

P 0 3 0 3 0 0 7



A2

ÚJ VEGYÜLETEK HIV PROTEÁZ INHIBÍTORÉKÉNT TÖRTÉNŐ FELHASZNÁLÁSRA

A VEGYÜLETEK TARTALMAZÓ KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel, Svájc

A bejelentés napja: 2001. 11. 12.

Elsőbbsége: 2000. 11. 22. (0028483.6; GB)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP01/13068

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/42277 A1

K i v o n a t

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászati alkalmazható sóira vonatkozik - a képletben

R^1 hidrogénatomot, hidroxilcsoportot vagy $-NHR^2$ csoportot jelent, ahol az utóbbi képletben

R^2 hidrogénatomot, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, cikloalkil-alkil-, -karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil-, heterociklil-alkil-, -karbonil-, ari-alkil-karbonil-, alkil-oxi-karbonil-, aril-alkil-oxi-karbonil-, heterociklil-alkil-oxi-karbonil-, aril-heterociklil-szulfonil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- vagy heterociklil-szulfonil-csoportot vagy (A) vagy (B) általános képletű csoportot jelent;

R^3 és R^4 azonos vagy eltérő alkilcsoportot jelent, vagy a közbezárt szénatommal együtt karbociklusos csoportot alkotnak;

R^5 alkil-, aril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoportot jelent, vagy R^4 és R^5 a közbezárt szén- és kénatommal együtt heterociklusos csoportot alkot;

R^6 alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, alkil-oxi-alkil-, hidroxi-alkil-, amino-alkil- vagy fluor-alkil-csoportot jelent;

R^{13} hidrogénatomot vagy egy szervetlen vagy szerves észter maradékát jelent; és

R^{15} arilcsoportot jelent -;

azzal a megszorítással, hogy ha R^3 , R^4 és R^5 egyaránt metilcsoportot és R^6 terc-butil-csoportot jelent, akkor R^{13} csak hidrogénatom lehet, és ha R^{15} fenilcsoportot jelent, akkor R^2 csak benzil-oxi-karbonil- és 2-kinolin-karbonil-csoporttól eltérő lehet.

A találmány tárgya a vegyületek felhasználására és ezeket
165/1289 tartalmazó gyógyszerkészítményekre

felvezető ábra (I), (A) és (B) képletek

20
P03 03007

2003

Képviselő: Dr.Jalovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Miskolczi Mária ügyvéd

AL

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1289

ÚJ VEGYÜLETEK HIV PROTEÁZ INHIBÍTOR KÉNT TÖRTÉNŐ FELHASZNÁLÁSRA
ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKEZSZELEPTEK

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel, Svájc

Feltalálók:

MARTIN Joseph Armstrong, 10 The Chowns, West Common, Harpenden, Hertford-
shire AL5 2BN,

REDSHAW Sally, 11 Church Street, Shillington, Hitchin, Hertfordshire SG5 3LH,

SWALLOW Steven, 25 Balmoral Road, Hitchin, Hertfordshire SG5 1XG,

THOMAS Gareth John, 2B Woodland Way, Oaklands, Welwyn, Hertfordshire AL6
0RZ, Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 2001. 11. 12.

Elsőbbsége: 2000. 11. 22. (0028483.6; GB)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP01/13068

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/42277 A1



A találmány új HIV proteáz inhibitorokra és azok előgyógyszer-származékaira, a vegyületek előállítási eljárására, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a vegyületek gyógyászati felhasználására vonatkozik. Közelebbről a találmány szerinti vegyületek hidroxietil-amin-tripeptid-mimetikumok, amelyek a HIV aszpartil-proteáz (a HIV replikatív életciklusában lényeges szerepet játszó enzim) működését gátolják. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek akár önmagukban, akár a HIV virális replikációját gátló más hatóanyagokkal vagy a gyógyhatást fokozó anyagokkal (így citokróm P450 inhibitorokkal) együtt előnyösen használhatók HIV fertőzések kezelésére.

A humán immunhiány vírus (HIV) a szerzett immunhiány szindróma (AIDS) kórokozója. Miként ismert, az AIDS-t az immunrendszer - elsősorban a CD4⁺ T-sejtek - működésének leállása jellemzi, aminek következtében a betegek mindenféle fertőzésre érzékenyekké válnak. A HIV fertőzést prekursor AIDS-rokon komplex (ARC) is kíséri; az utóbbi szindróma jellemző tünetei közé tartozik a maradandó generalizált nyirokcsomó-megbetegedés, a láz és a kóros fogyás.

A HIV genomja - az egyéb retrovírusokéval egyezően - gag és gag-pol néven ismert fehérje prekursorokat kódol, amiket a vírus proteáza proteázzá, reverz transzkriptázzá (RT), endonukleáz/integrázzá és a vírusmag érett szerkezeti fehérjéjévé dolgoz fel. Ennek a feldolgozásnak a megszakításával megelőzhető a normál esetben fertőzőképes vírus termelődése. Jelentős kutatómunkát fordítanak a HIV visszaszorítására a vírus által kódolt enzimek gátlása révén. A kutatómunka kiemelt területe a HIV proteáz gátlása; ennek eredményeként doltolták ki a HIV fertőzések kezelésére jelenleg elfogadott HIV proteáz inhibitorokat (PI-eket), így a szakvinavirt, nelfinavirt, indinavirt, amprenavirt és lipinavirt. Minthogy az egyetlen hatóanyaggal végzett kezelés során fennáll a rezisztens vírusok kialakulásának veszélye, a jelenlegi klinikai



gyakorlatban ezeket a proteáz inhibitorokat más hatóanyagokkal - jellemzően RT inhibitorokkal - kombinálva alkalmazzák.

Rezisztens vírusok akkor alakulhatnak ki, amikor a beépített hibákat tartalmazó HIV reverz transzkriptázzal rendelkező vírusok nagy sebességgel többszöröződnek. Valószínű, hogy a rezisztens vírus kialakulásához vezető mutációk spontán mennek végbe, azonban mindaddig kimutathatatlanok maradnak, amíg a terápia megkezdése szelekciós nyomást nem gyakorol a vírusra, amelynek következtében az a vírus alakul ki és marad fenn, aminek a kezdeti (vad) víruspopuláció többi tagjánál jobb esélye van a többszöröződésre. A HIV proteáz gátlása szempontjából az inhibitorhoz kevésbé kötődő, ugyanakkor azonban még kellő szubsztrátumforgalmazásra képes mutánsok felhalmozódása vezethet gyógyszer-rezisztenciához. Noha a gyógyszer-rezisztencia kialakulása gyógyszerkombinációk használatával bizonyos mértékig késleltethető, változatlanul szükség van új, PI-rezisztens és multi-PI-rezisztens vírusokkal szemben is hatásos HIV proteáz inhibitorokra.

Célul tűztük ki olyan új vegyületek kialakítását, amelyek hatásosan gátolják a HIV aszpartil proteázt, ennek megfelelően várhatóan alkalmasak a HIV okozta betegségek kezelésére. A találmány szerinti vegyületek a szokásosan használt proteáz inhibitorokra rezisztens vírusok többszöröződését is gátolhatják.

A találmány tehát (I) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászatilag alkalmazható sóira vonatkozik - a képletben

R^1 hidrogénatomot, hidroxilcsoportot vagy $-NHR^2$ csoportot jelent, ahol az utóbbi képletben

R^2 hidrogénatomot, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, cikloalkil-alkil-, karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil-, heterociklil-alkil-karbonil-, ari-alkil-karbonil-, alkil-oxi-karbonil-, aril-alkil-oxi-karbonil-, heterociklil-alkil-oxi-karbonil-, aril-heterociklil-szulfonil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- vagy hetero-



ciklil-szulfonil-csoportot vagy (A) vagy (B) általános képletű csoportot jelent, ahol az utóbbi képletekben

X oxigénatomot vagy kénatomot jelent,

R⁷ és **R⁸** egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkil-, aril-, heterociklil-, aril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoportot jelent, vagy **R⁷** és **R⁸** a közbezárt nitrogénatommal együtt egy telített gyűrűt alkot, ami adott esetben egy további heteroatomot is tartalmazhat,

n értéke 0 vagy 1,

ha **n** értéke 0, akkor **Y** oxigén- vagy kénatomot és ugyanakkor **R¹⁰** hidrogénatomot vagy alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent,

ha **n** értéke 1, akkor **Y** nitrogénatomot, **R⁹** hidrogénatomot vagy alkilcsoportot és **R¹⁰** hidrogénatomot vagy alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent, vagy **R⁹** és **R¹⁰** a közbezárt heteroatommal együtt heterociklusos csoportot alkot, és

R¹¹ és **R¹²** egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent, vagy **R¹¹** és **R¹²** a közbezárt szénatommal együtt gyűrűt alkot;

R³ és **R⁴** azonos vagy eltérő alkilcsoportot jelent, vagy a közbezárt szénatommal együtt karbociklusos csoportot alkotnak;

R⁵ alkil-, aril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoportot jelent, vagy **R⁴** és **R⁵** a közbezárt szén- és kénatommal együtt heterociklusos csoportot alkot;

R⁶ alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, alkil-oxi-alkil-, hidroxi-alkil-, amino-alkil- vagy fluor-alkil-csoportot jelent;

R¹³ hidrogénatomot vagy egy szervetlen vagy szerves észter maradékát jelent; és

R¹⁵ arilcsoportot jelent -;



azzal a megszorítással, hogy ha R^3 , R^4 és R^5 egyaránt metilcsoportot, R^6 terc-butil-csoportot, R^{13} hidrogénatomot és R^{15} fenilcsoportot jelent, akkor R^2 csak benzil-oxi-karbonil- és 2-kinolin-karbonil-csoporttól eltérő lehet.

Az "alkilcsoport" megjelölésen adott esetben szubsztituált, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 (előnyösen 1-4) szénatomos alkilcsoportot értünk.

Az "alkenilcsoport" megjelölésen adott esetben szubsztituált, egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 (előnyösen 2-4) szénatomos alkenilcsoportot értünk.

Az "alkinilcsoport" megjelölésen adott esetben szubsztituált, egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 (előnyösen 2-4) szénatomos alkinilcsoportot értünk.

Az alkilcsoport tehát előnyösen metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izo-butil- vagy terc-butil-csoport lehet.

Az alkenilcsoport tehát előnyösen vinil-, 1-propenil-, 2-propenil-, izopropenil-, butenil- vagy különféle izomer butenilcsoportokat jelenthet.

Az alkinilcsoport tehát előnyösen etinilcsoportot, propinilcsoportot és izomerjeit, vagy butinilcsoportot és izomerjeit jelentheti.

Az alkil-, alkenil- és alkinilcsoportokhoz adott esetben kapcsolódó szubsztituens(ek) alkalmas képviselői a következők: aril-, heterociklil-, karboxil-, ciano-, alk-oxi-, cikloalkil-oxi-, aril-oxi-, heterociklil-oxi-, hidroxil-, alkil-karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil-, alkoxi-karbonil-, cikloalkil-oxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, heterociklil-oxi-karbonil-, amino-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, dialkil-amino-karbonil-, cikloalkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, heterociklil-amino-karbonil-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkenil-amino-, alkinil-amino-, cikloalkil-amino-, aril-amino-, heterociklil-amino-, alkil-karbonil-amino-, dialkil-karbonil-amino-, cikloalkil-karbonil-amino-, aril-karbonil-amino-, heterociklil-karbonil-amino-, alkoxi-karbonil-amino-, cikloalkil-oxi-karbonil-amino-, aril-oxi-karbonil-amino-, hete-

rociklil-oxi-karbonil-amino-, alkil-amino-karbonil-amino-, dialkil-amino-karbonil-amino-, cikloalkil-amino-karbonil-amino-, aril-amino-karbonil-amino-, heterociklil-amino-karbonil-amino-, alkil-szulfonil-amino-, cikloalkil-szulfonil-amino-, aril-szulfonil-amino-, heterociklil-szulfonil-amino-, nitro-, alkil-szulfonil-, cikloalkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, heterociklil-szulfonil-, tio-, alkil-tio-, cikloalkil-tio-, aril-tio- és heterociklil-tio-csoport és halogénatom.

Minden esetben, ahol NH csoport van jelen, a szabad hidrogénatom helyén szubsztituens, előnyösen rövidszénláncú alkilcsoport is állhat.

A "cikloalkil-csoport" megjelölésen adott esetben szubsztituált, 3-8 (előnyösen 3-6) szénatomos csoportot, így ciklopropil, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- és cikloheptil- vagy adamantilcsoportot értünk, ami adott esetben egy telített, részlegesen telítetlen vagy aromás mono-, bi- vagy triciklusos karbociklusos vagy heterociklusos csoporttal (például fenilcsoporttal) lehet kondenzálva, és a cikloalkil-részhez kondenzált csoport is hordozhat adott esetben szubsztituens(eke)t.

Az "arilcsoport" megjelölésen adott esetben szubsztituált fenil- és naftilcsoportot értünk, amelyek adott esetben egy telített, részletesen telített vagy aromás mono-, bi- vagy triciklusos karbociklusos vagy heterociklusos csoporttal, így ciklohexil- vagy ciklopentilcsoporttal lehetnek kondenzálva, és az aril-részhez kondenzált csoport is hordozhat adott esetben szubsztituens(eke)t.

A "heterociklil-csoport" megjelölésen adott esetben szubsztituált telített, részlegesen telítetlen vagy aromás mono-, bi- vagy triciklusos heterociklusos csoportot értünk, ami egy vagy több nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmaz, és adott esetben egy telített, részlegesen telített vagy aromás mono-, bi- vagy triciklusos karbociklusos vagy heterociklusos csoporttal lehet kondenzálva, és a heterociklil-részhez kondenzált csoport is hordozhat adott esetben szubsztituens(eke)t.

A heterociklil-csoportok közül példaként a következőket soroljuk fel: oxazolil-, izoxazolil-, furil-, tetrahidrofuril-, 1,3-dioxolanil-, dihidropiranil-, tienil-, pirazinil-, izotiazolil-, izokinolinil-, indolil-, indazolil-, kinolinil-, dihidrooxazolil-, pirimidinil-, benzofuranil-, tetrazolil-, pirrolidinonil-, (N-oxid)-piridinil-, pirrolil-, triazolil- (így 1,2,4-triazolil-), pirazolil-, benzotriazolil-, piperidinil-, morfolinil-, tiazolil-, piridinil-, dihidrotiazolil-, imidazolidinil-, pirazolinil-, benzotienil-, piperazinil-, imidazolil-, tiadiazolil- (így 1,2,3-tiadiazolil-) és benzotiazolil-csoport.

A cikloalkil-, aril- és heterociklil-csoportokhoz adott esetben kapcsolódó szubsztituens(ek) alkalmas képviselői az alkilcsoportok lehetséges szubsztituenseinél felsoroltak, továbbá az alkil-, alakenil- és alkinilcsoportok.

A "halogénatom" megjelölésen fluor-, klór-, bróm- és jódatomot értünk.

A "szervetlen észter maradéka" $\text{-SO}_2\text{OH}$ képletű szulfátcssoport vagy -P(O)OH_2 képletű foszfátcssoport lehet.

A "szerves észter maradéka" megjelölésen acilcsoportokat, például a 0 594 540 sz. közzétett európai szabadalmi bejelentésben az R_1 csoport jelentésénél felsorolt csoportokat értjük.

Az R^{13} helyén álló szerves észter-maradékok alkalmas képviselői a (C) általános képletű csoportok, amelyekben R^{14} alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil-, heterociklil-csoportot, $\text{-CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_3$ csoportot (a képletben m értéke 0-10) vagy karbonilcsoporton keresztül kapcsolódó aminosav-maradékot jelent.

A "karbonilcsoporton keresztül kapcsolódó aminosav-maradék" megjelölés a természetes vagy nemtermészetes aminosavaknak (például glicin, alanin, leucin, izoleucin, fenilalanin, lizin, metionin, treonin, triptofán, valin, szerin, glutamin stb.) a (C) általános képletű csoportban lévő karbonilcsoporthoz kapcsolódó maradékát jelenti.

Az oldalláncokban lévő reakcióképes csoportok bármelyike adott esetben az adott csoport védelmére alkalmas, önmagukban ismert [például a T.W. Greene és P.G.M. Wuts (szerk.): "Protective Groups in Organic Synthesis" c. kézikönyv 2. kiadásában (kiadó: John Wiley & Sons, New York, NY, 1991) felsorolt] védőcsoportokkal védett formában fordulhat elő. Így például az aminocsoportra védőcsoportként terc-butoxi-karbonil (BOC), formil-, tritil-, benzil-oxi-karbonil- (Z), 9-fluorenil-metil-oxi-karbonil (Fmoc), trifluor-acetil-, 2-(bifenilil)-izopropoxi-karbonil- vagy izobornil-oxi-karbonil-védőcsoport vihető fel, vagy az aminocsoport ftálimido-csoport formájában védhető; a hidroxilcsoport terc-butil-dimetil-szilil-, tetrahidropiranil-, 4-metoxi-benzil-, benzil- vagy acetátcsoporthoz felvitelével védhető; míg a karboxilcsoport például észter (így metil-, benzil- vagy terc-butil-észter) formájában védhető. Ezeket a védőcsoportokat a végtermékek is hordozhatják, vagy a védőcsoportokat kívánt esetben ismert módon lehasíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek alapvázának sztereokémiája az (I) általános képleten bemutatottnak felel meg.

A találmány szerinti vegyületekben lévő R^1 - R^{15} csoportok adott esetben egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmazhatnak, ennek megfelelően egyedi enantiomerek, racémátok és racémát-keverékek, egyedi diasztereomerek és diasztereomer-keverékek formájában fordulhatnak elő. Az olefinszerű kettős kötést tartalmazó vegyületek (E)- vagy (Z)-konfigurációjúak lehetnek. Az összes királis centrum R- vagy S-konfigurációjú lehet. Oltalmi igényünk mindezekre az izomerekre kiterjed.

A savas (I) általános képletű vegyületek bázisokkal gyógyászatiilag alkalmazható sókat képezhetnek. A sóképző bázisok például a következők lehetnek: alkálifém-hidroxidok, így nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid és hasonló; alkáliföldfém-hidroxidok, így kalcium-hidroxid, bárium-hidroxid, magnézium-hidroxid és hasonló;

szerves bázisok, így N-etil-piperidin, dibenzil-amin és hasonló. A bázikus (I) általános képletű vegyületek savakkal gyógyászatilag alkalmazható sókat képezhetnek. A sóképző savak például a következők lehetnek: szervetlen savak, így hidrogén-halogenidek (például sósav és hidrogén-bromid), kénsav, salétromsav, foszforsav és hasonló; továbbá szerves savak, így ecetsav, borkősav, borostyánkősav, fumársav, maleinsav, almasav, szalicilsav, citromsav, metánszulfonsav, p-toluol-szulfonsav és hasonló. Ezeket a sókat önmagukban ismert módszerekkel állíthatjuk elő és különíthetjük el.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői a (II) általános képletű származékok - a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} és R^{15} jelentése a fenti.

Előnyösek továbbá azok a vegyületek, amelyekben R^3 , R^4 és R^5 egyaránt metilcsoportot, R^6 terc-butil- vagy hidroxiterc-butil-csoportot és R^{15} fenilcsoportot jelent.

Újabb előnyös csoportot képeznek azok a vegyületek, amelyekben R^2 alkil-, -karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil- vagy heterociklil-alkil-karbonil-csoportot vagy (B) általános képletű csoportot jelent, ahol az utóbbiban n értéke 0 vagy 1,

ha n értéke 0, akkor Y oxigén- vagy kénatomot és R^{10} alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent,

ha n értéke 1, akkor Y nitrogénatomot, R^9 hidrogénatomot és R^{10} alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent, és

R^{11} és R^{12} hidrogénatomot jelent.

További előnyös csoportot alkotnak azok a vegyületek, amelyekben R^3 , R^4 és R^5 egyaránt metilcsoportot, R^6 terc-butil-csoportot és R^{15} fenilcsoportot jelent, R^2 pedig alkil-karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil- vagy heterociklil-alkil-karbonil-csoportot vagy (B1) általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletben

n értéke 0 vagy 1,

ha n értéke 0, akkor Y oxigén- vagy kénatomot és R^{10} alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent,

ha n értéke 1, akkor Y nitrogénatomot, R^9 hidrogénatomot és R^{10} alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent, és

R^{11} és R^{12} hidrogénatomot jelent.

Újabb előnyös csoportot alkotnak azok a vegyületek, amelyekben R^3 , R^4 és R^5 egyaránt metilcsoportot, R^6 terc-butil-csoportot és R^{15} fenilcsoportot jelent, R^2 pedig aril-karbonil- vagy heterociklil-karbonil-csoportot vagy egy (D) általános képletű csoportot jelent, ahol az utóbbi képletben YO, NH, S vagy CH_2 csoportot, R^{10} pedig aril- vagy heterociklil-csoportot képvisel.

Előnyösek azok a vegyületek is, amelyekben R^{13} hidrogénatomot jelent.

Az R^{13} helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) vagy (II) általános képletű vegyületek közül példaként az A. táblázatban felsorolt vegyületeket említjük meg.

A. táblázat

Sor-szám	Név	Képlet
1.	2-[3(S)-[[N-Benzoil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-benzil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(1)
2.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(2)
3.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetyl]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(3)
4.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(metoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(4)

Sor- szám	Név	Képlet
5.	2-[3-(S)-[[N,3-Bisz(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(5)
6.	2-[3(S)-[[N-Acetil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(6)
7.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(7)
8.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-propionil-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(8)
9.	2-[3(S)-[[N-Butiril-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(9)
10.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-izobutiril-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(10)
11.	2-[3(S)-[[N-Benzoil-3-(etánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(11)
12.	2-[3(S)-[[N-Acetil-3-(etánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(12)
13.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-tenoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(13)
14.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-fenoxi-acetil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(14)
15.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-pirazinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(15)
16.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(6-klór-3-piridil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(16)

Sor- szám	Név	Képlet
17.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[(1-hidroxi-1-ciklopropil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(17)
18.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1,2,3-tiadiazol-4-il-karbonil)-L-valil]]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(18)
19.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(5-klór-2-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(19)
20.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-izoxazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(20)
21.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-metil-4-izoxazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(21)
22.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-metil-3-izoxazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(22)
23.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-hidroxi-2-etil-butiril)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(23)
24.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metoxi-acetil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(24)
25.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2-etoxi-acetil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(25)
26.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-hidroxi-acetil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(26)
27.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-1-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-hidroxi-2-metil-propionil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(27)
28.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(28)

Sor- szám	Név	Képlet
29.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(4-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(29)
30.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2(S)-hidroxi-propionil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(30)
31.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2(R)-hidroxi-propionil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(31)
32.	2-[3(S)-[[N-(5-Bróm-2-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(32)
33.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4,5-dimetil-2-furoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(33)
34.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[5-(trifluor-metil)-2-furoil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(34)
35.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-tenoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(35)
36.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(5-klór-2-tenoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(36)
37.	2-[3(S)-[[N-(5-Acetil-2-tenoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(37)
38.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(5-terc-butil-2-tenoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(38)
39.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-ciano-benzoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(39)
40.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-fluor-benzoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(40)



Sor-szám	Név	Képlet
41.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(4-ciano-benzoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(41)
42.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(4-fluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(42)
43.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[[6-(trifluor-metil)-3-piridil]-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(43)
44.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(6-ciano-3-piridil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(44)
45.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1,5-dimetil-3-pirazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(45)
46.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(1-terc-butil-5-metil-3-pirazolil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(46)
47.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklopropil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(47)
48.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklobutil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(48)
49.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklohexil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(49)
50.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-(tetrahidro-3(RS)-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid (diasztereoizomerek 1:1 arányú elegye)	(50)
51.	N-terc-Butil-2-[N-[(2-klór-6-metil-4-piridil)-karbonil]-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(s)-izokinolin-karboxamid	(51)
52.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(2-klór-4-piridil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(52)



Sor- szám	Név	Képlet
53.	N-terc-Butil-2-[N-(2-furoil)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-deka- hidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(53)
54.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi- -3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-metil-benzoil)-L-valil]-amino]-4-fe- nil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(54)
55.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi- -3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metoxi-benzoil)-L-valil]-amino]-4- fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(55)
56.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi- -3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metil-benzoil)-L-valil]-amino]-4-fe- nil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(56)
57.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi- -3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-metil-3-piridil)-karbonil]-L-valil]- -amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(57)
58.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklopentil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L- -valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)- -dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(58)
59.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi- -3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2,5-dimetil-3-pirazolil)-karbonil]-L- -valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(59)
60.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi- -3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-pivaloil-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]- -3(S)-izokinolin-karboxamid	(60)
61.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi- -3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(4-metil-2-tiazolil)-karbonil]-L-valil]- -amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(61)
62.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi- -3(S)-[[3-(metánszulfonil)-3-metil-N-[2-(1-pirrolil)-acetil]-L-valil]-a- mino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(62)
63.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(diethyl-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)- -3-metil-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6, 7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(63)
64.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi- -3(S)-[[3-(metánszulfonil)-3-metil-N-[2-(1-pirazolil)-acetil]-L-valil]- -amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(64)



Sor-szám	Név	Képlet
65.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[2-(1-imidazolil)-cetil]-3-(metánszulfonil)-3-metil-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(65)
66.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(1-pirrolidinil)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(66)
67.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-morfolino-acetil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(67)
68.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-tenoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(68)
69.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(s)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-tiazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(69)
70.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(6-metil-3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(70)
71.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(n-metil-N-fenil-glicil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(71)
72.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-izopropoxi-acetil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(72)
73.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(73)
74.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-metil-4-tiazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(74)
75.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-fenil-propionil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(75)
76.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekaahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-fenil-akrilolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(76)



Sor-szám	Név	Képlet
77.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(pentafluor-fenoxi)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(77)
78.	2-[3(S)-[[N-[(2-Benzofuril)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(78)
79.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(fenil-tio)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(79)
80.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metil-2-fenoxi-propionil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(80)
81.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(2-naftil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(81)
82.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(1-naftil-oxi)-acetil-amin]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolil-karboxamid	(82)
83.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-furoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(83)
84.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[2-[2-(dimetil-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(84)
85.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(s)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3,5-dimetoxi-benzoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(85)
86.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-N-[(2-indolil)-karbonil]-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(86)
87.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-metil-2-indolil)-karbonil]-l-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(87)
88.	2-[3(S)-[[N-(1-Benzotiofen-2-il)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(88)



Sor- szám	Név	Képlet
89.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(propoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(89)
90.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(izopropoxi-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(90)
91.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(etoxi-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(s),5,6,7,8,8a(S)-deka- hidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(91)
92.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-izopropil-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-a- mino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(92)
93.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(N-fenil-glicil)-L-valil]-amino]-4-fenil- butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(93)
94.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(N-metil-glicil)-L-valil]-amino]-4-fenil- butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(94)
95.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-1-[2(R)-hidroxi-3(S)-[3-(metánszulfonil)-butiramido]-4-fenil-butil]-2(S)-piperazin- karboxamid	(95)
96.	2-[3(S)-[3-Etánszulfonil]-3-metil-butiramido]-2(R)-hidroxi-4-fenil- butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(s)-izokinolin-karb- oxamid	(96)
97.	2-[3(S)-[3-(Benzolszulfonil)-3-metil-butiramido]-2-(R)-hidroxi-4- fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro- 3(S)-izokinolin-karboxamid	(97)
98.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-[2- -(tetrahydro-2(RS)-metil-1,1-dioxo-2-tienil)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karb- oxamid (diasztereoizomerek elegye)	(98)
99.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[2(R)-hidroxi-3-(metánszulfonil)-3-metil-butiramido]-4-fenil- butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(99)



Sor- szám	Név	Képlet
100.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(dimetil-karbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(100)
101.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(diethyl-karbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(101)
102.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(N-etyl-N-metil-karbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(102)
103.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(N-metil-N-propil-karbamoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(103)
104.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-pirrolidinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(104)
105.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(piperidino-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(105)
106.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(morfolino-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(106)
107.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-piperazinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(107)
108.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(4-metil-1-piperazinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(108)
109.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-[(tetrahydro-1,4-tiazin-4-il)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(109)
110.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-izopropil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(110)
111.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-etyl-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(111)



Sor-szám	Név	Képlet
112.	2-[3(S)-[[N-Benzil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(112)
113.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-metil-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(113)
114.	N-terc-Butyl-2-[3(S)-[[N-(2-furfuril)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2-(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(114)
115.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-furfuril)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(115)
116.	N-terc-Butyl-2-[3(S)-[[N-(2-fluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(116)
117.	N-terc-Butyl-2-[3(S)-[[N-(2-kór-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-3(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(s)-izokinolin-karboxamid	(117)
118.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metoxi-benzil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(118)
119.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[B.(2-hidroxi-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(119)
120.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metil-benzil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(120)
121.	N-terc-Butyl-2-[3(S)-[[N-(3-fluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(121)
122.	N-terc-Butyl-2-[3(S)-[[N-(3-klór-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(122)
123.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(s)-[[N-(3-hidroxi-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinoin-karboxamid	(123)



Sor- szám	Név	Képlet
124.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(s)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-tenil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(124)
125.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-piridil)-metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(s)-izokinolin-karboxamid	(125)
126.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(4-hidroxi-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(126)
127.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metil-benzil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(127)
128.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2,2-dimetil-propil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(128)
129.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-izobutil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(129)
130.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-fenil-etilil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(130)
131.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2,6-difluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-N-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(131)
132.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-furfuril)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(132)
133.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklopropil-metil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(133)
134.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-metil-4-imidazolil)-metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(134)
135.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-metánszulfonil)-N-[(5-metil-4-imidazolil)-metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(135)



Sor-szám	Név	Képlet
136.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-metil-2-imidazolil)-metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(136)
137.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-tiazolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(137)
138.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metil-2-tiazolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(138)
139.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-fenil-2-tiazolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(139)
140.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[4-(etoxi-karbonil)-2-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-28R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(140)
141.	2-[3(S)-[[N-[4-(Acetoxi-metil)-2-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(141)
142.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[4-[(metoxi-karbonil)-metil]-2-tiazolil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(142)
143.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[4-(hidroxi-metil)-2-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(143)
144.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[2(R)-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazol-2-il)-3-(metánszulfonil)-3-metil-butiramido]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(144)
145.	N-Benzil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(metoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(145)
156.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(3-fluor-fenoxi)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(156)
157.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(4-fluor-fenoxi)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amaino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(157)

Sor- szám	Név	Képlet
158.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[3-(4-piridil)-akroil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(158)
159.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(6-kinolinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(159)
160.	2-[3(S)-[[N-[(6-Benzotiazolil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(160)
161.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[3-(2-piridil)-akroil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(161)
162.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[3-(3-piridil)-akroil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(162)
163.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-kinoxalilil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl-3(S)-izokinolin-karboxamid	(163)
164.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(pirido[4,3-b]piridin-2-il)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(164)
165.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[3-(3-indolil)-akroil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(165)
166.	(E)-2-[3(S)-[[N-[3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-akroil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(166)
167.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-kinolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(167)
168.	2-[3(S)-[[N-(Benzil-karbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(168)
169.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[N-metil-N-[(4-piridil)-metil]-karbamoil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(169)



Sor- szám	Név	Képlet
170.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[N-metil-N-[(3-piridil)-metil]-karbamoi]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(170)
171.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-metil-2-furfuril)-karbamoi]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(171)
172.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(4-fluor-benzil-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(172)
173.	2-[3(S)-[[N-[2-(Benzil-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(173)

A találmány szerinti vegyületek további előnyös csoportját alkotják azok a származékok, amelyekben R^{13} -SO₂OH vagy -PO(OH)₂ csoportot vagy egy (C) általános képletű csoportot jelent, és az utóbbiban R^{14} jelentése alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil- vagy heterociklusos csoport, -CH₂(CH₂CH₂O)_mCH₃ csoport, amelyben m értéke 0-10, vagy egy aminosav karbonilcsoporton keresztül kapcsolódó maradéka.

Az R^{13} helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó (I) és (II) általános képletű vegyületek közül példaként a B. táblázatban felsoroltakat említjük meg.

B. táblázat

Sor- szám	Név	Képlet
146.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-(izobutiril-oxi)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(146)
147.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-(izobutiril-oxi)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(147)

Sor-szám	Név	Képlet
148.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3-(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-2(R)-[L-valil-oxi)-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(148)
149.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-[(2-indolil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-[4-(morfolino-metil)-benzoil-oxi]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(149)
150.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-ciano-benzoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-acetoxi]-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(150)
151.	N-terc-Butil-2-[2(R)-(3-karboxi-propionil-oxi)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(151)

Az (I) általános képletű vegyületek további előnyös képviselői a (X) általános képletű származékok - a képletben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} és R^{15} jelentése a fenti, és R^{20} heterociklil-csoportot jelent.

A (X) általános képletű vegyületek előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben R^3 , R^4 és R^5 metilcsoportot, R^6 terc-butil-csoportot, R^{13} hidrogénatomot és R^{15} fenilcsoportot jelent. Ezek közül példaként a következőket soroljuk fel:

N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid,

N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(2-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid,

N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(6-metil-3-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid,



N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-pirazinil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid, és

2-(2-hidroxi-3-{3-metánszulfonil-3-metil-2-[2-(pirimidin-2-il-oxi)-acetil-amino]-butiril-amino}-4-fenil-butil)-dekahidro-izokinolin-3-karbonsav-terc-butil-amid.

A legelőnyösebb vegyület az N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid, továbbá gyógyászatilag alkalmazható sói és észterei.

A találmány szerinti hidroxi-etil-amin-vegyületek a HIV-aszpartil-proteáz (a HIV vírus replikációs ciklusában fontos szerepet játszó enzim) hatékony inhibítorai, vagy ilyen inhibítorok előgyógyszerei. Ennek megfelelően ezek a vegyületek a HIV vírus által közvetített betegségek kezelésére alkalmasak, és gyógyszerekként használhatók akár önmagukban, akár más terápiásan hatásos szerekkel kombinálva.

A találmány szerinti hidroxi-etil-amin-vegyületek különösen jól hasznosíthatók HIV-betegségek, például AIDS kezelésére.

Az R^1 helyén NHR^2 csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket a (III) általános képletű vegyületekből - a képletben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^{15} jelentése a fenti - állíthatjuk elő.

(a) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 NHR^2 csoportot jelent, és az utóbbiban R^2 alkil-karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil-, heterociklil-alkil-karbonil-, aril-alkil-karbonil-, alkil-oxi-karbonil-, ril-alkil-oxi-karbonil-, heterociklil-alkil-oxi-karbonil-, szulfonil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, heterociklil-szulfonil-csoportot vagy (B) általános képletű csoportot képvisel, amelyben R^9 , R^{10} , R^{11} és R^{12} jelentése a fenti, a (III) általános képletű vegyülete-



ket a megfelelő savszármazékokkal, például savhalogenidekkel, vegyes anhidridekkel vagy hasonlókkal reagáltatjuk.

Más megoldás szerint, ha n értéke 1, és Y nitrogénatomot, R^9 hidrogénatomot és R^{10} alkil-, aril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoportot jelent, a (III) általános képletű vegyületeket a nitrogénatomon védett glicinnel reagáltatjuk, majd a védőcsoportot lehasítjuk, és a kapott vegyületet a (b) eljárásváltozatnál leírtak szerint, redukzív körülmények között egy aldehiddel vagy ketonnal reagáltatjuk.

(b) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 NHR^2 csoportot jelent, és az utóbbiban R^2 alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil- vagy cikloalkil-csoportot képvisel, a (III) általános képletű vegyületeket redukzív körülmények között a megfelelő aldehiddel vagy ketonnal reagáltatjuk.

(c) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 NHR^2 csoportot jelent, és az utóbbiban R^2 egy (A) általános képletű csoportot képvisel, amelyben X , R^7 és R^8 jelentése a fenti, a (III) általános képletű vegyületeket a szakirodalomból ismert, karbamidok és tiokarbamidok képzésére alkalmas reagensekkel reagáltatjuk.

(d) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 NHR^2 csoportot jelent, és az utóbbiban R^2 heterociklusos csoportot képvisel, a (III) általános képletű vegyületeket a szakirodalomban ismert, heterociklusos csoport kialakítására alkalmas reakcióknak vetjük alá. R^2 helyén tiazolcsoport kialakítása céljából például az 1. reakciósémán bemutatott Hansch-szintézist alkalmazhatjuk, amelynek során a (III) általános képletű vegyületeket először (IV) általános képletű tiokarbamidokká alakítjuk, majd a (IV) általános képletű vegyületeket a megfelelő α -halogén-ketonokkal vagy α -halogén-aldehidekkel reagáltatjuk - az 1. reakciósémán szereplő képletekben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^{15} jelentése a fenti, R^{16} hidrogénatomot vagy alkil-, alkoxi-karbonil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent, R^{17} hidrogénato-



mot vagy alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent, R^{18} jelentése megegyezik R^{16} jelentésével, R^{19} jelentése megegyezik R^{17} jelentésével, és Hal halogénatomot, és pedig klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

(e) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 NHR^2 csoportot és ebben R^2 arilcsoportot jelent, a (III) általános képletű vegyületeket aril-halogenidekkel reagáltatjuk a szakirodalomból ismert, átmeneti fém-katalizátorokat alkalmazó körülmények között. Más megoldás szerint az (V) általános képletű vegyületekből a védőcsoport lehasításával kialakított aminosavakat reagáltatjuk a fenti körülmények között aril-halogenidekkel a (VI) általános képletű vegyületekkel való kapcsolás előtt (lásd a későbbiekben ismertetendő 3. reakciósémát).

(f) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^6 alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, alkil-oxi-alkil-, hidroxi-alkil-, amino-alkil- vagy fluor-alkil-csoportot jelent, a (IVa) általános képletű vegyületeket Lewis sav katalizátor jelenlétében a megfelelő aminokkal reagáltatjuk. A reakciót a 2. reakciósémán szemléltetjük; az ott bemutatott képletekben R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^{15} jelentése a fenti.

(g) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^{13} $-SO_2OH$ vagy $-PO(OH)_2$ csoportot vagy (C1) képletű csoportot jelent, amelyben R^{14} jelentése a fenti, az R^{13} helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő reakcióképes savszármazékokkal vagy - aminosavak esetén - az aminocsoporton védőcsoportot hordozó reakcióképes savszármazékokkal reagáltatjuk az észterképzés szokásos körülményei között.

A fenti (a) eljárásban alkalmazható, alkil-karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil-, aril-alkil-karbonil-, heterociklil-alkil-karbonil-, alkil-oxi-karbonil-, aril-alkil-oxi-karbonil-, heterociklil-alkil-oxi-karbonil-, szulfonil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- vagy heterociklil-szulfonil-aminokat vagy (B1) általános képletű csoportot - képletben R^9 , R^{10} , R^{11} és R^{12} jelentése a fenti - képező reagensek a



megfelelő savak és reakcióképes származékaik [így a megfelelő savhalogenidek (például savkloridok), savanhidridek, vegyes anhidridek, reakcióképes észterek és hasonló] lehetnek. A (III) általános képletű vegyületeket a szakirodalomban ismertett - például J. March "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure" c. szakkönyvében (4. kiadás, kiadó: John Wiley & Sons, 1992) leírt - módon és körülmények között reagáltathatjuk a fenti reagensekkel. Ha reagensként magát a savat használjuk, a reakciót előnyösen kondenzálószerrek, így N-etil-N'-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidroklorid (EDAC.HCl) és hidroxibenzotriazol (HOBT) jelenlétében hajtjuk végre. A reakciót rendszerint inert szerves oldószerben, így tetrahidrofuránban (THF), diklór-metánban vagy dimetil-formamidban végezzük, -10°C és 25°C közötti hőmérsékleten. Ha reakcióképes savszármazékot használunk, a reakciót inert oldószerben, például diklór-metánban vagy tetrahidrofuránban, szerves bázis, például N-etil-morfolin vagy trietil-amin jelenlétében végezhetjük -10°C és 25°C közötti hőmérsékleten.

A (b) eljárás során a (III) általános képletű vegyületeket az aldehidek és ketonok redukív aminálására ismertetett módszerekkel és körülmények között reagáltathatjuk aldehidekkel vagy ketonokkal. Ilyen módszereket ismertet többek között J. March fent idézett szakkönyve. A reakciót rendszerint A.F. Abdel-Magid és mtsai módszerével [Tetrahedron Letters 31, 5595 (1990)] végezzük, nátrium-tri-acetoxibórhidrid és ecetsav jelenlétében, inert halogénezett oldószerben (például diklór-metánban).

A (c) eljárás során a reakciót a szakirodalomban - például J. March fent idézett szakkönyvében - ismertetett módon és körülmények között hajthatjuk végre. X helyén oxigénatomot tartalmazó vegyületek előállítására például a (III) általános képletű vegyületeket klórhangyasav-p-nitro-fenil-észterrel reagáltathatjuk szerves bázis, így nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében, majd a kapott terméket $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$ ál-



talános képletű aminnal - a képletben R^7 és R^8 jelentése a fenti - reagáltatjuk szerves bázis, így trietil-amin jelenlétében [lásd például N. Choy és mtsai: Org. Prep. Proced. Int. 28(2), 173-177 (1996)]. A reakciót rendszerint inert poláris oldószerben, így acetonitrilben végezzük, 0°C és 25°C közötti hőmérsékleten. Ha X oxigén- vagy kénatomot és ugyanakkor R^7 és R^8 hidrogénatomot jelent, rendszerint úgy járunk el, hogy a (III) általános képletű vegyületet $R^7\text{N}=\text{C}=\text{O}$ vagy $R^8\text{N}=\text{C}=\text{O}$ általános képletű izocianáttal vagy $R^7\text{N}=\text{C}=\text{S}$ vagy $R^8\text{N}=\text{C}=\text{S}$ általános képletű izotiocianáttal reagáltatjuk a szakirodalomban ismertetett módon és körülmények között.

A (d) eljárás során a reakciót a heterociklusos vegyületek kémiáját ismertető szakkönyvekben - például T.L. Gilchrist "Heterocyclic Chemistry" című szakkönyvében (2. kiadás, kiadó: John Wiley and Sons, 1992) - leírt módon és körülmények között végezhetjük. R^2 helyén tiazolcsoport kialakítására például a (IV) általános képletű vegyület és az α -halogén-karbonil-vegyület alkalmas oldószerrel, így egy alkanollal (például etanollal) készített elegyét melegítjük. A (IV) általános képletű vegyületek ismert módszerekkel egyszerűen kialakíthatók a (III) általános képletű vegyületekből, például úgy, hogy a (III) általános képletű vegyületeket acetonban, a reakcióelegy forralása közben benzoil-izotiocianáttal reagáltatjuk, majd a kapott terméket víz és poláris szerves oldószer jelenlétében egy szerves bázissal, például kálium-karbonáttal hidrolizáljuk [lásd például N.M. Olken és mtsai: J. Med. Chem. 35, 1137 (1992)].

Az (e) eljárás során az (V) általános képletű vegyületekből a védőcsoport lehasításával kialakított aminosavakat rézsó, például réz-jodid jelenlétében, dimetil-acetamidban reagáltathatjuk az aril-halogenidekkel, például brómbenzollal [lásd például D. Ma és mtsai: J. Am. Chem. Soc. 120, 12467 (1998)].

Az (f) eljárás során a (IVa) általános képletű vegyületeket a szakirodalomban ismertetett módon reagáltathatjuk $R^6\text{NH}_2$ általános képletű aminokkal, például úgy,



hogy a (IVa) általános képletű vegyületeket szobahőmérsékleten, inert oldószerben (így toluolban vagy diklór-metánban) reagáltatjuk az aminból és egy alumínium-alapú Lewis savból (például trimetil-alumíniumból) kialakított reagenssel [lásd például S.M. Weinreb és mtsai: Tetrahedron Letters 4171 (1977)].

A (g) eljárás során a reakciót az észterképzés szokásos módszereivel és körülményei között - például J. March fent idézett szakkönyvében leírtak szerint - hajthatjuk végre. Ha magát a karbonsav-származékot használjuk, a reakciót általában szobahőmérsékleten, inert oldószerben (így diklór-metánban), a peptidkémiai ismert kapcsolószer (így EDAC.HCl) és 4-(dimetil-amino)-piridin katalizátor jelenlétében végezzük. Ha savhalogenidből indulunk ki, a reakciót rendszerint inert oldószerben, piridin és 4-(dimetil-amino)-piridin katalizátor jelenlétében végezzük 0°C és 25°C közötti hőmérsékleten.

Az (a)-(e) eljárásokban kiindulási anyagként felhasznált (III) általános képletű vegyületek ismertek, vagy a 3. reakciósémán bemutatott eljárással állíthatók elő - az ott bemutatott képletekben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^{15} jelentése a fenti, és Prot aminocsoportra felvihető, a peptidkémiai szokásosan használt védőcsoportot, például terc-butoxi-karbonil (BOC) vagy 9-fluorenil-metoxi-karbonil (Fmoc) csoportot jelent. A 3. reakciósémán bemutatott reakció szempontjából különösen előnyös Prot csoport a 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport. A reakció első lépésében az (V) általános képletű vegyületeket a peptidkémiai jól ismert módon és körülmények között [lásd J. Jones: "The Chemical Synthesis of Peptides" (Oxford University Press, 1994)] (VI) általános képletű vegyületekkel reagáltatva (VII) általános képletű vegyületeket állítunk elő. Előnyösen úgy járunk el, hogy az (V) általános képletű vegyületeket először egy klórhangyasav-észterrel (például klórhangyasav-izobutil-észterrel) reagáltatjuk szerves bázis (például N-etil-morfolin) jelenlétében, majd az így kapott vegyes anhidrideket reagáltatjuk a (VI) általános képletű vegyületekkel. A reakciót rendsze-



rint inert oldószerben, így éterekben (például dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban) vagy alifás halogénezett oldószerekben (például diklór-metánban) hajtjuk végre alacsony (rendszerint körülbelül -10°C és 5°C közötti) hőmérsékleten. A kapott (VII) általános képletű vegyületeket a peptidkémiai jól ismert védőcsoport-lehasítási módszerekkel alakíthatjuk át a kívánt (III) általános képletű vegyületekké. A Fmoc védőcsoportot például úgy hasíthatjuk le, hogy a (VII) általános képletű vegyületet szobahőmérsékleten, dimetil-formamodés vagy diklór-metános közegben piperidin-nel kezeljük.

Az R^3 és R^4 helyén metilcsoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületeket penicillaminból állíthatjuk elő a 4. reakciósémán bemutatott módszerrel - a képletekben Prot és R^5 jelentése a fenti.

A reakciósémán bemutatott eljárás első lépésében L-penicillamint szerves bázis, így kálium-karbonát jelenlétében egy R^5X általános képletű alkil-halogeniddel - a képletben R^5 jelentése a fenti és X halogénatomot (például brómatomot) jelent - reagáltatunk, majd a kapott vegyületet az aminosav védőcsoportjának felvitelére alkalmas reagenssel (például FMOCONS_u-val vagy BOC₂O-val) reagáltatjuk. A reakciót szobahőmérsékleten, víz és egy szerves oldószer (előnyösen dioxán) elegyében végezhetjük. Az így kapott (VIII) általános képletű vegyületeket oxidálással alakítjuk át (V) általános képletű vegyületekké. Az oxidációt ismert módon végezhetjük; reagensként előnyösen Oxone-t használhatunk [lásd K.S. Webb: Tetrahedron Letters 35(21), 3457-3460 (1994)].

Hasonló eljárással alakíthatjuk ki az egyéb (V) általános képletű vegyületeket a megfelelő penicillamin-analógokból.

A (VI) általános képletű vegyületeket a szakirodalomban (például az EP 432695 A2 sz. európai közzétételi iratban) ismertetett módszerekkel állíthatjuk elő.



Az R^1 helyén hidroxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket a szakirodalomban ismertetett módszerekkel állíthatjuk elő [lásd például A.N. Cook és mtsai: J. Chem. Soc. 1022 (1949)]. Így például az (V) általános képletű aminosavak védőcsoportjának lehasításával, a kapott vegyület diazotálásával, hidrolízisével, majd a fent közöltek szerint (VI) általános képletű vegyületekhez való kapcsolásával állíthatunk elő R^1 helyén hidroxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket.

Az R^1 helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületeket a korábbiakban leírtakkal analóg módon állíthatjuk elő (VI) általános képletű vegyületekből és (IX) általános képletű vegyületekből - az utóbbi képletben R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti.

A (IX) általános képletű vegyületeket az 5. reakciósémán bemutatott módon - az ott feltüntetett képletekben R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fenti - állíthatjuk elő a megfelelő akrilsav-származék és tiol reagáltatása és azt követő oxidáció útján [lásd például G. Pattenden és mtsai: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1(10), 1215-21 (1992)].

A kiindulási anyagokként felhasznált (V), (VI) és (IX) általános képletű vegyületeket és azok reakcióképes származékait - amennyiben azok nem ismert vegyületek vagy azok analógjai - az ismert vegyületek előállítására leírt vagy a példákban közlendő módszerekkel vagy azokkal analóg módon állíthatjuk elő. Az (a)-(g) eljárásban használt reagensek túlnyomó többsége ismert vegyület. A (B1) általános képletű csoport - a képletben R^9 , R^{10} , R^{11} és R^{12} jelentése a fenti - bevitelére alkalmas reagensek a megfelelő karbonsavak vagy azok reakcióképes származékai, amelyek ismert vegyületek, vagy az ismert vegyületek előállítására közölt módszerekkel egyszerűen előállíthatók. Így például ha n értéke 0, és Y oxigénatomot vagy kénatomot, R^{10} pedig aril- vagy heterociklil-csoportot jelent, a (B1) általános képletű csoport bevitelére alkalmas reagenst úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő alkoholt (például 3-



-hidroxipiridint) bázikus körülmények között (például nátrium-hidrid jelenlétében dimetil-formamidban, vagy kálium-karbonát jelenlétében acetonban) brómcetsav-terc-butil-észterrel reagáltatjuk, majd a védőcsoportot savkatalizált körülmények között (például hidrogén-klorid jelenlétében éterben, hidrogén-bromid jelenlétében ecetsavban, vagy trifluor-ecetsav jelenlétében diklór-metánban) lehasítjuk. Hasonlóan állíthatjuk elő azokat a (B1) általános képletű csoport bevitelére alkalmas reageneket is, amelyekben n értéke 1 és Y nitrogénatomot jelent, de ebben az esetben alkohol helyett $R^9R^{10}NH$ általános képletű amint használunk, és a reakcióelegyhez nem adunk további bázist. Más megoldás szerint a glicin-terc-butil-észtert a fenti (b) eljárásnál közöltekkel analóg körülmények között aldehiddel vagy ketonnal redukciósan aminálhatjuk, majd a karboxilcsoportra felvitt védőcsoportot savkatalizált reakcióval (előnyösen ecetsavas közegben hidrogén-bromiddal) lehasítjuk.

A vegyületek biológiai aktivitását a következő módszerekkel vizsgáltuk:

HIV proteáz gátlásának vizsgálata

A HIV proteáz gátló hatást Matayoshi és mtsai [Matayoshi E.D. és mtsai: Science **247**, 954-958 (1990)] módszerének adaptálásával vizsgáltuk.

A nyers HIV-1 proteáz *E. coli* pPTΔN-ből állítottuk elő. A tenyészeteket 0,2 % kazaminosavval, 100 µg/ml ampicillinnel és 25 µg/ml tiaminnal kiegészített M9 táptalajon tenyésztettük 30°C-on. Amikor a tenyészet optikai sűrűsége elérte az OD_{600} 0,5-0,6 értéket, a proteáz expressziójának indukálása céljából a hőmérsékletet 42°C-ra növeltük. 1,5 óra elteltével a sejteket összegyűjtöttük, és a sejtpelleteket felhasználásig -70°C-on tároltuk.

A proteáz elkülönítése céljából a sejteket nyomás alkalmazásával lizáltuk, majd 30 %-os telítettségig amónium-szulfátot hozzáadva kicsaptuk az enzimet.

A vizsgálat az intramolekuláris fluoreszcens energiaátadás mérésén alapul. Fluorogén szubsztrátumként DABCYL-Ser.Gln.Asn.Tyr.Pro.Ile.Val.Gln.-EDANS-t



használtunk, amelynek peptidszekvenciája a HIV-1 proteáz egyik természetes polipeptid-feldolgozó helyéről származik. A peptid szubsztrátumot spektroszkópai minőségű dimetil-szulfoxidban oldva 500 μ mólos törzsoldatot készítettünk. Az inhibítorokat dimetil-szulfoxid és 0,1 %-os vizes Tween 20 oldat 1:9 térfogatarányú elegyében oldva a végső vizsgálandó koncentráció hússzorosának megfelelő koncentrációjú oldatokat készítettünk. A vizsgálathoz felhasznált pufferoldat 0,1 mól nátrium-acetátot (pH 4,7), 8 mmól EDTA-t és 0,2 mól nátrium-kloridot tartalmazott.

0,1 %-os Tween oldat és a pufferoldat 1:1 térfogatarányú elegyével hígított 10 μ l HIV-1 proteázt (a koncentrációt úgy választottuk meg, hogy körülbelül 20 %-os szubsztrátum-átalakulást érjünk el) 455 μ l pufferoldat, 25 μ l inhibítor oldat és 10 μ l szubsztrátum oldat elegyéhez adtunk. A kémcsöveket 2 órán át 37°C-on inkubáltuk, majd az elegyhez 500 μ l 2:1 térfogatarányú dimetil-szulfoxid/50 mmólos Tricin oldat (pH 8,5) elegyét adva leállítottuk a reakciót. A fluoreszcenciát spektrofotométeren mértük a következő körülmények között: gerjesztési hullámhossz: 340 nm; emissziós hullámhossz: 492 nm.

Vírusellenes hatás vizsgálata

A HIV vírussal szemben kifejtett vírusellenes hatást Pauwels és mtsai módszerének [Pauwels és mtsai: J. Virol. Methods 20, 309-321 (1988)] adaptálásával vizsgáltuk. A vizsgálattal azt mutattuk ki, hogy képesek-e a vegyületek megvédeni a HIV vírussal megfertőzött T limfoblasztoid sejteket (MT4 sejteket) a fertőzés következtében beálló sejtpusztulástól. A vizsgálat eredményeiből kiszámítottuk azt a vegyületkoncentrációt, amelynek használatakor a tenyészet megőrizte a sejtek életképességének 50 %-át (50 %-os gátló koncentráció, IC₅₀). A tenyészetben lévő sejtek életképességének meghatározására vizsgáltuk az oldható, sárga 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazólium-bromid (MTT) színezék felvételének és bíborszínű,



oldhatatlan formazásná alakításának mértékét. Az utóbbi vegyület mennyiségét szolubilizálás után spektrofotometriai módszerrel mértük.

MT4 sejteket a növekedés logaritmikus fázisának eléréséig tenyésztettük, és összesen 2×10^6 sejtet fertőztünk meg a HIV-HXB2 vad típusú vagy helyre irányított mutáns klónjaival (multiplicitás: kb. 0,0001 fertőző vírusegység/sejt; összterfogat: 200-500 μ l). A sejteket a vírussal együtt 1 órán át 37°C -on inkubáltuk, majd 0,01 mólos foszfáttal pufferolt sóoldattal (pH 7,2) mostuk, és a vizsgálandó vegyület sorozathígításaival való inkubálás céljára táptalajban újra szuszpendáltuk. Táptalajként fenolvöröst nem tartalmazó, penicillinnel, sztreptomicinnel, L-glutaminnal és 10 %-os borjú magzatszérummal (GM10) kiegészített RPMI 1640 táptalajt használtunk.

A vizsgálandó vegyületekből dimetil-szulfoxiddal 2 mmólos oldatokat készítettünk. Ebből a törzsoldatból négyszeres ismételtsben kétszeres sorozathígítást készítettünk (hígítószer: GM10), és a hígított oldatok 50 μ l-es részleteit 96 mélyedéses lemez mélyedéseibe töltöttük (a vizsgált végső koncentrációtartomány 625-1,22 nmól volt). Ezután minden egyes mélyedéshez 15 μ l GM10-et és $3,75 \times 10^4$ megfertőzött sejtet adtunk. A kontrollvizsgálatokhoz a következő tenyészeteket is előállítottuk: sejtmentes tenyészet (vak); megfertőzetlen sejteket tartalmazó tenyészet (100 %-os életképesség, négyszeres ismételtsben); megfertőzött sejteket tartalmazó tenyészet vizsgálandó vegyület nélkül (teljes vírus-okozta sejtpusztulás, négyszeres ismételtsben). A tenyészeteket 5 napon keresztül 37°C -on inkubáltuk 5 % szén-dioxidot tartalmazó, nedvesített levegő atmoszférában.

Ezután minden egyes tenyészethez MTT 0,01 mólos foszfáttal pufferolt sóoldattal (pH 7,2) frissen készített, 5 mg/ml koncentrációjú oldatából 20 μ l-t adtunk, és a tenyészeteket még 2 órán át inkubáltuk a fenti körülmények között. Ezután a tenyészeteket ki- és visszapipettázással összekevertük, majd 170 μ l savas izopropanolos Triton X-100 oldatot (10 térfogat % Triton X-100-at tartalmazó 1:250 térfogat-



arányú tömény sósav/izopropanol elegy) adtunk hozzá, és a tenyészeteket a fenti pipettázásos módszerrel ismét összekevertük. Amikor a további keverések hatására a formazán lerakódás teljesen feloldódott, 540 nm és 690 nm hullámhosszon mértük a tenyészetek abszorbanciáját (OD) (a 690 nm-en végzett mérések vak értékeként szolgáltak a mélyedések közötti falanyag hatásának korrekcióba vételére). A kezelt tenyészetekben észlelt védőhatást a következő képlettel számítottuk ki:

$$\text{Védőhatás, \%} = \frac{\text{OD (KT)} - \text{OD (FT)}}{\text{OD (TT)} - \text{OD (FT)}} \times 100,$$

ahol a betűjelzések jelentése a következő:

OD (KT): hatóanyaggal kezelt tenyészetek abszorbanciája

OD (FT): megfertőzött, kezeletlen tenyészetek abszorbanciája

OD (TT): megfertőzetlen tenyészetek abszorbanciája

A %-os védőhatást a hatóanyagkoncentráció 10-es alapú logaritmusának függvényében grafikusán ábrázoltuk, és a grafikonból meghatároztuk a vegyületek IC_{50} értékét. Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek IC_{50} értéke rendszerint 1-10 000 nanomól, az előnyös vegyületeké 1-60 nanomól volt.

A fenti módszerekkel meghatározott aktivitási adatok egyes jellemző képviselőit a 9. táblázatban foglaljuk össze. Az enzimgátlásra megadott IC_{50} értékek egy tízesre, a vírusellenes hatásra megadott IC_{50} értékek a legközelebbi egész számra kerekített adatok.

9. táblázat

Vegyület (példa sz.)	Enzimgátlás IC_{50} nM	Vírusellenes ha- tás IC_{50} nM
3.	0,6	17
4.	2,8	14
7.	2,3	21
16.	1,0	12



Vegyület (példa sz.)	Enzimgátlás IC ₅₀ nM	Vírusellenes ha- tás IC ₅₀ nM
28.	1,0	21
40.	1,4	19
92.	4,0	33
93.	0,5	8
95	61,0	250
106.	10,7	60
112.	7,5	94
138.	7,8	65
152.	1,2	17
154.	0,5	16
168.	0,5	16
170.	1,0	13

A találmány szerinti vegyületeket és azok gyógyászatilag alkalmazható sóit gyógyászati célokra például gyógyászati készítmények formájában használhatjuk. A gyógyászati készítmények orálisan adagolható gyógyszerformák (így tabletták, bevont tabletták, drazsék, kemény és lágy zselatin kapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók), rektálisan beadható gyógyszerformák (így kúpok), parenterálisan beadható gyógyszerformák (így injektálható oldatok) és hasonlóak lehetnek.

Tabletták, bevont tabletták, drazsék és kemény zselatin kapszulák előállítására a találmány szerinti vegyületeket és azok gyógyászatilag alkalmazható sóit gyógyászatilag inert, szervesetlen vagy szerves excipiensekkel, például laktózzal, kukoricakeményítővel és származékaival, talkummal, sztearinsavval és sóival és hasonlókkal egyesíthetjük.

A lágy zselatin kapszulák előállításához excipiensekként például növényi olajokat, viaszokat, viaszokat, zsírokat, félig szilárd és folyékony poliolokat és hasonlókat használhatunk.

Az oldatok és szirupok előállításához excipiensekként például vizet, poliolo-
kat, szaharózt, invertcukrot, glükózt és hasonlókat használhatunk.

Az injektálható oldatok előállításához excipiensekként például vizet, alkoholo-
kat, polioloikat, glicerint, növényi olajokat és hasonlókat használhatunk.

A kúpok előállításához excipiensekként például természetes vagy keményített
olajokat, viaszokat, zsírokat, félig folyékony vagy folyékony polioloikat és hasonlókat
használhatunk.

A gyógyászati készítmények a felsorolt excipienseken kívül adott esetben
más segédanyagokat, például konzerválószerket, szolubilizálószerket, stabilizáló-
szerket, nedvesítőszerket, emulgeálószerket, édesítőszerket, színezékeket, íze-
sítőanyagokat, az ozmózisnyomást módosító sókat, puffereket, maszkírozószerket
és/vagy antioxidánsokat, továbbá adott esetben más gyógyhatású anyagokat is tar-
talmazhatnak.

A vegyületek dózisa széles határok között változhat; a dózist minden esetben
az adott követelményeknek megfelelően kell meghatározni. Orális adagolás esetén
az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa általában körülbelül 10-2500 mg le-
het; szükség esetén azonban a felső határ átléphető.

A szükséges napi dózist egy részletben vagy több részletre elosztva adhatjuk
be. A találmány szerinti vegyületekkel végzett terápiát egy vagy több más gyógyha-
tású anyaggal végzett terápiával is kombinálhatjuk; az utóbbi hatóanyagokat az (I)
általános képletű vegyületekkel egyszerre vagy azokkal váltakozva adhatjuk be. Az
"egyszerre" való beadáson nemcsak a több hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkom-
bináció beadását, hanem a különböző hatóanyagok egymást követő beadását is ért-
jük.

A találmány további részleteit az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő
példákkal szemléltetjük. A példákban megadott tömegspektrum-adatokat elektropor-



lasztásos-ionizációs körülmények között vettük fel a következő műszerek valamelyikén:

(a) Thermoquest SSQ 7000 (oldószer: 0,085 % trifluor-ecetsavat tartalmazó 90 %-os acetonitril/víz elegy; áramlási sebesség: 100 μ l/perc; kapilláris hőmérséklete: 250°C; a porlasztás feszültsége: 5 KV; védőgáz: 80 psi).

(b) LC-MS rendszer (folyadékkromatográfhoz csatlakoztatott tömegspektrumoter): Thermoquest 7000 Electrospray vagy Micromass Platform Electrospray (0,1 %-os vízes trifluor-ecetsav oldatról gradiens szerint 0,085 %-os acetonitriles trifluor-ecetsav oldatra változó közeg).

Az ismert kiindulási anyagok egyes képviselői a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, míg más képviselőik - és ezek analógjai - szakember számára jól ismert módszerekkel állíthatók elő. A példákban feltüntetjük a kereskedelembe forgalmazott anyagok beszerzési forrásait, valamint az egyéb vegyületek és analógjaik szintézisét ismertető közleményeket.

1. példa

Az (1) képletű 2-[3(S)-[[N-benzoil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidrox-4-fenil-butil]-N-benzil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

105 mg (0,13 mmól) N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidrox-4-fenil-butil]-,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid 4 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben 0,4 ml (4 mmól) piperidint adtunk. 2,5 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöltük. Gumiszerű anyag formájában N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidrox-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk, amit 3 ml diklór-metánban oldottunk. Az oldathoz 0°C-



-on 0,035 ml (0,26 mmól) N-etil-morfolint (NEM), majd 0,016 ml (0,13 mmól) benzoil-kloridot (Aldrich 24,054-0) adtunk. 2 óra elteltével az oldatot 20 ml diklór-metánnal hígítottuk, és egymás után 10 %-os vizes citromsav oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk. Az oldatot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 37:3 térfogatarányú elegyét használtuk. Fehér szilárd anyag formájában 60 mg (67 %) cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 212-218°C. MS: 683,2 (M+H)⁺.^û

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

Az (1a) képletű N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás:

(A) 596 mg (4 mmól) L-penicillamin (Aldrich 19,631-2) 40 mmól 1:1 térfogatarányú dioxán/viz eleggyel készített oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten 11,04 g (80 mmól) kálium-karbonátot, majd 710 mg (5 mmól) metil-jodidot adtunk. 1 óra elteltével az elegyhez 5,39 g (20 mmól) N-(9-fluorenil-metoxi-karbonil)-oxi-szukcinimidet (Advanced Chemtech RC8015) adtunk. Újabb 2 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot víz és éter között megoszlattuk. A vizes oldatot 2 mólos vizes sósavoldattal megsavanyítottuk, és éterrel extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A kapott sárga, habszerű maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 9:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Fehér hab formájában 4,8 g (78 %) N-[(9-fluorenil)-metloxi-karbonil]-3-(metil-tio)-L-valint kaptunk. MS: 385,9 (M+H)⁺.

(B) 4,8 g (12,4 mmól), a fenti (A) lépés szerint kapott N-[(9-fluorenil)-metoxi-



-karbonil]-3-(metil-tio)-L-valin és 600 mg (15 mmól) nátrium-hidroxid 36 ml vízzel készített oldatához erélyes keverés közben 8,43 g (99 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot és 12 ml acetont adtunk. Ezután az elegybe 10,26 g (16,68 mmól) Oxone^(R) (Aldrich 22,803-6) 36 ml (0,0004 mól) EDTA-val készített oldatát csepegtettük, és a kapott oldatot 2 órán át erélyesen kevertük. Ezután az elegyhez 6,3 g nátrium-metabiszulfid 12,6 ml vízzel készített oldatát adtuk, és az elegyet még 15 percig kevertük. Az elegyhez etil-acetátot adtunk. A vizes fázist 6 mólos vizes sósavoldattal pH 2-re savanyítottuk, nátrium-kloriddal telítettük, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, egymás után vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott sárga, gumiszerű maradékot petroléter (fp.: 40-60°C) és éter elegyével eldörzsöltük, és az így kapott krémszínű szilárd anyagot éterrel mostuk. Fehér szilárd anyag formájában 3,18 g (61 %) N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valint kaptunk; op.: 189-192°C. MS: 417,8 (M+H)⁺.

(C) 8,34 g (20 mmól), a fenti (B) lépés szerint kapott N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valin vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát -10°C-ra hűtöttük, és 2,8 ml (20 mmól) trietil-amint, majd 2,6 ml (20 mmól) klórhangyasav-izobutil-észtert (Aldrich 17,798-9) adtunk hozzá. Ezután az elegyhez 8,02 g (20 mmól) 2-[3(S)-amino-2(R)-hidroxil-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidot [ismert módon előállított vegyület; lásd például a 432695 A2 sz. európai közzétételi iratot] adtunk. Az elegyet még 2 órán át -10°C-on kevertük, majd egy éjszaka alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot 100 ml diklór-metán és 100 ml 10 %-os vizes citromsav oldat között megoszlattuk. A vizes fázist diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát



fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot éterrel, majd éter és etil-acetát 10:1 térfogatarányú elegyével eldörzsöltük. Fehér szilárd anyag formájában 10,84 g (68 %) N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 801,4 (M+H)⁺.

2. példa

A (2) képletű N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-(N-etil-N-metil-glicil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

38 mg (0,2 mmól) N-etil-N-metil-glicin-hidrobromid és 116 mg (0,2 mmól) N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3-(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid 5 ml diklór-metánal készített oldatához 28 mg (0,2 mmól) 1-hidroxi-7-aza-benzotriazolt (HOAT), 0,05 ml (0,4 mmól) N-etil-morfolint (NEM) és 38 mg (0,2 mmól) N-etil-N'-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot (EDAC.HCl) adtunk 0°C-on. Az elegyet egy éjszaka alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, majd diklór-metánnal hígítottuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott gumiszerű anyagot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Fehér hab formájában 65 mg N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-(N-etil-N-metil-glicil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 678,4 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált N-etil-N-metil-glicin-hidrobromidot (1:1) a következőképpen állítottuk elő:

0,6 ml (7 mmól) N-etil-metil-amin és 0,97 ml (7 mmól) trietil-amin 7 ml diklór-



-metánnal készített oldatához keverés közben 1 ml (7 mmól) brómcetsav-terc-butil-észtert (Aldrich 12,423-0) adtunk. A reakcióelegyet éjszakán át kevertük, majd az illékony anyagot lepároltuk, és a maradékot etil-acetáttal eldörzsöltük. A szilárd anyagot kiszűrtük, és a szűrletből lepároltuk az oldószert. A kapott sárga olajhoz szobahőmérsékleten 2 ml 45 %-os ecetsavas hidrogén-bromid oldatot adtunk, és az elegyet 6 órán át kevertük. Az illékony anyagokat csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékot etil-acetáttal alaposan eldörzsöltük. Fehér szilárd anyag formájában 413 mg N-etil-N-metil-glicin-hidrobromidot kaptunk.

3. példa

A (3) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetyl-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

A 2. példában leírtak szerint jártunk el, de 2-(3-piridil-oxi)-ecetsav-trifluor-acetáttól indultunk ki. A cím szerinti vegyületet kaptuk. MS: 714,4 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált 2-(3-piridil-oxi)-ecetsav-trifluor-acetátot a következőképpen állítottuk elő:

4 g nátrium-hidridet (60 %-os ásványolajos diszperzió) hexánnal mostunk, és az így kapott n-hexános nátrium-hidrid szuszpenziót részletekben, 0°C-on 9,5 g (0,1 mól) 3-hidroxi-piridin 50 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához adtuk. 30 perc elteltével az elegybe 19,4 g (0,1 mól) brómcetsav-terc-butil-észtert csepegtettünk, és a kapott oldatot éjszakán át kevertük. Az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot diklór-metán és víz között megoszlattuk. A szerves fázist vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott olajat szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metánt használtunk. Az így kapott 8,9 g zöldesbarna olajat diklór-metánban oldottuk, az oldatot 0°C-ra hűtöttük, és 18 ml trifluor-ecetsavat adtunk hozzá. Az elegyet egy éjsza-



ka alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot éterrel eldörzsöltük. Halványbarna szilárd anyag formájában 9,2 g 2-(3-piridil-oxi)-ecetsav-trifluor-acetátot kaptunk.

4. példa

A (4) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(metoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

200 mg (0,25 mmól) N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid 5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben 0,63 ml (6,3 mmól) piperidint adtunk. 2,5 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöltük. Gumyszerű anyag formájában N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk, amit 5 ml diklór-metánban oldottunk, és az oldathoz 0,2 ml (1,5 mmól) N-etil-morfolint (NEM) és 0,02 ml (0,25 mól) klórhangyasav-metil-észtert (Aldrich, M3,530-4) adtunk. Az elegyet éjszakán át kevertük, majd újabb 0,02 ml (0,25 mmól) klórhangyasav-metil-észtert adtunk hozzá, és még 3 órán át kevertük. Az oldatot diklór-metánnal hígítottuk, és egymás után 10 %-os vizes citromsav oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk. A citromsavas oldatot szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítottuk, és diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használtuk. A kapott anyagot éterrel eldörzsöltük. Fehér szilárd anyag formájában 75 mg N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-



-2-[2(R)-hidroxi-3-(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(metoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk; op.: 190-194°C. MS: 637,4 (M+H)⁺.

5. példa

Az (5) képletű 2-[3(S)-[[N,3-bisz(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

200 mg (0,25 mmól) N-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid 5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben 0,63 ml (6,3 mmól) piperidint adtunk. 2,5 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöltük. Gumyszerű anyag formájában N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk, amit 5 ml diklór-metánban oldottunk, és az oldathoz 0,12 ml (1,5 mmól) piridint, majd 0,02 ml (0,25 mmól) metánszulfonil-kloridot adtunk. 2 óra elteltével az oldatot diklór-metánnal hígítottuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, végül csökkentett nyomáson bepároltuk. A gumyszerű maradékot éterrel eldörzsöltük, majd szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként diklór-metán és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Fehér szilárd anyag formájában 105 mg 2-[3(S)-[[N,3-bisz(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-n-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk; op.: 135-160°C-on felhabzik, majd 230-235°C-on újra megolvad bomlás közben. MS: 657,2 (M+H)⁺.

6-12. példa

Az 1. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő az 1. táblázatban felső-



rott vegyületeket. A 6., 7., 8., 9. és 10. példa szerinti vegyületeket N-terc-butil-2-[34(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidból kiindulva állítottuk elő. Az 1. példában leírtakhoz hasonlóan állítottuk elő a 11. és 12. példa szerinti vegyületet is, de az (A) lépésben metil-jodid helyett etil-jodidot használtunk. A reagensként felhasznált savkloridokat a kereskedelmi forgalomban szereztük be az Aldrich vagy Lancaster cégtől.

1. táblázat

A példa sor-száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
6.	2-[3(S)-[[N-Acetil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(6)	621,1
7.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(7)	684,2
8.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-propionil-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(8)	635,3
9.	2-[3(S)-[[N-Butiril-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(9)	649,3
10.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-izobutiril-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(10)	649,3
11.	2-[3(S)-[[N-Benzoil-3-(etánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(11)	697,2
12.	2-[3(S)-[[N-Acetil-3-(etánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(12)	635,3



13-88. példa

A 2. és 3. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő a 2. táblázatban felsorolt vegyületeket N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidból kiindulva.

A 2. táblázatban felsorolt vegyületek szintéziséhez felhasznált egyéb reagensteket kereskedelmi forgalomban szereztük be például az Aldrich, Lancaster vagy Maybridge Int. cégtől, vagy a szakirodalomban ismertetett vagy azokkal analóg módszerekkel állítottuk elő.

Így például a fenoxi-ecetsavat (14. példa), 3-furán-karbonsavat (28. példa), 2-etil-2-hidroxi-vajsavat (23. példa) és 5-bróm-2-furánkarbonsavat (32. példa) az Aldrich cégtől (katalógusszámok: 15,851-8, 16,339-2, 13,843-6, B6,740-6), a 4,5-dimetil-2-furánkarbonsavat (33. példa) és 5-(trifluor-metil)-2-furánkarbonsavat (34. példa) a Maybridge Int. cégtől (katalógusszámok: BTB 08890, PC8012), míg a tiofén-3-karbonsavat (68. példa) és 5-klór-tiofén-2-karbonsavat (36. példa) a Lancaster cégtől (katalógusszámok: 1089, 5453) szereztük be.

A tiazol-5-karbonsavat (69. példa) a WO 97/14687 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírt eljárással állítottuk elő; ezzel analóg módon állítottuk elő az 5-metil-tiazol-2-karbonsavat (61. példa). A 2-metil-tiazol-4-karbonsavat (74. példa) W.R. Tully és mtsai módszerével [J. Med. Chem. 34, 2060 (1991)] analóg módon állítottuk elő. A 2-izopropoxi-ecetsavat (72. példa) a J. Chem. Soc. 2698 (1969) közleményben leírt módszerrel, míg a 2-metil-2-fenoxi-propionsavat (80. példa) az RO-69-61256 sz. román szabadalmi leírásban megadott módszerrel állítottuk elő.

Az egyéb aril-oxi-ecetsavakat Mertes és mtsai módszerével [J. Heterocycl. Chem. 5, 281 (1968)] analóg módon vagy a 3. példában a 2-(3-piridil-oxi)-ecetsav-



-trifluor-acetát előállítására leírtakkal analóg módon állítottuk elő. A 2-(1-pirrolil)-e-cetsavat (62. példa), pirazol-1-ecetsavat (64. példa), 1-pirrolidinil-ecetsavat (66. példa) stb. a 2. példában az N-etil-N-metil-glicin-hidrobromid előállítására közöltekkel analóg módon állítottuk elő.

2. táblázat

A példa sor-száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
13.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-tenoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(13)	689,4
14.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-fenoxi-acetil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(14)	713
15.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-pirazinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(15)	685,4
16.	N-terc-Butil-2[3(S)-[[N-[(6-klór-3-piridil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(16)	718,3
17.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[(1-hidroxi-1-ciklopropil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(17)	663,4
18.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1,2,3-tiadiazol-4-il)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(18)	688,4
19.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(5-klór-2-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(19)	707
20.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-izoxazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(20)	674,3



A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
21.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-metil-4-izoxazolil)- -karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin- -karboxamid	(21)	688,4
22.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-metil-3-izoxazolil)- -karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin- -karboxamid	(22)	688,4
23.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[N-(2-hidroxi-2-etil-butiril)-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(23)	693,4
24.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metoxi-acetil)]-L- -valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(24)	651,3
25.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2-etoxi-acetil)-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5, 6,7,8,8a)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(25)	665,4
26.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[N-(2-hidroxi-acetil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]- -amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(26)	637,2
27.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[N-(2-hidroxi-2-metil-propionil)-3-(metánszulfo- -nil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(27)	665,4
28.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]- -amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7, 8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(28)	673,3
29.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(4-piridil)-karbonil]- -L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(29)	684,3
30.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[N-(2(S)-hidroxi-propionil)-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(30)	651,4



A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
31.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[N-(2(R)-hidroxi-propionil)-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(31)	651,3
32.	2-[3(S)-[[N-(5-Bróm-2-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-a- mino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(32)	751,6
33.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4,5-dimetil-2-furoil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(33)	701,6
34.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[5-(trifluor-metil)-2-furoil]-3-(metán- szulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3, 4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(34)	741,6
35.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-tenoil)-L- -valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(35)	703,6
36.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(5-klór-2-tenoil)-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5, 6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(36)	723,4
37.	2-[3(S)-[[N-(5-Acetil-2-tenoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-a- mino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(37)	731,2
38.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(5-terc-butyl-2-tenoil)-3-(metánszul- fonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4, 4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(38)	745,6
39.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-ciano-benzoil)-3-(metánszulfo- nil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(39)	708,6
40.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-fluor-benzoil)-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5, 6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(40)	701,4
41.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(4-ciano-benzoil)-3-(metánszulfo- nil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(41)	708,6



A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
42.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(4-fluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(42)	701,6
43.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[[6-(trifluor-metil)-3-piridil]-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(43)	752,8
44.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(6-ciano-3-piridil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(44)	709,6
45.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1,5-dimetil-3-pirazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(45)	701,6
46.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(1-terc-butil-5-metil-3-pirazolil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(46)	743,6
47.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklopropil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(47)	647,6
48.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklobutil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(48)	661,6
49.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklohexil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(49)	689,4
50.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-(tetrahidro-3(RS)-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-r-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid (diasztereoizomerek 1:1 arányú elegye)	(50)	677,6

A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
51.	N-terc-Butil-2-[N-[(2-klór-6-metil-4-piridil)-karbonil]-3(S)- -[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil- -butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izoki- nolin-karboxamid	(51)	732,4
52.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(2-klór-4-piridil)-karbonil]-3-(metán- szulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4, 4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(52)	718,4
53.	N-terc-Butil-2-[N-(2-furoil)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]- -amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8, 8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(53)	673,8
54.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-metil-benzoil)-L-va- lil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(54)	697,6
55.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metoxi-benzoil)-L- -valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(55)	701,6
56.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metil-benzoil)-L-va- lil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(56)	697,6
57.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-metil-3-piridil)-kar- bonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(57)	698,6
58.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklopentil-karbonil)-3-(metánszul- fonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(58)	675,5
59.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2,5-dimetil-3-pirazo- lil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin- -karboxamid	(59)	701,6
60.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-pivaloil-L-valil]-ami- no]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(60)	663,4



A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
61.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(4-metil-2-tiazolil)- -karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karb- oxamid	(61)	704
62.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(Metánszulfonil)-3-metil-N-[2-(1-pirrolil)- -acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(62)	686,2
63.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(dietil-amino)-acetil]-3-(metán- szulfonil)-3-metil-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]- -1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin- -karboxamid	(63)	692,3
64.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-3-metil-N-[2-(1-pirazolil)- -acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(64)	687,3
65.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[N-[2-(1-imidazolil)-acetil]-3-(metánszulfo- nil)-3-metil-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin- -karboxamid	(65)	687,2
66.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(1-pirrolidinil)-acetil]- -L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(66)	690,3
67.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-morfolino-acetil)-L- -valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(67)	706,2
68.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-tenoil)-L-valil]-ami- no-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(68)	689,2
69.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-tiazolil)-karbonil]-L- -valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(69)	690,3
70.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(6-metil-3-piridil)-kar- bonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(70)	698,3



A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
71.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[N-metil-N-fenil-glicil]- -L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(71)	726,4
72.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[N-(2-izopropoxi-acetil)-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(72)	679,3
73.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-piridil)-karbonil]-L- -valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(73)	684,3
74.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-metil-4-tiazolil)-kar- bonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(74)	704
75.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-fenil-propionil)-L-valil]- amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(75)	711,4
76.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2- -[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-fenil-akrilil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(76)	709,4
77.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(pentafluor-fenoxi)-acetil]-3-(me- tánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2, 3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(77)	803,3
78.	2-[3(S)-[[N-[(2-Benzofuril)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L- -valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4, 4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(78)	723,4
79.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(fenil-tio)-acetil]-L- -valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(79)	729,4
80.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metil-2-fenoxi-pro- pionil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(80)	741,4
81.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(2-naftil-oxi)-acetil]- -L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(81)	763,4

A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
82.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(1-naftil-oxi)-acetyl- -amino]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karb- oxamid	(82)	763,4
83.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-furoil)-L-valil]- -amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(83)	687,3
84.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[2-[2-(dimetil-amino)-acetyl]-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(84)	664,5
85.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3,5-dimetoxi-benzoil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(85)	743,4
86.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-N-[(2-indolil)-karbonil]-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L- -valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(86)	722,4
87.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[1-metil-2-indolil]-karbo- nil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(87)	736,4
88.	2-[3(S)-[[N-[(1-Benzotiofen-2-il)-karbonil]-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(88)	739,3

89-91. példa

A 4. példában leírttal analóg módon állítottuk elő a 3. táblázatban felsorolt vegyületeket N-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidból és a kereskedelmi forgalomban beszerezhető klórhangyasav-észterekből.



3. táblázat

A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
89.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(propoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(89)	665,3
90.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[N-(izopropoxi-karbonil)-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(90)	665,3
91.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(etoxi-karbonil)-3-(metánszulfonil)- -L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5, 6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(91)	651,3

92. példa

A 92. képletű N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[2-(izopropil-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

0,123 g 2-[3(S)-[[N-[N-(benzil-oxi-karbonil)-N-izopropil-glicil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid 30 ml etanollal készített oldatához 10 %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az elegyet éjszakán át hidrogén atmoszférában hidrogéneztük. A katalizátort kiszűrtük, és az illékony anyagokat csökkentett nyomáson lepároltuk. A színtelen, üvegszerű maradékot szilikagélen kromatografáltuk; eluálószerként diklór-metán és metanol 25:1 térfogatarányú elegyét, majd diklór-metán és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használtuk. A kapott olajos anyagot petroléter (fp.: 40-60°C) és éter elegyével eldörzsöltük. Fehér szilárd anyag formájában 29 mg N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[2-(izopropil-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-



-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 678,5 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítottuk elő:

1,04 ml (7,6 mmól) glicin-terc-butyl-észter és 0,11 ml (8,38 mmól) aceton 30 ml etanollal készített oldatához 10 %-os palládium/csontszén katalizátort (Fluka gyártmány) adtunk, és az elegyet éjszakán át hidrogén atmoszférában hidrogénez-tük. A katalizátort kiszűrtük, és az illékony anyagokat csökkentett nyomáson lepárol-tuk. A kapott 1,08 g (82 %) zavaros, könnyen mozgó olajhoz 0°C-on 7 ml trifluor-e-cetsavat adtunk, és az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. 5 óra eltelté-vel az illékony anyagokat lepároltuk. Az így kapott 2,65 g halványsárga olaj 1,44 g-os részletét 0°C-on 10 ml 2 mólos vizes nátrium-hidroxid oldatban oldottuk, és az oldathoz egyidőben 0,89 ml (6,23 mmól) klórhangyasav-benzil-észtert és 10 ml 2 mólos vizes nátrium-hidroxidot adagoltunk. A reakcióelegyet egy éjszaka alatt szo-bahőmérsékletre hagytuk melegedni, ezután éterrel mostuk. Az oldatot megsavanyí-tottuk, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. Színtelen olaj formájában 0,338 g N-(benzil-oxi-karbonil)-N-izopropil-glicint kaptunk. Az így kapott olaj 0,043 g-os részletét a 2. példában leírtakkal analóg módon 0,1 g (1,73 mmól) N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(s),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamiddal rea-gáltattuk. Üvegszerű sárga termék formájában 0,123 g 2-[3(S)-[[N-[N-(benzil-oxi-karbonil)-N-izopropil-glicil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-bu-til]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk.

93. példa

A (93) képletű N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidr-oxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(N-fenil-glicil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izoki-



nolin-karboxamid előállítása

Ezt a vegyületet a 92. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő N-fenil-glicinből (Aldrich 33,046-9) kiindulva. MS: 712,5 (M+H)⁺.

94. példa

A (94) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(N-metil-glicil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

nolin-karboxamid előállítása

Ezt a vegyületet a 92. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő N-(benzil-oxi-karbonil)-szarkozinból (Bachem C-2570) kiindulva; a kiindulási anyag előállítási folyamatából elhagytuk a védőcsoport felvitelének lépését. MS: 650,4 (M+H)⁺.

95. példa

A (95) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-1-[2(R)-hidroxi-3(S)-[2-(metánszulfonil)-butiramido]-4-fenil-butil]-2(S)-piperazin-karboxamid előállítása

3-(Metánszulfonil)-3-metil-vajsavat a 2. példában leírtakkal analóg módon 2-(3(S)-amino-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil)-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamiddal reagáltattunk. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kaptuk; op.: 95-110°C (felhabzik). MS: 564,3 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált 3-(metánszulfonil)-3-metil-vajsavat a következőképpen állítottuk elő:

0,81 g (6 mmól) 3-merkaptó-3-metil-butánsav [3,3-dimetil-akrilsavból (Aldrich D13,860-6) G. Pattenden és mtsai módszerével (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 10, 1215-21 (1991)) előállított vegyület] 25 ml 3:2 térfogatarányú dioxán/víz eleggyel készített oldatához keverés közben 4,14 g (30 mmól) kálium-karbonát 5 ml vízzel készített oldatát adtuk, majd az elegyhez 1,14 g (8 mmól) metil-jodidot adtunk. 4 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékhoz vizet adtunk. A vizes fázist



zist éterrel extraháltuk, majd megsavanyítottuk. A savas vizes fázist éterrel extraháltuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. Halvány narancsszínű olaj formájában 0,57 g (64 %) 3-metil-3-(metil-tio)-vajsavat kaptunk. Ezt az olajos anyagot 188 mg (4,63 mmól) nátrium-hidroxid 12 ml vízzel készített oldatában oldottuk, az oldathoz 2,59 g (31 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot és 4 ml acetont adtunk, majd az oldatba 3,16 g (5,13 mmól) Oxone^(R) (aldrich 17,798-9) 12 ml 0,0004 mólos EDTA-oldattal készített oldatát csepegtettük. 2 óra elteltével az elegyhez 2 g nátrium-metabiszulfít 4 ml vízzel készített oldatát adtuk, és az oldatot 15 percig kevertük. Az oldatot pH 2-re savanyítottuk, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. 585 mg színtelen olajat kaptunk. MS (CI⁺): 181 (M+H)⁺.

96. példa

A (96) képletű 2-[3(S)-[3-(etánszulfonil)-3-metil-butiramido]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

Ezt a vegyületet a 2. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő 3-(etánszulfonil)-3-metil-vajsav és 2-(3(S)-amino-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil)-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid reagáltatásával. MS: 578,2 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált 3-(etánszulfonil)-3-metil-vajsavat a 95. példának a kiindulási anyag előállítását ismertető részében leírtak szerint állítottuk elő, de metil-jodid helyett etil-jodidot használtunk.

97. példa

A (97) képletű 2-[3(S)-[3-(benzolszulfonil)-3-metil-butiramido]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

Ezt a vegyületet a 2. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő 3-(ben-



zolszulfonil)-3-metil-vajsav és 2-(3(S)-amino-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil)-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid reagáltatásával. MS: 640 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált 3-(benzolszulfonil)-3-metil-vajsavat 3-(benzil-tio)-3-metil-vajsavból [G. Pattenden és mtsai: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 10, 1215-21 (1992)] állítottuk elő a 95. példának a kiindulási anyag előállítását ismertető részében leírtakkal analóg módon.

98. példa

A (98) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(s),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-[2-(tetrahydro-2(RS)-metil-1,1-dioxo-2-tienil)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid (diasztereoizomerek elegye) előállítása

A cím szerinti terméket a 2. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő, tetrahydro-2(RS)-metil-2-tiofén-ecetsav-S,S-dioxid és 2-(3(S)-amino-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil)-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid reagáltatásával. MS: 576,3 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált tetrahydro-2(RS)-metil-2-tiofén-ecetsav-S,S-dioxidot tetrahydro-2-metil-tiofén-ecetsavból [R.A. Bunce és mtsai: J. Org. Chem. 57(6), 1727-1733 (1992)] állítottuk elő a 95. példának a kiindulási anyag előállítását ismertető részében leírt eljárással.

99. példa

a (99) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[2(R)-hidroxi-3-(metánszulfonil)-3-metil-butiramido]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

Ezt a vegyületet a 2. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő 2(R)-hidroxi-3-(metánszulfonil)-3-metil-vajsav és 2-(3(S)-amino-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil)-N-



-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid reagáltatásával. MS: 580,4 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált 2(R)-hidroxi-3-(metánszulfonil)-3-metil-vajsavat a következőképpen állítottuk elő.

2,25 g (5,3 mmól), az 1. példa (B) lépésében leírtak szerint előállított védett aminosav 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben 1,1 ml (11 mmól) piperidint adtunk. 1 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot éterrel, majd etil-acetáttal eldörzsöltük. A kapott 1 g gumyszerű anyagot 8 ml 10 térfogat %-os vizes kénsavoldatban oldottuk, az oldatot 50°C-ra melegítettük, és az oldatba 1,3 g nátrium-nitrit 3 ml vízzel készített oldatát csepegtettük. 30 perc elteltével az elegyhez újabb 0,7 g nátrium-nitritet adtunk 2 ml vízben oldva. A reakcióelegyet lehűtöttük, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. Gumyszerű anyagként 200 mg 2(R)-hidroxi-3-(metánszulfonil)-3-metil-vajsavat kaptunk.

100. példa

A (100) képletű N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(dimetil-karbamoyl)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

0,4 g (0,5 mmól) N-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben 1 ml (10 mmól) piperidint adtunk. 1 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöltük. Gumyszerű anyag formájában N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-



-karboxamidot kaptunk, amit 5 ml acetonitrilben oldottunk. Az oldathoz 100 mg (0,5 mmól) klórhangyasav-p-nitro-fenil-észtert (Aldrich 16,021-0), majd 84 mg (1 mmól) szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adtunk. 15 perc elteltével az elegyhez 0,25 ml 2 mólos tetrahidrofurános dimetil-amin oldatot (Aldrich 39,195-6) és 0,14 ml trietil-amin adtunk, és a reakcióelegyet 2 órán át kevertük. Az illékony anyagokat csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékot víz és diklór-metán között megoszlattuk. A vizes fázist diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott olajos maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Fehér szilárd anyag formájában 62 mg (20 %) N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(dimetil-karbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 650,4 (M+H)⁺

101-109. példa

A 100. példában leírttal analóg módon állítottuk elő a 4. táblázatban felsorolt vegyületeket N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidból. A szintézishez szükséges egyéb reagenseket kereskedelmi forgalomból szereztük be az Aldrich és Lancaster cégtől.

4. táblázat

A példa sor-száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
101.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(diethyl-karbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(101)	678,4
102.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(N-ethyl-N-metil-karbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(102)	664,3



A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
103.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(N-metil-N-propil-kar- bamoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karb- oxamid	(103)	678,3
104.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-pirrolidinil)-karbo- nil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(104)	676,3
105.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(piperidino-karbonil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(105)	690,3
106.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(morfolino-karbonil)- -L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(106)	692,2
107.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-piperazinil)-karbo- nil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(107)	691,3
108.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(4-metil-1-piperazi- nil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin- -karboxamid	(108)	705,3
109.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)- -[[N-[(tetrahydro-1,4-tiazin-4-il)-karbonil]-3-(metánszulfo- nil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-3(S)-izokino- lin-karboxamid	(109)	708

110. példa

A (110) képletű N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-
-hidroxi-3(S)-[[N-izopropil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izoki-
nolin-karboxamid előállítás

0,4 g (0,5 mmól) N-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(me-
tánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-de-
kahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített ol-



datához szobahőmérsékleten, keverés közben 1 ml (10 mmól) piperidint adtunk. 1 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöltük. A gumiszerű anyag formájában kapott N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot 8 ml diklór-metánban oldottuk, és az oldathoz nitrogén atmoszférában 0,037 ml (0,5 mmól) acetont, 0,028 ml (0,5 mmól) jégecetet és 160 mg (0,75 mmól) nátrium-triacetoxi-bórhidridet adtunk. A reakcióelegyet éjszakán át kevertük, majd az illékony anyagokat lepároltuk. A maradékot diklór-metán és víz között megszlattuk, és a vizes fázist diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A gumiszerű maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 4:1 térfogatarányú elegyét használtuk. A kapott terméket hexánnal eldörzsöltük. Fehér szilárd anyag formájában 127 mg (41 %) N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-izopropil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 621,3 (M+H)⁺.

111-136. példa

A 110. példában leírttal analóg módon állítottuk elő az 5. táblázatban felsorolt vegyületeket N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidból kiindulva. Az 5. táblázatban felsorolt vegyületek előállításához szükséges további reagenseket kereskedelmi forgalomban szereztük be például az Aldrich, Lancaster és Maybridge Int. cégtől. Így a furfurált (114. példa) és a 2-fluor-benzaldehidet (116. példa) az Aldrich cégtől (katalógusszám: 31,991-0 és F480-7), a 4(5)-formil-2-metil-imidazolt (134. példa) a Maybridge Int. cégtől (katalógusszám: SB 01361) vásároltuk.



5. táblázat

A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
111.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-etil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(s),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(111)	607,3
112.	2-[3(S)-[[N-Benzil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(112)	669,3
113.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-metil-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(113)	593,2
114.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2-furfuril)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(114)	659,2
115.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-furfuril)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(115)	673,3
116.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2-fluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(116)	687,2
117.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2-klór-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(117)	703,2
118.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metoxi-benzil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(118)	699,2
119.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-hidroxi-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(119)	685,2
120.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metil-benzil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(120)	683,3
121.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-fluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(121)	687,2



A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
122.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-klór-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(122)	703,2
123.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(3-hidroxi-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(123)	685,3
124.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-tenil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(124)	689,2
125.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-piridil)-metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(125)	670,3
126.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(4-hidroxi-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(126)	685,2
127.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metil-benzil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(127)	683,3
128.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(s),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2,2-dimetil-propil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(128)	649,3
129.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-izobutil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(129)	635,2
130.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(s),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-fenil-etilil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(130)	683,3
131.	N-terc-Butil-2-{3(S)-[[N-(2,6-difluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-N-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(131)	705,2
132.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-furfuril)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(132)	659,2
133.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklopropil-metil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(133)	633,3

A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
134.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-metil-4-imidazolil)- -metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(134)	673,3
135.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-metil-4-imidazolil)- -metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(135)	673,3
136.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-metil-2-imidazolil)- -metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karbox- amid	(136)	673,3

137. példa

A (137) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-
-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-tiazolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izoki-
nolin-karboxamid előállítása

255 mg (0,4 mmól) N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-
-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(tiokarbamoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-
-izokinolin-karboxamid 5 ml etanollal készített oldatához keverés közben 0,1 ml 50
%-os vizes klóracetaldehid oldatot adtunk, és az elegyet 4 órán át visszafolyatás
közben forraltuk. Az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot diklór-metán és
telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megoszlattuk. A vizes fázist di-
klór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid ol-
dattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomá-
son bepároltuk. A kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószer-
ként diklór-metán és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Fehér szilárd
anyag formájában 100 mg (38 %) N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-



-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-tiazolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 662,2 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(tiokarbamoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot a következőképpen állítottuk elő:

(A) 1,6 g (2 mmól) N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid 40 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben 4 ml (40 mmól) piperidint adtunk. 1 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöltük. A gumiszerű anyag formájában kapott N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot 5 ml acetonban oldottuk, és az oldathoz 0,28 ml (2,1 mmól) benzoil-izotiocianátot (Aldrich 26,165-3) adtunk. A reakcióelegyet 4 órán át keverés és visszafolyatás közben forraltuk, majd lehűtöttük. Az illékony anyagokat csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöltük. A kapott gumiszerű anyagot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 2:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Őzbarna hab formájában 765 mg (52 %) 2-[3(S)-[[N-(benzoil-tiokarbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolint kaptunk. MS: 742,3 (M+H)⁺. Ezt az anyagot egy másik gyártási tételből kapott anyaggal egyesítve használtuk fel a következő lépésben.

(B) 850 mg (1,15 mmól), az (A) lépés szerint kapott 2-[3(S)-[[N-(benzoil-tiokarbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid 6 ml 1:1 térfogatarányú metanol/aceton eleggyel készített oldatához keverés közben 115 mg (1,15



mmól) kálium-hidrogén-karbonátot és 0,5 ml vizet adtunk. 5 óra elteltével az elegyhez 1 ml ecetsavat adtunk, és az elegyet még 10 percig kevertük. Ezután az illékony anyagokat csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékról a víz maradékának eltávolítására etanolt pároltunk le. A kapott gumyszerű, olajos maradékot szilikagélén kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Fehér hab formájában 710 mg (97 %) N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(tiokarbamoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 638 (M+H)⁺.

138-142. példa

A 137. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő a 6. táblázatban felsorolt vegyületeket N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(tiokarbamoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamidból kiindulva. Az egyéb szükséges reagenseket kereskedelmi forgalomból szereztük be.

6. táblázat

A példa sor-száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
138.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metil-2-tiazolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(138)	676
139.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-fenil-2-tiazolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(139)	738
140.	N-terc-Butyl-2-[3(S)-[[N-[4-(etoxi-karbonil)-2-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(140)	734
141.	2-[3(S)-[[N-[4-(Acetoxi-metil)-2-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(141)	734



A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
142.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[4-[(metoxi-karbonil)- -metil]-2-tiazolil]]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izoki- nolin-karboxamid	(142)	734

143. példa

A (143) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-
-hidroxi-3(S)-[[N-[4-(hidroxi-metil)-2-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fe-
nil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

73 mg (0,1 mmól), a 141. példa szerint kapott 2-[3(S)-[[N-[4-(acetoxi-metil)-2-
-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-
-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid 7 ml 5:2 térfogat-
arányú metanol/víz eleggyel készített oldatához keverés közben 700 mg kálium-kar-
bonátot adtunk. 1,5 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot
etil-acetát és víz között megoszlattuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháltuk. A szer-
ves fázisokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézi-
um-szulfát fölött szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A gumyszerű
maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol
40:3 térfogatarányú elegyét használtuk. Szilárd anyag formájában 32 mg (48 %) N-
-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[4-(hidroxi-
-metil)-2-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karb-
oxamidot kaptunk; op.: 126°C. MS: 692 (M+H)⁺.

144. példa

A (144) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-
-2(R)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazol-2-il]-3-(metánszulfonil)-3-metil-butiramido]-



-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

0,578 g (1 mmól) N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid 20 ml acetonitrillel készített oldatához keverés közben 201 mg (1 mmól) klórhangyasav-p-nitro-fenil-észtert, majd 168 mg (21 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot adtunk. 15 perc elteltével az elegyhez 0,11 ml amino-acetaldehid-dimetil-acetált (Lancaster 7520) és 0,28 ml (2 mmól) trietil-amint adtunk, és a reakcióelegyet 2 órán át kevertük. Az illékony anyagokat csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékot víz és diklór-metán között megoszlattuk. A vizes fázist diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott sárga, gumiszerű maradékot hexánnal, majd etil-acetáttal eldörzsöltük. 466 mg (66 %) krémszínű szilárd anyagot kaptunk; op.: 228-230°C. MS: 710 (M+H)⁺. 420 mg (0,59 mmól) így kapott szilárd anyagot 20 ml acetonban oldottunk, az oldathoz 5 ml 10 %-os vizes sósavoldatot adtunk, és az elegyet éjszakán át kevertük. Az oldathoz telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adtunk, és részlegesen bepároltuk. A koncentrátumot diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. A kapott krémszínű szilárd anyagot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 38:1 térfogatrányú elegyét használtuk. Fehér szilárd anyag formájában 50 mg (13 %) N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[2(R)-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazol-2-il)-3-(metánszulfonil)-3-metil-butiramido]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 646 (M+H)⁺.

145. példa

A (145) képletű N-benzil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(metoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-



-izokinolin-karboxamid előállítása

0,13 ml (1,2 mmól) benzil-amin 5 ml diklór-metánnal készített oldatához 0,6 ml 2 mólos toluolos trimetil-alumínium oldatot adtunk, és az elegyet 15 percig szobahőmérsékleten kevertük. Az elegybe 68 mg N1-[1(S)-(1,3,4,6,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-dodekahidro-1-oxo-1,4-oxazino[4,3-b]izokinolin-3(R)-il)-2-fenil-etil]-3-(metánszulfonil)-N2-(metoxi-karbonil)-L-valin-amid 5 ml diklór-metánnal készített oldatát, majd 5 ml toluolt csepegtettünk, és a kapott oldatot éjszakán át kevertük. Az elegybe híg vizes sósavoldatot csepegtettünk, és a kapott oldatot diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, híg vizes sósavoldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot diklór-metán és hexán elegyéből kristályosítottuk. Fehér szilárd anyag formájában 15 mg N-benzil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(metoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 671 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált N1-[1(S)-(1,3,4,6,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-dodekahidro-1-oxo-1,4-oxazino[4,3-b]izokinolin-3(R)-il)-2-fenil-etil]-3-(metánszulfonil)-N2-(metoxi-karbonil)-L-valin-amidot a következőképpen állítottuk elő:

(A) 23,8 g (0,1 mól) N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidot (ismert módon előállított vegyület; lásd például a 432695 A2 sz. európai közzétételi iratot) 100 ml 6 mólos vizes sósavoldatban szuszpendáltunk, és az elegyet 23 órán át keverés és visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet szárazra pároltuk. A kapott 23,1 g fehér szilárd anyagot 200 ml vízben oldottuk, és az oldathoz 30 ml 4 mólos vizes nátrium-hidroxid oldatot adtunk. Az oldatot 4°C-ra hűtöttük, és erélyes keverés közben egymással párhuzamosan 15,5 ml (0,11 mól) klórhangyasav-benzil-észtert és 4,4 g (0,11 mól) nátrium-hidroxid 15 ml vízzel készített oldatát adtuk hozzá. A reakcióelegyet még 1 órán át kevertük, pH-ját 4 mó-



los vizes nátrium-hidroxid oldattal 9-re állítottuk, majd szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Újabb 2 óra elteltével az oldatot vízzel hígítottuk, és hexánnal extraháltuk. A vizes fázist tömény vizes sósavoldattal megsavanyítottuk, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott 29,6 g gumyszerű maradékot 300 ml etil-acetátban oldottuk, és az oldatba erélyes keverés közben 10,7 ml (0,093 mól) ciklohexil-amint csepegtettünk. Az elegyhez újabb 200 ml etil-acetátot adtunk, éjszakán át kevertük, majd szűrtük. a kapott 28,9 g szilárd anyagot ugyanilyen reakcióból származó 10,4 g szilárd anyaggal egyesítettük, és 400 ml etil-acetát és 250 ml 2 mólos vizes sósavoldat között megoszlattuk. A szerves fázist vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és bepároltuk. A kapott gumyszerű maradékot 50 ml diklór-metánban oldottuk, és az oldathoz keverés közben 41,3 g (0,18 mól) terc-butil-triklór-acetimidát (Aldrich) 400 ml ciklohexánnal készített oldatát, majd 1,9 ml bór-trifluorid-dietil-éterátot (Fluka) adtunk. Az elegyet éjszakán át kevertük, majd nátrium-hidrogén-karbonátot adtunk hozzá, és 30 perc elteltével szűrtük. A szűrletből lepároltuk az illékony anyagokat, és a gumyszerű maradékot 500 ml etil-acetátban oldottuk. Az oldatot 2 mólos vizes nátrium-karbonát oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott 28 g gumyszerű maradék 18,8 g-os részletét 550 ml etanolban oldottuk, és az oldatot 1,9 g 5 %-os palládium/csontszén katalizátor (Fluka) jelenlétében hidrogéneztek. a katalizátort kiszűrtük, és a szűrletből csökkentett nyomáson lepároltuk az illékony anyagokat. A kapott fehér szilárd anyagot 300 ml metil-terc-butil-éter és 250 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megoszlattuk. A szerves fázist vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyo-



máson bepároltuk. A kapott 10 g (0,042 mól) halványsárga, gumyszerű anyagot 200 ml etanolban oldottuk. Az oldathoz 12,43 g (0,042 mól) 2(S)-[1(S)-(benzil-oxi-formamido)-2-fenil-etil]-oxiránt (ismert módon előállított vegyület; lásd a 346847 A2 sz. európai közzétételi iratot) adtunk, és az elegyet 10 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként etil-acetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyét használtuk. Az így kapott 19,5 g krémszínű szilárd anyag 1,072 g-os (2,0 mmól) részletét 5 ml jégecetben oldottuk. Az oldathoz 10 ml 45 %-os ecetsavas hidrogén-bromid oldatot adtunk, és az elegyet 1,5 órán át kevertük. Az elegyet csaknem szárazra pároltuk, a szilárd anyagot kiszűrtük, és jégecettel, majd éterrel mostuk. A szilárd anyagot etil-acetát és vizes nátrium-karbonát oldat között megoszlattuk. A szerves fázist vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. Fehér hab formájában 493 mg 3(R)-[1(S)-amino-2-fenil-etil]-3,4,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-dekahidro-1,4-oxazino[4,3-b]izokinolin-1(6H)-on-hidrobromidot kaptunk. MS: 329,0 (M+H)⁺.

(B) 417 mg (1 mmól), az 1. példa (B) lépése szerint előállított N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valin 5 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához keverés közben 115 mg (1 mmól) N-etil-morfolint (NEM) adtunk, és az elegyet nitrogén atmoszférában 0°C-ra hűtöttük. Az elegyhez 0,13 ml (1 mmól) klórhangyasav-izobutil-észtert adtunk, és az elegyet 15 percig kevertük. Ezután az elegyhez 295 mg (0,9 mmól), a fenti (A) lépés szerint kapott 3(R)-[1(S)-amino-2-fenil-etil]-3,4,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-dekahidro-1,4-oxazino[4,3-b]izokinolin-1(6H)-on-hidrobromid 5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adtuk, és az oldatot egy éjszaka alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az oldatot etil-acetát és víz között megoszlattuk. A szerves fázist 10 %-os vizes citromsav oldattal, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes



magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott sárga, gumiszerű anyagot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Az így kapott 281 mg terméket [MS: 729 (M+H)⁺] 5 ml diklór-metánban oldottuk, az oldathoz 1 ml piperidint adtunk, és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az oldatot hexánnal hígítottuk, szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használtuk. A kapott anyagot éter és hexán elegyéből kristályosítottuk. 120 mg (0,24 mmól) fehér szilárd anyagot kaptunk [MS: 506 (M+H)⁺], amit 4 ml 1:1 térfogatarányú dioxán/víz elegyben oldottunk. Az oldathoz 66 mg kálium-karbonátot és 0,19 ml klórhangyasav-metil-észtert adtunk, és az elegyet éjszakán át kevertük. Ezután az elegyet víz és etil-acetát között megoszlattuk. A szerves fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. Fehér szilárd anyag formájában 68 mg N1-[1(S)-(1,3,4,6,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-dodekahidro-1-oxo-1,4-oxazino[4,3-b]izokinolin-3(R)-il)-2-fenil-etil]-3-(metánszulfonil)-N2-(metoxi-karbonil)-L-valin-amidot kaptunk. MS: 564 (M+H)⁺.

146. példa

A (146) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-(izobutiril-oxi)-3-(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

0,15 g (0,21 mmól), a 7. példa szerint kapott N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid 1 ml piridinnel készített oldatához 0°C-on 0,092 ml (0,21 mmól) izobutiril-kloridot adtunk, és az elegyet egy éjszaka alatt szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az illékony anyagokat lepároltuk, és a



maradékot diklór-metán és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megoszlattuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A gumiszerű maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 25:1 térfogatarányú elegyét használtuk. A kapott anyagot éter és petroléter (fp.: 40-60°C) elegyével eldörzsöltük. Fehér szilárd anyag formájában 83 mg N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-(izobutiril-oxi)-3-(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 754,5 (M+H)⁺.

147. példa

A (147) képletű N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-(izobutiril-oxi)-3-(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

190 mg (2,66 mmól), a 3. példa szerint kapott N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3-(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid és 26 mg (2,66 mmól) izovajsav 3 ml diklór-metánnal készített oldatához 36 mg (2,92 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridint (DMAP) és 56 mg (2,92 mmól) EDAC.HCl-t adtunk, és az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten tartottuk. Az elegyhez újabb 26 mg izovajsavat, 36 mg DMAP-t és 56 mg EDAC.HCl-t adtunk, és a reakcióelegyet még 2 órán át kevertük. Az oldatot diklór-metánnal hígítottuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott szintelen, üvegszerű maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét használtuk. Fehér hab formájában 153 mg N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-(izobutiril-oxi)-3-(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-



-karboxamidot kaptunk. MS: 784,6 (M+H)⁺.

148. példa

A (148) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-
-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-2(R)-(L-valil-oxi)-
-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

150 mg (2,19 mmól), a 7. példa szerint kapott N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid, 61 mg (2,41 mmól) karbobenziloxi-L-valin (BACHEM C-2805) és 33 mg (2,41 mmól) HOBT 2 ml diklór-metánnal készített oldatához keverés közben 0,026 ml (2,1 mmól) NEM-t és 46 mg (2,41 mmól) EDAC.HCL-t adtunk. Az elegyhez az ezt követő 11 napon keresztül naponta további karbobenziloxi-L-valint, HOBT-t, NEM-t és EDAC.HCI-t adtunk ekvivalens mennyiségekben. Az oldatot diklór-metánnal hígítottuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepárooltuk. A kapott narancsszínű, gumiszerű maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét használtuk. A kapott 137 mg törtfehér, hab-szerű anyagot 20 ml etanolban oldottuk, az oldathoz 10 %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az elegyet 1 órán át hidrogén atmoszférában hidrogéneztek. A katalizátort kiszűrtük, és az illékony anyagokat csökkentett nyomáson lepárooltuk. A kapott fehér szilárd anyagot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 47:2 térfogatarányú elegyét használtuk. A kapott anyagot éter és petroléter (fp.: 40-60°C) elegyével eldörzsöltük. Fehér szilárd anyag formájában 14 mg N-terc-butil-1,2,3,4,4a(s),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-2(R)-(L-valil-oxi)-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 783,5 (M+H)⁺.



149. példa

A (149) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-[(2-indolil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-[(4-morfolino-metil)-benzoil-oxi]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

A 157. példában leírtak szerint jártunk el azzal a különbséggel, hogy a 86. példa szerint előállított N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-N-[(2-indolil)-karbonil]-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamidból és 4-(morfolino-metil)-benzoesavból indultunk ki. Az utóbbi vegyületet H. Bundgaard és mtsai módszerével [J. Med. Chem. 32, 2503 (1989)] állítottuk elő. A cím szerinti vegyületet kaptuk. MS: 925,6 (M+H)⁺.

150. példa

N-terc-Butil-2-{3(S)-[[N-(3-ciano-benzoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-acetoxi]-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

A 147. példában leírtak szerint jártunk el, de a 39. példa szerint előállított N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-(3-ciano-benzoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidból és 2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-ecetsavból (Aldrich 40,7000-3) indultunk ki. A cím szerinti vegyületet kaptuk. MS: 868,5 (M+H)⁺.

151. példa

A (151) képletű N-terc-butil-2-[2(R)-(3-karboxi-propionil-oxi)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

68 mg (0,1 mmól), a 7. példa szerint előállított N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-

-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid 7 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 10 mg (1 mmól) borostyánkősav-anhidridet (Aldrich 23,960-0) adtunk, és az elegyet éjszakán át visszafolyatás közben forraltuk. Az illékony anyagokat csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként diklór-metán és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Hab formájában 53 mg N-terc-butil-2-[2(R)-(3-karboxi-propionil-oxi)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidot kaptunk. MS: 784,5 (M+H)⁺.

152. példa

A (152) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(2-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

A 2. példában leírtak szerint jártunk el, de 2-(2-piridil-oxi)-ecetsavból indultunk ki. A cím szerinti vegyületet kaptuk. MS: 714 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként használt 2-(2-piridil-oxi)-ecetsavat a szakirodalomban ismertetett módszerekkel állítottuk elő [lásd például Hill és McGraw: J. Org. Chem. 14, 783-787 (1949) és Maas és mtsai: Red. Trav. Chim. Pays-Bas 74, 175-179 (1955)].

153. példa

A (153) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(6-metil-3-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

A 2. példában leírtakkal analóg módon jártunk el, de 2-(6-metil-3-piridil-oxi)-ecetsav-hidrobromidból indultunk ki. A cím szerinti vegyületet kaptuk. MS: 728 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált 2-(6-metil-3-piridil-oxi)-ecetsav-hidrobromidot a következőképpen állítottuk elő:

440 mg nátrium-hidrid (60 %-os ásványolajos diszperzió) 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához 0°C-on, nitrogén atmoszférában, keverés közben 1,09 g (0,01 mól) 3-hidroxi-6-metil-piridint adtunk. A gázfejlődés csillapodása után az elegybe 1,94 g (0,01 mól) brómecetsav-terc-butyl-észtert csepegtetünk, és az oldatot éjszakán át kevertük. Az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot diklór-metán és 10 %-os vizes citromsav oldat között megoszlattuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott 1,8 g gumiszerű maradékot [MS: 224 (M+H)⁺] 0°C-on 3 ml 45 %-os ecetsavas hidrogén-bromid oldathoz adtuk. Az elegyet 5 ml ecetsavval hígítottuk, és a szuszpenziót éjszakán át kevertük. Az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot petroléterrel (fp.: 40-60°C) eldörzsöltük. Őzbarna szilárd anyag formájában 1,5 g 2-(6-metil-3-piridil-oxi)-ecetsav-hidrobromidot kaptunk.

154. példa

A (154) képletű N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-pirazinil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítása

A 2. példában leírtakkal analóg módon jártunk el, de 2-(3-pirazinil-oxi)-ecetsav-trifluor-acetátból indultunk ki. A cím szerinti vegyületet kaptuk. MS: 715 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált 2-(3-pirazinil-oxi)-ecetsav-trifluor-acetátot a következőképpen állítottuk elő:

88 mg (2,2 mmól) nátrium-hidrid (60 %-os ásványolajos diszperzió) 5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához keverés közben, -5°C-on, nit-



rogén atmoszférában 264 mg (2 mmól) terc-butil-glikolátot adtunk. 10 perc elteltével az elegyhez 298 mg (2 mmól) 3,6-diklór-piridazint (Aldrich D7,320-0) adtunk. Az oldatot szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és éjszakán át kevertük. Az illékony anyagokat csökkentett nyomáson lepároltuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként etil-acetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyét használtuk. A kapott 210 mg gumiszerű anyagot 20 ml etanolban oldottuk, 10 %-os palládium/csontszén katalizátort (Fluka) adtunk hozzá, és az elegyet éjszakán át hidrogén atmoszférában hidrogéneztek. A katalizátort kiszűrtük, és a szűrletből csökkentett nyomáson lepároltuk az illékony anyagokat. A kapott gumiszerű anyagot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyét, majd etil-acetátot használtunk. 50 mg gumiszerű anyagot kaptunk; MS: 252 (M+H+MeCN)⁺. Ezt az anyagot 2 ml diklór-metánban oldottuk, és az oldathoz 1 ml trifluor-ecetsavat adtunk. 10 perc elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, a maradékot toluóllal eldörzsöltük, és ismét bepároltuk. A kapott gumiszerű anyagot petroléterrel (fp.: 40-60°C) eldörzsöltük. 2-(3-Pirazinil-oxi)-ecetsav-trifluor-acetátot kaptunk.

155. példa

A (155) képletű N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(2-pirimidinil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

A 2. példában leírtakkal analóg módon jártunk el, de 2-(pirimidin-2-il-oxi)-ecetsav-trifluor-acetátból indultunk ki. A cím szerinti vegyületet kaptuk. MS: 715 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált 2-(pirimidin-2-il-oxi)-ecetsav-trifluor-acetátot a következőképpen állítottuk elő:



88 mg (2,2 mmól) nátrium-hidrid (60 %-os ásványolajos diszperzió) 5 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához keverés közben, -5°C-on, nitrogén atmoszférában 264 mg (2 mmól) terc-butil-glikolátot adtunk. 30 perc elteltével az elegyhez 318 mg (2 mmól) 2-bróm-piridint adtunk. Az oldatot szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és éjszakán át kevertük. Az illékony anyagokat lepároltuk, és a maradékot diklór-metán és 10 %-os vizes citromsav oldat között megoszlattuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mostuk. A szerves fázisokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fölözt szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott 360 mg gumyszerű maradékot szilikagélen kromatografáltuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használtuk. 105 mg gumyszerű anyagot kaptunk, amit 3 ml diklór-metánban oldottunk, és az oldathoz 1,5 ml trifluor-ecetsavat adtunk. 1,5 óra elteltével az illékony anyagokat lepároltuk, a maradékot toluollal eldörzsöltük, és újra bepároltuk. A kapott gumyszerű anyagot petroléterrel (fp.: 40-60°C) eldörzsöltük. Törtfehér szilárd anyag formájában 60 mg 2-(pirimidin-2-il-oxi)-ecetsav-trifluor-acetátot kaptunk.

156. példa

A (156) képletű N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-[2-(3-fluor-fenoxi)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-deka-hidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

A 3. példában leírtakkal analóg módon jártunk el, de 3-hidroxi-piridin helyett 3-fluor-fenolt használtunk. A cím szerinti vegyületet kaptuk; op.: 197-199°C. MS: 731,6 (M+H)⁺.

157. példa

A (157) képletű N-terc-butil-2-[3(S)-[[N-[2-(4-fluor-fenoxi)-acetil]-3-(metán-



szulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-deka-
hidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

A 3. példában leírtakkal analóg módon jártunk el, de 3-hidroxi-piridin helyett 4-fluor-fenolt használtunk. A cím szerinti vegyületet kaptuk. MS: 731 (M+H)⁺.

158-167. példa

A 2. és 3. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő a 7. táblázatban felsorolt vegyületeket N-terc-butyl-2-{3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-deka-hidro-3(S)-izokinolin-karboxamidból kiindulva.

A 7. táblázatban felsorolt vegyületek szintéziséhez szükséges további reagenseket kereskedelmi forgalomban szereztük be az Aldrich, Lancaster és Maybridge Int. cégtől, vagy a szakirodalomban ismertetett vagy azokkal analóg módszerekkel állítottuk elő.

7. táblázat

A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
158.	(E)-N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[3-(4-piridil)-akriloil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(158)	710
159.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(6-kinolinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(159)	734
160.	2-[3(S)-[[N-[(6-Benzotiazolil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(160)	740
161.	(E)-N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[3-(2-piridil)-akriloil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(161)	710



A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
162.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[3-(3-piridil)-akriloil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(162)	710
163.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-kinoxalinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(163)	735
164.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(pirido[4,3-b]piridin-2-il)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(164)	735
165.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[3-(3-indolil)-akriloil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(165)	748
166.	(E)-2-[3(S)-[[N-[3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-akriloil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(166)	753
167.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-kinolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(167)	734

168-171. példa

A 100. példában leírt eljárással analóg módon állítottuk elő a 8. táblázatban felsorolt vegyületeket N-terc-butyl-2-[3(S)-[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamidból kiindulva. A 8. táblázatban felsorolt vegyületek szintéziséhez szükséges reagenseket kereskedelmi forgalomban szereztük be az Aldrich vagy Lancaster cégtől, vagy a szakirodalomban ismertetett vagy azokkal analóg módszerekkel állítottuk elő.



8. táblázat

A példa sor- száma	A vegyület neve	Képlet	(M+H) ⁺
168.	2-[3(S)-[[N-(Benzil-karbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]- -amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4, 4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(168)	712
169.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[N-metil-N-[(4-piridil)- -metil]-karbamoil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izoki- nolin-karboxamid	(169)	727
170.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[N-metil-N-[(3-piridil)- -metil]-karbamoil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izoki- nolin-karboxamid	(170)	727
171.	N-terc-Butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)- -hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-metil-2-furfuril)- -karbamoil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin- -karboxamid	(171)	716

172. példa

A (172) képletű N-terc-butyl-2-{3(S)-[[N-[2-(4-fluor-benzil-amino)-acetil]-3-
-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,
8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

A cím szerinti vegyületet a 121. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő 4-fluor-benzaldehidből és N-terc-butyl-2-{3(S)-[[N-glicil-(metánszulfonil)-L-valil]-
-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokino-
lin-karboxamidból kiindulva. MS: 744 (M+H)⁺.

A kiindulási anyagként felhasznált N-terc-butyl-2-[3(S)-[[N-glicil-(metánszulfo-
nil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-
-3(S)-izokinolin-karboxamidot a 94. példában leírtakkal analóg módon állítottuk elő
N-(benzil-oxi-karbonil)-glicinből kiindulva.

173. példa

A (173) képletű 2-[3(S)-[[N-[2-(Benzil-amino)-acetyl)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxil-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid előállítás

A 172. példában leírtakkal analóg módon jártunk el, de 4-fluor-benzaldehid helyett benzaldehidből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet kaptuk. MS: 726 (M+H)⁺.



Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag alkalmazható sóik - a képletben

R^1 hidrogénatomot, hidroxilcsoportot vagy $-NHR^2$ csoportot jelent, ahol az utóbbi képletben

R^2 hidrogénatomot, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, cikloalkil-, alkil-karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil-, heterociklil-alkil-karbonil-, aril-alkil-karbonil-, alkil-oxi-karbonil-, aril-alkil-oxi-karbonil-, heterociklil-alkil-oxi-karbonil-, aril-, heterociklil-, szulfonil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- vagy heterociklil-szulfonil-csoportot vagy (A) vagy (B) általános képletű csoportot jelent, ahol az utóbbi képletekben

X oxigénatomot vagy kénatomot jelent,

R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkil-, aril-, heterociklil-, aril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoportot jelent, vagy R^7 és R^8 a közbezárt nitrogénatommal együtt egy telített gyűrűt alkot, ami adott esetben egy további heteroatomot is tartalmazhat,

n értéke 0 vagy 1,

ha n értéke 0, akkor Y oxigén- vagy kénatomot és ugyanakkor R^{10} hidrogénatomot vagy alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent,

ha n értéke 1, akkor Y nitrogénatomot, R^9 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot és R^{10} hidrogénatomot vagy alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent, vagy R^9 és R^{10} a közbezárt heteroatommal együtt heterociklusos csoportot alkot, és

R^{11} és R^{12} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent, vagy R^{11} és R^{12} a közbezárt szénatommal együtt gyűrűt alkot;



R^3 és R^4 azonos vagy eltérő alkilcsoportot jelent, vagy a közbezárt szénatommal együtt karbociklusos csoportot alkotnak;

R^5 alkil-, aril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoportot jelent, vagy R^4 és R^5 a közbezárt szén- és kénatommal együtt heterociklusos csoportot alkot;

R^6 alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, alkil-oxi-alkil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil- vagy fluor-alkil-csoportot jelent;

R^{13} hidrogénatomot vagy egy szervetlen vagy szerves észter maradékát jelent; és

R^{16} arilcsoportot jelent -;

azzal a megszorítással, hogy ha R^3 , R^4 és R^5 egyaránt metilcsoportot, R^6 terc-butil-csoportot, R^{13} hidrogénatomot és R^{15} fenilcsoportot jelent, akkor R^2 csak benzil-oxi-karbonil- és 2-kinolin-karbonil-csoporttól eltérő lehet.

2. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik - a képletben

R^1 hidrogénatomot, hidroxilcsoportot vagy $-NHR^2$ csoportot jelent, ahol az utóbbi képletben

R^2 hidrogénatomot, alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, cikloalkil-, alkil-karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil-, heterociklil-alkil-karbonil-, aril-alkil-karbonil-, alkil-oxi-karbonil-, aril-alkil-oxi-karbonil-, heterociklil-alkil-oxi-karbonil-, aril-, heterociklil-, szulfonil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- vagy heterociklil-szulfonil-csoportot vagy (A) vagy (B) általános képletű csoportot jelent, ahol az utóbbi képletekben

X oxigénatomot vagy kénatomot jelent,

R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkil-, aril-, heterociklil-, aril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoportot jelent, vagy R^7 és R^8 a közbezárt nitrogénatom-



mal együtt egy telített gyűrűt alkot, ami adott esetben egy további heteroatomot is tartalmazhat,

n értéke 0 vagy 1,

ha n értéke 0, akkor Y oxigén- vagy kénatomot és ugyanakkor R^{10} hidrogénatomot vagy alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent,

ha n értéke 1, akkor Y nitrogénatomot, R^9 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot és R^{10} hidrogénatomot vagy alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent, vagy R^9 és R^{10} a közbezárt heteroatommal együtt heterociklusos csoportot alkot, és

R^{11} és R^{12} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent, vagy R^{11} és R^{12} a közbezárt szénatommal együtt gyűrűt alkot;

R^3 és R^4 azonos vagy eltérő alkilcsoportot jelent, vagy a közbezárt szénatommal együtt karbociklusos csoportot alkotnak;

R^5 alkil-, aril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoportot jelent, vagy R^4 és R^5 a közbezárt szén- és kénatommal együtt heterociklusos csoportot alkot;

R^6 alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, alkil-oxi-alkil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil- vagy fluor-alkil-csoportot jelent;

R^{13} hidrogénatomot vagy egy szervetlen vagy szerves észter maradékát jelent; és

R^{16} arilcsoportot jelent -;

azzal a megszorítással, hogy ha R^3 , R^4 és R^5 egyaránt metilcsoportot, R^6 terc-butil-csoportot, R^{13} hidrogénatomot és R^{16} fenilcsoportot jelent, akkor R^2 csak benzil-oxi-karbonil- és 2-kinolin-karbonil-csoporttól eltérő lehet.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó (II) általános képletű vegyületek - a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} és R^{16} jelentése a fenti.



4. Az 1. vagy 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 , R^4 és R^5 egyaránt metilcsoportot, R^6 terc-butil- vagy hidroxiterc-butil-csoportot és R^{15} fenilcsoportot jelent.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 alkil-, -karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil- vagy heterociklil-alkil-karbonil-csoportot vagy (B) általános képletű csoportot jelent, ahol az utóbbiban n értéke 0 vagy 1,

ha n értéke 0, akkor Y oxigén- vagy kénatomot és R^{10} alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent,

ha n értéke 1, akkor Y nitrogénatomot, R^9 hidrogénatomot és R^{10} alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent, és

R^{11} és R^{12} hidrogénatomot jelent.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^3 , R^4 és R^5 egyaránt metilcsoportot, R^6 terc-butil-csoportot és R^{15} fenilcsoportot jelent, R^2 pedig alkil-karbonil-, cikloalkil-karbonil-, aril-karbonil-, heterociklil-karbonil- vagy heterociklil-alkil-karbonil-csoportot vagy (B) általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletben

n értéke 0 vagy 1,

ha n értéke 0, akkor Y oxigén- vagy kénatomot és R^{10} alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent,

ha n értéke 1, akkor Y nitrogénatomot, R^9 hidrogénatomot és R^{10} alkil-, aril-alkil-, heterociklil-alkil-, aril- vagy heterociklil-csoportot jelent, és

R^{11} és R^{12} hidrogénatomot jelent.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^3 , R^4 és R^5 egyaránt metilcsoportot, R^6 terc-butil-csoportot és R^{15} fenilcsoportot jelent, R^2 pedig aril-karbonil- vagy heterociklil-karbonil-csoportot vagy egy (D) általános képletű



csoportot jelent, ahol az utóbbi képletben YO, NH, S vagy CH₂ csoportot, R¹⁰ pedig aril- vagy heterociklil-csoportot képvisel.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R¹³ hidrogénatomot jelent.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületeknek a következő táblázatban felsorolt képviselői:

Sorszám	Név	Képlet
1.	2-[3(S)-[[N-Benzoil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidrox-4-fenil-butyl]-N-benzil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(1)
2.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(9-fluorenil)-metoxi-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidrox-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(2)
3.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidrox-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(3)
4.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidrox-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(metoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(4)
5.	2-[3(S)-[[N,3-Bisz(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidrox-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(5)
6.	2-[3(S)-[[N-Acetil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidrox-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(6)
7.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidrox-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(7)
8.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidrox-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-propionil-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(8)
9.	2-[3(S)-[[N-Butiril-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidrox-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(9)



Sor- szám	Név	Képlet
10.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-izobutiril-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(10)
11.	2-[3(S)-[[N-Benzoil-3-(etánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(11)
12.	2-[3(S)-[[N-Acetil-3-(etánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(12)
13.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-tenoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(13)
14.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-fenoxi-acetil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(14)
15.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-pirazinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(15)
16.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(6-klór-3-piridil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(16)
17.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[(1-hidroxi-1-ciklopropil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(17)
18.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1,2,3-tiadiazol-4-il-karbonil)-L-valil]]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(18)
19.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(5-klór-2-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(19)
20.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-izoxazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(20)
21.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-metil-4-izoxazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(21)

Sor-szám	Név	Képlet
22.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-metil-3-izoxazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(22)
23.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-hidroxi-2-etil-butiril)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(23)
24.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metoxi-acetil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(24)
25.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2-etoxi-acetil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino].2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(25)
26.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-hidroxi-acetil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(26)
27.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-1-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-hidroxi-2-metil-propionil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(27)
28.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(28)
29.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(4-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(29)
30.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2(S)-hidroxi-propionil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(30)
31.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2(R)-hidroxi-propionil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl].3(S)-izokinolin-karboxamid	(31)
32.	2-[3(S)-[[N-(5-Bróm-2-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(32)
33.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4,5-dimetil-2-furoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(33)

Sor- szám	Név	Képlet
34.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[5-(trifluor-metil)-2-furoil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(34)
35.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-tenoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(35)
36.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(5-klór-2-tenoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(36)
37.	2-[3(S)-[[N-(5-Acetil-2-tenoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(37)
38.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(5-terc-butil-2-tenoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(38)
39.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-ciano-benzoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(39)
40.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-fluor-benzoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(40)
41.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(4-ciano-benzoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(41)
42.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(4-fluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(42)
43.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[[6-(trifluor-metil)-3-piridil]-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(43)
44.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(6-ciano-3-piridil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(44)
45.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1,5-dimetil-3-pirazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(45)



Sor- szám	Név	Képlet
46.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(1-terc-butil-5-metil-3-pirazolil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(46)
47.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklopropil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(47)
48.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklobutil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(48)
49.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklohexil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(49)
50.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-(tetrahydro-3(RS)-furoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid (diasztereoizomerek 1:1 arányú elegye)	(50)
51.	N-terc-Butil-2-[N-[(2-klór-6-metil-4-piridil)-karbonil]-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(s)-izokinolin-karboxamid	(51)
52.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[(2-klór-4-piridil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(52)
53.	N-terc-Butil-2-[N-(2-furoil)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(53)
54.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-metil-benzoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(54)
55.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metoxi-benzoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(55)
56.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metil-benzoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(56)



Sor- szám	Név	Képlet
57.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-metil-3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izkinolin-karboxamid	(57)
58.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklopentil-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(58)
59.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2,5-dimetil-3-pirazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(59)
60.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-pivaloil-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(60)
61.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(4-metil-2-tiazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(61)
62.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-3-metil-N-[2-(1-pirrolil)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(62)
63.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(diethyl-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-3-metil-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(63)
64.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-3-metil-N-[2-(1-pirazolil)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(64)
65.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[2-(1-imidazolil)-cetil]-3-(metánszulfonil)-3-metil-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(65)
66.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(1-pirrolidinil)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(66)
67.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-morfolino-acetil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(67)
68.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-tenoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(68)



Sor- szám	Név	Képlet
69.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(s)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-tiazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(69)
70.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(6-metil-3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(70)
71.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(n-metil-N-fenil-glicil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(71)
72.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-izopropoxi-acetil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(72)
73.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(73)
74.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-metil-4-tiazolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(74)
75.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-fenil-propionil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(75)
76.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekaahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3-fenil-akrilóil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(76)
77.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(pentafluor-fenoxi)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(77)
78.	2-[3(S)-[[N-[(2-Benzofuril)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(78)
79.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(fenil-tio)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(79)
80.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metil-2-fenoxi-propionil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(80)



Sor-szám	Név	Képlet
81.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(2-naftil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(81)
82.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(1-naftil-oxi)-acetil-amin]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolil-karboxamid	(82)
83.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-furoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(83)
84.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[2-[2-(dimetil-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(84)
85.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(s)-[[3-(metánszulfonil)-N-(3,5-dimetoxi-benzoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(85)
86.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-N-[(2-indolil)-karbonil]-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(86)
87.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-metil-2-indolil)-karbonil]-l-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(87)
88.	2-[3(S)-[[N-(1-Benzotiofen-2-il)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(88)
89.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(propoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(89)
90.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(izopropoxi-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(90)
91.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(etoxi-karbonil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(s),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(91)
92.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(2-izopropil-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(92)



Sor- szám	Név	Képlet
93.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(N-fenil-glicil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(93)
94.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(N-metil-glicil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(94)
95.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-1-[2(R)-hidroxi-3(S)-[3-(metánszulfonil)-butiramido]-4-fenil-butil]-2(S)-piperazin-karboxamid	(95)
96.	2-[3(S)-[3-Etánszulfonil]-3-metil-butiramido]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(s)-izokinolin-karboxamid	(96)
97.	2-[3(S)-[3-(Benzolszulfonil)-3-metil-butiramido]-2-(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(97)
98.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-[2-(tetrahydro-2(RS)-metil-1,1-dioxo-2-tienil)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid (diasztereoizomerek elegye)	(98)
99.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[2(R)-hidroxi-3-(metánszulfonil)-3-metil-butiramido]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(99)
100.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(dimetil-karbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(100)
101.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(diethyl-karboxamidoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(101)
102.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(N-ethyl-N-metil-karboxamidoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(102)
103.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(N-metil-N-propil-karboxamidoil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(103)



Sor- szám	Név	Képlet
104.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-pirrolidinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(104)
105.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(piperidino-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(105)
106.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(morfolino-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(106)
107.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-piperazinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(107)
108.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(4-metil-1-piperazinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(108)
109.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-[(tetrahydro-1,4-tiazin-4-il)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(109)
110.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-izopropil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(110)
111.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-etil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(111)
112.	2-[3(S)-[[N-Benzil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(112)
113.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-metil-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(113)
114.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2-furfuril)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(114)
115.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-furfuril)-L-valil]-amino]-4-fenil-butiril]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(115)



Sor- szám	Név	Képlet
116.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2-fluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(116)
117.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2-kór-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-3(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(s)-izokinolin-karboxamid	(117)
118.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metoxi-benzil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(118)
119.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[B.(2-hidroxi-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(119)
120.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-metil-benzil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(120)
121.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-fluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(121)
122.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-klór-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(122)
123.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(s)-[[N-(3-hidroxi-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinoin-karboxamid	(123)
124.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(s)-[[3-(metánszulfonil)-N-(5-metil-2-tenil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(124)
125.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-piridil)-metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(s)-izokinolin-karboxamid	(125)
126.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-(4-hidroxi-benzil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(126)
127.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metil-benzil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(127)

Sor- szám	Név	Képlet
128.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2,2-dimetil-propil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(128)
129.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-izobutil-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(129)
130.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-fenil-etilil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(130)
131.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(2,6-difluor-benzil)-3-(metánszulfonil)-N-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(131)
132.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-furfuril)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(132)
133.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(ciklopropil-metil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(133)
134.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-metil-4-imidazolil)-metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(134)
135.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-metánszulfonil)-N-[(5-metil-4-imidazolil)-metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(135)
136.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(1-metil-2-imidazolil)-metil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(136)
137.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(2-tiazolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(137)
138.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-metil-2-tiazolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(138)
139.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(4-fenil-2-tiazolil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(139)



Sor-szám	Név	Képlet
140.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[4-(etoxi-karbonil)-2-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(140)
141.	2-[3(S)-[[N-[4-(Acetoxi-metil)-2-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(141)
142.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[4-[(metoxi-karbonil)-metil]-2-tiazolil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(142)
143.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[4-(hidroxi-metil)-2-tiazolil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(143)
144.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[2(R)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazol-2-il]-3-(metánszulfonil)-3-metil-butiramido]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(144)
145.	N-Benzil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-(metoxi-karbonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(145)
156.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(3-fluor-fenoxi)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(156)
157.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(4-fluor-fenoxi)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(157)
158.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[3-(4-piridil)-akroil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(158)
159.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(6-kinolinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(159)
160.	2-[3(S)-[[N-[(6-Benzotiazolil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butil]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(160)
161.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[3-(2-piridil)-akroil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(161)



Sor- szám	Név	Képlet
162.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[3-(3-piridil)-akroil]-L-valil]-amino-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(162)
163.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(2-kinoxalinil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(163)
164.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(pirido[4,3-b]piridin-2-il)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(164)
165.	(E)-N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[N-[3-(3-indolil)-akroil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(165)
166.	(E)-2-[3(S)-[[N-[3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-akroil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(166)
167.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-kinolil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(167)
168.	2-[3(S)-[[N-(Benzil-karbamoil)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(168)
169.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[N-metil-N-[(4-piridil)-metil]-karbamoil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(169)
170.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[N-metil-N-[(3-piridil)-metil]-karbamoil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(170)
171.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(5-metil-2-furfuril)-karbamoil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(171)
172.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-[2-(4-fluor-benzil-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(172)
173.	2-[3(S)-[[N-[2-(Benzil-amino)-acetil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-hidroxi-4-fenil-butyl]-N-terc-butyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(173)



10. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^{13} -SO₂OH vagy -PO(OH)₂ csoportot vagy egy (C) általános képletű csoportot jelent, és az utóbbiban R^{14} jelentése alkil-, alkenil-, cikloalkil-, aril-, aril-alkil- vagy heterociklusos csoport, -CH₂(CH₂CH₂O)_mCH₃ csoport, amelyben m értéke 0-10, vagy egy aminosav karbonilcsoporton keresztül kapcsolódó maradéka.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületeknek a következő táblázatban felsorolt képviselői:

Sor-szám	Név	Képlet
146.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-(izobutiril-oxi)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(146)
147.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-(izobutiril-oxi)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(147)
148.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-2(R)-(L-valil-oxi)-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(148)
149.	N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[3(S)-[[N-[(2-indolil)-karbonil]-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-[4-(morfolino-metil)-benzoi-oxi]-4-fenil-butil]-3(S)-izokinolin-karboxamid	(149)
150.	N-terc-Butil-2-[3(S)-[[N-(3-ciano-benzoi)-3-(metánszulfonil)-L-valil]-amino]-2(R)-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-acetoxi]-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(150)
151.	N-terc-Butil-2-[2(R)-(3-karboxi-propionil-oxi)-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[(3-piridil)-karbonil]-L-valil]-amino]-4-fenil-butil]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-3(S)-izokinolin-karboxamid	(151)

12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó (X) általános képletű származékok - a képletben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} és R^{15} jelentése a fenti, és R^{20} heterociklil-csoportot jelent.



13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^3 , R^4 és R^5 metilcsoportot, R^6 terc-butil-csoportot, R^{13} hidrogénatomot és R^{15} fenilcsoportot jelent.

14. N-terc-Butil-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahidro-2-[2(R)-hidroxi-3(S)-[[3-(metánszulfonil)-N-[2-(3-piridil-oxi)-acetyl]-L-valil]-amino]-4-fenil-butyl]-3(S)-izokinolin-karboxamid és gyógyászatilag alkalmazható sói és észterei.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek gyógyhatású anyagokként való felhasználásra.

16. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek HIV által közvetített betegségek kezelésében való felhasználásra.

17. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületeket gyógyászatilag inert hordozóanyagokkal együtt tartalmazó gyógyászati készítmények HIV által közvetített betegségek kezelésében való felhasználásra.

18. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása HIV által közvetített betegségek megelőzésére vagy kezelésére.

19. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazó, HIV által közvetített betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény gyártásához.

20. A találmány, ahogyan azt a korábbiakban ismertettük.

A bejelentő helyett

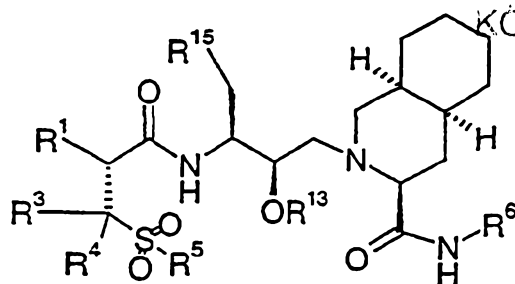
a meghatalmazott:

2003. 10. 06. napján

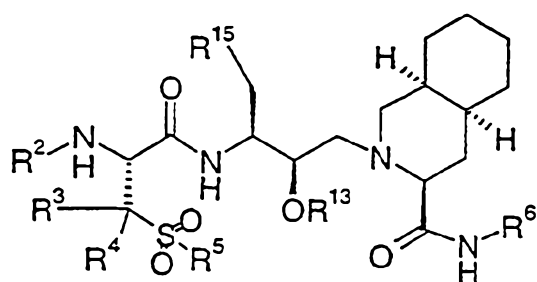
2003. 10. 06. TK

12

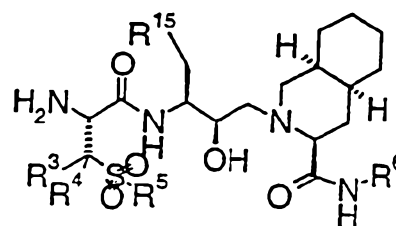
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



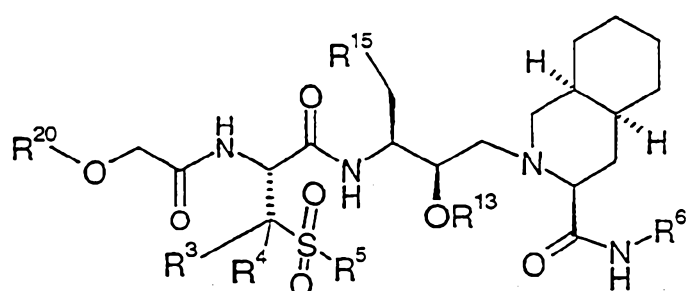
(I)



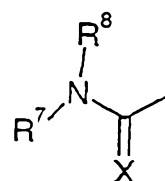
(II)



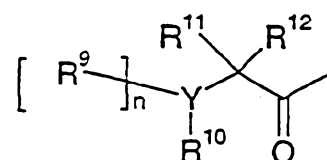
(III)



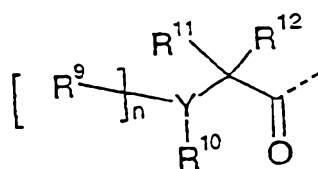
(X)



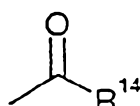
(A)



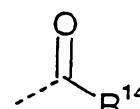
(B)



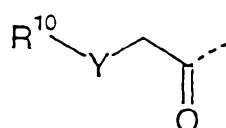
(B1)



(C)



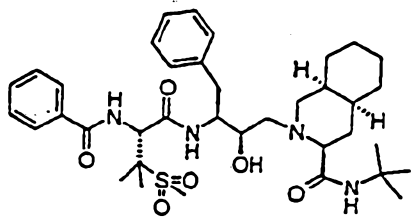
(C1)



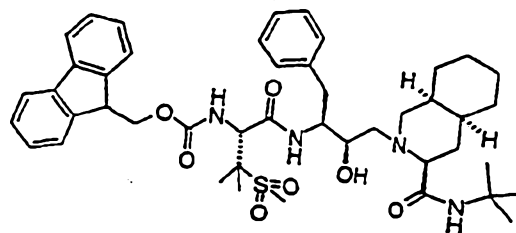
(D)

Handwritten signature

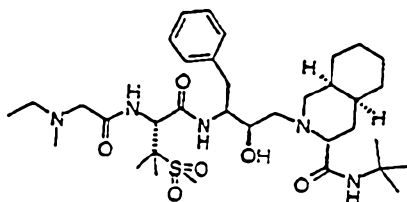
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



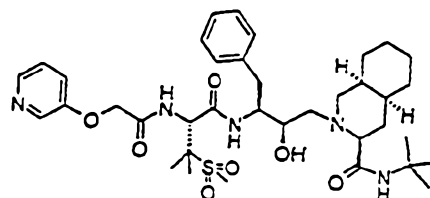
(1)



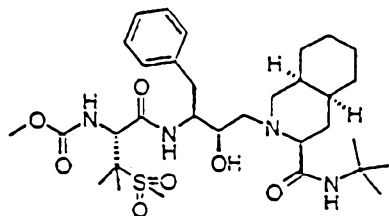
(1a)



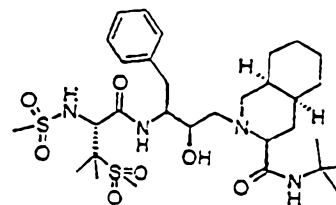
(2)



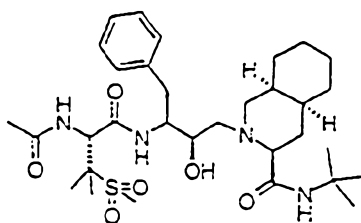
(3)



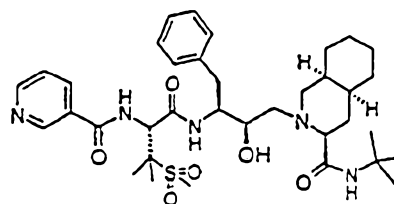
(4)



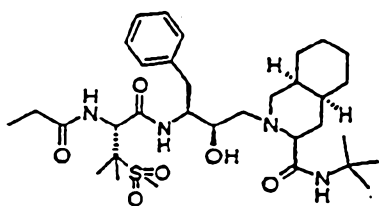
(5)



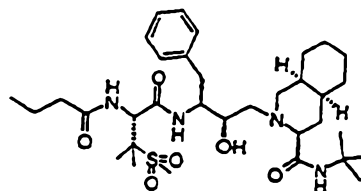
(6)



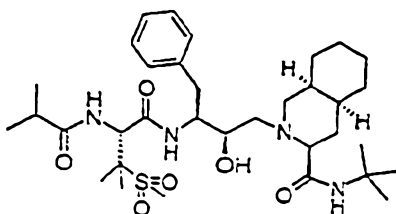
(7)



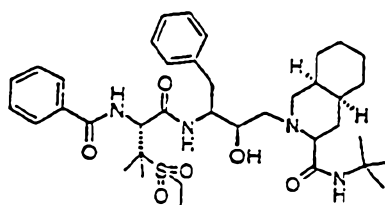
(8)



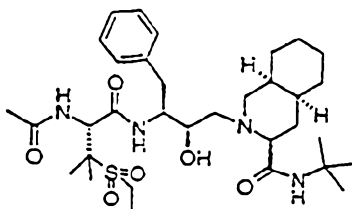
(9)



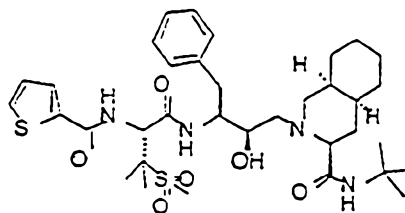
(10)



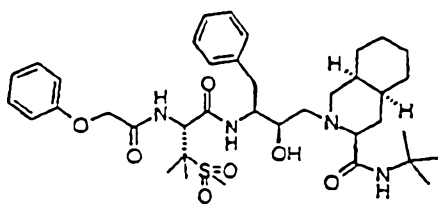
(11)



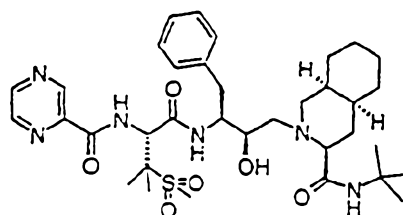
(12)



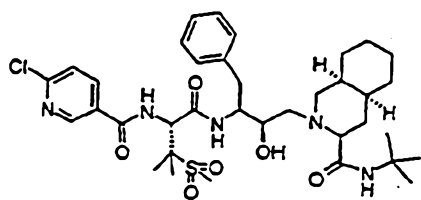
(13)



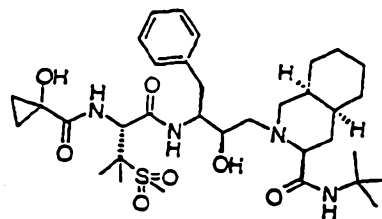
(14)



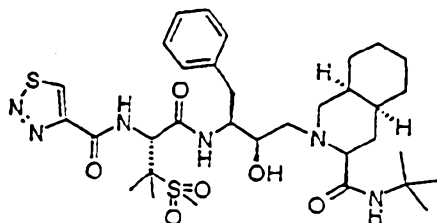
(15)



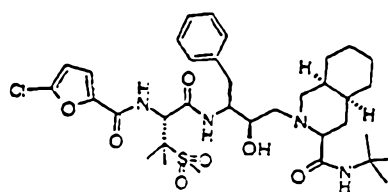
(16)



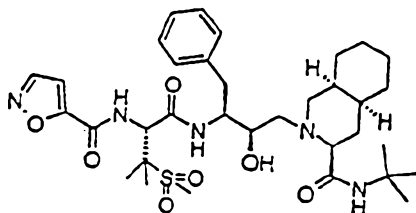
(17)



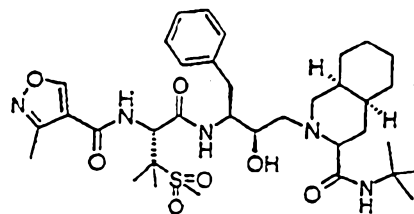
(18)



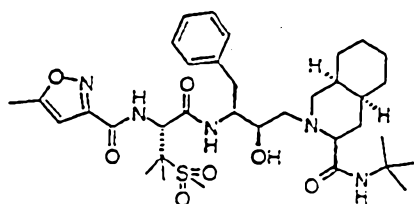
(19)



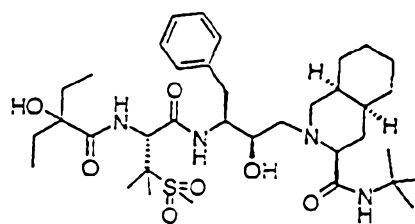
(20)



(21)

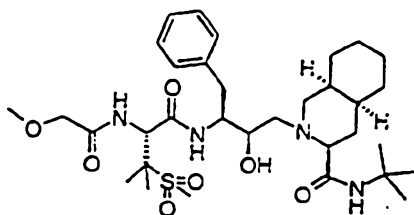


(22)

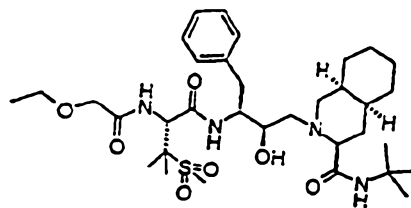


(23)

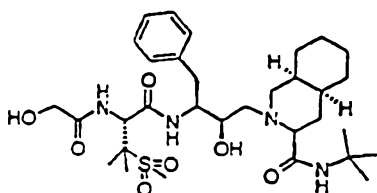
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



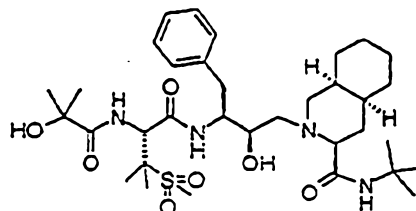
(24)



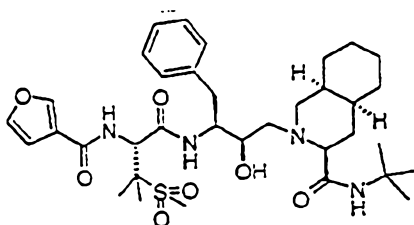
(25)



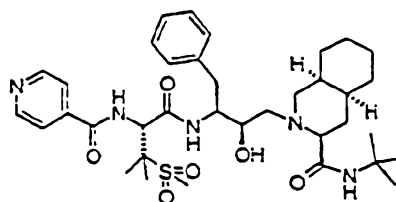
(26)



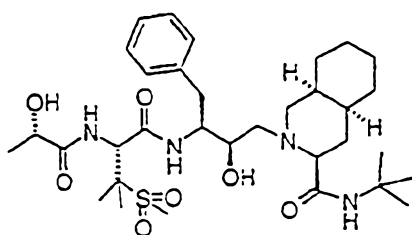
(27)



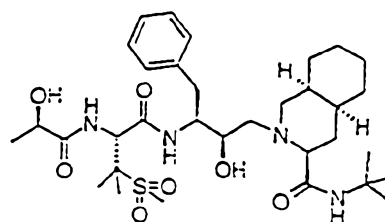
(28)



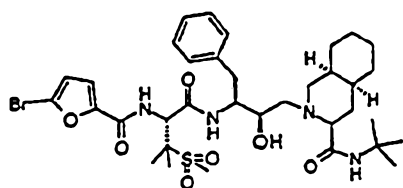
(29)



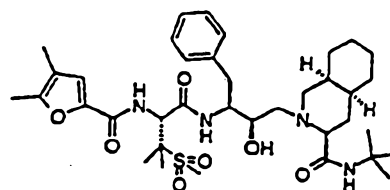
(30)



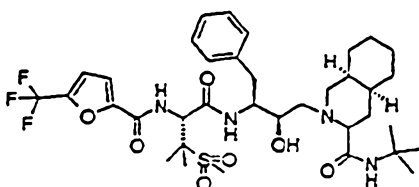
(31)



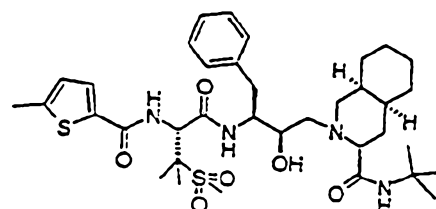
(3 2)



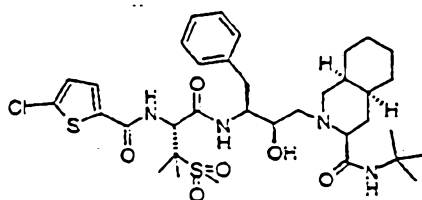
(3 3)



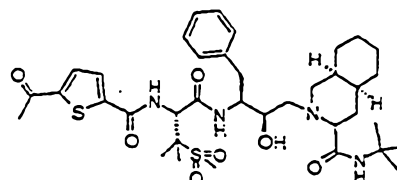
(3 4)



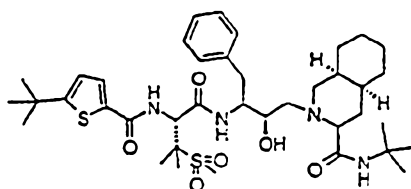
(3 5)



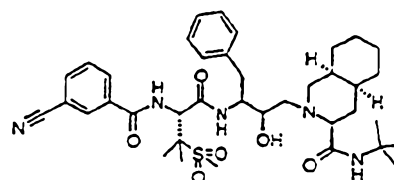
(3 6)



(3 7)

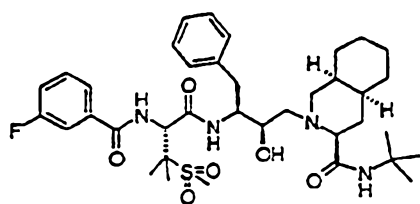


(3 8)

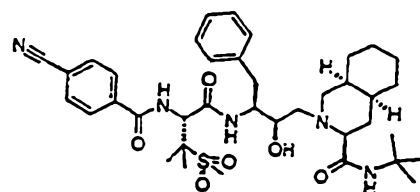


(3 9)

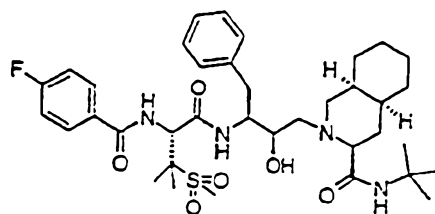
KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY



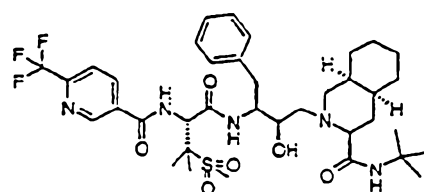
(40)



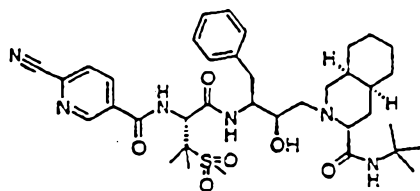
(41)



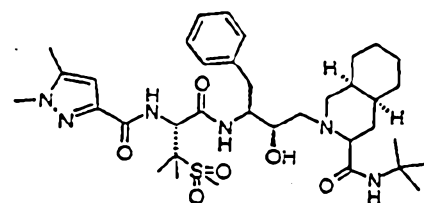
(42)



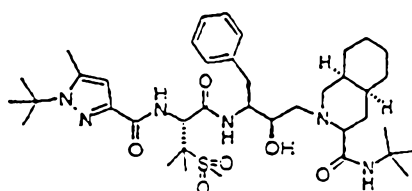
(43)



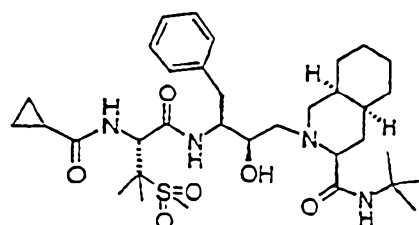
(44)



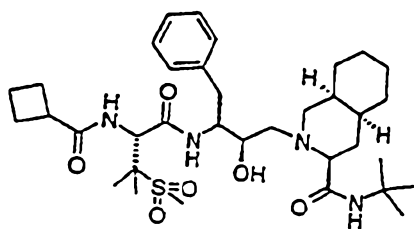
(45)



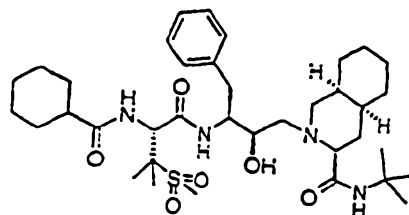
(46)



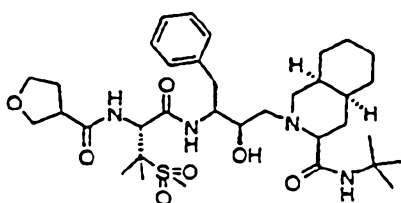
(47)



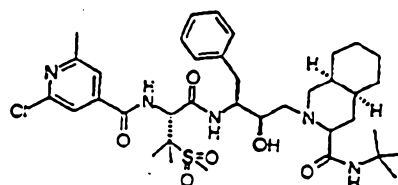
(48)



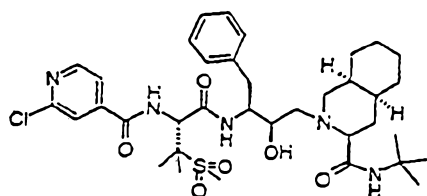
(49)



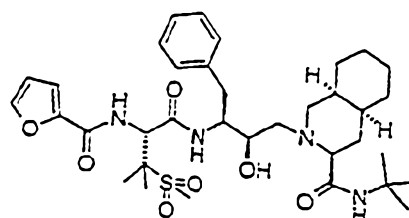
(50)



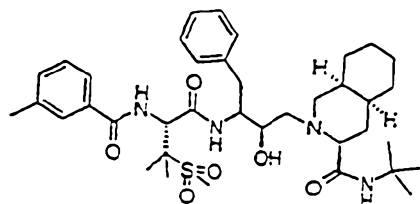
(51)



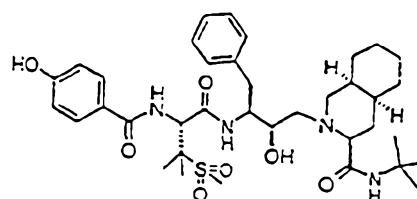
(52)



(53)

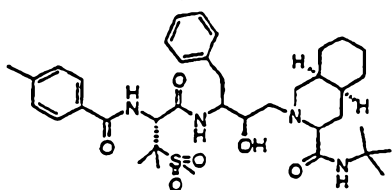


(54)

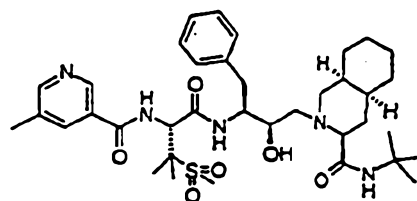


(55)

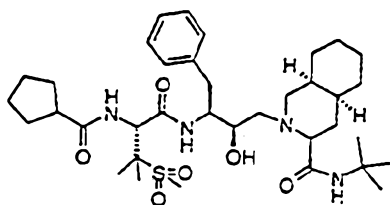
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



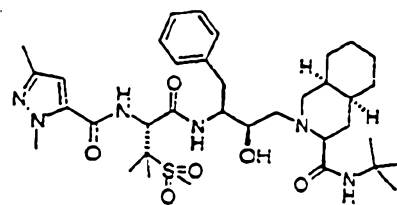
(56)



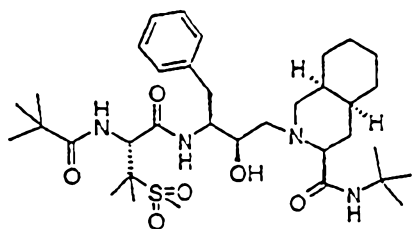
(57)



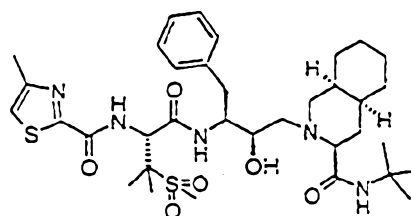
(58)



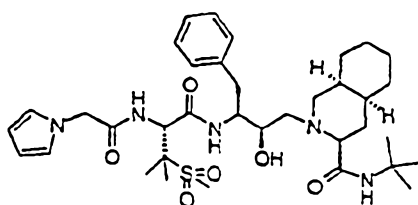
(59)



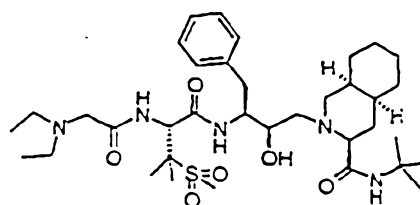
(60)



(61)

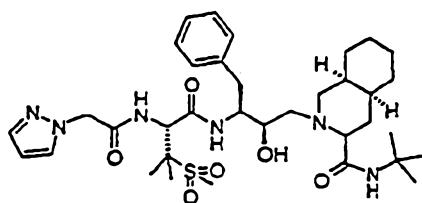


(62)

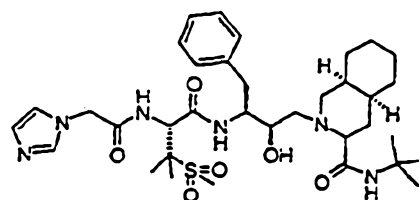


(63)

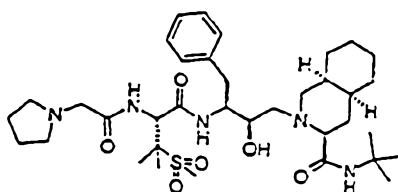
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



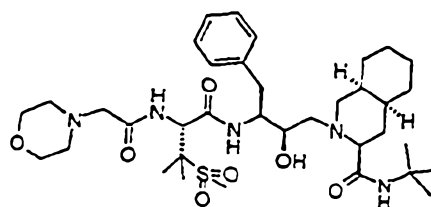
(64)



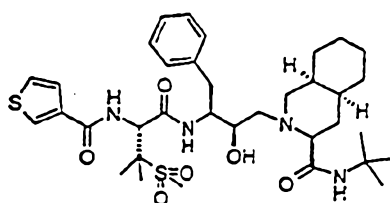
(65)



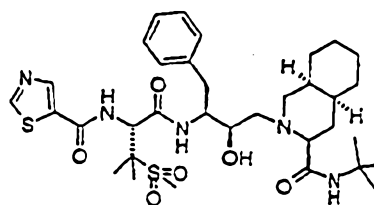
(66)



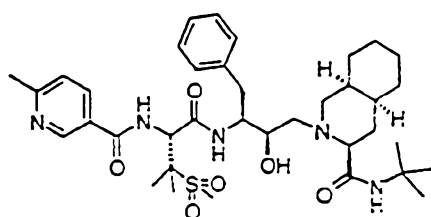
(67)



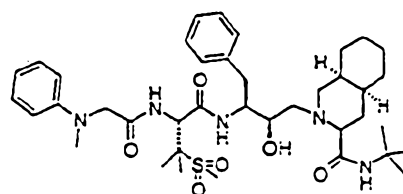
(68)



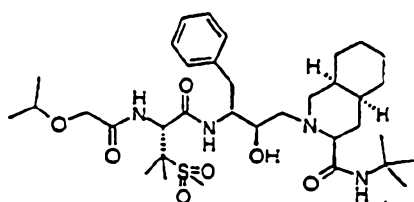
(69)



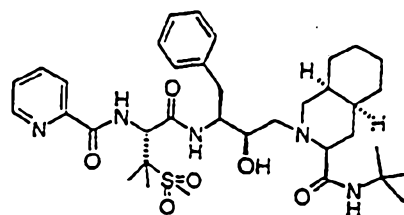
(70)



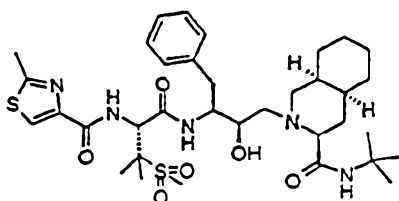
(71)



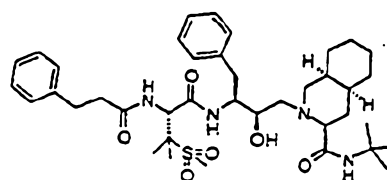
(72)



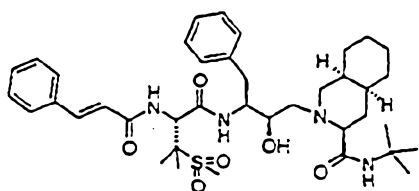
(73)



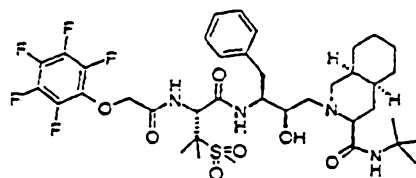
(74)



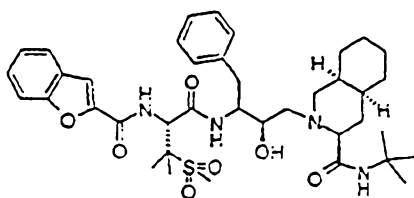
(75)



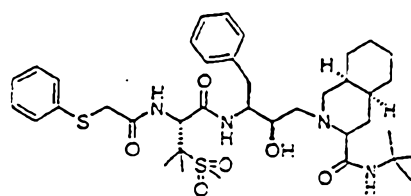
(76)



(77)

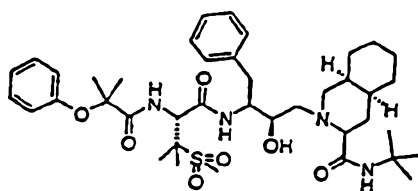


(78)

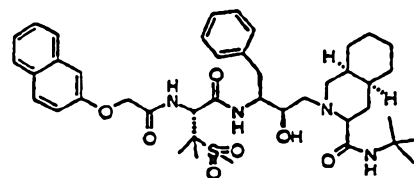


(79)

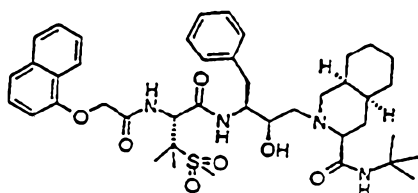
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



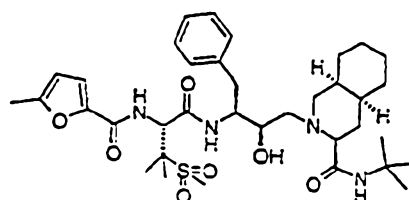
(80)



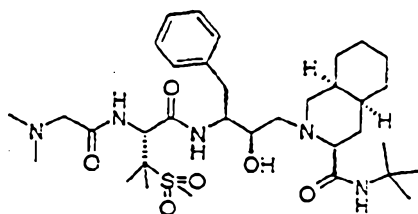
(81)



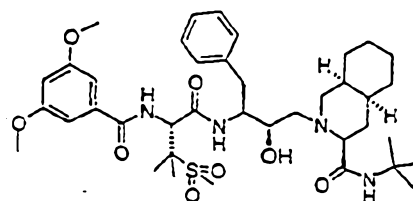
(82)



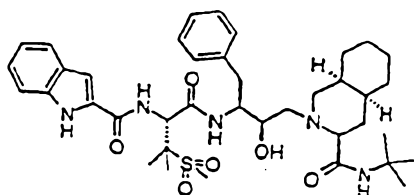
(83)



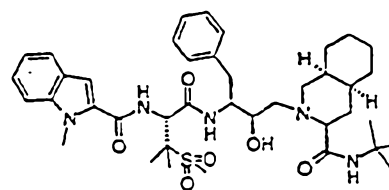
(84)



(85)



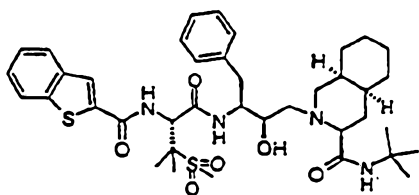
(86)



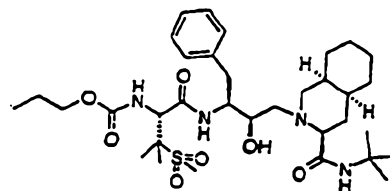
(87)

Handwritten signature

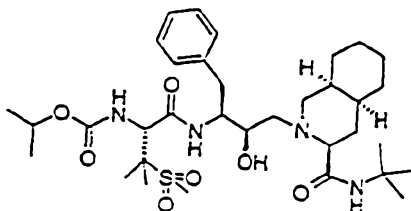
KÖZZETETELI PELDÁNY



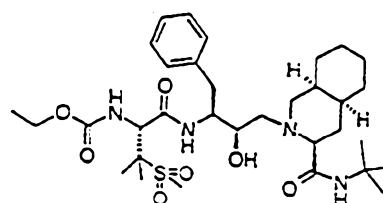
(88)



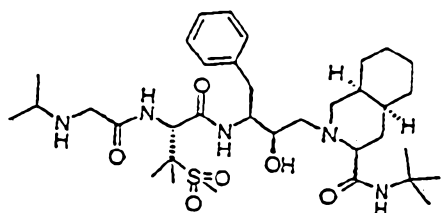
(89)



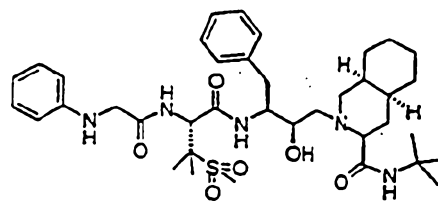
(90)



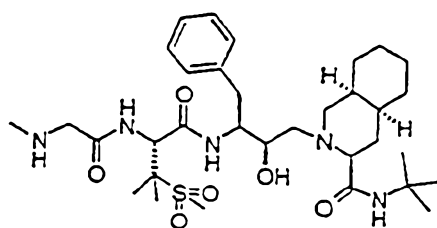
(91)



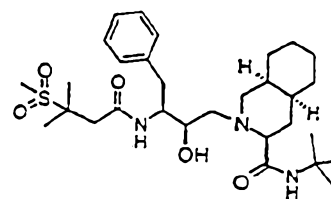
(92)



(93)

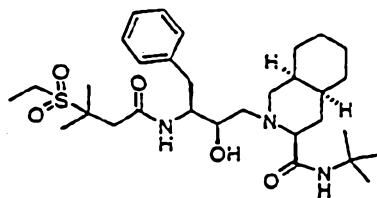


(94)

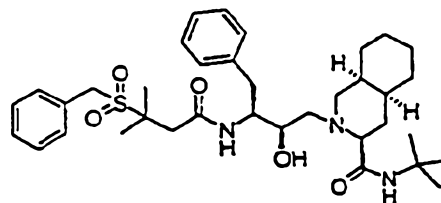


(95)

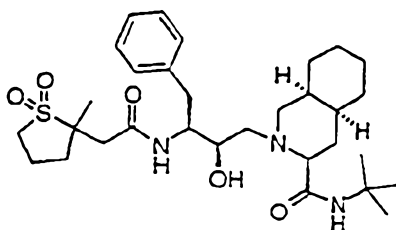
KÖZZÉTETELI PELDANY



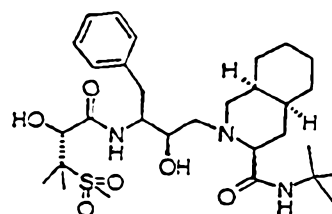
(96)



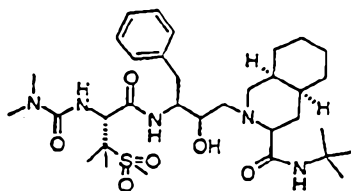
(97)



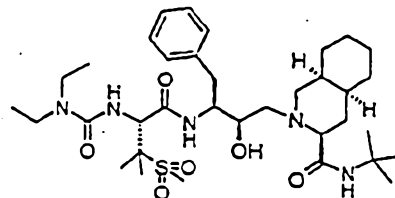
(98)



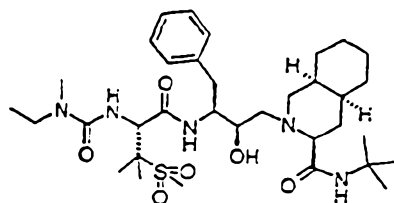
(99)



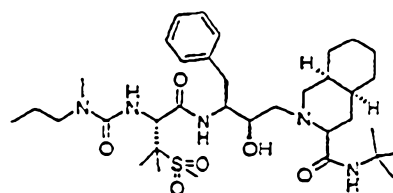
(100)



(101)

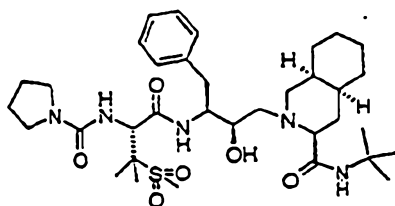


(102)

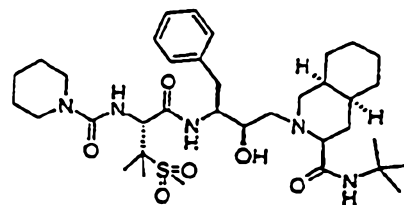


(103)

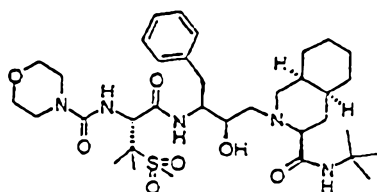
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY



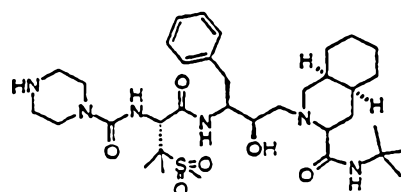
(104)



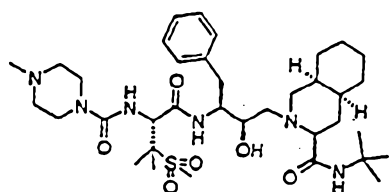
(105)



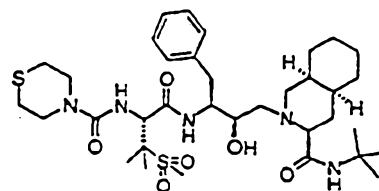
(106)



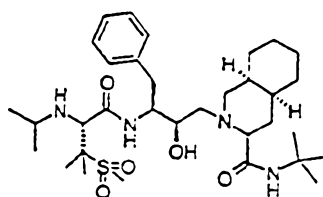
(107)



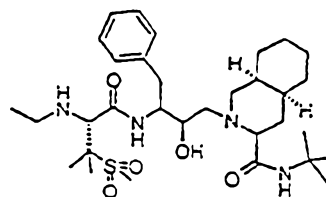
(108)



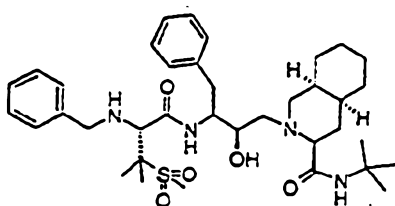
(109)



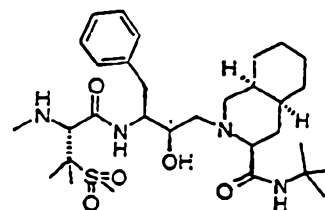
(110)



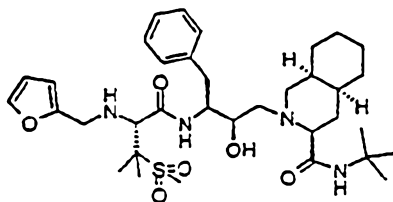
(111)



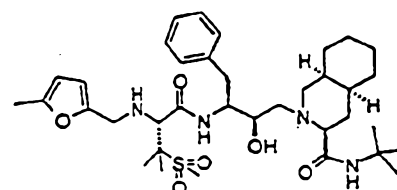
(112)



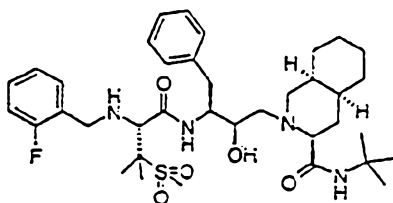
(113)



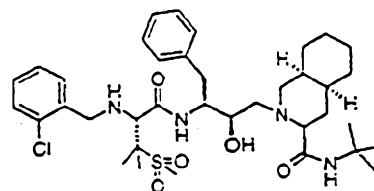
(114)



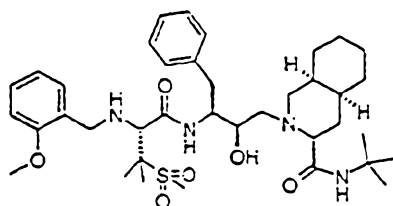
(115)



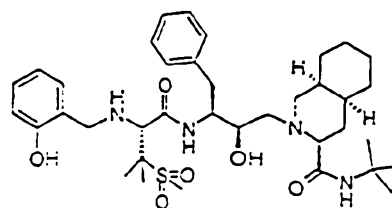
(116)



(117)

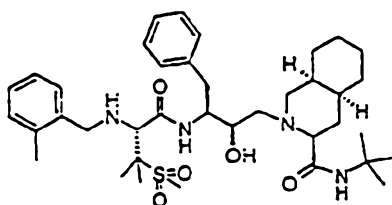


(118)

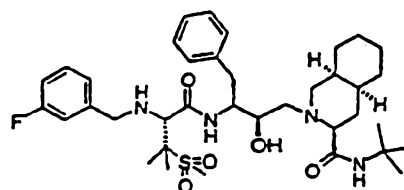


(119)

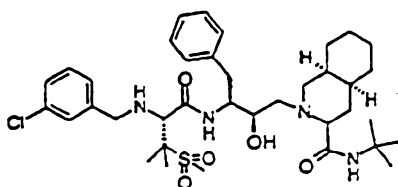
KÖZZÉTETELI PELDÁNY



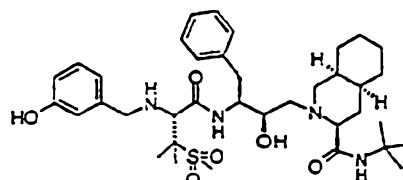
(120)



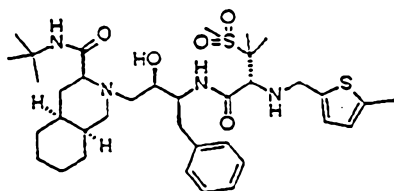
(121)



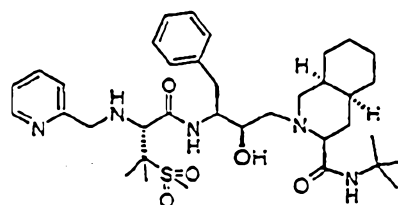
(122)



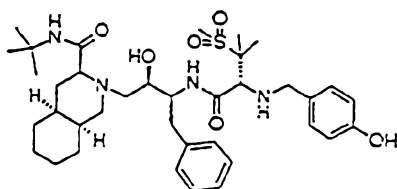
(123)



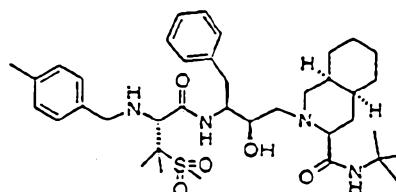
(124)



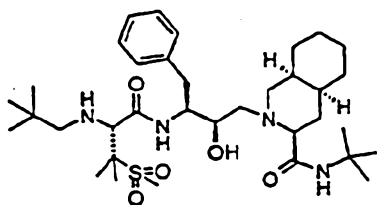
(125)



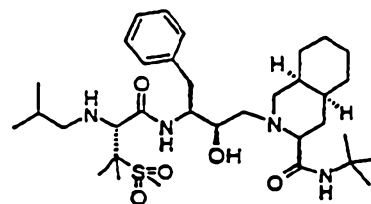
(126)



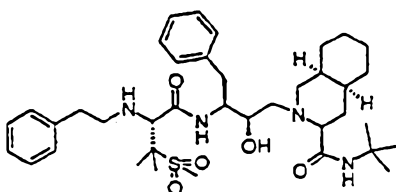
(127)



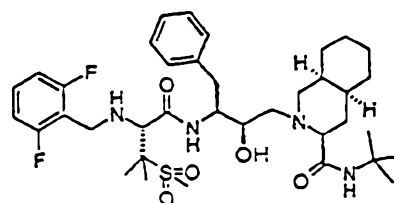
(128)



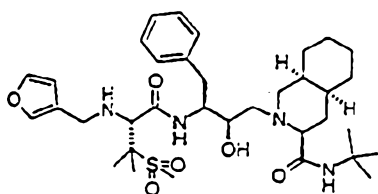
(129)



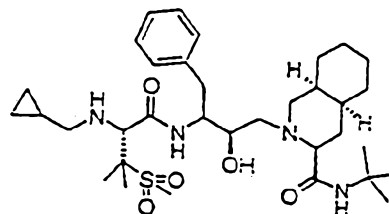
(130)



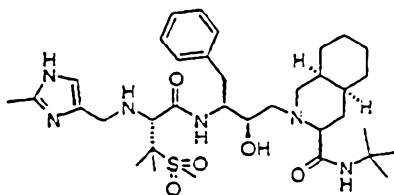
(131)



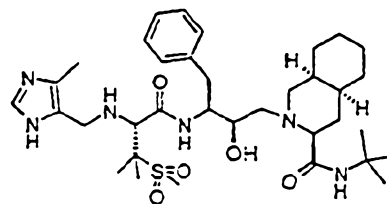
(132)



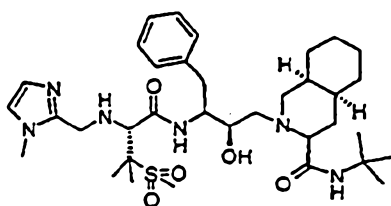
(133)



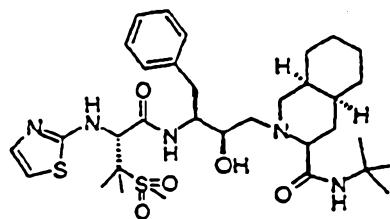
(134)



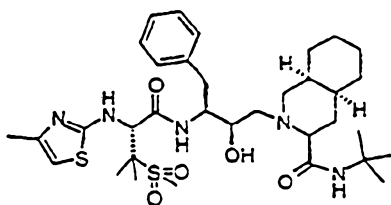
(135)



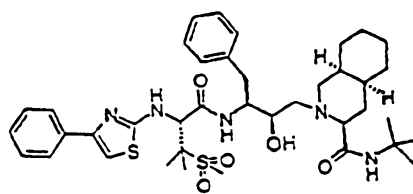
(136)



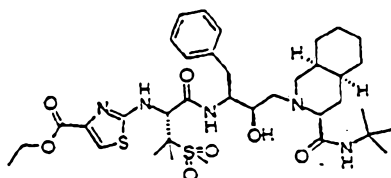
(137)



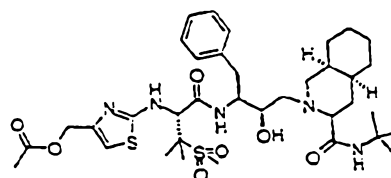
(138)



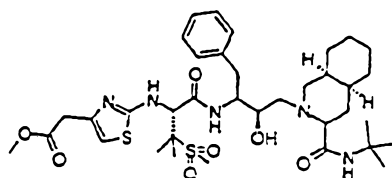
(139)



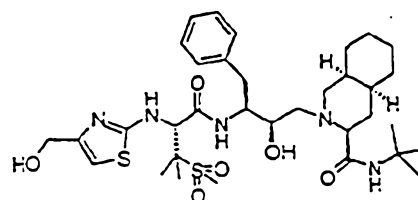
(140)



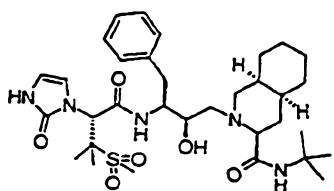
(141)



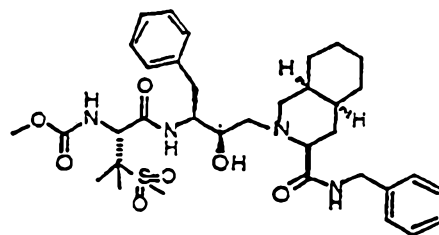
(142)



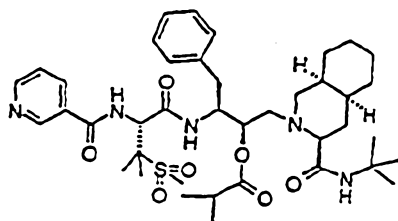
(143)



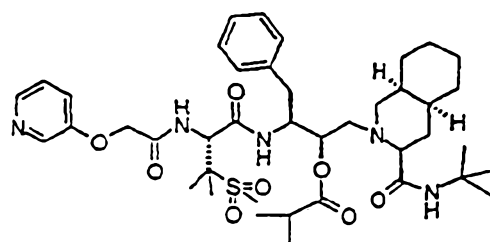
(144)



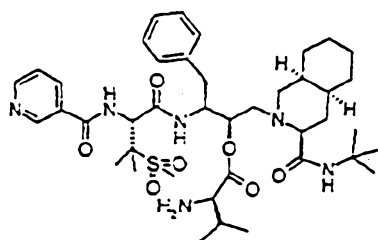
(145)



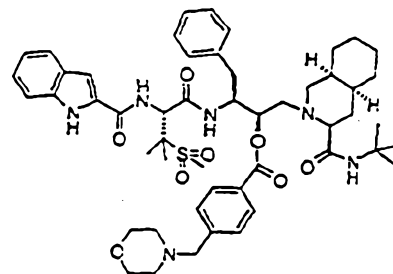
(146)



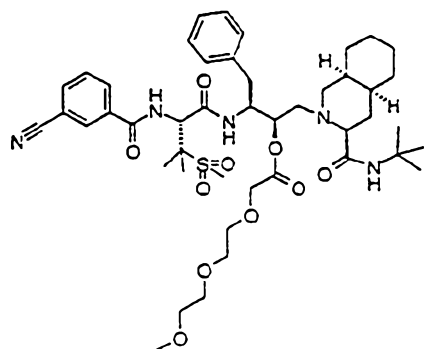
(147)



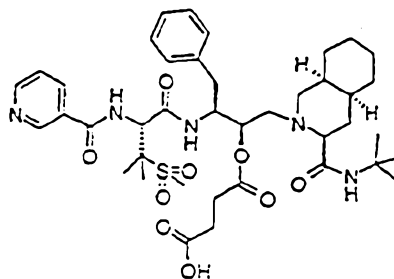
(148)



(149)

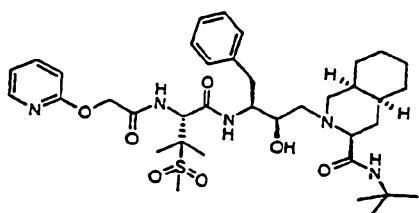


(150)

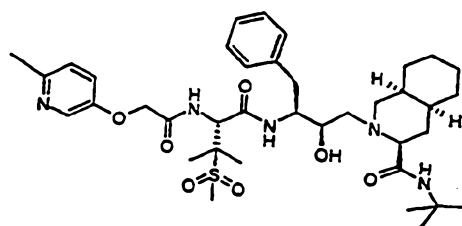


(151)

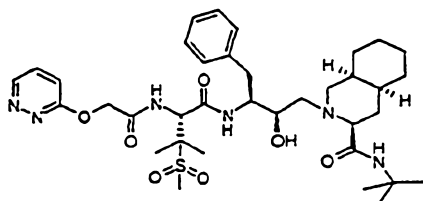
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



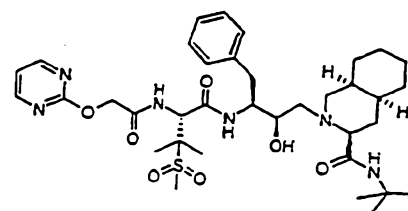
(152)



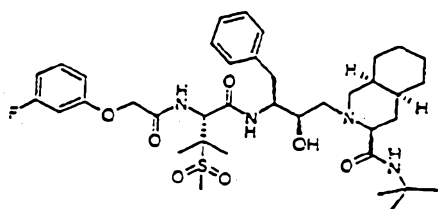
(153)



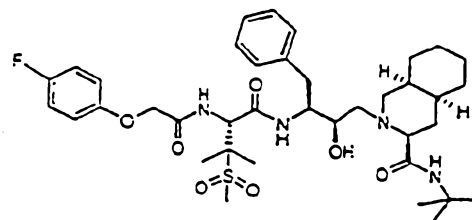
(154)



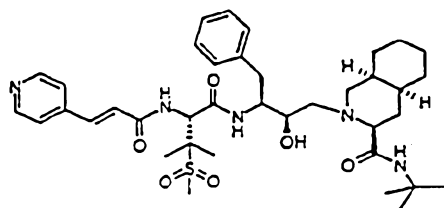
(155)



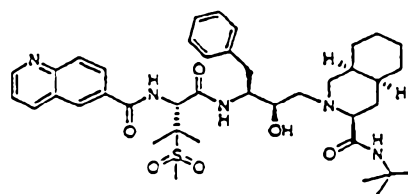
(156)



(157)

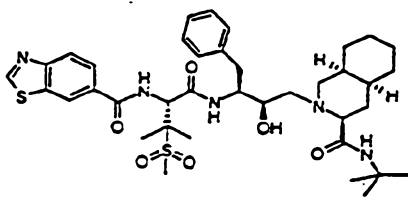


(158)

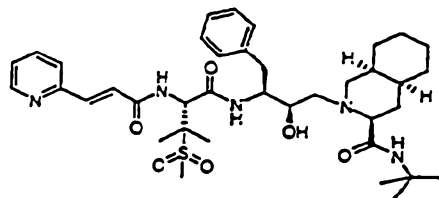


(159)

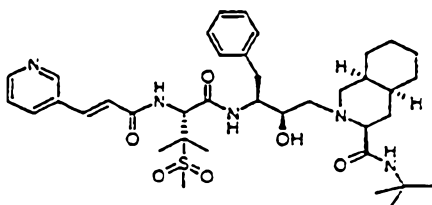
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



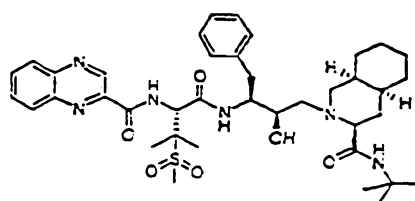
(160)



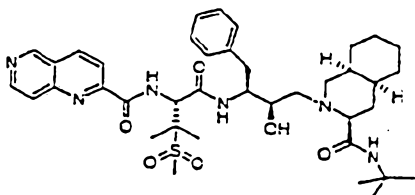
(161)



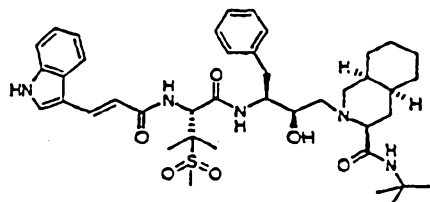
(162)



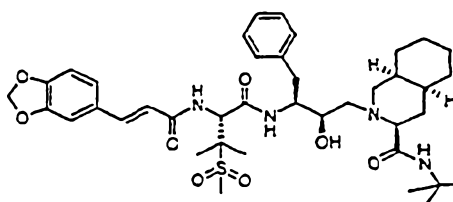
(163)



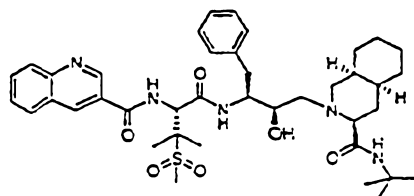
(164)



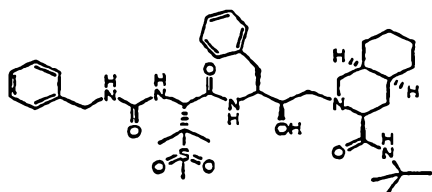
(165)



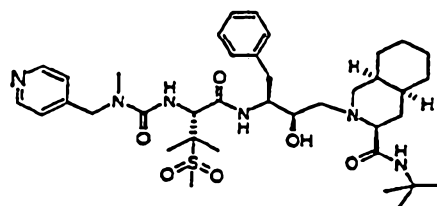
(166)



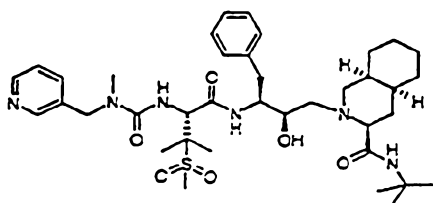
(167)



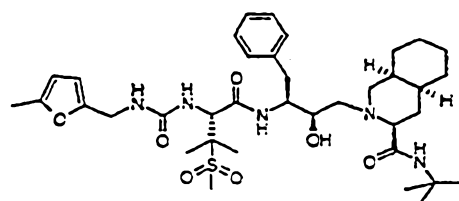
(168)



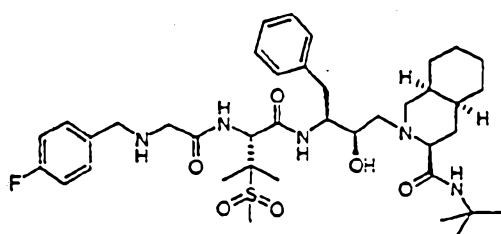
(169)



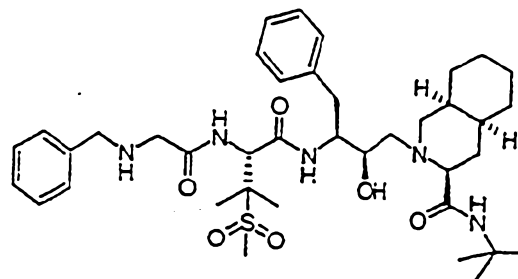
(170)



(171)



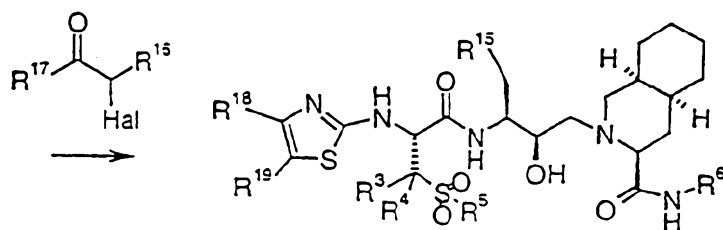
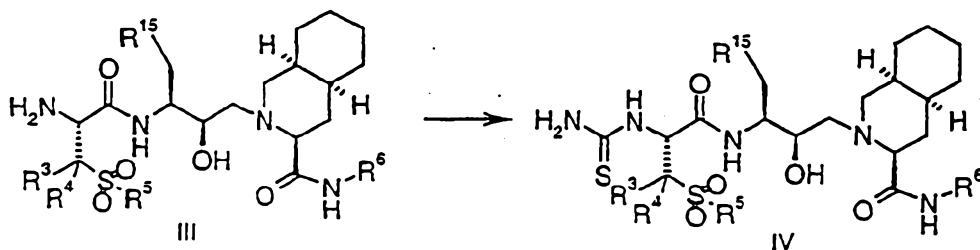
(172)



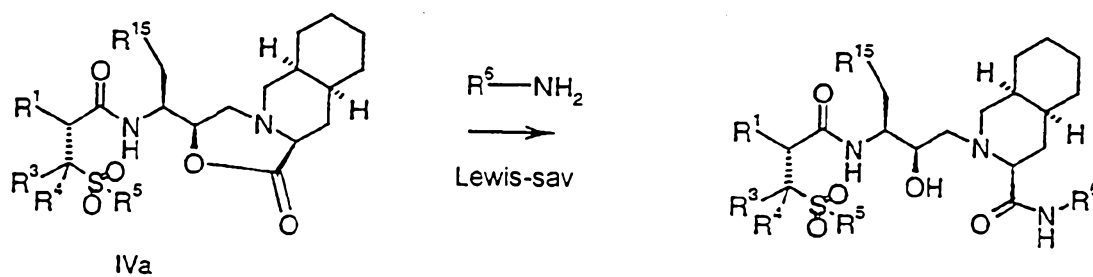
(173)

1. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



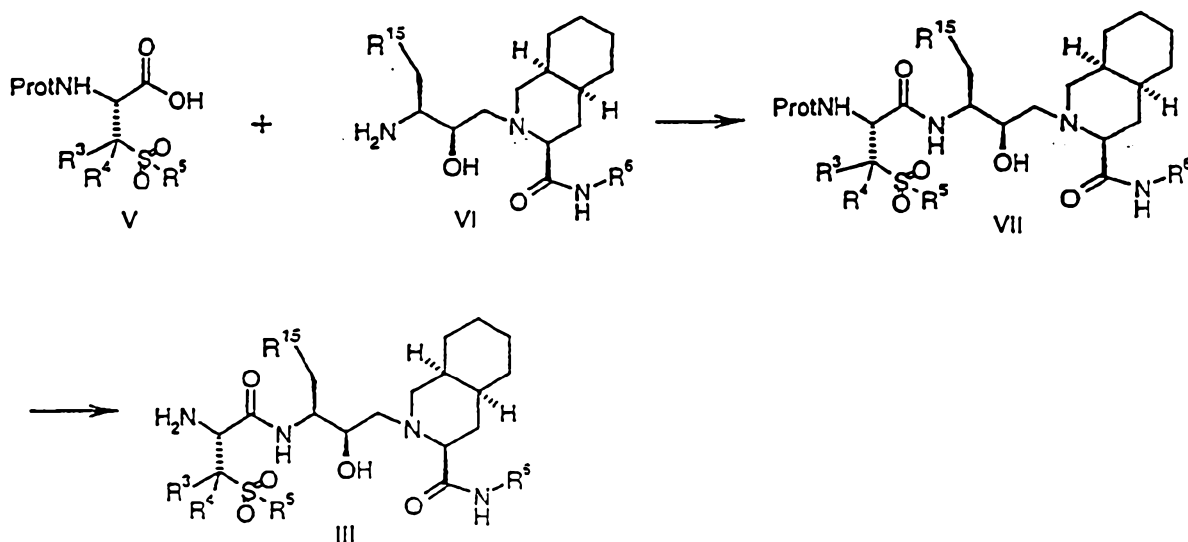
2. reakcióséma



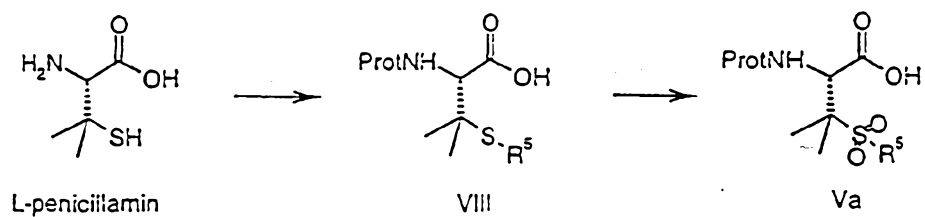
Handwritten signature

KÖZZETETELI PÉLDANY

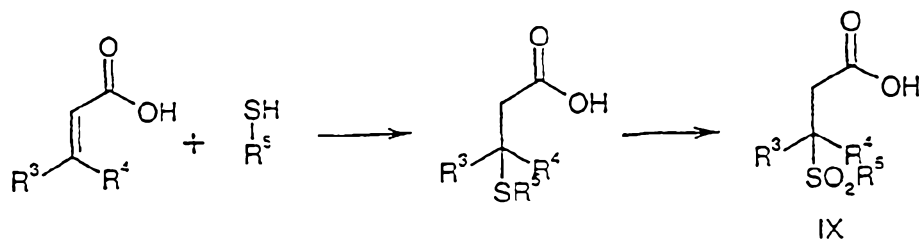
3. reakcióséma



4. reakcióséma



5. reakcióséma



[Handwritten signature]