

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480033678.4

[51] Int. Cl.

C07C 237/20 (2006.01)

C07D 295/02 (2006.01)

C07C 237/24 (2006.01)

C07C 271/24 (2006.01)

C07C 323/29 (2006.01)

C07C 255/50 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 20 日

[11] 公开号 CN 1882528A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 319/18 (2006.01)

C07D 313/08 (2006.01)

C07D 307/79 (2006.01)

C07D 207/09 (2006.01)

C07D 333/08 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/325 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

[22] 申请日 2004.11.25

[21] 申请号 200480033678.4

[30] 优先权

[32] 2003.11.26 [33] US [31] 60/525,374

[86] 国际申请 PCT/EP2004/013412 2004.11.25

[87] 国际公布 WO2005/051895 英 2005.6.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.15

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 D·K·贝施林 J·K·麦鲍姆

H·塞尔纳

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 隋晓平

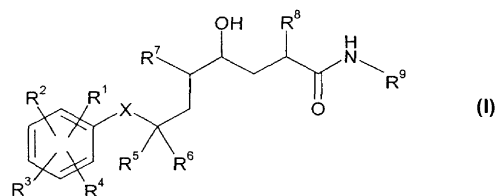
权利要求书 10 页 说明书 110 页

[54] 发明名称

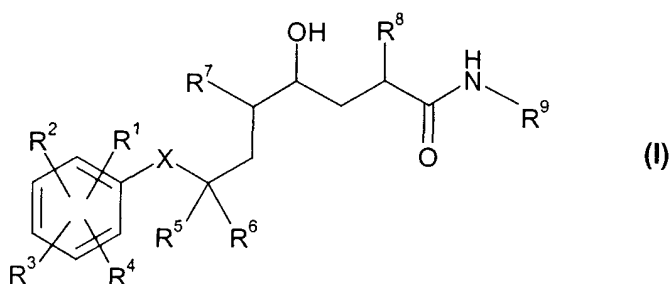
有机化合物

[57] 摘要

本发明公开涉及式(I)的 δ -氨基- γ -羟基- ω -芳基-链烷酸酰胺化合物及其盐, 它们具有肾素抑制活性。 本发明也涉及包含上述化合物的药用组合物, 还涉及将其给药治疗下列疾病的方法, 所述疾病包括高血压、动脉粥样硬化、不稳定型冠状动脉综合征、充血性心衰、心肌肥厚、心肌纤维化、梗塞后心肌病、不稳定型冠状动脉综合征、舒张功能障碍、慢性肾病、肝纤维化、糖尿病导致的并发症(如肾病、血管病和神经病)、冠状动脉疾病、血管成形术后的再狭窄、眼房压力升高、青光眼、异常血管生长、高醛甾酮症、认知损害、阿尔茨海默氏病、痴呆、焦虑状态和认知紊乱。



1. 式(I)的 δ -氨基- γ -羟基- ω -芳基-链烷酸酰胺化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R^1 为氢、卤素、任选卤化的烷基、环烷基、羟基、任选卤化的烷氧基、环烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基或低级烷基;

R^2 为氢、卤素、任选卤化的低级烷基、羟基、环烷基、环烷氧基、任选卤化的低级烷氧基-低级烷基、任选取代的低级烷氧基-低级烷基、环烷氧基-低级烷基; 任选低级链烷酰化的、卤化的或磺酰化的羟基-低级烷氧基; 氨基-低级烷基, 该基团未取代或者被低级烷基、低级链烷酰基和/或低级烷氧基羰基所取代; 任选氢化的杂芳基-低级烷基; 氨基-低级烷氧基, 被低级烷基、低级链烷酰基和/或低级烷氧基羰基所取代; 氧代-低级烷氧基、低级烷氧基、低级烯氧基、环烷氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级链烯基、低级烯氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烯氧基、低级烯氧基-低级烷基、低级链烷酰基低级烷氧基、任选 S-氧化的低级烷硫基低级烷氧基、低级烷硫基(羟基)-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、芳基-低级烷基、芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷基、氰基-低级烷氧基、氰基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基;

R^3 和 R^4 独立为氢、卤素、任选卤化的低级烷基、羟基、任选卤化的低级烷氧基或环烷氧基、低级烷氧基-低级烷基、环烷氧基-低级

烷基、羟基-低级烷基、任选 S-氧化的低级烷硫基低级烷基、任选氢化的杂芳硫基低级烷基、任选氢化的杂芳基-低级烷基；氨基-低级烷基，该基团未取代或者是 N-单-或 N,N-双-低级烷基化的、N-低级链烷酰化的或 N-低级链烷磺酰化的或者被下列基团 N,N-双取代的：低级亚烷基、未取代的或 N'-低级烷基化的或 N'-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 S-氧化的硫杂-低级亚烷基；氰基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基、环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、环烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、环烷氧基-低级烷氧基、羟基-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、任选卤化的低级烷氧基、任选 S-氧化的低级烷硫基低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳硫基低级烷氧基；氨基-低级烷氧基，该基团是未取代的或者是 N-单-或 N,N-双-低级烷基化的、N-低级链烷酰化的或 N-低级链烷磺酰化的或者被下列基团取代的：低级亚烷基、未取代的或 N'-低级烷基化的或 N'-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 S-氧化的硫杂-低级亚烷基；氰基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基；或者

R⁴ 与 R³ 一起为低级亚烷氧基、低级亚烷二氧基或与芳基稠合的任选氢化的杂芳基或环烷基环；

X 为亚甲基、羟基亚甲基、氧、任选低级烷基取代的氮、任选氧化的硫；

R⁵ 为低级烷基或环烷基；

R⁶ 为氢、低级烷基、羟基、烷氧基或卤素；

R⁷ 为未取代的或 N-单-或 N,N-双-低级烷基化的或 N-低级链烷酰化的氨基；

R⁸ 为低级烷基、低级链烯基、环烷基或芳基-低级烷基；

R⁹ 为任选取代的低级烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基-烷基、环烷基甲酰胺、N-单或 N,N-双烷基取代的环烷基甲酰胺、任选取代的芳基-烷基、任选取代的芳氧基-芳基、任选取代的杂芳基氧基-烷基、游离或脂肪族酯化的或醚化的羟基-低级烷基；氨基-低级烷基，

该基团是未取代的或者是 *N*-低级链烷酰化的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的或者被下列基团 *N,N*-双取代的：低级亚烷基、羟基-、低级烷氧基-或低级链烷酰基氧基-低级亚烷基、未取代的或者 *N'*-低级链烷酰化的或 *N'*-低级烷基化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 *S*-氧化的硫杂-低级亚烷基；游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的二羧基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-(羟基)-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基环烷基-低级烷基、氰基-低级烷基、低级链烷磺酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的硫代氨基甲酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的氮磺酰基-低级烷基、或通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基、或被通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基取代的低级烷基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^9 为低级烷基、任选取代的环烷基(烷基、OH、烷氧基、烷氧基-烷基、卤素)、任选取代的环烷基-烷基(OH、烷氧基、烷氧基-烷基，环烷基上的卤素)、环烷基甲酰胺、*N*-单或 *N,N*-双烷基取代的环烷基甲酰胺、任选取代的芳基-烷基、游离或脂肪族酯化的或醚化的羟基-低级烷基；氨基-低级烷基，该基团是未取代的或者是 *N*-低级链烷酰化的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的或者被下列基团 *N,N*-双取代：低级亚烷基、羟基-、低级烷氧基-或低级链烷酰基氧基-低级亚烷基、未取代的或 *N'*-低级链烷酰化的或 *N'*-低级烷基化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 *S*-氧化的硫杂-低级亚烷基；游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的二羧基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-(羟基)-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基环烷基-低级烷基、氰基-低级烷基、低级链烷磺酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的硫代氨基甲酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的氮磺酰基-低级烷基、或通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基、或被通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基取代的低级烷基。

3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R^1 和 R^4 为氢;

R^2 为低级烷氧基-低级烷氧基;

R^3 为卤素或单、二或三-卤代烷基。

4. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中卤素/卤代为氟或氯。

5. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为氟或三氟甲基。

6. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 在间位, R^3 在对位。

7. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 在邻位。

8. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 在间位。

9. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 在间位, 并且为任选被卤素取代的低级烷氧基-低级烷氧基。

10. 权利要求 9 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中卤素为氟或氯。

11. 权利要求 10 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中卤素为氟。

12. 权利要求 9 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为卤素取代的低级烷氧基。

13. 权利要求 12 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中卤素为氟或氯。

14. 权利要求 13 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中卤素为氟。

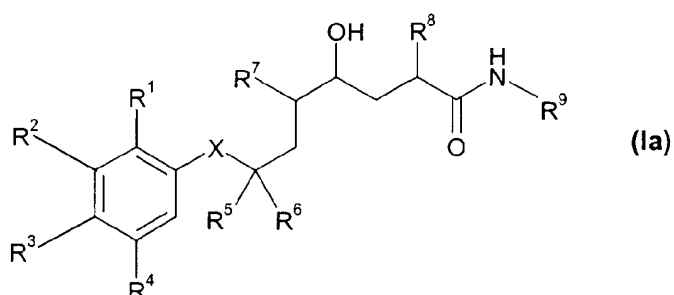
15. 权利要求 9 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 在对位。

16. 权利要求 15 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为甲氧基。

17. 权利要求 15 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为三氟甲氧基。

18. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 位于对位, 且为卤素。

19. 权利要求 1 的 δ -氨基- γ -羟基- ω -芳基-链烷酸酰胺化合物或其药学上可接受的盐, 具有式(Ia)结构:



其中

R^1 为氢、卤素、任选卤化的烷基、环烷基、羟基、任选卤化的烷氧基、环烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基或低级烷基；

R^2 为氢、卤素、任选卤化的低级烷基、羟基、环烷基、环烷氧基、任选卤化的低级烷氧基-低级烷基、任选取代的低级烷氧基-低级烷氧基、环烷氧基-低级烷基；任选低级链烷酰化的、卤化的或磺酰化的羟基-低级烷氧基；氨基-低级烷基，该基团是未取代的或者被下列基团取代：低级烷基、低级链烷酰基和/或低级烷氧基-羰基；任选氢化的杂芳基-低级烷基；氨基-低级烷氧基，被下列基团取代：低级烷基、低级链烷酰基和/或低级烷氧基-羰基；氧代-低级烷氧基、低级烷氧基、环烷氧基、低级烯氧基、环烷氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级链烯基、低级烯氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烯氧基、低级烯氧基-低级烷基、低级链烷酰基-低级烷氧基、任选 S-氧化的低级烷硫基-低级烷氧基、低级烷硫基-(羟基)-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、芳基-低级烷基、芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷基、氰基-低级烷氧基、氰基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基；

R^3 和 R^4 独立为氢、卤素、任选卤化的低级烷基、羟基、任选卤化的低级烷氧基和环烷氧基、低级烷氧基-低级烷基、环烷氧基-低级烷基、羟基-低级烷基、任选 S-氧化的低级烷硫基-低级烷基、任选氢化的杂芳硫基-低级烷基、任选氢化的杂芳基-低级烷基；氨基-低级烷基，该基团是未取代的或者是 N-单-或 N,N-双-低级烷基化的、N-低级链烷酰化的或 N-低级链烷磺酰化的或者被下列基团 N,N-双取代的：低级亚烷基，未取代的或

N'-低级烷基化的或 *N'*-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 S-氧化的硫杂-低级亚烷基；氰基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基、环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、环烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、环烷氧基-低级烷氧基、羟基-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、任选卤化的低级烷氧基、任选 S-氧化的低级烷硫基--低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳硫基-低级烷氧基；氨基-低级烷氧基，该基团是未取代的或者是 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的、*N*-低级链烷酰化的或 *N*-低级链烷磺酰化的或者被下列基团取代的：低级亚烷基、未取代的或 *N'*-低级烷基化的或 *N'*-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基所取代或任选 S-氧化的硫杂-低级亚烷基；氰基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基；或者

R^4 与 R^3 一起为低级烯氧基、亚烷二氧基或与芳基稠合的任选氢化的杂芳基或环烷基环；

X 为亚甲基、羟基亚甲基、氧、任选低级烷基取代的氮或任选氧化的硫；

R^5 为低级烷基或环烷基；

R^6 为氢、低级烷基、羟基、烷氧基或卤素；

R^7 为未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的或 *N*-低级链烷酰化的氨基；

R^8 为低级烷基、低级链烯基、环烷基或芳基-低级烷基；

R^9 为任选取代的低级烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基-烷基、环烷基甲酰胺、*N*-单或 *N,N*-双烷基取代的环烷基甲酰胺、任选取代的芳基-烷基、任选取代的芳氧基-芳基、任选取代的杂芳基氧基-烷基、游离或脂肪族酯化的或醚化的羟基-低级烷基；氨基-低级烷基，该基团是未取代的或者是 *N*-低级链烷酰化的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的或者被下列基团 *N,N*-双取代的：低级亚烷基、羟基、低级烷氧基-或低级链烷酰基氧基-低级亚烷基、未取代的或者 *N'*-低级链烷酰化的或 *N'*-低级烷基化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 S-氧化的硫杂-低级亚烷基；游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的二羧基-

低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-(羟基)-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基环烷基-低级烷基、氰基-低级烷基、低级链烷磺酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的硫代氨基甲酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的氨基磺酰基-低级烷基、或通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基、或被通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基取代的低级烷基。

20. 权利要求 19 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^9 为被烷基、羟基、烷氧基、烷氧基-烷氧基或卤素取代的环烷基; 任选被烷基、羟基、烷氧基、烷氧基-烷氧基或环烷基上的卤素或烷基上的卤素或烷氧基上的卤素取代的环烷基-烷基; 环烷基甲酰胺; *N*-单或 *N,N*-双烷基取代的环烷基甲酰胺; 或者任选取代的芳基-烷基。

21. 权利要求 19 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^9 为氢; 卤代烷基; 任选取代的芳基-烷基、任选取代的芳氧基-烷基、被 1-3 个选自下列基团取代的环烷基: 链烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷氧基-烷氧基、烷硫基、芳硫基、芳基-烷氧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺酰基、任选取代的氨基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基、芳氧基、杂环基, 或任选被氨基、卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基或杂环基取代的烷基, 或任选取代的环烷基-烷基。

22. 权利要求 21 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^1 为氢;

R^2 为 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基;

R^3 为 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基;

R^4 为氢;

X 为亚甲基;

R^5 为低级烷基;

R^6 为氢;

R^7 为未取代的氨基;

R^8 为支链 C_3 - C_4 烷基;

R^9 为任选取代的环烷基-烷基。

23. 权利要求 22 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^2 为 3-甲氧基丙氧基;

R^3 为甲氧基;

R^5 为异丙基;

R^8 为异丙基。

24. 权利要求 21 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^1 为氢;

R^2 为 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基;

R^3 为 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基;

R^4 为氢;

X 为亚甲基;

R^5 为低级烷基;

R^6 为氢;

R^7 为未取代的氨基;

R^8 为支链 C_3 - C_4 烷基;

R^9 为任选取代的芳基-烷基。

25. 权利要求 24 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^2 为 3-甲氧基丙氧基;

R^3 为甲氧基;

R^5 为异丙基;

R^8 为异丙基。

26. 权利要求 24 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中芳基-烷基为苯基取代的烷基。

27. 权利要求 26 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中芳基-烷基为苯基取代的甲基。

28. 权利要求 27 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^2 为 3-甲氧基丙氧基;

R^3 为甲氧基;

R^5 为异丙基;

R^8 为异丙基。

29. 治疗下列疾病的方法：高血压、动脉粥样硬化、不稳定型冠状动脉综合征、充血性心衰、心肌肥厚、心肌纤维化、梗塞后心肌病、不稳定型冠状动脉综合征、舒张功能障碍、慢性肾病、肝纤维化，糖尿病导致的并发症，如肾病、血管病和神经病，冠状动脉疾病、血管成形术后的再狭窄、眼房压力升高、青光眼、异常血管生长、高醛甾酮症、认知损害、阿尔茨海默氏病、痴呆、焦虑状态和认知紊乱，该方法包括给予有需要的温血动物治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

30. 药用组合物，该药用组合物包括权利要求 1 的化合物和一种或多种药学上可接受的辅料。

31. 药用组合物，该药用组合物包括治疗有效量的权利要求 1 的化合物以及治疗有效量的抗糖尿病药物、降血脂药物、减肥药物和抗高血压药物。

32. 权利要求 30 或 31 的药用组合物，用于治疗高血压、动脉粥样硬化、不稳定型冠状动脉综合征、充血性心衰、心肌肥厚、心肌纤维化、梗塞后心肌病、不稳定型冠状动脉综合征、舒张功能障碍、慢性肾病、肝纤维化，糖尿病导致的并发症，如肾病、血管病和神经病，冠状动脉疾病、血管成形术后的再狭窄、眼房压力升高、青光眼、异常血管生长、高醛甾酮症、认知损害、阿尔茨海默氏病、痴呆、焦虑状态和认知紊乱。

33. 权利要求 30 或 31 的药用组合物，用作药物。

34. 权利要求 30 或 31 的药用组合物在制备用于治疗与肾素活性有关的疾病的药物中的用途。

35. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗与肾素活性有关的疾病的药用组合物中的用途。

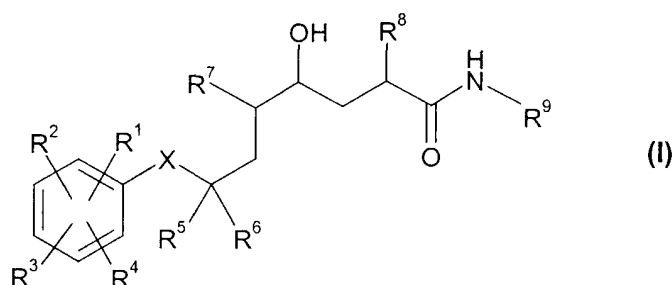
36. 权利要求 34 或 35 的用途，其中与肾素活性有关的疾病选自：高血压、动脉粥样硬化、不稳定型冠状动脉综合征、充血性心衰、心肌肥厚、心肌纤维化、梗塞后心肌病、不稳定型冠状动脉综合征、舒张功能障碍、慢性肾病、肝纤维化，糖尿病导致的并发症，如肾病、血管病和神经病，冠状动脉疾病、血管成形术后的再狭窄、眼房压力升高、青光眼、异常血

管生长、高醛甾酮症、认知损害、阿尔茨海默氏病、痴呆、焦虑状态和认知紊乱。

37. 权利要求 1 的化合物，用作药物。

有机化合物

本发明涉及新的式(I)的 δ -氨基- γ -羟基- ω -芳基-链烷酸酰胺和其药学上可接受的盐, 涉及本发明化合物的制备方法, 还涉及含有它们的药用组合物及其作为药物活性成分的用途, 所述式(I)的结构如下:



其中

R^1 为氢、卤素、任选卤化的烷基、环烷基、羟基、任选卤化的烷氧基、环烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基或者游离的或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基或低级烷基;

R^2 为氢、卤素、任选卤化的低级烷基、羟基、环烷基、环烷氧基、任选卤化的低级烷氧基-低级烷基、任选取代的低级烷氧基-低级烷基、环烷氧基-低级烷基; 任选低级链烷酰化的、卤化的或磺酰化的羟基-低级烷氧基; 氨基-低级烷基, 该基团未取代或者被低级烷基、低级链烷酰基和/或低级烷氧基羰基所取代; 任选氢化的杂芳基-低级烷基; 氨基-低级烷氧基, 被低级烷基、低级链烷酰基和/或低级烷氧基羰基所取代; 氧代-低级烷氧基、低级烷氧基、低级烯氧基、环烷氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级链烯基、低级烯氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烯氧基、低级烯氧基-低级烷基、低级链烷酰基低级烷氧基、任选 S-氧化的低级烷硫基低级烷氧基、低级烷硫基(羟基)-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、芳基-低级烷基、芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷基、氰基-低级烷氧基、氰基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺

化的羧基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基；
 R^3 和 R^4 独立为氢、卤素、任选卤化的低级烷基、羟基、任选卤化的低级烷氧基或环烷氧基、低级烷氧基-低级烷基、环烷氧基-低级烷基、羟基-低级烷基、任选 S-氧化的低级烷硫基低级烷基、任选氢化的杂芳硫基低级烷基、任选氢化的杂芳基-低级烷基；氨基-低级烷基，该基团未取代或者是 N-单-或 N,N-双-低级烷基化的、N-低级链烷酰化的或 N-低级链烷磺酰化的或者被下列基团 N,N-双取代的：低级亚烷基、未取代的或 N'-低级烷基化的或 N'-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 S-氧化的硫杂-低级亚烷基；氰基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基、环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、环烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、环烷氧基-低级烷氧基、羟基-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、任选卤化的低级烷氧基、任选 S-氧化的低级烷硫基低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳硫基低级烷氧基；氨基-低级烷氧基，该基团是未取代的或者是 N-单-或 N,N-双-低级烷基化的、N-低级链烷酰化的或 N-低级链烷磺酰化的或者被下列基团取代的：低级亚烷基、未取代的或 N'-低级烷基化的或 N'-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 S-氧化的硫杂-低级亚烷基；氰基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基；或者
 R^4 与 R^3 一起为低级亚烷氧基、低级亚烷二氧基或与芳基稠合的任选氢化的杂芳基或环烷基环；
X 为亚甲基、羟基亚甲基、氧、任选低级烷基取代的氮、任选氧化的硫；
 R^5 为低级烷基或环烷基；
 R^6 为氢、低级烷基、羟基、烷氧基或卤素；
 R^7 为未取代的或 N-单-或 N,N-双-低级烷基化的或 N-低级链烷酰化的氨基；
 R^8 为低级烷基、低级链烯基、环烷基或芳基-低级烷基；
 R^9 为任选取代的低级烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基-烷基、环烷基甲酰胺、N-单或 N,N-双烷基取代的环烷基甲酰胺、任选

取代的芳基-烷基、任选取代的芳氧基-芳基、任选取代的杂芳基氧基-烷基、游离或脂肪族酯化的或醚化的羟基-低级烷基；氨基-低级烷基，该基团是未取代的或者是 *N*-低级链烷酰化的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的或者被下列基团 *N,N*-双取代的：低级亚烷基、羟基-、低级烷氧基-或低级链烷酰基氧基-低级亚烷基、未取代的或者 *N'*-低级链烷酰化的或 *N'*-低级烷基化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 *S*-氧化的硫杂-低级亚烷基；游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的二羧基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-(羟基)-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基环烷基-低级烷基、氰基-低级烷基、低级链烷磺酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的硫代氨基甲酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的氨磺酰基-低级烷基、或通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基、或被通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基取代的低级烷基。

本发明化合物对天然酶肾素具有抑制活性。所以，式(I)化合物可用于治疗高血压、动脉粥样硬化、不稳定型冠状动脉综合征、充血性心衰、心肌肥厚、心肌纤维化、梗塞后心肌病、不稳定型冠状动脉综合征、舒张功能障碍、慢性肾病、肝纤维化、糖尿病导致的并发症(如肾病、血管病和神经病)、冠状动脉疾病、血管成形术后的再狭窄、眼房压力升高、青光眼、异常血管生长、高醛甾酮症、认知损害、阿尔茨海默氏病、痴呆、焦虑状态和认知紊乱。

下面列出了用于描述本发明化合物的各种术语的定义。除在具体情况下另有限定外，这些定义适用于说明书全文中的术语，无论它们是单独使用或是作为大基团的一部分使用。

芳基和芳基-烷基、芳基-低级烷氧基、芳基-低级烷基等中的芳基为，如，苯基或萘基，可以是未取代的或被低级烷基或低级烷氧基单-、双-或三-取代的，上述烷基或烷氧基可以被卤素、羟基、低级烷基氨基、二-低级烷基氨基、卤素和/或三氟甲基所取代。

环烷氧基和环烷氧基-低级烷氧基中的环烷氧基为，如，3-8-元(优选 3、

5 或 6 元)环烷氧基,例如环丙氧基、环戊氧基、环己氧基,还包括环丁氧基、环庚氧基或环辛氧基

环烷基和环烷基-烷基中的环烷基是指,如,任选取代的 3-12 个碳原子的单环、双环或三环烃基团,每一个均可任选被一个或多个下列取代基所取代:如,链烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷氧基-烷氧基、烷硫基、芳硫基、芳基-烷氧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、磺酰基、任选取代的氨基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基、芳氧基、杂环基或任选被氨基、卤素、羟基、烷氧基、羧基、氨基甲酰基或杂环基等取代的烷基。

单环烃基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。

双环烃基团的实例包括但不限于冰片基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、双环并[2.1.1]己基、双环并[2.2.1]庚基、双环并[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基双环并[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基双环并[3.1.1]庚基、双环并[2.2.2]辛基等。

三环烃基团的实例包括金刚烷基等。

任选取代的氨基是指伯氨或仲氨基团,可任选被下列基团所取代:如,酰基、磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳基氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂芳烷氧基羰基、氨基甲酰基等。

氨基甲酰基是指,如, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、烷基- $\text{NHC}(\text{O})-$ 、(烷基) $_2\text{NC}(\text{O})-$ 、芳基- $\text{NHC}(\text{O})-$ 、烷基(芳基)- $\text{NC}(\text{O})-$ 、杂芳基- $\text{NHC}(\text{O})-$ 、烷基(杂芳基)- $\text{NC}(\text{O})-$ 、芳烷基- $\text{NHC}(\text{O})-$ 、烷基(芳烷基)- $\text{NC}(\text{O})-$ 等。

氨磺酰基是指,如, $\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2-$ 、烷基- $\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、(烷基) $_2\text{NS}(\text{O})_2-$ 、芳基- $\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、烷基(芳基)- $\text{NS}(\text{O})_2-$ 、(芳基) $_2\text{NS}(\text{O})_2-$ 、杂芳基- $\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、芳烷基- $\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、杂芳烷基- $\text{NHS}(\text{O})_2-$ 等。

游离的或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基为,如,羧基-低级烷氧基、低级烷氧基羰基-低级烷氧基、氨基甲酰基-低级烷氧基或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基氨基甲酰基-低级烷氧基。

任选取代的低级链烷酰化的、卤化的或磺酰化的羟基-低级烷氧基为,如,低级链烷酰基氧基-低级烷基、羟基-低级烷氧基、卤代-(羟基)-低级烷

氧基或低级链烷磺酰基-(羟基)-低级烷氧基。

未取代的或被低级烷基、低级链烷酰基和/或低级烷氧基羰基取代的氨基-低级烷基为，如，氨基-低级烷基、低级烷基氨基-低级烷基、二-低级烷基氨基-低级烷基、低级链烷酰基氨基-低级烷基或低级烷氧基羰基氨基-低级烷基。

未取代的或被低级烷基、低级链烷酰基和/或低级烷氧基羰基取代的氨基-低级烷氧基为，如，氨基-低级烷氧基、低级烷基氨基-低级烷氧基、二-低级烷基氨基-低级烷氧基、低级链烷酰基氨基-低级烷氧基或低级烷氧基羰基氨基-低级烷氧基。

任选 S-氧化的低级烷硫基-低级烷氧基为，如，低级烷硫基-低级烷氧基或低级链烷磺酰基-低级烷氧基。

任选氢化的杂芳基-低级烷氧基为，如，任选部分氢化的或 N-氧化的吡啶基-低级烷氧基、噻唑基-低级烷氧基或者优选吗啉代-低级烷氧基。

任选氢化的杂芳硫基-低级烷氧基为，如，任选部分或全部氢化的杂芳硫基-低级烷氧基(如噻唑基硫代-低级烷氧基或噻唑啉基硫代-低级烷氧基)、咪唑基硫代-低级烷氧基、任选 N-氧化的吡啶基硫代-低级烷氧基或嘧啶基硫代-低级烷氧基。

游离的或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基为，如，羧基-低级烷基、低级烷氧基羰基-低级烷基、氨基甲酰基-低级烷基或 N-单-或 N,N-双-低级烷基氨基甲酰基-低级烷基。

任选卤化的低级烷基为，如，低级烷基或多卤代-低级烷基。

任选卤化的低级烷氧基为，如，低级烷氧基或多卤代-低级烷氧基。

任选 S-氧化的低级烷硫基-低级烷基为，如，低级烷硫基-低级烷基或低级链烷磺酰基-低级烷基。

任选 S-氧化的低级烷硫基-低级烷氧基为，如，低级烷硫基-低级烷氧基或低级链烷磺酰基-低级烷氧基。

任选氢化杂芳基-低级烷基为，如，任选部分氢化或 N-氧化的吡啶基-低级烷基。

任选氢化杂芳硫基-低级烷基为，如，噻唑基硫代-低级烷基或噻唑啉

基硫代-低级烷基、咪唑基硫代-低级烷基、任选 *N*-氧化的吡啶基硫代-低级烷基或嘧啶基硫代-低级烷基。

未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的、*N*-低级链烷酰化的或 *N*-低级链烷磺酰化的或 *N,N*-被低级亚烷基、被未取代的或 *N'*-低级烷基化的或 *N'*-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、被氧杂-低级亚烷基、或被任选 *S*-氧化的硫杂-低级亚烷基双取代的氨基-低级烷基，为如，氨基-低级烷基、低级烷基氨基-低级烷基、二-低级烷基氨基-低级烷基、低级链烷酰基氨基-低级烷基、低级链烷磺酰基氨基-低级烷基、多卤代-低级链烷磺酰基氨基-低级烷基、吡咯烷子基-低级烷基、哌啶子基-低级烷基、哌嗪子基-、*N'*-低级烷基哌嗪子基-或 *N'*-低级链烷酰基哌嗪子基-低级烷基、吗啉代-低级烷基、硫代吗啉代-、*S*-氧代硫代吗啉代-或 *S,S*-二氧代硫代吗啉代-低级烷基。

任选 *S*-氧化的低级烷硫基-低级烷氧基为，如，低级烷硫基-低级烷氧基或低级链烷磺酰基-低级烷氧基。

未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的、*N*-低级链烷酰化的或 *N*-低级链烷磺酰化的或 *N,N*-被低级亚烷基、被未取代的或 *N'*-低级烷化的或 *N'*-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、被氧杂-低级亚烷基或者被任选 *S*-氧化的硫杂-低级亚烷基双取代的氨基-低级烷氧基，为如，氨基-低级烷氧基、低级烷基氨基-低级烷氧基、二-低级烷基氨基-低级烷氧基、低级链烷酰基氨基-低级烷氧基、低级链烷磺酰基氨基-低级烷氧基、多卤代-低级链烷磺酰基氨基-低级烷氧基、吡咯烷子基-低级烷氧基、哌啶子基-低级烷氧基、哌嗪子基-、*N'*-低级烷基哌嗪子基-或 *N'*-低级链烷酰基哌嗪子基-低级烷氧基、吗啉代-低级烷氧基、硫代吗啉代-、*S*-氧代硫代吗啉代-或 *S,S*-二氧代硫代-吗啉代-低级烷氧基。

未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的或 *N*-低级链烷酰化的氨基为，如，氨基、低级烷基氨基、二-低级烷基氨基或低级链烷酰基氨基。

游离的或脂肪族酯化的或醚化的羟基-低级烷基为，如，羟基-低级烷基、低级链烷酰基氧基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烯氧基-低级烷基。

未取代的或 *N*-低级链烷酰化的、*N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的或者 *N,N*-被低级亚烷基、被羟基-、低级烷氧基-或低级链烷酰基氧基-低级亚烷基、被未取代的或 *N'*-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、被氧杂-低级亚烷基或被任选 *S*-氧化的硫杂-低级亚烷基双取代的氨基-低级烷基，为如，氨基-低级烷基、低级链烷酰基氨基-低级烷基、*N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基氨基-低级烷基、任选羟基化的或低级烷氧基化的哌啶子基-低级烷基(如哌啶子基-低级烷基、羟基哌啶子基-低级烷基或低级烷氧基-哌啶子基-低级烷基)、哌嗪子基-、*W*-低级烷基哌嗪子基-、或 *N'*-低级链烷酰基-哌嗪子基-低级烷基、未取代的或低级烷基化的吗啉代-低级烷基(如吗啉代-低级烷基或二甲基吗啉代-低级烷基)、或任选 *S*-氧化的硫代-吗啉代-低级烷基(如硫代吗啉代-低级烷基或 *S,S*-二氧代硫代吗啉代-低级烷基)。

游离的或酯化的或酰胺化的二羧基-低级烷基为，如，二羧基-低级烷基、二-低级烷氧基羰基-低级烷基、二氨基甲酰基-低级烷基或二-(*N*-单-或 *N,N*-二-低级烷基氨基甲酰基)-低级烷基。

游离的或酯化的或酰胺化的羧基-(羟基)-低级烷基为，如，羧基-(羟基)-低级烷基、低级烷氧基羰基-(羟基)-低级烷基或氨基甲酰基-(羟基)-低级烷基。

游离的或酯化的或酰胺化的羧基环烷基-低级烷基为，如，5-或 6-元羧基环烷基-低级烷基、低级烷氧基羰基环烷基-低级烷基、氨基甲酰基环烷基-低级烷基或 *N*-单-或 *N,N*-二-低级烷基氨基甲酰基环-烷基-低级烷基。

未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-二-低级烷基化的氮磺酰基-低级烷基为，如，氮磺酰基-低级烷基、低级烷基氮磺酰基-低级烷基或二-低级烷基-氮磺酰基-低级烷基。

未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-二-低级烷基化的硫代氨基甲酰基-低级烷基为，如，硫代氨基甲酰基-低级烷基、低级烷硫基氨基甲酰基-低级烷基或二-低级烷硫基氨基甲酰基-低级烷基(如 *N,N*-二甲基硫代氨基甲酰基甲基)。

在上下文中，低级基团和化合物可以理解为，如，那些至多并包括 7 个碳原子的基团和化合物，优选至多并包括 4 个碳原子的基团和化合物。

5-或 6-元羧基环烷基-低级烷基、低级烷氧基羰基环烷基-低级烷基、

氨基甲酰基环烷基-低级烷基、*N*-单-或 *N,N*-二-低级烷基氨基甲酰基环烷基-低级烷基为，如， ω -(1-羧基环烷基)- C_1 - C_4 烷基、 ω -(1-低级烷氧基羰基环烷基)- C_1 - C_4 烷基、 ω -(1-氨基甲酰基环烷基)- C_1 - C_4 烷基、 ω -(1-低级烷基氨基甲酰基环烷基)- C_1 - C_4 烷基或 ω -(1-二-低级烷基氨基甲酰基环烷基)- C_1 - C_4 烷基，其中环烷基为，如，环戊基或环己基；低级烷氧基羰基为，如， C_1 - C_4 烷氧基羰基(如甲氧基-或乙氧基羰基)；低级烷基氨基甲酰基为，如， C_1 - C_4 烷基氨基甲酰基(如甲基氨基甲酰基)；二-低级烷基氨基甲酰基为，如，二- C_1 - C_4 烷基氨基甲酰基(如二甲基氨基甲酰基)；和低级烷基为，如， C_1 - C_4 烷基(如甲基、乙基、丙基或丁基)，优选(1-羧基环戊基)甲基。

5-或 6-元环烷氧基-低级烷氧基为，如，环戊氧基-或环己氧基- C_1 - C_4 烷氧基，例如环戊氧基或环己氧基-甲氧基、2-环戊氧基-或 2-环己氧基-乙氧基、2-或 3-环戊氧基-或 2-或 3-环己氧基-丙氧基或 4-环戊氧基-或 4-环己氧基-丁氧基，优选环戊氧基-或环己氧基-甲氧基。

5-或 6-元环烷氧基-低级烷基为，如环戊氧基-或环己氧基- C_1 - C_4 烷基，例如环戊氧基-或环己氧基-甲基、2-环戊氧基-或 2-环己氧基-乙基、2-或 3-环戊氧基-或 2-或 3-环己氧基-丙基、2-环戊氧基-或 2-环己氧基-2-甲基-丙基、2-环戊氧基-或 2-环己氧基-2-乙基-丁基或 4-环戊氧基-或 4-环己氧基-丁基，优选环戊氧基-或环己氧基-甲基。

氨基-低级烷氧基为，如，氨基- C_1 - C_4 烷氧基，例如，2-氨基乙氧基或 5-氨基戊氧基，还有 3-氨基丙氧基或 4-氨基丁氧基。

氨基-低级烷基为，如，氨基- C_1 - C_4 烷基，例如 2-氨基乙基、3-氨基丙基或 4-氨基丁基。

氨基甲酰基-(羟基)-低级烷基为，如，氨基甲酰基- C_1 - C_7 (羟基)烷基，例如，1-氨基甲酰基-2-羟基乙基。

氨基甲酰基-低级烷氧基为，如，氨基甲酰基- C_1 - C_4 烷氧基，例如，氨基甲酰基甲氧基、2-氨基甲酰基乙氧基、3-氨基甲酰基丙氧基或 4-氨基甲酰基丁氧基，优选氨基甲酰基甲氧基。

氨基甲酰基-低级烷基为，如，氨基甲酰基- C_1 - C_7 烷基，例如氨基甲酰基甲基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丙基、2-(3-氨基甲酰基)丙基、

2-氨基甲酰基丙基、3-(1-氨基甲酰基)丙基、2-(2-氨基甲酰基)丙基、2-(氨基甲酰基-2-甲基)丙基、4-氨基甲酰基丁基、1-氨基甲酰基丁基、1-(1-氨基甲酰基-2-甲基)丁基或3-(4-氨基甲酰基-2-甲基)丁基。

羧基-(羟基)-低级烷基为，如，羧基- C_1 - C_7 (羟基)烷基，例如1-羧基-2-羟基-乙基。

羧基-低级烷氧基为，如，羧基- C_1 - C_4 烷氧基，例如，羧基甲氧基、2-羧基乙氧基、2-或3-羧基丙氧基或4-羧基丁氧基，优选羧基-甲氧基。

羧基-低级烷基为，如，羧基- C_1 - C_4 烷基，例如，羧基甲基、2-羧基乙基、2-或3-羧基丙基、2-羧基-2-甲基-丙基、2-羧基-2-乙基-丁基或4-羧基丁基，优选羧基甲基。

氰基-低级烷氧基为，如，氰基- C_1 - C_4 烷氧基，例如，氰基甲氧基、2-氰基-乙氧基、2-或3-氰基丙氧基或4-氰基丁氧基，优选氰基甲氧基。

氰基-低级烷基为，如，氰基- C_1 - C_4 烷基，例如，氰基甲基、2-氰基乙基、2-或3-氰基丙基、2-氰基-2-甲基-丙基、2-氰基-2-乙基-丁基或4-氰基丁基，优选氰基甲基。

二-(*N*-单-或 *N,N*-二-低级烷基氨基甲酰基)-低级烷基为，如，二-(*N*-单-或 *N,N*-二- C_1 - C_4 烷基氨基甲酰基)- C_1 - C_4 烷基，例如，1,2-二-(*N*-单-或 *N,N*-二- C_1 - C_4 烷基氨基甲酰基)乙基或1,3-二-(*N*-单-或 *N,N*-二- C_1 - C_4 烷基氨基甲酰基)丙基。

二氨基甲酰基-低级烷基为，如，二氨基甲酰基- C_1 - C_4 烷基，例如，1,2-二氨基甲酰基乙基或1,3-二氨基甲酰基丙基。

二羧基-低级烷基为，如，二羧基- C_1 - C_4 烷基，例如，1,2-二羧基乙基或1,3-二羧基丙基。

二甲基吗啉代-低级烷氧基可以是 *N*-氧化的，为，如，2,6-二甲基吗啉代-或3,5-二甲基吗啉代- C_1 - C_4 烷氧基，例如，2,6-二甲基吗啉代-或3,5-二甲基吗啉代-甲氧基、2-(2,6-二甲基吗啉代-或3,5-二甲基吗啉代)-乙氧基、3-(2,6-二甲基吗啉代-或3,5-二甲基吗啉代)-丙氧基、2-(2,6-二甲基吗啉代-或3,5-二甲基吗啉代-3-甲基)丙氧基或1-或2-[4-(2,6-二甲基吗啉代-或3,5-二甲基吗啉代)]-丁氧基。

二甲基吗啉代-低级烷基可以是 *N*-氧化的, 为, 例如, 2,6-二甲基吗啉代-或 3,5-二甲基吗啉代- C_1 - C_4 烷基, 如 2,6-二甲基吗啉代-或 3,5-二甲基吗啉代-甲氧基, 2-(2,6-二甲基吗啉代-或 3,5-二甲基吗啉代)-乙氧基、3-(2,6-二甲基吗啉代-或 3,5-二甲基吗啉代)-丙基、2-(2,6-二甲基吗啉代-或 3,5-二甲基吗啉代-3-甲基)-丙基, 或 1-或 2-[4-(2,6-二甲基吗啉代-或 3,5-二甲基吗啉代)]-丁基。

二-低级烷氧基羰基-低级烷基为, 例如, 二-低级烷氧基羰基- C_1 - C_4 烷基, 如, 1,2-二甲氧基羰基乙基、1,3-二甲氧基羰基丙基、1,2-二甲氧基羰基乙基或 1,3-二乙氧基羰基丙基。

二-低级烷基氨基为, 例如二- C_1 - C_4 烷基氨基, 如, 二甲基氨基、*N*-甲基-*N*-乙基氨基、二乙基氨基、*N*-甲基-*N*-丙基氨基或 *N*-丁基-*N*-甲基氨基。

二-低级烷基氨基-低级烷氧基为, 例如, *N,N*-二- C_1 - C_4 烷基氨基- C_1 - C_4 烷氧基, 如, 2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、4-二甲基氨基丁氧基、2-二乙基氨基乙氧基、2-(*N*-甲基-*N*-乙基-氨基)乙氧基或 2-(*N*-丁基-*N*-甲基-氨基)乙氧基。

二-低级烷基氨基-低级烷基为, 例如, *N,N*-二- C_1 - C_4 烷基氨基- C_1 - C_4 烷基, 如, 2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、4-二甲基氨基丁基、2-二乙基氨基乙基、2-(*N*-甲基-*N*-乙基-氨基)乙基或 2-(*N*-丁基-*N*-甲基-氨基)乙基。

二-低级烷基氨基甲酰基-低级烷氧基为, 例如, *N,N*-二- C_1 - C_4 烷基氨基甲酰基- C_1 - C_4 烷氧基, 如, 甲基-或二甲基-氨基甲酰基- C_1 - C_4 烷氧基, 如, *N*-甲基-、*N*-丁基-或 *N,N*-二甲基-氨基甲酰基甲氧基、2-(*N*-甲基氨基甲酰基)乙氧基、2-(*N*-丁基氨基甲酰基)乙氧基、2-(*N,N*-二甲基氨基甲酰基)乙氧基、3-(*N*-甲基氨基甲酰基)丙氧基、3-(*N*-丁基氨基甲酰基)丙氧基、3-(*N,N*-二甲基氨基甲酰基)丙氧基或 4-(*N*-甲基氨基甲酰基)丁氧基、4-(*N*-丁基氨基甲酰基)丁氧基或 4-(*N,N*-二甲基氨基甲酰基)丁氧基, 优选 *N*-甲基-、*N*-丁基-或 *N,N*-二甲基-氨基甲酰基甲氧基。

二-低级烷基氨基甲酰基-低级烷基为, 例如, *N,N*-二- C_1 - C_4 烷基氨基

甲酰基- C_1 - C_4 烷基, 如, 2-二甲基氨基甲酰基乙基、3-二甲基氨基甲酰基丙基、2-二甲基氨基甲酰基丙基、2-(二甲基氨基甲酰基-2-甲基)丙基或 2-(1-二甲基氨基甲酰基-3-甲基)丁基。

二-低级烷基氨磺酰基-低级烷基为, 例如, N,N -二- C_1 - C_4 烷基氨磺酰基- C_1 - C_4 烷基、 N,N -二甲基氨磺酰基- C_1 - C_4 烷基, 如, N,N -二甲基氨磺酰基甲基、2-(N,N -二甲基氨基甲酰基)乙基、3-(N,N -二甲基氨基甲酰基)丙基或 4-(N,N -二甲基氨基甲酰基)丁基, 优选 N,N -二甲基氨基甲酰基甲基。

未取代的或 N -低级链烷酰化的哌啶基-低级烷基为, 例如, 1- C_1 - C_7 -低级链烷酰基哌啶-4-基- C_1 - C_4 烷基, 如 1-乙酰基哌啶基甲基或 2-(1-乙酰基哌啶基)乙基。

任选部分氢化或 N -氧化的吡啶基-低级烷氧基为, 例如, 任选部分氢化的吡啶基-或 N -氧化的吡啶基- C_1 - C_4 烷氧基, 如, 吡啶基-或 N -氧化的吡啶基-甲氧基、2-吡啶基乙氧基、2-或 3-吡啶基丙氧基或 4-吡啶基丁氧基, 优选, 3-或 4-吡啶基甲氧基。

任选部分氢化的或 N -氧化的吡啶基-低级烷基为, 例如, 任选部分氢化的吡啶基-或 N -氧化的吡啶基- C_1 - C_4 烷基, 如, 吡啶基-或 N -氧化的吡啶基-甲基、2-吡啶基乙基、2-或 3-吡啶基丙基或 4-吡啶基丁基, 优选, 3-或 4-吡啶基甲基。

卤代-(羟基)-低级烷氧基为, 例如, 卤代- C_2 - C_7 (羟基)烷氧基, 优选卤代- C_2 - C_4 (羟基)烷氧基, 如 3-卤代-, 如 3-氯-2-羟基-丙氧基。

羟基-低级烷氧基为, 例如, 羟基- C_2 - C_7 烷氧基, 优选羟基- C_2 - C_4 烷氧基, 如 2-羟基丁氧基、3-羟基丙氧基或 4-羟基丁氧基。

羟基-低级烷基为, 例如, 羟基- C_2 - C_7 烷基, 优选, 羟基- C_2 - C_4 烷基, 如 2-羟基乙基、3-羟基丙基或 4-羟基丁基。

羟基哌啶子基-低级烷基为, 例如, 3-或 4-羟基哌啶子基- C_1 - C_4 烷氧基, 如 3-或 4-羟基哌啶子基甲氧基、2-(3-或 4-羟基哌啶子基)乙氧基、3-(3-或 4-羟基哌啶子基)丙氧基或 4-(3-或 4-羟基哌啶子基)丁氧基。

咪唑基-低级烷基为, 例如, 咪唑基- C_1 - C_4 烷基, 如咪唑-4-基-甲基、2-(咪唑-4-基)乙基、3-(咪唑-4-基)丙基或 4-(咪唑-4-基)丁基。

咪唑基-低级烷氧基为, 例如, 咪唑基- C_1 - C_4 烷氧基, 如咪唑-4-基-甲氧基、2-(咪唑-4-基)乙氧基、3-(咪唑-4-基)丙氧基或 4-(咪唑-4-基)丁氧基。

咪唑基-低级烷基为, 例如, 咪唑基- C_1 - C_4 烷基, 如咪唑-4-基-甲基、2-(咪唑-4-基)乙基、3-(咪唑-4-基)丙基或 4-(咪唑-4-基)丁基。

吗啉代羰基-低级烷基为, 例如, 吗啉代羰基- C_1 - C_4 烷基, 如 1-吗啉代羰基乙基、3-吗啉代羰基丙基或 1-(吗啉代羰基-2-甲基)丙基。

吗啉代-低级烷氧基可以是 *N*-氧化的, 为, 例如, 吗啉代- C_1 - C_4 烷氧基, 如 1-吗啉代乙氧基、3-吗啉代丙氧基或 1-(吗啉代-2-甲基)丙氧基。

吗啉代-低级烷基可以是 *N*-氧化的, 为, 例如, 吗啉代- C_1 - C_4 烷基, 如吗啉代甲基、2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基或 1-或 2-(4-吗啉代)丁基。

低级链烷酰基为, 例如, C_1 - C_7 链烷酰基, 优选 C_2 - C_6 链烷酰基, 如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基或戊酰基。

低级链烷酰基氨基为, 例如, *N*- C_1 - C_7 链烷酰基氨基, 如乙酰基氨基或新戊酰基氨基。

低级链烷酰基氨基为, 例如, *N*- C_1 - C_7 链烷酰基氨基, 如乙酰基氨基或新戊酰基氨基。

低级链烷酰基氨基-低级烷基为, 例如, *N*- C_1 - C_4 链烷酰基氨基- C_1 - C_4 烷基, 如 2-乙酰氧基氨基乙基。

低级链烷酰基氨基-低级烷基为, 例如, *N*- C_1 - C_4 链烷酰基氨基- C_1 - C_4 烷基, 如 2-乙酰氧基氨基乙基。

低级链烷酰基-低级烷氧基(氧代-低级烷氧基)在较 α -位高的位置上具有低级链烷酰基基团, 为, 例如, C_1 - C_7 链烷酰基- C_1 - C_4 烷氧基, 如 4-乙酰基丁氧基。

低级链烷酰基氧基-低级烷基在较 α -位高的位置上具有低级链烷酰基氧基基团, 为, 例如, C_1 - C_7 链烷酰基氧基- C_1 - C_4 烷基, 如 4-乙酰氧基-丁基。

低级链烷磺酰基-(羟基)-低级烷氧基为, 例如, C_1 - C_7 链烷磺酰基- C_1 - C_4 (羟基)烷氧基, 如 3-甲磺酰基-2-羟基-丙氧基。

低级链烷磺酰基-低级烷氧基为, 例如, C_1 - C_7 链烷磺酰基- C_1 - C_4 烷氧

基, 如甲磺酰基甲氧基或 3-甲磺酰基-2-羟基-丙氧基。

低级链烷磺酰基氨基-低级烷氧基为, 例如, C_1 - C_7 链烷磺酰基氨基- C_1 - C_4 烷氧基, 如乙磺酰基氨基甲氧基、2-乙磺酰基氨基乙氧基、3-乙磺酰基氨基丙氧基或 3-(1,1-二甲基乙磺酰基氨基)丙氧基。

低级链烷磺酰基氨基-低级烷基为, 例如, C_1 - C_7 链烷磺酰基氨基- C_1 - C_4 烷基, 如乙磺酰基氨基甲基、2-乙磺酰基氨基乙基、3-乙磺酰基氨基丙基或 3-(1,1-二甲基乙磺酰基氨基)丙基。

低级链烷磺酰基-低级烷基为, 例如, C_1 - C_7 链烷磺酰基- C_1 - C_4 烷基, 如乙磺酰基甲基、2-乙磺酰基乙基、3-乙磺酰基丙基或 3-(1,1-二甲基乙磺酰基)丙基。

低级链烯基为, 例如, C_1 - C_7 链烯基, 如乙烯基或烯丙基。

低级烯氧基为, 例如, C_1 - C_7 烯氧基, 如烯丙基氧基。

低级烯氧基-低级烷氧基为, 例如, C_1 - C_7 烯氧基- C_1 - C_4 烷氧基, 如烯丙基氧基甲氧基。

低级烯氧基-低级烷基为, 例如, C_1 - C_7 烯氧基- C_1 - C_4 烷基, 如烯丙基氧基甲基。

低级烷氧基为, 例如, C_1 - C_7 烷氧基, 优选 C_1 - C_5 烷氧基, 如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或己氧基或庚氧基基团。

低级烷氧基羰基为, 例如, C_1 - C_7 烷氧基羰基, 优选 C_1 - C_5 烷氧基羰基, 如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基、戊氧基羰基或己氧基羰基或庚氧基羰基基团。

低级烷氧基羰基-(羟基)-低级烷基为, 例如, C_1 - C_4 烷氧基羰基- C_1 - C_7 (羟基)烷基, 如 1-甲氧基羰基-或 1-乙氧基羰基-2-羟基-乙基。

低级烷氧基羰基氨基-低级烷氧基为, 例如, C_1 - C_7 烷氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷氧基, 优选 C_2 - C_5 烷氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷氧基, 如甲氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷氧基、乙氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷氧基、丙氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷氧基、异丁氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷氧基、丁氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷氧基、

异丁氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷氧基、仲丁氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷氧基或叔丁氧基氨基- C_2 - C_7 烷氧基，其中 C_2 - C_7 烷氧基为，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基或己氧基。

低级烷氧基羰基氨基-低级烷基为，例如， C_1 - C_7 烷氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷基，优选 C_2 - C_5 烷氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷基，如甲氧基羰基- C_2 - C_7 烷基、乙氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷基、丙氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷基异丙氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷基、丁氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷基、异丁氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷基、仲丁氧基羰基氨基- C_2 - C_7 烷基或叔丁氧基氨基- C_2 - C_7 烷基，其中 C_2 - C_7 烷基为，例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

低级烷氧基羰基-低级烷氧基为，例如， C_1 - C_4 烷氧基羰基- C_1 - C_4 烷氧基，如甲氧基羰基-或乙氧基羰基-甲氧基、2-甲氧基羰基-或2-乙氧基羰基-乙氧基、2-或3-甲氧基羰基-或2-或3-乙氧基羰基-丙氧基或4-甲氧基羰基-或4-乙氧基羰基-丁氧基，优选甲氧基羰基-或乙氧基羰基-甲氧基或3-甲氧基羰基-或3-乙氧基羰基-丙氧基。

低级烷氧基羰基-低级烷基为，例如， C_1 - C_4 烷氧基羰基- C_1 - C_4 烷基，如甲氧基羰基-或乙氧基羰基-甲氧基、2-甲氧基羰基-或2-乙氧基羰基-乙氧基、3-甲氧基羰基-或3-乙氧基羰基-丙氧基或4-乙氧基羰基丁氧基。

低级烷氧基-低级链烯基为，例如， C_1 - C_4 烷氧基- C_2 - C_4 链烯基，如4-甲氧基丁-2-烯基。

低级烷氧基-低级烷氧基为，例如， C_1 - C_4 烷氧基- C_2 - C_4 烷氧基，如2-甲氧基-、2-乙氧基-或2-丙氧基-乙氧基、3-甲氧基-或3-乙氧基-丙氧基或4-甲氧基丁氧基，优选3-甲氧基丙氧基或4-甲氧基丁氧基。

低级烷氧基-低级烷氧基-低级烷基为，例如， C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基，如2-甲氧基-、2-乙氧基-或2-丙氧基-乙氧基甲基、2-(2-甲氧基-、2-乙氧基-或2-丙氧基-乙氧基)乙基、3-(3-甲氧基-或3-乙氧基-丙氧基)丙基或4-(2-甲氧基丁氧基)丁基，优选2-(3-甲氧基丙氧基)乙基或2-(4-甲氧基丁氧基)乙基。

低级烷氧基-低级烷基为，例如， C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基，如乙氧基甲基、丙氧基甲基、丁氧基甲基、2-甲氧基-、2-乙氧基-或2-丙氧基-乙基、

3-甲氧基-或3-乙氧基-丙基或4-甲氧基丁基,优选3-甲氧基丙基或4-甲氧基丁基。

低级烷氧基哌啶子基-低级烷基为,例如,哌啶子基-、羟基哌啶子基-或低级烷氧基哌啶子基- C_1 - C_4 烷基,如哌啶子基甲基、4-羟基哌啶子基甲基或4- C_1 - C_4 烷氧基-,如4-甲氧基-哌啶子基甲基。

低级烷氧基哌啶子基-低级烷基为,例如, C_1 - C_4 烷氧基哌啶子基- C_1 - C_4 烷基,如4- C_1 - C_4 烷氧基-哌啶子基甲基,优选4-甲氧基哌啶子基甲基。

低级烷基可以是直链或支链和/或桥连的,为,例如,相应的 C_1 - C_7 烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基或戊基、己基或庚基基团。低级烷基 R_2 或 R_3 优选为 C_2 - C_7 烷基,低级烷基 R_5 或 R_7 优选为支链 C_3 - C_7 烷基,低级烷基 R_8 或 R_3 为,例如,直链、支链或桥连的 C_3 - C_7 烷基。

低级烷基氨基为,例如, C_1 - C_4 烷基氨基,如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基或叔丁基氨基。

低级烷基氨基-低级烷氧基为,例如, C_1 - C_4 烷基氨基- C_1 - C_4 烷氧基,如丙基氨基甲氧基、2-甲基氨基-、2-乙基氨基-、2-丙基氨基-或2-丁基氨基-乙氧基、3-乙基氨基-或3-丙基氨基-丙氧基或4-甲基氨基丁氧基。

低级烷基氨基-低级烷基为,例如, C_1 - C_4 烷基氨基- C_1 - C_4 烷基,如丙基氨基甲基、2-甲基氨基-、2-乙基氨基-、2-丙基氨基-或2-丁基氨基-乙基、3-乙基氨基-或3-丙基氨基-丙基或4-甲基氨基丁基。

低级烷基氨基甲酰基-低级烷氧基为,例如, N - C_1 - C_7 烷基氨基甲酰基- C_1 - C_4 烷氧基,如甲基-或二甲基-氨基甲酰基- C_1 - C_4 烷氧基,如甲基氨基甲酰基甲氧基、2-甲基氨基甲酰基乙氧基或3-甲基氨基甲酰基丙氧基。

低级亚烷二氧基为,例如,亚甲二氧基或亚乙二氧基,但也可以是1,3-或1,2-亚丙二氧基。

低级烷基氨磺酰基-低级烷基为,例如, N - C_1 - C_7 烷基氨磺酰基- C_1 - C_4 烷基,如 N -甲基-、 N -乙基-、 N -丙基-或 N -丁基-氨磺酰基- C_1 - C_4 烷基,如 N -甲基-、 N -乙基-、 N -丙基-或 N -丁基-氨磺酰基甲基、2-(N -甲基氨磺酰基)乙基、2-(N -丁基氨磺酰基)乙基、3-(N -甲基氨磺酰基)丙基、3-(N -丁基氨磺酰基)丙基。

酰基)丙基或 4-(*N*-甲基氨磺酰基)丁基、4-(*N*-丁基氨磺酰基)丁基或 4-(*N,N*-二甲基氨磺酰基)丁基, 优选 *N*-甲基-、*N*-丁基-或 *N,N*-二甲基-氨磺酰基甲基。

低级烷硫基(羟基)-低级烷氧基为, 例如, *N*- C_1 - C_4 烷硫基- C_1 - C_4 (羟基)烷氧基, 如 2-羟基-3-甲基硫代丙氧基。

噁唑基-低级烷基为, 例如, 噁唑基- C_1 - C_4 烷基, 如 2-(1,2,4-噁二唑-5-基)乙基、3-(1,2,4-噁二唑-5-基)丙基或 4-(1,2,4-噁二唑-5-基)丁基。

低级烷硫基低级烷氧基为, 例如, *N*- C_1 - C_4 烷硫基- C_1 - C_4 烷氧基, 如甲基硫代 C_1 - C_4 烷氧基, 如甲基硫代甲氧基、2-甲基硫代乙氧基或 3-甲基硫代丙氧基。

低级烷硫基低级烷基为, 例如, *N*- C_1 - C_4 烷硫基- C_1 - C_4 烷基, 如甲基硫代 C_1 - C_4 烷基, 如甲基硫代甲基、2-甲基硫代乙基或 3-甲基硫代丙基。

N'-低级链烷酰基哌嗪子基-低级烷氧基为, 例如, *N'*-低级链烷酰基哌嗪子基- C_1 - C_4 烷氧基, 如 4-乙酰基哌嗪-1-基甲氧基。

N'-低级链烷酰基哌嗪子基-低级烷基为, 例如, *N'*- C_2 - C_7 -低级链烷酰基哌嗪子基- C_1 - C_4 烷基, 如 4-乙酰基哌嗪-1-基甲基。

N'-低级烷基哌嗪子基-低级烷基为, 例如, *N'*- C_1 - C_4 烷基哌嗪子基- C_1 - C_4 烷基, 如 4-甲基哌嗪-1-基甲基。

氧代-低级烷氧基为, 例如, 氧代- C_1 - C_4 烷氧基, 如 3,3-二甲基-2-氧代-丁基氧基。

哌嗪子基-低级烷基为, 例如, 哌嗪子基- C_1 - C_4 烷基, 如哌嗪-1-基甲基、2-哌嗪-1-基乙基或 3-哌嗪-1-基丙基。

哌啶子基-低级烷氧基为, 例如, 哌啶子基- C_1 - C_4 烷氧基, 如哌啶子基甲氧基、2-哌啶子基乙氧基或 3-哌啶子基丙氧基。

哌啶子基-低级烷基为, 例如, 哌啶子基- C_1 - C_4 烷基, 如哌啶子基甲基、2-哌啶子基乙基或 3-哌啶子基丙基。

多卤代-低级链烷磺酰基氨基-低级烷氧基为, 例如, 三氟- C_1 - C_7 链烷磺酰基- C_1 - C_4 烷氧基, 如三氟甲磺酰基氨基丁基氧基。

多卤代-低级链烷磺酰基氨基-低级烷基为, 例如, 三氟- C_1 - C_7 链烷磺

酰基- C_1 - C_4 烷基, 如三氟甲磺酰基氨基丁基。

嘧啶基-低级烷氧基为, 例如, 嘧啶基- C_1 - C_4 烷氧基, 如嘧啶基甲氧基、2-嘧啶基乙氧基或3-嘧啶基丙氧基。

嘧啶基-低级烷基为, 例如, 嘧啶基- C_1 - C_4 烷基, 如嘧啶基甲基、2-嘧啶基乙基或3-嘧啶基丙基。

吡咯烷子基-低级烷氧基为, 例如, 吡咯烷子基- C_2 - C_4 烷氧基, 如2-吡咯烷子基乙氧基或3-吡咯烷子基丙氧基。

吡咯烷子基-低级烷基为, 例如, 吡咯烷子基- C_1 - C_4 烷基, 如吡咯烷子基甲基、2-吡咯烷子基乙基或3-吡咯烷子基丙基。

S,S -二氧代硫代吗啉代-低级烷基为, 例如, S,S -二氧代硫代吗啉代- C_1 - C_4 烷基, 如 S,S -二氧代硫代吗啉代甲基或2-(S,S -二氧代)硫代吗啉代乙基。

S -氧代硫代吗啉代-低级烷基为, 例如, S -氧代硫代吗啉代- C_1 - C_4 烷基, 如 S -氧代硫代吗啉代甲基或2-(S -氧代)硫代吗啉代乙基。

氮磺酰基-低级烷基为, 例如, 氮磺酰基- C_1 - C_4 烷基, 如氮磺酰基- C_1 - C_4 烷基, 如氮磺酰基甲基、2-氮磺酰基乙基、3-氮磺酰基丙基或4-氮磺酰基丁基。

四唑基-低级烷基为, 例如, 四唑基- C_1 - C_4 烷基, 如四唑-5-基甲基、2-(四唑-5-基)乙基、3-(四唑-5-基)丙基或4-(四唑-4-基)丁基。

噻唑啉基-低级烷氧基为, 例如, 噻唑啉基- C_1 - C_4 烷氧基, 如噻唑啉基甲氧基、2-噻唑啉基甲氧基或3-噻唑啉基丙氧基。

噻唑啉基-低级烷基为, 例如, 噻唑啉基- C_1 - C_4 烷基, 如噻唑啉基甲基、2-噻唑啉基乙基或3-噻唑啉基丙基。

噻唑基-低级烷氧基为, 例如, 噻唑基- C_1 - C_4 烷氧基, 如噻唑基甲氧基、2-噻唑基乙氧基或3-噻唑基丙氧基。

噻唑基-低级烷基为, 例如, 噻唑基- C_1 - C_4 烷基, 如噻唑基甲基、2-噻唑基乙基或3-噻唑基丙基。

硫代吗啉代-低级烷基或 S,S -二氧代硫代吗啉代-低级烷基为, 例如, 硫代吗啉代- C_1 - C_4 烷基, 如-甲基或-乙基, 或 S,S -二氧代硫代吗啉代- C_1 - C_4

烷基, 如-甲基或-乙基。

根据不对称碳原子是否存在, 本发明化合物可以以异构体混合物的形式存在, 特别是外消旋体, 或者以纯异构体的形式存在, 优选以光学对映体形式存在。

具有盐形成基团的化合物的盐优选为酸加成盐, 与碱形成盐, 或者当有多个盐形成基团时, 盐可以是混和盐或内盐。

盐优选为式(I)化合物的药学上可接受的或非毒性的盐。

此类盐是由, 例如, 含有酸性基团(如羧基基团或含硫基团)的式(I)化合物形成的, 此类盐为, 例如, 与适当的碱形成的盐, 如得自元素周期表 Ia、Ib、IIa 和 IIb 族的金属的非毒性盐, 如碱金属盐, 优选为锂、钠或钾盐; 或者碱土金属盐, 如镁或钙盐; 也可以是锌盐或铵盐; 以及与有机胺形成的盐, 有机胺如未取代的或羟基取代的单-、双-或三-烷基胺, 优选单-、双-或三-低级烷基胺; 或者与四价铵碱形成的盐, 所述胺如甲基-、乙基-、二乙基-或三乙基-胺, 单-、双-或三-(2-羟基-低级烷基)-胺(如乙醇-、二乙醇-或三乙醇-胺, 三-(羟基甲基)-甲基胺或 2-羟基-叔-丁基胺), *N,N*-二-低级烷基-*N*-(羟基-低级烷基)-胺(如 *N,N*-二甲基-*N*-(2-羟基乙基)-胺或 *N*-甲基-*D*-葡糖胺), 或四价铵氢氧化物, 如叔丁基铵氢氧化物。具有碱性基团(如氨基基团)的式(I)化合物可以与适当的无机酸或有机酸以及氨基酸形成酸加成盐, 例如, 无机酸为, 如氢卤酸(如盐酸或氢溴酸)、或一个或二个质子被置换的硫酸、一个或二个质子被置换的磷酸(如正磷酸或间磷酸)、或一个或二个质子被置换的焦磷酸; 有机酸包括羧酸、磺酸、硫代酸或膦酸、或 *N*-取代的氨基磺酸, 如乙酸、丙酸、羟基乙酸、琥珀酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、葡糖酸、葡糖二酸、葡糖醛酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、恩贝酸、烟酸或异烟酸; 氨基酸, 如, 此前所述的 α -氨基酸; 式(I)化合物还可以与甲烷磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲苯磺酸、萘-2-磺酸、2-或 3-磷酸甘油酸盐、葡萄糖-6-磷酸盐或 *N*-环己基氨基磺酸(形成环己烷氨基磺酸盐)形成盐, 或者与其它酸性有机化合物如抗坏血酸形成盐。具有酸性和碱性

基团的式(I)化合物也可以形成内盐。

为了分离和纯化的目的,也可以使用药学上不可接受的盐。

本发明化合物具有酶抑制活性。特别是,它们能够抑制天然酶肾素的作用。后者自肾进入血液,在血液中它可以使得血管紧张素原裂解,释放十肽血管紧张素 I,然后血管紧张素 I 在肺、肾和其它器官中裂解形成八肽血管紧张素原 II。该八肽可以通过动脉血管收缩直接增加血压,也可以通过自肾上腺释放钠离子储留激素醛固酮间接增加血压,并伴随着细胞外液体积增加。该增加是由血管紧张素 II 的作用引起的。肾素的酶活性的抑制剂使得血管紧张素 I 的形成减少。结果血管紧张素 II 产生减少。该活性肽激素的浓度减少是肾素抑制剂降低血压作用的直接原因。

所以,本发明化合物可以用于治疗高血压、动脉粥样硬化、不稳定型冠状动脉综合征、充血性心衰、心肌肥厚、心肌纤维化、梗塞后心肌病、不稳定型冠状动脉综合征、舒张功能障碍、慢性肾病、肝纤维化、糖尿病导致的并发症(如肾病、血管病和神经病)、冠状动脉疾病、血管成形术后的再狭窄、眼房压力升高、青光眼、异常血管生长、高醛固酮症、认知损害、阿尔茨海默氏病、痴呆、焦虑状态和认知紊乱。

下面所述的一组化合物并非为排他性的,相反,例如,为了用更具体的定义代替一般性定义,该组化合物中的一部分可以互相交换和调换上述定义,或者在适当时可以省略。

优选的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,称为 A 组,其中

R^9 为低级烷基、任选取代的环烷基(烷基、OH、烷氧基、烷氧基-烷基、卤素)、任选取代的环烷基-烷基(OH、烷氧基、烷氧基-烷基、环烷基上的卤素)、环烷基甲酰胺、*N*-单或 *N,N*-双烷基取代的环烷基甲酰胺、任选取代的芳基-烷基、游离或脂肪族酯化的或醚化的羟基-低级烷基、氨基-低级烷基(包括未取代的或者 *N*-低级链烷酰化的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的或者 *N,N*-被低级亚烷基双取代,被羟基-、低级烷氧基-或低级链烷酰基氧基-低级亚烷基双取代,被未取代的或者 *N'*-低级链烷酰化的或 *N'*-低级烷基化的氮杂-低级亚烷基双取代,被氧杂-低级亚烷基双取代或被下列基团双取代: 任选 *S*-氧化的硫杂-低级亚烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-

低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的二羧基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-(羟基)-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基环烷基-低级烷基、氰基-低级烷基、低级链烷磺酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的硫代氨基甲酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的氯磺酰基-低级烷基、或通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基、或被通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基取代的低级烷基)。

优选如下定义的 A 组化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 和 R^4 为 氢；

R^2 为低级烷氧基-低级烷氧基；

R^3 为卤素或单、二或三-卤代烷基。

另外优选的 A 组化合物或其药学上可接受的盐为其中卤素/卤代为氟或氯的化合物。

更优选的 A 组化合物或其药学上可接受的盐为其中 R^3 为氟或三氟甲基的化合物。

最优选的 A 组化合物或其药学上可接受的盐为其中 R^2 在间位且 R^3 在对位的化合物。

最优选的 A 组化合物或其药学上可接受的盐还有 R^3 在邻位的化合物。

最优选的 A 组化合物或其药学上可接受的盐还有 R^3 在间位的化合物。

优选的 A 组化合物或其药学上可接受的盐还有，称为 B 组的化合物，其中 R^2 在间位，为任选被卤素取代的低级烷氧基-低级烷氧基。

更优选的 B 组化合物或其药学上可接受的盐为，其中卤素为氟或氯。

更优选的 B 组化合物或其药学上可接受的盐为，其中卤素为氟。

优选的 B 组化合物或其药学上可接受的盐也包括，称为 C 组的化合物，其中 R^3 为被卤素取代的低级烷氧基。

优选的 C 组化合物或其药学上可接受的盐为，其中卤素为氟和氯。

更优选的 C 组化合物或其药学上可接受的盐为，其中卤素为氟。

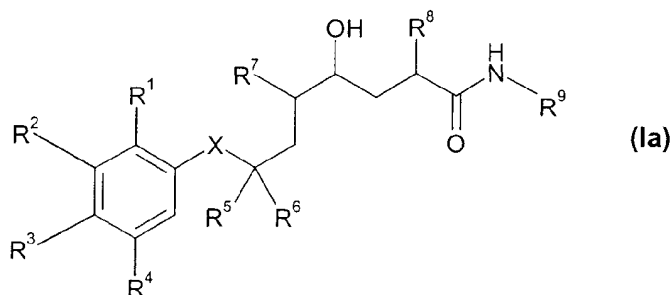
优选的 B 组化合物或其药学上可接受的盐也包括，称为 D 组的化合物，其中 R^3 在对位。

更优选的 D 组化合物或其药学上可接受的盐为, 其中 R^3 为甲氧基。

更优选的 D 组化合物或其药学上可接受的盐还有, 其中 R^3 为三氟-甲氧基。

还优选式(I)化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 位于对位并且为卤素。

也优选式(I)的 δ -氨基- γ -羟基- ω -芳基-链烷酸胺化合物或其药学上可接受的盐, 称为 E 组的化合物, 具有式(Ia):



其中

R^1 为氢、卤素、任选卤化的烷基、环烷基、羟基、任选卤化的烷氧基、环烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基或低级烷基;

R^2 为氢、卤素、任选卤化的低级烷基、羟基、环烷基、环烷氧基、任选卤化的低级烷氧基-低级烷基、任选取代的低级烷氧基-低级烷氧基、环烷氧基-低级烷基; 任选低级链烷酰化的、卤化的或磺酰化的羟基-低级烷氧基; 氨基-低级烷基, 该基团是未取代的或者被下列基团取代: 低级烷基、低级链烷酰基和/或低级烷氧基-羰基; 任选氢化的杂芳基-低级烷基; 氨基-低级烷氧基, 被下列基团取代: 低级烷基、低级链烷酰基和/或低级烷氧基-羰基; 氧代-低级烷氧基、低级烷氧基、环烷氧基、低级烯氧基、环烷氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级链烯基、低级烯氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烯氧基、低级烯氧基-低级烷基、低级链烷酰基-低级烷氧基、任选 S-氧化的低级烷硫基-低级烷氧基、低级烷硫基-(羟基)-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、芳基-低级烷基、芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷基、氰基-低级烷氧基、氰基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺

化的羧基-低级烷基;

R^3 和 R^4 独立为氢、卤素、任选卤化的低级烷基、羟基、任选卤化的低级烷氧基和环烷氧基、低级烷氧基-低级烷基、环烷氧基-低级烷基、羟基-低级烷基、任选 S-氧化的低级烷硫基低级烷基、任选氢化的杂芳硫基-低级烷基、任选氢化的杂芳基-低级烷基; 氨基-低级烷基, 该基团是未取代的或者是 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的、*N*-低级链烷酰化的或 *N*-低级链烷磺酰化的或者被下列基团 *N,N*-双取代的: 低级亚烷基, 未取代的或 *N'*-低级烷基化的或 *N'*-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 S-氧化的硫杂-低级亚烷基; 氰基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基、环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、环烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、环烷氧基-低级烷氧基、羟基-低级烷氧基、芳基-低级烷氧基、任选卤化的低级烷氧基、任选 S-氧化的低级烷硫基--低级烷氧基、任选氢化的杂芳基-低级烷氧基、任选氢化的杂芳硫基-低级烷氧基; 氨基-低级烷氧基, 该基团是未取代的或者是 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的、*N*-低级链烷酰化的或 *N*-低级链烷磺酰化的或者被下列基团取代的: 低级亚烷基、未取代的或 *N'*-低级烷基化的或 *N'*-低级链烷酰化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基所取代或任选 S-氧化的硫杂-低级亚烷基; 氰基-低级烷氧基或者游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷氧基; 或者

R^4 与 R^3 一起为低级烯氧基、亚烷二氧基或与芳基稠合的任选氢化的杂芳基或环烷基环;

X 为亚甲基、羟基亚甲基、氧、任选低级烷基取代的氮或任选氧化的硫;

R^5 为低级烷基或环烷基;

R^6 为氢、低级烷基、羟基、烷氧基或卤素;

R^7 为未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的或 *N*-低级链烷酰化的氨基;

R^8 为低级烷基、低级链烯基、环烷基或芳基-低级烷基;

R^9 为任选取代的低级烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基-烷基、环烷基甲酰胺、*N*-单或 *N,N*-双烷基取代的环烷基甲酰胺、任选取代

的芳基-烷基、任选取代的芳氧基-芳基、任选取代的杂芳基氧基-烷基、游离或脂肪族酯化的或醚化的羟基-低级烷基；氨基-低级烷基，该基团是未取代的或者是 *N*-低级链烷酰化的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的或者被下列基团 *N,N*-双取代的：低级亚烷基、羟基、低级烷氧基-或低级链烷酰基氧基-低级亚烷基、未取代的或者 *N'*-低级链烷酰化的或 *N'*-低级烷基化的氮杂-低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或任选 *S*-氧化的硫杂-低级亚烷基；游离或酯化的或酰胺化的羧基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的二羧基-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基-(羟基)-低级烷基、游离或酯化的或酰胺化的羧基环烷基-低级烷基、氰基-低级烷基、低级链烷磺酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的硫代氨基甲酰基-低级烷基、未取代的或 *N*-单-或 *N,N*-双-低级烷基化的氨基磺酰基-低级烷基、或通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基、或被通过碳原子结合的和任选氢化的和/或氧代的杂芳基取代的低级烷基。

优选的 E 组化合物或其药学上可接受的盐为，其中

R^9 为烷基、羟基、烷氧基、烷氧基-烷氧基或卤素取代的环烷基；任选被烷基、羟基、烷氧基、烷氧基-烷氧基或环烷基上的卤素或烷基上的卤素或烷氧基上的卤素取代的环烷基-烷基；环烷基甲酰胺；*N*-单或 *N,N*-二烷基取代的环烷基甲酰胺；或任选取代的芳基-烷基；

优选的 E 组化合物或其药学上可接受的盐为，称为 F 组化合物，其中 R^9 为氢；卤代烷基；任选取代的芳基-烷基、任选取代的芳氧基-烷基、被 1-3 个选自下列基团取代的环烷基：链烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷氧基-烷氧基、烷硫基、芳硫基、芳基-烷氧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺酰基、任选取代的氨基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基、芳氧基、杂环基或任选被氨基、卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基或杂环基取代的烷基；或任选取代的环烷基-烷基。

更优选的 F 组化合物或其药学上可接受的盐为，其中

R^1 为氢；

R^2 为 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基；

R^3 为 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基;

R^4 为氢;

X 为亚甲基;

R^5 为低级烷基;

R^6 为氢;

R^7 为未取代的氨基;

R^8 为支链 C_3 - C_4 烷基;

R^9 为任选取代的环烷基-烷基。

更优选的 F 组化合物或其药学上可接受的盐为, 其中

R^2 为 3-甲氧基丙氧基;

R^3 为甲氧基;

R^5 为异丙基;

R^8 为异丙基。

还优选 F 组化合物或其药学上可接受的盐为, 称为 G 组化合物, 其中

R^1 为氢;

R^2 为 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基;

R^3 为 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基;

R^4 为氢;

X 为亚甲基;

R^5 为低级烷基;

R^6 为氢;

R^7 为未取代的氨基;

R^8 为支链 C_3 - C_4 烷基;

R^9 为任选取代的芳基-烷基。

优选的 G 组化合物或其药学上可接受的盐为, 其中

R^2 为 3-甲氧基丙氧基;

R^3 为甲氧基;

R^5 为异丙基;

R^8 为异丙基。

还优选 G 组化合物或其药学上可接受的盐为, 其中芳基-烷基为苯基取代的烷基。

更优选 G 组化合物或其药学上可接受的盐为, 其中芳基-烷基为苯基取代的甲基。

更优选 G 组化合物或其药学上可接受的盐为, 其中

R^2 为 3-甲氧基丙氧基;

R^3 为甲氧基;

R^5 为异丙基;

R^8 为异丙基。

由于新化合物的游离形式和盐形式之间的密切联系, 所以, 按照最为有利原则, 本文中任何时候涉及游离化合物及其盐时, 均应理解为也分别包括其相应的盐和游离化合物。

本发明化合物通常可以根据公开于 U.S.专利 No. 5,559,111 中的方法进行制备, 在此引入该专利文献的全部内容作为参考。

本发明还提供药用组合物, 它含有治疗有效量的本发明的药理活性化合物, 它可以单独使用, 或者与一种或多种药学上可接受的载体一起使用。

本发明药用组合物适用于胃肠道给药(如口服或直肠给药)、透皮给药和胃肠外给药, 给药于哺乳动物(包括人类)以抑制肾素活性, 用于治疗与肾素活性有关的疾病。此类疾病包括高血压、动脉粥样硬化、不稳定型冠状动脉综合征、充血性心衰、心肌肥厚、心肌纤维化、梗塞后心肌病、不稳定型冠状动脉综合征、舒张功能障碍、慢性肾病、肝纤维化、糖尿病导致的并发症(如肾病、血管病和神经病)、冠状动脉疾病、血管成形术后的再狭窄、眼房压力升高、青光眼、异常血管生长、高醛固酮症、认知损害、阿尔茨海默氏病、痴呆、焦虑状态和认知紊乱。

所以, 本发明的药理活性化合物可应用于生产含有有效量的活性化合物的药用组合物, 可以与适用于胃肠道或胃肠外应用的辅料或载体混和或结合应用。优选含有活性化合物的片剂和胶囊采用下列辅料配制:

a) 稀释剂, 例如, 乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

- b) 润滑剂, 例如, 二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或钙盐和/或聚乙二醇; 对于片剂, 还包括
- c) 粘合剂, 例如, 硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮; 如果需要, 还包括
- d) 崩解剂, 例如, 淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐、或泡腾混合物; 和/或
- e) 吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

注射组合物优选等渗水溶液或悬浮液, 栓剂最好自脂肪乳或悬浮液制备。

所述组合物可以是灭菌的和/或含有辅料, 例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外, 它们也可以含有其它有治疗价值的物质。所述组合物可以分别采用常用的混和、制粒或包衣方法进行制备, 含有约 0.1-75%(优选为约 1-50%)的活性化合物。

透皮给药的适当的制剂包含治疗有效量的本发明化合物和载体。载体最好包括可吸收的药理学上可接受的溶剂, 以有助于透过宿主的皮肤。从特性上来讲, 透皮装置是一种绷带形式, 它包括背衬膜、含有化合物及任选载体的储库、任选能够以可控的和预定的速率在一延长的时间周期内将药物传递到宿主皮肤上的控释膜、及将装置固定于皮肤上的方法。

因此, 本发明提供用于治疗肾素活性介导的疾病的前述药用组合物, 所述疾病包括高血压、动脉粥样硬化、不稳定型冠状动脉综合征、充血性心衰、心肌肥厚、心肌纤维化、梗塞后心肌病、不稳定型冠状动脉综合征、舒张功能障碍、慢性肾病、肝纤维化、糖尿病导致的并发症(如肾病、血管病和神经病)、冠状动脉疾病、血管成形术后的再狭窄、眼房压力升高、青光眼、异常血管生长、高醛固酮症、认知损害、阿尔茨海默氏病、痴呆、焦虑状态和认知紊乱。

药用组合物可以含有治疗有效量的如前所定义的本发明化合物, 可以单独使用或与另外的治疗成分联合使用, 例如, 每一种均按照本领域中已报道的有效治疗剂量使用。此类治疗成分包括:

- a) 抗糖尿病药物, 如胰岛素、胰岛素衍生物和类似物; 胰岛素促分泌素如磺酰脲类(如格列吡嗪、格列本脲和格列美脲); 促胰岛素分泌磺酰脲受体

配体如那格列奈和瑞格列奈；过氧化物酶增植物活化受体(PPAR)配体；蛋白酪氨酸磷酸酯酶-1B (PTP-1B)抑制剂如 PTP-112； GSK3 (糖原合成酶激酶-3)抑制剂如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441 和 NN-57-05445； RXR 配体如 GW-0791 和 AGN-194204； 钠-依赖型葡萄糖共转运子抑制剂如 T-1095； 糖原磷酸化酶 A 抑制剂如 BAY R3401； 双胍类如二甲双胍； α -葡萄糖苷酶抑制剂如阿卡波糖； GLP-1 (胰高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物如 Exendin-4 和 GLP-1 模拟物；以及 DPPIV (二肽基肽酶 IV)抑制剂如 LAF237；

b) 降血脂药物如 3-羟基-3-甲基-戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂，例如，洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、velostatin、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和 rivastatin；鲨烯合成酶抑制剂；FXR (法呢醇 X 受体)和 LXR(肝 X 受体)配体；考来烯胺；贝特类；烟酸和阿司匹林；

c) 减肥药物，如奥利司他；和

d) 抗高血压药物，如袢利尿剂(如依他尼酸、呋塞米和托拉塞米)；血管紧张素转换酶 (ACE)抑制剂(如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利(perinodopril)、喹那普利、雷米普利和群多普利；Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂如地高辛； 中性内肽酶(NEP)抑制剂； ACE/NEP 抑制剂如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲；血管紧张素 II 拮抗剂如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦、优选缬沙坦； β -肾上腺素能受体阻断剂如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔；心肌收缩药物如地高辛、多巴酚丁胺和米力农；钙通道阻滞剂如氟氯地平、苄普地尔、地尔硫革、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米；醛固酮受体拮抗剂；和醛固酮合酶抑制剂。

Patel Mona 在 Expert Opin Investig Drugs, 2003,12 (4), 623-633 第 1-7 页中描述了其它具体的抗糖尿病化合物，在此引入该文献的内容作为参考。本发明化合物可以与其它活性成分同时给药，或者在其之前或之后给药，可以分别以相同的或不同的给药途径给药或者在相同的剂型中一起给药。

由编码、通用名或商品名确定的治疗成分的结构可以获自标准目录“Merck 索引”的现行版本或数据库，如国际专利(如 IMS 世界公开出版物(World Publications))。其相应的内容在此引入作为参考。

因此，本发明提供药用组合物，它包含治疗有效量的本发明化合物以及治疗有效量的另一种治疗成分，该成分优选选自抗糖尿病药物、降血脂药物、减肥药物或抗高血压药物，最优选选自上述抗糖尿病药物、抗高血压药或降血脂药物。

本发明另外涉及用作药物的上述药用组合物。

本发明进一步涉及上述药用组合物或联合的用途，用于治疗肾素活性介导的疾病的治疗的药物的制备，所述疾病优选为高血压、动脉粥样硬化、不稳定型冠状动脉综合征、充血性心衰、心肌肥厚、心肌纤维化、梗塞后心肌病、不稳定型冠状动脉综合征、舒张功能障碍、慢性肾病、肝纤维化、糖尿病导致的并发症(如肾病、血管病和神经病)、冠状动脉疾病、血管成形术后的再狭窄、眼房压力升高、青光眼、异常血管生长、高醛固酮症、认知损害、阿尔茨海默氏病、痴呆、焦虑状态和认知紊乱。

因此，本发明也涉及用作药物的式(I)化合物；涉及式(I)化合物的用途，用于制备预防和/或治疗肾素活性介导的疾病的药用组合物；还涉及用于肾素活性介导的疾病的药用组合物，它包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或其载体。

本发明另外提供了预防和/或治疗肾素活性介导的疾病的方法，它包括给予治疗有效量的本发明化合物。

体重约 50-70 kg 的哺乳动物的单位剂量可以含有约 1 mg 到 1000 mg 之间的活性成分，优选约 5-600 mg 的活性成分。活性化合物的治疗有效剂量取决于温血动物(哺乳动物)的种属、体重、年龄和个体情况，取决于给药的形式和所包含的化合物。

根据前面所述，本发明也提供联合治疗产品，如药盒、多部分组成药盒，例如，用于上述任何方法中，它包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐，可以与至少一种含有至少一种其它治疗成分的药用组合物同时使用或顺序使用，上述其它成分优选选自抗糖尿病药物、降血脂药物、减肥药物

或抗高血压药物。药盒中可以含有其使用说明书。

同样，本发明提供多部分组成的药盒，它包括：(i) 本发明药用组合物；和(ii) 药用组合物，它包含选自抗糖尿病药物、降血脂药物、减肥药物、抗高血压药物或其药学上可接受的盐的化合物，以成分(i)到(ii)的两种独立单位的形式存在。

同样，本发明提供上述方法，它包括联合给药，例如，同时或顺序，给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和第二种药物，所述第二种药物为如上所述的抗糖尿病药物、降血脂药物、减肥药物或抗高血压药物。

优选，本发明化合物给药于需要它的哺乳动物。

优选，本发明化合物用于治疗对肾素活性调节有响应的疾病。

优选，与肾素活性有关的疾病选自高血压、动脉粥样硬化、不稳定型冠状动脉综合征、充血性心衰、心肌肥厚、心肌纤维化、梗塞后心肌病、不稳定型冠状动脉综合征、舒张功能障碍、慢性肾病、肝纤维化、糖尿病导致的并发症(如肾病、血管病和神经病)、冠状动脉疾病、血管成形术后的再狭窄、眼房压力升高、青光眼、异常血管生长、高醛甾酮症、认知损害、阿尔茨海默氏病、痴呆、焦虑状态和认知紊乱。

最后，本发明提供方法和用途，它包括给予式(I)化合物以及治疗有效量的抗糖尿病药物、降血脂药物、减肥药物或抗高血压药物。

此外，本发明提供方法或用途，它包括以上述药用组合物的形式给予式(I)化合物。

如本说明书和权利要求中所使用，术语“治疗”包括相关领域人员所熟知的所有不同形式或方式的治疗，尤其包括预防、治愈、延缓病情发展和/或减轻症状治疗。

最好采用哺乳动物，如小鼠、大鼠、犬、猴子或离体器官、组织及其制品，可以在体内和体外实验中证实上述性质。所述化合物可以在体外以溶液形式应用(例如，优选水溶液)，也可以在体内经肠道、胃肠外应用(优选静脉注射，如以悬浮液或水溶液形式)。体外剂量范围在约 10^{-3} 摩尔到 10^{-10} 摩尔浓度之间。体内的治疗有效量的范围取决于给药途径，在约

0.001-500 mg/kg 之间, 优选在约 0.1-100 mg/kg 之间。

如上所述, 本发明化合物具有酶抑制活性。特别是, 它们能够抑制天然酶肾素的作用。肾素自肾进入血液, 在血液中它可以使得血管紧张素原裂解, 释放十肽血管紧张素 I, 然后血管紧张素 I 在肺、肾和其它器官中裂解形成八肽血管紧张素原 II。该八肽可以通过动脉血管收缩直接增加血压, 也可以通过自肾上腺释放钠离子储留激素醛固酮间接增加血压, 并伴随着细胞外液体积增加。该增加是由血管紧张素 II 作用引起的。肾素的酶活性的抑制剂使得血管紧张素 I 的形成减少, 结果血管紧张素 II 产生相应减少。该活性肽激素的浓度减少是肾素抑制剂降低血压作用的直接原因。

通过体外实验的方法可以证明肾素抑制剂的作用, 血管紧张素 I 形成的减少可以在各种系统中进行测定(人血浆、纯化的人肾素以及合成或天然的肾素底物)。

可以采用下列体外实验方法进行测定:

在 pH 7.2 的 1M 2-N-(三-羟基甲基甲基)-氨基-乙磺酸缓冲水溶液中, 于 37 °C, 将得自肾脏的人肾素提取物 (0.5 mGU [milli-Goldblatt 单位]/mL) 与 23 μ g/mL 的合成肾素底物 (十四肽 H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-ProPhe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-OH) 一起温育 1 小时。通过放射免疫分析测定形成的血管紧张素 I 的量。将本发明的每一个抑制剂以不同的浓度加至上述温育混合物中。IC₅₀ 定义为使得血管紧张素 I 形成减少 50% 的特定抑制剂的浓度。

在 0.1 M Tris -HCl 缓冲液(pH 7.4, 含有 0.05 M NaCl、0.5 mM EDTA 和 0.05 % CHAPS)中, 于室温下将 4 nM 浓度的重组人肾素(在中国仓鼠卵巢细胞中表达, 并采用标准方法纯化)与不同浓度的受试化合物一起温育 1 小时。将合成的肽底物 Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 加至终浓度为 2 μ M, 在微孔板荧光光谱仪中于激发波长 340 nm 和发射波长 485 nm 记录荧光的增加。以肾素活性抑制百分率作为受试化合物浓度的函数计算 IC₅₀ 值(荧光共振能量转移, FRET, 分析)。

在 0.1 M Tris/HCl(pH7.4, 含有 0.05M NaCl、0.5 mM EDTA 和 0.025%

(w/v) CHAPS)中, 于 37 °C, 将 1 nM 浓度的重组人肾素(在中国仓鼠卵巢细胞中表达, 并采用标准方法纯化)与不同浓度的受试化合物一起温育 1.5 小时。将合成的肽底物 Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5]加至终浓度为 5 μ M。通过加入 6 μ L 的 1.0% TFA 终止酶反应。通过 HPLC 分离反应生成物, 并于 505 nm 的波长处通过色谱测定定量。以肾素活性抑制百分率作为受试化合物浓度的函数计算 IC₅₀ 值。

于室温下, 在 0.1 M Tris/HCl (pH 7.4, 含有 0.5M NaCl 和 0.5% (w/v) Brij35)中, 将 3.3 nM 浓度的重组人肾素(在中国仓鼠卵巢细胞中表达, 并采用标准方法纯化)、¹²⁵I-NVP-AJI891-NX-1 (0.27 μ Ci/mL)和链霉亲和素-SPA (0.67 mg/mL)珠与不同浓度的受试化合物一起温育 2.0 小时。温育结束时, 将板离心(55g, 60 秒)并在 Wallac MicroBeta 读板仪中计数。以放射性配体与肾素结合置换百分率作为受试化合物浓度的函数计算 IC₅₀ 值。

在缺盐的动物中, 肾素抑制剂使得血压降低。人类肾素不同于其它物种的肾素。为了实验人肾素的抑制剂, 可以采用灵长类, 如绒猴(*Callithrix jacchus*), 因为人类肾素和灵长类肾素在酶的活性区是基本同源的。可以采用下面的体内实验。

在血压正常的两种性别绒猴中进行受试化合物的实验, 该绒猴体重约为 350g、意识清醒、并能够在标准笼子里自由活动。通过在降主动脉中插管测定血压和心率, 自动记录。通过一周的低盐饮食和单次肌肉注射速尿(5-(氨基磺酰基)-4-氯-2-[(2-呋喃基甲基)氨基]苯甲酸) (5 mg/kg)刺激肾素的内源性释放。注射速尿 16 小时后, 使用注射插管直接自股动脉给予受试化合物, 或者以悬浮液或溶液的形式通过食管将受试化合物给药到胃内, 测定它们对血压和心率的作用。在所述的体内实验中, 在剂量为约 0.003 到约 1 mg/kg 静脉给药和剂量为约 0.3 到约 100 mg/kg 口服给药时, 本发明化合物具有降血压作用。

或者, 在血压正常的雄性绒猴中进行肾素抑制剂的实验, 该绒猴体重约为 250 到 500 g、意识清醒、并能够在标准笼子里自由活动。通过安置在降主动脉中的插管测定血压和心率, 并采用放射测定进行记录。通过将传

感器电极置于铅 II 获得心电图。在给予受试化合物前 43 和 19 小时，两次肌肉注射速尿(5-(氨基磺酰基)-4-氯-2-[(2-呋喃基甲基)氨基]苯甲酸) (10 mg/kg)刺激肾素的内源性释放。使用注射插管直接自股动脉给予受试化合物，或者以悬浮液或溶液的形式通过食管将受试化合物给药到胃内，测定它们对血压、心率和 ECG 的作用。在所述的体内实验中，在剂量为约 0.003 到约 0.3mg/kg 静脉给药和剂量为约 0.31 到约 30 mg/kg 口服给药时，本发明化合物具有降血压作用。

本发明活物也具有调节、尤其是降低眼内压的特性。

给予本发明式(I)药用活性化合物后，眼内压降低的程度可以进行测定，例如，在动物如兔和猴进行测定。下面所述的两种典型实验方法是用于描述本发明，并非进行任何限定。

在“Fauve de Bourgogne”型的兔中进行的用于测定局部应用组合物后眼内压降低活性的体内实验可以，例如，如下进行：在实验开始前，以一定的时间间隔，采用压力波形描记器测定眼内压(IOP)。给予局部麻醉剂后，将适当剂型的受试化合物以精确的浓度(如按体重的 0.000001-5%)局部应用于受试动物的一只眼睛。另一侧眼睛用，例如，生理盐水处理。如此所获得的测定值经统计学评价。

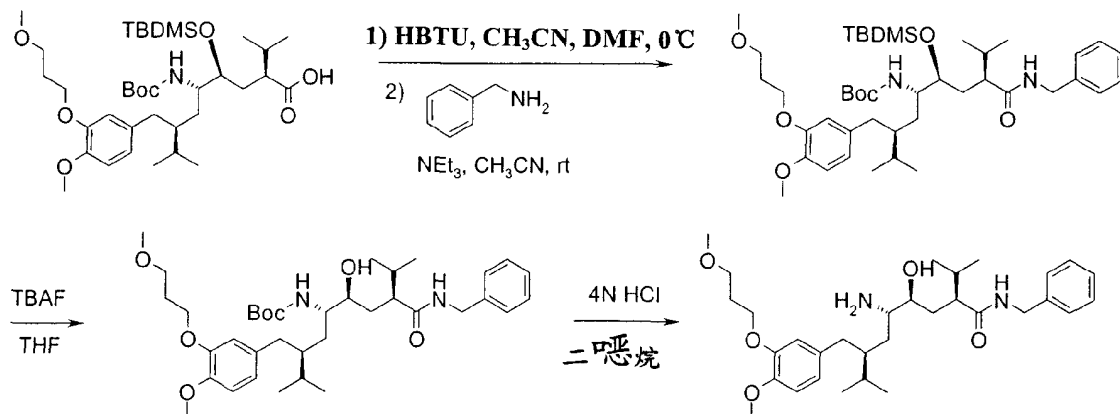
在 *Macaca Fascicularis* 属猴中进行的用于测定局部应用组合物后眼内压降低活性的体内实验可以，例如，如下进行：将适当剂型的受试化合物以精确的浓度(如按体重的 0.000001-5%)局部应用于受试动物的一只眼睛。猴的另一只眼睛相应地用例如生理盐水进行处理。实验开始前，受试动物采用肌肉注射例如氯胺酮的方法进行麻醉。在一定的时间间隔，测定眼内压(IOP)。根据“药品非临床研究质量管理规范”(GLP)的标准进行实验操作并评价。

例如，在 FRET 分析中证实实施例 29 的化合物具有肾素活性抑制作用， IC_{50} 值约为 0.3 nM。

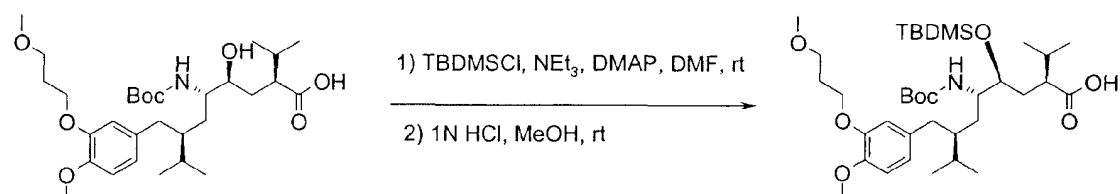
用下列实施例来阐述本发明，并非用于限定本发明。如果没有特别提及，那么所有的蒸发均是在减压下进行的，优选在约 10 到 100 mmHg (= 20-133 mbar)之间进行。终产物、中间体和起始原料的结构经标准分析

方法确认, 如, 微量分析、熔点 (m.p.) 和光谱特性(如 MS、LC/MS、IR、NMR)。通常, 所使用的缩写为本领域中所通用使用的。

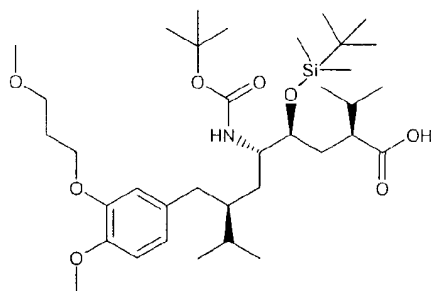
实施例 1. 通用方法(I)



起始酸的制备:



a) (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-叔-丁氧基羰基氨基-4-(叔-丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸

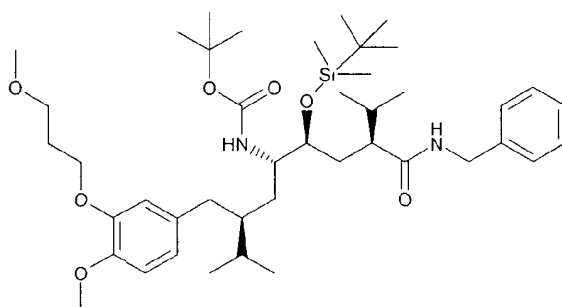


于室温(RT)下, 先后将三乙胺 (NEt_3) (7.2 mL, 51.6 mmol, 3.0 当量)和二甲基氨基-吡啶(DMAP) (640 mg, 5.2 mmol, 0.3 当量)加至(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-叔-丁氧基羰基氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(9.53 g, 17.2 mmol, 1.0 当量)和 TBDMSCl (10.3 g, 68.7 mmol, 4.0 当量)的二甲基甲酰胺(DMF)溶液(100 mL)中。将反应混合物于室温下搅拌 16 小时, 然后加入水(H_2O)。用乙酸乙酯 (EtOAc)萃取, 干燥 [硫酸钠 (Na_2SO_4)]并蒸发溶剂得到粗品产物。经快速柱层析

[600 g 二氧化硅 (SiO_2), 己烷:EtOAc 5:1] 得到为无色油状物的双 TBDMS-保护的产物。

将其一部分(904 mg, 1.24 mmol, 1.0 当量)溶于甲醇 (MeOH) (20 mL), 并加入 1 M HCl (2 mL, 2 mmol, 1.6 当量)。将混合物于室温下搅拌 10 分钟, 然后顺次加入 1 M 氢氧化钠 (NaOH) (2 mL)、 H_2O 和 10% 柠檬酸溶液进行处理。用 EtOAc 萃取, 干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物, 蒸发溶剂得到粗品产物, 经快速柱层析纯化 [50 g SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)] 得到所需的为无色油状物的产物。MS (LC-MS): 691.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ / 6.5 分钟, 95% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 7.63 分钟。

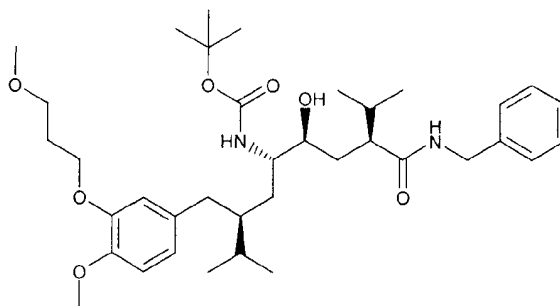
b) ((1*S*,2*S*,4*S*)-4-苄基氨基甲酰基-2-(叔-丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-1-{(*S*)-2-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-3-甲基-丁基}-5-甲基-己基)-氨基甲酸叔-丁基酯



于 0°C , 将 HBTU (400 mg, 1.03 mmol, 1.2 当量)加至(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-叔-丁氧基羰基氨基-4-(叔-丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(575 mg, 0.86 mmol, 1.0 当量)的乙腈(CH_3CN) (15 mL)和 DMF (1 mL)溶液中。5 分钟后, 加入苄胺 (94 μL , 0.86 mmol, 1.0 当量)和 NEt_3 (1.2 mL, 8.6 mmol, 10 当量)的 CH_3CN (3 mL) 溶液, 将反应混合物于室温下搅拌 5 分钟。加入 EtOAc 处理并用 1 N HCl、饱和的碳酸氢钠 (NaHCO_3)溶液和盐水洗涤有机层。干燥(Na_2SO_4)有机相并蒸发溶剂得到粗品产物, 经快速柱层析纯化 [50 g SiO_2 , 己烷:EtOAc (4:1)]得到为无色泡沫状的目标产物。MS (LC-MS): 780.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; R_f [己烷:EtOAc (1:1)]: 0.65 分钟。

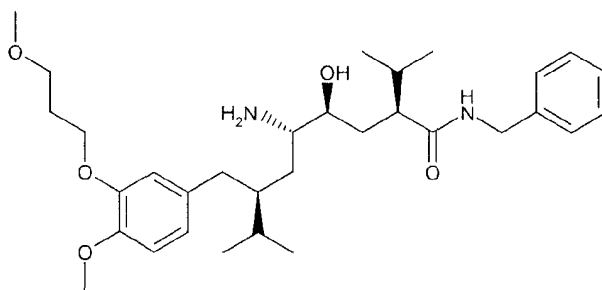
c) ((1*S*,2*S*,4*S*)-4-苄基氨基甲酰基-2-羟基-1-{(*S*)-2-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-

丙氧基)-苄基]-3-甲基-丁基}-5-甲基-己基)-氨基甲酸叔-丁基酯



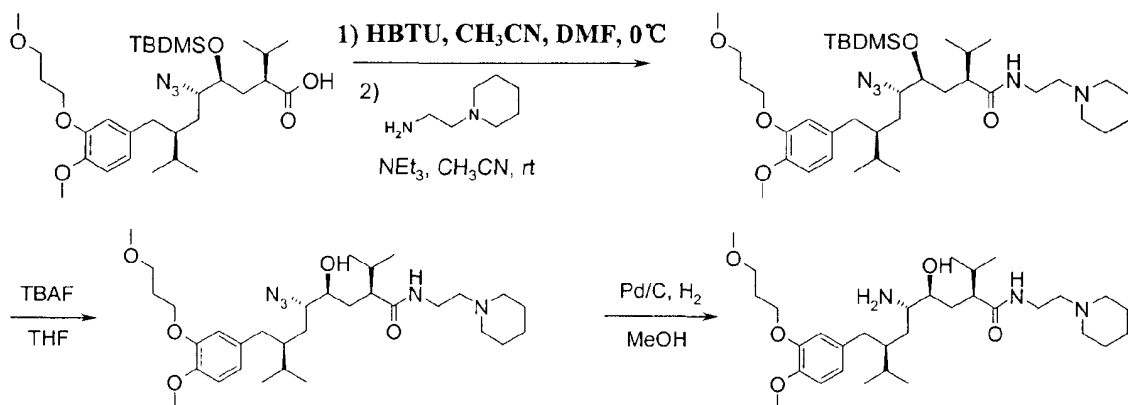
于室温下, 将 TBAF·3 H₂O (302 mg, 0.96 mmol, 1.5 当量)加至 ((1*S*,2*S*,4*S*)-4-苄基氨基甲酰基-2-(叔-丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-1-((*S*)-2-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-3-甲基-丁基}-5-甲基-己基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (485 mg, 0.64 mmol, 1.0 当量)的四氢呋喃 (THF) (6 mL)溶液中。1 小时后, 加入 H₂O 并用 EtOAc 萃取混合物。干燥(Na₂SO₄)合并的萃取物并蒸发溶剂。经快速柱层析[50 g SiO₂, 己烷:EtOAc (3:1)]得到为无色泡沫状物的目标产物。MS (LC-MS): 665.3 [M+Na]⁺; R_f[己烷:EtOAc (1:1)]: 0.33 分钟。

d) (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸苄基酰胺

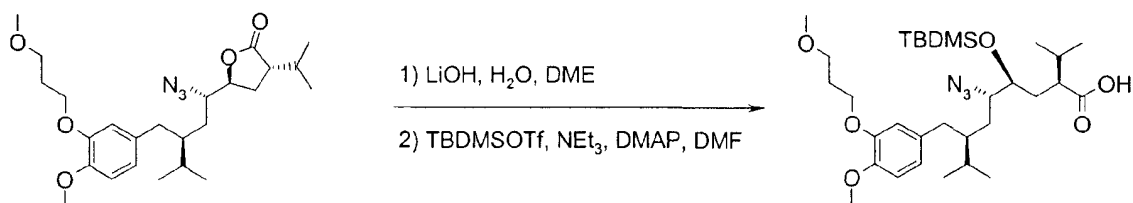


于 0°C, 将 4 N HCl/二氧六环 (7 mL, 28 mmol) 加至((1*S*,2*S*,4*S*)-4-苄基氨基甲酰基-2-羟基-1-{(*S*)-2-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-3-甲基-丁基}-5-甲基-己基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (214 mg, 0.34 mmol, 1.0 当量) 中。将所得溶液于室温下搅拌 15 分钟, 同时小心地加入饱和的碳酸氢钠溶液。用 EtOAc 萃取混合物, 干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物并蒸发溶剂。经快速柱层析 [20 g SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH (9:1) 至 CH_2Cl_2 :MeOH (9:1) + 1% NEt_3] 得到为无色油状物的产物。MS (LC-MS): 544.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.19 分钟。

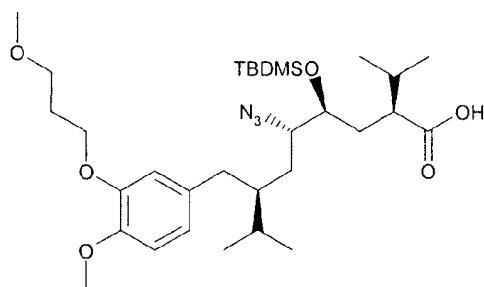
实施例 2. 通用方法 (II)



起始酸的制备



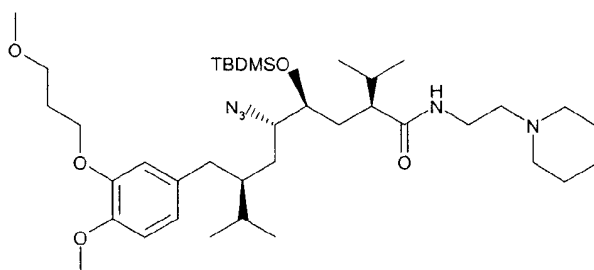
a) (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-叠氮基-4-(叔-丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸



将氢氧化锂 ($\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$) (2.18 g, 52.0 mmol) 加至 (3*S*,5*S*)-5-((1*S*,3*S*)-1-叠氮基-3-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-4-甲基-戊基}-3-异丙基-二氢-呋喃-2-酮 (20.0 g, 43.3 mmol) 的二甲氧基乙烷 (DME) (400 mL) 和 H_2O (200 mL) 的溶液中, 将所得溶液于室温下搅拌 2 小时。溶剂与甲苯共蒸发, 所得固体在高真空下干燥。

将残留物溶于 DMF (160 mL) 和 NEt_3 (32 mL, 227.6 mmol) 中, 顺次加入 TBDMSOTf (41.8 mL, 182.1 mmol) 和 DMAP (556 mg, 4.6 mmol)。将混合物于室温下搅拌 16 小时。加入 EtOAc 处理, 并加入饱和的 NaHCO_3 溶液使混合物淬灭。分离有机相, 水相用 EtOAc 萃取。蒸发合并的有机萃取物的溶剂得到双-TBDMS 保护的产物 (32.4 g), 用 1N HCl 酸化碱性水层, 然后用 EtOAc 萃取, 蒸发溶剂得到相应的单-甲硅烷化的游离酸 (8.8 g)。合并两种分离的产物并经快速柱层析 [己烷:EtOAc (4:1) 到己烷:EtOAc (1:1)] 得到为粘性油状物的目标单-甲硅烷化的酸 (经色谱将甲硅烷基保护的酸完全去硅烷化)。MS (LC-MS): 616.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 20-95% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 3.5$ 分钟, 95% $\text{CH}_3\text{CN} / 1$ 分钟, 流速: 0.8 mL/min.): 3.93 分钟。

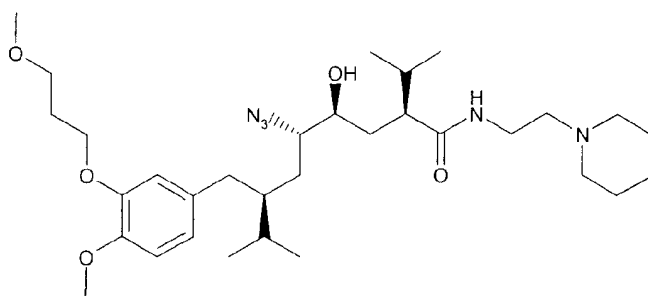
b) (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-叠氮基-4-(叔-丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2-哌啶子基-乙基)-酰胺



将 HBTU (1.20 g, 3.0 mmol) 加至 (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-叠氮基-4-(叔-丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 (1.50 g, 2.5 mmol) 的 CH_3CN (50 mL) 溶液中。然后加入 2-氨基乙基哌啶 (324 mg, 2.5 mmol) 和 NEt_3 (3.9 mL)。将所得溶液于室温下搅拌 2.5 小时。加入 EtOAc 处理, 有机相用 1 N HCl、饱和的 NaHCO_3 溶液和盐

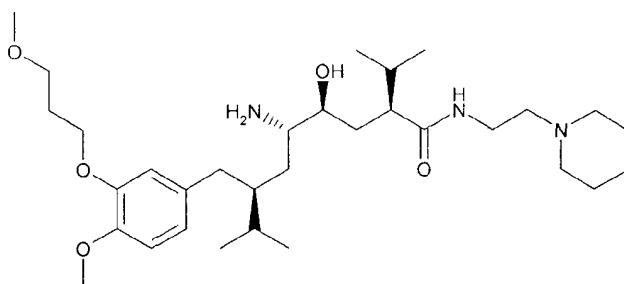
水洗涤。干燥 (Na_2SO_4) 有机相, 蒸发溶剂得到粗品产物, 经快速柱层析纯化 [$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (95:5)] 得到为无色油状物的目标产物。MS (LC-MS): 705.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_{R} (HPLC, C18 柱, 10-100% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 5$ 分钟, 100% $\text{CH}_3\text{CN} / 3$ 分钟, 100-10% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 3$ 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 6.82 分钟。

c) (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-叠氮基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2-哌啶子基-乙基)-酰胺



将 TBAF·3 H_2O (1.73 g, 5.5 mmol) 加至 (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-叠氮基-4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2-哌啶子基-乙基)-酰胺 (1.54 g, 2.2 mmol) 的 THF (15 mL) 溶液中。将反应混合物于室温下搅拌 72 小时。加入 H_2O 处理, 并用 CH_2Cl_2 萃取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机萃取物, 蒸发溶剂。经快速柱层析 [$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (9:1)] 纯化得到为黄色油状物的目标产物。MS (LC-MS): 590.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_{R} (HPLC, C18 柱, 10-100% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 5$ 分钟, 100% $\text{CH}_3\text{CN} / 3$ 分钟, 100-10% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 3$ 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.24 分钟。

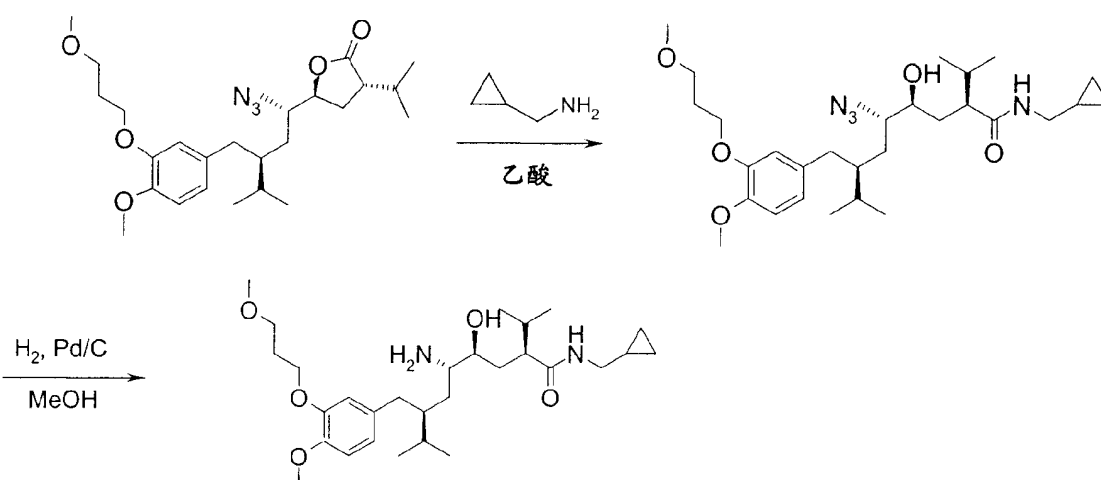
d) (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2-哌啶子基-乙基)-酰胺



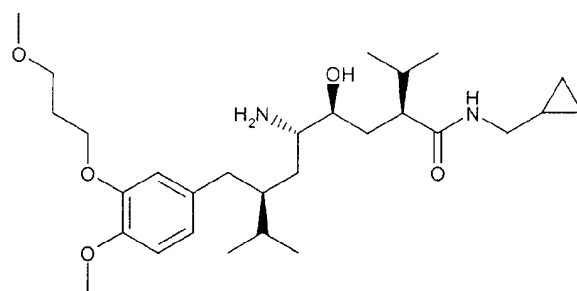
在氩气环境中, 将披钯炭 (Pd/C) 10% (200 mg) 加至 (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-

叠氮基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2-哌啶子基-乙基)-酰胺 (780 mg, 1.32 mmol)的 MeOH (40 mL)溶液中。然后将反应悬浮液于氢气(H_2) 环境下搅拌 8 小时。通过 Celite 滤除催化剂, 用 MeOH 洗涤。蒸发溶剂得到粗品产物, 经分析纯度符合要求, 无需纯化即可使用。MS (LC-MS): 564.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% $CH_3CN / H_2O / 5$ 分钟, 100% $CH_3CN / 3$ 分钟, 100-10% $CH_3CN / H_2O / 3$ 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.31 分钟。

实施例 3. 通用方法 (III)



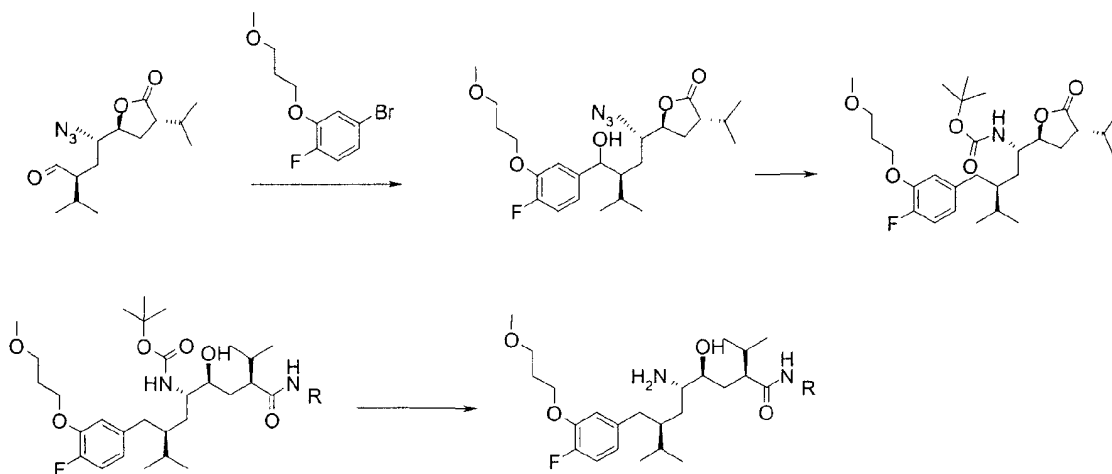
(2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸环丙基甲基-酰胺



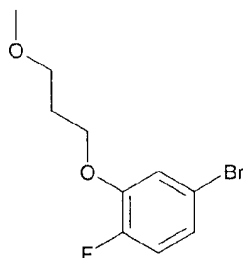
将(3S,5S)-5-[(1S,3S)-1-叠氮基-3-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-4-甲基-戊基]-3-异丙基-二氢-呋喃-2-酮(2.00 g, 4.3 mmol)和环丙烷甲胺(1.9 mL, 21.7 mmol)的乙酸 (0.78 mL)溶液于 100°C 在密封的试管中加热 30 分钟。加入水并将混合物用 CH_2Cl_2 萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的萃取物, 蒸发溶剂得到粗品产物, 无需纯化即可使用。

将 Pd/C 10% (1.10 g, 1.0 mmol) 加至粗品 (2.58 g) 的 MeOH (16 mL) 溶液中, 将反应混合物于氢气环境下搅拌 9 小时。用 Celite 滤除催化剂, 蒸发溶剂。经快速柱层析 [CH_2Cl_2 至 CH_2Cl_2 :MeOH (8:2)] 纯化粗品产物得到无色泡沫状物的目标产物。MS (LC-MS): 508.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.91 分钟。

实施例 4. 通用方法 (IV)



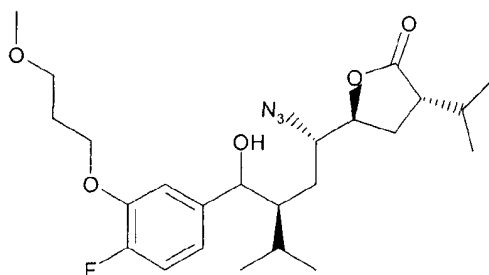
a) 4-溴-1-氟-2-(3-甲氧基-丙氧基)-苯



于室温下, 将偶氮二碳酸二异丙基酯加至 4-溴-1-氟-2-羟基-苯 [参见 Maleczak, Jr., Shi, Holmes and Smith, *J Am Chem Soc*, Vol. 125, No.26, 第 7792-7793 页 (2003)] (5.52 g, 28.9 mmol, 1 当量)、三苯基膦 (8.4 g, 31.8 mmol, 1.1 当量) 的 THF (20 mL) 和 3-甲氧基丙醇 (3 mL, 31.8 mmol, 1.1 当量) 的 THF 溶液中, 将溶液搅拌 16 小时, 然后蒸发溶剂。经快速柱层析 [己烷:EtOAc (9:1) 到己烷:EtOAc (4:1)] 纯化得到为淡黄色油状物的产物。MS (LC-MS): 264.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_f [至己烷:EtOAc (4:1)]: 0.6 分钟。

b) (3*S*,5*S*)-5-((1*S*,3*S*)-1-叠氮基-3-{[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-羟基-

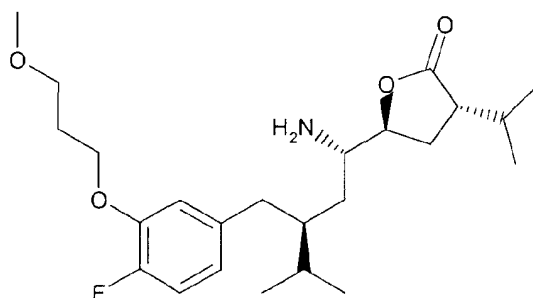
甲基}-4-甲基-戊基)-3-异丙基-二氢-呋喃-2-酮



于-78℃, 向 4-溴-1-氟-2-(3-甲氧基-丙氧基)-苯 (1.94 g, 13.3 mmol, 1.4 当量)和 *N*-甲基吗啉 (1.6 mL, 14.7 mmol, 3 当量)的 THF (20mL)中滴加 *n*-丁基锂的己烷 (1.6 M, 5.5 mL, 8.8 mmol, 1.8 当量)溶液。将溶液于-78℃搅拌 1 小时, 同时于-78℃滴加 MgBr_2 (14.7 mmol)的 THF (50 mL)溶液(由镁 (0.36 g, 14.7 mmol, 3 当量)和 1,2-二溴乙烷(1.3 mL, 14.7 mmol, 3 当量)新鲜制备)。将反应物于同样的温度下搅拌 45 分钟, 同时于-78℃滴加(*S*)-2-[(*S*)-2-叠氮基-2-((2*S*,4*S*)-4-异丙基-5-氧代-四氢-呋喃-2-基)-乙基]-3-甲基-丁醛 (1.4 g, 4.9 mmol, 1 当量)的 THF (14 mL)溶液。将反应混合物于同样的温度下另外搅拌 1 小时, 然后用饱和的 NH_4Cl (20 mL)水溶液淬灭并温热至室温。用 EtOAc 萃取混合物, 用盐水洗涤合并的萃取物, Na_2SO_4 干燥并蒸发溶剂。经快速柱层析[CH_2Cl_2 至 CH_2Cl_2 :丙酮 (9:1)]纯化得到为淡黄色油状物的产物。MS (LC-MS): 488[$\text{M}+\text{Na}$]⁺; R_f [CH_2Cl_2 :丙酮 (98:2)]: 0.25 分钟。

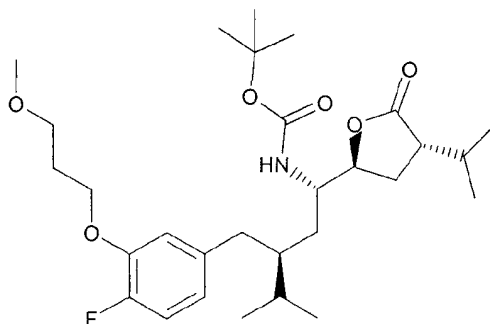
根据 EP 0 678 503 B1 和 EP 0 678 514 A1 所述方法制备起始原料 (*S*)-2-[(*S*)-2-叠氮基-2-((2*S*,4*S*)-4-异丙基-5-氧代-四氢-呋喃-2-基)-乙基]-3-甲基-丁醛。

c) (3*S*,5*S*)-5-{(1*S*,3*S*)-1-氨基-3-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-4-甲基-戊基}-3-异丙基-二氢-呋喃-2 酮



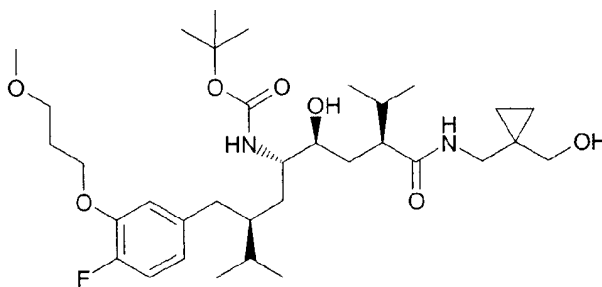
将异丁酸(*S*)-2-[(*S*)-2-叠氮基-2-((2*S*,4*S*)-4-异丙基-5-氧代-四氢-呋喃-2-基)-乙基]-1-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-3-甲基-丁基酯 (1.45 g, 2.7 mmol, 1 当量)、Pd/C (10%, 2.9 g)和乙醇胺(0.17 mL, 2.7 mmol, 1 当量)的乙醇(135 mL)溶液于氢气环境下 (1 大气压) 震摇 24 小时。过滤反应混合物, 然后蒸发溶剂得到为浅灰色胶状的产物。MS (LC-MS): 424 [M+H]⁺

d) [(1*S*,3*S*)-3-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-1-((2*S*,4*S*)-4-异丙基-5-氧代-四氢-呋喃-2-基)-4-甲基-戊基]-氨基甲酸叔-丁基酯



将(3*S*,5*S*)-5-[(1*S*,3*S*)-1-氨基-3-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-4-甲基-戊基]-3-异丙基-二氢-呋喃-2-酮(1.13 g, 2.7 mmol, 1 当量)、二碳酸二叔丁酯 (2.1 g, 9.4 mmol)和二异丙基乙基胺 (1.83 mL, 10.7 mmol, 4 当量)的CH₂Cl₂ (20 mL)溶液于室温下搅拌 164 小时。用饱和的 HCl (1 M)、饱和的 NaHCO₃ 和盐水洗涤溶液, 经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发溶剂。经快速柱层析 [CH₂Cl₂ 至 CH₂Cl₂:丙酮 (95:5)]纯化得到为淡黄色油状物的产物。MS (LC-MS): 546 [M+Na]⁺; R_f (CH₂Cl₂:丙酮 (95:5)): 0.71 分钟。

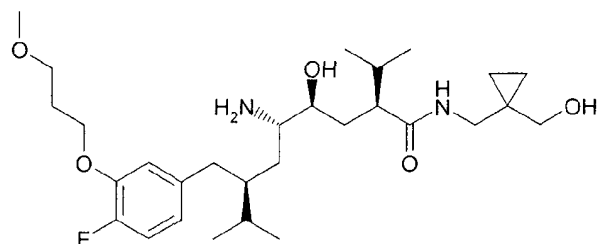
e) {(1*S*,2*S*,4*S*)-1-[(*S*)-2-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-3-甲基-丁基]-2-羟基-4-[(1-羟基甲基-环丙基甲基)-氨基甲酰基]-5-甲基-己基}-氨基甲酸叔-丁基酯



将[(1*S*,3*S*)-3-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-1-((2*S*,4*S*)-4-异丙基-5-

氧代-四氢-呋喃-2-基)-4-甲基-戊基]-氨基甲酸叔-丁基酯 (100g, 0.19mmol, 1 eq)、3-氨基-2,2-二甲基丙醇 (0.3 g, 2.8 mmol, 15 eq)和乙酸 (0.11μL, 0.002 mmol, 0.01 eq)于 60℃搅拌 24 小时, 蒸发溶剂, 经快速柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1)纯化得到淡黄色固体的产物。MS (LC-MS): 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): 0.25。

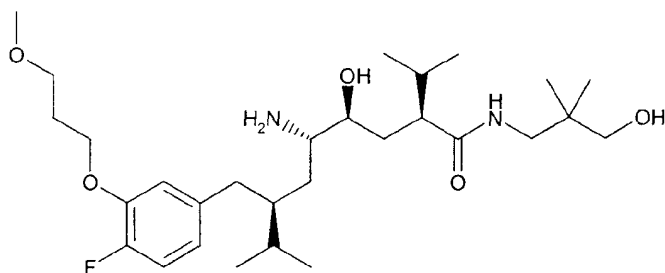
f) (2S,4S,5S,7S)-5-氨基-7-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-4-羟基-2-异丙基-8-甲基-壬酸(1-羟基甲基-环丙基甲基)-酰胺



于 5℃, 将 4N HCl/二氧六环 (0.97 ml)加至((1S,2S,4S)-4-环丙基氨基甲酰基-1-((S)-2-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-3-甲基-丁基}-2-羟基-5-甲基-己基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (89 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq)的二氧六环 (0.8 ml)溶液中。所得溶液于 5℃搅拌 1 小时, 然后将其冻干。经快速柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10% NH_4OH) 95:5 到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10% NH_4OH) 9:1)得到为淡黄色固体的产物。MS (LC-MS): 527.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10% NH_4OH) 9:1): 0.16 分钟。

实施例 5. (2S,4S,5S,7S)-5-氨基-7-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-4-羟基-2-异丙基-8-甲基-壬酸(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-酰胺

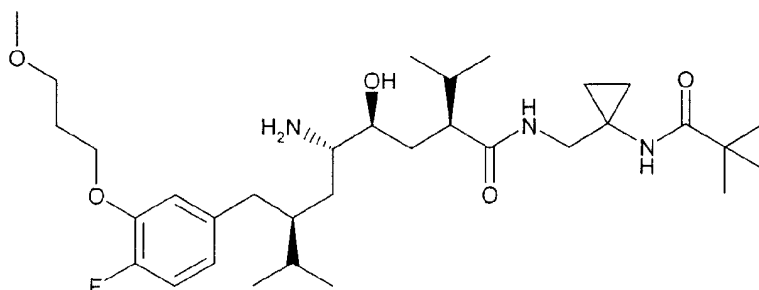
根据通用方法 (IV)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 527.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_f [$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (10% NH_3) (9:1)]: 0.16 分钟。

实施例 6. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-7-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-4-羟基-2-异丙基-8-甲基-壬酸(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-酰胺

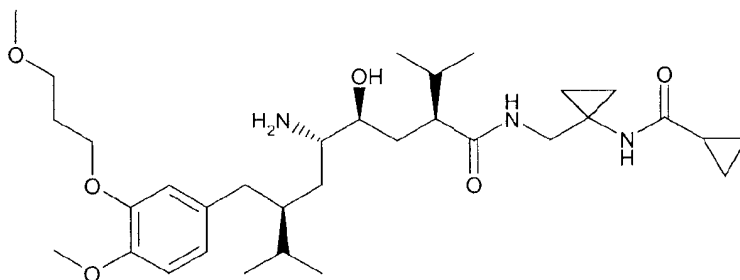
根据通用方法 (IV)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 606.1 $[M+H]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.16 分钟。

实施例 7. 环丙烷甲酸 [1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-7-[4-氟-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-4-羟基-2-异丙基-8-甲基-壬酰基氨基)-甲基)-环丙基]-酰胺

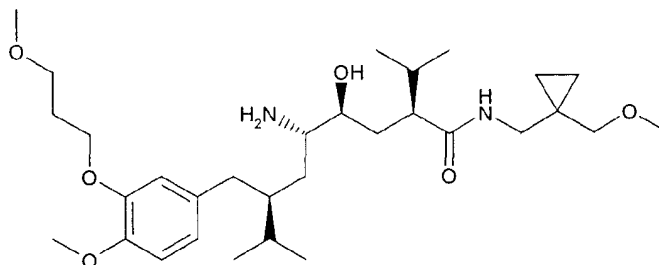
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 590.1 $[M+H]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (10% NH_3) (9:1)]: 0.16 分钟。

实施例 8. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-甲氧基甲基-环丙基甲基)-酰胺

根据通用方法(I)制备目标化合物。

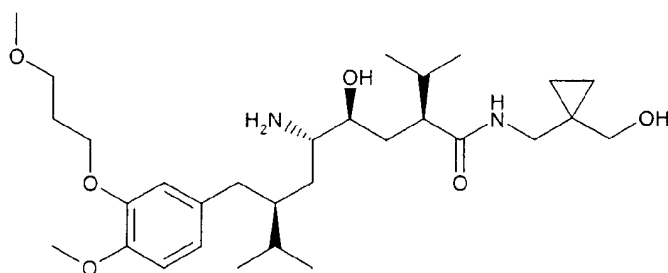


MS (LC-MS): 551 $[M+H]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.16 分钟。

实施例 9. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-

丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-羟基甲基-环丙基甲基)-酰胺

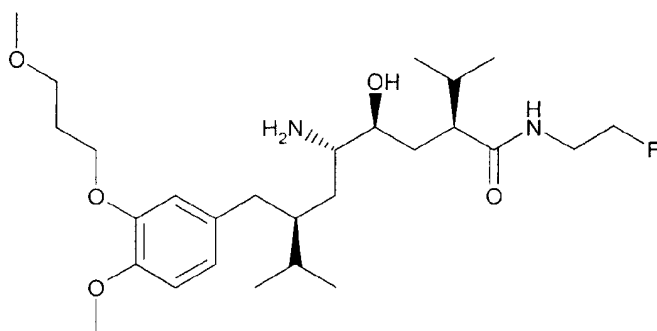
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 537 $[M+H]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.15 分钟。

实施例 10. (2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2-氟-乙基)-酰胺

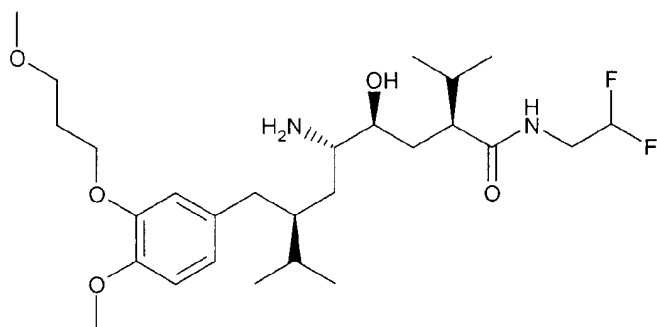
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 499.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.63 分钟。

实施例 11. (2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2,2-二氟-乙基)-酰胺

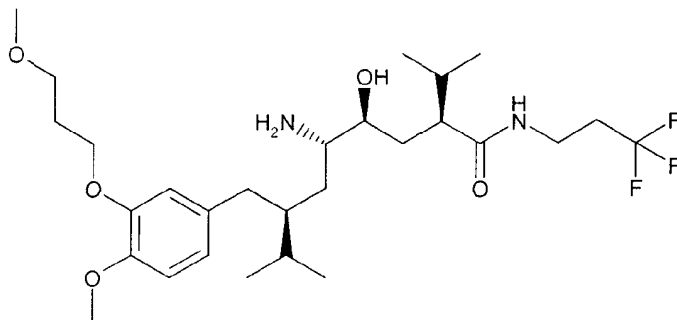
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 518.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.75 分钟。

实施例 12. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(3,3,3-三氟-丙基)-酰胺

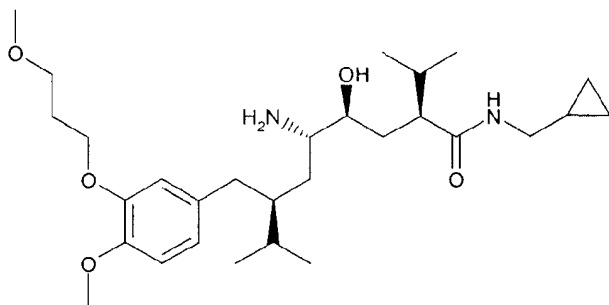
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 535.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.9 分钟。

实施例 13. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸环丙基甲基-酰胺

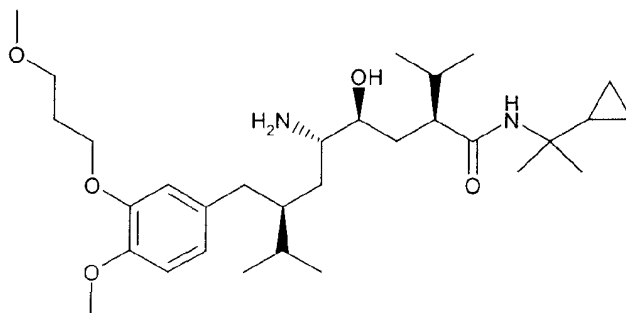
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 508.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.91 分钟。

实施例 14. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-环丙基-1-甲基-乙基)-酰胺

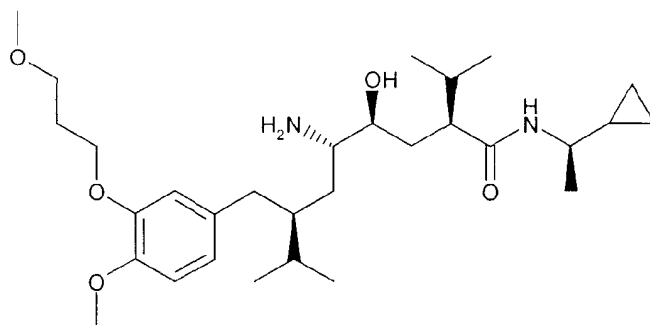
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 536.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.21 分钟。

实施例 15. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*R*)-1-环丙基-乙基)-酰胺

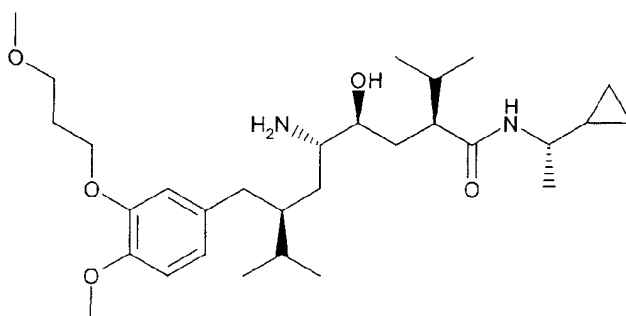
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 522.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.95 分钟。

实施例 16. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*S*)-1-环丙基-乙基)-酰胺

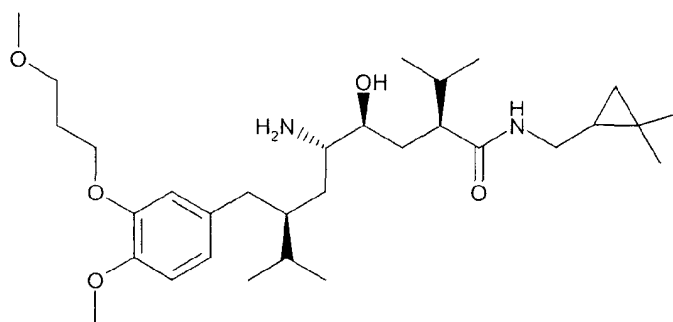
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 522.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.93 分钟。

实施例 17. (2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2,2-二甲基-环丙基甲基)-酰胺

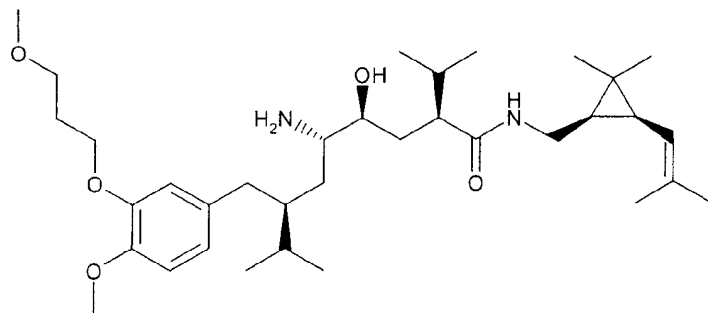
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 536.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.81 分钟。

实施例 18. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[(1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(2-甲基-丙烯基)-环丙基甲基]-酰胺

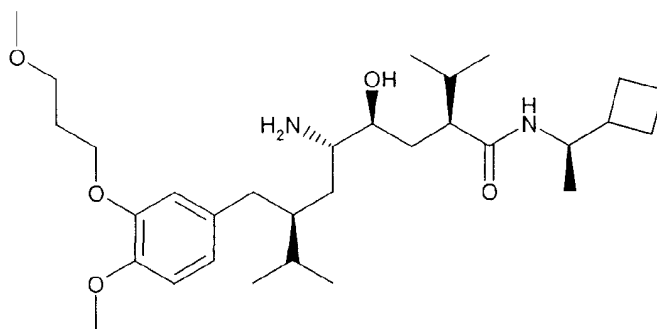
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 590.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.70 分钟。

实施例 19. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*R*)-1-环丁基-乙基)-酰胺

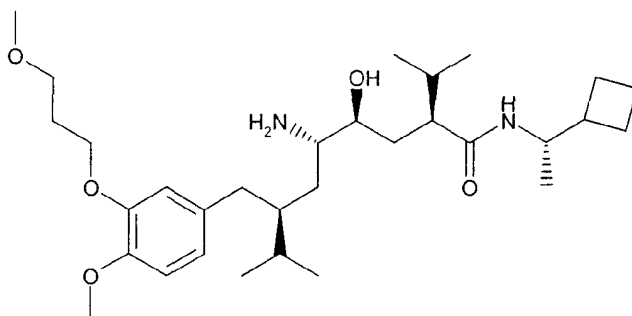
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 536.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.12 分钟。

实施例 20. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*S*)-1-环丁基-乙基)-酰胺

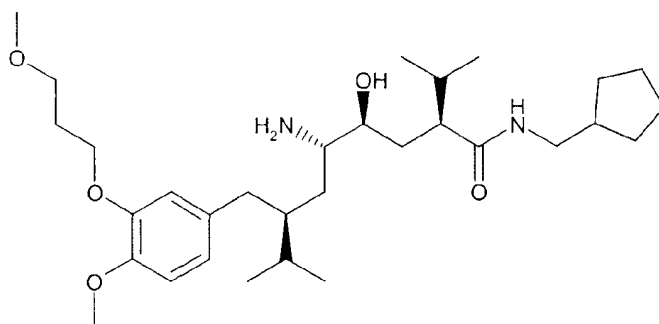
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 536.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.15 分钟。

实施例 21. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸环戊基甲基-酰胺

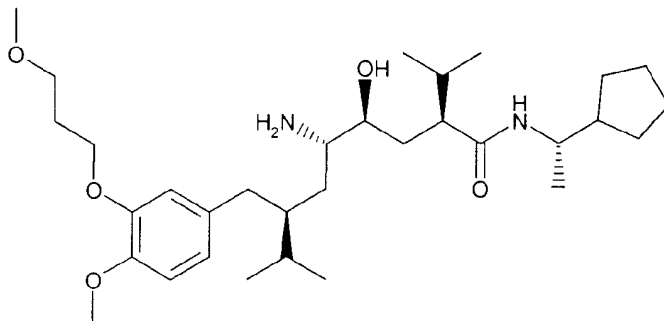
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 535.4 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.15 分钟。

实施例 22. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*S*)-1-环戊基-乙基)-酰胺

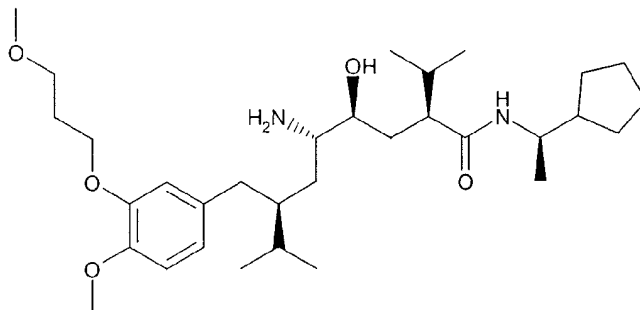
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 550.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.25 分钟。

实施例 23. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*R*)-1-环戊基-乙基)-酰胺

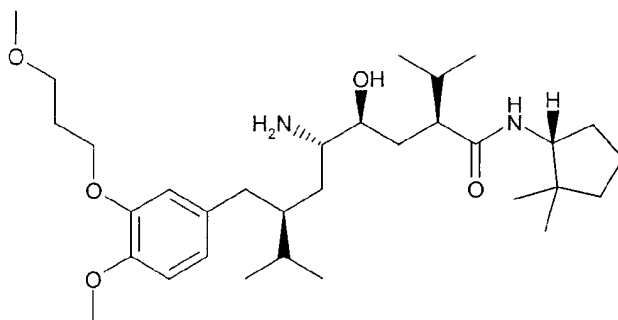
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 550.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.24 分钟。

实施例 24. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*R*)-2,2-二甲基-环戊基)-酰胺

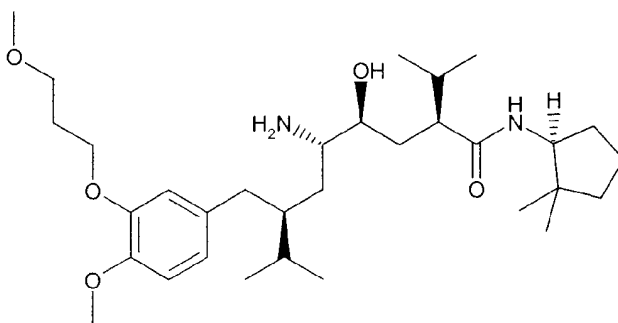
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 550.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.27 分钟。

实施例 25. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*S*)-2,2-二甲基-环戊基)-酰胺

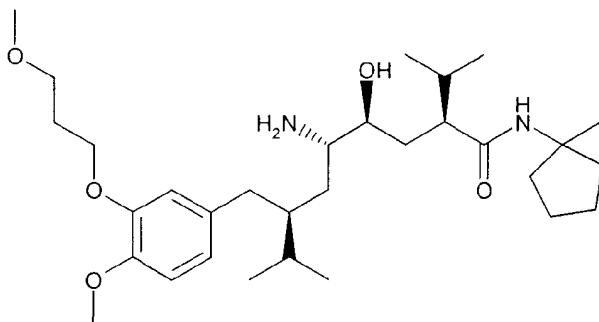
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 550.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.25 分钟。

实施例 26. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-甲基-环戊基)-酰胺

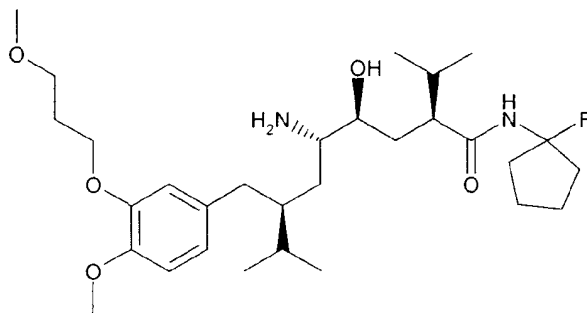
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 535.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.08 分钟。

实施例 27. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-氟-环戊基)-酰胺

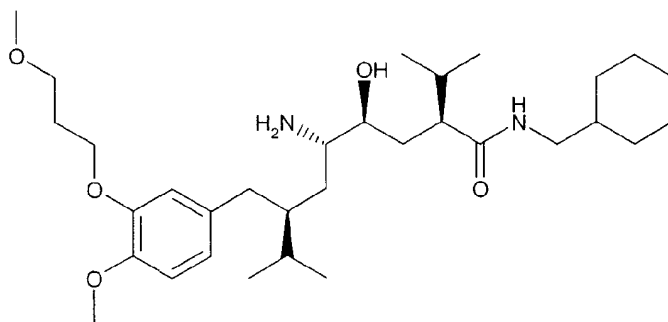
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 554 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.42 分钟。

实施例 28. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸环己基甲基-酰胺

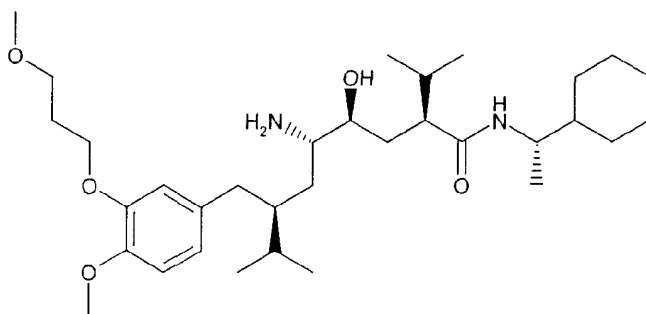
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 549.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 6.5$ 分钟, 95% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 1$ 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 3.87 分钟。

实施例 29. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*S*)-1-环己基-乙基)-酰胺

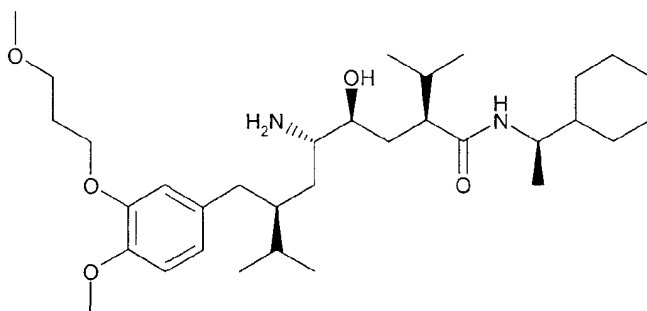
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 564.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 5$ 分钟, 100% $\text{CH}_3\text{CN} / 3$ 分钟, 100-10% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 3$ 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.36 分钟。

实施例 30. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*R*)-1-环己基-乙基)-酰胺

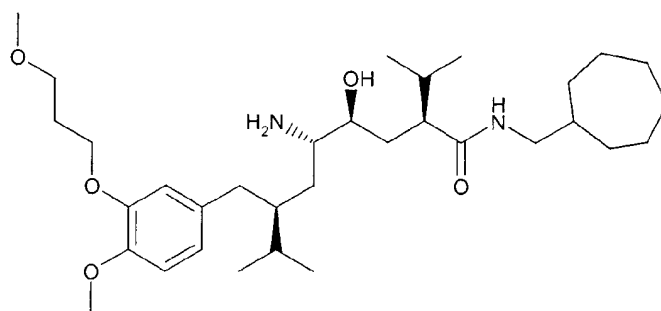
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 564.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 5$ 分钟, 100% $\text{CH}_3\text{CN} / 3$ 分钟, 100-10% $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / 3$ 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.38 分钟。

实施例 31. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸环庚基甲基-酰胺

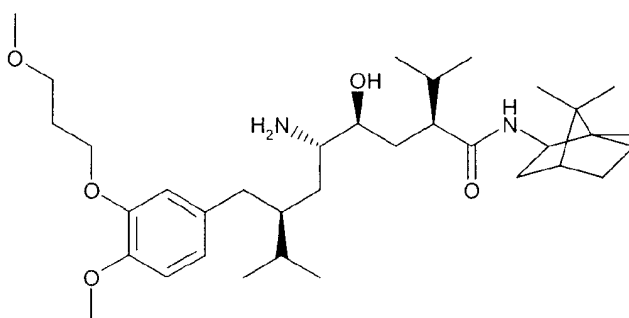
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 563.2 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.62 分钟。

实施例 32. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺

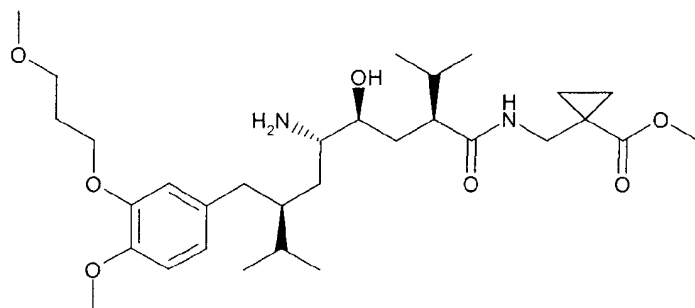
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 590.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.71 分钟。

实施例 33. 1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-甲基)-环丙烷甲酸甲酯

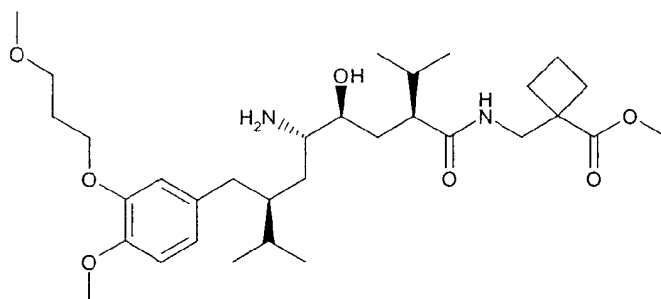
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 566.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 20-95% CH_3CN / H_2O / 3.5 分钟, 95% CH_3CN / 1 分钟, 流速: 0.8 mL/min.): 2.44 分钟。

实施例 34. 1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-甲基)-环丁烷甲酸甲酯

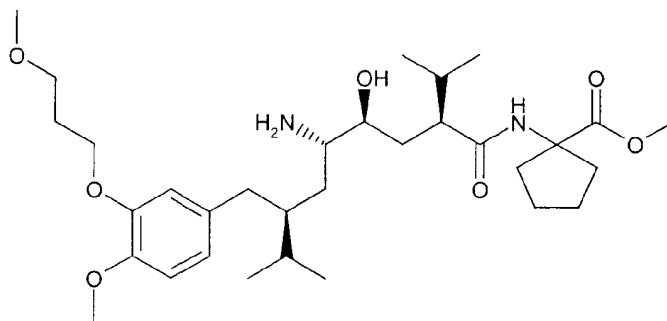
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 580.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.11 分钟。

实施例 35. 1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-环戊烷甲酸甲酯

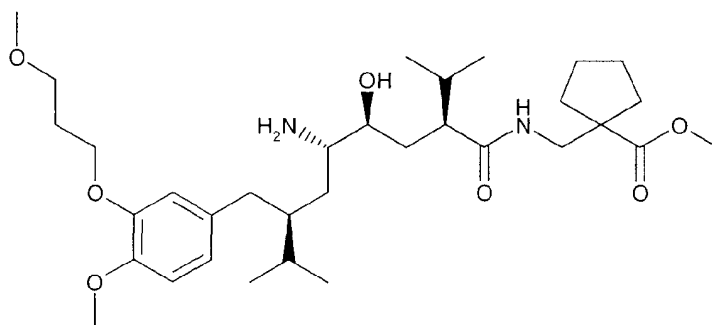
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 580.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.02 分钟。

实施例 36. 1-({(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-甲基)-环戊烷甲酸甲酯

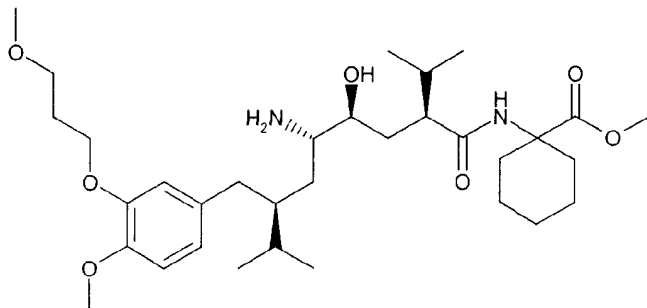
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 594.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.19 分钟。

实施例 37. 1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基)-环己烷甲酸甲酯

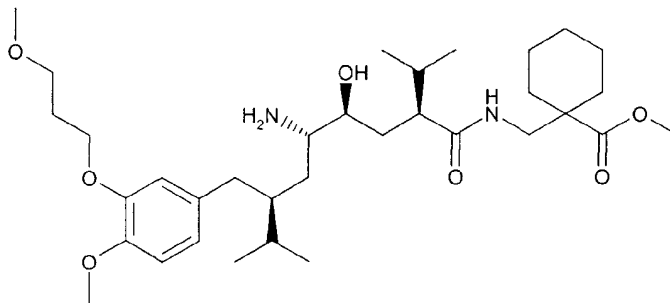
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 594.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.13 分钟。

实施例 38. 1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基)-甲基)-环己烷甲酸甲酯

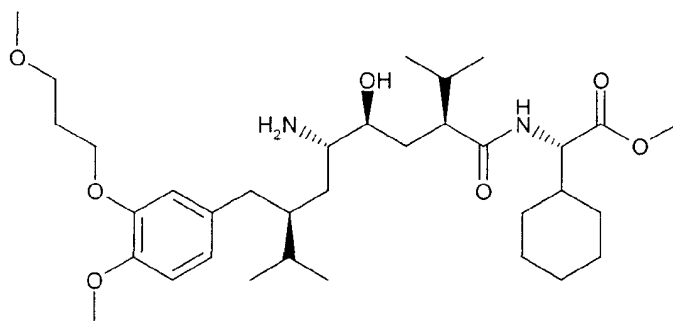
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 608.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 20-95% CH_3CN / H_2O / 3.5 分钟, 95% CH_3CN / 1 分钟, 流速: 0.8 mL/min.): 2.74 分钟。

实施例 39. (*S*)-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基)-环己基-乙酸甲酯

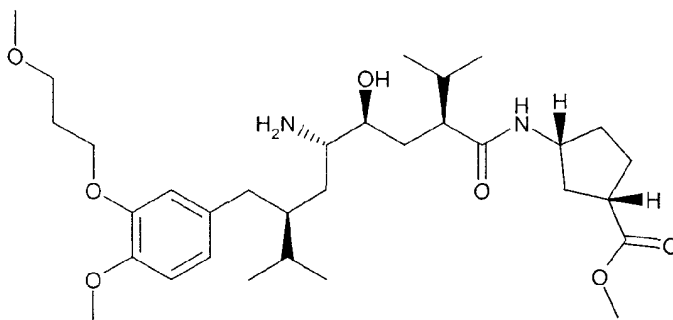
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 608.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.26 分钟。

实施例 40. (1*S*,3*R*)-3-{(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-环戊烷甲酸甲酯

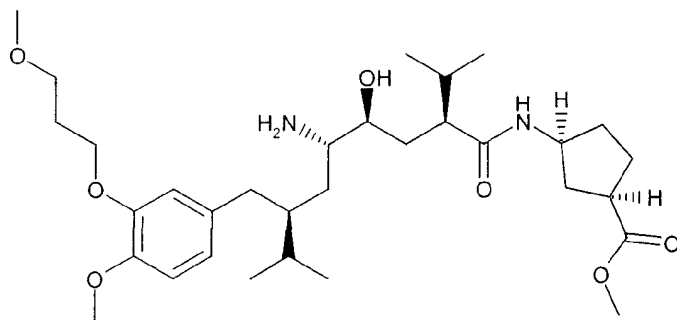
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 580.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.10 分钟。

实施例 41. (1*S*,3*R*)-3-{(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-环戊烷甲酸甲酯

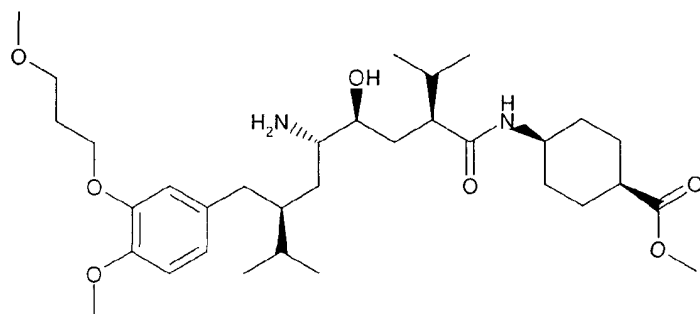
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 580.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.36 分钟。

实施例 42. 4-((2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-环己烷甲酸甲酯

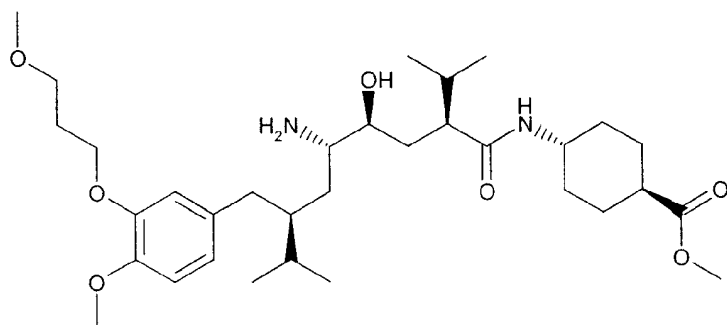
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 594.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.08 分钟。

实施例 43. 4-((2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-环己烷甲酸甲酯

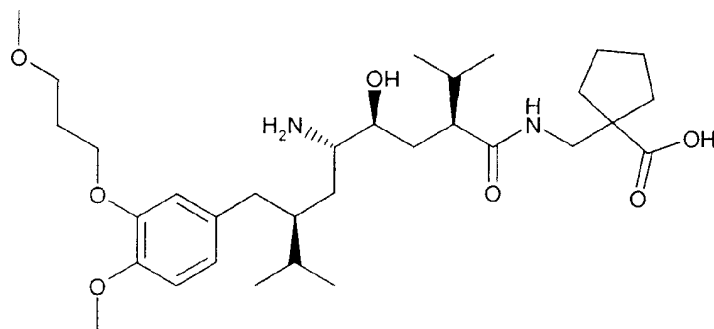
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 594.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.01 分钟。

实施例 44. 1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基)-甲基)-环戊烷甲酸

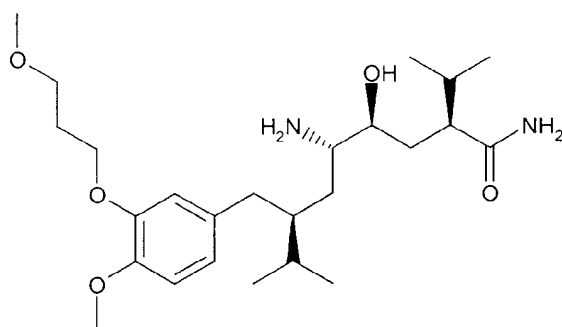
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 579.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 20-95% CH_3CN / H_2O / 3.5 分钟, 95% CH_3CN / 1 分钟, 流速: 0.8 mL/min.): 2.48 分钟。

实施例 45. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸酰胺

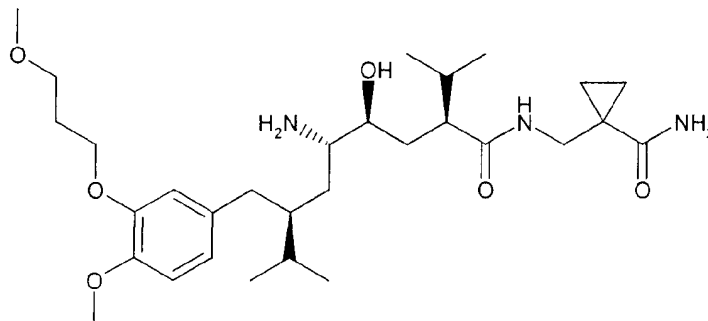
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 453.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.41 分钟。

实施例 46. 1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-甲基)-环丙烷甲酸酰胺

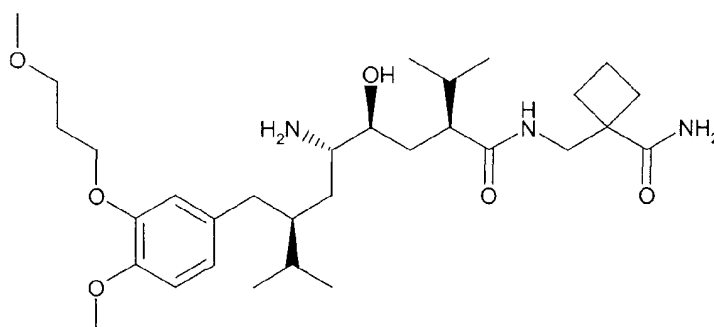
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 550.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.05 分钟。

实施例 47. 1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-甲基)-环丁烷甲酸酰胺

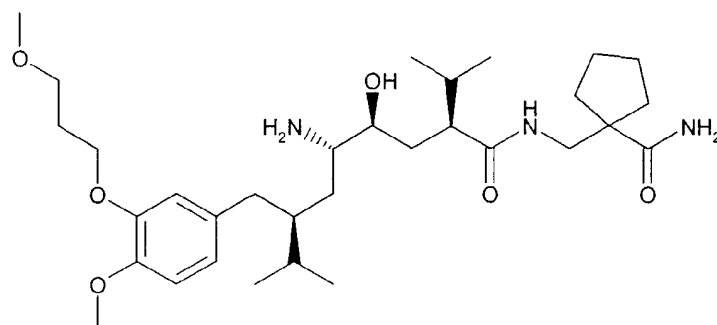
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 564.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.54 分钟。

实施例 48. 1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-甲基)-环戊烷甲酸酰胺

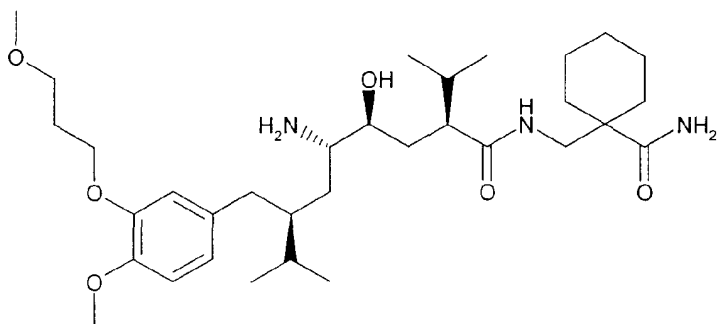
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 578.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.2 分钟。

实施例 49. 1-((2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-甲基)-环己烷甲酸酰胺

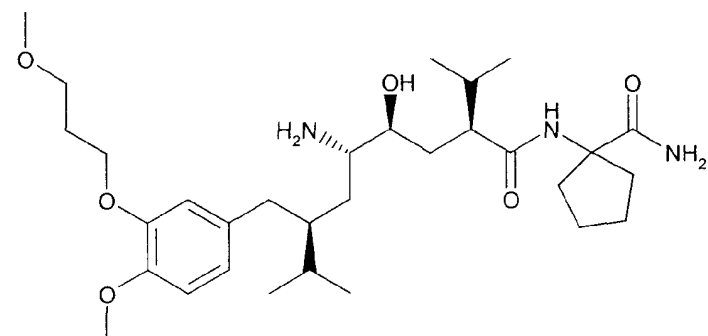
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 592.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.02 分钟。

实施例 50. 1-((2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-环戊烷甲酸酰胺

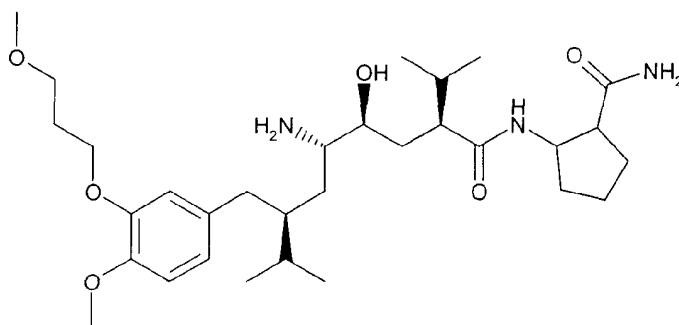
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 564.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 ml/min): 4.66 分钟。

实施例 51. 2-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-环戊烷甲酸酰胺

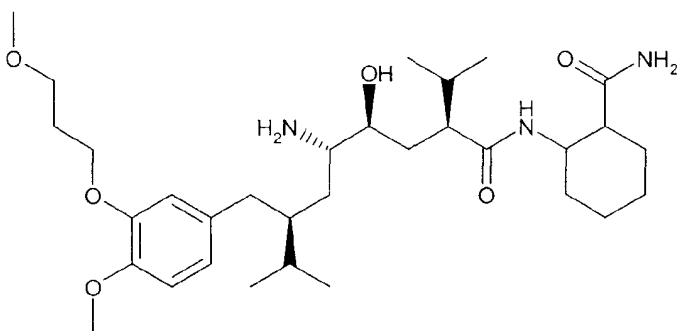
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 564.3 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.3 分钟。

实施例 52. 2-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-环己烷甲酸酰胺

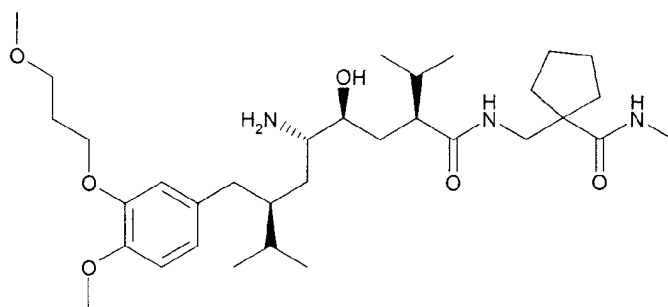
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 578.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.84 分钟。

实施例 53. 1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基)-甲基)-环戊烷甲酸甲基酰胺

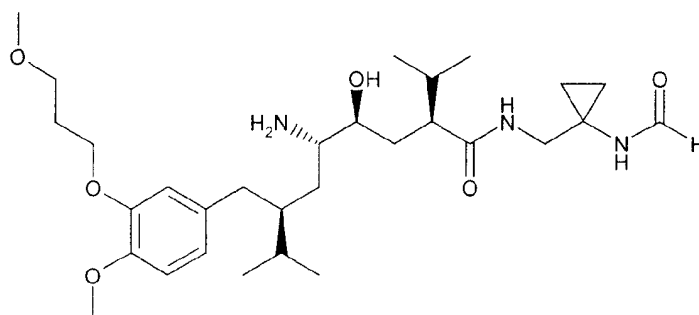
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 592.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.51 分钟。

实施例 54. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-甲酰基氨基-环丙基甲基)-酰胺

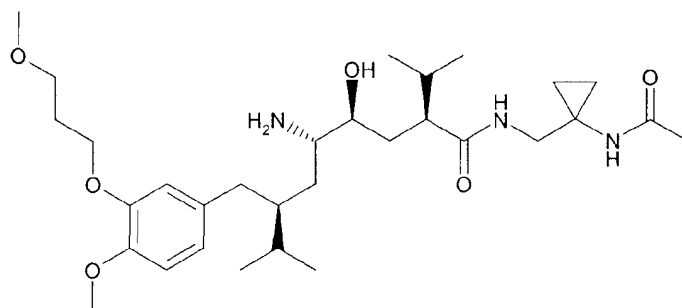
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 551 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.41 分钟。

实施例 55. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-乙酰基氨基-环丙基甲基)-酰胺

根据通用方法(I)制备目标化合物。

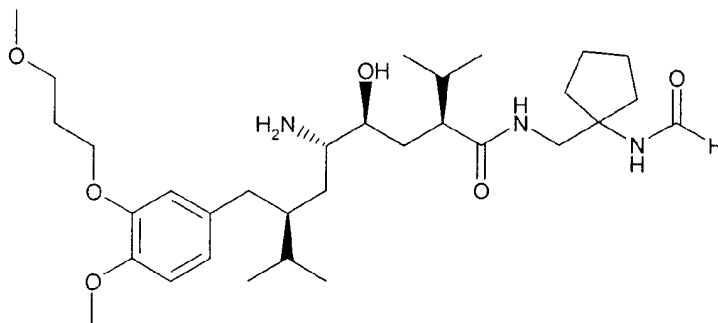


MS (LC-MS): 565.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O /

6.5 分钟, 95% CH₃CN / H₂O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.46 分钟。

实施例 56. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-甲酰基氨基-环戊基甲基)-酰胺

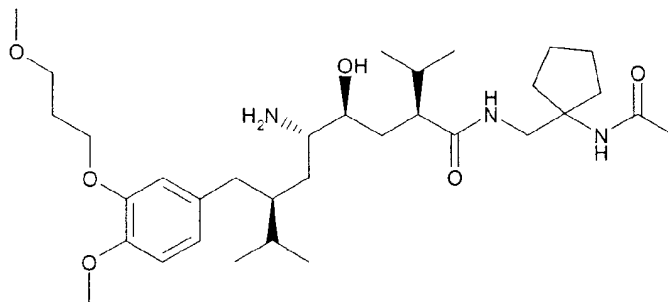
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 579.1 [M+H]⁺; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH₃CN / H₂O / 6.5 分钟, 95% CH₃CN / H₂O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.7 分钟。

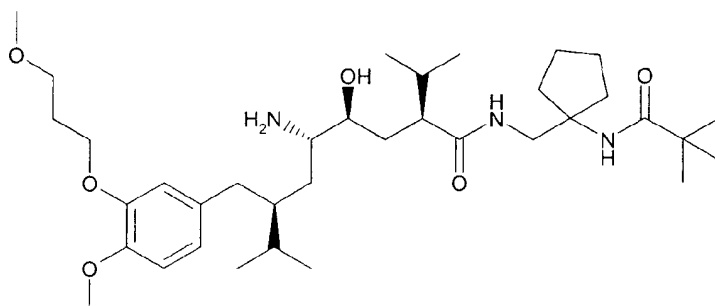
实施例 57. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-乙酰基氨基-环戊基甲基)-酰胺

根据通用方法(I)制备目标化合物。



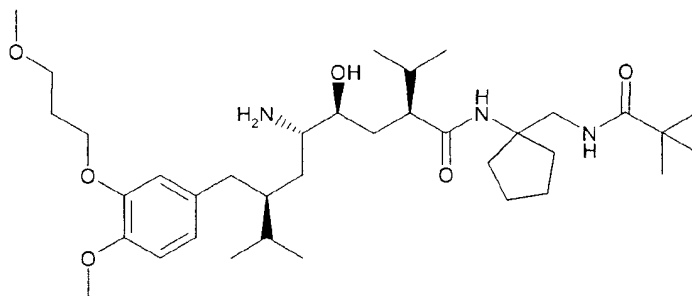
MS (LC-MS): 592.1 [M+H]⁺; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH₃CN / H₂O / 6.5 分钟, 95% CH₃CN / H₂O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.68 分钟。

实施例 58. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[1-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-环戊基甲基]-酰胺
根据通用方法(I)制备目标化合物。



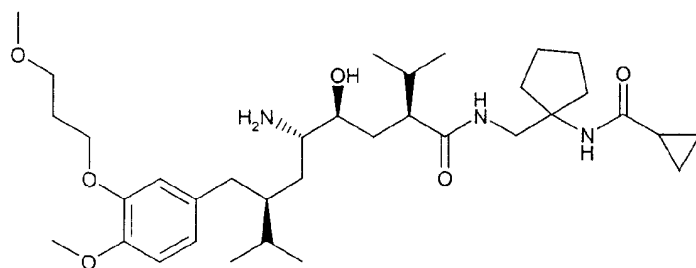
MS (LC-MS): 634.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% $CH_3CN / H_2O / 6.5$ 分钟, 95% $CH_3CN / H_2O / 1$ 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.18 分钟。

实施例 59. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸{1-[(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-甲基]-环戊基}-酰胺
根据通用方法(I)制备目标化合物。



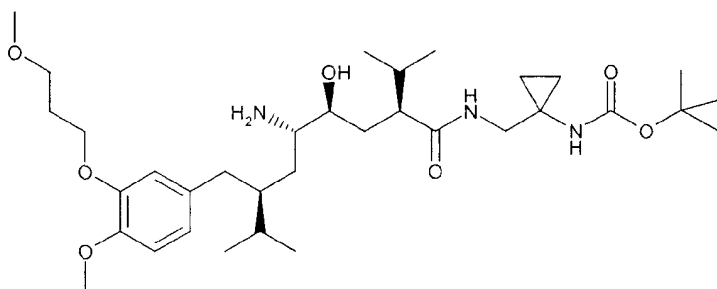
MS (LC-MS): 635.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% $CH_3CN / H_2O / 6.5$ 分钟, 95% $CH_3CN / H_2O / 1$ 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.34 分钟。

实施例 60. 环丙烷甲酸 [1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-甲基)-环戊基]-酰胺
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): $[M+H]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.18 分钟。

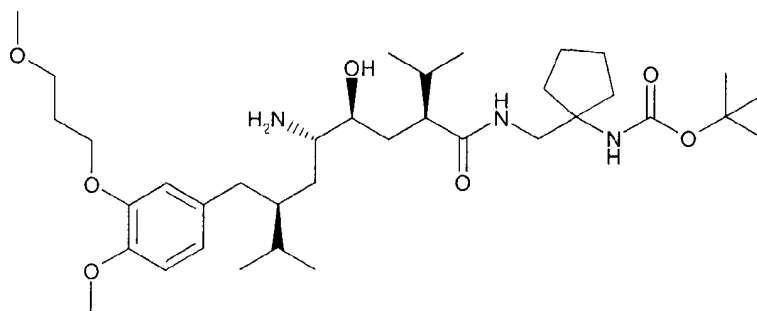
实施例 61. [1-((2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-甲基)-环丙基]-氨基甲酸叔-丁基酯
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 623.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.22 分钟。

实施例 62. [1-({(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酰基氨基}-甲基)-环戊基]-氨基甲酸叔-丁基酯

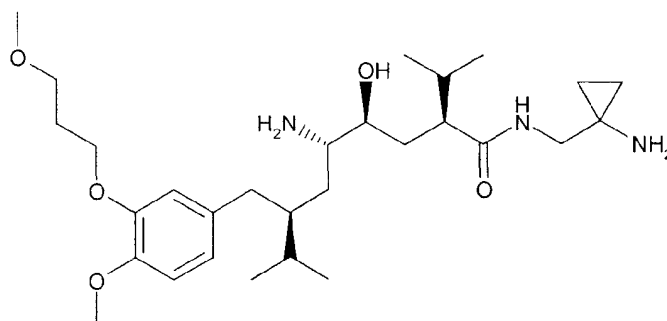
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 650.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.43 分钟。

实施例 63. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-氨基-环丙基甲基)-酰胺

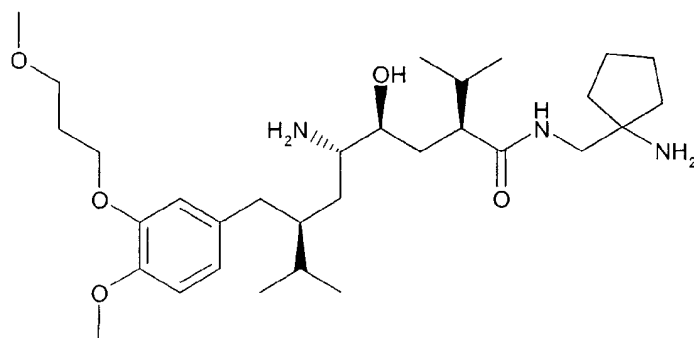
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 523.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.33 分钟。

实施例 64. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-氨基-环戊基甲基)-酰胺

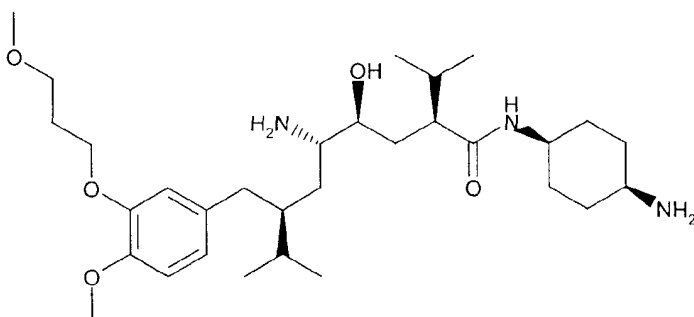
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 550.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.31 分钟。

实施例 65. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(4-氨基-环己基)-酰胺

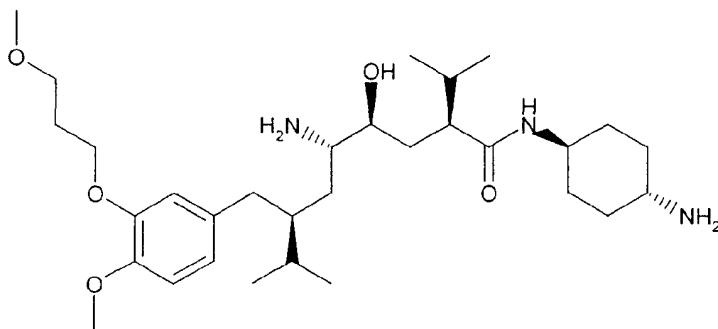
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 550.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.18 分钟。

实施例 66. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(4-氨基-环己基)-酰胺

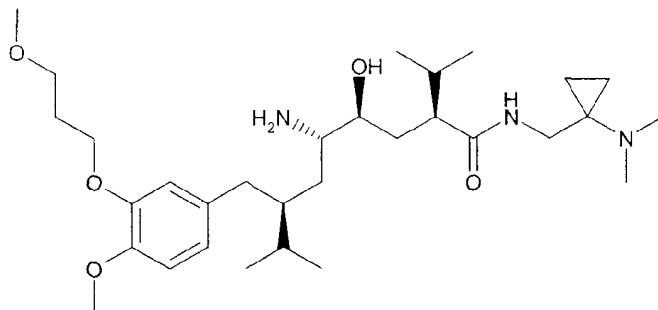
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 550.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.14 分钟。

实施例 67. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-二甲基氨基-环丙基甲基)-酰胺

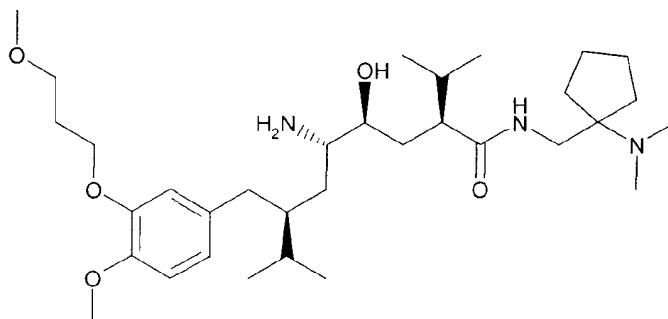
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 551.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.36 分钟。

实施例 68. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-二甲基氨基-环戊基甲基)-酰胺

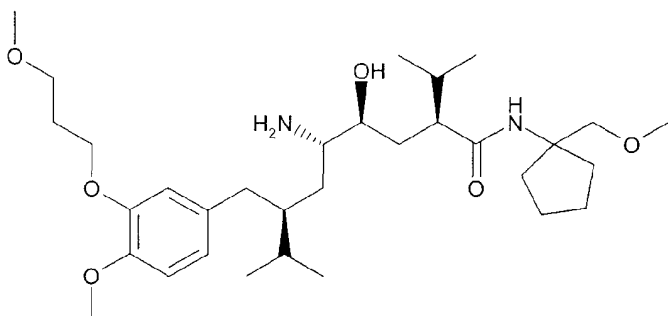
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 578.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.29 分钟。

实施例 69. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-甲氧基甲基-环戊基)-酰胺

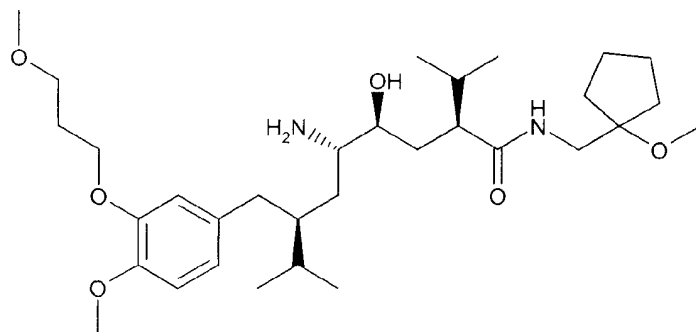
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 565.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.11 分钟。

实施例 70. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-甲氧基-环戊基甲基)-酰胺

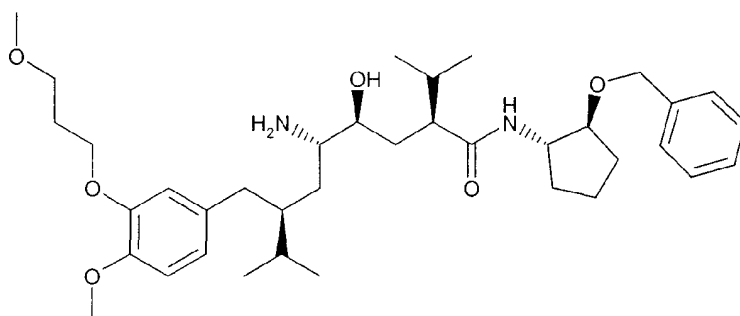
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 566 [M+H]⁺; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH₃CN / H₂O / 6.5 分钟, 95% CH₃CN / H₂O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.01 分钟。

实施例 71. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((1*S*,2*S*)-2-苄氧基-环戊基)-酰胺

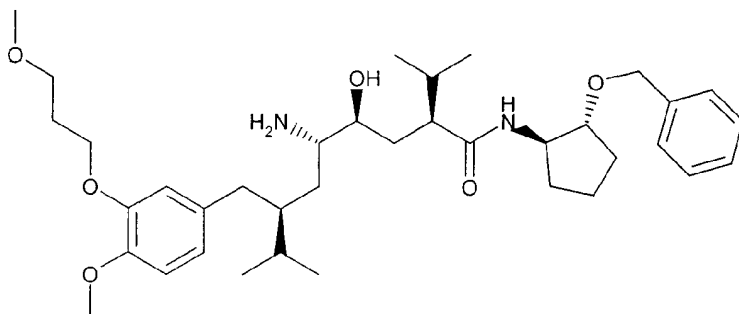
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 628.0 [M+H]⁺; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH₃CN / H₂O / 5 分钟, 100% CH₃CN / 3 分钟, 100-10% CH₃CN / H₂O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.38 分钟。

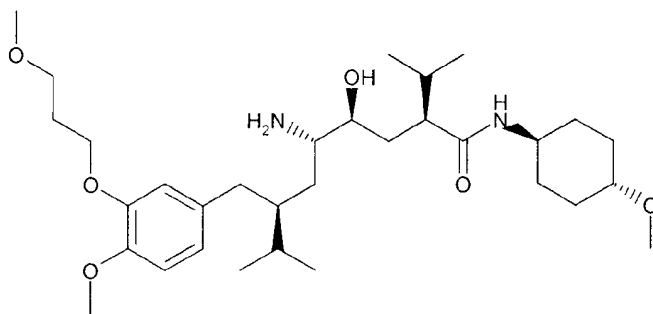
实施例 72. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((1*R*,2*R*)-2-苄氧基-环戊基)-酰胺

根据通用方法(I)制备目标化合物。



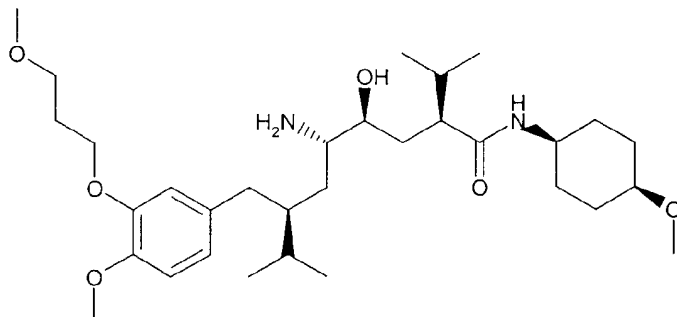
MS (LC-MS): 628.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.42 分钟。

实施例 73. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(4-甲氧基-环己基)-酰胺



MS (LC-MS): 565.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.59 分钟。

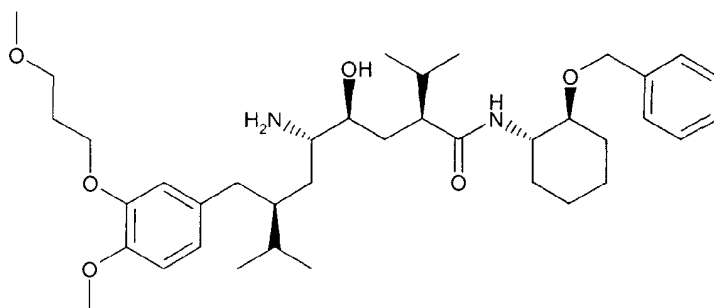
实施例 74. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(4-甲氧基-环己基)-酰胺



MS (LC-MS): 565.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.67 分钟。

实施例 75. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((1*S*,2*S*)-2-苄氧基-环己基)-酰胺

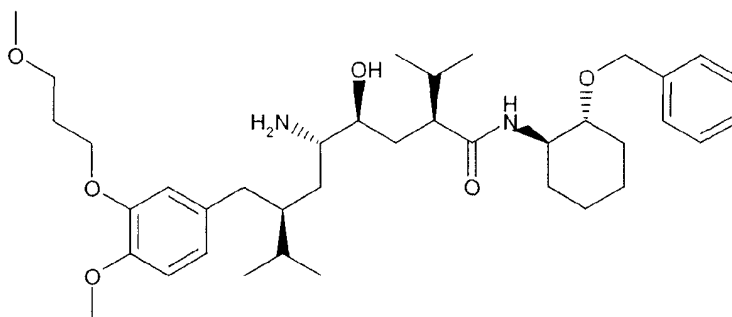
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 641.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 6.10 分钟。

实施例 76. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((1*R*,2*R*)-2-苄氧基-环己基)-酰胺

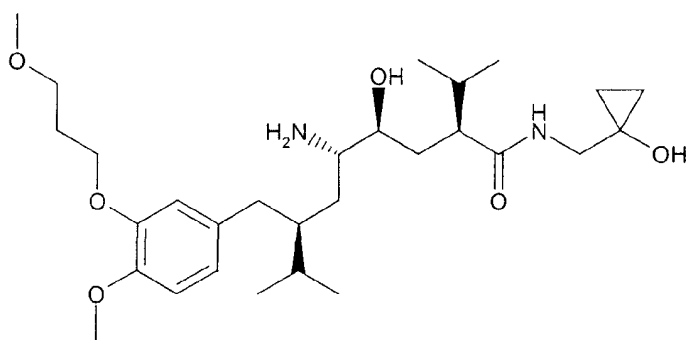
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 641.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 6.00 分钟。

实施例 77. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-羟基-环丙基甲基)-酰胺

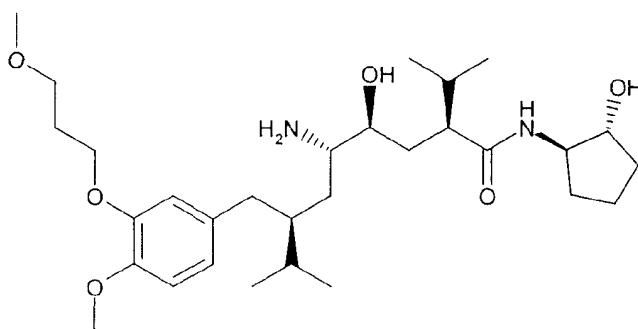
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 523.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.52 分钟。

实施例 78. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((1*R*,2*R*)-2-羟基-环戊基)-酰胺

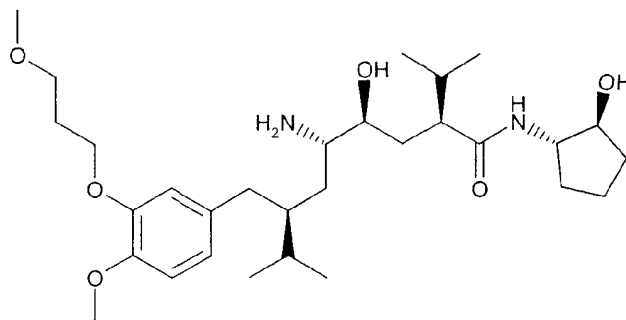
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 538.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.74 分钟。

实施例 79. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((1*S*,2*S*)-2-羟基-环戊基)-酰胺

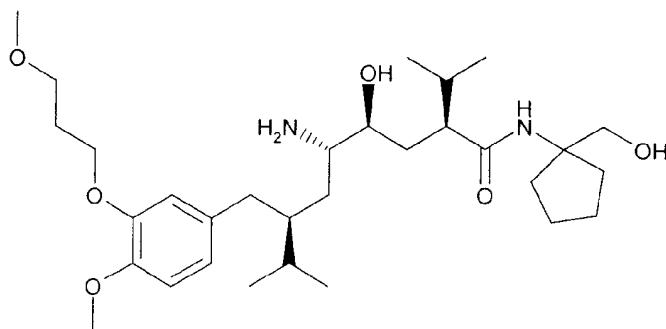
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 537.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.37 分钟。

实施例 80. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-羟基甲基-环戊基)-酰胺

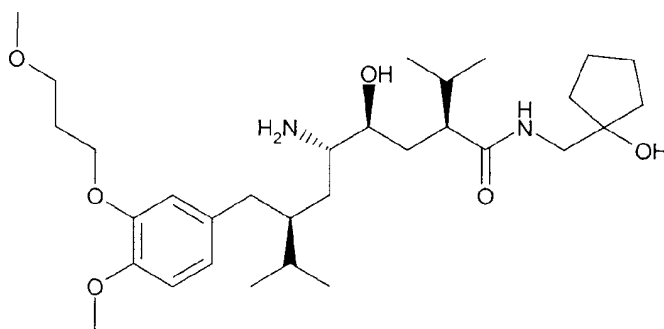
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 551.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.77 分钟。

实施例 81. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-羟基-环戊基甲基)-酰胺

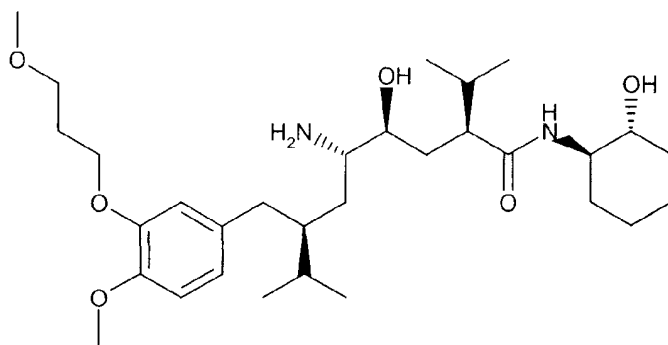
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 552 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.72 分钟。

实施例 82. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((1*R*,2*R*)-2-羟基-环己基)-酰胺

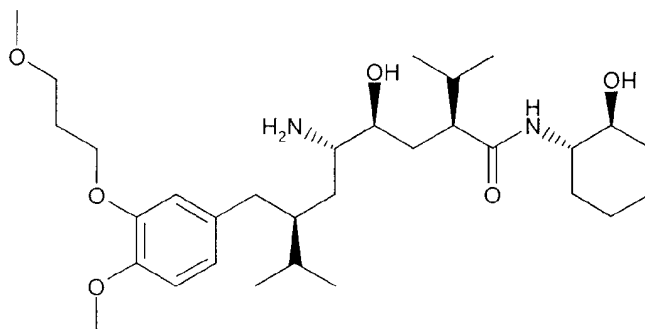
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 551.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.62 分钟。

实施例 83. (2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((1S,2S)-2-羟基-环己基)-酰胺

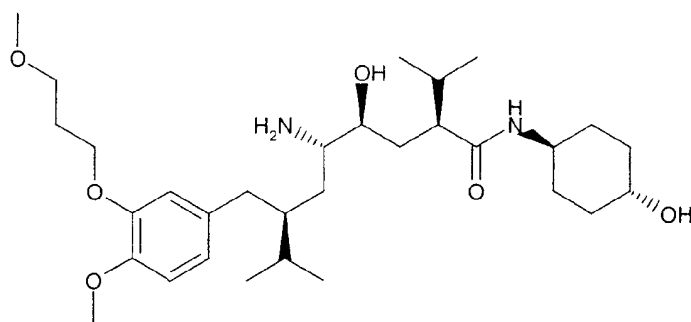
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 551.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.41 分钟。

实施例 84. (2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(4-羟基-环己基)-酰胺

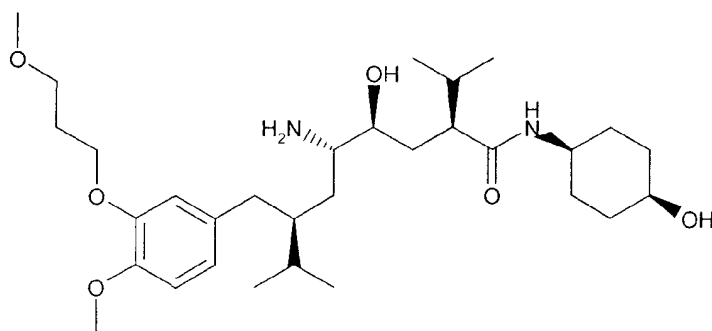
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 551.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.61 分钟。

实施例 85. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(4-羟基-环己基)-酰胺

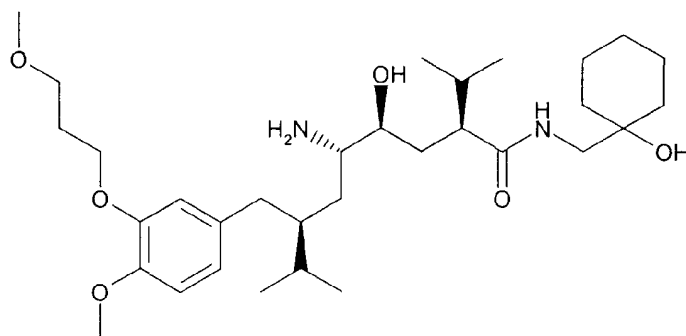
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 552.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.81 分钟。

实施例 86. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-羟基-环己基甲基)-酰胺

根据通用方法(I)制备目标化合物。

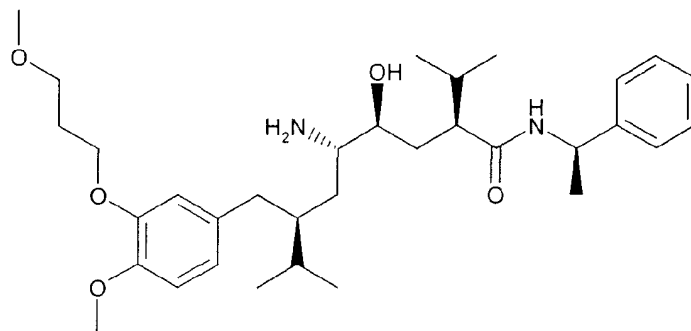


MS (LC-MS): 565.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O /

6.5 分钟, 95% CH₃CN / H₂O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.07 分钟。

实施例 87. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*R*)-1-苯基-乙基)-酰胺

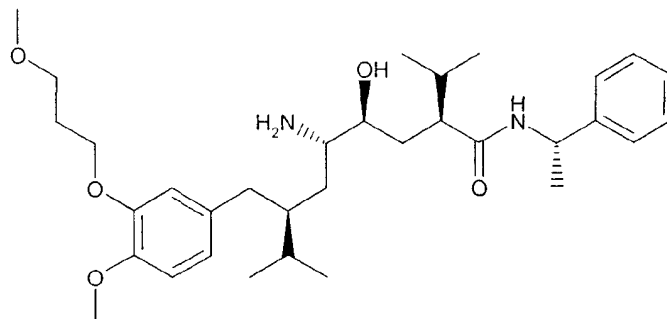
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 558.3 [M+H]⁺; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH₃CN / H₂O / 6.5 分钟, 95% CH₃CN / H₂O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.63 分钟。

实施例 88. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*S*)-1-苯基-乙基)-酰胺

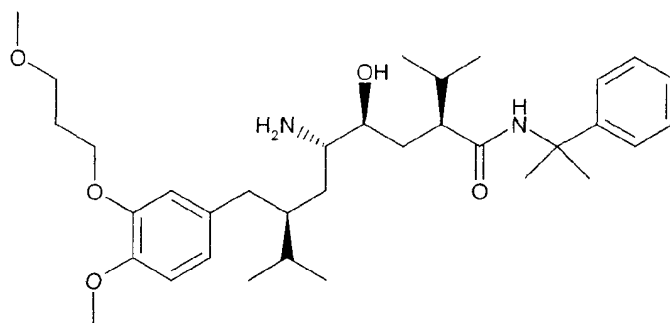
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 558.3 [M+H]⁺; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH₃CN / H₂O / 6.5 分钟, 95% CH₃CN / H₂O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.69 分钟。

实施例 89. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺

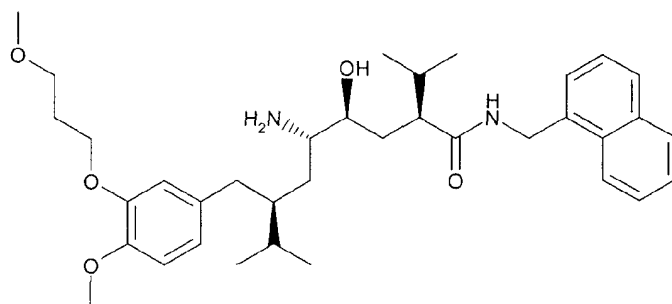
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 572.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% $CH_3CN / H_2O / 6.5$ 分钟, 95% $CH_3CN / H_2O / 1$ 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 3.85 分钟。

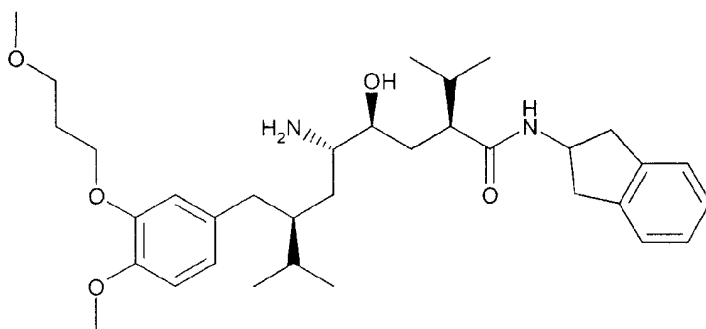
实施例 90. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(萘-1-基甲基)-酰胺

根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 594.5 $[M+H]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.21 分钟。
实施例 91. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸茚满-2-基酰胺

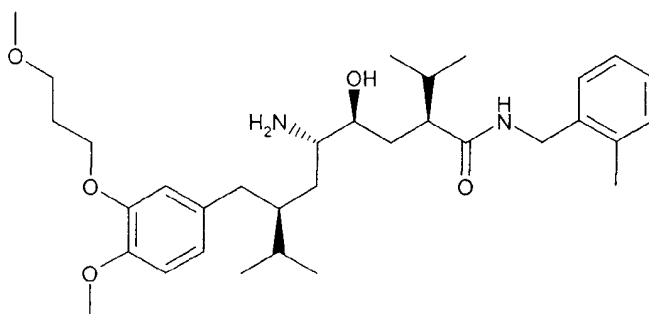
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 569.1 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% $CH_3CN / H_2O / 5$ 分钟, 100% $CH_3CN / 3$ 分钟, 100-10% $CH_3CN / H_2O / 3$ 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.16 分钟。

实施例 92. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2-甲基-苄基酰胺

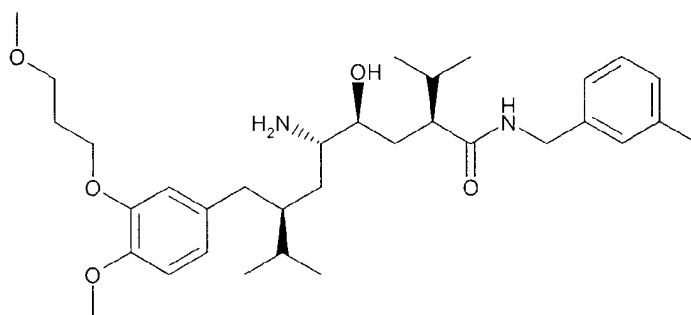
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 558.3 $[M+H]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.17 分钟。

实施例 93. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3-甲基-苄基酰胺

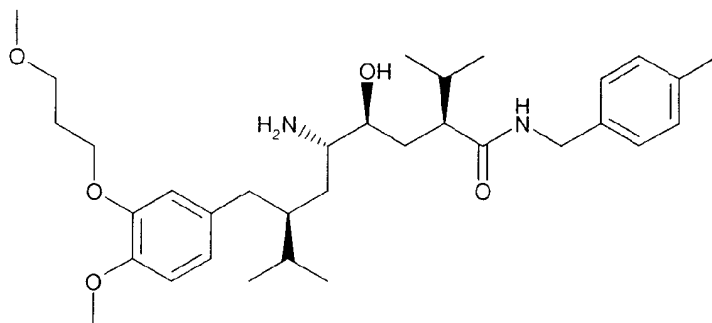
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 558.3 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.28 分钟。

实施例 94. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-甲基-苄基酰胺

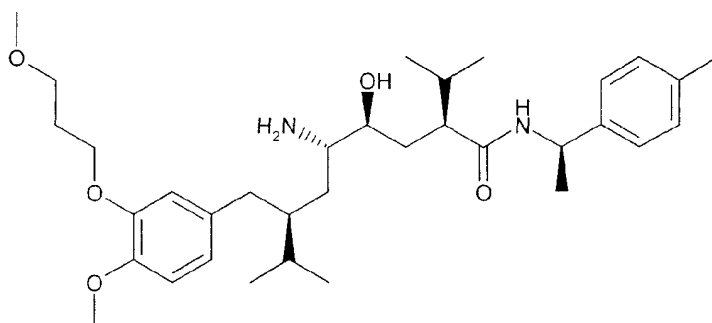
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 558.3 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 3.76 分钟。

实施例 95. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*R*)-1-对-甲苯基-乙基)-酰胺

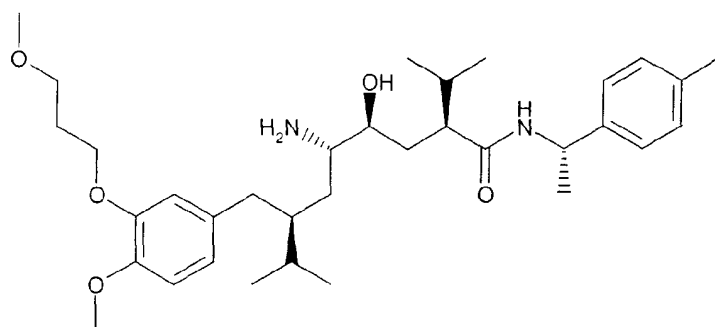
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 571.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.24 分钟。

实施例 96. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸((*S*)-1-对-甲苯基-乙基)-酰胺

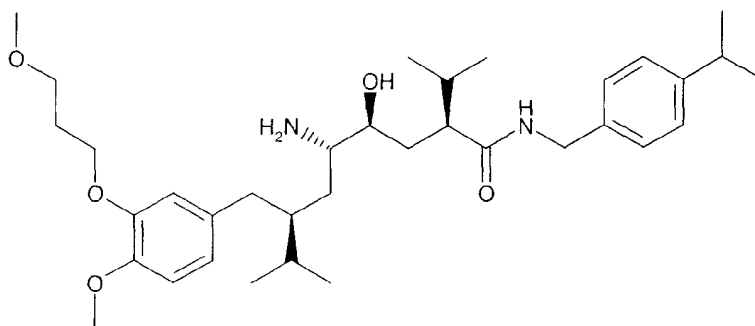
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 571.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.25 分钟。

实施例 97. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-异丙基-苄基酰胺

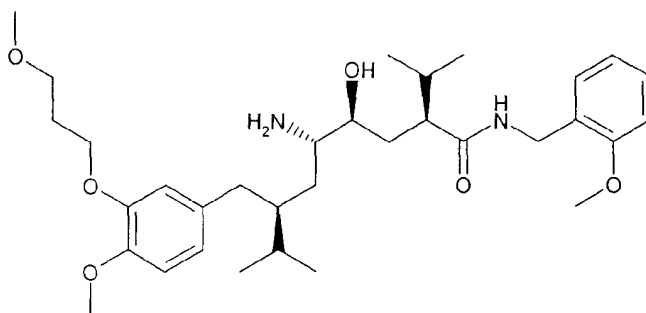
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 586.3 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.26 分钟。

实施例 98. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2-甲氧基-苄基酰胺

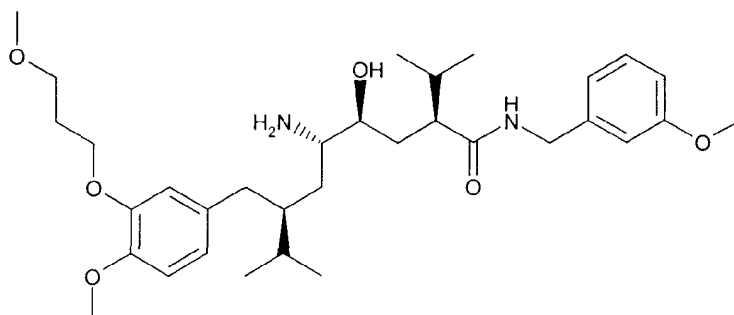
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 573.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.15 分钟。

实施例 99. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3-甲氧基-苄基酰胺

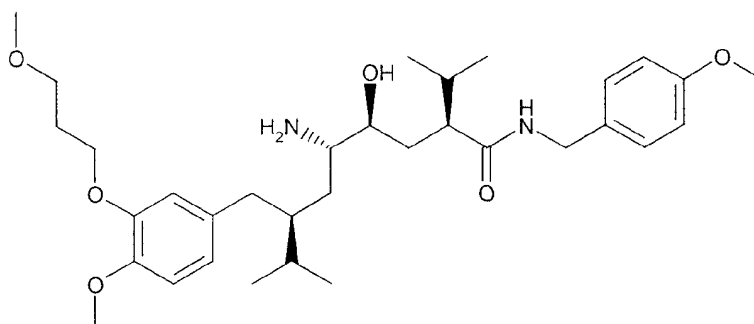
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 573.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.17 分钟。

实施例 100. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-甲氧基-苄基酰胺

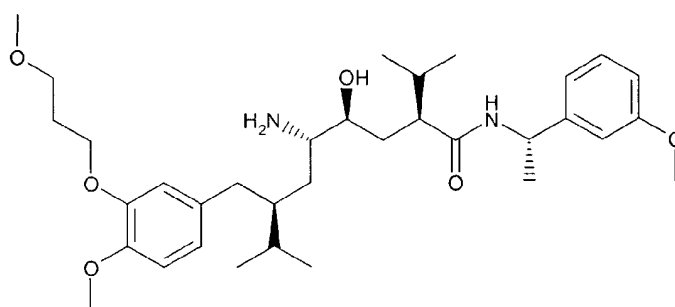
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 573.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.14 分钟。

实施例 101. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[(*S*)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺

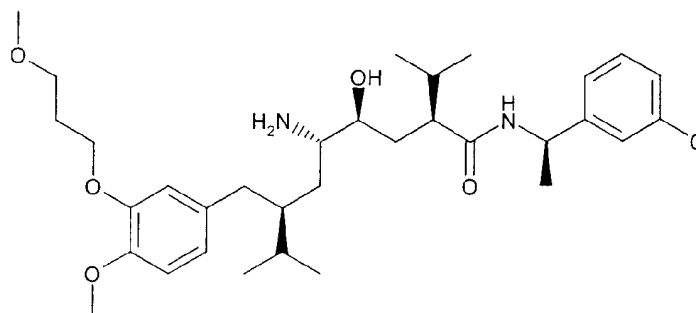
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 587.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.10 分钟。

实施例 102. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[(*R*)-1-(3-甲氧基-苄基)-乙基]-酰胺

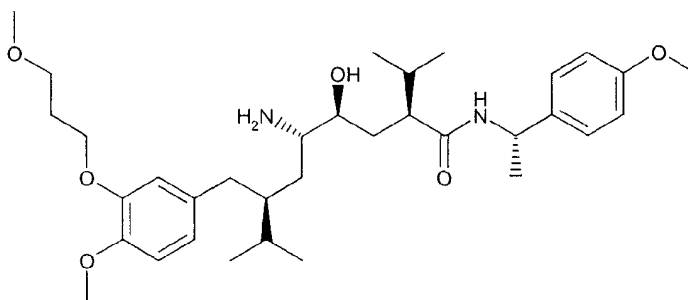
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 587.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.10 分钟。

实施例 103. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[(*S*)-1-(4-甲氧基-苄基)-乙基]-酰胺

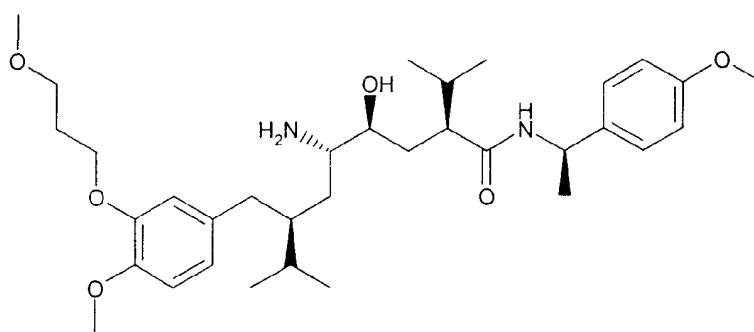
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 587.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.07 分钟。

实施例 104. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[(*R*)-1-(4-甲氧基-苄基)-乙基]-酰胺

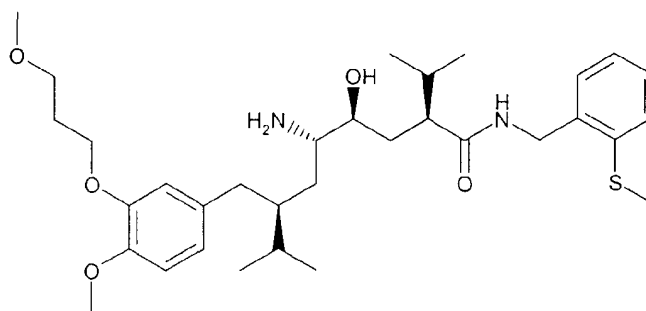
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 587.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.09 分钟。

实施例 105. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2-甲硫基-苄基酰胺

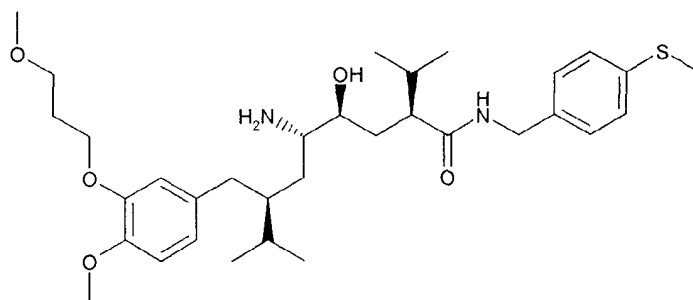
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 589.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.10 分钟。

实施例 106. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-甲硫基-苄基酰胺

根据通用方法(I)制备目标化合物。

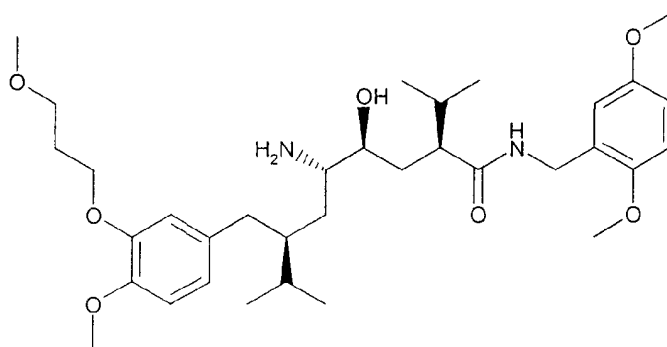


MS (LC-MS): 589.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN /

H₂O / 5 分钟, 100% CH₃CN / 3 分钟, 100-10% CH₃CN / H₂O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.12 分钟。

实施例 107. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2,5-二甲氧基-苄基酰胺

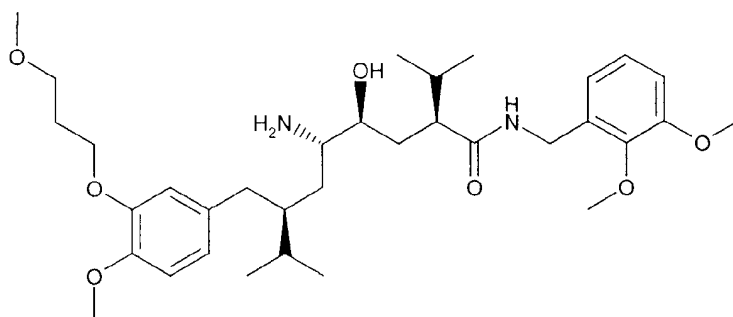
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 603.3 [M]⁺; R_f [CH₂Cl₂:MeOH (9:1)]: 0.13 分钟。

实施例 108. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2,3-二甲氧基-苄基酰胺

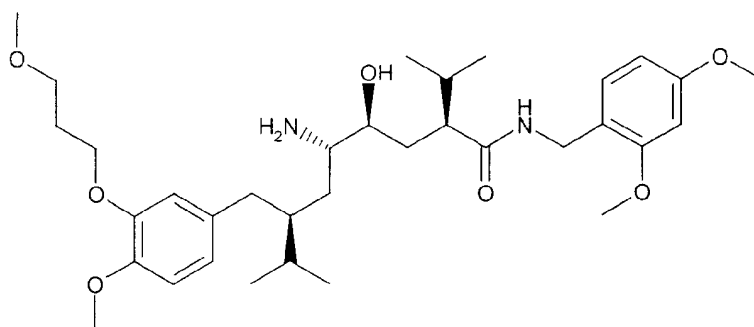
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 603.3 [M]⁺; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH₃CN / H₂O / 5 分钟, 100% CH₃CN / 3 分钟, 100-10% CH₃CN / H₂O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.03 分钟。

实施例 109. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2,4-二甲氧基-苄基酰胺

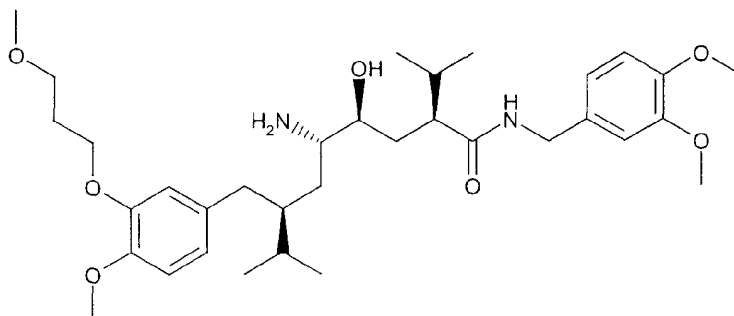
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 603.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.23 分钟。

实施例 110. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3,4-二甲氧基-苄基酰胺

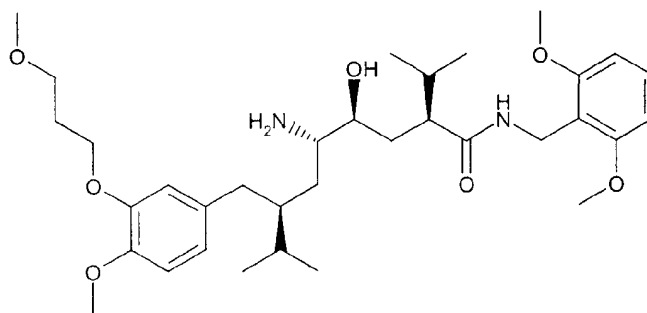
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 603.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.18 分钟。

实施例 111. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2,6-二甲氧基-苄基酰胺

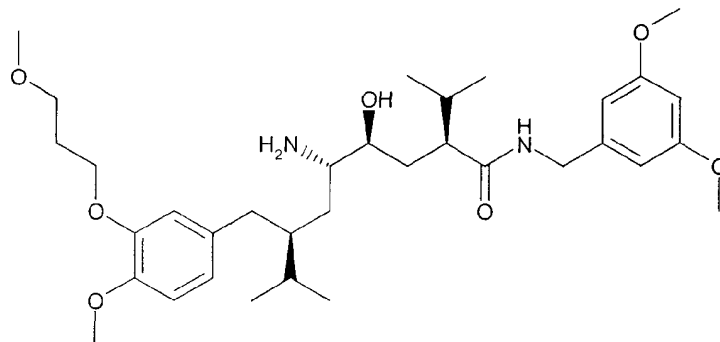
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 603.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.24 分钟。

实施例 112. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3,5-二甲氧基-苄基酰胺

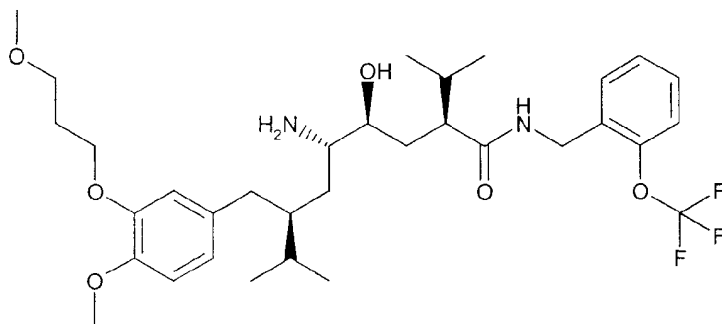
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 603.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.04 分钟。

实施例 113. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2-三氟甲氧基-苄基酰胺

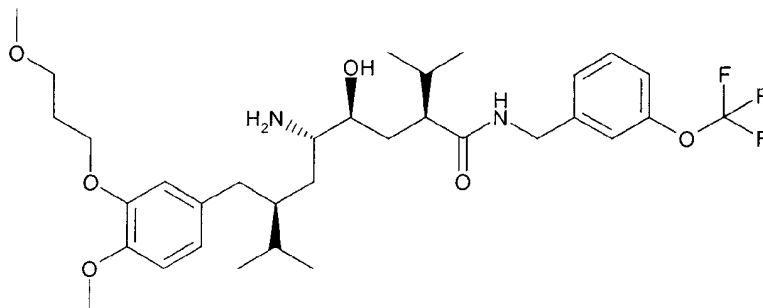
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 627.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.31 分钟。

实施例 114. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3-三氟甲氧基-苄基酰胺

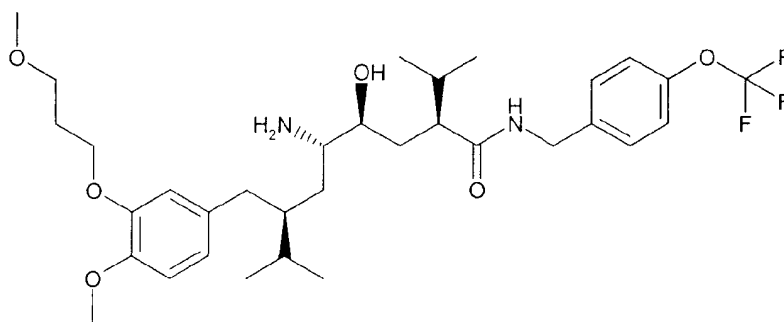
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 627.2 [M]⁺; R_f [CH₂Cl₂:MeOH (9:1)]: 0.17 分钟。

实施例 115. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-三氟甲氧基-苄基酰胺

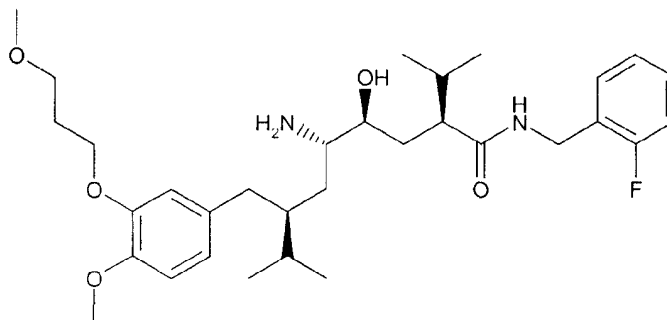
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 627.3 [M]⁺; R_f [CH₂Cl₂:MeOH (9:1)]: 0.26 分钟。

实施例 116. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2-氟-苄基酰胺

根据通用方法(I)制备目标化合物。

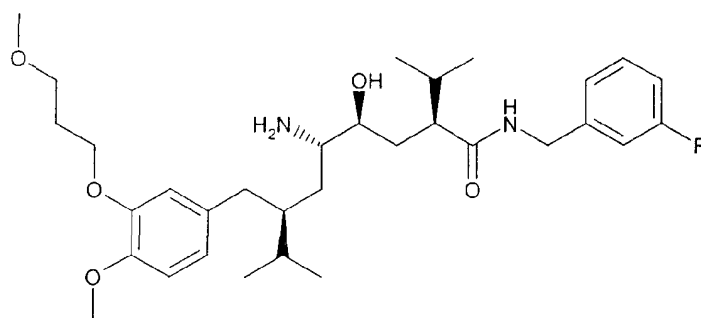


MS (LC-MS): 561.3 [M]⁺; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH₃CN / H₂O /

5 分钟, 100% CH₃CN / 3 分钟, 100-10% CH₃CN / H₂O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.03 分钟。

实施例 117. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3-氟-苄基酰胺

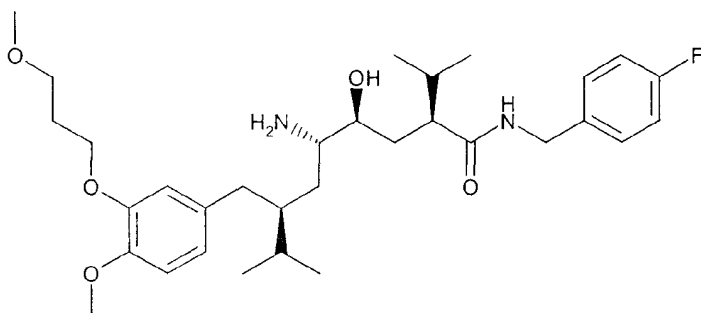
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 561.3 [M]⁺; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH₃CN / H₂O / 5 分钟, 100% CH₃CN / 3 分钟, 100-10% CH₃CN / H₂O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.09 分钟。

实施例 118. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-氟-苄基酰胺

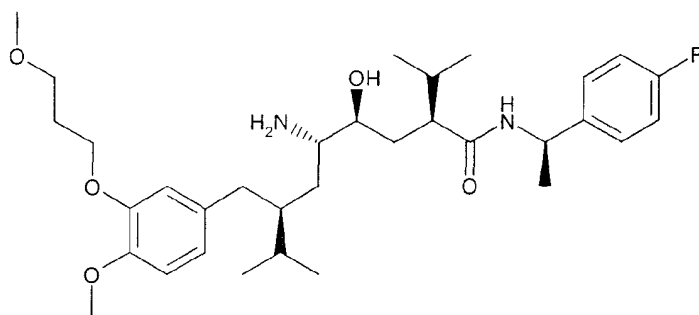
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 561.3 [M+H]⁺; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH₃CN / H₂O / 5 分钟, 100% CH₃CN / 3 分钟, 100-10% CH₃CN / H₂O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.08 分钟。

实施例 119. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[(*R*)-1-(4-氟-苄基)-乙基]-酰胺

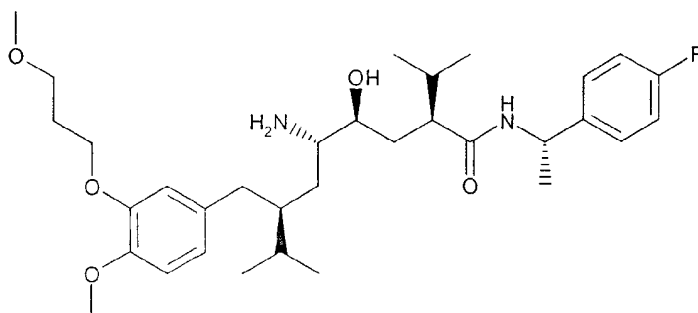
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 575.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.11 分钟。

实施例 120. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[(*S*)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺

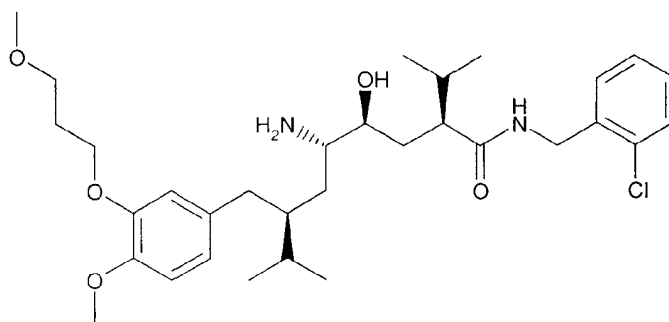
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 575.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.09 分钟。

实施例 121. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2-氯-苄基酰胺

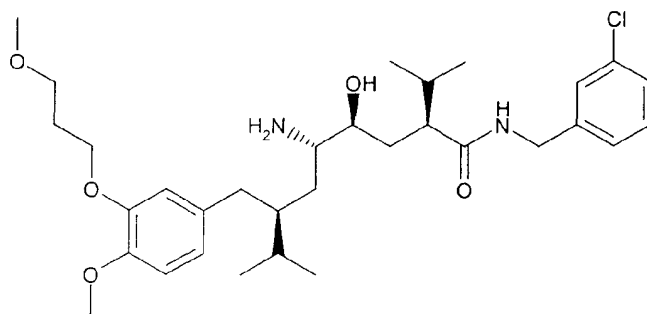
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 577.3 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.15 分钟。

实施例 122. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3-氯-苄基酰胺

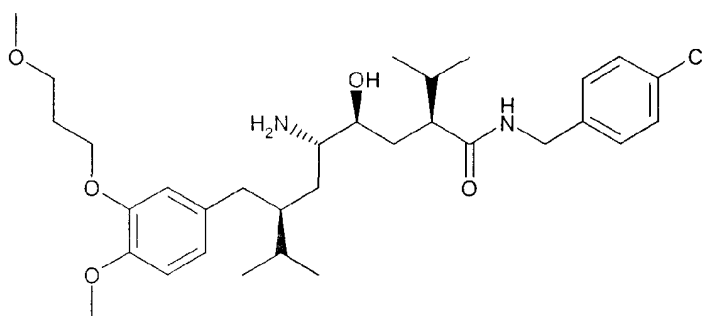
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 577.3 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.18 分钟。

实施例 123. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-氯-苄基酰胺

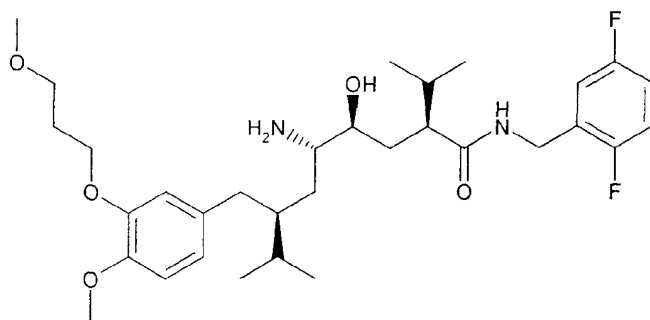
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 577.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.14 分钟。

实施例 124. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2,5-二氟-苄基酰胺

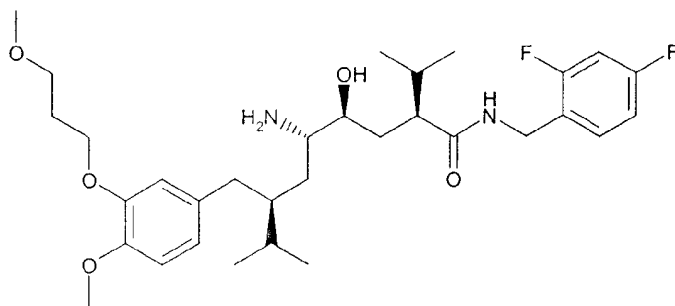
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 579.1 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% $CH_3CN / H_2O / 5$ 分钟, 100% $CH_3CN / 3$ 分钟, 100-10% $CH_3CN / H_2O / 3$ 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.13 分钟。

实施例 125. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2,4-二氟-苄基酰胺

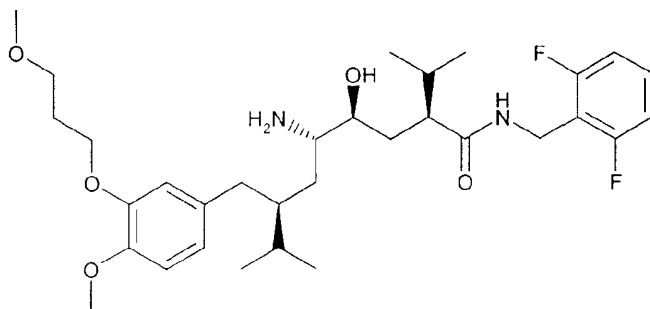
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 579.1 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% $CH_3CN / H_2O / 5$ 分钟, 100% $CH_3CN / 3$ 分钟, 100-10% $CH_3CN / H_2O / 3$ 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.07 分钟。

实施例 126. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2,6-二氟-苄基酰胺

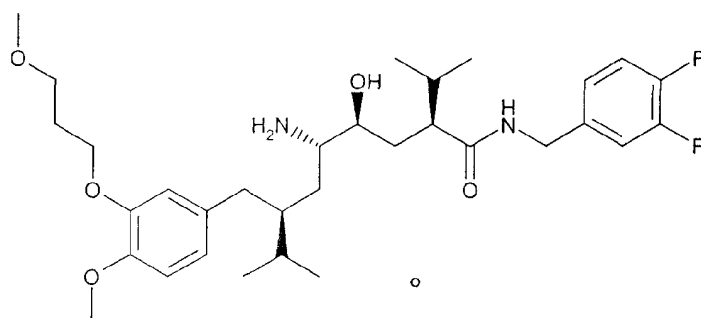
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 579.0 $[M]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% $CH_3CN / H_2O / 6.5$ 分钟, 95% $CH_3CN / H_2O / 1$ 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 4.63 分钟。

实施例 127. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3,4-二氟-苄基酰胺

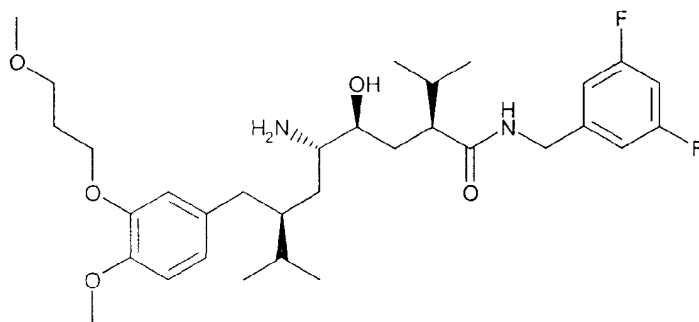
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 579.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% $CH_3CN / H_2O / 5$ 分钟, 100% $CH_3CN / 3$ 分钟, 100-10% $CH_3CN / H_2O / 3$ 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.11 分钟。

实施例 128. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3,5-二氟-苄基酰胺

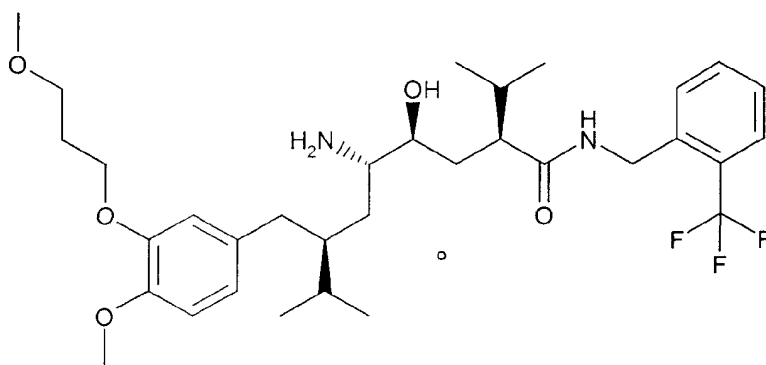
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 579.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% $CH_3CN / H_2O / 5$ 分钟, 100% $CH_3CN / 3$ 分钟, 100-10% $CH_3CN / H_2O / 3$ 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.12 分钟。

实施例 129. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2-三氟甲基-苄基酰胺

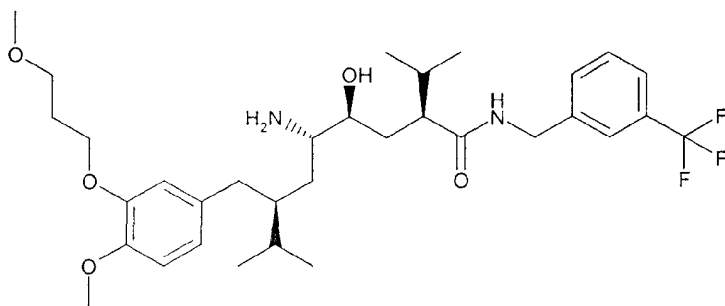
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 611.1 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.43 分钟。

实施例 130. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3-三氟甲基-苄基酰胺

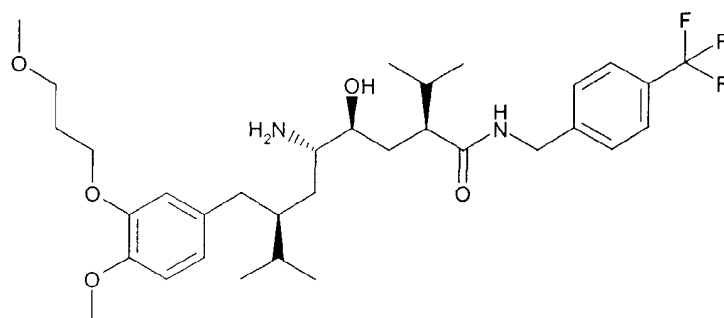
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 611.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.59 分钟。

实施例 131. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-三氟甲基-苄基酰胺

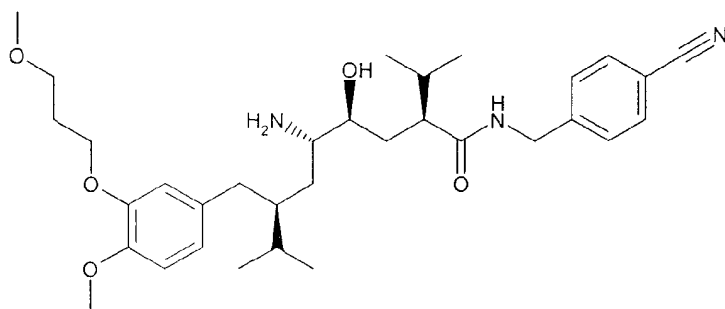
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 611.0 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.43 分钟。

实施例 132. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-氰基-苄基酰胺

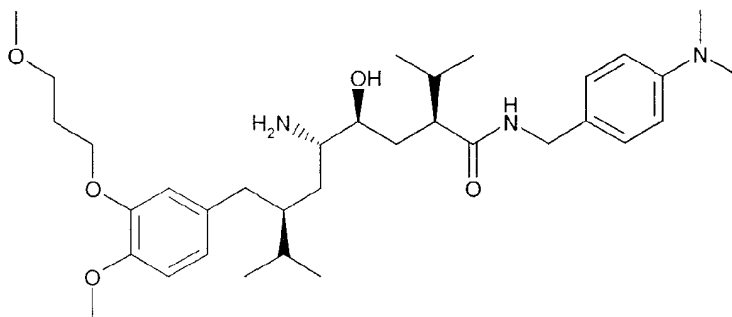
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 568.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.25 分钟。

实施例 133. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-二甲基氨基-苄基酰胺

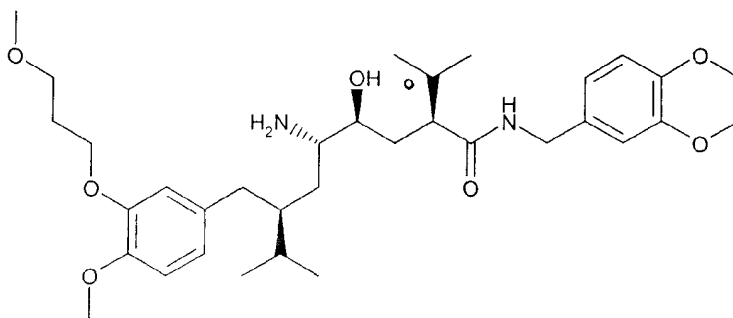
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 586.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5

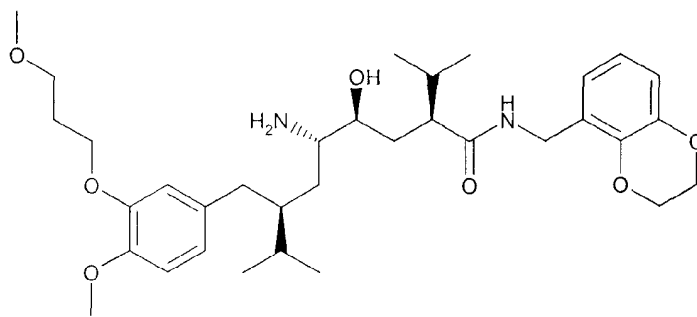
mL/min.): 4.26 分钟。

实施例 134. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂芑-6-基甲基)-酰胺
根据通用方法(I)制备目标化合物。



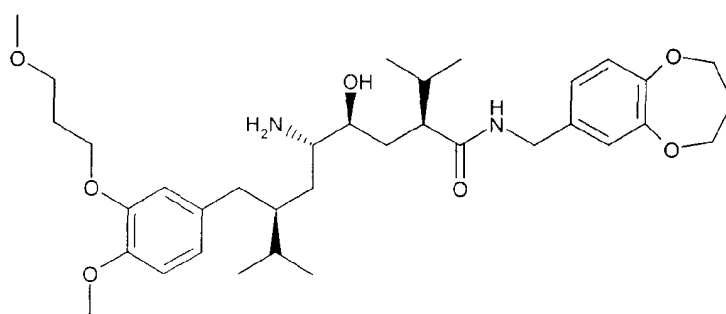
MS (LC-MS): 601.3 [M]⁺; R_f [CH₂Cl₂:MeOH (9:1)]: 0.25 分钟。

实施例 135. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-5-基甲基)-酰胺
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 601.3 [M]⁺; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH₃CN / H₂O / 5 分钟, 100% CH₃CN / 3 分钟, 100-10% CH₃CN / H₂O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.07 分钟。

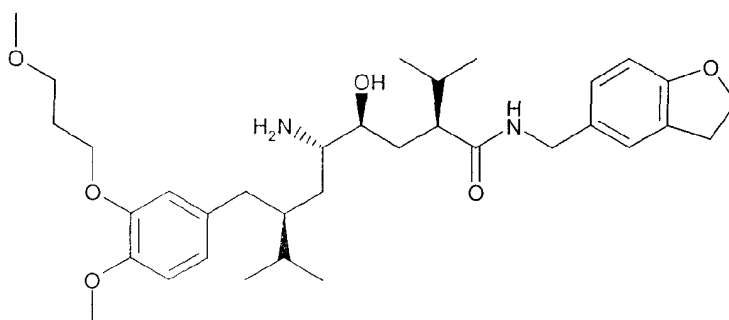
实施例 136. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(3,4-二氢-2*H*-苯并[*b*][1,4]二氧杂环庚烯-7-基甲基)-酰胺
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 615.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.07 分钟。

实施例 137. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-酰胺

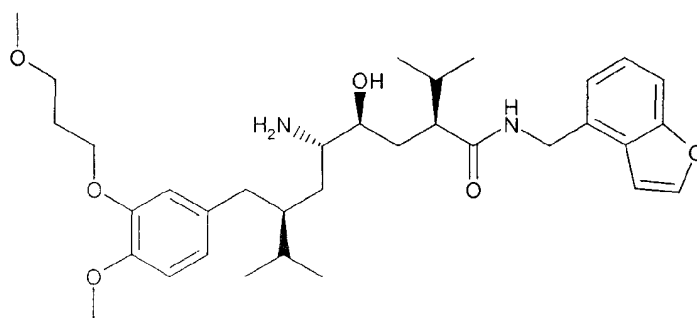
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 585.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.07 分钟。

实施例 138. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(苯并呋喃-4-基甲基)-酰胺

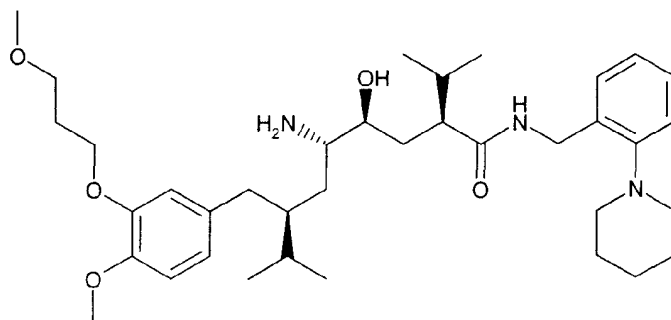
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 583.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.11 分钟。

实施例 139. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2-哌啶子基-苄基酰胺

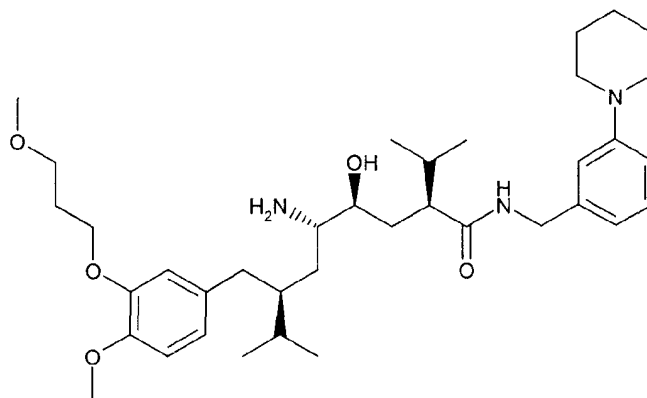
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 626.4 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.58 分钟。

实施例 140. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3-哌啶子基-苄基酰胺

根据通用方法(I)制备目标化合物。

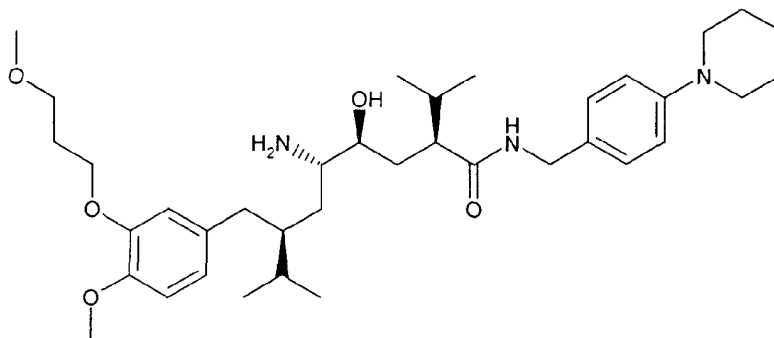


MS (LC-MS): 626.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.35 分钟。

实施例 141. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基

-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-哌啶基-苄基酰胺

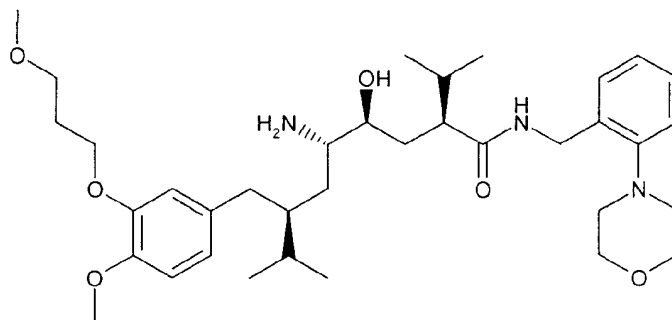
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 626.4 [M]⁺; R_f [CH₂Cl₂:MeOH (9:1)]: 0.35 分钟。

实施例 142. (2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2-吗啉-4-基-苄基酰胺

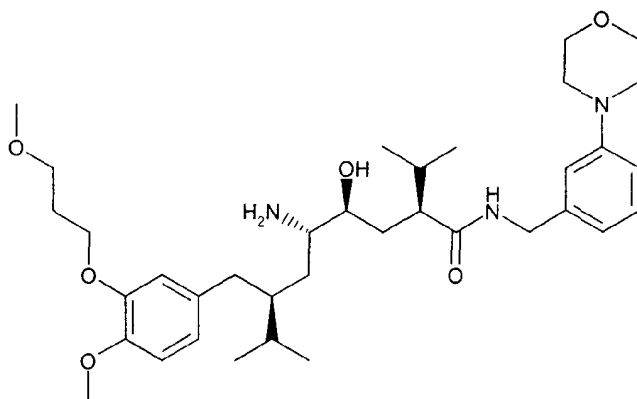
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 628.4 [M]⁺; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH₃CN / H₂O / 5 分钟, 100% CH₃CN / 3 分钟, 100-10% CH₃CN / H₂O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.58 分钟。

实施例 143. (2S,4S,5S,7S)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3-吗啉-4-基-苄基酰胺

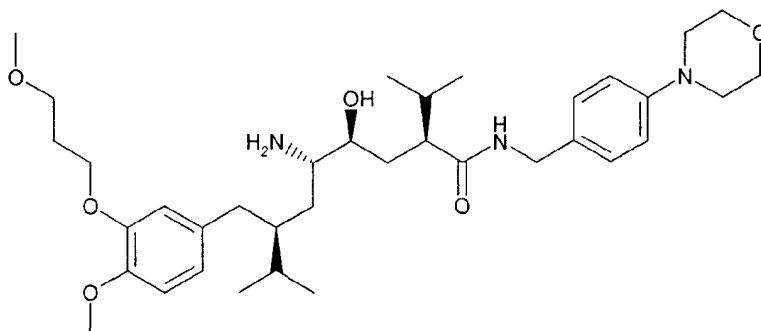
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 628.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.61 分钟。

实施例 144. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-吗啉-4-基-苄基酰胺

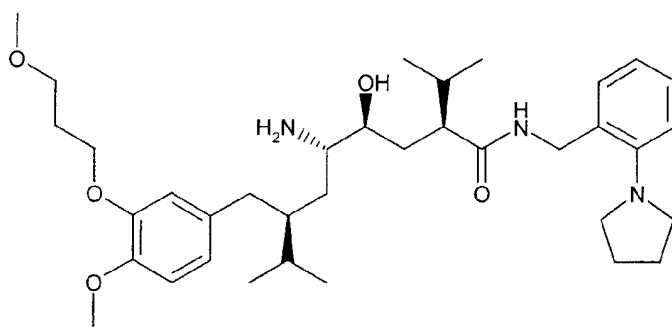
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 628.4 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.55 分钟。

实施例 145. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 2-吡咯烷-1-基-苄基酰胺

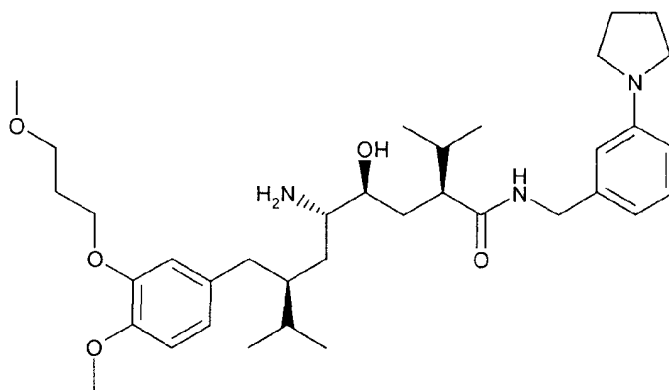
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 612.4 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.46 分钟。

实施例 146. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3-吡咯烷-1-基-苄基酰胺

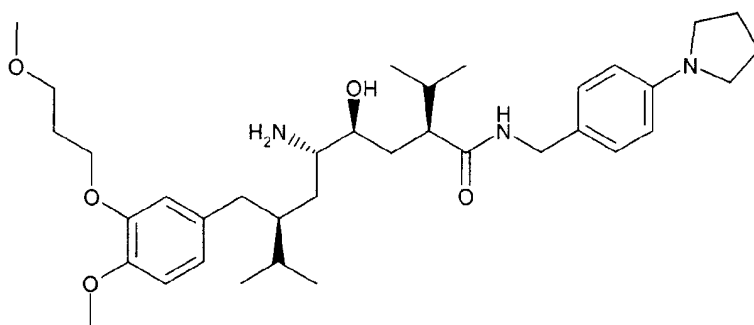
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 612.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.66 分钟。

实施例 147. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-吡咯烷-1-基-苄基酰胺

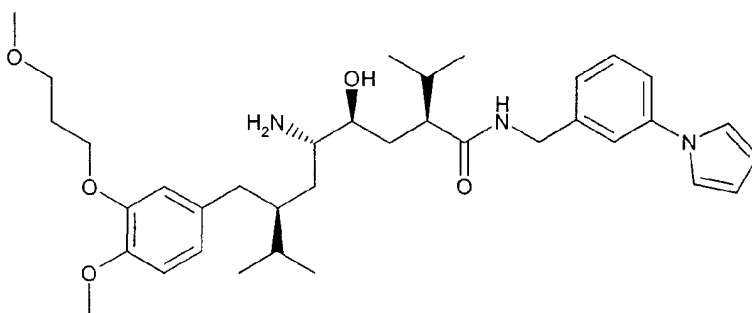
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 612.4 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 4.37 分钟。

实施例 148. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 3-吡咯-1-基-苄基酰胺

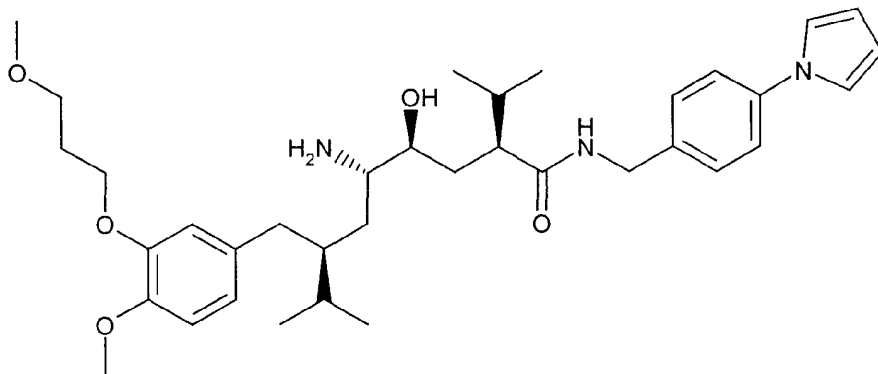
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 608.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.37 分钟。

实施例 149 (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-吡咯-1-基-苄基酰胺

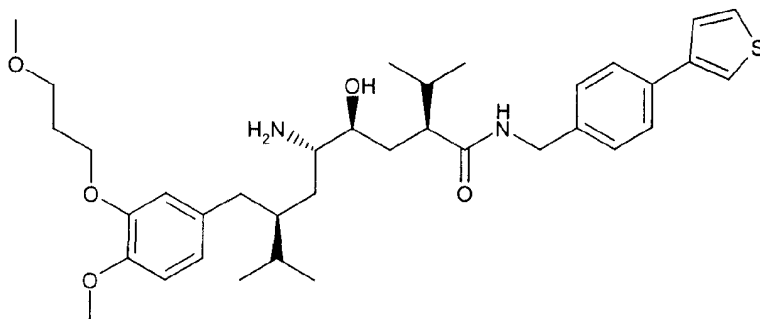
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 608.3 $[M]^+$; R_f [CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)]: 0.35 分钟。

实施例 150. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸 4-噻吩-3-基-苄基酰胺

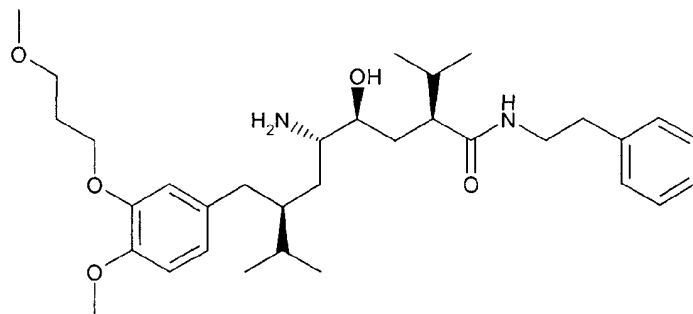
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 625.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.45 分钟。

实施例 151. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸苯乙基-酰胺

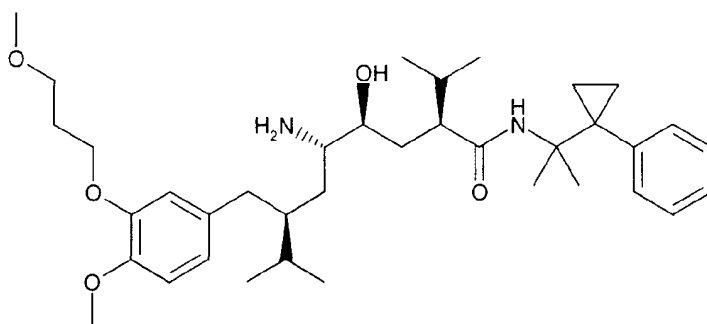
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 557.1 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.18 分钟。

实施例 152. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[1-甲基-1-(1-苯基-环丙基)-乙基]-酰胺

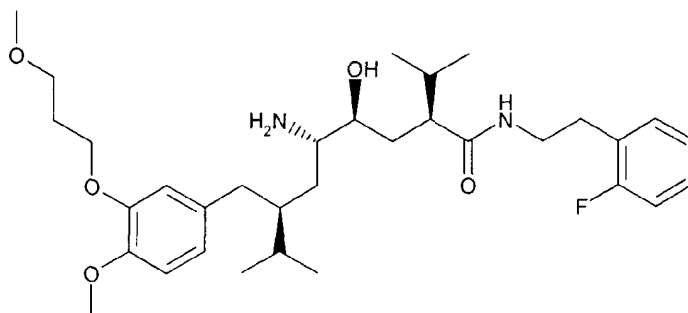
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 611.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C8 柱, 5-95% CH_3CN / H_2O / 6.5 分钟, 95% CH_3CN / H_2O / 1 分钟, 流速: 0.5 mL/min.): 5.6 分钟。

实施例 153. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[2-(2-氟-苯基)-乙基]-酰胺

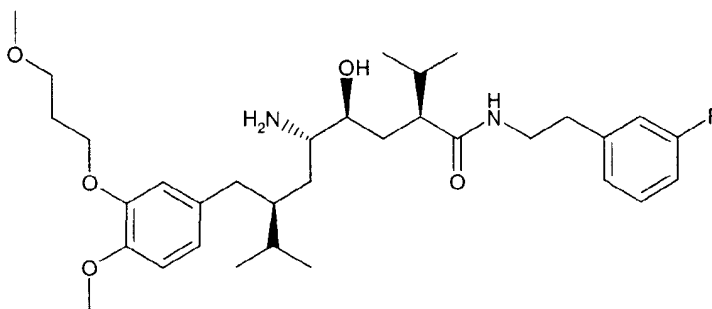
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 575.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.12 分钟。

实施例 154. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[2-(3-氟-苯基)-乙基]-酰胺

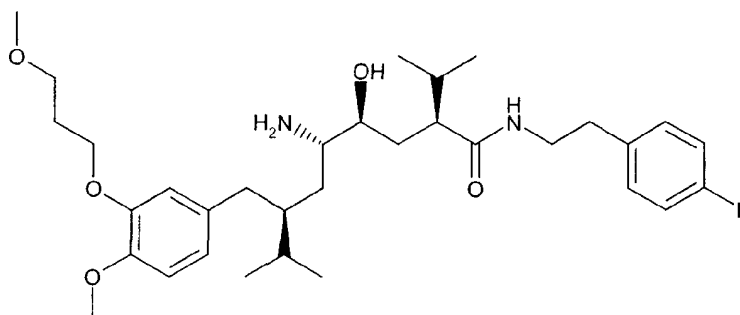
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 575.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.11 分钟。

实施例 155. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺

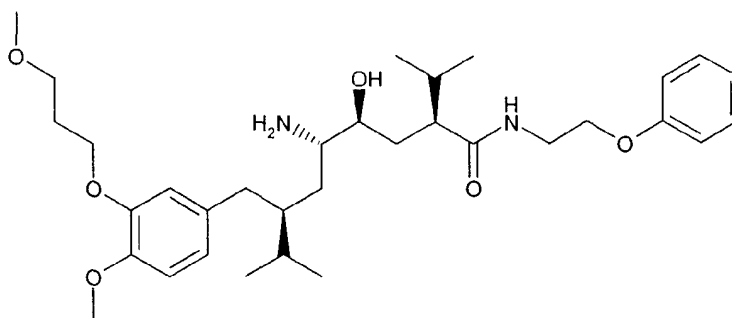
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 575.0 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.06 分钟。

实施例 156. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸(2-苯氧基-乙基)-酰胺

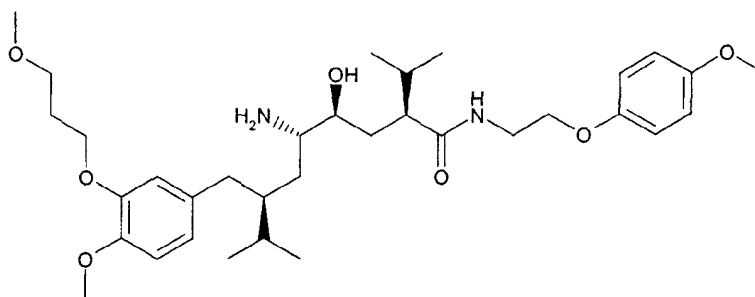
根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 573.3 $[M]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.08 分钟。

实施例 157. (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-氨基-4-羟基-2-异丙基-7-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基]-8-甲基-壬酸[2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙基]-酰胺

根据通用方法(I)制备目标化合物。



MS (LC-MS): 603.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, C18 柱, 10-100% CH_3CN / H_2O / 5 分钟, 100% CH_3CN / 3 分钟, 100-10% CH_3CN / H_2O / 3 分钟, 流速: 1.5 mL/min.): 5.09 分钟。

实施例 158. 明胶溶液

在无菌条件下, 通过加热, 将前面实施例中所述的式(I)化合物之一(作为活性成分)的无菌过滤的水溶液(含有 20%的环糊精作为增溶剂), 与含有苯酚作为防腐剂的无菌明胶溶液混和, 该 1.0 mL 的溶液具有下列组成:

活性成分	3 mg
明胶	150.0 mg
苯酚	4.7 mg
含有 20%环糊精作为增溶剂的蒸馏水	1.0 mL

实施例 159. 注射用无菌干粉

将 5 mg 的前面实施例所述的式(I)化合物之一(作为活性成分)溶入 1 mL 水溶液中, 该水溶液含有 20 mg 甘露醇和作为增溶剂的 20%环糊精。将该溶液无菌过滤, 并在无菌条件下灌装到 2ml 安瓿中, 深度冷冻干燥。使用前, 将冻干物溶入 1ml 蒸馏水或 1ml 生理盐水中。该溶液经肌肉或静脉给药。该制剂也可以灌装到双室一次性注射器中。

实施例 160. 鼻喷雾剂

将前面实施例所述的式(I)化合物之一(作为活性成分)的 500 mg 的研细粉末(<5.0 gm)悬浮于 3.5 mL 的 “Myglyol 8 12” 和 0.08 g 的苯甲醇的混合物中。将该悬浮液灌装到具有定量阀的容器中。在加压下将 5.0 的 “Freon12” 通过阀灌装到容器中。通过震摇将 “Freon” 溶于 Myglyol/苯甲醇混合物中。喷雾容器含有约 100 个单剂量, 可以分次给药。

实施例 161. 薄膜包衣片

将下列成分加工制成 10 000 片片剂，每片含有 100 mg 活性成分：

活性成分	1000 g
玉米淀粉	680 g
胶体硅酸	200 g
硬脂酸镁	20 g
硬脂酸	50 g
羧甲基淀粉钠	250 g
水	适量

将前面实施例所述的式(I)化合物之一(作为活性成分)、50g 玉米淀粉和胶体硅酸的混合物与淀粉浆一起加工制成湿材，淀粉浆由 250 g 的玉米淀粉和 2.2 kg 的去除矿物质的水制成。将湿材挤压过筛孔大小为 3mm 的筛，并在流化床干燥器中于 45℃干燥 30 分钟。将干燥颗粒过筛，筛孔大小为 1 mm，并与已过筛(1mm 筛)的 330g 玉米淀粉、硬脂酸镁、硬脂酸和羧甲基淀粉钠的混合物混和，压制成两面略凸的片剂。

尽管已参照某些优选的形式对本发明进行了较详细的描述，但在不偏离在此所包含的优选形式的精神和内容的情况下也可以采用其它形式。在此所涉及的所有参考文献和专利申请(美国或其它)的完整内容均引入本文作为参考。