

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D217/26



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/47 C07D401/12

C07D409/12 C07D405/12

A61P 31/18

[21] 申请号 01819289.0

[43] 公开日 2004 年 2 月 18 日

[11] 公开号 CN 1476436A

[22] 申请日 2001.11.12 [21] 申请号 01819289.0

[30] 优先权

[32] 2000.11.22 [33] GB [31] 0028483.6

[86] 国际申请 PCT/EP01/13068 2001.11.12

[87] 国际公布 WO02/42277 英 2002.5.30

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.21

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·A·马丁 S·雷德肖

S·斯沃洛 G·J·索马斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 刘金辉

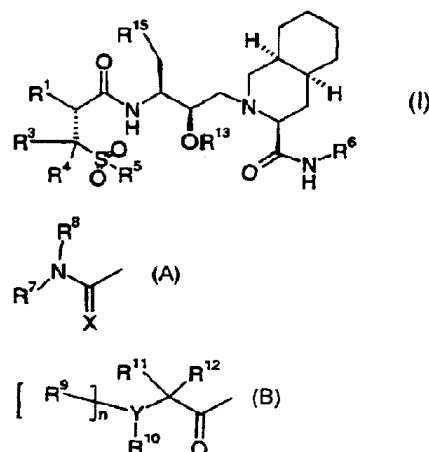
权利要求书 34 页 说明书 109 页

[54] 发明名称 用作 HIV 蛋白酶抑制剂的新化合物

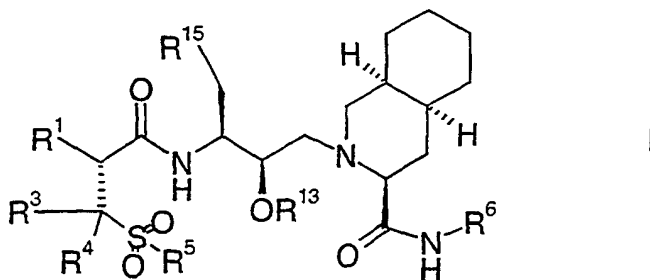
[57] 摘要

本发明公开了通式(I)的化合物及其可药用盐: 其中 R^1 是 H、羟基或 NHR^2 , 其中 R^2 是 H、烷基、链烯基、链炔基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基、烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、芳基烷基羰基、杂环基烷基羰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、杂环基烷氧基羰基、芳基、杂环基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基磺酰基或式(A)的基团: 其中 x 是 o 或 s, 并且 R^7 和 R^8 彼此独立地是 H、烷基、芳基、杂环基、芳基烷基、杂环基烷基, 或者 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有另外的杂原子的饱和环, 或者是基团(B): 其中当 $n=1$ 时, Y 表示 N, R^9 是 H 或烷基且 R^{10} 是 H、烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基, 或者 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的杂原子一起形成杂环, R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是 H 或烷基, 或者 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的碳原子一起形成环, R^3 、 R^4 彼此独立地是烷基或者与它们所连接的碳原子一起形成碳环, R^5 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳和

硫原子一起形成杂环, 并且 R^6 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、氟烷基, 并且 R^{13} 是 H 或者是无机或有机酯的残基, 并且 R^{15} 是芳基, 条件是如果 R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基、 R^6 是叔丁基、 R^{13} 是 H 且 R^{15} 是苯基, 则 R^2 不是苄氧基羰基并且不是 2-喹啉羰基。式(I)化合物是 HIV 天冬氨酸蛋白酶的强效抑制剂并因此可用于治疗与 HIV 有关的疾病。

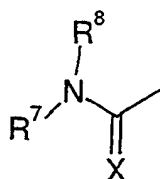


1、式 I 化合物及其可药用盐:



其中 R¹ 是 H、羟基或 NHR²,

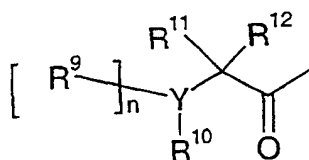
其中 R² 是 H、烷基、链烯基、链炔基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基、烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、芳基烷基羰基、杂环基烷基羰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、杂环基烷氧基羰基、芳基、杂环基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基磺酰基或下式的基团:



其中 X 是 O 或 S, 并且

R⁷ 和 R⁸ 彼此独立地是 H、烷基、芳基、杂环基、芳基烷基、杂环基烷基, 或者 R⁷ 和 R⁸ 与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有另外的杂原子的饱和环,

或者是下面的基团:



其中当 n=0 时, Y 表示 O 或 S, 并且

R¹⁰ 是 H、烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基,

或者当 $n=1$ 时, Y 表示 N, R^9 是 H 或烷基且 R^{10} 是 H、烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基,

或者 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的杂原子一起形成杂环,

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是 H 或烷基,

或者 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的碳原子一起形成环,

R^3 、 R^4 彼此独立地是烷基或者与它们所连接的碳原子一起形成碳环,

R^5 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基

或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳和硫原子一起形成杂环, 并且

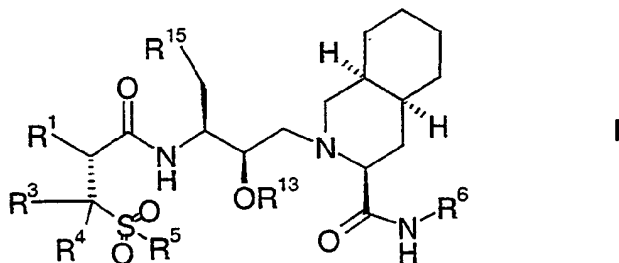
R^6 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、氟烷基, 并且

R^{13} 是 H 或者无机或有机酯的残基, 并且

R^{15} 是芳基,

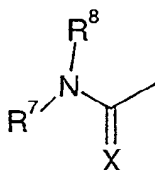
条件是如果 R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基、 R^6 是叔丁基、 R^{13} 是 H 且 R^{15} 是苯基, 则 R^2 不是苄氧基羰基并且不是 2-噻啉羰基。

2、式 I 化合物及其可药用盐:



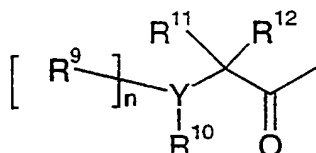
其中 R^1 是 H、羟基或 NHR^2 ,

其中 R^2 是 H、烷基、链烯基、链炔基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基、烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、芳基烷基羰基、杂环基烷基羰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、杂环基烷氧基羰基、芳基、杂环基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基磺酰基或下式的基团:



其中 X 是 O 或 S, 并且

R^7 和 R^8 彼此独立地是 H、烷基、芳基、杂环基、芳基烷基、杂环基烷基, 或者 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成任选地含有另外的杂原子的饱和环, 或者是下面的基团:



其中当 $n=0$ 时, Y 表示 O 或 S, 并且

R^{10} 是 H、烷基、芳基、杂环基,

或者当 $n=1$ 时, Y 表示 N, R^9 是 H 或烷基且 R^{10} 是 H、烷基、芳基、杂环基, 或者 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的杂原子一起形成杂环,

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是 H 或烷基,

或者 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的碳原子一起形成环,

R^3 、 R^4 彼此独立地是烷基或者与它们所连接的碳原子一起形成碳环,

R^5 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基,

或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳和硫原子一起形成杂环, 并且

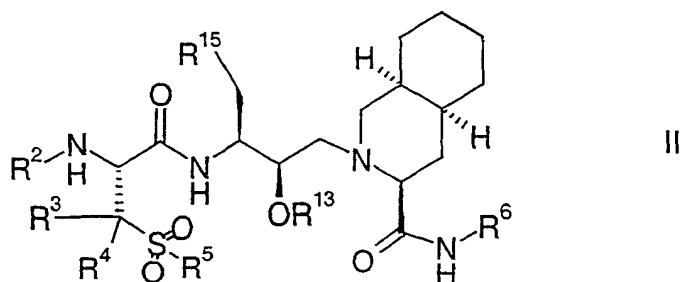
R^6 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、氟烷基, 并且

R^{13} 是 H 或者无机或有机酯的残基, 并且

R^{15} 是芳基,

条件是如果 R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基、 R^6 是叔丁基、 R^{13} 是 H 且 R^{15} 是苯基, 则 R^2 不是苄氧基羰基并且不是 2-噻啉羰基。

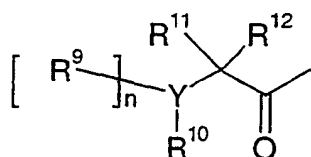
3、权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其具有下式 II:



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{13} 和 R^{15} 如上所述。

4、权利要求 1 或 3 所述的化合物，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基， R^6 是叔丁基或/和 R^{15} 是苯基。

5、权利要求 1 至 4 所述的化合物，其中 R^2 是烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、杂环基烷基羰基或下式的基团：



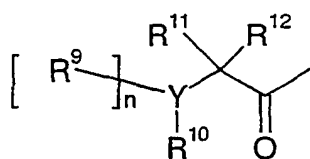
其中当 $n=0$ 时，Y 表示 O 或 S，并且

R^{10} 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基，

或者当 $n=1$ 时，Y 表示 N， R^9 是 H 且 R^{10} 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基或杂环基，并且

其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是 H。

6、权利要求 1 至 5 所述的化合物，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基， R^6 是叔丁基， R^{15} 是苯基且 R^2 是烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、杂环基烷基羰基或者下式的基团：



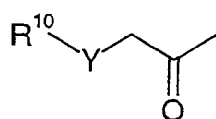
其中当 $n=0$ 时，Y 表示 O 或 S，并且

R^{10} 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基，

或者当 $n=1$ 时，Y 表示 N， R^9 是 H 且 R^{10} 是烷基、芳基烷基、杂环基、烷基、芳基或杂环基，并且

其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是 H。

7、权利要求 1 至 6 所述的化合物，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基， R^6 是叔丁基， R^{15} 是苯基且 R^2 是芳基羰基、杂环基羰基或下式的基团：



其中 Y 表示 O、NH、S、CH₂ 且 R¹⁰ 是芳基或杂环基。

8、权利要求 1 至 7 所述的化合物，其中 R¹³ 是 H。

9、权利要求 1 至 8 所述的化合物，其选自：

表 A

实施 例	名称	结构式
1	2-[3(S)-[[N-苯甲酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-苄基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
2	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
3	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

4	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
5	2-[3(S)-[[N,3-二(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
6	2-[3(S)-[[N-乙酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
7	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
8	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-丙酰基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
9	2-[3(S)-[[N-丁酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
10	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-异丁酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

11	2-[3(S)-[[N-苯甲酰基-3-(乙磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
12	2-[3(S)-[[N-乙酰基-3-(乙磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
13	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-噻吩甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
14	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-苯氧基乙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
15	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-吡嗪基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
16	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

17	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[(1-羟基-1-环丙基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
18	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1,2,3-噻二唑-4-基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
19	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(5-氯-2-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
20	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-异噁唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
21	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-甲基-4-异噁唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
22	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-3-异噁唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

23	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基-2-乙基丁酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
24	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲氧基乙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
25	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-乙氧基乙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
26	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基乙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
27	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
28	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
29	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(4-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

30	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2(S)-羟基丙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
31	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2(R)-羟基丙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
32	2-[3(S)-[[N-(5-溴-2-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
33	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4,5-二甲基-2-呋喃甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
34	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[5-(三氟甲基)-2-呋喃甲酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
35	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-噻吩甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

36	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(5-氯-2-噻吩甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
37	2-[3(S)-[[N-(5-乙酰基-2-噻吩甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
38	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(5-叔丁基-2-噻吩甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
39	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氰基苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
40	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氟苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
41	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(4-氰基苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

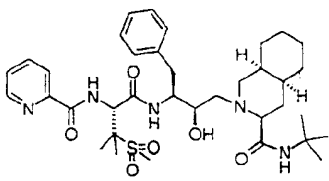
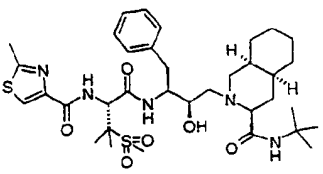
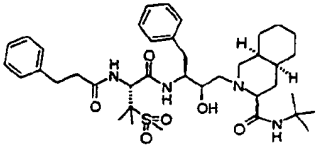
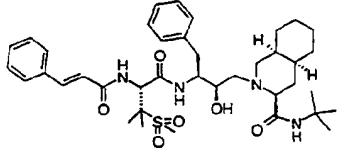
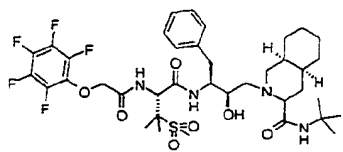
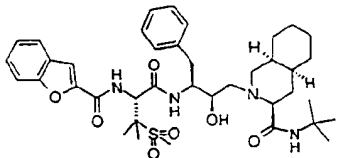
42	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(4-氟苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
43	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]羧基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
44	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(6-氰基-3-吡啶基)羧基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
45	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1,5-二甲基-3-吡唑基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
46	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(1-叔丁基-5-甲基-3-吡唑基)羧基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
47	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环丙基羧基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

48	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环丁基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
49	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环己基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
50	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-(四氢-3(RS)-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺(1:1 非对映体的混合物)	
51	N-叔丁基-2-[N-[(2-氯-6-甲基-4-吡啶基)羰基]-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
52	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(2-氯-4-吡啶基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
53	N-叔丁基-2-[N-(2-呋喃甲酰基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

54	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-甲基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
55	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲氧基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
56	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
57	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
58	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环戊基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
59	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2,5-二甲基-3-吡唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

60	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-新戊酰基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
61	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(4-甲基-2-噻唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
62	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-3-甲基-N-[2-(1-吡咯基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
63	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(二乙基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-3-甲基-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
64	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-3-甲基-N-[2-(1-吡唑基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
65	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-3-甲基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

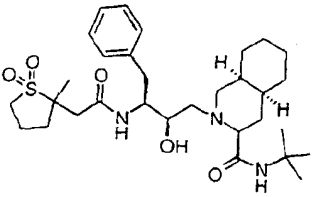
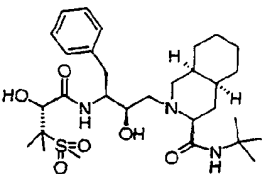
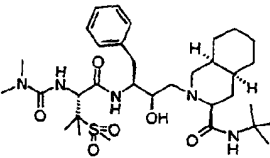
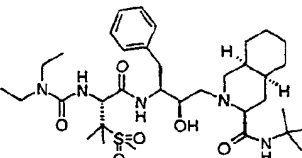
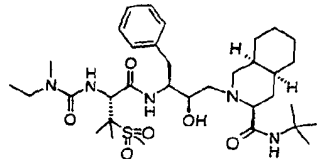
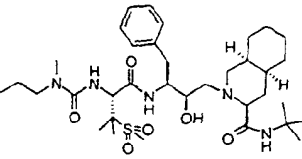
66	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(1-吡咯烷基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基-3(S)-异喹啉甲酰胺	
67	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-吗啉代乙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
68	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-噻吩甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
69	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-噻唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
70	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
71	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[N-甲基-N-苯基甘氨酸基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
72	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-异丙氧基乙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

73	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
74	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-甲基-4-噻唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
75	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-苯基丙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
76	(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-苯基丙烯酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
77	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(五氟苯氧基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
78	2-[3(S)-[[N-[(2-苯并呋喃基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

79	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(苯硫基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
80	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲基-2-苯氧基丙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
81	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(2-萘氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
82	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(1-萘氧基)乙酰基]氨基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
83	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-呋喃甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
84	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[2-[2-(二甲基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

85	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
86	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-N-[(2-吡啶基)羰基]-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
87	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[1-甲基-2-吡啶基]羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
88	2-[3(S)-[[N-[(1-苯并噻吩-2-基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
89	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(丙氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
90	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(异丙氧基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

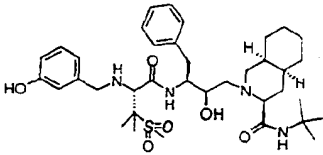
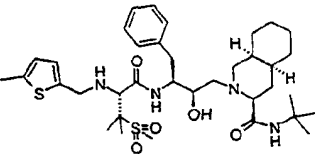
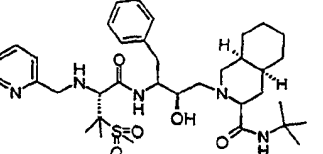
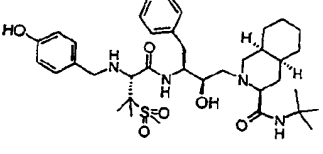
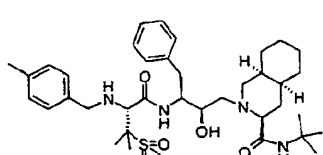
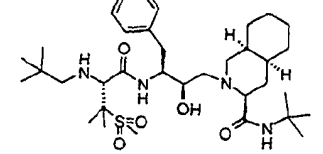
91	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(乙氧基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
92	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[2-(异丙基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
93	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(N-苯基甘氨酸酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
94	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(N-甲基甘氨酸酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
95	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-1-[2(R)-羟基-3(S)-[3-(甲磺酰基)丁酰氨基]-4-苯基丁基]-2(S)-哌嗪甲酰胺	
96	2-[3(S)-[3-(乙磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
97	2-[3(S)-[3-(苯磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

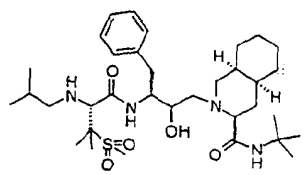
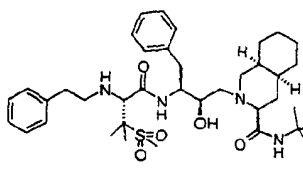
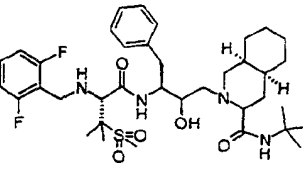
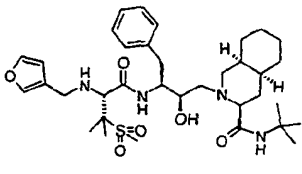
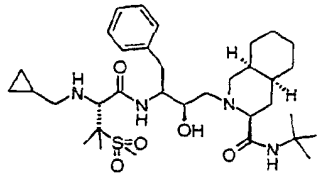
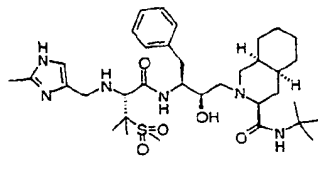
98	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-[2-(四氢-2(RS)-甲基-1,1-二氧化-2-噻吩基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺(非对映体的混合物)	
99	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[2(R)-羟基-3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
100	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(二甲基氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
101	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(二乙基氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
102	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(N-乙基-N-甲基氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
103	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(N-甲基-N-丙基氨基甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

104	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1-吡咯烷基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
105	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(吡啶子基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
106	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(吗啉代羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
107	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(1-哌嗪基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
108	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
109	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-[(四氢-1,4-噻嗪-4-基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

110	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-异丙基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
111	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-乙基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
112	2-[3(S)-[[N-苄基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
113	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-甲基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
114	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-呋喃甲基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
115	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-呋喃甲基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

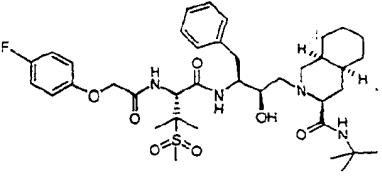
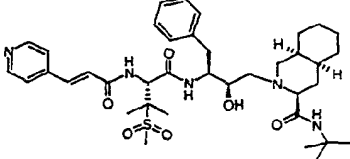
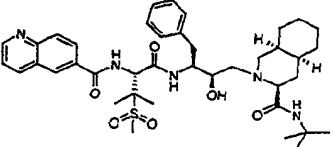
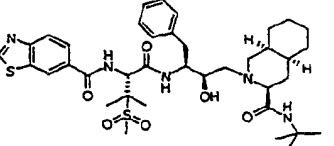
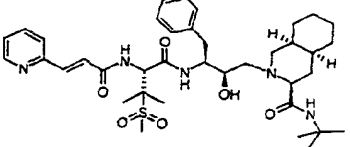
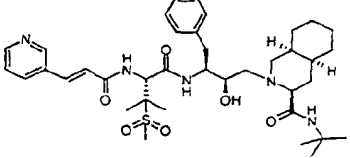
116	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-氟苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
117	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-氯苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-3(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
118	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲氧基苄基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
119	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
120	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲基苄基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
121	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氟苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
122	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氯苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

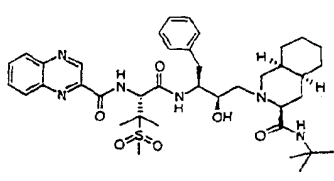
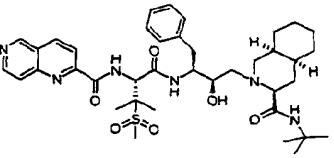
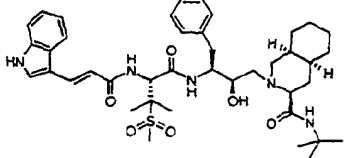
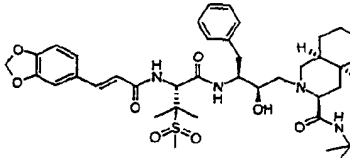
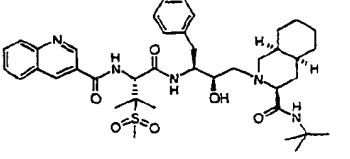
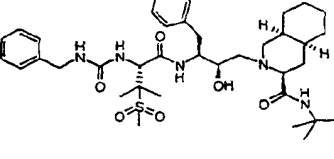
123	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(3-羟基苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
124	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-噻吩基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
125	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-吡啶基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
126	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(4-羟基苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
127	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲基苄基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
128	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2,2-二甲基丙基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

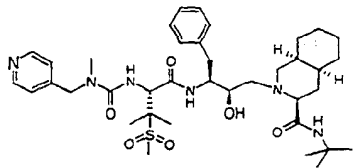
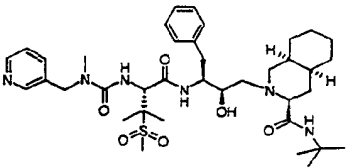
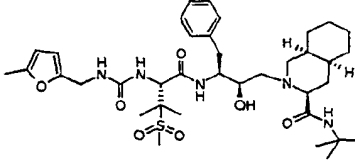
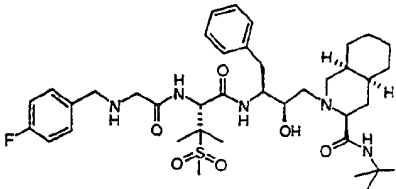
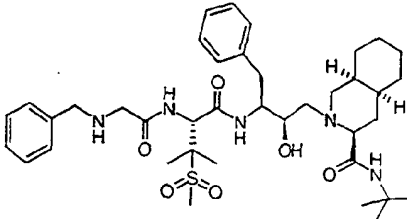
129	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-异丁基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
130	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-苯基乙基)]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
131	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2,6-二氟苄基)-3-(甲磺酰基)-N-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
132	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-呋喃甲基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
133	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环丙基甲基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
134	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-甲基-4-咪唑基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

135	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-4-咪唑基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
136	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1-甲基-2-咪唑基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
137	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-噻唑基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
138	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲基-2-噻唑基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
139	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-苯基-2-噻唑基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
140	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[4-(乙氧基羰基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

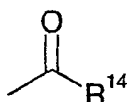
141	2-[3(S)-[[N-[4-(乙酰氧基甲基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
142	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[4-[(甲氧基羰基)甲基]-2-噻唑基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
143	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[4-(羟基甲基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
144	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[2(R)-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑-2-基)-3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
145	N-苄基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
156	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(3-氟苯氧基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

157	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(4-氟苯氧基)-乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
158	(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[3-(4-吡啶基)丙烯酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
159	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(6-喹啉基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
160	2-[3(S)-[[N-[(6-苯并噻唑基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
161	(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[3-(2-吡啶基)丙烯酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
162	(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[3-(3-吡啶基)丙烯酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

163	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-喹啉基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
164	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
165	(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[3-(3-吡啶基)丙烯酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
166	(E)-2-[3(S)-[[N-[3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)丙烯酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
167	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-喹啉基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
168	2-[3(S)-[[N-(苄基氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

169	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[N-甲基-N-[(4-吡啶基)甲基]氨基甲酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
170	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[N-甲基-N-[(3-吡啶基)甲基]氨基甲酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
171	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-2-呋喃基)氨基甲酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
172	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(4-氟苄基)氨基]乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
173	2-[3(S)-[[N-[2-(苄基)氨基]乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

10、权利要求 1 至 7 所述的化合物，其中 R^{13} 是 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 或下面的基团：

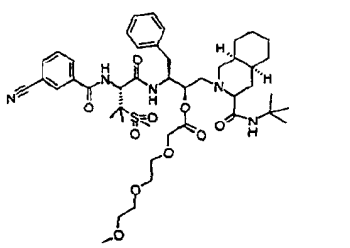
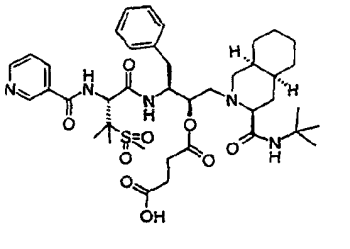


其中 R^{14} 是烷基、链烯基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂环基或基团 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_3$ ，其中 m 是 0 至 10 的整数，或者是氨基酸的羧基连接基团。

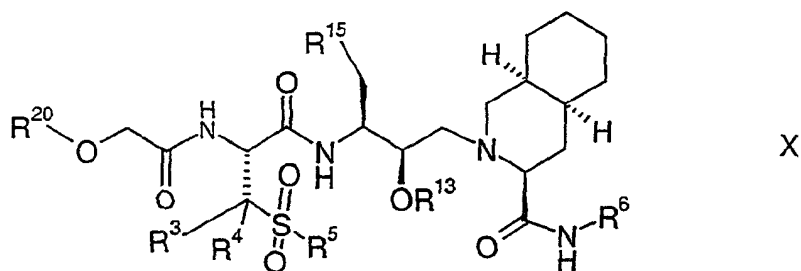
11、权利要求 10 所述的化合物，其选自：

表 B

实施 例	名称	结构式
146	N-叔丁基-1,2,3,4,4s(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-(异丁酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
147	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-(异丁酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
148	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基-2(R)-(L-缬氨酰氧基)丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
149	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-[(2-吡啶基)羧基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-[4-(吗啉代甲基)苯甲酰基氧基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

150	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氰基苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-[2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰氧基]-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
151	N-叔丁基-2-[2(R)-(3-羧基丙酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-吡啶基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

12、权利要求1所述的化合物，春具有下式 X



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{13} 和 R^{15} 如上所述且 R^{20} 是杂环基。

13、根据权利要求12的化合物，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基， R^6 是叔丁基， R^{13} 是 H 且 R^{15} 是苯基。

14、N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺及其可药用盐和酯。

15、用作治疗活性物质的权利要求1至14所述的化合物。

16、用于治疗 HIV 介导的疾病的权利要求1至14所述的化合物。

17、用于治疗 HIV 介导的疾病的含有权利要求1至14的化合物和治疗惰性载体的药物。

18、权利要求 1 至 14 所述的化合物在治疗或预防 HIV 介导的疾病中的用途。

19、权利要求 1 至 14 所述的化合物在制备用于治疗 HIV 介导的疾病的含有权利要求 1 至 14 所述化合物的药物中的用途。

20、如上文所述的本发明。

用作 HIV 蛋白酶抑制剂的新化合物

本发明涉及新的 HIV 蛋白酶抑制剂或其前药、其生产方法、药物组合以及所述化合物在医药中的用途。具体地讲，该化合物是羧乙基胺三肽模拟物，它可作为 HIV 天冬氨酸蛋白酶(HIV 复制生命周期中所必需的一种酶)的抑制剂。因此，本发明的化合物可有利地用于治疗 HIV 感染，无论是单独使用还是与其它 HIV 病毒复制抑制剂或药物增效剂例如细胞色素 P450 抑制剂联合使用。

人免疫缺陷病毒 HIV 是获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)的病因，该疾病是一种以免疫系统的破坏、特别是 CD4⁺ T 细胞的破坏为特征的疾病，该疾病患者很容易发生机会感染。HIV 感染还与前期艾滋病相关征候群(ARC，一种表现出持续的全身性淋巴结病、发烧和体重降低等症状的综合征)有关。

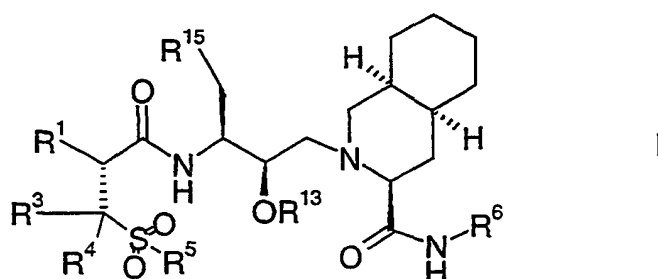
与其它逆转录病毒一样，HIV 基因组编码称为 gag 和 gag-pol 的蛋白质前体，这些蛋白质前体由病毒蛋白酶加工形成蛋白酶、逆转录酶(RT)、内切核酸酶/整合酶以及病毒核心的成熟结构蛋白。中断该过程可以阻止正常的传染性病毒的产生。对于通过抑制病毒编码的酶来控制 HIV，已进行了大量的尝试。具体地讲，针对抑制 HIV 蛋白酶已进行了很多尝试，并且 HIV 蛋白酶抑制剂 (PI) 沙奎那韦、利托那韦(ritonavir)、奈非那韦(nelfinavir)、茚地那韦(indinavir)、安普那韦(amprenavir)和罗匹那韦(lopinavir)已获准用于治疗 HIV 感染。由于在单一药物治疗过程中抗药性病毒的出现，目前的临床实践是将这些蛋白酶抑制剂用于联合疗法，特别是与 RT 抑制剂联合使用。

抗药性病毒的出现可以归因于由 HIV 逆转录酶引入的错误以及高的病毒复制速率。导致抗药性病毒的突变是自发的，但在可能导致选择压力的治疗开始前是无法检测到的，而此压力将造成比野生型群落有复制优势

的病毒出现。就 HIV 蛋白酶抑制而言, 导致抑制剂结合减弱而又保持足够的底物转换的突变的累积可以导致抗药性。虽然可以通过联合使用药物使抗药性的出现有所延迟, 但仍需要更有效的对 PI 抗药性和多重 PI 抗药性病毒具有活性的 HIV 蛋白酶抑制剂。

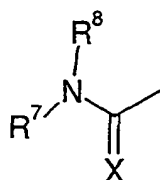
因此, 本发明的目的是提供新的化合物, 该化合物是 HIV 天冬氨酸蛋白酶的强效抑制剂, 因此表现出有效治疗 HIV 相关疾病的潜力。本发明的化合物还表现出对常用的蛋白酶抑制剂有抗药性的病毒的复制有抑制潜力。

该目的可以通过通式 I 的新化合物及其可药用盐来实现:



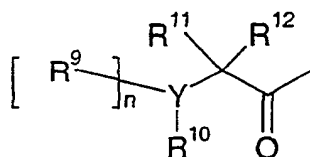
其中 R^1 是 H、羟基或 NHR^2

其中 R^2 是 H、烷基、链烯基、链炔基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、杂环基烷基羰基、芳基烷基羰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、杂环基烷氧基羰基、芳基杂环基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基磺酰基或下式的基团



其中 X 是 O 或 S, 并且

R^7 和 R^8 彼此独立地是 H、烷基、芳基、杂环基、芳基烷基、杂环基烷基或者 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成任选地还含有别的杂原子的饱和的环, 或者是如下基团:



其中当 $n=0$ 时, Y 表示 O 或 S 且 R^{10} 是 H、烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基, 或者当 $n=1$ 时, Y 表示 N, R^9 是 H 或烷基且 R^{10} 是 H、烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基, 或者 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的杂原子一起形成杂环, R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是 H 或烷基, 或者 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的碳原子一起形成环, R^3 、 R^4 彼此独立地是烷基或与它们所连接的碳原子一起形成碳环, R^5 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基, 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳和硫原子一起形成杂环, R^6 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、氟烷基, R^{13} 是 H 或无机或有机酯的残基, R^{15} 是芳基, 条件是如果 R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基, 则 R^6 是叔丁基, R^{13} 是 H, 如果 R^{15} 是苯基, 则 R^2 不是苄氧基羰基并且不是 2-噻啉羰基。

术语烷基定义了含有 1 至 6 个碳原子、优选 1 至 4 个碳原子的未取代的或取代的直链或支链烷基链。

术语链烯基定义了含有 2 至 6 个碳原子、优选 2 至 4 个碳原子的未取代的或取代的直链或支链链烯基链。

术语链炔基定义了含有 2 至 6 个碳原子、优选 2 至 4 个碳原子的未取代的或取代的直链或支链链炔基链。

因此, 烷基优选表示甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

因此, 链烯基优选是乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基和丁烯基及其异构体。

因此, 链炔基优选是乙炔基、丙炔基及其异构体和丁炔基及其异构体。

适当的烷基、链烯基或链炔基的取代基可以选自如下基团中的一种或多种：芳基、杂环基、羧基、氰基、烷氧基、环烷基氧基、芳氧基、杂环基氧基、羟基、烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧基羰基、环烷基氧基羰基、芳氧基羰基、杂环基氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环基氨基羰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、链烯基氨基、链炔基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环基氨基、烷基羰基氨基、二烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、环烷基氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、杂环基氧基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、环烷基氨基羰基氨基、芳基氨基羰基氨基、杂环基氨基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、硝基、烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基磺酰基、巯基、烷硫基、环烷基硫基、芳硫基、杂环基硫基或卤素。

在上面的存在 NH 基团的所有情况下，游离氢还可以被替代，优选用低级烷基替代。

环烷基是指含有 3 至 8 个碳原子、优选 3 至 6 个碳原子的未取代的或取代的环烷基基团，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基或者金刚烷基，其还可以与任选地取代的饱和、部分不饱和或芳香族的单环、双环或三环杂环或碳环例如苯基苯并稠合(benz-fuse)。

术语芳基是指取代或未取代的苯基和萘基，两者还可以任选地与取代或未取代的饱和、部分不饱和或芳香族的单环、双环或三环杂环或碳环例如环己基或环戊基苯并稠合。

术语杂环基是指取代或未取代的饱和、部分不饱和或芳香族的单环、双环或三环杂环，该杂环含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子并且还可以与取代或未取代的饱和、部分不饱和或芳香族的单环、双环或三环碳环或杂环苯并稠合。

适当的杂环的例子是噁唑基、异噁唑基、呋喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧杂环戊基、二氢吡喃基、噻吩基、吡嗪基、异噻唑基、异喹啉基、吲

咪基、吡唑基、喹啉基、二氢咪唑基、嘧啶基、苯并呋喃基、四唑基、吡咯烷酮基、(N-氧化)-吡啶基、吡咯基、三唑基例如 1,2,4-三唑基、吡唑基、苯并三唑基、哌啶基、吗啉基、噻唑基、吡啶基、二氢噻唑基、咪唑烷基、吡唑啉基、苯并噻吩基、哌嗪基、咪唑基、噻二唑基例如 1,2,3-噻二唑基和苯并噻唑基。

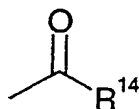
适当的环烷基、芳基、杂环基的取代基可以选自称作烷基的取代基，但是，烷基、链烯基和链炔基也是可以加入到选择中的取代基。

术语卤素表示氟、氯、溴和碘。

术语无机酯的残基表示式- SO_2OH 的硫酸酯或式- $\text{PO}(\text{OH})_2$ 的磷酸酯。

术语有机酯的残基定义为酰基基团，正如欧洲专利申请 EP A1 0 594 540 中关于基团 R_1 的描述。

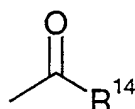
定义在 R^{13} 中的有机酯的残基适宜是下式的基团：



其中 R^{14} 是烷基、链烯基、环烷基、芳基、芳基烷基杂环基、基团 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_3$ ，其中 m 是 0 至 10 的整数，或者是氨基酸的羰基连接基团。

除了烷基和链烯基链可以含有最多 20 个碳原子以外，术语烷基、链烯基、环烷基、芳基、杂环基的意义与以上所述的相同。

术语“氨基酸的羰基连接基团”表示连接到下式的羰基上的、选自例如甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺等的天然或非天然氨基酸的基团：



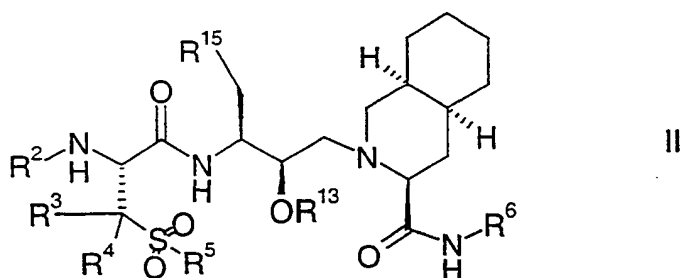
侧链中存在的任何官能团(即活性基团)都可以用本领域公知的保护基进行保护, 例如见"Protective Groups in Organic Synthesis", 2Ed., T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1991 中所述。例如, 氨基可以通过叔丁氧基羰基(BOC)、甲酰基、三苯甲基、苄氧羰基(Z)、9-芴基甲基氧基羰基(FMOC)、三氟乙酰基、2-(联苯基)异丙氧基羰基或异冰片基氧基羰基或者以苯二酰亚氨基的形式进行保护; 或者羟基可以通过叔丁基二甲基甲硅烷基、四氢吡喃基、4-甲氧基苄基或苄基或乙酸酯等进行保护; 或者羧基可以以酯例如甲基或苄基或叔丁基酯的形式进行保护。保护基可以保留在最终化合物中, 或者任选地通过本领域已知的技术除去。

本发明的化合物的特征在于具有通式所示的固定立体化学性的核心结构。

本发明的化合物中的残基 R^1 至 R^{15} 可以含有一个或多个不对称碳原子并因此可以以单一对映体、外消旋体和外消旋混合物、单个非对映体和非对映体混合物的形式出现。此外, 当本发明的化合物含有烯属双键时, 可以具有(E)或(Z)构型。另外, 所有的手性中心可以是 R 或 S 构型。这些化合物的所有这些同分异构形式都包括在本发明内。

呈酸性的式(I)化合物可以与碱诸如碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾等、碱土金属氢氧化物例如氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化镁等、与有机碱例如 N-乙基哌啶、二苄基胺等形成可药用盐。那些呈碱性的式(I)化合物可以与无机酸例如氢卤酸诸如盐酸和氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等; 以及与有机酸例如乙酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苹果酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等形成可药用盐。所述盐的形成和分离可以按照本领域已知的方法进行。

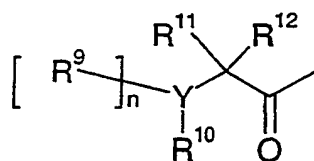
优选的式(I)化合物是具有式 II 的化合物:



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{13} 和 R^{15} 如上所述。

在另一个优选的实施方案中， R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基， R^6 是叔丁基或羟基叔丁基， R^{15} 是苯基。

在另一个优选的实施方案中， R^2 是烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、杂环基烷基羰基或下式的基团



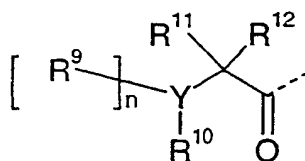
其中当 $n=0$ 时，Y 表示 O 或 S，并且

R^{10} 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基，

或者当 $n=1$ 时，Y 表示 N， R^9 是 H 且 R^{10} 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基，

并且其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是 H。

另外优选的是其中的 R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基、 R^6 是叔丁基、 R^{15} 是苯基且 R^2 是烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、杂环基烷基羰基或下式基团的化合物：



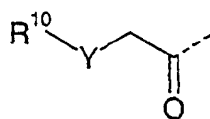
其中当 $n=0$ 时, Y 表示 O 或 S, 并且

R^{10} 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基

或者当 $n=1$ 时, Y 表示 N, R^9 是 H 且 R^{10} 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、芳基、杂环基, 并且

其中的 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是 H。

另外优选的是其中的 R^3 、 R^4 、 R^5 是甲基、 R^6 是叔丁基、 R^{15} 是苯基且 R^2 是芳基羰基、杂环基羰基或下式基团的化合物,



其中 Y 表示 O、NH、S、 CH_2 且 R^{10} 是芳基、杂环基。

在另一个优选的实施方案中, R^{13} 是 H。

将其中 R^{13} 是 H 的式 I 或 II 化合物的例子列举在如下表 A 中。

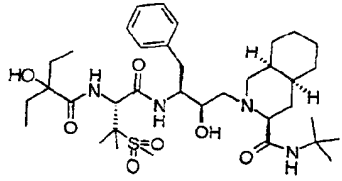
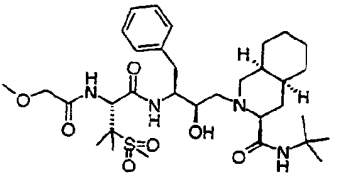
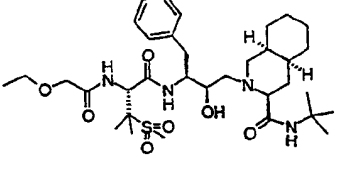
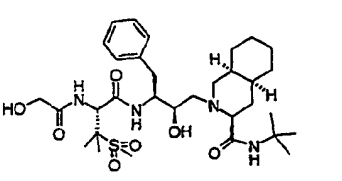
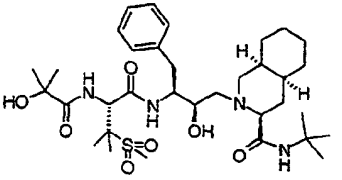
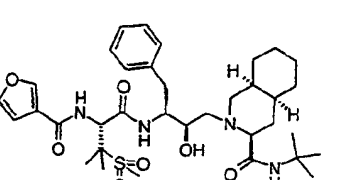
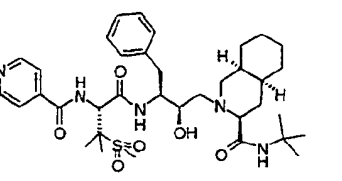
表 A

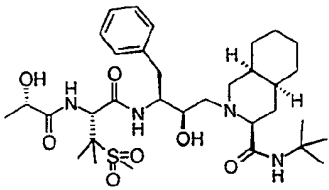
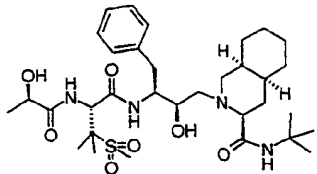
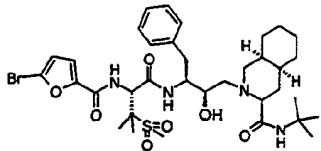
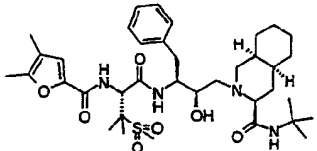
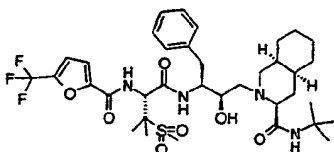
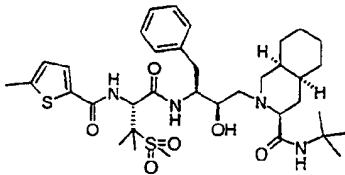
实施 例	名称	结构式
1	2-[3(S)-[[N-苯甲酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-苄基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
2	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
3	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

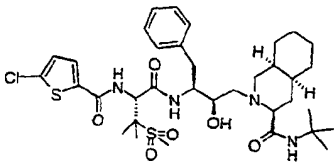
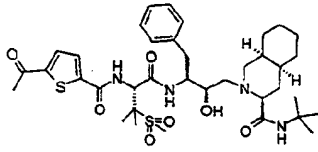
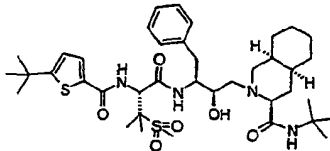
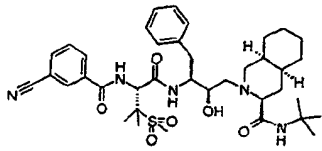
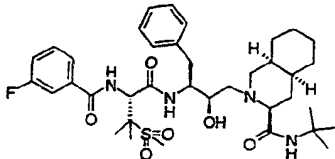
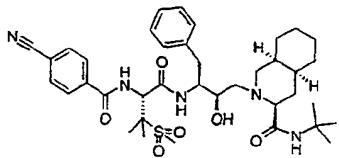
4	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
5	2-[3(S)-[[N,3-二(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
6	2-[3(S)-[[N-乙酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
7	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
8	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-丙酰基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
9	2-[3(S)-[[N-丁酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
10	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-异丁酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

11	2-[3(S)-[[N-苯甲酰基-3-(乙磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
12	2-[3(S)-[[N-乙酰基-3-(乙磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
13	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-噻吩甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
14	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-苯氧基乙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
15	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-吡嗪基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
16	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

17	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[(1-羟基-1-环丙基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
18	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1,2,3-噻二唑-4-基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
19	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(5-氯-2-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
20	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-异噁唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
21	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-甲基-4-异噁唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
22	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-3-异噁唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

23	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基-2-乙基丁酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
24	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲氧基乙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
25	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-乙氧基乙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
26	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基乙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
27	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
28	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
29	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(4-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

30	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2(S)-羟基丙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
31	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2(R)-羟基丙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
32	2-[3(S)-[[N-(5-溴-2-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
33	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4,5-二甲基-2-呋喃甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
34	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[5-(三氟甲基)-2-呋喃甲酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
35	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-噻吩甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

36	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(5-氯-2-噻吩甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
37	2-[3(S)-[[N-(5-乙酰基-2-噻吩甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
38	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(5-叔丁基-2-噻吩甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
39	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氰基苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
40	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氟苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
41	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(4-氰基苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

42	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(4-氟苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
43	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
44	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(6-氰基-3-吡啶基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
45	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1,5-二甲基-3-吡唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
46	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(1-叔丁基-5-甲基-3-吡唑基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
47	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环丙基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

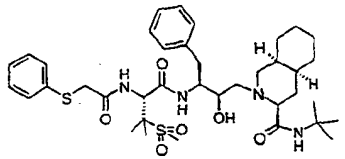
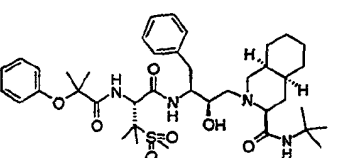
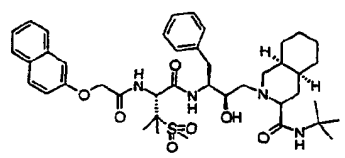
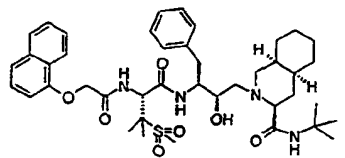
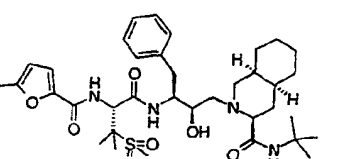
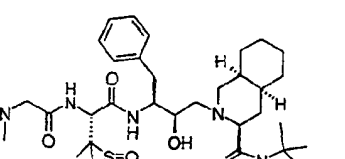
48	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环丁基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
49	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环己基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
50	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-(四氢-3(RS)-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺(1:1 非对映体的混合物)	
51	N-叔丁基-2-[N-[(2-氯-6-甲基-4-吡啶基)羰基]-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
52	N-叔丁基-2-[N-[(2-氯-4-吡啶基)羰基]-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
53	N-叔丁基-2-[N-(2-呋喃甲酰基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

54	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-甲基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
55	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲氧基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
56	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
57	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
58	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环戊基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
59	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2,5-二甲基-3-吡唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

60	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-新戊酰基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
61	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(4-甲基-2-噻唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
62	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-3-甲基-N-[2-(1-吡咯基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
63	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(二乙基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-3-甲基-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢 3(S)-异喹啉甲酰胺	
64	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-3-甲基-N-[2-(1-吡唑基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
65	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-3-甲基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

66	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(1-吡咯烷基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
67	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-吗啉代乙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
68	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-噻吩甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
69	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-噻唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
70	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
71	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[N-甲基-N-苯基甘氨酸基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
72	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-异丙氧基乙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

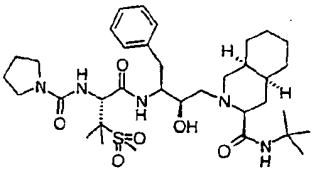
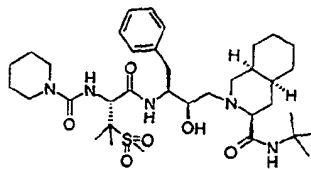
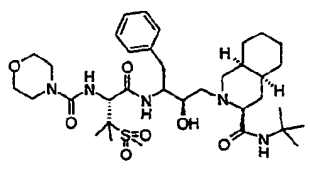
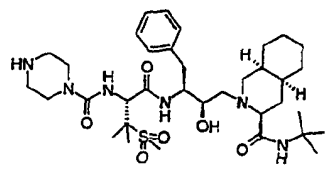
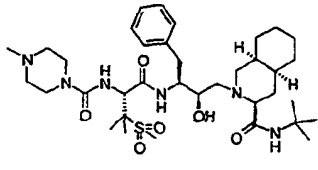
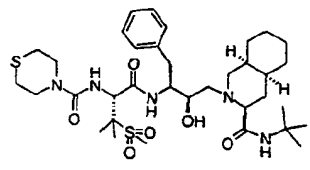
73	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
74	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲基-4-噻唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
75	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-苯基丙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
76	(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-苯基丙烯酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
77	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(五氟苯氧基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
78	2-[3(S)-[[N-[(2-苯并呋喃基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

79	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(苯硫基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
80	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲基-2-苯氧基丙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
81	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(2-萘氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
82	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(1-萘氧基)乙酰基]氨基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
83	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-呋喃甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
84	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[2-[2-(二甲基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

85	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
86	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-N-[(2-吡啶基)羰基]-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
87	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[1-甲基-2-吡啶基]羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
88	2-[3(S)-[[N-[(1-苯并噻吩-2-基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
89	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(丙氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
90	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(异丙氧基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

91	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(乙氧基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
92	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[2-(异丙基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
93	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(N-苯基甘氨酸酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
94	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(N-甲基甘氨酸酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
95	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-1-[2(R)-羟基-3(S)-[3-(甲磺酰基)丁酰氨基]-4-苯基丁基]-2(S)-哌嗪甲酰胺	
96	2-[3(S)-[3-(乙磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
97	2-[3(S)-[3-(苯磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

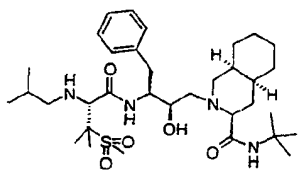
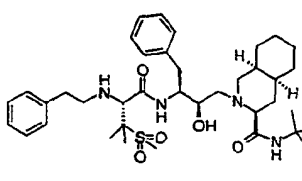
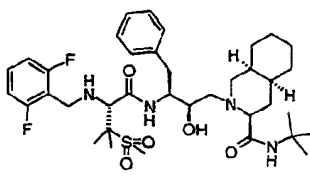
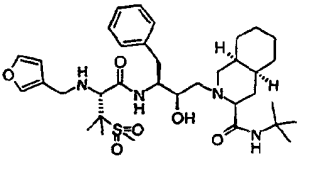
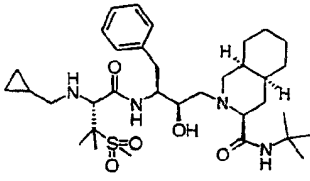
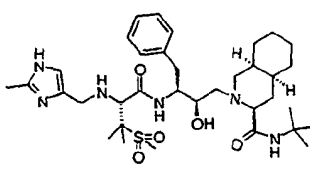
98	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-[2-(四氢-2(RS)-甲基-1,1-二氧代-2-噻吩基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺(非对映体的混合物)	
99	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[2(R)-羟基-3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
100	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(二甲基氨基)甲酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
101	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(二乙基氨基)甲酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
102	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(N-乙基-N-甲基氨基)甲酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
103	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(N-甲基-N-丙基氨基)甲酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

104	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1-吡咯烷基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
105	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(吡啶子基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
106	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(吗啉代羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
107	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1-哌嗪基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
108	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
109	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-[(四氢-1,4-噻嗪-4-基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

110	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-异丙基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
111	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-乙基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
112	2-[3(S)-[[N-苄基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
113	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-甲基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
114	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-呋喃甲基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
115	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-呋喃甲基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

116	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-氟苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
117	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-氯苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸]氨基]-3(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
118	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲氧基苄基)-L-缬氨酸]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
119	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
120	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲基苄基)-L-缬氨酸]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
121	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氟苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
122	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氯苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

123	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(3-羟基苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
124	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-噻吩基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
125	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-吡啶基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
126	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(4-羟基苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
127	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲基苄基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
128	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2,2-二甲基丙基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

129	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-异丁基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
130	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-苯基乙基)]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
131	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2,6-二氟苄基)-3-(甲磺酰基)-N-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
132	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-呋喃甲基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
133	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环丙基甲基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
134	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-甲基-4-咪唑基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

135	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-4-咪唑基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
136	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1-甲基-2-咪唑基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
137	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-噻唑基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
138	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲基-2-噻唑基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
139	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-苯基-2-噻唑基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
140	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[4-(乙氧基羰基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

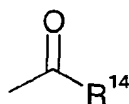
141	2-[3(S)-[[N-[4-(乙酰氧基甲基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
142	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[4-[(甲氧基羰基)甲基]-2-噻唑基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
143	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[4-(羟基甲基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
144	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[2(R)-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑-2-基)-3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
145	N-苄基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
156	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(3-氟苯氧基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

157	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(4-氟苯氧基)-乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
158	(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[3-(4-吡啶基)丙烯酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
159	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(6-喹啉基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
160	2-[3(S)-[[N-[(6-苯并噻唑基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
161	(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[3-(2-吡啶基)丙烯酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
162	(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[3-(3-吡啶基)丙烯酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

163	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-喹啉基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
164	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
165	(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[3-(3-吡啶基)丙烯酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
166	(E)-2-[3(S)-[[N-[3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)丙烯酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
167	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-喹啉基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
168	2-[3(S)-[[N-(苄基氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

169	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[N-甲基-N-[(4-吡啶基)甲基]氨基甲酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
170	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[N-甲基-N-[(3-吡啶基)甲基]氨基甲酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
171	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-2-呋喃基)氨基甲酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
172	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(4-氟苄基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
173	2-[3(S)-[[N-[2-(苄基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

在另一个优选的实施方案中， R^{13} 是 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 或如下基团：



其中 R^{14} 是烷基、链烯基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、基团 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_3$, 其中 m 是 0 至 10 的整数, 或者是氨基酸的羧基连接基团。

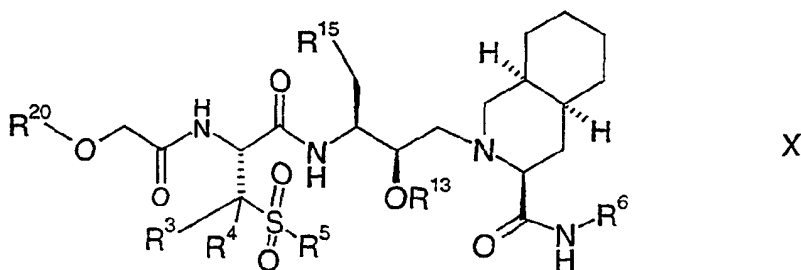
其中 R^{13} 不是 H 的式 I 或 II 化合物的例子列举在如下表 B 中。

表 B

实施 例	名称	结构式
146	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-(异丁酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
147	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-(异丁酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
148	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),4,5,6,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基-2(R)-(L-缬氨酰氧基)丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	

149	N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-(2-吡啶基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-[4-(吗啉代甲基)苯甲酰基氧基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺	
150	N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氰基苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-[2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰氧基]-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	
151	N-叔丁基-2-[2(R)-(3-羧基丙酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺	

其它优选的式(I)化合物是具有式 X 的化合物:



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{13} 和 R^{15} 如上所述并且 R^{20} 是杂环基。

更优选的式(X)化合物是其中的 R^3 、 R^4 和 R^5 是甲基、 R^6 是叔丁基、 R^{13} 是 H 且 R^{15} 是苯基的化合物。

该优选的式(X)化合物的例子如下。

- N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺

- N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(2-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺

- N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(6-甲基-3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺

- N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡嗪基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺

- 2-(2-羟基-3-{3-甲磺酰基-3-甲基-2-[2-(嘧啶-2-基氧基)-乙酰基氨基]丁酰基氨基}-4-苯基-丁基)-十氢-异喹啉-3-甲酸叔丁基酰胺

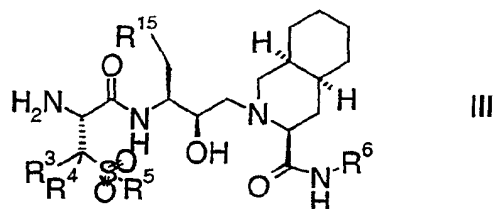
最优选的化合物是:

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺及其可药用盐和酯。

本发明提供的羧乙基胺化合物是 HIV 天冬氨酸蛋白酶(HIV 病毒复制生命周期中所必需的一种酶)的强效抑制剂或其前药。因此,它们是用于治疗 HIV 介导的疾病的治疗活性物质,并因此可以单独地或与其它治疗活性剂联合用作药物。

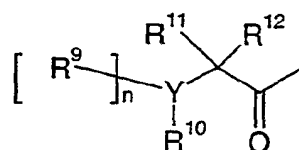
本发明提供的羧乙基胺化合物尤其可用于对抗 HIV 疾病状态诸如艾滋病。

其中 R^1 是 NHR^2 的本发明式 I 化合物可以从式 III 化合物制备:



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^{15} 如上所述。

a) 对于其中 R^1 是 NHR^2 的式 I 化合物, 其中 R^2 是烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、杂环基烷基羰基、芳基烷基羰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、杂环基烷氧基羰基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基磺酰基或下式的基团:



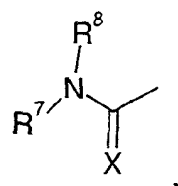
其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所述,

使式 III 化合物与适当的酸衍生物诸如酰卤、混合酸酐等发生反应。

或者, 当 $n=1$, Y 表示 N, R^9 是 H 且 R^{10} 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基时, 使式 III 化合物与 N-保护的甘氨酸反应、去保护并在该方法的实施方案 b) 所述的还原条件下与醛或酮反应。

b) 对于其中 R^1 是 NHR^2 且 R^2 是烷基、链烯基、链炔基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基的式 I 化合物, 在还原条件下使式 III 化合物与醛或酮反应。

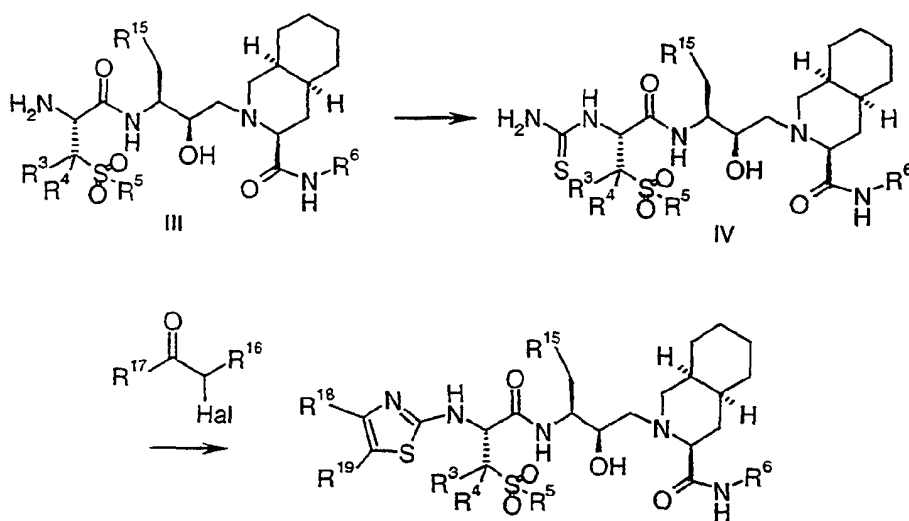
c) 对于其中 R^1 是 NHR^2 、且 R^2 是下式的基团的式 I 化合物:



其中 X、 R^7 和 R^8 具有前面所述的相同含义，使式 III 化合物与本领域所述用于形成脒和硫脒的试剂发生反应。

d) 对于其中 R^1 是 NHR^2 、且 R^2 是杂环的式 I 化合物，按照本领域所述的形成杂环的方法使式 III 化合物发生反应。例如，在其中的 R^2 是噻唑的情况下，通过利用方案 1 的 Hansch 合成将式 III 化合物转化成硫脒 IV，然后使 IV 与需要的 α -卤代酮或 α -卤代醛发生反应。

方案 1



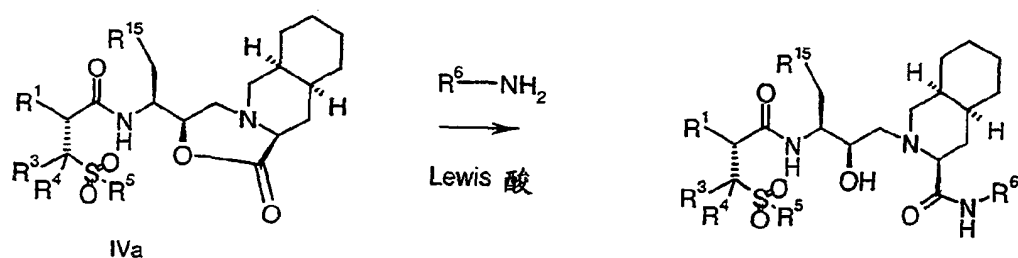
在所述的方案中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^{15} 如前所述； R^{16} 是 H、烷基、烷氧基羰基、芳基、杂环基； R^{17} 是 H、烷基、芳基、杂环基； R^{18} 与 R^{16} 相同并且 R^{19} 与 R^{17} 相同。Hal 是选自氯、溴和碘的卤素原子。

e) 对于其中 R^1 是 NHR^2 、且 R^2 是芳基的式 I 化合物，使式 III 化合物与芳基卤在本领域已知的过渡金属催化条件下反应。或者使化合物 V 去保

护得到的氨基酸(方案 3)与芳基卤在类似条件下反应, 然后与式 VI 化合物偶合(方案 3)。

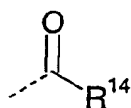
f) 对于其中 R^6 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、氟烷基的式 I 化合物, 将式 IVa 化合物(方案 2)与适当的胺在 Lewis 酸催化的条件下反应。

方案 2



在所述的方案中, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^{15} 如前所述。

g) 对于其中 R^{13} 是 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 或下式基团的式 I 化合物:

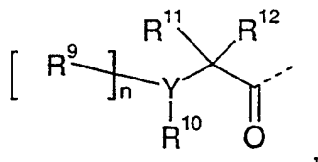


其中 R^{14} 如前所述,

按照本领域所述的形成酯的方法, 使其中 R^{13} 是 H 的式 I 化合物与适当的活性酸衍生物或(氨基酸情况下)其氨基保护形式发生反应。

按照该方法的实施方案 a), 能生成烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、芳基烷基羰基、杂环基烷基羰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、杂环基烷氧基羰基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基或杂环基磺

酰基胺或下式的基团的适宜试剂是相应的酸或其反应性衍生物诸如相应的酰基卤(例如酰基氯)、酸酐、混合酸酐、活性酯等,



其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 如前所述。

式 III 与上述试剂的反应按照本领域所述的方法,例如关于有机化学的教科书诸如 J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure",第4版, John Wiley & Sons 中描述的方法进行。因此,当使用酸时,反应优选在缩合剂诸如 N-乙基-N'(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDAC.HCl)存在下在羟基苯并三唑(HOBT)存在下进行。该反应适宜在惰性有机溶剂诸如四氢呋喃(THF)、二氯甲烷或二甲基甲酰胺中在 -10°C 至 $+25^{\circ}\text{C}$ 进行。当使用反应性衍生物时,反应可以在惰性溶剂诸如二氯甲烷或四氢呋喃中在有机碱(例如 N-乙基吗啉、三乙基胺等)存在下在 -10°C 至 25°C 进行。

按照该方法的实施方案 b),式 III 化合物与醛或酮的反应可以按照本领域所述的醛和酮的还原氨基化方法进行。例如,可以查阅关于有机化学的教科书诸如 J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure",第4版, John Wiley & Sons。因此,例如,可以按照 A. F. Abdel-Magid 等; Tetrahedron Letters 1990, 31, 5595 所述的方法,适宜地利用三乙酰氧基硼氢化钠在惰性卤代溶剂诸如二氯乙烷中在乙酸存在下进行反应。

按照该方法的实施方案 c),反应可以按照本领域已知的方法,例如关于有机化学的教科书诸如 J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure",第4版, John Wiley & Sons 中描述的方法进行。因此,例如对于其中 X 是 O 的化合物,反应可以通过式 III

化合物与氯甲酸对硝基苯基酯在无机碱诸如碳酸氢钠存在下的反应、然后通过与胺 R^7R^8NH 在有机碱诸如三乙胺存在下的反应来进行, 其中 R^7 和 R^8 具有前面给出的含义。(例如, 参见 N. Choy 等人, *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, 28(2), 173-7)。反应适宜在惰性极性溶剂诸如乙腈中在 0°C 至 25°C 进行。当 X 是 O 或 S 且 R^7 或 R^8 中的一个为 H 时, 反应适宜通过式 III 化合物与异氰酸酯 ($R^7N=C=O$ 或 $R^8N=C=O$) 或异硫氰酸酯 ($R^7N=C=S$ 或 $R^8N=C=S$) 的反应按照本领域所述的方法进行。

按照该方法的实施方案 d), 反应可以按照关于杂环化学的教科书诸如 T. L. Gilchrist (1992) "Heterocyclic Chemistry", 第 2 版, John Wiley 和 Sons 中所述的方法进行。例如当 R^2 是噻唑时, 反应可以通过在适当的溶剂诸如烷醇(例如乙醇)中加热化合物 IV 和 α -卤代羰基化合物的混合物来进行。化合物 IV 可以从化合物 III 按照已知方法, 例如通过与异硫氰酸苯甲酰基酯在回流丙酮中反应、然后通过用无机碱诸如碳酸钾在极性有机溶剂和水的混合物中水解来简单地制备。(例如, 参见 N. M. Olken 等, *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1137)。

按照该方法的实施方案 e), 氨基酸(通过去保护衍生自式 V 化合物)与芳基卤例如溴苯的反应可以在铜盐例如碘化铜存在下在二甲基乙酰胺中进行。例如, 参见 D. Ma 等, *J. Amer. Chem. Soc.* 1998, 120, 12467。

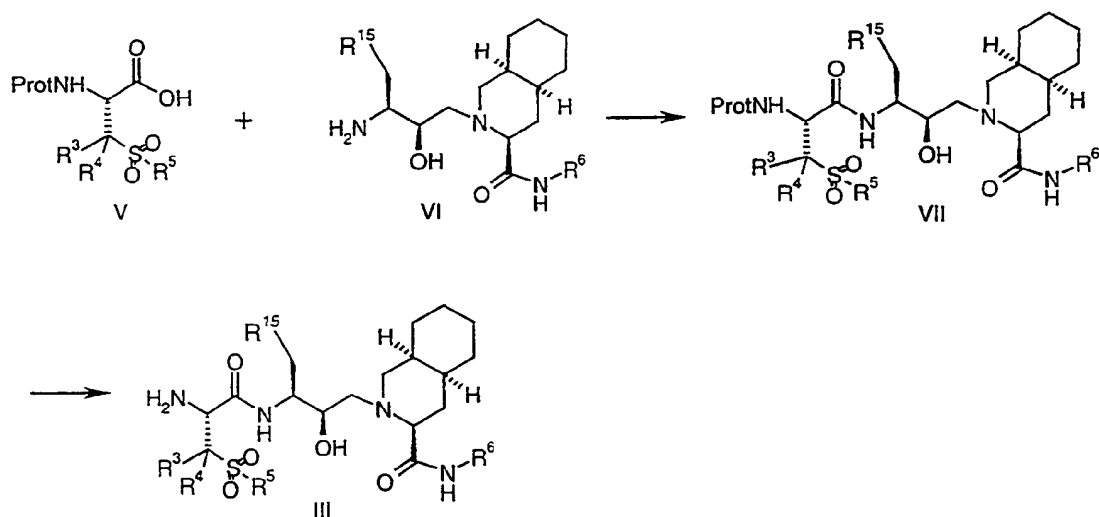
按照该方法的实施方案 f), 式 IVa 化合物与胺 R^6NH_2 的反应可以利用本领域所述的方法、例如利用衍生自胺的试剂和铝衍生的 Lewis 酸例如三甲基铝在室温下在惰性溶剂诸如二氯甲烷或甲苯中进行。(例如, 参见 S. M. Weinreb 等人, *Tetrahedron Letters* 1977, 4171)。

按照该方法的实施方案 g), 反应可以按照本领域已知的用于形成酯的方法进行, 例如参见关于有机化学的教科书诸如 J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版, John Wiley & Sons。例如反应适宜在室温下利用羧酸衍生物和肽偶联剂诸如 EDAC.HCl 在惰性溶剂诸如二氯甲烷中在催化剂 4-二甲基氨基

吡啶存在下进行。或者,可以在惰性溶剂中在催化剂吡啶和 4-二甲基氨基吡啶存在下在 0℃ 至 25℃ 下使用酰卤。

在实施方案 a-e 中用作原料的式 III 化合物或者是已知的,或者可以按照方案 3 制备。因此,式 V 化合物与式 VI 化合物的反应可以按照肽化学中已知的方法进行以得到式 VII 化合物(参见 J. Jones (1994), "The Chemical Synthesis of Peptides", Oxford University Press)。本文中所用的术语“氨基保护基”(Prot)是指在肽化学中使用的基团诸如叔丁氧基羰基(BOC)或 9-苄基甲基氧基羰基(FMOC)。对于该反应,优选的氨基保护基(Prot)是 9-苄基甲基氧基羰基。该反应优选通过式 V 化合物与氯甲酸酯(例如氯甲酸异丁基酯)在有机碱诸如 N-乙基吗啉存在下反应生成随后与式 VI 化合物反应的混合酸酐来进行。该反应适宜在惰性溶剂诸如醚(例如二乙基醚、四氢呋喃等)或脂肪族卤代溶剂(例如二氯甲烷)中在低温下、适当地在约-10℃ 至 5℃ 下进行。式 VII 化合物生成式 III 化合物的转化利用肽化学中使氨基酸的氨基去保护的已知方法进行。例如当氨基保护基是 FMOC 时,反应适宜通过式 VII 化合物与哌啶在二甲基甲酰胺或二氯甲烷中在室温下的反应来进行。

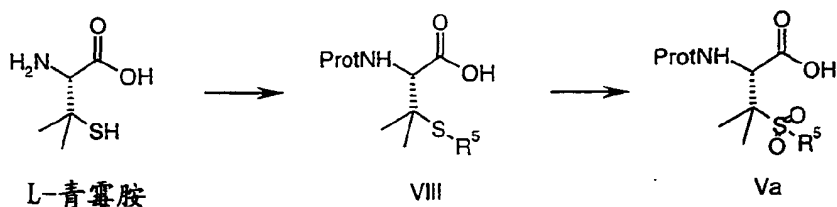
方案 3



在所述的方案中， R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^{15} 的含义如前所述。

其中 R^3 和 R^4 是甲基的式 V 化合物可以按照方案 4 从青霉胺制备。

方案 4



在所述的方案中， R^5 如前所述。

这样, 通过 L-青霉胺与烷基卤 R^5X (其中 R^5 具有前面给出的含义且 X 是卤素(例如溴))在无机碱诸如碳酸钾存在下的反应、然后与引入氨基酸保护基的试剂(例如 FMOCONS_u 或 BOC_2O)的反应生成了式 VIII 化合物。反应可以在室温下在水和有机溶剂优选二噁烷组成的混合溶剂中进行。按照已知方法优选通过与 Oxone 的反应(K. S. Webb, Tetrahedron Lett. 1994, 35(21), 3457-60) 将式 VIII 化合物氧化成式 Va 化合物。

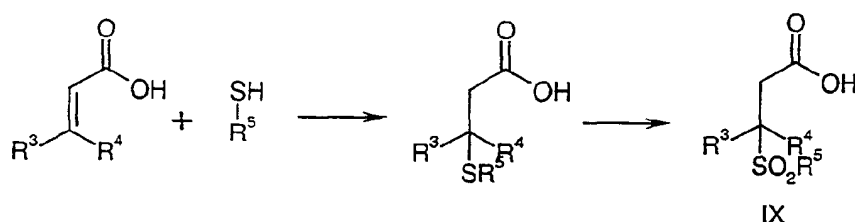
其它的式 V 化合物可以通过类似途径从本领域所述的青霉胺类似物制备。

式 VI 化合物可以按照本领域所述的已知方法例如 EP 432695 A2 制备。

其中 R¹ 是羟基的式 I 化合物可以按照本领域所述的已知方法，例如 A. N. Cook 等人; J. Chem. Soc. 1949, 1022 中的方法制备。例如，可以按照以上所述的方法进行氨基酸 V 的去保护、随后的重氮化、水解以及与式 VI 化合物的偶合，从而得到其中的 R¹ 是羟基的式 I 化合物。

其中的 R¹ 是 H 的式 I 化合物可以从式 VI 化合物和式 IX 化合物(方案 5)按照与已描述的方法相类似的方式制备。式 IX 化合物可以从适当的丙烯酸和硫醇按照本领域所述的并概括在方案 5 中的方法制备(例如, 参见 G. Pattenden 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1992, (10), 1215-21)。

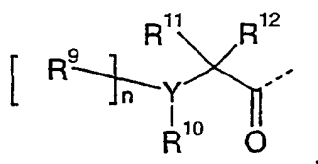
方案 5



在所述的方案中， R^3 、 R^4 和 R^5 如前所述。

在式 V、VI、IX 的原料及其反应性衍生物不是已知化合物或已知化合物的类似物的情况下，它们可以按照与已知化合物相类似的方式或者按照以下实施例的描述或者通过其类似方法制备。此外，实施方案 a-g 中所用的试剂通常是已知化合物。

引入下式基团所需的试剂是相应的羧酸或其活化的衍生物，



其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 如前所述，所述的羧酸或其衍生物本身是已知的化合物或者很容易通过与已知化合物类似的方法制得。例如，当 $n=0$ ，Y 表示 O 或 S 且 R^{10} 是芳基或杂环基时，所述试剂可以通过将适宜的醇(例如 3-羟基吡啶)与溴乙酸叔丁酯在碱性条件下(例如氢化钠于二甲基甲酰胺中或碳酸钾于丙酮中)反应然后进行酸催化的脱保护(例如盐酸于乙醚中，氢溴酸于乙酸中或三氟乙酸于二氯甲烷中)来制备。类似地，当 $n=1$ 且 Y 表示 N 时，所述试剂可以通过类似的方法制备，其中用胺 $\text{R}^9\text{R}^{10}\text{NH}$ 代替醇并且不加入碱。或者，可将甘氨酸叔丁酯用醛或酮在以上方法实施方案 b) 中描述的条件类似条件下进行还原胺化，然后对羧基进行酸催化的脱保护(优选 HBr 的乙酸溶液)。

试验方法:

HIV 蛋白酶抑制试验

HIV 蛋白酶抑制活性用 Matayoshi 等人的方法[Matayoshi E. D.等, (1990). Science. 247. 954-958]的改变形式进行评估。

粗品 HIV-1 蛋白酶从大肠杆菌 pPTΔN 制备。使培养物在 30℃ 下、在添加了 0.2%酪蛋白氨基酸、100μg/ml 氨苄青霉素和 25μg/ml 硫胺素的 M9 培养基中生长直至 OD₆₀₀= 0.5-0.6, 然后使温度上升至 42℃ 以诱导蛋白酶的表达。1.5 小时后, 收集细胞并将细胞沉积物于 -70℃ 下保存备用。

通过将细胞在弗氏压碎器中破碎然后用 30%饱和度的硫酸铵使酶沉淀来制备蛋白酶。

该试验基于分子内的荧光能量转移, 其中使用猝灭的产荧光底物 DABCYL-Ser.Gln.Asn.Tyr.Pro.Ile.Val.Gln.-EDANS, 它的肽序列来自 HIV-1 蛋白酶的天然多肽加工位点之一。

将肽底物溶于光谱级二甲基亚砜(DMSO)得到 500μM 的储备溶液。将抑制剂溶于 1:9 DMSO: 0.1%吐温 20 水溶液的混合物得到比所需的最终浓度浓 20 倍的抑制剂浓溶液。试验缓冲液含有 0.1M 乙酸钠 pH 4.7, 8mM EDTA, 0.2 M NaCl。

将 10μl HIV-1 蛋白酶在 1:1 0.1%吐温: 试验缓冲液的混合物中稀释(将浓度调整到能产生约 20%的底物转换)然后加入到含有 455μl 试验缓冲液、25μl 抑制剂溶液、10μl 底物溶液的混合物中。

将试管在 37℃ 下保温 2 小时, 然后通过加入 500μl 2:1 DMSO: 50mM Tricine pH 8.5 的混合物终止反应。在荧光分光光度计上测定荧光, 激发光波长 λ =340 nm, 发射光波长 λ =492 nm。

抗病毒测定方法

抗-HIV 的抗病毒活性通过 Pauwels 等人的方法{Pauwels 等人, 1988, J Virol Methods 20:309-321}的改进形式来评价。该方法基于化合物保护 HIV-感染的类 T 淋巴母细胞(MT4 细胞)防止其发生感染所介导的细胞死亡

的能力。测定的终点按培养物的细胞生存力被保留 50%时的化合物的浓度('50%抑制浓度', IC_{50})来计算。培养物的细胞生存力通过可溶性黄色 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑溴化物(MTT)的摄取及其向紫色的不溶性甲臌盐的还原来确定。溶解后,用分光光度法测量甲臌产物的量。

准备对数生长期的 MT4 细胞并用 HIV-HXB2 的野生型或定点突变株克隆以每个细胞约 0.0001 病毒感染单位的感染复数以 200-500 μ l 的总体积感染总共 2×10^6 个细胞。将细胞与病毒在 37℃ 下培养 1 小时,然后在 0.01M 磷酸缓冲盐水(pH 7.2)中洗涤,然后重新悬浮在培养基中并与系列稀释的试验化合物一起培养。使用的培养基是不含酚红但补充有青霉素、链霉素、L-谷氨酰胺和 10%胎牛血清的 RPMI 1640 (GM10)。

制备 2mM 试验化合物的二甲基亚砜(DMSO)溶液。重复 4 次,在 GM10 中制备 4 份平行的 2-倍系列稀释液并将 50 μ l 放置在 96-孔板中使其最终的浓度范围为 625 -1.22nm。然后将 50 μ l GM10 和 3.5×10^4 感染的细胞加到各孔中。也制备了不含细胞(空白)、含未感染的细胞(100%生存力; 4 个重复)和含有被感染细胞但不含化合物(病毒介导的细胞死亡的总数; 4 个重复)的对照培养物。然后将培养物在 37℃、5%CO₂ 的潮湿空气中培养 5 天。

在 0.01M 磷酸缓冲盐水, pH 7.2 中制备 5 mg/mL MTT 的新鲜溶液并向各个培养物中加入 20 微升。将培养物如上所述进一步培养 2 小时。通过上下抽吸进行混合并加入 170 微升在酸化的异丙醇中的 Triton X-100 (10% v/v 在 1: 250 浓 HCl/异丙醇混合物中的 Triton X-100), 上下抽吸再次混合培养物。通过进一步混合使甲臌沉淀完全溶解后,在 540nm 和 690nm 波长处(690nm 的读数被用作针对各孔之间伪差的空白值)测定培养物的吸光度(OD)。由下列方程式计算各个处理过的培养物的保护百分数:

$$\text{保护百分数} = \frac{(\text{OD 药物处理的培养物}) - (\text{OD 未处理的病毒对照培养物})}{(\text{OD 未感染的培养物}) - (\text{OD 未处理的病毒对照培养物})} \times 100\%$$

然后通过将保护百分数对 $\log_{10}$ 药物浓度绘图得到 IC_{50} 值。

本发明化合物的 IC_{50} 通常在 1nM 至 10000nM 之间,优选在 1nM 至 60nM 的范围内。

一些代表性的活性数据如下表 9 中所示。

表 9

实施例号	酶抑制 IC ₅₀ (nM)	抗病毒 IC ₅₀ (nM)
3	0.6	17
4	2.8	14
7	2.3	21
16	1.0	12
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

酶抑制 IC₅₀ 值向上舍入到小数点后 1 位, 抗病毒 IC₅₀ 值向上舍入到最接近的整数。

本发明的化合物及其可药用酸加成盐可以例如以药物制剂的形式用作药物。药物制剂可以例如以片剂、包衣片、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或者混悬液的形式经口服给药。但是, 也可以例如以栓剂形式通过直肠给药, 或者以注射液的形式非胃肠给药。

本发明的化合物及其可药用酸加成盐可以与药学上惰性的、无机或有机赋形剂一起加工制成片剂、包衣片、糖锭剂和硬明胶胶囊。可以将乳糖、

玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等用作这类赋形剂，例如用于制备片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊。

用于软明胶胶囊的适宜赋形剂是，例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。

用于生产溶液和糖浆的适宜赋形剂是，例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

用于注射液的适宜赋形剂是，例如水、醇类、多元醇、甘油、植物油等。

用于栓剂的适宜赋形剂是，例如天然的或硬化的油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

此外，药物制剂可包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、芳香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或者抗氧化剂。它们还可包含其它治疗学上有益的物质。

剂量可在较宽的限度内变化，并且在每个具体病例中，当然应适合于个体需求。一般地，在口服给药的情况下，每日剂量约为 10 至 2500mg 式 I 化合物/人应该是适当的，但需要时还可超过上述上限。

每日剂量可以以单次剂量或分次剂量的形式给药。该治疗可与一种或多种其它治疗活性物质的给药联合进行，并且其它治疗活性物质的给药可与式 I 化合物的给药并行或相继进行。因此，本文中所用的并行给药包括将联用的药物一起或先后给药。

实施例

质谱在电喷雾解离条件下在下列仪器之一上记录：

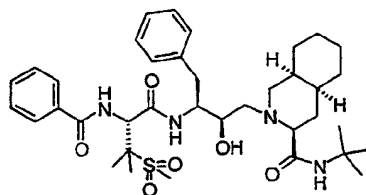
- a)、THERMOQUEST SSQ 7000 [溶剂 0.085% TFA 的 90% 乙腈/水溶液；流速 100 微升/分钟；毛细管 250℃；喷雾电压 5KV；护套气体 80 psi]，或
- b)、LC-MS 系统(液相色谱-质谱联用) THERMOQUEST 7000 ELECTROSPRAY 或 MICROMASS PLATFORM ELECTROSPRAY [梯度：0.1% TFA 的水溶液至 0.085% TFA 的乙腈溶液]。

对于是已知化合物的原料，其中的一些可购买自商业供应商。其它的已知原料及其类似物可以通过本领域已知的方法制备。下面提供了可购自商业供应商的化合物的例子，和有关其它化合物及其类似物的合成的引文。

用如下实施例举例说明本发明：

实施例 1

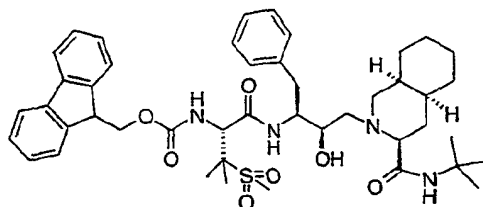
2-[3(S)-[[N-苯甲酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-苄基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺



将搅拌中的 105mg (0.13mmol) N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺的 4ml 干燥二甲基甲酰胺溶液在室温下用 0.4ml (4mmol) 哌啶处理。2.5 小时后，蒸除挥发性物质并将残余物用己烷研制得到胶状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺，将该胶状物溶于 3ml 二氯甲烷并冷却至 0℃。加入 0.035ml (0.26mmol) N-乙基吗啉(NEM)，随后加入 0.016ml (0.13mmol) 苯甲酰氯(Aldrich 24,054-0)。2 小时后，将溶液用 20ml 二氯甲烷稀释并依次用 10% 柠檬酸水溶液、饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤。将溶液用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到固体，将该固体进行硅胶色谱，用二氯甲烷/甲醇(37:3)洗脱得到白色固体状产物 60mg (67%)，mp 212-18℃，[M+H]⁺ 683.2。

原料的制备如下：

N-叔丁基-2-[3(S)-[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺



(A)将搅拌中的 596mg (4mmol) L-青霉胺(Aldrich 19,631-2)的 40ml 水/二噁烷(1:1)溶液在室温下用 11.04g (80mmol)碳酸钾处理,接着用 710mg (5mmol)碘代甲烷处理,1 小时后,用 5.39g (20mmol) N-(9-苄基甲氧基羰基)-氧基琥珀酰亚胺(Advanced Chemtech RC8015)处理。另外 2 小时后,蒸除挥发性物质并将残余物在水和乙醚之间进行分配。将溶液用 2N 盐酸酸化,用乙醚萃取,将合并的有机相用硫酸镁干燥。蒸发至干得到黄色泡沫,将该黄色泡沫进行硅胶色谱,用二氯甲烷/甲醇(9:1)洗脱得到 4.8g (78%) 白色泡沫状 N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺基)-L-缬氨酸, $[M+H]^+$ 385.9。

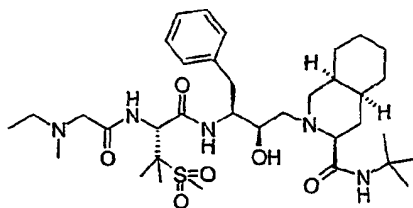
(B)将剧烈搅拌中的从以上(A)得到的 4.8g (12.4mmol) N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺基)-L-缬氨酸的 36ml 含有 600mg (15mmol)氢氧化钠的水溶液用 8.43g (99mmol)碳酸氢钠和 12ml 丙酮处理。滴加 10.26g (16.68mmol) OXONE[®](Aldrich 22,803-6)的 36ml (0.0004M) EDTA 溶液并将溶液剧烈搅拌 2 小时。然后加入 6.3g 焦亚硫酸钠的 12.6ml 水溶液并将溶液再搅拌 15 分钟。加入乙酸乙酯,将水相用 6N 盐酸酸化至 pH 2,用氯化钠饱和,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相依次用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到黄色胶状物。用石油醚(bp 40-60℃)/乙醚研制得到乳油状固体,将其用乙醚进一步洗涤得到 3.18g (61%)白色固体状的 N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸, mp 189-92℃, $[M+H]^+$ 417.8。

C) 将以上(B)得到的 8.34g (20mmol) N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸的干燥四氢呋喃溶液冷却至-10℃并加入 2.8ml (20mmol)三

乙基胺, 随后加入 2.6ml (20mmol) 氯甲酸异丁基酯(Aldrich 17,798-9)。然后加入 8.02g (20mmol) 2-(3(S)-氨基-2(R)-羟基-4-苯基丁基)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺(按照已知方法例如 Martin, Joseph Armstrong; Redshaw, Sally; EP 432695 A2 制备)并将混合物在-10℃下再搅拌 2 小时, 然后升温至室温过夜。蒸除挥发性物质并将残余物在 100ml 二氯甲烷和 100ml 10%柠檬酸溶液之间进行分配。将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相用饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到固体, 将该固体用乙醚研制, 随后用乙醚/乙酸乙酯(10:1)研制得到 10.84g (68%)白色固体状的 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 801.4。

实施例 2

N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(N-乙基-N-甲基甘氨酸酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺



将 38mg (0.2mmol) N-乙基-N-甲基甘氨酸氢溴化物和 116mg (0.2mmol) N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺的 5ml 二氯甲烷溶液在 0℃下用 28mg (0.2mmol) 1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)、0.05ml (0.4mmol) N-乙基吗啉(NEM)和 38mg (0.2mmol) N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDAC.HCl)处理并使之升至室温过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减

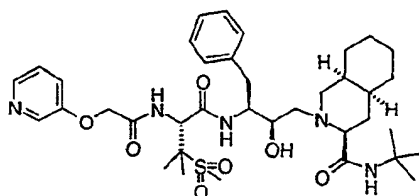
压蒸发得到胶状物, 将该胶状物进行硅胶色谱, 用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱得到 65mg 白色泡沫状的 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(N-乙基-N-甲基甘氨酸基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 678.4。

原料 N-乙基-N-甲基甘氨酸氢溴化物(1:1)的制备如下:

A)将搅拌中的 0.6ml (7mmol) N-乙基甲基胺和 0.97ml (7mmol)三乙胺的 7ml 二氯甲烷溶液用 1ml (7mmol)溴乙酸叔丁基酯(Aldrich 12,423-0)处理并搅拌过夜。蒸除挥发性物质, 将残余物用乙酸乙酯研制并滤除固体。蒸除溶剂得到 459mg 黄色油状物, 将其在室温下用 2ml 45%氢溴酸的乙酸溶液处理并搅拌 6 小时。减压蒸除挥发性物质并将残余物用乙酸乙酯研制得到 413 mg 白色固体状的 N-乙基-N-甲基甘氨酸氢溴化物。

实施例 3

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酸基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



按照与实施例 2 所述的相类似的方式制得实施例 3, $[M+H]^+$ 714.4, 但用 2-(3-吡啶基氧基)乙酸三氟乙酸盐作为原料。

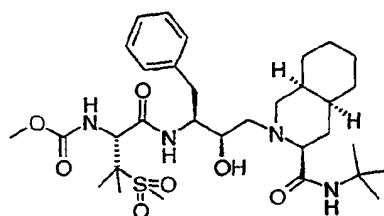
原料 2-(3-吡啶基氧基)乙酸三氟乙酸盐的制备如下:

A)将 9.5g (0.1mol) 3-羟基吡啶的 50ml 干燥二甲基甲酰胺溶液在 0℃下分批用氢氧化钠的己烷浆液(通过用己烷洗涤 4g 氢氧化钠(60%于矿物油中的分散体)制得)处理。30 分钟后, 滴加 19.4g (0.1mol)溴乙酸叔丁基酯并将溶液搅拌过夜。蒸除挥发性物质并将残余物在二氯甲烷和水之间进行分配。将

有机相用水洗涤，用硫酸镁干燥并减压蒸发得到油状物，将该油状物进行硅胶色谱，用二氯甲烷洗脱得到 8.9g 绿褐色油状物。将该油状物溶于二氯甲烷，冷却至 0℃并用 18ml 三氟乙酸处理，然后升温至室温过夜。蒸除挥发性物质，将残余物用乙醚研制得到 9.2g 浅褐色固体状的 2-(3-吡啶基氧基)乙酸三氟乙酸盐。

实施例 4

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺

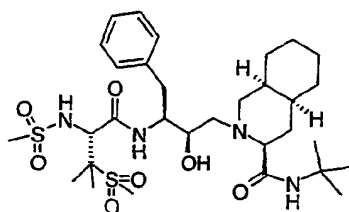


将搅拌中的 200mg (0.25mmol) N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺的 5ml 干燥二甲基甲酰胺溶液在室温下用 0.63ml (6.3mmol) 吡啶处理。2.5 小时后，蒸除挥发性物质，将残余物用己烷研制得到胶状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺，将该胶状物溶于 5ml 二氯甲烷，用 0.2ml (1.5mmol) N-乙基吗啉(NEM)和 0.02ml (0.25mmol) 氯甲酸甲基酯(Aldrich, M3,530-4)处理并搅拌过夜。补加 0.02ml (0.25mmol) 氯甲酸甲基酯并将反应液再搅拌 3 小时。将溶液用二氯甲烷稀释，然后用 10% 柠檬酸溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。通过加入固体碳酸氢钠使此柠檬酸溶液呈碱性，然后用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到残余物，将该残余物进行硅胶色谱，用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱然后用乙醚研制得到 75mg 白色固体状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢

-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, mp 190-194℃, $[M+H]^+$ 637.4.

实施例 5

2-[3(S)-[[N,3-二(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺

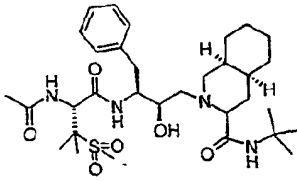
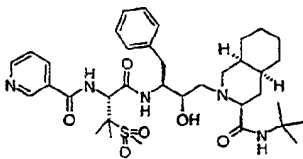
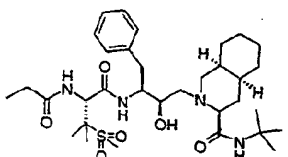
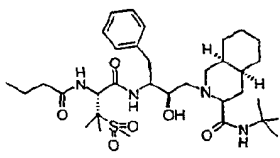


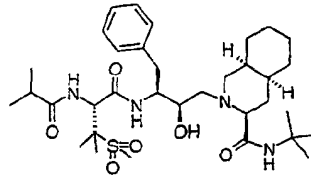
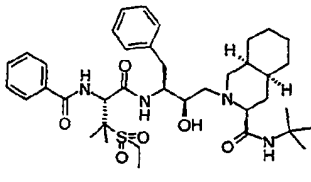
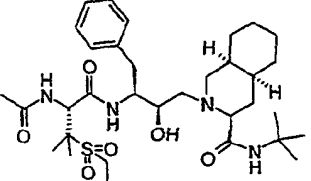
将搅拌中的 200mg (0.25mmol) N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺的 5ml 干燥二甲基甲酰胺溶液在室温下用 0.63ml (6.3mmol) 吡啶处理。2.5 小时后, 蒸除挥发性物质, 将残余物用己烷研制得到胶状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, 将该胶状物溶于 5ml 二氯甲烷并用 0.12ml (1.5mmol) 吡啶处理, 随后用 0.02ml (0.25mmol) 甲磺酰基氯处理。2 小时后, 将溶液用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到胶状物, 将该胶状物用乙醚研制然后进行硅胶色谱, 用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱得到 105mg 白色固体状 2-[3(S)-[[N,3-二(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺, mp 135-160℃ 泡沫, 重新熔化 230-235℃(分解), $[M+H]^+$ 657.2.

按照与实施例 1 所述的相类似的方式, 还制得表 1 所示的化合物。实施例 6、7、8、9、10 从 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺, mp 135-160℃ 泡沫, 重新熔化 230-235℃(分解), $[M+H]^+$ 657.2.

基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺制备。实施例 11 和 12 按照与实施例 1 相类似的方式制备,但是在 A)部分中用碘代乙烷代替碘代甲烷。用作原料的酰基氯都购买自商业来源诸如 Aldrich 和 Lancaster。

表 1

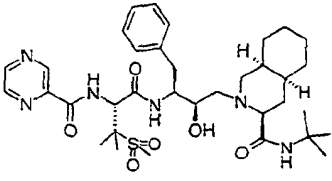
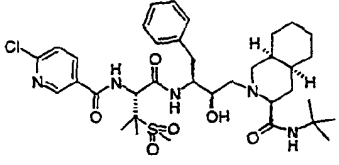
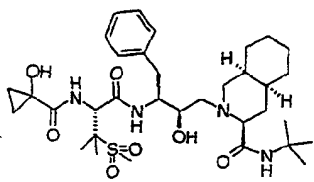
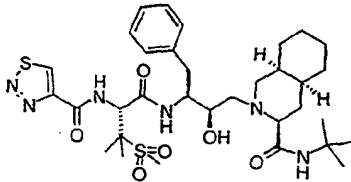
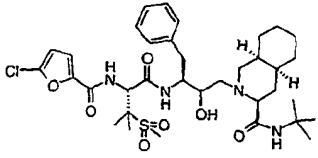
名称	结构式	$[M+H]^+$	实施例号
2-[3(S)-[[N-乙酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		621.1	6
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		684.2	7
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-丙酰基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		635.3	8
2-[3(S)-[[N-丁酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		649.3	9

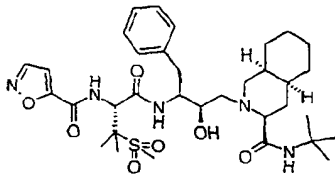
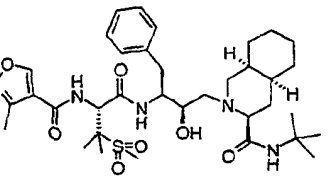
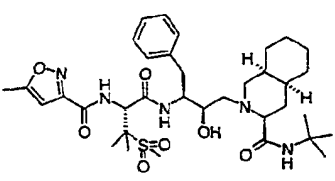
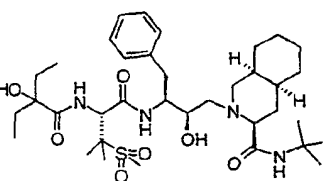
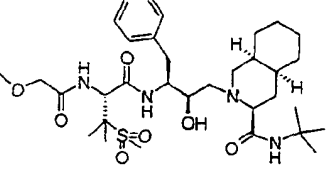
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-异丁酰基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		649.3	10
2-[3(S)-[[N-苯甲酰基-3-(乙磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		697.2	11
2-[3(S)-[[N-乙酰基-3-(乙磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		635.2	12

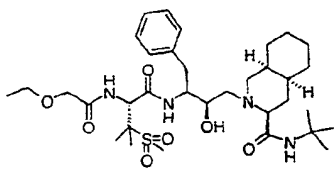
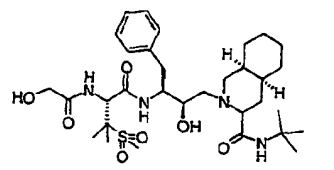
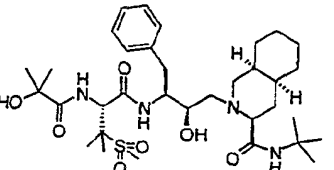
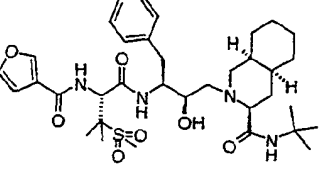
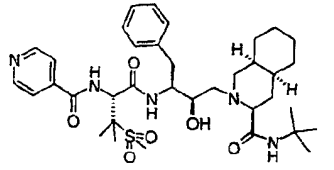
按照与实施例 2 和 3 所述的相类似的方式,用 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-芴基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺作为原料制得表 2 中的化合物。

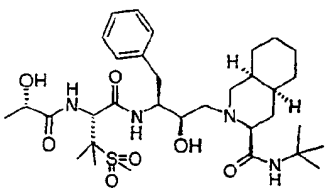
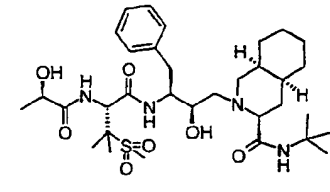
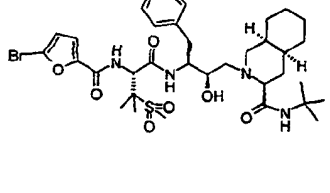
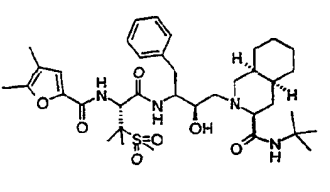
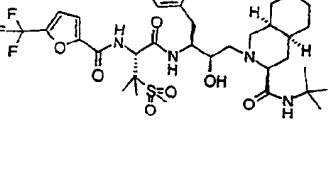
在表 2 中的化合物的合成中使用的其它试剂都购自商业来源诸如 Aldrich、Lancaster 和 Maybridge Int., 或者利用本领域所述的方法或与本领域所述的相类似的方法来制备。

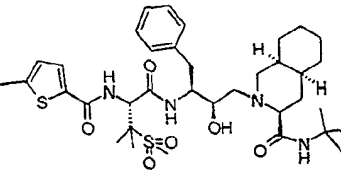
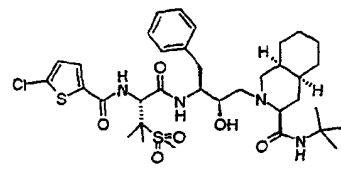
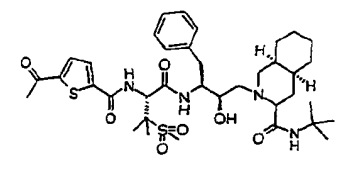
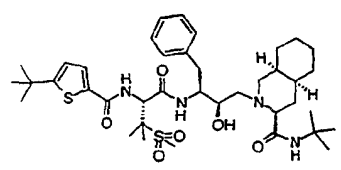
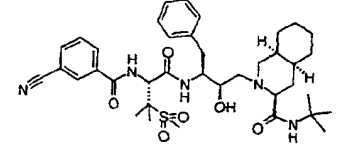
例如,苯氧基乙酸(实施例 14)、3-糠酸(实施例 28)、2-乙基-2-羟基丁酸(实施例 23)和 5-溴-2-糠酸(实施例 32)购自 Aldrich (cat. Nos. 15,851-8; 16,339-2; 13,843-6; B6,740-6), 4,5-二甲基-2-糠酸(实施例 33)和 5-(三氟甲基)-2-糠酸(实施例 34)购自 Maybridge Int. (cat. Nos. BTB 08890; PC8012),

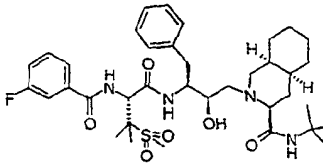
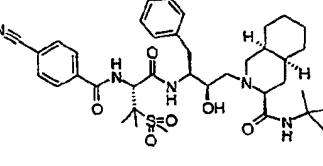
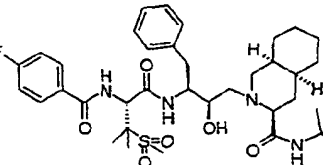
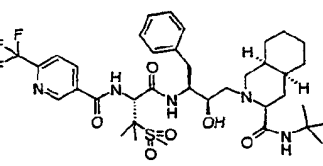
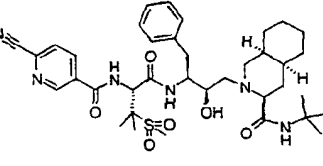
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-吡嗪基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		685.4	15
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		718.3	16
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[(1-羟基-1-环丙基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		663.4	17
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1,2,3-噻二唑-4-基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		688.4	18
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(5-氯-2-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		707	19

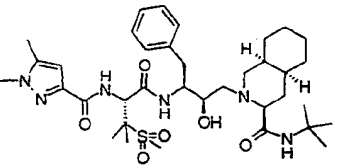
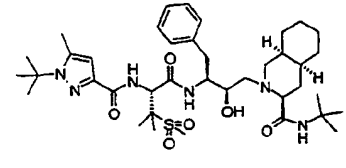
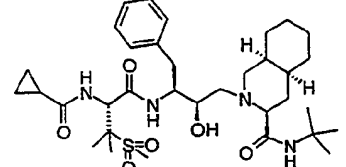
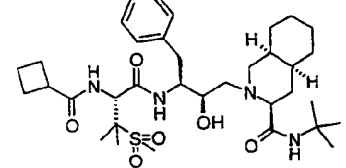
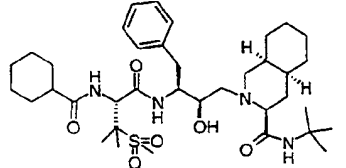
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-异噁唑基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		674.3	20
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-甲基-4-异噁唑基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		688.4	21
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-3-异噁唑基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		688.4	22
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基-2-乙基丁酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		693.4	23
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲氧基乙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		651.3	24

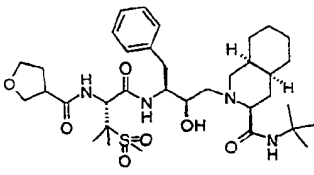
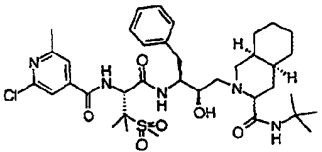
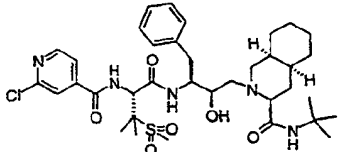
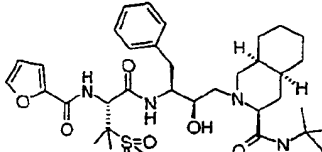
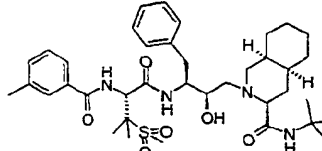
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-乙氧基乙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		665.4	25
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基乙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		637.2	26
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		665.4	27
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		673.3	28
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(4-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		684.3	29

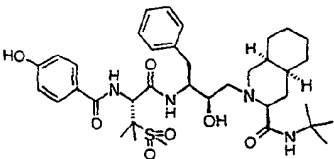
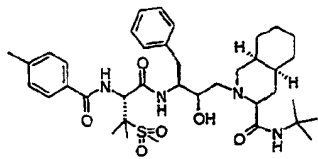
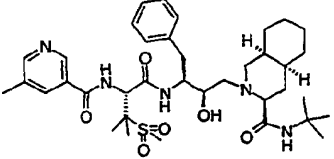
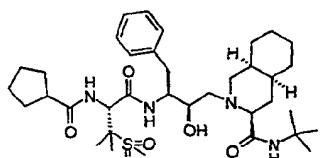
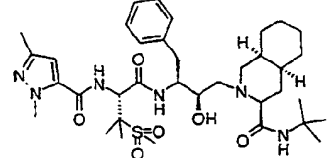
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2(S)-羟基丙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		651.4	30
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2(R)-羟基丙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		651.3	31
2-[3(S)-[[N-(5-溴-2-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		751.6	32
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4,5-二甲基-2-呋喃甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		701.6	33
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[5-(三氟甲基)-2-呋喃甲酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		741.6	34

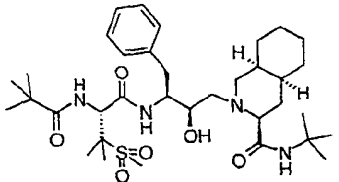
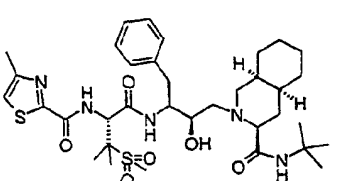
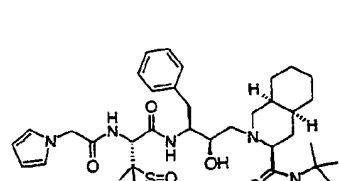
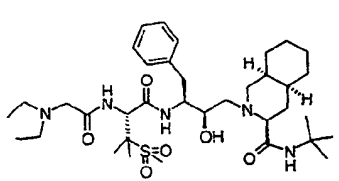
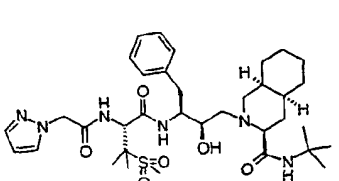
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-噻吩甲酰)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		703.6	35
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(5-氯-2-噻吩甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		723.4	36
2-[3(S)-[[N-(5-乙酰基-2-噻吩甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		731.2	37
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(5-叔丁基-2-噻吩甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		745.6	38
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氰基苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		708.6	39

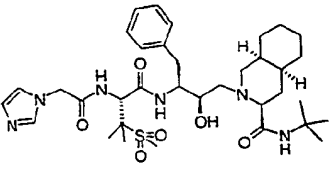
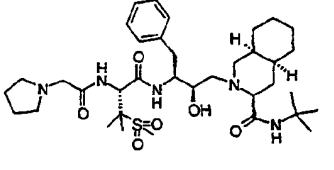
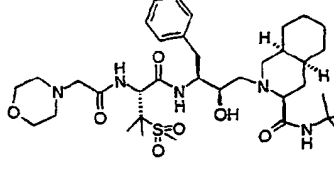
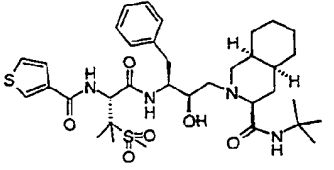
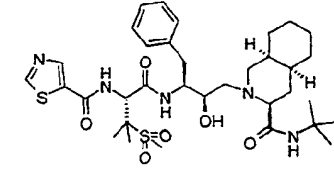
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氟苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		701.4	40
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(4-氰基苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		708.6	41
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(4-氟苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		701.6	42
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]羧基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		752.8	43
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(6-氰基-3-吡啶基)羧基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		709.6	44

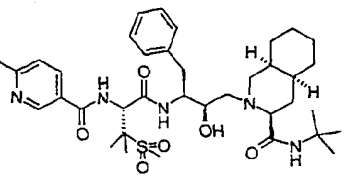
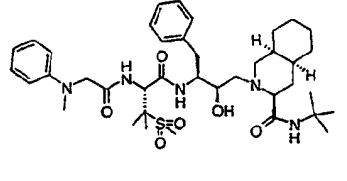
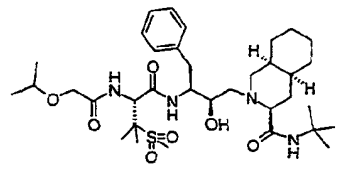
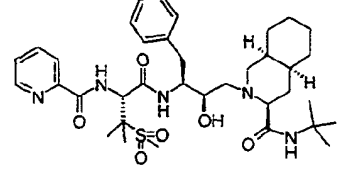
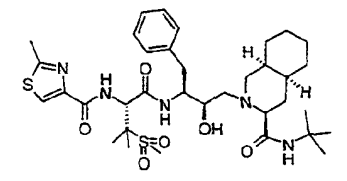
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1,5-二甲基-3-吡唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		701.6	45
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(1-叔丁基-5-甲基-3-吡唑基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		743.6	46
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环丙基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		647.6	47
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环丁基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		661.6	48
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环己基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		689.4	49

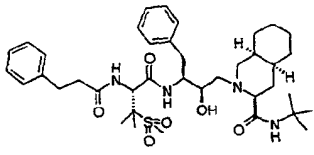
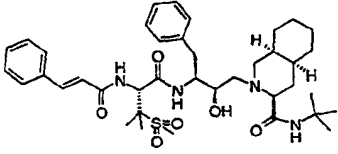
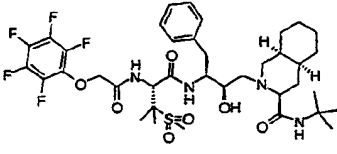
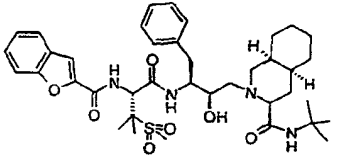
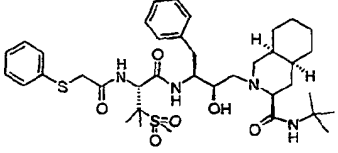
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-(四氢-3(RS)-呋喃甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺 (1:1 非对映体的混合物)		677.6	50
N-叔丁基-2-[N-[(2-氯-6-甲基-4-吡啶基)羰基]-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		732.4	51
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(2-氯-4-吡啶基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		718.4	52
N-叔丁基-2-[N-(2-呋喃甲酰基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		673.8	53
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-甲基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		697.6	54

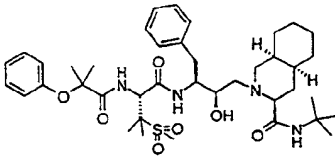
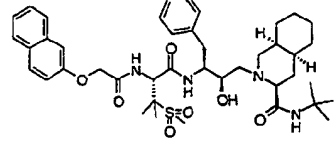
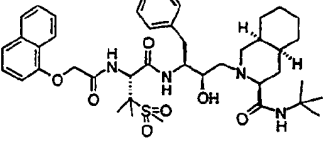
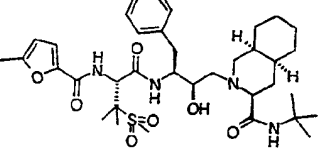
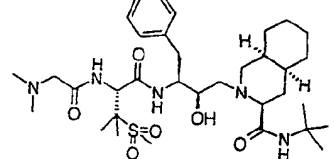
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲氧基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		701.6	55
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		697.6	56
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		698.6	57
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环戊基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		675.5	58
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2,5-二甲基-3-吡唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		701.6	59

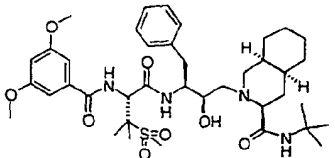
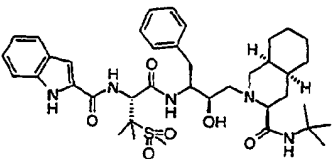
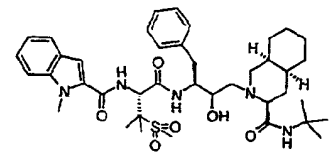
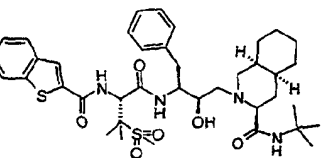
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-新戊酰基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		663.4	60
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(4-甲基-2-噻唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		704	61
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-3-甲基-N-[2-(1-吡咯基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		686.2	62
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(二乙基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-3-甲基-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		692.3	63
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-3-甲基-N-[2-(1-吡唑基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		687.3	64

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-3-甲基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		687.2	65
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(1-吡咯烷基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		690.3	66
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-吗啉代乙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		706.2	67
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-噻吩甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		689.2	68
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-噻唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		690.3	69

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		698.3	70
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[N-甲基-N-苯基甘氨酸酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		726.4	71
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-异丙氧基乙酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		679.3	72
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		684.3	73
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-甲基-4-噻唑基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		704	74

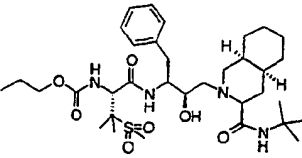
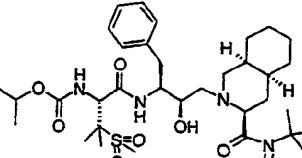
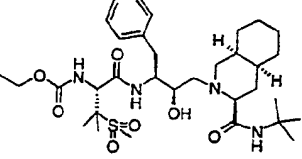
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-苯基丙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		711.4	75
(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-苯基丙烯酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		709.4	76
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(五氟苯氧基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		803.3	77
2-[3(S)-[[N-[(2-苯并呋喃基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		723.4	78
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(苯硫基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		729.4	79

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲基-2-苯氧基丙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		741.4	80
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(2-萘氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		763.4	81
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(1-萘氧基)乙酰基]氨基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		763.4	82
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-呋喃甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		687.5	83
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[2-[2-(二甲基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		664.5	84

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		743.4	85
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-N-[(2-吡啶基)羰基]-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		722.4	86
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1-甲基-2-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		736.4	87
2-[3(S)-[[N-[(1-苯并噻吩-2-基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		739.3	88

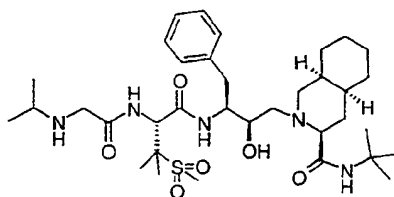
按照与实施例 4 所述的相类似的方式, 用 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-芴基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺和可购买的氯甲酸酯作为原料制得表 3 中的化合物。

表 3

名称	结构式	$[M+H]^+$	实施 例号
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(丙氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		665.3	89
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(异丙氧基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		665.3	90
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(乙氧基羰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		651.3	91

实施例 92

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[2-(异丙基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



将 0.123g 2-[3(S)-[[N-[N-(苄基氧基羰基)-N-异丙基甘氨酸基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺的 30ml 乙醇溶液用 10% 碳载钯处理并在氢气氛下氢化过夜。

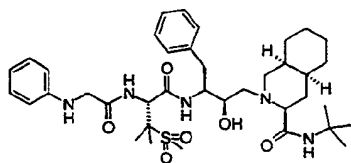
滤出催化剂然后减压蒸除挥发性物质得到无色玻璃状物，将玻璃状物进行硅胶色谱，用二氯甲烷/甲醇(25:1)洗脱，接着用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱得到油状物。将该油状物用石油醚/乙醚(bp 40-60℃)研制得到 29mg 白色固体状 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[2-(异丙基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺， $[M+H]^+$ 678.5。

原料的制备如下：

将 1.04ml (7.6mmol)甘氨酸叔丁基酯和 0.11ml (8.38mmol)丙酮的 30ml 乙醇溶液用 10%碳载钯(Fluka)处理并在氢气氛下氢化过夜。滤出催化剂然后减压蒸除挥发性物质得到 1.08g (82%)浑浊的流动油状物，将其在 0℃下用 7ml 三氟乙酸处理并将其升至室温。5 小时后，蒸除挥发性物质得到 2.65g 浅黄色油状物，将 1.44g 部分油状物在 0℃下溶于 10ml 2M 氢氧化钠溶液并同时用 0.89ml (6.23mmol)氯甲酸苄基酯和 10ml 2M 氢氧化钠溶液处理。将反应混合物温至室温过夜并用乙醚洗涤。将溶液酸化然后用乙酸乙酯萃取，将合并的有机相用水洗涤，用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 0.338g 无色油状的 N-(苄基氧基羰基)-N-异丙基甘氨酸。按照与实施例 2 所述的相类似的方式，使 0.043g 部分油状物与 0.1g (1.73mmol) N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺反应得到 0.123g 黄色玻璃状的 2-[3(S)-[[N-[N-(苄基氧基羰基)-N-异丙基甘氨酸基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺。

实施例 93

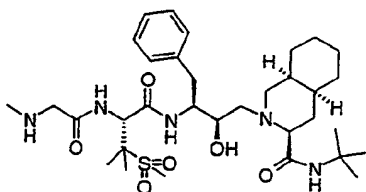
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(N-苯基甘氨酸酰基)-L-缬氨酸酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



按照与实施例 92 所述的相类似的方式，用 N-苯基甘氨酸(Aldrich 33,046-9)作为原料制得实施例 93， $[M+H]^+$ 712.5。

实施例 94

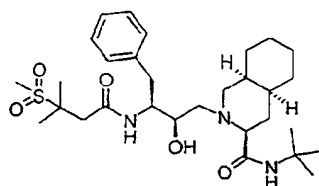
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(N-甲基甘氨酸酰基)-L-缬氨酸酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



按照与实施例 92 所述的相类似的方式，用 N-(苄基氧基羰基)肌氨酸(Bachem C-2570)作为原料，但省略了原料制备过程中的保护步骤，制得实施例 94($[M+H]^+$ 650.4)。

实施例 95

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-1-[2(R)-羟基-3(S)-[3-(甲磺酰基)丁酰氨基]-4-苯基丁基]-2(S)-哌嗪甲酰胺



按照与实施例 2 所述的相类似的方式, 将 3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酸与 2-(3(S)-氨基-2(R)-羟基-4-苯基丁基)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺反应得到白色固体状产物, mp 95-110°C(泡沫), $[M+H]^+$ 564.3.

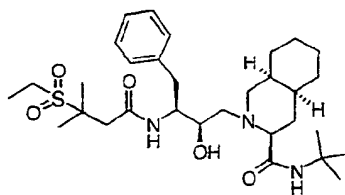
原料 3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酸的制备如下:

将搅拌中的 0.81g (6mmol) 3-巯基-3-甲基丁酸(按照 G. Pattenden 等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 10, 1215-21 所述的方法从 3,3-二甲基丙烯酸(Aldrich D13,860-6)制备)的 25ml 二噁烷/水(3:2)溶液用 4.14g (30mmol)碳酸钾的 5ml 水溶液处理, 随后用 1.14g (8mmol)碘代甲烷处理。

4 小时后, 蒸除挥发性物质并加入水。将水相用乙醚萃取然后酸化。然后将酸化后的水相用乙醚萃取, 将有机相用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 0.57g (64%)浅橙色油状的 3-甲基-3-(甲磺基)丁酸。将该油状物溶于 12ml 含有 188mg (4.63mmol)氢氧化钠的水中, 然后用 2.59g (31mmol)碳酸氢钠和 4ml 丙酮处理, 随后用通过滴加方式溶于 12ml 0.0004M EDTA 溶液中的 3.16g (5.13mmol) OXONE[®] (Aldrich 17,798-9)处理。2 小时后, 加入 2g 焦亚硫酸钠的 4ml 水溶液并将溶液搅拌 15 分钟。将溶液酸化至 pH 2 并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 585mg 无色油状物, $[M+H]^+$ 181 (Cl^{+ive})。

实施例 96

2-[3(S)-[3-(乙磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺

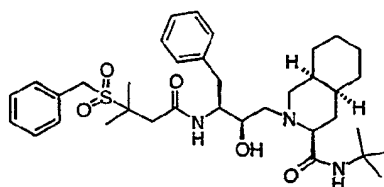


按照与实施例 2 所述的相类似的方式, 通过 3-(乙磺酰基)-3-甲基丁酸与 2-(3(S)-氨基-2(R)-羟基-4-苯基丁基)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺的反应, 制得实施例 96, $[M+H]^+$ 578.2。

使用碘代乙烷代替碘代甲烷, 按照与制备用作实施例 95 的原料的 3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酸时所述的相类似的方式制得原料 3-(乙磺酰基)-3-甲基丁酸。

实施例 97

2-[3(S)-[3-(苯磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺

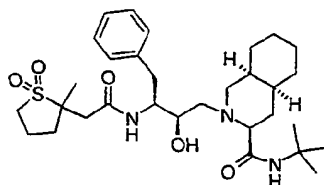


按照与实施例 2 所述的相类似的方式, 通过将 3-(苯磺酰基)-3-甲基丁酸与 2-(3(S)-氨基-2(R)-羟基-4-苯基丁基)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺反应, 制得实施例 97, $[M+H]^+$ 640。

原料 3-(苯磺酰基)-3-甲基丁酸按照与制备实施例 95 的原料所述的相类似的方式从 3-(苄磺基)-3-甲基丁酸 (G. Pattenden 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1992, 10, 1215-21) 制得。

实施例 98

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-[2-(四氢-2(RS)-甲基-1,1-二氧化-2-噻吩基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺(非对映体的混合物)

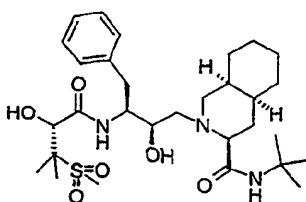


按照与实施例 2 所述的相类似的方式, 通过将四氢-2(RS)-甲基-2-噻吩乙酸 S,S-二氧化物与 2-(3(S)-氨基-2(R)-羟基-4-苯基丁基)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺反应, 制得实施例 98, $[M+H]^+$ 576.3.

原料四氢-2(RS)-甲基-2-噻吩乙酸 S,S-二氧化物按照与制备实施例 95 的原料所述的相类似的方式从四氢-2-甲基-噻吩乙酸 (R. A. Bunce 等人, J. Org. Chem. 1992, 57(6), 1727-33) 制得。

实施例 99

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[2(R)-羟基-3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



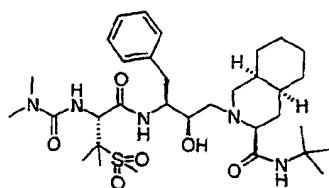
按照与实施例 2 所述的相类似的方式, 通过将 2(R)-羟基-3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酸与 2-(3(S)-氨基-2(R)-羟基-4-苯基丁基)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺反应, 制得实施例 99, $[M+H]^+$ 580.4.

原料 2(R)-羟基-3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酸的制备如下:

将搅拌中的从实施例 1 的(B)部分得到的 2.25g (5.3mmol)被保护的氨基酸的 20ml 干燥二甲基甲酰胺溶液用 1.1ml (11mmol)哌啶处理。1 小时后, 蒸除挥发性物质并将残余物用乙醚研制, 随后用乙酸乙酯研制得到 1g 胶状物, 将该胶状物溶于 8ml 10% v/v 硫酸并加热至 50℃。滴加 1.3g 硝酸钠的 3ml 水溶液, 30 分钟后补加 0.7g 硝酸钠的 2ml 水溶液。将反应混合物冷却并用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 200mg 胶状的 2(R)-羟基-3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酸。

实施例 100

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(二甲基氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺

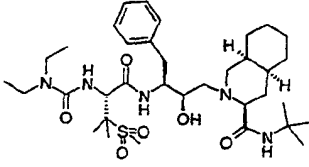
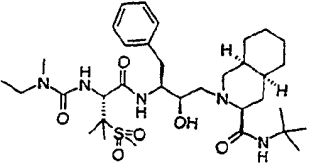


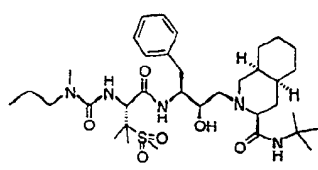
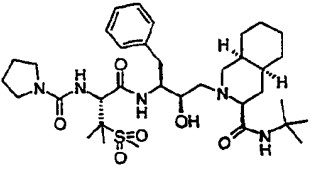
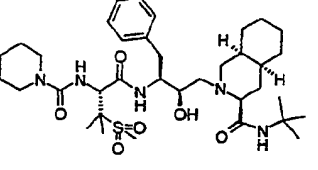
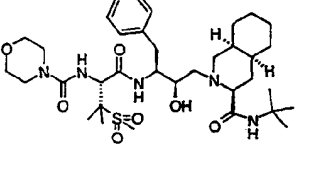
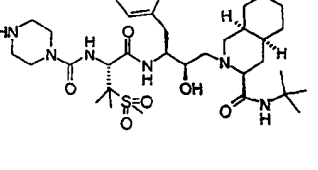
将搅拌中的 0.4g (0.5mmol) N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺的 10ml 干燥二甲基甲酰胺溶液在室温下用 1ml (10mmol)哌啶处理。1 小时后, 蒸除挥发性物质并将残余物用己烷研制得到胶状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, 将该胶状物溶于 5ml 乙腈并用 100mg (0.5mmol) 氯甲酸对硝基苯基酯(Aldrich 16,021-0)处理, 随后用 84mg (1mmol)固体碳酸氢钠处理。15 分钟后, 加入 0.25ml 2M 二甲基胺的四氢呋喃溶液(Aldrich 39,195-6)和 0.14ml 三乙胺, 将反应混合物搅拌 2 小时。减压蒸除挥发性物

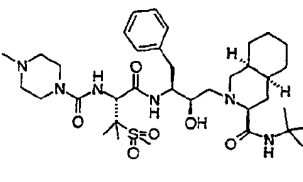
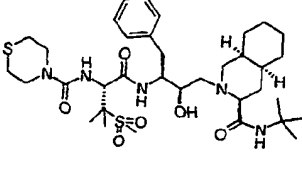
质, 将残余物在水和二氯甲烷之间进行分配, 将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到油状物, 将该油状物进行硅胶色谱, 用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱得到 62mg (20%) 白色固体状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(二甲基氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 650.4。

按照与实施例 100 所述的相类似的方式, 用 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-芴基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺作为原料还制备了表 4 中所示的化合物。在表 4 中的化合物的合成中所用的其它试剂都购买自商业来源诸如 Aldrich 和 Lancaster。

表 4

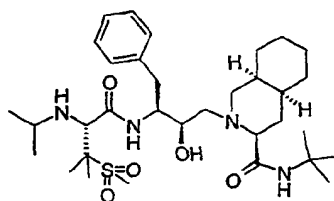
名称	结构式	$[M+H]^+$	实施例号
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(二乙基氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		678.4	101
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(N-乙基-N-甲基氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		664.3	102

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(N-甲基-N-丙基氨基甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		678.3	103
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1-吡咯烷基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		676.3	104
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(哌啶子基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		690.3	105
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(吗啉代羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		692.2	106
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(1-哌嗪基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		691.3	107

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		705.3	108
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-[(四氢-1,4-噻嗪-4-基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		708	109

实施例 110

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-异丙基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺

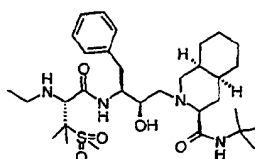
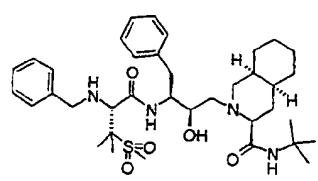


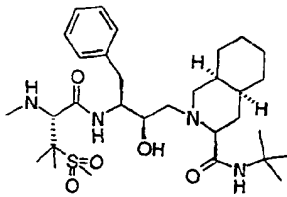
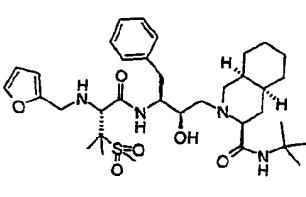
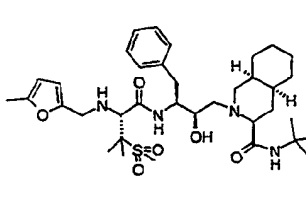
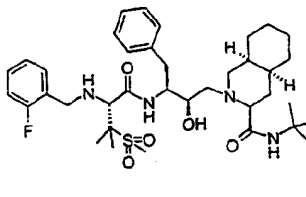
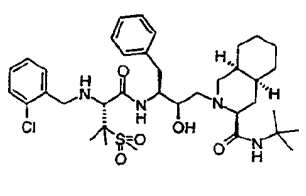
将搅拌中的 0.4g (0.5mmol) N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺的 10ml 干燥二甲基甲酰胺溶液在室温下用 1ml (10mmol)哌啶处理。1 小时后，蒸除挥发性物质并将残余物用己烷研制得到胶状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺，将该胶状物溶于 8ml 二氯乙烷并在氮气下用 0.037ml (0.5mmol)丙酮、0.028ml (0.5mmol)冰乙酸和 160mg (0.75mmol)三乙酰氧基硼氢化钠处理。将反应混合物搅拌过夜然后蒸除挥发性物质。将

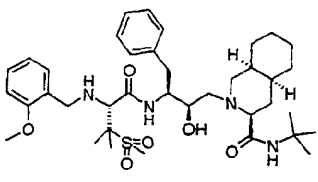
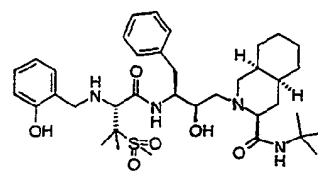
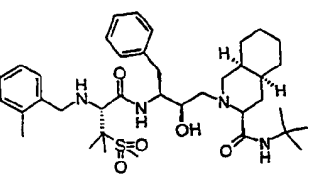
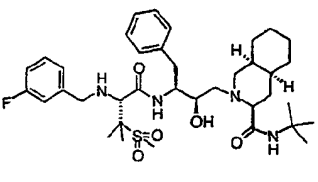
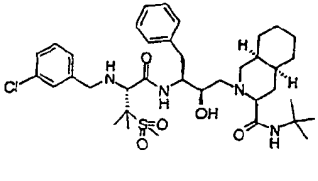
残余物在二氯甲烷和水之间进行分配然后用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到胶状物,将该胶状物进行硅胶色谱,用乙酸乙酯/己烷(4:1)洗脱,然后用己烷研制得到 127mg (41%) 白色固体状 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-异丙基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺。[M+H]⁺ 621.3。

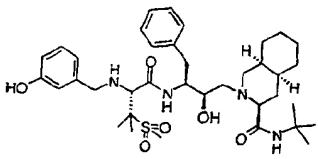
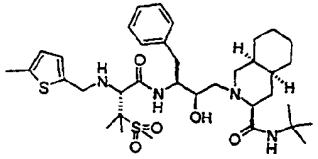
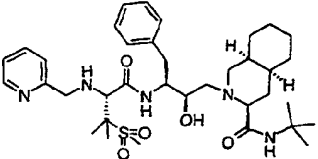
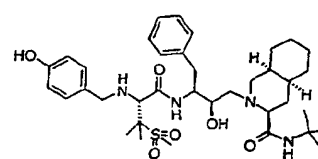
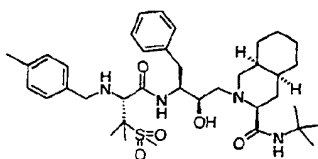
按照与实施例 110 所述的相类似的方式,用 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-芴基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺作为原料,还制备了表 5 中所示的化合物。在表 5 中的化合物的合成中所用的其它试剂都得自商业来源诸如 Aldrich、Lancaster 和 Maybridge Int,例如,糠醛(实施例 114)和 2-氟苯甲醛(实施例 116)购买自 Aldrich, cat. nos.(31,991-0), (F480-7), 4(5)-甲酰基-2-甲基咪唑(实施例 134)购买自 Maybridge Int. (SB 01361)。

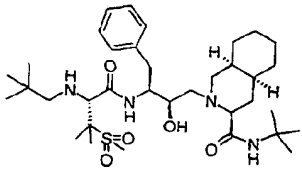
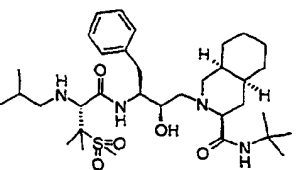
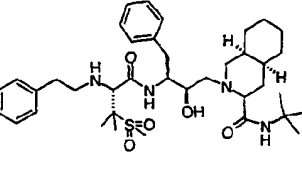
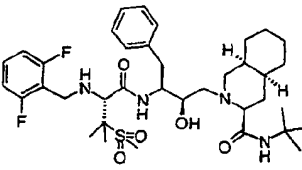
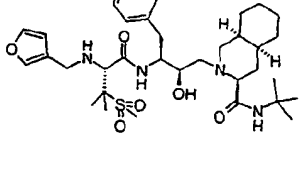
表 5

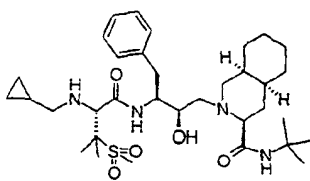
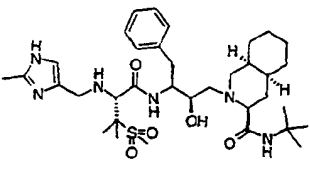
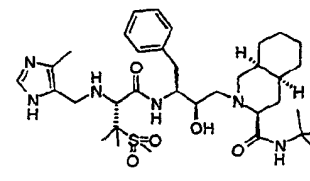
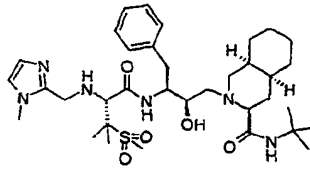
名称	结构式	[M+H] ⁺	实施例号
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-乙基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		607.3	111
2-[3(S)-[[N-苄基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		669.3	112

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-甲基-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		593.2	113
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-呋喃甲基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		659.2	114
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-呋喃甲基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		673.3	115
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-氟苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		687.2	116
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2-氯苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-3(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		703.2	117

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲氧基苄基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		699.2	118
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(2-羟基苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		685.2	119
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-甲基苄基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		683.3	120
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氟苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		687.2	121
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氯苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		703.2	122

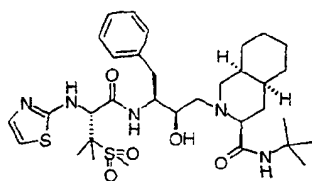
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(3-羟基苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		685.3	123
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(5-甲基-2-噻吩基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		689.2	124
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-吡啶基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		670.3	125
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-(4-羟基苄基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		685.2	126
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲基苄基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		683.3	127

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2,2-二甲基丙基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		649.3	128
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-异丁基-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		635.2	129
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-苯基乙基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		683.3	130
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(2,6-二氟苄基)-3-(甲磺酰基)-N-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		705.2	131
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-呋喃甲基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		659.2	132

N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(环丙基甲基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		633.3	133
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-甲基-4-咪唑基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		673.3	134
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-4-咪唑基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		673.3	135
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(1-甲基-2-咪唑基)甲基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		673.3	136

实施例 137

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-噻唑基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



将搅拌中的 255mg (0.4mmol) N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(硫代氨基甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺的 5ml 乙醇溶液用 0.1ml 氯乙醛(50%水溶液)处理并加热回流 4 小时。蒸除挥发性物质,将残余物在二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠水溶液之间进行分配。将水相用二氯甲烷萃取,将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到固体,将该固体进行硅胶色谱,用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱得到 100mg (38%)白色固体状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-噻唑基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 662.2。

原料 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(硫代氨基甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺的制备如下:

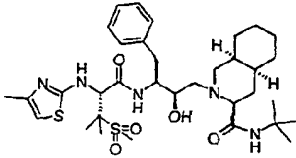
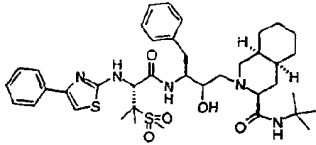
(A) 将搅拌中的 1.6g (2mmol) N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺的 40ml 干燥二甲基甲酰胺溶液在室温下用 4ml (40mmol)吡啶处理。1 小时后,蒸除挥发性物质,将残余物用己烷研制得到胶状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺,将该胶状物溶于 5ml 丙酮然后用 0.28ml (2.1mmol)异硫氰酸苯甲酰基酯(Aldrich 26,165-3)处理。将搅拌的反应混合物加热回流 4 小时然后冷却。减压蒸除挥发性物质,将残余物用己烷研制得到胶状物,然后将该胶状物进行硅胶色谱,用乙酸乙酯/己烷(2:1)洗脱得到 765mg (52%)浅黄褐色泡沫状 2-[3(S)-[[N-(苯甲酰基硫代氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 742.3, 将其与另一批物质混合并用于下一步骤。

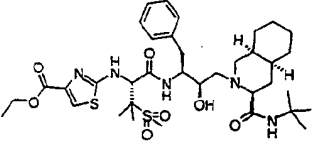
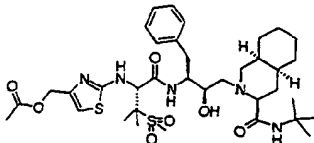
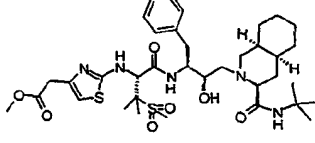
(B) 将搅拌中的从以上(A)得到的 850mg (1.15mmol) 2-[3(S)-[[N-(苯甲酰基硫代氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺的 6ml 甲醇/丙酮(1:1)溶液用 115mg (1.15mmol)碳酸氢钾和 0.5ml 水处理。5 小时后, 加入 1ml 乙酸并将混合物再搅拌 10 分钟。

减压蒸除挥发性物质, 然后通过用乙醇进行反复重新蒸发来除去残留的水而得到胶状油状物, 将该油状物进行硅胶色谱, 用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱得到 710mg (97%)白色泡沫状 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(硫代氨基甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 638。

按照与实施例 137 所述的相类似的方式, 用 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(硫代氨基甲酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺作为原料还制备了表 6 中所示的化合物。其它试剂均得自商业来源。

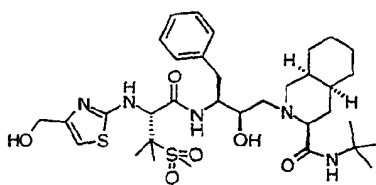
表 6

名称	结构式	$[M+H]^+$	实施例号
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-甲基-2-噻唑基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		676	138
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(4-苯基-2-噻唑基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		738	139

N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[4-(乙氧基羰基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S), 5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		734	140
2-[3(S)-[[N-[4-(乙酰氧基甲基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		734	141
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[4-(甲氧基羰基)甲基]-2-噻唑基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		734	142

实施例 143

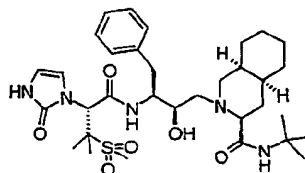
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[4-(羟基甲基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



将搅拌中的 73mg (0.1mmol) 2-[3(S)-[[N-[4-(乙酰氧基甲基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺(实施例 141)的 7ml 甲醇/水(5:2)溶液用 700mg 碳酸钾处理。1.5 小时后, 蒸除挥发性物质并将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。将水相用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到胶状物, 将该胶状物进行硅胶色谱, 用二氯甲烷/甲醇(40:3)洗脱得到 32mg (48%) 固体状 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[4-(羟基甲基)-2-噻唑基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, mp 126℃, $[M+H]^+$ 692。

实施例 144

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[2(R)-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑-2-基)-3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺

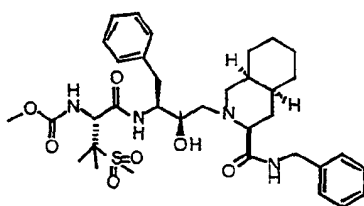


将搅拌中的 0.578g (1mmol) N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺的溶液溶于 20ml 乙腈中并用 201mg (1mmol) 氯甲酸对硝基苯基酯处理, 随后用 168mg (21mmol) 碳酸氢钠处理。15 分钟后, 加入 0.11ml 氨基乙醛缩二甲醇(Lancaster 7520)和 0.28ml (2mmol) 三乙基胺, 将反应混合物搅拌 2 小时。减压蒸除挥发性物质并将残余物在水和二氯甲烷之间进行分配。将水相用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到黄色胶状物, 将该胶状物用己烷研制, 随后用乙酸

乙酯研制得到 466mg (66%) 乳油状固体, mp 228-30 °C, $[M+H]^+$ 710。将 420mg (0.59mmol) 该固体溶于 20ml 丙酮并用 5ml 10% 盐酸溶液处理, 然后搅拌过夜。将溶液用饱和的碳酸氢钠溶液处理并部分地蒸发。将溶液用二氯甲烷萃取, 将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发得到乳油状固体, 将该固体进行硅胶色谱, 用二氯甲烷/甲醇(38:1)洗脱得到 50mg (13%) 白色固体状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[2(R)-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑-2-基)-3-(甲磺酰基)-3-甲基丁酰氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 646。

实施例 145

N-苄基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



将 0.13ml (1.2mmol) 苄基胺的 5ml 二氯甲烷溶液用 0.6ml 三甲基铝(2M 于甲苯中的溶液)处理并室温搅拌 15 分钟。滴加 68mg 内酯 N1-[1(S)-(1,3,4,6,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-十二氢-1-氧代-1,4-噁嗪并[4,3-b]异喹啉-3(R)-基)-2-苯基乙基]-3-(甲磺酰基)-N2-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰胺溶于 5ml 二氯甲烷中的溶液, 然后加入 5ml 甲苯并将溶液搅拌过夜。滴加稀盐酸然后将溶液用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用稀盐酸和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到残余物, 将该残余物用二氯甲烷/己烷结晶得到 15mg 白色固体状的 N-苄基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(甲氧基羰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 671。

原料 N1-[1(S)-(1,3,4,6,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-十二氢-1-氧代-1,4-噁嗪并[(4,3-b)异喹啉-3(R)-基]-2-苯基乙基]-3-(甲磺酰基)-N2-(甲氧基羰基)-L-缬氨酸的制备如下:

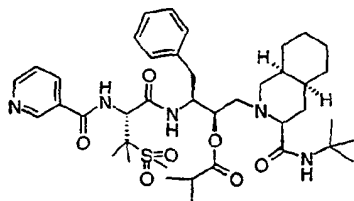
(A) 将按照已知方法例如 Martin, Joseph Armstrong; Redshaw, Sally, EP 432695 A2 制备的 23.8g (0.1M) N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺在 100ml 6N 盐酸中形成悬浮液并搅拌回流 23 小时。将反应混合物蒸发至干得到 23.1g 白色固体, 将该固体溶于 200ml 水并用 30ml 4N 氢氧化钠溶液处理。将溶液冷却至 4℃并在剧烈搅拌下同时加入 15.5ml (0.11mol) 氯甲酸苄基酯和 4.4g (0.11mol) 氢氧化钠的 15ml 水溶液。将反应液继续搅拌 1 小时, 通过加入 4N 氢氧化钠将 pH 调节至 pH 9, 然后升温至室温。再过 2 小时后, 将溶液用水稀释并用己烷萃取。将水相用浓盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 29.6g 胶状物, 将该胶状物溶于 300ml 乙酸乙酯并在剧烈搅拌下滴加 10.7ml (0.093mol) 环己基胺。补加 200ml 乙酸乙酯并将混合物搅拌过夜, 然后过滤得到 28.9g 固体, 将该固体与另一批 10.4g 同种物质相混合并在 400ml 乙酸乙酯和 250ml 2N 盐酸之间进行分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发得到胶状物。将搅拌中的胶状物的 50ml 二氯甲烷溶液用 41.3g (0.18mol) 三氯乙亚胺酸叔丁基酯 (Aldrich) 的 400ml 环己烷溶液处理, 随后用 1.9ml 三氟化硼二乙基醚合物 (Fluka) 处理。将混合物搅拌过夜然后加入碳酸氢钠, 30 分钟后将溶液过滤。蒸除挥发性物质得到胶状物, 将该胶状物溶于 500ml 乙酸乙酯, 用 2N 碳酸钠、水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 28g 胶状物。将 18.8g 该胶状物的 500ml 乙醇溶液用 1.9g 5% 碳载钨 (Fluka) 氢化。滤出催化剂, 减压蒸除挥发性物质得到白色固体, 将该白色固体在 300ml 甲基叔丁基醚和 250ml 饱和的碳酸氢钠溶液之间进行分配。将有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 10g (0.042mol) 浅黄色胶状物, 将该胶状物溶于 200ml 乙醇。加入 12.43g (0.042mol) 2(S)-[1(S)-(苄基氧基甲酰氨基)-2-苯基乙基]环氧乙烷(按照已知方法(EP 346847 A2)制备)并将混合物加热回

流 10 小时。蒸除挥发性物质并将残余物进行硅胶色谱, 用乙酸乙酯/己烷(1:2)洗脱得到 19.5g 乳油状固体, 将 1.072g (2.0mmol) 该固体溶于 5ml 冰乙酸, 然后用 10ml 45% 溴化氢的乙酸溶液处理并搅拌 1.5 小时。将挥发物几乎蒸发至干, 过滤固体, 用冰乙酸洗涤, 随后用乙醚洗涤。将固体在乙酸乙酯和碳酸钠水溶液之间进行分配, 将有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 493mg 白色泡沫状 3(R)-(1(S)-氨基-2-苯基乙基)-3,4,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-十氢-1,4-噁嗪并[4,3-b]异喹啉-1(6H)-酮氢溴化物, $[M+H]^+$ 329.0。

(B) 将搅拌中的以上实施例 1 (B) 得到的 417mg (1mmol) N-[(9-茛基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸的 5ml 四氢呋喃悬浮液用 115mg (1mmol) N-乙基吗啉(NEM)处理并在氮气氛下冷却至 0℃。加入 0.13ml (1mmol) 氯甲酸异丁基酯并将反应混合物搅拌 15 分钟。加入 295mg (0.9mmol) 以上(A) 得到的 3(R)-(1(S)-氨基-2-苯基乙基)-3,4,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-十氢-1,4-噁嗪并[4,3-b]异喹啉-1(6H)-酮氢溴化物的 5ml 四氢呋喃溶液并将溶液升温至室温过夜。将溶液在乙酸乙酯和水之间进行分配, 将有机相用 10% 柠檬酸溶液、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到黄色胶状物。将该胶状物进行硅胶色谱, 用乙酸乙酯/己烷(1:1)洗脱得到 281mg 产物, $[M+H]^+$ 729, 将该产物溶于 5ml 二氯甲烷并用 1ml 吡啶处理, 然后室温搅拌 2 小时。将溶液用己烷洗涤, 过滤并减压蒸发滤液。将残余物进行硅胶色谱, 用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱然后用乙醚/己烷结晶得到 120mg (0.24mmol) 白色固体, $[M+H]^+$ 506, 将该白色固体溶于 4ml 二噁烷/水(1:1)并用 66mg 碳酸钾和 0.19ml 氯甲酸甲基酯处理。将溶液搅拌过夜然后在乙酸乙酯和水之间进行分配。将有机相用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 68mg 白色固体状的 N1-[1(S)-(1,3,4,6,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-十二氢-1-氧代-1,4-噁嗪并[4,3-b]异喹啉-3(R)-基)-2-苯基乙基]-3-(甲磺酰基)-N2-(甲氧基羰基)-L-缬氨酸酰胺, $[M+H]^+$ 564。

实施例 146

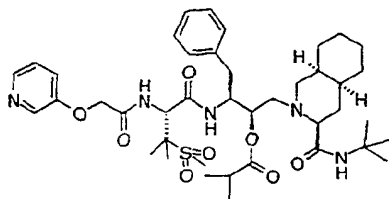
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-(异丁酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



将 0.15g (0.21mmol) N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺(实施例 7)的 1ml 吡啶溶液在 0℃下用 0.092ml (0.21mmol)异丁酰氯处理并升温至室温过夜。蒸除挥发性物质并将残余物在二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠溶液之间进行分配。将有机相用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到胶状物,将该胶状物进行硅胶色谱,用二氯甲烷/甲醇(25:1)洗脱,用乙醚/石油醚 bp 40-60℃研制得到 83mg 白色固体状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-(异丁酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 754.5。

实施例 147

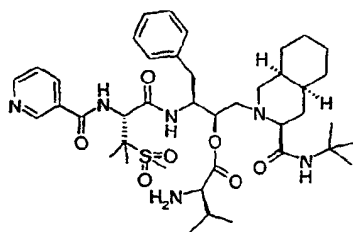
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-(异丁酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



将搅拌中的 190mg (2.66mmol) N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺(实施例 3)和 26mg (2.66mmol)异丁酸的 3ml 二氯甲烷溶液用 36mg (2.92mmol) 4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)和 56mg (2.92mmol) EDAC.HCl 处理并放置在室温下过夜。补加 26mg 异丁酸、36mg DMAP 和 56mg EDAC.HCl 并将反应液再搅拌 2 小时。将溶液用二氯甲烷稀释,将有机相用饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到无色玻璃状物,将该玻璃状物进行硅胶色谱,用二氯甲烷/甲醇(97:3)洗脱得到 153mg 白色泡沫状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-(异丁酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 784.6。

实施例 148

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基-2(R)-(L-缬氨酰氧基)丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



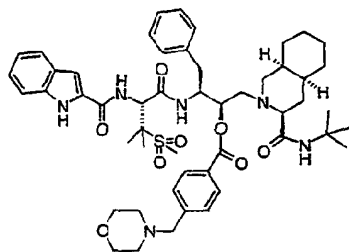
将搅拌中的 150mg (2.19mmol) N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺(实施例 7)、61mg (2.41mmol) 苄氧羰基-L-缬氨酸(BACHEM C-2805)和 33mg (2.41mmol) HOBT 的 2ml 二氯甲烷溶液用 0.026ml (2.1mmol) NEM 和 46mg (2.41mmol) EDAC.HCl 处理。在 11 天内,每日补加等份的苄氧羰基-L-缬氨酸、HOBT、NEM 和 EDAC.HCl。

将溶液用二氯甲烷稀释,用饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到橙色胶状物,将该胶状物进行硅胶色谱,用二氯甲烷/甲醇(97:3)洗脱得到 137mg 米白色泡沫。将该泡沫溶于 20ml 乙醇并用 10% 碳载钯处理,然后在氢气氛下氢化 1 小时。滤出催化剂,减压蒸除挥发性物质得到白色固体,将该白色固体进行硅胶色谱,用二氯甲烷/甲醇(47:2)洗脱,然后用乙醚/石油醚 bp 40-60℃ 研制得到 14mg 白色固体状的 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基-2(R)-(L-缬氨酰氧基)丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 783.5。

实施例 149

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[3(S)-[[N-[(2-吡啶基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-[4-(吗啉代甲基)苯甲酰氧基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺

10

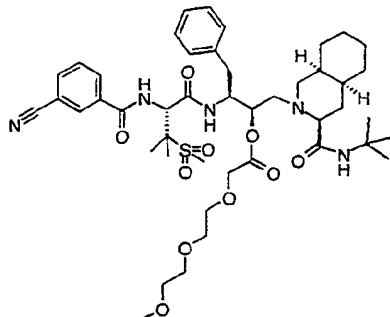


15

按照类似于实施例 157 的方式,用 N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-N-[(2-吡啶基)羰基]-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺(实施例 86)和 4-(吗啉代甲基)苯甲酸(按照 H. Bundgaard 等人, J. Med. Chem. 1989, 32, 2503 所述的方法制备)作为原料制得实施例 159, $[M+H]^+$ 925.6。

实施例 150

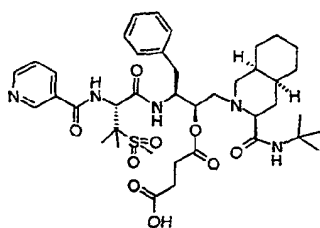
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氰基苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-[2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酰氧基]-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺



按照类似于实施例 147 的方式, 用 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-(3-氰基苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺(实施例 39)和 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酸(Aldrich 40,7000-3)作为原料制得实施例 160, $[M+H]^+$ 868.5.

实施例 151

N-叔丁基-2-[2(R)-(3-羧基丙酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-吡啶基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺

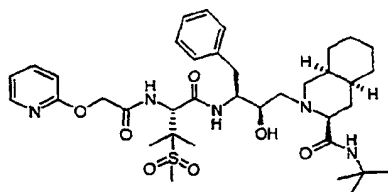


将 68mg (0.1mmol) N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-吡啶基)羧基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺(实施例 7)的 10ml 四氢呋喃溶液用 10mg (1mmol)琥珀酸酐(Aldrich 23,960-0)处理并加热回流过夜。减压蒸除挥发性物质, 将残余物进行硅胶色谱, 用二氯甲烷/甲醇(19:1)洗脱得到 53mg 泡沫状的 N-

叔丁基-2-[2(R)-(3-羧基丙酰氧基)-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(3-吡啶基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺, $[M+H]^+$ 784.5。

实施例 152

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-(2-吡啶基氧基)乙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基-3(S)-异喹啉甲酰胺

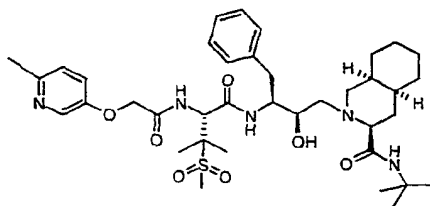


按照与实施例 2 所述的相类似的方式制得实施例 152, $[M+H]^+$ 714, 但使用了 2-(2-吡啶基氧基)乙酸作为原料。

原料 2-(2-吡啶基氧基)乙酸通过本领域所述的方法来制备。例如如下方法: Hill 和 Mc Graw, J. Org. Chem., 1949, 14, 783-787 和 Maas 等人, Red. Trav. Chim. Pays-Bas, 1955, 74, 175-179。

实施例 153

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-(2-(6-甲基-3-吡啶基氧基)乙酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基-3(S)-异喹啉甲酰胺



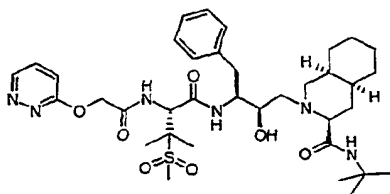
按照与实施例 2 所述的相类似的方式制得实施例 153, $[M+H]^+$ 728, 但是用 2-(6-甲基-3-吡啶基氧基)乙酸氢溴化物作为原料。

原料 2-(6-甲基-3-吡啶基氧基)乙酸氢溴化物的制备如下:

在氮气氛下, 将 1.09g (0.01mol) 3-羟基-6-甲基吡啶于 0℃ 加入到搅拌中的 440mg 氢化钠(60%于矿物油中的分散体)的 20ml 干燥二甲基甲酰胺悬浮液中。冒泡停止后, 滴加 1.94g (0.01mol) 溴乙酸叔丁基酯并将溶液搅拌过夜。蒸除挥发性物质然后将残余物在二氯甲烷和 10%柠檬酸溶液之间进行分配。将有机相用饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤。将合并的有机相用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 1.8g 胶状物, $[M+H]^+$ 224, 将该胶状物在 0℃ 下用 3ml 45%氢溴酸的乙酸溶液处理。加入 5ml 乙酸并将悬浮液搅拌过夜。蒸除挥发性物质并将残余物用石油醚 bp 40-60℃ 研制得到 1.5g 浅黄褐色固体状的 2-(6-甲基-3-吡啶基氧基)乙酸氢溴化物。

实施例 154

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[2-(3-吡嗪基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



按照与实施例 2 所述的相类似的方式制得实施例 154, $[M+H]^+$ 715, 但是其中用 2-(3-吡嗪基氧基)乙酸三氟乙酸盐作为原料。

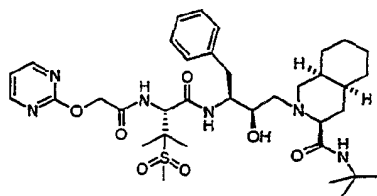
原料 2-(3-吡嗪基氧基)乙酸三氟乙酸盐的制备如下:

将搅拌中的 88mg (2.2mmol) 氢化钠(60%于矿物油中的分散体)的 5ml 干燥二甲基甲酰胺悬浮液在 -5℃ 下在氮气氛下用 264mg (2mmol) 羧乙酸叔丁基酯处理。10 分钟后, 加入 298mg (2mmol) 3,6-二氯吡嗪(Aldrich D7,

320-0)并将溶液升温至室温然后搅拌过夜。减压蒸除挥发性物质,将残余物进行硅胶色谱,用乙酸乙酯/己烷(1:2)洗脱得到 210mg 胶状物,将该胶状物溶于 20ml 乙醇,然后用 10%碳载钯 (Fluka)处理并在氢气氛下氢化过夜。滤出催化剂,减压蒸除挥发性物质得到胶状物,将该胶状物进行硅胶色谱,用乙酸乙酯/己烷(1:2)洗脱,然后用乙酸乙酯洗脱得到 50mg 胶状物, $[M+H+MeCN]^+$ 252。将该胶状物溶于 2ml 二氯甲烷并用 1ml 三氟乙酸处理。10 分钟后,蒸除挥发性物质,将残余物用甲苯研制然后重新蒸发得到胶状物,将该胶状物进一步用石油醚 bp 40-60℃研制得到 2-(3-吡嗪基氧基)乙酸三氟乙酸盐。

实施例 155

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[3-(甲磺酰基)-N-[2-(2-嘧啶基氧基)乙酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺



按照与实施例 2 所述的相类似的方式制得实施例 155, $[M+H]^+$ 715, 但是用 2-(嘧啶-2-基氧基)乙酸三氟乙酸盐作为原料。

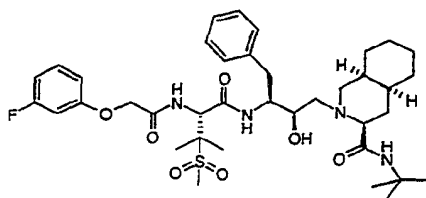
原料 2-(嘧啶-2-基氧基)乙酸三氟乙酸盐的制备如下:

将搅拌中的 88mg (2.2mmol)氯化钠(60%于矿物油中的分散体)的 5ml 干燥二甲基甲酰胺悬浮液在-5℃下在氮气氛下用 264mg (2mmol)羟乙酸叔丁基酯处理。30 分钟后,加入 318mg (2mmol) 2-溴嘧啶并将溶液升温至室温,搅拌过夜。蒸除挥发性物质,将残余物在二氯甲烷和 10%柠檬酸溶液之间进行分配。将有机相用饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤。将合并的有机相用硫酸镁干燥然后减压蒸发得到 360mg 胶状物。将该胶状物进行硅胶色谱,

用乙酸乙酯/己烷(1:1)洗脱得到 105mg 胶状物, 将该胶状物溶于 3ml 二氯甲烷并用 1.5ml 三氟乙酸处理。1.5 小时后, 蒸除挥发性物质, 将残余物用甲苯研制然后重新蒸发得到胶状物, 将该胶状物进一步用石油醚 bp 40-60 °C 研制得到 60mg 白色固体状的 2-(嘧啶-2-基氧基)乙酸三氟乙酸盐。

实施例 156

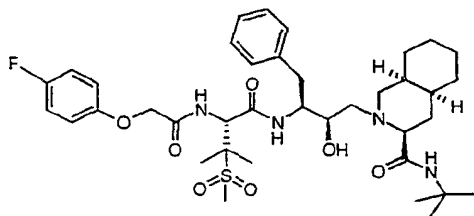
N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(3-氟苯氧基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺



按照与实施例 3 所述的相类似的方式制得实施例 156, $[M+H]^+$ 731.6 mp 197-199 °C, 但是用 3-氟苯酚作为原料代替 3-羟基吡啶。

实施例 157

N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(4-氟苯氧基)-乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺

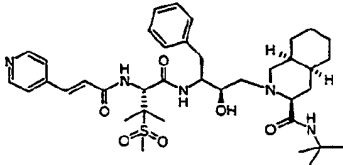
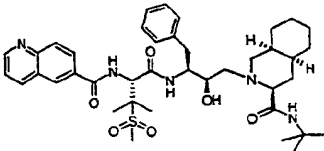
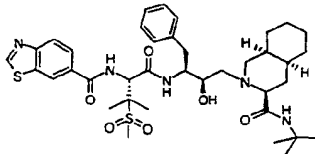


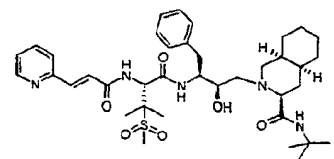
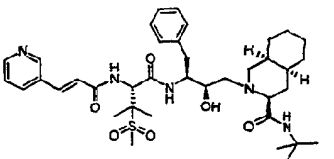
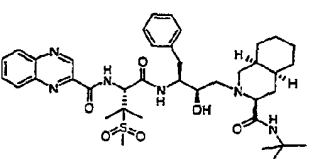
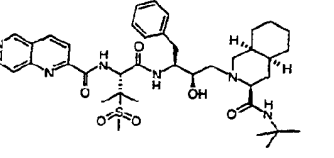
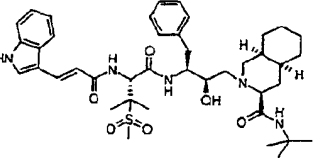
按照与实施例 3 所述的相类似的方式制得实施例 157, $[M+H]^+$ 731, 但是用 4-氟苯酚作为原料代替 3-羟基吡啶。

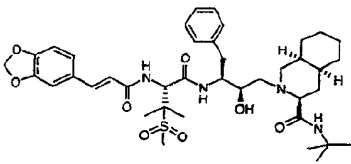
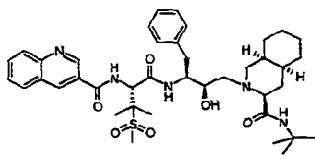
按照与实施例2和3所述的相类似的方式,用N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-芴基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺作为原料制得表7中的化合物。

在表7中的化合物的合成中所用的其它试剂都得自商业来源诸如Aldrich、Lancaster和Maybridge Int.,或者是利用本领域所述的方法或与本领域所述的相类似的方法制得。

表7

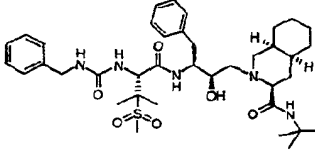
名称	结构式	[M+H] ⁺	实施例号
(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[3-(4-吡啶基)丙烯酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		710	158
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(6-喹啉基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		734	159
2-[3(S)-[[N-[(6-苯并噻唑基)羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		740	160

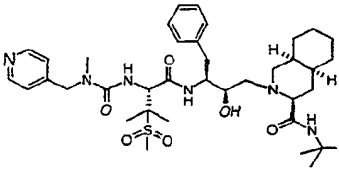
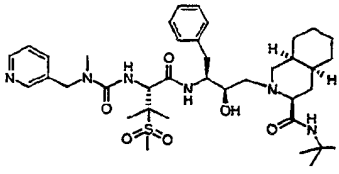
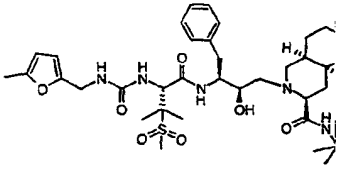
(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[3-(2-吡啶基)丙烯酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		710	161
(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[3-(3-吡啶基)丙烯酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		710	162
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(2-喹啉基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		735	163
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		735	164
(E)-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[N-[3-(3-吡啶基)丙烯酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		748	165

(E)-2-[3(S)-[[N-[3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)丙烯酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		753	166
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(3-喹啉基)羰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		734	167

按照与实施例 100 所述的相类似的方式, 用 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[(9-苄基)甲氧基羰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺作为原料, 还制备了表 8 中所示的化合物。在表 8 中的化合物的合成中所用的其它试剂都来自商业来源诸如 Aldrich 和 Lancaster, 或者是利用本领域所述的方法或与本领域所述的相类似的方法制得。

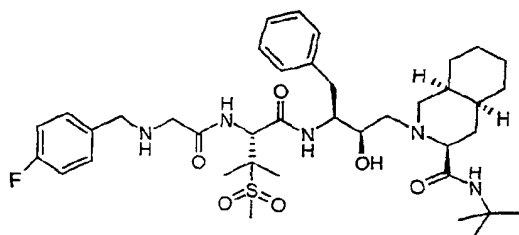
表 8

名称	结构式	$[M+H]^+$	实施例号
2-[3(S)-[[N-(苄基氨基甲酰基)-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺		712	168

N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[N-甲基-N-[(4-吡啶基)甲基]氨基]甲酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		727	169
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[N-甲基-N-[(3-吡啶基)甲基]氨基]甲酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		727	170
N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-2-[2(R)-羟基-3(S)-[[3-(甲磺酰基)-N-[(5-甲基-2-呋喃基)氨基]甲酰基]-L-缬氨酰基]氨基]-4-苯基丁基]-3(S)-异喹啉甲酰胺		716	171

实施例 172

N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-[2-(4-氟苄基)氨基]乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酰基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺

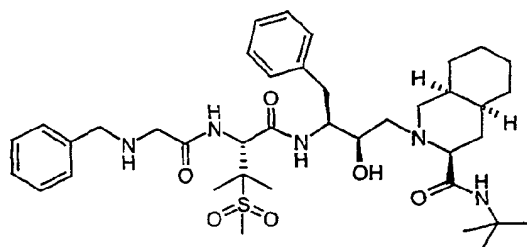


按照与实施例 121 所述的相类似的方式, 用 4-氟苯甲醛和 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-甘氨酸基-(甲磺酰基)-L-缬氨酸基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺作为原料, 制得实施例 172, $[M+H]^+$ 744。

原料 N-叔丁基-2-[3(S)-[[N-甘氨酸基-(甲磺酰基)-L-缬氨酸基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺可以按照与制备实施例 94 时所述的相类似的方法使用原料 N-(苄基氧基羰基)甘氨酸制得。

实施例 173

2-[3(S)-[[N-[2-(苄基氨基)乙酰基]-3-(甲磺酰基)-L-缬氨酸基]氨基]-2(R)-羟基-4-苯基丁基]-N-叔丁基-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-十氢-3(S)-异喹啉甲酰胺



按照与实施例 172 所述的相类似的方式制得实施例 173, $[M+H]^+$ 726, 但是其中用苯甲醛作为原料代替 4-氟苯甲醛。