



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1867572 B

(45) 授权公告日 2012.03.28

(21) 申请号 200480030152.0

(22) 申请日 2004.08.13

(30) 优先权数据

60/495,764 2003.08.14 US

10/918,664 2004.08.12 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.04.14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/026407 2004.08.13

(87) PCT申请的公布数据

W02005/021558 EN 2005.03.10

(73) 专利权人 赛福伦公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 阿尔贝托·贝尔纳雷吉

保罗·G·卡萨拉 桑卡尔·查特吉

埃德蒙多·费雷蒂

穆罕默德·伊克巴勒

埃内斯托·门塔

帕特里西亚·A·梅西纳·麦克劳克林

林

安布罗焦·奥利娃

热尔马诺·达拉斯莫

塞尔吉奥·德·穆纳里

拉法埃拉·贝尔纳迪尼

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 杨青 樊卫民

(51) Int. Cl.

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 03/033507 A1, 2003.02.24, 全文.

WO 96/14857 A1, 1996.05.23, 全文.

WO 99/30707 A1, 1999.06.24, 全文.

SIMOV, BILJANA PERIC ET AL. Chiral carbanions. Part 4: borylation of (trimethylsilyl)methyl, N-dialkylcarbamates-diastereoselectivity and structural studies. synthesis 16. 2004, (16), 2705.

审查员 赵贞贞

权利要求书 41 页 说明书 240 页

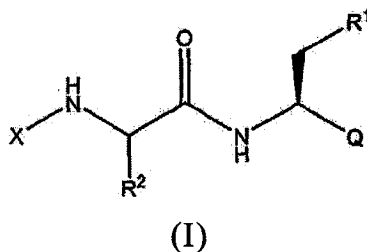
(54) 发明名称

蛋白酶体抑制剂及其使用方法

(57) 摘要

本发明提供能够例如通过抑制蛋白酶体活性而调控凋亡的硼酸化合物, 硼酸酯, 及其组合物。所述化合物和组合物可以用于诱导凋亡和治疗疾病例如癌症和其他直接或间接与蛋白酶体活性有关的失调的方法中。

1. 式 (I) 的化合物或其可药用盐,



其中:

R^1 是 C_1-C_8 烷基;

R^2 是 $-CH(R^7)ZR^8$;

R^7 是 H 或 C_1-C_{10} 烷基;

R^8 是 H, C_1-C_{10} 烷基, C_1-C_{10} 烷基 $-S(=O)_2-$, C_6-C_{18} 芳基 $-S(O)_2-$, $H_2NS(=O)_2-$ 或 $-SO_3H$,
Z 是 O;

Q 是 $-B(OH)_2$;

X 是 $R^A C(=O)-$;

R^A 是 C_3-C_{20} 杂碳环基, 任选取代以 1-3 个 R^{21} ;

R^{21} 选自:

C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 烯基, C_2-C_{10} 炔基, $-OR^{21a}$, $-SR^{21a}$, $-CN$, 卤素, 卤代 C_1-C_{10} 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$, $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})_2$, $-NHC(=O)O-C_1-C_{10}$ 烷基, $-NHC(=O)C_1-C_{10}$ 烷基, $-COOH$, $-C(=O)O-C_1-C_{10}$ 烷基, $-C(=O)C_1-C_{10}$ 烷基, $-C(O)H$, $-S(=O)-C_1-C_{10}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_1-C_{10}$ 烷基, $-S(=O)-C_6-C_{18}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_6-C_{18}$ 芳基, 任选以 1-5 个 R^{22} 取代的 C_3-C_{20} 碳环基, 以及任选以 1-5 个 R^{22} 取代的 C_3-C_{20} 杂碳环基;

R^{21a} 是 H, C_1-C_{20} 烷基, C_2-C_{20} 烯基, C_2-C_{20} 炔基, C_3-C_{20} 碳环基, 或 C_3-C_{20} 杂碳环基;

R^{22} 选自:

C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 烯基, C_2-C_{10} 炔基, 苯基, 卤素, 卤代 C_1-C_{10} 烷基, C_1-C_8 烷氧基, C_1-C_8 硫代烷氧基, 氨基, C_1-C_{10} 烷基氨基, 二 C_1-C_{10} 烷基氨基, 羧基, C_1-C_{10} 烷基 $-OC(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-C(=O)-$, C_6-C_{18} 芳基 $-OC(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-OC(=O)NH-$, C_6-C_{18} 芳基 $-OC(=O)NH-$, C_1-C_{10} 烷基 $-C(=O)NH-$, C_1-C_{10} 烷基 $-C(=O)O-$, $(C_1-C_{10} \text{ 烷基 } -O)_r-C_1-C_{10}$ 烷基, $HO-(C_1-C_{10} \text{ 烷基 } -O)_r-C_1-C_{10}$ 烷基, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, C_1-C_{10} 烷基 $-S(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$, 和 $H_2NS(=O)_2-$; 以及

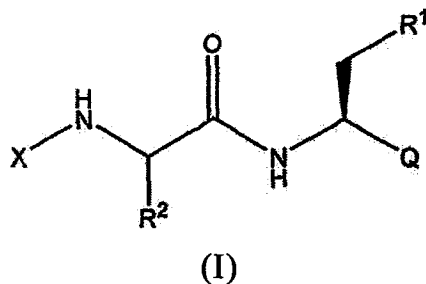
r 是 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10;

其中每个 C_3-C_{20} 杂碳环基独立地选自: 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基, 四氢呋喃基, 四氢噻吩基, 2, 3-二氢苯并呋喃基, 1, 3-苯并间二氧杂环戊烯, 苯并-1, 4-二噁烷, 哌啶基, 吡咯烷基, 异噁唑烷基, 异噻唑烷基, 吡唑烷基, 噁唑烷基, 噻唑烷基, 咪唑烷基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 哒嗪基, 三嗪基, 呋喃基, 喹啉基, 异喹啉基, 噻吩基, 咪唑基, 噻唑基, 吡啶基, 吡咯基, 噁唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并噻唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 三唑基, 四唑基, 吡啶基, 1, 2, 4-噻二唑基, 异噻唑基, 嘌呤基, 呋唑基和苯并咪唑基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是 C_1-C_4 烷基。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是 2-丙基。

4. 权利要求 1 的式 (I) 的化合物,或其可药用盐,



其中:

R^1 是 C_1-C_8 烷基;

R^2 是 $-CH(R^7)ZR^8$;

R^7 是 H 或甲基;

R^8 是 H, C_1-C_{10} 烷基,

$-S(=O)_2-C_1-C_{10}$ 烷基, $-S(O)_2-C_6-C_{18}$ 芳基, $-S(=O)_2-NH_2$ 或 $-SO_3H$,

Z 是 O;

Q 是 $-B(OH)_2$;

X 是 $R^A C(=O)-$;

R^A 是 C_3-C_{20} 杂碳环基,任选取代以 1-3 个 R^{21} ;

R^{21} 选自:

C_1-C_{20} 烷基, C_2-C_{20} 烯基, C_2-C_{20} 炔基, C_1-C_{20} 烷氧基, C_1-C_{20} 硫代烷氧基, $-OH$, $-CN$, 卤素, 卤代 C_1-C_{10} 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_{10}$ 烷基), $-N(C_1-C_{10}$ 烷基) $_2$, $-NHC(=O)O-C_1-C_{10}$ 烷基, $-NHC(=O)C_1-C_{10}$ 烷基, $-C(=O)O-C_1-C_{10}$ 烷基, $-C(=O)C_1-C_{10}$ 烷基, $-S(=O)-C_1-C_{10}$ 烷基, $-S(=O)_2-C_1-C_{10}$ 烷基, $-S(=O)-C_6-C_{18}$ 芳基, $-S(=O)_2-C_6-C_{18}$ 芳基, 任选以 1-5 个 R^{22} 取代的 C_3-C_{20} 碳环基; 以及任选以 1-5 个 R^{22} 取代的 C_3-C_{20} 杂碳环基;

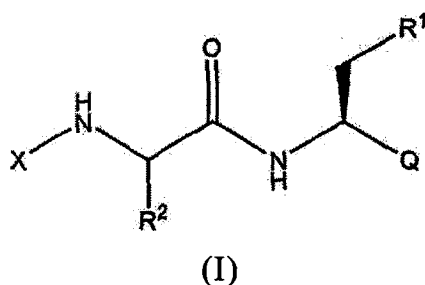
R^{22} 选自:

C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 烯基, C_2-C_{10} 炔基, 苯基, 卤素, 卤代 C_1-C_{10} 烷基, C_1-C_8 烷氧基, C_1-C_8 硫代烷氧基, 氨基, C_1-C_{10} 烷基氨基, 二 C_1-C_{10} 烷基氨基, 羧基, C_1-C_{10} 烷基 $-OC(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-C(=O)-$, C_6-C_{18} 芳基 $-OC(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-OC(=O)NH-$, C_6-C_{18} 芳基 $-OC(=O)NH-$, C_1-C_{10} 烷基 $-C(=O)NH-$, C_1-C_{10} 烷基 $-C(=O)O-$, $(C_1-C_{10}$ 烷基 $-O)_r-C_1-C_{10}$ 烷基, $HO-(C_1-C_{10}$ 烷基 $-O)_r-C_1-C_{10}$ 烷基, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, C_1-C_{10} 烷基 $-S(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$, 和 $H_2NS(=O)_2-$; 以及

r 是 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10;

其中每个 C_3-C_{20} 杂碳环基独立地选自: 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基, 四氢呋喃基, 四氢噻吩基, 2, 3-二氢苯并呋喃基, 1, 3-苯并间二氧杂环戊烯, 苯并-1, 4-二噁烷, 哌啶基, 吡咯烷基, 异噁唑烷基, 异噻唑烷基, 吡唑烷基, 噁唑烷基, 噻唑烷基, 咪唑烷基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 哒嗪基, 三嗪基, 呋喃基, 噻吩基, 异噻吩基, 噻吩基, 咪唑基, 噻唑基, 吡啶基, 吡咯基, 噁唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并噻唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 三唑基, 四唑基, 吡啶基, 1, 2, 4-噻二唑基, 异噻唑基, 嘌呤基, 咪唑基和苯并咪唑基。

5. 权利要求 1 的式 (I) 的化合物,或其可药用盐,



其中：

R¹ 是 2-丙基；

R² 是 -CH(CH₃)OH；

Q 是 -B(OH)₂；

X 是 R^AC(=O)-；

R^A 是以 0-1 个 R²¹ 取代的吡嗪基；以 0-1 个 R²¹ 取代的喹啉基；以 0-1 个 R²¹ 取代的咪唑基；以 0-1 个 R²¹ 取代的四氢呋喃基；以 0-1 个 R²¹ 取代的氧代噻唑烷基；以 0-1 个 R²¹ 取代的苯并噻唑基；以 0-2 个 R²¹ 取代的噻唑基；以 0-2 个 R²¹ 取代的呋喃基；以 0-1 个 R²¹ 取代的吡咯烷基；以 0-1 个 R²¹ 取代的哌啶基；以 0-1 个 R²¹ 取代的哌嗪基；或以 0-1 个 R²¹ 取代的吡啶基；和

R²¹ 选自：

甲基-，乙基-，丙基-，丁基-，戊基-，己基-，庚基-，乙烯基-，丙烯基-，丁烯基-，甲氧基-，乙氧基-，丙氧基-，苯氧基-，氟-，氯-，溴-，甲基-C(=O)-，丁基-OC(=O)-，丁基-OC(=O)NH-，苯基-，甲氧基苯基-，氟苯基-，氯苯基-，溴苯基-，吡咯基-，和吡啶基-。

6. 化合物或其可药用盐或游离碱形式，选自：

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-萘-2-甲酰胺，

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-吡嗪甲酰胺，

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙酰胺，

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-丁基苯甲酰胺，

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基氨基]苯甲酰胺，

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺，

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(E)-3-(乙氧基羰基)丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-哌啶-1-基-乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-乙酰氨基-乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-(甲氧基羰基)丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-(1-丁基-哌啶-4-基)-丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-丁氧基乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-萘-1-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-苯基乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-1-苯基环戊烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(2R)-2-苯基丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-苯基丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-十二酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-辛酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-(1,1-二甲基乙基)环己烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-反-4-戊基环己烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-苯基丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-(1,1-二甲基乙基)苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-壬酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-环戊基己酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-噻吩-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2,3-二氟苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(2-碘苯基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-环己烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(4-溴苯基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-甲基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-溴苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(2S)-2-苯基丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(E)-2-甲基-3-苯基-丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-[(萘-2-基)氧基]乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2,2-二甲基丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(2-氯苯基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-5-甲基噻吩-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-顺-3-(2-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(2-甲基苯氧基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(2,5-二甲基苯基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-反-3-(2-溴苯基)丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-异丙基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-(4-甲基苯基)丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(2-萘基硫烷基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-5-甲基己酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-噻吩-2-基-丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2,4-二甲基噻唑-5-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-咪喃-3-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-苯基丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-环庚基乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-1-甲基环丙烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-1-甲基-环己烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-[(1S,2R,5S)-2-异丙基-5-甲基环己基]氧基乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(E)-2-丁烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-甲基丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-苯基丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-(4-甲氧基苯基)-丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-噻吩-3-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-噻吩-3-基-乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(E)-戊-2,4-二烯酸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(4-异丙基苯氧基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(4-乙基苯氧基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(E)-2-甲基己-2-烯酸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-(3-甲基苯基)丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-金刚烷-1-基乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基-(RS)-2-环戊-2-烯基乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(RS)-2-甲基丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-(4-甲基苯基)丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-己-2,4-二烯酸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-吡咯-1-基-苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(E)-3-噻吩-3-基-丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-庚-2-烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(3,4-二甲基苯氧基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-癸-9-烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(E)-十一-2-烯酸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(E)-癸-3-烯酸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-3-(2-甲基丙烯基)-环丙烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-甲基环己烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-5-环己基戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-甲氧基环己烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基-(3R)-3,7-二甲基-辛-6-烯酸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-[(4-甲基苄基)硫烷基]丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(3S)-3,7-二甲基-辛-6-烯酸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(RS)-4-乙基辛酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(4-溴苯氧基)-乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-六氢-2,5-亚甲基并环戊二烯-3a(1H)-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(RS)-2-(4-氯苯基)丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(2S)-2-甲基丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(4RS)-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-哌啶-4-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(RS)-4-甲基辛酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-氟-5-甲基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(二环[2.2.1]庚-2-基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-环丙烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-乙氧基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(E)-3-(4-溴苯基)丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(2S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)-丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-氟-4-甲氧基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-氟-3-甲基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-壬-2-烯酸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(E)-3-(萘-2-基)丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-喹啉-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-1-(4-甲氧基苯基)-环丙烷甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-丁烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-十四酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-(1H-吡啶-3-基)-丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-4-苯氧基丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-5-氧-5-苯基-戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(2RS)-1-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)-哌啶-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-吡啶-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-吡啶-3-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-吡啶-4-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(2S)-1-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)-哌啶-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(2R)-1-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)-哌啶-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3,3-二甲基-丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-[(苯基氨基)羰基]丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2,2-二甲基戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-5-噻吩-2-基-戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(3RS)-1-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)-哌啶-3-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-8-苯基-辛酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-十三酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-琥珀酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-[[[(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基]氨基]丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(二甲基氨基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-5-(4-氟苯基)-戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-8-氧-8-苯基辛酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-(噻吩-2-基)丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-5-氧-5-(噻吩-2-基)戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(3-氯苯基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-十一酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-庚基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-6-苯基己酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-5-苯基戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-10-羟基癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-5-氧-5-(4-苯基哌嗪-1-基)戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(1H-四唑-5-基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(四唑-1-基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-(嘧啶-2-基硫烷基)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-甲基硫烷基丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-(萘-2-基硫烷基)-丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-[(苯基甲基)硫烷基]乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-6-氧代庚酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-(4-甲磺酰苯基)-4-氧代丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2(2S)-1-乙酰吡咯烷-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-羟基-2,2-二甲基丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-乙基硫烷基乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-脲基丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-甲氧基丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-甲基硫烷基乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3H-咪唑-4-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-7-氧-辛酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(E)-3-(咪唑-4-基)丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(RS)-四氢呋喃-3-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(E)-3-(2-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-乙氧基乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-呋喃-2-基-丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,3s2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(苯磺酰)丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-氨磺酰丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(4S)-2-氧-1,3-噻唑烷-4-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(2R)-1-乙酰吡咯烷-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-[(乙酰氨基)甲基硫烷基]-丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(乙酰硫烷基)己酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(噻吩-2-磺酰)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(乙酰氨基)丁酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(2Z)-3-(丙基氨基羰基)-2-丙烯酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(辛基磺酰)丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(辛基硫烷基)丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-二甲基己酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-羟基己酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-氧代戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-氧代己酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-苯并噻唑-6-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(辛基氧基)丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基)-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-苯甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-苯基丁酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-(4-甲基苯氧基)乙酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-己酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-萘-2-甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-己酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(4-甲基苯磺酰)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-庚酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-1-(氨基甲酰基)十一酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(苯磺酰)乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-萘-1-磺酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-萘-2-磺酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-癸-1-磺酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-辛磺酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-苯磺酰胺,

N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]-(2S)-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-萘基甲基)-氨基]-戊酰胺,

N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]-(2S)-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-萘基甲基)-氨基]-戊酰胺,

N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]-(2S)-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(十一烷基氨基)-氨基]-戊酰胺,

N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]-(2S)-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(苯基甲基)氨基]-戊酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-(2-萘基)脲,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-苯基脲,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-庚基脲,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-(1-萘基)脲,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-十一烷基脲,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-N'-十一烷基脲,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-[5-(乙氧基羰基)戊基]脲,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2E)-3-(2-甲氧基苯基)-1-氧代丙-2-烯基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(E)-2-甲基-3-苯基丙烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(4-(4-甲基苯基)丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2RS)-2-苯基丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2-(4-异丙基苯氧基)乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(5-氧-5-苯基戊酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(4RS)-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]哌啶-4-羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(4-二乙基氨基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(E)-2-甲基己-2-烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(噻吩-3-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(4-异丙基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(5-甲基噻吩-2-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(E)-2-丁烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(E)-戊-2,4-二烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(3,3-二甲基-丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(5-(2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2,2-二甲基戊酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(4-(噻吩-2-基)丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(5-(4-氟苯基)戊酰基]

氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2,2-二甲基己酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(己-2,4-烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(噻吩-2-基)丙烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(5-环己基戊酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[((3R)-3,7-二甲基辛-6-烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-[(4-甲基苄基)硫烷基]丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-吡咯-1-基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(5-氟-2-甲氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[((2S)-2-甲基丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(环丙烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-乙氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[((E)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)-丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[1-(4-甲氧基苯基)-环丙烷羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-氟-4-甲氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(E)-3-(萘-2-基)丙-2-烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-氟-3-甲基苄基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[[[(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基]氨基]丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-溴苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-丁烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(十一酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[4-(乙酰氨基)丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(6-苯基己酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(5-苯基戊酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-甲氧基丙酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2,2-二甲基-3-(2-甲基丙烯基)-环丙烷羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-甲氧基环己烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(1H-吡啶-3-基)-丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(RS)-2-环戊-2-烯基-乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(5-噻吩-2-基-戊酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(6-氧-庚酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(7-氧-辛酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(己酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(庚酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-辛基氧基-丙酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(苯并噻唑-6-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(十一-2-烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(9-癸烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(十四酰基)氨基]-1-氧

代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-癸酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-2S)-2-[(苄氧基羰基)氨基]-4-甲基戊酰胺,

1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基羰基]丙基]-10-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-癸酸-酰胺-N-[(1S),(2R)-2-羟基],

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-S-癸酰基氨基-3-(己酰基氨基)-丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-S-癸酰基氨基-3-(4-氟磺酰氨基)丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-S-癸酰基氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基)丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-S-癸酰基氨基-3-(苯基脲基)丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-2-氨基乙酰胺盐酸盐,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-氨基丙酰胺盐酸盐,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4RS)-哌啶-4-甲酰胺盐酸盐,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-RS)-哌啶-2-甲酰胺盐酸盐,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲

基]氨基]丁基]-(2S)-哌啶-2-甲酰胺盐酸盐,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(2R)-哌啶-2-甲酰胺盐酸盐,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(乙酰氨基)乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(9-苄基甲基氧基氨基甲酰基)乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(戊基-脲基)乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(甲磺酰氨基)乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(乙氧基羰基-琥珀酰)-酰胺)乙基]-癸酰胺,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2E)-3-乙氧基羰基-1-氧代丙-2-烯基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-吡嗪羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-萘酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吲哚-2-基)-1-氧代丙基氨基)-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸盐,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-丁氧基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(乙酰氨基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸盐,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[4-(甲氧基羰基)丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-(萘-2-基氧基)乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-噻吩-2-基-丙酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-(2-氯苯基)乙酰)氨基]-3-甲基丁基]-硼酸盐,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-氧-4-(1-丁基哌啶-4-基)丁基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-辛磺酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸盐,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]-2-[(癸酰基氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(癸酰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[[10-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-癸酰基]氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-氧代癸基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(辛酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-苯基环戊烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2R)-2-苯基丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[4-(1,1-二甲基乙基)环己烷羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(反-4-戊基环己烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-苯基丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(壬酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-噻吩羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2,3-二氟苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(十二酰)氨基]-1-氧

代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(2-碘苯基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(环己烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-甲基苯甲酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2S)-2-苯基丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2,2-二甲基丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(喹啉-2-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(壬-2-烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-甲基环己烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(庚-2-烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(RS)-4-乙基辛酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(六氢-2,5-亚甲基并环戊二烯-3a(1H)-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(5-甲基己酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(呋喃-3-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-环庚基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基环丙烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-甲基丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-苯基丙酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(E)-3-(3-甲基苯基)丙烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-金刚烷-1-基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(RS)-2-甲基丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-苯基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(4-甲氧基苯基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(4-溴苯基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(RS)-4-甲基辛酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-氟-5-甲基苯甲酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(二环[2.2.1]庚-2-基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-苯氧基丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-吡啶羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-吡啶羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(十三酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(8-苯基辛酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[4-(4-甲磺酰苯基)-4-氧代丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(萘-2-基硫烷基)-丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-[(苯基甲基)硫烷基]乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-甲基硫烷基丙酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2S)-1-乙酰吡咯

烷-2-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[反-3-(2-溴苯基)丙烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(四唑-1-基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(嘧啶-2-基硫烷基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(4-乙基苯氧基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(2,5-二甲基苯基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[8-氧-8-苯基辛酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(2-萘基硫烷基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[RS)-2-环戊基己酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(4-甲基苯基)丙烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[4-(4-甲氧基苯基)-丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(噻吩-3-基-乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(二甲基氨基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[5-氧-5-(噻吩-3-基)戊酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-乙基硫烷基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[10-羟基癸酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-甲基硫烷基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[噻吩-2-磺酰)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(苯磺酰)丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(RS)-四氢呋喃-3-羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(萘-1-磺酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(萘-2-磺酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(苯磺酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(4R,5R)-4,5-二环己基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[13,15-二氧-14-硼-二螺[5.0.5.3]-十五烷-14-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]-氨基]丁基]-4-苯基丁酰胺。

7. 化合物或其可药用盐或游离碱形式,选自:

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰氨基]乙酰胺,

N-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]甲基]-癸酰胺,

N-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]甲基]-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-5-脲基戊基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-5-脲基戊基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-[4-(2-丙基)苯基]丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-3-[4-(乙基)苯基]丙酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-6-羟基己酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-丁氧基苯磺酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-丁基-苯磺酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-4-戊基-苯磺酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-(4-丁基苯基)脲,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-(4-庚基氧基苯基)脲,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-4-(吡啶-3-基)苯甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-2-吡嗪甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-十三酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-4-苯基苯甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-2,2-二甲基癸酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-4-苯氧基)苯甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-5-丁基-2-吡啶甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-4-丙氧基苯甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-3-(3-吡啶基)苯甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-6-苯基-2-吡啶甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-3-丙氧基苯甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-1-溴萘-2-甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-1-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-6-溴萘-2-甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-3-苯基苯甲酰胺,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-4-(2-氟苯基)苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-氨基甲酰基乙基]-2-吡嗪甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-氨基甲酰基乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-氨基甲酰基乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(苄氧基羰基酰胺)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(1H-吡唑)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(苄氧基羰基酰胺)乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(苄氧基羰基酰胺)乙基]-4-苯氧基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(氨基乙基)-4-丁基苯甲酰胺盐酸盐,

2-S-(4-丁基苯甲酰氨基)-3-(2-吡嗪基羰基氨基)-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基],

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[4-氟-苯磺酰胺]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(2,5-二甲基-2H-吡唑)羰基氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-甲基苯基脲基磺酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(3-苯基-脲基)乙基]-4-苯氧基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-甲基苯基磺酰脲基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[4-氟-苯磺酰胺]乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-磺酰氨基苯基)羰基酰氨基]乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(乙酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-y 1]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(甲磺酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(丙基脲基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-甲基苯基)羰基氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(噻吩-2-基羰基)氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(噻吩-2-基羰基)氨基]乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(己酰基氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS, aS,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(环丙烷羰基氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(3-苯基-脲基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(N-甲基-2-吡咯基羰基酰胺)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS, aS,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(3,4-二甲氧基苯基)乙酰氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(烟酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS, aS,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-磺酰氨基)苯甲酰氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS, aS,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(1H-四唑-5-基-乙酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-甲基磺酰苯基)羰基氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(烟酰氨基)乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-(2H-四唑-5-基)苯基)羰基氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(1-异噁唑-5-基)-羰基氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-氰基苯基)磺酰氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(2-噻吩)磺酰氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(6-吗啉-4-烟酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(2-吡啶-4-噻唑羰基氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-甲基苯基脲基磺酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(苯氧基羰基酰胺)乙基]-4-苯氧基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[4-氟-苯磺酰胺]乙基]-4-苯氧基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(2,5-二甲基-2H-吡唑)羰基氨基]乙基]-4-苯氧基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-苯基苯甲酰氨基)乙基]-4-苯氧基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-苯基苯甲酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(3-苯基丙炔酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(2-羟基-3-烟酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(D-焦谷氨酰氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(1-甲磺酰-哌啶-4-羰基氨基)乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(3-苯基-脲基)乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(乙酰氨基)乙基]-癸酰胺,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-氨基]乙基]-癸酰胺盐酸盐,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-氨基]乙基]-癸酰胺盐酸盐,

N-[(1R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二氧硼杂环戊烷-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]乙基]-4-丁基苯甲酰胺,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(4-苯基丁酰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(十一烷基氨基羰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(1-溴-2-萘酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(6-溴-2-萘酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-氨基甲酰基-2-[(癸酰基)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-氨基甲酰基-2-[4-丁基(苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-2-[(癸酰基)氨基]-1-氧-5-脲基-戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧-5-脲基-戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(RS)-2-(4-氯苯基)丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(4-溴苯氧基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(4-乙基苯基)丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[3-[4-庚基氧基]苯基]-脲基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(5-氧代己酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2RS)-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]哌啶-2-羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(2-萘酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(p-甲苯基氧基乙酰胺)-1-氧代丁基]氨基]]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(十三酰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(萘-2-磺酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(4-苯基苯甲酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(2,2-二甲基-癸酰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(4-苯氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[[4-(1-丙氧基)丁基苯甲酰]氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(3-吡啶-3-基-)苯甲酰基]氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸盐盐酸盐,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(3-丙氧基-苯甲酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(3-苯基苯甲酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(4-(2-氟苯基)苯甲酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]

基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[[4-(3-吡啶基)苯甲酰]氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(2-吡嗪羰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(5-丁基-吡啶-2-羰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(6-苯基-吡啶-2-羰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(2-吡嗪羰基氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(乙酰氨基)-2-[(癸酰基氨基)]]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(丙基脒基)-2-[(4-丁基)-苯甲酰氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(甲磺酰胺基)-2-[(4-丁基)-苯甲酰氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[2-(1H-吡唑)乙基]-2-[(4-丁基)-]苯甲酰氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(甲磺酰胺基)-2-[(4-丁基)-苯甲酰氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[(苄酯基氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]]-1-氧代丙基]]]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(乙酰氨基)-2-[4-丁基-苯甲酰氨基]]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]]-2-[(癸酰基氨基)]]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(己酰基氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-氟-苯磺酰胺]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-氟-苯磺酰胺]-2-(癸酰基)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(己酰基氨基)-2-[(癸酰基氨基)]]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(己酰基氨基)-2-[(环丙烷羰基氨基)]]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(环丙烷羰基氨基)乙基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[(3,4-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[1-N-甲基-2-吡咯基羰基氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-氨基磺酰苯甲酰氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(烟酰氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(3-苯基脲基)-2-(4-丁基苯甲酰氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[(4-甲基磺酰)苯甲酰氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(3-苯基脲基)-2-(癸酰基氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(烟酰氨基)-2-(癸酰基氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2R)-3-(4-甲基苯基羰基)-2-(癸酰基氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-(1H-四唑基)-苯基羰基氨基]-2-(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(2-异噁唑基羰基氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[1-甲基-1H-咪唑-4-氨基磺酰]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[6-吗啉-4-基-吡啶-3-氨基磺酰]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]氢氯化物-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(6-吗啉基烟酰胺)-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基)氨基]-3-甲基丁基]氢氯化物-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-氟-苯磺酰胺]-2-[(4-苯氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基氨基)-2-[(4-苯氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基)氨基]-3-甲基丁基]羰基氨基]乙基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-苯基脲基)-2-[(4-苯氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-苯基苯甲酰胺)-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-苯基苯甲酰胺)-2-[(4-苯氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]

氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(苯基丙酰胺)]]]]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]]氨基]]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-甲基苯基磺酰)-脲基]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(2-(4-吡啶基)-1,3-噻唑-4-羰基氨基))-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(1-甲磺酰哌啶-4-羰基氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰氨基))-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-[(2-噻吩)磺酰氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基))-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酰酰胺))-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]氢氯化物-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2R)-3-(4-甲基苯基羰基)-2-(癸酰基氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-苯基脲基)-2-(癸酰基氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

[(1R)-1-[[[(2S)-3-乙酰氨基-2-癸酰基氨基-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸,

N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[13,15-二氧-14-硼-二螺[5.0.5.3]十五烷-14-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-4-丁基苯甲酰胺。

8. 一种组合物,其由权利要求 1-7 任一项的化合物和可药用载体组成。

9. 权利要求 1-7 任一项的化合物在制备用于体外抑制蛋白酶体活性的药物中的应用。

10. 治疗有效量的权利要求 1-7 任一项的化合物在制备通过对具有或倾向于具有癌症的哺乳动物给药而用于治疗癌症的药物中的应用。

11. 权利要求 10 的应用,其中所述癌症选自皮肤癌,前列腺癌,结肠直肠癌,胰腺癌,肾癌,卵巢癌,乳腺癌,肝癌,舌癌,肺癌,和平滑肌组织癌。

12. 权利要求 10 的应用,其中所述癌症选自白血病,淋巴瘤,非-何杰金氏淋巴瘤,骨髓瘤,和多发性骨髓瘤。

13. 权利要求 1-7 任一项的化合物在制备用于体外抑制蛋白降解的药物中的应用。

14. 权利要求 13 的应用,其中所述蛋白标记有泛素。

15. 权利要求 13 的应用,其中所述蛋白是 p53。

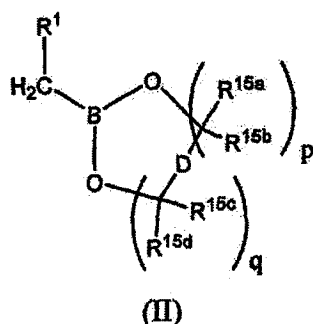
16. 治疗有效量的权利要求 1-7 任一项的化合物在制备通过对具有或倾向于具有加速或增强的蛋白水解的哺乳动物给药而用于治疗加速或增强的蛋白水解的药物中的应用。

17. 权利要求 1-7 任一项的化合物在制备通过将转录因子 NF- κ B 的抑制剂 I κ B 与权利要求 1-7 任一项的化合物接触而用于抑制转录因子 NF- κ B 活性的药物中的应用。

18. 治疗有效量的权利要求 1-7 任一项的化合物在制备通过对具有或倾向于具有选自人免疫缺陷性病毒感染或炎性失调的疾病或失调的哺乳动物给药而用于治疗所述疾病或失调的药物中的应用,所述炎性失调源自移植排斥,关节炎,感染,炎性肠病,哮喘,骨质疏松

松, 骨关节炎, 牛皮癣, 再狭窄和自身免疫病。

19. 制备式 (II) 化合物的方法,



其中:

D 是缺失, O, S, NR¹⁶, 或 CR^{15e}R^{15f};

R¹ 是 C₁-C₈ 烷基, C₂-C₈ 烯基, C₂-C₈ 炔基, 或 C₃-C₇ 环烷基;

R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, R^{15f} 各自独立地是 H, C₁-C₁₀ 烷基, C₃-C₇ 环烷基, C₆-C₁₈ 芳基或 C₃-C₂₀ 杂芳基, 其中所述 C₁-C₁₀ 烷基, C₃-C₁₀ 环烷基, C₆-C₁₈ 芳基或 C₃-C₂₀ 杂芳基分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, C₁-C₁₀ 烷基氨基, 二 C₁-C₁₀ 烷基氨基, C₆-C₁₈ 芳基, 或 C₃-C₂₀ 杂芳基取代;

或者, R^{15a} 和 R^{15b} 与它们连接的 C 原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基或 3-10- 员杂环烷基, 分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, C₁-C₁₀ 烷基氨基, 二 C₁-C₁₀ 烷基氨基, C₆-C₁₈ 芳基, 或 C₃-C₂₀ 杂芳基取代;

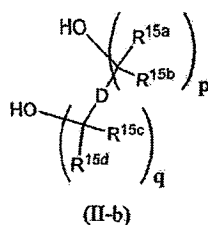
或者, R^{15c} 和 R^{15d} 与它们连接的 C 原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基或 3-10 员杂环烷基, 分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, C₁-C₁₀ 烷基氨基, 二 C₁-C₁₀ 烷基氨基, C₆-C₁₈ 芳基, 或 C₃-C₂₀ 杂芳基取代;

或者, R^{15b} 和 R^{15c} 与它们连接的 C 原子和插入 D 部分一起形成 C₆-C₁₈ 芳基, C₃-C₂₀ 杂芳基, C₃-C₁₀ 环烷基或 3-10- 员杂环烷基, 分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, C₁-C₁₀ 烷基氨基, 二 C₁-C₁₀ 烷基氨基, C₆-C₁₈ 芳基, 或 C₃-C₂₀ 杂芳基取代;

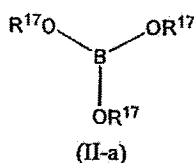
R¹⁶ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基; 和

p 和 q 分别独立地是 1, 2 或 3;

包括 a) 将式 (II-b) 的二醇:

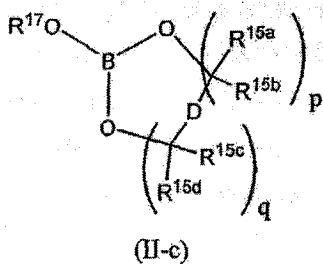


与式 (II-a) 的合适三烷氧基硼烷:



其中各 R¹⁷ 独立地是 C₁-C₁₀ 烷基或 C₃-C₁₀ 环烷基;

在适于形成式 (II-c) 中间体的条件下反应一段时间：



以及 b) 将式 (II-c) 中间体或与 i) 式 $R^1CH_2MX^{hal}$ 的试剂, 其中 M 是 Mg 或 Li 和 X^{hal} 是卤素, 或与 ii) 式 R^1CH_2Li 的试剂, 在适于形成式 (II) 化合物的条件下反应一段时间。

20. 权利要求 19 的方法, 其中 R^{17} 是 C_1-C_4 烷基。

21. 权利要求 19 的方法, 其中 R^{17} 是异丙基。

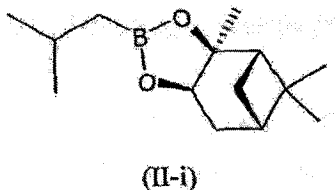
22. 权利要求 19 的方法, 其中式 (II-b) 的二醇是蒎烷二醇, 频哪醇, 1,2- 乙二醇, 1,3- 丙二醇, 1,2- 丙二醇, 2,3- 丁二醇, 1,1,2,2- 四甲基乙二醇, 1,2- 二异丙基乙二醇, 5,6- 癸二醇, 1,2- 二环己基乙二醇, 二环己基 -1,1'- 二醇, 二乙醇胺, 或 1,2- 联苯基 -1,2- 乙二醇。

23. 权利要求 19 的方法, 其中式 (II-b) 的二醇是蒎烷二醇。

24. 权利要求 19 的方法, 其中 $R^1CH_2MX^{hal}$ 是 R^1CH_2MgBr 。

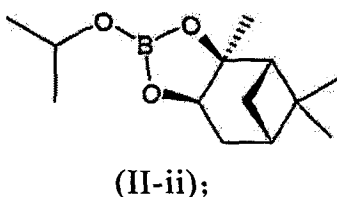
25. 权利要求 19 的方法, 其中 R^1 是异丙基。

26. 权利要求 19 的方法, 用于制备式 (II-i) 化合物：



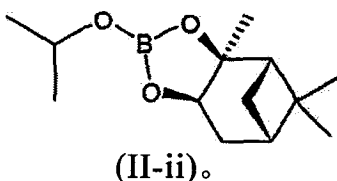
包括

a) 将 (1S,2S,3R,5S)-(+)- 蒎烷二醇与三异丙氧基硼烷在适于形成式 (II-ii) 中间体的条件下反应一段时间：



和 b) 将式 (II-ii) 中间体与异丁基镁溴化物在适于形成式 (II-i) 化合物的条件下反应一段时间。

27. 式 (II-ii) 的化合物：



28. 一种化合物, 其是 [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3- 羟基 -2-[(6- 苯基 - 吡啶 -2- 羰基) 氨基]-1- 氧代丁基] 氨基]-3- 甲基丁基]- 硼酸或其可药用盐。

蛋白酶体抑制剂及其使用方法

发明领域

[0001] 本发明涉及有效用作蛋白酶体抑制剂和调节凋亡的硼酸和硼酸酯化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 蛋白酶体, (也称作多催化蛋白酶 (MCP), 多催化蛋白酶, 多催化蛋白酶复合物, 多催化内肽酶复合物, 20S, 26S, 或 *ingensin*) 是存在于所有真核细胞的细胞质和核内的大多蛋白复合物。它是高度保守的细胞结构, 负责大多数细胞蛋白 ATP- 依赖的蛋白水解 (Tanaka, *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 1998, 247, 537)。26S 蛋白酶体由 20S 核心催化复合物组成, 其在各末端被 19S 调控亚基加帽。古细菌 20S 蛋白酶体含有两种不同类型亚基 α 和 β 的 14 个拷贝, 形成由四个堆叠的环组成的圆柱状结构。顶部和底部环各含有 7 个 α 亚基, 而内部环含有 7 个 β 亚基。更复杂的真核 20S 蛋白酶体由大约 15 个不同的 20-30kDa 亚基组成, 并且特征为与肽底物有关的三个主要活性。例如, 蛋白酶体显示胰蛋白酶的, 胰凝乳蛋白酶的, 和肽基谷氨酰基肽水解活性 (Rivett, *Biochem. J.*, 1993, 291, 1 和 Orłowski, *Biochemistry*, 1990, 29, 10289)。此外, 蛋白酶体具有独特的活性位点机制, 被认为利用苏氨酸残基作为催化的亲核试剂 (Seemuller 等, *Science*, 1995, 268, 579)。

[0004] 26S 蛋白酶体能够降解通过添加泛素分子而被标记的蛋白。通常, 泛素利用 ATP 和 E1 (泛素活化) 和 E2 (泛素结合) 酶而以多步骤方法与赖氨酸的 ϵ -氨基连接。多泛素化的底物蛋白被 26S 蛋白酶体识别并降解。通常从复合物释放多泛素链而泛素被再循环 (Goldberg 等, *Nature*, 1992, 357, 375)。

[0005] 许多调控蛋白是泛素依赖的蛋白水解的底物。许多这些蛋白起着生理性以及病理性细胞过程的调控因子的作用。蛋白酶体活性的改变已经与很多病理学包括神经退行性疾病例如帕金森氏病, 阿尔茨海默氏病以及阻塞 / 局部缺血重新灌流损伤, 和中枢神经系统老化相关。

[0006] 泛素蛋白酶体途径也在肿瘤生长中发挥重要作用。蛋白例如细胞周期蛋白, CDK2 抑制剂, 和肿瘤抑制剂受调控的降解据信对于细胞周期进行和有丝分裂是重要的。已知的蛋白酶体底物是肿瘤抑制物 p53, 其与数个细胞过程有关 (参见如, Ko, L. J. *Genes Dev.*, 1996, 10, 1054)。肿瘤抑制物 p53 已经显示在数个造血细胞系中诱导凋亡 (Oren, M., *Semin. Cancer Biol.*, 1994, 5, 221)。p53 的诱导导致细胞生长停止在细胞周期的 G1 期以及由凋亡引起的细胞死亡。肿瘤抑制物 p53 降解已知通过泛素 - 蛋白酶体途径进行, 并且通过抑制蛋白酶体而破坏 p53 降解是诱导凋亡的可能模式。

[0007] 蛋白酶体也是通过降解转录因子 NF- κ B 的抑制蛋白 I κ B 而使该转录因子活化所需要的 (Palombella 等, *Cell*, 1994, 78, 773)。NF- κ B 通过转录凋亡抑制剂而在维持细胞存活中起作用。阻断 NF- κ B 活性已经显示使细胞更易于凋亡。

[0008] 已经报道了蛋白酶体蛋白水解活性的数个抑制剂。参见, 例如, Kisselev 等, *Chemistry & Biology*, 2001, 8, 739。Lactacystin 是特异性抑制蛋白酶体复合物的蛋白水解活性的链霉菌代谢物 (Fenteany 等, *Science*, 1995, 268, 726)。该分子能够抑制数个细胞类型的增殖 (Fenteany 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 3358)。已经显示

lactacystin 通过其 β 内酯部分不可逆地结合到位于蛋白酶体 β 亚氨基末端的苏氨酸残基。

[0009] 肽醛已经被报道抑制与蛋白酶体有关的胰凝乳蛋白酶样活性 (Vinitzky 等, *Biochemistry*, 1992, 31, 9421 ; Tsubuki 等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 196, 1195 ; 和 Rock 等, *Cell*, 1994, 78, 761)。已经报道了体外 IC_{50} 值为 10-100nM 的二肽基醛抑制剂 (Iqbal, M. 等, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2276)。也已经报道一系列来自 α -酮羧基和硼酸酯衍生的二肽的同样有效的体外抑制剂 (Iqbal 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 287, U. S. 专利 5, 614, 649 ; 5, 830, 870 ; 5, 990, 083 ; 6, 096, 778 ; 6, 310, 057 ; U. S. 专利申请公开 2001/0012854, 和 WO 99/30707)。

[0010] 以前已经报道 N-末端肽基硼酸酯和硼酸化合物 (U. S. 专利 4, 499, 082 和 4, 537, 773 ; WO 91/13904 ; Kettner 等, *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 15106)。这些化合物被报道为某些蛋白水解酶的抑制剂。N-末端三肽硼酸酯和硼酸化合物已经显示抑制癌细胞的生长 (U. S. 专利 5, 106, 948)。大量种类的 N-末端三肽硼酸酯和硼酸化合物及其类似物已经显示抑制肾素 (U. S. 专利 5, 169, 841)。

[0011] 已经报道了蛋白酶体肽酶活性的多种不同抑制剂。参见, 如 Dick 等, *Biochemistry*, 1991, 30, 2725 ; Goldberg 等, *Nature*, 1992, 357, 375 ; Goldberg, *Eur. J. Biochem.*, 1992, 203, 9 ; Orłowski, *Biochemistry*, 1990, 29, 10289 ; Rivett 等, *Archs. Biochem. Biophys.*, 1989, 218, 1 ; Rivett 等, *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 12215 ; Tanaka 等, *New Biol.*, 1992, 4, 1 ; Murakami 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83, 7588 ; Li 等, *Biochemistry*, 1991, 30, 9709 ; Goldberg, *Eur. J. Biochem.*, 1992, 203, 9 ; 和 Aoyagi 等, 蛋白酶和生物调控 (Proteases and Biological Control), 冷泉港实验室出版社 (1975), pp. 429-454。

[0012] Stein 等, U. S. 专利申请序列号 08/212, 909, 1994 年 3 月 15 日提交, 报道有效用于降低动物肌肉质量损失率和细胞内蛋白分解率的肽醛。该化合物据称还降低动物 p53 蛋白的降解率。Palombella 等, WO 95/25533, 报道通过将动物细胞与蛋白酶体功能或泛素结合的肽醛抑制剂接触, 使用肽醛来降低动物 NF- κ B 的细胞含量和活性。Goldberg 和 Rock, WO 94/17816, 报道使用蛋白酶体抑制剂来抑制 MHC-I 抗原递呈。Stein 等, U. S. 专利 5, 693, 617 报道作为蛋白酶体抑制剂的肽基醛化合物有效降低动物蛋白的降解率。Lum 等, U. S. 专利 5, 834, 487 报道了 26S 和 20S 蛋白酶体被茚酮衍生物的抑制和使用茚酮衍生物抑制细胞增殖的方法。Wang 等, U. S. 专利 6, 075, 150 报道 α -酮酰胺化合物有效治疗哺乳动物由 20S 蛋白酶体介导的失调。France 等, WO 00/64863, 报道使用 2,4-二氨基-3-羟基羧酸衍生物作为蛋白酶体抑制剂。Yamaguchi 等, EP1166781 报道羧酸衍生物作为蛋白酶体抑制剂。Ditzel 等, EP0995757 报道蛋白酶体的二价抑制剂。Garcia-Echeverria 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 1317 报道非共价抑制 20S 蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶样活性的 2-氨基苄基抑制素衍生物。

[0013] 一些另外的蛋白酶体抑制剂包括硼酸部分。例如, Drexler 等, WO 00/64467, 报道在活化的内皮细胞或具有高表达水平 c-myc 的白血病细胞中, 通过使用含有蛋白酶体抑制剂的四肽硼酸酯而选择性诱导凋亡的方法。Furet 等, WO 02/096933 报道 2-[[N-(2-氨基-3-(杂芳基或芳基)丙酰)氨酰]氨基]-烷基硼酸和酯用于治疗温血动物的增殖性

疾病。U.S. 专利 6,083,903 ;6,297,217 ;5,780,454 ;6,066,730 ;6,297,217 ;6,548,668 ; U.S. 专利申请公开 2002/0173488 ;和 WO 96/13266 报道硼酸酯和硼酸化合物以及用于降低蛋白降解率的方法。U.S. 专利 6,465,433 和 WO 01/02424 也报道了使用某种硼酸和硼酸酯抑制病毒复制的方法。Plamondon 等,U.S. 专利申请公开 2002/0188100 报道硼酸和新的硼酸酐和硼酸酯化合物的可药用的组合物。Gardner 等,Biochem. J.,2000,346,447 显示一系列的二肽基和三肽基硼酸是 20S 和 26S 蛋白酶体的抑制剂。

[0014] 其他含硼肽基和相关化合物报道于 U.S. 专利 5,250,720 ;5,242,904 ;5,187,157 ;5,159,060 ;5,106,948 ;4,963,655 ;4,499,082 ; 和 WO 89/09225, WO/98/17679, WO 98/22496, WO 00/66557, WO 02/059130, WO 03/15706, WO 96/12499, WO 95/20603, WO 95/09838, WO 94/25051, WO 94/25049, WO 94/04653, WO 02/08187, EP632026, 和 EP354522。

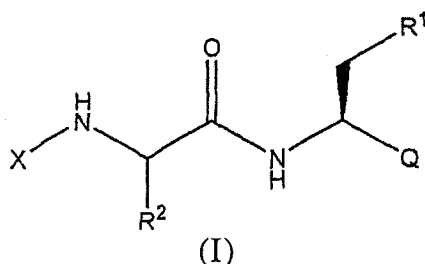
[0015] 如上述参考文献所示,对于能调控蛋白酶体活性的药物有着很大的兴趣。例如能够抑制蛋白酶体活性的分子可以通过干扰细胞周期蛋白或肿瘤抑制剂的有序降解而中止或延缓癌症进展。因此,对新的和 / 或改进的蛋白酶体抑制剂有着持续的需求。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明涉及有效用作蛋白酶体抑制剂并调控凋亡的新的硼酸和硼酸酯化合物。本发明还包括抑制与某些失调相关的多催化蛋白酶 (“MCP”), 包括治疗肌肉萎缩失调 (wasting disorder) 的方法。

[0018] 在一个实施方案中,提供具有式 (I) 的化合物 :

[0019]



[0020] 其中组成部分以及优选的组成部分在下文中定义。

[0021] 在另一个实施方案中,本发明提供含有通式 (I) 的化合物和可药用载体的药物组合物。

[0022] 在另一个实施方案中,本发明提供抑制蛋白酶体活性的方法,包括将通式 (I) 的化合物与所述蛋白酶体接触。

[0023] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗癌症的方法,包括对具有或倾向于具有所述癌症的哺乳动物给药治疗有效量的通式 (I) 的化合物。

[0024] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗癌症的方法,包括对具有或倾向于具有所述癌症的哺乳动物给药治疗有效量的通式 (I) 的化合物,其中所述癌症选自皮肤癌,前列腺癌,结肠直肠癌,胰腺癌,肾癌,卵巢癌,乳腺癌,肝癌,舌癌,肺癌,和平滑肌组织癌。

[0025] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗癌症的方法,包括对具有或倾向于具有所述癌症的哺乳动物给药治疗有效量的通式 (I) 的化合物,其中所述癌症选自白血病,淋巴瘤,非 - 何杰金氏淋巴瘤,骨髓瘤,和多发性骨髓瘤。

[0026] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗癌症的方法,包括对具有或倾向于具有所

述癌症的哺乳动物给药治疗有效量的通式 (I) 的化合物, 并结合一种或多种抗肿瘤或抗癌剂和 / 或放射疗法。

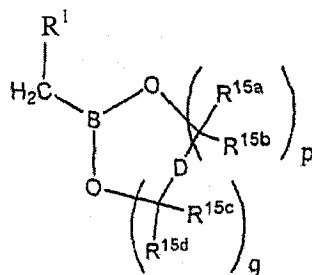
[0027] 在另一个实施方案中, 本发明提供一种抑制转录因子 NF- κ B 活性的方法, 包括将转录因子 NF- κ B 的抑制剂 I κ B 与通式 (I) 的化合物接触。

[0028] 在另一个实施方案中, 本发明提供用于治疗的通式 (I) 的化合物。

[0029] 在另一个实施方案中, 本发明提供通式 (I) 的化合物在生产治疗癌症的药物中的应用。

[0030] 在另一实施方案中, 本发明提供制备式 (II) 化合物的方法:

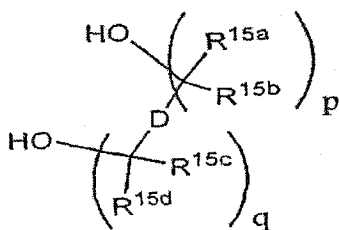
[0031]



(II)

[0032] 其中组成部分在此定义, 通过式 (II-b) 二醇:

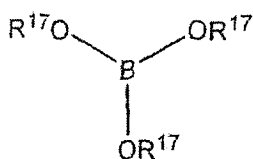
[0033]



(II-b)

[0034] 与式 (II-a) 的合适三烷氧基硼烷:

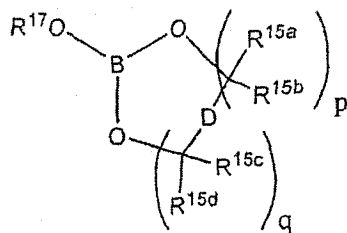
[0035]



(II-a)

[0036] 其中组成部分在此定义; 在适于形成式 (II-c) 中间体的条件下反应一段时间:

[0037]



(II-c)

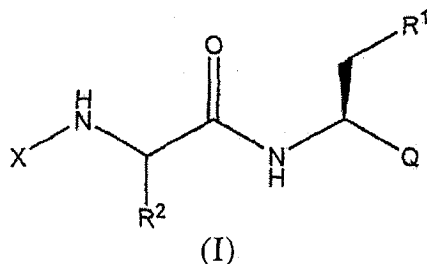
[0038] 以及在适于形成式 (II) 化合物的条件下使式 (II-c) 中间体或与 i) 式 $R^1CH_2MX^{hal}$ 试剂反应, 其中 M 是金属, 而 X^{hal} 是卤原子, 或与 ii) 式 R^1CH_2Li 试剂反应一段时间。

[0039] 该化合物的这些和其他的特征将随继续公开的内容而以扩展的形式阐述。

[0040] 发明实施方案描述

[0041] 本发明尤其提供抑制蛋白酶体活性和用于治疗与蛋白酶体活性相关的疾病或失调的化合物。本发明的化合物包括式 (I) 化合物,

[0042]



[0043] 或其可药用盐, 立体异构体或互变体形式, 其中:

[0044] R^1 是 C_1-C_8 烷基, C_2-C_8 烯基, C_2-C_8 炔基, 或 C_3-C_7 环烷基;

[0045] R^2 是 H, $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_bCH_2CONR^5R^6$, $-(CH_2)_cCH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, 或 $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$;

[0046] a, b, 和 c 各自独立地是 0, 1, 2, 3, 4, 5, 或 6;

[0047] d 和 e 各自独立地是 0, 1, 2, 3, 或 4;

[0048] R^4 是 H 或 C_1-C_{10} 烷基;

[0049] R^5 和 R^6 各自独立地是 H, C_1-C_{10} 烷基, 碳环基, 杂碳环基, 或氨基保护基;

[0050] 或者, R^5 和 R^6 与它们连接的 N 原子合起来形成杂碳环基;

[0051] R^7 是 H 或 C_1-C_{10} 烷基;

[0052] R^8 是 H, C_1-C_{10} 烷基, 烷基 $-S(=O)_2-$, 芳基 $-S(O)_2-$, $H_2NS(=O)_2-$, $-SO_3H$, 或保护基;

[0053] R^9 是 H, C_1-C_{10} 烷基, 碳环基, 或杂碳环基;

[0054] R^{10} 是 H, C_1-C_{10} 烷基, 碳环基, 杂碳环基, C_1-C_{10} 烷基 $-C(=O)-$, C_2-C_{10} 烯基 $-C(=O)-$, C_2-C_{10} 炔基 $-C(=O)-$, 碳环基 $-C(=O)-$, 杂碳环基 $-C(=O)-$, 碳环基烷基 $-C(=O)-$, 杂碳环基烷基 $-C(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-S(=O)_2-$, 碳环基 $-S(=O)_2-$, 杂碳环基 $-S(=O)_2-$, 碳环基烷基 $-S(=O)_2-$, 杂碳环基烷基 $-S(=O)_2-$, C_1-C_{10} 烷基 $-NHC(=O)-$, 碳环基 $-NHC(=O)-$, 杂碳环基 $-NHC(=O)-$, 杂碳环基烷基 $-NHC(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-OC(=O)-$, 碳环基 $-OC(=O)-$, 杂碳环基 $-OC(=O)-$, 碳环基烷基 $-OC(=O)-$, 杂碳环基烷基 $-OC(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-NH-C(=O)-NHS(=O)_2-$, 碳环基 $-NH-C(=O)-NHS(=O)_2-$, 杂碳环基 $-NH-C(=O)-NHS(=O)_2-$, C_1-C_{10} 烷基 $-S(=O)_2-NH-C(=O)-$, 碳环基 $-S(=O)_2-NH-C(=O)-$, 杂碳环基 $-S(=O)_2-NH-C(=O)-$, 或氨基保护基;

[0055] 其中 R^{10} 任选取代以 1, 2 或 $3R^{23}$;

[0056] 或者, R^9 和 R^{10} 与它们连接的 N 原子一起形成任选取代以 1, 2 或 $3R^{23}$ 杂碳环基,

[0057] Y 是 H, $-CN$, $-NO_2$, $-S(=O)_2R^{11}$, 或胍基保护基;

[0058] R^{11} 是 C_1-C_6 烷基, 芳基, 或 $NR^{12}R^{13}$;

- [0059] R^{12} 和 R^{13} 独立地是 H, C_1 - C_{10} 烷基, 碳环基, 杂碳环基, 或氨基保护基;
- [0060] 或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们连接的 N 原子一起形成杂碳环基;
- [0061] Z 是 O, S, Se, 或 Te;
- [0062] Q 是 $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, 或环状硼酸酯, 其中所述环状硼酸酯含有 2-20 个碳原子, 以及任选杂原子 N, S, 或 O;
- [0063] R^{14} 是 H, C_1 - C_4 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 或芳烷基;
- [0064] X 是 $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$, 或 R^A ;
- [0065] R^A 是 C_1 - C_{20} 烷基, 任选取代以 R^{20} ;
- [0066] C_2 - C_{20} 烯基, 任选取代以 R^{20} ;
- [0067] C_2 - C_{20} 炔基, 任选取代以 R^{20} ;
- [0068] 碳环基, 任选取代以 1-5 R^{21} ; 或
- [0069] 杂碳环基, 任选取代以 1-5 R^{21} ;
- [0070] R^{20} 选自:
- [0071] $-CN$, 卤素, 卤代烷基-, C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 烯基, C_2 - C_4 炔基, $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH$ (烷基), $-N$ (烷基) $_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, 苯二酰亚氨基, $-(O-烷基)_r-OH$, $-(O-烷基)_r-(O-烷基)$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-烷基-R^{20c}$, $-S-烷基-R^{20c}$, $-S(=O)-R^{20c}$, $-S(=O)_2-R^{20c}$, $-S(=O)_2-NHR^{20c}$, $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, $-C(=O)NHR^{20c}$, 任选取代以 1-5 R^{21} 的碳环基; 和任选取代以 1-5 R^{21} 的杂碳环基;
- [0072] R^{20a} 是 C_1 - C_{20} 烷基, C_2 - C_{20} 烯基, 或 C_2 - C_{20} 炔基; 其中所述烷基, 烯基, 或炔基任选被一个或多个卤素, OH, CN, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 烷氧基, C_2 - C_8 烷氧基烷氧基, 芳基, 杂芳基, 或 $-NHR^{20b}$ 取代;
- [0073] R^{20b} 是氨基保护基;
- [0074] R^{20c} 是碳环基, 任选取代以 1-5 R^{22} ; 或
- [0075] 杂碳环基, 任选取代以 1-5 R^{22} ;
- [0076] R^{21} 选自:
- [0077] C_1 - C_{20} 烷基, C_2 - C_{20} 烯基, C_2 - C_{20} 炔基, $-OR^{21a}$, $-SR^{21a}$, $-CN$, 卤素, 卤代烷基, $-NH_2$, $-NH$ (烷基), $-N$ (烷基) $_2$, $-NHC(=O)O-烷基$, $-NHC(=O)烷基$, $-COOH$, $-C(=O)O-烷基$, $-C(=O)烷基$, $-C(O)H$, $-S(=O)-烷基$, $-S(=O)_2-烷基$, $-S(=O)-芳基$, $-S(=O)_2-芳基$, 任选以 1-5 R^{22} 取代的碳环基, 以及任选以 1-5 R^{22} 取代的杂碳环基;
- [0078] R^{21a} 是 H, C_1 - C_{20} 烷基, C_2 - C_{20} 烯基, C_2 - C_{20} 炔基, 碳环基, 或杂碳环基;
- [0079] R^{22} 选自:
- [0080] C_1 - C_{10} 烷基, C_2 - C_{20} 烯基, C_2 - C_{20} 炔基, 苯基, 卤素, 卤代烷基, 烷氧基, 硫代烷氧基(thialkoxy), 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 羧基, 烷基 $-OC(=O)-$, 烷基 $-C(=O)-$, 芳基 $-OC(=O)-$, 烷基 $-OC(=O)NH-$, 芳基 $-OC(=O)NH-$, 烷基 $-C(=O)NH-$, 烷基 $-C(=O)O-$, (烷基 $-O$) $_r$ -烷基, $HO-(烷基-O)_r$ -烷基-, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, 烷基 $-S(=O)-$, 烷基 $-S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$, 和 $H_2NS(=O)_2-$;

[0081] R^{23} 选自：

[0082] C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, F, Cl, Br, I, 卤代烷基, $-NH_2$, $-NHR^{23a}$, $-N(R^{23a})_2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-CNO$, $-CNS$, $-C(=O)OR^{23a}$, $-C(=O)R^{23a}$, $-OC(=O)R^{23a}$, $-N(R^{23a})C(=O)R^{23a}$, $-N(R^{23a})C(=O)OR^{23a}$, $-C(=O)N(R^{23a})_2$, 脲基, $-OR^{23a}$, $-SR^{23a}$, $-S(=O)-(C_1-C_6\text{烷基})$, $-S(=O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$, $-S(=O)-\text{芳基}$, $-S(=O)_2-\text{芳基}$, $-S(=O)_2-N(R^{23a})_2$;

[0083] 以 $1-5R^{24}$ 任选取代的碳环基; 和以 $1-5R^{24}$ 取代的杂碳环基;

[0084] R^{23a} 是 H 或 C_1-C_6 烷基;

[0085] 或者, 两个 R^{23a} 可以与它们连接的 N 原子组合在一起形成 5-7 员杂环基; 和

[0086] R^{24} 选自：

[0087] C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, C_2-C_4 炔基, 苯基, 卤素, 卤代烷基, 烷氧基, 硫代烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 羧基, 烷基 $-OC(=O)-$, 烷基 $-C(=O)-$, 芳基 $-OC(=O)-$, 烷基 $-OC(=O)NH-$, 芳基 $-OC(=O)NH-$, 烷基 $-C(=O)NH-$, 烷基 $-C(=O)O-$, (烷基 $-O$)_r- 烷基, $HO-(\text{烷基}-O)_r-\text{烷基}-$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, 烷基 $-S(=O)-$, 烷基 $-S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$, 和 $H_2NS(=O)_2-$; 以及

[0088] r 是 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10;

[0089] 条件是, 当 Q 是 1, 1, 2, 2- 四甲基乙二醇硼酸酯时, X 不是芳烷基氧基羰基;

[0090] 条件是, 当 Q 是 1, 1, 2, 2- 四甲基乙二醇硼酸酯, 及 R^1 是环烷基时, R^2 不是 $-CH_2CONH_2$; 和

[0091] 条件是, 当 X 是 $R^A C(=O)-$, R^A 是以 R^{20} 取代的 C_4-C_{15} 直链烷基,

[0092] 以及 R^{20} 是 $-CN$, $-CO_2H$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, 或苯二酰亚氨基时; R^2 不是 $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$,

[0093] 其中 Y 是 H, $-CN$, $-NO_2$, 或胍基保护基。

[0094] 在进一步实施方案中, 当 R^2 是 $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$, e 是 0, R^7 是 H, R^8 是 C_1-C_{10} 烷基和 X 是 $R^A C(=O)-$ 时, 则 R^A 不是氨基烷基-, 烷基氨基烷基-, 二烷基氨基烷基-, 或脲基烷基-。

[0095] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_4 烷基, 以及在进一步实施方案中, R^1 是丙基, 诸如 2- 丙基。

[0096] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_bCH_2CONR^5R^6$, $-(CH_2)_cCH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, 或 $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$

[0097] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$ 和 a 是 1, 2, 3, 4, 或 5。

[0098] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$ 和 a 是 2。

[0099] 在一些实施方案中, R^2 是 $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$ 。

[0100] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ 和 d 是 0, 1, 或 2。

[0101] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ 和 d 是 0。

[0102] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ 和 R^9 是 H。

[0103] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$ 。

[0104] 在一些实施方案中, R^2 是 $-CH(R^7)NR^9R^{10}$ 。

[0105] 在一些实施方案中, R^2 是 $-CH_2NH-C(=O)OCH_2(C_6H_5)$ 。

[0106] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$ 和 e 是 0, 1, 或 2。

[0107] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$ 和 e 是 0。

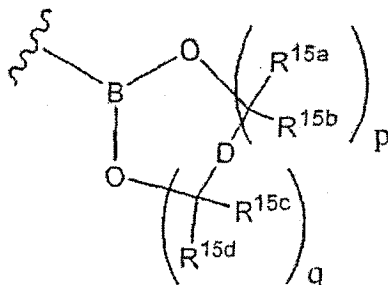
[0108] 在一些实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$ 。

[0109] 在一些实施方案中, R^2 是 $-CH(R^7)ZR^8$ 。

[0110] 在进一步实施方案中, Z 是 O。

[0111] 在进一步实施方案中, Q 具有式 (II-a) :

[0112]



(II-a)

[0113] 其中 D , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , p 和 q 定义如下。

[0114] 在进一步实施方案中, Q 是 $B(OH)_2$ 或环状硼酸酯, 其中所述环状硼酸酯含有 6-10 个碳原子, 和含有至少一个环烷基部分。

[0115] 在进一步实施方案中, Q 是 $B(OH)_2$ 。

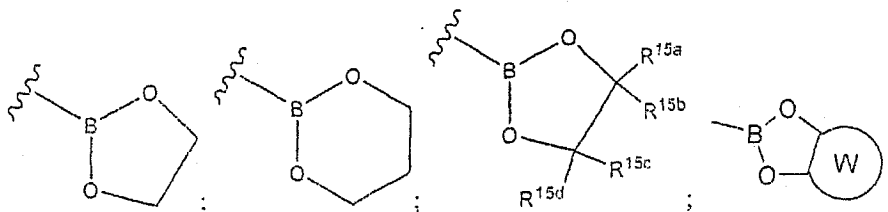
[0116] 在进一步实施方案中, Q 是蒎烷二醇硼酸酯。

[0117] 在进一步实施方案中, Q 是二环己基 -1,1'-二醇硼酸酯。

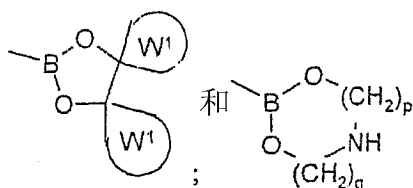
[0118] 在进一步实施方案中, Q 是 1,2-二环己基 - 乙烷 -1,2-二醇硼酸酯。

[0119] 或者, 在一些实施方案中, Q 是 $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$,

[0120]



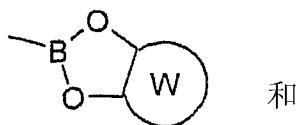
[0121]



[0122] 其中 R^{14} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , W , W^1 , p 和 q 定义如下。

[0123] 在进一步实施方案中, Q 是 :

[0124]



;

[0125] W 是取代或未取代的 C_4 - C_{10} 环烷基环。

- [0126] 在一些实施方案中, X 是 $R^A C(=O)-$ 。
- [0127] 在一些实施方案中, X 是 $R^A NHC(=O)-$ 。
- [0128] 在一些实施方案中, X 是 $R^A S(O)_2-$ 。
- [0129] 在一些实施方案中, R^A 是被 $-(O-烷基)_r-OH$ 或 $-(O-烷基)_r-(O-烷基)$ 取代的 C_1-C_{14} 烷基, 其中 r 是 1, 2, 3, 4, 或 5。
- [0130] 在一些实施方案中, R^A 是被 $-(O-烷基)_r-OH$ 或 $-(O-烷基)_r-(O-烷基)$ 取代的 C_1-C_{14} 烷基, 其中 r 是 1, 2, 或 3。
- [0131] 在一些实施方案中, R^A 包括至少一个 $-CH_2CH_2O-$ 基团。
- [0132] 在一些实施方案中, R^A 是 $-CH_2(OCH_2CH_2)_rOCH_3$ 。
- [0133] 在一些实施方案中, R^A 是 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 。
- [0134] 在一些实施方案中, R^A 是分别任选取代以 1-5 R^{21} 的芳基或杂芳基。
- [0135] 在一些实施方案中, R^A 是分别任选取代以 1-5 R^{21} 的环烷基或杂环烷基。
- [0136] 在一些实施方案中, R^A 是 C_1-C_{20} 烷基; C_2-C_{20} 烯基; 或 C_2-C_{20} 炔基, 分别任选取代以 R^{20} 。
- [0137] 在一些实施方案中, R^A 是 C_1-C_{20} 烷基; C_2-C_{20} 烯基; 或 C_2-C_{20} 炔基, 分别任选取代以碳环基或杂碳环基, 其中所述碳环基或杂碳环基任选取代以 1, 2 或 3 R^{21} 。
- [0138] 在一些实施方案中, R^A 是 C_1-C_{20} 烷基; C_2-C_{20} 烯基; 或 C_2-C_{20} 炔基, 分别任选取代以芳基, 其中所述芳基任选取代以 1, 2 或 3 R^{21} 。
- [0139] 在一些实施方案中, R^A 是 C_1-C_{20} 烷基; C_2-C_{20} 烯基; 或 C_2-C_{20} 炔基, 分别任选取代以杂芳基, 其中所述杂芳基任选取代以 1, 2 或 3 R^{21} 。
- [0140] 在一些实施方案中, R^A 是 C_1-C_{20} 烷基; C_2-C_{20} 烯基; 或 C_2-C_{20} 炔基, 分别任选取代以环烷基, 其中所述环烷基任选取代以 1, 2 或 3 R^{21} 。
- [0141] 在一些实施方案中, R^A 是 C_1-C_{20} 烷基; C_2-C_{20} 烯基; 或 C_2-C_{20} 炔基, 分别任选取代以杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选取代以 1, 2 或 3 R^{21} 。
- [0142] 在一些实施方案中, R^A 是 C_1-C_{20} 烷基; C_2-C_{20} 烯基; 或 C_2-C_{20} 炔基, 分别任选取代以 R^{20} , 其中 R^{20} 选自 CN, 卤素, 卤代烷基, $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(烷基)$, $-N(烷基)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(O)R^{20a}$, $-S(O)_2R^{20a}$, $-S(O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(O)_2R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, 苯二酰亚氨基, $-(O-烷基)$, $-(O-烷基)_r-OH$, $-(O-烷基)_r-(O-烷基)$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-烷基-R^{20c}$, $-S-烷基-R^{20c}$, $-S(O)-R^{20c}$, $-S(O)_2-R^{20c}$, $-S(O)_2-NHR^{20c}$, $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, 和 $-C(=O)NHR^{20c}$ 。
- [0143] 在一些实施方案中, R^2 是 H 和 X 是 $(O-烷基)-(O-烷基)_r-(C_1-C_{14}烷基)-C(=O)-$ 或 $HO-(烷基-O)_r-(C_1-C_{14}烷基)-C(=O)-$ 。
- [0144] 在一些实施方案中, X 是 $R^A C(=O)-$ 和 R^A 是 C_4-C_{16} 烷基。
- [0145] 在一些实施方案中, X 是 $R^A C(=O)-$ 和 R^A 是任选取代以 1-3 R^{21} 的芳基。
- [0146] 在一些实施方案中, X 是 $R^A C(=O)-$ 和 R^A 是任选取代以 1-3 R^{21} 的杂碳环基。
- [0147] 在一些实施方案中, X 是 $R^A C(=O)-$; R^A 是取代以 1 个 R^{21} 的苯基; 和 R^{21} 是苯氧基。
- [0148] 在一些实施方案中, X 是 $R^A C(=O)-$, R^A 是取代以 R^{20} 的 C_1-C_4 烷基, 和 R^{20} 是任选

取代以 $1-3R^{21}$ 的芳基；以及在进一步实施方案中，芳基被至少一个卤素取代。

[0149] 在一些实施方案中，X 是 $R^A C(=O)-$ ； R^A 是取代以 R^{20} 的 C_1-C_{14} 烷基；而 R^{20} 是 $-OR^{20a}$ 或 $-OR^{20c}$ 。

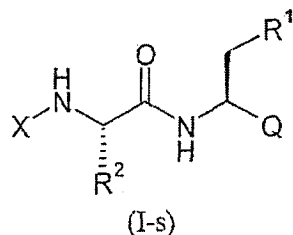
[0150] 在一些实施方案中，X 是 $R^A C(=O)-$ ； R^A 是取代以 R^{20} 的 C_1-C_{14} 烷基；而 R^{20} 是任选取代以 $1-3R^{21}$ 的杂碳环基。

[0151] 在一些实施方案中，X 是 $R^A S(O)_2-$ 和 R^A 是 C_3-C_{16} 烷基。

[0152] 在一些实施方案中，本发明提供式 (I) 化合物或其可药用盐形式，

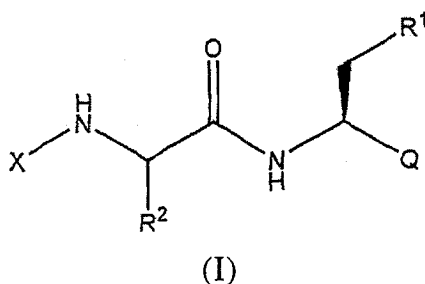
[0153] 其中立体化学属于式 (I-s)：

[0154]



[0155] 在一些实施方案中，本发明提供式 (I) 化合物，

[0156]



[0157] 或其可药用盐，立体异构体或互变体形式，其中：

[0158] R^1 是 C_1-C_8 烷基， C_2-C_8 烯基， C_2-C_8 炔基，或 C_3-C_7 环烷基；

[0159] R^2 是 H， $-(CH_2)_a CH_2 NHC(=NR^4)NH-Y$ ， $-(CH_2)_b CH_2 CONR^5 R^6$ ， $-(CH_2)_c CH_2 N(R^4)CONH_2$ ， $-(CH_2)_d CH(R^7)NR^9 R^{10}$ ，或 $-(CH_2)_e CH(R^7)ZR^8$ ；

[0160] a, b, 和 c 各自独立地是 0, 1, 2, 3, 4, 5, 或 6；

[0161] d 和 e 各自独立地是 0, 1, 2, 3, 或 4；

[0162] R^4 是 H 或 C_1-C_{10} 烷基；

[0163] R^5 和 R^6 各自独立地是 H, C_1-C_{10} 烷基, 碳环基, 杂碳环基, 或氨基保护基；

[0164] 或者, R^5 和 R^6 与它们连接的 N 原子合起来形成杂碳环基；

[0165] R^7 是 H 或 C_1-C_{10} 烷基；

[0166] R^8 是 H, C_1-C_{10} 烷基, 烷基 $-S(=O)_2-$, 芳基 $-S(O)_2-$, $H_2NS(=O)_2-$, $-SO_3H$, 或保护基；

[0167] R^9 是 H, C_1-C_{10} 烷基, 碳环基, 或杂碳环基；

[0168] R^{10} 是 H, C_1-C_{10} 烷基, 碳环基, 杂碳环基, C_1-C_{10} 烷基 $-C(=O)-$, 碳环基 $-C(=O)-$, 杂碳环基 $-C(=O)-$, 碳环基烷基 $-C(=O)-$, 杂碳环基烷基 $-C(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-S(=O)_2-$, 碳环基 $-S(=O)_2-$, 杂碳环基 $-S(=O)_2-$, 碳环基烷基 $-S(=O)_2-$, 杂碳环基烷基 $-S(=O)_2-$, C_1-C_{10} 烷基 $-NHC(=O)-$, 碳环基 $-NHC(=O)-$, 杂碳环基 $-NHC(=O)-$, 碳环基烷

基 $-\text{NHC}(=\text{O})-$, 杂碳环基烷基 $-\text{NHC}(=\text{O})-$, C_1 - C_{10} 烷基 $-\text{OC}(=\text{O})-$, 碳环基 $-\text{OC}(=\text{O})-$, 杂碳环基 $-\text{OC}(=\text{O})-$, 碳环基烷基 $-\text{OC}(=\text{O})-$, 杂碳环基烷基 $-\text{OC}(=\text{O})-$, 或氨基保护基; 其中 R^{10} 任选取代以 1, 2 或 3R^{23} ;

[0169] 或者, R^9 和 R^{10} 与它们连接的 N 原子一起形成杂碳环基;

[0170] Y 是 H, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$, 或胍基保护基;

[0171] R^{11} 是 C_1 - C_6 烷基, 芳基, 或 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

[0172] R^{12} 和 R^{13} 独立地是 H, C_1 - C_{10} 烷基, 碳环基, 杂碳环基, 或氨基保护基;

[0173] 或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们连接的 N 原子一起形成杂碳环基;

[0174] Z 是 O, S, Se, 或 Te;

[0175] Q 是 $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{14})_2$, 或环状硼酸酯, 其中所述环状硼酸酯含有 2-20 个碳原子, 以及任选杂原子 N, S, 或 O;

[0176] R^{14} 是 H, C_1 - C_4 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 或芳烷基;

[0177] X 是 $\text{R}^{\text{A}}\text{C}(=\text{O})-$, $\text{R}^{\text{A}}\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{R}^{\text{A}}\text{S}(=\text{O})_2-$, $\text{R}^{\text{A}}\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{R}^{\text{A}}\text{SC}(=\text{O})-$, 或 R^{A} ;

[0178] R^{A} 是 C_1 - C_{20} 烷基, 任选取代以 R^{20} ;

[0179] C_2 - C_{20} 烯基, 任选取代以 R^{20} ;

[0180] C_2 - C_{20} 炔基, 任选取代以 R^{20} ;

[0181] 碳环基, 任选取代以 1-5 R^{21} ; 或

[0182] 杂碳环基, 任选取代以 1-5 R^{21} ;

[0183] R^{20} 选自:

[0184] $-\text{CN}$, 卤素, 卤代烷基, C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 烯基, C_2 - C_4 炔基, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{烷基})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{20\text{a}}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{20\text{a}}$, $-\text{OR}^{20\text{a}}$, $-\text{SR}^{20\text{a}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20\text{a}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20\text{a}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NHR}^{20\text{a}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{20\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{20\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{20\text{a}}$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{20\text{a}}$, $-\text{NHR}^{20\text{b}}$, 苯二酰亚氨基, $-(\text{O}-\text{烷基})_r$, $-\text{O}-\text{烷基}-\text{OH}$, $-(\text{O}-\text{烷基})_r-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20\text{c}}$, $-\text{SR}^{20\text{c}}$, $-\text{O}-\text{烷基}-\text{R}^{20\text{c}}$, $-\text{S}-\text{烷基}-\text{R}^{20\text{c}}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{20\text{c}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20\text{c}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NHR}^{20\text{c}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{20\text{c}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20\text{c}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20\text{c}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{20\text{c}}$, 任选取代以 1-5 R^{21} 的碳环基; 和任选取代以 1-5 R^{21} 的杂碳环基;

[0185] $\text{R}^{20\text{a}}$ 是 C_1 - C_{20} 烷基, C_2 - C_{20} 烯基, 或 C_2 - C_{20} 炔基; 其中所述烷基, 烯基, 或炔基任选被一个或多个卤素, C_1 - C_4 烷基, 芳基, 杂芳基, 或 $-\text{NHR}^{20\text{b}}$ 取代;

[0186] $\text{R}^{20\text{b}}$ 是氨基保护基;

[0187] $\text{R}^{20\text{c}}$ 是碳环基, 任选取代以 1-5 R^{22} ; 或

[0188] 杂碳环基, 任选取代以 1-5 R^{22} ;

[0189] R^{21} 选自:

[0190] C_1 - C_{20} 烷基, C_2 - C_{20} 烯基, C_2 - C_{20} 炔基, C_1 - C_{20} 烷氧基, C_1 - C_{20} 硫代烷氧基, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, 卤素, 卤代烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{烷基})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{烷基}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{烷基}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{烷基}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{烷基}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{烷基}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{烷基}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{芳基}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{芳基}$, 任选以 1-5 R^{22} 取代的碳环基; 以及任选以 1-5 R^{22} 取代的杂碳环基;

[0191] R^{22} 选自:

[0192] C_1 - C_{10} 烷基, C_2 - C_{20} 烯基, C_2 - C_{20} 炔基, 苯基, 卤素, 卤代烷基, 烷氧基, 硫代烷氧基,

氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 羧基, 烷基 $-OC(=O)-$, 烷基 $-C(=O)-$, 芳基 $-OC(=O)-$, 烷基 $-OC(=O)NH-$, 芳基 $-OC(=O)NH-$, 烷基 $-C(=O)NH-$, 烷基 $-C(=O)O-$, (烷基 $-O$)_r- 烷基, $HO-($ 烷基 $-O)$ _r- 烷基-, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, 烷基 $-S(=O)-$, 烷基 $-S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$, 和 $H_2NS(=O)_2-$;

[0193] R^{23} 选自:

[0194] C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, F , Cl , Br , I , 卤代烷基, $-NH_2$, $-NHR^{23a}$, $-N(R^{23a})_2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-CNO$, $-CNS$, $-C(=O)OR^{23a}$, $-C(=O)R^{23a}$, $-OC(=O)R^{23a}$, $-N(R^{23a})C(=O)R^{23a}$, $-C(=O)N(R^{23a})_2$, 脲基, $-OR^{23a}$, $-SR^{23a}$, $-S(=O)_2-(C_1-C_6$ 烷基), $-S(=O)_2-$ 芳基, 和 $-S(=O)_2-N(R^{23a})_2$;

[0195] R^{23a} 是 H 或 C_1-C_6 烷基;

[0196] 或者, 两个 R^{23a} 可以与它们连接的 N 原子组合在一起形成 5-7 员杂环基; 和

[0197] r 是 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10; 以及

[0198] 条件是, 当 Q 是 1, 1, 2, 2- 四甲基乙二醇硼酸酯时, X 不是芳烷基氧基羰基;

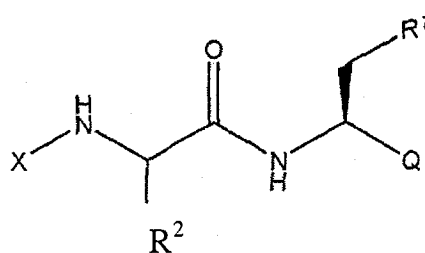
[0199] 条件是, 当 Q 是 1, 1, 2, 2- 四甲基乙二醇硼酸酯, 以及 R^1 是环烷基时, R^2 不是 $-CH_2CONH_2$; 和

[0200] 条件是, 当 X 是 $R^A C(=O)-$, R^A 是以 R^{20} 取代的 C_4-C_{15} 直链烷基, 以及 R^{20} 是 $-CN$, $-CO_2H$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, 或苯二酰亚氨基时; R^2 不是 $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, 其中 Y 是 H , $-CN$, $-NO_2$, 或胍基保护基。

[0201] 在一些实施方案中, R^1 是 2- 丙基; R^2 是 H , $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_bCH_2CONR^5R^6$, $-(CH_2)_cCH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, 或 $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$; Q 是 $-B(OH)_2$ 或 蒗烷二醇硼酸酯; X 是 $R^A C(=O)-$; 和 R^A 是 C_4-C_{16} 烷基; 任选取代以 1- $3R^{21}$ 的芳基; 或任选取代以 1- $3R^{21}$ 的杂碳环基。

[0202] 在一些实施方案中, 本发明提供式 (I) 化合物,

[0203]



[0204] 或其可药用盐, 立体异构体或互变体形式, 其中:

[0205] R^1 是 C_1-C_8 烷基;

[0206] R^2 是 $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_bCH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, 或 $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$

[0207] a 是 1, 2, 3, 4, 或 5;

[0208] c 是 1, 2, 3, 4, 或 5;

[0209] d 是 0, 1, 或 2;

[0210] e 是 0, 1, 或 2;

- [0211] R^7 是 H 或甲基；
- [0212] R^8 是 H, C_1-C_{10} 烷基, $-S(=O)_2-$ 烷基, $-S(O)_2-$ 芳基, $-S(=O)_2-NH_2$, $-SO_3H$, 或保护基；
- [0213] Y 是 H, $-CN$, $-NO_2$, $-S(=O)_2R^{11}$, 或胍基保护基；
- [0214] R^9 是 H, C_1-C_{10} 烷基, 碳环基, 或杂碳环基；
- [0215] R^{10} 是 H, C_1-C_{10} 烷基, 碳环基, 杂碳环基, C_1-C_{10} 烷基 $-C(=O)-$, 碳环基 $-C(=O)-$, 杂碳环基 $-C(=O)-$, 碳环基烷基 $-C(=O)-$, 杂碳环基烷基 $-C(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-S(=O)_2-$, 碳环基 $-S(=O)_2-$, 杂碳环基 $-S(=O)_2-$, 碳环基烷基 $-S(=O)_2-$, 杂碳环基烷基 $-S(=O)_2-$, C_1-C_{10} 烷基 $-NHC(=O)-$, 碳环基 $-NHC(=O)-$, 杂碳环基 $-NHC(=O)-$, 碳环基烷基 $-NHC(=O)-$, 杂碳环基烷基 $-NHC(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-OC(=O)-$, 碳环基 $-OC(=O)-$, 杂碳环基 $-OC(=O)-$, 碳环基烷基 $-OC(=O)-$, 杂碳环基烷基 $-OC(=O)-$, 或氨基保护基；其中 R^{10} 任选取代以 1, 2 或 $3R^{23}$ ；
- [0216] 或者, R^9 和 R^{10} 与它们连接的 N 原子一起形成杂碳环基,
- [0217] R^{11} 是 C_1-C_6 烷基, 芳基, 或 $NR^{12}R^{13}$ ；
- [0218] R^{12} 和 R^{13} 独立地是 H, C_1-C_{10} 烷基, 碳环基, 杂碳环基, 或氨基保护基；
- [0219] 或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们连接的 N 原子一起形成杂碳环基；
- [0220] Z 是 O 或 S；
- [0221] Q 是 $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, 或环状硼酸酯, 其中所述环状硼酸酯含有 6-20 个碳原子, 以及含有至少一个环烷基部分；
- [0222] R^{14} 是 H, C_1-C_4 烷基, 或环烷基；
- [0223] X 是 $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$, 或 R^A ；
- [0224] R^A 是 C_1-C_{20} 烷基, 任选取代以 R^{20} ；
- [0225] C_2-C_{20} 烯基, 任选取代以 R^{20} ；
- [0226] C_2-C_{20} 炔基, 任选取代以 R^{20} ；
- [0227] 碳环基, 任选取代以 $1-5R^{21}$ ；或
- [0228] 杂碳环基, 任选取代以 $1-5R^{21}$ ；
- [0229] R^{20} 选自：
- [0230] $-CN$, 卤素, 卤代烷基-, C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, C_2-C_4 炔基, $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH$ (烷基), $-N$ (烷基) $_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, 苯二酰亚氨基, $-(O-烷基)_r$, $-O-烷基-OH$, $-(O-烷基)_r-OH$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-烷基-R^{20c}$, $-S-烷基-R^{20c}$, $-S(=O)-R^{20c}$, $-S(=O)_2-R^{20c}$, $-S(=O)_2-NHR^{20c}$, $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, $-C(=O)NHR^{20c}$, 任选取代以 $1-5R^{21}$ 的碳环基；和任选取代以 $1-5R^{21}$ 的杂碳环基；
- [0231] R^{20a} 是 C_1-C_{20} 烷基, C_2-C_{20} 烯基, 或 C_2-C_{20} 炔基；其中所述烷基, 烯基, 或炔基任选被一个或多个卤素, C_1-C_4 烷基, 芳基, 杂芳基, 或 $-NHR^{20b}$ 取代；
- [0232] R^{20b} 是氨基保护基；
- [0233] R^{20c} 是碳环基, 任选取代以 $1-5R^{22}$ ；或

[0234] 杂碳环基,任选取代以 1-5R²²;

[0235] R²¹ 选自:

[0236] C₁-C₂₀ 烷基, C₂-C₂₀ 烯基, C₂-C₂₀ 炔基, C₁-C₂₀ 烷氧基, C₁-C₂₀ 硫代烷氧基, -OH, -CN, 卤素, 卤代烷基, -NH₂, -NH(烷基), -N(烷基)₂, -NHC(=O)O-烷基, -NHC(=O)烷基, -C(=O)O-烷基, -C(=O)烷基, -S(=O)-烷基, -S(=O)₂-烷基, -S(=O)-芳基, -S(=O)₂-芳基, 任选以 1-5R²² 取代的碳环基; 以及任选以 1-5R²² 取代的杂碳环基;

[0237] R²² 选自:

[0238] C₁-C₁₀ 烷基, C₂-C₁₀ 烯基, C₂-C₁₀ 炔基, 苯基, 卤素, 卤代烷基, 烷氧基, 硫代烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 羧基, 烷基 -OC(=O)-, 烷基 -C(=O)-, 芳基 -OC(=O)-, 烷基 -OC(=O)NH-, 芳基 -OC(=O)NH-, 烷基 -C(=O)NH-, 烷基 -C(=O)O-, (烷基 -O)_r-烷基, HO-(烷基 -O)_r-烷基 -, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, 烷基 -S(=O)-, 烷基 -S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, 和 H₂NS(=O)₂-;

[0239] R²³ 选自:

[0240] C₁-C₆ 烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, F, Cl, Br, I, 卤代烷基, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂, -N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a}, -OC(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -C(=O)N(R^{23a})₂, 脲基, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(C₁-C₆ 烷基), -S(=O)₂-芳基, 和 -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;

[0241] R^{23a} 是 H 或 C₁-C₆ 烷基;

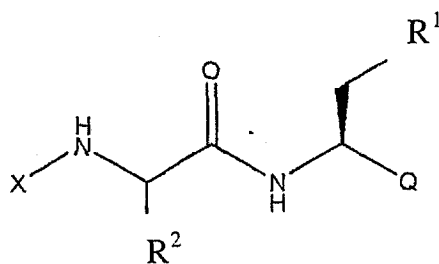
[0242] 或者, 两个 R^{23a} 可以与它们连接的 N 原子组合在一起形成 5-7 员杂环基; 和

[0243] r 是 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10;

[0244] 条件是, 当 X 是 R^AC(=O)-, R^A 是以 R²⁰ 取代的 C₄-C₁₅ 直链烷基, 以及 R²⁰ 是 -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(=O)R^{20a}, -NHR^{20b}, 或苯二酰亚氨基时; R² 不是 -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, 其中 Y 是 H, -CN, -NO₂, 或胍基保护基。

[0245] 在进一步实施方案中, 本发明提供式 (I) 化合物,

[0246]



(I)

[0247] 或其可药用盐, 立体异构体或互变体形式, 其中:

[0248] R¹ 是 C₁-C₄ 烷基;

[0249] R² 是 -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, -(CH₂)_cCH₂NHCONH₂, 或 -(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰;

[0250] a 是 1, 2, 或 3;

[0251] c 是 1, 2, 或 3;

[0252] d 是 0, 或 1;

[0253] R⁷ 是 H 或甲基;

- [0254] R^9 是 H, 或 C_1-C_{10} 烷基;
- [0255] R^{10} 是 H, C_1-C_{10} 烷基, 或氨基保护基;
- [0256] Y 是 H, -CN, 或 $-NO_2$;
- [0257] Q 是 $-B(OH)_2$, 蒎烷二醇硼酸酯, 二环己基-1,1'-二醇硼酸酯, 或 1,2-二环己基-乙烷-1,2-二醇硼酸酯;
- [0258] X 是 $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$, 或 R^A ;
- [0259] R^A 是 C_1-C_{20} 烷基, 任选取代以 R^{20} ;
- [0260] C_2-C_{20} 烯基, 任选取代以 R^{20} ;
- [0261] C_2-C_{20} 炔基, 任选取代以 R^{20} ;
- [0262] 碳环基, 任选取代以 1-5 R^{21} ; 或
- [0263] 杂碳环基, 任选取代以 1-5 R^{21} ;
- [0264] R^{20} 选自:
- [0265] -CN, 卤素, 卤代烷基-, C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, C_2-C_4 炔基, $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH$ (烷基), $-N$ (烷基) $_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, 苯二酰亚氨基, $-(O-烷基)_r$, $-O-烷基-OH$, $-(O-烷基)_r-OH$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-烷基-R^{20c}$, $-S-烷基-R^{20c}$, $-S(=O)-R^{20c}$, $-S(=O)_2-R^{20c}$, $-S(=O)_2-NHR^{20c}$, $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, $-C(=O)NHR^{20c}$, 任选取代以 1-5 R^{21} 的碳环基; 和任选取代以 1-5 R^{21} 的杂碳环基;
- [0266] R^{20a} 是 C_1-C_{20} 烷基, C_2-C_{20} 烯基, 或 C_2-C_{20} 炔基; 其中所述烷基, 烯基, 或炔基任选被一个或多个卤素, C_1-C_4 烷基, 芳基, 杂芳基, 或 $-NHR^{20b}$ 取代;
- [0267] R^{20b} 是氨基保护基;
- [0268] R^{20c} 是碳环基, 任选取代以 1-5 R^{22} ; 或
- [0269] 杂碳环基, 任选取代以 1-5 R^{22} ;
- [0270] R^{21} 选自:
- [0271] C_1-C_{20} 烷基, C_2-C_{20} 烯基, C_2-C_{20} 炔基, C_1-C_{20} 烷氧基, C_1-C_{20} 硫代烷氧基, $-OH$, $-CN$, 卤素, 卤代烷基, $-NH_2$, $-NH$ (烷基), $-N$ (烷基) $_2$, $-NHC(=O)O-烷基$, $-NHC(=O)烷基$, $-C(=O)O-烷基$, $-C(=O)烷基$, $-S(=O)-烷基$, $-S(=O)_2-烷基$, $-S(=O)-芳基$, $-S(=O)_2-芳基$, 任选以 1-5 R^{22} 取代的碳环基; 以及任选以 1-5 R^{22} 取代的杂碳环基;
- [0272] R^{22} 选自:
- [0273] C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 烯基, C_2-C_{10} 炔基, 苯基, 卤素, 卤代烷基, 烷氧基, 硫代烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 羧基, 烷基 $-OC(=O)-$, 烷基 $-C(=O)-$, 芳基 $-OC(=O)-$, 烷基 $-OC(=O)NH-$, 芳基 $-OC(=O)NH-$, 烷基 $-C(=O)NH-$, 烷基 $-C(=O)O-$, (烷基 $-O$) $_r$ -烷基, $HO-(烷基-O)_r-烷基-$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, 烷基 $-S(=O)-$, 烷基 $-S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$, 和 $H_2NS(=O)_2-$; 以及
- [0274] r 是 2, 3, 4, 或 5;
- [0275] 条件是, 当 X 是 $R^A C(=O)-$, R^A 是以 R^{20} 取代的 C_4-C_{15} 直链烷基, 以及 R^{20} 是 $-CN$, $-CO_2H$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, 或苯二酰亚氨基时;

R^2 不是 $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, 其中 Y 是 H , $-CN$, 或 $-NO_2$ 。

[0276] 在进一步实施方案中, 本发明提供式 (I) 化合物或其可药用盐, 立体异构体或互变体形式, 其中:

[0277] R^1 是 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 或 C_3-C_7 环烷基;

[0278] R^2 是 $-CH_2NH_2$, 或 $-CH_2NR^9R^{10}$;

[0279] R^9 是 H , 或 C_1-C_{10} 烷基;

[0280] R^{10} 是 H , C_1-C_{10} 烷基, 碳环基, 杂碳环基, C_1-C_{10} 烷基 $-C(=O)-$, 碳环基 $-C(=O)-$, 杂碳环基 $-C(=O)-$, 碳环基烷基 $-C(=O)-$, 杂碳环基烷基 $-C(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-S(=O)_2-$, 碳环基 $-S(=O)_2-$, 杂碳环基 $-S(=O)_2-$, 碳环基烷基 $-S(=O)_2-$, 杂碳环基烷基 $-S(=O)_2-$, C_1-C_{10} 烷基 $-NHC(=O)-$, 碳环基 $-NHC(=O)-$, 杂碳环基 $-NHC(=O)-$ 碳环基烷基 $-NHC(=O)-$, 杂碳环基烷基 $-NHC(=O)-$, C_1-C_{10} 烷基 $-OC(=O)-$, 碳环基 $-OC(=O)-$, 杂碳环基 $-OC(=O)-$, 碳环基烷基 $-OC(=O)-$, 杂碳环基烷基 $-OC(=O)-$, 或氨基保护基; 其中 R^{10} 任选取代以 1, 2 或 $3R^{23}$;

[0281] 或者, R^9 和 R^{10} 与它们连接的 N 原子一起形成杂碳环基;

[0282] Q 是 $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, 或环状硼酸酯, 其中所述硼酸酯含有 2-20 个碳原子, 以及任选杂原子 N , S , 或 O ;

[0283] R^{14} 是 H , C_1-C_4 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 或芳烷基;

[0284] X 是 $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$, 或 R^A ;

[0285] R^A 是 C_1-C_{20} 烷基, 任选取代以 R^{20} ;

[0286] C_2-C_{20} 烯基, 任选取代以 R^{20} ;

[0287] C_2-C_{20} 炔基, 任选取代以 R^{20} ;

[0288] 碳环基, 任选取代以 $1-5R^{21}$; 或

[0289] 杂碳环基, 任选取代以 $1-5R^{21}$;

[0290] R^{20} 选自:

[0291] $-CN$, 卤素, 卤代烷基-, C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, C_2-C_4 炔基, $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH$ (烷基), $-N$ (烷基) $_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2-NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, 苯二酰亚氨基, $-(O-烷基)_r$, $-O-$ 烷基 $-OH$, $-(O-烷基)_r-OH$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-$ 烷基 $-R^{20c}$, $-S-$ 烷基 $-R^{20c}$, $-S(=O)-R^{20c}$, $-S(=O)_2-R^{20c}$, $-S(=O)_2-NHR^{20c}$, $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, $-C(=O)NHR^{20c}$, 任选取代以 $1-5R^{21}$ 的碳环基; 和任选取代以 $1-5R^{21}$ 的杂碳环基;

[0292] R^{20a} 是 C_1-C_{20} 烷基, C_2-C_{20} 烯基, 或 C_2-C_{20} 炔基; 其中所述烷基, 烯基, 或炔基任选被一个或多个卤素, C_1-C_4 烷基, 芳基, 杂芳基, 或 $-NHR^{20b}$ 取代;

[0293] R^{20b} 是氨基保护基;

[0294] R^{20c} 是碳环基, 任选取代以 $1-5R^{22}$; 或

[0295] 杂碳环基, 任选取代以 $1-5R^{22}$;

[0296] R^{21} 选自:

[0297] C_1-C_{20} 烷基, C_2-C_{20} 烯基, C_2-C_{20} 炔基, C_1-C_{20} 烷氧基, C_1-C_{20} 硫代烷氧基, $-OH$, $-CN$, 卤

素, 卤代烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (烷基), $-\text{N}$ (烷基)₂, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ -烷基, $-\text{NHC}(=\text{O})$ 烷基, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -烷基, $-\text{C}(=\text{O})$ 烷基, $-\text{S}(=\text{O})$ -烷基, $-\text{S}(=\text{O})_2$ -烷基, $-\text{S}(=\text{O})$ -芳基, $-\text{S}(=\text{O})_2$ -芳基, 任选以 $1-5\text{R}^{22}$ 取代的碳环基; 以及任选以 $1-5\text{R}^{22}$ 取代的杂碳环基;

[0298] R^{22} 选自:

[0299] C_1 - C_{10} 烷基, C_2 - C_{10} 烯基, C_2 - C_{10} 炔基, 苯基, 卤素, 卤代烷基, 烷氧基, 硫代烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 羧基, 烷基 $-\text{OC}(=\text{O})-$, 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$, 芳基 $-\text{OC}(=\text{O})-$, 烷基 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$, 芳基 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$, 烷基 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, 烷基 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $(\text{烷基}-\text{O})_r$ -烷基, $\text{HO}-(\text{烷基}-\text{O})_r$ -烷基-, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{CNO}$, $-\text{CNS}$, 烷基 $-\text{S}(=\text{O})-$, 烷基 $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})-$, 和 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2-$;

[0300] R^{23} 选自:

[0301] C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, F , Cl , Br , I , 卤代烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{23a}$, $-\text{N}(\text{R}^{23a})_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CNO}$, $-\text{CNS}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{23a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{23a}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{23a}$, $-\text{N}(\text{R}^{23a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{23a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{23a})_2$, 脲基, $-\text{OR}^{23a}$, $-\text{SR}^{23a}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{S}(=\text{O})_2$ -芳基, 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{23a})_2$;

[0302] R^{23a} 是 H 或 C_1 - C_6 烷基;

[0303] 或者, 两个 R^{23a} 可以与它们连接的 N 原子组合在一起形成 5-7 员杂环基; 和

[0304] r 是 2, 3, 4, 或 5。

[0305] 在进一步实施方案中, 本发明提供式 (I) 化合物或其可药用盐, 立体异构体或互变体形式, 其中:

[0306] R^1 是 C_1 - C_8 烷基, C_2 - C_8 烯基, C_2 - C_8 炔基, 或 C_3 - C_7 环烷基;

[0307] R^2 是 H ;

[0308] Q 是 $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{14})_2$, 或环状硼酸酯, 其中所述环状硼酸酯含有 2-20 个碳原子, 以及任选杂原子 N , S , 或 O ;

[0309] R^{14} 是 H , C_1 - C_4 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 或芳烷基;

[0310] X 是 $\text{R}^A\text{C}(=\text{O})-$, $\text{R}^A\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{R}^A\text{S}(=\text{O})_2-$, $\text{R}^A\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{R}^A\text{SC}(=\text{O})-$, 或 R^A ;

[0311] R^A 是 C_1 - C_{20} 烷基, 任选取代以 R^{20} ;

[0312] C_2 - C_{20} 烯基, 任选取代以 R^{20} ;

[0313] C_2 - C_{20} 炔基, 任选取代以 R^{20} ;

[0314] 碳环基, 任选取代以 $1-5\text{R}^{22}$; 或

[0315] 杂碳环基, 任选取代以 $1-5\text{R}^{22}$;

[0316] R^{20} 选自:

[0317] $-\text{OR}^{20a}$, $-\text{SR}^{20a}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20a}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20a}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NHR}^{20a}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{20a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{20a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{20a}$, 苯二酰亚氨基, $-(\text{O}-\text{烷基})_r$, $-\text{O}-\text{烷基}-\text{OH}$, $-(\text{O}-\text{烷基})_r-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20c}$, $-\text{SR}^{20c}$, $-\text{O}-\text{烷基}-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}-\text{烷基}-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NHR}^{20c}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{20c}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20c}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20c}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{20c}$, 任选取代以 $1-5\text{R}^{22}$ 的碳环基; 和任选取代以 $1-5\text{R}^{22}$ 的杂碳环基;

[0318] R^{20a} 是 C_1 - C_{20} 烷基, C_2 - C_{20} 烯基, 或 C_2 - C_{20} 炔基; 其中所述烷基, 烯基, 或炔基任选被一个或多个卤素, C_1 - C_4 烷基, 芳基, 杂芳基, 或 $-\text{NHR}^{20b}$ 取代;

[0319] R^{20c} 是碳环基, 任选取代以 $1-5\text{R}^{22}$; 或

[0320] 杂碳环基,任选取代以 1-5R²²;

[0321] R²² 选自:

[0322] C₁-C₁₀ 烷基, C₂-C₂₀ 烯基, C₂-C₂₀ 炔基, 苯基, 卤素, 卤代烷基, 烷氧基, 硫代烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 羧基, 烷基 -OC(=O)-, 烷基 -C(=O)-, 芳基 -OC(=O)-, 烷基 -OC(=O)NH-, 芳基 -OC(=O)NH-, 烷基 -C(=O)NH-, 烷基 -C(=O)O-, (烷基 -O)_r- 烷基, HO-(烷基 -O)_r- 烷基-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, 烷基 -S(=O)-, 烷基 -S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, 和 H₂NS(=O)₂-; 和

[0323] r 是 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10。

[0324] 在进一步实施方案中:

[0325] X 是 R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, 或 R^A;

[0326] R^A 是任选以 R²⁰ 取代的 C₁-C₁₄ 烷基; R²⁰ 是 -(O-烷基)_r-OH, 或 -(O-烷基)_r-(O-烷基); 和 r 是 1, 2, 3, 4, 或 5。在进一步实施方案中, 所述 O-烷基是甲氧基, 乙氧基, 或丙氧基。

[0327] 在进一步实施方案中, 本发明提供式 (I) 的化合物, 或其可药用盐, 立体异构体或互变体形式, 其中:

[0328] R¹ 是 2-丙基;

[0329] R² 是 -CH₂CH₂CH₂NHC(=NH)NH-NO₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(=O)NH₂, -CH(CH₃)OH, -CH₂CONH₂, -CH₂NH₂, 或 -CH₂NR⁹R¹⁰;

[0330] R⁹ 是 H;

[0331] R¹⁰ 是甲基 -C(=O)-, 乙基 -C(=O)-, 丙基 -C(=O)-, 丁基 -C(=O)-, 戊基 -C(=O)-, 2-(乙氧基羰基)乙基 -C(=O)-, 4-甲基-苯基 -C(=O)-, 环丙基 -C(=O)-, 4-氟-苯基 -C(=O)-, 4-H₂NSO₂-苯基 -C(=O)-, 4-H₃CSO₂-苯基 -C(=O)-, 4-苯基-苯基 -C(=O)-, 3,4-二甲氧基-苄基 -C(=O)-, 3-吡啶基 -C(=O)-, 2-(羟基)-吡啶-3-基 -C(=O)-, 6-(吗啉基)-吡啶-3-基 -C(=O)-, 2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基 -C(=O)-, 2-吡嗪基 -C(=O)-, 2,5-二甲基-吡啶基 -C(=O)-, N-甲基-2-吡咯基 -C(=O)-, 2-吡咯烷基 -C(=O)-, 2-苯硫基 -C(=O)-, 5-异噁唑基 -C(=O)-, 4-(四唑-5-基)苯基 -C(=O)-, (5-四唑基)CH₂-C(=O)-, N-H₃CSO₂-哌啶基 -C(=O)-, 丁基 -OC(=O)-, (苄基)-OC(=O)-, (9-苄基甲基)-OC(=O)-, 戊基 -NHC(=O)-, 丙基 -NHC(=O)-, 苯基 -NHC(=O)-, 4-甲基-苯基 -NHC(=O)-, 甲基 -S(=O)₂-, 4-氟-苯基 -S(=O)₂-, 4-氰基-苯基 -S(=O)₂-, 1-甲基-咪唑-4-基 -S(=O)₂-, 2-苯硫基 -S(=O)₂-, (4-甲基-苯基)-NHC(=O)NH-S(=O)₂-, 和 (4-甲基-苯基)-S(=O)₂NHC(=O)-,

[0332] 或者, R⁹ 和 R¹⁰ 与它们连接的 N 原子一起形成吡咯基或吡啶基;

[0333] Q 是 -B(OH)₂, 蒎烷二醇硼酸酯, 二环己基-1,1'-二醇硼酸酯, 或 1,2-二环己基-乙烷-1,2-二醇硼酸酯;

[0334] X 是 R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, 或 R^AOC(=O)-;

[0335] R^A 是 CH₃-, C₂H₅-, C₃H₇-; C₄H₉-, C₅H₁₁-, C₆H₁₃-, C₇H₁₅-, C₈H₁₇-, C₉H₁₉-, C₁₀H₂₁-, C₁₁H₂₃-, C₁₂H₂₅-, C₁₃H₂₇-, 金刚烷基-, 二环庚烷基-, 以 R²⁰ 取代的 C₁₋₃ 烷基; 以 R²⁰ 取代的 C₂₋₁₀ 烯基; 以 0-3R²¹ 取代的环丙基; 以 0-2R²¹ 取代的环戊基; 以 0-2R²¹ 取代的环己基; 以 0-3R²¹ 取代的苯基; 以 0-2 R²¹ 取代的萘基; 以 0-1 R²¹ 取代的吡嗪基; 以 0-1R²¹ 取代的喹啉基; 以 0-1 R²¹ 取

代的咪唑基；以 0-1 R^{21} 取代的四氢呋喃基；以 0-1 R^{21} 取代的氧代噻唑烷基；以 0-1 R^{21} 取代的苯并噻唑基；以 0-2 R^{21} 取代的噻唑基；以 0-2 R^{21} 取代的呋喃基；以 0-1 R^{21} 取代的吡咯烷基；以 0-1 R^{21} 取代的哌啶基；以 0-1 R^{21} 取代的哌嗪基；或以 0-1 R^{21} 取代的吡啶基；

[0336] R^{20} 选自：

[0337] 羟基-, 甲氧基-, 乙氧基-, 丙氧基-, 丁氧基-, 戊氧基-, 己基氧基-, 庚基氧基-, 辛基氧基-, 甲氧基乙氧基-, 甲氧基乙氧基乙氧基-, 甲基-S-, 乙基-S-, 辛基-S-, 甲基-C(=O)S-, (乙酰氨基)甲基-S-, 氨基-, 甲基氨基-, 二甲基氨基-, 甲基-C(=O)-, 苯基-C(=O)-, (H₃CSO₂)苯基-C(=O)-, 苯硫基-C(=O)-, 甲基-OC(=O)-, 乙基-OC(=O)-, 丁基-OC(=O)NH-, 甲基-C(=O)NH-, 甲氧基乙氧基-甲基-C(=O)NH-, H₂NC(=O)-, 甲基-NHC(=O)-, 乙基-NHC(=O)-, 丙基-NHC(=O)-, 苯基-NHC(=O)-, H₂NC(=O)NH-, H₂NS(=O)₂-, 辛基-S(=O)₂-, 苯基-S(=O)₂-, 甲基苯基-S(=O)₂-, 苯硫基-S(=O)₂-, 环戊基-, 环己基-, 环庚基-, 金刚烷基-, 二环庚烷基-, 环戊烯基-, 苯基-, 甲氧基-苯基-, 甲基-苯基-, 二甲基-苯基-, 乙基-苯基-, 丙基-苯基-, 丁基-苯基-, 氟-苯基-, 二氟-苯基-, 氯-苯基-, 溴-苯基-, 碘-苯基-, 二甲基氨基-苯基-, 环己基氧基-, 2-异丙基-5-甲基-环己基氧基-, 萘基-, 甲氧基萘基-, 萘基氧基-, 苯氧基-, (甲基-苯基)氧基-, (乙基-苯基)氧基-, (丙基-苯基)氧基-, (丁基-苯基)氧基-, (氟-苯基)氧基-, (氯-苯基)氧基-, (溴-苯基)氧基-, 萘基-S-, 苄基-S-, (甲基-苯基)甲基-S-, 嘧啶基-S-, 哌啶基-, N-甲基-哌啶基-, N-丙基-哌啶基-, 苯二酰亚氨基-, 苯硫基-, 甲基-苯硫基-, 咪唑基-, furnayl-, 四唑基-, 氧代吡咯烷基-, 吡啶基-, 和甲基-吡啶基-;和

[0338] R^{21} 选自：

[0339] 甲基-, 乙基-, 丙基-, 丁基-, 戊基-, 己基-, 庚基-, 乙烯基-, 丙烯基-, 丁烯基-, 甲氧基-, 乙氧基-, 丙氧基-, 苯氧基-, 氟-, 氯-, 溴-, 甲基-C(=O)-, 丁基-OC(=O)-, 丁基-OC(=O)NH-, 苯基-, 甲氧基苯基-, 氟苯基-, 氯苯基-, 溴苯基-, 吡咯基-, 和吡啶基-。

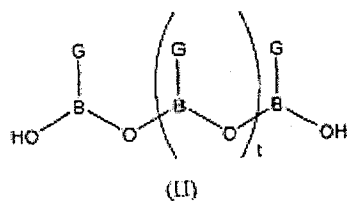
[0340] 应当理解,为了清楚起见,在分开的实施方案中描述本发明的某些特征,这些特征也可以组合在单一实施方案中提供。相反,为简洁起见而在单一实施方案中描述的本发明的多种不同特征也可以分开提供或以任何合适的亚组合形式提供。

[0341] 这里使用的“硼酸”指含有 B(OH)₂ 部分的化合物。在一些实施方案中,硼酸化合物可以通过硼酸部分的脱水而形成寡聚酐。例如,Snyder 等, J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 3611 报道寡聚芳基硼酸。因此,除非另有说明,“硼酸”,或含有 B(OH)₂ 部分的化学通式旨在包括游离硼酸,寡聚酐,包括但不限于二聚体,三聚体,四聚体及其混合物。

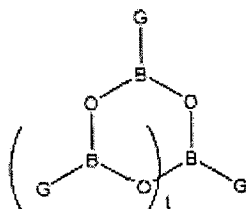
[0342] 这里使用的,“硼酸酐”或“硼酐”指将两个或更多个通式 (I) 的硼酸化合物分子组合,从硼酸部分失去一个或多个水分子而形成的化合物。当接触水时,硼酸酐化合物可以被水化释放游离硼酸化合物。在一些实施方案中,硼酸酐结构可以包含两个,三个,四个或更多硼酸单元并可以具有环状或线性构型。在一些实施方案中,硼酸酐化合物基本以单个寡聚体形式存在;然而硼酸酐还包括不同的寡聚硼酸酐以及游离硼酸的混合物。

[0343] 本发明硼酸酐非限制性的例子包括通式 (II) 和 (III) 的化合物,其中 G 是通式 (IV) 的部分,而 t 是 0 到 10 或 1, 2, 3, 或 4。

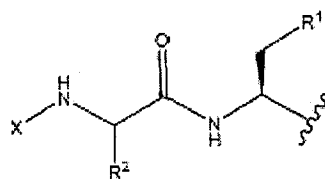
[0344]



(I)



(II)



(IV)

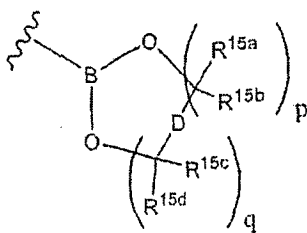
[0345] 在一些实施方案中,硼酸酐化合物中至少大约 80% 的硼酸以单个寡聚酐形式存在。在另外的实施方案中,硼酸酐化合物中至少大约 85, 大约 90, 大约 95, 或大约 99% 的硼酸以单个寡聚酐形式存在。在一些实施方案中,硼酸酐化合物基本由单个寡聚硼酸酐组成。在另外的实施方案中,硼酸酐化合物由单个寡聚硼酸酐组成。在另外的实施方案中,硼酸酐化合物包含通式 (III) 的环硼氧烷 (boroxine), 其中 t 是 1。

[0346] 硼酸酐化合物可以通过暴露于脱水条件, 包括例如, 结晶, 冻干, 暴露于热和 / 或暴露于干燥剂而制备自对应的硼酸化合物。一些合适的结晶溶剂包括乙酸乙酯, 二氯甲烷, 己烷, 醚, 苯, 乙腈, 乙醇及其混合物。

[0347] 这里使用的, “硼酯” 或 “硼酸酯” 指硼酸化合物的酯衍生物。这里使用的, “环状硼酸酯” 用于表示通式 $-B(OR)(OR)$ 的稳定的环状硼酸部分, 其中两个 R 取代基连接在一起形成环部分 (例如 3 至 10 员环烷基), 任选进一步取代以一个或多个取代基或耦合以 (共享至少一个键) 一个或多个其他碳环基或杂碳环基。环状硼酸酯可含有 2 到 20 碳原子, 并任选含有 N, S, 或 O 的杂原子。环状硼酸酯是本领域公知的。环状硼酸酯的例子包括但不限于, 蒎烷二醇硼酸酯, 频哪醇硼酸酯, 1,2- 乙二醇硼酸酯, 1,3- 丙二醇硼酸酯, 1,2- 丙二醇硼酸酯, 2,3- 丁二醇硼酸酯, 1,1,2,2- 四甲基乙二醇硼酸酯, 1,2- 二异丙基乙二醇硼酸酯, 5,6- 癸二醇硼酸酯, 1,2- 二环己基乙二醇硼酸酯, 二环己基 -1,1'- 二醇, 二乙醇胺硼酸酯, 和 1,2- 联苯基 -1,2- 乙二醇硼酸酯。

[0348] 在一些实施方案中, “环状硼酸酯” 具有式 (II-a) :

[0349]



(II-a)

[0350] 其中：

[0351] D 是缺失, O, S, NR¹⁶, 或 CR^{15e}R^{15f}；

[0352] R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, R^{15f} 各自独立地是 H, C₁-C₁₀ 烷基, C₃-C₇ 环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述 C₁-C₁₀ 烷基, C₃-C₁₀ 环烷基, 芳基或杂芳基分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 芳基, 或杂芳基取代；

[0353] 或者, R^{15a} 和 R^{15b} 与它们连接的 C 原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基或 3- 至 10- 员杂环烷基, 分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 芳基, 或杂芳基取代；

[0354] 或者, R^{15c} 和 R^{15d} 与它们连接的 C 原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基或 3- 至 10- 员杂环烷基, 分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 芳基, 或杂芳基取代；

[0355] 或者, R^{15b} 和 R^{15c} 与它们连接的 C 原子和插入 D 部分一起形成芳基, 杂芳基, C₃-C₁₀ 环烷基或 3- 至 10- 员杂环烷基, 分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 芳基, 或杂芳基取代；

[0356] R¹⁶ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基；和

[0357] p 和 q 分别独立地是 1, 2 或 3。

[0358] 在一些实施方案中, D 是缺失的。

[0359] 在一些实施方案中, D 是 NR¹⁶。

[0360] 在一些实施方案中, D 是 NH。

[0361] 在一些实施方案中, D 是 CH₂。

[0362] 在一些实施方案中, R^{15a} 和 R^{15b} 与它们连接的 C 原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基或 3- 至 10- 员杂环烷基, 分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 芳基, 或杂芳基取代；以及 R^{15c} 和 R^{15d} 与它们连接的 C 原子一起形成 C₃-C₁₀ 环烷基或 3- 至 10- 员杂环烷基, 分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 芳基, 或杂芳基取代。

[0363] 在一些实施方案中, R^{15a} 和 R^{15b} 与它们连接的 C 原子一起形成环丙基, 环丁基, 环戊基 (cyclopentyl), 环己基或环庚基；以及 R^{15c} 和 R^{15d} 与它们连接的 C 原子一起形成环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基或环庚基。

[0364] 在一些实施方案中, D 是缺失的, 以及 R^{15b} 和 R^{15c} 与它们连接的 C 原子一起形成芳基, 杂芳基, C₃-C₁₀ 环烷基或 3- 至 10- 员杂环烷基, 分别任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, OH, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 芳基, 或杂芳基取代。

[0365] 在一些实施方案中, D 是缺失的, 以及 R^{15b} 和 R^{15c} 与它们连接的 C 原子一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基, 任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 烷氧基, C_1 - C_4 卤代烷氧基, OH, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 芳基, 或杂芳基取代。

[0366] 在一些实施方案中, D 是缺失的, 以及 R^{15b} 和 R^{15c} 与它们连接的 C 原子一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基, 任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素或 C_1 - C_4 烷基取代。

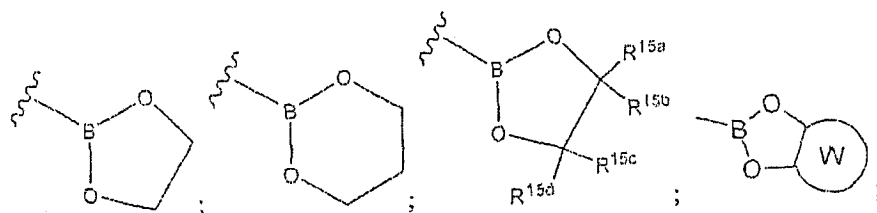
[0367] 在一些实施方案中, D 是缺失的, 以及 R^{15b} 和 R^{15c} 与它们连接的 C 原子一起形成 C_7 - C_{10} 二环环烷基, 任选被 1, 2, 3 或 4 个卤素或 C_1 - C_4 烷基取代。

[0368] 在一些实施方案中, p 和 q 各自是 1。

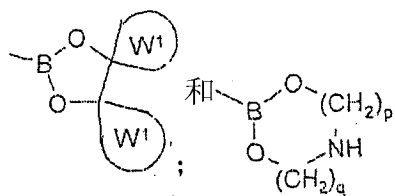
[0369] 在一些实施方案中, R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} 中至少一个不是 H。

[0370] 如在此定义的“环状硼酸酯”的其他例子包括具有下列结构的硼酸酯:

[0371]



[0372]



[0373] 其中: W 是取代或未取代的 C_4 - C_{10} 环烷基环或取代或未取代的苯基环; W^1 每次出现时独立地是取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基环。基团 R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{15e} , R^{15f} , p 和 q 如上定义。

[0374] 这里使用的, 术语“烷基”或“亚烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基。烷基的例子包括甲基 (Me), 乙基 (Et), 丙基 (如, n-丙基和异丙基), 丁基 (如, n-丁基, 异丁基, s-丁基, t-丁基), 戊基 (如, n-戊基, 异戊基, 新戊基) 等。烷基可以包括从 1 到大约 20, 从 2 到大约 20, 从 1 到大约 10, 从 1 到大约 8, 从 1 到大约 6, 从 1 到大约 4, 或从 1 到大约 3 个碳原子。

[0375] 这里使用的, “烯基”指具有一个或多个碳碳双键的烷基。烯基的例子包括乙烯基, 丙烯基, 丁烯基, 戊烯基, 己烯基, 丁间二烯基, 戊间二烯基, 己间二烯基等。

[0376] 这里使用的, “炔基”指具有一个或多个碳碳三键的烷基。炔基的例子包括乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 戊炔基等。

[0377] 这里使用的, “卤烷基”指具有一个或多个卤素取代基的烷基。卤烷基的例子包括 CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 等。所有的氢原子被卤原子取代的烷基可以称为“全卤烷基”。全卤烷基的例子包括 CF_3 和 C_2F_5 。

[0378] 这里使用的, “碳环基”是饱和的 (即不含有双键或三键) 或不饱和的 (即, 含有一个或多个双键或三键) 的环烃部分。碳环基可以是单环或多环的。碳环基的例子包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环戊烯基, 1, 3-环戊间二烯基, 环己烯基, 降冰片基 (norbornyl), 降蒎基 (norpinyl), 降莰基 (norbornyl), 金刚烷基 (adamantyl), 苯基等。碳

环基可以是芳族（如，“芳基”）或非芳族的（如，“环烷基”）。在一些实施方案中，碳环基可以具有从 3 到大约 20, 3 到大约 10, 或 3 到大约 7 个碳原子。

[0379] 这里使用的，“芳基”指芳族碳环基，包括单环或多环芳烃例如苯基，萘基，蒽基，菲基，茚满基，茚基等。在一些实施方案中，芳基具有从 6 到大约 18 个成环碳原子。

[0380] 这里使用的，“环烷基”指非芳族碳环基，包括环化的烷基，烯基，和炔基。环烷基可以包括二环或多环系统。环烷基的例子包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，环戊烯基，环己烯基，环己间二烯基，环庚三烯基，降冰片基，降蒎基，降萘基，金刚烷基等。环烷基的定义还包括具有与环烷基环稠合（即与其共享键）的一个或多个芳环的部分，例如，环戊烷的苯并衍生物（茚满基），环己烷的苯并衍生物（四氢萘基）等。在一些实施方案中，环烷基具有 3, 4, 5, 6, 或 7 个成环碳原子。在一些实施方案中，环烷基具有 0, 1, 或 2 个双或三成环键。

[0381] 这里使用的，“杂碳环基”可以是饱和的或不饱和的碳环基，其中碳环基的一个或多个成环碳原子被杂原子例如 O, S, 或 N 取代。杂碳环基可以是芳族的（如，“杂芳基”）或非芳族的（如“杂环烷基”）。杂碳环基对应于氢化或部分氢化的杂芳基。杂碳环基除了至少一个杂原子外可以包括从大约 1 到大约 20, 大约 2 到大约 10, 或大约 2 到大约 7 个碳原子，并可以通过碳原子或杂原子而连接。杂碳环基的例子包括吗啉基，硫代吗啉基，哌嗪基，四氢呋喃基，四氢噻吩基，2, 3- 二氢苯并呋喃基，1, 3- 苯并间二氧杂环戊烯 (benzodioxole)，苯并 -1, 4- 二噁烷，哌啶基，吡咯烷基，异噁唑烷基，异噻唑烷基，吡唑烷基，噁唑烷基，咪唑烷基等。

[0382] 这里使用的，“杂芳基”是芳族杂碳环基并包括具有至少一个杂原子环成员例如硫，氧或氮的单环和多环芳烃。杂芳基包括而限于，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三嗪基，呋喃基，喹啉基，异喹啉基，噻吩基，咪唑基，噻唑基，吡唑基，吡咯基，噁唑基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，异噁唑基，吡唑基，三唑基，四唑基吡唑基，1, 2, 4- 噻二唑基，异噻唑基，苯并噻吩基，嘌呤基，咪唑基，苯并咪唑基等。在一些实施方案中，杂芳基可以具有从 3 到大约 20 个成环碳原子，在另外的实施方案中杂芳基具有从大约 3 到大约 12 个成环碳原子。在一些实施方案中，杂芳基具有 1 到大约 4, 1 到大约 3, 或 1 到 2 个杂原子。

[0383] 这里使用的，“杂环烷基”指非芳族杂碳环基，包括环化的烷基，烯基，和炔基，其中一个或多个成环碳原子被杂原子例如 O, N, 或 S 原子取代。成环碳和杂原子，诸如 S 和 N, 可进一步在杂环烷基部分中被氧化。例如，成环碳或杂原子携带一个或两个氧或 sulfido 部分（例如， $>C=O$, $>S=O$, $>S(=O)_2$, $N \rightarrow O$ 等）。还包括在杂环烷基的定义中的是具有一个或多个与非芳族杂环稠合（即与其共享键）的芳环的部分，例如邻苯二甲酰亚胺基，萘二甲酰亚胺基均苯四酸二酰亚胺基，phthalanyl, 和饱和杂环的苯并衍生物例如吡啶烯基 (indolene) 和异吡啶烯基。在一些实施方案中，杂环烷基具有 3 至约 20 个成环原子。在一些实施方案中，杂环烷基具有 3, 4, 5, 6, 或 7 个成环原子。在一些实施方案中，杂环烷基具有 0, 1, 或 2 个双或三成环键。

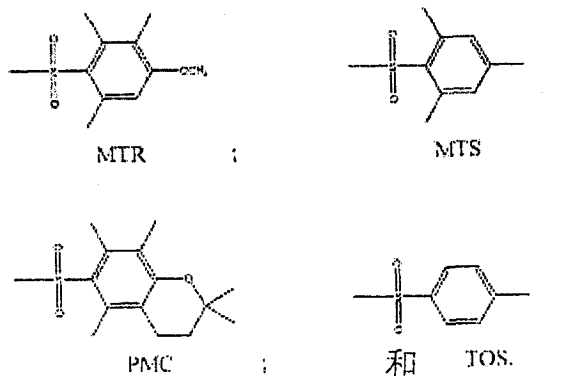
[0384] 这里使用的，“卤”或“卤素”包括氟，氯，溴和碘。

[0385] 这里使用的，“烷氧基”指 -O- 烷基基团。烷氧基的例子包括甲氧基，乙氧基，丙氧基（如，n- 丙氧基和异丙氧基），t- 丁氧基等。在一些实施方案中，烷氧基具有 1-20, 1-12, 1-8, 1-6, 1-4, 或 1-3 个碳原子。

- [0386] 这里使用的,“烷氧基烷氧基”指 -O- 烷基 -O- 烷基。
- [0387] 这里使用的,“硫代烷氧基”指其中 O 原子被 S 原子取代的烷氧基。
- [0388] 这里使用的,“芳氧基”指 -O- 芳基。芳氧基的例子是苯氧基。
- [0389] 这里使用的,“硫代芳氧基”指其中 O 原子被 S 原子取代的芳氧基。
- [0390] 这里使用的,“芳烷基”指被芳基取代的烷基部分。芳烷基的例子包括苄基和萘甲基。在一些实施方案中,芳烷基具有从 7 到 11 个碳原子。
- [0391] 这里使用的,“氨基”指 NH_2 。“烷基氨基”指被烷基取代的氨基,而“二烷基氨基”指被两个烷基取代的氨基。相反,“氨基烷基”指被氨基取代的烷基。
- [0392] 这里使用的,“羰基”指 $> \text{C} = \text{O}$ 。
- [0393] 这里使用的,“羧基”指 $-\text{COOH}$ 。
- [0394] 这里使用的,“羟基”指 $-\text{OH}$ 。
- [0395] 这里使用的,“巯基”指 $-\text{SH}$ 。
- [0396] 这里使用的,“脲基”指 $-\text{NHCONH}_2$ 。
- [0397] 这里使用的,“亚磺酰”指 $> \text{SO}$ 。
- [0398] 这里使用的,“磺酰”指 $> \text{SO}_2$ 。
- [0399] 这里使用的,“氧基”指 $-\text{O}-$ 。
- [0400] 上述化学术语的组合是指含有化学基团的组合的部分。该组合术语通常被理解成下列术语的取代基。例如,“烷基羰基烯基”指被羰基取代的烯基,而羰基又被烷基取代。下列术语也可举例说明这种组合。
- [0401] 这里使用的,“碳环基烷基”指被碳环基取代的烷基部分。碳环基烷基的例子包括“芳烷基”(被芳基取代的烷基)和“环烷基烷基”(被环烷基取代的烷基)。
- [0402] 这里使用的,“碳环基烯基”指被碳环基取代的烯基部分。碳环基烯基的例子包括“芳烯基”(被芳基取代的烯基)和“环烷基烯基”(被环烷基取代的烯基)。
- [0403] 这里使用的,“碳环基炔基”指被碳环基取代的炔基部分。碳环基炔基的例子包括“芳炔基”(被芳基取代的炔基)和“环烷基炔基”(被环烷基取代的炔基)。
- [0404] 这里使用的,“杂碳环基烷基”指被杂碳环基取代的烷基部分。杂碳环基烷基的例子包括“杂芳基烷基”(被杂芳基取代的烷基)和“杂环烷基烷基”(被杂环烷基取代的烷基)。
- [0405] 这里使用的,“杂碳环基烯基”指被杂碳环基取代的烯基部分。杂碳环基烯基的例子包括“杂芳基烯基”(被杂芳基取代的烯基)和“杂环烷基烯基”(被杂环烷基取代的烯基)。
- [0406] 这里使用的,“杂碳环基炔基”指被杂碳环基取代的炔基部分。杂碳环基炔基的例子包括“杂芳基炔基”(被杂芳基取代的炔基)和“杂环炔基烷基”(被杂环烷基取代的炔基)。
- [0407] 这里使用的,“保护基”指可以选择性连接至官能团例如羟基,氨基,和羧基并从其除去的化学官能团。保护基通常被引入到化学化合物中以产生对该化合物所暴露的化学反应条件为惰性的官能团。多种保护基中的任意一种可以用于本发明。氨基部分的保护基称为“氨基保护基”,而胍基部分的保护基称作“胍基保护基”。氨基和胍基保护基可以具有通式芳基 $-\text{SO}_2-$, 烷基 $-\text{SO}_2-$, 芳基 $-\text{C}(=\text{O})-$, 芳烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$, 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$, 芳基 $-\text{OC}(=$

O)-, 芳烷基 -OC(=O)-, 烷基 -OC(=O)-, 芳基 -NHC(=O)-, 烷基 -NHC(=O)- 等, 其中所述烷基, 芳基和芳烷基可以被取代或未取代。氨基和胍基保护基的例子也可以包括 t-丁基氧羰基 (BOC), 芴基甲氧基羰基 (Fmoc), 苄氧基羰基 (Cbz), 和苯二甲酰亚氨基。其他的保护基包括如下部分:

[0408]



[0409] 其他代表性的保护基可以在 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第3版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999) 找到, 其在此以全文引为参考。

[0410] 这里使用的, “取代的” 表示化学基团中的至少一个氢原子被非氢部分取代。取代基的例子包括 F, Cl, Br, I, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烯基, C₁-C₆ 炔基, 卤烷基, NR^ER^F, N₃, NO₂, CN, CNO, CNS, C(=O)OR^E, R^ECO, R^EC(=O)O, R^ECONR^F, R^FR^FNCO, 脲基, OR^E, SR^E, SO₂-烷基, SO₂-芳基, 和 SO₂-NR^ER^F, 其中 R^E 和 R^F 分别独立的是 H 或 C₁-C₆ 烷基。或者, R^E 和 R^F 可以与其上连接的氮组合形成 5 到 7 员杂环, 例如吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 哌嗪基, 和 N-甲基哌嗪基。当此处的化学基团是“取代的”时, 其可以具有多达全部化合价取代, 只要得到的化合物是稳定的化合物或稳定的结构; 例如, 甲基可以被 1, 2, 或 3 个取代基取代, 亚甲基可以被 1 或 2 个取代基取代, 苯基可以被 1, 2, 3, 4, 或 5 个取代基取代等。

[0411] 这里使用的“离去基团”指在亲核取代后被亲核剂代替的任何基团。离去基团的例子包括卤素 (F, Cl, Br, I), 羟基, 烷氧基, 巯基, 硫代烷氧基, triflate, 烷基磺酰基, 取代的烷基磺酸酯, 芳基磺酸酯, 取代的芳基磺酸酯, 杂环磺酸酯或三氯乙酰亚氨酸酯 (trichloroacetimidate)。代表性例子包括 p-(2,4-二硝基苯胺基) 苯磺酸酯, 苯磺酸酯, 甲基磺酸酯, p-甲基苯磺酸酯, p-溴苯磺酸酯, 三氯乙酰亚氨酸酯, 酰氧基, 2,2,2-三氟乙磺酸酯, 咪唑磺酰基和 2,4,6-三氯苯基。

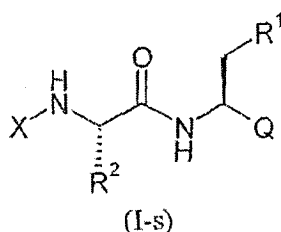
[0412] 这里使用的“稳定的化合物”或“稳定的结构”指足够稳定能够经历从反应混合物中分离至有用程度的纯度, 并优选能够配制成有效药剂的化合物。本发明只涉及稳定的化合物。

[0413] 此处描述的化合物可以是非对称的 (如, 具有一个或多个立构中心)。所有的立体异构体, 除非另有说明, 例如对映异构体和非对映异构体是预期的。包含非对称取代的碳原子的本发明的化合物可以以光学活性或外消旋形式分离。如何从光学活性起始材料制备光学活性形式的方法是本领域公知的, 例如通过拆分外消旋混合物或立体选择性合成。烯烃, C=N 双键等的许多几何异构体也可存在于此处所述的化合物中, 以及所有这样稳定的

异构体均被本发明所预期。本发明化合物的顺式和反式几何异构体被描述并且可被分离成异构体的混合物或分离的异构体形式。

[0414] 除上述形式之外,此处所述的化合物还可具有不对称中心,导致式(I)化合物的一个对映体比对应的对映体显示较高的生物学活性。两个构型都视为本发明的部分。例如,式(I)化合物的R²取代基或以S或以R构型存在。本发明优选的对映体构型的例子是式(I-s)化合物:

[0415]



[0416] 但不限于该例子。如果需要,采用本领域公知的方法可实现对外消旋材料的分离。

[0417] 本发明的化合物还包括互变异构形式,例如酮-烯醇互变异构体。互变异构形式可以处于平衡或通过合适的取代而立体锁定于一种形式。

[0418] 本发明的化合物还包括中间化合物或最终化合物中原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。例如氢的同位素包括氘和氚。

[0419] “可药用的”此处用于指化合物,材料,组合物和/或剂量形式,其在可靠的医疗判断的范围内适合用于与人类和动物的组织接触而没有过量毒性,刺激,过敏反应或其他问题和并发症,与合适的优点/风险比相称。

[0420] 本发明还包括此处所述化合物可药用的盐。这里使用的“可药用的盐”指公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过转化现有的酸或碱部分而改性为其盐形式。可药用的盐的例子包括但不限于,碱性残基例如胺的无机或有机酸的盐;酸性残基例如羧酸的碱或有机盐等。本发明可药用的盐包括例如从无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒盐包括从无机酸例如盐酸,氢溴酸,硫酸,氨基磺酸,磷酸,硝酸等衍生的盐;和从有机酸例如乙酸,丙酸,丁二酸,乙醇酸,硬脂酸,乳酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸,抗坏血酸,双羟萘酸(pamoic),马来酸,羟基马来酸,苯乙酸,谷氨酸,苯甲酸,水杨酸,对氨基苯磺酸,2-乙酸基苯甲酸,富马酸,甲苯磺酸,甲磺酸,乙二磺酸,草酸,羟乙磺酸等制备的盐。本发明可药用的盐可以从含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规的化学方法合成。通常,这样的盐可以通过将这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的合适碱或酸的水或有机溶剂,或上述两者的混合物反应而制备。通常,非水介质如醚,乙酸乙酯,乙醇,异丙醇或乙腈是优选的。合适的盐的名单可以在 Remington 药学科学,第 17 版, Mack 出版公司, Easton, Pa., 1985, p. 1418 和在 Journal of Pharmaceutical science, 66, 2 (1977) 中找到,其公开的内容在此引为参考。

[0421] 合成

[0422] 本发明的化合物,包括其盐和溶剂化物,可以使用已知的有机合成技术制备并根据众多可能的任一合成途径合成。

[0423] 制备本发明的化合物的反应可以在合适的溶剂中进行,所述溶剂可以由有机合成

领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂在反应进行的温度,即从溶剂凝固点温度到溶剂沸点温度的范围内基本不与起始材料(反应物),中间体,或产物反应。给定的反应可以在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。根据具体的反应步骤,可以选择对具体反应步骤合适的溶剂。

[0424] 本发明的化合物的制备包括对多种不同化学基团的保护和去保护。保护和去保护的需求,和选择合适的保护基可以由本领域技术人员容易地决定。保护基的化学性质可以在,例如,T. W. Green 和 P. G. M. Wuts,有机合成中的保护基,第3版,Wiley & Sons, Inc., New York (1999) 中找到,其在此以全文引为参考。

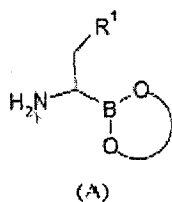
[0425] 根据本领域公知的任何合适的方法可对反应进行监控。例如,通过光谱法监控产物形成,诸如核磁共振光谱(例如, ^1H 或 ^{13}C) 红外线光谱,分光光度法(例如,UV-可见),或质谱,或通过色谱,诸如高效液相色谱(HPLC) 或薄层层析。

[0426] 本发明化合物的制备方法可参见本领域所述的制备氨基硼酸,及其酯和相关化合物的方法,诸如 U. S. 专利 No. 4, 537, 773, 和 U. S. 专利 No. 5, 614, 649, 分别以其全文在此引作参考。在一些实施方案中,本发明的化合物可以通过顺序偶联 3 个片段组分(F1, F2, 和 F3) 而制备。

[0427] F1 片段

[0428] 本发明的化合物的合成包括具有通式 (A) 所示结构的含硼片段 (F1)。

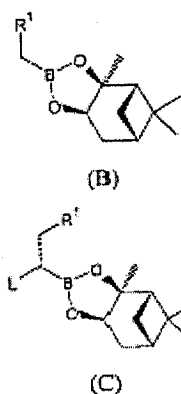
[0429]



[0430] F1 的硼酸酯部分包括例如,二醇酯,例如通式 (A) 的环连接氧原子所示。

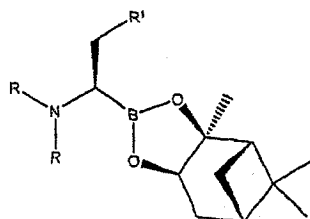
[0431] 通式 (A) 中对硼原子的 α 位碳原子而言的立体化学可以使用非对称的硼酸酯基在制备 F1 时进行控制。例如,硼酸的蒎烷二醇酯利于立体化学纯或基本立体化学纯的 F1 片段的制备。作为例子,F1 片段的制备方法如下:将通式 (B) 的化合物(显示获自(+)-蒎烷二醇的蒎烷二醇硼酸酯)与强碱(如二异丙基氨基化锂或二环己基氨基化锂)在二氯甲烷或二溴甲烷存在下反应,随后添加 Lewis 酸(如, ZnCl_2 , ZnBr_2 , 或 FeCl_3) 以产生在对硼为 α 位碳处具有新引入的立构中心的通式 (C) 的化合物(其中 L 是卤素)。

[0432]



[0433] 式 (C) 化合物继而与碱性酰胺 (例如, 双 (三甲基甲硅烷基) 氨基化锂, 双 (三甲基甲硅烷基) 氨基化钠, 和双 (三甲基钾硅烷基) 氨基化钾) 反应, 或与有效转化新形成的立构中心 (诸如通过 SN2 型机制) 并在卤素 (例如, 氯) 基团位置导入胺基 (NR₂) 的其他亲核剂反应, 从而形成式 (D) 化合物 (其中 R 是例如, 烷基, Si (烷基)₃, 芳基, 或芳烷基)。

[0434]

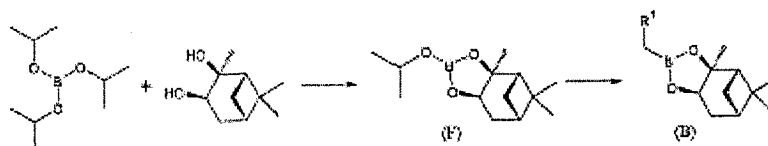


(D)

[0435] 式 (D) 化合物可进一步与能够将 NR₂ 基团转化为 NH₂ 的试剂或其盐反应, 形成的 F1 片段基本上能够通过胺与其他片段连接。将 NR₂ 基团转化为 NH₂ 的合适试剂为 HCl 质子酸, 诸如当 R 为甲硅烷基 (例如, 三甲基甲硅烷基) 时。

[0436] 通式 (B) 的化合物还可以根据两步方法制备, 包括三烷氧基硼烷, 优选三异丙氧基硼烷, 与 (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)- 蒎烷二醇反应产生单烷氧基 [(1S, 2S, 3R, 5S)-(+)- 蒎烷二醇] 硼烷中间体, 其中三烷氧基硼烷中的两个烷氧基已经被 (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)- 蒎烷二醇取代。混合的蒎烷二醇烷氧基硼烷, 在与合适的有机金属衍生物例如格氏试剂 R¹CH₂MgBr 或烷基锂 R¹CH₂Li 反应后产生收率和纯度高的化合物 (B)。从三异丙氧基硼烷开始产生中间体混合的蒎烷二醇异丙氧基硼烷 (F) 和通式 (B) 的化合物的方法显示于下面的流程中,

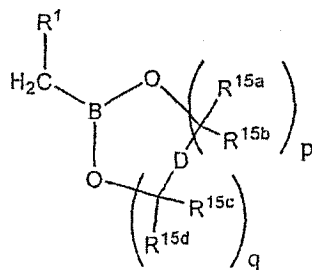
[0437]



[0438] 并列于本发明实施例 A. 2 中。

[0439] 因此, 本发明进一步涉及式 (II) 化合物的制备方法:

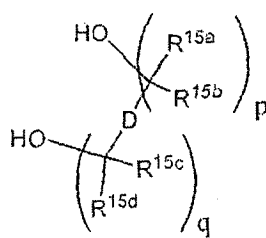
[0440]



(II)

[0441] 其中可变成成分如上定义, 将式 (II-b) 的二醇:

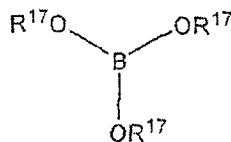
[0442]



(II-b)

[0443] 与式 (II-a) 的合适三烷氧基硼烷：

[0444]

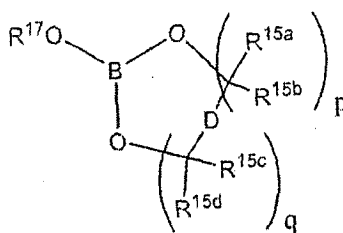


(II-a)

[0445] 其中各个 R^{17} 独立地是 C_1-C_{10} 烷基或 C_3-C_{10} 环烷基；

[0446] 在适于形成混合的式 (II-c) 的三烷氧基硼烷中间体的条件下反应一段时间：

[0447]



(II-c)

[0448] 以及使式 (II-c) 中间体或与 i) 式 $R^1CH_2MX^{hal}$ 的试剂, 其中 M 是金属和 X^{hal} 是卤原子, 或与 ii) 式 R^1CH_2Li 的试剂, 在适于形成式 (II) 化合物的条件下反应一段时间。

[0449] 在一些实施方案中, R^{17} 是 C_1-C_4 烷基。

[0450] 在一些实施方案中, R^{17} 是异丙基。

[0451] 在一些实施方案中, 式 (II-b) 的二醇是蒎烷二醇, 频哪醇, 二环己基 -1, 1' - 二醇, 1, 2- 乙二醇, 1, 3- 丙二醇, 1, 2- 丙二醇, 2, 3- 丁二醇, 1, 1, 2, 2- 四甲基乙二醇, 1, 2- 二异丙基乙二醇, 5, 6- 癸二醇, 1, 2- 二环己基乙二醇, 二环己基 -1, 1' - 二醇, 二乙醇胺, 或 1, 2- 联苯基 -1, 2- 乙二醇。

[0452] 在一些实施方案中, 式 (II-b) 的二醇是蒎烷二醇。

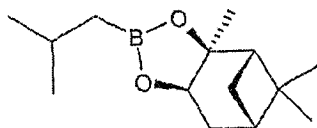
[0453] 在一些实施方案中, 式 $R^1CH_2MX^{hal}$ 是格氏试剂。

[0454] 在一些实施方案中, 式 $R^1CH_2MX^{hal}$ 是 R^1CH_2MgBr 。

[0455] 在一些实施方案中, R^1 是异丙基。

[0456] 在一些实施方案中, 本发明提供式 (II-i) 化合物的制备方法：

[0457]

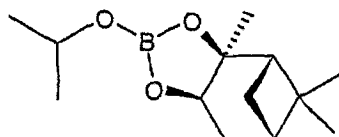


(II-i)

[0458] 包括：

[0459] a) 将 (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-蒎烷二醇与三异丙氧基硼烷在适于形成式 (II-ii) 中间体的条件下反应一段时间：

[0460]

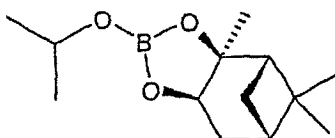


(II-ii);

[0461] 和 b) 将式 (II-ii) 中间体与异丁基镁溴化物在适于形成式 (II-i) 化合物的条件下反应一段时间。

[0462] 在一些实施方案中, 本发明提供式 (II-ii) 化合物：

[0463]



(II-ii)。

[0464] 在任何合适的溶剂中进行反应步骤, 所述溶剂与试剂和产物是非反应性的, 并且允许在降低的温度 (例如, 低于室温的温度) 下混合试剂。适合的溶剂包括醚, 诸如二甲氧基甲烷, 四氢呋喃, 1,3-二噁烷, 1,4-二噁烷, 呋喃, 二乙基醚, 乙二醇二甲基醚, 乙二醇二乙基醚, 二乙二醇二甲基醚, 二乙二醇二乙基醚, 三乙二醇二甲基醚, 茴香醚, 或叔丁基甲基醚。在一些实施方案中, 醚溶剂含有四氢呋喃和 / 或二乙基醚。

[0465] 在此所述方法中的反应在合适温度下进行, 所述温度可由本领域技术人员轻易确定。反应温度将取决于, 例如, 试剂和溶剂 (如果存在的话) 的融点和沸点; 反应的热动力学 (例如, 发热强烈的反应必须在降低温度下进行); 以及反应的动力学 (例如, 高活化能障需要提高的温度)。“提高的温度”是指高于室温 (大于 22°C) 的温度, 而“降低的温度”是指低于室温的温度。

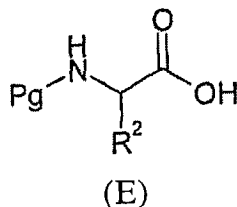
[0466] 在一些实施方案中, 合适的温度是降低的温度。三烷氧基硼烷和二醇的反应制备混合的三烷氧基硼烷中间体可在, 例如约 -20°C 至约 10°C 的温度下进行。在一些实施方案中, 三烷氧基硼烷和二醇的反应可在约 0°C 下进行。混合的三烷氧基硼烷中间体与有机金属试剂 $R^1CH_2MX^{hal}$ 或烷基锂试剂 R^1CH_2Li 的反应可在例如约 -100 至 -20°C 下进行。在一些实施方案中, 混合的三烷氧基硼烷中间体与 $R^1CH_2MX^{hal}$ 的反应在约 -78°C 下进行。

[0467] 在此所述方法中的反应可在空气或惰性气氛下进行。通常, 利用对本领域技术人员公知的空气敏感合成技术, 进行含有对空气基本上有反应性的试剂或产物的反应。

[0468] B. F2 片段

[0469] 本发明的化合物的中间部分可以由片段 F2 表示,该片段通过用于形成 F2-F1 中间体的肽键而连接到片段 F1。通过肽键或酰胺键偶联化合物的方法是本领域公知的,并描述于例如肽:分析,合成,生物学(The Peptides:Analysis, Synthesis, Biology),第 1 卷, Gross 等编, Academic 出版社,1979。F2 片段的例子以通式 (E) (P_g 是氨基保护基, R^2 在此处定义) 提供。另外,使用 Boc 或其他的氨基保护基保护氨基酸的氨基是本领域公知的。

[0470]



[0471] 氨基酸或氨基酸衍生物的式 (E) 化合物是可商购的,或由常规方法制备。例如,重氮丝氨酸的制备一般通过 Hoffman 重排 (Hoffman 反应),利用例如天冬酰胺,其中天冬酰胺侧链的酰胺被转化成胺(其随后被保护)。例如,对氨基酸实施 Hoffman 重排的方法在本领域是公知的,并还提供在下列实施例中。另外,重氮丝氨酸的制备方法公开在 Zhang 等, J. Org. Chem., 1997, 62, 6918-6920。Boc- 氨基精氨酸衍生物的制备方法公开在 Wagenaar 等, J. Org. Chem. 1993, 58, 4331-4338。F2 片段的合成,其中 R^2 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{CH}_2\text{NHCNR}^5\text{R}^6$, $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 或 $-\text{CH}(\text{R}^7)\text{ZR}^8$, 进一步公开在此。F2 片段可商购或通过本领域技术人员公知的方法制备。

[0472] C. F3 片段

[0473] 通过任一方法,诸如通过亲核取代或加成反应,另一片段 (F3) 可连接到 F2-F1 中间体的 F2 片段,其中例如 F2 含有亲核试剂(例如,胺),而 F3 含有亲电子试剂(例如,CO, SO_2 等)和任选离去基团(例如,卤素,羟基,烷氧基,烷基磺酰基,芳基磺酰基等)。F3 片段的例子具有式 R^xCOX^l , $\text{R}^x\text{SO}_2\text{X}^l$, R^xNCO , 或 R^xHCO , (例如, R^x 是在此定义的 R^A , R^B , 或 R^C , 和 X^l 为离去基团)。 R^xCOX^l (例如,当 X^l 是 OH 时) 与 F2-F1 中间体的连接可根据肽键形成的标准步骤进行,从而制备式 F3-F2-F1 的化合物,其中 F3 和 F2 片段经由酰胺键连接。在其他实施方案中, F3 和 F2 的连接采用由 $\text{R}^x\text{SO}_2\text{X}^l$ 与 F2-F1 中间体反应制备的磺酰氨基连接,其中 F2-F1 中间体上的氨基部分替代 $\text{R}^x\text{SO}_2\text{X}^l$ 中的 X^l 离去基团。另外, R^xNCO 与 F2-F1 中间体中的氨基部分反应导致脲连接 ($-\text{HNCONH}-$),而在所得亚胺部分还原之后, R^xHCO 与 F2-F1 中间体中的氨基部分反应形成胺连接。其他连接方法在本领域也是公知和合适的。F3 片段可从商购获得或通过本领域公知的方法制得。

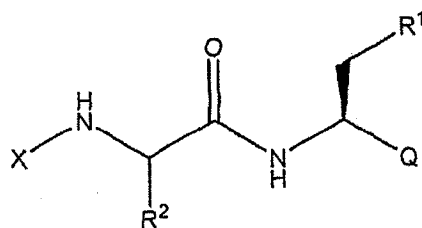
[0474] 本发明的 R^2 是 $-(\text{CH}_2)_d\text{CH}(\text{R}^7)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 的某些化合物可通过去除 R^{10} 氨基保护基形成 R^{10} 是 H 的相应去保护化合物而制备。该去保护的化合物可与式 R^{10a}X^l 的试剂反应,其中 R^{10a} 的意思与 R^{10} 相同,除了 H, 而 X^l 是离去基团,诸如卤素或磺酸衍生物,或其中 R^{10a} 和 X^l 合在一起代表例如,反应性烷基,碳环基或杂碳环基异氰酸酯,或烷基,碳环基,杂碳环基磺酰基异氰酸酯。例如,实施例 D. 26 的化合物的制备方法是使实施例 D. 16. 6 中的苄氧基羰基去保护以得到实施例 D. 17,从中重氮丝氨酸的 N 随后被酰化。

[0475] 本发明进一步提供式 I 的重氮丝氨酸(例如,其中 R^2 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) 化合物的制备方法。一般而言,重氮丝氨酸基团的生成是去除苄氧基羰基 ($-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$), 后者连接至重氮丝氨酸基团(例如,式 I 化合物,其中 R^2 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 而 R^9 是 H, 以及 R^{10} 是 $-\text{C}(=\text{O})$)

OCH₂(C₆H₅) 其中一个 N 上。苄氧基羰基的去除是以还原剂, 诸如加氢试剂处理。在一些实施方案中, 加氢试剂含有 H₂, 任选在金属催化剂 (例如, Pd/C10%) 存在下使用。加氢进一步在质子酸诸如 HCl 存在下, 和在含有例如醇和 / 或醚溶剂的合适加氢溶剂中进行。在一些实施方案中, 加氢溶剂含有醚, 诸如 1,4-二噁烷。在进一步实施方案中, 加氢溶剂含有醇, 诸如甲醇。在进一步实施方案中, 加氢溶剂含有醇和醚的混合物。例如, 在实施例 D. 17 中, 提供了根据该方法制备重氮丝氨酸化合物的例子。反应参数, 包括温度, 压力, 气氛等, 很容易由化学合成领域的技术人员确定, 以及反应进程通过包括例如 NMR 的常规方法监控。

[0476] 因此, 本发明提供式 (I) 化合物的制备方法:

[0477]



(I)

[0478] 其中:

[0479] R¹ 是 C₁-C₆ 烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, 或 C₃-C₇ 环烷基;

[0480] R² 是 -CH₂NH₂;

[0481] Q 是 -B(OR¹⁴)₂, 或环状硼酸酯, 其中所述环状硼酸酯含有 2-20 个碳原子, 以及任选杂原子 N, S, 或 O;

[0482] R¹⁴ 是 C₁-C₄ 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 或芳烷基;

[0483] X 是 R^AC(=O)-;

[0484] R^A 是 C₁-C₂₀ 烷基, 任选取代以 R²⁰;

[0485] C₂-C₂₀ 烯基, 任选取代以 R²⁰;

[0486] C₂-C₂₀ 炔基, 任选取代以 R²⁰;

[0487] 碳环基, 任选取代以 1-5R²¹; 或

[0488] 杂碳环基, 任选取代以 1-5R²¹;

[0489] R²⁰ 选自:

[0490] -CN, 卤素, 卤代烷基-, C₁-C₄ 烷基, C₂-C₄ 烯基, C₂-C₄ 炔基, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(烷基), -N(烷基)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)R^{20a}, -NHC(=O)OR^{20a}, -OR^{20a}, -SR^{20a}, -S(=O)R^{20a}, -S(=O)₂R^{20a}, -S(=O)₂-NHR^{20a}, -SC(=O)R^{20a}, -C(=O)R^{20a}, -C(=O)NHR^{20a}, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHR^{20b}, 苯二酰亚氨基, -(O-烷基)_r, -O-烷基-OH, -(O-烷基)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-烷基-R^{20c}, -S-烷基-R^{20c}, -S(=O)-R^{20c}, -S(=O)₂-R^{20c}, -S(=O)₂-NHR^{20c}, -SC(=O)R^{20c}, -C(=O)R^{20c}, -C(=O)OR^{20c}, -C(=O)NHR^{20c}, 任选取代以 1-5R²¹ 的碳环基; 和任选取代以 1-5R²¹ 的杂碳环基;

[0491] R^{20a} 是 C₁-C₂₀ 烷基, C₂-C₂₀ 烯基, 或 C₂-C₂₀ 炔基; 其中所述烷基, 烯基, 或炔基是任选取被一个或多个卤素, C₁-C₄ 烷基, 芳基, 杂芳基或 -NHR^{20b} 取代;

[0492] R^{20b} 是氨基保护基;

[0493] R^{20c} 是任选取代以 1-5 R^{22} 的碳环基 ;或

[0494] 任选取代以 1-5 R^{22} 的杂碳环基 ;

[0495] R^{21} 选自 :

[0496] C_1-C_{20} 烷基, C_2-C_{20} 烯基, C_2-C_{20} 炔基, C_1-C_{20} 烷氧基, C_1-C_{20} 硫代烷氧基, -OH, -CN, 卤素, 卤代烷基, -NH₂, -NH(烷基), -N(烷基)₂, -NHC(=O)O-烷基, -NHC(=O)烷基, -C(=O)O-烷基, -C(=O)烷基, -S(=O)-烷基, -S(=O)₂-烷基, -S(=O)-芳基, -S(=O)₂-芳基, 任选取代以 1-5 R^{22} 的碳环基, 和任选取代以 1-5 R^{22} 的杂碳环基 ;

[0497] R^{22} 选自 :

[0498] C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 烯基, C_2-C_{10} 炔基, 苯基, 卤素, 卤代烷基, 烷氧基, 硫代烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 羧基, 烷基 -OC(=O)-, 烷基 -C(=O)-, 芳基 -OC(=O)-, 烷基 -OC(=O)NH-, 芳基 -OC(=O)NH-, 烷基 -C(=O)NH-, 烷基 -C(O)O-, (烷基 -O)_r-烷基, HO-(烷基 -O)_r-烷基 -, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, 烷基 -S(=O)-, 烷基 -S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, 和 H₂NS(=O)₂- ;和

[0499] r 是 2, 3, 4, 或 5 ;

[0500] 包括 :

[0501] 将 R^2 是 -CH₂NH-C(=O)OCH₂(C₆H₅) 的式 (I) 化合物与合适的加氢剂在适于形成 R^2 是 -CH₂NH₂ 的式 (I) 化合物的条件下反应一段时间, 条件是加氢剂对 R^2 中的苄氧基羰基是选择性的。

[0502] 在一些实施方案中, 加氢剂是在 Pd/C 10% 和 HCl 的 1, 4- 二噁烷存在下的 H₂。

[0503] 硼酸酯 / 硼酸转化

[0504] 含有硼酸酯, 诸如蒎烷二醇酯的本发明化合物, 可通过任何合适的制备相应硼酸 (-B(OH)₂) 衍生物的方法而水解。水解条件包括使硼酸酯与过量酸, 诸如 HCl 的质子酸接触。

[0505] 相反, 硼酸的酯化是使酸化合物 (-B(OH)₂) 与醇, 诸如二醇接触足够的时间以产生相应的酯。酯化反应可以被酸或碱催化。

[0506] 本发明将通过具体实施例更详细地描述。下面的实施例被提供用于示例的目的, 而不是用于以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易地认识到可以改变或调整多种非关键的参数以产生基本相同的结果。

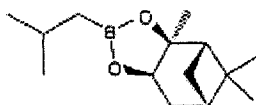
[0507] 实施例

[0508] 实施例 A. 1

[0509] (1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢 -3a, 5, 5- 三甲基 -4, 6- 亚甲基 -1, 3, 2- 苯并二噁 borol-2- 基]-3- 甲基丁胺盐酸盐的合成

[0510] 步骤 1 : 2-(2- 甲基丙基)-(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢 -3a, 5, 5- 三甲基 -4, 6- 亚甲基 -1, 3, 2- 苯并二噁 borole

[0511]



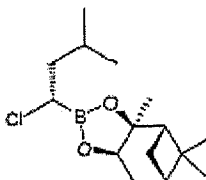
[0512] (+)-蒎烷二醇 (23. 9g, 0. 140mol) 和 2- 甲基丙基硼酸 (15g, 0. 147mol) 的二乙基醚 (300ml) 的混合物在室温搅拌 24 小时。混合物对无水硫酸钠干燥并通过柱层析纯化 (硅胶 230-400 目), 用己烷 : 乙酸乙酯 90 : 10 混合物洗脱。获得清澈油状产物 (32. 6g, 收率

94%)。

[0513] ^1H NMR(DMSO- d_6): 4.28(1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}, 2.0$); 2.30(1H, m); 2.18(1H, m); 1.96(1H, t, $J = 5.3$); 1.86(1H, m); 1.78(1H, set, $J = 6.8$); 1.68(1H, m); 1.30(3H, s); 1.25(3H, s); 1.01(1H, d); 0.9(6H, d, $J = 6.6$); 0.81(3H, s); 0.69(2H, m)。

[0514] 步骤2: 2-[(1S)-1-氯-3-甲基丁基]-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borole

[0515]

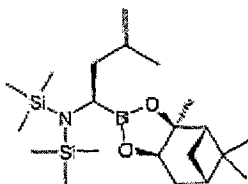


[0516] 通过在 -50°C 向二异丙胺 (35.7ml, 0.254mol) 的无水四氢呋喃 (60ml) 溶液添加 10.0M 丁基锂的己烷 (25.4ml, 0.254mol) 溶液, 并使温度上升到 -30°C 而制备二异丙氨基化锂溶液。通过导管将溶液转移到步骤1的 2-(2-甲基丙基)-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borole (50g, 0.212mol) 和 CH_2Cl_2 (50ml, 0.848mol) 的无水四氢呋喃 (700ml) 的溶液中, 同时保持温度低于 -70°C 。然后在 30 分钟内添加 1.0M 无水氯化锌的二乙基醚 (339ml, 0.339mol) 溶液, 同时保持内部温度低于 -70°C 。反应混合物 -78°C 下搅拌 3 小时, 然后加温到室温。通过旋转蒸发除去溶剂后, 在石油醚 (1000ml) 和 10% 氯化铵水溶液 (800ml) 之间分配残渣。进一步用石油醚 (300ml) 提取水相。合并的有机相对无水硫酸钠干燥并浓缩。获得含有大约 9% mol/mol 起始物质 (^1H -NMR) 的褐色油状产物 (59.0g, 收率 98%), 并且无须进一步纯化而用于后续步骤。

[0517] ^1H NMR(DMSO- d_6): 4.43(1H, dd, $J = 8.8, 1.8$); 3.59(1H, m); 2.33(1H, m); 2.21(1H, m); 2.01(1H, m); 1.88(1H, m); 1.84-1.55(5H, m); 1.34(3H, s); 1.26(3H, s); 1.09(1H, $J = 10.1$); 0.9(3H, d, $J = 6.8$); 0.87(3H, d, $J = 6.4$); 0.82(3H, s)。

[0518] 步骤3: N,N-双(三甲基甲硅烷基)-(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁胺

[0519]

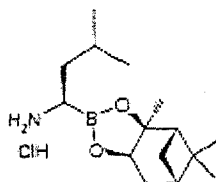


[0520] 向步骤2的粗制 2-[(1S)-1-氯-3-甲基丁基]-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borole (59.0g, 纯度 91%, 0.189mol) 的四氢呋喃 (580ml) 溶液中 30 分钟内添加 1.0M 双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂的四氢呋喃 (189ml, 0.189mol) 溶液, 同时冷却在 -78°C 。反应混合物缓慢升温到室温过夜。通过旋转蒸发除去溶剂, 用无水己烷 (800ml) 吸收残渣。得到的悬液在室温搅拌 2 小时, 然后通过塞里饼 (celite cake) 过滤而除去固体, 用无水己烷 (3×100ml) 洗涤该饼。滤出物被浓缩以实际上定量的收率产生棕色油状的纯度合用的产物 (79g)。该产物无需进一步纯化步骤而用于下一步。

[0521] ^1H NMR(DMSO- d_6) :4.33(1H, dd, $J = 1.5\text{Hz}, 8.6$) ;2.58(1H, m) ;2.29(1H, m) ;2.18(1H, m) ;1.95(1H, t, $J = 5.9$) ;1.85(1H, m) ;1.9-1.55(3H, m) ;1.31(3H, s) ;1.24(3H, s) ;1.17(1H, m) ;1.01(1H, d, $J = 10.6$) ;0.85(3H, d, $J = 6.6$) ,0.83(3H, d, $J = 6.6$) ;0.80(3H, s) ;0.08(18H, s)。

[0522] 步骤4:(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐

[0523]



[0524] 向步骤3的粗N,N-双(三甲基甲硅烷基)-(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁胺(79g,0.193mol)的二噁烷(100ml)和二乙基醚(200ml)的混合物的溶液中添加4N盐酸的二噁烷(193ml,0.772mol)溶液,同时冷却在0°C。然后在室温搅拌该混合物4小时并浓缩。用无水己烷(500ml)吸收残渣并添加2M盐酸的二乙基醚(48ml,0.096mol)溶液。混合物在0°C搅拌1小时,然后浓缩。用无水己烷(500ml)吸收残渣,得到的悬液在室温搅拌过夜。过滤收集固体并真空干燥得到38.1g产物(收率66%)。从母液再次获得产物(4.13g,收率7%)。

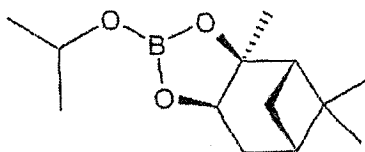
[0525] ^1H NMR(DMSO- d_6) :7.85(3H, br) ;4.45(1H, dd, $J = 9.2\text{Hz}$) ;2.78(1H, m) ;2.34(1H, m) ;2.21(1H, m) ;2.01(1H, t, $J = 5.3$) ;1.89(1H, m) ;1.82-1.65(2H, m) ;1.49(1H, m) ;1.38(3H, s) ;1.27(3H, s) ;1.12(1H, d, $J = 1.12$) ;0.87(6H, d, $J = 6.6$) ;0.83(3H, s)。

[0526] 实施例A.2

[0527] 2-(2-甲基丙基)-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并dioxaborole的交替合成

[0528] 步骤1:2-(1-甲基乙氧基)-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borole.

[0529]

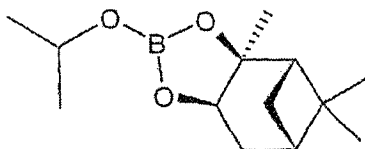


[0530] 向(1S,2S,3R,5S)-(+)-蒎烷二醇(50.0g,0.293mol)的无水四氢呋喃(350ml)的溶液中缓慢加入三异丙氧基硼烷,同时在0°C和氮气下搅拌。2小时后,通过旋转蒸发移出溶剂。将油状残渣再溶解于己烷(150ml)中,以及过滤该溶液以去除很少量的白色固体。滤液经旋转蒸发后浓缩,得到清亮的油状产物(62.6g,收率90%)。

[0531] ^1H NMR(DMSO- d_6) :4.31-4.20(2H, m) ;2.34-2.16(2H, m) ;1.96(1H, t, $J = 5.5$) ;1.90-1.85(1H, m) ;1.74-1.67(1H, m) ;1.32(3H, s) ;1.31(1H, d, $J = 7.6$) ;1.25(3H, s) ;1.14(3H, d, $J = 6.1$) ;1.13(3H, d, $J = 6.1$) ;0.81(3H, s)。

[0532] 步骤2:2-(2-甲基丙基)-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borole.

[0533]

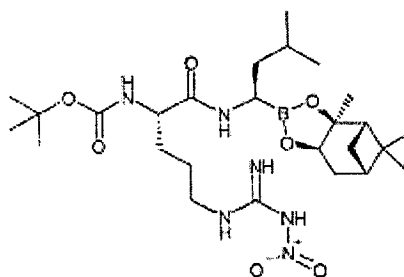


[0534] 向步骤 1 得到的 2-(1-甲基乙氧基)-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borole(62.6g,0.263mol) 的无水四氢呋喃(330ml) 溶液中,在 1 小时内逐滴加入 2M 异丁基镁溴化物的二乙基醚(131.5ml,0.263mol) 溶液,同时在 -78℃ 和氮气下搅拌。然后,让混合物加温至室温,再转移在 2N 硫酸(150ml) 和二异丙基醚(250ml) 的混合物中。搅拌 10 分钟后,加入 NaCl 的饱和溶液,并分离层。以盐水(100ml) 洗涤有机相,对硫酸钠干燥和浓缩。通过柱层析(硅胶),以 5% 二乙基醚的己烷洗脱,纯化残渣。获得清亮油状的产物(38.45g,收率 62%)。

[0535] 实施例 B.1

[0536] N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基-氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

[0537]



[0538] 方法 A :HOAt/HATU

[0539] 向 BocNH(NO₂)ArgOH(15.7g,49.3mmol) 的无水 DMF(100ml) 溶液中添加 HATU(0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基uronium 六氟磷酸盐;18.7g,49.3mmol) 和 HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑;6.71g,49.3mmol)。混合物被冷却到 0℃ 并添加 N-甲基吗啉(13.6ml,0.123mol)。10 分钟后,添加实施例 A.1 的 (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐(12.4g,41.1mmol)。除去冷却浴并将混合物在室温搅拌 4.5 小时。混合物用乙酸乙酯(800ml) 稀释,用 2% 柠檬酸溶液(2×150ml),2% NaHCO₃ 溶液(2×150ml) 和 2% NaCl 溶液(2×150ml) 洗涤。进一步用乙酸乙酯(150ml) 萃取水相。合并的有机相对硫酸钠干燥并浓缩。得到的油状残渣重溶解于乙酸乙酯(500ml) 并用冷水(200ml) 洗涤该溶液。进一步用乙酸乙酯(150ml) 萃取水相。合并的有机相对硫酸钠干燥并浓缩。残渣溶解于二乙基醚(100ml) 并且将溶液在搅动下缓慢添加到己烷(600ml) 中。过滤收集白色固体(43.4g) 并经柱层析纯化,开始用 50 : 50 己烷 : 乙酸乙酯混合物然后用乙酸乙酯洗脱。浓缩含有产物的级分,残渣溶解在二乙基醚(100ml) 中并且在搅拌下将得到的溶液缓慢添加到己烷(600ml) 中。过滤收集白色固体(15.2g,收率 66%)。

[0540] 方法 B :IBCF

[0541] 向 BocNH(NO₂)ArgOH(5.82g,18.2mmol) 的无水二氯甲烷(100ml) 悬液中添加 N-甲

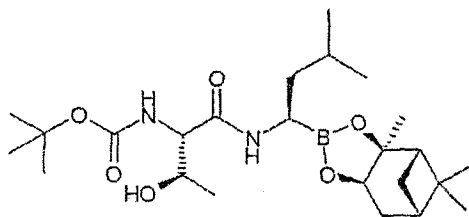
基吗啉 (2.0ml, 18.2mmol)。混合物被冷却到 -15°C , 然后加入异丁基氯甲酸酯 (2.37ml, 18.2mmol)。混合物在 -15°C 搅拌 10 分钟然后加入实施例 A. 1 获得的 (1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐 (5.0g, 16.6mmol), 随后立即另加入 N-甲基吗啉 (2.0ml, 18.2mmol)。反应混合物在 -15°C 搅拌 1.5 小时, 然后加温到室温并在乙酸乙酯 (150ml), 水 (150ml) 和 0.1N 盐酸 (10ml) 之间分配。用 NaHCO_3 的饱和溶液洗涤有机相, 对无水硫酸钠干燥并浓缩。通过从乙酸乙酯中结晶纯化油状残渣提供 3 批纯度适合的产物 (5.03g, 收率 54%)。

[0542] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.80 (1H, br); 8.50 (1H, br); 7.87 (2H, br); 7.01 (1H, d, $J = 7.9$), 4.07 (1H, dd, $J = 7.9$); 4.0 (1H, m); 3.12 (2H, m); 2.55 (1H, m); 2.2 (1H, m); 2.01 (1H, m); 1.83 (1H, t, $J = 5.1$); 1.78 (1H, m); 1.74-1.44 (7H, m); 1.38 (9H, s); 1.33 (1H, d, $J = 10.3$); 1.24 (5H, s); 1.22 (3H, s); 0.84 (6H, d, $J = 6.6$); 0.81 (3H, s)。

[0543] 实施例 B. 2

[0544] N-[(1S, 2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯

[0545]



[0546] Boc-L-苏氨酸 (870mg, 3.97mmol, 1.2 当量) 室温下溶解于无水 DMF (30ml)。向该溶液中, 加入 TBTU (N, N, N', N' -四甲基-O-(苯并三唑-1-基)uronium 四氟硼酸盐 (1270mg, 3.97mmol, 1.2 当量), 并在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 冷却混合物。接着, 加入 NMM (0.9ml, 8.27mmol, 2.5 当量) 和实施例 A. 1 的 (1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐 (1000mg, 3.3mmol, 1 当量)。室温下搅拌混合物 16 小时, 再以乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 以下列溶液洗涤: 柠檬酸 2% (50ml), 碳酸氢钠 2% (50ml), NaCl 2% (50ml)。有机溶液对无水硫酸钠干燥, 过滤和在减压下蒸发, 以得到 1290mg 玻璃样固体。收率 84.3%。

[0547] M. p. $25^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$

[0548] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.88 (1H, br); 6.49 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); 4.88 (1H, d, $J = 5.8$); 4.05 (1H, dd); 3.93 (1H, m); (1H, m); 2.51 (1H, m); 2.19 (1H, m); 2.01 (1H, m); 1.83 (1H, t, $J = 5.9$), 1.78 (1H, m); 1.68 (1H, m); 1.62 (1H, m); 1.39 (9H, s); 1.34 (1H, d, $J = 10.0$); 1.24 (3H, s); 1.22 (3H, s); 1.06 (3H, d, $J = 6.4$); 0.85 (6H, d, $J = 6.4$); 0.80 (3H, s)。

[0549] 实施例 B. 3

[0550] 其他中间体化合物

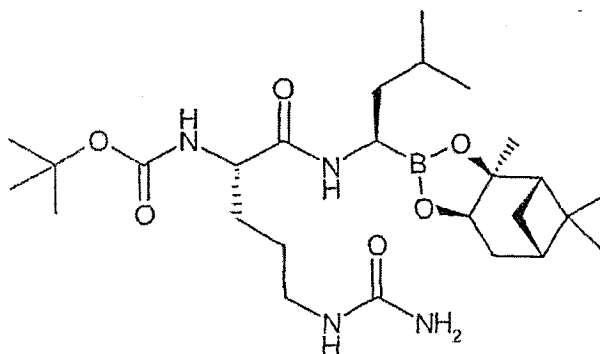
[0551] 从适当的中间体出发, 和遵循实施例 B. 1 和 B. 2 中所述的任一方法, 制备下文中间体。

[0552] (2S)-2-[(1, 1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-5-脲基戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS, 4S,

6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]

[0553] 手性

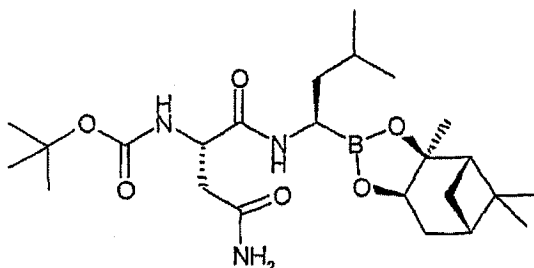
[0554]



[0555] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 8.85 (1H, br); 7.01 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$); 5.9 (1H, t, $J = 5.7$); 5.36 (2H, br); 4.03 (2H, m); 2.93 (2H, m); 2.19 (1H, m); 2.0 (1H, m); 1.83 (1H, t, $J = 5.3$); 1.78 (1H, m); 1.68 (1H, m); 1.62 (1H, m); 1.52 (2H, m); 1.38 (9H, s); 1.33 (1H, d, $J = 9.9$); 1.24 (3H, s); 1.22 (2H, s); 0.86 (3H, d, $J = 6.6$); 0.84 (3H, d, $J = 6.6$); 0.80 (3H, s)。

[0556] (2S)-3-(氨基羰基)-2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]丙酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]

[0557]

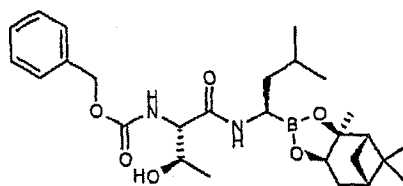


[0558] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 8.74 (1H, br); 7.28 (1H, br); 6.95 (2H, m); 4.36 (1H, m); 4.07 (1H, m); 2.55 (1H, m); 2.38 (2H, m); 2.2 (1H, m); 2.02 (2H, m); 1.84 (1H, t, $J = 5.5$); (1H, m); 1.79 (1H, m); 1.68 (1H, m); 1.63 (1H, m); 1.38 (9H, s); 1.33 (1H, d, $J = 10$); 1.24 (3H, s); 1.22 (2H, s); 0.85 (3H, d, $J = 6.4$); 0.83 (3H, d, $J = 6.4$); 0.81 (3H, s)。

[0559] 氨基甲酸苄基酯, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]。

[0560] 手性

[0561]

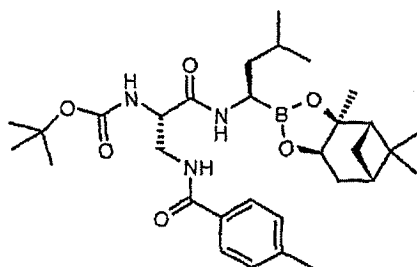


[0562] M. p. 57-60 °C。¹H NMR(DMSO-d₆) :8.66(1H, s) ;7.40-7.29(5H, m) ;7.09(1H, d, J = 8.75) ;5.06(2H, s) ;4.90(1H, J = 5.68) ;4.11-3.99(2H, m) ;3.91-3.77(1H, m) ;2.58-2.53(1H, m) ;2.26-2.14(1H, m) ;2.07-1.97(1H, s) ;1.84(1H, t, J = 5.52) ;1.81-1.75(1H, m) ;1.73-1.58(2H, m) ;1.33(2H, d, J = 10.1) ;1.27-1.20(7H, m) ;1.06(3H, t, J = 6.27) ;0.91-0.79(9H, m)。

[0563] 实施例 B.4

[0564] (2S)-2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-[(4-甲基苯甲酰)氨基]丙酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]-

[0565]



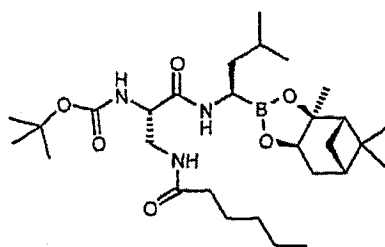
[0566] 在氮气下,将实施例 G.6 的 (2S)-2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]-丙酸 (650mg, 2mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (15ml) 中,并在室温下加入 TBTU (640mg, 2mmol, 1.2 当量)。混合物以冰浴冷却于 0-5°C, 并加入 NMM (0.55ml, 5mmol, 2.5 当量) 和实施例 A.1 的 (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐 (500mg, 1.65mmol, 1 当量)。混合物搅拌过夜,倾倒入水 (200ml) 中,并以乙酸乙酯 (100ml) 萃取。以下列溶液洗涤有机层:柠檬酸 2% (20mL), 碳酸氢钠 2% (20ml), NaCl 2% (20ml)。有机溶液对无水硫酸钠干燥,过滤和蒸发,以得到 740mg 玻璃样固体 (定量收率)。

[0567] ¹H NMR(DMSO-d₆) 8.76(1H, br) ;8.28(1H, t, J = 5.31Hz) ;7.71(2H, d, J = 7.9) ;7.26(2H, d, J = 7.9) ;6.97(1H, d, J = 8.0) ;4.27(1H, m) ;4.07(1H, dd, J = 8.2, 1.5) ;3.48(2H, m) ;2.58(1H, m) ;2.35(3H, s) ;2.19(1H, m) ;2.02(1H, m) ;1.83(1H, t, J = 4.9) ;1.78(1H, m) ;1.62(2H, m) ;1.35(12H, m) ;1.24(3H, s) ;1.23(3H, s) ;0.82(3H, d) ;0.80(3H, d) ;0.78(3H, s)。

[0568] 实施例 B.5

[0569] 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(己酰基氨基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]

[0570]



[0571] 在氮气下,将实施例 G.7 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(己酰基氨基)丙酸(300mg,1mmol,1.2 当量)溶解于无水 DMF(25ml)中,室温下加入 TBTU(318mg,1mmol,1.2 当量)。混合物以冰浴冷却在 0-5℃,并加入 NMM(0.27ml,2.47mmol,2.47 当量)和实施例 A.1 的 (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐(250mg,0.82mmol,1 当量)。混合物搅拌 3 小时,倾倒入水(150ml)中,并以乙酸乙酯(100ml)萃取。以下列溶液洗涤有机层:柠檬酸 2% (50mL),碳酸氢钠 2% (50ml),NaCl 2% (50ml)。有机层对无水硫酸钠干燥,过滤和蒸发,得到 450mg 玻璃样固体。收率定量。

[0572] 分析数据:

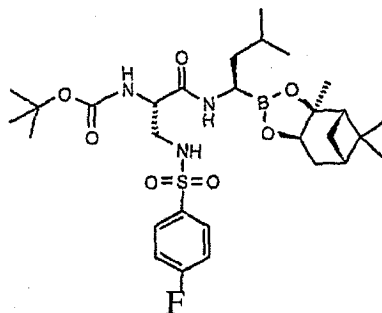
[0573] ^1H NMR(DMSO- d_6)。

[0574] δ_{H} :8.71(1H, br d, $J = 2.6\text{Hz}$);7.73(1H, br t, $J = 5.9\text{Hz}$);6.81(1H, d, $J = 8.2$);4.10(2H, m);3.24(2H, m);2.56(1H, m);2.19(1H, m);2.03(3H, m);1.83(1H, t, $J = 5.5$);1.78(1H, m);1.64(2H, m);1.47(2H, m);1.36(9H, s);1.4-1.15(9H, m);1.24(3H, s);1.21(3H);0.83(9H, m);0.79(3H, s)。

[0575] 实施例 B.6

[0576] 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(4-氟磺酰氨基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]

[0577]



[0578] 在氮气下,将实施例 G.8 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(4-氟磺酰氨基)丙酸(1.39g,3.83mmol,1.2 当量)溶解于无水 DMF(20ml)中,并且室温下加入 TBTU(1.23g,3.83mmol,1.2 当量)。混合物以冰浴在 0-5℃下冷却,并加入 NMM(1ml,9.57mmol,3 当量)和实施例 A.1 的 (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐(0.96g,3.19mmol,1 当量)。混合物搅拌 2 小时,倾倒入水(200ml)中,并以乙酸乙酯(100ml)萃取。以下列溶液洗涤有机层:柠檬酸 2% (50mL),碳酸氢钠 2% (50ml),NaCl 2% (50ml)。有机溶液对无水硫酸钠干燥,过滤和以二乙基醚蒸发,得到 1.5g 白色固体。收率 77%。

[0579] 分析数据:

[0580] ^1H NMR(DMSO- d_6)。

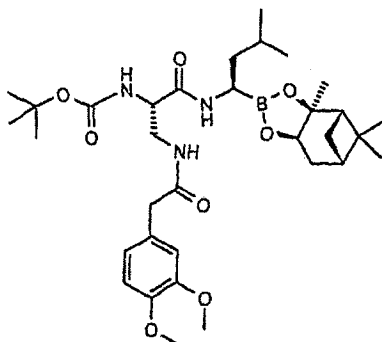
[0581] δ_{H} :8.54(1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$);7.91(2H, m);7.75(1H, t, $J = 5.9$);7.50(2H, t, $J = 8.8$);6.83(1H, d, $J = 8.4$);4.19(1H, br d, $J = 8.2$);4.14(1H, m);3.01(2H, m);2.69(1H, m);2.25(1H, m);2.09(1H, m);1.90(1H, t, $J = 5.7$);1.85(1H, m);1.8-1.6(2H,

m) ;1.5-1.2(5H, m) ;1.43(9H, s) ;1.29(6H, s) ;0.89(6H, d, J = 6.4) ;0.86(3H, s)。

[0582] 实施例 B.7

[0583] 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]

[0584]



[0585] 在氮气下,将实施例 G.9 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基)-丙酸 (0.73g, 1.90mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (20ml) 中,室温下加入 TBTU (0.61g, 1.90mmol, 1.2 当量)。混合物以冰浴在 0-5°C 冷却,并加入 NMM (0.52ml, 4.7mmol, 2.5 当量) 和实施例 A.1 的 (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐 (0.47g, 1.6mmol, 1 当量)。混合物搅拌 2 小时,倾倒在 水 (200ml) 中,和以乙酸乙酯 (100ml) 萃取。用下列溶液洗涤有机层:柠檬酸 2% (50mL),碳酸氢钠 2% (50ml), NaCl 12% (50ml)。有机溶液对无水硫酸钠干燥,过滤和以二乙基醚蒸发,得到 0.95g 粗产物,经硅胶层析纯化(洗脱剂乙酸乙酯)后得到 0.3g 白色泡沫。收率 30%。分析数据:TLC 硅胶(洗脱剂乙酸乙酯 100%, R. f. = 0.50)

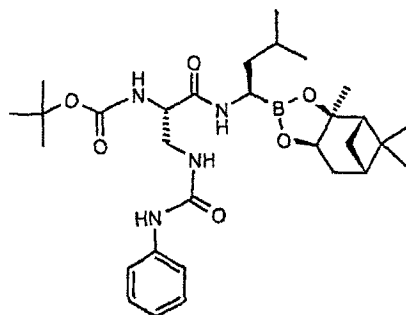
[0586] ^1H NMR (MSO-d₆)。

[0587] δ_{H} : 8.69 (1H, d, J = 2.6Hz) ;7.90 (1H, t, J = 5.7) ;6.85 (2H, m) ;6.74 (1H, dd, J = 1.5, 8.1) ;6.85 (3H, m) ;4.12 (2H, m) ;3.73 (3H, s) ;3.72 (3H, s) ;3.34 (2H, s) ;3.31 (2H, m) ;2.58 (1H, m) ;2.20 (1H, m) ;2.03 (1H, m) ;1.85 (1H, t, J = 5.3) ;1.79 (1H, m) ;1.66 (2H, m) ;1.38 (9H, s) ;1.40-1.15 (3H, m) ;1.25 (3H, s) ;1.23 (3H, s) ;0.83 (6H, d, J = 6.6) ;0.81 (3H, s)。

[0588] 实施例 B.8

[0589] 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3-苯基脲基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]

[0590]



[0591] 在氮气下,将实施例 G. 10 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3-苯基脒基)丙酸 (0.41g, 1.26mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (20ml) 中,并在室温下加入 TBTU (0.40g, 1.26mmol, 1.2 当量)。混合物以冰浴在 0-5℃ 下冷却,并加入 NMM (0.346ml, 3.15mmol, 2.5 当量) 和实施例 A. 1 的 (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐 (0.31g, 1mmol, 1 当量)。混合物搅拌 2 小时,倾倒入水 (200ml) 中,和以乙酸乙酯 (100ml) 萃取。有机层以下列溶液洗涤:柠檬酸 2% (50mL),碳酸氢钠 2% (50ml),NaCl 2% (50ml)。有机溶液对无水硫酸钠干燥,过滤和以二乙基醚 (50ml) 蒸发,得到 0.58g 白色固体。收率 96.6%。

[0592] 分析数据:TLC 硅胶 (洗脱剂乙酸乙酯 100%, R. f. = 0.47), m. p. 128-130℃。

[0593] ^1H NMR (DMSO- d_6)。

[0594] δ_{H} : 8.79 (1H, d, J = 2.7Hz); 8.69 (1H, s); 7.38 (2H, d, J = 7.9); 7.22 (2H, t, J = 8.1); 7.00 (1H, d, J = 8.1); 6.90 (1H, t, J = 7.3); 6.16 (1H, t, J = 5.7); 4.12 (2H, m); 3.45 (1H, m); 3.17 (1H, m); 2.60 (1H, m); 2.21 (1H, m); 2.04 (1H, m); 1.85 (1H, t, J = 5.3); 1.79 (1H, m); 1.66 (2H, m); 1.38 (9H, s); 1.40-1.15 (3H, m); 1.26 (3H, s); 1.23 (3H, s); 0.84 (6H, d, J = 6.6); 0.81 (3H, s)。

[0595] 实施例 B. 9

[0596] 其他化合物的合成

[0597] 遵循实施例 B. 4-B. 8 的方法,通过实施例 A. 1 的 (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐和实施例 G. 11, G. 12 和 G. 13 的中间体反应制备下列化合物。

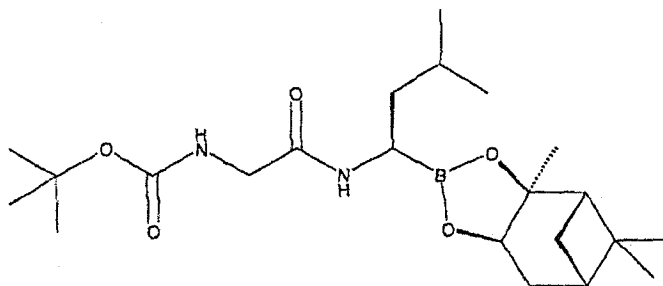
[0598]

B.9.1	2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(乙酰氨基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]。	
B.9.2	2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(9-苄基甲氧基氨基甲酰基)乙基]-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]。	
B.9.3	2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-2-[(戊基脲基)乙基]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-	
B.9.4	2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-2-(甲磺酰氨基)乙基]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-	
B.9.5	2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-2-[(乙氧基羰基琥珀酰)-酰胺]乙基]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-	
B.9.6	2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(苄氧基氨基甲酰基)乙基]-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]。	
B.9.7	2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-[2-(1H-吡唑)乙基]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]	

[0599] 实施例 B. 10

[0600] 氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-1-甲基丁基]氨基]羰基]-甲基

[0601]



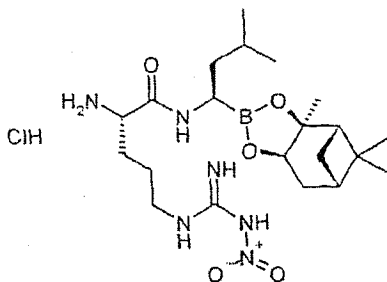
[0602] 按照实施例 B.1 方法 B 的步骤,从实施例 A.1 的 (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁胺盐酸盐和商购的 N-(1,1-二甲基乙氧基羰基)甘氨酸起始,制备该化合物。

[0603] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):8.84(1H, s);7.08(1H, t, $J = 5.93\text{Hz}$);4.06(1H, d, $J = 7.48\text{Hz}$);3.67(2H, t, $J = 5.32\text{Hz}$);2.60-2.48(1H, m);2.24-2.16(1H, m);2.06-1.96(1H, m);1.84(1H, t, $J = 5.50\text{Hz}$);1.82-1.76(1H, m);1.74-1.58(2H, m);1.39(10H, bs);1.23(9H, d, $J = 8.18\text{Hz}$);0.87-0.83(6H, m);0.82(3H, bs)。

[0604] 实施例 C.1

[0605] (2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基];盐酸盐

[0606]



[0607] 方法 A

[0608] 向实施例 B.1 的氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(4.04g, 7.06mmol) 的二噁烷 (40ml) 和二乙基醚 (7ml) 的混合物的溶液中,加入 4N HCl 的二噁烷 (15ml),同时在 0°C 冷却。让反应混合物加温至室温,并且另搅拌 4 小时。通过旋转蒸发去除溶剂,以二乙基醚 (50ml) 处理残渣,并在室温下搅拌混合物 3 天。过滤收集所得固体,得到 3.18g 纯产物(收率 90%)。

[0609] 方法 B

[0610] 实施例 B.1 的氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]-氨基]-羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)-甲基]-氨基]丁基]-(3g, 5.3mmol) 溶解于 Et_2O (40mL) 中,并在 0°C 和氮气下,逐滴加入约 10% HCl 的 Et_2O (20mL) 溶液。让反应混合物加温至室温,并另搅拌 5 小时。倾倒溶剂,残渣以 Et_2O (20mL) 洗涤两次,真空干燥,得

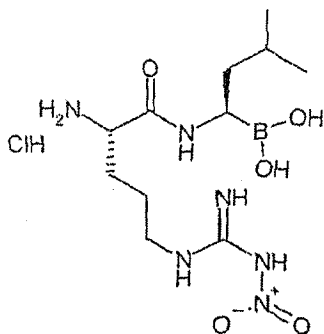
到白色粉末的标题化合物 (2.43g, 收率 91%)。

[0611] ^1H NMR(DMSO- d_6) :8.56(2H, br) ;8.22(3H, br) ;7.97(2H, br) ;4.28(1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}$, 2.01) ;3.77(1H, m) ;3.04(1H, m) ;2.28(1H, m) ;2.11(2H, m) ,1.92(1H, t, $J = 5.5$) ;1.83(1H, m) ;1.79-1.59(4H, m) ;1.59-1.37(3H, m) ;1.31(4H, s) ;1.24(3H, s) ;1.19(1H, d, $J = 10.4$) ;0.88(3H, d, $J = 6.0$) ;0.86(3H, d, $J = 6.0$) ;0.81(3H, s)。

[0612] 实施例 C.2

[0613] 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基], 盐酸盐

[0614]



[0615] 在氮气和 0°C 下, 将实施例 B.1 的 N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (3.1g, 5.48mmol) 小心溶解于 20mL 的 HCl 37% ; 让所得混合物加温至室温, 并搅拌过夜。反应混合物以 Et_2O 洗涤, 直到完全去除蒎烷二醇 ; 水溶液浓缩至干燥, 并在真空下干燥, 得到 1.82g (4.93mmol, 收率 90%) 的标题化合物, 无需进一步纯化备用。

[0616] ^1H NMR(DMSO+ D_2O +TFA) :3.78(m, 1H) ;3.19(m, 2H) ;3.09(m, 1H) ;1.71(m, 2H) ;1.70-1.48(m, 3H) ;1.49-1.23(m, 2H) ;0.89(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 3H) ;0.88(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 3H)。

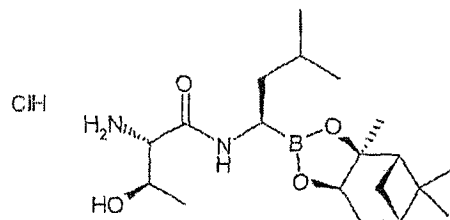
[0617] 实施例 C.3

[0618] 其他中间体的合成

[0619] 从适当的中间体出发, 并遵循实施例 C.1 中所述的任一步骤, 制备下述中间体 :

[0620] (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]-, 盐酸盐

[0621]



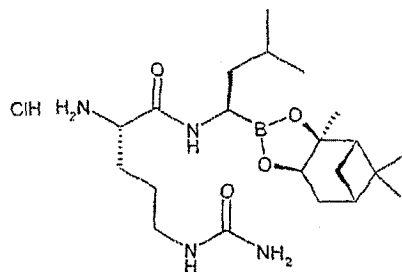
[0622] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ_{H} :8.62(1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$) ;8.17(3H, d, $J = 3.5$) ;4.28(1H, dd, $J = 8.8, 1.8$) ;3.78(1H, m) ;3.52(1H, m) ;3.00(1H, m) ;2.28(1H, m) ;2.10(1H, m) ;1.92(1H, t, $J = 5.7$) ;1.84(1H, m) ;1.75-1.62(2H, m) ;1.43(1H, m) ;1.31(3H, s) ;1.25(3H, s) ;1.22(1H, d, $J = 10.6$) ;1.14(3H, d, $J = 6.2$) ;0.88(3H, d, $J = 6.4$) ;0.86(3H, d, $J =$

6.4) ;0.81(3H, s)。

[0623] (2S)-2-氨基-5-脲基戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基];盐酸盐

[0624] 手性

[0625]

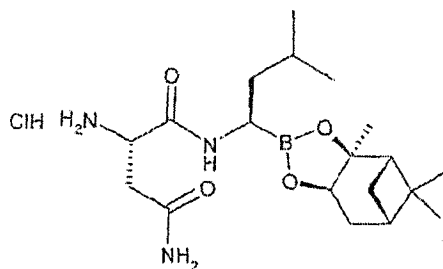


[0626] ^1H NMR(DMSO- d_6) 8.51(1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$) ;8.17(3H, br) ;6.1(1H, br) ;4.27(1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}, 1.8$) ;3.73(1H, m) ;2.99(1H, m) ;2.94(2H, t) ;2.27(1H, m) ;2.10(1H, m), 1.92(1H, t, $J = 5.5$) ;1.82(1H, m) ;1.75-1.15(9H, m) ;1.30(3H, s) ;1.23(3H, m) ;0.87(3H, d, $J = 6.0$) ;0.85(3H, d, $J = 6.0$) ;0.80(3H, s)。

[0627] (2S)-2-氨基-3-氨基甲酰基丙酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基];盐酸盐

[0628] 手性

[0629]

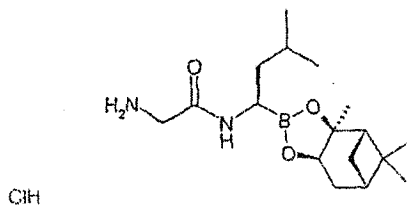


[0630] ^1H -NMR(DMSO- d_6) :8.46-8.41(1H, m) ;8.06(3H, bs) ;7.67(1H, s) ;7.26(1H, s) ;4.30-4.25(1H, m) ;4.08-4.02(1H, m) ;2.96(1H, m) ;2.60-2.52(1H, m) ;2.36-2.24(1H, m) ;2.20-2.10(1H, m) ;1.95(1H, t, $J = 5.5$) ;1.88-1.83(1H, m) ;1.75-1.60(2H, m) ;1.46-1.36(1H, m) ;1.32(3H, s) ;1.30-1.18(6H, m) ;0.86(6H, t, $J = 6.7$) ;0.82(3H, s)。

[0631] 2-氨基乙酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-1-甲基丁基]]];盐酸盐

[0632] 手性

[0633]



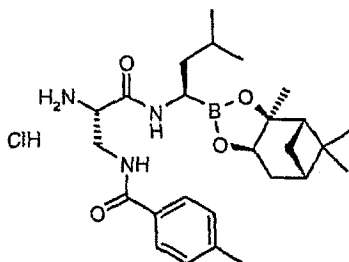
[0634] ^1H -NMR(DMSO- d_6) :8.50(1H, s) ;8.20(3H, bs) ;4.29(1H, d, $J = 7.70\text{Hz}$) ;3.15(2H, bs) ;3.05(1H, s) ;2.36-2.24(1H, m) ;2.20-2.10(1H, m) ;1.95(1H, t, $J = 5.38\text{Hz}$) ;

1.85 (1H, s) ; 1.75-1.60 (2H, m) ; 1.50-1.38 (1H, m) ; 1.35-1.30 (3H, m) ; 1.28-1.25 (4H, m) ; 1.24-1.17 (1H, m) ; 0.86 (6H, t, $J = 5.94\text{Hz}$) ; 0.84 (3H, s)。

[0635] 实施例 C.4

[0636] (2S)-2-氨基-3-[(4-甲基苯甲酰)氨基]丙酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]-, 盐酸盐。

[0637]



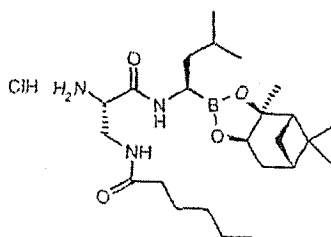
[0638] 将实施例 B.4 的 (2S)-2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-[(4-甲基苯甲酰基)-氨基]-丙酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]-(740mg, 1.65mmol, 1 当量) 溶解于 1,4-二噁烷 (20ml)。向该溶液中,加入 HCl 4N 的 1,4-二噁烷 (5ml, 19.8mmol, 12 当量), 该溶液在室温下搅拌过夜。减压下去除溶剂, 得到 800mg 玻璃样固体 (定量产率)。

[0639] ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.63 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$) ; 8.38 (1H, t, $J = 8.4\text{Hz}$) ; 8.34 (3H, br) ; 7.80 (2H, t, $J = 8.2$) ; 7.28 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$) ; 4.15 (1H, dd, $J = 8.8, 1.8$) ; 4.02 (1H, br) ; 3.66 (1H, m) ; 3.55 (1H, m) ; 2.99 (1H, m) ; 2.35 (3H, s) ; 2.19 (1H, m) ; 2.06 (1H, m) ; 1.86 (1H, t, $J = 5.7$) ; 1.80 (1H, m) ; 1.64 (2H, m) ; 1.41 (1H, m) ; 1.33-1.19 (2H, m) ; 1.27 (3H, s) ; 1.21 (3H, s) ; 1.16 (1H, d, $J = 10.6$) ; 0.82 (3H, d) ; 0.80 (3H, d) ; 0.78 (3H, s)。

[0640] 实施例 C.5

[0641] 2-S-氨基-3-(己酰氨基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐

[0642]



[0643] 将实施例 B.5 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(己酰基氨基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], (450mg, 0.8mmol, 1 当量) 溶解于 1,4-二噁烷 (15ml)。向该溶液中,加入 HCl 4N 的 1,4-二噁烷 (2.45ml, 0.98mmol, 12 当量), 并在室温下搅拌该溶液。减压下去除溶剂, 得到 400mg 玻璃样固体。收率定量。

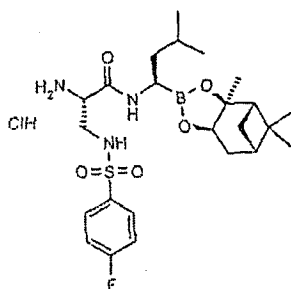
[0644] 分析数据： ^1H NMR(DMSO- d_6)。

[0645] δ_{H} : 8.54(1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$) ; 8.18(3H, br) ; 7.74(1H, t, $J = 5.7$) ; 4.29(1H, dd, $J = 1.8, 8.8$) ; 3.83(1H, m) ; 3.40(2H, m) ; 3.00(1H, m) ; 2.29(1H, m) ; 2.11(1H, m) ; 2.08(2H, t, $J = 7.5$) ; 1.93(1H, t, $J = 5.5$) ; 1.84(1H, m) ; 1.75-1.15(11H, m) ; 1.32(3H, s) ; 1.24(3H, s) ; 0.86(3H, d, $J = 6.6$) ; 0.84(3H, d, $J = 6.6$) ; 0.81(3H, s)。

[0646] 实施例 C.6

[0647] 2-S-氨基-3-(4-氟磺酰氨基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐

[0648]



[0649] 将实施例 B.6 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(4-氟磺酰氨基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], (0.7g, 1.14mmol, 1 当量) 溶解于 1,4-二噁烷 (20ml)。向该溶液中,加入 HCl4N 的 1,4-二噁烷 (3.4ml, 13.68mmol, 12 当量),并在室温下搅拌该溶液过夜。减压下去除溶剂,得到 440mg 白色固体。收率 71%。分析数据:

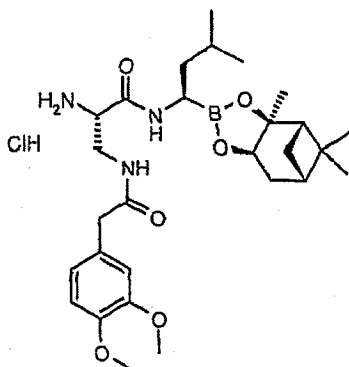
[0650] ^1H NMR(DMSO- d_6)。

[0651] δ_{H} : 8.54(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$) ; 8.26(3H, br) ; 7.89(3H, m) ; 7.48(3H, t, $J = 8.8$) ; 4.26(1H, dd, $J = 1.3, 8.6$) ; 3.84(1H, m) ; 3.06(2H, m) ; 2.97(1H, m) ; 2.25(1H, m) ; 2.03(1H, m) ; 1.83(2H, m) ; 1.64(2H, m) ; 1.42(1H, m) ; 1.35-1.15(3H, m) ; 1.28(3H, s) ; 1.22(3H, s) ; 1.11(1H, d, $J = 10.8$) ; 0.85(6H, m) ; 0.80(3H, s)。

[0652] 实施例 C.7

[0653] 2-S-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐

[0654]



[0655] 将实施例 B. 7 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], (0.3g, 0.47mmol, 1 当量) 溶解于 1,4-二噁烷 (20ml)。向该溶液中,加入 HCl 4N 的 1,4-二噁烷 (1.43ml, 5.71mmol, 12 当量), 并在室温下搅拌该溶液过夜。减压下去除溶剂, 加入二乙基醚, 蒸发后得到 230mg 白色固体。收率 85%。

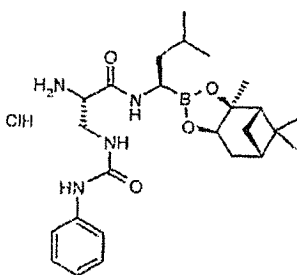
[0656] 分析数据: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)。

[0657] δ_{H} : 8.57 (1H, br); 8.12 (3H, br); 7.91 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$); 6.86 (2H, m); 6.76 (1H, dd, $J = 1.8, 8.2$); 4.26 (1H, br d, $J = 7.3$); 3.82 (1H, m); 3.72 (3H, s); 3.71 (3H, s); 3.36 (2H, s); 3.34 (2H, m); 2.99 (1H, m); 2.26 (1H, m); 2.10 (1H, m); 1.92 (1H, t, $J = 5.3$); 1.83 (1H, m); 1.67 (2H, m); 1.45-1.15 (3H, m); 1.31 (3H, s); 1.23 (3H, s); 0.86 (3H, d, $J = 6.6$); 0.84 (3H, d, $J = 6.6$); 0.80 (3H, s)。

[0658] 实施例 C. 8

[0659] 2-S-氨基-3-(3-苯基-脲基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐。

[0660]



[0661] 将实施例 B. 8 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3-苯基脲基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], (0.58g, 0.1mmol, 1 当量) 溶解于 1,4-二噁烷 (25ml)。向该溶液中,加入 HCl 4N 的 1,4-二噁烷 (3ml, 12.1mmol, 12 当量), 并在室温下搅拌该溶液过夜。减压下去除溶剂, 加入二乙基醚, 蒸发后得到 0.52g 所需产物。收率 100%。

[0662] 分析数据:

[0663] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)。

[0664] δ_{H} : 8.82(1H, s); 8.59(1H, d, J = 5.7Hz); 8.18(3H, br); 7.40(2H, d, J = 7.9); 7.22(2H, t, J = 8.1); 6.90(1H, t, J = 7.3); 6.31(1H, t, J = 5.7); 4.26(1H, dd, J = 1.5, 8.6); 3.89(1H, m); 3.48(1H, m); 3.36(1H, m); 3.01(1H, m); 2.24(1H, m); 2.10(1H, m); 1.92(1H, t, J = 5.3); 1.82(1H, m); 1.67(2H, m); 1.50-1.15(3H, m); 1.31(3H, s); 1.21(3H, s); 0.85(3H, d, J = 6.6); 0.84(3H, d, J = 6.6); 0.79(3H, s)。

[0665] 实施例 C.9

[0666] 其他化合物的合成

[0667] 遵循实施例 C.4-C.8 的步骤, 从实施例 B.9 的中间体制备下列化合物。

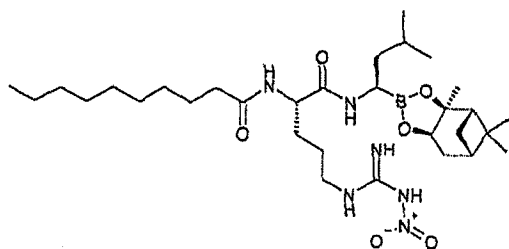
C.9.1	2-S-氨基-3-(乙酰氨基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐	
C.9.2	2-S-氨基-3-(9-苄基甲氧基氨基甲酰基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐	
C.9.3	2-S-氨基-3-(戊基脒基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐	
[0668]	C.9.4 2-S-氨基-3-(甲磺酰氨基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐	
C.9.5	2-S-氨基-3-(乙氧基羰基琥珀酰)-酰胺]乙基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐	
C.9.6	2-S-氨基-3-(苄氧基氨基甲酰基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐	
C.9.7	3-[2-(1H-吡唑)乙基]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]盐酸盐	

[0669] 实施例 D.1

[0670] 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝

基氨基)甲基]氨基]丁基]-

[0671]



[0672] 向癸酸 (0.84g, 4.83mmol) 的无水 DMF (30ml) 溶液中, 加入 HATU (1.84g, 4.83mmol) 和 HOAt (0.66g, 4.83mmol)。室温下搅拌 15 分钟后, 在 0°C 冷却该混合物, 并加入 N-甲基吗啉 (1.33ml, 12.1mmol)。20 分钟后, 加入实施例 C.1 的 (2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]-盐酸盐 (2.2g, 4.03mmol)。让混合物加温至室温, 并搅拌 5 小时, 然后稀释以乙酸乙酯 (150ml), 用 2% 柠檬酸溶液 (2×100ml), 2% NaHCO₃ 溶液 (2×100ml), 和 2% NaCl 溶液 (2×100ml) 洗涤。有机相对硫酸钠干燥和浓缩。残渣经柱层析纯化, 以 AcOEt/n-己烷混合物从 80/20 至 100/0 洗脱。所得固体以二乙基醚研磨, 过滤收集, 并在真空下干燥, 得到 1.8g 产物 (收率 72%)。

[0673] M. P. 89-94°C

[0674] 元素分析计算值 :C 59.99% H 9.26% N 13.54%

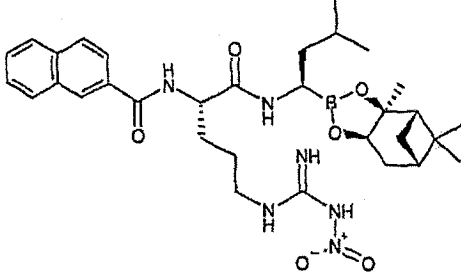
[0675] 实测值 : C 59.47% H 9.51% N 13.42%

[0676] ¹H NMR (DMSO-d₆) :8.82 (1H, d, J = 2.7Hz) ;8.53 (1H, br) ;7.99 (1H, d, J = 8.05) ;7.88 (2H, br) ;4.33 (1H, m) ;4.08 (1H, dd, J = 1.6, 8.6) ;3.14 (2H, m) ;2.56 (1H, m) ;2.20 (1H, m) ;2.11 (2H, m) ;2.01 (1H, m) ;1.84 (1H, t, J = 5.7) ;1.79 (1H, m) ;1.74-1.58 (3H, m) ;1.57-1.39 (5H, m) ;1.32 (1H, d, J = 9.9) ;1.24 (19H, m) ;0.85 (9H, m) ;0.80 (3H, s)。

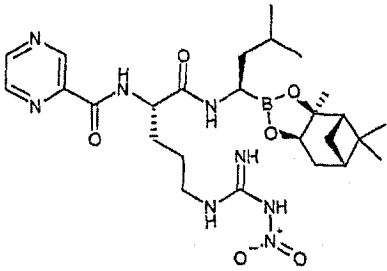
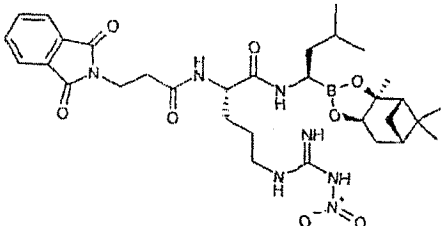
[0677] 从实施例 C.1 的 (2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]盐酸盐和合适的羧酸开始, 主要根据上述实验步骤制备的其他化合物列在表 D-1 中。

[0678] 表 D-1

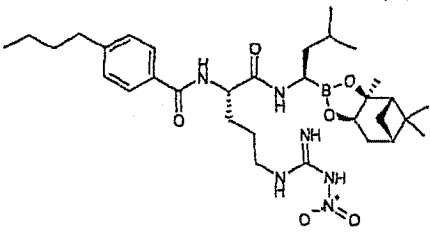
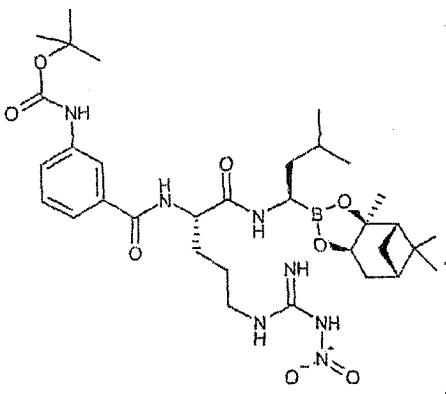
[0679]

实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.1.1		<p>化学名称: 萘-2-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.97 (1H, d, J= 2.8 Hz); 8.71 (1H, d, J= 8.0 Hz); 8.54 (1H, br); 8.50 (1H, s); 8.1-7.9 (4H, m); 7.85 (2H, br); 7.6 (2H, m); 4.63 (1H, m); 4.09 (1H, m); 3.20 (2H, m); 2.61 (1H, m); 2.20 (1H, m); 2.01 (1H, m); 1.9-1.2 (11H, m); 1.23 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.85 (6H, d, J=6.6); 0.79 (3H, s)。</p>

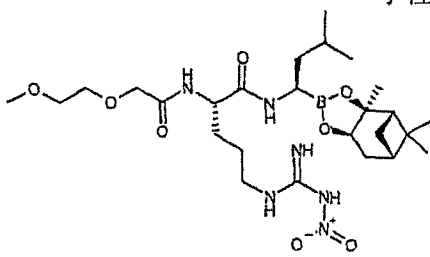
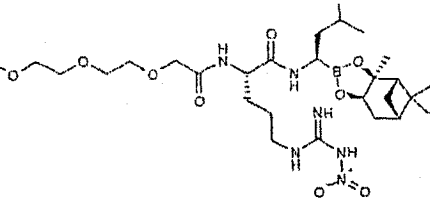
[0680]

D.1.2	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 2-吡嗪甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.18 (1H, d, J=1.3 Hz); 8.89 (1H, d, J=2.4); 8.8-8.65 (3H, m); 8.5 (2H, br); 4.59 (1H, m); 4.15 (1H, dd, J=1.8, 8.6); 3.14 (2H, m); 2.72 (1H, m); 2.20 (1H, m); 2.02 (1H, m); 1.9-1.2 (11H, m); 1.23 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.83 (6H, 2 d, J=6.6); 0.79 (3H, s)。</p>
D.1.3	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 3-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.79 (1H, br); 8.51 (1H, br); 8.44 (1H, d, J=7.8 Hz); 8.2-7.6 (2H, br); 7.85 (4H, m); 4.30 (1H, m); 4.08 (1H, dd, J=1.8, 8.6); 3.78 (2H, t, J=6.3); 3.11 (2H, m); 2.59 (3H, m); 2.20 (1H, m); 2.01 (1H, m); 1.9-1.2 (11H, m); 1.23 (3H, s); 1.22 (3H, s); 0.84 (6H, d, J=6.6); 0.80 (3H, s)。</p>

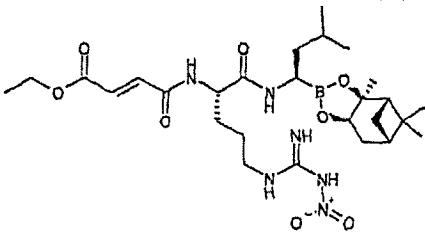
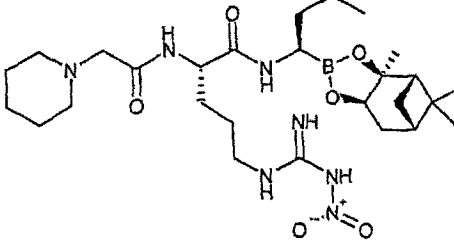
[0681]

D.1.4	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.93 (1H, d, J= 2.9 Hz); 8.51 (1H, br); 8.24 (1H, d, J= 7.8); 8.2-7.6 (2H, br); 7.86 (2H, d, J=8.2); 7.29 (2H, d, J=8.2); 4.56 (1H, m); 4.07 1H, dd, J= 1.8, 8.6); 3.16 (2H, m); 2.63 (2H, t, J=7.7); 2.57 (1H, dt, J= 2.5, 7.1); 2.20 (1H, tn); 2.01 (1H, m); 1.9-1.2 (15H, m); 1.23 (3H, s); 1.22 (3H, s); 0.90 (3H, d, J=7.3); 0.84 (6H, d, J=6.6); 0.80 (3H, s)。</p>
D.1.5		<p>化学名称: 3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基氨基]苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.48 (1H, s); 8.88 (1H, d, J=2.8 Hz); 8.51 (1H, br); 8.42 (1H, d, J= 8.0); 7.6-8.4 (2H, br); 7.97 (1H, s); 7.55 (1H, dd, J=7.8,1.1); 7.47(1H, d, J=7.8); 7.34 (1H, t, J=7.8); 4.55 (1H, m); 4.09 (1H, dd, J= 1.8, 8.6); 3.17 (2H, m); 2.60 (1H, dt, J= 2.9, 8.4); 2.20 (1H, m); 2.02 (1H, m); 1.9-1.2 (11H, m); 1.48 (9H, s); 1.23 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.85 (6H, d, J=6.6); 0.80 (3H, s)。</p>

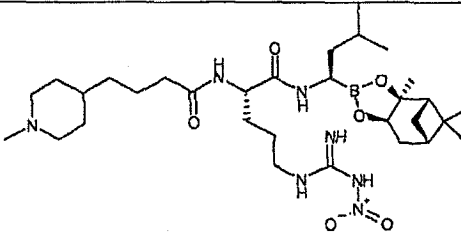
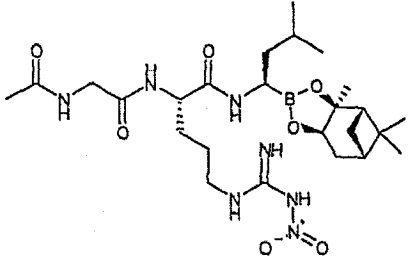
[0682]

D.1.6	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.74 (1H, d, J=2.8 Hz); 8.51 (1H, br); 8.2-7.4 (2H, br); 7.69 (1H, d, J=8.6); 4.39 (1H, m); 4.12 (1H, dd, J=1.8, 8.6); 3.91 (2H, s); 3.57 (2H, m); 3.46 (2H, t, J=4.6); 3.26 (3H, s); 3.13 (2H, m); 2.63 (1H, m); 2.21 (1H, m); 2.03 (1H, m); 1.9-1.2 (11H, m); 1.24 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.85 (3H, d, J=6.6); 0.83 (3H, d, J=6.6); 0.80 (3H, s)。</p>
D.1.7	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.74 (1H, d, J=2.8 Hz); 8.52 (1H, br); 8.2-7.6 (2H, br); 7.69 (1H, d, J=8.6); 4.40 (1H, m); 4.11 (1H, dd, J=1.8, 8.6); 3.91 (2H, s); 3.6-3.4 (8H, m); 3.23 (3H, s); 3.13 (2H, m); 2.63 (1H, m); 2.20 (1H, m); 2.02 (1H, m); 1.9-1.2 (11H, m); 1.24 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.84 (3H, d, J=6.6); 0.83 (3H, d, J=6.6); 0.79 (3H, a)。</p>

[0683]

D.1.8	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称： (E)-3-(乙氧基羰基)丙烯酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基 -1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基 丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨 基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.78 (1H, d, J=8.6 Hz); 8.77 (1H, s); 8.55 (1H, br); 8.3-7.6 (2H, br); 7.12 (1H, d, J=15.5); 6.58 (1H, d, J=15.5); 4.45 (1H, m); 4.19 (2H, q, J=7.1); 4.12 (1H, dd, J= 1.8, 8.6); 3.15 (2H, m); 2.63 (1H, dt, J= 3.3, 8.6); 2.21 (1H, m); 2.04 (1H, m); 1.9-1.2 (11H, m); 1.25 (3H, s); 1.24 (3H, t, J=6.9); 1.23 (3H, s); 0.85 (3H, d, J=6.6); 0.83 (3H, d, J= 6.6); 0.80 (3H, s)。</p>
D.1.9		<p>化学名称： 2-哌啶-1-基-乙酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基 -1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基 丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨 基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.79 (1H, d, J=1.8 Hz); 8.53 (1H, br); 8.3-7.5 (2H, br); 7.79 (1H, br); 4.37 (1H, m); 4.12 (1H, dd, J= 1.8, 8.6); 3.13 (2H, m); 2.87 (2H, br); 2.62 (1H, m); 2.36 (4H, m); 2.20 (1H, m); 2.03 (1H, m); 1.9-1.2 (17H, m); 1.24 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.83 (6H, d, J=6.6); 0.79 (3H, s)。</p>

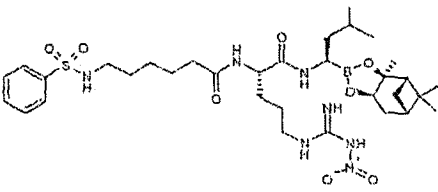
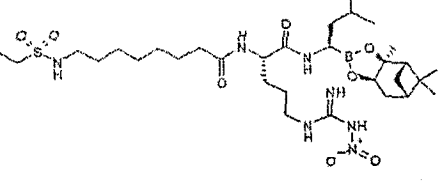
[0684]

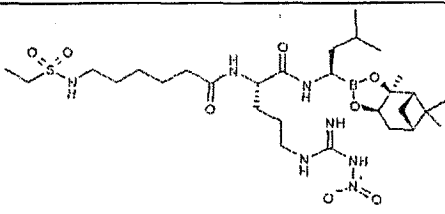
D.1.10		<p>化学名称： 4-(1-甲基-哌啶-4-基)-丁酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基 -1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基 丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨 基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (DMSO-d6): 8.82 (1H, d, J=2.7 Hz); 8.51 (1H, br); 8.01 (1H, d, J= 8.0 Hz); 8.3-7.5 (2H, br); 6.94 (1H, t, J=5.8); 4.33 (1H, m); 4.07 (1H, dd, J= 1.8, 8.6); 3.13 (2H, m); 2.78 (2H, br); 2.68 (3H, br s); 2.55 (1H, m); 2.19 (1H, m); 2.10 (2H, t, J=7.5); 2.00 (1H, m); 1.85-1.1 (22H, m); 1.23 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.83 (6H, 2 d, J=6.6); 0.79 (3H, s)。</p>
D.1.11	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 2-乙酰氨基-乙酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基 -1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基 丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨 基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (DMSO-d6): 8.67 (1H, d, J=2.7 Hz); 8.51 (1H, br); 8.14 (1H, t, J=5.7); 8.08 (1H, d, J= 8.0 Hz); 8.3-7.5 (2H, br); 4.34 (1H, m); 4.09 (1H, dd, J= 1.8, 8.6); 3.68 (2H, m); 3.13 (2H, m); 2.56 (1H, m); 2.20 (1H, m); 2.01 (1H, m); 1.84 (3H, s); 1.85-1.2 (11H, m); 1.24 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.83 (6H, d, J=6.6); 0.79 (3H, s)。</p>

[0685] 遵循实施例 D.1 的上述步骤, 和利用实施例 C.1 的 (2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]-盐酸盐和适当的羧基作为出发材料, 制备表 D-1A 中所列的化合物。

[0686] 表 D-1A

[0687]

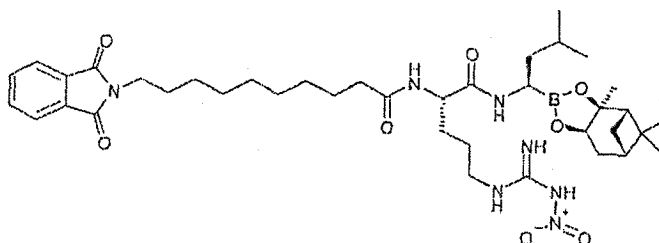
实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.1.12		<p>化学名称: 6-苯磺酰氨基己酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇇borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.83 (1H, d, J= 2.8 Hz); 8.51 (1H, br); 7.97 (1H, d, J= 7.8 Hz); 8.2-7.6 (2H, br); 7.77 (2H, m); 7.65-7.5 (4H, m); 4.31 (1H, m); 4.05 (1H, dd, J= 1.8, 8.6); 3.12 (2H, m); 2.69 (2H, q, J=7.0); 2.54 (1H, m); 2.20 (1H, m); 2.05 (2H, t, J=7.5); 2.01 (1H, m); 1.85-1.1 (21H, m); 1.22 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.82 (6H, d, J=6.6); 0.79 (3H, s)。</p>
D.1.13		<p>化学名称: 8-(乙磺酰氨基)辛酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇇borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.81 (1H, br s); 8.51 (1H, br); 7.98 (1H, d, J= 7.8 Hz); 8.3-7.5 (2H, br); 6.93 (1H, t, J=5.7); 4.32 (1H, m); 4.06 (1H, dd, J= 1.8, 8.6); 3.13 (2H, m); 2.95 (2H, q, J=7.3); 2.87 (2H, q, J=6.7); 2.55 (1H, m); 2.19 (1H, m); 2.10 (2H, t, J=7.0); 2.00 (1H, m); 1.85-1.1 (17H, m); 1.23 (3H, s); 1.21 (3H, s); 1.16 (3H, t, J= 7.3); 0.83 (6H, d, J=6.6); 0.79 (3H, s)。</p>

[0688]	<p>D.1.14</p> 	<p>化学名称： 6-(乙磺酰氨基)己酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2- 苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.83 (1H, d, J=2.7 Hz); 8.51 (1H, br); 8.00 (1H, d, J=8.0 Hz); 8.3-7.5 (2H, br); 6.94 (1H, t, J=5.8); 4.32 (1H, m); 4.06 (1H, dd, J=1.8, 8.6); 3.13 (2H, m); 2.95 (2H, q, J=7.3); 2.87 (2H, q, J=6.7); 2.55 (1H, m); 2.19 (1H, m); 2.10 (2H, t, J=7.5); 2.00 (1H, m); 1.85-1.1 (17H, m); 1.24 (3H, s); 1.21 (3H, s); 1.16 (3H, t, J=7.5); 0.83 (6H, d, J=6.6); 0.79 (3H, s)。</p>
--------	---	---

[0689] 实施例 D.2

[0690] 10-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-癸酰胺，
N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-

[0691]



[0692] 向根据实施例 G.1 制备的 10-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-癸酸 (353mg, 1.11mmol) 的无水二氯甲烷 (10ml) 溶液中，加入 N-甲基吗啉 (122 μl, 1.11mmol)。混合物冷却至 -15℃，再缓慢加入异丁基氯甲酸酯 (144 μl, 1.11mmol)。15 分钟后，加入实施例 C.1 的 (2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]戊酰胺，N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]-盐酸盐 (508mg, 1.01mmol) 和另一 N-甲基吗啉 (122 μl, 1.11mmol)。反应混合物在 -15 至 10℃ 搅拌 4 小时，然后浓缩至小体积，并在乙酸乙酯 (20ml) 和水 (10ml) 之间分配。水相进一步以乙酸乙酯 (10ml) 萃取。合并的有机相对硫酸钠干燥和浓缩。残渣用乙酸乙酯 (3ml) 吸收，和向己烷 (120ml) 逐滴加入溶液，同时室温下搅拌。倾倒后收集固体，并在真空下干燥 (730mg, 94%)。

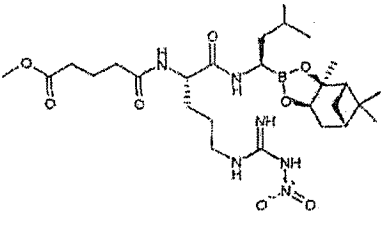
[0693] ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.81 (1H, d, J = 2.7Hz); 8.52 (1H, br); 7.98 (1H, d, J = 8.05); 7.88 (2H, br); 7.85 (4H, m); 4.34 (1H, m); 4.06 (1H, dd, J = 7.1); 3.56 (2H, t, J = 7.14);

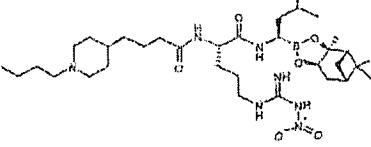
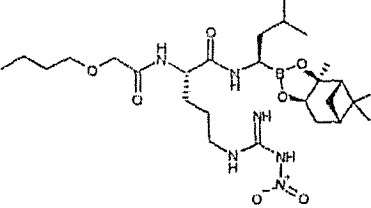
3.14(2H, m); 2.55(1H, m); 2.19(1H, m); 2.10(2H, t, $J = 7.14$); 2.0(1H, m); 1.82(1H, t, $J = 5.7$); 1.78(1H, m); 1.73-1.35(10H, m); 1.31(1H, d, $J = 9.9$); 1.24(19H, m); 0.84(9H, m); 0.79(3H, s)。

[0694] 主要根据上述实验步骤制备的其他化合物列在表 D-2 中。

[0695] 表 D-2

[0696]

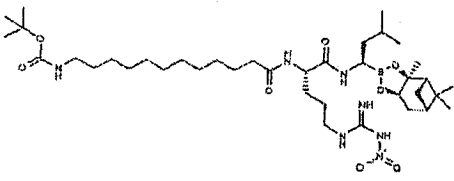
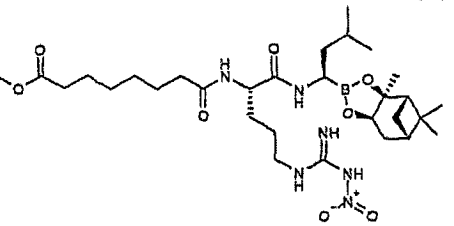
实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.2.1	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 4-(甲氧基羰基)丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二恶borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 8.79 (1H, d, $J=2.7$ Hz); 8.51 (1H, br); 8.04 (1H, d, $J=7.9$ Hz); 8.3-7.5 (2H, br); 4.31 (1H, m); 4.07 (1H, dd, $J=1.8, 8.6$); 3.57 (3H, s); 3.13 (2H, m); 2.55 (1H, m); 2.28 (2H, t, $J=7.7$); 2.20 (1H, m); 2.28 (2H, t, $J=7.5$); 2.01 (1H, m); 1.85-1.2 (13H, m); 1.23 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.83 (6H, d, $J=6.6$); 0.79 (3H, s)。</p>

[0697]		<p>化学名称: 4-(1-丁基-哌啶-4-基)-丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.78 (1H, d, J=2.7 Hz); 8.51 (1H, br); 7.97 (1H, d, J= 8.0 Hz); 8.3-7.5 (2H, br); 4.32 (1H, m); 4.07 (1H, dd, J= 1.8, 8.6); 3.13 (2H, m); 2.78 (2H, br d, J=11.2); 2.55 (1H, m); 2.19 (3H, m); 2.09 (2H, t, J=7.5); 2.00 (1H, m); 1.85-1.0 (26H, m); 1.23 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.85 (3H, t, J=7.9); 0.83 (6H, 2 d, J=6.6); 0.79 (3H, s)。</p>
		<p>化学名称: 2-丁氧基乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.74 (1H, d, J=2.8 Hz); 8.51 (1H, br); 8.3-7.5 (2H, br); 7.61 (1H, d, J= 8.0); 4.39 (1H, m); 4.12 (1H, br d, J= 8.2); 3.85 (2H, s); 3.42 (2H, t, J=6.4); 3.13 (2H, m); 2.64 (1H, m); 2.20 (1H, m); 2.03 (1H, m); 1.95-1.2 (15H, m); 1.24 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.87 (3H, t, J=7.3); 0.83 (6H, d, J=6.6); 0.79 (3H, s)。</p>

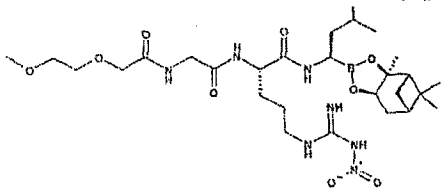
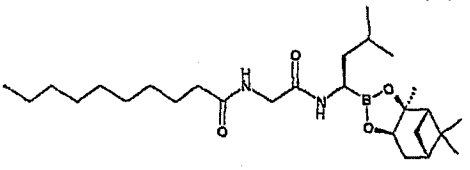
[0698] 根据实施例 D. 2 中的上述方法制备的其他化合物列在表 D-2A 中。实施例 D. 2. 6 的化合物制备自实施例 D. 14 的 2-氨基乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]-氨基]羰基]-4-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]-氨基]-丁基], 盐酸盐。实施例 D. 2. 7 和 D. 2. 8 的化合物制备自实施例 C. 3 的 2-氨基乙酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-1-甲基丁基]; 盐酸盐。实施例 2. 9 和 2. 10 的化合物制备自实施例 C. 3 的 (2S)-2-氨基-5-脲基戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]; 盐酸盐。

[0699] 表 D-2A

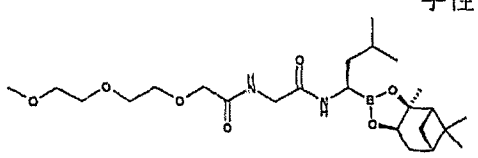
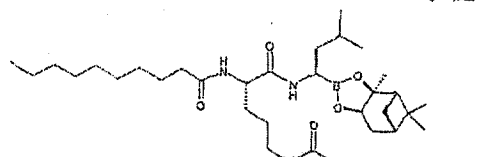
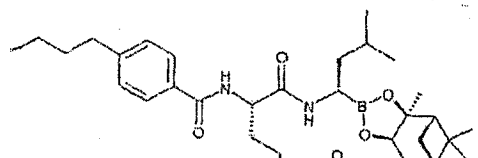
[0700]

实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.2.4	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 12-[(1,1-二甲氧基乙氧基)羰基氨基]十二酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.81 (1H, d, J=2.4); 8.52 (1H, br); 7.98 (1H, d, J=8.05); 7.85 (2H, v. br); 6.73 (1H, t, J=5.3); 4.33 (1H, m); 4.07 (1H, d, J=8.4); 3.14 (2H, m); 2.88 (2H, q, J=6.6); 2.56 (1H, m); 2.19 (1H, m); 2.10 (2H, t, J=7.1); 2.01 (1H, m); 1.83 (1H, t, J=5.7); 1.78 (1H, m); 1.73-1.41 (8H, m); 1.36 (9H, s); 1.33-1.15 (25H, m); 0.84 (6H, d, J=6.5); 0.80 (3H, s)。</p>
D.2.5	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 4-(甲氧基羰基)庚酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.80 (1H, br s); 8.51 (1H, br); 7.98 (1H, d, J= 8.0 Hz); 8.3-7.5 (2H, br); 4.32 (1H, m); 4.06 (1H, br d, J= 8.4); 3.12 (2H, m); 2.55 (1H, m); 2.26 (2H, t, J= 7.3); 2.18 (1H, m); 2.09 (2H, t, J= 7.1); 2.01 (1H, m); 1.85-1.2 (19H, m); 1.23 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.83 (6H, d, J=6,6); 0.79 (3H, s)。</p>

[0701]

D.2.6	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰氨基]乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.71-8.68 (1H, m); 8.53 (1H, m); 8.15 (1H, d, J=8.1); 8.10-7.60 (3H, m); 4.40-4.33 (1H, m); 4.13-4.08 (1H, m); 3.92 (2H, s); 3.82-3.78 (2H, m); 3.64-3.58 (2H, m); 3.52-3.46 (2H, m); 3.27 (3H, s); 2.62-2.56 (1H, m); 2.26-2.16 (1H, m); 2.08-2.00 (1H, m); 1.85 (1H, t, J=5.5); 1.82-1.76 (1H, m); 1.72-1.60 (3H, m); 1.59-1.40 (4H, m); 1.32-1.26 (4H, m); 1.25 (3H, s); 1.22 (3H, s); 0.86-0.83 (6H, m); 0.81 (3H, s)。</p>
D.2.7	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 癸酰胺, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]甲基</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.85 (1H, s); 8.11 (1H, t, J=5.9); 4.07-4.03 (1H, m); 3.83-3.78 (2H, d, J=6.4); 2.24-2.16 (1H, m); 2.11 (2H, t, J=7.40); 2.05-1.95 (1H, m); 1.84 (1H, t, J=5.6); 1.81-1.75 (1H, m); 1.74-1.60 (2H, m); 1.54-1.45 (2H, m); 1.35-1.30 (1H, d, J=10.1); 1.28-1.20 (21H, m); 0.90-0.84 (9H, m); 0.81 (3H, s)。</p>

[0702]

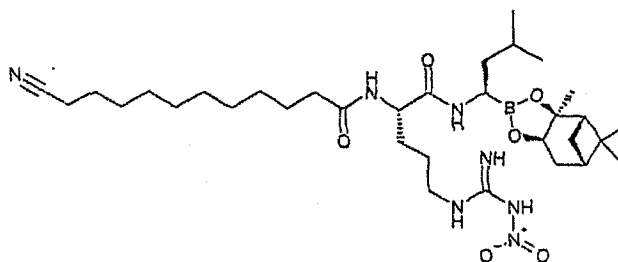
D.2.8	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰胺, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]甲基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.81 (1H, m); 7.97 (1H, t, J=6.0); 4.09-4.04 (1H, m); 3.93 (2H, s); 3.85 (2H, d, J=6.0); 3.64-3.57 (2H, m); 3.57-3.50 (4H, m); 3.45-3.40 (2H, m); 3.23 (3H, s); 2.58-2.52 (1H, m); 2.24-2.15 (1H, m); 2.05-1.97 (1H, m); 1.83 (1H, t, J=5.6); 1.80-1.76 (1H, m); 1.72-1.58 (2H, m); 1.31 (1H, d, J=10.1); 1.28-1.25 (2H, m); 1.23 (3H, s); 1.21 (3H, s); 0.86-0.82 (6H, m); 0.80 (3H, s)。</p>
D.2.9	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-5-脲基戊基]-</p>
D.2.10	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-5-脲基戊基]-</p>

[0703] 实施例 D.3

[0704] 11-氰基十一酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-

[0705] 手性

[0706]



[0707] 将 PS-碳二亚胺 (N-环己基碳二亚胺-N'-丙基氧基甲基聚苯乙烯, 769mg, 1mmol, 载量 1.31mmol/g) 和 HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑, 115mg, 0.85mmol) 加到 11-氰

基十一酸 (115mg, 0.54mmol) 的二氯甲烷 (DCM) (9mL) 溶液中。搅拌 10 分钟后, 加入实施例 C.1 的 (2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]-, 盐酸盐和 DIPEA (0.128ml, 0.75mmol)。悬浮液室温下振荡过夜, 再过滤掉 PS-碳二亚胺, 并用 DCM (4×6mL) 洗涤数次。

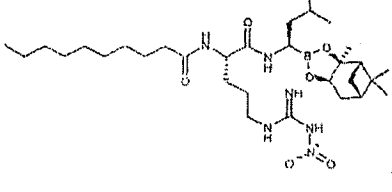
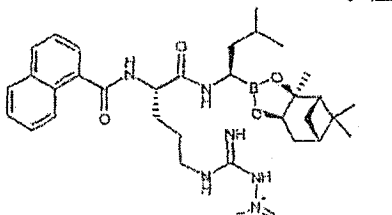
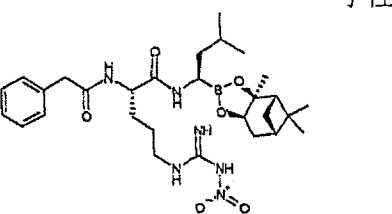
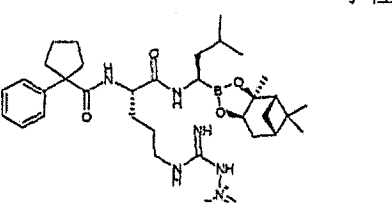
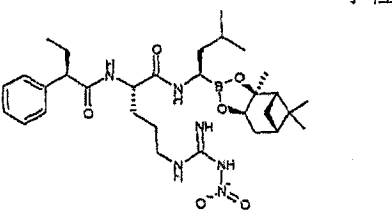
[0708] 有机相通过液-液萃取用的 VARIAN CHEM ELUT 柱体, 以饱和的水性 NaHCO₃ 预先调节并最终用 DCM (15mL) 洗涤。蒸发溶剂, 并用常相 ISOLUTE SPE-SI 柱 (DCM 9, MeOH 1) 纯化粗反应物, 得到 200mg 所需的化合物 (收率 61%)。

[0709] NMR(CDCl₃): 7.53 (s, br, 2H); 7.36 (d, br, J = 4.7Hz, 1H); 6.88 (d, J = 8.2Hz, 1H); 4.46 (m, 1H); 4.15 (dd, J = 8.5, 1.9Hz, 1H); 3.19 (m, 2H); 2.93 (m, 1H); 2.23 (t, J = 7.2Hz, 2H); 2.21 (m, 1H); 2.09 (t, J = 7.5, 2H); 2.04 (m, 1H); 1.88 (t, J = 5.4Hz, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.69 (m, 1H); 1.64-1.43 (m, 9H); 1.40-1.26 (m, 4H); 1.26 (s, 3H); 1.24-1.12 (m, 16H); 0.80 (d, J = 6.6, 3H); 0.79 (d, J = 6.6, 3H); 0.73 (s, 3H)。

[0710] LC-MS 659.7, MH⁺. ESI POS; AQA; 喷雾器 4kV/ 撇乳器: 20V/ 探测器 250C。

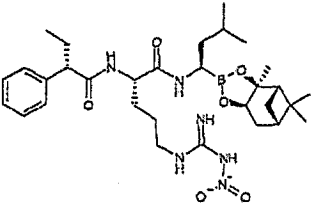
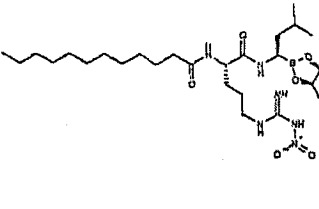
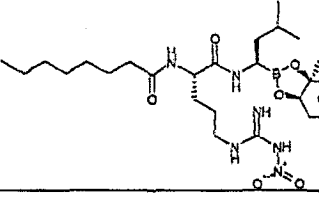
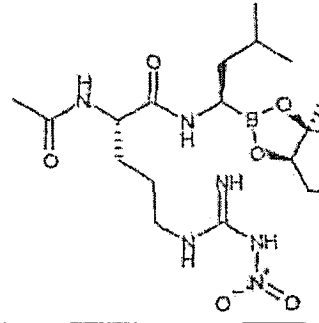
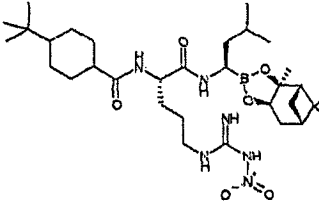
[0711] 主要根据上述实验方法制备的其他化合物列在表 D-3 中。

[0712] 表 D-3

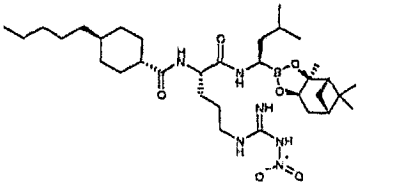
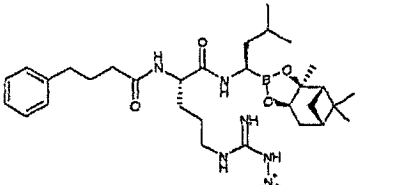
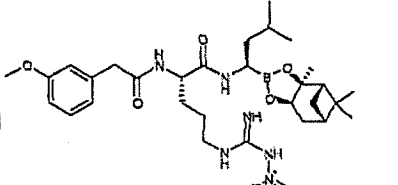
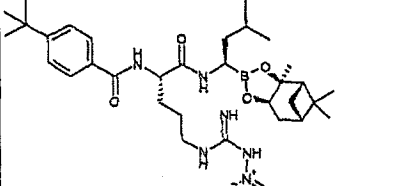
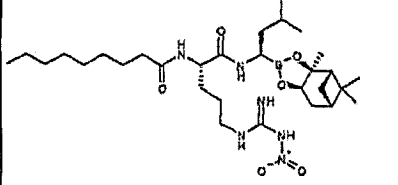
实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.3.1		化学名称: 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基] 分析数据: MS: MH+621.5
D.3.2	手性 	化学名称: 萘-1-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基] 分析数据: MS: MH+621.4
D.3.3	手性 	化学名称: 2-苯基乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基] 分析数据: MS: MH+ 585.3
D.3.4	手性 	化学名称: 1-苯基环戊烷甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基] 分析数据: MS: MH+ 639.4
D.3.5	手性 	化学名称: (2R)-2-苯基丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基] 分析数据: MS: MH+ 613.4

[0713]

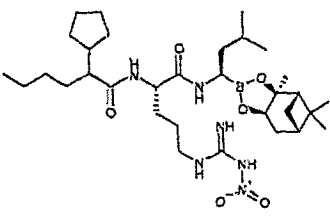
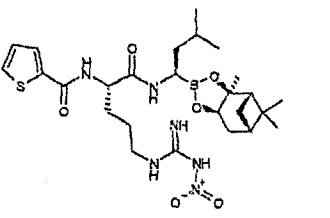
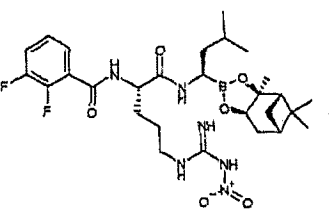
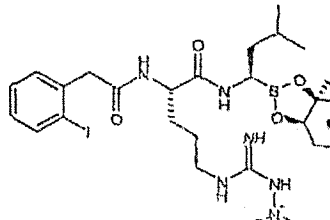
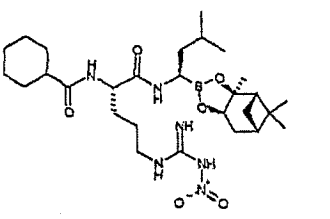
[0714]

D.3.6		<p>手性</p> <p>化学名称： (2S)-2- 苯 基 丁 酰 胺 ， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 613.4</p>
D.3.7		<p>手性</p> <p>化学名称： 十 二 酰 胺 ， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 649.5</p>
D.3.8		<p>手性</p> <p>化学名称： 辛 酰 胺 ， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5-三 甲 基 -4,6-亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 593.4</p>
D.3.9		<p>手性</p> <p>化学名称： 乙 酰 胺 ， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 509.3</p>
D.3.10		<p>手性</p> <p>化学名称： 4-(1,1- 二 甲 基 乙 基) 环 己 烷 甲 酰 胺 ， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 633.5</p>

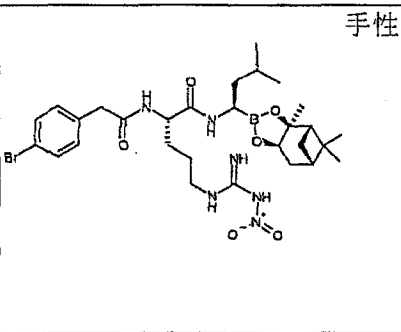
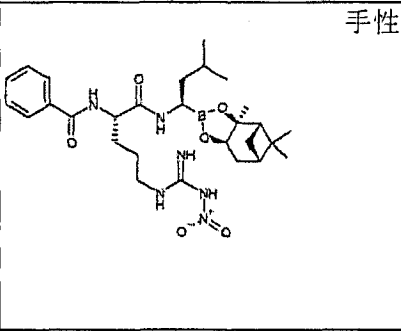
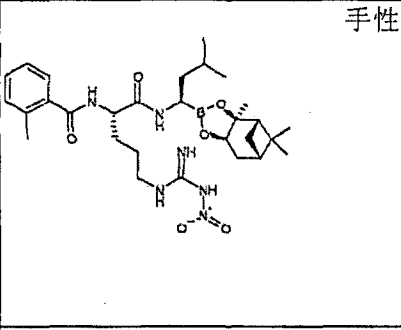
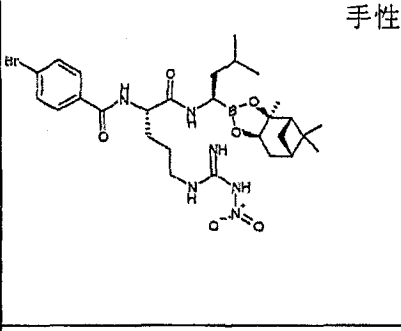
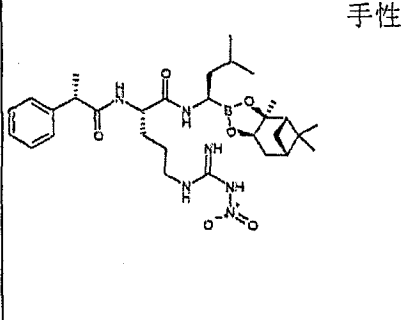
[0715]

D.3.11		<p>手性</p> <p>化学名称： 反-4-戊基环己烷甲酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 647.5</p>
D.3.12		<p>手性</p> <p>化学名称： 4-苯基丁酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+613.4</p>
D.3.13		<p>手性</p> <p>化学名称： 2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 615.3</p>
D.3.14		<p>手性</p> <p>化学名称： 4-(1,1-二甲基乙基)苯甲酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 627.5</p>
D.3.15		<p>手性</p> <p>化学名称： 壬酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞰borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 607.4</p>

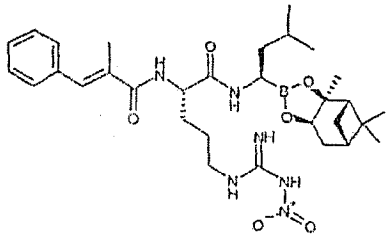
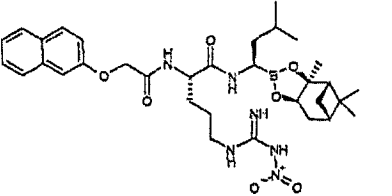
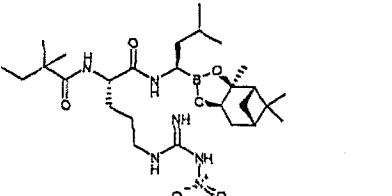
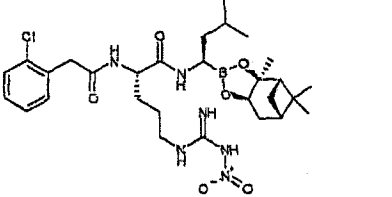
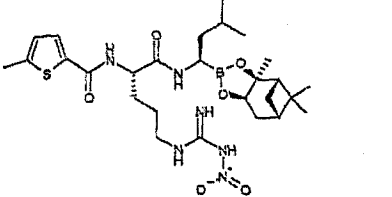
[0716]

D.3.16		<p>手性</p> <p>化学名称: (RS)-2-环戊基己酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+633.5</p>
D.3.17		<p>手性</p> <p>化学名称: 噻吩-2-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 577.2</p>
D.3.18		<p>手性</p> <p>化学名称: 2,3-二氟苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 607.3</p>
D.3.19		<p>手性</p> <p>化学名称: 2-(2-碘苯基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+711.3</p>
D.3.20		<p>手性</p> <p>化学名称: 环己烷甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 577.3</p>

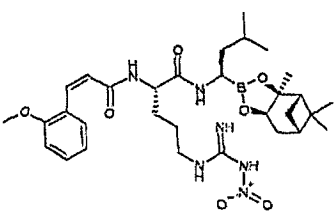
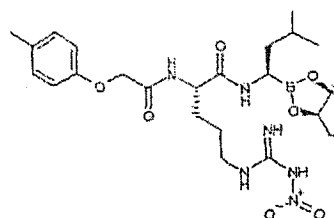
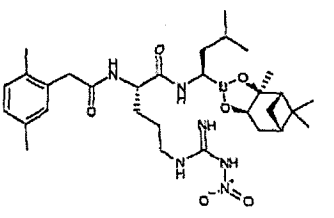
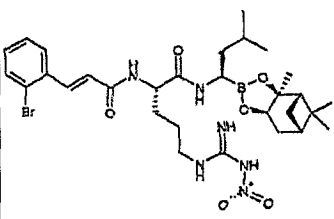
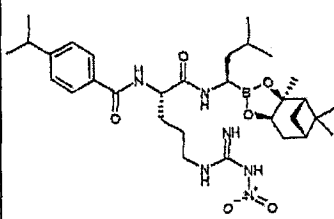
[0717]

D.3.21		<p>手性</p> <p>化学名称: 2-(4- 溴 苯 基) 乙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+663.2</p>
D.3.22		<p>手性</p> <p>化学名称: 苯 甲 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+571.3</p>
D.3.23		<p>手性</p> <p>化学名称: 2- 甲 基 苯 甲 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 585.3</p>
D.3.24		<p>手性</p> <p>化学名称: 4- 溴 苯 甲 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 649.3</p>
D.3.25		<p>手性</p> <p>化学名称: (2S)-2- 苯 基 丙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 599.3</p>

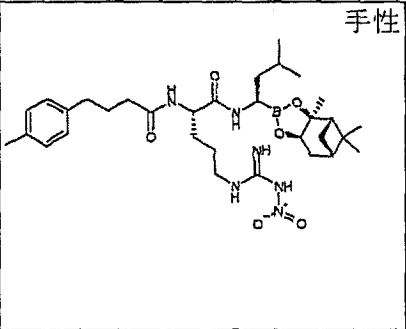
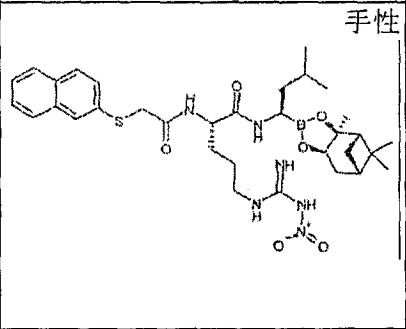
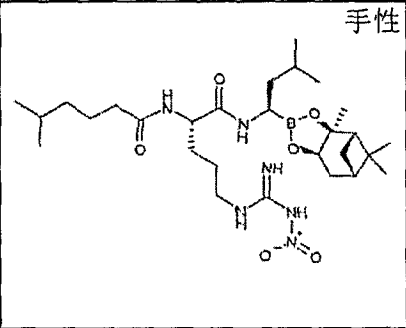
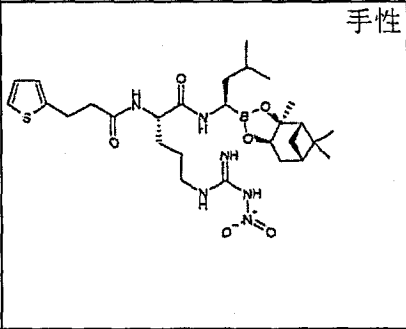
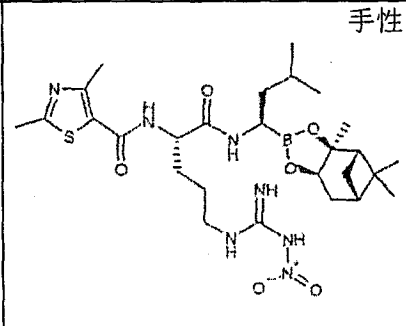
[0718]

D.3.26	 <p>手性</p>	<p>化学名称: (E)-2-甲基-3-苯基-丙烯酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+611.4</p>
D.3.27	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 2-(2-萘基)氧基]乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+651.4</p>
D.3.28	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 2,2-二甲基丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 565.4</p>
D.3.29	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 2-(2-氯苯基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+619.3</p>
D.3.30	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 5-甲基噻吩-2-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 591.3</p>

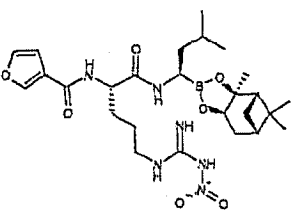
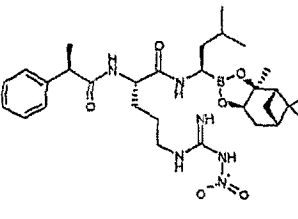
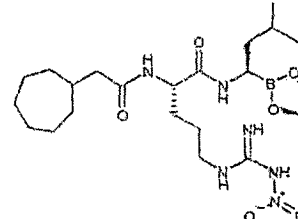
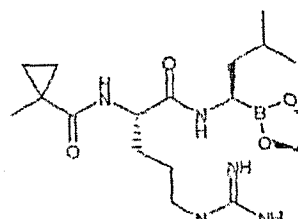
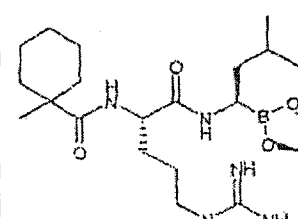
[0719]

D.3.31		<p>手性</p> <p>化学名称: 顺-3-(2-甲氧基苯基)丙烯酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 627.4</p>
D.3.32		<p>手性</p> <p>化学名称: (2-甲基苯氧基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 615.4</p>
D.3.33		<p>手性</p> <p>化学名称: 2-(2,5-二甲基苯基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+613.4</p>
D.3.34		<p>手性</p> <p>化学名称: 反-3-(2-溴苯基)丙烯酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 675.3</p>
D.3.35		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-异丙基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 613.4</p>

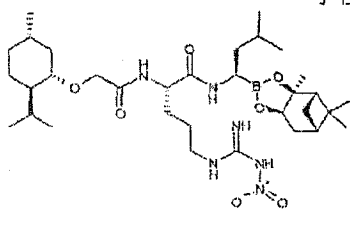
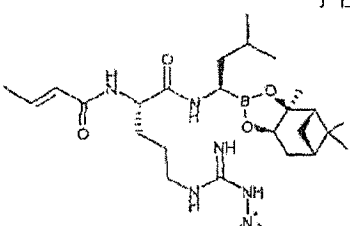
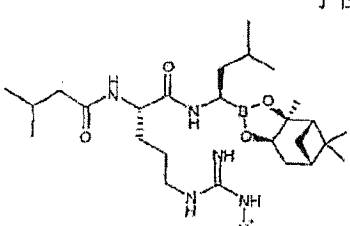
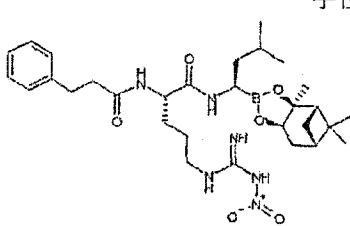
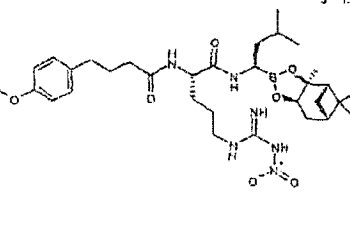
[0720]

D.3.36		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-(4-甲基苯基)丁酰胺, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞢borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 627.4</p>
D.3.37		<p>手性</p> <p>化学名称: 2-(2-萘基硫烷基)乙酰胺, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞢borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 667.3</p>
D.3.38		<p>手性</p> <p>化学名称: 5-甲基己酰胺, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞢borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 579.4</p>
D.3.39		<p>手性</p> <p>化学名称: 3-噻吩-2-基-丙酰胺, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞢borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 605.4</p>
D.3.40		<p>手性</p> <p>化学名称: 2,4-二甲基噻唑-5-甲酰胺, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞢borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 606.4</p>

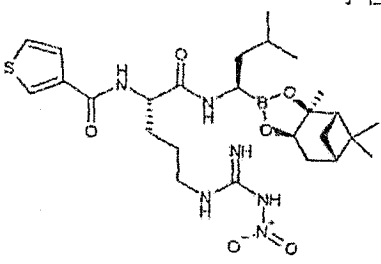
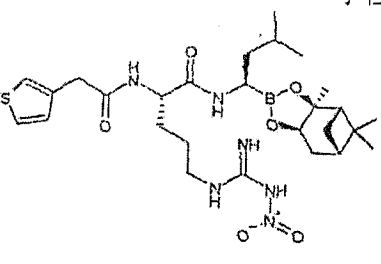
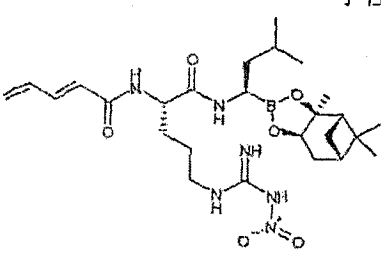
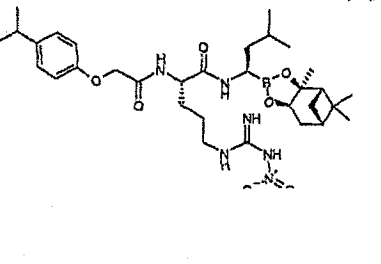
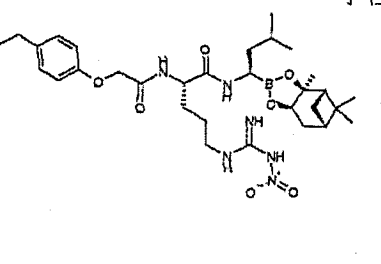
[0721]

D.3.41		<p>手性</p> <p>化学名称： 咪喃-3-甲酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 561.3</p>
D.3.42		<p>手性</p> <p>化学名称： (2R)-2-苯基丙酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 599.4</p>
D.3.43		<p>手性</p> <p>化学名称： 2-环庚基乙酰胺，N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 605.4</p>
D.3.44		<p>手性</p> <p>化学名称： 1-甲基环丙烷甲酰胺，N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 549.3</p>
D.3.45		<p>手性</p> <p>化学名称： 1-甲基-环己烷甲酰胺，N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+591.3</p>

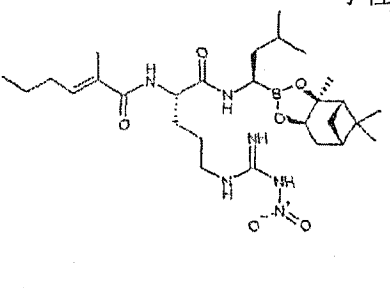
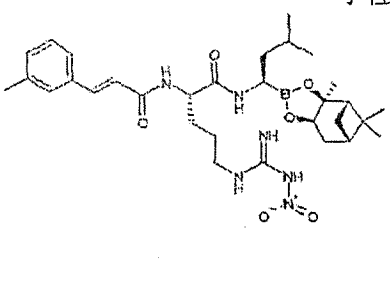
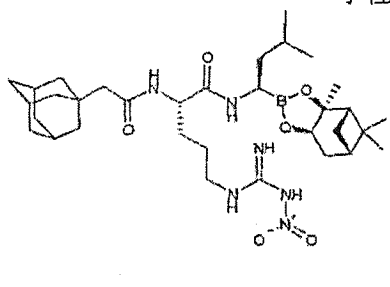
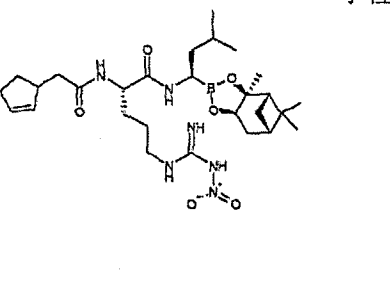
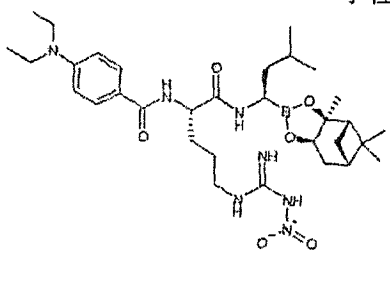
[0722]

D.3.46		<p>手性 化学名称: 2-[(1S,2R,5S)-2-异丙基-5-甲基环己基]氧基乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 663.3</p>
D.3.47		<p>手性 化学名称: (E)-2-丁烯酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 535.6</p>
D.3.48		<p>手性 化学名称: 3-甲基丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+551.3</p>
D.3.49		<p>手性 化学名称: 3-苯基丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 599.3</p>
D.3.50		<p>手性 化学名称: 4-(4-甲氧基苯基)-丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 643.4</p>

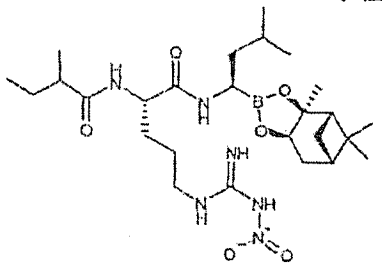
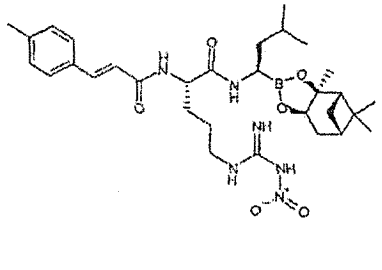
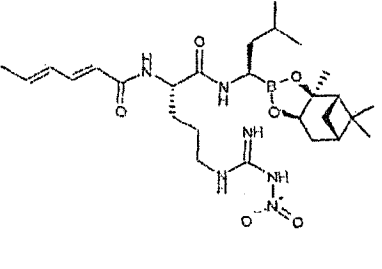
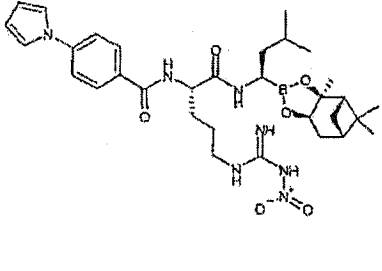
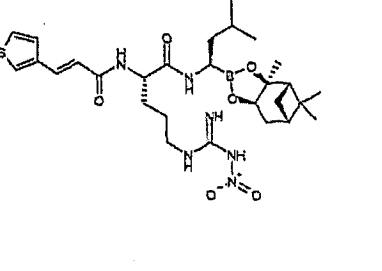
[0723]

D.3.51		<p>手性</p> <p>化学名称: 噻吩-3-甲酰胺, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢- 3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2- 苯并二噻borol-2-基]-3- 甲基丁基]氨基]羰基]-4- [[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 577.2</p>
D.3.52		<p>手性</p> <p>化学名称: 2-噻吩-3-基-乙酰胺, N-[(1S)-1- [[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢- 3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2- 苯并二噻borol-2-基]-3- 甲基丁基]氨基]羰基]-4- [[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+591.4</p>
D.3.53		<p>手性</p> <p>化学名称: (E)-戊-2,4-二烯酸酰胺, N- [(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基- 1,3,2-苯并二噻borol-2-基]-3- 甲基丁基]氨基]羰基]-4- [[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 547.3</p>
D.3.54		<p>手性</p> <p>化学名称: 2-(4-异丙基苯氧基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢- -3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二 噻borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+643.4</p>
D.3.55		<p>手性</p> <p>化学名称: 2-(4-乙基苯氧基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢- -3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二 噻borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 629.4</p>

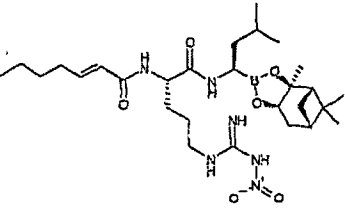
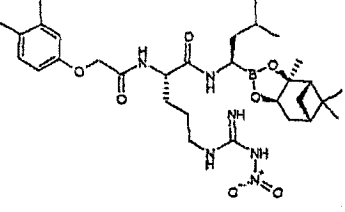
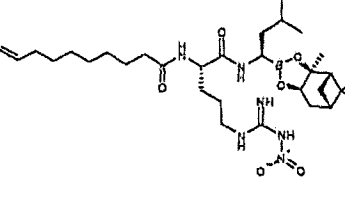
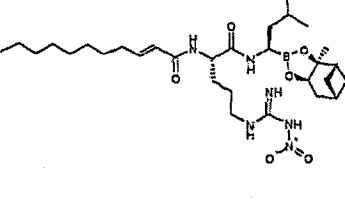
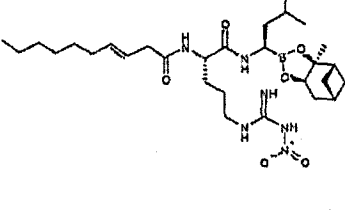
[0724]

D.3.56	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称： (E)-2-甲基己-2-烯酸酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二恶硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 577.2</p>
D.3.57	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称： 3-(3-甲基苯基)丙烯酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二恶硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+611.4</p>
D.3.58	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称： 2-金刚烷-1-基乙酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二恶硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 643.3</p>
D.3.59	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称： (RS)-2-环戊-2-烯基乙酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二恶硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 575.3</p>
D.3.60	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称： 4-二乙基氨基苯甲酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二恶硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 642.4</p>

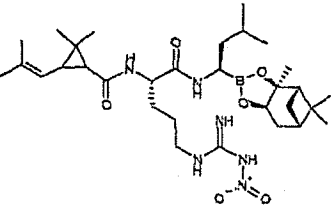
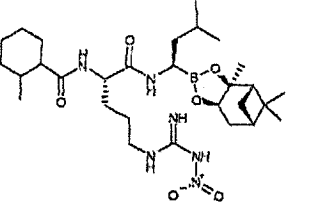
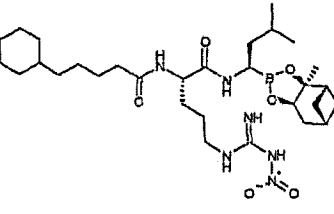
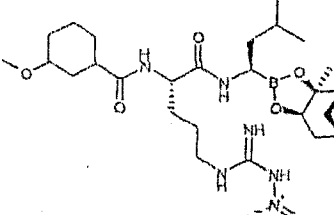
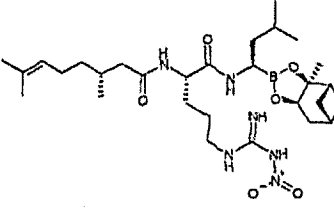
[0725]

D.3.61	 <p>手性</p>	<p>化学名称: (RS)-2-甲基丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+551.3</p>
D.3.62	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 3-(4-甲基苯基)丙烯酰胺, N-[(1S)-H[[[(1R)-H(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 611.4</p>
D.3.63	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 己-2,4-二烯酸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+561.5</p>
D.3.64	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 4-吡咯-1-基-苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 636.3</p>
D.3.65	 <p>手性</p>	<p>化学名称: (E)-3-噻吩-3-基-丙烯酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 603.3</p>

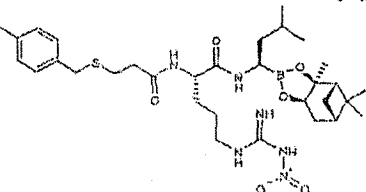
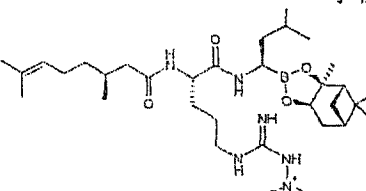
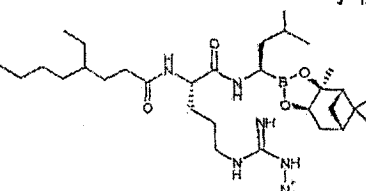
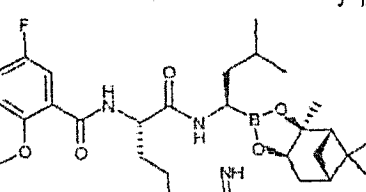
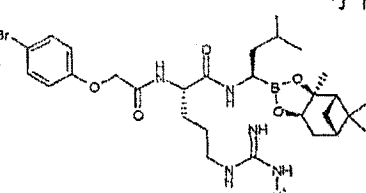
[0726]

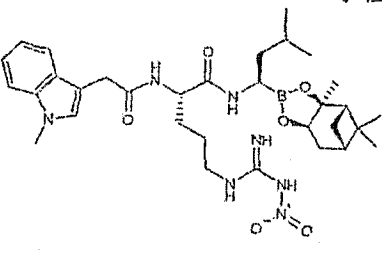
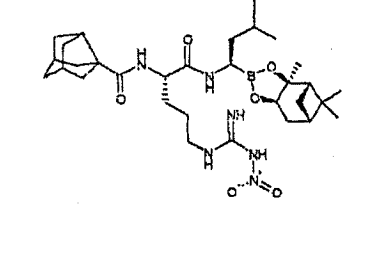
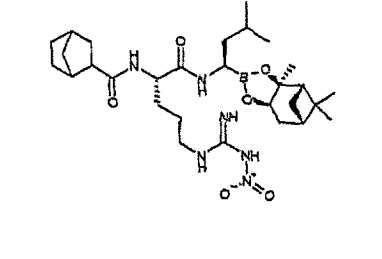
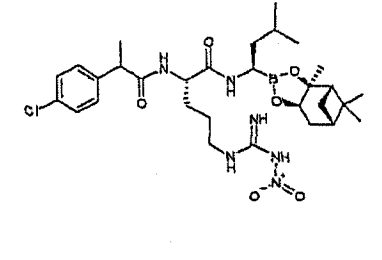
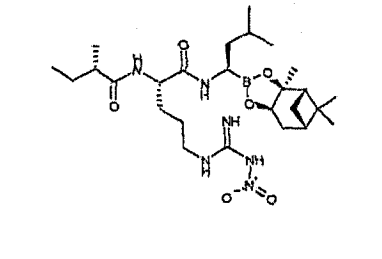
D.3.66		<p>手性</p> <p>化学名称: 庚 -2- 烯 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 577.3</p>
D.3.67		<p>手性</p> <p>化学名称: 2-(3,4- 二 甲 基 苯 氧 基) 乙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 629.3</p>
D.3.68		<p>手性</p> <p>化学名称: 癸 -9- 烯 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+619.3</p>
D.3.69		<p>手性</p> <p>化学名称: (E)- 十 -2- 烯 酸 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 633.4</p>
D.3.70		<p>手性</p> <p>化学名称: (E)- 癸 -3- 烯 酸 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 619.4</p>

[0727]

D.3.71		<p>手性</p> <p>化学名称: 2,2-二甲基-3-(2-甲基丙烯基)-环丙烷甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+616.9</p>
D.3.72		<p>手性</p> <p>化学名称: 2-甲基环己烷甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 591.4</p>
D.3.73		<p>手性</p> <p>化学名称: 5-环己基戊酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+633.5</p>
D.3.74		<p>手性</p> <p>化学名称: 3-甲氧基环己烷甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 607.3</p>
D.3.75		<p>手性</p> <p>化学名称: (3R)-3,7-二甲基-辛-6-烯酸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 619.4</p>

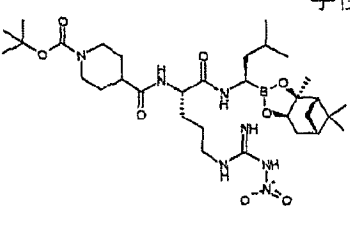
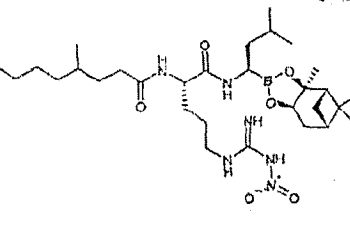
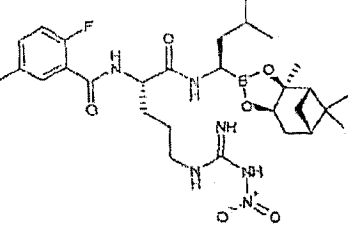
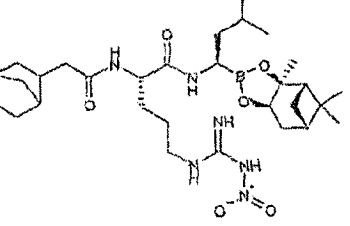
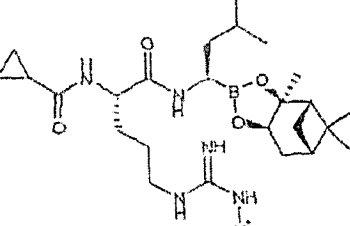
[0728]

D.3.76		<p>手性</p> <p>化学名称: 3-[(4-甲基苄基)硫烷基]丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 659.3</p>
D.3.77		<p>手性</p> <p>化学名称: (3S)-3,7-二甲基-辛-6-烯酸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 619.4</p>
D.3.78		<p>手性</p> <p>化学名称: (RS)-4-乙基辛酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+621.4</p>
D.3.79		<p>手性</p> <p>化学名称: 5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+619.2</p>
D.3.80		<p>手性</p> <p>化学名称: 2-(4-溴苯氧基)-乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 679.6</p>

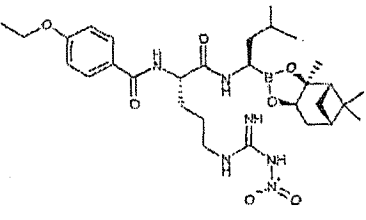
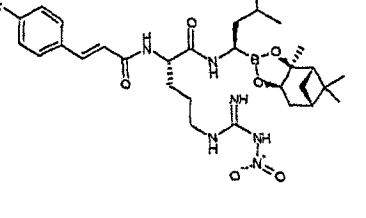
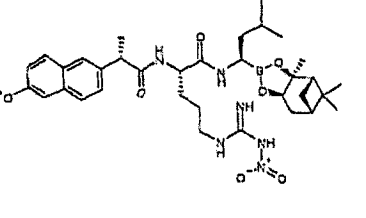
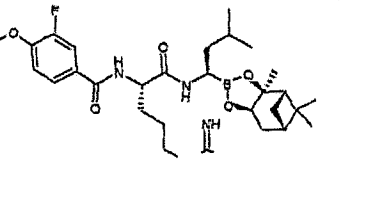
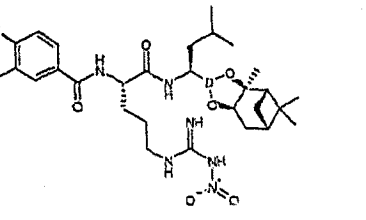
D.3.81	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 638.3</p>
D.3.82	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 六氢-2,5-亚甲基并环戊二烯-3a(1H)-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+615.2</p>
D.3.83	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 二环 [2.2.1] 庚烷 -2- 甲酰胺 , N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 589.2</p>
D.3.84	<p>手性</p> 	<p>化学名称: (RS)-2-(4-氯苯基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 633.6</p>
D.3.85	<p>手性</p> 	<p>化学名称: (2S)-2-甲基丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 551.8</p>

[0729]

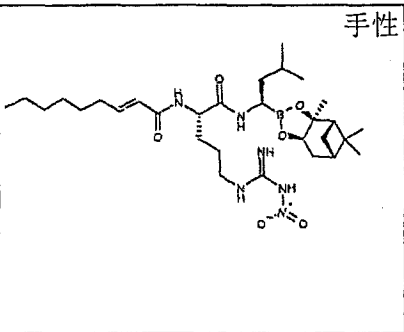
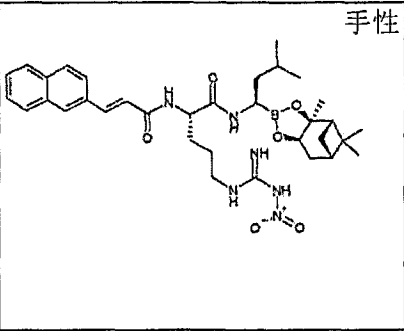
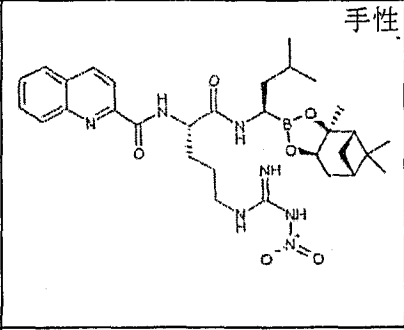
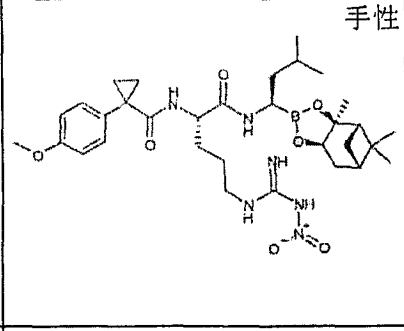
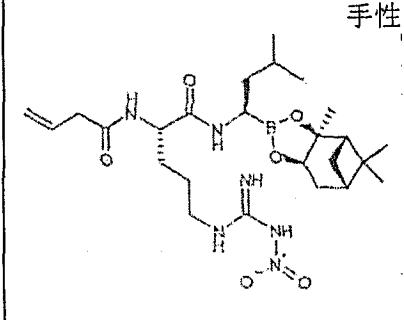
[0730]

D.3.86	 <p>手性</p>	<p>化学名称: (4RS)-1-[(1,1-二甲氧乙氧基)胺基]-吡啶-4-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]胺基]胺基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 678.4</p>
D.3.87	 <p>手性</p>	<p>化学名称: (RS)-4-甲基辛酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]胺基]胺基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 607.3</p>
D.3.88	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 2-氟-5-甲基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]胺基]胺基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 603.2</p>
D.3.89	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 2-(二环[2.2.1]庚-2-基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]胺基]胺基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+603.8</p>
D.3.90	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 环丙烷甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]胺基]胺基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 535.3</p>

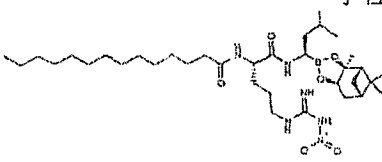
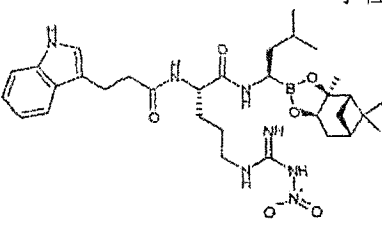
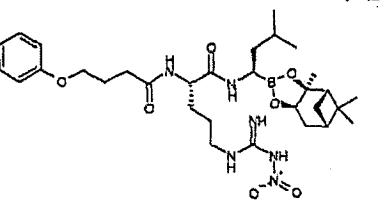
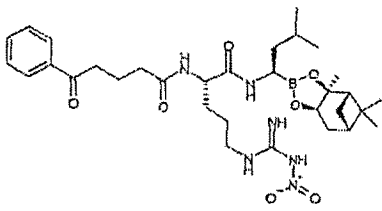
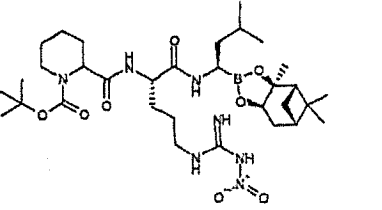
[0731]

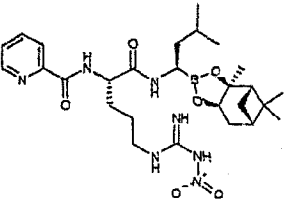
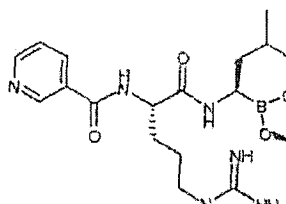
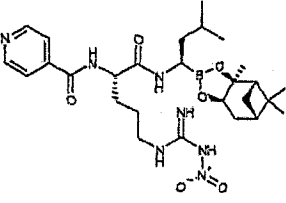
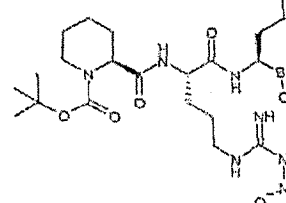
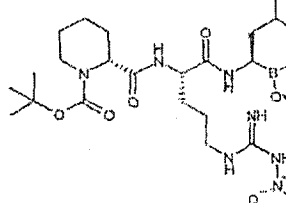
D.3.91		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-乙氧基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 615.2</p>
D.3.92		<p>手性</p> <p>化学名称: (E)-3-(4-溴苯基)丙烯酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+675.1</p>
D.3.93		<p>手性</p> <p>化学名称: (2S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 679.3</p>
D.3.94		<p>手性</p> <p>化学名称: 3-氟-4-甲氧基苯甲酰胺, N-[[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 619.5</p>
D.3.95		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-氟-3-甲基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 603.2</p>

[0732]

D.3.96		<p>手性</p> <p>化学名称: 壬-2-烯酸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 605.3</p>
D.3.97		<p>手性</p> <p>化学名称: (E)-3-(萘-2-基)丙烯酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 647.3</p>
D.3.98		<p>手性</p> <p>化学名称: 喹啉-2-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 622.3</p>
D.3.99		<p>手性</p> <p>化学名称: 1-(4-甲氧基苯基)-环丙烷甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 641.4</p>
D.3.101		<p>手性</p> <p>化学名称: 3-丁烯酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 535.0</p>

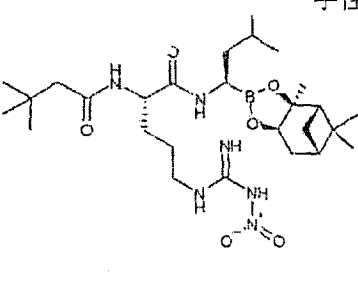
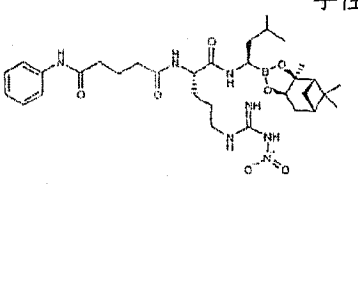
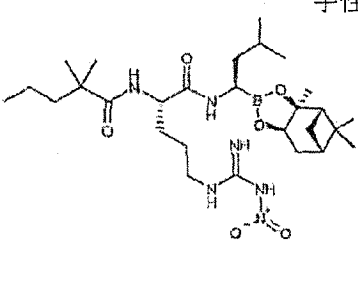
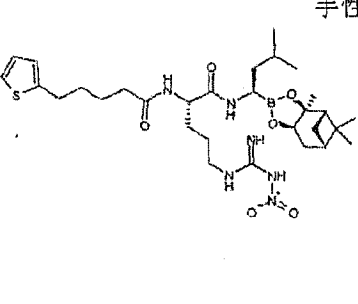
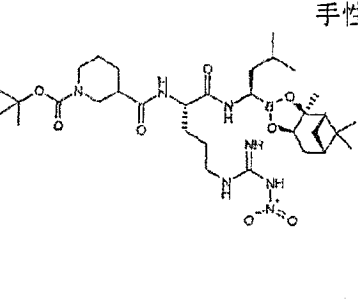
[0733]

D.3.102	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 十 四 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 677.3</p>
D.3.103	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 3-(1H- 吲 哚 -3- 基)- 丙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+638.2</p>
D.3.104	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 4- 苯 氧 基 丁 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 628.9</p>
D.3.105	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 5- 氧 -5- 苯 基 - 戊 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+641.1</p>
D.3.106	<p>手性</p> 	<p>化学名称: (2RS)-1-((1,1-二 甲 基 乙 氧 基)羰基)-吡 啶 -2- 甲 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 678.2</p>

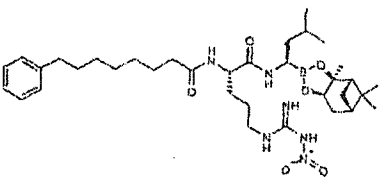
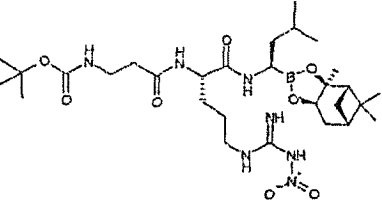
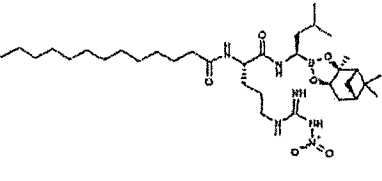
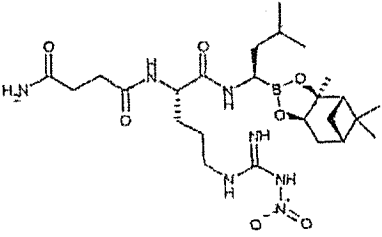
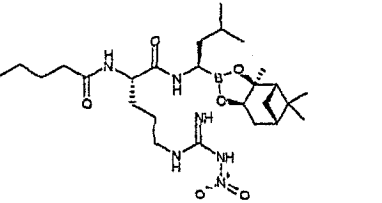
D.3.107		<p>手性</p> <p>化学名称: 吡啶-2-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 572.1</p>
D.3.108		<p>手性</p> <p>化学名称: 吡啶-3-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+572.1</p>
D.3.109		<p>手性</p> <p>化学名称: 吡啶-4-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 572.5</p>
D.3.110		<p>手性</p> <p>化学名称: (2S)-1-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)-哌啶-2-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+678.1</p>
D.3.111		<p>手性</p> <p>化学名称: (2R)-1-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)-哌啶-2-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 678.2</p>

[0734]

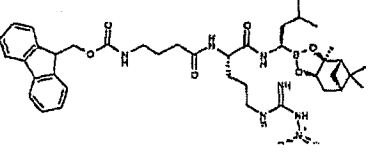
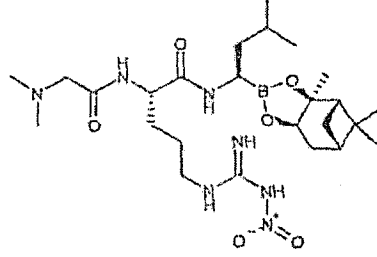
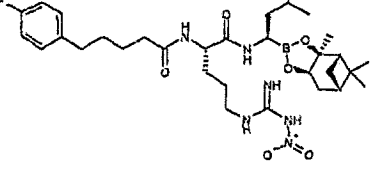
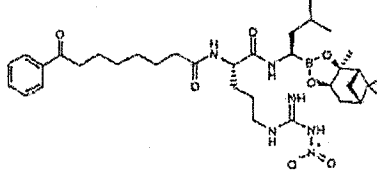
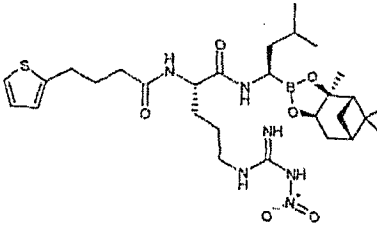
[0735]

D.3.112		<p>手性</p> <p>化学名称: 3,3-二甲基-丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞢borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 565.0</p>
D.3.113		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-[(苯基氨基)羰基]丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞢borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 656.2</p>
D.3.114		<p>手性</p> <p>化学名称: 2,2-二甲基戊酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞢borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 579.2</p>
D.3.115		<p>手性</p> <p>化学名称: 5-噻吩-2-基-戊酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞢borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 633.2</p>
D.3.116		<p>手性</p> <p>化学名称: (3RS)-1-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)-哌啶-3-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞢borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 678.0</p>

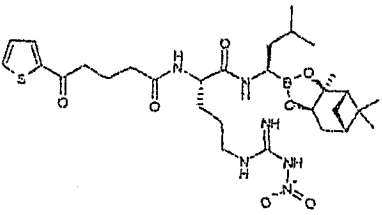
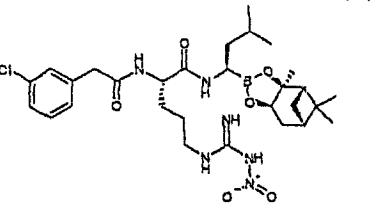
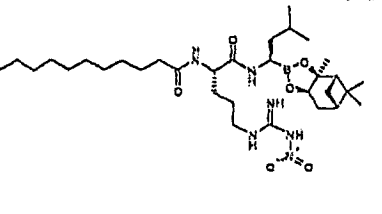
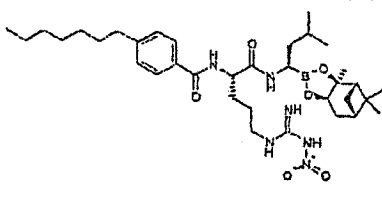
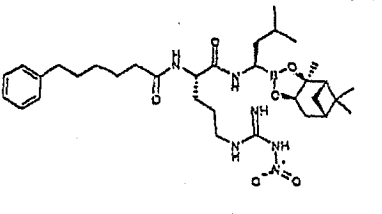
[0736]

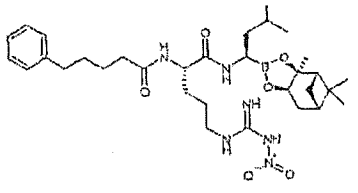
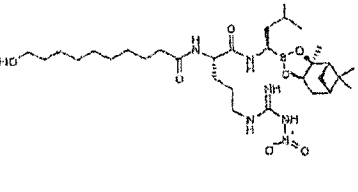
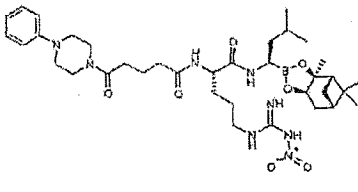
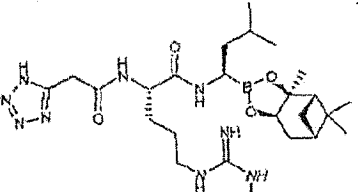
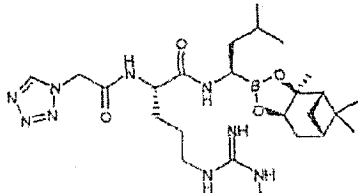
D.3.117	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 8-苯基-辛酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+669.1</p>
D.3.118	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 638.2</p>
D.3.119	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 十三酰胺, N-[(Ls)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 663.3</p>
D.3.120	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 琥 珀 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+566.1</p>
D.3.121	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 戊酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+551.2</p>

[0737]

D.3.122	 <p style="text-align: right;">手性</p>	<p>化学名称: [[[(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基]氨基]丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二 噁borol-2-yl]]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 775.3</p>
D.3.123	 <p style="text-align: right;">手性</p>	<p>化学名称: 2-(二甲基氨基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 552.5</p>
D.3.124	 <p style="text-align: right;">手性</p>	<p>化学名称: 5-(4-氟苯基)-戊酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 645.2</p>
D.3.125	 <p style="text-align: right;">手性</p>	<p>化学名称: 8-氧-8-苯基辛酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+683.1</p>
D.3.126	 <p style="text-align: right;">手性</p>	<p>化学名称: 4-(噻吩-2-基)丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+619.0</p>

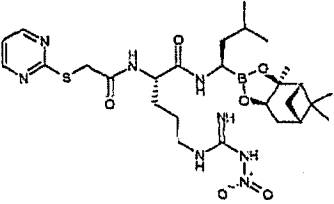
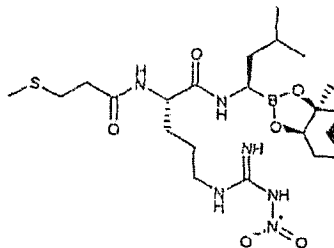
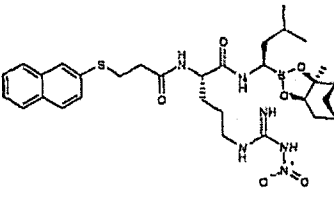
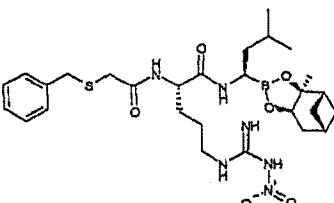
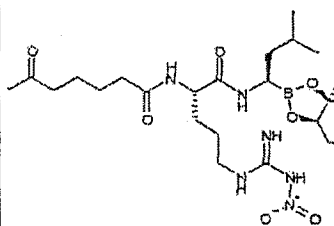
[0738]

D.3.127	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 5-氧-5-(噻吩-2-基)戊酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+647.1</p>
D.3.128	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 2-(3-氯苯基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]+619.1</p>
D.3.129	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 十酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]+ 635.2</p>
D.3.130	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 4-庚基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]+ 669.6</p>
D.3.131	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 6-苯基己酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]+641.5</p>

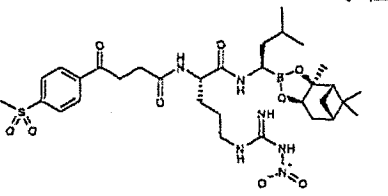
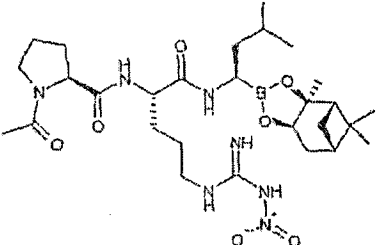
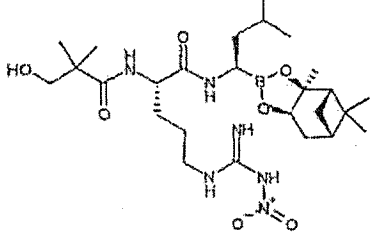
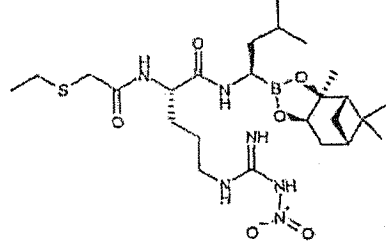
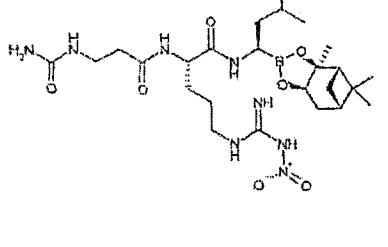
D.3.132	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 5-苯基戊酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫫁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 627.5</p>
D.3.133	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 10-羟基癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫫁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 637.7</p>
D.3.134	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 5-氧-5-(4-苯基哌嗪-1-基)戊酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫫁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 725.4</p>
D.3.135	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 2-(1H-四唑-5-基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫫁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 577.0</p>
D.3.136	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 2-(四唑-1-基)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫫁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 576.9</p>

[0739]

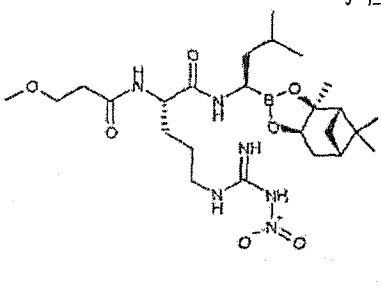
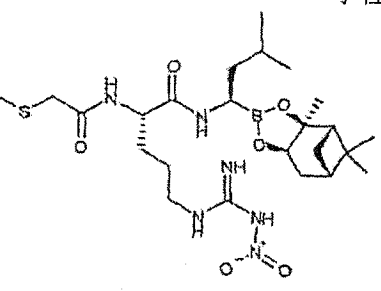
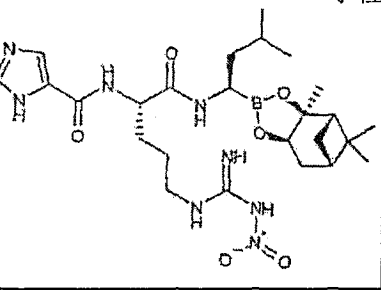
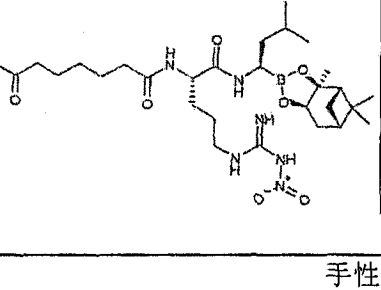
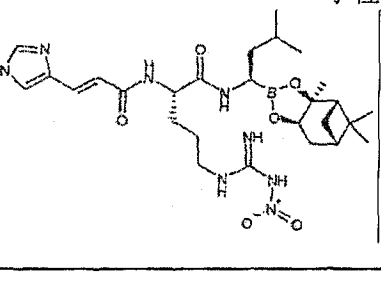
[0740]

D.3.137	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 2-(嘧啶 -2- 基 硫 烷 基) 乙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺618.9</p>
D.3.138	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 3- 甲 基 硫 烷 基 丙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 569.4</p>
D.3.139	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 3-(萘 -2- 基 硫 烷 基)- 丙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺681.5</p>
D.3.140	<p>手性^{chiral}</p> 	<p>化学名称: 2-[(苯 基 甲 基) 硫 烷 基] 乙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS:[MH]⁺631.5</p>
D.3.141	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 6- 氧 代 庚 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 593.5</p>

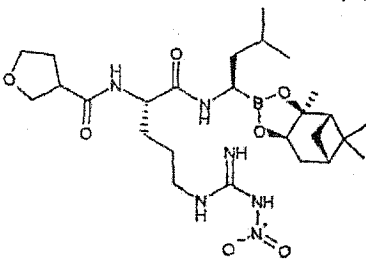
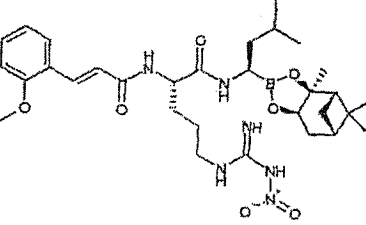
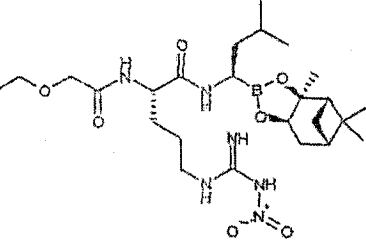
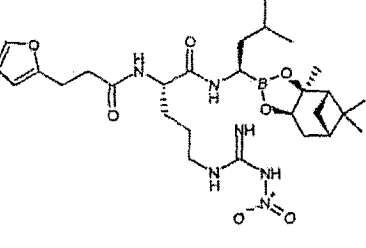
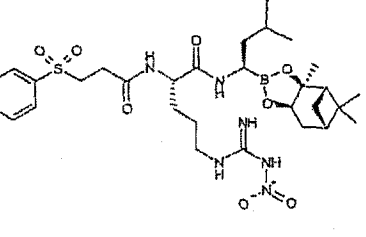
[0741]

D.3.142	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 4-(4- 甲磺酰苯基)-4- 氧代丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5- 三甲基-4,6- 亚甲基-1,3,2- 苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 705.0</p>
D.3.143	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: (2S)-1- 乙酰吡咯烷 -2- 甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5- 三甲基-4,6- 亚甲基-1,3,2- 苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 605.9</p>
D.3.144	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 3- 羟基 -2,2- 二甲基丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5- 三甲基-4,6- 亚甲基-1,3,2- 苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 566.9</p>
D.3.145	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 2- 乙基硫烷基乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5- 三甲基-4,6- 亚甲基-1,3,2- 苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 569.8</p>
D.3.146	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 3- 氨基 丙 酰 胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5- 三甲基-4,6- 亚甲基-1,3,2- 苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 581.5</p>

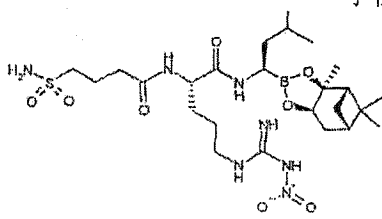
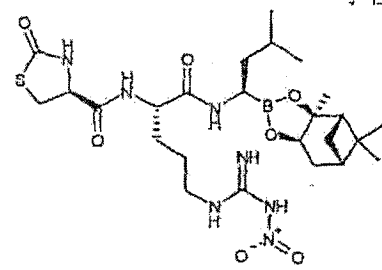
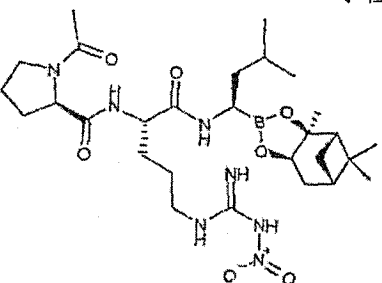
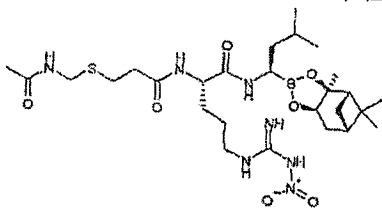
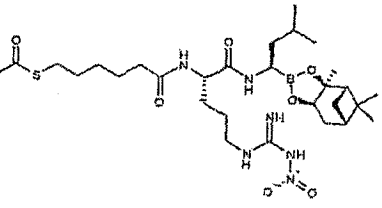
[0742]

D.3.147	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 3-甲氧基丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 552.9</p>
D.3.148	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 2-甲基硫烷基乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 555.6</p>
D.3.149	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 3H-咪唑-4-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 561.0</p>
D.3.150	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 7-氧-辛酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 607.1</p>
D.3.151	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: (E)-3-(咪唑-4-基)丙烯酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫏓borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 587.4</p>

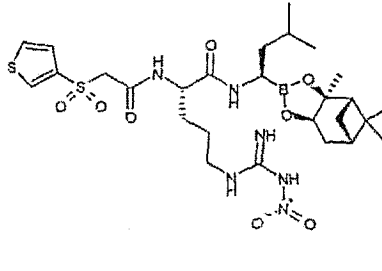
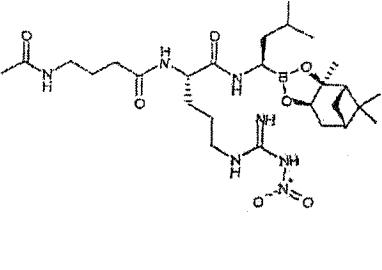
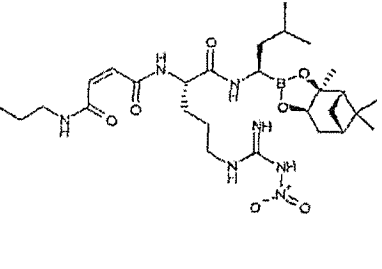
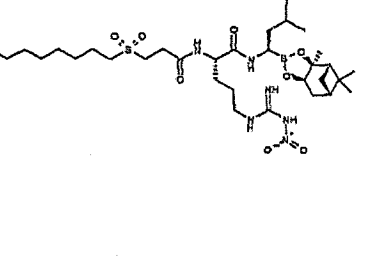
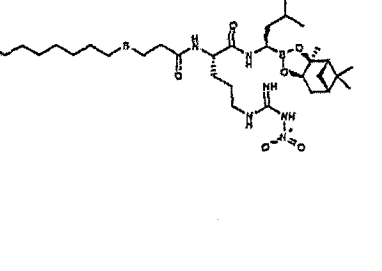
[0743]

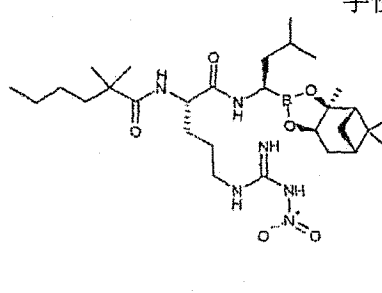
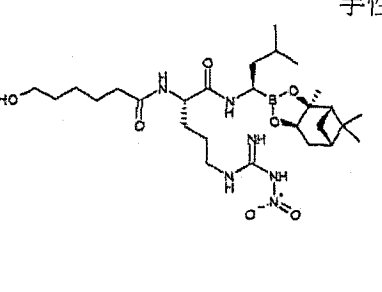
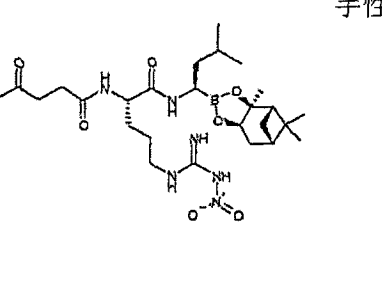
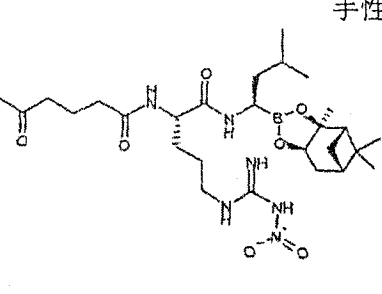
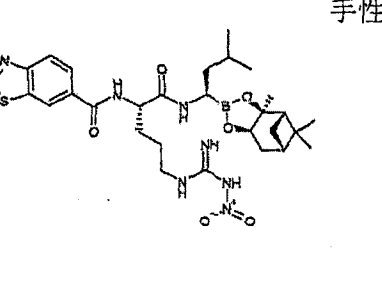
D.3.152	<p>手性</p> 	<p>化学名称: (RS)- 四氢呋喃 -3- 甲酰胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢 -3a,5,5- 三甲基 4,6- 亚甲基 -1,3,2- 苯并二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 565.3</p>
D.3.153	<p>手性</p> 	<p>化学名称: (E)-3-(2- 甲氧基苯基) 丙烯酰胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢 -3a,5,5- 三甲基 4,6- 亚甲基 -1,3,2- 苯并二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 627.7</p>
D.3.154	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 2- 乙 氧 基 乙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢 -3a,5,5- 三甲基 4,6- 亚甲基 -1,3,2- 苯并二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 553.0</p>
D.3.155	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 3- 呋 喃 -2- 基 - 丙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-H(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢 -3a,5,5- 三甲基 4,6- 亚甲基 -1,3,2- 苯并二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 589.5</p>
D.3.156	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 3-(苯 磺 酰) 丙 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢 -3a,5,5- 三甲基 4,6- 亚甲基 -1,3,2- 苯并二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚 氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 663.0</p>

[0744]

D.3.157		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-硫烷基丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 615.8</p>
D.3.158		<p>手性</p> <p>化学名称: (4S)-2-氧-1,3-噻唑烷-4-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 595.8</p>
D.3.159		<p>手性</p> <p>化学名称: (2R)-1-乙酰吡咯烷-2-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 605.9</p>
D.3.160		<p>手性</p> <p>化学名称: 3-[(乙酰氨基)甲基硫烷基]-丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 626.0</p>
D.3.161		<p>手性</p> <p>化学名称: 6-(乙酰硫烷基)己酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 638.9</p>

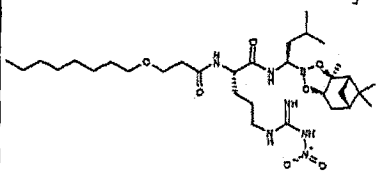
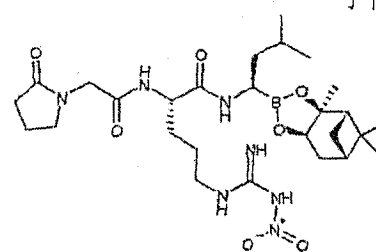
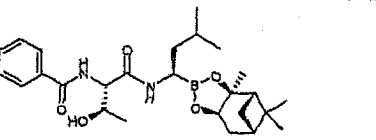
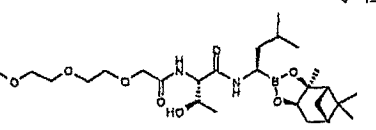
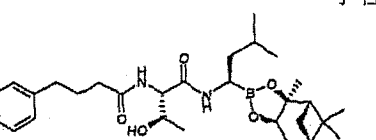
[0745]

D.3.162	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: (噻吩-2-磺酰)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噻borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 655.0</p>
D.3.163	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 4-(乙酰氨基)丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噻borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 593.7</p>
D.3.164	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: (2Z)-3-(丙基氨基羰基)-2-丙烯酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噻borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 606.1</p>
D.3.165	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 3-(辛基磺酰)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噻borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 699.29</p>
D.3.166	<p style="text-align: center;">手性</p> 	<p>化学名称: 3-(辛基硫烷基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噻borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 667.35</p>

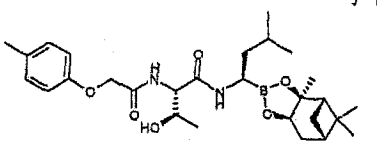
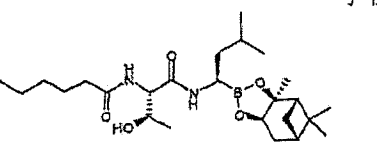
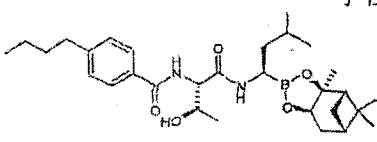
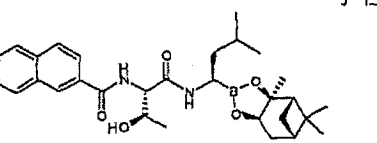
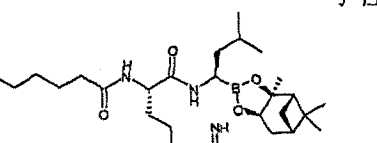
D.3.167		<p>手性</p> <p>化学名称: 2,2-二甲基己酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺593.65</p>
D.3.168		<p>手性</p> <p>化学名称: 6-羟基己酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺581.16</p>
D.3.169		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-氧代戊酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺565.60</p>
D.3.170		<p>手性</p> <p>化学名称: 5-氧代己酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺579.17</p>
D.3.171		<p>手性</p> <p>化学名称: 苯并噻唑-6-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(IR)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺628.70</p>

[0746]

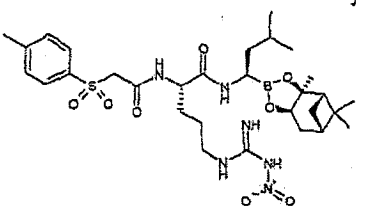
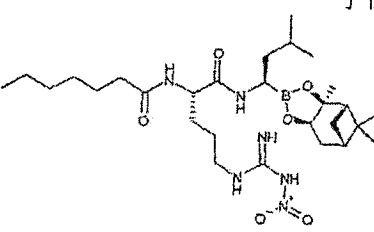
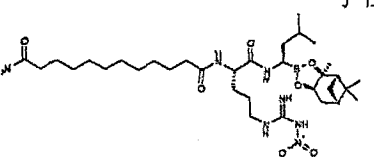
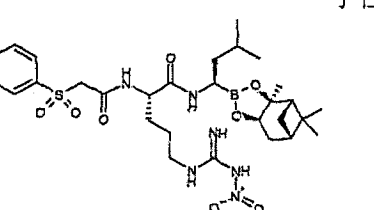
[0747]

D.3.172	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 3-(辛基氧基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺651.33</p>
D.3.173	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺592.75</p>
D.3.174	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 苯甲酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺471.47</p>
D.3.175	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺527.12</p>
D.3.176	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 4-苯基丁酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺513.10</p>

[0748]

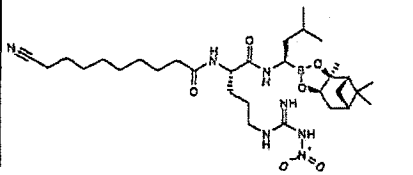
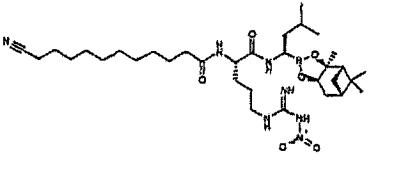
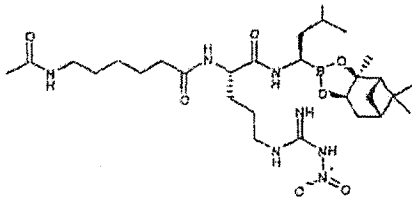
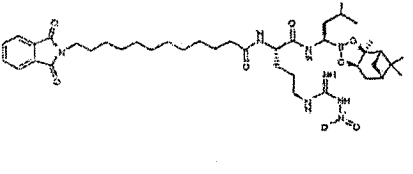
D.3.177		<p>手性</p> <p>化学名称: (4-甲基苯氧基)乙酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 515.57</p>
D.3.178		<p>手性</p> <p>化学名称: 己酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 465.40</p>
D.3.179		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 527.16</p>
D.3.180		<p>手性</p> <p>化学名称: 萘-2-甲酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 521.14</p>
D.3.181		<p>手性</p> <p>化学名称: 己酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺ 565.33</p>

[0749]

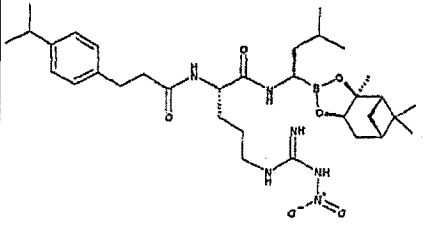
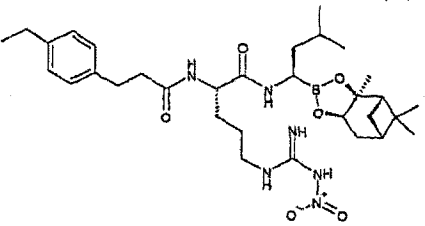
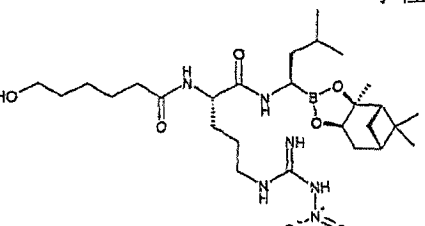
D.3.182	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 2-(4-甲基苯磺酰)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺663.30</p>
D.3.183	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 庚酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺579.34</p>
D.3.184	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 11-(氨基甲酰基)十一酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺678.44</p>
D.3.185	 <p>手性</p>	<p>化学名称: 2-(苯磺酰)乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]⁺649.28</p>

[0750] 根据上述实施例 D. 3 制备的其他化合物列在表 D-3A 中。

[0751] 表 D-3A

实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.3.186		<p>手性</p> <p>化学名称: 9- 氰基壬酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇇borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 632.5</p>
D.3.187		<p>手性</p> <p>化学名称: 11- 氰基十一酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇇borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 659.7; ¹H-NMR (CDC13): 7.53 (s, br, 2H); 7.36 (d, br, J=4.7 Hz, 1H); 6.88 (d, J=8.2 Hz, 1H); 4.46 (m, 1H); 4.15 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1H); 3.19 (m, 2H); 2.93 (m, 1H); 2.23 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.21 (m, 1H); 2.09 (t, J=7.5, 2H); 2.04 (m, 1H); 1.88 (t, J=5.4 Hz, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.69 (m, 1H); 1.64-1.43 (m, 9H); 1.40-1.26 (m, 4H); 1.26 (s, 3H); 1.24-1.12 (m, 16H); 0.80 (d, J=6.6, 3H); 0.79 (d, J=6.6, 3H); 0.73 (s, 3H).</p>
D.3.188		<p>手性</p> <p>化学名称: 6-(乙酰氨基)己酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇇borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]+ 622.3</p>
D.3.189		<p>手性</p> <p>化学名称: 12-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-十二酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇇borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [MH]+ 794.42</p>

[0752]

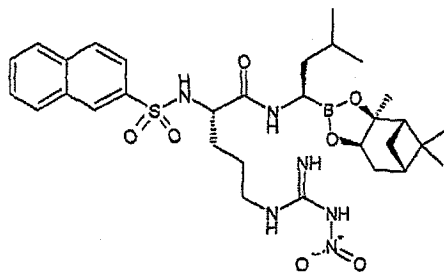
D.3.190		<p>手性 化学名称: 3-[4-(2-丙基)苯基]丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M]H+641.5</p>
D.3.191		<p>手性 化学名称: 3-[4-(乙基)苯基]丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M]H+ 627.7</p>
D.3.192		<p>手性 化学名称: 6-羟基己酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M]H+ 581.5</p>

[0754] 实施例 D. 4

[0755] 萘-2-磺酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-。

[0756] 手性

[0757]



[0758] 室温下,向实施例 C. 1 的 (2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]-氨基]-戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]-, 盐酸盐 (70mg, 0.14mmol) 的 DCM(4mL) 溶液中加入 TEA (0.04mL, 0.31mmol) 和萘-2-磺酰氯 (35.1mg, 0.16mmol)。搅拌过夜后,加入第二部分 TEA (0.04mL, 0.31mmol) 和萘-2-磺酰氯 (35.1mg, 0.16mmol), 并让反应搅拌另一夜。然后,以饱和 K₂CO₃ 水溶液洗涤反应混合物,并将分离的有机相浓缩至干燥。反应粗产物经

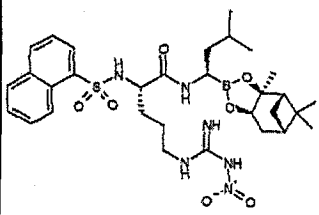
SPE-SI 常相柱体纯化,以得到标题化合物 (64mg, 收率 70%)。

[0759] NMR(CDCl₃) :8.42(s, br, 1H) ;7.96(dd, J = 7.5, 2.2Hz, 1H) ;7.95(d, J = 8.5Hz, 1H) ;7.89(d, br, J = 7.9Hz, 1H) ;7.81(dd, J = 8.8, 1.9Hz, 1H) ;7.68-7.57(m, 2H) ;7.23(s br, 2H) ;6.23(s br, 1H) ;6.03(d, J = 8.5Hz, 1H) ;4.19(dd, J = 9.1, 2.2Hz, 1H) ;3.92(s, br, 1H) ;3.31(m, 2H) ;2.97(m, 1H) ;2.26(m, 1H) ;2.12(m, 1H) ;1.93(t, J = 5.7Hz, 1H) ;1.90-1.68(m, 6H) ;1.30(s, 3H) ;1.28(m, 1H) ;1.25(s, 3H) ;1.06(m, 4H) ;0.79(s, 3H) ;0.58(d, J = 9.4Hz, 3H) ;0.56(d, J = 9.4Hz, 3H)。

[0760] LC-MS 657.3, MH⁺, ESI POS ;AQA ;喷雾器 4kV/ 撇乳器 :20V/ 探测器 250C。

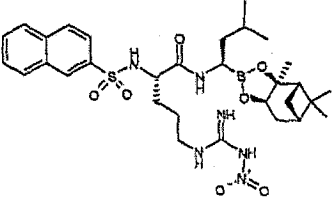
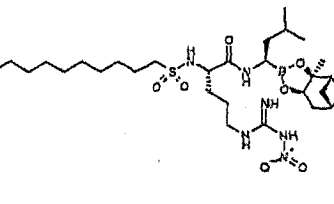
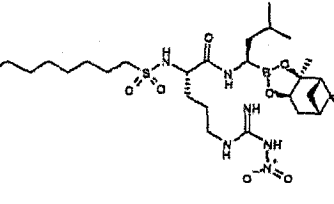
[0761] 主要根据上述实验步骤制备的其他化合物列在表 D-4 中。

[0762] 表 D-4

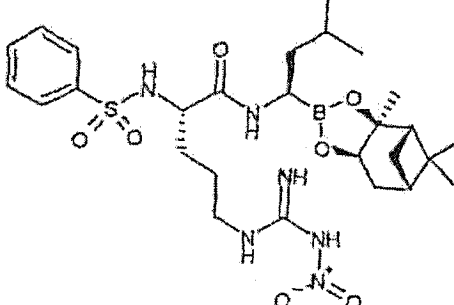
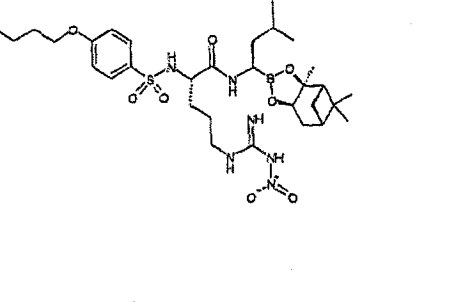
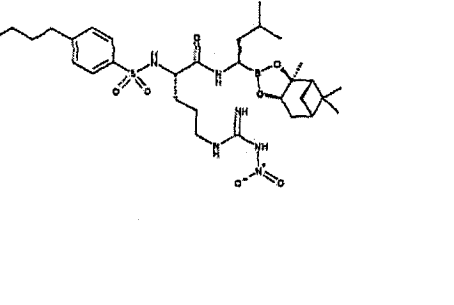
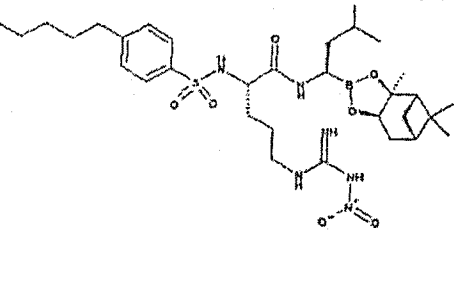
实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.4.1		手性 化学名称: 萘 -1- 磺 酰 胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯 并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基] 羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨 基]丁基] 分析数据: MS: MH ⁺ 657.3

[0763]

[0764]

D.4.2		<p>手性 化学名称: 萘-2-磺酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 657.3; ¹H-NMR (CDCl₃): 8.42 (s, br, 1H); 7.96 (dd, J=7.5, 2.2 Hz, 1H); 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.89 (d, br, J=7.9 Hz, 1H); 7.81 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H); 7.68-7.57 (m, 2H); 7.23 (s br, 2H); 6.23 (s br, 1H); 6.03 (d, J=8.5 Hz, 1H); 4.19 (dd, J=9.1, 2.2 Hz, 1H); 3.92 (s, br, 1H); 3.31 (m, 2H); 2.97 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.12 (m, 1H); 1.93 (t, J=5.7 Hz, 1H); 1.90-1.68 (m, 6H); 1.30 (s, 3H); 1.28 (m, 1H); 1.25 (s, 3H); 1.06 (m, 4H); 0.79 (s, 3H); 0.58 (d, J=9.4 Hz, 3H); 0.56 (d, J=9.4 Hz, 3H)。</p>
D.4.3		<p>手性 化学名称: 癸烷-1-磺酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+671.4</p>
D.4.4		<p>手性 化学名称: 辛烷磺酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 643.4</p>

[0765]

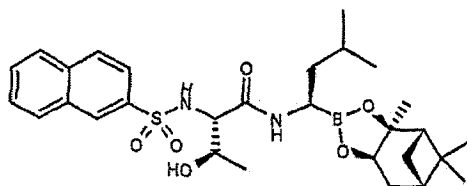
D.4.5		<p>手性</p> <p>化学名称: 苯磺酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: MH+ 607.3</p>
D.4.6		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-丁氧苯磺酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M+H]+ 679.5</p>
D.4.7		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-丁基-苯磺酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M]H+663.5</p>
D.4.8		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-戊基-苯磺酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M]H+ 677.3</p>

[0766] 实施例 D. 4. 9

[0767] 萘-2-磺酰胺, N-[(1S, 2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]。

[0768] 手性

[0769]



[0770] 将萘-2-磺酰氯 (144mg, 0.637mmol) 加到实施例 C.3 的 (2S)-氨基-(3R)-羟基-丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]-羰基]盐酸盐和 NMM (0.175ml, 1.59mmol) 的无水二氯甲烷溶液, 同时在 0°C 和氮气下搅拌。6 小时后, 让混合物加温至室温, 并搅拌过夜。加入 10% NaHCO₃ 溶液 (10ml), 并分离层。水相进一步以二氯甲烷 (5ml) 萃取。有机相以 20% NaH₂PO₄ 溶液洗涤, 对硫酸钠干燥和浓缩。残渣经柱层析 (硅胶, 25g) 纯化, 以 1 : 1 (v/v) 己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。

[0771] 获得的产物为白色玻璃样固体 (219mg, 收率 74%), 但仍含有一些蒎烷二醇。该产物样品 (160mg) 以二乙基醚 (3ml) 和己烷 (3ml) 的混合物研磨, 得到白色固体的纯产物 (80mg, 收率 27%)。M. p. 147-149°C

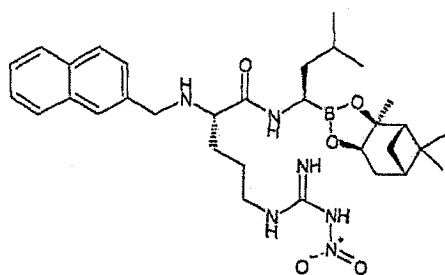
[0772] ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.40 (1H, s); 8.28-8.22 (1H, m); 8.11 (1H, d, J = 7.7); 8.05 (1H, d, J = 8.7); 8.01 (1H, d, J = 7.8); 7.81 (1H, dd, J = 8.7, 1.7); 7.75 (1H, s br.); 7.72-7.61 (2H, m); 4.84 (1H, s br.); 4.03 (1H, dd, J = 8.5, 1.7); 3.82-3.72 (2H, m); 2.41-2.33 (1H, m); 2.20-2.10 (1H, m); 2.02-1.93 (1H, m); 1.82-1.72 (2H, m); 1.58-1.50 (1H, m); 1.36-1.24 (1H, m); 1.20 (3H, s); 1.18 (3H, s); 0.99 (3H, d, J = 6.1); 0.94-0.82 (2H, m); 0.77 (3H, s); 0.63 (3H, d, J = 7.1); 0.61 (3H, d, J = 7.1)。

[0773] 实施例 D.5

[0774] (2S)-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-萘基甲基)-氨基]-戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]。

[0775] 手性

[0776]



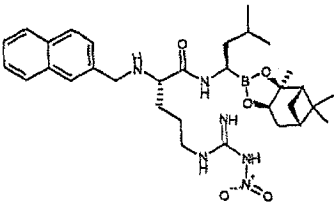
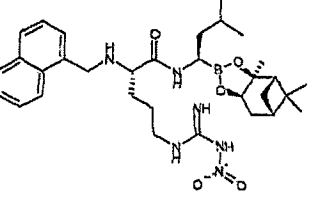
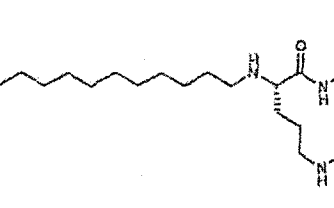
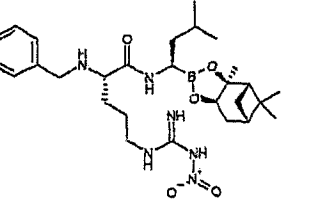
[0777] 将实施例 C.1 的 (2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]-, 盐酸盐 (88mg, 0.175mmol) 的 MeOH (4mL) 溶液通过 ISOLUTE PSA 柱体, 旨在获得作为游离碱的起始材料。室温下, 向游离碱的 MeOH (4mL) 溶液中加入 2-naphtaldehyde (45mg, 0.28mmol) 和 NaCNBH₃ (18mg, 0.28mmol); 加入 AcOH 直到溶液的 pH 为 4-5。反应混合物搅拌过夜, 然后加入 H₂O (1mL), 浓缩所得溶液; 将残渣溶解于 AcOEt,

以盐水洗涤,并将有机相浓缩至干燥。通过硅胶闪层析(DCM/MeOH/NH₄OH,97.5/2.5/0.25)纯化反应粗产物,得到所需的化合物(30mg,收率28%)。NMR(CDCl₃+D₂O):7.81(m,3H);7.71(s,br,1H);7.52-7.38(m,3H);4.66(s,br,1H);4.27(dd,J=8.8,1.9Hz,1H);3.91和3.83(ABq,2H);3.39-3.11(m,3H);2.30(m,1H);2.13(m,1H);1.98-1.45(m,8H);1.45(m,2H);1.38(s,3H);1.23(s,3H);1.22(m,1H);0.91(d,J=6.3Hz,6H);0.81(s,3H)。

[0778] LC-MS 607.1, MH⁺. ESI POS;AQA;喷雾器 4kV/ 撇乳器:20V/ 探测器 250C。

[0779] 主要根据上述实验步骤制备的其他化合物列在表 D-5。

[0780] 表 D-5

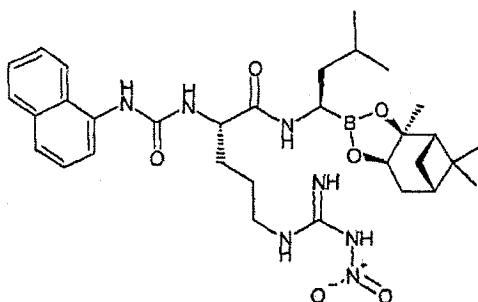
实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.5.1		手性 化学名称: (2S)-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-萘基甲基)-氨基]-戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基] 分析数据: MS: MH+ 607.1; ¹ H-NMR (CDCl ₃ +D ₂ O): 7.81 (m, 3H); 7.71 (s, br, 1H); 7.52-7.38 (m, 3H); 4.66 (s, br, 1H); 4.27 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H); 3.91 和 3.83(ABq, 2H); 3.39-3.11 (m, 3H); 2.30 (m, 1H); 2.13 (m, 1H); 1.98-1.45 (m, 8H); 1.45 (m, 2H); 1.38 (s, 3H); 1.23 (s, 3H); 1.22 (m, 1H); 0.91 (d, J=6.3 Hz, 6H); 0.81 (s, 3H)。
D.5.2		手性 化学名称: (2S)-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-萘基甲基)-氨基]-戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基] 分析数据: MS: MH+ 607.2
D.5.3		手性 化学名称: (2S)-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[十一烷基氨基]-戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基] 分析数据: MS: MH+ 621.2
D.5.4		手性 化学名称: (2S)-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(苯基甲基)氨基]-戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基] 分析数据: MS: MH+ 557.2

[0782] 实施例 D. 6

[0783] N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]]氨基]丁基]-N'-(1-萘基)脲。

[0784] 手性

[0785]



[0786] 室温下,向实施例 C.1 的 (2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]-, 盐酸盐 (50mg, 0.10mmol) 的 CH₃CN(4mL) 溶液中加入 TEA(0.014mL, 0.10mmol) 和 萘-1-异氰酸酯 (0.014mL, 0.10mmol)。反应混合物搅拌 4 小时, 然后浓缩至干燥。残渣溶解于 DCM, 以 H₂O 洗涤; 分离有机层, 并在真空下去除溶剂。经硅胶闪层析 (DCM 95, MeOH 5) 纯化后得到白色固体的标题化合物 (60mg, 收率 94%)。

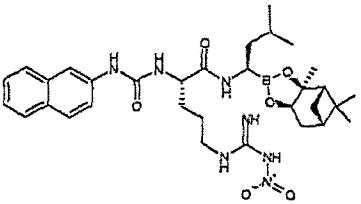
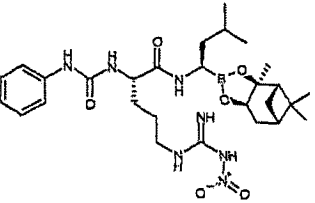
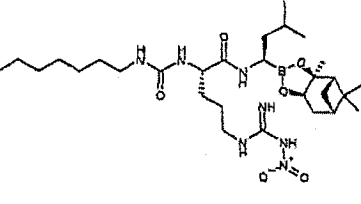
[0787] NMR(CDCl₃): 8.08(s, br, 1H); 7.98(m, 1H); 7.79(m, 2H); 7.57(d, J = 8.2Hz, 1H); 7.51-7.35(m, 4H); 7.36(d, J = 7.5Hz, 1H); 7.17(s, br, 1H); 6.67(d, br, J = 6.6Hz, 1H); 4.49(m, 1H); 4.20(dd, J = 8.5, 1.9Hz, 1H); 3.39(m, 1H); 3.20(m, 1H); 3.04(m, 1H); 2.26(m, 1H); 2.08(m, 2H); 1.93(t, J = 5.6Hz, 1H); 1.89-1.55(m, 7H); 1.39(m, 1H); 1.32(s, 3H); 1.31(m, 1H); 1.21(s, 3H); 1.20(m, 1H); 0.85(d, J = 6.0Hz, 6H); 0.79(s, 3H)。

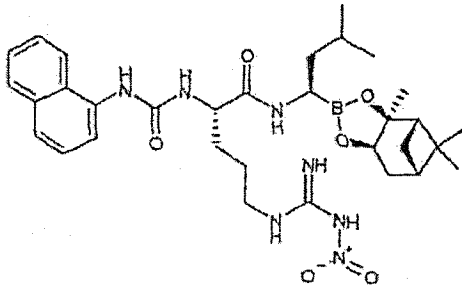
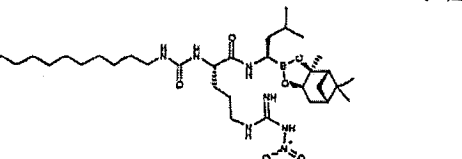
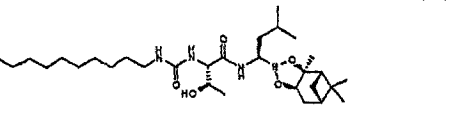
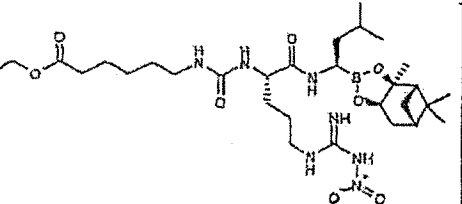
[0788] LC-MS 636.3, MH⁺. ESI POS; AQA; 喷雾器 4kV/ 撇乳器: 20V/ 探测器 250°C。

[0789] 主要根据上述实验步骤制备的其他化合物列在表 D-6 中。

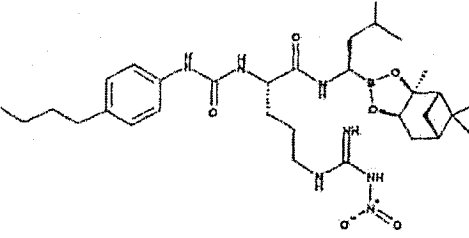
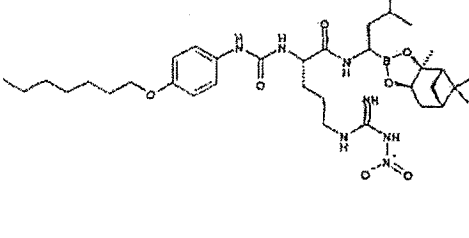
[0790] 表 D-6

[0791]

实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.6.1		手性 化学名称: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-(2-萘基)脲 分析数据: MS: MH+ 636.4
D.6.2		手性 化学名称: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-苯基脲 分析数据: MS: MH+ 586.3
D.6.3		手性 化学名称: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-庚基脲 分析数据: MS: MH+ 608.4

D.6.4		<p>手性 化学名称: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-(1-萘基)脲</p> <p>分析数据: MS: MH+ 636.3; ¹H-NMR (CDC13): 8.08 (s, br, 1H); 7.98 (m, 1H); 7.79 (m, 2H); 7.57 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.51-7.35 (m, 4H); 7.36 (d, J=7.5 Hz, 1H); 7.17 (s, br, 1H); 6.67 (d, br, J=6.6 Hz, 1H); 4.49 (m, 1H); 4.20 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.08 (m, 2H); 1.93 (t, J=5.6 Hz, 1H); 1.89-1.55 (m, 7H); 1.39 (m, 1H); 1.32 (s, 3H); 1.31 (m, 1H); 1.21 (s, 3H); 1.20 (m, 1H); 0.85 (d, J=6.0 Hz, 6H); 0.79 (s, 3H)。</p>
D.6.5		<p>手性 化学名称: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-十一烷基脲</p> <p>分析数据: MS: MH+ 664.4</p>
D.6.6		<p>手性 化学名称: N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-N'-十一烷基脲</p> <p>分析数据: MS: [MH]+ 564.40</p>
D.6.7		<p>手性 化学名称: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-[5-(乙氧基羰基)戊基]脲</p> <p>分析数据: MS: [MH]+ 652.40</p>

[0792]

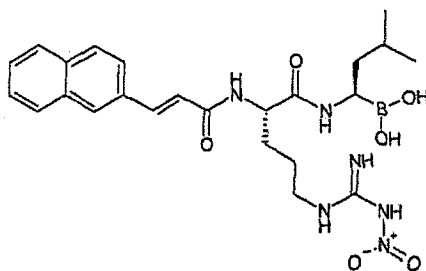
[0793]	D.6.8	 <p>手性</p>	<p>化学名称: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-(4-丁基苯基)脲</p> <p>分析数据: MS: [M]H+ 642.5</p>
	D.6.9	 <p>手性</p>	<p>化学名称: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫞟borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-N'-(4-庚基氧基苯基)脲</p> <p>分析数据: MS: [M]H+ 700.7</p>

[0794] 实施例 D.7

[0795] 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[(E)-3-(萘-2-基)丙-2-烯酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-

[0796] 手性

[0797]



[0798] 向 PS-HOBT (1-羟基苯并三唑-6-磺酰氨基甲基聚苯乙烯, 277mg, 0.31mmol, 载量 1.12mmol/g) 的 DCM (6mL) 和 DMF (0.6mL) 悬浮液中加入 3-萘-2-基-丙烯酸 (91.2mg, 0.46mmol), DIC (二异丙基碳二亚胺, 0.22mL, 1.40mmol) 和 DIPEA (0.05mL, 0.19mmol)。室温下振荡悬浮液 3 小时, 然后在氮气下过滤树脂, 并用 DMF (3×5mL), DCM (3×5mL), DMF (3×5mL) 和 THF (3×5mL) 洗涤数次。充分干燥的树脂悬浮于 DCM (6mL) 和 DMF (0.6mL) 中, 并加入实施例 C.2 的 [(1R)-1-[[[(2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-硼酸盐 (50mg, 0.14mmol) 和 DIPEA (0.06mL, 0.20mmol)。室温下反应混合物振荡过夜。过滤掉树脂, 以 DMF (10mL) 和 DCM (2mL) 洗涤, 并浓缩溶剂至干燥。通过 ISOLUTE SPE-SI 常相柱体 (DCM 1, MeOH 1) 纯化粗化合物, 得到标题化合物 (25mg, 收率 35%)。

[0799] NMR (DMSO-D₂O, 343K): 8.06 (s, 1H); 7.95 (d, J = 9.0Hz, 1H); 7.94 (m, 2H); 7.72 (d, 1H); 7.61 (d, J = 14.9Hz, 1H); 7.55 (d, J = 9.0Hz, 1H); 7.55 (m, 2H); 6.89 (d, J = 14.9Hz, 1H); 4.40 (m, 1H); 3.30-3.10 (m, 3H); 1.82 (m, 1H); 1.73-1.53 (m, 4H); 1.50-1.32 (m, 2H); 0.87 (d, J = 6.1Hz, 3H); 0.86 (d, J = 6.1Hz, 3H)。

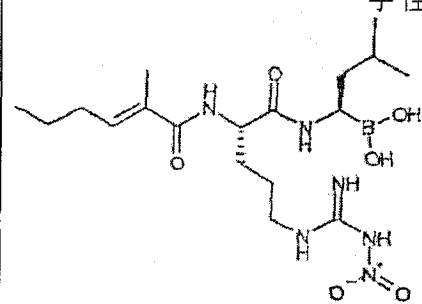
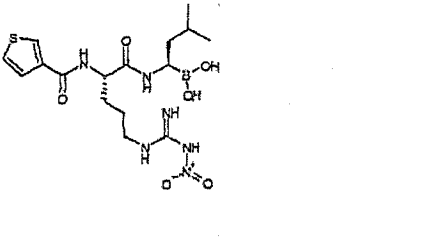
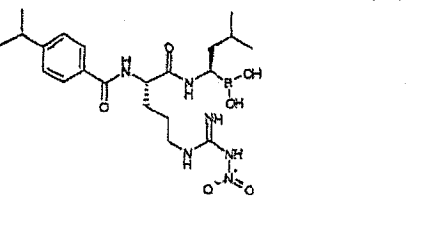
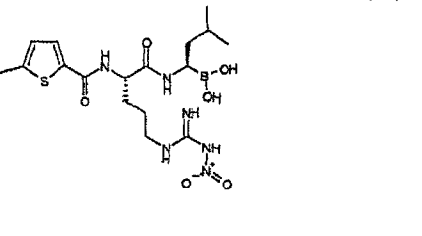
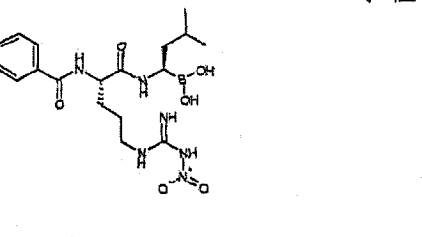
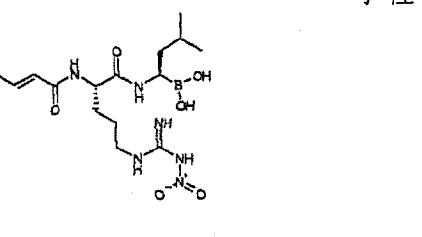
[0800] LC-MS 495.0, [M-18]H+.ESI POS ;AQA ;喷雾器 5kV/ 撇乳器 :15V/ 探测器 250C。

[0801] 主要根据上述实验步骤制备的其他化合物列在表 D-7 中。

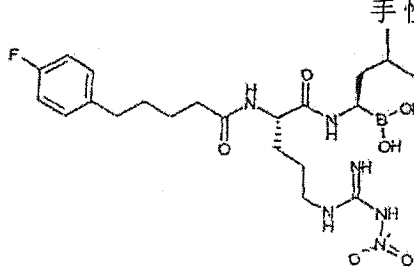
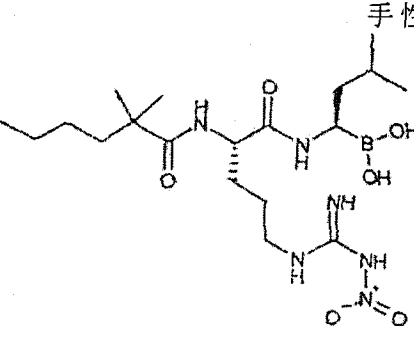
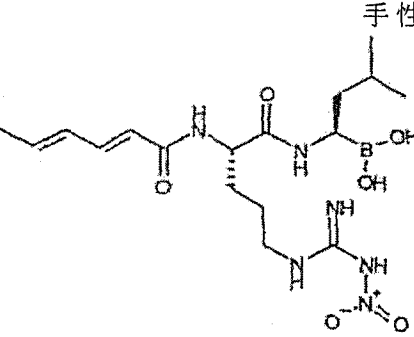
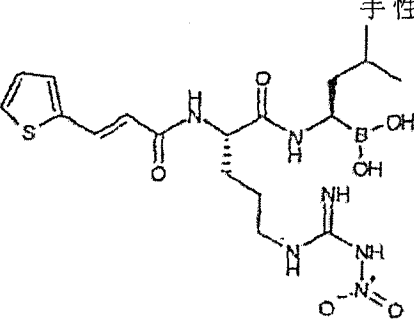
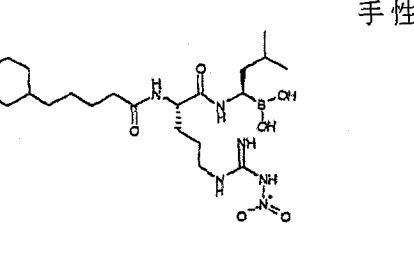
[0802] 表 D-7

[0803]

实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.7.1	<p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2E)-3-(2-甲氧基苯基)-1-氧代丙-2-烯基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: MH+ 475.0</p>
D.7.2	<p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(E)-2-甲基-3-苯基丙烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 458.0</p>

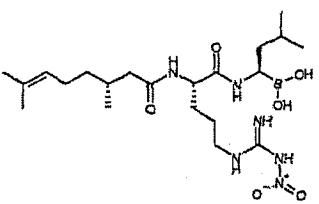
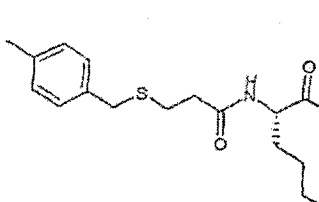
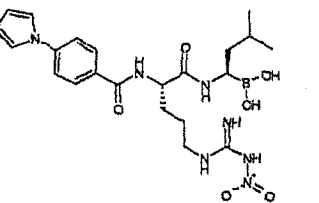
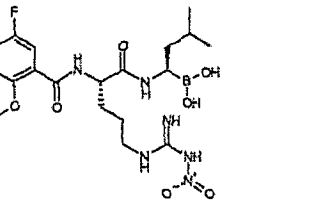
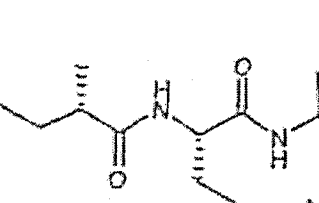
D.7.9	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(E)-2-甲基己-2-烯酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 443.0</p>
D.7.10	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(噻吩-3-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 425.6</p>
D.7.11	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-异丙基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 461.3</p>
D.7.12	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(5-甲基噻吩-2-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 439.3</p>
D.7.13	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 419.4</p>
D.7.14	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(E)-2-丁烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 383.2</p>

[0805]

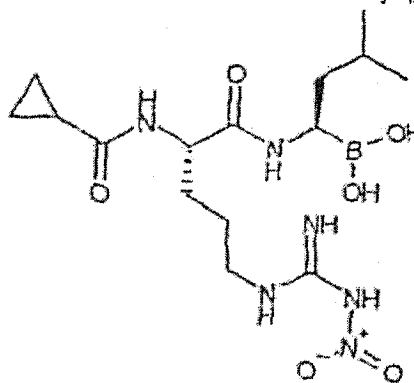
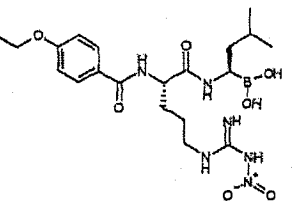
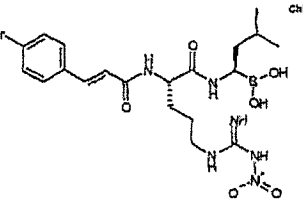
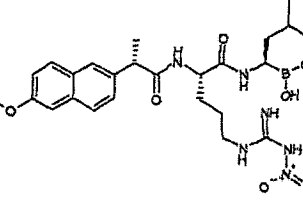
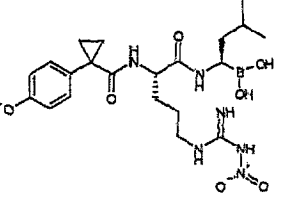
D.7.20	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[5-(4-氟苯基)戊酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 493.4</p>
D.7.21	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2,2-二甲基己酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 441.0</p>
D.7.22	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(己-2,4-烯酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 409.3</p>
D.7.23	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(噻吩-2-基)丙烯酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+451.4</p>
D.7.24	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(5-环己基戊酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+481.1</p>

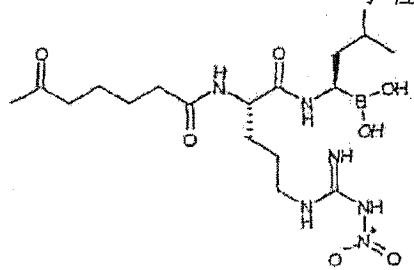
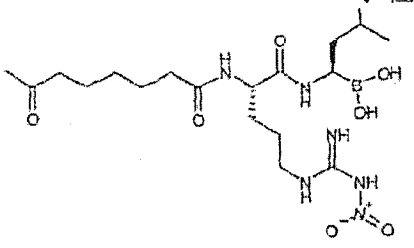
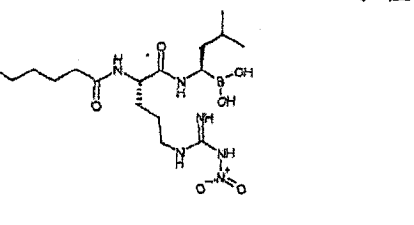
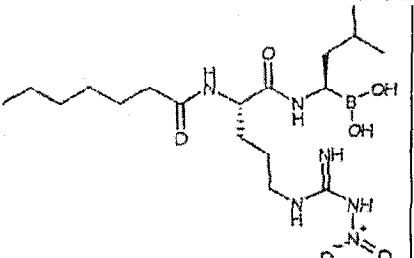
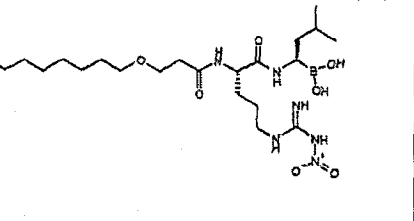
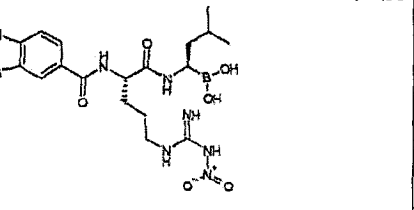
[0807]

[0808]

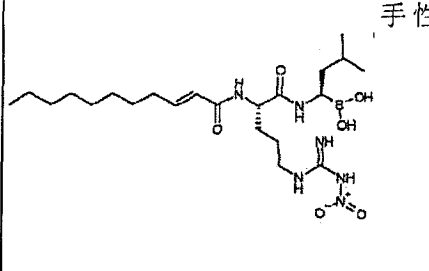
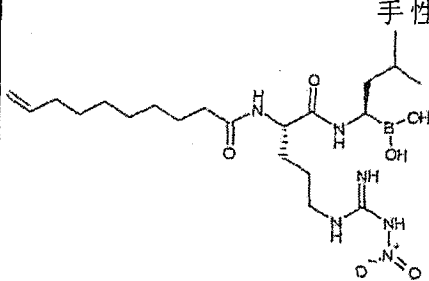
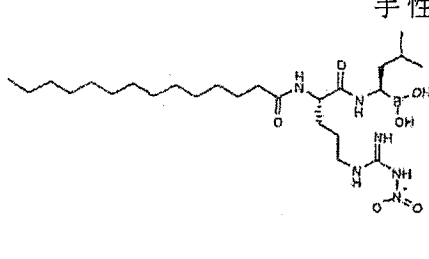
D.7.25	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(3R)-3,7-二甲基辛-6-烯酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+467.3</p>
D.7.26	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[3-[(4-甲基苄基)硫烷基]丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 507.0</p>
D.7.27	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[4-吡咯-1-基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 484.4</p>
D.7.28	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[5-氟-2-甲氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 466.9</p>
D.7.29	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2S)-2-甲基丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+399.0</p>

[0809]

D.7.30	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(环丙烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 383.0</p>
D.7.31	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-乙氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 463.5</p>
D.7.32	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(E)-3-(4-溴苯基)丙-2-烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 523.6</p>
D.7.33	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)-丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 527.5</p>
D.7.34	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[1-(4-甲氧基苯基)-环丙烷羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+489.4</p>

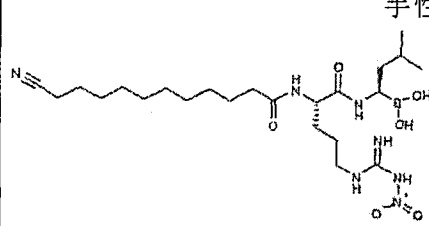
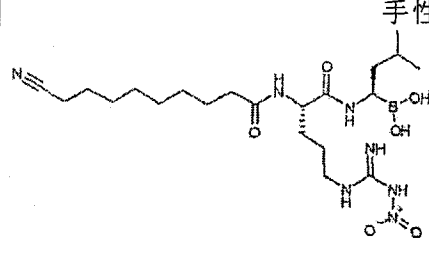
D.7.51	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(6-氧-庚酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 441.24</p>
D.7.52	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(7-氧-辛酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 455.47</p>
D.7.53	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(己酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 413.06</p>
D.7.54	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(庚酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 427.14</p>
D.7.55	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-辛基氧基-丙酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 499.17</p>
D.7.56	<p>手性</p> 	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(苯并咪唑-6-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 476.31</p>

[0813]

D.7.57	 <p style="text-align: right;">手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(十一-2-烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+481.41</p>
[0814] D.7.58	 <p style="text-align: right;">手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(9-癸烯酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+467.31</p>
D.7.59	 <p style="text-align: right;">手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(十四酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 525.10</p>

[0815] 根据实施例 D. 7 的上述步骤制备的其他化合物列在表 D-7A 中。

[0816] 表 D-7A

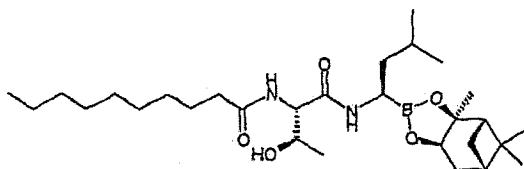
实施例#	结构	化学名称和分析数据
[0817] D.7.60	 <p style="text-align: right;">手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(11-氰基十一酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 508.5</p>
D.7.61	 <p style="text-align: right;">手性</p>	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(9-氰基壬酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+480.1</p>

[0818] 实施例 D. 8

[0819] 癸酰胺, N-[(1S, 2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-

[0820] 手性

[0821]



[0822] 室温下将癸酸 (220mg, 1.28mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (15ml), 加入 TBTU (410mg, 1.28mmol, 1.2 当量), 并搅拌所得溶液 10 分钟。在 0-5°C 下冷却混合物, 加入 NMM (0.35ml, 3.2mmol, 3 当量), 然后加入实施例 C.3 的 (2S)-氨基-(3R)-羟基-丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]盐酸盐 (430mg, 1.067mmol, 1 当量)。溶液搅拌 2 小时后倾倒入水 (200ml) 中并以乙酸乙酯 (100ml) 萃取。以下列溶液洗涤有机层: 柠檬酸 2% (20ml), 碳酸氢钠 2% (20ml), NaCl 2% (25ml)。有机溶液对无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下蒸发, 得到 600mg 油, 通过硅胶层析 (乙酸乙酯/n-己烷 1/1) 纯化, 得到 540mg 白色固体, 过夜悬浮在二乙基醚 (5ml) 和 n-己烷 (20ml)。过滤悬浮液得到 110mg 白色固体。收率 20%。

[0823] 分析数据: m. p. 108-110°C, TLC 硅胶 (n-己烷/乙酸乙酯 1/1, r. f. 0.33)。元素分析, 计算值 C(66.91%), H(10.26%), N(5.38%), B(2.08%); 实测值 C(66.82%), H(10.61%), N(5.35%), B(1.93%)。

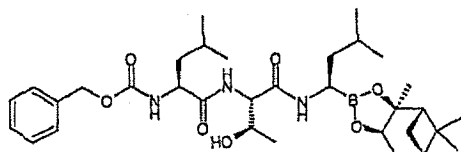
[0824] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{H} : 8.81 (1H, br); 7.68 (1H, d, $J = 8.80\text{Hz}$); 4.93 (1H, d, $J = 5.2$); 4.28 (1H, dd, $J = 8.8, 4.3$); 4.05 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$); 3.92 (1H, m); 2.52 (1H, m); 2.20 (1H, m), 2.17 (2H, t, $J = 7.1$); 2.00 (1H, m); 1.83 (1H, t, $J = 5.8$); 1.78 (1H, m); 1.64 (1H, m); 1.62 (1H, m); 1.49 (2H, m); 1.34 (1H, d, $J = 10.0$); 1.31-1.17 (21H, m); 1.04 (3H, d, $J = 6.4$); 0.91-0.83 (9H, m); 0.81 (3H, s)。

[0825] 根据上述步骤制备的其他化合物包括下列实施例化合物:

[0826] 实施例 D.8.1

[0827] (2S)-2-[(苄氧基羰基)氨基]-4-甲基戊酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-

[0828]



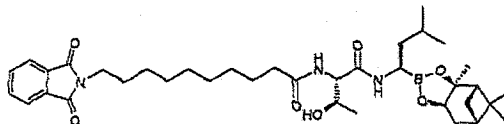
[0829] 分析数据: TLC (CHCl₃ 9/MeOH 1, R. f. 0.63), m. p. 38-40°C, 元素分析, 计算值 C(64.60%), H(8.54%), N(6.85%); 实测值 C(62.44%), H(8.24%), N(7.47%)。

[0830] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{H} : 8.78 (1H, br); 7.82 (1H, d, $J = 8.60\text{Hz}$); 7.52 (1H, d, $J = 8.1$); 7.40-7.27 (6H, m); 5.02 (2H, br s); 5.00 (1H, d, $J = 5.1$); 4.28 (1H, dd, $J = 8.6, J = 4.2$); 4.12 (1H, q, $J = 7.8$); 4.05 (1H, dd, $J = 8.6, J = 1.8$); 3.94 (1H, m); 2.52 (1H, m); 2.19 (1H, m); 2.01 (1H, m); 1.83 (1H, t, $J = 5.8$); 1.78 (1H, m); 1.74-1.55 (5H, m); 1.46 (2H, m); 1.32 (1H, d, $J = 10.1$); 1.24 (3H, s); 1.22 (3H, s); 1.04 (3H, d, $J = 6.2$); 0.91-0.82 (12H, m); 0.80 (3H, s)。

[0831] 实施例 D. 8. 2

[0832] 10-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-癸-酰胺-N-[(1S),(2R)-2-羟基,1-[[[(1R)-1-r(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-丙基]-

[0833]



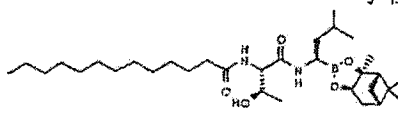
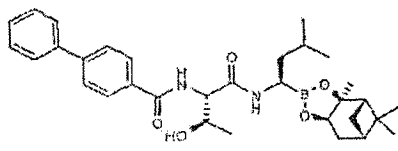
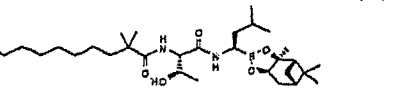
[0834] 分析数据:TLC(CHCl₃ 9/MeOH 1R. f. 0.83), 元素分析, 计算值 C(66.52%), H(8.43%), N(6.37%); 实测值 C(66.76%), H(8.48%), N(6.31)¹H NMR(DMSO-d₆) δ_H: 8.80(1H, br); 7.85(4H, m), 7.67(1H, d, J = 8.80Hz); 4.93(1H, d, J = 5.5), 4.28(1H, dd, J = 8.6, 4.0); 4.04(1H, dd); 3.92(1H, m); 3.56(2H, t, J = 8.1); 2.49(1H, m); 2.23-2.12(3H, m); 2.00(1H, m); 1.82(1H, t, J = 6.6); 1.78(1H, m); 1.73-1.53(5H, m); 1.48(2H, m); 1.33(1H, d, J = 10.1); 1.31-1.17(20H, m); 1.03(3H, d, J = 6.2); 0.84(6H, d, J = 6.6); 0.80(3H, s)。

[0835] 根据上述实施例 D. 8, D. 8. 1 和 D. 8. 2 的步骤制备的其他化合物列在表 D-8。

[0836] 表 D-8

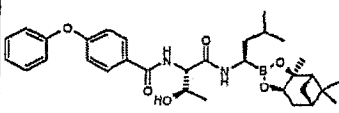
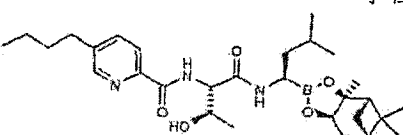
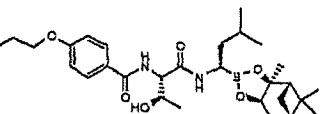
[0837]

实施例#	结构	化学名称
D.8.3	<p style="text-align: center;">手性</p>	<p>化学名称: 4-(吡啶-3-基)苯甲酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 9.02 (1H, s); 8.99 (1H, s); 8.63 (1H, d, J=4.7); 8.22 (1H, d, J=8.4); 8.17 (1H, d, J=8.1); 8.04 (2H, d, J=8.3); 7.89 (2H, d, J=8.3); 7.53 (1H, dd, J=7.8, 4.8); 5.18 (1H, d, J=5.1); 4.53 (1H, dd, J=8.3, 5.1); 4.11-4.01 (2H, m); 2.60-2.53 (1H, m); 2.25-2.15 (1H, m); 2.05-1.97 (1H, m); 1.86-1.75 (2H, m); 1.73-1.58 (2H, m); 1.37-1.24 (3H, m); 1.25 (3H, s); 1.22 (3H, s); 1.13 (3H, d, J=6.2); 0.85 (6H, d, J=6.4); 0.81 (3H, s)。</p>
D.8.4	<p style="text-align: center;">手性</p>	<p>化学名称: 2-吡啶甲酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]。</p>

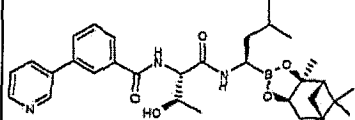
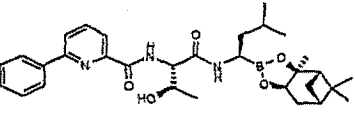
D.8.5	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 十 三 酰 胺 ， N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲 基 丁 基]氨基]羰基]-2-羟 基 丙 基]。</p>
D.8.6	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 4- 苯 基 苯 甲 酰 胺 ， N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲 基 丁 基]氨基]羰基]-2-羟 基 丙 基]。</p> <p>分析数据：¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.04 (1H, bs); 8.18 (1H, d, J=8.5); 8.00 (2H, d, J=8.5); 7.81 (2H, d, J=8.4); 7.77-7.73 (2H, m); 7.51 (2H, t, J=7.5); 7.43 (1H, t, J=7.3); 5.07 (1H, d, J=6.2); 4.55-4.50 (1H, m); 4.10-4.01 (2H, m); 2.60-2.54 (1H, m); 2.25-2.16 (1H, m); 2.06-1.98 (1H, m); 1.84 (1H, t, J=5.6); 1.82-1.76 (1H, m); 1.74-1.60 (2H, m); 1.35 (1H, d, J=10); 1.30-1.26 (2H, m); 1.25 (3H, s); 1.22 (3H, s); 1.13 (3H, d, J=6.2); 0.87-0.83 (6H, m); 0.81 (3H, s)。</p>
D.8.7	 <p>手性</p>	<p>化学名称： 2,2- 二 甲 基 癸 酰 胺 ， N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲 基 丁 基]氨基]羰基]-2-羟 基 丙 基]。</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.93 (1H, bs); 7.03 (1H, d, J=8.6); 5.06 (1H, d, J=5.9); 4.36-4.31 (1H, m); 4.06-4.01 (2H, m); 3.99-3.92 (1H, m); 2.24-2.14 (1H, m); 1.90-1.76 (2H, m); 1.70-1.58 (2H, m); 1.50-1.42 (2H, m); 1.38-1.32 (1H, m); 1.28-1.20 (15H, m); 1.19-1.12 (6H, m); 1.12-1.08 (6H, m); 1.03 (3H, d, J=6.3); 0.87-0.83 (9H, m); 0.81 (3H, s)。</p>

[0838]

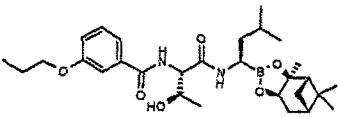
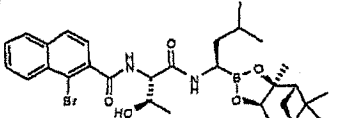
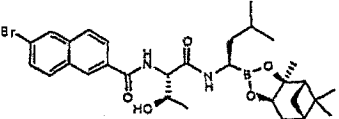
[0839]

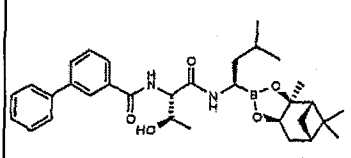
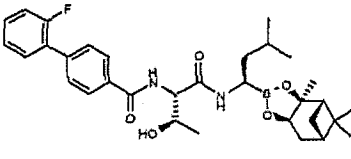
D.8.8		<p>手性</p> <p>化学名称： (4- 苯 氧 基) 苯 甲 酰 胺 ， N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟 基丙基]。</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.01 (1H, bs); 8.07 (1H, d, J=8.5); 7.96-7.92 (2H, m); 7.47-7.42 (2H, m); 7.22 (1H, t, J=7.4); 7.11-7.06 (4H, m); 5.04 (1H, d, J=6.2); 4.52-4.47 (1H, m); 4.10-3.98 (2H, m); 2.60-2.52 (1H, m); 2.24-2.16 (1H, tn); 2.08-1.98 (1H, m); 1.86-1.74 (2H, m); 1.62-1.58 (2H, m); 1.35 (1H, t, J=10.0); 1.30-1.24 (2H, m); 1.23 (3H, s); 1.22 (3H, s); 1.10 (3H, d, J=6.3); 0.86-0.84 (6H, m); 0.80 (3H, s)。</p>
D.8.9		<p>手性</p> <p>化学名称： 5- 丁 基 -2- 吡 啶 甲 酰 胺 ， N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟 基丙基]。</p>
D.8.10		<p>手性</p> <p>化学名称： 4- 丙 氧 基 苯 甲 酰 胺 ， N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟 基丙基]。</p> <p>分析数据： ¹H NMR (DMSO-d₆): 9.02 (1H, s); 7.95 (1H, d, J=8.6); 7.87 (2H, d, J=8.8); 7.02 (2H, d, J=8.8); 5.03 (1H, d, J=6.2); 4.49 (1H, dd, J=8.4, 4.9); 4.03-3.98 (4H, m); 2.58-2.50 (1H, m); 2.24-2.15 (1H, m); 2.04-1.97 (1H, m); 1.85-1.59 (7H, m); 1.23 (3H₅ s); 1.22 (3H, s); 1.18 (2H, t, J=7.1); 1.10 (3H, d, J=6.3); 0.99 (3H, t, J=7.4); 0.85 (3H, d, J=6.4); 0.84 (3H, d, J=6.4); 0.81 (3H, s)。</p>

[0840]

D.8.11		<p>化学名称： 3-(3-吡啶基)苯甲酰胺，N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二恶borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]。</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.05-8.95 (2H, m); 8.63 (1H, dd, J= 1.53 Hz, J= 4.76 Hz); 8.39 (1H, J= 8.51 Hz); 8.25 (1H, m); 8.19-8.14 (1H, m); 7.96-7.90 (2H, m); 7.64 (1H, t, J= 7.74 Hz); 7.57-7.51 (1H, m); 5.053 (1H, d, J= 6.06 Hz); 4.54 (1H, dd, J= 5.36 Hz, J= 8.43 Hz); 4.12-4.00 (2H, m); 2.61-2.54 (1H, m); 2.25-2.14 (1H, m); 2.05-1.95 (2H, m); 1.82 (1H, t, J= 5.55 Hz); 1.80-1.74 (1H, m); 1.73-1.56 (1H, m); 1.34 (1H, d, J= 10.04 Hz); 1.31-1.25 (2H, m); 1.22 (6H, d, J= 9.04 Hz); 1.14 (3H, d, J= 6.33 Hz); 0.87-0.83 (6H, m); 0.79 (3H, bs)。</p>
D.8.12		<p>化学名称： 6-苯基-2-吡啶甲酰胺，N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二恶borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]。</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.20-8.95 (1H, m); 8.76 (1H, d, J=8.55 Hz); 8.26-8.16 (4H, m); 8.12 (1H, t, J= 7.77 Hz); 8.02 (1H, d, J= 7.56 Hz); 7.60-7.47 (4H, m); 5.27 (1H, d, J= 4.97 Hz); 4.50 (1H, dd, J= 4.22 Hz, J= 8.50 Hz); 4.16-4.07 (2H, m); 2.65-2.56 (1H, m); 2.25-2.15 (1H, m); 2.09-1.98 (1H, m); 1.84 (1H, t, J= 5.62 Hz); 1.79-1.73 (1H, m); 1.73-1.66 (1H, m); 1.66-1.59 (1H, m); 1.40-1.26 (4H, m); 1.23 (7H, d, J= 10.89 Hz); 1.15-1.10 (4H, m); 0.85 (7H, d, J= 6.56 Hz); 0.79 (1H, bs)。</p>

[0841]

D.8.13		<p>手性</p> <p>化学名称： 3-丙氧基苯甲酰胺，N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]。</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.05-9.0 (1H, m); 8.11 (1H, d, J= 8.49 Hz); 7.48-7.43 (2H, m); 7.40 (1H, t, J= 7.80 Hz); 7.15-7.10 (1H, m); 5.04 (1H, d, J= 6.26 Hz); 4.49 (1H, dd, J= 5.15, J= 8.43 Hz); 4.10-4.05 (1H, m); 4.05-4.01 (1H, m); 3.99 (2H, t, J= 6.50 Hz); 2.25-2.15 (1H, m); 2.05-1.96 (1H, m); 1.83 (1H, t, J= 5.56 Hz); 1.81-1.72 (3H, m); 1.72-1.57 (2H, m); 1.34 (1H, d, J= 10.06 Hz); 1.31-1.25 (2H, m); 1.24 (4H, bs); 1.22 (3H, bs); 1.10 (3H, d, J= 6.31 Hz); 1.02 (3H, t, J= 7.40 Hz); 0.84 (6H, dd, J= 1.84 Hz, J= 6.56 Hz), 0.81 (3H, bs)。</p>
D.8.14		<p>手性</p> <p>化学名称： 1-溴萘-2-甲酰胺，N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]。</p>
D.8.15		<p>手性</p> <p>化学名称： 6-溴萘-2-甲酰胺，N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]。</p>

[0842]	<p>D.8.16</p>  <p>手性</p>	<p>化学名称: 3- 苯基 苯 甲 酰 胺 , N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]。</p> <p>分析数据: H-NMR (DMSO-d6): 9.03 (1H, s); 8.34 (1H, d, J=8.5); 8.18 (1H, s); 7.87 (2H, t, J=7.1); 7.75 (2H, d, J=7.8); 7.60 (1H, t, J=7.7); 7.52 (2H, t, J=7.6); 7.42 (1H, t, J=7.4); 5.05 (1H, d, J=6.2); 4.54 (1H, dd, J=8.4, 5.3); 4.10-4.00 (2H, m); 2.60-2.53 (1H, m); 2.24-2.14 (1H, m); 2.05-1.97 (1H, m); 1.82 (1H, t, J=5.5); 1.80-1.74 (1H, m); 1.73-1.57 (2H, m); 1.37-1.22 (3H, m); 1.24 (3H, s); 1.21 (3H, s); 1.13 (3H, d, J=6.2); 0.85 (3H, d, J=6.5); 0.84 (3H, d, J=6.5); 0.80 (3H, s)。</p>
	<p>D.8.17</p> 	<p>化学名称: 4-(2- 氟 苯 基) 苯 甲 酰 胺 , N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢 -3a,5,5- 三 甲 基 -4,6- 亚 甲 基 -1,3,2- 苯 并 二 噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]。</p>

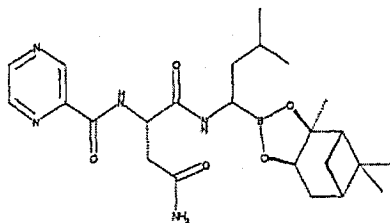
[0843] 根据文献步骤制备用于合成实施例 D. 8. 3, D. 8. 7, D. 8. 11, D. 8. 12 和 D. 8. 13 的中间体羧酸。化合物 2,2-二甲基癸酸的制备如 Roth 等, J. Med. Chem. 1992, 35, 1609-1617 中所述。化合物 4-(3-吡啶基)苯甲酸, 3-(3-吡啶基)苯甲酸和 6-苯基-2-吡啶羧酸根据 Gong 等, Synlett, 2000, (6), 829-831 中所述的步骤制备。化合物 3-丙氧基苯甲酸根据 Jones, J. Chem. Soc. 1943, 430-432 中所述的步骤制备。

[0844] 实施例 D. 8. 18

[0845] 2-吡嗪甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-氨基甲酰基乙基]

[0846] 手性

[0847]



[0848] 基本上根据上述实施例 D. 8, D. 8. 1 和 D. 8. 2 的步骤, 从实施例 C. 3 的 (2S)-2-氨基-3-氨基甲酰基丙酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]; 盐酸盐开始, 制备该化合物。

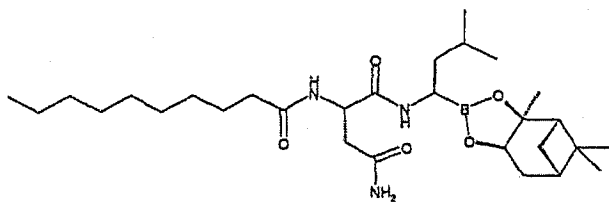
[0849] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.20 (1H, d, $J = 1.29\text{Hz}$) ; 9.02 (1H, d, $J = 8.52\text{Hz}$) ; 8.91 (1H, d, $J = 2.45\text{Hz}$) ; 8.81-8.76 (2H, m) ; 7.42 (1H, s) ; 6.95 (1H, s) ; 5.00-4.80 (1H, m) ; 4.30-4.08 (1H, m) ; 2.85-2.72 (1H, m) ; 2.62-2.56 (2H, m) ; 2.25-2.15 (1H, m) ; 2.06-1.98 (1H, m) ; 1.84 (1H, t, $J = 5.54\text{Hz}$) ; 1.81-1.76 (1H, m) ; 1.72-1.58 (2H, m) ; 1.32-1.26 (1H, m) ; 1.23 (8H, d, $J = 5.36\text{Hz}$) ; 0.85-0.79 (9H, m)。

[0850] 实施例 D. 8. 19

[0851] 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-氨基甲酰基乙基]

[0852] 手性

[0853]



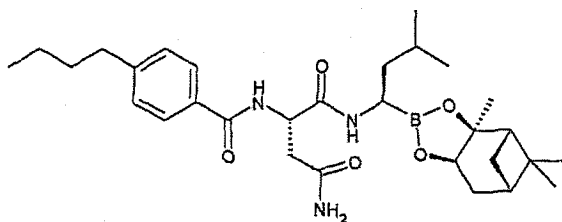
[0854] 基本上根据上述实施例 D. 8, D. 8. 1 和 D. 8. 2 的步骤, 从实施例 C. 3 的 (2S)-2-氨基-3-氨基甲酰基丙酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]; 盐酸盐开始, 制备该化合物。

[0855] 实施例 D. 8. 20

[0856] 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-氨基甲酰基乙基]

[0857] 手性

[0858]

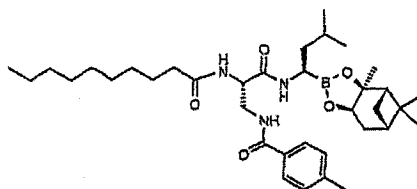


[0859] 基本上根据上述实施例 D. 8, D. 8. 1 和 D. 8. 2 的步骤, 从实施例 C. 3 的 (2S)-2-氨基-3-氨基甲酰基丙酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]; 盐酸盐制备该化合物。

[0860] 实施例 D. 9

[0861] 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-甲基苯甲酰)氨基]乙基]-

[0862]



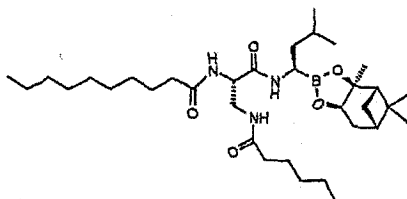
[0863] 癸酸 (330mg, 1.95mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (20ml) 中, 并在氮气和室温下加入 TBTU (620mg, 1.95mmol, 1.2 当量)。溶液搅拌 10 分钟, 在 0-5°C 冷却, 加入 NMM (0.53ml, 4.9mmol, 3 当量) 和实施例 C.4 的 (2S)-2-氨基-3-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]丙酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]-, 盐酸盐 (800mg, 1.58mmol, 1 当量), 所得混合物室温下搅拌 3 小时。溶液倾倒入水 (200ml), 以乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 再用柠檬酸 2% (50ml), 碳酸氢钠 2% (50ml), NaCl 2% (50ml) 溶液洗涤。有机溶液对无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 并悬浮于二乙基醚 (20ml) 30 分钟。该悬浮液过滤, 干燥后得到 330mg 白色固体。收率 33%。M. P. : 134-136°C, TLC, 硅胶, (洗脱剂 n-己烷 / 乙酸乙酯, r. f. 0.5)。元素分析, 计算值 C(69.33%), H(9.37%), N(6.74%), B(1.73%); 实测值 C(%), H(%), N(23%), B(%)。

[0864] ¹H NMR(DMSO-d₆) 8.74(1H, d, J = 3.5Hz); 8.25(1H, t, J = 5.6); 7.95(1H, d, J = 7.9); 7.71(2H, d, J = 8.1); 7.25(2H, t, J = 8.1); 4.59(1H, m); 4.1(1H, dd, J = 1.8, 8.8); 3.49(2H, m); 2.59(1H, m); 2.35(3H, s); 2.20(1H, m); 2.09(1H, t, J = 7.3); 2.02(1H, m); 1.83(1H, t, J = 5.5); 1.78(1H, m); 1.62(2H, m); 1.44(2H, m); 1.36-1.21(17H, m); 1.25(3H, s), 1.22(3H, s); 0.85(3H, t, J = 6.8); 0.80(9H, m)。

[0865] 实施例 D.10

[0866] 2-S-癸酰基氨基-3-(己酰基氨基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]。

[0867]



[0868] 癸酸 (170mg, 0.98mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (15ml) 中, 并在氮气和室温下加入 TBTU (310mg, 0.98mmol, 1.2 当量)。溶液搅拌 20 分钟, 在 0-5°C 冷却, 并加入 NMM (0.271ml, 2.46mmol, 2.5 当量) 和实施例 C.5 的 2-S-氨基-3-(己酰基氨基)-丙酰胺, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐 (400mg, 0.82mmol, 1 当量), 所得混合物室温下搅拌 3 小时。溶液倾倒入水 (150ml), 以乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 用柠檬酸 2% (50ml), 碳酸氢钠 2% (50ml), NaCl 2% (50ml) 溶液洗涤。有机溶液对无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发和悬浮于乙酸乙酯 (20ml) 30 分钟。悬浮液过滤和干燥, 得到 230mg 白色固体, 收率 47%。

[0869] 分析数据 :m. p. 135-137°C, TLC 硅胶 (洗脱剂己烷 / 乙酸乙酯 2/1, R. f. = 0.27)。元素分析, 计算值 C(67.64%), H(10.35%), N(6.96%); 实测值 C(66.93%), H(10.29%),

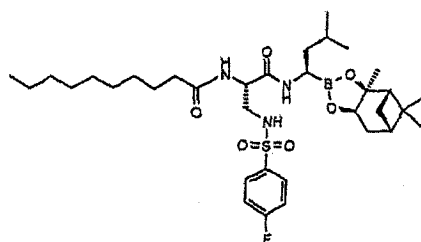
N(7.14%)。

[0870] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ_{H} : 8.67 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$); 7.83 (1H, d, $J = 8.2$); 7.67 (1H, t, $J = 5.5$); 4.41 (1H, m); 4.10 (1H, dd, $J = 1.5, 8.6$); 3.25 (2H, m); 2.56 (1H, m); 2.20 (1H, m); 2.13-1.95 (5H, m); 1.84 (1H, t, $J = 5.5$); 1.78 (1H, m); 1.64 (2H, m); 1.46 (4H, m); 1.35-1.15 (27H, m); 0.84 (9H, m); 0.79 (3H, s)。

[0871] 实施例 D.11

[0872] 2-S-癸酰基氨基-3-(4-氟磺酰氨基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]。

[0873]



[0874] 癸酸 (160mg, 0.94mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (20ml) 中, 并在室温和氮气下加入 TBTU (300mg, 0.94mmol, 1.2 当量)。溶液搅拌 20 分钟, 0-5 °C 下冷却, 并加入 NMM (0.259ml, 2.36mmol, 2.5 当量) 和实施例 C.6 的 2-S-氨基-3-(4-氟磺酰氨基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐 (430mg, 0.78mmol, 1 当量), 所得混合物室温下搅拌 2 小时。溶液倾倒入水 (200ml) 中, 以乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 用下列溶液洗涤: 柠檬酸 2% (50ml), 碳酸氢钠 2% (50ml), NaCl 2% (50ml)。有机溶液对无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 并通过硅胶层析 (洗脱剂 n-己烷 / 乙酸乙酯 2/1) 纯化。溶剂蒸发, 加入 n-己烷, 得到 100mg 固体。收率 19%。

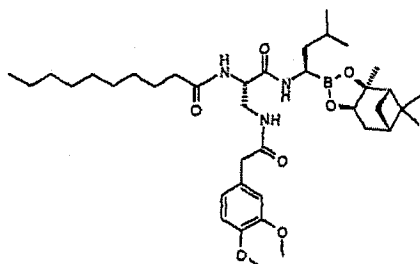
[0875] 分析数据: m. p. 83-85 °C, TLC 硅胶 (洗脱剂己烷 / 乙酸乙酯 2/1, R. f. = 0.53)。

[0876] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ_{H} : 8.45 (1H, d, $J = 3.8\text{Hz}$); 7.83 (3H, m); 7.63 (1H, t, $J = 6.2$); 7.42 (2H, t, $J = 8.8$); 4.40 (1H, m); 4.12 (1H, dd, $J = 1.5, 8.6$); 2.95 (2H, m); 2.64 (1H, m); 2.21 (1H, m); 2.17 (2H, t, $J = 7.3$); 2.01 (1H, m); 1.83 (1H, t, $J = 5.5$); 1.78 (1H, m); 1.62 (2H, m); 1.45 (2H, m); 1.4-1.1 (23H, m); 0.87-0.8 (9H, m); 0.79 (3H, s)。

[0877] 实施例 D.12

[0878] 2-S-癸酰基氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基)丙酰胺, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]。

[0879]



[0880] 癸酸 (80mg, 0.48mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (20ml), 在室温和氮气下加入 TBTU (150mg, 0.48mmol, 1.2 当量)。溶液搅拌 20 分钟, 在 0-5℃ 冷却, 并加入 NMM (0.13ml, 1.2mmol, 2.5 当量) 和实施例 C.7 的 2-S-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基) 丙酰胺, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐 (230mg, 0.4mmol, 1 当量), 所得混合物室温下搅拌 2 小时。溶液倾倒入水 (200ml), 以乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 用下列溶液洗涤: 柠檬酸 2% (50ml), 碳酸氢钠 2% (50ml), NaCl 2% (50ml)。有机溶液对无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 并通过硅胶层析 (洗脱剂 n-己烷 / 乙酸乙酯 1/1) 纯化。溶剂蒸发后得到 100mg 玻璃样固体。收率 35.7%。

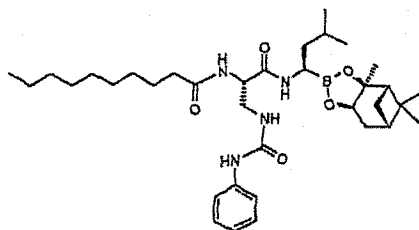
[0881] 分析数据: TLC 硅胶 (洗脱剂己烷 / 乙酸乙酯 1/1, R. f. = 0.53)。元素分析, 计算值 C (67.13%), H (9.25%), N (6.02%); 实测值 C (65.38%), H (9.20%), N (5.49)。

[0882] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{H} : 8.65 (1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$); 7.84 (2H, m); 6.83 (2H, m); 6.72 (1H, dd, $J = 1.7, 8.1$); 4.43 (1H, m); 4.10 (1H, dd, $J = 1.8, 8.6$); 3.72 (3H, s); 3.70 (3H, s); 3.30 (2H, s); 3.27 (2H, m); 2.58 (1H, m); 2.19 (1H, m); 2.02 (3H, m); 1.84 (1H, t, $J = 5.5$); 1.78 (1H, m); 1.63 (2H, m); 1.43 (2H, m); 1.35-1.15 (23H, m); 0.87-0.8 (9H, m); 0.79 (3H, s)。

[0883] 实施例 D.13

[0884] 2-S-癸酰基氨基-3-(苯基脒基) 丙酰胺, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]。

[0885]



[0886] 癸酸 (170mg, 0.99mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (20ml), 并在室温和氮气下加入 TBTU (310mg, 0.99mmol, 1.2 当量)。溶液搅拌 20 分钟, 0-5℃ 下冷却, 加入 NMM (0.27ml, 2.4mmol, 2.5 当量) 和实施例 C.8 的 2-S-氨基-3-(苯基脒基) 丙酰胺, N-[(1S)-1-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基], 盐酸盐 (420mg, 0.82mmol, 1 当量), 和所得混合物在 0℃ 搅拌 2 小时。溶液倾倒入水 (200ml), 以乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 用下列溶液洗涤: 柠檬酸 2% (50ml), 碳酸氢钠 2% (50ml), NaCl 2% (50ml)。有机溶液对无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发和悬浮于二乙基醚 (20ml) 1 小时, 过滤并在真空下干燥, 得到 140mg 白

色固体,通过硅胶层析 (n-己烷 / 乙酸乙酯 1/1) 纯化。收率 25%。

[0887] 分析数据:TLC 硅胶 (洗脱剂己烷 / 乙酸乙酯 1/1, R. f. = 0.4)。

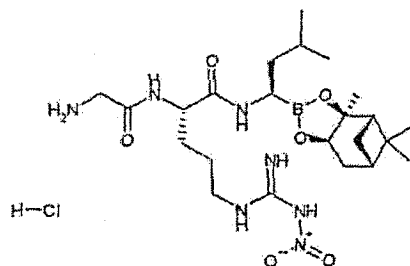
[0888] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{H} : 8.73 (1H, d, J = 3.1 Hz); 8.64 (1H, br s); 7.97 (1H, d, J = 8.2); 7.36 (2H, d, J = 8.1); 7.19 (2H, t, J = 8.1); 6.87 (1H, t, J = 8.1); 6.1 (1H, t, J = 6.0); 4.44 (1H, m); 4.10 (1H, dd, J = 1.8, 8.6); 3.41 (1H, m); 3.22 (1H, m); 2.59 (1H, m); 2.19 (1H, m); 2.10 (2H, t, J = 7.3); 2.02 (1H, m); 1.84 (1H, t, J = 5.5); 1.78 (1H, m); 1.64 (2H, m); 1.46 (2H, m); 1.35-1.15 (23H, m); 0.87-0.8 (9H, m); 0.79 (3H, s)。

[0889] 实施例 D. 14

[0890] 2-氨基乙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基], 盐酸盐

[0891] 手性

[0892]



[0893] 向 N-Boc-甘氨酸 (383mg, 2.18mmol) 的无水二氯甲烷 (20ml) 溶液, 加入 N-甲基吗啉 (275 μ l, 2.5mmol)。混合物冷却至 -15°C , 然后缓慢加入氯甲酸异丁酯 (286 μ l, 1.2mmol)。15 分钟后, 加入实施例 C. 1 的 (2S)-2-氨基-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]戊酰胺, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]-盐酸盐 (1.00g, 2.0mmol) 和另加入 N-甲基吗啉 (275 μ l, 2.5mmol)。反应混合物在 -15°C - -10°C 搅拌 4 小时, 然后浓缩至小体积, 并在乙酸乙酯 (100ml) 和水 (50ml) 之间分配。水相进一步以乙酸乙酯 (20ml) 萃取。合并的有机相对硫酸钠干燥和浓缩。残渣用乙酸乙酯 (5ml) 吸收, 并将溶液逐滴加到己烷 (120ml) 中, 同时室温下搅拌。倾析收集固体, 和在真空下干燥 (1.18g, 95%)。部分该 Boc-保护的中间体 (1.08g, 1.73mmol) 溶解于 THF (15ml) 中, 然后加入 4NHC1 的二噁烷溶液。室温下搅拌 5 小时后, 混合物浓缩, 残渣以二乙基醚 (50ml) 研磨。所得白色固体通过过滤收集, 以二乙基醚洗涤, 并在真空下干燥, 生成 856mg 的标题化合物 (收率 88%)。

[0894] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{H} : 8.76 (1H, d, J = 3.1 Hz); 8.68 (1H, d, J = 8.1); 8.56 (1H, br); 8.06 (3H, m); 7.91 (2H, br); 4.43 (1H, m); 4.14 (1H, dd, J = 8.6, J = 1.6); 3.60 (2H, m); 3.15 (2H, br); 2.67 (1H, m); 2.23 (1H, m); 2.04 (1H, m); 1.87 (1H, t, J = 5.8); 1.81 (1H, m); 1.75-1.60 (3H, m); 1.52 (3H, m); 1.41-1.28 (3H, m); 1.27 (3H, s); 1.23 (3H, s); 0.86 (3H, d, J = 6.4); 0.84 (3H, d, J = 6.4); 0.81 (3H, s)。

[0895] 实施例 D. 15

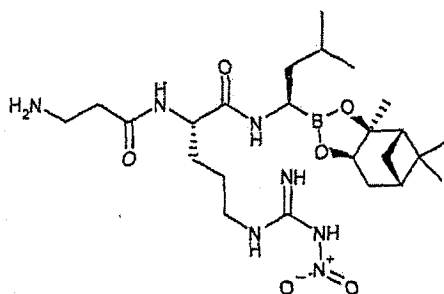
[0896] 3-氨基丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基], 盐酸盐

基 (硝基氨基) 甲基] 氨基] 丁基]; 盐酸盐

[0897] 手性

[0898] CIH

[0899]



[0900] 向在 0°C 冷却的实施例 D. 3. 118 的 3-[[[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] 丙酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基] 氨基] 羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]-氨基] 丁基]-, (42mg, 0.075mmol) 的二乙基醚 (1.0ml) 溶液, 加入 10% v/v 氯化物的二乙基醚 (2ml) 溶液。混合物搅拌 5 小时, 同时加温至室温。所得固体通过过滤收集, 以二乙基醚 (3×3ml) 洗涤, 并在真空下干燥, 得到 33mg 标题化合物 (收率 76%)。

[0901] LC-MS 538.7, MH+. ESI POS ;AQA ;喷雾器 4kV/ 撇乳器 :20V/ 探测器 250C。

[0902] 根据上述实施例, 从表 D. 3 中相应的 Boc 保护的化合物开始制备的其他化合物列在下表 D-15。

[0903] 表 D-15

[0904]

实施例#	结构	化学名称和分析数据
D.15.1	<p>手性</p>	<p>化学名称: (4RS)- 哌啶 -4- 甲酰胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯 并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基] 羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨 基]丁基], 盐酸盐</p> <p>分析数据: MS: MH+578.1</p>
D.15.2	<p>手性</p>	<p>化学名称: (RS)- 哌啶 -2- 甲酰胺 , N-[(1S)-H[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯 并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基] 羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨 基]丁基]; 盐酸盐</p> <p>分析数据: MS: [MH]+578.2</p>
D.15.3	<p>手性</p>	<p>化学名称: (2S)- 哌啶 -2- 甲酰胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯 并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基] 羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨 基]丁基]; 盐酸盐</p> <p>分析数据: MS: [MH]+ 578.2</p>
D.15.4	<p>手性</p>	<p>化学名称: (2R)- 哌啶 -2- 甲酰胺 , N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六 氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯 并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基] 羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨 基]丁基]; 盐酸盐</p> <p>分析数据: MS: [MH]+ 578.8</p>

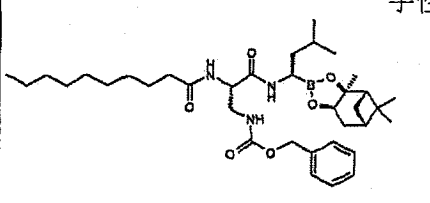
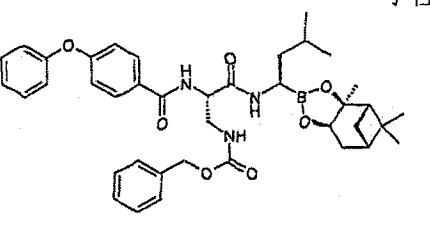
[0905] 实施例 D. 16

[0906] 其他化合物的合成

[0907] 遵循实施例 D. 9-D. 13 的步骤, 通过癸酸与实施例 C. 9 的中间体反应制备下列化合物。

[0908]

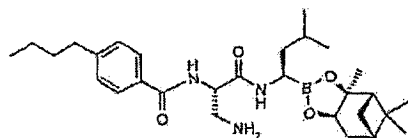
D.16.1	癸酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(乙酰氨基)乙基]-	
D.16.2	癸酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(9-芴基甲基氧基氨基甲酰基)乙基]-	
D.16.3	癸酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(戊基-脲基)乙基]-	
D.16.4	癸酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(甲磺酰氨基)乙基]-	
D.16.5	癸酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(乙氧基羰基-琥珀酰)-酰胺]乙基]-	
D.16.6	4-丁基苯甲酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(苯氧基羰基酰胺)乙基]- ¹ H NMR (DMSO-d ₆): 9.79 (1H, d); 8.32 (1H, d); 7.8 (2H, d); 7.3 (8H, m); 5.05 (2H, q) 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d); 3.45 (2H, m); 2.6 (3H, m); 2.2 (1H, m); 2.0 (1H, m); 1.85 (2H, m); 1.65 (4H, m); 1.3 (5H, m); 1.25 (6H, d) 0.9 (3H, t); 0.80 (9H, m)。M.p.95-100℃。	
D.16.7	4-丁基苯甲酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(1H-吡唑)乙基]-	

	<p>D.16.8 癸酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(苄氧基羰基酰胺)乙基]-</p> <p>¹H NMR (DMSO-d₆): 8.69 (1H, d); 7.85 (1H, d); 7.35 (5H, m); 7.05 (1H, t); 5.05 (2H, m) 4.45 (1H, q); 4.1 (1H, d); 3.3 (2H, m); 2.65 (1H, m); 2.2 (1H, m); 2.1 (3H, m); 1.85 (2H, m); 1.65 (2H, m); 1.45 (2H, m); 1.25 (22H, m); 0.8 (12H, m)。</p>	<p>手性</p> 
[0909]	<p>D.16.9 4-苯氧基苯甲酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(苄氧基羰基酰胺)乙基]-</p> <p>¹H NMR (DMSO-d₆): 9.8 (1H, d); 8.4 (1H, d); 7.9 (2H, d); 7.4 (2H, t); 7.3 (6H, m); 7.25 (2H, m); 7.05 (4H, m); 5.05 (2H, q) 4.7 (1H, q); 4.05 (1H, d); 3.45 (2H, m); 2.65 (1H, m); 2.2 (1H, m); 2.0 (1H, m); 1.80 (2H, m); 1.65 (2H, m); 1.3 (4H, m); 1.25 (6H, d) 0.8 (9H, m)。M.p. 100-103°C。</p>	<p>手性</p> 

[0910] 实施例 D. 17

[0911] 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(氨基乙基)-盐酸盐。

[0912]



ClH

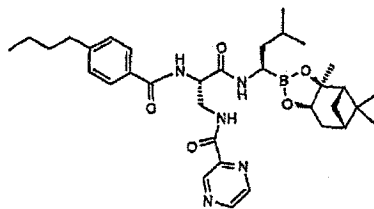
[0913] 将实施例 D. 16.6 的 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(苄氧基羰基酰胺)乙基]- (400mg, 0.62mmol, 1 当量) 溶解于 1,4-二噁烷 (10ml) 和甲醇 (5ml)。向该溶液加入 Pd/C 10% (40mg) 和 HCl4N 1,4-二噁烷 (1.1 当量)。混合物在 1 巴压力下加氢。反应结束时,对 celite 过滤 Pd/C,减压下去除溶剂,得到白色泡沫。收率 95%, 320mg。分析数据:

[0914] ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.76 (1H, d); 8.55 (1H, d); 8.15 (3H, brs); 7.95 (2H, d); 7.25 (2H, d); 4.8 (1H, m); 4.2 (1H, d); 2.80 (1H, m); 2.62 (2H, t); 2.23 (1H, m); 2.04 (1H, m); 1.87 (1H, t); 1.80 (1H, m); 1.75-1.50 (2H, m), (2H, m); 1.41-1.20 (6H, d), (6H, m); 1.0-0.80 (3H, d); (3H, d); (3H, s), (3H, t)。

[0915] 实施例 D. 18

[0916] 2-S-(4-丁基苯甲酰氨基)-3-(2-吡嗪并羰基氨基)-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]。

[0917]



[0918] 2-吡嗪羧酸 (76mg, 0.61mmol, 1.1 当量) 溶解于无水 DMF (5ml), 并在室温和氮气下加入 TBTU (200mg, 0.61mmol, 1.1 当量)。溶液搅拌 15 分钟, 在 0-5°C 冷却, 加入 NMM (0.20ml, 1.85mmol, 3.3 当量) 和实施例 D. 17 的 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(氨基乙基)-盐酸盐, (310mg, 0.56mmol, 1 当量), 所得混合物在 25°C 搅拌 4 小时。溶液倾倒入水 (100ml), 以乙酸乙酯 (50ml) 萃取, 用下列溶液洗涤: 柠檬酸 2% (50ml), NaCl 2% (50ml), 碳酸氢钠 2% (50ml), NaCl 2% (50ml)。有机溶液对无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 并悬浮于二乙基醚-n-己烷 1 小时, 得到白色固体, 过滤和真空下干燥后得到白色粉末。收率 52%。180mg。

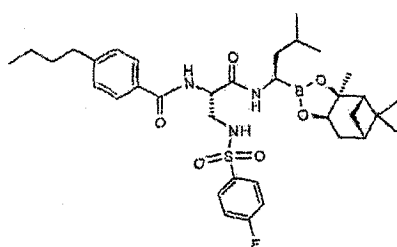
[0919] 分析数据: M. p. 70-72°C。

[0920] ¹H NMR (DMSO-d₆): 9.20 (1H, s); 9.0 (1H, t); 8.85 (1H, d); 8.8 (1H, d); 8.78 (1H, d); 8.60 (1H, d); 7.82 (2H, d); 7.35 (2H, d); 4.8 (1H, m); 4.1 (1H, d); 3.80 (1H, m); 3.62 (1H, m); 2.82 (1H, b); 2.65 (2H, m); 2.2-2.0 (2H, m); 1.80 (1H, m); 1.75-1.50 (2H, m), (2H, m); 1.41-1.20 (6H, d), (6H, m); 1.0-0.80 (3H, d); (3H, d); (3H, s), (3H t)。

[0921] 实施例 D. 19

[0922] 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[4-氟-苯磺酰胺]乙基]-

[0923]



[0924] 在 0-5°C 下, 实施例 D. 17 的 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(苄氧基羰基酰胺)乙基]-, (2,75g, 5,02mmol, 1 当量) 溶解于无水二氯甲烷。向该溶液中加入 4-氟苯磺酰氯 (1,07g, 5,52mmol, 1,1 当量), 和几分钟后逐滴加入 N-甲基吗啉 (NMM) (1,11g, 11,04mmol, 2,2 当量)。混合物在 0-5°C 搅拌 30 分钟, 然

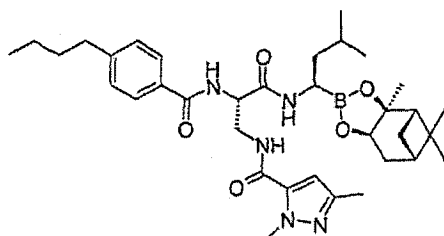
后在 10℃ 搅拌 1 小时。减压下去除溶剂,粗产物溶解于乙酸乙酯,并以柠檬酸 2% (50ml) 溶液,再以碳酸氢钠 2% (50ml) 溶液和氯化钠 2% (50ml) 溶液洗涤。溶液对无水硫酸钠干燥,减压下蒸发溶剂。粗产物通过硅胶层析 (洗脱剂乙酸乙酯 /n- 己烷 1/2) 纯化,收集的级分减压下蒸发,并将白色固体悬浮于二乙基醚,过滤和真空干燥,得到白色蜡状物。收率 60%, 2g。分析数据:

[0925] ^1H NMR (DMSO-d₆) :8.60 (1H, d) ;8.30 (1H, d) ;7.85 (3H, m) ;7.8 (2H, d) ;7.38 (2H, d) ;7.30 (2H, d) ;4.62 (1H, m) ;4.15 (1H, d) ;3.25 (2H, br) ;2.61 (3H, m) ;2.3-2.0 (1H, m) ; (1H, m) ;1.80 (1H, m) ;1.75-1.50 (2H, m), (2H, m) ;1.41-1.20 (6H, d), (6H, m) ;1.0-0.80 (3H, d) ;(3H, d) ;(3H, s), (3H t)。

[0926] 实施例 D. 20

[0927] 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, aS, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(2, 5-二甲基-2H-吡唑)羰基氨基]乙基]-

[0928]



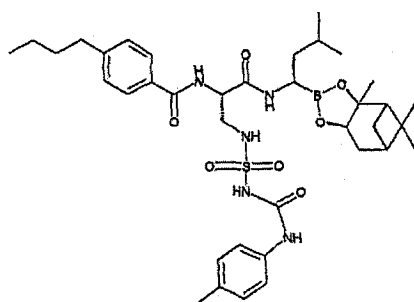
[0929] 实施例 D. 17 的 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(苯氧基羰基酰胺)乙基]-, (0.9g, 1.64mmol, 1 当量) 溶解于无水二氯甲烷 (10ml)。所得溶液冷却至 0℃ < T < 5℃, 并加入 N-甲基-吗啉 (0.381g, 3.78mmol, 2.3 当量)。向混合物中加入 1, 3-二甲基-1H-吡唑-5-碳酰氯 (Rn[55458-67-8]) (0.286mg, 1.8mmol, 1.1 当量)。混合物搅拌 1 小时, 温度升高至 20℃。混合物减压下蒸发, 悬浮于乙酸乙酯 (50ml), 以 2% 柠檬酸溶液 (30ml), 2% 碳酸氢钠 (30ml), 2% 氯化钠 (30ml) 洗涤。有机层对无水硫酸钠干燥, 并在减压下蒸发。粗产物通过硅胶层析 (洗脱剂乙酸乙酯 /n- 己烷 8/2) 纯化。收集的馏分蒸发后得到白色粉末, 悬浮于二乙基醚, 过滤后得到所需化合物。收率 65%, 650mg。Rf. 0.62。分析数据 :M. p. 62-64℃。

[0930] ^1H NMR (DMSO-d₆) :8.82 (1H, d) ;8.40 (2H, m) ;7.85 (2H, d) ;7.3 (2H, d) ;6.5 (1H, s) ;4.8 (1H, m) ;4.15 (1H, d) ;3.9 (3H, s) ;3.61 (2H, m) ;2.65 (3H, m) ;2.25 (1H, m) ;2.15 (3H, s) ;2.0 (1H, m) ;1.80 (1H, m) ;1.75-1.50 (4H, m), 1.41-1.20 (5H, m), (6H, m) ;0.90 (3H, t) ; 0.8 (9H, m) ;

[0931] 实施例 D. 21

[0932] 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, aS, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-甲基苯基脲基磺酰氨基)乙基]-

[0933]



[0934] 实施例 D. 17 的 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(苯氧基羰基酰胺)乙基]-, (0, 7g, 1, 27mmol, 1 当量) 溶解于无水 THF (10ml) 中, 溶液在 0-5°C 冷却。加入三乙胺 (0, 4ml, 1, 8mmol, 2, 2 当量) 和实施例 G. 1X 的 (4-甲基苯基)-脲基-磺酰氯 (0, 34g, 1, 38mmol, 1, 09 当量)。悬浮液于 25°C 搅拌 1 小时, 然后倾倒入于柠檬酸 1% 溶液 (30ml), 并以乙酸乙酯 (50ml) 萃取。有机溶液以氯化钠 2% 溶液洗涤, 对无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下蒸发, 得到粗产物, 通过硅胶层析 (洗脱剂乙酸乙酯/n-己烷 1/1) 纯化 Rf 0.64。收集的级分蒸发, 油与二乙基醚共蒸发, 以得到白色泡沫。收率 31%, 280mg。

[0935] 分析数据 :M. p. 115-120°C。

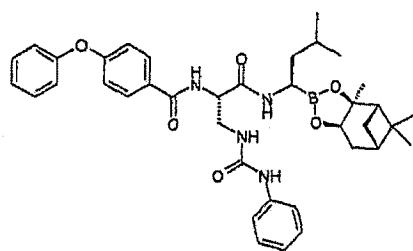
[0936] ¹H NMR (DMSO-d₆) :8.80 (1H, s) ;8.40 (1H, d) ;7.82 (2H, d) ;7.3 (2H, d) ;7.25 (2H, d) ;7.00 (2H, d) ;4.62 (1H, m) ;4.15 (1H, d) ;2.61 (3H, m) ;2.3-2.0 (3H, s) ;1.80 (1H, m) ;1.75 (2H, m) , 1.6 (4H, m) , 1.2 (13H, m) ;0.9 (3H, s) , 0.8 (9H m)。

[0937] 实施例 D. 22

[0938] 4-苯氧基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(3-苯基-脲基)乙基]-

[0939] 手性

[0940]



[0941] 将实施例 D. 25. 2 的 4-苯氧基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(氨基)乙基]-盐酸盐 (1g, 17mmol, 1 当量) 溶解于无水二氯甲烷 (30ml), 并加入 N-甲基-吗啉 (0.2g, 18.8mmol, 1.1 当量)。溶液冷却在 0-5°C, 并加入苯基异氰酸酯 (0.22g, 17.7mmol, 1.1 当量) 的二氯甲烷 (ml)。混合物在 0-5°C 下搅拌 1 小时。溶液以氯化钠 2% 溶液 (50ml) 洗涤, 对无水硫酸钠干燥, 并在真空下蒸发。粗产物悬浮于二乙基醚 (20ml), 搅拌 2 小时, 过滤, 并在 50°C 下真空干燥, 得到白色粉末。收率 74.3%, 0.84g。

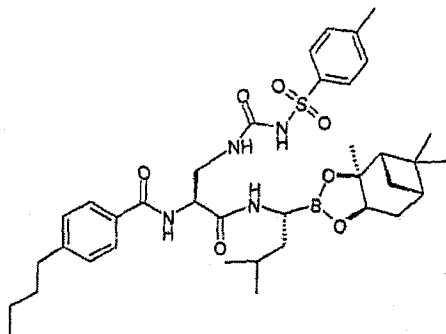
[0942] 分析数据 :M. p. 143-145°C。

[0943] ^1H NMR(DMSO- d_6) :8.9(1H, d) ;8.75(1H, s) ;8.59(1H, d) ;7.95(2H, d) ;7.45(2H, t) ;7.35(2H, d) ;7.2(3H, m) ;7.1(4H, m) ;6.9(1H, m) ;6.25(1H, t) ;4.65(1H, m) ;4.10(1H, d) ;3.65(1H, m) ;3.4(1H, m) ;2.6(1H, m) ;2.2(1H, m) ;2.1(1H, m) ;1.85(2H, m) ;1.65(2H, m) ,1.3(3H, m) ;(6H, d) ;0.80(9H, t)。

[0944] 实施例 D. 23

[0945] 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, aS, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-甲基苯磺酰脲基)乙基]-

[0946]



[0947] 将实施例 D. 17 的 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS, 4S, 6S, 7aR)-六氢-3a, 5, 5-三甲基-4, 6-亚甲基-1, 3, 2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(氨基乙基)-盐酸盐 (560mg, 1.07mmol, 1 当量) 溶解于无水二氯甲烷 (20ml), 溶液冷却在 0-5°C。加入 N-甲基-吗啉 (0.125ml, 1.129mmol, 1.1 当量); 和 4-甲苯磺酰异氰酸酯 (0.22g, 1.12mmol, 1.1 当量), 混合物室温下搅拌 2 小时。混合物以柠檬酸 2% 溶液 (20ml) 和氯化钠 2% 溶液 (25ml) 洗涤。有机层对无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。粗产物溶解于二乙基醚 (40ml), 并蒸发溶剂。粗产物悬浮于 n-己烷 (20ml), 室温下搅拌 1 小时, 过滤, 并在 50°C 下真空下干燥, 从而得到白色粉末。收率 75.6%, 0.55g。

[0948] 分析数据 :M. p. 168-170°C。

[0949] ^1H NMR(DMSO- d_6) :10.8(1H, s) ;8.75(1H, d) ;8.35(1H, d) ;7.75(4H, m) ;7.35(5H, m) ;6.65(1H, t) ;4.5(1H, t) ;4.1(1H, d) ;3.5(1H, m) ;3.25(1H, m) ;2.65(3H, m) ;2.3(3H, d) ;2.2(1H, m) ;2.1(1H, m) ;1.80(2H, m) ;1.65(4H, m) ,1.3(12H, m) ;0.80(12H, m)。

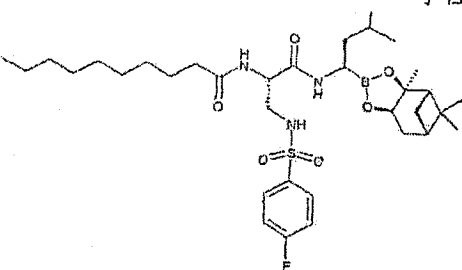
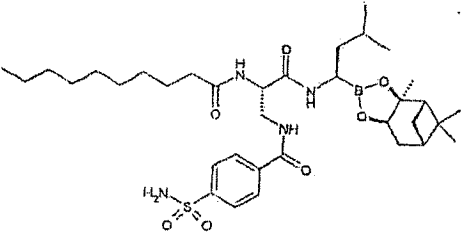
[0950] 实施例 D. 24

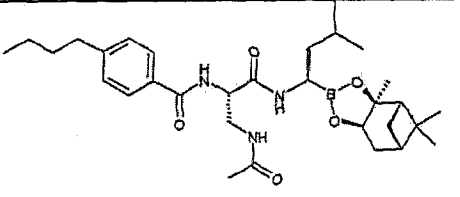
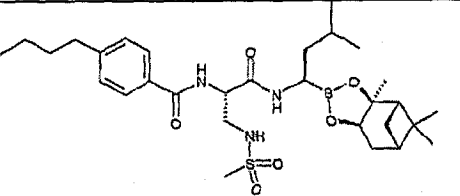
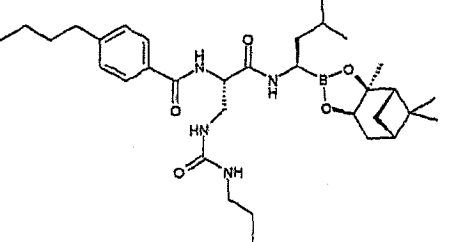
[0951] 其他化合物的合成

[0952] 遵循实施例 D. 18-D. 23 的步骤, 下列化合物的制备方法是将实施例 D. 17 或 D. 25 的中间体与恰当的可商购羧酸, 酰卤, 磺酰卤, 异氰酸酯, 磺酰异氰酸酯, 或与实施例 G. 14, G. 15 和 G. 16 的化合物反应。所有得到的化合物的特征在于 ^1H -NMR。

[0953] 表 D-24

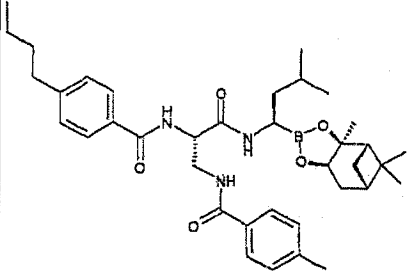
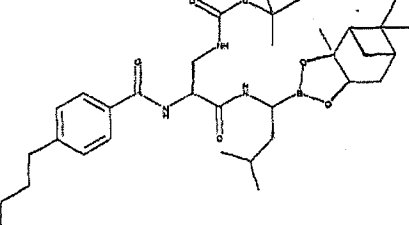
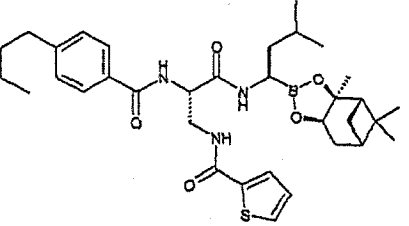
[0954]

D.24.1	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称： 癸酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2- 苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨 基]羰基]-2-[4-氟-苯磺酰胺]乙基]-</p>
D.24.2		<p>化学名称： 癸酰胺， N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)- 六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2- 苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨 基]羰基]-2-[(4-磺酰氨基苯基)羰基酰 氨基]乙基]-</p> <p>分析数据： ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.8 (1H, d); 8.55 (1H, t); 8.35 (1H, d); 7.92 (2H, d); 7.88 (2H, d); 7.45 (2H, s); 4.6 (1H, t); 3.5 (2H, m); 2.2 (1H, m); 2.1 (2H, m); 2.05 (1H, m); 1.8(2H, m); 1.6 (2H, m); 1.45 (3H, m); 1.25 (24H, m); 1.65 (4H, m), 0.80 (12H, m)。M.p. 178-181°C。</p>

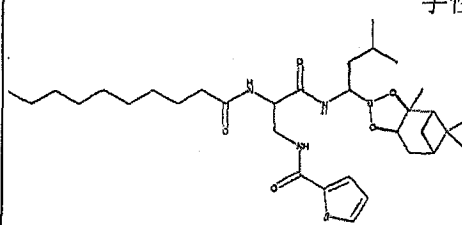
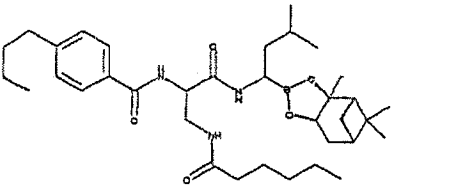
D.24.3		<p>化学名称： 4-丁基苯甲酰胺，N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(乙酰氨基)乙基]-</p> <p>分析数据： ¹H NMR(DMSO-d₆): 8.8 (1H, d); 8.5 (1H, m), 8.0 (1H, t), 7.8 (2H, d); 7.25 (2H, d); 7.2 (ZH, t); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.7-3.4 (2H, m); 2.7 (2H, t); 2.2 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.9 (1H, t); 1.8 (3H, s), 1.7-1.5 (4H, m); 1.4-1.1 (10H, m) 1.1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8 (9H, m)。 M.p. 133-135°C</p>
D.24.4		<p>化学名称： 4-丁基苯甲酰胺，N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(甲烷亚磺酰氨基)乙基]-</p> <p>分析数据： ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.8 (1H, d); 8.5 (1H, m), 8.0 (1H, t), 7.8 (2H, d); 7.25 (2H, d); 7.2 (2H, t); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.7-3.4 (2H, m); 2.9 (3H, s), 2.7 (2H, t); 2.2 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.9 (1H, t); 1.7-1.5 (4H, m); 1.4-1.1 (10H, m) 1.1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8 (9H, m)。 M.p. 53-55°C。</p>
D.24.5		<p>化学名称： 4-丁基苯甲酰胺，N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(丙基氨基)乙基]-</p> <p>分析数据： ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.9 (1H, s); 8.6 (1H, d); 7.8 (2H, d); 7.25 (2H, d); 6.2 (1H, t); 6.05 (1H,t); 4.5 (1H, t); 4.05 (1H, t); 3.4 (1H, m); 2.9(1H, m); 2.65 (2H, t); 2.2 (1H, m); 2.0 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.65 (4H, m); 1.2 (15H, m); 0.80 (16H, m)。</p>

[0955]

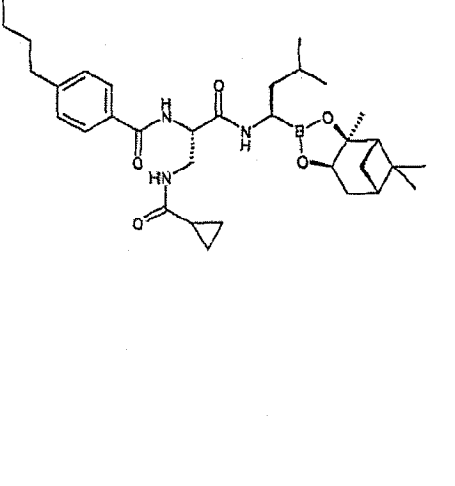
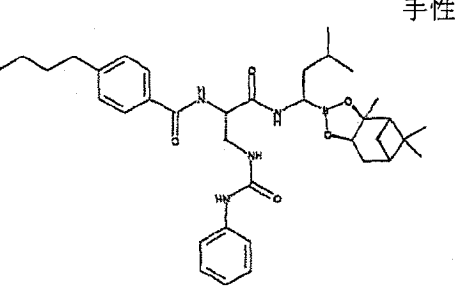
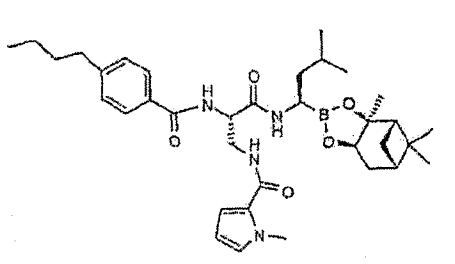
[0956]

D.24.6		<p>手性 化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-甲基苯基)羰基氨基]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.8 (1H, d); 8.5 (2H, m), 7.9 (2H, d), 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d) 7.25 (2H, d); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.7-3.4 (2H, m); 2.6 (3H, m), 2.2 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.7-1.5 (4H, m); 1.4-1.1 (12H, m) 1.1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8 (12H, m)。 M.p. 150-152°C。</p>
D.24.7		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.8 (1H, s); 8.25 (1H, d); 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 6.9 (1H, t); 4.65 (1H, t); 4.1 (1H, d); 2.65 (2H, m); 2.2 (1H, m); 2.1 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.6 (4H, m); 1.3 (20H, m); 0.9-0.80 (12H, m)。</p>
D.24.8		<p>手性 化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(噻吩-2-基羰基)氨基]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.8 (1H, d); 8.5 (1H, m), 8.0 (1H, t), 7.80 (2H, d); 7.7 (2H, m); 7.3 (2H, d); 7.2 (1H, t); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 2.2 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.9 (1H, t); 1.7-1.5 (4H, m); 1.4-1.1 (10H, m) 1.1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8 (9H, m)。</p>

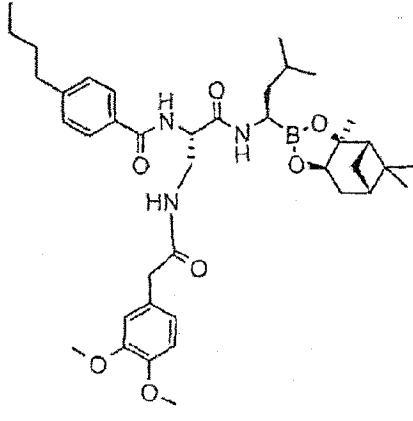
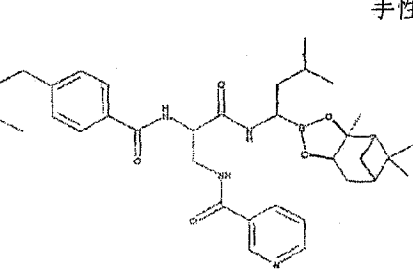
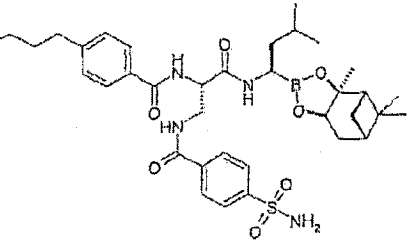
[0957]

D.24.9	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(噻吩-2-基氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.8 (1H, d); 8.5 (1H, m), 8.0 (1H, t), 7.80 (2H, d); 7.7 (2H, m); 7.3 (2H, d); 7.2 (1H, t); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.5 (2H, t), 2.9 (1H, m); 2.8 (1H, m); 2.4 (4H, m); 2.2 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.9 (1H, t); 1.7-1.5 (4H, m); 1.4-1.1 (10H, m) 1.1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8 (9H, m); 2.9 (1H, m); 2.8 (1H, m); 2.4 (4H, m); 1.9 (1H, m); 1.85 (1H, m); 1.65 (2H, m); 1.50 (2H, m); 1.35 (1H, m); 0.85 (12H, m)。 M.p. 110°C。</p>
D.24.10	<p style="text-align: right;">手性</p> 	<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(己酰氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.8 (1H, d); 8.5 (1H, d), 8.0 (1H, t), 7.80 (2H, d); 7.3 (2H, d); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.5 (2H, t), 2.6 (3H, m), 2.2 (1H, m), 2.0 (3H, t), 1.9-1.75 (2H, m); 1.7-1.5 (4H, m); 1.5 (2H, m), 1.4-1.1 (16H, m), 0.95-0.8 (16H, m)。</p>

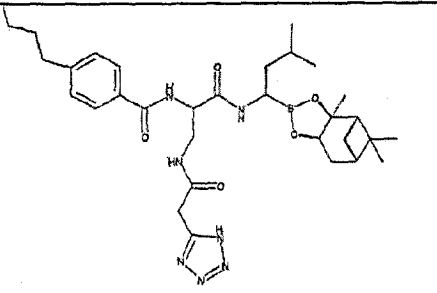
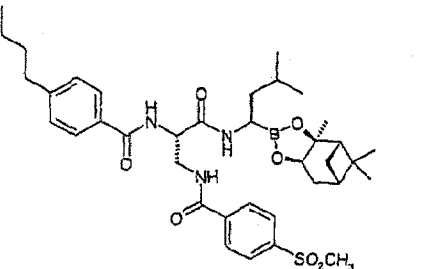
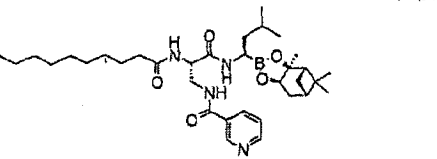
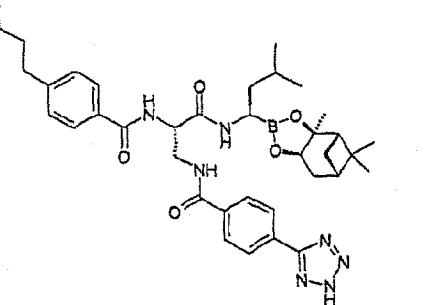
[0958]

D.24.11		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(环丙烷羰基氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.8 (1H, d); 8.5 (1H, d), 8.0 (1H, t), 7.80 (2H, d); 7.3 (2H, d); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.5 (2H, t), 2.6 (3H, m),), 2.2 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.9 (1H, t); 1.7-1.5 (4H, m); 1.4-1.1 (10H, m) 1.1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8(9H, m), 0.7(4H, m)。</p>
D.24.12	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,4S,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(3-苯基-脲基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.9 (1H, m); 8.8 (1H, s), 8.5 (1H, s), 7.9 (2H, d), 7.5 (2H, d); 7.4 (2H, d); 7.3 (2H, d), 6.9 (1H, t); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.7-3.4 (2H, m); 2.6 (3H, m), 2.2 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.7-1.5 (4H, m); 1.4-1.1 (12H, m) 1.1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8 (9H, m)</p>
D.24.13		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,4S,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(N-甲基-2-吡咯基羰基酰胺)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.9 (1H, d); 8.45 (1H, d), 8.05 (1H, t), 7.8 (2H, d), 7.3 (2H, d); 6.9 (1H, s); 6.7 (1H, t), 5.95 (1H, t); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.8 (3H, s); 3.6 (2H, m); 2.6 (3H, m), 2.2 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.8 (4H, m); 1.3 (12H, m), 0.91 (3H, t), 0.8 (9H, m)。 M.p. 88-92 °C。</p>

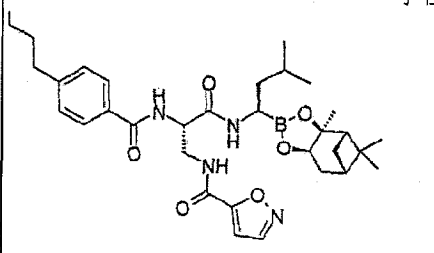
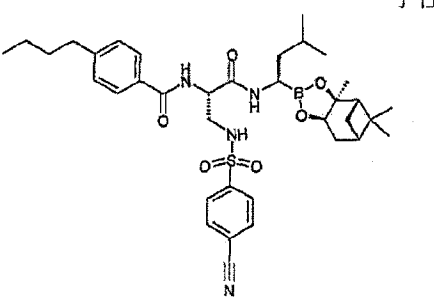
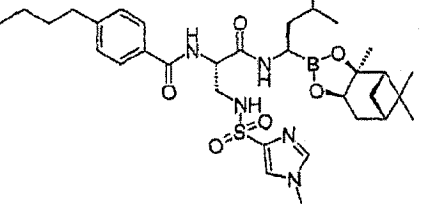
[0959]

D.24.14		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(3,4-二甲氧基苯基)乙酰氨基]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.8 (1H, m); 8.4 (1H, d), 8.1 (1H, t), 7.9 (2H, d), 7.3 (2H, d), 6.8 (1H, s); 6.6 (2H, t), 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.7-3.4 (2H, m); 2.6 (3H, m), 2.2 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.7-1.5 (4H, m); 1.4-1.1 (12H, m), 1.1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8 (9H, m)。</p>
D.24.15	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,4S,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(烟酰氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 9.1 (1H, s) 8.9 (1H, m); 8.7 (1H, t), 8.6 (1H, d), 8.5 (1H, d), 8.1 (1H, d), 7.9 (2H, d), 7.5 (1H, m), 7.3 (2H, d), 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.7-3.4 (2H, m); 2.6 (3H, m), 2.2 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.7-1.5 (4H, m); 1.4-1.1 (12H, m) 1.1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8 (9H, m)。</p>
D.24.16		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-磺酰氨基)苯甲酰氨基]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.9 (1H, m); 8.7 (1H, t), 8.6 (1H, d), 8.0 (2H, d), 7.9 (2H, d), 7.8 (2H, d), 7.5 (2H, s), 7.3 (2H, d), 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d), 3.7-3.4 (2H, m); 2.6 (3H, m), 2.2 (1H, m), 2.0 (1H, m), 1.7-1.5 (4H, m); 1.4-1.1 (12H, m) 1.1 (1H, t), 0.95 (3H, t), 0.8 (9H, m)。 .M.p. 145-147 °C。</p>

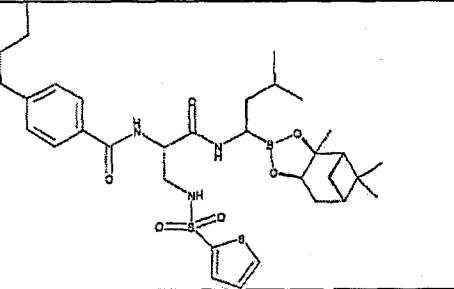
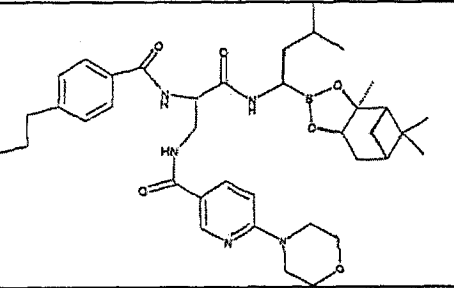
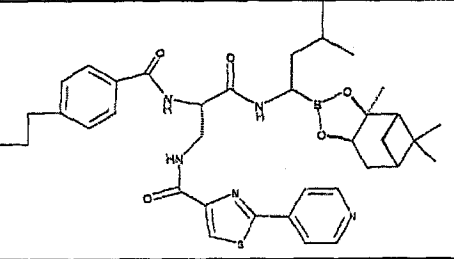
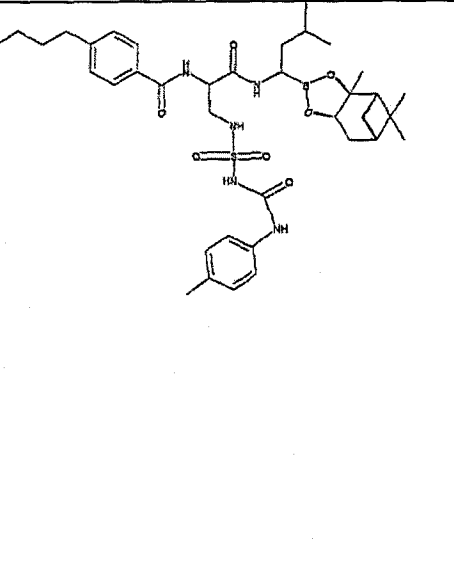
[0960]

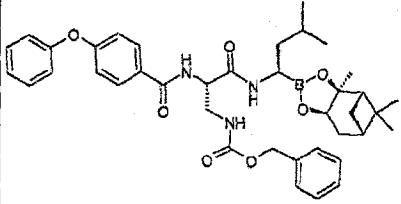
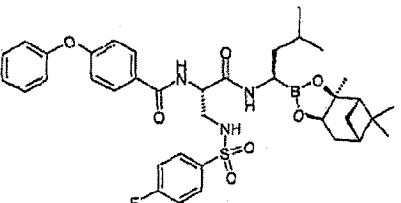
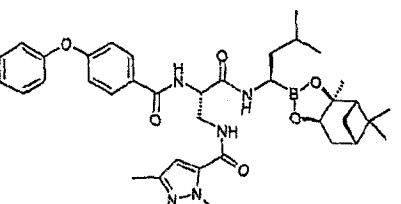
D.24.17		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(1H-四唑-5-基-乙酰氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 9 (1H, s); 8.55 (1H, d); 8.5 (1H, br); 7.75 (2H, d); 7.3 (2H, t); 4.6 (1H, t); 3.4 (2H, m); 2.65 (2H, m); 2.2 (1H, m); 2.1 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.6 (4H, m); 1.3 (14H, m); 0.9-0.80 (12H, m)。</p>
D.24.18	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-甲磺酰苯基)羰基氨基]乙基]-</p>
D.24.19	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,4S,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(烟酰氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.95 (1H, s); 8.75 (1H, m); 8.7 (1H, d); 8.55 (1H, t); 8.15 (1H, d); 8.0 (1H, d); 7.50 (1H, m); 4.6 (1H, q); 4.1 (1H, d); 3.5 (2H, t); 2.62 (1H, m); 2.2 (1H, m); 2.10 (2H, m); 2.08 (1H, m); 1.80 (2H, m); 1.60 (2H, m); 1.45 (2H, m); 1.48 (3H, m); 1.04 (22H, m); 0.8 (12H, m)。</p>
D.24.20	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR]-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二𫇛borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-(2H-四唑-5-基)苯基)羰基氨基]乙基]-</p>

[0961]

D.24.21		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(1-异噁唑-5-基)羰基氨基]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.95 (1H, t); 8.75 (1H, m); 8.65 (2H, m); 8.5 (2H, d), 7.65 (2H, d); 7.3 (2H,d); 7.05 (1H, s); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d); 3.65 (2H, m); 2.82 (1H, s); 2.65 (3H, m); 2.2 (1H, m); 2.10 (2H, m); 2.08 (1H, m); 1.80 (2H, m); 1.60 (4H, m); 1.25 (12H, m); 0.85 (12H, m)。M.p. 128-130 °C。</p>
D.24.22		<p>手性</p> <p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-氰基苯基)磺酰氨基]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR(DMSO-d₆): 8.6 (1H, d); 8.3 (1H, d); 8.1 (1H, t); 8.02 (2H, d); 7.98 (2H, d); 7.8 (2H, d); 7.25 (2H, d); 4.6 (1H, t); 4.15 (1H, d); 3.2 (2H, m); 2.2 (1H, m); 2.1 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.6 (4H, m); 1.3 (12H, m); 0.9-0.80 (12H, m)。</p>
D.24.23		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰氨基]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR(DMSO-d₆): 8.61 (1H, d); 8.25 (1H, d); 8.1 (1H, t); 7.8 (2H, d); 7.74 (2H, d); 7.55 (1H, br); 7.3 (2H, d); 4.6 (1H, t); 4.15 (1H, d); 3.25 (2H, m); 2.65 (3H, m); 2.2 (1H, m); 2.04 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.6 (4H, m); 1.3 (12H, m); 0.9-0.80 (12H, m)。M.p. 69-71 °C。</p>

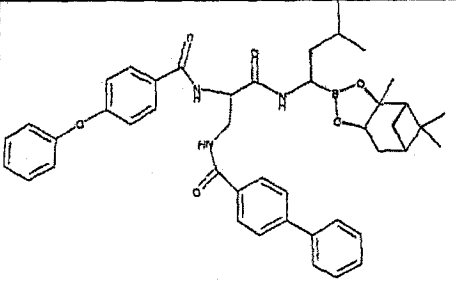
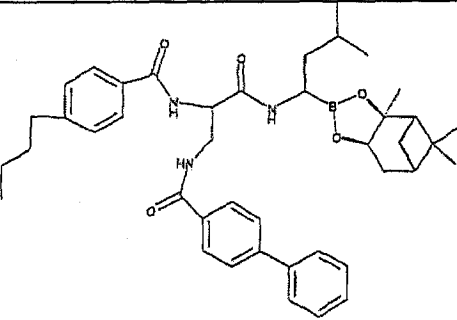
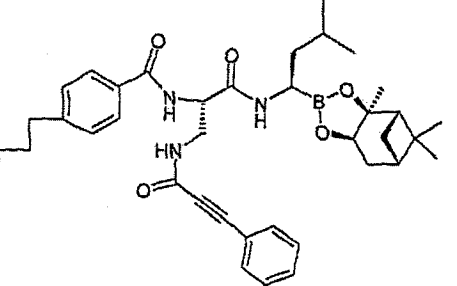
[0962]

D.24.24		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(2-噻吩)磺酰氨基]乙基]-</p>
D.24.25		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(6-吗啉-4-烟酰氨基)乙基]-</p>
D.24.26		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(2-吡啶-4-噻唑羰基氨基)乙基]-</p>
D.24.27		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-甲基苯基脲基磺酰氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 10 (1H, br); 8.8 (1H, s); 8.4 (2H, d); 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 7.25 (2H, d); 4.6 (1H, t); 4.2 (1H, d); 2.65 (3H, m); 2.2 (4H, m); 2.0 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.6 (4H, m); 1.3 (12H, m); 0.9-0.80 (12H, m).</p>

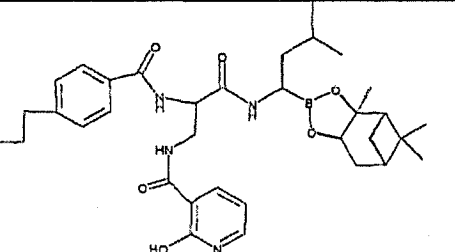
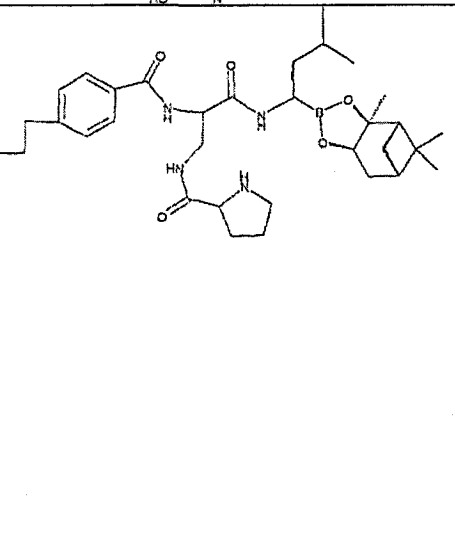
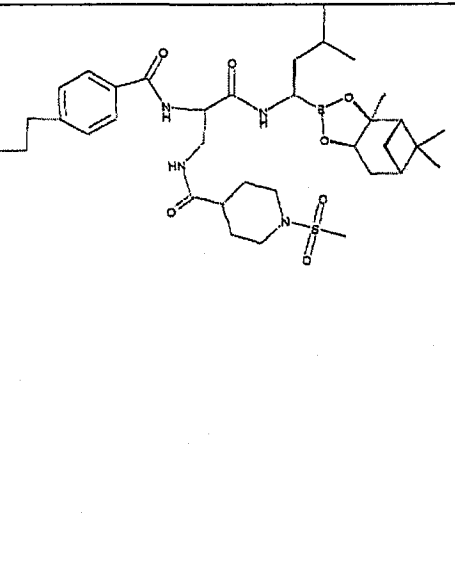
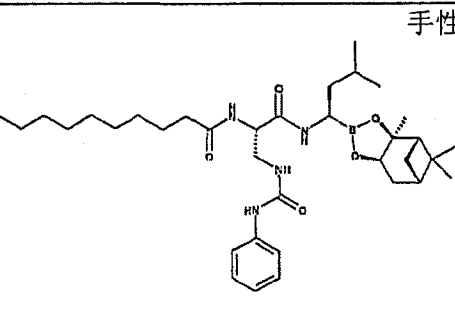
D.24.28		<p>手性 化学名称: 4-苯氧基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(苄氧基羰基酰胺)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.78 (1H, br); 8.4 (1H, d); 7.9 (2H, d); 7.45 (2H, t); 7.3 (6H, m); 7.21 (2H, m); 7.05 (4H, m); 5.0 (2H, q); 4.7 (1H, t); 4.1 (1H, d); 3.4 (2H, m); 2.6 (1H, m); 2.2 (4H, m); 2.0 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.65 (2H, m); 1.3 (9H, m); 0.9-0.80 (9H, m). M.p. 100-103°C.</p>
D.24.29		<p>手性 化学名称: 4-苯氧基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[4-氟-苯磺酰胺]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.6 (1H, br); 8.35 (1H, d); 7.9 (5H, m); 7.45 (4H, m); 7.2 (1H, m); 7.05 (4H, m); 4.6 (1H, q); 4.1 (1H, d); 3.1 (2H, m); 2.6 (1H, m); 2.2 (4H, m); 2.0 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.65 (2H, m); 1.3 (9H, m); 0.9-0.80 (9H, m). M.p. 90-93°C.</p>
D.24.30		<p>手性 化学名称: 4-苯氧基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(2,5-二甲基-2H-吡唑)羰基氨基]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.9 (1H, br); 8.55 (1H, d); 8.48 (1H, m); 7.9 (2H, m); 7.48 (2H, m); 7.2 (1H, m); 7.05 (4H, m); 6.55 (1H, s); 4.75 (1H, q); 4.1 (1H, d); 3.6 (2H, m); 2.2 (4H, m); 2.1 (3H, s); 2.0 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.65 (2H, m); 1.25 (9H, m); 0.8 (9H, m). M.p. 100-103°C.</p>

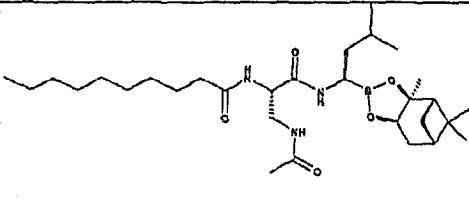
[0963]

[0964]

D.24.31		<p>化学名称: 4-苯氧基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-苯基苯甲酰氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.85 (1H, br); 8.55 (2H, m); 7.9 (4H, d); 7.75 (4H, m); 7.48 (5H, m); 7.2 (1H, t); 7.05 (4H, m); 4.8 (1H, q); 4.1 (1H, d); 3.7 (2H, m); 2.65 (1H, m); 2.2 (1H, m); 2.0 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.6 (2H, m); 1.25 (9H, m); 0.8 (9H, m)。M.p. 150-152°C。</p>
D.24.32		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(4-苯基苯甲酰氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.85 (1H, br); 8.6 (1H, m); 8.5 (1H, d); 7.9 (2H, m); 7.75 (5H, m); 7.5 (2H, t); 7.4 (1H, m); 7.3 (2H, m); 4.8 (1H, q); 4.1 (1H, d); 3.7 (2H, m); 2.6 (3H, m); 2.2 (1H, m); 2.0 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.6 (4H, m); 1.25 (9H, m); 0.8 (12H, m)。M.p. 195-198°C。</p>
D.24.33		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(3-苯基丙炔酰氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.85 (1H, m); 8.7 (1H, m); 8.42 (1H, d); 7.8 (2H, m); 7.5 (5H, m); 7.3 (3H, m); 4.7 (1H, q); 4.1 (1H, d); 3.55 (2H, m); 2.85 (2H, m); 2.65 (4H, m); 2.2 (1H, m); 2.0 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.6 (6H, m); 1.25 (12H, m); 0.8 (12H, m)。M.p. 118-120°C。</p>

[0965]

D.24.34		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(2-羟基-3-烟酰氨基)乙基]-</p>
D.24.35		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(D-pirolglutamoyl 氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR(DMSO-d₆): 9.85 (1H, d); 8.3 (1H, d); 8.1 (1H, t); 7.8 (3H, m); 7.3 (2H, d); 4.7 (1H, t); 4.15 (1H, d); 3.9 (1H, m); 3.5 (2H, m); 2.65 (3H, m); 2.2 (2H, m); 2.0 (3H, m); 1.8 (3H, m); 1.6 (4H, m); 1.3 (11H, m); 0.9-0.80 (12H, m)。</p>
D.24.36		<p>化学名称: 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(1-甲磺酰-哌啶-4-羰基氨基)乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 9.9 (1H, d); 8.4 (1H, d); 8.0 (1H, t); 7.75 (2H, d); 7.3 (2H, d); 4.68 (1H, q); 4.15 (1H, d); 3.5 (4H, m); 2.8 (3H, s); 2.65 (3H, m); 2.2 (2H, m); 2.0 (1H, m); 1.9-1.5 (10H, m); 1.3 (12H, m); 0.9-0.80 (12H, m)。 M.p. 170-172°C。</p>
D.24.37	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(3-苯基-脲基)乙基]-</p>

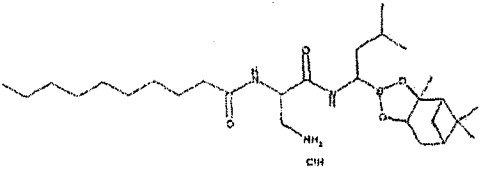
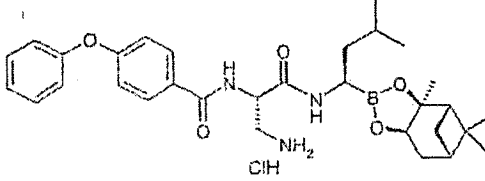
[0966]		化学名称: 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(乙酰氨基)乙基]-
--------	---	--

[0967] 实施例 D. 25

[0968] 其他化合物的合成

[0969] 遵循实施例 D17 的步骤,从实施例 D. 16. 8 和 D. 16. 9 的化合物开始,制备下列化合物。

[0970] 表 D-25

实施例#	结构	化学名称和分析数据
[0971] D.25.1		手性 化学名称: 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-氨基]乙基]-盐酸盐 分析数据: ¹ H NMR (DMSO-d ₆): 8.4 (1H, d); 8.25 (1H, d); 8.15 (3H, br s); 4.58 (1H, m); 4.2 (1H, m); 3.1 (1H, m); 2.9 (1H, m); 2.8 (1H, m); 2.4 (4H, m); 1.9 (1H, m); 1.85 (1H, m); 1.65 (2H, m); 1.50 (2H, m); 1.35 (1H, m); 0.85 (12H, m)。
D.25.2		手性 化学名称: 4-苯氧基苯甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(氨基)乙基]-盐酸盐 分析数据: ¹ H NMR (DMSO-d ₆): 8.72 (1H, d); 8.54 (1H, d); 7.45 (2H, t); 7.22 (1H, t); 7.05 (4H, m); 4.8 (1H, m); 4.21 (1H, d); 3.25 (1H, m); 3.15 (1H, m); 2.8 (1H, m); 2.25 (1H, m); 2.05 (1H, m); 1.9 (1H, t); 1.82 (1H, m); 1.65 (2H, m); 1.28 (3H, s); 1.22 (3H, s); 0.85 (9H, m)。

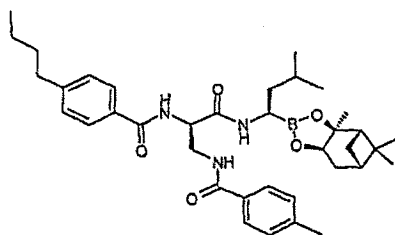
[0972] 实施例 D. 26

[0973] 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲

基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]乙基]-

[0974] 手性

[0975]



[0976] 遵循用于制备实施例 D. 17 化合物的同样步骤,利用 D-天冬酰胺作为起始材料,制备中间体 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(氨基乙基)-盐酸盐。然后,遵循实施例 D. 18 中所述步骤,该中间体与 4-甲基苯甲酸反应,得到标题化合物。

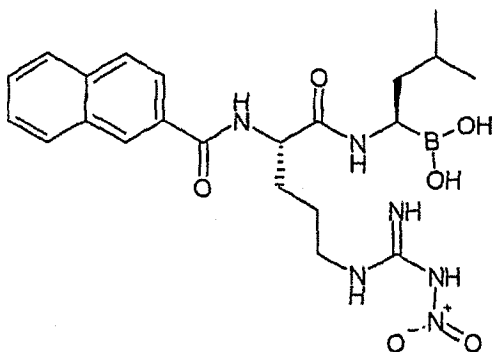
[0977] ^1H NMR(MeOD-d₄): 8.88 (2H, d); 8.45 (2H, m); 7.8 (2H, d); 7.7 (2H, d); 7.35 (2H, m); 7.25 (2H, d); 4.75 (1H, m); 4.1 (1H, d); 3.8 (1H, m); 3.65 (2H, m); 2.65 (3H, m); 2.2 (1H, m); 2.1 (1H, m); 1.8 (2H, m); 1.6 (4H, m); 1.3-1.1 (2H, m); 0.9-0.80 (14H, m)。

[0978] 实施例 E. 1

[0979] 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-萘酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-。

[0980] 手性

[0981]



[0982] 实施例 D. 1. 1 的萘-2-甲酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼ol-2-基]-3-甲基丁基]-氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(564mg, 0.90mmol), 2-甲基丙基硼酸(222mg, 2.19mmol) 和 4N 氢氯化物二噁烷溶液(225 μ l) 的混合物在甲醇:己烷(40:60)多相混合物(10ml)中室温下搅拌 4 小时。加入己烷(4ml), 混合物搅拌一会儿, 然后移出己烷层。加入新鲜己烷(5ml) 和 2-甲基丙基硼酸(100mg, 0.99mmol), 并在室温下搅拌混合物 3 小时。移出己烷层, 并以己烷(2 \times 5ml) 洗涤甲醇相。甲醇相浓缩后得到的残渣通过硅胶层析纯化, 首先以乙酸乙酯洗脱, 然后以 40:40:20 丙酮:甲醇:己烷混合物洗脱。产物重溶于乙酸乙酯(250ml) 和甲醇(6ml) 的混合物, 并以水(2 \times 25ml) 洗涤有机相, 对硫酸钠干燥和浓缩。残渣在 80 $^{\circ}\text{C}$ 真空下干燥 3 小时, 得到白色固体的产物(280mg, 收率 64%)。

M. p. 170-190°C。

[0983] ^1H NMR (DMSO- d_6) :8.76 (1H, m) ;8.51 (2H, br) ;8.09-7.09 (5H, m) ;7.88 (2H, br) ;7.60 (2H, br) ;4.67 (1H, m) ;3.17 (2H, m) ;2.58 (1H, m) ;1.81 (2H, m) ;1.56 (3H, m) ;1.38-1.11 (4H, m) ;0.83 (1H, m) ;0.81 (1H, m) ;0.74 (3H, d, J = 6.4) ;0.74 (3H, d, J = 6.4)。

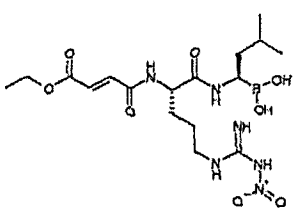
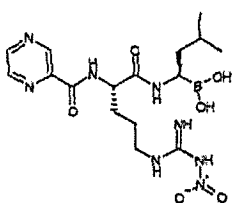
[0984] 元素分析 计算值 :C 54.33% H6.43% N 17.28% B2.22%

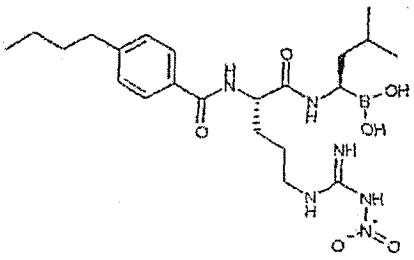
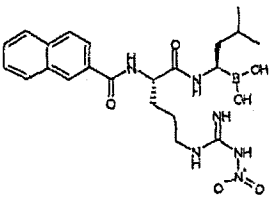
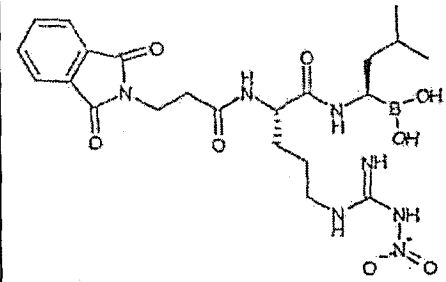
[0985] 实测值 :C 54.87% H6.64% N 17.00% B2.12%

[0986] 主要根据上述实验步骤制备的其他化合物列在表 E-1。

[0987] 表 E-1

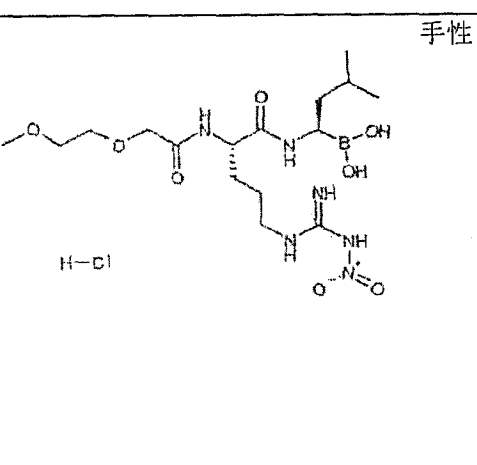
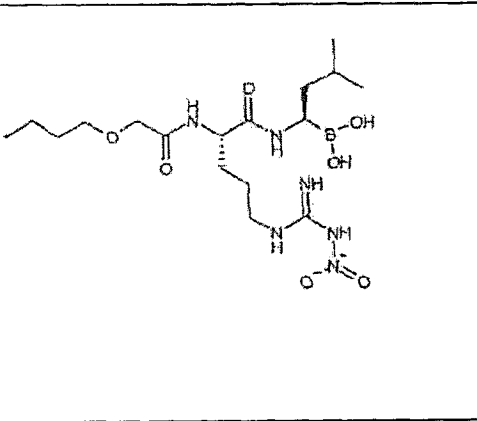
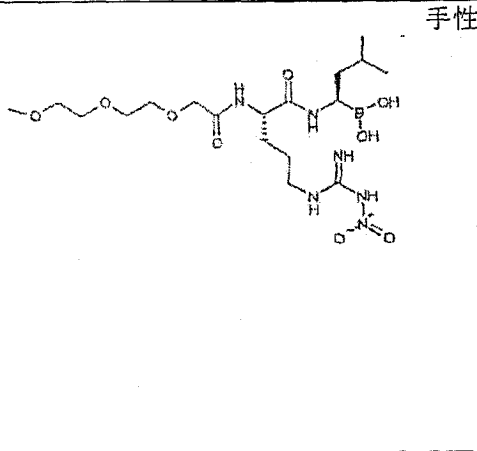
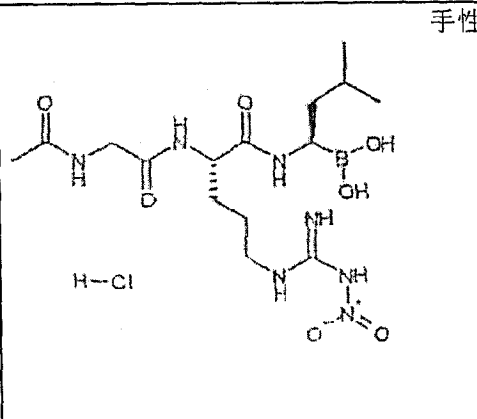
[0988]

实施例#	结构	化学名称和分析数据
E.1.1		手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2E)-3-乙氧基羰基-1-氧代丙-2-烯基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基] 分析数据: ^1H -NMR(MeOH- d_4): 7.07 (1H, d, J=15.6 Hz); 6.74 (1H, d, J=15.6 Hz); 4.64 (1H, dd, J=6.3, 8.1); 4.25 (2H, q, J= 7.1); 2.75 (1H, t, J=7.4); 2.0-1.6 (5H, m); 1.34 (2H, m); 1.31 (3H, t, J=7.1); 0.92 (6H, d, J=6.6)。
E.1.2		手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2E)-3-乙氧基羰基-1-氧代丙-2-烯基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基] 分析数据: ^1H -NMR (DMSO- d_6): 9.18 (1H, br); 8.96 (1H, d, J=8.2); 8.87 (1H, d, J=2.4 Hz); 8.76 (2H, m); 8.51 (1H, br); 8.3-7.5 (2H, br); 4.63 (1H, m); 3.13 (2H, m); 2.53 (1H, m); 1.9-1.1 (7H, m); 0.73 (6H, d, J=6.6)。

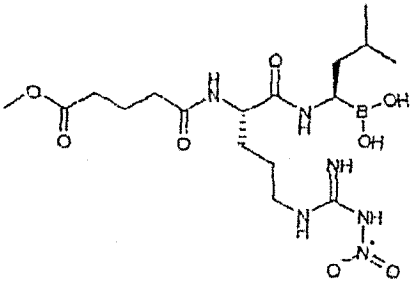
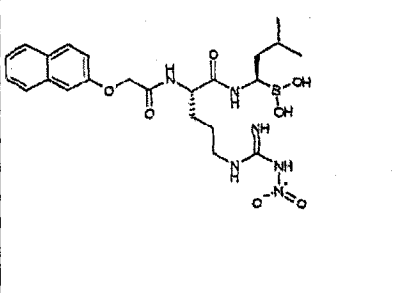
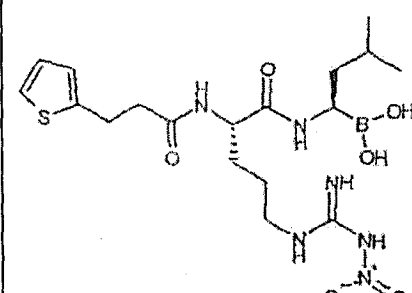
E.1.3		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.68 (1H, d, J=2.5 Hz); 8.51 (1H, br); 8.48 (1H, d, J=7.8 Hz); 8.3-7.5 (2H, br); 7.80 (2H, d, J=8.1); 7.27 (2H, d, J=8.1 Hz); 4.59 (1H, m); 3.15 (2H, m); 2.61 (2H, t, J=7.7); 2.54 (1H, m); 1.9-1.1 (11H, m); 0.89 (3H, t, J=7.3); 0.77 (3H, t, J=6.8); 0.74 (6H, d, J=6.6)。</p>
E.1.4		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-萘酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.77 (1H, br); 8.76 (1H, d, J=8.0); 8.51 (1H, br); 8.50 (1H, s); 8.0 (4H, m); 8.3-7.5 (2H, br); 7.6 (2H, m); 4.67 (1H, m); 3.17 (2H, m); 2.57 (1H, m); 1.9-1.1 (7H, m); 0.73 (6H, d, J=6.6)。</p>
E.1.5		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吲哚-2-基)-1-氧代丙基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR(DMSO-d₆): 8.59 (1H, br); 8.43 (1H, br); 8.27 (1H, d, J=7.9 Hz); 7.82 (4H, m); 8.2-7.5 (2H, br); 4.31 (1H, m); 3.77 (2H, m); 3.08 (2H, m); 2.51 (3H, m); 1.7-1.1 (7H, m); 0.78 (6H, m)。</p>

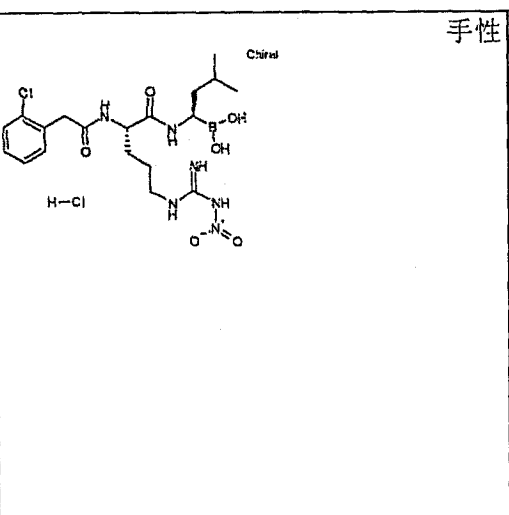
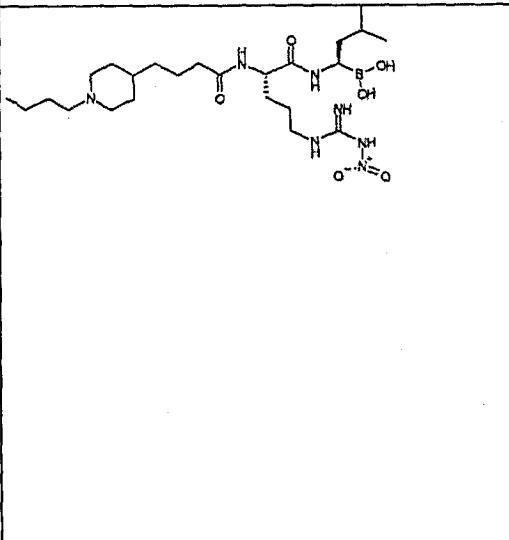
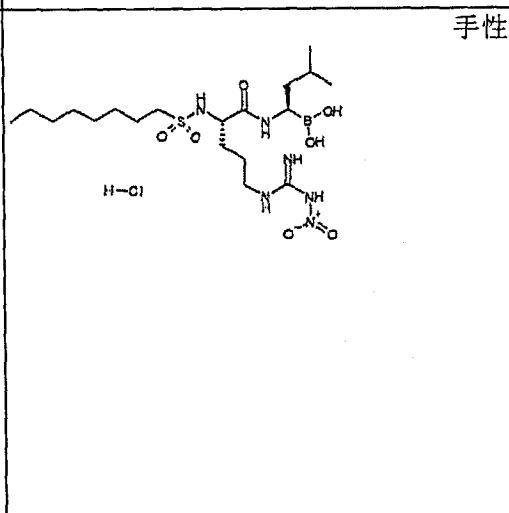
[0989]

[0990]

E.1.6		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基], 盐酸盐</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 4.65 (1H, dd, J=6.1, 8.6 Hz); 4.04 (2H, s); 3.70 (2H, m); 3.60 (2H, t, J=4.04) 3.42 (3H, s); 3.30 (2H, t, J=6.9); 2.75 (1H, t, J=7.5); 2.0-1.6 (5H, m); 1.34 (2H, m); 0.92 (6H, d, J=6.6)。</p>
E.1.7		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(2-丁氧基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 4.65 (1H, dd, J=6.1, 8.6 Hz); 3.98 (2H, s); 3.54 (2H, t, J=6.6); 3.28 (2H, t, J=6.9); 2.77 (1H, t, J=7.6); 2.0-1.3 (11H, m); 0.95 (3H, t, J=7.58); 0.92 (6H, d, J=6.6)。</p>
E.1.8		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 4.66 (1H, dd, J=6.0, 8.8 Hz); 4.06 (2H, AB q, J=15.7); 3.7 (6H, m); 3.58 (2H, m); 3.37 (3H, s); 3.29 (2H, t, J=6.9); 2.75 (1H, t, J=7.7); 2.0-1.6 (5H, m); 1.34 (2H, m); 0.92 (6H, d, J=6.6)。</p>
E.1.9		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(乙酰氨基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基], 盐酸盐</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 4.61 (1H, dd, J=5.7, 8.9 Hz); 3.86 (2H, s); 3.37 (3H, s); 3.30 (2H, t, J=7.0); 2.75 (1H, t, J=7.7); 2.01 (3H, s); 2.0-1.6 (5H, m); 1.33 (2H, m); 0.92 (6H, d, J=6.6)。</p>

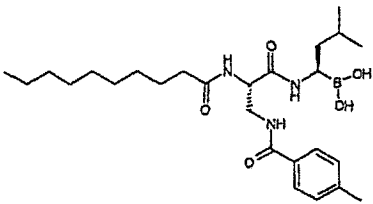
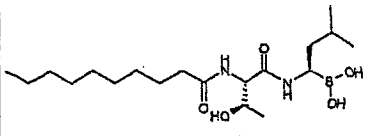
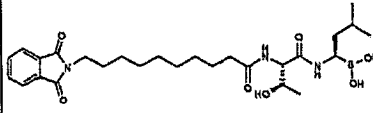
[0991]

E.1.10		<p>手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[4-(甲氧基羰基)丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.50 (1H, br); 8.44 (1H, d, J=5.6 Hz); 8.17 (1H, d, J=7.5); 7.92 (2H, br); 4.37 (1H, m); 3.58 (3H, s); 3.14 (2H, m); 2.57 (1H, m); 2.30 (2H, t, J=7.3); 2.19 (2H, t, J=7.5); 1.75 (2H, quint, J=7.3); 1.71 (1H, br); 1.64-1.39 (4H, br); 1.23 (2H, m); 0.86 (2H, m); 0.82 (3H, d, J=6.4); 0.81 (3H, d, J=6.4)。</p>
E.1.11		<p>手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-(萘-2-基氧基)乙酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR(DMSO-d₆): 8.81 (1H, br); 8.51 (1H, br); 8.40 (1H, d, J=7.5 Hz); 7.88 (2H, br); 7.83 (2H, m); 7.75 (1H, m); 7.44 (1H, m); 7.35 (1H, m); 7.26 (2H, m); 4.69 (2H, m); 4.51 (1H, m); 3.12 (2H, m); 2.60 (1H, m); 1.78 (1H, m); 1.73-1.39 (3H, m); 1.39-1.11 (3H, m); 0.80 (6H, m)。</p>
E.1.12		<p>手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-噻吩-2-基-丙酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.65 (1H, br); 8.49 (1H, br); 8.20 (1H, d, J=8.2 Hz); 7.86 (2H, br); 7.27 (1H, dd, J=4.9, J=0.9); 6.91 (1H, dd, J=5.1, J=3.4); 6.84 (1H, m); 4.38 (1H, m); 3.11 (2H, m); 3.02 (2H, m); 2.56 (1H, m); 2.50 (2H, m); 1.69 (1H, m); 1.64-1.35 (4H, m); 1.27 (1H, m); 1.20 (1H, m); 0.82 (3H, d, J=6.4); 0.81(3H, d, J=6.4)。</p>

E.1.13		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[2-(2-氯苯基)乙酰]氨基]-3-甲基丁基]盐酸盐</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.69 (1H, br); 8.51 (1H, br); 8.41 (1H, d, J=7.9 Hz); 7.87 (2H, br); 7.40 (1H, m); 7.32 (1H, m); 7.26 (2H, m); 4.42 (1H, m); 3.66 (2H, m); 3.14 (2H, m); 2.60 (1H, m); 1.73 (1H, m); 1.68-1.40 (4H, m); 1.26 (2H, m); 0.83 (3H, d, J=6.4); 0.82 (3H, d, J=6.4)。</p>
E.1.14		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-氧-4-(1-丁基哌啶-4-基)丁基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.60 (1H, br); 8.50 (1H, br); 8.10 (1H, br); 8.00 (2H, br); 4.36 (1H, m); 3.13 (2H, br); 2.86 (2H, br); 2.50 (1H, m); 2.27 (1H, br); (2H, m); 1.76-1.34 (11H, m); 1.34-0.98 (11H, m); 0.87 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.82 (3H, d, J=6.4); 0.81 (3H, d, J=6.4)。</p>
E.1.15		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-辛烷磺酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基], 盐酸盐</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.80 (1H, br); 8.50 (1H, br); 7.87 (2H, br); 7.52 (1H, d, J=8.6 Hz); 3.92 (1H, m); 3.15 (2H, m); 2.94 (2H, t, J=7.7); 2.62 (1H, m); 1.75-1.43 (7H, m); 1.38-1.31 (4H, m); 1.24 (8H, s); 0.92-0.75 (9H, m)。</p>

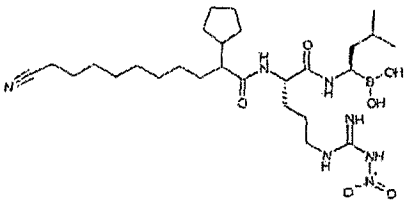
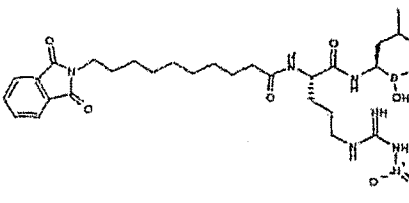
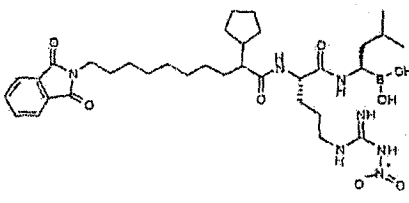
[0992]

[0993]

E.1.16		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]-2-[(癸酰基氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (CD₃OD): 7.73 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.28 (2H, d, J=8.0); 4.78 (1H, t, J= 6.5); 3.82 (1H, dd, J=6.9,13.5); 3.61 (1H, dd, J=6.9, 13.5); 2.74 (1H, m); 2.39 (3H, s); 2.24 (2H, t, J=7.4); 1.6-1.15 (17H, m); 0.89 (6H, m); 0.80 (3H, d, J=6.5)。</p>
E.1.17		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(癸酰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.58 (1H, br); 7.70 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.93 (1H, br); 4.31 (1H, dd, J= 4.0, 8.6); 3.96 (1H, m); 2.56 (1H, m); 2.18 (2H, m); 1.60 (1H, m); 1.49 (2H, m); 1.35-1.15 (14H, m); 1.03 (3H, d, J= 6.4); 0.83 (9H, m)。</p>
E.1.18		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[[[10-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-癸酰基]氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.55 (1H, br); 7.84 (4H, m); 7.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.94 (1H, d, J= 5.4); 4.30 (1H, dd, J= 4.0, 8.6); 3.95 (1H, m); 3.55 (2H, m); 2.55 (1H, m); 2.17 (2H, m); 1.65-1.35 (5H, m); 1.3-1.1 (12H, m); 1.02 (3H, d, J= 6.4); 0.83 (9H, m)。</p>

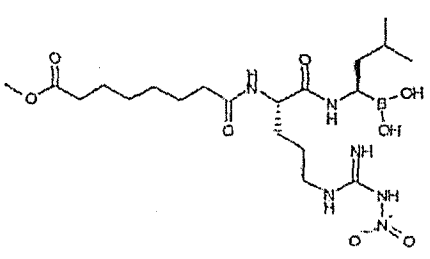
[0994] 根据上述实施例 E. 1 的步骤制备的其他化合物列在表 E-1A 中。

[0995] 表 E-1A

实施例#	结构	化学名称和分析数据
E.1.19		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(RS)-10-氰基-2-环戊基癸酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 4.57 (1H, m); 3.29 (2H, m); 3.20 (2H, m); 2.76 (1H, t, J=7.5Hz); 2.43 (2H, t, J=7.1); 2.05 (1H, m); 2.0-1.1 (11H, m); 0.93 (6H, d, J=6.6)。</p>
E.1.20		<p>手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(10-(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吲哚-2-基)-1-氧代癸基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 7.82 (4H, m); 4.52 (1H, m); 3.66 (2H, t, J=7.3); 3.27 (2H, m); 2.75 (1H, m); 2.24 (2H, t, J=7.3 Hz); 1.9-1.2 (20H, m); 0.91 (6H, d, J=6.6)。</p>
E.1.21		<p>手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-环戊基-10-(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吲哚-2-基)-1-氧代癸基)-]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 7.82 (4H, m); 4.57 (1H, m); 3.66 (2H, t, J=7.3); 3.28 (2H, m); 2.75 (1H, m); 2.05 (1H, m); 2.0-1.1 (30H, m); 0.91 (6H, two d, J=6.6)。</p>

[0996]

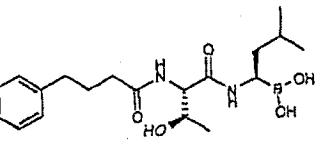
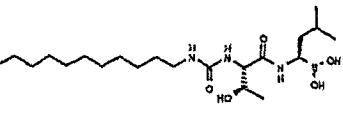
[0997]

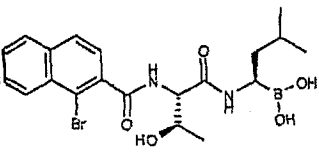
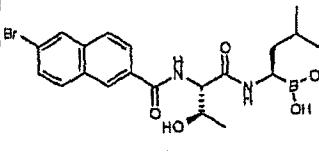
E.1.22		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[7-(甲氧基羰基)庚酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.60 (1H, d, J=8.4 Hz); 8.50 (1H, br); 8.06 (1H, d, J=7.9); 7.92 (2H, br); 4.36 (1H, m); 3.58 (3H, s); 3.13 (2H, m); 2.55 (1H, m); 2.28 (2H, t, J=7.5); 2.12 (2H, m); 1.69 (1H, m); 1.49 (7H, m); 1.24 (7H, m); 0.81 (6H, m)。</p>
--------	---	--

[0998] 根据上述实施例 E.1 的步骤制备的其他化合物列在表 E-1B 中。

[0999] 表 E-1B

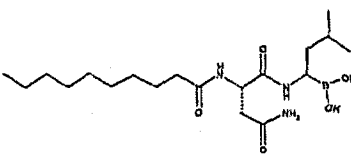
[1000]

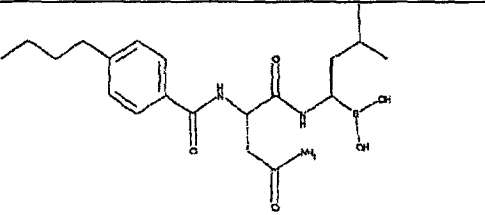
实施例#	结构	化学名称和分析数据
E.1.23		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(4-苯基丁酰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOH-d₄): 7.29-7.13 (5H, m); 4.53 (1H, d, J=3.9); 4.21-4.14 (1H, m); 2.72 (1H, d, J=7.6); 2.65 (2H, t, J=7.6); 2.34 (2H, t, J=7.5); 2.10-2.89 (2H, m); 1.70-1.59 (1H, m); 1.37-1.27 (2H, m); 1.21 (3H, d, J=6.4); 0.94-0.89 (6H, m)。</p>
E.1.24		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(十一烷基氨基羰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOH-d₄): 4.43 (1H, d, J=2.9); 4.27-4.20 (1H, m); 3.16 (2H, t, J=6.9); 2.74 (1H, t, J=7.6); 1.76-1.66 (1H, m); 1.58-1.46 (3H, m); 1.42-1.30 (26H, m); 1.25 (3H, d, J=6.4)。</p>

E.1.25		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(1-溴-2-萘酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.37 (1H, d, J=8.52); 7.99 (2H, dd, J=8.2, J=13.0); 7.75-7.60 (2H, m); 4.82 (1H, d, J=4.19); 4.31-4.23 (1H, m); 2.81 (1H, dd, J=6.10, J=9.14); 1.77-1.64 (1H, m); 1.48-1.38 (2H, m); 1.36 (3H, d, J=6.38); 1.0-0.9 (6H, m)。</p>
[1001] E.1.26		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(6-溴-2-萘酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.49 (1H, s); 8.17 (1H, d, J=1.4); 7.99 (1H, dd, J=1.65, J=8.66); 7.95 (2H, dd, J=2.70, J=8.62); 7.69 (1H, dd, J=1.90, J=8.77); 4.81 (1H, d, J=4.26); 4.38-4.30 (1H, m); 2.77 (1H, t, J=7.63); 1.71-1.59 (1H, m); 1.40-1.33 (2H, m); 1.31 (3H, d, J=6.39); 0.94-0.90 (6H, m)。</p>

[1002] 根据上述实施例 E.1 的步骤,从实施例 D.8.19 和 D.8.20 的化合物开始制备的其他化合物列在表 E-1C。

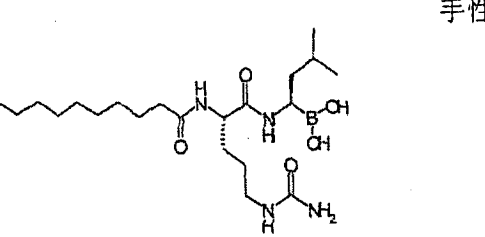
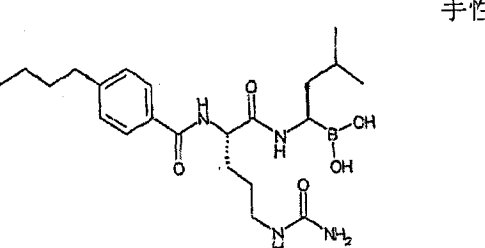
[1003] 表 E-1C

实施例#	结构	化学名称和分析数据
[1004] E.1.27		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-3-氨基甲酰基-2-[(癸酰基)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： ¹H-NMR (MeOH-d₄): 4.76 (1H, t, J=6.0); 2.58-2.52 (3H, m); 2.14-2.09 (2H, m); 1.64-1.52 (1H, m); 1.51-1.40 (2H, m); 1.30-1.12 (14H, m); 0.84-0.80 (9H, m)。</p>

[1005]		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-氨基甲酰基-2-[4-丁基(苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (MeOH-d₄): 7.78 (2H, d, J=8.24 Hz); 7.32 (2H, d, J=8.22 Hz); 5.16 (1H, T, J=6.52); 2.91 (2H, dd, J=2.09 Hz, J=6.53 Hz); 2.78 (1H, t, J=7.59 Hz); 2.74-2.66 (2H, m); 1.72-1.60 (3H, m); 1.44-1.30 (5H, m); 1.00-0.9 (9H, m)。</p>
--------	---	---

[1006] 根据上述实施例 E. 1 的步骤, 从实施例 D. 2. 9 和 D. 2. 10 的化合物开始制备的其他化合物列在表 E-1D 中。

[1007] 表 E-1D

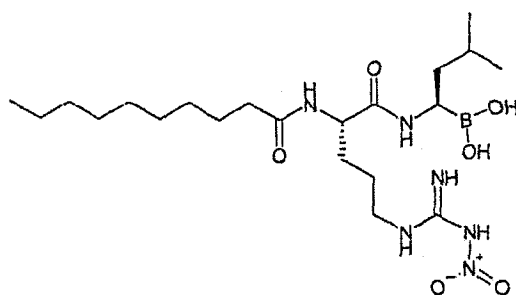
实施例#	结构	化学名称和分析数据
[1008]		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-2-[(癸酰基)氨基]-1-氧-5-脲基-戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.56 (1H, s); 8.07 (1H, d, J=8.03 Hz); 5.96 (1H, t, J=5.18 Hz); 5.38 (2H, s); 4.42-4.20 (1H, m); 3.01-2.85 (2H, m); 2.65-2.40 (1H, m); 2.25-2.00 (2H, m); 1.70-1.52 (2H, m); 1.52-1.40 (3H, m); 1.40-1.10 (16H, m); 0.90-0.75 (9H, m)。</p>
[1008]		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧-5-脲基-戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H-NMR (MeOH-d₄+DMSO-d₆): 7.80 (2H, d, J=8.08 Hz); 7.28 (2H, d, J=8.16 Hz); 4.58 (1H, t, J=7.41 Hz); 3.00 (2H, t, J=6.72 Hz); 2.63 (2H, t, J=7.64 Hz); 1.82-1.74 (2H, m); 1.68-1.52 (4H, m); 1.52-1.36 (2H, m); 1.34-1.26 (2H, m); 1.21 (2H, t, J=7.23 Hz); 0.89 (3H, t, J=7.35 Hz); 0.84 (6H, d, J=6.55 Hz)。</p>

[1009] 实施例 E. 2

[1010] 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(癸酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-。

[1011] 手性

[1012]



[1013] 将实施例 D.1 的癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁硼醇-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-(77mg, 0.12mmol) 溶解于 Et₂O(1mL), 0℃下小心加入 HCl 37% (2mL)。让反应混合物加温至室温, 并振荡过夜。混合物浓缩至干燥, 残渣溶解于 MeOH(1mL), 通过 ISOLUTE PSA 柱体, 并以 MeOH 洗涤。溶剂蒸发, 反应粗产物以 ISOLUTE SPE-DIOL 柱体 (DCM : MeOH 1 : 1) 纯化, 得到标题化合物 (19mg, 收率 33%)。

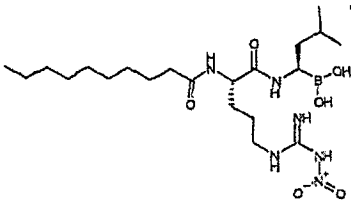
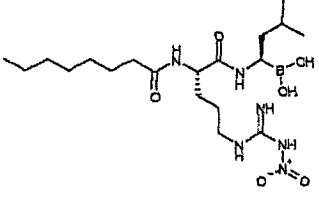
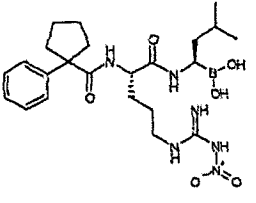
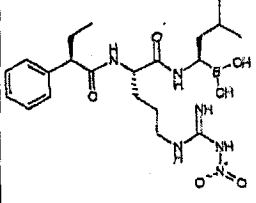
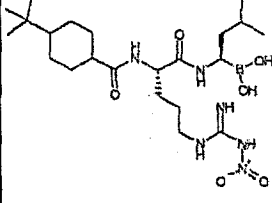
[1014] NMR(DMSO+D₂O, 343K) :4.20(m, 1H) ;3.13(m, 2H) ;3.05(m, 1H) ;2.10(t, J = 6.2Hz, 2H) ;1.69(m, 1H) ;1.53-1.40(m, 4H) ;1.39-1.20(m, 14H) ;0.84(m, 9H)。

[1015] LC-MS 468.9, MH⁺. ESI POS ;AQA ;喷雾器 4kV/ 撇乳器 :20V/ 探测器 250℃。

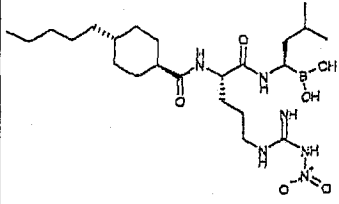
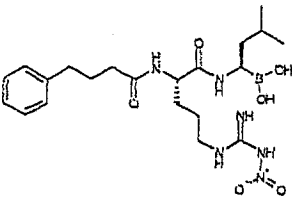
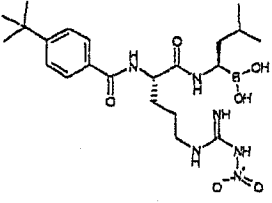
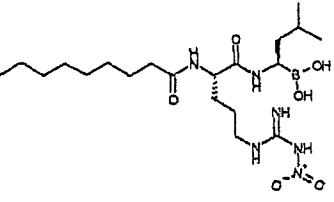
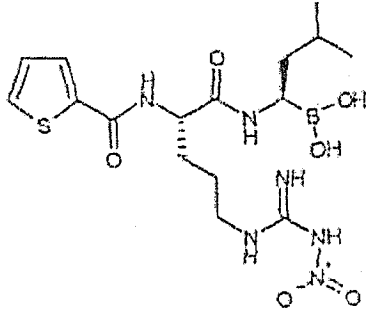
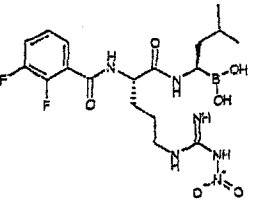
[1016] 主要根据上述实验步骤制备的其他化为列在表 E-2 中。

[1017] 表 E-2

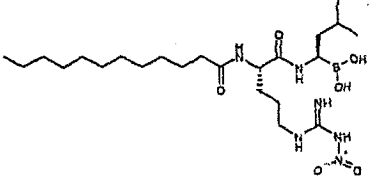
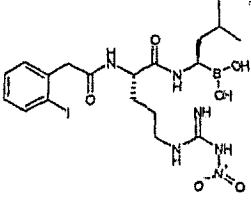
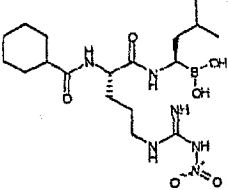
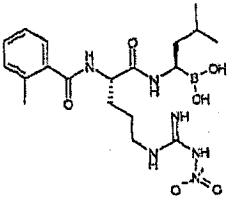
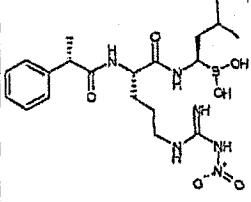
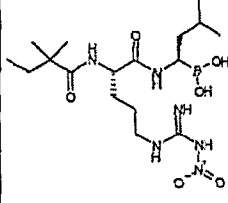
[1018]

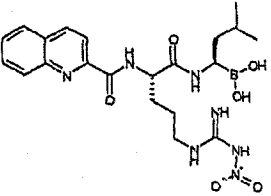
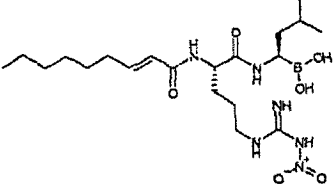
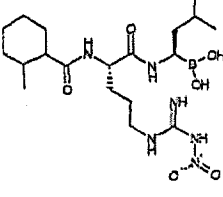
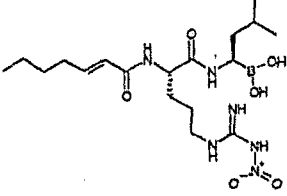
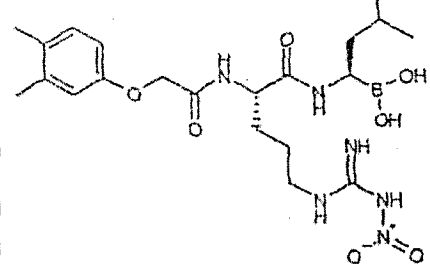
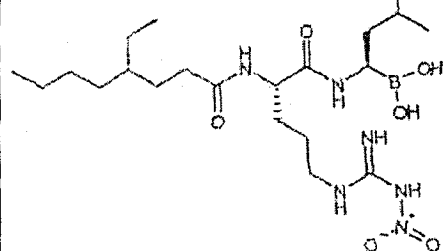
实施例#	结构	化学名称和分析数据
E.2.1		手性 化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-氧代癸基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基] 分析数据： MS：MH+ 468.9； ¹ H-NMR： (DMSO+D ₂ O, 343K): 4.20 (m, 1H); 3.13 (m, 2H); 3.05 (m, 1H); 2.10 (t, J=6.2 Hz, 2H); 1.69 (m, 1H); 1.53-1.40 (m, 4H); 1.39-1.20 (m, 14H); 0.84 (m, 9H)。
E.2.2		手性 化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(辛酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基] 分析数据： MS: [M-18]H+441.4
E.2.3		手性 化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-苯基环戊烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基] 分析数据： MS: [M-18]H+487.0
E.2.4		手性 化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2R)-2-苯基丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基] 分析数据： MS: [M-18]H+461.2
E.2.5		手性 化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[4-(1,1-二甲基乙基)环己烷羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基] 分析数据： MS: [M-18]H+481.1

[1019]

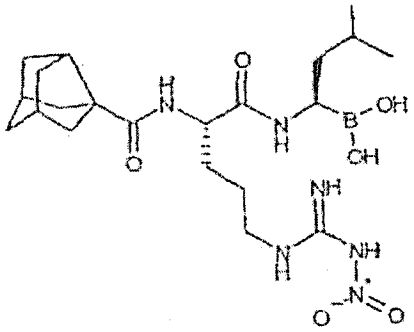
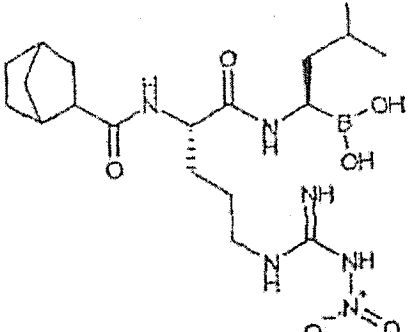
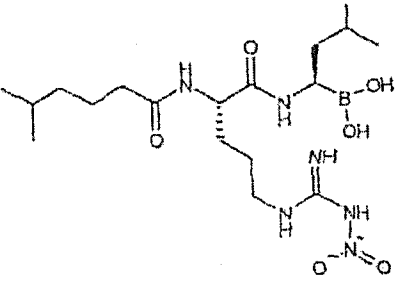
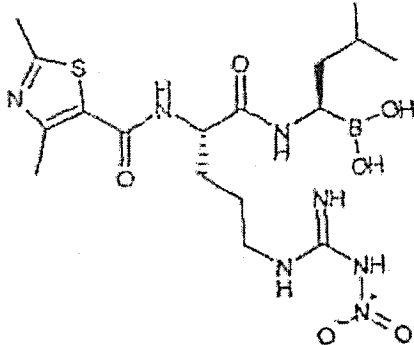
E.2.6		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(反-4-戊基环己烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+495.4</p>
E.2.7		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-苯基丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+461.4</p>
E.2.8		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(4-(1,1-二甲ethyl)苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 475.1</p>
E.2.9		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(壬酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+455.1</p>
E.2.10		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-噻吩羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+425.3</p>
E.2.11		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2,3-二氟苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 455.0</p>

[1020]

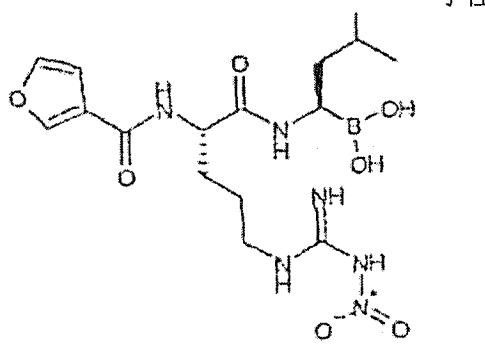
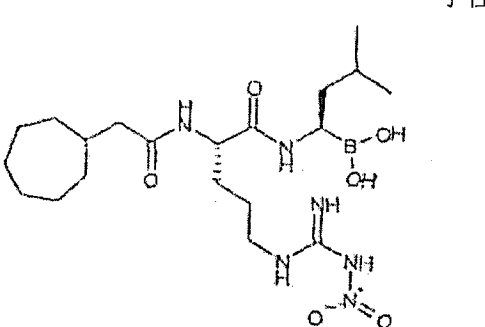
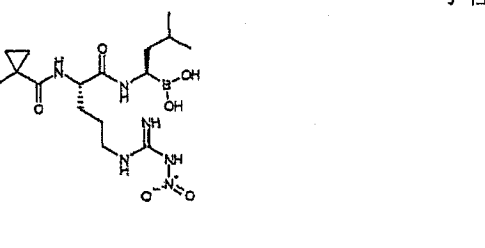
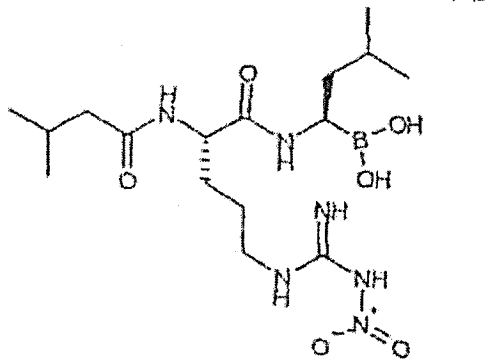
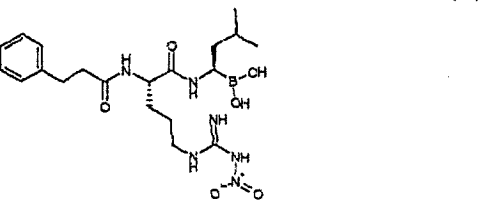
E.2.12		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(十二酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+497.2</p>
E.2.13		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(2-碘苯基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 558.9</p>
E.2.14		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(环己烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+425.0</p>
E.2.15		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-甲基苯甲酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+433.0</p>
E.2.16		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2S)-2-苯基丙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 447.3</p>
E.2.17		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2,2-二甲基丁酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+413.3</p>

E.2.18		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-(喹啉-2-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 470.0</p>
E.2.19		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(壬-2-烯酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+453.1</p>
E.2.20		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-甲基环己烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+439.4</p>
E.2.21		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(庚-2-烯酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 425.4</p>
E.2.22		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 477.3</p>
E.2.23		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(RS)-4-乙基辛酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 469.5</p>

[1021]

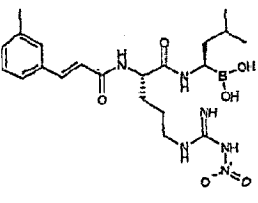
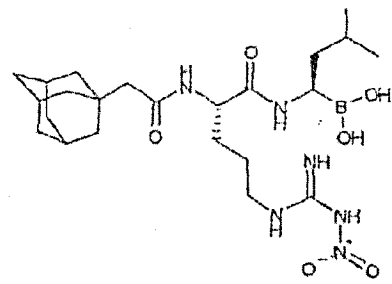
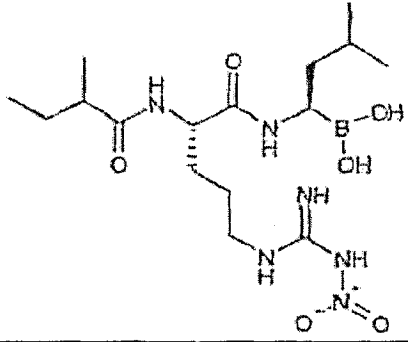
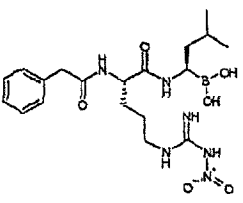
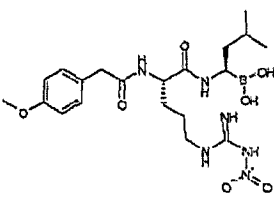
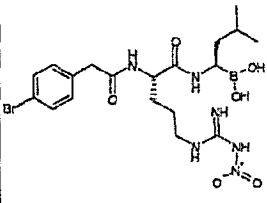
E.2.24		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(六氢-2,5-亚甲基并环戊二烯-3a(1H)-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+463.5</p>
E.2.25		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+437.4</p>
E.2.26		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(5-甲基己酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+427.0</p>
E.2.27		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2,4-二甲基噻唑-5-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+454.3</p>

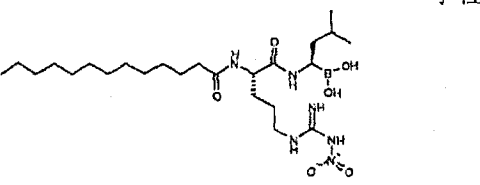
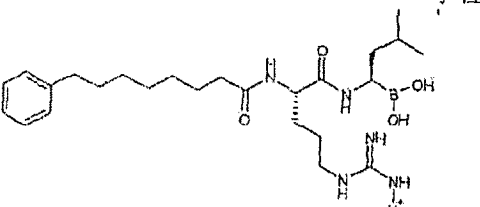
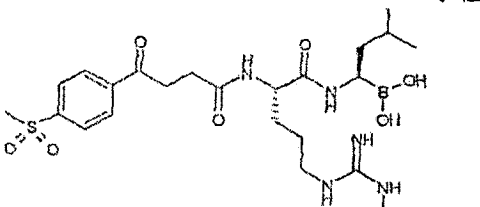
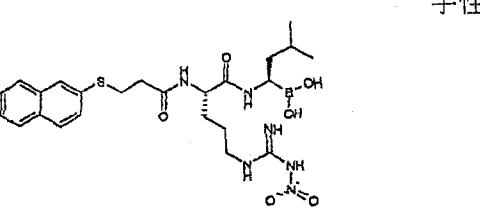
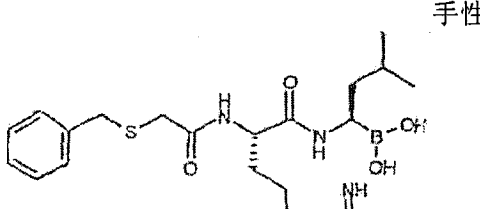
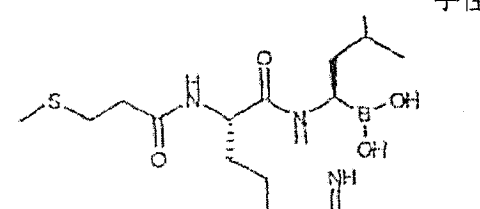
[1022]

E.2.28		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(呋喃-3-羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+408.8</p>
E.2.29		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-环庚基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 453.2</p>
E.2.30		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(1-甲基环丙烷羰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 397.2</p>
E.2.31		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-甲基丁酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+399.4</p>
E.2.32		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(3-苯基丙酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 447.3</p>

[1023]

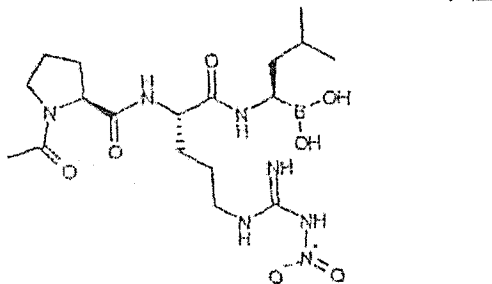
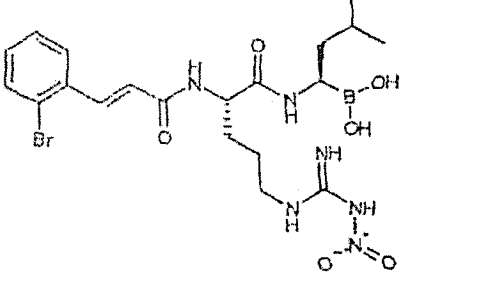
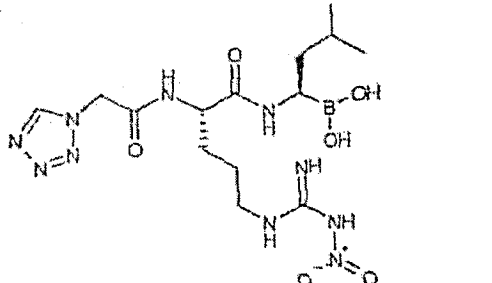
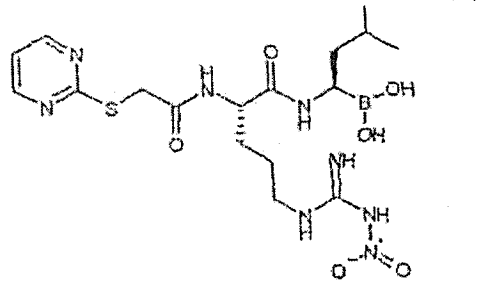
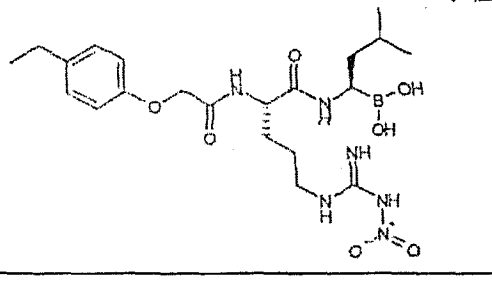
[1024]

E.2.33		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(E)-3-(3-甲基苯基)丙烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 459.5</p>
E.2.34		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-金刚烷-1-基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS:[M-18]H+491.2</p>
E.2.35		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(RS)-2-甲基丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 398.9</p>
E.2.36		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-苯基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 433.4</p>
E.2.37		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(4-甲氧基苯基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+463.5</p>
E.2.38		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(4-溴苯基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 511.3</p>

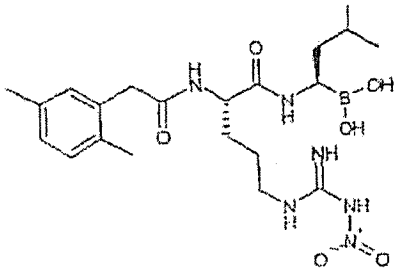
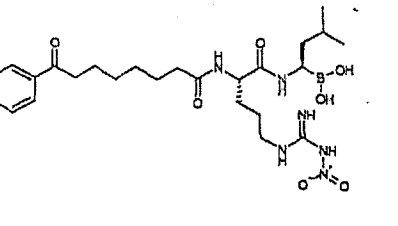
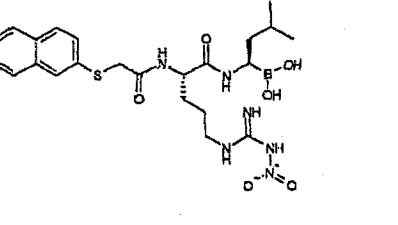
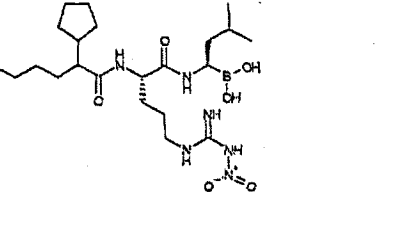
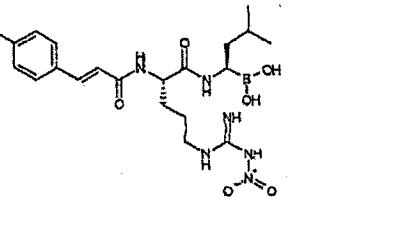
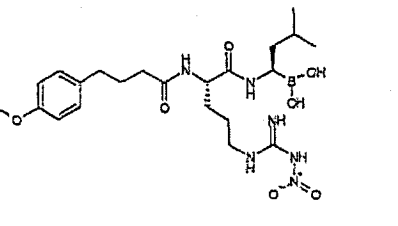
E.2.45		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(十三酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 511.6</p>
E.2.46		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(8-苯基辛酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 517.3</p>
E.2.47		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[4-(4-甲磺酰苯基)-4-氧代丁酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 553.3</p>
E.2.48		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(萘-2-基硫烷基)-丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 529.3</p>
E.2.49		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(苯基甲基)硫烷基]乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 479.5</p>
E.2.50		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-甲基硫烷基]丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H+ 416.9</p>

[1026]

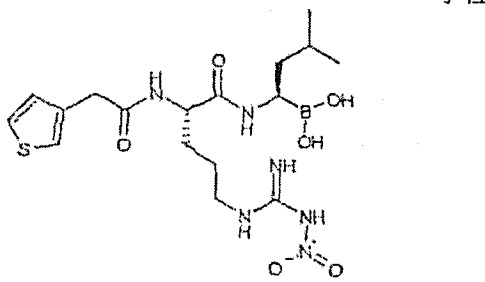
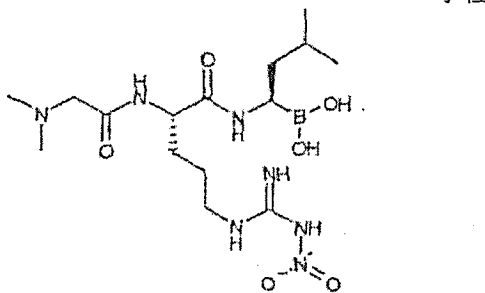
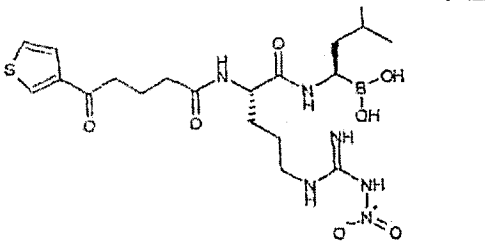
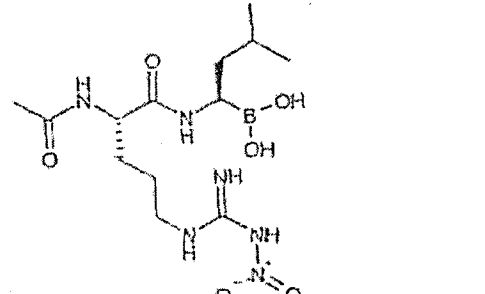
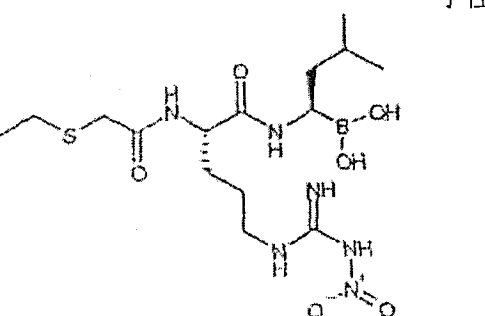
[1027]

E.2.51		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2S)-1-乙酰吡咯烷-2-羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+454.1</p>
E.2.52		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[反-3-(2-溴苯基)丙烯酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 523.0</p>
E.2.53		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(四唑-1-基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 425.0</p>
E.2.54		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(噻唑-2-基硫烷基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 467.0</p>
E.2.55		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(4-乙基苯氧基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 476.9</p>

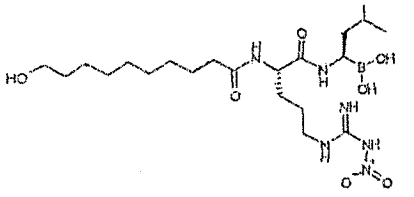
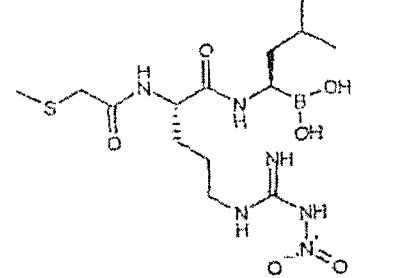
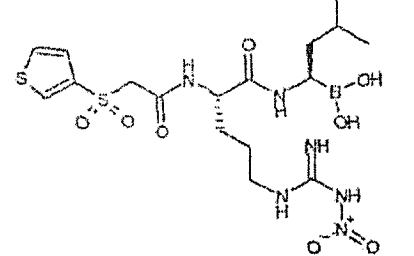
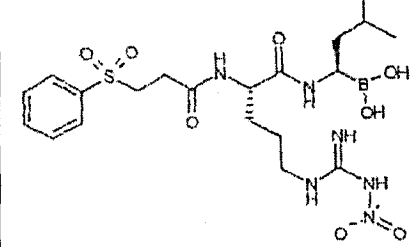
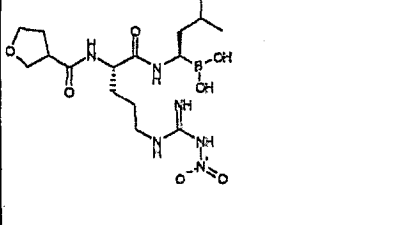
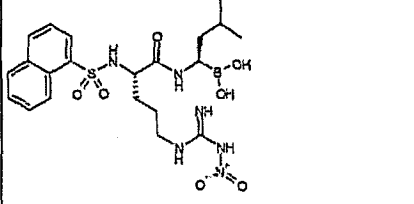
[1028]

E.2.56		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(2,5-二甲基苯基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+461.4</p>
E.2.57		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[8-氧-8-苯基辛酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS:[M-18]H+531.0</p>
E.2.58		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(2-萘基硫烷基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 515.6</p>
E.2.59		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(RS)-2-环戊基己酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+481.1</p>
E.2.60		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(4-甲基苯基)丙烯酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+459.0</p>
E.2.61		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[4-(4-甲氧基苯基)-丁酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 491.6</p>

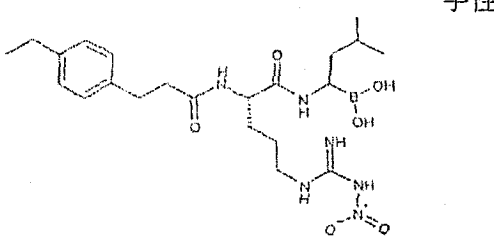
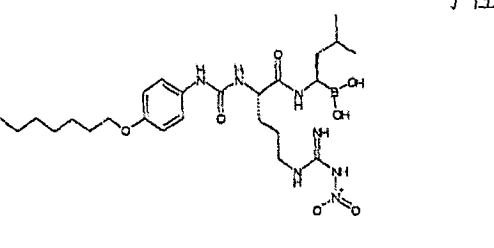
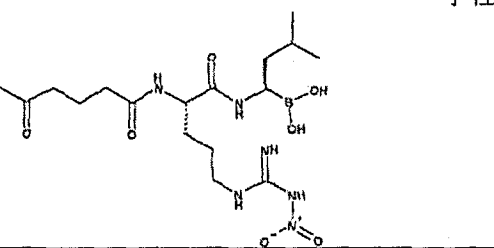
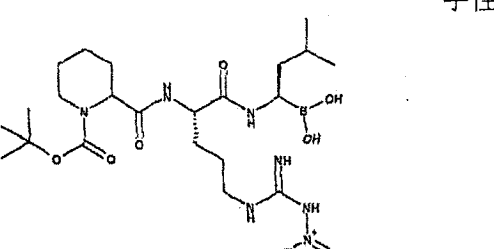
[1029]

E.2.62		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-噻吩-3-基-乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 438.9</p>
E.2.63		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[2-(二甲基氨基)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+400.2</p>
E.2.64		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[5-氧-5-(噻吩-3-基)戊酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 494.9</p>
E.2.65		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 357.2</p>
E.2.66		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-乙基硫烷基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: MS: [M-18]H+ 417.4</p>

[1030]

E.2.67		手性	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(10-羟基癸酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-2H₂O]H⁺ 467.0</p>
E.2.68		手性	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(2-甲基硫烷基乙酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H⁺ 402.9</p>
E.2.69		手性	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[噻吩-2-磺酰)乙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H⁺ 503.1</p>
E.2.70		手性	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(苯磺酰基)丙酰]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H⁺ 510.9</p>
E.2.71		手性	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(RS)-四氢呋喃-3-羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H⁺ 413.2</p>
E.2.72		手性	<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(萘-1-磺酰)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-</p> <p>分析数据： MS: [M-18]H⁺ 505.23</p>

[1035]

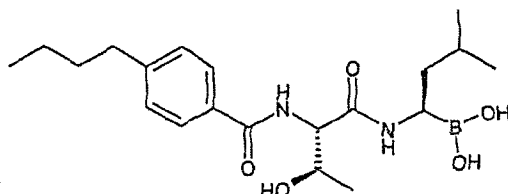
E.2.78		手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[3-(4-乙基苯基)丙酰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]] 分析数据: MS: [M-18]H+475.2
E.2.79		手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[3-(4-(庚基氧基)苯基]-脲基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]] 分析数据: MS: [M-18]H+ 548.3
E.2.80		手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(5-氧代己酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]] 分析数据: MS: [M-18]H+ 427.2
E.2.81		手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[[[(2RS)-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]哌啶-2-羰基]氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]] 分析数据: MS: [M-18]H+ 526.2

[1036] 实施例 E. 3

[1037] 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]]。

[1038] 手性

[1039]



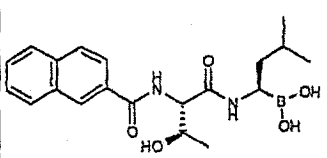
[1040] 将实施例 D. 3. 179 的 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]-羰基]-2-羟基丙基]-(1.38g, 2.63mmol), 2-甲基丙基硼酸 (0.75g, 7.37mmol) 和 2N 盐酸水溶液 (2ml) 的混合物在甲醇 (20ml) 和己烷 (20ml) 多相混合物中室温下搅拌 16 小时。混合物以甲醇 (20ml) 和己烷 (20ml) 稀释, 然后移出己烷层。向甲醇层加入乙酸乙酯 (50ml), 接着浓缩。残渣以乙酸乙酯吸收, 并浓缩混合物。重复该步骤 (2-3 次), 直到获

得无定形白色固体。然后,固体以二乙基醚(10-15ml)研磨,并倾析移出上清液。重复该步骤4次。进一步以二乙基醚(15ml)研磨后,白色固体通过过滤收集,并在真空下室温干燥(0.724g,收率70%)。

[1041] ^1H NMR (MeOH-d₄): 7.83 (2H, d, J = 8.2) ; 7.34 (2H, d, J = 8.2) ; 4.77 (1H, d, J = 6.4) ; 4.36-4.28 (1H, m) ; 2.77 (1H, t, J = 7.6) ; 2.71 (2H, t, J = 7.6) ; 1.72-1.58 (3H, m) ; 1.46-1.32 (4H, m) ; 1.29 (3H, d, J = 6.4) ; 0.97 (3H, t, J = 7.34) ; 0.94 (6H, dd, J = 1.1, 6.6)

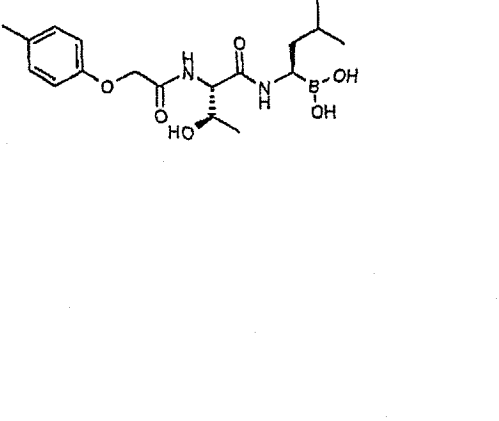
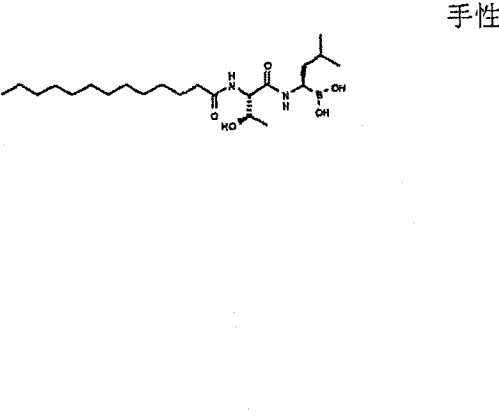
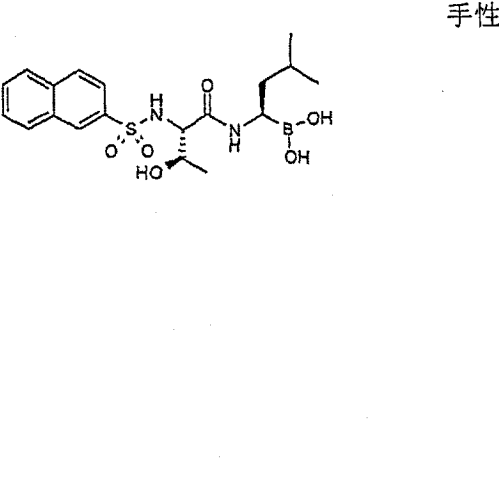
[1042] 根据上述实施例 E.3 的步骤制备的其他化合物列在表 E-3 中。

[1043] 表 E-3

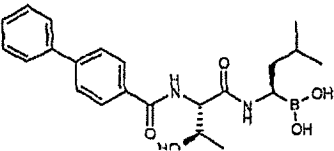
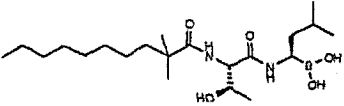
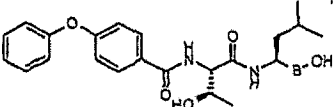
实施例#	结构	化学名称和分析数据
E.3.1		<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(2-萘酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]]。</p> <p>分析数据: ^1H NMR (MeOH-d₄): 8.51 (1H, s); 8.10-7.95 (4H, m); 7.66-7.58 (1H, m); 4.84 (1H, d, J=4.1); 4.42-4.33 (1H, m); 2.77 (1H, t, J=7.6); 1.75-1.62 (1H, m); 1.41-1.36 (2H, m); 1.34 (3H, d, J=6.4); 0.94 (6H, d, J=6.5)。</p>

[1044]

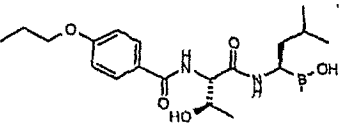
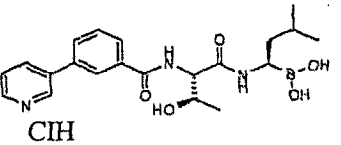
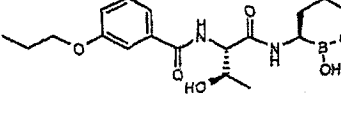
[1045]

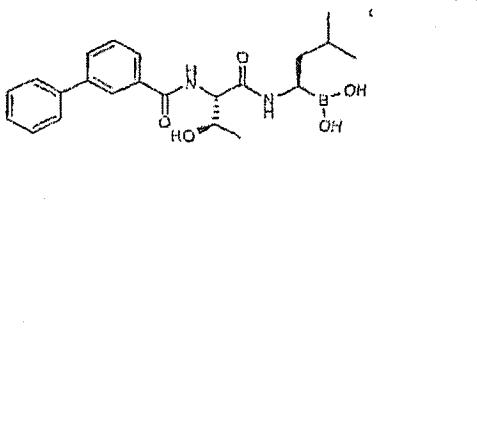
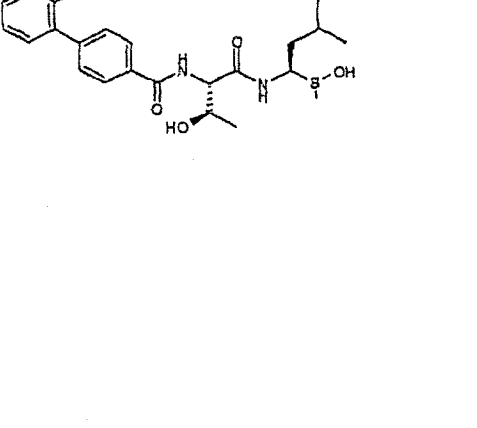
E.3.2		<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(p-甲基苯基氧基)乙酰胺]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOH-d₄): 7.14 (2H, d, J=8.5); 6.92 (2H, d, J=8.6); 4.63-4.59 (3H, m); 4.31-4.24 (1H, m); 2.75 (1H, t, J=7.5); 1.72-1.60 (1H, m); 1.38-1.33 (2H, m); 1.31(3H, s); 1.17(3H, d, J=6.4); 0.95-0.92 (6H, m)。</p>
E.3.3		<p>手性 化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(十三酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： M.p 97-116°C. ¹H NMR (MeOH-d₄): 4.55 (1H, d, J=3.9); 4.23-4.16 (1H, m); 2.73 (1H, t, J=7.6); 2.36-2.30 (2H, m); 1.73-1.60 (3H, m); 1.40-1.26 (20H, m); 1.22 (3H, d, J=6.4); 0.97-0.90 (9H, m)。</p>
E.3.4		<p>手性 化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(萘-2-磺酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.44 (1H, s); 8.04 (2H, d, J=8.6); 7.98 (1H, d, J=7.9); 7.87 (1H, d, J=8.7); 7.71-7.61 (2H, m); 4.10-4.02 (2H, m); 2.36 (1H, dd, J=6.5, 8.7); 1.40-1.26 (1H, m); 1.12 (3H, d, J=5.9); 1.07-0.87 (2H, m); 0.74 (3H, d, J=6.6); 0.72 (3H, d, J=6.6)。</p>

[1046]

E.3.5		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(4-苯基苯甲酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： Mp 200-208℃。¹H NMR (MeOH-d₄): 8.00 (2H, d, J=8.4); 7.79 (2H, d, J=8.4); 7.70 (2H, d, J=7.3); 7.49 (2H, t, J=7.5); 7.41 (1H, t, J=7.3); 4.80 (1H, d, J=4.1); 4.38-4.31 (1H, m); 2.78 (1H, t, J=7.6); 1.73-1.62 (1H, m); 1.41-1.35 (2H, m); 1.31 (3H, d, J=6.4); 0.94 (6H, d, J=6.5)。</p>
E.3.6		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(2,2-二甲基-癸酰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOH-d₄): 4.40 (1H, m); 4.05-3.95 (1H, m); 1.65-1.55 (1H, m); 1.50-1.40 (2H, m); 1.25-1.15 (14H, m); 1.10 (6H, d, J=8.8); 1.06 (3H, d, J=6.3); 0.82-0.88 (9H, m)。</p>
E.3.7		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(4-苯氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： ¹H NMR (DMSO-d₆+ MeOH-d₄): 7.90 (2H, d, J=8.7); 7.38 (2H, t, J=7.9); 7.16 (1H, t, J=7.4); 7.02 (4H, t, J=8.6); 4.53 (1H, d, J=4.83); 4.10-3.95 (2H, m); 2.53-2.44 (1H, m); 1.62-1.48 (1H, m); 1.22-1.49 (2H, m); 1.09 (3H, d, J=6.35); 0.83-0.76 (6H, m)。</p>

[1047]

E.3.8		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[[4-(1-丙氧基)丁基苯甲酰]氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOH-d₄): 7.88 (2H, d, J=8.9); 7.02 (2H, d, J=8.9); 4.76 (1H, d, J=4.0); 4.32 (1H, dq, J=4.2, 6.4); 4.03 (2H, t, J=6.5); 2.76 (1H, t, J=7.6); 1.89-1.79 (2H, m); 1.72-1.60 (1H, m); 1.36 (2H, t, J=6.9); 1.28 (3H, d, J=6.4); 1.08 (3H, t, J=7.4); 0.93 (1H, dd, J=1.8, 6.6)。</p>
E.3.9		<p>手性</p> <p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(3-吡啶-3-基-苯甲酰]氨基)-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]，盐酸盐。</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.90 (1H, s); 8.58 (1H, d, J=4.26); 8.22 (1H, t, J=1.59); 8.21-8.16 (1H, m); 7.97 (1H, m); 7.93-7.89 (1H, m); 7.66 (1H, t, J=7.78); 7.60-7.54 (1H, m); 4.80 (1H, d, J=4.41); 4.38-4.28 (1H, m); 2.77 (1H, t, J=7.63); 1.71-1.60 (1H, m); 1.39-1.33 (2H, m); 1.29 (3H, d, J=6.38); 0.95-0.90 (6H, m)。</p>
E.3.10		<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(3-丙氧基-苯甲酰]氨基)-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]。</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOH-d₄): 7.49-7.44 (2H, m); 7.41 (1H, t, J=7.82); 7.18-7.12 (1H, m); 4.76 (1H, d, J=4.21); 4.36-4.27 (1H, m); 4.02 (2H, t, J=6.45); 2.77 (1H, t, J=7.61); 1.90-1.79 (2H, m); 1.72-1.60 (1H, m); 1.40-1.34 (2H, m); 1.29 (3H, t, J=6.39); 1.08 (3H, t, J=7.42); 0.94 (6H, d, J=6.48)。</p>

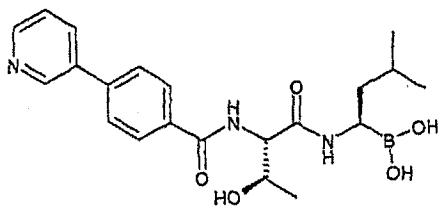
[1048]	<p>E.3.11</p> 	<p>手性</p> <p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(3-苯基苯甲酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]].</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.18 (1H, t, 1.7); 7.92-7.85 (2H, m); 7.73-7.69 (2H, m); 7.61 (1H, 7, J=7.8); 7.52-7.46 (2H, m); 7.43-7.37 (1H, m); 4.81 (1H, d, J=4.3); 4.38-4.31 (1H, m); 2.78 (1H, t, J=7.6); 1.72-1.62 (1H, m); 1.38 (2H, t, J=8.7); 1.31 (3H, d, J=6.4); 0.94 (6H, d, J=6.5).</p>
[1048]	<p>E.3.12</p> 	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(4-(2-氟苯基)苯甲酰)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]].</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.04-7.99 (2H, m); 7.75-7.69 (2H, m); 7.59-7.53 (1H, m); 7.47-7.40 (1H, m); 7.34-7.28 (1H, m); 7.28-7.20 (1H, m); 4.81 (1H, d, J=4.2); 4.39-4.30 (1H, m); 2.79 (1H, 7.63); 1.74-1.62 (1H, m); 1.42-1.34 (2H, m); 1.32 (3H, d, J=6.39); 0.98-0.92 (6H, m).</p>

[1049] 实施例 E.4

[1050] 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[[4-(3-吡啶基)苯甲酰]氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]].

[1051] 手性

[1052]



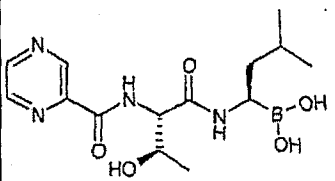
[1053] 将实施例 D.8.3 的 4-(吡啶-3-基)苯甲酰胺, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-(155mg, 0.283mmol), 2-甲基丙基硼酸 (81mg, 0.793mmol) 和 2N 盐酸水溶液 (0.3ml) 的混合物在甲醇 (3ml) 和己烷 (3ml) 的多相混合物中室温下搅拌 24 小时。移出己烷层, 甲醇层以新鲜己烷 (约 5ml) 洗涤。将乙酸乙酯 (10ml) 加到甲醇层, 接着浓缩。残渣以乙酸乙酯吸收, 然后浓缩混合物。重复该步骤 (2-3 次), 直到获得无定形白色固体。然后, 固体以二乙基醚 (5ml) 研磨, 并倾析移出上清液。重复该步骤。残渣 (126mg) 与相似制备的产物 (140mg) 合并, 并溶解于乙酸乙酯 (约 40ml) 和少量

甲醇 (2-3ml)。溶液以 NaCl 饱和溶液 (7ml) 和 10% NaHCO₃ (2ml) 的混合物洗涤。分离层, 并以乙酸乙酯 (2×20ml) 进一步洗涤水相。合并的有机相对硫酸钠干燥和浓缩。残渣以乙酸乙酯 (约 20ml) 和最少量甲醇吸收, 然后浓缩至小体积 (约 5ml)。通过过滤收集所得白色固体, 并在 50°C 下真空干燥 (160mg, 总收率 65%)。

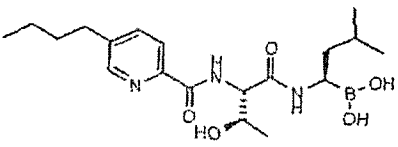
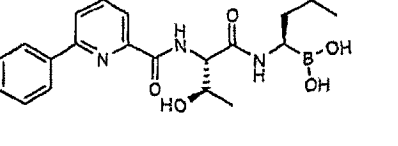
[1054] ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.90 (1H, s); 8.49 (1H, d, J = 4.0); 8.20 (1H, d, J = 8.1); 8.06 (2H, d, J = 8.1); 7.85 (2H, d, J = 8.1); 7.58 (1H, t br., J = 6.0); 4.80 (1H, d, J = 3.9); 4.40-4.29 (1H, m); 2.78 (1H, t, J = 7.5); 1.73-1.61 (1H, m); 1.38 (2H, t, J = 6.9); 1.31 (3H, d, J = 6.3); 0.94 (6H, d, J = 6.3)。

[1055] 根据上述实施例 E.4 的步骤制备的其他化合物列在表 E-4。

[1056] 表 E-4

实施例#	结构	化学名称和分析数据
E.4.1		手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(2-吡啶羰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基丁基]]. 分析数据: ¹ H NMR (MeOH-d ₄): 9.29 (1H, d, J=1.3); 8.86 (1H, d, J=1.3); 8.76-8.74 (1H, m); 4.75 (1H, d, J=3.2); 4.43-4.36 (1H, m); 2.77 (1H, t, J=7.6); 1.72-1.60 (1H, m); 1.40-1.36 (2H, m); 1.27 (3H, d, J=7.6); 0.92 (6H, d, J=7.6)。

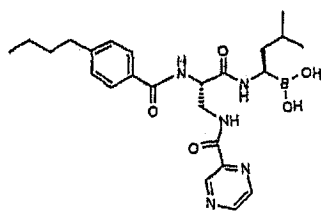
[1057]

[1058]	<p>E.4.2</p>  <p>手性</p>	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(5-丁基-吡啶-2-羰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基]丁基]。</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.55 (1H, s); 8.04 (1H, d, J=7.97); 7.84 (1H, d, J=7.96); 4.73 (1H, d, J=2.15); 4.42-4.33 (1H, m); 2.81-2.71 (3H, m); 1.75-1.6 (3H, m); 1.5-1.3 (5H, m); 1.27 (3H, d, J=5.64); 1.02-0.95 (3H, m); 0.94-0.89 (6H, m)。</p>
[1059]	<p>E.4.3</p> 	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-羟基-2-[(6-苯基-吡啶-2-羰基)氨基]-1-氧代丁基]氨基]-3-甲基]丁基]。</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOH-d₄): 8.20 (2H, d, J=7.52); 8.18-8.12 (1H, m); 8.11-8.06 (2H, m); 7.60-7.43 (3H, m); 4.77 (1H, d, J=2.66); 4.48-4.40 (1H, m); 2.77 (1H, t, J=7.54); 1.73-1.60 (1H, m); 1.37 (2H, d, J=7.3); 1.31 (3H, d, J=6.36); 0.92 (6H, d, J=6.55)。</p>

[1059] 实施例 E. 5

[1060] 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(2-吡嗪羰基氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基]丁基]

[1061]



[1062] 将实施例 D. 18 的 2-S-(4-丁基苯甲酰氨基)-3-(2-吡嗪基羰基氨基)-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-六氢-3a,5,5-三甲基-4,6-亚甲基-1,3,2-苯并二噁 borol-2-基]-3-甲基]丁基]氨基]羰基], (120mg, 0.19mmol, 1 当量) 溶解于甲醇 (2ml) 和 n-己烷 (2ml)。向该溶液加入异丁基硼酸 (60mg, 0.57mmol, 3 当量) 和 HCl 4N 1,4-二噁烷 (0.07ml, 0.28mmol, 1.5 当量)。所得 bifasic 混合物室温下搅拌 20 小时, 移出 n-己烷, 甲醇溶液以 n-己烷 (2ml) 洗涤, 并在减压下蒸发。粗产物悬浮于二乙基醚 / n-己烷 (4ml), 室温下搅拌, 过滤, 得到白色粉末。收率 65%, 69mg。

[1063] 分析数据: M. p. 145-150°C。

[1064] ¹H NMR (MeOD-d₄): 9.3 (1H, s); 8.85 (1H, s); 8.75 (1H, s); 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 5.1 (2H, t); 4 (2H, dd); 2.8 (1H, t); 2.75 (2H, t); 1.65 (3H, m); 1.4 (4H, m); 1.0 (3H, t) 0.9 (6H, dd)。

[1065] 根据上述实施例 E. 5 的步骤制备的其他化合物列在表 E-5。

[1066] 表 E-5

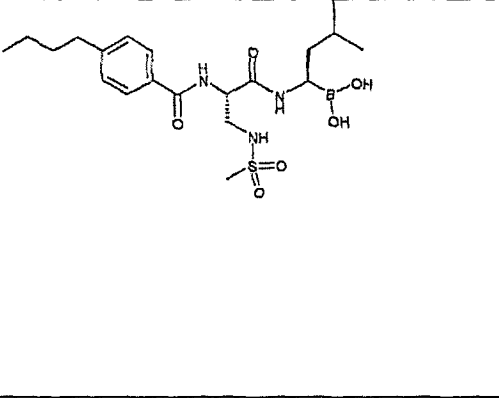
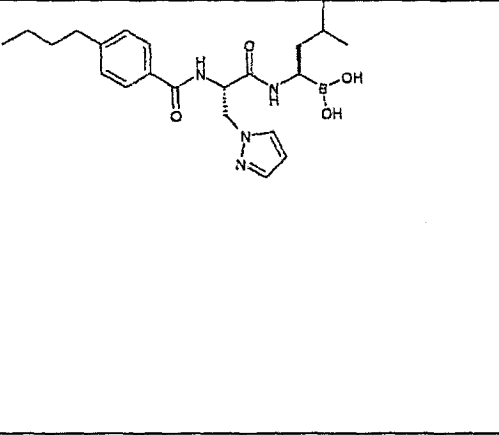
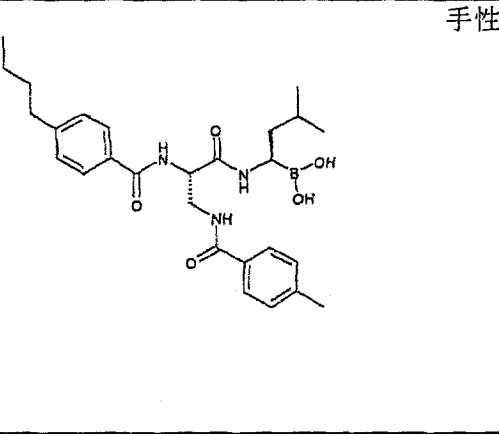
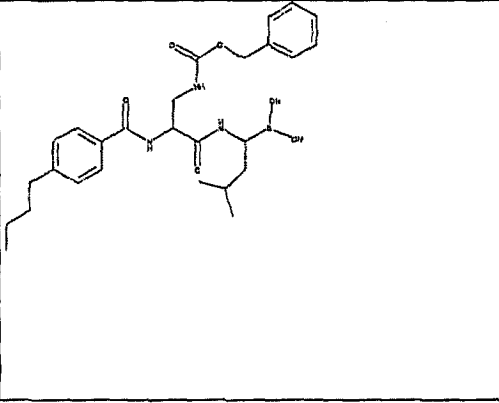
[1067]

实施例#	结构	化学名称和分析数据
E.5.1		化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-3-(乙酰氨基)-2-[(癸酰基氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]
E.5.2		化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-3-(丙基氨基)-2-[(4-丁基)-苯甲酰氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]

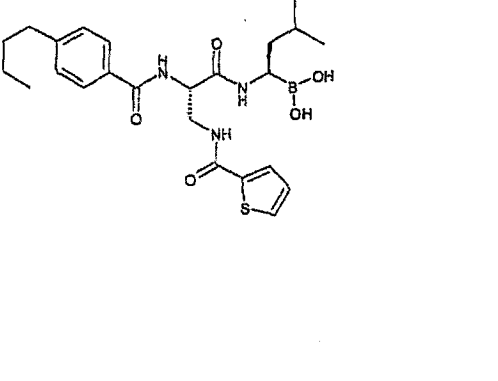
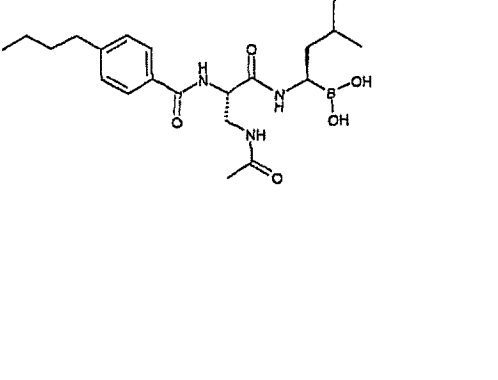
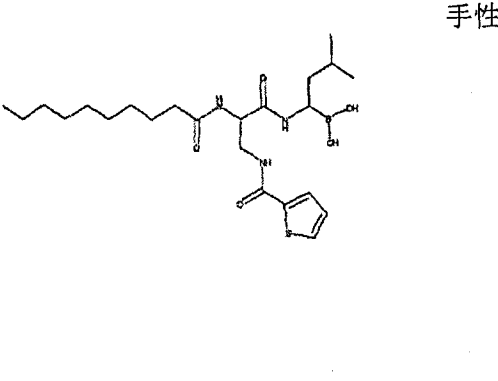
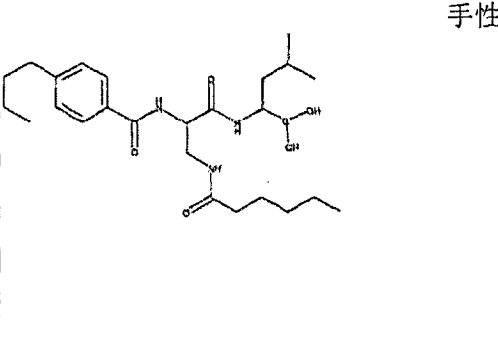
分析数据:
¹H NMR (MeOD-d₄): 4.70 (1H, d); 3.50 (2H, m); 2.75 (1H, t); 2.25 (2H, t); 2.8 (1H, t); 1.95 (3H, s); 1.65 (3H, m); 1.35 (14H, m); 0.9 (9H, m)。

分析数据:
¹H NMR (MeOD-d₄): 7.80 (2H, d); 7.28 (7H, m); 4.45 (1H, br); 3.7 (1H, br); 3.1 (2H, t); 2.65 (2H, t); 1.7-1.2 (10H, m); 0.9 (12H, m)。

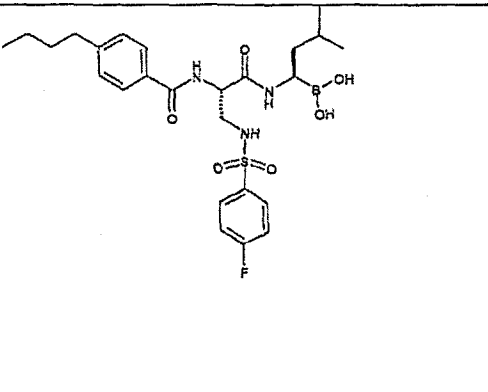
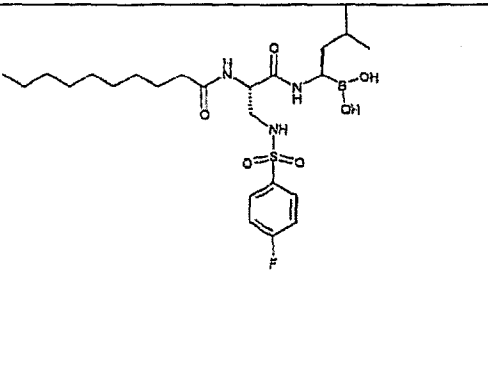
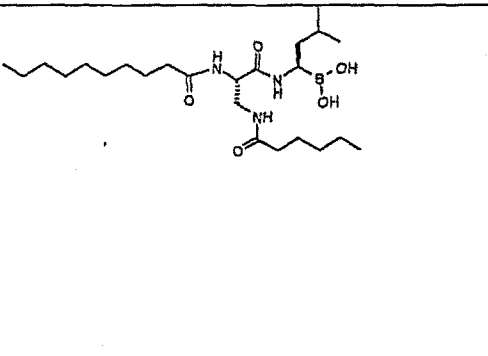
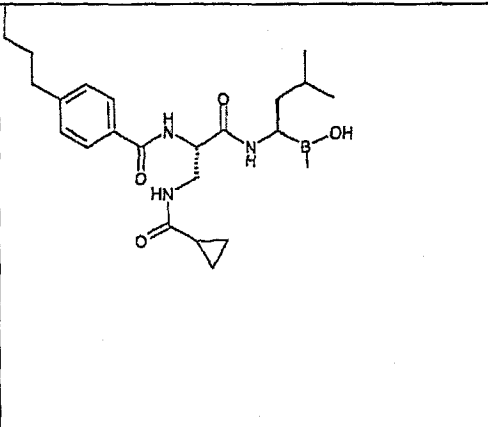
[1068]

E.5.3		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(甲磺酰胺基)-2-[(4-丁基)-苯甲酰氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.80 (2H, d); 7.28 (7H, m); 3.65 (2H, m); 3.0 (3H, s); 2.8 (1H, br); 1.65 (3H, m); 1.35 (4H, m); 0.9 (12H, m)。M.p. 120-123 °C。</p>
E.5.4		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[2-(1H-吡唑)乙基]-2-[(4-丁基)-苯甲酰氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.68 (2H, d); 7.65 (1H, d); 7.43 (1H, d); 7.27 (1H, m); 7.24 (2H, d); 5.06 (1H, t); 4.54 (2H, m); 2.60 (2H, m); 1.5 (3H, m), 1.60-1.3 (4H, m); 0.86 (3H, t); 0.80 (6H, d)。</p>
E.5.5	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(甲磺酰胺氨基)-2-[(4-丁基)-苯甲酰氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.85 (2H, d); 7.75 (2H, d); 7.35-7.25 (4H, dd); 4.85 (1H, t); 3.9 (2H, dd); 2.8 (1H, t); 2.75 (2H, t); 2.4 (3H, s), 1.65 (3H, m); 1.35 (5H, m); 1.05-0.80 (9H, m)。</p>
E.5.6		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(苄酯基氨基)-2-[(4-丁基)-苯甲酰氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.80 (2H, d); 7.28 (7H, m); 5.2 (2H, dd); 3.6 (2H, d); 2.8 (1H, t); 2.75 (2H, t); 1.65 (3H, m); 1.3 (4H, m); 1.0 (9H, m)。M.p. 92-96 °C。</p>

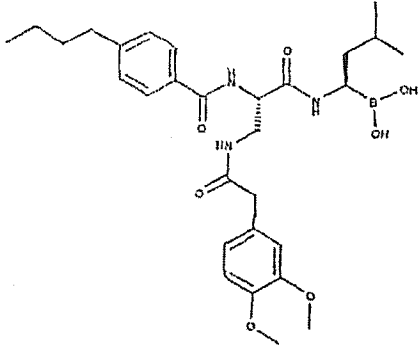
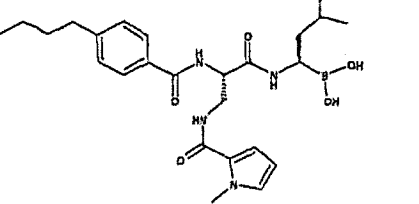
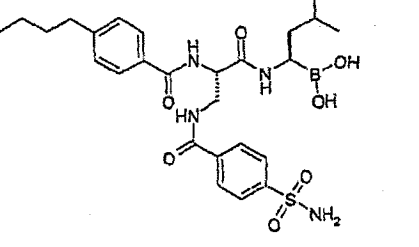
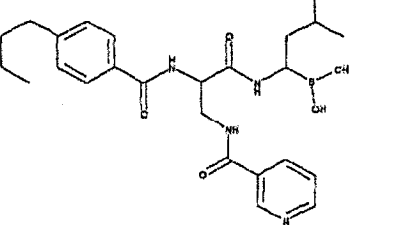
[1069]

E.5.7		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.80 (2H, d); 7.7 (2H, m); 7.3 (2H, d); 7.2 (1H, t); 4.9 (2H, dd); 3.9 (2H, dd); 2.8 (1H, t); 2.75 (2H, t); 1.65 (3H, m); 1.3 (4H, m); 1.0(3H, t)0.9(6H, dd)。</p>
E.5.8		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-3-(乙酰氨基)-2-[4-丁基-苯甲酰氨基]]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 4.8 (1H, m); 3.7 (2H, dd); 2.8 (1H, t); 2.75 (2H, t); 2 (3H, s); 1.65 (3H, m); 1.4 (4H, m); 1.0-0.9 (3H, t), (6H, dd)。 M.p. 107-109°C。</p>
E.5.9	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]]-2-[(癸酰基氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): t 7.7 (2H, d); 7.15 (1H, t); 4.8 (1H, m); 3.7 (2H, dd); 2.8 (1H, t); 2.75 (2H, t); 2,25 (2H, t); 1.65 (3H, m); 1.4 (14H, m); 1.0-0.9 (3H, t)。</p>
E.5.10	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[(2S)-3-(己酰基氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 3.7(2H, dd); 2.8 (1H, t); 2.75 (2H, t); 2.2 (2H, t); 1.65(5H, m); 1.4 (9H, m); 1.0-0.9 (12H, t)。</p>

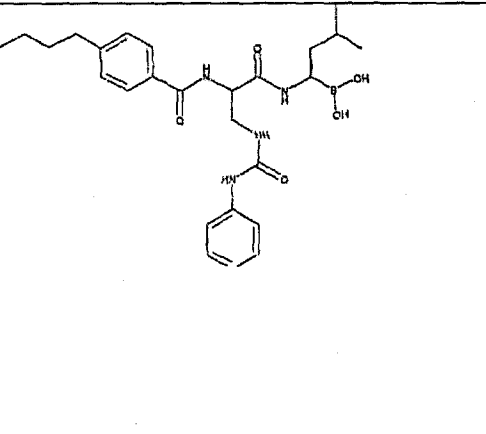
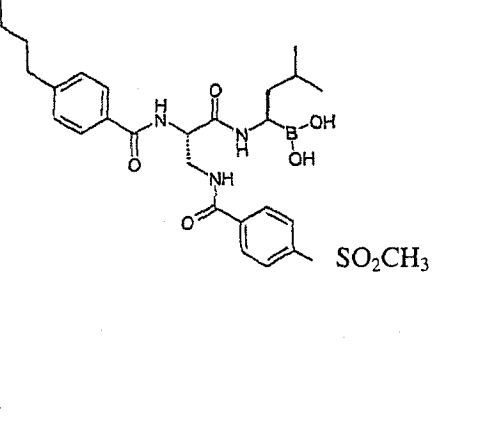
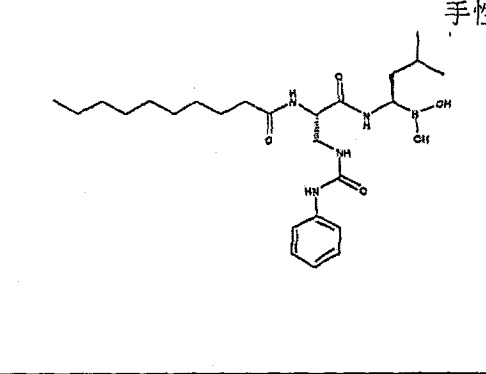
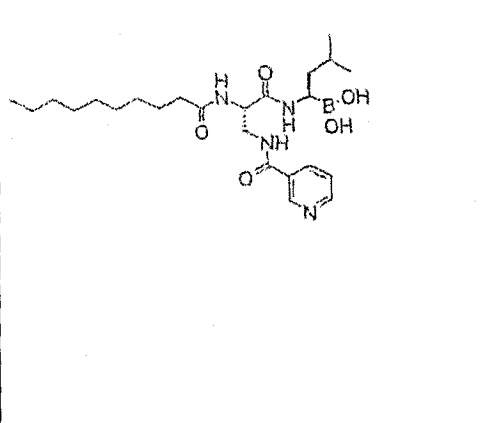
[1070]

E.5.11		<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-碘-苯磺酰胺]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.95 (2H, dd); 7.8 (2H, d); 7.3 (4H, m); 4.8 (1H, m); 3.4 (2H, m); 2.85 (1H, t); 2.7 (2H, t); 1.7 (3H, m); 1.4 (4H, m); 1.0-0.9 (9H, t). M.p. 130-132°C。</p>
E.5.12		<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-碘-苯磺酰胺]-2-[(癸酰基)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.95 (2H, dd); 7.35 (2H, t); 4.45 (1H, t); 3.0 (2H, m); 3.4 (2H, m); 2.1 (2H, t); 1.65-1.35 (3H, m); 1.25 (14H, m); 0.85 (9H, m)。</p>
E.5.13		<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-3-(己酰氨基)-2-[(癸酰基氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOD-d₄): 4.45 (1H, t); 3.3 (2H, m); 2.1 (4H, tt); 1.65-1.35 (3H, m); 1.25 (18H, m); 0.85 (12H, m)。</p>
E.5.14		<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[[[(2S)-3-(己酰氨基)-2-[(环丙烷羰基氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-(环丙烷羰基氨基)乙基]-</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.8 (2H, d); 7.2 (2H, d); 4.6 (1H, br); 3.4 (2H, m); 3.0 (2H, s); 2.7 (2H, m); 1.5 (4H, m); 1.3 (3H, m); 1.2 (4H, m); 0.9-0.6 (15H, m)。</p>

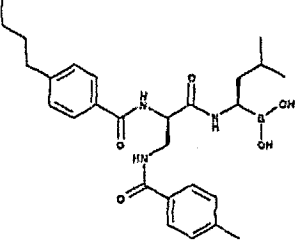
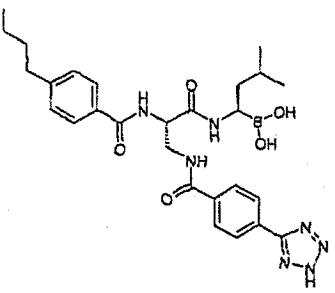
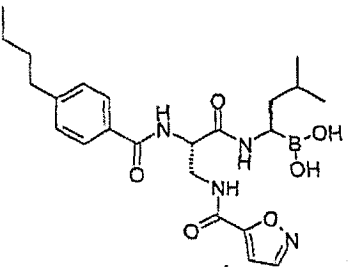
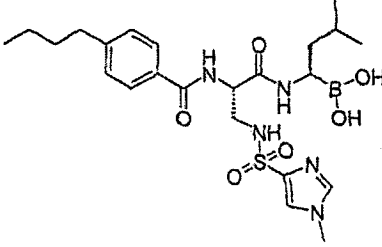
[1071]

E.5.15		<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-3-[(3,4-二甲氧基苯基)乙酰氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： M.p. 150-152°C ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.7 (2H, d); 7.2 (2H, d); 6.8 (1H, s); 6.75 (2H, m); 4.7 (1H, m); 3.7 (6H, m); 3.54 (2H, s); 3.35 (2H, s); 2.66 (3H, t); 1.6 (2H, t); 1.4-1.2 (2H, m); (2H, m); (2H,m); 0.9 (3H, t), 0.8 (6H, d)。</p>
E.5.16		<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-3-[1-N-甲基-2-吡咯基甲基氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 6.9 (1H, d); 6.7 (1H, d); 6 (1H, t); 4.8 (1H, t); 3.9 (3H, s); 3.7 (2H, m); 2.7 (3H, m); 1.65 (3H, m); 1.35 (4H, m); 0.9-0.6 (9H, m)。 M.p. 130-135°C。</p>
E.5.17		<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-3-[4-硫烷基苯甲酰氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.95 (4H, dd); 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 4.9 (1H, t); 3.7 (2H, d); 2.7 (2H, t); 2.6 (1H, t); 1.6 (3H, m); 1.2 (4H, m); 0.95-0.8(9H, m)。 M.p. 156-159°C。</p>
E.5.18		<p>化学名称： 硼酸，[(1R)-1-[(2S)-3-(烟酰氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据： ¹H NMR(MeOD-d₄): 9.1 (1H, s); 8.8 (1H, d); 8.4 (1H, d); 7.8 (2H, d); 7.7 (1H, t); 7.3 (2H, d); 4.9 (1H, t); 3.7 (2H, m); 2.7 (2H, t); 2.6 (1H, t); 1.6 (3H, m); 1.4-1.2 (7H, m); 0.95-0.8 (9H, m)。</p>

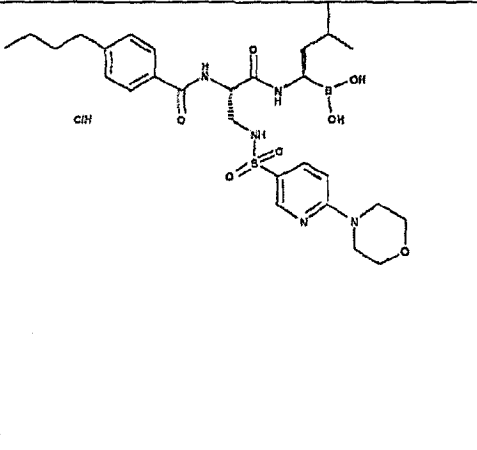
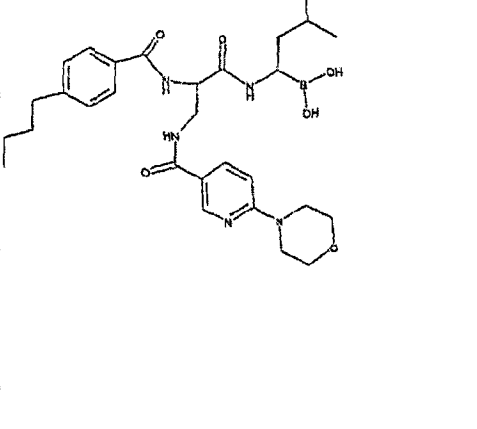
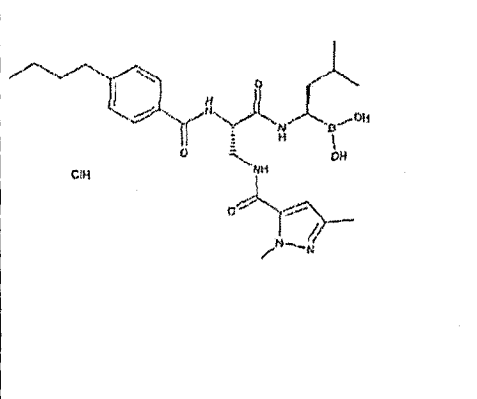
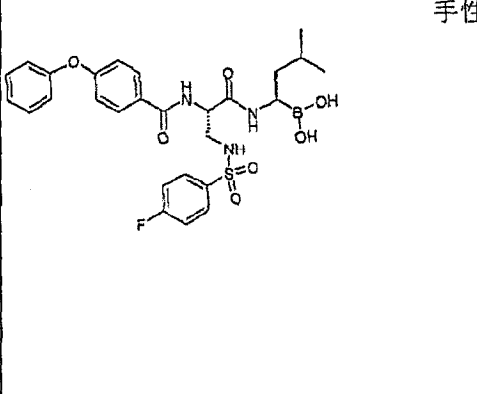
[1072]

E.5.19		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(3-苯基氨基)-2-(4-丁基苯甲酰氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d4): 8.8 (1H, d); 7.35 (2H, d); 7.25 (2H, d); 7.2 (2H, t); 6.9 (1H, t); 4.7 (1H, t); 3.7-3.4 (2H, m); 2.7 (2H, t); 2.6 (1H, t); 1.6 (3H, m); 1.4-1.2 (4H, m); 0.95-0.8 (9H, m)。</p>
E.5.20		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(4-甲基磺酰)苯甲酰氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d4): 8.0 (4H, m); 7.8 (2H, d); 7.25 (2H, d); 4.9 (1H, br); 3.75 (2H, m); 3.2 (3H, s); 2.7 (2H, t); 2.6 (1H, t); 1.6 (3H, m); 1.4-1.2 (4H, m); 0.95-0.8 (9H, m)。 M.p. 168-170°C。</p>
E.5.21		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(3-苯基氨基)-2-(癸酰基氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d4): 7.35 (2H, d); 7.28 (2H, dd); 7.0 (2H, t); 3.6 (2H, d); 2.75 (1H, t); 2.2 (2H, t); 1.65 (3H, m); 1.3 (14H, m); 0.9 (9H, m)。</p>
E.5.22		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(烟酰氨基)-2-(癸酰基氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d4): 9.0 (1H, s); 8.8 (1H, d); 8.3 (1H, d); 7.5 (1H, t); 4.9 (1H, m); 3.9-3.6 (2H, m); 2.75 (1H, t); 2.2 (2H, t); 1.65 (3H, m); 1.3 (14H, m); 1.0-0.9 (9H, m)。 M.p. 136-141°C。</p>

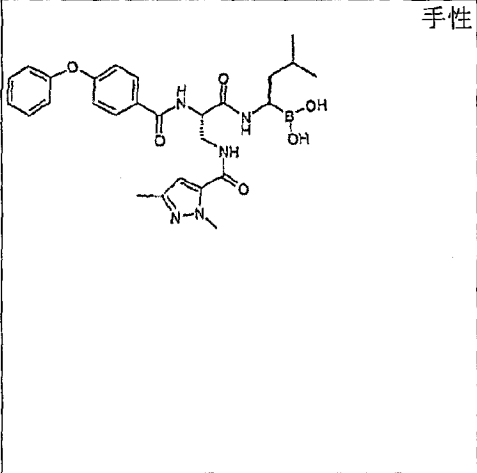
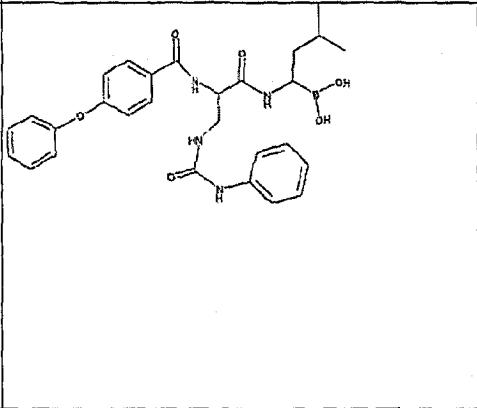
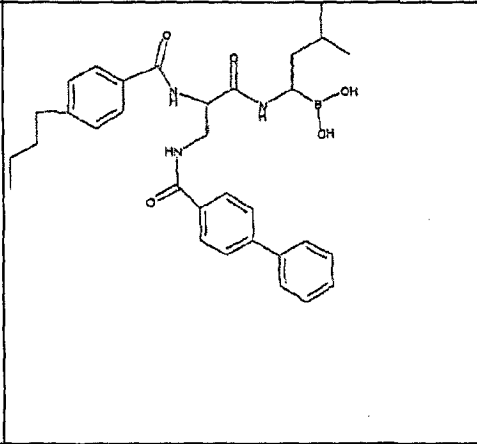
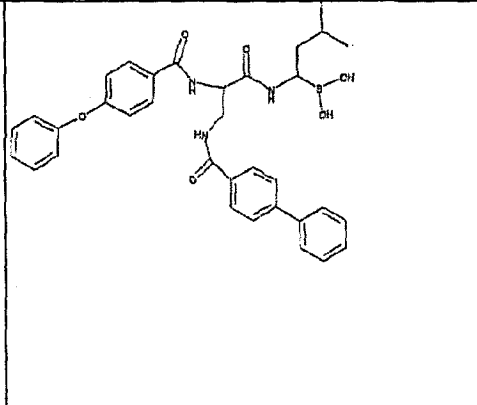
[1073]

E.5.23		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2R)-3-(4-甲基苯基羰基)-2-(癸酰氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8.85 (2H, d); 8.0 (2H, d); 7.3 (4H, m); 5.0 (1H, m); 3.9 (2H, m); 2.75 (3H, m); 1.65 (3H, m); 1.3 (9H, m); 0.9 (9H, m)。</p>
E.5.24	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-(1H-四唑基)-苯基羰基氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8.15 (2H, d); 7.9 (2H, d); 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 5.0 (1H, t); 3.9 (2H, m); 2.8 (1H, t); 2.7 (2H, t); 1.65 (3H, m); 1.3 (4H, m); 0.9 (9H, m)。 M.p. >250 °C。</p>
E.5.25	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(2-异噁唑基羰基氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8.4 (1H, s); 7.7 (2H, d); 7.2 (2H, d); 6.9 (1H, s); 4.9 (1H, t); 3.8 (2H, m); 2.7 (1H, t); 2.6 (2H, t); 1.5 (3H, m); 1.25 (4H, m); 0.8 (9H, m)。 M.p. 175-180 °C。</p>
E.5.26		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[1-甲基-1H-咪唑-4-氨基磺酰]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8.8 (2H, d); 8.7 (2H, s); 7.3 (2H, d); 4.9 (1H, br); 3.8 (3H, s); 3.5 (2H, m); 2.8 (1H, t); 2.7 (2H, t); 1.65 (3H, m); 1.35 (4H, m); 0.9 (9H, m)。 M.p. 120-123 °C。</p>

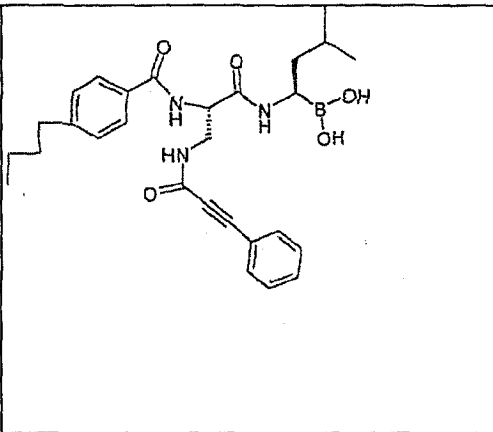
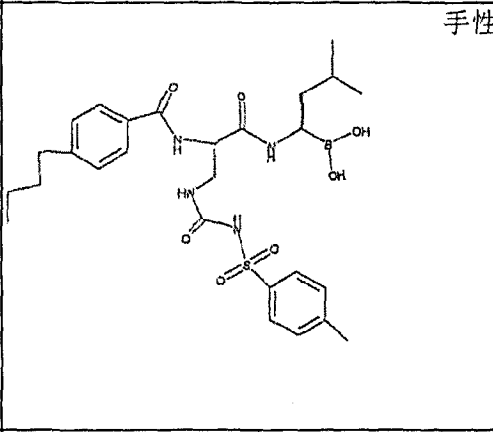
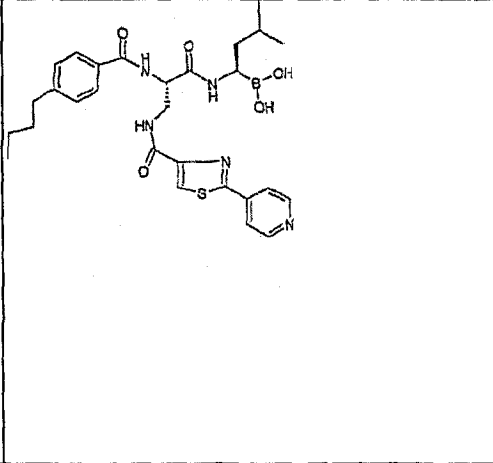
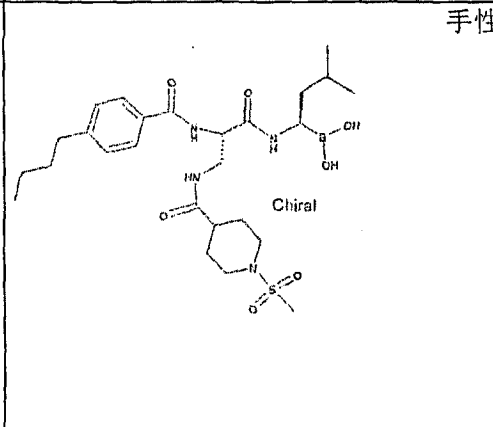
[1074]

E.5.27		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[6-吗啉-4-基-吡啶-3-氨基磺酰]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]氢氯化物</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8.35 (1H, s); 8.1 (1H, d); 7.8 (2H, d); 7.3 (3H, m); 4.9 (1H, br); 3.9 (4H, t); 3.8 (4H, t); 3.5 (2H, m); 2.8 (1H, t); 2.7 (2H, t); 1.65 (3H, m); 1.35 (4H, m); 0.9 (9H, m)。M.p. 182-184°C。</p>
E.5.28		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[6-(4-propylphenyl)-3-aminopyridin-2-yl]amino]-1-oxopropan-2-yl]amino]-3-甲基丁基]氢氯化物</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8.5 (1H, s); 7.9 (1H, d); 7.7 (2H, d); 7.2 (2H, d); 6.7 (1H, d); 4.9 (1H, t); 3.8 (2H, ts); 3.7 (4H, d); 3.4 (4H, d); 2.65 (1H, t); 2.6 (2H, t); 1.60 (3H, m); 1.25 (4H, m); 0.9 (9H, m)。M.p. 178-180°C。</p>
E.5.29		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基氨基)-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]氢氯化物</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.8 (1H, d); 7.3 (2H, d); 6.65 (1H, s); 5.0 (1H, t); 3.9 (2H, m); 2.8 (1H, t); 2.7 (2H, t); 2.3 (3H, s); 1.60 (3H, m); 1.35 (4H, m); 0.9 (9H, m)。</p>
E.5.30	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[4-氟-苯磺酰胺]-2-[(4-苯氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]氢氯化物</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.95 (2H, m); 7.9 (2H, d); 7.4 (2H, m); 7.3 (2H, t); 7.25 (1H, t); 7.1 (2H, d); 7.0 (2H, d); 3.4 (2H, m); 2.8 (1H, br); 1.7 (1H, m); 1.40 (2H, m); 0.9 (6H, d)。M.p. 150-155°C。</p>

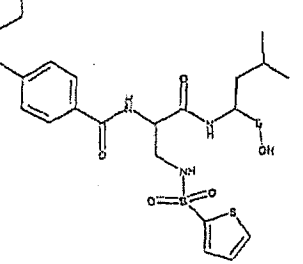
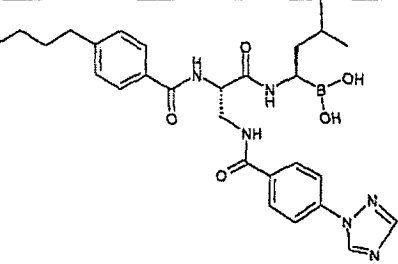
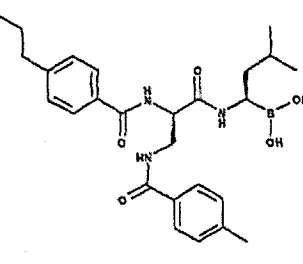
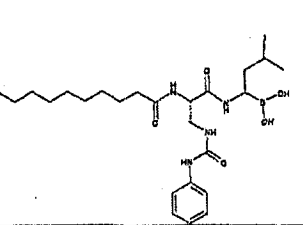
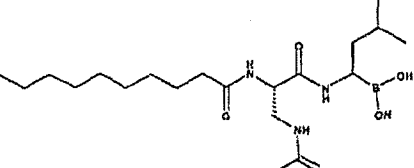
[1075]

E.5.31		<p>手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基氨基)-2-[(4-苯氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基)氨基]-3-甲基丁基)羰基氨基]乙基]-</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.9 (2H, d); 7.45 (2H, t); 7.25 (1H, t); 7.11 (2H, d); 7.05 (2H, d); 6.55 (1H, s); 5.0 (1H, t); 4.1 (3H, s); 3.9 (2H, m); 2.8 (1H, t); 2.25 (3H, s); 1.6 (1H, m); 1.35 (2H, m); 0.9 (6H, d)。M.p. 145-148°C。</p>
E.5.32		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-苯基氨基)-2-[(4-苯氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基)氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.9 (2H, d); 7.40 (2H, t); 7.35 (2H, d); 7.25 (3H, m); 7.10 (2H, d); 7.05 (3H, d); 3.75 (2H, m); 2.8 (1H, t); 1.75 (1H, m); 1.4 (2H, m); 0.9 (6H, d)。M.p. 155-158°C。</p>
E.5.33		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-苯基苯甲酰胺)-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基)氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.9 (2H, d); 7.8 (2H, d); 7.75 (2H, d); 7.70 (2H, d); 7.45 (2H, t); 7.35 (1H, d); 7.30 (1H, d); 5.0 (1H, t); 3.95 (2H, m); 2.8 (1H, t); 2.7 (2H, t); 1.65 (3H, m); 1.4 (2H, m); 1.0 (3H, t); 0.9 (6H, d)。M.p. 178-180°C。</p>
E.5.34		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-苯基苯甲酰胺)-2-[(4-苯氧基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基)氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.9 (4H, m); 7.80 (2H, d); 7.70 (2H, d); 7.4 (4H, m); 7.20 (1H, t); 7.05 (4H, d); 5.0 (1H, t); 3.9 (2H, m); 2.8 (1H, t); 1.6 (1H, m); 1.4 (2H, m); 0.9 (6H, d)。M.p. 158-160°C。</p>

[1076]

E.5.35		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(苯基丙酰胺)-2-[(4S)-3-(3-苯基丙炔基)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.85 (2H, m); 7.4 (2H, d); 7.5 (1H, d); 7.45 (2H, m); 7.35 (2H, d); 5.0 (1H, t); 3.95 (2H, m); 2.8 (1H, t); 2.7 (2H, t); 1.7 (3H, m); 1.4 (4H, m); 1.0 (3H, t) 0.9 (9H, m)。M.p. 138-140°C。</p>
E.5.36	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-甲基苯基磺酰)-胺基]-2-[(4S)-3-(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.85 (2H, d); 7.75 (2H, d); 7.3 (2H, d); 7.25 (2H, d); 4.7 (1H, t); 3.65 (2H, m); 2.75 (1H, t); 2.7 (2H, t); 1.7 (3H, m); 1.4 (4H, m); 1.0-0.9 (9H, m)。M.p. 175-177°C。</p>
E.5.37		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(2-(4-吡啶基)-1,3-噻唑-4-羰基氨基)-2-[(4S)-3-(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基)-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 8.7 (2H, d); 8.45 (1H, s); 8.05 (2H, d) 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 5.05 (1H, t); 4.0 (2H, m); 2.8 (1H, t); 2.7 (2H, t); 1.7 (3H, m); 1.4 (4H, m); 0.9 (3H, t); 0.8 (6H, dd)。M.p. 155-158°C。</p>
E.5.38	<p>手性</p> 	<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(1-甲磺酰哌啶-4-羰基氨基)-2-[(4S)-3-(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 9.9 (1H, br); 8.35 (1H, t); 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 4.9 (1H, t); 3.7 (4H, m); 2.8 (3H, s); 2.75 (4H, m); 2.3 (1H, m); 1.85-1.6 (7H, m); 1.3 (4H, m) 0.9 (9H, m); M.p. 170-173°C。</p>

[1077]

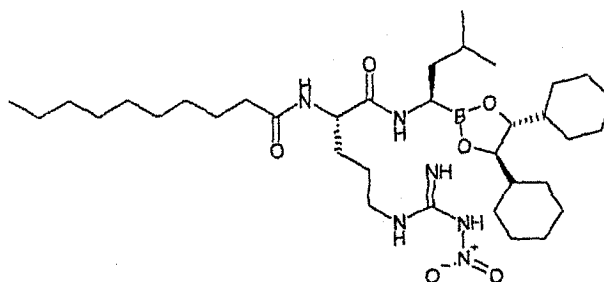
E.5.39		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(2-噻吩)磺酰氨基]-2-[(4-丁基苯甲酰氨基)]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.95 (1H, dd); 7.8 (2H, d); 7.58 (1H, dd); 7.32 (2H, d); 7.18 (1H, dd); 4.8 (1H, m); 3.23 (2H, m); 2.66 (1H, t); 1.3-1.23 (8H, m); 0.9(3H, t), 0.8(6H, d)。</p>
E.5.40		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酰酰胺)]-2-[(4-丁基苯甲酰)氨基]-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]氢氯化物</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 9.8 (1H, s); 8.6 (1H, s); 8.08 (2H, d); 8.01 (2H, d); 7.8 (2H, d); 7.3 (2H, d); 5.05 (1H, t); 3.9 (2H, m); 2.8 (1H, t); 2.7 (2H, t); 1.6 (3H, m); 1.3 (4H, m); 1.0 (3H, t); 0.9 (6H, dd)。M.p. 192-195°C。</p>
E.5.41		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2R)-3-(4-甲基苯基羰基)-2-(癸酰基氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p> <p>分析数据: ¹H NMR (MeOD-d₄): 7.85 (2H, d); 7.8 (2H, d); 7.35 (4H, m); 5 (1H, m); 4.05 (1H, m); 3.95 (1H, m); 2.75 (2H, t); 1.65 (2H, m); 1.35 (10H, m); 1.0 (3H, t), 0.85 (6H, d)。</p>
E.5.42		<p>手性 化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-苯基脲基)-2-(癸酰基氨基)-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p>
E.5.43		<p>化学名称: 硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-3-乙酰氨基-2-癸酰氨基-1-氧代丙基]氨基]-3-甲基丁基]</p>

[1078] 实施例 F. 1

[1079] 癸酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(4R,5R)-4,5-二环己基-[1,3,2]二噁borolan-2-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]丁基]-

[1080] 手性

[1081]



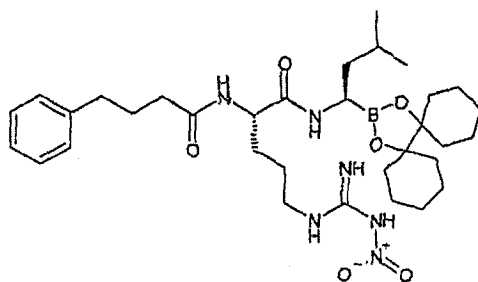
[1082] 向如实施例 E. 2 获得的硼酸, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]氨基]-2-[(癸酰基)氨基]-1-氧代戊基]氨基]-3-甲基丁基]-, (125mg, 0.26mmol) 的二乙基醚 (0.5ml) 和二氯甲烷 (1ml) 混合物的悬浮液, 加入数滴甲醇, 直到固体完全溶解。加入 (1R, 2R)-1, 2-二环己基-1, 2-乙二醇 (61mg, 0.26mmol), 并在室温下搅拌混合物 5 小时。反应混合物浓缩至干燥, 残渣通过柱层析 (硅胶) 纯化, 以 50 : 50 的乙酸乙酯 : 己烷混合物洗脱。接着, 产物以己烷研磨, 并通过倾析去除溶剂。重复研磨两次。获得蜡状固体产物 (65mg, 收率 37%)。M. p. 75-100°C。

[1083] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 8.99 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$); 8.52 (1H, br); 7.98 (1H, d, $J = 8.05$); 7.88 (2H, br); 3.48 (2H, d, $J = 5.7$); 3.14 (2H, m); 2.55 (1H, m); 2.19 (1H, m); 2.10 (2H, m); 1.79 (2H, m); 1.74-1.35 (16H, m); 1.24 (22H, m); 1.12 (5H, m); 0.89 (4H, m); 0.84 (9H, m)。

[1084] 实施例 F. 2

[1085] 4-苯基丁酰胺, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[13,15-二噁-14-bora-二螺[5.0.5.3]-十五烷-14-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-4-[[亚氨基(硝基氨基)甲基]-氨基]丁基]-

[1086]



[1087] 根据上述实施例 F. 1 的步骤, 利用合适的硼酸起始材料和二环己基-1, 1'-二醇, 制备标题化合物。

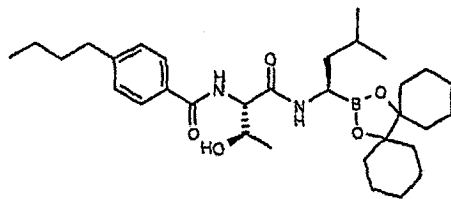
[1088] 分析结果: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 8.79 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$); 8.52 (1H, br); 8.00 (1H, d, $J = 7.94$); 7.85 (2H, br); 7.31-7.23 (2H, m); 7.20-7.14 (3H, m); 4.40-4.30 (1H, m); 3.15 (2H, m); 2.55 (3H, m); 2.14 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$); 1.78 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$); 1.70-0.97 (27H, m); 0.84 (3H, t, $J = 6.7\text{Hz}$); 0.83 (3H, t, $J = 6.7\text{Hz}$)。

[1089] 实施例 F. 2. 1

[1090] 4-丁基苯甲酰胺, N-[(1S, 2R)-1-[[[(1R)-1-[13,15-二噁-14-bora-二螺[5.0.5.3]-十五烷-14-基]-3-甲基丁基]氨基]羰基]-2-羟基丙基]-

[1091] 手性

[1092]



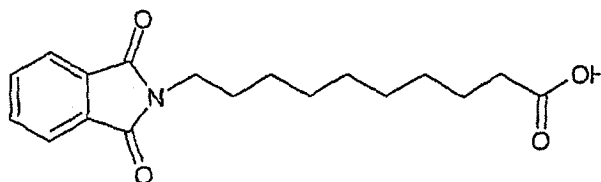
[1093] 根据上述实施例 F. 1 的步骤, 利用合适的硼酸起始材料和二环己基-1,1'-二醇, 制备标题化合物。

[1094] 分析结果: ^1H NMR (DMSO- d_6): 8.98 (1H, s, br.); 8.00 (1H, d, $J = 8.5$); 7.81 (2H, d, $J = 8.2$); 7.31 (2H, d, $J = 8.2$); 5.03 (1H, d, $J = 6.2$); 4.49 (1H, dd, $J = 8.5, 5.0$); 4.07-3.98 (1H, m); 2.64 (1H, t, $J = 7.6$); 2.57-2.50 (1H, m); 1.65-1.21 (21H, m); 1.14-1.00 (9H, m); 0.90 (3H, t, $J = 7.4$); 0.85 (6H, d, 6.5)。

[1095] 实施例 G. 1

[1096] 10-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-癸酸。

[1097]



[1098] 步骤 1: 2-十一-10-烯基-1,3-二氧-1,3-二氢异吲哚

[1099] 向 10-十一烯-1-醇 (4.23g, 24.8mmol), 苯邻二甲酰亚胺 (3.65g, 24.8mmol) 和三苯基膦 (6.51g, 24.8mmol) 的无水四氢呋喃 (30ml) 的混合物, 缓慢加入 DEAD (3.9ml, 24.8mmol) 的无水四氢呋喃 (10ml) 溶液, 同时保持温度低于 8-10°C。2 小时后, 另加入 DEAD (1.0ml, 6.37mmol) 和三苯基膦 (1.3g, 4.96mmol), 室温下搅拌混合物过夜。反应混合物浓缩, 残渣以二乙基醚 (50ml) 研磨。固体通过过滤移出, 并以二乙基醚 (2×50ml) 洗涤。合并的滤液浓缩, 残渣以己烷 (50ml) 40°C 下研磨。所得固体通过过滤移出, 并以己烷洗涤 (2×50ml)。合并的滤液浓缩, 和残渣通过柱层析纯化, 以 10 : 2 己烷 : 乙酸乙酯混合物洗脱。获得低熔点白色固体的产物 (4.9g, 收率 66%)。M. p. 25-30°C。

[1100] ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.83 (4H, m); 5.76 (1H, m); 4.96 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6\text{Hz}$); 4.90 (1H, ddt, $J = 10.2, 2.2, 1.1$); 3.54 (2H, t, $J = 7.1$), 1.97 (2H, q, $J = 6.7$); 1.56 (2H, m); 1.35-1.15 (14H, m)。

[1101] 步骤 2: 10-(1,3-二氧-1,3-二氢异吲哚-2-基)癸酸

[1102] 将步骤 1 的 2-十一-10-烯基-1,3-二氧-1,3-二氢异吲哚 (2g, 6.68mmol) 和 Aliquat[®] 336 (0.2g) 的己烷 (20ml) 和乙酸 (6ml) 混合物的溶液逐滴加到高锰酸钾 (2.76g, 20mmol) 的水 (28ml) 溶液, 同时在 0°C 冷却。反应混合物室温下搅拌 7 小时, 然后加入亚硫酸氢钠水溶液, 直到紫色消失。然后, 混合物以乙酸乙酯萃取, 有机相对硫酸钠干燥和浓缩。残渣通过硅胶层析纯化, 以 2 : 1 己烷 : 乙酸乙酯混合物洗脱。获得白色固体的产物 (1.29g, 收率 61%)。M. p. 58-60°C。

[1103] ^1H NMR (DMSO- d_6) 11.95 (1H, br); 7.85 (4H, m); 3.55 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$); 2.17 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$); 1.7-1.4 (4H, m); 1.22 (10H, m)。

[1104] 实施例 G. 2

[1105] 6-(苯磺酰氨基)己酸

[1106] 将苯磺酰氯 (2.5ml, 19mmol) 加到 6-氨基己酸 (1g, 7.62mmol) 的 2N NaOH(22ml) 和二噁烷 (3ml) 溶液, 同时在 0-5°C 搅拌。让混合物加温至室温, 并搅拌 1 小时。反应混合物以乙酸乙酯 (50ml) 洗涤, 然后用 37% 氢氯酸酸化至 pH 2, 并以乙酸乙酯萃取 (2×50ml)。合并的有机层对硫酸钠干燥和浓缩。残渣以己烷研磨。通过过滤收集固体, 并在真空 50°C 下干燥, 得到 1.1g 标题化合物 (收率 55%)。

[1107] M. p. 113-115°C。

[1108] ¹H NMR(DMSO-d₆): 11.96(1H, s); 7.79(2H, m); 7.60(4H, m); 2.71(2H, m); 2.13(2H, t, J = 7.14Hz); 1.38(4H, m); 1.21(2H, m)。

[1109] 实施例 G. 3

[1110] 6-(乙基磺酰氨基)己酸

[1111] 将乙磺酰氯 (3.9ml, 41.1mmol) 的二噁烷 (10ml) 溶液加到 6-氨基己酸 (2g, 15.2mmol) 的 1N NaOH(56ml) 和二噁烷 (10ml) 溶液, 同时在 0-5°C 搅拌。反应混合物的 pH 通过添加 25% 氢氧化钠溶液而调节至 8-9。让混合物加温至室温, 并搅拌 30 分钟。另加入 25% NaOH 溶液以调节 pH 至约 11。3.5 小时后, 加入 1N 氢氯酸 (15ml) 和乙酸乙酯 (60ml)。有机层对硫酸钠干燥和浓缩。残渣以二乙基醚 (5ml) 和己烷 (15ml) 的混合物研磨。固体通过过滤收集和干燥, 得到 1.3g 标题化合物 (收率 40%)。

[1112] ¹H NMR(DMSO-d₆): 11.9(1H, s); 6.97(1H, t, J = 5.7Hz); 2.97(2H, q, J = 7.1); 2.88(2H, q, J = 6.6); 2.2(2H, t, J = 7.3); 1.47(4H, m); 1.29(2H, m); 1.18(3H, t, J = 7.3)。

[1113] 实施例 G. 4

[1114] 8-(乙基磺酰氨基)辛酸

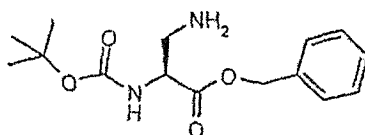
[1115] 将乙磺酰氯 (1.5ml, 15.7mmol) 的二噁烷 (5ml) 溶液加到 8-氨基辛酸 (1g, 6.28mmol) 的 1N NaOH(22ml) 和二噁烷 (5ml) 溶液, 同时在 0-5°C 搅拌。让混合物加温至室温, 并搅拌 3.5 分钟。在此阶段, 以 1 小时间隔, 通过添加 25% NaOH 溶液而调节 pH 至 7-8。反应混合物以二乙基醚 (30ml) 洗涤。通过添加 1N HCl 而调节 pH 至 1-2, 并以乙酸乙酯 (70ml) 萃取混合物。有机层对硫酸钠干燥和浓缩。残渣以二乙基醚的混合物研磨。通过过滤收集固体, 并在真空下干燥, 得到 600mg 标题化合物 (收率 38%)。

[1116] ¹H NMR(DMSO-d₆): 11.9(1H, s); 6.96(1H, t, J = 6Hz); 2.96(2H, q, J = 7.1); 2.88(2H, q, J = 6.6); 2.2(2H, t, J = 7.3); 1.45(4H, m); 1.26(6H, m); 1.18(3H, t, J = 7.3)。

[1117] 实施例 G. 5

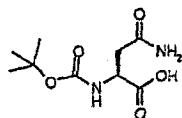
[1118] 3-氨基-2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-丙酸, 苄基酯。

[1119]



[1120] 步骤 1: N-*t*-丁氧基羰基-L-天冬酰胺 [可商购]

[1121]



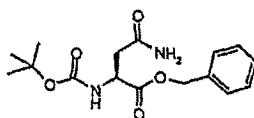
[1122] L-天冬酰胺 (15g, 0.113mol, 1 当量) 和碳酸钠 (12g, 0.113mol) 室温下溶解于水 (225ml) 和 1,4-二噁烷 (225ml)。向该溶液加入二-叔-丁基-二碳酸酯 (30g, 0.137mol, 1.2 当量), 并搅拌混合物过夜。减压下蒸发溶剂直到 1,4-二噁烷蒸馏, 以 HCl 37% 调节 pH 至 2, 得到白色固体, 过滤后, 以水洗涤并干燥。收率 91%。24g。

[1123] 分析数据 :m. p. 175-180°C (lit. 175°C)。

[1124] ^1H NMR(DMSO- d_6) 12.5 (1H, br) ; 7.31 (1H, br) ; 6.91 (1H, br) ; 6.87 (1H, d, J = 8.4Hz) ; 4.23 (1H, q, J = 7.7Hz) ; 2.56-2.36 (2H, m) ; 1.38 (9H, s)。

[1125] 步骤 2 :N-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-L-天冬酰胺, 苄基酯。

[1126]



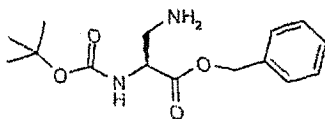
[1127] 根据 Bioorg. Med. Chem., 6 (1998) 1185-1208 制备化合物。步骤 1 的 N-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-L-天冬酰胺 (20.7g, 89.1mmol, 1 当量) 溶解于甲醇 (500ml), 并加入碳酸铯 (15.97g, 49mmol, 0.55 当量)。蒸发溶剂得到白色固体, 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (200ml)。向悬浮液逐滴加入苄基溴化物 (11.6ml, 98mmol, 1.1 当量), 并搅拌混合物过夜。减压下使溶剂减少, 加入水 (300ml), 以乙酸乙酯 (200ml) 萃取混合物, 用盐水 (50ml) 洗涤, 并减压下移出溶剂, 得到粗产物, 悬浮于 n-己烷 (160ml), 过滤并在真空下干燥, 得到 14.68g 白色固体。收率 51%。

[1128] 分析数据 :m. p. 113-115°C。

[1129] ^1H NMR(DMSO- d_6) 7.35 (6H, m) ; 7.13 (1H, d, J = 7.9Hz) ; 6.94 (1H, br s) ; 5.10 (2H, s) ; 4.39 (1H, q, J = 7.4Hz) ; 2.6-2.4 (2H, m) ; 2.03 (2H, t, J = 7.3) ; 1.37 (9H, s)。

[1130] 步骤 3 :3-氨基-2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-丙酸, 苄基酯。

[1131]



[1132] 步骤 2 的 N-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-L-天冬酰胺, 苄基酯, (2g, 6.3mmol, 1 当量), 溶解于乙腈 (80ml) 和水 (80ml)。溶液冷却至 0-5°C, 并分部加入碘苯二乙酸酯 (3g, 9.3mmol, 1.5 当量)。混合物在 0°C 搅拌混合物 30 分钟, 然后室温下搅拌 4 小时。有机溶剂真空下移出, 加入二乙基醚和 HCl 1N。分离含水层, 并以二氯甲烷 (100ml) 和碳酸氢钠 (3.5g) 萃取。有机溶剂对无水硫酸钠干燥, 减压下蒸发, 得到 0.65g 无色油。收率 36%。

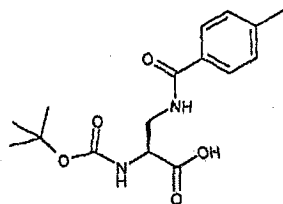
[1133] 分析数据 :

[1134] ^1H NMR(DMSO- d_6) 7.45-7.20 (7H, m) ; 7.20 (1H, d, J = 7.7Hz) ; 5.13 (2H, AB q, J = 12.8) ; 4.01 (1H, m) ; 2.80 (2H, m) ; 1.38 (9H, s)。

[1135] 实施例 G. 6

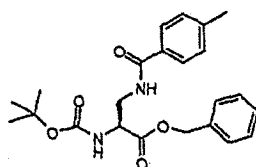
[1136] (2S)-2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]丙酸。

[1137]



[1138] 步骤 1 :2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(4-甲基苯甲酰氨基)丙酸, 苄基酯。

[1139]



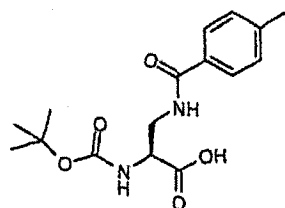
[1140] 实施例 G. 5 的 3-氨基-2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-丙酸, 苄基酯, (690mg, 2.34mmol, 1 当量) 溶解于无水 DMF (20ml), 加入 TBTU (900mg, 2.98mmol, 1.2 当量)。混合物室温下搅拌 10 分钟, 以冰浴冷却至 0-5°C, 加入 NMM (0.51ml, 4.68mmol, 2 当量) 和 4-甲基苯甲酸 (380mg, 2.81mmol, 1.2 当量)。室温下搅拌混合物 3 小时, 倾倒入水 (100ml), 并以乙酸乙酯 (100ml) 萃取。有机层以柠檬酸 2% (50ml), 碳酸氢钠 2% (50ml), NaCl 2% (50ml) 的溶液洗涤, 对无水硫酸钠干燥, 减压下蒸发, 得到 1g 油。收率定量。

[1141] 分析数据:

[1142] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 8.46 (1H, br t, $J = 5.7\text{Hz}$); 7.70 (2H, d, $J = 8.0$); 7.35-7.2 (8H, m); 5.07 (2H, s); 4.29 (1H, m); 3.67 (1H, m); 3.58 (1H, m); 2.36 (3H, s); 1.37 (9H, s)。

[1143] 步骤 2 : (2S)-2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(4-甲基苯甲酰氨基)丙酸。

[1144]



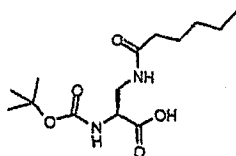
[1145] 步骤 1 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(4-甲基苯甲酰基氨基)-丙酸, 苄基酯, (930mg, 2.25mmol), 溶解于甲醇 (25ml), 并加入 Pd/C 10% (90mg)。混合物在大气压下加氢 1 小时。过滤 Pd/C, 减压下蒸发溶液, 得到 650mg 白色泡沫。收率 86%。分析数据:

[1146] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 12.5 (1H, br); 8.40 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$); 7.71 (2H, d, $J = 8.05\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J = 8.05\text{Hz}$); 7.09 (1H, d, $J = 7.9$), 4.17 (1H, m); 3.57 (2H, m); 2.35 (3H, s); 1.37 (9H, m)。

[1147] 实施例 G. 7

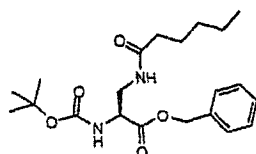
[1148] 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(己酰氨基)丙酸。

[1149]



[1150] 步骤 1: 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(己酰基氨基)丙酸, 苄基酯。

[1151]



[1152] 己酸 (450mg, 3.87mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (15ml), 并加入 TBTU (1.24g, 3.87mmol, 1.2 当量), 室温下搅拌混合物 20 分钟, 然后以冰浴冷却至 0-5°C。加入实施例 G.5 的 3-氨基-2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]丙酸, 苄基酯 (950mg, 3.22mmol, 1 当量) 和 NMM (1.06ml, 9.61mmol, 2.5 当量)。室温下搅拌混合物过夜, 倾倒入水 (150ml) 中, 并以乙酸乙酯 (100ml) 萃取。有机层用柠檬酸 2% (50ml), 碳酸氢钠 2% (50ml), NaCl 2% (50ml) 的溶液洗涤, 对无水硫酸钠干燥, 减压下蒸发, 得到粗产物, 通过硅胶柱层析 (洗脱剂: n-己烷 / 乙酸乙酯 2/1, R. f = 0.52) 纯化, 得到 0.5g 无色油。收率 40%。

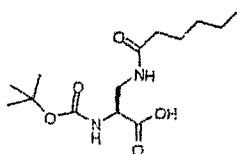
[1153] 分析数据:

[1154] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)。

[1155] δ_{H} : 7.87 (1H, br t, J = 6.2Hz); 7.35 (5H, m); 7.14 (1H, d, J = 8.2); 5.07 (2H, s); 4.14 (1H, m); 3.37 (2H, m); 2.00 (2H, t, J = 7.1); 1.43 (2H, m); 1.36 (9H, s); 1.3-1.1 (4H, m); 0.83 (3H, t, J = 7.1Hz)。

[1156] 步骤 2: 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(己酰基氨基)丙酸。

[1157]



[1158] 步骤 1 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(己酰基氨基)丙酸, 苄基酯 (500mg, 1.27mmol) 溶解于甲醇 (15ml), 加入 Pd/C 10% (50mg)。混合物大气压下加氢 1 小时。过滤 Pd/C, 减压下蒸发溶液, 得到 300mg 白色固体。收率 78%。

[1159] 分析数据: m. p. 123-125°C。

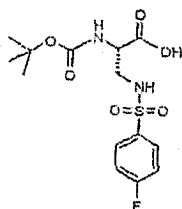
[1160] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)。

[1161] δ_{H} : 12.6 (1H, br); 7.84 (1H, br t); 6.87 (1H, d, J = 7.5Hz); 4.00 (1H, m); 3.32 (2H, m); 2.04 (2H, t, J = 7.5); 1.47 (2H, m); 1.38 (9H, s); 1.3-1.1 (4H, m); 0.85 (3H, t, J = 7.1Hz)。

[1162] 实施例 G.8

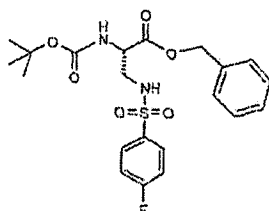
[1163] 2-S-叔-丁氧基羰基氨基-3-(4-氟磺酰氨基)丙酸。

[1164]



[1165] 步骤 1: 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(4-氟磺酰氨基)丙酸, 苄基酯。

[1166]



[1167] 实施例 G.5 的 3-氨基-2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]丙酸, 苄基酯 (1.25g, 4.24mmol, 1 当量) 溶解于无水二氯甲烷 (20ml), 并在氮气下使溶液冷却至 0-5°C。加入 TEA (0.65ml, 4.67mmol, 1.1 当量) 和 4-氟-磺酰氯 (0.9g, 4.67mmol, 1.1 当量) 的无水二氯甲烷 (10ml)。混合物室温下搅拌 1 小时, 减压下蒸发, 并加入二乙基醚 (25ml), 获得白色固体, 过滤, 真空下干燥, 得到 1.89g 产物。

[1168] 收率 99%。

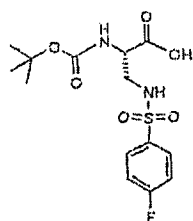
[1169] 分析数据: m. p. 105-107°C。TLC 硅胶 (洗脱剂: n-己烷 / 乙酸乙酯 1/1, R. f = 0.55)。

[1170] ^1H NMR (PMSO- d_6)。

[1171] δ_{H} : 7.91 (1H, t, J = 6.2Hz) ; 7.85 (2H, dd, J = 5.3, 8.8) ; 7.43 (2H, t, J = 8.8) ; 7.35 (5H, m) ; 7.15 (1H, d, J = 8.2) ; 5.09 (2H, s) ; 4.14 (1H, m) ; 3.10 (2H, m) ; 1.36 (9H, s)。

[1172] 步骤 2: 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(4-氟磺酰氨基)丙酸。

[1173]



[1174] 步骤 1 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(4-氟磺酰氨基)丙酸, 苄基酯 (1.8g, 3.98mmol) 溶解于甲醇 (30ml), 并加入 Pd/C 10% (180mg)。混合物在大气压下加氢 1 小时。过滤 Pd/C, 减压下蒸发溶液, 得到 1.39g 无色油。收率 97%。

[1175] 分析数据:

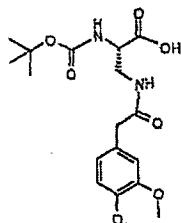
[1176] ^1H NMR (DMSO- d_6)。

[1177] δ_{H} : 12.7 (1H, br) ; 7.83 (2H, dd, J = 5.3, 8.8) ; 7.78 (1H, br t, J = 5.5) ; 7.42 (2H, t, J = 8.8) ; 6.87 (1H, d, J = 8.6) ; 3.99 (1H, m) ; 3.03 (2H, m) ; 1.36 (9H, s)。

[1178] 实施例 G.9

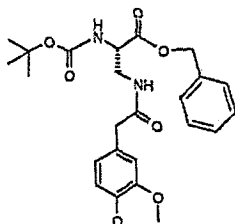
[1179] 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基)-丙酸。

[1180]



[1181] 步骤 1: 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基)-丙酸, 苄基酯。

[1182]

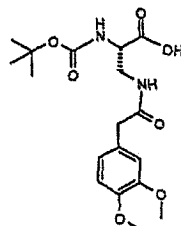


[1183] 3,4-二甲氧基-苯基乙酸 (720mg, 3.66mmol, 1.2 当量) 溶解于无水 DMF (20ml), 并加入 TBTU (1.17g, 3.66mmol, 1.2 当量), 室温下搅拌混合物 20 分钟, 然后以冰浴冷却至 0-5°C。加入实施例 G.5 的 3-氨基-2-S-叔-丁氧基羰基氨基-丙酸, 苄基酯 (0.9g, 3.05mmol, 1 当量) 和 NMM (1.0ml, 9.15mmol, 2.5 当量)。混合物 0°C 搅拌 2 小时, 然后倾倒入水 (200ml) 中, 并以乙酸乙酯 (100ml) 萃取。有机层用下列溶液洗涤: 柠檬酸 2% (20ml), 碳酸氢钠 2% (20ml), NaCl 2% (20ml), 对无水硫酸钠干燥, 减压下蒸发, 得到粗产物, 通过硅胶层析 (洗脱剂: n-己烷 / 乙酸乙酯 1/1, R. f = 0.57) 纯化, 得到 1g 无色油。收率 69%。

[1184] 分析数据: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)。 δ_{H} : 8.02 (1H, t, J = 5.7Hz); 7.34 (5H, m); 7.17 (1H, d, J = 7.7); 6.82 (2H, m); 6.71 (1H, dd, J = 1.5, 8.2); 5.03 (2H, s); 4.14 (1H, m); 3.71 (3H, s); 3.69 (3H, s); 3.39 (2H, m); 1.36 (9H, s)。

[1185] 步骤 2: 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基)-丙酸。

[1186]



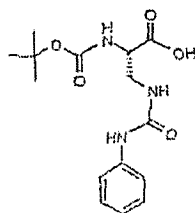
[1187] 步骤 1 的 2-S-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3,4-二甲氧基苯基乙酰氨基)-丙酸, 苄基酯 (1g, 2.1mmol) 溶解于甲醇 (30ml), 并加入 Pd/C 10% (10mg)。混合物在大气压下加氢 1 小时。过滤 Pd/C, 并在减压下蒸发溶液, 得到 0.73g 白色泡沫。收率 91%。

[1188] 分析数据: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)。 δ_{H} : 12.7 (1H, br); 8.06 (1H, t, J = 5.9Hz); 7.00 (1H, d, J = 8.05); 6.91 (2H, m); 6.80 (1H, dd, J = 1.5, 8.4); 4.08 (1H, m); 3.80 (3H, s); 3.78 (3H, s); 3.5-3.3 (2H, m); 1.36 (9H, s)。

[1189] 实施例 G.10

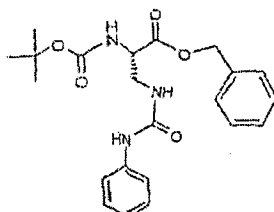
[1190] 2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3-苯基脒基)丙酸。

[1191]



[1192] 步骤 1 :2-[(1,1-二甲氧基乙氧基羰基)氨基]-3-(3-苯基脲基)丙酸,苄基酯。

[1193]

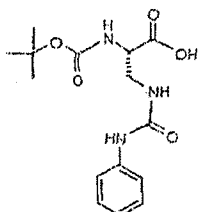


[1194] 实施例 G.5 的 3-氨基-2-S-[(1,1-二甲氧基乙氧基羰基)氨基]丙酸,苄基酯 (1.14g, 3.87mmol, 1 当量) 室温下溶解于二氯甲烷 (20ml), 溶液冷却至 0-5°C, 并逐滴加入苯基异氰酸酯 (0.42ml, 3.87mmol, 1 当量) 的二氯甲烷 (5ml)。溶液室温下搅拌 1 小时, 减压下蒸发, 并通过硅胶层析 (洗脱剂: n-己烷 / 乙酸乙酯 1/1) 纯化, 得到 0.71g 玻璃样固体, 悬浮于二乙基醚, 得到白色固体。收率 44%。分析数据: TLC 硅胶 (洗脱剂 n-己烷 / 乙酸乙酯 1/1 R. f. = 0.44), m. p. 48-50°C。

[1195] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)。 δ_{H} : 8.68 (1H, s); 7.4-7.27 (8H, m); 7.22 (2H, t, J = 8.2Hz); 6.90 (1H, t, J = 7.3); 6.26 (1H, t, J = 5.7); 5.11 (2H, s); 4.12 (1H, m); 3.58 (1H, m); 3.28 (1H, m); 1.38 (9H, s)。

[1196] 步骤 2 :2-[(1,1-二甲氧基乙氧基羰基)氨基]-3-(3-苯基脲基)丙酸。

[1197]



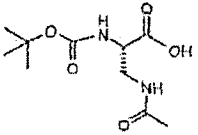
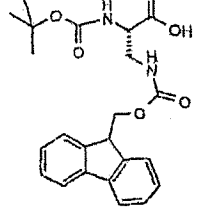
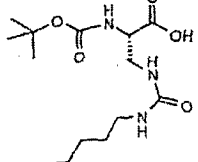
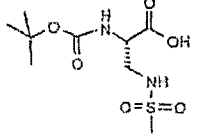
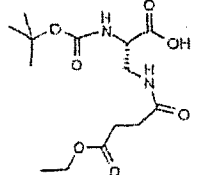
[1198] 步骤 1 的 2-S-[(1,1-二甲氧基乙氧基羰基)氨基]-3-(3-苯基脲基)丙酸,苄基酯 (0.7g, 1.7mmol) 溶解于甲醇 (25ml), 并加入 Pd/C 10% (70mg)。混合物在大气压下加氢 1 小时。过滤 Pd/C, 并在减压下蒸发溶液, 得到 0.47g 所需产物。收率 87%。

[1199] 分析数据: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)。 δ_{H} : 12.6 (1H, br); 8.66 (1H, s); 7.37 (2H, d, J = 8.1Hz); 7.21 (2H, t, J = 7.50); 7.08 (1H, d, J = 7.9); 6.89 (1H, t, J = 7.3); 6.21 (1H, t, J = 5.9); 3.98 (1H, m); 3.54 (1H, m); 3.22 (1H, m); 1.38 (9H, s)。

[1200] 实施例 G.11

[1201] 其他化合物的合成

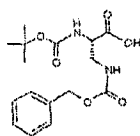
[1202] 从实施例 G.5 的 3-氨基-2-S-[(1,1-二甲氧基乙氧基羰基)氨基]丙酸,苄基酯开始, 利用实施例 G.6-G.10 的步骤 1 和步骤 2 所述的方法, 制备下列化合物。

G.11.1	2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(乙酰氨基)丙酸		
G.11.2	2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(9-苄基甲氧基氨基甲酰基)丙酸。		
[1203]	G.11.3	2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3-戊基脲基)丙酸。	
G.11.4	2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(甲磺酰氨基)丙酸。		
G.11.5	2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-[(乙氧基羰基琥珀酰)-酰胺]乙基]-丙酸。		

[1204] 实施例 G. 12

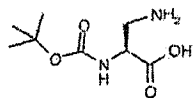
[1205] 2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3-苄氧基羰基氨基)丙酸。

[1206]



[1207] 步骤 1 :N²-(叔-丁氧基羰基)-L-2,3-二氨基丙酸

[1208]

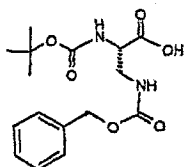


[1209] 将来自实施例 G. 5 步骤 1 或可商购的 N-叔-丁氧基羰基-L-天冬酰胺 (8g, 0.034mol, 1 当量) 悬浮于乙酸乙酯 (72ml), 乙腈 (72ml) 和水 (36ml) 中, 并在 5°C 下加入碘苯二乙酸酯 (13, 3g, 0.041mol, 1.2 当量)。混合物在 10-25°C 下搅拌 3-4 小时, 然后出现白色固体。过滤固体, 以二乙基醚洗涤, 并在真空下干燥, 得到白色粉末。收率 57%。4g。

[1210] 分析数据 :m. p. 210-211 °C。硅胶 (二氯甲烷 / 甲醇 / 乙酸 5/3/1) Rf0.5。¹H NMR(DMSO-d₆) 4.15(1H, t); 3.15(2H, m); 1.45(9H, s);

[1211] 步骤 2 :2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-3-(3-苄氧基羰基氨基)丙酸。

[1212]



[1213] 步骤 1 的 N²-(叔-丁氧基羰基)-L-2,3-二氨基丙酸, (3.8g, 0.018mol, 1 当量) 25℃下溶解于碳酸钠水溶液 10% (2.2 当量) 和 1,4-二噁烷 (38ml)。向该溶液中, 逐滴加入苄基氯甲酸酯 (3ml, 0.020mol, 1.1 当量), 溶液 25℃下搅拌 3 小时。反应结束时, 混合物倾倒入水 (100ml), 并以二乙基醚 (100ml) 洗涤。向该水溶液加入 HCl 37% (6ml), 直到 pH2, 所得的混合物用乙酸乙酯 (100ml) 萃取。分离有机层, 用盐水洗涤, 并对无水硫酸钠干燥。减压下移出溶剂, 得到无色油, 真空下得到白色泡沫。收率 93%, 5.9g。

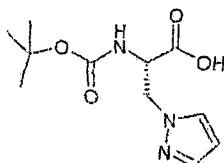
[1214] 分析数据: 硅胶 (二氯甲烷 / 甲醇 / 乙酸 5/3/1) Rf 1。

[1215] ¹H NMR (DMSO-d₆) 12.6 (1H br s); 7.35 (5H m); 6.94 (1H, d); 5 (2H, s); 4.1 (2H, m); 1.4 (9H, s)。

[1216] 实施例 G. 13

[1217] 2-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-吡唑-1-基-丙酸。

[1218]

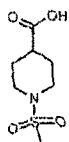


[1219] 根据 Vederas, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 7105-7109 中所述的步骤制备中间体。

[1220] 实施例 G. 14

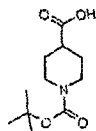
[1221] 1-甲磺酰-哌啶-4-羧酸

[1222]



[1223] 步骤 1: 1-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-哌啶-4-羧酸

[1224]



[1225] 哌啶-4-羧酸 (5g, 38.7mmol, 1 当量) 溶解于碳酸钠溶液 (4.5g, 42.61mmol, 2.2 当量), 70ml, 和 1,4-二噁烷 (30ml)。逐滴加入二-叔-丁基二碳酸酯 (9.3g, 42.61mmol, 1.1 当量) 的 1,4-二噁烷 (40ml) 溶液, 所得混合物室温下搅拌过夜。有机溶剂减压下移出, 所得溶液用 HCl 37% 酸化直到 pH2。过滤所得悬浮液, 以二乙基醚 (5ml) 洗涤白色固体。母液用乙酸乙酯 (120ml) 萃取, 并加入先前固体。有机溶液对无水硫酸钠干燥, 减压下蒸发, 得到白色固体, 80℃下真空干燥, 得到标题化合物。收率 93%, 8.2g。

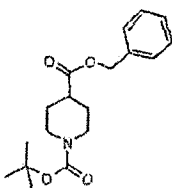
[1226] 分析数据: m. p. 133-135℃。

[1227] ¹H NMR (DMSO-d₆) 12.3 (1H br s); 3.85 (2H, d); 2.8 (2H, br); 2.35 (1H, t); 1.8 (2H,

d) ;1.4(1H, m)。

[1228] 步骤 2 :1-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-哌啶-4-羧酸苄基酯

[1229]



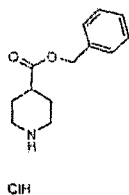
[1230] 步骤 1 的 1-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-哌啶-4-羧酸 (6g, 26.16mmol, 1 当量) 溶解于甲醇 (150ml) 中, 加入碳酸铯 (4.26g, 13.08mmol, 0.5 当量)。室温下搅拌混合物 2 小时, 减压下移出溶剂。粗产物溶解于 DMF (100ml), 逐滴加入苄基溴化物 (5.37g, 31.39mmol, 1.2 当量)。混合物室温下搅拌过夜, 并倾倒入水 (300ml), 以乙酸乙酯 (900ml) 萃取。有机层对无水硫酸钠干燥, 并在减压下蒸发, 得到白色固体。收率 95%, 7g。

[1231] 分析数据:

[1232] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 7.3 (5H, m) ; 5.1 (2H, s) ; 3.85 (2H, d) ; 2.8 (2H, br) ; 2.65 (1H, t) ; 1.8 (2H, d) ; 1.4 (11H, m)。

[1233] 步骤 3 :哌啶-4-羧酸苄基酯, 盐酸盐。

[1234]



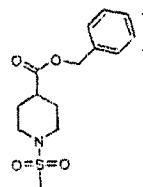
[1235] 步骤 2 的 1-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]-哌啶-4-羧酸苄基酯 (7g, 21.0mmol) 溶解于 1,4-二噁烷 (20ml)。向该溶液加入 HCl 4N 的 1,4-二噁烷 (7.8ml, 300ml, 12 当量), 所得溶液室温下搅拌过夜。过滤固体, 悬浮于 n-己烷 (50ml), 并过滤得到白色固体。收率 54%, 2.5g。

[1236] 分析数据:

[1237] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 8.9 (2H, br) ; 7.35 (5H, m) ; 5.1 (2H, s) ; 3.25 (2H, d) ; 2.9 (2H, t) ; 2.75 (1H, m) ; 2.0 (2H, m) ; 1.8 (2H, m)。

[1238] 步骤 4 :1-甲磺酰-哌啶-4-羧酸苄基酯。

[1239]



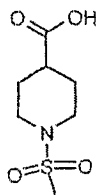
[1240] 步骤 3 的哌啶-4-羧酸苄基酯, 盐酸盐 (1g, 3.9mmol, 1 当量) 溶解于 DMF (15ml), 加入三乙胺 (0.55ml, 4mmol, 1 当量) 和甲磺酰氯。混合物室温下搅拌 1 小时, 然后倾倒入水 (20ml) 中。水溶液以乙酸乙酯 (90ml) 萃取, 有机层对无水硫酸钠干燥, 减压下蒸发, 得到无色油。收率 78%, 0.9g。

[1241] 分析数据:

[1242] ^1H NMR(DMSO- d_6) 7.35(5H, m) ;5.1(2H, s) ;3.5(2H, d) ;2.8(5H, m) ;2.6(1H, m) ;2.0(2H, m) ;1.6(2H, m)。

[1243] 步骤 5 :1- 甲磺酰 - 哌啶 4- 羧酸

[1244]



[1245] 步骤 4 的 1- 甲磺酰 - 哌啶 -4- 羧酸苄基酯 (0.8g, 26.7mmol) 溶解于乙酸乙酯 (100ml) 和甲醇 (10ml), 加入 Pd/C 10% (80mg), 所得混合物 1 巴压力下加氢。催化剂对 Celite 过滤, 减压下移出溶剂, 得到白色固体。收率 73%, 0.4g。

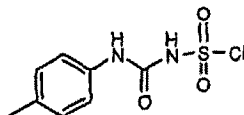
[1246] 分析数据 :

[1247] ^1H NMR(DMSO- d_6) 12.4(1H, br) ;3.6(2H, d) ;2.9(4H, m) ;2.4(1H, m) ;2.0(2H, m) ;1.6(2H, m)。

[1248] 实施例 G.15

[1249] (4- 甲基苯基) - 脲基磺酰氯

[1250]



[1251] 根据 J. Med, Chem. 1996, 39, 1243-1252 制备该化合物。简而言之, 以无水二乙基醚稀释氯磺酰异氰酸酯 (1.62g, 11.5mmol, 1 当量) 溶液, 所得溶液在 $-50^\circ\text{C} < T < -40^\circ\text{C}$ 冷却。向该溶液加入 p- 甲苯胺 (1.23g, 11.5mmol, 1 当量)。溶液在 -35°C 搅拌 10 分钟, 获得悬浮液。过滤固体, 以二乙基醚洗涤。收率 80%, 2.3g。

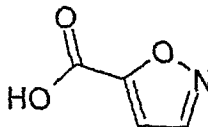
[1252] 分析数据 :m. p. 127-129 $^\circ\text{C}$ 。

[1253] ^1H NMR(DMSO- d_6) 9.9(1H, s) ;7.3(2H, d) ;7.1(2H, d) ;2.25(3H, s) ;

[1254] 实施例 G.16

[1255] 异噁唑 -5- 羧酸

[1256]



[1257] 根据 Wolfgang 等, Synthesis, 1986, 69-70 所述步骤制备所需羧酸。

[1258] 实用性

[1259] 化合物活性

[1260] 本发明的化合物抑制蛋白酶体活性。下表 F-1 例如, 抑制蛋白酶体活性的能力就有关提供与数个本发明示例化合物有关的数据。

[1261] 方法和组合物

[1262] 本发明的化合物可以抑制蛋白酶体的活性, 导致抑制或阻断多种与蛋白酶体直接或间接相关的细胞内功能。例如, 蛋白酶体抑制剂可以调控, 例如诱导细胞的凋亡。在一些

实施方案中,此处的化合物可以通过诱导凋亡而杀死肿瘤细胞。因此,本发明化合物可以用于治疗癌症,肿瘤或其他增殖失调。

[1263] 在另外的实施方案中,通过本发明化合物抑制蛋白酶体功能可以抑制转录因子 NF- κ B 的活化或加工。该蛋白在涉及免疫和炎症反应以及细胞存活的基因的调控中发挥作用。蛋白酶体功能的抑制还抑制泛素 / 蛋白水解途径。该途径尤其催化选择性降解高度异常的蛋白和短寿命调控蛋白。在一些实施方案中,本发明的化合物可以防止通常被泛素依赖的途径降解的 p53 的降解。泛素 / 蛋白水解途径还涉及将内吞的细胞或病毒抗原加工成为结合到 MHC-I 分子的抗原性肽。因此,本发明的化合物可以用于降低许多细胞类型的胞质 ATP- 泛素依赖的蛋白水解系统的活性。

[1264] 因此,这些化合物的用处包括治疗,例如治疗与蛋白酶体有关的各种疾病或失调。方法包括对哺乳动物,例如患有与蛋白酶体有关的疾病或失调的人给药治疗有效量的本发明化合物或其组合物。“治疗有效量”指足以防止,减轻或改善任何现象,例如本领域已知与疾病或失调相关的起因或症状的量。

[1265] 可治疗的疾病或失调(异常身体状况)可以与正常或异常的蛋白酶体活性有关,例如凋亡的调控。众多与蛋白酶体有关的或通过诱导凋亡而合意地治疗的疾病或失调是已知的,并包括例如,各种癌症和肿瘤,包括与皮肤,前列腺,结肠直肠,胰腺,肾,卵巢,乳腺,肝,舌,肺,和平滑肌组织相关的那些疾病。优选的可以通过蛋白酶体抑制剂而治疗的肿瘤包括但不限于血液肿瘤,例如白血病,淋巴瘤,非-何杰金氏淋巴瘤,骨髓瘤,和多发性骨髓瘤,以及实体瘤,例如结肠直肠癌,乳腺癌,前列腺癌,肺癌和胰腺癌。为引发治疗效果,蛋白酶体抑制剂可以作为单个药剂或与一种或多种抗肿瘤或抗癌试剂和 / 或放射疗法组合给药到病人。其他可以有利地与蛋白酶体抑制剂伴随给药的抗肿瘤或抗癌剂的例子包括但不限于,阿霉素,道诺霉素,甲氨蝶呤,长春新碱,6-巯基嘌呤,胞嘧啶阿拉伯糖苷,环磷酰胺,5-FU,六甲基三聚氰胺,卡铂,顺铂,伊达比星,紫杉醇,紫杉萜,喜树碱,依立替康,吉西他滨,L-PAM, BCNU 和 VP-16。体外测定凋亡的方法是本领域公知的,并且试剂盒可以商业购得。参见例如来自 Promega 公司, Madison WI, USA 的 Apo-ONE™ 均相 Caspase-3/7 分析(技术公告号 295,2/02 修改, Promega 公司)。

[1266] 与蛋白酶体相关的其他疾病或失调包括在萎缩的肌肉中发生的加速或增强的蛋白水解,例如通常与包括泛素的需非溶酶体 ATP 过程的活化有关。加速或增强的蛋白水解可以是众多起因中任何一种的结果,原因包括脓血症,烧伤,外伤,癌症,感染,神经变性疾病,例如肌肉萎缩症,酸毒症或脊髓 / 神经损伤,甾醇激素的使用,发烧,应激和饥饿。本发明的化合物可以通过本领域已知的任何方法,例如通过测量修饰的氨基酸 3-甲基组氨酸的尿排泄(参见,如, Young 等, Federation Proc., 1978, 37, 229),而检测对肌肉损耗的抑制作用。

[1267] 本发明的化合物还可进一步用于治疗或防止与 NF- κ B 活性有关的疾病或失调,包括例如,人免疫缺陷病毒(HIV)感染和来自例如,移植排斥,关节炎,感染,炎症肠炎,哮喘,骨质疏松,骨关节炎,牛皮癣,再狭窄,和自身免疫疾病的炎性失调。因此,防止患有上述病的病人中 NF- κ B 的活化的方法将是治疗上有利的。NF- κ B 活性的抑制可以通过使用例如 Palombella 等, Cell, 1994, 78, 773 描述的 DNA 结合分析来测量。

[1268] 使用标准诊断技术,本领域技术人员容易地鉴定易于或怀疑患有这种疾病或失调

的个体。

[1269] 实施例 A

[1270] 20S 人红细胞蛋白酶体 (HEP) 胰凝乳蛋白酶样活性的分析

[1271] 根据以下方法分析本发明化合物的蛋白酶体胰凝乳蛋白酶样活性。

[1272] 在 96-孔微量滴定板中,以 $0.2 \mu\text{g/mL}$ (大约 0.6nM 催化位点) 的 0.04% SDS 20mM Tris 缓冲液平铺购自 Immatics Biotechnologies Inc., Tubingen, 德国的 20S 人红细胞蛋白酶体 (HEP)。购自 Sigma Inc., St. Louis, MO, USA 的荧光测定底物 Suc-LLVY-AMC (琥珀酰-Leu-Leu-Val-Tyr-7-氨基-4-甲基香豆素) 从 10mM 的二甲亚砷储存液添加到终浓度为 $100 \mu\text{M}$ 。反应体积为每孔 $100 \mu\text{L}$ 。在 37°C 孵育不同时间后,在 Perkin Elmer HTS 7000Plus 微量滴定板读板机上以 370nM 激发波长和 465nM 发射波长测定游离 AMC (氨基甲基香豆素) 的浓度。在底物水解随时间线性增加和荧光信号的改变与游离 AMC 的浓度成比例的条件下测定蛋白酶体活性。

[1273] 实施例 B

[1274] α 胰凝乳蛋白酶活性的分析

[1275] 在 96-孔微量滴定板中,以 10ng/mL (大约 2pM 催化位点) 的 0.5M NaCl 50mM HEPES 缓冲液平铺购自 Sigma Inc. 的牛 α -胰凝乳蛋白酶。购自 Sigma Inc., St. Louis, MO, USA 的荧光测定底物 Suc-AAPF-AMC (琥珀酰-Ala-Ala-Pro-Phe-7-氨基-4-甲基香豆素) 从 10mM 的二甲亚砷储存液添加到终浓度为 $25 \mu\text{M}$ 。反应体积为每孔 $100 \mu\text{L}$ 。在室温孵育不同时间段后,在 Perkin Elmer HTS 7000Plus 微量滴定板读板机上以 370nM 激发波长和 465nM 发射波长测定游离 AMC 的浓度。在底物水解随时间线性增加和荧光信号的改变与游离 AMC 的浓度成比例的条件下测定 α 胰凝乳蛋白酶活性。

[1276] 实施例 C

[1277] HEP 和 α -胰凝乳蛋白酶抑制剂 IC_{50} 值的测定

[1278] IC_{50} 值通常被定义为对酶活性产生 50% 抑制所必需的化合物浓度。 IC_{50} 值是化合物对其指定用途的活性的有用指标。本发明的蛋白酶体抑制剂如果对于抑制人红细胞蛋白酶体 (HEP) 的 IC_{50} 值小于大约 $1 \mu\text{mol}$, 则该抑制剂可以认为是有活性的。在一些实施方案中,该抑制剂显示对于 HEP 的一些特异性并且抑制牛 α -胰凝乳蛋白酶的 IC_{50} 相对于抑制 HEP 的 IC_{50} 的比率,即 $\text{IC}_{50}(\alpha\text{-胰凝乳蛋白酶})/\text{IC}_{50}(\text{HEP})$, 大于大约 100。

[1279] 对 HEP 和牛 α -胰凝乳蛋白酶的胰凝乳蛋白酶样活性的抑制通过将酶与各种浓度的假定抑制剂在添加底物之前在 37°C (或对于 α 胰凝乳蛋白酶而言为室温) 孵育 15 分钟而测定。各实验条件重复评估三份,并且对此处描述的抑制剂进行重复实验。

[1280] 在上述鉴定的分析中,如果抑制 HEP 的 IC_{50} 值小于 1000nM , 则本发明的化合物可以认为是有活性的。优选本发明的化合物抑制 HEP 的 IC_{50} 值小于 100nM 。更优选本发明的化合物抑制 HEP 的 IC_{50} 值会小于 10nM 。本发明的化合物在上述鉴定的分析中已经显示抑制 HEP 的 IC_{50} 值小于 1000nM 。

[1281] 实施例 D

[1282] 在 MolT-4 细胞系中对蛋白酶体胰凝乳蛋白酶样活性的细胞分析根据以下方法在 MolT-4 细胞 (人白血病) 中分析蛋白酶体胰凝乳蛋白酶样活性。以前已经公开了该方法的简要描述 (Harding 等, J. Immunol., 1995, 155, 1767)。

[1283] 洗涤 Molt-4 细胞并重悬于 HEPES- 缓冲的盐水 (5.4mM KCl, 120mM NaCl, 25mM 葡萄糖, 1.5mM MgSO₄, 1mM 丙酮酸钠, 20mMHepes) 中并以终浓度 6×10^6 个细胞 / 孔平铺于 96 孔微量滴定板中。然后自 250×DMSO 溶液用 HEPES- 缓冲的盐水稀释 50 倍制备各种 5× 蛋白酶抑制剂浓缩液 (或稀释的 DMSO 用作对照), 以 1× 终浓度添加到板中。在 37°C 孵育 15 分钟后, 购自 Enzyme Systems Products, 目录号 AFC-88 的荧光测定用细胞可渗透的底物 (MeOSuc-FLF-AFC) (甲氧基琥珀酰 -Phe-Leu-Phe-7-氨基-4-三氟甲基香豆素) 从 20mM 的 DMSO 储存溶液以终浓度 25 μM 加入到各孔中。反应体积为每孔 100 μl。

[1284] 在 Polastar Optima, BMG Labtechnologies 微量滴定板读板机上使用激发波长 390nm 和发射波长 520nm 以每 1.5 分钟检测游离 AFC 的浓度, 持续 30 分钟 (22 个循环)。在底物水解随时间线性增加和荧光信号的改变与游离 AFC 的浓度成比例的条件下测定蛋白酶体活性。

[1285] 实施例 E

[1286] 在 MOLT-4 细胞系中测定蛋白酶体抑制剂的 EC₅₀ 值

[1287] EC₅₀ 值通常被定义为产生最小和最大反应 (对该分析而言分别为 0% 和 85-90%) 之间半途酶活性抑制所需的化合物浓度。EC₅₀ 是化合物对其指定用途的活性的有用指标。本发明的化合物如果其 EC₅₀ 值小于大约 10 μM, 则可以认为是有活性的。

[1288] 对 Molt-4 细胞中蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶样活性的抑制通过将细胞与各种浓度的假定抑制剂在添加底物之前在 37°C 孵育 15 分钟而测定。各实验条件重复评估三份, 并且对此处描述的抑制剂进行重复实验。

[1289] 在上述鉴定的分析中, 如果 MOLT-4 细胞中蛋白酶体抑制的 EC₅₀ 值小于 10 μM, 则本发明的化合物可以认为是有活性的。优选本发明的化合物在 MOLT-4 细胞中蛋白酶体抑制的 EC₅₀ 值小于 2 μM。更优选本发明的化合物在 MOLT-4 细胞中蛋白酶体抑制的 EC₅₀ 值小于 200nM。本发明的化合物在上述鉴定的分析中已经显示在 MOLT-4 细胞中蛋白酶体抑制的 EC₅₀ 值小于 10 μM。

[1290] 实施例 F

[1291] 蛋白酶体胰蛋白酶样活性的分析

[1292] 人蛋白酶体的蛋白酶样活性可以根据具有如下修改的上述方法进行分析。在补充有 1mM 2- 巯基乙醇的 Tris- 甘油缓冲液 (pH 9.5) 中进行反应, 而底物可以是产生荧光的底物例如苜氧基羰基 --Phe--Arg--AMC (100 μM)。

[1293] 在 37°C 孵育不同时间段后, 在 Fluoro skan II 分光荧光计上使用激发滤器 390nm 和发射滤器 460nm 检测游离 AMC 的浓度。在底物水解随时间线性增加和荧光信号的改变与游离 AMC 的浓度成比例的条件下测定蛋白酶体活性。

[1294] 实施例 G

[1295] 体内抑制细胞肌肉的分解

[1296] 抑制剂对幼年大鼠比目鱼肌减重萎缩的影响可以通过例如 Tischler, Metabolism, 1990, 39, 756 描述的方法测定。例如, 幼年雌性 Sprague-Dawley 大鼠 (80-90g) 可以如 Jaspers 等, J. Appl. Physiol., 1984, 57, 1472 的描述固定尾 (tail-cast), 悬吊后肢。动物的后肢被升高超出各动物被分别饲养的笼舍的地板。动物可以自由获得食物和水, 并可以在悬吊时和结束时称重。在悬吊期间, 每天检查动物以保证它们的趾尖不触及笼舍

地板,并且没有由固定引起的尾部肿胀。

[1297] 实验设计 -- 第一部分

[1298] 各实验以悬吊 20 只大鼠开始,这些大鼠被随机分为 4 组、每组 5 只。A 组被悬吊 2 天,提供基线数据以估计悬吊更长时间的其他动物比目鱼肌的大小。研究开始时组的平均体重可以比较并用作身体大小差异的校正因子。组 B 是另一个对照组,其一枝的比目鱼肌在减重两天后用汞撒利的水溶液处理,以显示各组动物减重过程中减缓肌肉萎缩的能力。在开始减重后 2 天时,将汞撒利的水溶液 (200nM ;4 μ L/100g 初始体重) 注射到一个比目鱼肌。对侧的肌肉注射相似体积的 0.9% 盐水 (“媒介物”)。在原位注射过程中动物可以用 Innovar-vet (10 μ l/100g 体重) 维持镇静。注射后,动物悬吊另外 24 小时,取出比目鱼肌。各实验的组 C 和 D 用于分别测试公开的化合物两个不同实施方案。动物可以如组 B 一样处理,除了可以在一条腿的比目鱼肌注射 1mM 蛋白酶体抑制剂的二甲亚砜 (DMSO),而在对侧比目鱼肌只注射 DMSO。因此,各实验由两个对照组和本发明的蛋白酶体抑制剂的测试组成。完成具有不同抑制剂对的 5 个这样的实验对检测各抑制剂而言 “n” 值为 10,并且各抑制剂可以在不同批次的动物中测试。

[1299] 比目鱼肌肌肉的处理 -- 第一部分

[1300] 在处死动物后,可以切碎比目鱼肌,剔除脂肪和结缔组织,并小心称重。然后在 10% 三氯乙酸 (TCA) 中将肌肉匀浆并通过离心沉淀蛋白。沉淀物用 10% TCA 洗涤一次和用乙醇:醚 (1 : 1) 洗涤一次。最终沉淀溶解在 4ml 1N 氢氧化钠中。然后通过双缩脲方法使用白蛋白作为标准品分析样品的蛋白含量。

[1301] 数据分析 -- 第一部分

[1302] 抑制剂对总肌肉蛋白含量的影响主要通过未处理的对侧肌肉的配对比较而检测。计算含量比率并通过分析差异 (“ANOVA”) 而统计分析。左腿总是处理过的腿,所以蛋白含量比例还可以与未处理的对照动物比较。以这种方式,通过比较两条腿蛋白含量而显示显著差异以及测试的抑制剂的相对效力。还可以对各单独处理的效果进行配对的学生检验。未处理的对照数据也提供第 2 天蛋白含量的估计值。这使得对 B, C, D 各组在 24 小时处理中的蛋白改变进行近似计算。

[1303] 实验设计 -- 第二部分

[1304] 各实验由 10 只动物组成,其中每组 5 只用一种抑制剂测试其对蛋白合成的影响。对这方面研究而言不需要对照动物,因为对侧 DMSO 处理的肌肉用作抑制剂处理的肌肉的配对对照。各组可以如第一部分中组 C 和 D 的描述进行注射。原位处理后 24 小时,可以在两个比目鱼肌肌肉中分析蛋白合成的分数 (fractional rate)。各肌肉可以注射含有 ^3H - 苯丙氨酸 (50mM ;1 μ Ci/ml) 的 0.9% 盐水溶液 (3.5 μ l/100g 终体重)。15 分钟后切下中间三分之二的肌肉,并如下处理该肌肉。

[1305] 比目鱼肌肌肉的处理 -- 第二部分

[1306] 肌肉首先在为终止蛋白合成含有 0.5mM 环己酰亚胺和为捕获细胞中的苯丙氨酸含有 20mM 环亮氨酸的 0.84% 盐水中洗涤 10 分钟。然后在 2.5ml 冰冷的 2% 高氯酸中将肌肉匀浆。通过离心收集沉淀的蛋白。取一等分上清液用于液体闪烁计数,另一等分上清液被处理将苯丙氨酸转化为苯乙胺以荧光测定可溶的苯丙氨酸浓度。参见,如 Garlick 等, Biochem. J., 1980, 192, 719。这些值可以提供细胞内的比活性。肌肉蛋白中苯丙氨酸的比

活性可以在 6N HCl 中通过加热水解蛋白后而测定。释放的氨基酸溶解在缓冲液中。取一等分用于闪烁计数,而另一等分用于分析上清部分的苯丙氨酸。蛋白合成的分数可以计算为:蛋白比活性 / 细胞内比活性 · 次数 · 时间。

[1307] 数据分析 -- 第二部分

[1308] 对各抑制剂可以在配对基础上分析蛋白合成。对侧肌肉的学生配对 t 检验比较可以测定抑制剂是否对蛋白合成有影响。蛋白分解可以大约计算为蛋白合成的分数(来自第二部分)加上蛋白增长的分数(来自第一部分),其中蛋白损失产生蛋白增长的负值。

[1309] 定性而言,抑制剂减缓蛋白损失而不影响蛋白合成的能力表示蛋白降解的减慢。

[1310] 实施例 H

[1311] 抗肿瘤活性的体内研究

[1312] 材料

[1313] 用于体内研究的蛋白酶体抑制剂配制在合适的介质中用于静脉内(iv)或口服(po)给药。例如,对iv给药而言,化合物可以溶解在 0.9% NaCl,或例如比例分别为 87 : 10 : 3(v : v : v) 的 0.9% NaCl, soluto1 HS15 和二甲亚砜的混合物中给药。

[1314] 细胞系

[1315] 下列不同组织来源的人和鼠肿瘤细胞系可以用于检测本发明的化合物的抗肿瘤活性:H460(人,肺),A2780(人,卵巢),PC-3(人,前列腺),LoVo(人,结肠),HCT116(人,结肠),BXP3(人,胰腺),PANC-1(人,胰腺),MX-1(人,乳腺),MOLT(人,白血病),多发性骨髓瘤(人,骨髓瘤),YC8(鼠,淋巴瘤),L1210(鼠,白血病),311(鼠,肺)。

[1316] 动物种类

[1317] 从商业来源得到 5-6 周免疫活性的或免疫失能(immunodeprived)的小鼠,例如从 Harlan(Correzzana, Mi Italy) 购得。CD1nu/nu 小鼠维持在全无菌条件下,使用无菌笼舍,草垫,食物和酸化水。

[1318] 肿瘤细胞植入和生长

[1319] 不同组织类型(hystotype)(肺,卵巢,乳腺,前列腺,胰腺,结肠)实体瘤的模型可以皮下(sc.)移植到免疫活性小鼠(鼠模型)或免疫失能小鼠(人模型)的腋窝区域。原始获自 ATCC 的人肿瘤细胞系可以从“体外培养物”调整为在“体内”生长成实体瘤。

[1320] 人或鼠的血液肿瘤模型可以根据它们的最高肿瘤一次采集量移植到免疫活性小鼠(鼠模型)或免疫失能小鼠(人白血病,淋巴瘤和骨髓瘤模型)的不同部位(iv, ip, ic 或 sc)。

[1321] 药物处理

[1322] 荷实体瘤(阶段性的)或血液肿瘤的小鼠在实验组(10 只小鼠/组)中是随机分配的。对于实体瘤,各组平均肿瘤重量 80-100mg 被认为开始处理,弃去具有最小和最大肿瘤的小鼠。

[1323] 实验组被随机分配至药物处理和对照组。取决于化合物的口服生物利用度,根据下列不同处理计划,动物可以iv或口服处理:每周一次或两次iv给药,或每日口服给药。

[1324] 在实体瘤模型上,当植入肿瘤后(第 0 天)肿瘤大小在 80-100mg 范围时开始药物处理。

[1325] 化合物可以在合适的溶剂中以 10mL/公斤体重/小鼠的体积进行给药。

[1326] 抗肿瘤活性参数

[1327] 下列参数可用于评估抗肿瘤活性：

[1328] 每周两次通过卡钳测量检测各小鼠原发实体瘤的生长；

[1329] 处理的小鼠与对照小鼠存活时间的比较；

[1330] 每周两次评估单个小鼠体重。

[1331] 在最后药物处理后一周,对肿瘤生长抑制 TWI% (原发肿瘤生长抑制与媒介处理的对照组的百分比) 或分阶段的肿瘤情形下相对肿瘤生长抑制 RTWI% 进行评估,并且如下计算肿瘤重量 (TW)：

$$[1332] \quad TW = 1/2ab^2$$

[1333] 其中 a 和 b 是肿瘤质量的长径和短径,以 mm 表示。

[1334] 抗肿瘤活性可以测定为肿瘤重量抑制 (TWI%),其按如下方程式计算：

[1335]

$$TWI\% = 100 - \frac{\text{处理的平均 TW}}{\text{对照的平均 TW}} \times 100$$

[1336] 在最后药物处理后一周,对 RTWI% (原发肿瘤生长抑制与媒介处理的对照组的相对百分比) 根据如下方程式进行评估：

[1337]

$$RTWI\% = 100 - \frac{\text{处理的小鼠平均 RV}}{\text{对照的小鼠平均 RV}} \times 100$$

[1338] 其中

[1339]

$$RV = \frac{Vt(\text{t 日的肿瘤重量})}{Vo(\text{开始处理时的初始肿瘤重量})}$$

[1340] 肿瘤消退的百分比可以按相对肿瘤重量的降低计算,测定为在给定日的肿瘤重量除以在实验开始时的初始肿瘤重量。

[1341] 在血液肿瘤模型中,抗肿瘤活性可以测定为小鼠存活时间中值增加百分比,表示为处理组 (T) 与对照组 (C) 存活时间中值的比例 (T/C%)。在实验结束 (移植后 60 天) 时无肿瘤的小鼠不计算在内并视为长期存活者 (LTS)。

[1342] 荷瘤小鼠中的毒性评估

[1343] 可以在尸体检发现和重量损失的基础上每天评估毒性。当小鼠在媒介处理的对照动物死亡之前死亡,或观察到显著的重量损失 (> 20%) 和 / 或脾脏和肝脏大小降低时,被认为死于毒性作用。

[1344] 如下评估 BWC% (体重改变%)：

[1345] $100 - (\text{给定日的小鼠平均体重} / \text{处理开始时的平均体重}) \times 100$ 。该值在用测试化合物最后处理一周后测定。

[1346] 实施例 K

[1347] 细胞体外存活性

[1348] 根据以下方法,测定在存在测试化合物的情况下体外测量细胞存活性的 IC₅₀ 值。

细胞可以不同密度接种在 96 孔板中,然后在 24 小时后使用 Calcein-AM 存活性分析以测定各细胞类型的最佳终密度。接着细胞以测定密度的 100 μ L 本领域技术人员已知的合适的细胞培养基接种在 96 孔板中。

[1349] 可以对测试化合物进行连续稀释以使得浓度为评估所需浓度的两倍。当 100 μ L 该稀释液被加入到平铺在 100 μ L 培养基中的细胞时,可以获得终浓度例如,0,11.7,46.9,187.5,375,和 750nM。在接种细胞后 3 到 4 小时加入化合物至板,然后将板在 37 $^{\circ}$ C 孵育所需的时间点(如,一,二,或三天)。

[1350] 在所需的时间点如下进行 Calcein-AM 存活性分析。使用多头管和金属板抽吸培养基后留下大约 50 μ L/孔。孔用 200 μ L DPBS 洗涤三次,每次用多头管抽吸,留下 50 μ L/孔。制备 8 μ M Calcein-AM 的 DPBS 溶液并向各孔加入 150 μ L。然后将板在 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟。孵育后,calcein 可以用多头管抽吸并如前用 200 μ L DPBS 洗涤。在最终抽吸后,使用 Cytofluor 2300 荧光板读板机测量荧光。阴性对照可以包含培养基而没有细胞,实验重复三份。

[1351] 实施例 L

[1352] 体外动力学实验

[1353] 可以使用 Rock 等, Cell, 1994, 78, 761 描述的方案测试本发明化合物的蛋白酶体抑制活性。根据该方法,当蛋白酶体和测试化合物相互作用形成复合物时建立平衡的解离常数 (K_d)。反应可以用来自兔肌肉的 SDS-活化的 20S 蛋白酶体进行,蛋白酶体底物为 Suc-LLVY-AMC。

[1354] 实施例 M

[1355] 抑制 NF- κ B 的活化

[1356] 通过实施 Palombella 等, Cell, 1994, 78, 773 所描述的分析对本发明化合物抑制 NF- κ B 的活性进行分析。例如, MG63 骨癌细胞可以通过用 TNF- α 处理指定的次数而刺激。制备全细胞提取物并通过电泳迁移分析使用来自人 IFN- β 基因启动子的 PRD II 探针进行分析。

[1357] 实施例 N

[1358] 化合物活性

[1359] 使用上述实施例 C 和实施例 E 的分析,下面的表 F-1 显示本发明化合物抑制蛋白酶体的实用性。在下表中,对于实施例 C 中 HEP 的抑制而言,具有“+”的本发明化合物对 HEP 抑制的 IC_{50} 小于 1000nM;具有“++”的本发明化合物小于 100nM;而具有“+++”的本发明化合物小于 10nM。在下表中,对于实施例 E 中 MOLT4 的抑制而言,具有“+”的本发明化合物对 HEP 抑制的 EC_{50} 小于 10000nM;具有“++”的本发明化合物小于 2000nM;而具有“+++”的本发明化合物小于 200nM。当出现“>+”时,活性大于分析的界限。当没有显示 IC_{50} 值或 EC_{50} 值时,数据还有待测定。

[1360] 表 F-1

[1361]

实施例 #	HEP (IC_{50})	MOLT4 (EC_{50})
D. 1. 1	+++	+++

D. 1. 2	++	++
D. 1. 3	+++	++
D. 1. 4	+++	+++
D. 1. 5	+++	++
D. 1. 6	++	++
D. 1. 7	++	+
D. 1. 8	+++	++
D. 1. 9	++	
D. 1. 10	++	++
D. 1. 11	++	> +
D. 1. 12	+++	++
D. 1. 13	+++	+
D. 1. 14	++	> +
D. 2	+++	+++
D. 2. 1	+++	++
D. 2. 2	+++	> +
D. 2. 3	+++	+++
D. 2. 4	+++	+++
D. 2. 5	+++	++
D. 2. 6	++	+
D. 2. 7	+++	+++
D. 2. 8	++	+++
D. 2. 9	+++	+++
D. 2. 10	+++	+++

D. 3. 1	+++	+++
D. 3. 2	+++	+++
D. 3. 3	+++	++
D. 3. 7	+++	+++
D. 3. 8	+++	+++
D. 3. 11	+++	+++
D. 3. 12	+++	+++
D. 3. 15	+++	+++
D. 3. 24	+++	+++
D. 3. 26	+++	+++
D. 3. 27	+++	+++
D. 3. 29	+++	+++
D. 3. 31	++	++
D. 3. 32	+++	+++
D. 3. 34	+++	+++
D. 3. 36	+++	+++
D. 3. 37	+++	+++
D. 3. 38	+++	+++
D. 3. 39	+++	+++
D. 3. 43	+++	+++
D. 3. 49	+++	++
D. 3. 50	+++	+++
D. 3. 54	+++	+++
D. 3. 55	+++	+++

D. 3. 57	+++	+++
D. 3. 58	+++	+++
D. 3. 59	+++	++
D. 3. 62	+++	+++
D. 3. 64	+++	+++
D. 3. 66	+++	+++
D. 3. 67	+++	+++
D. 3. 68	+++	
D. 3. 69	+++	
D. 3. 70	+++	+++
D. 3. 73	+++	+++
D. 3. 75	+++	+++
D. 3. 76	+++	
D. 3. 77	+++	
D. 3. 78	+++	
D. 3. 80	+++	
D. 3. 87	+++	
D. 3. 89	+++	
D. 3. 91	+++	+++
D. 3. 92	+++	+++
D. 3. 93	+++	+++
D. 3. 94	+++	+++
D. 3. 96	+++	+++
D. 3. 97	+++	+++

D. 3. 102	+++	++
D. 3. 103	+++	++
D. 3. 104	+++	++
D. 3. 105	+++	++
D. 3. 115	+++	
D. 3. 117	+++	+++
D. 3. 119	+++	+++
D. 3. 122	+++	+++
D. 3. 124	+++	+++
D. 3. 125	+++	+++
D. 3. 126	+++	+++
D. 3. 128	+++	++
D. 3. 129	+++	+++
D. 3. 130	+++	
D. 3. 131	+++	+++
D. 3. 132	+++	+++
D. 3. 133	+++	++
D. 3. 136	+++	> +
D. 3. 137	++	+
D. 3. 138	++	++
D. 3. 161	+++	++
D. 3. 174	++	+++
D. 3. 175	++	++
D. 3. 176	+++	+++

D. 3. 177	+++	+++
D. 3. 178	++	+++
D. 3. 179	+++	+++
D. 3. 180	+++	+++
D. 3. 182	++	++
D. 3. 185	+++	+++
D. 3. 186	+++	+++
D. 3. 189	+++	+++
D. 3. 190	+++	+++
D. 3. 191	+++	+++
D. 3. 192	++	+
D. 4. 3	+++	+++
D. 4. 4	+++	+++
D. 4. 6	++	+++
D. 4. 7	++	+++
D. 4. 8	++	+++
D. 4. 9	++	+++
D. 6. 3	+++	+++
D. 6. 5	+++	+++
D. 6. 8	++	+++
D. 6. 9	+++	+++
D. 7. 1	+++	+
D. 7. 2	+++	+
D. 7. 3	+++	+

D. 7. 4	+++	> +
D. 7. 5	+ - H -	++
D. 7. 6	+++	> +
D. 7. 7	+++	> +
D. 7. 8	+++	> +
D. 7. 11	+++	+
D. 7. 12	+++	> +
D. 7. 17	+++	++
D. 7. 19	+++	+
D. 7. 20	+++	+
D. 7. 21	+++	+
D. 7. 23	+++	> +
D. 7. 24	+++	++
D. 7. 25	+++	+
D. 7. 26	+++	+
D. 7. 27	+++	+
D. 7. 28	+++	> +
D. 7. 30	++	> +
D. 7. 31	+++	> +
D. 7. 32	+++	+
D. 7. 33	+++	+
D. 7. 35	+++	> +
D. 7. 36	+++	+
D. 7. 37	+++	> +

D. 7. 38	+++	++
D. 7. 39	+++	+
D. 7. 41	+++	+++
D. 7. 60	+++	+
D. 7. 61	+++	> +
D. 8	+++	+++
D. 8. 4	++	+++
D. 8. 5	+++	+++
D. 8. 6	+++	+++
D. 8. 18	++	++
D. 8. 19	+++	+++
D. 8. 20	+++	+++
D. 9	+++	+++
D. 12	+++	+++
D. 16. 6	+++	+++
D. 18	+++	+++
D. 19	+++	+++
D. 24. 3	+++	+++
D. 24. 4	+++	+++
D. 24. 6	+++	+++
D. 24. 8	+++	+++
D. 24. 9	+++	+++
D. 24. 10	+++	+++
D. 24. 11	+++	+++

D. 24. 12	+++	+++
D. 24. 14	+++	+++
D. 24. 15	+++	+++
D. 24. 16	+++	+++
E. 1. 1	+++	> +
E. 1. 2	+++	+
E. 1. 3	+++	++
E. 1. 4	+++	++
E. 1. 5	+++	> +
E. 1. 6	++	+
E. 1. 7	+++	+
E. 1. 8	+++	> +
E. 1. 10	+++	
E. 1. 11	+++	++
E. 1. 12	+++	> +
E. 1. 13	+++	+
E. 1. 14	+++	
E. 1. 15	+++	++
E. 1. 16	+++	+++
E. 1. 17	+++	+++
E. 1. 18	+++	+++
E. 1. 19	+++	++
E. 1. 20	+++	+++
E. 1. 21	+++	+++

E. 1. 22	+++	> +
E. 1. 23	+++	+++
E. 1. 24	+++	+++
E. 1. 25	+++	+++
E. 1. 26	+++	+++
E. 1. 27	+++	+++
E. 1. 28	+++	++
E. 1. 29	+++	++
E. 1. 30	+++	+
E. 2. 1	+++	+++
E. 2. 2	+++	++
E. 2. 3	+++	+
E. 2. 4	+++	> +
E. 2. 5	+++	+
E. 2. 6	+++	++
E. 2. 7	+++	+
E. 2. 8	+++	+
E. 2. 9	+++	++
E. 2. 10	+++	> +
E. 2. 11	+++	> +
E. 2. 12	+++	+++
E. 2. 13	+++	+
E. 2. 14	+++	> +
E. 2. 15	+++	> +

E. 2. 16	+++	> +
E. 2. 18	+++	+
E. 2. 19	+++	+
E. 2. 20	+++	+
E. 2. 21	+++	+
E. 2. 22	+++	++
E. 2. 23	+++	++
E. 2. 24	+++	> +
E. 2. 25	+++	+
E. 2. 26	+++	> +
E. 2. 27	+++	> +
E. 2. 28	+++	> +
E. 2. 29	+++	+
E. 2. 31	+++	> +
E. 2. 32	+++	> +
E. 2. 33	+++	+
E. 2. 34	+++	+
E. 2. 35	+++	> +
E. 2. 36	+++	> +
E. 2. 37	+++	> +
E. 2. 38	+++	+
E. 2. 39	+++	++
E. 2. 40	+++	+
E. 2. 41	+++	> +

E. 2. 42	+++	> +
E. 2. 45	+++	+++
E. 2. 46	+++	++
E. 2. 47	+++	> +
E. 2. 48	+++	++
E. 2. 49	+++	> +
E. 2. 50	+++	> +
E. 2. 51	++	> +
E. 2. 52	+++	+
E. 2. 53	++	> +
E. 2. 54	+++	> +
E. 2. 55	+++	+
E. 2. 56	+++	+
E. 2. 57	+++	+
E. 2. 58	+++	+
E. 2. 59	+++	+
E. 2. 60	+++	+
E. 2. 61	+++	+
E. 2. 62	+++	> +
E. 2. 64	+++	> +
E. 2. 65	++	> +
E. 2. 66	+++	> +
E. 2. 67	+++	+
E. 2. 68	+++	> +

E. 2. 69	+++	> +
E. 2. 70	+++	> +
E. 2. 75	+++	> +
E. 2. 76	+++	+
E. 2. 77	+++	+
E. 2. 78	+++	+
E. 2. 79	+++	++
E. 2. 80	++	+
E. 2. 81	++	+
E. 3	+++	+++
E. 3. 1	+++	+++
E. 3. 2	+++	+++
E. 3. 3	+++	+++
E. 3. 4	++	+++
E. 3. 5	+++	+++
E. 3. 6	+++	+++
E. 3. 7	+++	+++
E. 3. 8	+++	+++
E. 3. 9	+++	+++
E. 3. 10	+++	+++
E. 4	+++	+++
E. 4. 1	++	++
E. 4. 2	++	+++
E. 4. 3	+++	+++

E. 5	+++	+++
E. 5. 1	+++	+++
E. 5. 2	+++	+++
E. 5. 3	++	++
E. 5. 5	+++	+++
E. 5. 6	+++	+++
E. 5. 7	+++	+++
E. 5. 8	+++	+++
E. 5. 9	+++	+++
E. 5. 10	+++	+++
E. 5. 11	+++	+++
E. 5. 12	+++	+++
E. 5. 13	+++	+++
E. 5. 16	+++	+++
E. 5. 17	+++	++
E. 5. 18	+++	+++
E. 5. 19	+++	+++
E. 5. 20	+++	+++
E. 5. 21	+++	+++
E. 5. 22	+++	+++
E. 5. 24	+++	++
E. 5. 25	+++	+++
E. 5. 26	+++	++
E. 5. 27	+++	+++

E. 5. 28	+++	+++
E. 5. 29	+++	+++
E. 5. 30	+++	++
E. 5. 31	+++	+++
E. 5. 32	+++	+++
E. 5. 33	+++	++
E. 5. 34	+++	+++
E. 5. 35	+++	+++
E. 5. 36	++	++
E. 5. 37	+++	+++
E. 5. 40	+++	+++
E. 5. 41	++	+++
F. 1	+++	
F. 2. 1	++	++

[1362] 药物制剂和剂型

[1363] 当用作药物时,通式(I)的化合物可以药物组合物的形式给药。这些组合物可以多种途径给药,包括口服、直肠、经皮、皮下、静脉内、肌内和鼻内,并且可以用药领域众所周知的方式制备。

[1364] 本发明还包括药物组合物,其含有作为活性成分的上述通式(I)的一种或多种化合物与一种或多种可药用的载体组合。在制备本发明的组合物时,活性成分通常与赋形剂混合,被赋形剂稀释或例如以胶囊、小袋、纸或其他容器的形式封装在这样的载体之内。当赋形剂用作稀释剂时,其可以是固体、半固体或液体材料,用作活性成分的媒介、载体或介质。因此,组合物可以采取的形式为片剂、丸剂、粉剂、锭剂、小袋,扁囊剂、酏剂、悬剂、乳剂、溶液、糖浆、气溶胶(作为固体或在液体介质中),含有例如直至10%重量活性化合物的油膏,软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射液和无菌包装的粉末。

[1365] 在制备制剂时,活性化合物可以在与其他成分组合前被粉碎以提供合适的颗粒大小。如果活性化合物是基本不溶的,其可以被粉碎到小于200目的颗粒大小。如果活性化合物是基本水溶的,颗粒大小可以通过粉碎调整以提供制剂中基本均一的分布,如大约40目。

[1366] 一些合适的赋形剂的例子包括乳糖,葡萄糖,蔗糖,山梨糖醇,甘露糖醇,淀粉,阿拉伯胶,磷酸钙,藻酸盐,西黄蓍胶,明胶,硅酸钙,微晶纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素,水,糖浆,和甲基纤维素。该制剂还可以包括润滑剂,例如滑石,硬脂酸镁,和矿物油;湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,例如甲基和丙基羟基苯甲酸酯;甜味剂和调味剂。本发明的组合物可以通过使用本领域已知的方法,被制成制剂以在给药到病人之后提供活性成分迅速,持续或延缓的释放。

[1367] 所述组合物能够被制成单位剂型,各剂量含有从大约 5 到大约 100 毫克,更通常大约 10 到大约 30 毫克的所述活性成分。所述术语“单位剂型”指物理上离散的单位,适合于人对象及其他哺乳动物的单一剂量,各单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性物质,以及合适的药学赋形剂。

[1368] 活性化合物在宽的剂量范围内有效,并通常以药物有效量给药。然而应该理解,实际给药的化合物的量通常由医生根据有关的情形确定,这些情形包括待治疗的病症,选择的给药途径,实际给药的化合物,病人个体的年龄、体重和反应,病人症状的严重程度等等。

[1369] 对于制备固体组合物例如片剂而言,主要的活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当把这些预制剂组合物称作均相时,活性成分通常均匀地分散在整个组合物以致组合物可以容易地再分到同样有效单位剂型例如片剂、丸剂和胶囊中。这个固体预制剂然后再分到含有例如 0.1 到大约 500mg 本发明活性成分的上述类型的单位剂型中。

[1370] 本发明的片剂或丸剂可以被涂布或复合以提供具有延长作用优点的剂型。例如,片剂或丸剂可以包含内部剂量和外部剂量组分,后者是前者之上的外壳形式。这两个组分可以被肠衣层分开,该层用于抵抗胃中的分解并允许内部组分完整地进入十二指肠或延缓释放。多种材料能被用于这样的肠衣层或涂层,这样的材料包括多种聚合物酸以及聚合物酸与例如虫胶,鲸蜡醇和纤维素醋酸酯等材料的混合物。

[1371] 其中本发明的化合物和组合物可以被引入用于口服或注射给药的液体形式包括水溶液,调味合适的糖浆,水悬液或油悬液,和用食用油例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油,以及酞剂和类似的药物媒介调味的乳剂。

[1372] 用于吸入或吹入的组合物包括可药用的水性溶剂或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬液,以及粉末。液体或固体组合物可以包含上述合适的可药用的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过口腔或鼻呼吸路径用于局部或全身效果而给药。组合物可以利用惰性气体而雾化。雾化的溶液可以从雾化装置直接吸入,或者雾化装置可以连接到面罩或间歇性正压呼吸机。溶液,悬液,或粉末组合物从以适当方式递送该制剂的装置经口或经鼻给药。

[1373] 给药到病人的化合物或组合物的量将取决于给药的物质,给药的目的例如预防或治疗,病人的状态,给药的方式等等而改变。在治疗性应用中,组合物以足够治疗或至少部分阻止疾病的症状及其并发症的量给药到已经患有疾病的病人。足以实现此目的的量称为“治疗有效量”。有效剂量将取决于被治疗的疾病状况以及护理临床医生根据疾病的严重程度,病人的年龄、体重以及总体状况等因素而判断。

[1374] 给药到病人的组合物可以是如上所述药物组合物的形式。这些组合物可以通过常规的无菌技术杀菌,或可以无菌过滤。水溶液可以被包装使用,或冻干,冻干制剂在给药前

与无菌的含水载体混合。化合物制剂的 pH 通常在 3 到 11 之间,更优选从 5 到 9,以及最优选从 7 到 8。应该理解,上述赋形剂、载体或稳定剂的使用会导致形成药物盐。

[1375] 本发明化合物的治疗剂量可以根据例如该治疗的具体用途,化合物的给药方式,病人的健康状况,以及处方医生的判断而改变。药物组合物中本发明化合物的比例或浓度将随多种因素而改变,包括剂量,化学特性(如疏水性),以及给药途径。例如,本发明化合物可以提供于含有大约 0.1 到大约 10% w/v 化合物的水性生理缓冲液中用于非肠道给药。一些通常的剂量范围为每天大约 1 μ g/kg 到大约 1g/kg 体重。在一些实施方案中,剂量范围从每天大约 0.01mg/kg 体重到大约 100mg/kg 体重。剂量极可能取决于这样的变量,如疾病或失调的类型和进展程度,特定病人的总体健康状态,选定的化合物的相对生物学功效,赋形剂的配方,及其给药途径。有效剂量可以从来自体外或动物模型测试系统的剂量反应曲线推出。

[1376] 本发明还包括有效用于治疗或预防炎性疾病的药物试剂盒,其中的一个或多个容器含有包含治疗有效量的通式 (I) 的化合物的药物组合物。如果需要,这样的试剂盒还包括一种或多种不同的常规药物试剂盒组分,比如具有一种或多种可药用的载体的容器,其他容器等等,这对于本领域技术人员而言是显而易见的。还可以在试剂盒中包含,或者作为插页或者作为标签的显示给药组分量的说明书,给药的指南,和 / 或用于混合组分的指南。

[1377] 除此处描述的那些之外,对本领域技术人员而言根据上述描述对本发明进行的各种修改是显而易见的。这样的修改也落在权利要求的范围内。本申请引用的各参考文献,包括专利,公布的专利申请以及期刊文章,在此以其全文引作参考。