人免疫缺陷病毒(HIV)1型(HIV—1)或2型(HIV—2)编码的蛋白酶。所述化合物可用于治疗或预防HIV感染或者治疗或预防产生的获得性免疫缺陷综合征(AIDS)，即爱滋病。本发明化合物、它们的药学上适用的盐及本发明的药用组合物可以单独地应用，或者与其他的抗病毒剂、免疫调节剂、抗菌素或疫苗合并使用。本发明公开了治疗或预防爱滋病的方法、治疗或预防HIV感染的方法以及抑制HIV复制的方法。

一种称为人免疫缺陷病毒(HIV)的逆转录病毒是名为获得性免疫缺陷综合征的复杂疾病的致病因子，并且它是逆转录病毒慢病毒家族的一个成员。M.A.Gonda, F.Wong-Staal, R.C.Gallo, "Sequence Homology and Morphological Similarity of HTLV III and Visna Virus, A Pathogenic Lentivirus", Science, 227, 173, (1985); P.Sonigo, N.Alizon 等, "Nucleotide Sequence of the Visna Lentivirus: Relationship to the AIDS Virus", Cell, 42, 369, (1985)。复杂疾病爱滋病包括进行性的免疫系统的破坏和中枢及外周神经系统的变性。HIV病毒早先称为或被认为

是LAV、HTLV—III或ARV。

逆转录病毒复制的一般特征是，由病毒编码的蛋白酶对前体聚蛋白进行翻译后加工生成病毒装配和作用所需要的成熟的病毒蛋白。打断该过程看来可以阻止通常具有传染性的病毒的产生。在从病人分离出的无传染性的HIV株的克隆中也观察到未加工的结构蛋白。该结果提示，抑制HIV蛋白酶能为爱滋病的治疗或预防，和／或治疗或预防HIV感染提供一种可行的方法。

HIV基因组编码称为gag和pol的结构蛋白前体，它们经加工提供蛋白酶、逆转录酶和核酸内切酶／剪接酶。这些蛋白酶进一步切割gag和gag-pol聚蛋白，得到病毒核成熟的结构蛋白。

人们尽了相当大的努力用结构蛋白前体控制HIV，结构蛋白前体经加工得到逆转录病毒蛋白酶、逆转录酶和核酸内切酶／剪接酶。例如，现今应用的治疗药AZT是病毒逆转录酶的抑制剂。H.Mitsuya, NS.Broder, "Inhibition of the In Vitro Infectivity in Cytopathic Effects of HTLV III", Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 83, 1911 (1986)。

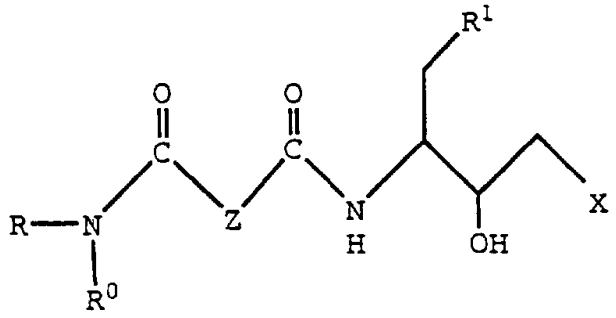
人们的研究工作还针对HIV蛋白酶抑制剂方面。例如欧洲专利申请346847公开了一些化合物，据说这些化合物可用作HIV蛋白酶抑制剂。

不幸的是许多已知的HIV蛋白酶抑制剂存在毒性问题、缺乏生物利用度或在体内半衰期短。尤其是由于该疾病的特点是慢性病，因此据信口服具有生物利用度是HIV蛋白酶抑制剂的必须具备的特点。但是众所周知，肽和肽类似物不能经口服吸收。因此，尽管已认识到治疗作用与蛋白酶抑制剂有关，并且研究工作迄今还在进行，

但是仍未找到可用的治疗药物。

因此，本发明的第一个目的是，提供可用于治疗或预防HIV感染和／或治疗或预防产生的获得性免疫缺陷综合征的新的HIV蛋白酶抑制剂。

本发明提供了式I化合物及其药学上适用的盐；

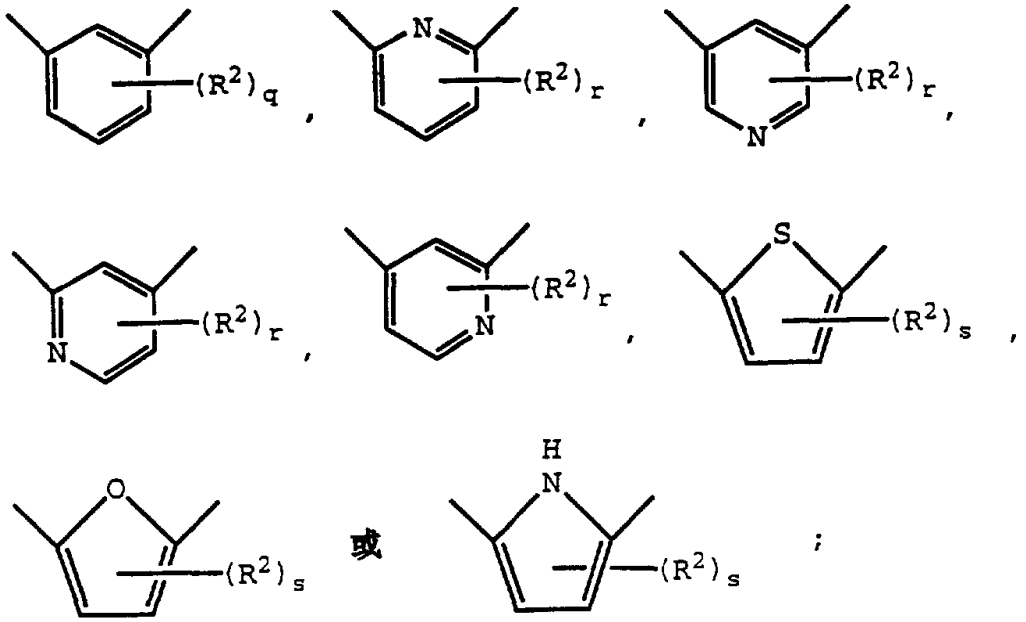


I

其中R和R^0系独立地选自氢、C_1—C_6烷基、芳基(C_1—C_4)烷基、杂环(C_1—C_4)烷基或不饱和的杂环(C_1—C_4)烷基；或者

R和R^0与它们所连接的氮原子一起形成一杂环或不饱和的杂环，条件是该氮原子不被季铵化；

Z是具有下述结构的基团；



或

；

q为0、1、2、3或4；

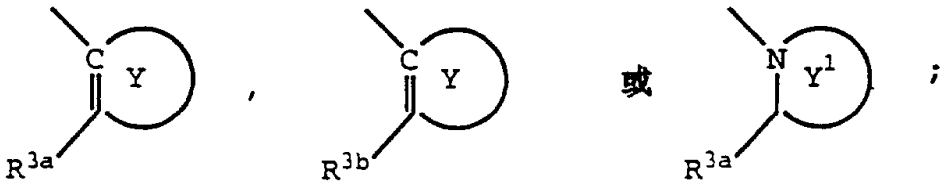
r为0、1、2或3；

s为0、1或2；

R^2为氢、卤素、C_1—C_6烷基、芳基(C_1—C_4)烷基、C_1—C_6烷氧基、C_1—C_6烷硫基、氨基、C_1—C_4烷氨基、二(C_1—C_4)烷氨基、氨基甲酰基或N—(C_1—C_4)烷基氨基甲酰基；

R^1为芳基、杂环、不饱和的杂环、C_5—C_7环烷基或—S—R^{1a}，这里R^{1a}为芳基、杂环、不饱和的杂环或C_5—C_7环烷基；

X是具有下述结构的基团，

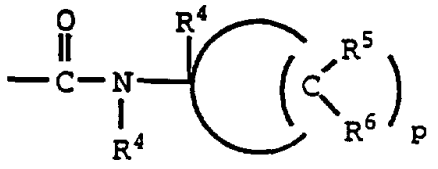


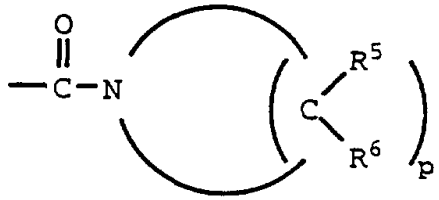
Y为芳基或不饱和的杂环；

Y^1为杂环；

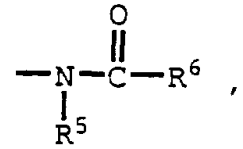
R^{3a}为具有下述结构的基团，

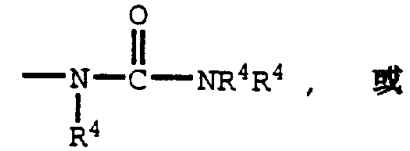
1) $-C(O)-NR^4R^4$，

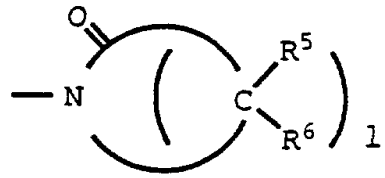
2) ，或

3) ；

R^{3b}为具有下述结构的基团，

1) ，

2) ，或

3) ；

p为4或5；

l为3、4或5；

各个R^4独立地为氢、C_1—C_6烷基或羟基(C_1—C_4)烷基；

R^5和R^6系独立地选自氢、羟基、C_1—C_6烷基、C_1—C_6烷氧基、氨基、C_1—C_4烷氨基、羟基(C_1—C_4)烷基、羧基、C_1—C_4烷氧基羰基、氨基甲酰基、N—(C_1—C_4)烷基氨基甲酰基、芳基、 杂环或不饱和的杂环。

本文中叙述的所有温度是指摄氏度(℃)。除了液体以体积单位表示外，本申请中应用的所有度量单位均以重量单位表示。

这里所应用的术语“C_1—C_6烷基”是指有1—6个碳原子的直链或支链的烷基。常用的C_1—C_6烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基等。在术语“C_1—C_6”烷基的定义中包括术语“C_1—C_4”烷基。

“卤素”是指氯、氟、溴或碘。

“卤素(C_1—C_4)烷基”是指有1—4个碳原子并有1—3个卤原子与其连接的直链或支链烷基。常用的卤素(C_1—C_4)烷基包括氯甲基、

2—溴甲基、1—氯异丙基、3—氟丙基、2，3—二溴丁基、3—氯异丁基、碘—叔丁基、三氟甲基等。

“羟基(C_1—C_4)烷基”是指有1—4个碳原子并有一羟基与其连接的直链或支链的烷基。常用的羟基(C_1—C_4)烷基包括羟甲基、2—羟基乙基、3—羟基丙基、2—羟基异丙基、4—羟基丁基等。

“C_1—C_6烷硫基”是指有1—6个碳原子并有一硫原子与其连接的直链或支链的烷基。常用的C_1—C_6烷硫基包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、己硫基等。

“C_1—C_4烷氨基”是指有1—4个碳原子并有一氨基与其连接的直链或支链的烷基。常用的C_1—C_4烷氨基包括甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、仲丁氨基等。

“二(C_1—C_4)烷氨基”是指各有1—4个碳原子并有一公用氨基的两个直链或支链的烷基。常用的二(C_1—C_4)烷氨基包括二甲氨基、乙基甲基氨基、甲基丙基氨基、乙基异丙基氨基、丁基甲基氨基、仲丁基乙基氨基等。

“C_1—C_6烷氧基”是指有1—6个碳原子并有一氧原子与其连接的直链或支链的烷基。常用的C_1—C_6烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。在术语“C_1—C_6烷氧基”中包括术语“C_1—C_4烷氧基”。

“C_1—C_4烷氧基羰基”是指有1—4个碳原子并有一羰基与其连接的直链或支链的烷氧基。常用的C_1—C_4烷氧基羰基包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基等。

“N—(C_1—C_4)烷基氨基甲酰基” 是指有1—4个碳原子并有氨基甲酰基的氮原子与其连接的直链或支链的烷基。常用的N—(C_1—C_4)

烷基氨基甲酰基包括N—甲基氨基甲酰基、N—乙基氨基甲酰基、N—丙基氨基甲酰基、N—异丙基氨基甲酰基、N—丁基氨基甲酰基和N—叔丁基氨基甲酰基等。

“C_5—C_7环烷基”是指含5—7个碳原子的饱和烃环结构，它可以是未被取代的，或者由1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤素、卤素(C_1—C_4)烷基、C_1—C_4烷基、C_1—C_4烷氧基、羧基、C_1—C_4烷氧基羰基、氨基甲酰基、N—(C_1—C_4)烷基氨基甲酰基、氨基C_1—C_4烷氨基、二(C_1—C_4)烷氨基或有—$(CH_2)_a$—R^7结构的基团，这里a为1、2、3或4；R^7为羟基、C_1—C_4烷氧基、羧基、C_1—C_4烷氧基羰基、氨基、氨基甲酰基、C_1—C_4烷氨基或二(C_1—C_4)烷氨基。常用的环烷基包括环戊基、环己基、环庚基、3—甲基环戊基、4—乙氧基环己基、5—羧基环庚基、6—氯环己基等。

术语“杂环”是指稳定的未被取代或取代的五至七元单环或七至十元双环杂环，它们可以是饱和的，并且由碳原子和1—3个选自氮、氧或硫的杂原子组成，这里杂原子氮和硫可以任意地被氧化，杂原子氮也可以任意地被季铵化，并且所述杂环还包括其中以上定义的任一杂环与苯环稠合的双环基。所述杂环可以连接在任一能提供稳定结构的杂原子或碳原子上。所述杂环可以是未被取代的、或者由1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤素、卤素(C_1—C_4)烷基、C_1—C_4烷基、C_1—C_4烷氧基、羧基、C_1—C_4烷氧基羰基、氨基甲酰基、N—(C_1—C_4)烷基氨基甲酰基、氨基、C_1—C_4烷氨基、二(C_1—C_4)烷氨基或有—$(CH_2)_a$—R^7结构的基团，这里a为1、2、3或4，R^7为羟基、C_1—C_4烷氧基、羧基、C_1—C_4烷氧基羰基氨基、氨基甲酰基、C_1—C_4烷氨基或二(C_1—C_4)烷氨基。

术语“不饱和的杂环”是指有1或多个双键并且由碳原子和选自以下1—3个杂原子组成的稳定的未被取代或取代的五至七元单环或七至十元双环杂环，杂原子系选自氮、氧或硫，并且其中杂原子氮和硫可以任意地被氧化，杂原子氮也可以任意地被季铵化，所述不饱和的杂环还包括其中以上定义的任一杂环与苯环稠合的双环基。不饱和的杂环可以与能提供稳定结构的任一杂原子或碳原子相连。该不饱和的杂环是未被取代的，或由独立地选自以下1、2或3个取代基取代：卤素、卤素(C_1—C_4)烷基、C_1—C_4烷氧基、羧基、C_1—C_4烷氧基羰基、氨基甲酰基、N—(C_1—C_4)烷基氨基甲酰基、氨基、C_1—C_4烷氨基、二(C_1—C_4)烷氨基或具有结构式—$(CH_2)_a$—R^7的基团，这里a为1、2、3或4，R^7为羟基、C_1—C_4烷氧基、羧基、C_1—C_4烷氧基羰基、氨基、氨基甲酰基、C_1—C_4烷氨基或二(C_1—C_4)烷氨基。

上述杂环和不饱和的杂环的实例包括：哌啶基、哌嗪基、氮杂䓬基、吡咯基、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、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、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、苯并吡咯基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫杂吗啉基、硫杂吗啉基—亚砜、硫杂吗啉基—砜、噁二唑基、三唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、3—甲基咪唑基、3—甲氧基吡啶基、4—氯喹啉基、4—氨基噻唑基、8—甲基喹啉基、6—氯喹噁啉基、3—乙基吡啶基、6—甲氧基苯并咪唑基、4—羟基呋喃基、4—甲基异喹啉基、6，8—二溴喹啉基、4，8—二甲基萘基、2—甲基—1，2，3，4—四氢

异喹啉基、N—甲基—喹啉—2—基、2—叔丁氧基羰基—1，2，3，4—四氢异喹啉—7—基等。

“杂环(C_1—C_4)烷基”是指有1—4个碳原子并有一杂环基与其相连的直链或支链烷基。“不饱和的杂环(C_1—C_4)烷基”是指有1—4个碳原子并有一不饱和的杂环与其相连的直链或支链的烷基。常用杂环(C_1—C_4)烷基和不饱和杂环(C_1—C_4)烷基包括吡咯基甲基、喹啉基甲基、1—吲哚基乙基、2—呋喃基乙基、3—噻吩—2—基丙基、1—咪唑基异丙基、4—噻唑基丁基等。

“芳基”是指由独立地选自以下的1、2或3个取代基任意取代的苯基或萘基环，取代基系选自卤素、吗啉代(C_1—C_4)烷氧基羰基、吡啶基(C_1—C_4)烷氧基羰基、卤素(C_1—C_4)烷基、C_1—C_4烷基、C_1—C_4烷氧基、羧基、C_1—C_4烷氧基羰基、氨基甲酰基、N—(C_1—C_4)烷基氨基甲酰基、氨基、C_1—C_4烷氨基、二(C_1—C_4)烷氨基或式—$(CH_2)_a$—R^7基团，这里a为1、2、3或4，R^7为羟基、C_1—C_4烷氧基、羧基、C_1—C_4烷氧基羰基、氨基、氨基甲酰基、C_1—C_4烷氨基或二(C_1—C_4)烷氨基。

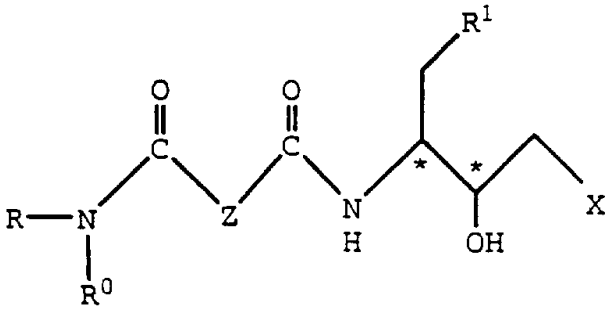
“芳基(C_1—C_4)烷基”是指有1—4个碳原子并有一芳基与其相连的直链或支链烷基。常用的芳基(C_1—C_4)烷基包括苯基甲基、2—苯基乙基、3—萘基丙基、1—萘基异丙基、4—苯基丁基等。

本文中所用的术语“氨基保护基”是指当化合物上的其他官能团进行反应时，通常用于屏蔽或保护氨基官能团的氨基取代基。所述氨基保护基的实例包括甲酰基、三苯甲基、苯二甲酰亚氨基、三氯乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基、碘乙酰基、或氨基甲酸乙酯类型的保护基团，如苄氧基羰基、4—苯基苄氧基羰基、2—甲基苄氧基羰基、4—甲氧基苄氧基羰基、4—氟苄氧基羰基、4—氯苄氧基羰

基、3—氯苄氧基羰基、2—氯苄氧基羰基、2，4—二氯苄氧基羰基、4—溴苄氧基羰基、3—溴苄氧基羰基、4—硝基苄氧基羰基、4—氰基苄氧基羰基、2—(4—联苯基)异丙氧基羰基、1，1—二苯基乙—1—基氧羰基、1，1—二苯基丙—1—基氧羰基、2—苯基丙—2—基氧羰基、2—(对甲苯甲酰基)丙—2—基氧羰基、环戊烷基氧羰基、1—甲基环戊烷基氧羰基、环己烷基氧羰基、1—甲基环己烷基氧羰基、2—甲基环己烷基氧羰基、2—(4—甲苯甲酰基磺酰基) 乙氧基羰基、2—(甲基磺酰基)乙氧基羰基、2—(三苯膦)乙氧基羰基、芴基甲氧基羰基(“FMOC”)、2—(三甲基硅烷基)乙氧基羰基、 烯丙氧基羰基、1—(三甲基硅烷基甲基)丙—1—烯基氧羰基、 5—苯并异 唑基甲氧基羰基、4—乙酰氧基苄氧基羰基、2，2，2—三氯乙氧基羰基、2—乙炔基—2—丙氧基羰基、环丙基甲氧基羰基、 4—(癸氧基)苄氧基羰基、异冰片基氧羰基、1—哌啶基氧羰基等， 或者为苯甲酰基甲基磺酰基、2—硝基苯基亚磺酰基、 氧化二苯基膦以及类似的氨基保护基。应用的氨基保护基的种类并不严格，只要该衍生的氨基对中间体分子其他位置的反应条件是稳定的，并且在适当的时候能够有选择地脱去而不破坏分子的其余部分(包括任何其他的氨基保护基)即可。优选的氨基保护基有叔丁氧基羰基(t-Boc)和苄氧基羰基(CbZ)。适用于上述术语的其他基团的实例见J.W. Barton, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G.W.McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 2, and T.W.Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 7。

本文中所用的术语“羧基保护基”是指当化合物上的其他官能团进行反应时，通常用于屏蔽或保护羧基官能团的羧基的取代基。所述羧基保护基的实例包括甲基、对硝基苄基、对甲基苄基、对甲氧基苄基、3，4—二甲氧基苄基、2，4—二甲氧基苄基、2，4，6—三甲氧基苄基、2，4，6--三甲基苄基、五甲基苄基、3，4—亚甲基—二氧苄基、二苯甲基、4，4′—二甲氧基二苯甲基、2，2′，4，4′—四甲氧基二苯甲基、叔丁基、叔戊基、三苯甲基、4—甲氧基三苯甲基、4，4′—二甲氧基三苯甲基、4，4′，4"—三甲氧基三苯甲基、2—苯基丙—2—基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、苯甲酰甲基、2，2，2—三氯乙基、β—(二(正丁基)甲基硅烷基)乙基、对甲苯磺酰基乙基、4—硝基苄基磺酰基乙基、烯丙基、肉桂基、1—(三甲基硅烷基甲基)丙—1—烯—3—基等。优选的羧基保护基是二苯甲基。上述基团的其他实例可以在以下书中找到：E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 5, and T.W.Greene, “Protective Groups in Organic Sythesis”, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 5。

本发明化合物至少有两个不对称中心，它们在下式中以星号表示，



由于上述不对称中心，因此本发明化合物能够以非对映异构体的混合物形式、外消旋混合物以及各个单一对映体的形式出现。所有的不对称形式、各个单一异构体及其它们的组合物均在本发明的范围内。

如以上所述，本发明包括式I所定义化合物的药学上适用的盐。虽然本发明化合物通常为中性，但是本发明化合物具有充足的酸性基团、碱性基团或两性的官能团，因此它可以与许多无机碱、无机和有机酸反应，形成药学上适用的盐。

本文中所用的术语“药学上适用的盐”是指上式化合物的盐，该盐对活的有机体实质上是无毒的。常用的药学上适用的盐包括通过本发明化合物与无机或有机酸或者与无机碱反应制得的盐。该盐称作为酸加成盐或碱加成盐。

形成酸加成盐通常应用的酸包括无机酸，例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等，有机酸，例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等。

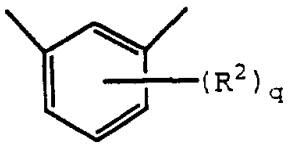
上述药学上适用的盐的实例有硫酸盐，焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔—1，4—二酸盐、己炔—1，6—二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ—羟基丁

酸盐、羟基乙酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、 萘—1—磺酸盐、萘—2—磺酸盐、扁桃酸盐等。 优选的药学上适用的酸加成盐是与无机酸如盐酸和氢溴酸形成的盐，以及与有机酸如马来酸和甲磺酸形成的盐。

碱加成盐包括由无机碱如氢氧化铵、或碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等得到的碱加成盐。因此用于制备本发明该类盐的上述碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钙、碳酸钙等。尤其优选钾和钠盐形式。

应该认识到，形成本发明任一盐部分的具体相反离子不是关键性的，只要该盐作为一个整体来说是药学上适用的，以及作为一个整体来说只要该相反离子不将非所要求的性质提供给盐。

本发明优选的化合物是下述式I化合物及其药学上适用的盐，其中Z为



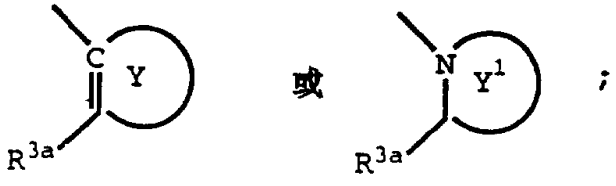
；

R^1为芳基或—S—R^{1a}，其中R^{1a}为芳基，

R^2为氢或C_1—C_6烷基，

q为0或1，

X为



；

R^{3a}为—C(O)—NR^4R^4，其中R^4的定义同上。

在上述优选化合物中，更优选的是下述化合物及其药学上适用的盐，

其中Y为苯基，

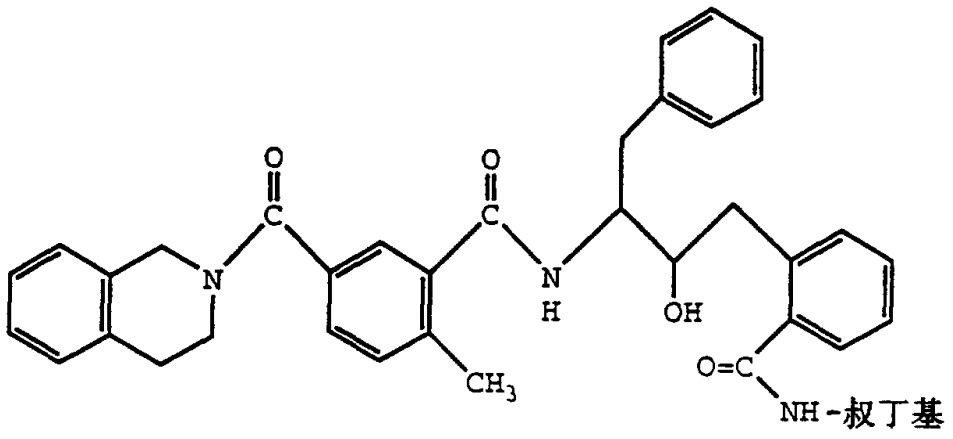
Y^1为十氢—(4aS，8aS)—异喹啉基，

R^3为—C(O)NH(叔丁基)。

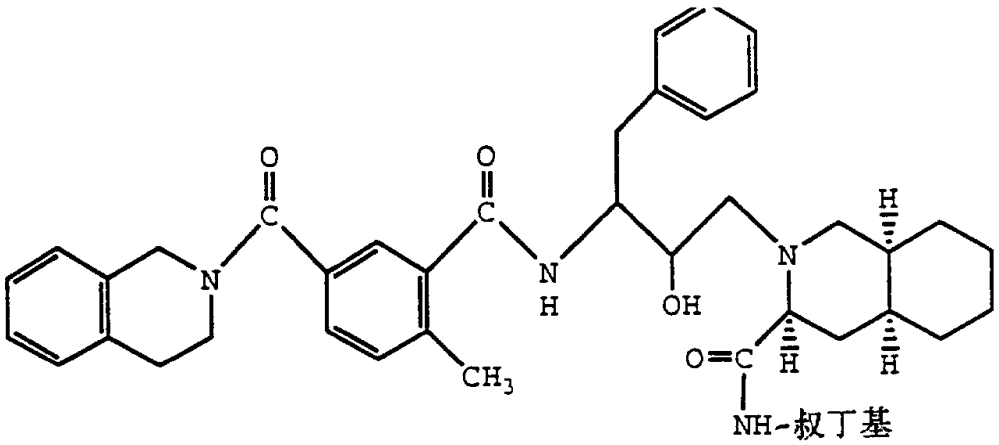
在上述优选化合物中，特别优选的是下述化合物及其药学上适用的盐，

其中R和R^0与它们所连接的氮原子一起形成杂环或不饱和的杂环，条件是该氮原子不被季铵化。

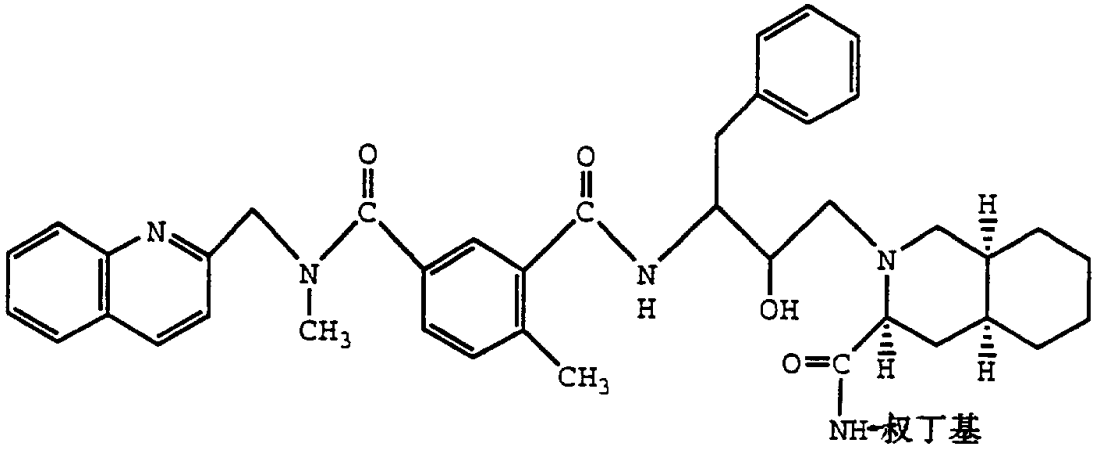
最优选的化合物是下述化合物及其药学上适用的盐，



[3"′S—(3"′R*，4S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2"" —N—叔丁基脲基)苯基]戊基—4"—甲基)苯基]甲基—1，2，3，4—四氢异喹啉；



[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′, 2"′, 3"′, 4"′—四氢异喹啉—2—"′—基羰基]—6"—甲基)苯基]戊基—十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺；以及



[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—甲基氮杂—3"′—喹啉—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基—十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺。

提供下列化合物及其药学上适用的盐，以便进一步解释本发明范围内的式I化合物：

[3"′S—(3"′R*，4"′S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2""—N—叔丁基脲基)苯基]戊基—4"—溴]苯基)甲基]—1，2，3，4—四氢异喹啉；

[3"′S—(3"′R*，4"′S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—萘基甲基—4"′—羟基—5"′—(2""—N—叔丁基脲基)苯基]戊基—4"—甲基]苯基)甲基]—1，2，3，4—四氢异喹啉；

[3"′S—(3"′R*，4"′S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—萘硫基甲基—4"′—羟基—5"′—(2""—N—叔丁基脲基)苯基]戊基—4"—甲基]苯基)甲基]—1，2，3，4—四氢异喹啉；

[3"′S—(3"′R*，4"′S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2""—N—叔丁基脲基)苯基]戊基—4"—甲氧基]苯基)甲基]—1，2，3，4—四氢异喹啉；

[3"′S—(3"′R*，4"′S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2""—N—叔丁基脲基)苯基]戊基—4"—甲硫基]苯基)甲基]—1，2，3，4—四氢异喹啉；

[3"′S—(3"′R*，4"′S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—环己基甲基—4"′—羟基—5"′—(2""—N—

叔丁基脲基)苯基]戊基－4"－甲硫基]苯基)甲基]－1，2，3，4－四氢异喹啉；

[3"′S－(3"′R*，4"′S*)]－N－[1′－氧代－1′－(3"－[1"′－氧代－2"′－氮杂－3"′－苯基甲基－4"′－羟基－5"′－(2""－N－叔丁基脲基)苯基]戊基－4"－氨基]苯基)甲基]－1，2，3，4－四氢异喹啉；

[3"′S－(3"′R*，4"′S*)]－N－[1′－氧代－1′－(3"－[1"′－氧代－2"′－氮杂－3"′－苯基甲基－4"′－羟基－5"′－(2""－N－叔丁基脲基)苯基]戊基－4"－氨基甲酰]苯基)甲基]－1，2，3，4－四氢异喹啉；

[3S－(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]－2－[2′－羟基－3′－萘－2－基硫甲基－4 －氮杂－5′－氧代－5′－(3"－[1"′，2"′，3"′，4"′－四氢异喹啉－2"′－基羰基]－6"－甲基)苯基]－戊基十氢异喹啉－3－N－叔丁基甲酰胺；

[3S－(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]－2－[2′－羟基－3′－苯硫基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－[1"′，2"′，3"′，4"′－四氢异喹啉－2"′－基羰基]－6"－甲基)苯基]戊基十氢异喹啉－3－N－叔丁基甲酰胺；

[3S－(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－(8"′－甲基－1"′，2"′3"′，4"′－四氢异喹啉－2"′－基羰基]－6"－甲基)苯基]戊基十氢异喹啉－3－N－叔丁基甲酰胺；

[3S－(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－[1"′，2"′，3"′，4"′

—四氢异喹啉—2—"′—基羰基]—6"—氯)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺；

[3S—(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—(1"′，2"′，3"′，4"′—四氢异喹啉—2"′—基羰基)—6"—甲氧基)苯基]—戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺；

[3S—(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—(1"′，2"′，3"′，4"′—四氢异喹啉—2"′—基羰基)—6"—三氟甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺；

[3S—(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—(1"′，2"′，3"′，4"′—四氢异喹啉—2—"′—基羰基)—6"—甲硫基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺；

[3S—(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—甲基氮杂—3"′喹啉—2""—基丙基]—6"—溴)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺；

[3S—(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—甲基氮杂—3"′—喹啉—2""—基丙基]—6"—乙氧基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺；

[3S—(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—萘—1—基硫甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—

2"′－N－甲基氮杂－3"′－喹啉－2""－基丙基]－6"－溴)苯基]戊基十氢异喹啉－3－N－叔丁基甲酰胺；

[3S－(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－[1"′－氧代－2"′－N－乙基氮杂－3"′－喹啉－2""－基丙基]－6"－溴)苯基]戊基十氢异喹啉－3－N－叔丁基甲酰胺；

[3S－(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－[1"′－氧代－2"′－N－甲基氮杂－4"′－喹啉－2""－基丁基]－6"－溴)苯基]戊基十氢异喹啉－3－N－叔丁基甲酰胺；

[3S－(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－[1"′－氧代－2"′－N－甲基氮杂－3"′－喹啉－8""－基丙基]－6"－甲基)苯基]戊基十氢异喹啉－3－N－叔丁基甲酰胺；

[3S－(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]－2－[2′－羟基－3′－萘－2－基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－[1"′－氧代－2"′－N－甲基氮杂－3"′－喹啉－2""－基丙基]－6"－溴)苯基]戊基十氢异喹啉－3－N－叔丁基甲酰胺；

[3S－(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－[1"′－氧代－2"′－氮杂－3"′－喹啉－2""－基丙基]－6"－溴)苯基]戊基十氢异喹啉－3－N－叔丁基甲酰胺；

[3S－(3R*，4aR*，8aR*，2′S*，3′R*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－[1"′－氧代－2"′－氮

杂－3"′－萘－2""－基丙基]－6"－甲基)苯基]戊基十氢异喹啉－3－N－叔丁基甲酰胺；

[2′R－(2′R*，3′S*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－(1"′－氧代－2"′－氮杂－3"′萘－2""－基)丙基－6"－甲基)苯基]戊基－N－叔丁基苯甲酰胺；

[2′R－(2′R*，3′S*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－(1"′－氧代－2"′－N－甲基氮杂－3"′－喹啉－2""－基)丙基－6"－甲基)苯基]戊基－N－叔丁基苯甲酰胺；

[2′R－(2′R*，3′S*)]－2－[2′－羟基－3′－萘基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－(1"′－氧代－2"′－N－甲基氮杂－3"′－喹啉－2""－基)丙基－6"－甲基)苯基]戊基－N－叔丁基苯甲酰胺；

[2′R－(2′R*，3′S*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－(1"′－氧代－2"′－N－甲基氮杂－3"′－(8""－甲基喹啉－2""－基))丙基－6"－甲基)苯基]戊基－N－叔丁基苯甲酰胺；

[2′R－(2′R*，3′S*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－(1"′－氧代－2"′－氮杂－3"′－喹啉－2""－基)丙基－6"－氯)苯基]戊基－N－叔丁基苯甲酰胺；

[2′R－(2′R*，3′S*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－(1"′－氧代－2"′－氮杂－3"′－喹喔啉－2""－基)丙基－6"－甲基)苯基]戊基－N－叔丁基苯甲酰胺；

[2′R－(2′R*，3′S*)]－2－[2′－羟基－3′－苯基甲基－4′－氮杂－5′－氧代－5′－(3"－(1"′－氧代－2"′－氮杂－3"′－萘－2""－基)丙基－6"－甲基)苯基]戊基－4－甲基－N－叔丁基苯甲酰胺；

[2′R—(2′R*, 3′S*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—(1"′—氧代—2"′—N—甲基氮杂—3"′—吡啶—2""—基)丙基—6"—甲基)苯基]戊基—N—叔丁基苯甲酰胺；

[2′R—(2′R*, 3′S*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—(1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—喹啉—2""—基)丙基—6"—甲基)苯基]戊基—N—叔丁基脯氨酰胺；

[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—(1"′—氧代—2"′—N—甲基氮杂—3"′—吡啶—2""—基丙基—6"—甲基)苯基]戊基—十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺；

[2′R—(2′R*, 3′S*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—(1"′—氧代—2"′—N—甲基氮杂—3"′—吡啶—3""—基)丙基—6"—甲基)苯基]戊基—N—叔丁基甲酰胺；

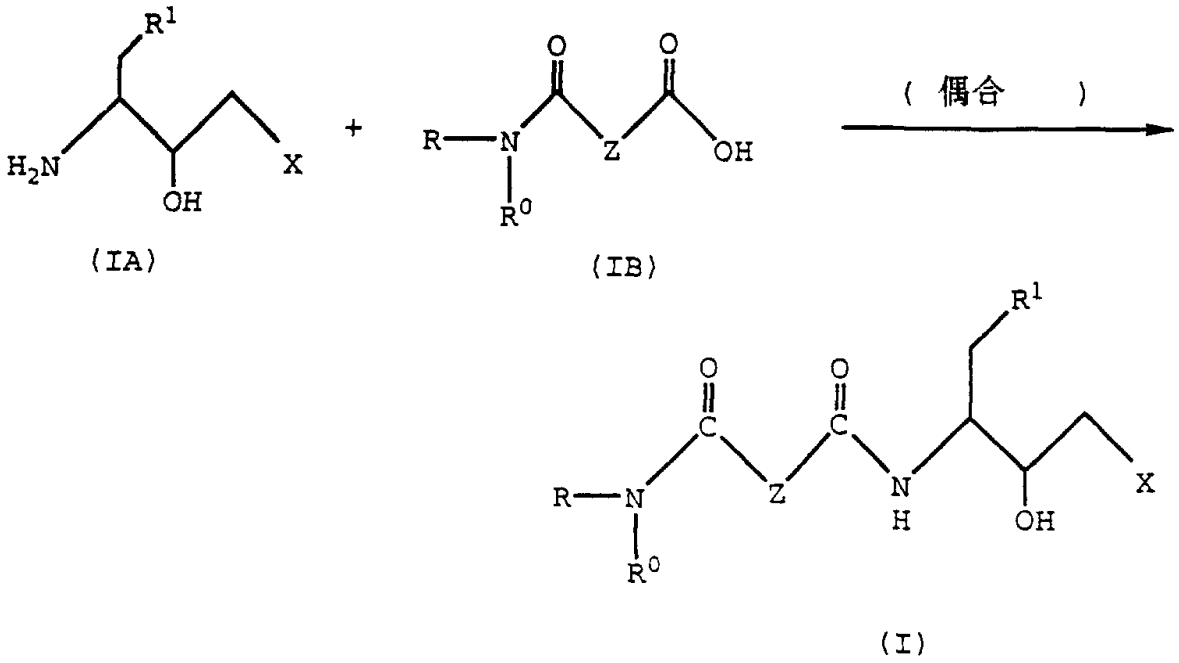
[2′R—(2′R*, 3′S*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—(1"′—氧代—2"′—N—甲基氮杂—3"′—吡啶—4""—基)丙基—6"—甲基)苯基]戊基—N—叔丁基苯甲酰胺；

[2′R—(2′R*, 3′S*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—(1"′—氧代—2"′—N—甲基氮杂—3"′—苯基)丙基—6"—甲基)苯基]戊基—N—叔丁基苯甲酰胺；

[2′R—(2′R*, 3′S*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—(1"′—氧代—2"′—N—甲基氮杂—3"′—萘—2""—基)丙基—6"—甲基)苯基]戊基—N—叔丁基苯甲酰胺。

式I化合物可以按下述反应式I制备。

反应式I

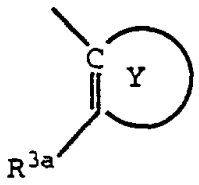


其中R、R^0、R^1、X和Z的定义同上。

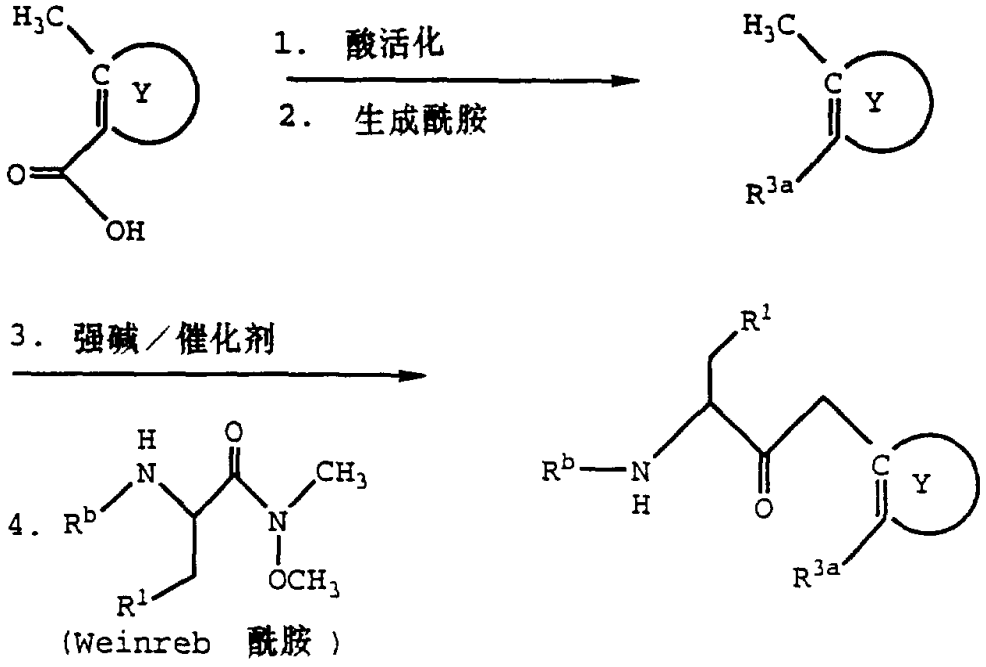
反应式I是通常用于合成肽的一般性的偶合反应，它可以按下法进行：使合适的取代胺式IA与合适的反应物取代羧酸式IB或其活性衍生物于非质子传递溶剂或溶剂混合物中反应。反应最好在偶合试剂存在下进行。该反应常用的非质子传递溶剂是四氢呋喃和二甲基甲酰胺，最好是所述溶剂的混合液。反应在约—30℃至约25℃进行。相对于反应物羧酸，通常应用等摩尔比例的反应物胺，而所用的偶合剂为等摩尔量至稍微过量。常用的偶合剂包括碳二亚胺类；如二环己基碳二亚胺(DCC)和N，N′—二乙基碳二亚胺；咪唑类，如羰基二咪唑；以及试剂如双(2—氧—3— 唑烷基)膦酰氯(Bop—Cl)或N—乙氧基羰基—2—乙氧基—1，2—二氢喹啉(EEDQ)。该反应较好的偶合剂是DCC。该反应还可以包括增进剂，较好的增进剂为羟基苯并三唑水合物(HOBT·H_2O)。

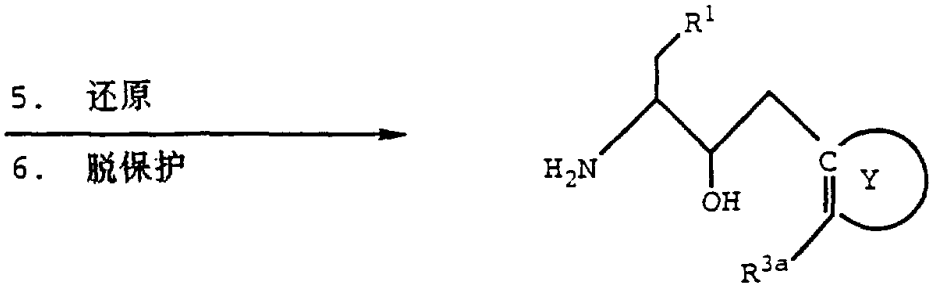
在反应完成后，如果需要，可以用本技术领域已知的方法将化合物进行分离，例如可以将化合物结晶，然后过滤收集，或者可以进行萃取、蒸发或倾析除去反应溶剂。如果需要，可以用一般的技术如结晶或在固体载体(如硅胶或氧化铝)上层析使化合物进一步纯化。

其中X为下式基团的式IA化合物可以按下面反应式A所示方法进行制备:



反应式A





其中R^b为氨基保护基，

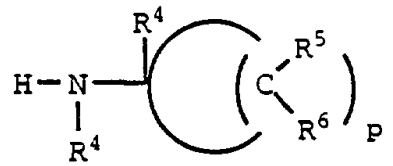
R^1、R^{3a}和Y的定义同上。

上面反应式A可以按1—6反应顺序完成。在一个反应完成之后，如果需要，可通过本技术领域已知的方法将中间体化合物进行分离，例如可以将化合物结晶，然后过滤收集，或者可以通过萃取、蒸发或倾析除去反应溶剂。在进行下一步反应之前，如果需要，可以用一般的技术如结晶或在固体载体(如硅胶或氧化铝)上进行层析，将中间体化合物进一步纯化。

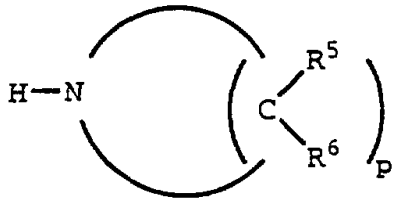
在反应式A.1中，反应一般进行活化，即按照本技术领域已知的方法和已知的条件，通过与亚硫酰氯、亚硫酰溴、三氯化磷、三溴化磷、五溴化磷或五氯化磷反应，将适当取代的芳基或不饱和的杂环羧酸转变为相应的酰基氯或酰基溴。合适的芳基、杂环或不饱和的杂环羧酸类化合物是市场上可以买得到的，或者可以用本技术领域已知的一般方法制得。

在反应式A.2中，将反应式A.1中制得的酰基氯或酰基溴于非极性的非质子传递溶剂或溶剂混合物中，在有酸消除剂或无酸清除存在下与氨或具有下式的伯胺或仲胺反应，得到相应的酰胺

$H\text{-}NR^4R^4$，



或



其中R^4、R^5、R^6和p与上述式I中的定义相同。反应通常在约—20℃～约25℃进行。该反应常用的试剂包括醚类和氯代烃类，最好是乙醚、氯仿或二氯甲烷。该反应最好在酸消除剂如叔胺(三乙胺较好)存在下进行。

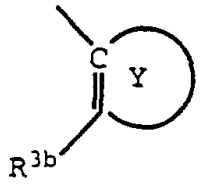
在反应式A.3中，将反应A.2中制备的酰胺与强碱于加溶剂存在在下进行反应，得到相应的阴离子，然后在反应A.4中使其与Weinreb酰胺反应，得到酮。反应A.3在非质子传递溶剂中于约—78℃～约0℃进行。反应A.3中常用的碱包括氨基化锂和烷基锂，最好是C_1—C_4烷基锂和二(C_1—C_4)烷基氨基化锂。反应了常用的加溶剂为四甲基(C_1—C_4)亚烷基二胺，最好为四甲基二乙胺。反应A.4在非质子传递溶剂中于约—80℃～约—40℃进行。反应A.3和A.4常用的溶剂包括醚类，最好为四氢呋喃。在反应A.4中，相对于Weinreb酰胺反应物， 阴离子一般应用的量在约等摩尔比例～约过量3摩尔的范围内，最好阴离子过量约2摩尔。

在反应式A.5中，用合适的还原剂将反应A.4中得到的酮还原为

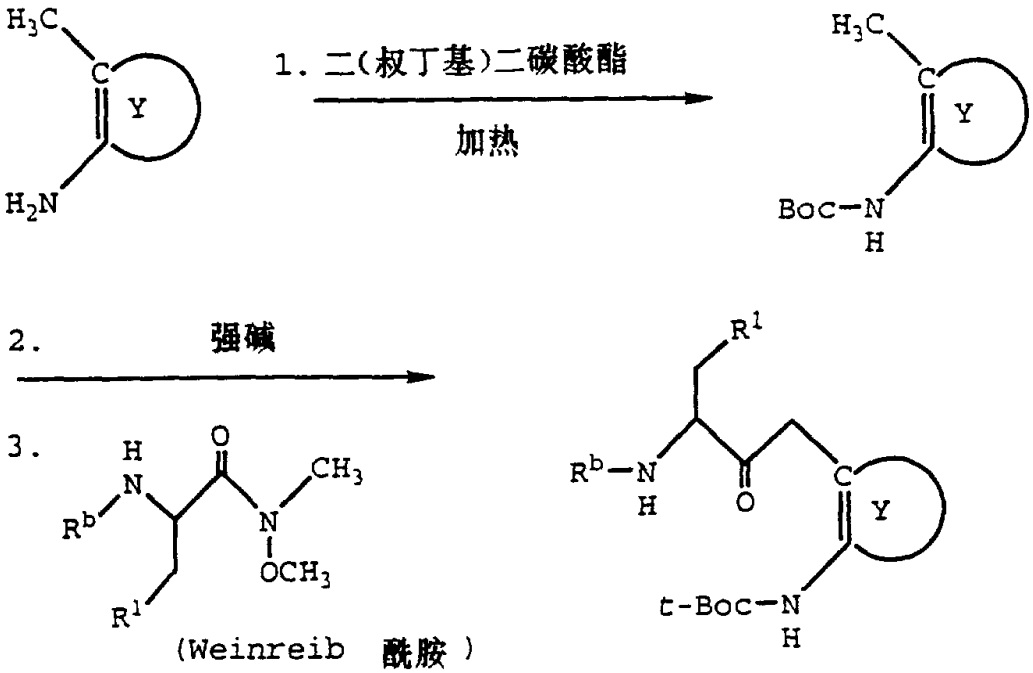
相应的醇。反应在质子溶剂中于约—25℃～约25℃进行。该反应常用的还原剂包括硼氢化钠、硼氢化锂、氢化二异丁基铝和氢化双(2—甲氧基乙氧基)钠铝。较好的还原剂是硼氢化钠。 该反应常用的质子溶剂包括醇类，最好是乙醇。

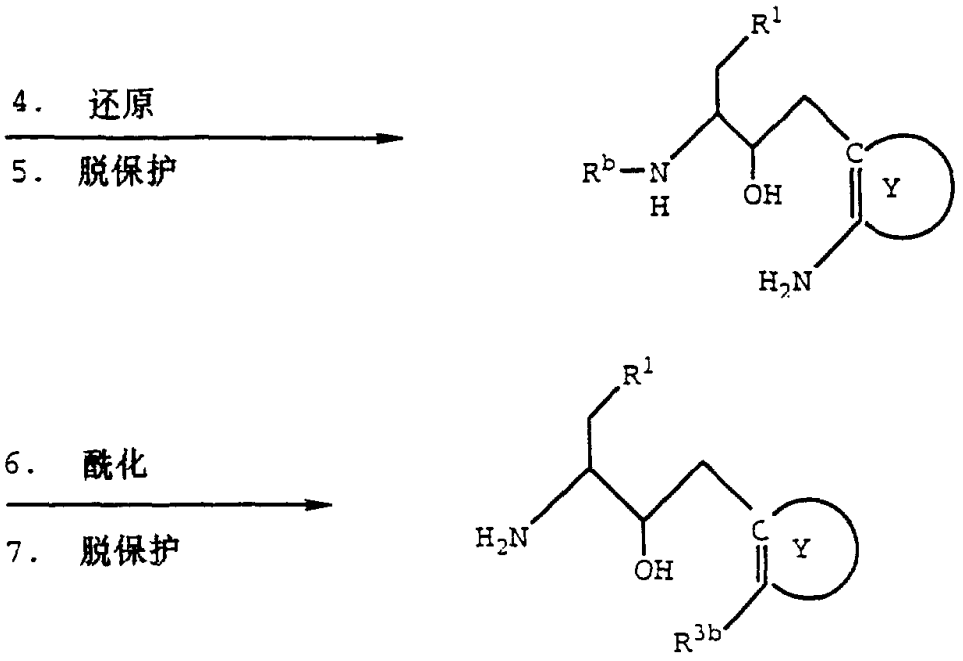
反应A.6是一般的氨基脱保护反应， 可按本技术领域中已知的方法进行，得到用于上述反应式I相应的胺。 该胺可以不经纯化进行反应，但是最好首先将其纯化。

其中X具有下述结构的式IA化合物可按下述反应路线B所示的方法制备:



反应式B





其中R^b、R^1、Y和R^{3b}的定义同上。

上面反应式B可以按1—7反应顺序完成。在一个反应完成之后，可通过本技术领域已知的方法将中间体化合物进行分离，例如可以将化合物结晶，然后过滤收集，或者可以通过萃取、蒸发或倾析除去反应溶剂。在进行下一步反应之前，如果需要，可以用一般的技术如结晶或在固体载体(如硅胶或氧化铝)上进行层析，将中间体化合物进一步纯化。

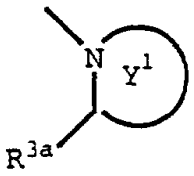
在反应式B.1中，可用本技术领域已知的氨基保护基，按一般的条件将合适取代的芳基或不饱和的杂环胺进行保护。反应B.2～B.5基本上按以上反应式A.3～A.6所述的方法进行，但在反应式B中，反应B.5需要进行另外的脱保护反应，以便脱去反应B.1中引入的氨基保护基。这是一般的氨基脱保护反应，可用本技术领域中已知的方法进行。例如用强酸，最好是三氟乙酸，可以将反应式B.1

中叙述的t·Boc基团脱去。

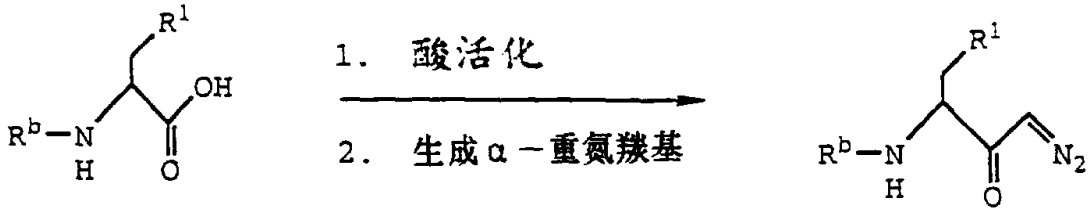
在反应B.6中，用合适的酰基卤、异氰酸酯或氯甲酸酯，最好在酸消除剂如叔胺(最好是三乙胺)存在下，将所述中间体进行酰化。反应在约—20℃～约25℃下进行。该反应常用的溶剂包括醚类如氯代烃类，最好用乙醚、氯仿或二氯甲烷。

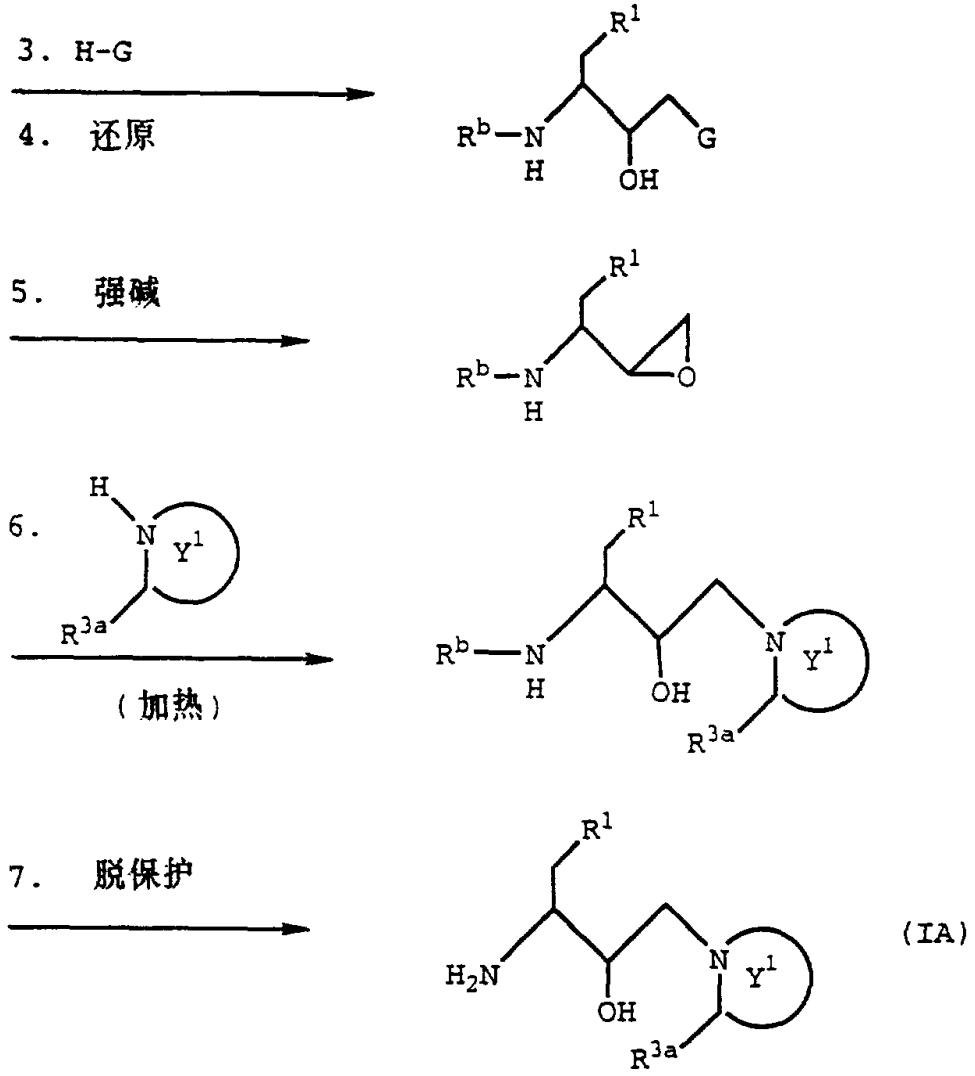
反应B.7是一般的氨基脱保护反应，可用本技术领域已知的方法进行，得到用于以上反应式I相应的胺。该胺可以不经纯化进行反应，但是最好首先将其进行纯化。

其中X为下述结构的式I化合物可以按下述反应式C所示的方法制备:



反应式C





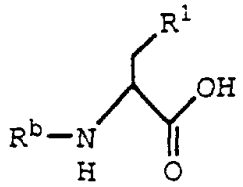
其中R^1、R^{3a}和R^b的定义同上，

G为卤素。

上面反应式C可以按1—7反应顺序完成。在一个反应完成之后，如果需要，可通过本技术领域已知的方法将中间体化合物进行分离，例如可以将化合物结晶，然后过滤收集，或者可以通过萃取、蒸发或倾析除去反应溶剂。在进行下一步反应之前，如果需要，可以用一般的方法如结晶或在固体载体(如硅胶或氧化铝)上进行层析，将

中间体化合物进一步纯化。

反应C.1是进行活化，即按照本技术领域已知的条件，将以下结构的氨基受保护的羧酸反应物转变为相应的混合酸酐。



例如最好在酸消除剂存在下，将氨基受保护的羧酸反应物与C_1—C_6烷基氯甲酸(如异丁基氯甲酸酯)反应。较好的酸消除剂是三烷基胺类，最好是三乙胺。反应通常在非质子传递溶剂如乙酸乙酯中进行。溶剂的选择不是关键性的，只要所应用的溶剂对进行的反应呈惰性，并且使反应物充分地溶解，以便完成所需的反应。生成的混合酸酐反应物最好不经进一步分离或纯化用于反应C.2中。

反应C.2以两步完成。首先，将用醚溶剂(最好是乙醚)层复盖的氢氧化钠溶液与大量过量的N—甲基—N—硝基—N—亚硝基胍反应，生成反应物重氮甲烷。氢氧化钠最好应用约4～6摩尔氢氧化钠／升的水溶液。在该反应实质上完成之后，有机层经干燥剂如氢氧化钾干燥。然后将该溶液与由上述反应C.1得到的混合酸酐反应，得到相应的α—重氮基羰基化合物。在该反应中最好应用未经分离或纯化的反应物重氮甲烷。反应通常在约—50℃～约—20℃，最好在约—30℃进行。

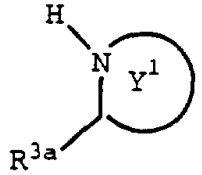
在反应C.3中，将反应C.2中制备的α—重氮基羰基化合物与式H—G(其中G为卤素)的酸于非质子传递溶剂(如乙醚)中反应，生成α—卤素羰基化合物。较好的反应物酸是可得到相应的α—氯羰基

化合物的氢氯酸．反应通常在约－30℃～约0℃进行。溶剂的选择不是关键性的，只要应用的溶剂对进行的反应呈惰性，并且使反应物充分地溶解，以便完成所需的反应。反应物酸通常以小的增加量，以无水的气体形式加入，直至反应基本完成。该反应可以用薄层层析(TLC)监测。

在反应C.4中，将反应C.3中制得化合物上的羰基用本技术领域已知的一般条件进行还原，得到相应的α－氯羟基化合物。例如，将反应C.3中制得的化合物与还原剂于混合溶剂中进行反应。一般的还原剂包括硼氢化钠、硼氢化锂、硼氢化锌、二异丁基氢化铝和氢化双(2－甲氧基乙氧基)钠铝。较好的还原剂是硼氢化钠。常用的溶剂混合液包括质子溶剂和非质子传递溶剂的混合液，如四氢呋喃／水。溶剂的选择不是关键性的，只要应用的溶剂对进行的反应呈惰性，并且使反应物充分地溶解，以便完成所需要的反应。该反应通常在约－10℃～约10℃，最好在约0℃进行。

在反应C.5中，将反应C.4制得的α－氯羟基化合物按本技术领域已知的一般条件与强碱反应，生成相应的环氧化物。例如可以将α－氯羟基化合物与氢氧化钾／乙醇混合物于有机溶剂如乙酸乙酯中反应。溶剂的选择不是关键性的，只要应用的溶剂对进行的反应呈惰性，并且使反应物充分地溶解，以便完成所需的反应。反应通常在约0℃～溶剂的回流温度下进行。最好使该反应在室温下进行。

在反应C.6中，将反应C.5中制得的环氧化物与下式的杂环反应物在质子溶剂中，于约70℃～100℃反应。

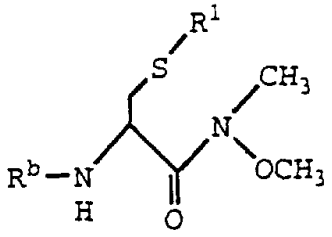


溶剂的选择不是关键性的，只要应用的溶剂对进行的反应呈惰性，并且使反应充分地溶解，便完成所需的反应。该反应常用的溶剂包括醇类，最好是乙醇。反应最好在约80℃进行。

反应C.7是一般的氨基脱保护反应，可按本技术领域已知的方法进行，得到用于上述反应式I相应的胺。该胺可以不经纯化进行反应，但最好首先将其纯化。

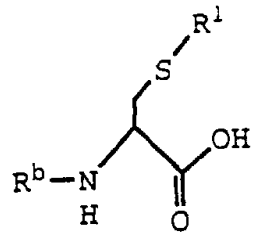
在反应A.4和B.3中用作反应物的Weinreb酰胺可以按下法制备：使氨基受保护的氨基酸与N—甲氧基—N—甲基胺于增进剂、酸消除剂和偶合剂存在下进行反应。反应在非质子传递溶剂或混合溶剂中，于约—25℃～25℃进行。该反应较好的增进剂是HOBT·H_2O。较好的酸消除剂是叔烷基胺类，最好是三乙胺或N—甲基吗啉。较好的偶合剂是乙基二甲氨基丙基碳二亚胺盐酸盐。在上述反应提供的Weinreb酰胺用于反应A.4和B.3之前，最好将其进行分离。

其中R^1为基团S—R^a(这里R^a为芳基或C_5—C_7环烷基)的式IA化合物可以用反应A.4和B.3中具有以下结构的Weinreb酰胺进行制备。



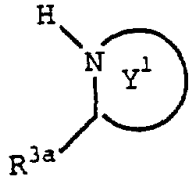
该Weinreb酰胺可以按下法制备：首先，使氨基受保护的丝氨酸与三苯膦和二乙基偶氮二羧酸酯(DEAD)在非质子传递溶剂中，于约—80℃～0℃反应，生成相应的β—内酯。反应通常在醚类如四氢呋喃中，于约—80℃～—50℃进行。然后，将内酯环打开，以便提

供具有以下结构的化合物。



打开内酯环的方法是：使内酸与具有结构—S—R^1(这里R^1的定义同上述式I)的合适取代的硫阴离子反应。硫阴离子化合物最好由相应的硫醇与强碱(如氢化钠或氢化钾)反应生成。该反应通常在非质子传递溶剂中，于约0℃～约40℃和惰性气流(如氮气)下进行。反应常用的溶剂包括醚类，最好是四氢呋喃。然后，所需的反应物酰胺按下法制备：基本上按上述方法，使得到的反应物羧酸与N—甲氧基—N—甲基胺在增进剂、酸消除剂和偶合剂存在下反应。

用于上述反应C.6具有下式的杂环反应物可以用本技术领域已知的方法进行制备。



例如，该杂环反应物通常从相应的氨基受保护的氨基酸，通过酸活化，然后再与烷基胺反应制备。反应通常在酸消除剂如N—甲基吗啉存在下进行。然后应用常用的化学脱保护技术脱去氨基保护基，得到以上反应C.6中应用的杂环反应物。

例如可按下述方法，应用(2S)—1，2，3，4—四氢—3—异喹

啉羧酸，制备[3S—(3R*，4aR*，8aR*)]—十氢异喹啉—3—N—叔丁氧基甲酰胺：

1)保护氨基(t-BOC)；

2)酸活化／与叔丁胺反应；

3)催化氢化；

4)氨基脱保护。

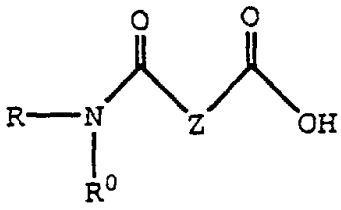
应用本技术领域已知的方法(最好应用催化氢化)，通过将合适取代的吡嗪化合物转变为相应的哌嗪化合物，可以制得哌嗪类反应物。例如氢化可以按下法进行：将反应物吡嗪与催化剂一起置于非质子传递溶剂中，于约0℃～约60℃在氢气流中完成。合适的催化剂包括钯／炭、金属铂、氧化铂等。较好的催化剂是氧化铂。该反应常用的溶剂包括四氢呋喃、二甲基甲酰胺或四氢呋喃与二甲基甲酰胺的混合液。

应用本技术领域已知的方法，可以将生成的反应物哌嗪上的氮原子烷基化。例如，可以将反应物哌嗪与卤素(C_1—C_4)烷基或卤代甲基吡啶(如甲基碘或氯甲基吡啶)反应。较好的卤素取代基包括氯、溴或碘。该反应于0℃～60℃在互为惰性的溶剂中，于酸消除剂存在下进行。较好的酸消除剂是碳酸钾。常用的溶剂包括原子和非质子传递溶剂，如乙腈和水的混合液。溶剂的选择不是关键性的，只要应用的溶剂对进行的反应呈惰性，并且使反应物充分地溶解，以便进行所需要的反应。

另外，可以用还原胺化作用制备烷基化的哌嗪反应物。例如，可以将上面制得的反应物哌嗪与醛(如3—吡啶甲醛、乙醛、丙醛)或酮在还原剂和酸存在下反应。反应通常在醇溶剂如甲醇、乙醇或

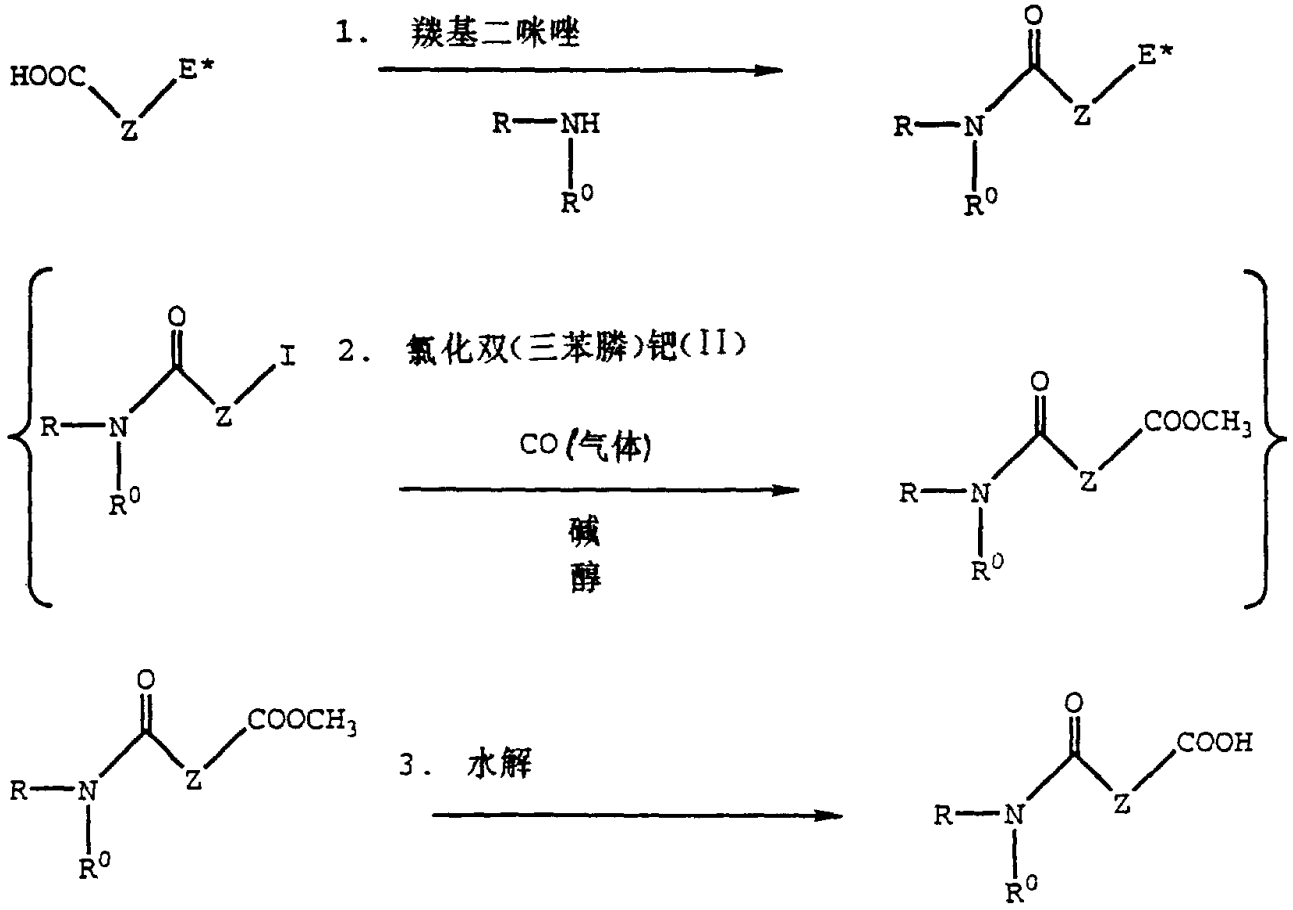
异丙醇中进行。常用的还原剂包括硼氢化钠、氰基硼氢化锂、氰基硼氢化钠等。较好的还原剂是氰基硼氢化钠。常用的酸包括质子酸，如盐酸、硫酸、甲磺酸或乙酸。较好的酸是乙酸。

用于反应式I中市场上买不到的反应物羧酸IB，可以用已知的方法制备。尤其是，具有下式的化合物可以按下面反应式II所示的方法制备：



(IB)

反应式II



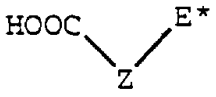
其中Z、R和R^0的定义同以上式I.

E^*为碘或C_1—C_4烷氧基羰基。

上面反应式II中，其中E^*为碘的化合物按1—3反应顺序进行制备。在一个反应完成之后，中间体可以用本技术领域已知的方法分离，例如可以将化合物结晶，然后过滤收集，或者可以用萃取、蒸发或倾析除去反应溶剂。如果需要，可以在进行下一步反应之前，用一般的技术如结晶或在固体载体(如硅胶或氧化铝)上层析将中间体化合物进一步纯化。

将在反应式II.1中制得的中间体化合物(其中E^*为C_1—C_4烷氧基羰基)直接按反应式II.3所述的方法反应，无需进行反应式II.2的反应。

反应式II.1是常用于合成肽的普通偶合反应，它已在上面反应式I的偶合反应中叙述。该反应可通过合适取代的氨基(RR^0NH)与具有下式的化合物进行简单的化合完成。



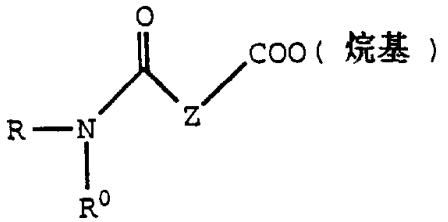
其中E^*为碘或C_1—C_4烷氧基羰基，Z同以上式I中的定义。反应在非极性的非质子传递溶剂或混合溶剂中，在有或无酸消除剂存在下进行，得到相应的酰胺。该反应常用的溶剂包括四氢呋喃和二甲基甲酰胺，最好是四氢呋喃。反应于约—30℃～约25℃进行。相对于反应物羧酸，反应物胺通常应用等摩尔比例，反应是在等摩尔量～略过量的偶合剂存在下进行的。

反应式II.2是使反应式II.1制得的化合物进行羰基化，结果导

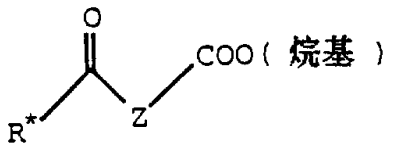
致C_1—C_4烷氧基羰基(最好是甲氧基羰基)代替碘取代基。反应可通过反应式II.2的碘中间体、催化剂、于一氧化碳气流下，在醇溶剂(最好是甲醇)中进行简单的化合完成，得到所需化合物的烷基酯。该反应在酸消除剂(最好是二环己基胺)存在下进行。反应在约0℃～约25℃进行。较好的催化剂是氯化双(三苯膦)钯(II)。

反应式II.3是一般的烷基酯水解反应，得到用于反应式I的反应物羧酸。该反应可按下法进行：使反应物烷基酯与氢氧化锂在合适的溶剂中反应，然后将反应溶液酸化至pH 2—3，得到所需的反应物羧酸。常用的溶剂包括醚与水的混合液，最好是四氢呋喃／水混合液。反应在约0℃～约35℃进行。相对于反应物酯，通常应用的反应物氢氧化锂的量为等摩尔比例—2摩尔过量，最好过量约1摩尔。

另外，具有下式的化合物可以按下述方法制备：



使式RR^0NH的氨基与下式化合物按本技术领域已知方法反应；



其中R^x为活性基团，如五氟苯酚。该反应通常在非质子传递溶剂如四氢呋喃、二甲基甲酰胺或二氯甲烷中，于约0℃～约35℃进行。较好的溶剂是二氯甲烷。 最好还含有酸消除剂如三乙胺或N—甲基吗啉。然后将生成的化合物水解，得到所需的反应物羧酸（用于以上反应式I中）。

用于以上反应的胺RR^0NH，其中R和R^0系独立地选自C_1—C_6烷基、芳基(C_1—C_4)烷基、杂环(C_1—C_4)烷基或不饱和的杂环(C_1—C_4)烷基，可以用本技术领域已知的方法制备。例如，可以将氨基受保护的甲胺于增进剂(如碘化钠或碘化钾)和强碱(如氢化钠或正丁基锂)存在下与R—X(或R^0—X)(这里X为卤素)反应，得到式CH_2—N(R^b)—R(或CH_3—N(R^b)—R^0)化合物，这里R^b为氨基保护基，R和R^0的定义同上。常用的溶剂包括非质子传递溶剂如二甲基甲酰胺或四氢呋喃，最好为二甲基甲酰胺。反应在约—10℃～约10℃，最好在约0℃进行。 然后用本技术领域已知的方法将受保护的胺反应物脱去保护，得到可用于上述的游离胺。为了便于分离游离胺，可以制备盐，例如使脱去保护的胺与酸如盐酸反应。

制备式RR^0NH的胺化合物的另一方法是使氨基受保护的式R—NH—R^b化合物与合适取代的烷基碘或烷基溴(R^0—I或R^0—Br)如甲基碘或乙基溴反应，得到氨基受保护的式RR^0NH—R^b化合物。然后使该化合物脱去保护和分离，以便用于上述反应。

如以上所述，所有的不对称形式、各个异构体以及它们的组合物均被认为是本发明的部分。所述异构体可以由它们各自的前体用上面所述方法制得，或者用拆分外消旋体制得，或者用分离非对映体的方法制得。拆分可以在拆分剂存在下通过层析，或通过重复结

晶，或通过结合本技术领域已知的各种方法进行。有关拆分的进一步叙述见Jacques等，Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons 1981。

合成本发明化合物中应用的起始物质是已知的，并且市场上买不到的起始物质可以用本技术领域通常应用的一般方法容易地进行合成。

本发明的药学上适用的盐通常按下法制备：使式I化合物与等摩尔或过量摩尔的酸或碱反应。通常将反应物于互溶剂中进行反应，对于酸加成盐，互溶剂为例如乙醚或苯；对于碱加成盐，互溶剂为水或醇。盐通常在约1小时～约10天内从溶液中析出，然后可以用过滤的方法或其他常用的方法进行分离。

下面的制备和实例进一步叙述本发明具体的情况。但是，应该明白，被包括在内的这些实例仅是为了叙述的目的，不应被认为是在任何方面限制本发明的范围。

在下面的制备和实例中，术语熔点、核磁共振谱、电子撞击质谱、场解吸质谱、快速原子轰击质谱、红外光谱、紫外光谱、元素分析、高效液相色谱和薄层层析的缩写分别如下：m.p.；NMR；EIMS；MS(FD)；MS(FAB)、IR、UV、Analysis、HPLC和TLC。此外，所列红外光谱的最大吸收值仅是重要的部分，不是所有的最大吸收值。

有关核磁共振谱还应用以下的缩写：S表示单峰，d表示二重峰，dd表示双二重峰，t表示三重峰，q表示四重峰，m表示多重峰，dm表示双多重峰，br.s、br.d、br.t和br.m分别表示宽单峰、宽双峰、宽三重峰和宽多重峰。“J”表示偶合常数，以赫兹(Hz)表示。除非另有说明，否则NMR谱的数据是指所属化合物的游离碱。

NMR谱是在BrüKer公司270 MHz 仪器上测得的，或是在General Electric公司QE—300型300 MHz仪器上测得的。化学位移以δ值表示(以四甲基硅为内标，以百万分之一为单位)。场解吸质谱是Varian-MAT 731 质谱仪上用碳树枝状晶体发射体测定的。电子撞击质谱是用Consolidated Electrodynamics公司的CEC 21-110仪测得的。快速原子轰击质谱是用VG ZAB-3质谱仪测得的。红外光谱是用Perkin-Elmer 281红外仪测得的。紫外光谱是用Cary 118紫外仪测得的。薄层层析是在E.Merck硅胶板上进行的。熔点未经校正。

制备1

A. N—(叔丁基)—2—甲基苯甲酰胺

于25℃，在氮气下向139.2 g (0.9 mol)邻甲苯酰氯的1200 ml二氯甲烷的冷溶液(0℃)中缓慢地加入180.0 g (1.8 mol)三乙胺，随后滴加含73.14 g (1.0 mol)叔丁胺的200 ml 二氯甲烷溶液。将所得的反应混合物温至室温，并使其反应2.5小时。反应混合物再用1800 ml 水稀释。分离得到的有机层和水层，有机层依次用2N氢氧化钠、1.0 N 盐酸和盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤，然后在减压下浓缩至干，得到167.6 g 所需的小标题中间体，为类白色固体(m.p.77—78℃)。

产率：97%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.41 (s, 9H), 2.41 (s, 3H),
5.54 (br.s, 1H), 7.13-7.30 (m, 4H).

IR ($CHCl_3$): 3430, 3011, 2971, 2932, 1661, 1510, 1484,
1452, 1393, 1366, 1304, 1216, 876 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 191 (M^+), 191 (100).

元素分析 $C_{12}H_{17}NO$:

计算值： C, 75.35; H, 8.76; N, 7.32;

实测值： C, 75.10; H, 9.11; N, 7.20.

B. S—N—叔丁基—2—(3—(N—苄氧基羰基)氨基—2—氧代—4—苯基丁基)苯甲酰胺

向7.0 g (36.5 mmol)制备1A小标题中间体的200 ml 无水四氢呋喃溶液中通过注射器加入N, N, N′, N′—四甲基乙二胺(TMEDA)。将得到的溶液冷却至—78℃，然后通过注射器滴加55.9 ml 仲丁基锂，同时保持反应温度在—60℃下。将所得的反应溶液于—78℃搅拌约1小时，然后通过套管加入含有5.00 g (14.6 mmol) (S)—N—甲氧基—N—甲基—2—(N—苄氧基羰基)氨基—3—苯基丙酰胺的50 ml 无水四氢呋喃溶液，同时保持反应温度在—65℃以下。将反应混合物温至—20℃，加入20 ml 饱和氯化铵，然后用200 ml 乙醚稀释。分离有机层和水层，有机层依次用水、0.2 N 硫酸氢钠和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，然后在减压下浓缩，得到无色油状物。该油状物经快速层析(用25%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱)纯化，得到6.08 g 无色泡沫状物。

产率：88%。

$[a]_D$ -289.26° (*c* 0.12, MeOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (s, 9H), 2.99 (dd, J=15; 6 Hz, 1H),
3.24 (dd, J=15; 6 Hz, 1H),
3.89 (d, J=18 Hz, 1H),
4.16 (d, J=18 Hz, 1H),
4.72 (dd, J=15, 6 Hz, 1H),
5.00-5.09 (m, 2H), 5.56 (d, J=6 Hz, 1H),
5.93 (br.s, 1H), 7.03-7.40 (m, 14H).

IR ($CHCl_3$): 3431, 3027, 3012, 2973, 1713, 1658, 1511,
1454, 1383, 1366, 1307, 1231, 1046 cm^{-1}.

MS (FD) m/e 472 (M^+), 218 (100).

元素分析 $C_{29}H_{32}N_2O_4$:

计算值 : C, 73.70; H, 6.82; N, 5.93;

实测值 : C, 73.41; H, 6.98; N, 5.83.

C. [R—(R*, S*)]—N—叔丁基—2—(3—(N—苄氧基羰基)氨基—2—羟基—4—苯基丁基)苯甲酰胺

在氮气下，向6.96 g (14.7 mmol)制备1B小标题中间体的200 ml 无水乙醇溶液中加入2.78 g (73.5 mmol)硼氢化钠。当反应经TLC检查实质上完成时，反应混合物用200 ml 乙酸乙酯稀释，并滴加20 ml 饱和氯化铵溶液。分离有机层和水层，有机层依次用1N盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，然后在减压下浓缩，得到6.4 g 无色油状物。该油状物经快速层析(用2—10%二氯甲烷的乙酸乙酯溶液进行梯度洗脱)，得到5.12 g 小标题中间体。

产率：74%。

$[a]_D$ +10.38° (*c* 0.10, MeOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (s, 9H), 2.79 (dd, J=12, 3 Hz, 1H), 2.90-2.98 (m, 2H), 3.04 (44, J=12, 3 Hz, 1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.96-5.08 (m, 2H), 5.10 (d, J=9 Hz, 1H), 5.88 (d, J=6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.13-7.42(m, 14H).

IR ($CHCl_3$): 3431, 3028, 3012, 2971, 1773, 1643, 1515, 1454, 1367, 1229, 1028 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 475 (M^+), 475 (100).

元素分析 $C_{29}H_{34}N_2O_4$:

计算值： C, 73.39; H, 7.22; N, 5.99;

实测值： C, 73.12; H, 7.48; N, 5.62.

D. [R—(R*, S*)]—N—叔丁基]—2—(3—氨基—2—羟基—4—苯基丁基)苯甲酰胺

制备含有41.0 g (120 mmol)制备1C小标题中间体和500 mg 10%钯—炭的150 ml 无水乙醇悬浮液。该悬浮液置于帕尔振摇器中在60 psi 氢气下振摇。然后滤除10%钯炭催化剂。所得的滤液在减压下浓缩至干，得到31.1 g 淡黄色的泡沫状物。 应用该化合物未经进一步纯化。

产率：96%。

$[a]_D$ +34.68° (*c* 1.0, MeOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.46 (s, 9H),
2.71 (dd, J=13.7; 9.5 Hz, 1H),
2.84 (dd, J=13.3; 2.51 Hz, 1H),
2.95-3.06 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H),
3.84-3.90 (m, 1H), 6.23 (s, 1H),
7.19-7.37 (m, 12H).

IR ($CHCl_3$): 3440, 3382, 3007, 2970, 2934, 1643, 1516, 1454, 1367, 1213 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 341 (M^+), 341 (100).

制备2

A. [3S—[(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—]3′-N(苄氧基羰基)氨基—2′—羟基—4′—苯基]丁基—N—(叔丁基) 十氢异喹啉—3—甲酰胺

将[1R—(1R*, 3S*, 1′S*, 4aS*, 8aS*)]—1—[(1′—N—苄氧基羰基氨基—2′—苯基)—乙基]环氧乙烷和十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺的无水乙醇溶液于80℃加热过夜。反应混合物在减压下浓缩至干，得到残余物。该残余物经快速层析(用10—50%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到6.47 g 类白色的泡沫状物。

产率：75%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.29 (s, 9H), 1.25-2.05 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 11H), 2.85-3.10 (m, 3H), 3.24 (br.s, 1H), 3.82 (br.s, 1H), 3.98 (br.s, 1H), 4.99 (br.s, 2H), 5.16-5.18 (m, 1H), 5.80 (br.s, 1H), 7.05-7.38 (m, 10H).

IR ($CDCl_3$): 3600-3100 (br.), 3031, 2929, 1714, 1673, 1512, 1455, 1368, 1232, 1199, 1047 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 536 (M^+H), 1068 (100).

B. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—[3′—氨基—2′—羟基—4′—苯基]丁基—十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

将快速搅拌的6.37 g (11.91 mmol)制备2A小标题中间体和1.2 g 10%钯—炭在200 ml 无水乙醇中的悬浮液置于氢气中。约48小时后，反应混合物经硅藻土过滤，并在减压下浓缩至干，得到5.09 g所需的小标题中间体。应用该化合物未经进一步纯化。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.33 (s, 9H), 1.40-1.95 (m, 10H), 2.25-2.48 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 3H), 2.80-3.40 (m, 7H), 3.75-3.90 (m, 1H), 6.19 (br.s, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H).

IR ($CDCl_3$): 3600-3100 (br.), 2929, 2865, 1671, 1515, 1455, 1367, 1245, 1047 cm^{-1}.

MS (FD) m/e 402 (M^+, 100).

制备3

A. 2R—N(苄氧基羰基)氨基—3—萘—2—基硫基丙酸

在氮气下，向1.28 g (8.00 mmol)萘—2—硫醇的30 ml 四氢呋喃溶液中缓慢地加入1.77 g (8.11 g) 60%氢化钠。搅拌约15分钟后，缓慢地加入N(苄氧基羰基)丝氨酸—β—内酯的20 ml 四氢呋喃溶液。反应混合物于室温反应约1小时，然后在减压下浓缩，得到残余物。将残余物溶于乙酸乙酯中，并依次用0.5 N 硫酸氢钠和饱和盐水溶液洗涤。分离形成的两层，有机层经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经快速层析纯化，得到2.08 g 淡黄色固体。

产率：68%。

$[\alpha]_D$ -55.72° (c 1.0, MeOH).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.42-3.61 (br.m, 2H),
5.53-5.76 (br.s, 1H),
4.85-5.08 (br.m, 2H),
5.54-5.76 (br.s, 1H),
7.06-7.97 (m, 12H).

IR (KBr): 3348, 3048, 1746, 1715, 1674, 1560, 1550, 1269, 1200, 1060 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 381 (M^+), 381 (100).

元素分析 $C_{20}H_{19}NO_4S$:

计算值： C, 66.12; H, 5.02; N, 3.67;

实测值： C, 66.22; H, 5.04; N, 3.86.

B. 3R—2—氮杂—3—(萘—2—基硫甲基)—4—氧代—5—重氮基戊酸苄基酯

在氮气下，向15.38 g (40.3 mmol)制备3A小标题中间体的230 ml 乙酸乙酯的冷溶液(—30℃)中通过注射器缓慢地加入5.62 ml (40.3 mmol)三乙胺。然后向得到的溶液中通过注射器加入7.84 ml

(60.5 mmol)异丁基氯甲酸酯。在另一个烧瓶中，向170 ml 乙醚和170 ml 5 N 氢氧化钠溶液的二层混合物中细心地加入10 g N(甲基)—N(硝基)—N(亚硝基)胍)，生成大量挥发性气体。当该反应实质上完成时，从水层中将有机层滗入氢氧化钾中并干燥。形成重氮甲烷并重复加入相等量的乙醚、氢氧化钠和30 g N(甲基)—N(硝基)—N(亚硝基)胍这一过程。然后将生成的重氮甲烷反应物加到上面制备的混合酸酐溶液中，使反应混合物在冷却(—30℃)下反应约20分钟。当反应经TLC检查实质上完成时，用火抛光的巴斯德吸液管将氮气成泡吹过溶液，以除去过量的重氮甲烷，溶液再在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经快速层析(用10%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱)纯化，得到13.62 g 黄色油状物。

产率：83%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.32-3.46 (m, 2H), 4.40-4.67 (m, 1H),
5.00-5.09 (m, 2H), 5.44 (s, 1H),
5.76 (d, J=7.8 Hz, 1H),
7.25-7.86 (m, 12H).

C. 3R—2—氮杂—3—(萘—2—基硫甲基)—4—氧代—5—氯—戊酸苄基酯

将无水氯氯酸(气体)短时间(约2秒钟)通过13.62 g (33.59 mmol)制备3B小标题中间体的230 ml 乙醚的冷溶液(—20℃)中，产生挥发性气体。重复该步骤，但注意不要加过量的氯氯酸。当反应经TLC检查实质上完成时，溶液在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经快速层析(用10%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱)纯化，得到

12.05 g 淡褐2色固体。

产率：87%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.41 (dd, J=12,6 Hz, 1H),
3.53 (dd, J=12,6 Hz, 1H),
4.18 (AB q, J=41.9 Hz, J=15.9 Hz, 2H),
4.77 (dd, J=9, 3 Hz, 1H),
5.04 (AB q, J=12 Hz, J=10.4 Hz, 2H),
5.59 (d, J=7 Hz, 1H),
7.24-7.85 (复杂峰 , 12H).

$[\alpha]_D$ -80.00° (*c* 1.0, MeOH).

IR ($CHCl_3$): 3426, 3031, 3012, 1717, 1502, 1340, 1230, 1228, 1045 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 413 (M^+), 413 (100).

元素分析 $C_{22}H_{20}NO_3SCl$:

计算值： C, 63.84; H, 4.87; N, 3.38;

实测值： C, 64.12; H, 4.95; N, 3.54.

D. [3R—(3R*, 4S*)]—2—氮杂—3—(萘—2—基硫甲基)—4—羟基—5—氯戊酸苄基酯

向530 mg (1.28 mmol)制备3C小标题中间体在10 ml 四氢呋喃和1 ml 水的冷溶液(0℃)中加入73 mg (1.92 mmol)硼氢化钠。当反应经TLC检查实质上完成时，溶液用10 ml 饱和氯化铵水溶液和500μl 5N 盐酸溶液调节至pH 3。得到的溶液用二氯甲烷萃取2次，合并的有机层用水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经径向层析(用二氯甲烷洗脱)纯化，得到212 mg 褐色固体。

产率：40%

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.40 (s, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H),
3.97-3.99 (m, 2H), 4.99 (s, 2H),
5.16 (br.s, 1H), 7.21-7.83 (复杂峰 , 12H).
MS (FD): m/e 415 (M^+), 415 (100).
$[\alpha]_D$ -47.67° (c 0.86, MeOH).
IR ($CHCl_3$): 3630, 3412, 3011, 1720, 1502, 1236, 1044 cm^{-1}.
元素分析 $C_{22}H_{22}NO_3ClS$:
计算值 : C, 63.53; H, 5.33; N, 3.37;
实测值 : C, 63.72; H, 5.60; N, 3.64.

E. [3R—(3R*, 4S*)]—2—氮杂—3—环氧乙烷基—4—萘—2—基硫基丁酸苄基酯

向190 mg (0.46 mmol)制备3D小标题中间体在6 ml 1:2 乙醇/乙酸乙酯的溶液中加入31 mg (0.55 mmol)氢氧化钾的1 ml 乙醇溶液。当反应经TLC检查实质上完成时，将反应混合物倒入水／二氯甲烷的混合液中。分离形成的两层，有机层用水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经径向层析(用10%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱)纯化，得到172 mg 淡褐色固体。产率：99%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.76 (br.s, 2H) 3.01 (br.s, 1H),
3.31 (d, J=5 Hz, 2H), 3.77 (br.s, 1H),
5.05 (s, 2H), 5.22 (d, J=6 Hz, 1H),
7.25-7.85 (复杂峰 , 12H).
[a]$_D$ -125.42° (c 0.59, MeOH).
MS (FD): m/e 379 (M^+), 379 (100).
IR ($CHCl_3$): 3640, 3022, 2976, 1720, 1502, 1235, 1045 cm^{-1}.
元素分析 $C_{22}H_{21}NO_3S$:
计算值 : C, 69.63; H, 5.58; N, 3.69;
实测值 : C, 69.41; H, 5.53; N, 3.64.

F. [3R—(3R*, 4R*, 3′S*, 4a′S*, 8a′S*)]—[2—氮杂—3—苯硫基甲基—4—羟基—5—(3′—(1"—N(叔丁基)氨基—1" —氧代甲基)八氢异喹啉—2′—基)]戊酸苄基酯

基本上按步骤1F中详述的方法制备所需的小标题化合物，用6.3 g (19 mmol)制备2E小标题化合物，用6.3 g (19 mmol)制备4E小标题化合物、5 g (21 mmol) 3—[N(叔丁基)氨基羰基]十氢—(2H)—异喹啉的300 ml 乙醇溶液得到残余物。该残余物经快速层析(用0—20%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到4.3 g 白色固体。

产率40%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.10-1.73 (m, 20H), 2.13-2.31 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H), 3.52 (br.s, 2H), 4.02 (br.s, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.25-7.83 (复杂峰 , 13H).

MS (FD): m/e 629 (M^+), 138 (100).

$[\alpha]_D$ -92.45° (*c* 1.06, MeOH).

IR ($CHCl_3$): 3429, 3010, 2929, 1713, 1670, 1514, 1455, 1047 cm^{-1}.

元素分析 $C_{35}H_{47}N_3O_4S$:

计算值： C, 69.98; H, 7.67; N, 6.80;

实测值： C, 69.86; H, 7.78; N, 6.58.

G. [2R—(2R*, 3R*, 3′S*, 4a′S*, 8a′S*)]—N(叔丁基)—2′—[2—羟基—3—氨基—4—(萘—2—基硫基)]丁基十氢异喹啉—3′—甲酰胺

制备含有50 mg (0.081 mmol)制备3F小标题中间体和1 ml 30%氢溴酸水溶液的乙酸溶液。所得的反应混合物于室温反应约1小时，然后在减压下浓缩，得到残余物。该残余物与甲苯一起变成泥浆，然后在减压下浓缩，得到61 mg 所需小标题中间体。应用该化合物未经进一步纯化。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.14 (s, 1H), 1.17-2.07 (复杂峰 15H), 2.66-2.87 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.75 (d, J=12 Hz, 1H), 3.85 (d, J=6 Hz, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.39-7.90 (复杂峰 7H).

MS (FD): 483 (M^+), 483 (100).

制备4

A. 2R—2—N—(苄氧基羰基)氨基—3—苯硫基丙酸

基本上按步骤3A中详述的方法制备所需的小标题中间体，用13.1 ml (127 mmol)苯硫酚、4.6 g (117 mmol) 60%氢化钠溶液和25.6 g (116 mmol) (L)—N—(苄氧基羰基)丝氨酸β—内酯在450 ml 四氢呋喃中的溶液，得到残余物。该残余物经快速层析(用0—2%乙酸在4:1二氯甲烷／乙酸乙酯混合液中的溶液进行梯度洗脱)纯化，得到27.9 g 白色固体。

产率：72%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.55-7.18 (m, 10H),
5.55 (d, J=7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H),
4.73-4.60 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 2H).
IR (KBr): 3304, 3035, 1687, 1532, 736 cm^{-1}.
MS (FD): m/e 332, 288, 271, 181.
元素分析 $C_{17}H_{17}NO_4S$:
计算值： C, 61.61; H, 5.17; N, 4.23;
实测值： C, 61.69; H, 5.22; N, 4.47.

B. 3R—2—氮杂—3—苯硫基甲基—4—氧代—5—重氮基戊酸苄基酯

基本上按步骤3B中详述的方法制备所需的小标题化合物，用12.1 g (37 mmol)制备4A小标题化合物、5.09 ml (37 mmol) 三乙胺、7.13 ml (55 mmol)异丁基氯甲酸酯、146 mmol 重氮甲烷溶液得到残余物。重氮甲烷溶液按制备1B中所述的方法，用100 ml 乙醚、150 ml 5N 氢氧化钠溶液和21 g (146mmol) N(甲基)—N(硝基)—N(亚硝基)—胍制备。该残余物经快速层析(用0—5% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到黄色油状物。

产率：73%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.50-7.19 (m, 10H),
5.62 (d, J=7 Hz, 1H), 5.47 (br.s, 1H),
5.11 (s, 2H), 4.50-4.32 (m, 1H),
3.33 (d, J=6 Hz, 1H).
IR (KBr): 3012, 2115, 1720, 1501, 1367, 1228 cm^{-1}.
MS (FD): m/e 356, 328, 242.

C. 3R—2—氮杂—3—苯硫基甲基—4—氧代—5—氯戊酸苄基酯

基本上按步骤3C中详述的方法制备所需的小标题化合物，用22.3 g (63 mmol)制备4B小标题化合物和小量氢氯酸(气体)的400 ml 乙醚溶液得到21 g 白色固体。应用该固体未经进一步纯化。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.50-7.15 (m, 10H),
5.56 (dd, J=2,6.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H),
4.78-4.67 (m, 1H),
4.20 (d, J=15.9 Hz, 1H),
4.12 (d, J=15.9 Hz, 1H),
3.48-3.23 (m, 2H).

IR (KBr): 3349, 1732, 1684, 1515, 1266 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 363 (M^+).

元素分析 $C_{18}H_{18}NO_3SCl$:

计算值 : C, 59.42; H, 4.99; N, 3.85;

实测值 : C, 59.57; H, 5.09; N, 4.13.

D. [3R—(3R*, 4S*)]—2—氮杂—3—苯硫基甲基—4—羟基—5—氯戊酸苄基酯

基本上按步骤3D中详述的方法制备小标题化合物，用21 g (58 mmol)制备4C小标题化合物、2.4 g (63 mmol)硼氢化钠的300 ml 四氢呋喃溶液得到残余物。该残余物经快速层析(用0—2%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，随后再经快速层析(用0—2% 乙酸乙酯的氯仿溶液进行梯度洗脱)，并于—78℃用二氯甲烷重结晶，得到8.3 g 所需的小标题化合物。

产率：39%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.47-7.19 (m, 10H), 5.22-5.03 (m, 1H),
5.09 (s, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H),
3.75-3.58 (m, 2H), 3.32 (d, J=4 Hz, 2H).

IR (KBr): 3321, 2951, 1688, 1542, 1246, 738 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 366 (M^+), 119.

元素分析 $C_{18}H_{20}NO_3SCl$:

计算值： C, 59.09; H, 5.51; N, 3.83;

实测值： C, 59.03; H, 5.50; N, 3.96.

E. [3R—(3R*, 4S*)]—2—氮杂—3—环氧乙烷基—4—苯硫基丁酸苄基酯

基本上按步骤3E中详述的方法制备所需的小标题化合物，用8.3 g (23 mmol)制备4D小标题化合物、1.4 g (25 mmol)氢氧化钾的400 ml 乙醇溶液得到残余物。该残余物经快速层析(用0—2% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到6.4 g 白色固体。产率：85%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.45-7.15 (m, 10 H), 5.12 (s, 1H),
5.08 (s, 2H), 3.77-3.62 (m, 1H),
3.21 (d, J=6 Hz, 2H), 2.99 (m, 1H),
2.77 (m, 2H).

IR (KBr): 3303 ,3067, 1694, 1538, 1257, 741 cm^{-1}.

MS (FD) m/e 329.

元素分析 $C_{32}H_{45}N_3O_4S$:

计算值： C, 65.63; H , 5.81; N, 4.25;

实测值： C, 65.48; H, 5.82; N, 4.29.

F. [3R－(3R*, 4R*, 3′S*, 4a′S*, 8a′S*)]－[2－氮杂－3－苯硫基甲基－4－羟基－5－(3′－(1"－N(叔丁基)氨基－1" －氧代甲基)十氢异喹啉－2′－基)]戊酸苄基酯

基本上按步骤3F中详述的方法制备所需的小标题化合物，用6.3 g (19 mmol)制备4E小标题化合物，用6.3 g (19 mmol)制备4E小标题化合物、5 g (21 mmol) 3－[N(叔丁基)氨基羰基]十氢－(2H)－异喹啉的300 ml 乙醇溶液得到残余物。该残余物经快速层析(用0－20%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到4.3 g 白色固体。

产率：40%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.41-7.11 (m, 10H),
5.90 (d, J=5 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H),
5.05 (d, J=4 Hz, 2H), 4.08-3.90 (m, 2H),
3.40 (d, J= 6, 2H), 3.05 (s, 1H),
2.95-2.85 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 2H),
2.28-2.15 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 2H),
1.78-1.10 (m, 7H), 1.29 (s, 9H).

IR(KBr): 3330, 2925, 2862, 1706, 1661, 1520, 1454, 1246, 738, 694 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 568 (M^+), 467.

元素分析 $C_{32}H_{45}N_3O_4S$:

计算值 : C, 67.69; H, 7.99; N, 7.40;

实测值 : C, 67.64; H, 8.20; N, 7.45.

G. [2R－(2R*, 3R*, 3′S*, 4a′S*, 8a′S*)]－N(叔丁基)－2′－[2－羟基－3－氨基－4－苯硫基]丁基十氢异喹啉－3′－甲酰胺

基本上按步骤3G中详述的方法制备所需的小标题化合物，用1

g (1.8 mmol)制备4F小标题化合物和40 ml 30%氢溴酸的乙酸溶液，但将粗品溶于30 ml 甲醇中。向所得的溶液中加入2 ml 二乙胺和2 ml 浓氢氧化铵，然后混合物在减压下浓缩得到残余物。该残余物再溶于水和乙酸乙酯中。分离形成的两层，有机层依次用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩至干，得到残余物。该残余物经快速层析[用0—10%甲醇的氯仿(每1000 ml氯仿含3滴氢氧化铵)溶液进行梯度洗脱]纯化，得到0.54 g 白色泡沫状物。

产率：71%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.41-7.16 (m, 5H), 6.07 (s, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 3H), 2.38-2.20 (m, 3H), 2.00-1.05 (m, 12H), 1.33 (s, 9H).

IR (KBr): 2924, 2862, 1660, 1517, 1454, 1439, 737, 691 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 434 (M^+), 293.

制备5

A. 吡嗪—2—N—(叔丁基)甲酰胺

向50 g (0.403 mol)吡嗪—2—羧酸在600 ml 四氢呋喃和100 ml 二甲基甲酰胺的泥浆状物中加入65.9 g (0.407 mol) 羰基二咪唑。所得的反应混合物于50℃反应直至气体逸出停止。反应混合物冷却后，缓慢地加入73.5 g (1.00 mol)叔丁胺。将反应混合物反应约30分钟，在减压下浓缩，再溶于500 ml 二氯甲烷中，然后依次用水、盐酸(pH 2)、饱和碳酸氢钠、水、1M氢氧化钾和盐水洗涤，

经硫酸钠干燥并浓缩，得到68.5 g 白色固体。

产率：95%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.51 (s, 9H), 7.73 (br.s, 1H),
8.49 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 9.38 (s, 1H).

B. (+/-)—哌嗪—2—N—(叔丁基)甲酰胺

在氢气(60 psi)下，68.5 g (0.382 mol)制备5A小标题化合物、70 g (0.308 mol)氧化铂在186 ml 乙醇中的混合物于40℃ 加热过夜。将得到的粗品过滤，滤液经浓缩得到65 g 白色固体。

产率：95%。

MS (FD): m/e 185 (M^+, 100).

C. (+/-)—4—(吡啶—3′—基甲基)哌嗪—2—N—(叔丁基) 甲酰胺

向5.0 g (0.027 mol)制备5B小标题化合物和160 ml 1:1 水／乙腈混合物的溶液中加入18.65 g (0.135 mol)碳酸钾。 所得的混合物在加入4.43 g (0.027 mol) 3—氯甲基吡啶盐酸盐期间剧烈搅拌，然后将其反应过夜。反应混合物在减压下浓缩，置于20% 异丙醇氯仿溶液中使成浆状，并依次用水和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，然后浓缩，得到残余物。该残余物经快速层析(用含1% 氢氧化铵的5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化，得到1.34 g 澄清的黄色油状物。

产率：18%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.10 (s, 9H), 1.89-2.01 (m, 2H),
2.35 (m, 1H), 2.57-2.74 (m, 4H),
3.09 (m, 1H), 3.27 (s, 2H),
6.71 (br.s, 1H), 7.03 (m, 1H),
7.44 (m, 1H) 8.26 (m, 2H).

IR (KBr): 3691, 3611, 3366, 2974, 1666, 1602, 1521,
1479, 1456, 1427, 1393, 1366, 1324, 1139,
1047, 839 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 276 (M^+, 100).

D. [2S—(2R*, 2′S*, 3′R*)]—1—[2′—羟基—3′—(N—苄氧基羰基)氨基—4′—苯基丁基]—4—(吡啶—3"—基甲基)哌嗪—2—N—(叔丁基)甲酰胺

将含0.377 g (1.27 mmol) [1S—(1R*, 1′R*)]—1—[(1′—N—苄氧基羰基)氨基—2′—苯基)乙基]环氧乙烷和0.350 g (1.27 mmol)制备5C小标题化合物的12 ml 异丙醇溶液于45℃反应约48小时。将反应混合物冷却，然后在减压下浓缩，得到粗品。该物质经径向层析(6 mm 板；用5—10%异丙醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱) 纯化，得到120 mg 异构体A和68 mg 异构体B。

产率：总计为26%。

异构体A：

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.33 (s, 9H), 2.26-2.89 (m, 13H),
3.29 (m, 1H), 3.45 (s, 2H),
3.79-3.95 (m, 3H), 4.73 (br.s, 1H),
4.97 (br.s, 2H), 5.20 (m, 1H),
7.14-7.29 (m, 6H) 7.57 (m, 1H),
7.82 (br.s, 1H), 8.53 (m, 2H).
IR (KBr): 3692, 3434, 2970, 2829, 1714, 1661, 1604,
1579, 1512, 1455, 1427, 1393, 1365, 1231,
1149, 1029, 909 cm^{-1}.
MS (FD): m/e 573 (M^+, 100).

E. [2S—(2R*, 2′S*, 3′R*)]—1—[2′—羟基—3′—氨基—4′—苯基]丁基—4—(吡啶—3"—基甲基)哌嗪—2—N—(叔丁基)甲酰胺

将含有0.062 g (0.11 mmol)制备5D(异构体A)小标题化合物的1.5 ml 30%氢溴酸乙酸溶液搅拌约90分钟。所得混合物经浓缩、与甲苯一起共沸3次、再溶于各含1 ml 二乙胺和氢氧化铵的甲醇中，并在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经径向层析(2 mm 板；用含1%氢氧化铵的15—20%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到13 mg 白色固体。

产率：28%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.33 (s, 9H), 2.36-3.21 (m, 15H),
3.47 (d, 2H), 3.75 (m, 1H),
7.19-7.30 (m, 6H) 7.57 (m, 2H),
8.52 (m, 2H).
MS (FD): m/e 440 (M^+, 100).

制备6

A. [2S—(2R*, 2′S*, 3′S*)]—1—[3′—N—(苄氧基羰基)氨基

—2′—羟基—4′—苯硫基丁基]—4—[吡啶—3"—基甲基] 哌嗪—2—N—叔丁基甲酰胺[异构体B]

将596 mg (1.81 mmol) [1S—(1R*, 1′S*)]—1—[1′—N—(苄氧基羰基)氨基—2′—(苯硫基)乙基]环氧乙烷和500 mg (1.81 mmol) 制备5C小标题化合物在15 ml 异丙醇中的溶液于43℃加热约48小时。反应用TLC(含1%氢氧化铵的10%异丙醇的二氯甲烷溶液；异构体A R_f=0.7；异构体B R_f=0.6)监测。当反应实质上完成时，将反应混合物在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经径向层析(6 mm 板；用含1%氢氧化铵的5—15%异丙醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到200 mg 异构体A，为淡褐色泡沫状物和119 mg 类白色泡沫状物(异构体B)。

异构体A：

产率：18%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.31 (s, 9H), 2.25-2.62 (m, 7H),
2.78-2.95 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H),
3.10-3.25 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H),
3.72-3.85 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H),
5.05 (s, 2H), 7.01 (br.s, 1H),
7.10-7.40 (m, 11H),
7.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M^+, 100).

元素分析 $C_{33}H_{43}N_5O_4S$:

计算值： C, 65.42; H, 7.15; N, 11.56;

实测值： C, 65.38; H, 7.27; N, 11.36.

异构体B：

产率：11%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.33 (s, 9H), 2.25-2.85 (m, 8H),
3.20-3.32 (m, 3H), 3.47 (s, 2H),
3.78-3.95 (m, 2H), 5.06 (s, 2H),
5.30-5.38 (m, 1H),
7.10-7.42 (m, 12H),
7.55-7.85 (m, 2H), 8.50-8.60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M), 497 (100).

HR MS(FAB) for $C_{33}H_{44}N_5O_4S$:

计算值： 606.3114;

实测值： 606.3141.

B. [2S—(2R*, 2′S*, 3′S*)]—1—[2′—羟基—3′—氨基—4′—苯硫基丁基]—4—[吡啶—3"—基甲基]哌嗪—2—N—叔丁基甲酰胺

将110 mg (0.18 mmol)异构体B(由制备6A得到)的5 ml 30% 氢溴酸乙酯溶液于室温搅拌约1小时。反应混合物在减压下浓缩，得到残余物。该残余物再溶于4 ml 氢氧化铵中。所得的溶液用10%异丙醇的氯仿溶液萃取4次，每次10 ml。合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经径向层析(2 mm 板；用含1%氢氧化铵的10—30%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到65 mg 淡黄色泡沫状物。

产率：72%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (s, 9H), 2.25-2.78 (m, 7H),
3.00-3.32 (m, 4H), 3.47 (s, 2H),
3.60-3.75 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 1H),
6.90-7.65 (m, 9H), 8.40-8.60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 473 (M^+, 100).

制备7

3—甲氧基羰基—4—甲基苯甲酸五氟苯基酯

向1.0 g (5.15 mmol) 3—甲氧基羰基—4—甲基苯甲酸和1.9 g (10.3 mmol)五氟苯酚的15 ml 二氯甲烷溶液中加入2.0 g (10.30 mmol) EDC。将反应混合物反应约4小时， 然后用二氯甲烷稀释。反应混合物用1M碳酸钾洗涤4次，经硫酸钠干燥， 过滤并在减压下浓缩，得到粗制残余物。该残余物经柱层析(用50%己烷的乙酸乙酯溶液洗脱)纯化，得到1.80 g 白色固体。

产率：97%。

实施例1

A. N—[(1′—氧代—1′—(3"—碘—4"—甲基)苯基)甲基]—1，2，3，4—四氢异喹啉

在氮气下，向5.00 g (19.1 mmol) 3—碘—4—甲基苯甲酸和3.40 g (21.0 mmol) 1，1—羰基二咪唑的80 ml 四氢呋喃溶液中，通过注射器加入2.7 ml (21.0 mmol) 1，2，3，4—四氢异喹啉。将反应混合物反应约2小时，然后在减压下浓缩至干，得到残余物。该残余物再溶于100 ml 乙酸乙酯中， 依次用饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，然后在减压下浓缩至干，得到淡黄色油状物。该油状物经快速层析(用14—20%己烷的乙酸乙酯溶液进行梯度洗脱)纯化，得到6.92 g 澄清的油状物，该油状物在放置中固化。

产率：96%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.46 (s, 3H), 2.90 (br.s, 2H),
3.65 (br.s, 1H), 3.95 (br.s, 1H),
4.85 (br.s, 1H), 7.17-7.34 (m, 6H),
7.90 (s, 1H).

IR ($CDCl_3$): 3010, 1624, 1586, 1547, 1497, 1370, 1300,
1253, 1108, 1050, 1035, 831 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 377 (M^+, 100).

元素分析 $C_{17}H_{16}NOI$:

计算值 : C, 54.13; H, 4.28; N, 3.71; I, 33.64;

实测值 : C, 53.89; H, 4.24; N, 3.61; I, 33.52.

B. N—[1′—氧代—1′—(3"—甲氧基羰基—4"—甲基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

在一氧化碳气体下，将6.35 g (16.8 mmol)实施例1A小标题化合物、3.35 ml (16.8 mmol)二环己胺和1.18 g (1.68 mmol) 氯化双(三苯膦)钯(II)在150 ml 无水甲醇中的溶液剧烈搅拌。 当反应经薄层层析(TLC)检查实质上完成时，混合物在减压下浓缩至干，得到残余物。该残余物再溶于200 ml 乙酸乙酯中， 所得的混合物经硅藻土过滤以除去不溶的有机盐，然后滤液依次用饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩至干。得到的物质经快速层析(用14—20%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到4.54 g 所需的小标题化合物，为澄清油状物。

产率：87%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.64 (s, 3H), 2.90 (br.s, 2H),
3.89 (s, 3H), 3.98 (br.s, 1H),
4.59 (br.s, 1H), 4.87 (br.s, 1H),
7.05-7.51 (m, 6H), 8.03 (s, 1H).

IR ($CDCl_3$) 3010, 1722, 1626, 1584, 1497, 1436, 1306, 1268,
1236, 1210, 1149, 1109, 1085 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 309 (M^+, 100).

元素分析 $C_{19}H_{19}NO_3$:

计算值： C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53;

实测值： C, 73.95; H, 6.43; N, 4.57.

C. N—[1′—氧代—1′—(3"—羧基—4"—甲基)苯基]甲基—1,2,3,4—四氢异喹啉

向4.25 g (13.8 mmol)实施例1B小标题化合物和200 ml 3:1四氢呋喃/水混合物的溶液中加入661 mg (27.6 mmol)氢氧化锂。将反应混合物反应约24小时。所得的反应混合物在减压下浓缩，并滴加1N盐酸酸化(pH 2—3)，析出粗产物。形成的悬浮液与75 ml 乙酸乙酯合并，分离水层和有机层。水相用乙酸乙酯萃取2次，合并的有机层再用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩至干，得到残余物。该残余物经硅胶过滤，并用15% 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱剂，得到4.05 g 类白色的泡沫状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.68 (s, 3H), 2.92 (br.s, 2H),
3.67 (br.s, 1H), 4.00 (br.s, 1H),
4.62 (br.s, 1H), 4.91 (br.s, 1H),
7.18-7.58 (m, 6H),
8.17 (s, 1H).

IR ($CDCl_3$): 3500-2500 (br.), 1699, 1625, 1584, 1498, 1445,
1371, 1301, 1237, 1202, 1167, 1060, 981, 934,
838 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 295 (M^+, 100).

元素分析 $C_{18}H_{17}NO_3$:

计算值： C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74;

实测值： C, 73.14; H, 5.90; N, 4.44.

D. [3"′S—(3"′R*, 4S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2"" —N—叔丁基脲基)苯基]戊基—4"—甲基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

向59 mg (0.2 mmol)实施例1C小标题化合物、48 mg (0.2 mmol)制备1D小标题中间体和27 mg (0.2 mmol) 1—羟基苯并三唑水合物(HOBT·H_2O)在4 ml 无水四氢呋喃的冷(—10℃)溶液中加入41.3 mg (0.2 mmol) 1, 3—二环己基碳二亚胺(DCC)。大约10分钟后，将反应混合物温至室温并反应过夜。然后反应混合物用50 ml乙酸乙酯稀释，经硅藻土过滤，并依次用水、饱和碳酸氢钠和饱和盐水溶液洗涤。经硫酸钠干燥后，将反应混合物过滤并在减压下浓缩，得到粗品。该物质经旋转层析(1 mm 板；3:2 二氯甲烷／乙酸乙酯)纯化，得到30.2 mg 所需的小标题化合物，为白色泡沫状物。产率：24%。

$[a]_D$ -0.99° (c=1.014, MeOH).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.45 (s, 9H), 2.21 (s, 3H),
2.78-3.20 (m, 7H), 3.53 (br.s, 1H),
3.89-3.95 (m, 2H), 4.55-4.62 (m, 2H),
4.85 (br.s, 1H), 5.92 (s, 1H),
6.27 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.09-7.43 (m, 16H).

IR ($CDCl_3$): 3428, 3500-3100 (br.), 3010, 1644, 1514, 1455,
1395, 1368, 1300, 1237, 1223, 1210 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 618 (M^+, 100).

元素分析 $C_{39}H_{43}N_3O_4$:

计算值： C, 75.82; H, 7.02; N, 6.80;

实测值： C, 75.60; H, 6.89; N, 6.87.

实施例2

A. 5—甲基—3—甲氧基羰基苯甲酸

将23.93 g (131 mmol) 5—甲基间苯二酸和18.2 ml (137 mmol) N, N—二甲基甲酰胺缩二甲醇在200 ml 二氯甲烷中的溶液加热回流，并反应大约2小时。反应混合物再在减压下浓缩，粗品经快速层析(7%甲醇的二氯甲烷溶液：R_f(一酸)＝0.5; R_f(二酸)＝0.1～0.3)，从二酸中分离出一酸。将含一酸的部分合并，并在减压下浓缩至干，得到残余物。该残余物再溶于200 ml 乙酸乙酯中，用1M碳酸钾萃取2次，每次150 ml。合并有水萃取液用1N盐酸酸化(pH 2)，所得的溶液再用乙酸乙酯萃取3次，每次150 ml。合并有机萃取液，用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩至干，得到白色固体。该固体用乙酸乙酯／己烷溶液重结晶纯化，得到6.65 g 小的白色针状物。

产率：26%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.47 (s, 3H), 3.95 (s, 3H),
8.10 (br.s, 2H), 8.57 (s, 1H).

IR ($CDCl_3$): 3400-2200 (br.), 1721, 1606, 1441, 1272, 1214
1129, 985, 757, 703, 584, 475 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 194 (M^+, 100).

元素分析 $C_{10}H_{10}O_4$:

计算值： C, 61.85; H, 5.19;

实测值： C, 61.83; H, 5.31.

B. N—[1′—氧代—1′—(3"—甲氧基羰基—5"—甲基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

基本上按实施例1A详述的方法制备小标题化合物，用1.0 g (5.15 mmol)实施例2A小标题化合物、0.88 g (5.40 mmol) 1, 1—羰基二咪唑和0.68 ml (5.40 mmol) 1, 2, 3, 4—四氢异喹啉的10 ml 无水四氢呋喃溶液，得到残余物。该残余物经快速层析(用30—45%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到1.48 g 澄清的油状物。

产率：93%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.43 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H),
3.62 (br.s, 1H), 3.91 (s, 3H),
4.01 (br.s, 1H), 4.56 (br.s, 1H),
4.89 (br.s, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H),
7.47 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H).

IR ($CDCl_3$): 3025, 3010, 1723, 1627, 1441, 1317, 1294,
1238 cm^{-1}.

MS (FD) m/e 309 (M^+, 100).

元素分析 $C_{19}H_{19}NO_3$:

计算值： C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53;

实测值： C, 73.55; H, 6.19; N, 4.55.

C. N—[1′—氧代—1′—(3"—羧基—5"—甲基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

基本上按实施例1C详述的方法制备小标题化合物，用304 mg (12.7 mmol)氢氧化锂、1.31 g (4.23 mmol) 实施例2B小标题中间体和80 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，得到残余物。该残余物用乙酸乙酯重结晶纯化，得到1.03 g 白色固体。

产率：90%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.37 (s, 3H), 2.81 (br.s, 2H),
3.52 (br.s, 1H), 3.81 (br.s, 1H),
4.55 (br.s, 1H), 4.74 (br.s, 1H),
6.95-7.30 (m, 4H), 7.48 (s, 1H),
7.81 (s, 1H).

IR (KBr): 3600-2200 (br), 1715, 1577, 1485, 1438, 1280,
1208, 933, 885, 837, 778, 765, 748, 680, 635 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 295 (M^+), 591 (100).

元素分析 $C_{18}H_{17}NO_3$:

计算值： C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74;

实测值： C, 73.21; H, 5.92; N, 4.77.

D. [3"′S—(3"′R*, 4S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2""—N—叔丁基脲基)苯基]戊基—5"—甲基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

基本上按实施例1D详述的方法制备小标题化合物，用439 mg (1.69 mmol) DCC、229 mg (1.69 mmol) HOBT·H_2O、500 mg (1.69 mmol)实施例2C小标题中间体和349 mg (1.22 mmol) 制备1D小标题中间体的10 ml 无水四氢呋喃溶液(含0.5 ml 二甲基甲酰胺)得到残余物。该残余物经旋转层析(6 mm 板；用30—50% 乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到740 mg 白色泡沫状物。产率：71%。

$[a]_D$ -18.73° (c=1.004, MeOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.42 (s, 9H), 2.35 (s, 3H),
2.78-3.05 (m, 5H), 3.54 (br.s, 1H),
3.90-4.06 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 2H),
4.84 (br.s, 1H), 5.94-5.99 (m, 2H),
6.86 (br.s, 1H), 7.12-7.55 (m, 15H).

IR ($CDCl_3$): 3600-3100 (br.), 3028, 3008, 1642, 1600, 1515, 1455, 1369, 1233, 1050 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 618 (M^+, 100).

元素分析 $C_{39}H_{43}N_3O_4$:

计算值： C, 75.82; H, 7.02; N, 6.80;

实测值： C, 76.04; H, 7.01; N, 6.92.

实施例3

A. N—[1′—氧代—1′—(3"—碘—2"—甲基)苯基]甲基—1，2，3，4—四氢异喹啉

基本上按实施例1A详述的方法制备小标题化合物，用4.93 g (18.82 mmol) 3—碘—2—甲基苯甲酸、3.36 g (20.70 mmol) 1，1—羰基二咪唑和2.6 ml (20.2 mmol) 1，2，3，4—四氢异喹啉的80 ml 无水四氢呋喃溶液，得到残余物。该残余物经快速层析(用14—50%己烷的乙酸乙酯溶液进行梯度洗脱)纯化，得到6.87 g 淡黄色油状物，该油状物放置中固化。

产率：97%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.31, 2.40 (2s, 3H 旋转异构体),
2.70-3.05 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 1H),
4.95-4.20 (m, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H),
4.94 (dd, J=35.6; 17.3 Hz, 1H),
6.80-7.40 (m, 6H), 7.87 (d, J=7.8 Hz, 1H).

IR ($CDCl_3$): 3011, 1626, 1586, 1431, 1338, 1299, 1259,
1200, 1157, 1102, 1048, 1003, 932, 910 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 377 (M^+, 100).

元素分析 $C_{17}H_{16}NOI$:

计算值： C, 54.13; H, 4.54; N, 3.71;

实测值： C, 54.35; H, 4.15; N, 3.55.

B. N—[1′—氧代—1′—(3"—甲氧基羰基—2"—甲基)苯基] 甲基—1，2，3，4—四氢异喹啉

基本上按实施例1B详述的方法制备小标题化合物，在一氧化碳气体下用6.77 g (17.9 mmol)实施例3A小标题中间体、3.6 ml (17.9 mmol)二环己胺和490 mg (0.70 mmol)氯化双(三苯膦)钯(II)

的230 ml 无水甲醇溶液，得到残余物。该残余物经快速层析(用14—25%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到3.15 g 淡黄色油状物。

产率：57%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.44, 2.52 (2s, 3H 旋转异构体),
2.75-2.85 (m, 1H), 2.97-3.01 (m, 1H),
3.41-3.44 (m, 1H), 3.90 (s, 3H),
3.92-4.13 (m, 1H), 4.25-4.40 (m, 1H),
4.96 (dd, J=40.1; 17.4 Hz, 1H),
6.85 (d, J=7.3 Hz, 0.5H),
7.10-7.36 (m, 4.5H), 7.88-7.91 (m, 1H).

IR ($CDCl_3$): 1723, 1626.

MS (FD): m/e 309 (M^+, 100).

C. N—[1′—氧代—1′—(3"—羧基—2"—甲基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

基本上按实施例1C详述的方法制备小标题化合物，用464 mg (19.4 mmol)氢氧化锂、2.99 g (9.68 mmol) 实施例3B小标题中间体和200 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，得到残余物。该残余物经快速层析(用含1%乙酸的1:1乙酸乙酯／二氯甲烷的溶液洗脱)纯化，得到2.79 g 淡棕色的泡沫状物。

产率：98%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.50, 2.58 (2s, 3H 旋转异构体),
2.76-2.81 (m, 1H),
3.01 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.43-3.47 (m, 1H),
3.99-4.08 (m, 1H), 4.30-4.01 (m, 1H),
4.98 (dd, J=38.7; 17.4 Hz, 1H),
6.87 (d, J=7.2 Hz, 0.5H),
7.11-7.43 (m, 4.5H), 8.04-8.07 (m, 1H).

IR ($CDCl_3$): 3600-2400 (br.), 1700, 1626, 1478, 1257, 1222,
1160, 1039 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 295 (M^+, 100).

元素分析 $C_{18}H_{17}NO_3$:

计算值: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74;

实测值: C, 73.45; H, 5.66; N, 4.80.

D. [3"′S—(3"′R*, 4S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2"′—N—叔丁基脲基)苯基]戊基—2"—甲基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

基本上按实施例1D详述的方法制备小标题化合物，用176 mg (0.85 mmol) DCC、250 mg (0.85 mmol)实施例3C小标题中间体、290 mg (1.01 mmol)制备1D小标题中间体和115 mg (0.85 mmol) HOBT·H_2O的10 ml 无水四氢呋喃溶液，得到残余物。该残余物经旋转层析(4 mm 板；用30—60% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到373 mg 白色泡沫状物。

产率：71%。

$[a]_D$ -13.34° (c=1.004, MeOH).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.46 (s, 9H), 1.91, 1.97, 2.11,
2.20 (4s, 3H (rotamers)), 2.72 (br.s, 1H),
2.86-3.20 (m, 6H), 3.39 (br.s, 1H),
3.80-4.01 (m, 2H), 4.28 (m, 1H),
4.59 (br.s, 1H), 4.78 (d, J=17.2 Hz, 1H),
4.99 (d, J=17.6 Hz, 1H), 6.04 (br.s, 1H),
6.33 (br.s, 1H), 6.86-7.41 (m, 16H).

IR ($CDCl_3$): 3600-3100 (br.), 3009, 1642, 1514, 1455, 1369,
1300 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 618 (M^+), 220 (100).

元素分析 $C_{39}H_{43}N_3O_4$:

计算值： C, 75.82; H, 7.02; N, 6.80;

实测值： C, 75.53; H, 7.03; N, 6.71.

实施例4

A. N—[1′—氧代—1′—(3"—碘—4"—乙基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

基本上按实施例1A详述的方法制备小标题化合物，在氮气下，用4.74 g (17.17 mmol) 4—乙基—3—碘苯甲酸、2.80 g (17.17 mmol) 1, 1—羰基二咪唑和2.2 ml (17.17 mmol) 1, 2, 3, 4—四氢异喹啉的70 ml 无水四氢呋喃溶液，得到残余物。该残余物经快速层析(用14%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)纯化，得到4.40 g 淡黄色油状物，该油状物在放置中固化。

产率：65%。

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3H),
2.76 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.90 (br.s, 2H),
3.59-4.05 (m, 2H), 4.50-4.95 (m, 2H),
6.90-7.38 (m, 6H), 7.90 (s, 1H).

IR ($CDCl_3$): 3010, 2974, 1624, 1586, 1545, 1498, 1434, 1299, 1253, 1220, 1034, 840 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 391 (M^+, 100).

元素分析 $C_{18}H_{18}NOI$:

计算值： C, 55.26; H, 4.64; N, 3.58; I, 32.44;

实测值： C, 54.96; H, 4.71; N, 3.67; I, 32.48.

B. N—[1′—氧代—1′—(3"—甲氧基羰基—4"—乙基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

基本上按实施例1B详述的方法制备小标题化合物，在一氧化碳下，用4.13 g (10.56 mmol)实施例4A小标题中间体、2.2 ml (11.09 mmol)二环己胺和140 mg (0.20 mmol)氯化双(三苯膦)钯(II)的200 ml 无水甲醇溶液，得到残余物。该残余物经快速层析(用11—20%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到1.76 g淡黄色油状物。

产率：52%。

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (t, J=7.4 Hz, 3H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.60-4.05 (m, 5H), 4.50-4.95 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 4H), 7.34 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H).

IR ($CDCl_3$): 3010, 1724, 1625, 1585, 1498, 1435, 1299, 1234, 1194, 1151, 1109, 1088, 1051 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 323 (M^+, 100).

元素分析 $C_{20}H_{21}NO_3$:

计算值： C, 74.28; H, 6.25; N, 4.34;

实测值： C, 74.02; H, 6.50; N, 4.59.

C. N—[1′—氧代—1′—(3"—羧基—4"—乙基)苯基]甲基—1，2，3，4—四氢异喹啉；

基本上按实施例1C详述的方法制备小标题化合物，用357 mg (14.91 mmol)氢氧化锂和1.60 g (4.97 mmol)实施例4B小标题中间体的40 ml 3:1 四氢呋喃／水溶液，但将混合物于50℃反应过夜。得到的残余物经柱层析(活性炭)纯化，得到1.35 g 白色泡沫状物。产率：88%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.27 (t, J=7.5 Hz, 3H),
2.96 (br.s, 2H), 3.10 (q, J=7.4 Hz, 2H),
3.66 (br.s, 1H), 3.99 (br.s, 1H),
4.62 (br.s, 1H), 4.89 (br.s, 1H),
7.13-7.25 (m, 4H), 7.38 (d, J=7.9 Hz, 1H),
7.58 (d, J=7.2 Hz, 1H),
8.12 (d, J=1.6 Hz, 1H).

IR (KBr): 3600-2300 (br.), 1700, 1625, 1497, 1443, 1300, 1237, 1150, 1109, 1048, 933 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 309 (M^+, 100).

D. [3"′S—(3"′R*, 4S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"—苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2"′—N—叔丁基脲基)苯基]戊基—4"—乙基)苯基]甲基—1，2，3，4—四氢异喹啉

基本上按实施例1D详述的方法制备小标题化合物，用206 mg (1.0 mmol) DCC、300 mg (0.97 mmol)实施例4C小标题中间体、341 mg (1.18 mmol)制备1D小标题中间体和135 mg (1.0 mmol) HOBT·H_2O的6 ml 冷的(—10℃)无水四氢呋喃溶液，得到残余物。

该残余物经旋转层析(6 mm 板；用1—5% 甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到410 mg 类白色的泡沫状物。

产率：67%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.07 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.54 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.70-3.30 (m, 5H), 3.55 (br.s, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 4.40-4.65 (m, 2H), 4.83 (br.s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.32 (br.d, J=9.2 Hz, 1H), 6.90-7.60 (m, 16H).

IR ($CDCl_3$): 3009, 1645, 1514, 1455, 1236,1213 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 632 (M^+, 100).

实施例5

A. N—[1′—氧代—1′—(3"—甲氧基羰基—6"—甲基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

基本上按实施例1A详述的方法制备小标题化合物，用100 mg (0.52 mmol) 6—甲基—3—甲基—1—苯二羧酸酯、84 mg (0.52 mmol) 1, 1—羰基二咪唑和0.07 ml (0.52 mmol) 1, 2, 3, 4—四氢异喹啉的4 ml 四氢呋喃溶液，得到残余物。该残余物经旋转层析(2 mm 板；用25—50%己烷的乙酸乙酯溶液进行梯度洗脱)纯化，得到109 mg 澄清的油状物。

产率：71%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.27, 2.38 (2s, 3H 旋转异构体), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.46 (br.s, 1.5H), 3.90 (s, 3H), 4.10-4.40 (m, 1.5H), 5.29 (br.s, 1H), 6.85 (d, J=7.3 Hz, 0.5H), 7.11-7.34 (m, 4.5H), 7.88-7.98 (m, 2H).

IR ($CHCl_3$): 3009, 1721, 1628, 1469, 1437, 1306, 1263, 1238, 1223, 1211, 1127 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 309 (M^+, 100).

元素分析 $C_{19}H_{19}NO_3$:

计算值 : C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53;

实测值 : C, 73.53; H, 6.35; N, 4.46.

B. N—[1′—氧代—1′—(3"—羧基—6"—甲基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

基本上按实施例1C详述的方法制备小标题化合物，用18 mg (0.74 mmol)氢氧化锂、109 mg (0.34 mmol) 实施例5A小标题中间体和10 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，但将反应混合物酸化后，化合物用3:1二氯甲烷／异丙醇溶液萃取。所得的残余物经旋转层析(2 mm 板；用1%乙酸的1:1乙酸乙酯／二氯甲烷溶液洗脱)纯化，得到107 mg 泡沫状物。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.28, 2.39 (2s, 3H 旋转异构体), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.47 (br.s, 1H), 3.81 (br.s, 0.5H), 4.20-4.44 (m, 1.5H), 4.80-5.06 (br.s, 1H), 6.85 (d, J=7.3 Hz, 0.5H), 7.11-7.36 (m, 4.5H), 7.94-8.02 (m, 2H).

IR ($CHCl_3$): 3600-2400 (br.), 1698, 1628, 1498, 1447, 1300, 1240, 1159, 1129, 1048, 910 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 295 (M^+, 100).

C. [3"′S—(3"′R*, 4S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2"′—N—

叔丁基脲基)苯基]戊基—6"—甲基)苯基]甲基—1，2，3，4—四氢异喹啉

在氮气下，将90 mg (0.30 mmol) 实施例5B小标题中间体和52 mg (0.32 mmol) 1，1—羰基二咪唑的3 ml 四氢呋喃溶液搅拌60分钟。向该溶液中加入109 mg (0.38 mmol)制备1D小标题中间体，得到澄清的黄色溶液。反应过夜后，该溶液在减压下浓缩至干，得到残余物。该残余物再溶于100 ml 乙酸乙酯中并经硅藻土过滤。滤液依次用饱和碳酸氢钠和盐水溶液萃取，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩至干，得到一物质。该物质经旋转层析(2 mm 板；用50—100%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到100 mg 白色泡沫状物。

产率：54%。

$[\alpha]_D$ -21.13° (c=1.003, MeOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.43 (s, 9H), 2.20, 2.31 (2s, 3H (rotamers)), 2.66-3.05 (m, 6H), 3.39 (br.s, 1H), 4.05-4.40 (m, 2H), 3.90 (br.s, 1H), 4.52 (br.s, 1H), 4.88 (br.s, 1H), 6.14 (br.s, 1H), 6.80-7.65 (m, 17H).

IR ($CHCl_3$): 3600-3100 (br.), 3431, 3027, 3010, 1641, 1516, 1455, 1368, 1234, 1048 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 618 (M^+, 100).

元素分析 $C_{39}H_{43}N_3O_4$:

计算值： C, 75.82; H, 7.02; N, 6.80;

实测值： C, 75.58; H, 7.27; N, 6.71.

实施例6

[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]—2—[2'—羟基—3'—

苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′, 2"′, 3"′, 4"′—四氢异喹啉—1"′—基羰基]—6"—甲基)苯基]戊基—十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D的方法制备标题化合物，用256 mg (1.24 mmol) DCC、168 mg (1.24 mmol) HOBT·H_2O、366 mg (1.24 mmol) 实施例1C小标题中间体和500 mg (1.24 mmol)制备2B小标题中间体的15 ml 冷的(—10℃)无水四氢呋喃溶液，得到残余物。该残余物经旋转层析(6 mm 板；用3%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化，得到489 mg 类白色的泡沫状物。

产率：58%。

$[a]_D$ -69.1017° (c=1.013, MeOH).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.13 (s, 9H), 1.20-2.10 (m, 14H),
2.20-2.35 (m, 4H), 2.50-3.05 (m, 7H),
3.37-3.60 (m, 2H), 3.80-4.10 (m, 2H),
4.40-4.70 (m, 2H), 4.85 (br.s, 1H),
5.67 (br.s, 1H),
6.72 (br.d, J = 8.4 Hz, 1H),
6.95-7.34 (m, 12H, 芳香族的).

IR (KBr): 3600-3150 (br.), 3009, 1627, 1514, 1455, 1247, 1047 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 679 (M^+), 578 (100).

元素分析 $C_{42}H_{54}N_4O_4$:

计算值： C, 74.30; H, 8.02; N, 8.25;

实测值： C, 74.07; H, 8.00; N, 8.22.

实施例7

A. 2—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—甲氧基羰基—4"—甲基]苯基)丙基]喹啉

在氮气下，将1.91 g (9.86 mmol) 4—甲基—3—甲氧基羰基苯甲酸、2.6 ml (34.8 mmol)亚硫酰氯和1滴二甲基甲酰胺的50 ml苯溶液加热回流2小时。反应混合物再在减压下浓缩至干，得到残余物，该残余物再溶于200 ml 乙酸乙酯中，然后缓慢地加到冷的(—10℃) 1.86 g (11.6 mmol) 2—(2—偶氮丙基)噻唑的30 ml 1:2 吡啶／二氯甲烷溶液中。所得的混合物逐渐地温至室温，然后在减压下浓缩，得到残余物。该残余物再溶于100 ml 乙酸乙酯中，依次用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，然后过滤。所需的小标题化合物经快速层析(用1—5%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到1.29 g 淡黄色油状物。

产率：38%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.57, 2.63 (2br.s, 3H 旋转异构体),
3.03, 3.15 (2br.s, 3H 旋转异构体),
3.67, 3.90 (2br.s, 3H 旋转异构体),
4.77, 5.05 (2br.s, 2H, 旋转异构体),
7.10-8.25 (m, 9H).

IR ($CHCl_3$): 2977, 1724, 1631, 1239, 1047 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 347 (M^+, 100).

元素分析 $C_{21}H_{20}N_2O_3$:

计算值 : C, 72.40; H, 5.79; N, 8.04;

实测值 : C, 72.23; H, 5.93; N, 8.07.

B. 2—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—羧基—4"—甲基]苯基)丙基]噻唑

基本上按实施例1C详述的方法制备所需的小标题化合物，用76 mg (3.18 mmol)氢氧化锂、367 mg (1.06 mmol)实施例7A小标题中

间体和20 ml 2:1 四氢呋喃／水混合物的溶液，得到330 mg 类白色固体。

产率：94%。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.40-2.60 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.69, 4.90 (2br.s, 2H 旋转异构体), 7.20-8.00 (m, 8H), 8.35 (br.s, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3600-2400 (br.), 1700, 1631, 1507, 1403, 1248, 1204, 1085, 830 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 335 (M^+, 100).

C. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—噻唑—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基—十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法制备小标题化合物，用126 mg (0.61 mmol) DCC、83 mg (0.61 mmol) HOBT·H_2O、202 mg (0.61 mmol)实施例7B小标题中间体和245 mg (0.61 mmol) 制备2B小标题中间体的5.5 ml 无水四氢呋喃溶液(含0.5 ml 二甲基甲酰胺)，得到残余物。该残余物经旋转层析(2 mm 板；用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化，得到272 mg 类白色泡沫状物。

产率：62%。

$[\alpha]_D$ -59.0476° (c=1.05, MeOH).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.16 (s, 9H), 1.15-3.20 (m, 24H),
3.90-4.10 (m, 2H), 4.56 (br.s, 1H),
4.72, 5.03 (2br.s, 2H, 旋转异构体),
6.00 (br.s, 1H), 6.55-6.80 (m, 1H),
7.00-8.25 (m, 14H).

IR ($CHCl_3$): 3650-3150 (br.), 2929, 1632 (br.), 1509, 1455,
1245, 1047 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 719 (M^+), 617 (100).

实施例8

A. N—[1′—氧代—1′—(3"—羧基)苯基甲基]—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

向含有350μl 二甲基甲酰胺的22.3 ml (315 mmol) 亚硫酰氯的35 ml 苯的冷(—5℃)溶液中一次加入25.0 g (150 mmol)间苯二酸。将反应混合物回流约16小时，冷至室温，然后在减压下浓缩至干，得到残余物。该残余物与苯一起共沸，然后用200 ml 乙醚稀释。将所得的溶液冷却至—10℃，随后滴加18.8 ml (150 mmol) 1, 2, 3, 4—四氢异喹啉。再加入100 ml 水中止反应。分离有机层和水层，有机层经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经快速层析纯化，得到477 mg 无色泡沫状物。

产率：1%。

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 2.69-2.87 (br.s, 2H),
3.83-4.22 (br.s, 4H),
4.73-4.80 (br.s, 1H), 7.02-7.27 (m, 4H),
7.41-7.47 (m, 2H), 7.94-8.06 (m, 2H).

MS (FAB): 282 (M^+), 119 (100).

B. N—[1′—氧代—1′—(3"—五氟苯氧基羰基)苯基甲基]—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

向210 mg (0.75 mmol)实施例8A小标题中间体和267 mg (1.13 mmol)五氟苯酚在5 ml 无水四氢呋喃的冷(0℃)溶液中加入173 mg (0.90 mmol) 1—乙基—3—[3—二甲氨基丙基] —碳二亚胺盐酸盐(EDC)。将所得的反应混合物温至室温并反应约4小时，然后用10 ml 3:1 氯仿／异丙醇溶液稀释， 并依次用饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤。分离形成的二层，有机层经硫酸钠干燥，过滤，然后在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经旋转层析纯化，得到74 mg 无色泡沫状物。

产率：22%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.83-3.08 (m, 2H), 3.62-3.73 (br.s, 1H), 3.92-4.13 (br.s 1H), 4.58-4.63 (br.s, 1H), 4.82-4.98 (br.s, 1H), 7.07-7.33 (m, 4H), 7.59-7.68 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.26-8.34 (m, 2H).

MS (FD): 447 (M^+), 447 (100).

C. [3"′S—(3"′R*, 4S*)]—N—[1′—氧代—1′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—苯基甲基—4"′—羟基—5"′—(2"" —N—叔丁基脲基)苯基]戊基)苯基]甲基—1, 2, 3, 4—四氢异喹啉

经套管将72 mg (0.016 mmol)实施例8B小标题中间体的3 ml 无水二氯甲烷溶液加到52 mg (0.15 mmol)制备1D小标题中间体的5 ml 无水二氯甲烷溶液中。向该溶液中用注射器加入19μl (0.18 mmol) 4—甲基吗啉，将所得的反应混合物反应大约16小时。 反应

混合物再依次用饱和碳酸氢钠、2N硫酸氢钠和盐水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥，过滤，然后在减压下浓缩，得到残余物。该残余物经旋转层析纯化，得到27 mg 无色的泡沫状物。

产率：30%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.44 (s, 9H), 2.73-3.11 (m, 6H),
3.50-3.61 (br.s, 1H), 3.88-4.00 (m, 2H),
4.46-4.62 (m, 2H) 4.83-4.90 (br.s, 1H),
5.87 (d, J=6Hz, 1H), 6.16 (s, 1H),
7.13-7.56 (m, 16H), 7.71-7.80 (m, 2H).

MS (FD): 604 (M^+), 604 (100).

实施例9

A. N—(叔丁氧基羰基)甲胺

向22 g (0.33 mmol)甲胺盐酸盐在550 ml 无水二氯甲烷的冷(0℃)溶液中加入48 ml (0.34 mol)三乙胺，随后加入75 g (0.34 mol)叔丁氧基羰基酐。所得的反应混合物于0℃反应约1小时，温至室温并使其反应过夜。反应混合物再用水稀释。分离形成的二层，有机层用水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到47.4 g 澄清的油状物。

B. 2—((N—(甲基)—N—(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶

向3.0 g (18.30 mmol) 2—(氯甲基)吡啶和2.0 g (15.25 mmol)实施例9A小标题化合物在40 ml 无水二甲基甲酰胺的冷(0℃)溶液中加入1.12 g (27.9 mmol)氢化钠。所得的反应混合物温至室温后，缓慢地加入5.5 g (36.6 mmol)碘化钠。 将反应混合物反应

过夜，然后倒入碳酸氢钠的饱和溶液中，得到的乳状液用水稀释。分离形成的两层，水层用二氯甲烷萃取二次。合并的有机萃取液经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到粗品。该粗品经快速层析(用20—50%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到69 mg 黄色油状物。

产率：20%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.20-1.75 (m, 9H), 2.75-3.10 (m, 3H), 4.40-4.62 (m, 2H), 7.13-7.31 (m, 2H), 7.60-7.73 (m, 1H), 8.53 (d, J=4.38 Hz, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3010, 2980, 2935, 1687, 1594, 1573, 1479, 1455, 1421, 1394, 1369, 1305, 1249, 1172, 1152, 1050, 879 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 223 (M^+, 100).

C. 2—((N—(甲基)氨基)甲基)吡啶盐酸盐

将300 mg (1.35 mmol)实施例1B小标题化合物和5 ml 5N 盐酸水溶液在5 ml 二 烷中的溶液反应过夜。 所得的反应混合物在减压下浓缩，得到残余物。该残余物与甲苯一起共沸，然后在减压下浓缩至干，得到无定形的黄色固体。应用该固体未经进一步纯化。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.50-2.63 (m, 3H), 4.25-4.45 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.84 Hz, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.71 (d, J=4.90 Hz, 1H).

D. 2—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—甲氧基羰基—4"—甲基]苯基)丙基]吡啶

将260 mg (1.33 mmol)实施例9C小标题化合物、238 mg (0.66 mmol)制备7标题化合物和0.5 ml 三乙胺的5 ml 无水二氯甲烷溶液反应过夜。所得的反应混合物用二氯甲烷稀释，然后用1M碳酸钾萃取3次。合并的有机萃取液经硫酸钠干燥，过滤， 然后在减压下浓缩，得到粗品。该粗品经径向层析(4 mm 板；用0—5% 甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到154 mg 黄色油状物。

产率：40%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.50-2.80 (m, 3H), 2.90-3.20 (m, 3H), 3.70-4.00 (m, 3H), 4.50-4.95 (m, 2H), 7.05-7.77 (m, 6H), 8.05 (s, 1H), 8.57 (d, J=3.91 Hz, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3027, 3008, 2954, 1723, 1631, 1594, 1573, 1477, 1437, 1404, 1303, 1249, 1088, 1077 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 298 (M^+, 100).

元素分析 $C_{17}H_{18}N_2O_3$:

计算值： C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39;

实测值： C, 68.64; H, 6.21; N, 9.27.

E. 2—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—羧基—4"—甲基]苯基)丙基]吡啶盐酸盐

基本上按实施例1C详述的方法制备所需的小标题化合物，用99 mg (0.33 mmol)实施例9D小标题化合物、16 mg (0.66 mmol) 氢氧化锂和8 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，得到94 mg 固体， 应用该固体未经进一步纯化。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.40-2.60 (m, 3H), 2.85-3.10 (m, 3H), 4.60-5.05 (m, 2H), 7.20-8.85 (m, 7H).

IR ($CHCl_3$): 3700-1800 (br.), 1713, 1635, 1537, 1518, 1484, 1470, 1404, 1356, 1306, 1236, 1085, 997, 981 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 285 (M^+, 100).

F. [2′R—(2′R*, 3′S*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基) 氮杂—3"′—吡啶—2""—基丙基]—6"—甲基)—苯基]戊基—N—叔丁基苯甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用95 mg (0.28 mmol) 制备1D小标题化合物、93 mg (0.29 mmol)实施例9E小标题化合物、38 mg (0.28 mmol) HOBT·H_2O和58 mg (0.28 mmol) DCC在5 ml 四氢呋喃中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(2 mm 板；用2—4%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到50 mg 白色固体。

产率：28%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.46 (s, 9H), 2.10-2.22 (m, 3H), 2.80-3.22 (m, 7H), 3.80-3.98 (m, 1H), 4.48-4.65 (m, 2H), 4.70-4.95 (m, 1H), 5.95-6.40 (m, 3H), 7.05-7.78 (m, 15H), 8.50-8.62 (m, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3600-3100 (br.), 2974, 2931, 1643, 1573, 1514, 1485, 1455, 1437, 1395, 1368, 1311, 1233, 1077, 1049, 910, 882 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 607 (M^+, 100).

实施例10

[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—吡啶—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例2D详述的方法，用124 mg (0.31 mmol)制备2B小标题化合物、44 mg (0.33 mmol)实施例9E小标题化合物、42 mg (0.31 mmol) HOBT·H_2O和64 mg (0.31 mmol) DCC在5 ml 无水四氢呋喃和0.5 ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(2 mm 板；用0—5% 甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到111 mg 类白色的泡沫状物。

产率：50%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.13 (s, 9H), 1.20-2.35 (m, 19H),
2.50-2.70 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 4H),
3.25-3.60 (m, 1H), 3.92-4.10 (m, 2H),
4.50-4.66 (m, 2H), 4.80-4.92 (m, 1H),
5.60-5.76 (m, 1H), 6.50-6.78 (m, 1H),
7.06-7.44 (m, 9H), 7.60-7.80 (m, 1H),
8.54-8.61 (m, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3600-3100 (br.), 3000, 2929, 2865, 1669, 1632,
1572, 1512, 1455, 1437, 1394, 1368, 1305,
1277, 1148, 1077, 983, 909 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 667 (M^+, 100).

元素分析 $C_{40}H_{53}N_5O_4$:

计算值： C, 71.93; H, 8.00; N, 10.49;

实测值： C, 72.17; H, 7.71; N, 10.40.

实施例11

A. 3—((N—(甲基)—N—(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶

基本上按实施例9B详述的方法，用6.0 g (45.7 mmol)实施例9A小标题化合物、9.02 g (55.0 mmol) 3—(氯甲基)吡啶、10.3 g (68.5 mmol)碘化钾、4.1 g (103 mmol) 60%氢化钠在100 ml 二甲基甲酰胺中的溶液制备小标题化合物。粗品经径向层析(6 mm 板；用20—100%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到760 mg 橙色油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.48 (s, 9H), 2.85 (br.s, 3H),
4.44 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H),
7.50-7.65 (m, 1H), 8.50-8.60 (m, 2H).
MS (FD): m/e 285 (M^+, 100).

B. 3—((N—(甲基)氨基)甲基)吡啶

基本上按实施例9C详述的方法制备小标题化合物。

C. 3—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—甲氧基羰基—4"—甲基]苯基)丙基]吡啶

基本上按实施例9D详述的方法制备小标题化合物，用488 mg (4.0 mmol)实施例11B小标题化合物、700 mg (2.0 mmol) 制备7标题化合物在8 ml 二氯甲烷中的溶液，但混合物中不加三乙胺。粗品经径向层析(4 mm；2—4%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化，得到495 mg 澄清的油状物。

产率：83%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.64 (s, 3H), 2.90-3.15 (s, 3H),
3.90 (s, 3H), 4.50-4.90 (m, 2H),
7.25-7.40 (m, 2.5H), 7.40-7.55 (m, 1H),
7.70-7.85 (m, 0.5H), 8.03 (s, 1H),
8.50-9.00 (m, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3008, 1724, 1632, 1580, 1503, 1481, 1437,
1425, 1405, 1306, 1260, 1224, 1192, 1163,
1081, 1076, 1030, 836 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 298 (M^+, 100).

元素分析 $C_{17}H_{18}N_2O_3$:

计算值 : C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39;

实测值 : C, 68.16; H, 6.35; N, 9.42.

D. 3—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—羧基—4"—甲基]苯基)丙基]吡啶盐酸盐

基本上按实施例1C详述的方法制备所需的小标题化合物，用189 mg (0.63 mmol)实施例11C小标题化合物、46 mg (1.9 mmol)氢氧化锂和10 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，但反应混合物用5N盐酸酸化至pH 2，随后加入氯化锂。所得的混合物用异丙醇洗涤数次，经硫酸钠干燥，过滤和在减压下浓缩至干，得到150 mg 类白色泡沫状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.68 (s, 3H), 3.03 (s, 3H),
4.60-5.00 (m, 2H), 7.10-7.70 (m, 5H),
7.90-8.10 (m, 1H), 8.50-9.00 (m, 1H).

MS (FD): m/e 285 (M^+, 100).

E. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′--吡啶—3""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用177 mg (0.44 mmol)制备2B小标题化合物、143 mg (0.45 mmol)实施例11D小标题化合物、59 mg (0.44 mmol) HOBT·H_2O 和 91 mg (0.44 mmol) DCC 在5 ml 四氢呋喃中的溶液制备小标题化合物。所得粗品经径向层析(2 mm；用2—5%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到119 mg 白色泡沫状物。

产率：40%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.14 (s, 9H), 1.20-2.35 (m, 18H), 2.48-3.10 (m, 6H), 3.35-3.55 (m, 1H), 3.95-4.18 (m, 2H), 4.55 (m, 3H), 5.72 (br.s, 1H), 6.70-6.85 (m, 1H), 7.04-7.38 (m, 10.5H), 7.65-7.82 (m, 0.5H), 8.55-8.65 (m, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3691, 3600-3100 (br.), 3429, 3008, 2929, 1670, 1634, 1512, 1481, 1455, 1394, 1368, 1246, 1075, 1046, 910 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 668 (M^+), 567 (100).

元素分析 $C_{40}H_{53}N_5O_4$:

计算值： C, 71.93; H, 8.00; N, 10.49.

实测值： C, 71.63; H, 7.85; N, 10.34.

实施例12

A 4—[(N—(叔丁氧基羰基)氨基)甲基]吡啶

向10.0 g (92 mmol) 4—氨甲基吡啶的550 ml 二氯甲烷溶液

中加入21 g (97 mmol)叔丁氧基羰基酐。将所得的反应物反应约30分钟。当反应混合物经TLC检查实质上完成时，反应混合物依次用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，然后浓缩，得到粗品。该粗品经快速层析(用50—100% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到15.23 g 淡黄色固体。

产率：80%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.46 (s, 9H), 4.33 (d, J=5.91 Hz, 2H), 4.98 (br.s, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 8.54-8.56 (m, 2H).

IR ($CHCl_3$): 3458, 2982, 1715, 1605, 1565, 1507, 1455, 1418, 1396, 1369, 1348, 1275, 1248, 1166, 1069, 1050, 996, 862 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 209 (M^+, 100).

元素分析 $C_{11}H_{16}N_2O_2$:

计算值： C, 63.44; H, 7.74; N, 13.45;

实测值： C, 63.44; H, 7.71; N, 13.49.

B. 4—((N—(甲基)—N—(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶

向8.0 g (38 mmol)实施例12A的小标题化合物在50 ml 无水二甲基甲酰胺的冷(0℃)溶液中加入1.00 g (41.8 mmol)氢化钠。将所得的反应混合物搅拌大约30分钟，然后缓慢地加入5.72 g (40.3 mmol)甲基碘。反应混合物倒入二氯甲烷／水混合物液中，然后冷冻。分离形成的两层，有机层用1N氢氧化钠洗涤4次，经硫酸钠干燥，过滤，然后在减压下浓缩至干(同时加热)，得到7.54 g 暗橙色油状物。

产率：88%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.30-1.70 (m, 9H), 2.75-3.00 (m, 3H),
4.42 (br.s, 2H),
7.12 (d, J=4.73 Hz, 2H),
8.55 (d, J=5.54 Hz, 2H).

C. 4—((N—(甲基)氨基)甲基)吡啶二盐酸盐

基本上按实施例9C详述的方法制备小标题化合物，用1.15 g (5.17 mmol)实施例12B小标题化合物和15 ml 5N 盐酸在15 ml 二烷中的溶液，得到粗品。应用该粗品未经进一步纯化。

^{1}H NMR ($DMSO-d_6$): δ 2.58 (s, 3H), 4.40 (s, 2H),
8.15-8.25 (m, 1H), 8.90-9.90 (m, 1H),
10.22 (br.s, 2H).
IR (KBr): 3800-1800 (br.), 1638, 1599, 1503, 1428, 1233,
1193, 1145, 1067, 1002, 887, 809, 766,
593, 478 cm^{-1}.

D. 4—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—甲氧基羰基—4"—甲基]苯基)丙基]吡啶

基本上按实施例9D详述的方法，用实施例12C小标题化合物 5.17 mmol)、1.12 g (3.23 mmol)制备7标题化合物和2 ml 三乙胺在20 ml 无水二氯甲烷中的溶液制备小标题化合物。所得的物质经径向层析(6 mm；用2—4%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到617 mg 所需的化合物。

产率：64%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.62 (s, 3H), 2.80-3.20 (m, 3H), 3.70-4.00 (m, 3H), 4.40-4.85 (m, 2H), 7.00-7.60 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.55-8.70 (m, 2H).

IR ($CHCl_3$): 3009, 2955, 1724, 1634, 1604, 1565, 1503, 1483, 1449, 1437, 1404, 1363, 1305, 1261, 1089, 1077, 1069 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 298 (M^+, 100).

元素分析 $C_{17}H_{18}N_2O_3$:

计算值 : C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39;

实测值 : C, 68.65; H, 6.20; N, 9.41.

E. 4—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—羧基—4"—甲基]苯基)丙基]吡啶盐酸盐

基本上按实施例11D详述的方法，用124 mg (0.42 mmol) 实施例12D小标题化合物、30 mg (1.25 mmol)氢氧化锂和10 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液制备所需的小标题化合物，得到120 mg 白色泡沫状物，应用它未经进一步纯化。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 4.65-4.95 (m, 2H), 7.20-8.00 (m, 5H), 8.76-8.90 (m, 2H).

IR ($CHCl_3$): 3400-3200 (br.), 1711, 1636, 1506, 1484, 1452, 1401, 1203, 1087, 1005, 925, 792, 744 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 285 (M^+, 100).

F. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—吡啶—4""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基

十氢异喹啉—3—N--叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用109 mg (0.272 mmol)制备2B小标题化合物、92 mg (0.287 mmol)实施例12E小标题化合物、37 mg (0.272 mmol) HOBT·H_2O和56 mg (0.272 mmol) DDC在3 ml四氢呋喃中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(2 mm；用2—6%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到40 mg所需化合物。

产率：22%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.14 (s, 9H), 1.20-2.35 (m, 18H), 2.45-2.70 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 5H), 3.25-3.55 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 4.38-4.78 (m, 3H), 5.79 (br.s, 1H), 6.75-7.40 (m, 10H), 8.60 (br.s, 2H).

IR ($CHCl_3$): 3600-3100, 3008, 2929, 2865, 1728, 1669, 1635, 1604, 1513, 1482, 1455, 1447, 1393, 1367, 1275, 1117, 1076, 910 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 668 (M^+, 100).

元素分析 $C_{40}H_{53}N_5O_4$:

计算值： C, 71.93; H, 8.00; N, 10.49.

实测值： C, 72.10; H, 8.12; N, 10.37.

实施例13

A. 2—[(3′—N—(甲基)氮杂—4′—氧代—4′—[3"—甲氧基羰基—4"—甲基]苯基)丁基]吡啶

基本上按实施例9D详述的方法，用803 mg (3.84 mmol) 2—[2—(N—(甲基)氨基)乙基)吡啶二盐酸盐、500 mg (1.44 mmol)制备7标题化合物和2 ml 三乙胺在10 ml 二氯甲烷中的溶液制备小标题

化合物。所得的物质经径向层析(4 mm；用50—100% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到497 mg 所需化合物。

产率：64%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.62 (s, 3H), 2.84-3.25 (m, 5H), 3.62-4.00 (m, 5H), 6.95-7.98 (m, 6H), 8.38-8.62 (m, 1H).

IR ($CHCl_3$): 2954, 1723, 1626, 1594, 1571, 1504, 1478, 1436, 1405, 1302, 1259, 1153, 1100, 1088, 1052, 995, 919, 834 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 312 (M^+, 100).

元素分析 $C_{18}H_{20}N_2O_3$:

计算值： C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97;

实测值： C, 68.97; H, 6.34; N, 8.95.

B. 2—[(3′—N—(甲基)氮杂—4′—氧代—4′—[3"—羧基—4"—甲基]苯基)丁基]吡啶盐酸盐

基本上按实施例11D详述的方法制备所需的小标题化合物，用153 mg (0.49 mmol)实施例13A小标题化合物、36 mg (1.47 mmol)氢氧化锂和10 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，得到134 mg 吸湿的白色泡沫状物，应用该物质不需要进一步纯化。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.40-2.55 (s, 3H), 2.85-3.90 (m, 8H), 7.20-8.85 (m, 7H).

IR ($CHCl_3$): 3800-1800 (br.), 1715, 1631, 1540, 1506, 1474, 1451, 1406, 1242, 1166, 1085, 1044, 1001, 841 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 299 (M^+, 100).

C. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—4"′—吡啶—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法制备小标题化合物，用69 mg (0.17 mmol)制备2B小标题化合物、60 mg (0.18 mmol) 实施例13B小标题化合物、23 mg (0.17 mmol) HOBT·H_2O 和 35 mg (0.17 mmol) DCC在3 ml 无水四氢呋喃中的溶液，得到60 mg 所需化合物。产率：53%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.8-3.55 (m, 38H), 3.70-4.10 (m, 2H), 4.35-4.65 (m, 1H), 5.78-5.98 (m, 1H), 6.70-7.40 (m, 10H), 7.42-7.70 (m, 1H), 8.28 (s, 0.5H), 8.55 (s, 0.5H).

IR ($CHCl_3$): 3691, 3600-3100, 3028, 3005, 2929, 1670, 1627, 1512, 1455, 1395, 1368, 1243, 1049, 910 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 682 (M^+, 100).

元素分析 $C_{41}H_{55}N_5O_4$:

计算值： C, 72.22; H, 8.13; N, 10.27.

实测值： C, 72.00; H, 8.15; N, 10.18.

实施例14

A. 2—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—甲氧基羰基—4"—甲基]苯基)丙基]吡嗪

基本上按实施例11C详述的方法，用204 mg (1.66 mmol) 2—[2—(N—(甲基)氨基)甲基]吡嗪二盐酸盐和300 mg (0.83 mmol)制备7标题化合物在10 ml 二氯甲烷中的溶液制备小标题化合物。所

得的物质经径向层析(4 mm；用10—30%丙酮的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，随后再经径向层析(2 mm；用10—30% 丙酮的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到212 mg 淡橙色油状物。

产率：85%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.61 (s, 3H), 3.07 (s, 3H),
3.88 (s, 3H), 4.55-4.95 (m, 2H),
7.20-7.38 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 1H),
8.04 (s, 1H), 8.35-8.80 (m, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3022, 3007, 2954, 1724, 1634, 1503, 1483,
1449, 1437, 1402, 1303, 1261, 1238, 1152,
1089, 1077, 1057, 1020 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 299 (M^+, 100).

B. 2—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—羧基—4"—甲基]苯基)丙基]吡嗪

基本上按实施例11D详述的方法制备所需的小标题化合物，用150 mg (0.50 mmol)实施例14A小标题化合物、36 mg (1.50 mmol)氢氧化锂和8 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，得到121 mg 类白色泡沫状物。

产率：85%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.65 (s, 3H), 3.11 (s, 3H),
4.55-4.98 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 1H),
7.50-7.62 (m, 1H), 8.18 (s, 1H),
8.40-8.85 (m, 3H).

IR ($CHCl_3$): 3700-2400 (br.), 1700, 1634, 1530, 1504, 1483,
1450, 1402, 1304, 1176, 1152, 1086, 1020, 923
867, 837 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 286 (M^+, 100).

C. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—吡嗪—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法制备小标题化合物，用75.1 mg (0.187 mmol)制备2B小标题化合物、59.3 mg (0.208 mmol)实施例14B小标题化合物、25.3 mg (0.187 mmol) HOBT·H_2O 和 38.6 mg (0.187 mmol) DDC在2 ml 无水四氢呋喃中的溶液，得到89 mg 白色泡沫状物。

产率：71%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.13 (s, 9H), 1.15-2.30 (s, 19H), 2.47-2.70 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 5H), 3.30-3.50 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 2H), 4.83 (br.s, 1H), 5.77 (m, 1H), 6.70-6.90 (m, 1H), 7.02-7.38 (m, 8H), 8.48-8.58 (m, 2.5H), 8.71 (s, 0.5H).

IR ($CHCl_3$): 3690, 3618, 3600-3200 (br.), 3025, 3009, 2977, 2929, 1670, 1636, 1513, 1455, 1395, 1368, 1077, 1047, 1020, 879 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 669 (M^+, 100).

实施例15

A. 2—[2—(N—(叔丁氧基羰基)偶氮丙基]萘

向2.0 g (15.25 mmol)实施例9A小标题化合物在 40 ml 无水二甲基甲酰胺的溶液中加入622 mg (15.30 mmol) 60%氢化钠。约1小时后加入3.38 g (15.30 mmol) 2—(溴甲基)萘，将所得的反应

混合物反应5小时，然后倒入二氯甲烷和水的混合物中。分离形成的两层，有机相用水洗涤2次，用饱和碳酸钠洗涤1次，用盐水洗涤1次，然后经硫酸钠干燥并过滤。所得的粗品经径向层析(6 mm；用0—5%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到2.25 g 澄清的油状物。

产率：54%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.50 (s, 9H), 2.75-2.95 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.30-7.90 (m, 7H).

IR ($CHCl_3$): 3010, 2980, 2932, 1686, 1510, 1482, 1455, 1425, 1394, 1368, 1244, 1147, 1049, 875, 818 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 271 (M^+, 100).

元素分析 $C_{17}H_{21}NO_2$:

计算值： C, 75.25; H, 7.80; N, 5.16.

实测值： C, 75.42; H, 7.98; N, 5.08.

B. 2—(2—偶氮丙基)萘

将505 mg (1.86 mol)实施例15A小标题化合物和10 ml 10% 三氟乙酸的二氯甲烷溶液反应约1小时。所得的反应混合物经浓缩得到残余物。该残余物再溶于二氯甲烷中，用饱和碳酸钠洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到300 mg 黄色油状物，应用该油状物不需要进一步纯化。

产率：94%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.49 (s, 3H), 3.91 (s, 2H),
7.38-7.55 (m, 3H), 7.70-7.90 (m, 4H).
IR ($CHCl_3$): 3059, 3011, 2974, 2941, 2852, 2798, 1681,
1602, 1509, 1475, 1440, 1272, 1126, 1095, 909,
894, 857, 819 cm^{-1}.
MS (FD): m/e 171 ($M^{+\cdot}$, 100).

C. 2—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—甲氧基羰基—4"—甲基]苯基)丙基]萘

基本上按实施例11C详述的方法，用71 mg (0.42 mmol)实施例15B小标题化合物和100 mg (0.28 mmol)制备7标题化合物在5 ml无水二氯甲烷中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(1 mm；用10—35%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到79 mg 油状物。

产率：81%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.61 (s, 3H), 2.75-3.25 (m, 3H),
3.60-4.00 (m, 3H), 4.55-5.00 (m, 2H),
7.08-8.18 (m, 10H).
IR ($CHCl_3$): 3029, 3011, 2954, 2930, 1724, 1628, 1503,
1483, 1437, 1404, 1305, 1272, 1247, 1166,
1151, 1089, 1076, 817 cm^{-1}.

元素分析 $C_{22}H_{21}NO_3$:

计算值 : C, 76.06; H, 6.09; N, 4.03;

实测值 : C, 76.31; H, 6.37; N, 3.77.

D. 2—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—羧基—4"—甲基]苯基)丙基]萘

基本上按实施例1C详述的方法制备小标题化合物，用51 mg (0.15 mmol)实施例15C小标题化合物、8 mg (0.30 mmol)氢氧化锂和5 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，得到48 mg 类白色的固体，应用该固体未经进一步纯化。

产率：96%。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.38-2.60 (m, 3H), 2.76-3.00 (m, 3H), 4.50-4.90 (m, 2H), 7.18-8.00 (m, 10H).

MS (FD): m/e 347 (M^+, 100).

E. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*]—3—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—萘—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基] 戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用46 mg (0.11 mmol) 制备2B小标题化合物、38 mg (0.11 mmol)实施例15D小标题化合物、15 mg (0.11 mmol) HOBT·H_2O和23 mg (0.11 mmol) DCC在2 ml 无水二氯甲烷和0.2 ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(2 mm；用0—5%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到54 mg 白色泡沫状物。

产率：68%。

$[\alpha]_D$ -65.35 (c = 1.01, MeOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.13 (s, 9H), 1.15-2.35 (m, 15H), 2.45-3.10 (m, 6H), 3.20-3.55 (m, 1H), 3.82-4.10 (m, 2H), 4.50-4.65 (m, 2H), 4.88 (br.s, 1H), 5.69 (br.s, 1H), 6.50-6.83 (m, 1H), 6.95-7.90 (m, 15H).

IR ($CHCl_3$): 3622, 3600-3100 (br.), 3024, 3008, 2976, 2929, 1670, 1630, 1512, 1455, 1394, 1368, 1246, 1200, 1076, 1047, 910, 819 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 718 (M^+ +1), 616 (100).

元素分析 $C_{45}H_{56}N_4O_4$:

计算值： C, 75.39; H, 7.87; N, 7.81;

实测值： C, 75.32; H, 7.88; N, 8.04.

实施例16

A. 1—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—甲氧基羰基—4"—甲基]苯基)丙基]萘

基本上按实施例9D详述的方法，用57 mg (0.56 mmol)三乙胺、87 mg (0.42 mmol) N—甲基—1—萘甲胺盐酸盐和100 mg (0.28 mmol)制备7标题化合物在5 ml 无水二氯甲烷中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(2 mm；用30—50%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到97 mg 淡黄色油状物。

产率：100%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.56 (br.s, 3H), 2.70-3.30 (m, 3H), 3.60-4.00 (m, 3H), 4.85-5.40 (m, 2H), 7.10-8.30 (m, 10H).

IR ($CHCl_3$): 3029, 3010, 1723, 1623, 1511, 1483, 1436, 1405, 1304, 1252, 1222, 1212, 1210, 1192, 1090, 1076, 804 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 347 (M^+, 100).

元素分析 $C_{22}H_{21}NO_3$:

计算值： C, 76.06; H, 6.09; N, 4.03;

实测值： C, 76.33; H, 6.28; N, 4.14.

B. 1—[(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—[3"—羧基—4"—甲基]苯基)丙基]萘

基本上按实施例1C详述的方法制备小标题化合物，用89 mg (0.26 mmol)实施例16A小标题化合物、13 mg (0.52 mmol) 氢氧化锂和8 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，得到86 mg 白色泡沫状物，应用该泡沫状物未经进一步纯化。

产率：100%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.64 (s, 3H), 2.70-3.25 (m, 3H), 4.80-5.30 (m, 2H), 7.05-8.35 (m, 10H), 8.70 (br.s, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3700-2300 (br.), 1700, 1623, 1504, 1489, 1450, 1404, 1263, 1199, 1078, 1045, 878 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 333 (M^+, 100).

元素分析 $C_{21}H_{19}NO_3$:

计算值： C, 75.66; H, 5.74; N, 4.20;

实测值： C, 75.91; H, 5.96; N, 4.22.

C. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—萘—1""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔醒基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用80 mg (0.20 mmol) 制备2B小标题化合物、66 mg (0.20 mmol)实施例11B小标题化合物、27 mg (0.20 mmol) HOBT·H_2O 和 42 mg (0.20 mmol) DCC在5 ml 无水四氢呋喃和0.5 ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液制备标题化合物。得到的粗品经径向层析(2 mm；用0—4%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到86 mg 白色泡沫状物。

产率：86%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.13 (s, 9H), 1.10-4.60 (m, 28H),
4.80-5.40 (m, 2H), 5.65 (m, 1H),
6.60-7.60 (m, 13H), 7.75-7.95 (m, 2H),
8.10-8.25 (m, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3600-3100 (br.), 3028, 3009, 2929, 1670, 1631,
1512, 1455, 1394, 1368, 1259, 1199, 1075,
1047, 910, 837 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 718 (M^+ +1), 616 (100).

元素分析 $C_{45}H_{56}N_4O_4$:

计算值： C, 75.39; H, 7.87; N, 7.81;

实测值： C, 75.59; H, 7.79; N, 7.63.

实施例17

A. [(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—(3"—甲氧基羰基—4"—甲基苯基)丙基]苯

基本上按实施例9D详述的方法，用N—甲基—N—苄胺和制备7

标题化合物在无水二氯甲烷中的溶液制备了标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.59 (s, 3H), 2.75-3.15 (m, 3H), 3.70-3.95 (m, 3H), 4.40-4.80 (m, 2H), 7.00-7.55 (m, 7H), 8.02 (s, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3030, 3010, 1723, 1628, 1497, 1454, 1437, 1404, 1359, 1303, 1242, 1195, 1165, 1089, 836 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 297 (M^+, 100).

元素分析 $C_{18}H_{19}NO_3$:

计算值: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71;

实测值: C, 72.72; H, 6.49; N, 4.88.

B. [(2′—N—(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—(3"—羧基—4"—甲基苯基)丙基]苯

基本上按实施例1C详述的方法制备小标题化合物，用110 mg (0.37 mmol)实施例17A小标题化合物、18 mg (0.74 mmol) 氢氧化锂和10 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，但当反应实质上完成时，将反应混合物在10 ml 1N 盐酸和10 ml 乙酸乙酯之间进行分离。分离形成的两层，水相用10 ml 乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取液再用盐水洗涤，经硫酸钠干燥并过滤。所得的粗品经径向层析(4 mm；用10—50% 甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到87 mg 白色固体。

产率：83%。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2.51 (s, 3H), 2.75-3.10 (m, 3H), 4.40-4.85 (m, 2H), 6.90-7.90 (m, 8H).

IR ($CHCl_3$): 3800-2300 (br.), 1616, 1573, 1497, 1454, 1402, 1379, 1261, 1101, 1077, 833 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 283 (M^+, 100).

C. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—苯基丙基]—6"—甲基)苯基] 戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用99 mg (0.25 mmol) 制备2B小标题化合物、70 mg (0.25 mmol)实施例17B小标题化合物、33 mg (0.25 mmol) HOBT·H_2O和51 mg (0.25 mmol) DCC在3 ml 无水四氢呋喃和1 ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(4 mm；用2%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化，得到108 mg 白色泡沫状物。

产率：66%。

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.17 (s, 9H), 1.20-3.10 (m, 26H), 3.25-3.55 (m, 1H), 3.90-4.17 (m, 2H), 4.35-4.80 (m, 2H), 5.71 (br.s, 1H), 6.55-6.80 (m, 1H), 7.00-7.42 (m, 11H), 8.00 (s, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3600-3100 (br.), 3011, 2931, 2861, 1672, 1631, 1515, 1455, 1391, 1368, 1250, 1079, 1047, 910 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 668 (M^+, 100).

元素分析 $C_{41}H_{54}N_4O_4$:

计算值： C, 73.84; H, 8.16; N, 8.40;

实测值： C, 73.81; H, 8.39; N, 8.35.

实施例18

A. [(2′—氮杂—3′—氧代—3′—(3"—甲氧基羰基—4"—甲基苯基)丙基]苯

基本上按实施例11C详述的方法，用150 mg (0.416 mmol)制备7标题化合物和67 mg (0.62 mmol)苄胺在5 ml 二氯甲烷中的溶液制备小标题化合物。所得的物质经径向层析(1 mm；用50%己烷的乙酸乙酯溶液洗脱)纯化，得到99 mg 小标题化合物。

产率：84%。

IR ($CHCl_3$): 3452, 3031, 3012, 2954, 2954, 1724, 1660, 1612, 1522, 1491, 1454, 1437, 1400, 1309, 1249, 1191, 1152, 1083, 1029 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 283 (M^+, 100).

B. [(2′—氮杂—3′—氧代—3′—(3"—羧基—4"—甲基苯基)丙基]苯

按实施例1C详述的方法制备小标题化合物，用66 mg (0.23 mmol)实施例18A小标题化合物、17 mg (0.70 mmol)氢氧化锂和5ml 3:1四氢呋喃／水混合液，得到64 mg 白色固体，应用该固体未经进一步纯化。

产率：100%。

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.60 (s, 3H), 4.50-4.60 (m, 2H), 7.15-7.40 (m, 6H), 7.80-7.90 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.98-9.10 (m, 1H).

IR ($CHCl_3$): 4000-2000 (br.), 3296, 3070, 3031, 2977, 2930, 1700, 1636, 1610, 1570, 1545, 1497, 1416, 1310, 1264, 917, 698, 671 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 269 (M^+, 100).

元素分析 $C_{16}H_{15}NO_3$:

计算值： C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20;

实测值： C, 71.42; H, 5.99; N, 5.12.

C. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—氮杂—3"′—苯基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用72 mg (0.18 mmol) 制备2B小标题化合物、49 mg (0.18 mmol)实施例18B小标题化合物、24 mg (0.18 mmol) HOBT·H_2O和37 mg (0.18 mmol) DCC在3 ml 无水四氢呋喃中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(1 mm；用0—5%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到72 mg白色粉末状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.06 (s, 9H), 1.15-2.70 (m, 21H), 2.85-3.05 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.50-4.70 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 6.75-7.42 (m, 12H), 7.76 (m, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3429, 3600-3100 (br.), 3009, 2929, 2865, 1657, 1606, 1517, 1497, 1455, 1394, 1368, 1307, 1277, 1145, 1046, 910 cm^{-1}.

元素分析 $C_{40}H_{52}N_4O_4$:

计算值： C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58;

实测值： C, 73.31; H, 7.92; N, 8.43.

实施例19

A. 1—(N—(甲基)—N—(叔丁氧基羰基)氨基)甲基—4—氟苯

基本上按实施例15A详述的方法，用3.0 g (22.9 mmol)实施例9A小标题化合物、3.97 g (27.4 mmol) 4—氟苄基氯、604 mg (25.2 mmol)氢化钠、8.2 mg (25.2 mmol)碘化钠在6.0 ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经快速层析(用5—10%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到3.74 g 澄清的油状物。

产率：68%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.47 (s, 9H), 2.80 (br.s, 2H),
4.38 (s, 2H), 6.90-7.25 (m, 4H).

IR ($CHCl_3$): 3010, 2981, 2932, 1686, 1607, 1510, 1481,
1455, 1428, 1394, 1368, 1314, 1300, 1294,
1173, 1147, 878, 822 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 239 (M^+), 469 (100).

元素分析 $C_{13}H_{18}NO_2F$:

计算值： C, 65.25; H, 7.58; N, 5.85; F, 7.94;

实测值： C, 65.10; H, 7.48; N, 5.81; F, 7.81.

B. 1—(N—(甲基)氨基)甲基—4—氟苯盐酸盐

基本上按实施例9C详述的方法制备小标题化合物，用2.0 g (8.36 mmol)实施例19A小标题化合物、10 ml 5N 盐酸在10 ml 二烷中的溶液，得到1.38 g 白色固体。

产率：95%。

MS (FD) m/e 139 (M^+ +1, 100).

IR ($CHCl_3$): 2989, 2934, 2857, 2776, 2711, 2432, 1603, 1516, 1477, 1440, 1422, 1236, 1167, 838, 825, 772, 548, 501 cm^{-1}.

C. 1—[(2′—N(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—(3"—甲氧基羰基—4"—甲基苯基)丙基]—4—氟苯

基本上按实施例9D详述的方法，用520 mg (1.44 mmol) 制备7标题化合物和351 mg (2.17 mmol)实施例19B小标题化合物和0.5 ml 三乙胺在5 ml 二氯甲烷中的溶液制备了标题化合物。所得的物质经快速层析(用20—30%乙酸乙酯的己烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到376 mg 所需化合物。

产率：83%。

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.61 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 3H), 3.87 (br.s, 3H), 4.40-4.80 (m, 2H), 7.00-7.55 (m, 6H), 8.02 (s, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3029, 3009, 2954, 2931, 1724, 1629, 1511, 1484, 1437, 1404, 1355, 1305, 1157, 1089, 1076, 970, 834, 824 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 315 (M^+, 100).

元素分析 $C_{18}H_{18}NO_3F$:

计算值： C, 68.56; H, 5.75; N, 4.44; F, 6.02;

实测值： C, 68.36; H, 5.89; N, 4.61; F, 6.10.

D. 1—[(2′—N(甲基)氮杂—3′—氧代—3′—(3"—羧基—4"—甲基苯基)丙基]—4—氟苯

按实施例1C详述的方法制备小标题化合物，用269 mg (0.85

mmol)实施例19C小标题化合物、102 mg (4.03 mmol)氢氧化锂和10 ml 3:1 四氢呋喃／水混合液，得到254 mg 透明的无定形固体。

产率：99%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.68 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 3H), 4.40-4.80 (m, 2H), 7.00-7.60 (m, 6H), 8.17 (s, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3700-2300 (br.), 1699, 1628, 1609, 1511, 1484, 1450, 1403, 1355, 1302, 1158, 1097, 1076, 924, 851, 823 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 301 (M^+), 603 (100).

E. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—(4""—氟苯基)丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用76 mg (0.19 mmol) 制备2B小标题化合物、57 mg (0.19 mmol)实施例18B小标题化合物、26 mg (0.19 mmol) HOBT·H_2O和 39 mg (0.19 mmol) DCC在无水四氢呋喃和无水二甲基甲酰胺中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经快速层析(用1—4%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到96 mg 所需化合物。

产率：74%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.14 (s, 9H), 1.20-2.36 (m, 19H), 2.50-3.10 (m, 6H), 3.35-3.60 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.35-4.75 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 6.65-6.82 (m, 1H), 6.98-7.40 (m, 11H).

IR ($CHCl_3$): 3613, 3600-3100 (br.), 3011, 2977, 2929, 2866, 1670, 1632, 1607, 1511, 1455, 1394, 1368, 1158, 1075, 1047, 879, 823 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 686 (M^+, +1), 584 (100).

实施例20

A. 3—N, N—(二甲基)氨基甲酰—6—甲基苯甲酸甲酯

基本上按实施例9D详述的方法，用388 mg (1.08 mmol) 制备7标题化合物、176 mg (2.16 mmol)二甲胺盐酸盐和0.5 ml 三乙胺在5 ml 二氯甲烷中的溶液制备小标题化合物。所得的物质经快速层析(用20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)纯化，得到226 mg 澄清的油状物。

产率：95%。

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.61 (s, 3H), 2.90-3.20 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.98 (d, J=1.63 Hz, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3029, 3007, 2954, 1723, 1628, 1509, 1487, 1437, 1401, 1304, 1258, 1151, 1099, 1081, 1007, 978, 919, 835 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 221 (M^+, 100).

元素分析 $C_{12}H_{15}NO_3$:

计算值 : C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33;

实测值 : C, 65.37; H, 6.73; N, 6.09.

B. (3—N, N—二甲基氨基甲酰—6—甲基)苯甲酸

按实施例1C详述的方法制备小标题化合物，用186 mg (0.84

mmol)实施例20A小标题化合物、101 mg (4.20 mmol)氢氧化锂和10 ml 3:1 四氢呋喃/水混合液，得到158 mg 白色固体。

产率：91%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.67 (s, 3H), 2.90-3.40 (m, 6H),
7.32 (d, J=7.83 Hz, 1H),
7.45-7.65 (m, 1H),
8.12 (d, J=1.36 Hz, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3700-2300 (br.), 1699, 1628, 1567, 1509, 1487, 1452, 1401, 1302, 1265, 1152, 1099, 1062, 922, 834 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 208 (M^+ +1), 415 (100).

元素分析 $C_{11}H_{13}NO_3$:

计算值： C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76;

实测值： C, 63.89; H, 6.28; N, 6.50.

C. [3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—1"′—N, N—(二甲基)氨基—甲基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用165 mg (0.41 mmol)制备2B小标题化合物、85 mg (0.41 mmol)实施例20B小标题化合物、56 mg (0.41 mmol) HOBT·H_2O和85 mg (0.41 mmol) DCC在2 ml 无水四氢呋喃中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(1 mm；用1—5%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度度洗脱)纯化，得到76 mg 所需化合物。

产率：31%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.16 (s, 9H), 1.20-3.50 (m, 29H), 3.95-4.22 (m, 2H), 4.55-4.70 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 6.80-7.55 (m, 8H).

IR ($CHCl_3$): 3650-3100, 2930, 2866, 1669, 1628, 1513, 1455, 1394, 1368, 1306, 1265, 1147, 1116, 1086, 1048, 910, 837 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 591 (M^+), 490 (M^+, 100).

元素分析 $C_{35}H_{50}N_4O_4$:

计算值 : C, 71.15; H, 8.53; N, 9.48;

实测值 : C, 71.45; H, 8.74; N, 9.44.

实施例21

[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′S*)]—2—(2′—羟基—3′—苯硫基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′吡啶--2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用103 mg (0.244 mmol)制备4G小标题化合物、86 mg (0.27 mmol)实施例9E小标题化合物、33 mg (0.24 mmol) HOBT·H_2O、50 mg (0.24 mmol) DCC和102μl 三乙胺在无水四氢呋喃中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(2 mm；用0—6%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到147 mg 所需化合物。

产率：86%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.05 (s, 9H), 1.10-2.24 (m, 16H),
2.40-2.60 (m, 4H), 2.85-2.96 (m, 1H),
3.04 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 1H),
3.50-3.95 (m, 2H), 4.0-4.10 (m, 1H),
4.35-4.65 (m, 2H), 4.70-5.00 (m, 1H),
5.49 (s, 1H), 7.14-7.50 (m, 9H),
7.53-7.63 (m, 2H),
8.56 (d, J=4.66 Hz, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3600-3100 (br.), 3028, 3007, 2976, 2929, 1670,
1633, 1573, 1514, 1481, 1455, 1439, 1394,
1368, 1276, 1247, 1077, 1047 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 700 (M^+, 100).

元素分析 $C_{35}H_{50}N_4O_4$:

计算值： C, 71.15; H, 8.53; N, 9.48;

实测值： C, 71.45; H, 8.74; N, 9.44.

实施例22

[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′S*)]—2—(2′—羟基—3′—苯硫基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—吡啶—4""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用56 mg (0.13 mmol) 制备4G小标题化合物、50.0 mg (0.16 mmol)实施例12E小标题化合物、18 mg (0.13 mmol) HOBT·H_2O、27 mg (0.13 mmol) DCC和54μl 三乙胺在2 ml 四氢呋喃中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(1 mm；用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)纯化，得到56 mg类白色泡沫状物。

产率：50%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.03 (s, 9H), 1.10-2.60 (m, 20H),
2.85-3.05 (m, 4H), 3.35-3.45 (m, 1H),
3.55-3.95 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H),
4.38-4.80 (m, 3H), 5.54 (s, 1H),
7.05-7.75 (m, 10H), 8.52-8.60 (m, 2H).
MS (FD): m/e 700 (M^+) 599 (100).

实施例23

[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′S*)]—2—(2′—羟基—3′—萘—2—基硫甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—吡啶—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用77 mg (0.16 mmol) 制备3G小标题化合物、38 mg (0.18 mmol)实施例9E小标题化合物、22 mg (0.16 mmol) HOBT·H_2O、34 mg (0.16 mmol) DCC和68μl 三乙胺在3 ml 无水四氢呋喃中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(2 mm；用0—6%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，随后再经径向层析(2 mm；用1—4%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到81.6 mg 所需化合物。

产率：67%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.06 (s, 9H), 1.10-2.65 (m, 19H),
2.65-3.05 (m, 4H), 3.42-4.18 (m, 5H),
4.40-4.90 (m, 3H), 5.63 (s, 1H),
7.10-7.90 (m, 13H),
8.53 (d, J=3.13 Hz, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3600-3100 (br.), 3025, 3008, 2929, 1670, 1632,
1572, 1515, 1455, 1394, 1368, 1247, 1147,
1077, 1047, 944, 816 cm^{-1}.

MS (FD): m/e 751 (M^+ +1, 100).

元素分析 $C_{44}H_{55}N_5O_4S$:

计算值 : C, 70.46; H, 7.39;

实测值 : C, 70.46; H, 7.19.

实施例24

[2S--(2R*, 2′S*, 3′R*]—1—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—吡啶—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基—(吡啶—3"—基甲基)哌嗪—2—N—(叔丁基)甲酰胺

基本上按实施例1D详述的方法，用67 mg (0.18 mmol) 制备5E小标题化合物、59 mg (0.15 mmol)实施例9E小标题化合物、21 mg (0.15 mmol) HOBT·H_2O、31 mg (0.15 mmol) DCC和64μl 三乙胺在3 ml 无水四氢呋喃和0.5 ml 二甲基甲酰胺中的溶液制备小标题化合物。所得的粗品经径向层析(1 mm；用5—8%甲醇的二氯甲烷溶液进行梯度洗脱)纯化，得到93 mg 所需化合物。

产率：87%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.33 (s, 9H), 2.10-3.10 (m, 16H),
3.32-3.55 (m, 3H), 3.90-4.03 (m, 1H),
4.38-4.57 (m, 2H), 4.65-4.92 (m, 2H),
6.23 (d, J=9.26 Hz, 1H),
7.03-7.43 (m, 11H), 7.56-7.91 (m, 3H),
8.50-8.60 (m, 2H).

IR ($CHCl_3$): 3691, 3700-3100 (br.), 3025, 3007, 2976, 1634,
1553, 1512, 1480, 1455, 1427, 1405, 1366,
1237, 1151, 1077, 1048 cm^{-1}.

实施例25

[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′R*)]—2—(2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—吡啶—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺二甲磺酸盐

向100 mg (0.15 mmol)实施例10标题化合物在2 ml 无水二氯甲烷的冷(0℃)溶液中加入0.3 ml (0.30 mmol) 1M 甲磺酸的二氯甲烷溶液。所得的反应混合物在减压下浓缩至干，得到122.7 mg所需化合物。

实施例26

[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′S*)]—2—(2′—羟基—3′—苯硫基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—吡啶—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺二甲磺酸盐

基本上按实施例25详述的方法，用30 mg (0.043 mmol)实施例21的标题化合物、172μl (0.085 mmol) 0.5M 甲磺酸的二氯甲烷

溶液和2 ml 二氯甲烷制备标题化合物，得到38 mg 所需化合物。

实施例27

[3S—(3R*, 4aR*, 8aR*, 2′S*, 3′S*)]—2—(2′—羟基—3′—萘—2—基硫甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基)氮杂—3"′—吡啶—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基十氢异喹啉—3—N—叔丁基甲酰胺二甲磺酸盐

基本上按实施例25详述的方法，用35 mg (0.047 mmol)实施例21标题化合物、193μl (0.096 mmol) 0.5 M 甲磺酸的二氯甲烷溶液和2 ml 二氯甲烷制备标题化合物，得到35 mg 所需化合物。

实施例28

[2S—(2R*, 2′S*, 3′R*]—1—[2′—羟基—3′—苯基甲基—4′—氮杂—5′—氧代—5′—(3"—[1"′—氧代—2"′—N—(甲基) 氮杂—3"′—吡啶—2""—基丙基]—6"—甲基)苯基]戊基—(吡啶—3"—基甲基)哌嗪—2—N—(叔丁基)甲酰胺三甲磺酸盐

基本上按实施例25详述的方法，用35.9 mg (0.051 mmol)实施例21标题化合物、312μl (0.156 mmol) 0.5M 甲磺酸的二氯甲烷溶液和1 ml 二氯甲烷制备标题化合物，得到50 mg 所需化合物。

如以上所述，本发明化合物可用于抑制HIV蛋白酶，HIV蛋白酶是与病毒成分产生和装配有关的酶。本发明的一个具体实施例是提供治疗或预防HIV感染的方法， 该方法包括给需要的灵长类动物服用有效剂量的式I化合物或其药学上适用的盐。 本发明的另一具体实施例是提供治疗或预防爱滋病的方法，该方法包括给需要的灵长类动物服用的效剂量的式I化合物或其药学上适用的盐。 本发明的又一具体实施例是提供抑制HIV复制的方法，该方法包括给受HIV感

染的细胞、 对HIV感染敏感的细胞或需要的灵长类动物服用有效剂量的式I化合物或其药学上适用的盐。

本文中所用的术语“有效剂量”是指能够抑制引起病毒成分产生和装配的HIV蛋白酶。本发明方法所涉及的HIV蛋白酶抑制作用包括治疗或者预防处理，当然，为了获得治疗或预防作用，需服用本发明化合物的具体剂量将取决于有关病例的具体情况，例如包括服用的化合物、给药途径、需治疗的病情以及需治疗的个体的具体情况。通常每天的剂量约0.01 mg/kg 体重至约50 mg/kg 体重本发明有效化合物。每天的优选剂量一般为约0.05 mg/kg 至约20 mg/kg，理想的剂量范围为约0.1 mg/kg 至约10 mg/kg。

本发明化合物可以通过多种途径服用，包括口服、直肠给药、经皮给药、皮下给药、静脉给药、肌内给药和经鼻给药。本发明化合物最好在服用之前配制。因此，本发明的另一具体实施例是提供药用组合物， 该组合物包括有效剂量的式I化合物或其药学上适用的盐，以及药学上适用的载体、稀释剂或赋形剂。

在所述组合物中， 有效成分占组合物重量的0.1%～99.9% 。“药学上适用的”是指所述载体、稀释剂或赋形剂与组合物的其它成分是可配伍的，并且对接受者是无害的。

本发明药用组合物可以按已知的方法，应用已知的和容易得到的成分配制。在配制本发明组合物中，通常将有效成分与载体混合，或者用载体进行稀释，或者将有效成分包括在胶囊、小药囊、纸或其它包装物形式的载体内。当所述载体作为稀释剂用时，该稀释剂可以是固体、半固体或液体物质，它们可作为有效成分的媒介物、赋形剂或介质。因此，所述组合物可以是片剂、小药丸剂、粉剂、

锭剂、小药囊剂、扁囊剂、驰剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、含有例如直到10% 重量有效成分的软膏剂、软或硬胶囊剂、栓剂、无菌注射溶液剂、无菌包装的粉剂等形式。

下述制剂实施例仅是为了详细叙述本发明，无论如何不是限制本发明的范围。术语“有效成分” 是指式I化合物或其药学上适用的盐。

制剂1

用下述成分制备硬胶囊剂：

	量(mg/胶囊)
有效成分	250
经干燥的淀粉	200
硬脂酸镁	10
总计	460 mg

制剂2

用下述成分制备片剂：

	量(mg/片)
有效成分	250
微晶纤维素	400
二氧化硅(烟熏的)	10
硬脂酸	5
总计	665 mg

将上述成分混合并压制成片剂，每片重665 mg。

制剂3

制备含有以下成分的气雾剂：

	重量
有效成分	0.25
乙醇	25.75
推进剂22(氯二氟甲烷)	74.00
总计	100.00

将有效成分与乙醇混合，混合物加到部分推进剂22中，冷至—30℃，并移至装填装置中。将所需的量装入不锈钢容器内，并加入剩余量的推进剂进行稀释。再将阀门装配到该容器上。

制剂4

按下法制备每片含有60 mg 有效成分的片剂：

	量(mg/片)
有效成分	60
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙稀吡咯烷酮(为10%水溶液)	4
羧甲基淀粉钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石粉	1
总计	150

将有效成分、淀粉和纤维素通过美国标号45目筛，并充分地混合。使含有聚乙烯吡咯烷酮的水溶液与得到的粉末状物混合，然后将混合物过美国标号14目筛。得到的颗粒于50℃干燥，并通过美国标号18目筛。羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石粉预先通过美国标号60目筛，然后将其加到上述颗粒中，混合之后在压片机上压制成片剂，得到每片重150 mg 的片剂。

制剂5

每粒含80 mg 有效成分的胶囊剂制备如下：

	量(mg/胶囊)
有效成分	80 mg
淀粉	59 mg
微晶纤维素	59 mg
硬脂酸镁	2 mg
总计	200 mg

将有效成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合，通过美国标号45目筛，以200 mg 的量装入硬明胶胶囊中。

制剂6

每粒含225 mg 有效成分的栓剂制备如下：

有效成分	225 mg
饱和脂肪酸甘油酯	2,000 mg
总计	2,225 mg

将有效成分通过美国标号60目筛，并将其混悬于预先用最小需

要的热使其熔融的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物注入标定的2 g 容量的栓剂模中，并使其冷却。

制剂7

每5 ml 剂量含50 mg 有效成分的混悬剂制备如下：

有效成分	50 mg
羧甲基纤维素钠	50 mg
糖浆	1.25 ml
苯甲酸溶液	0.10 ml
调味香料	适量
色素	适量
纯化水至	5 ml

将有效成分通过美国标号45目筛，并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合，生成调匀的糊剂。苯甲酸溶液、调味香料和着色剂用部分水稀释，并于搅拌下加入。然后加入足够量的水至所需体积。

制剂8

静脉注射剂配制如下：

有效成分	100 mg
等渗盐水	1000 ml

通常以每分钟1 ml 的速度给受试者静脉注射上述成分构成的溶液。

进行下面的试验(荧光HIV—1蛋白酶抑制试验)，以说明本发明化合物抑制HIV蛋白酶的能力。

本文所用的缩写定义如下：

BSA——牛血清白蛋白

BOC——叔丁氧基羰基

Brz——2—溴苄氧基羰基

2—Clz——2—氯苄氧基羰基

DCC——二环己基碳化二亚胺

DIEA——二异丙基乙胺

DTT——二硫苏糖醇

EDTA——乙二胺四乙酸

FITC——异硫代氨基甲酰荧光素

HEPES——4—(2—羟乙基)—1—哌嗪乙磺酸

MES——4—吗啉乙磺酸

PAM——苯基乙酰亚氨基甲基

TAPS——3—[三(羟甲基)甲基]氨基—1—磺酸

TRIS—三(羟甲基)氨基甲烷

TOS——对甲苯磺酰基(tosyl)

I.蛋白酶和Gag组份的制备

A.大肠杆菌K12 L507/pHP10D 的培养

大肠杆菌K12 L507/pHP10D 的冻干制剂获自Northern Regional Research Laboratory (伊利诺斯州, Peoria 61604), 登记号为NRRL B-18560 (冻存日期: 1989, 11, 14)。将此冻干制剂转种至含有10 ml LB 培养基(含10 g Bacto-胰蛋白酶水解产生的胨、5 g Bacto-酵母提取物、NaCl 10 g/L)的试管内, pH调至7.5, 32℃ 培养过夜。

取小量经过夜培养的菌液置于含有12.5μg/ml 四环素的LB琼脂(LB培养基加15 g/L Bacto-琼脂)平板上, 以便获得大肠杆菌K12

L507/pHP10D 的单个菌落。将得到的单个菌落种入含四环素(12.5 μg/ml)的10 ml LB 培养基内，于32℃强烈振荡培养过夜。将此10 ml 过夜培养物再转种到含四环素(12.5μg/ml)的LB培养基内， 并于32℃强烈振荡培养，直至细菌生长繁殖至半对数期为止。

B.大肠杆菌K12 L507/pHGAG 的培养

冻干的大肠杆菌K12 L507/pHGAG 获自NRRL，登记号为NRRL B-18561 (冻存日期1989，11，14)。分离经纯化的大肠杆菌K12 L507/pHGAG 菌落，并基本上按上述步骤A培养大肠杆菌K12 L507/pHP10D的方法，将细菌培养至半对数生长繁殖期用作接种物。

C.蛋白酶组份的制备

大肠杆菌K12 L507/pHP10D，用含四环素(12.5μg/ml) 的LB培养基于32℃培养至半对数繁殖期后，将培养温度快速升至40℃诱发基因表达，在将培养物置冰上迅速冷却之前，使细胞于40℃保温2.5小时。离心细胞，并使细胞重新悬浮于20 ml 50 mmol MES 缓冲液(pH 6.0，含1 mmol EDTA，1 mmol DTT，1 mmol PMSF 和 10%甘油—缓冲液A)中。用Fischer 300 型粉碎仪和一小探头，通过超声使细胞破碎溶解。随后，以27,000×g 离心， 上清液用缓冲液A稀释至总体积为60 ml，并加入经缓冲液A平衡的2.0×19 cm QAE-Sepharose 柱中(1 ml/分钟，4℃)。等浓度地洗柱180分钟， 然后在120分钟内用0—1.0 M 氯化钠在缓冲液A中的水溶液进行梯度洗脱。用合成多肽Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val， 通过HPLC法测定酶活性(Margolin等，Biochem.Biophys.Res.Commun.，167，554-560 (1990))；同时测定生成的多肽P1(Ser-Gln-Asn-Tyr)。

合并活性组份，配制1.2 M 硫酸铵溶液，并加到经缓冲液A(含

1.2 M 硫酸铵)平衡的2.0×18 cm 己基琼脂糖柱中。于4℃以1 ml/分钟的流速装填样品，随后用平衡缓冲液洗涤240分钟(1 ml/分钟)，再用1.2～0 M 硫酸铵在缓冲液A中的溶液以相同的流速反相线性梯度洗脱120分钟。用缓冲液A等浓度洗柱120分钟。

合并活性组份，用带有YM—10膜的Amicon搅拌容器浓缩至10 ml，然后加到经缓冲液A平衡的MonoS阳离子交换柱(1.0×10 cm)中。于25℃以1 ml/分钟的流速装填样品。等浓度洗涤30分钟后， 在40分钟内用0～0.45 M 氯化钠在缓冲液A中的水溶液进行线性梯度洗脱，使蛋白酶洗脱下来。最后，用0.45 M 氯化钠在缓冲液A中的水溶液等浓度地洗柱30分钟。

合并活性组份，并用Amicon搅拌器和YM—10膜浓缩至200μl，然后将蛋白酶加到经缓冲液A(含0.1 M 氯化钠水溶液)平衡的Superose 6号筛析柱中。用上述缓冲液以0.5 ml/分钟的流速等浓度地洗涤柱子，随后HIV蛋白酶被洗脱下来，呈一单峰。

QAE—Sepharose和己基琼脂糖购自Sigma化学公司。Superose 6和MonoS购自Pharmacia。缓冲液和试剂获自Sigma。

D. Gag组份的制备

按类似方法将大肠杆菌K12 507/pHGAG 于32℃培养至半对数繁殖期，然后移至40℃处培养约4—5小时。随后在冰上冷却，离心，沉积细菌重新悬浮于含5 mg/ml 溶菌酶的8 ml 溶胞缓冲液中。 该溶胞缓冲液的组成为：50 mM Tris-HCl (pH 7.8)、5 mM EDTA、1 mM DTT、100 mM NaCl、1μg/ml E64和2μg/ml抑肽酶。 培养物置于4℃保温约30—60分钟后，用Branson°细胞粉碎仪进行短暂的超声波破碎(用60%功率)，每次20秒钟，共3次，每次破碎之间均需冷

却。然后将培养物以15,000×g 离心。含未处理gag蛋白的上清液在Sephadex G-50 柱上筛析层析后而部分纯化，纯化物于－20℃在50%甘油和溶胞缓冲液中贮藏。

II.底物的制备：N^{α}－生物素－Gly－Ser－Gln－Asn－Tyr－Pro－Ile－Val－Gly－Lys(N^{ε}－FITC)－OH SEQ ID NO:1。

A.制备N^{α}－生物素－Gly－Ser－Gln－Asn－Tyr－Pro－Ile－Val－Gly－Lys－OH SEQ ID NO:3

在Advanced Chemtech 200 型多肽合成仪上用标准的双偶合程序以1.5 mmol 的规模合成受保护的多肽－树脂N^{α}－Boc－Gly－Ser－Gln－Asn－Tyr(Brz)－Pro－Ile－Val－Gly－Lys(2－ClZ)－OCH_2-PAM－树脂SEQ ID NO:2。氨基末端的Boc基团用50%三氟乙酸的二氯甲烷溶液脱去，所得的树脂用5%二(异丙基)乙胺(DIEA)的二氯甲烷溶液中和。然后向多肽树脂中加入1.1 g (4.5 mmol)生物素的20 ml 二甲亚砜溶液，接着加入4.5 mmol 二环己基碳二亚胺(DCC)的9 ml 二氯甲烷溶液。用11 ml 二氯甲烷将所得的反应混合物稀释至40 ml 总体积，并使其反应约5小时。浓缩反应溶液，树脂依次用二甲基亚砜、二甲基甲酰胺和二氯甲烷洗涤，然后用5% DIEA 的二氯甲烷溶液中和。该反应再重复2次，每次反应时间延长至12小时。树脂的茚三酮分析结果表明，生物素和甘氨酸胺基反应完全。最后的多肽树脂用二甲基甲酰胺和二氯甲烷充分洗涤并干燥，得4.3 g (98%)。

B.脱保护

将上述多肽用50 ml 氢氟酸／间甲酚溶液于0℃用1小时脱保护并从树脂上裂解下来。经真空蒸馏除去氢氟酸后，用100 ml 乙醚

将间甲酚从反应混合物中萃取出来。然后使多肽溶于50% 乙酸水溶液中，经冷冻和冷冻干燥得到2.14 g。

C.纯化

将N^{α}—生物素—Gly—Ser—Gln—Asn—Tyr—Pro—Ile—Val—Gly—Lys—OH SEQ ID NO:3粗品溶于200 ml 5% 乙腈的水溶液(含0.1%三氟乙酸)中，然后经0.22μ滤膜过滤。得到的溶液置于先用相同缓冲液平衡过的2.2×25 cm 十八烷基硅(Vydac C—18)反相柱上。多肽用7.5—25%乙腈以2 ml/分钟的流速进行线性梯度洗脱，时间为855分钟，收集各组份。各组份用相同的缓冲条件在4.6×250 mm Vydac C—18 柱上进行HPLC分析。将含有所需物质的各组份合并，经冷冻和冻干得到1.206 g 多肽产物(62%)。

分离的N^{α}—生物素—Gly—Ser—Gln—Asn—Tyr—Pro—Ile—Val—Gly—Lys—OH SEQ ID NO:3 经氨基酸分析得到如下比例：Asn 1.1; Ser 0.96; Gln 1.1; Pro 1.1; Gly 2.1; Val 0.80; Ile 0.78; Tyr 1.1; Lys 1.1；与理论值一致。快速原子轰击质谱分析得到分子离子质谱峰为1288，与理论值一致。

D.标记

纯化的多肽在C—末端用荧光素标记，以便用于Pandex试验。将N^{α}—生物素—Gly—Ser—Gln—Asn—Tyr—Pro—Ile—Val—Gly—Lys—OH SEQ ID NO:3 (1.206 g, 0.936 mmol)溶于100 ml 0.1M硼酸钠溶液(pH 9.5)中。然后，向反应混合物中加入3 g (7.7 mmol)异硫氰酸荧光素的15 ml 二甲基亚砜溶液，荧光素溶液分10等份，在2小时内加完。加完荧光素溶液后，使生成的混合物反应1小时。用5N盐酸将溶液调至pH 3，产生的沉淀通过离心除去。

然后，用5N氢氧化钠将上述多肽溶液调至pH 7.8，再用0.1 M乙酸铵(pH为7.5)稀释至200 ml 总体积。得到的溶液经0.22μ滤膜过滤，并置于经含5%乙腈的0.1 M 乙酸铵溶液(pH 7.5)平衡过的2.2×25 cm Vydac C-18 柱上。用5—25%乙腈以2 ml/分钟的流速将多肽从柱上洗脱下来，洗脱855分钟，收集各组份。 用HPLC分析各组份。然后将含所需产物的各组分合并，经冷冻和冻干得到190.2 mg 多肽(12%)。

纯化多肽的氨基酸分析结果如下：Asn 1.1; Ser 1.0; Gln 1.1; Pro 1.1; Gly 2.1; Val 0.8; Ile 0.8; Tyr 1.1; Lys 1.0; 与理论值一致。快速原子轰击质谱分析得到分子离子质谱峰为1678，与理论值一致。

E. HIV—1蛋白酶抑制荧光试验

下列缓冲液和溶液用于HIV—1蛋白酶抑制剂荧光试验

MES—ALB缓冲液：

0.05 M 4—吗啉乙磺酸，pH 5.5

0.02 M NaCl

0.002 M EDTA

0.001 M DTT

1.0 mg/ml BSA

TBSA缓冲液：

0.02 M TRIS

0.15 M NaCl

1.0 mg/ml BSA

抗生物素蛋白包被的珠子溶液：

0.1% Fluoricon溶液

抗生物素蛋白试验颗粒(将抗生物素蛋白结合到直径为0.6～0.8μ的固体聚苯乙烯珠上，用TBSA缓冲液配制)。

酶溶液：

27 IU/ml 纯化的HIV—1蛋白酶用MES—ALB缓冲液配制(1 IU等于在37℃每分钟水解1微摩尔底物所需要的酶量)。

于圆底96孔板内，每孔加20μl 酶溶液，随后加入10μl 待评价化合物的20%二甲基亚砜水溶液。按上述方法获得纯化的HIV—1蛋白酶。将得到的溶液于室温培育1小时后，每孔内加入20μl 含底物N^{α}—生物素—Gly—Ser—Gln—Asn—Tyr—Pro—Ile—Val—Gly—Lys(N^{ε}—FITC)—OH SEQ ID NO:1 的 MES—ALB 缓冲液溶液(1.5μl/ml)。该溶液于室温培育16小时后，每孔加150μl MES—ALB缓冲液进行稀释。

向另一块圆底96孔Pandex板的各孔中加入25μl 抗生物素蛋白包被的珠子溶液。再向每孔中加入25μl 上面制备的稀释的培育溶液。溶液充分混合，将板放入Pandex°仪内、洗涤、吸干和读数。样品检测用485 nm 波长的光线激发，并于535 nm 处读出表荧光强度。

由本发明化合物的荧光试验所获得的IC_{50}值其结果列于下表1。全部数据均用阳性对照物进行标化。阳性对照物是：[1S—(1R*, 4R*, 5S*)]—N—(1—(2—氨基—2—氧代乙基)—2—氧代—3—氮杂—4—苯基甲基—5—羟基—6—(2—(1—叔丁氨基—1—氧代甲基)苯基)己基)—2—喹啉基甲酰胺。

表 1

式I化合物的抑制活性

实施例号	荧光检测IC_{50} ng/mL
对照	1.0
1	3.6
2	300
3	1000
4	35
5	400
6	2.7
7	0.7
8	28
9	19.1*
10	5.7*
11	4.5
12	5
13	13.4
14	16.1
15	6.6*
16	8.4*
17	5.6*
18	278*
19	5.3
20	185
21	14.8*
22	2.8
23	11.3
24	4.6

* 平均IC_{50}

N.T. 未试验

表I(续)

式I化合物的抑制活性

实施例号	荧光检测IC_{50} ng/mL
25	N.T.
26	N.T.
27	N.T.
28	N.T.

* 平均IC_{50}

N.T. 未试验