

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480022750.3

[51] Int. Cl.

C07C 271/20 (2006.01)
C07C 233/29 (2006.01)
C07C 233/87 (2006.01)
C07C 235/42 (2006.01)
C07C 235/52 (2006.01)
C07C 235/60 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 9 月 13 日

[11] 公开号 CN 1832920A

[51] Int. Cl. (续)

C07C 235/66 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
C07D 207/26 (2006.01)
C07D 211/66 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
C07D 217/02 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)

[22] 申请日 2004.8.6

[21] 申请号 200480022750.3

[30] 优先权

[32] 2003.8.8 [33] US [31] 60/493,903

[32] 2003.8.8 [33] US [31] 60/493,878

[32] 2003.8.8 [33] US [31] 60/493,879

[86] 国际申请 PCT/US2004/025463 2004.8.6

[87] 国际公布 WO2005/014533 英 2005.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.8

[71] 申请人 特兰斯泰克制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

[72] 发明人 阿德南·M·M·米亚利

罗伯特·C·安德鲁斯 郭晓川

丹尼尔·彼得·克里森

黛维·雷迪·戈穆库拉 黄国响

罗伯特·勒特莱因 萨梅尔·泰亚吉

特里普拉·亚拉马舒

克里斯多佛·贝梅

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 杨青 樊卫民

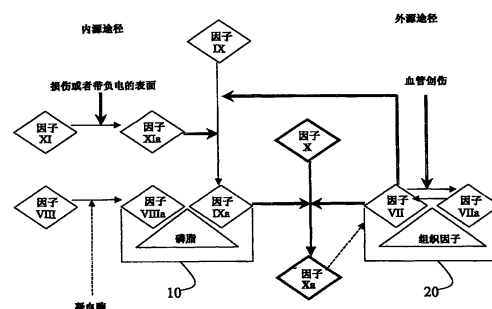
权利要求书 33 页 说明书 269 页 附图 2 页

[54] 发明名称

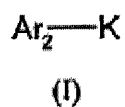
芳基和杂芳基化合物,组合物及其使用方法

[57] 摘要

本发明提供了芳基和杂芳基化合物,组合物以及这些化合物和组合物在治疗人或动物的病症中的应用。本发明的化合物可以是因子 XI 和/或因子 IX 和因子 XI 的拮抗剂,或者部分拮抗剂,因此可用于抑制凝血的内源性途径。这种化合物可用于多种应用,包括处理,治疗和/或控制由内源性凝血途径引起的疾病。



1. 式(I)所示的化合物:



其中

Ar₂ 包括被任选取代 1 至 7 次的芳基、杂芳基、稠合环烷基芳基、稠合环烷基杂芳基、稠合杂环基芳基或稠合杂环基杂芳基, 其中的取代基独立地包括:

- a) -氟;
- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -氰基;
- f) -硝基;
- g) -全氟烷基;
- h) -T₁-R₂₀;
- i) -烷基;
- j) -芳基;
- k) -杂芳基;
- l) -杂环基;
- m) -环烷基;
- n) -亚烷基-芳基;
- o) -亚烷基-亚芳基-芳基;
- p) -亚烷基-亚芳基-烷基;
- q) -亚芳基-烷基;
- r) -亚芳基-芳基;
- s) -亚芳基-杂芳基;
- t) -亚杂芳基-芳基;
- u) -亚杂芳基-杂芳基;

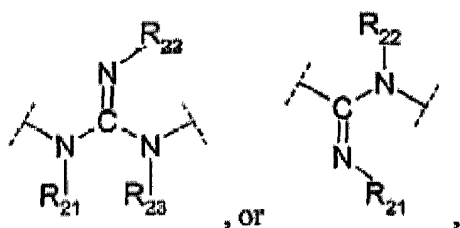
- v) -亚杂芳基-杂环基;
- w) -亚芳基-杂环基;
- x) -亚芳基-亚芳基-烷基;
- y) -T₁-烷基;
- z) -T₁-芳基;
- aa) -T₁-亚烷基-芳基;
- bb) -T₁-亚烯基-芳基;
- cc) -T₁-亚烷基-杂芳基;
- dd) -T₁-亚烯基-杂芳基;
- ee) -T₁-环亚烷基-芳基;
- ff) -T₁-环亚烷基-杂芳基;
- gg) -T₁-杂亚环基-芳基;
- hh) -T₁-杂亚环基-杂芳基;
- ii) -T₁-亚芳基-烷基;
- jj) -T₁-亚芳基-烯基;
- kk) -T₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
- ll) -T₁-亚芳基-T₂-芳基;
- mm) -T₁-亚芳基-亚芳基-芳基;
- nn) -T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
- oo) -亚烷基-T₁-亚烷基-芳基;
- pp) -亚芳基-T₁-烷基;
- qq) -亚芳基-T₁-亚烷基-芳基;
- rr) -T₁-亚烷基-T₂-芳基;
- ss) -T₁-亚烷基-芳基;
- tt) -亚烷基-T₁-杂芳基;
- uu) -亚烷基-T₁-环烷基;
- vv) -亚烷基-T₁-杂环基;
- ww) -亚烷基-T₁-亚芳基-烷基;
- xx) -亚烷基-T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
- yy) -亚烷基-T₁-烷基;

zz) -亚烷基- T_1 - R_{20} ;
 aaa) -亚芳基- T_1 - R_{20} ;
 bbb)-亚烷基-环烷基;
 ccc)- T_1 -亚芳基- T_2 -亚烷基-芳基;
 ddd)- T_1 -亚芳基-芳基;
 eee)- T_1 -亚烷基-环烷基;
 fff)- T_1 -环烷基;
 ggg)- T_1 -杂环基- T_2 -芳基;
 hhh)- T_1 -炔基;
 iii)- T_1 -亚烷基- T_2 -烷基; 或
 jjj)-氢;

其中

R_{20} 包括: -氢, -烷基, -烯基, -亚烷基-环烷基, -亚烷基-杂环基, -芳基, -杂芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-亚芳基-烷基, -亚烷基-亚芳基-芳基, -亚烷基-亚芳基-亚烷基-芳基, -亚烷基-亚芳基-O-亚芳基, 或亚烷基-亚芳基-O-亚烷基-芳基;

T_1 包括- CH_2 -, -O-, - $N(R_{21})$ -, -C(O)-, -CON(R_{21})-, - $N(R_{21})C(O)$ -, - $N(R_{21})CON(R_{22})$ -, -NC(O)O-, -OC(O) $N(R_{21})$ -, - $N(R_{21})SO_2$ -, - $SO_2N(R_{21})$ -, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, - $N(R_{21})SO_2N(R_{22})$ -,



其中

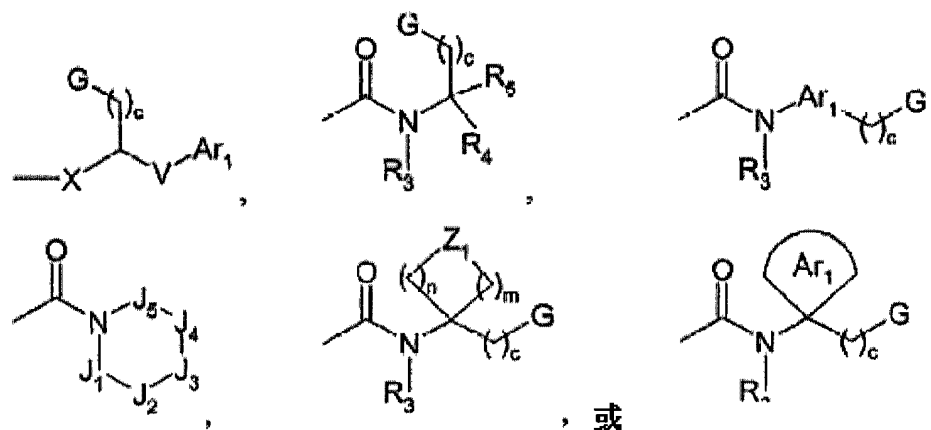
R_{21} , R_{22} 和 R_{23} 独立地包括: -氢, -烷基, -烯基, -亚烷基-环烷基, -亚烷基-杂环基, -芳基, -杂芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-亚芳基-烷基, -亚烷基-亚芳基-芳基, -亚烷基-亚芳基-亚烷基-芳基, -亚烷基-亚芳基-O-亚芳基或亚烷基-亚芳基-O-亚烷基-芳基;

且 T_2 包括直接键, - CH_2 -, -O-, - $N(R_{24})$ -, -C(O)-, -CON(R_{24})-, - $N(R_{24})C(O)$ -, - $N(R_{24})CON(R_{25})$ -, - $N(R_{24})C(O)O$ -, -OC(O) $N(R_{24})$ -,

-N(R₂₄)SO₂-, -SO₂N(R₂₄)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-,
-N(R₂₄)SO₂N(R₂₅)-,

其中 R₂₄ 和 R₂₅ 独立地包括; -氢, -烷基, -烯基, -亚烷基-环烷基,
亚烷基-杂环基, -芳基, -杂芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基或-亚烷
基-亚芳基-烷基和

K 包括下式的基团:



其中

c 为 0、1 或 2; 其中 0、1 和 2 的值包括任选地用下述取代基取代
1 至 4 次的直接键, -CH₂-, 和 -CH₂-CH₂-: 烷基、-芳基、-亚烷基-芳基、
-亚芳基-烷基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-O-烷基、-O-芳基或-羟基;

G 包括: -氢, -CO₂R₁, -CH₂OR₁, -C(O)-R₁, -C(R₁)=N-O-R₂,
-C(O)N(R₁)(R₂), -C(O)-NH-NH₂, 酸等排物, 或酯等排物, 其中

R₁ 和 R₂ 独立地包括: -氢, -烷基, 烷氧基, 烷基羟基, 烷基-N,N'-
二烷基-氨基, 烷基-氨基-酰基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基,
-亚烷基-亚芳基-烷基, 或

当 R₁ 和 R₂ 连接于 G 中的氮基团时,

R₁ 和 R₂ 可连接在一起形成具有式-(CH₂)_m-Z₂-(CH₂)_n 的环, 其中
m 和 n 独立地为 1,2,3 或 4;

Z₂ 包括-CH₂-, -C(O)-, -O-, -N(H)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -CON(H)-,
-NHC(O)-, -NHC(O)N(H)-, -NH(SO₂)-, -S(O₂)N(H)-, -(O)CO-,
-NHS(O₂)NH-, -OC(O)-, -N(R₂₄)-, -N(C(O)R₂₄)-, -N(C(O)NHR₁₂)-,
-N(S(O₂)NHR₂₄)-, -N(SO₂R₂₄)-或-N(C(O)OR₂₄)-;

其中

R_{24} 包括：氢，芳基，烷基，或亚烷基-芳基，

R_3 包括：氢，-烷基，亚烷基-芳基，-芳基，或-亚烷基-环烷基，
在一个实施方案中， R_3 包括：氢，在另一实施方案中， R_3 包括：-烷基，
亚烷基-芳基，或-亚烷基-环烷基，

R_4 包括：氢，-烷基，-亚烷基-环烷基，或-亚烷基-杂环基，-亚烷基，

R_5 包括：氢，-烷基，-亚烷基-环烷基，-亚烷基-杂环基，-烷氧基，
烷基羟基，烷基-N,N'-二烷基-氨基，或-烷基-氨基-酰基，

J_1, J_2, J_3, J_4, J_5 独立地包括-C(R_{25})(R_{26})-或直接键，

其中 R_{25} 和 R_{26} 独立地包括氢，-烷基，-芳基，-亚烷基-芳基，烷
氧基，烷基羟基，亚烷基-O-烷基，亚烷基-O-亚烷基-芳基，-CO₂H，-
亚烷基-CO₂H，-CO₂-烷基，-亚烷基-CO₂-烷基，-酸等排物，或-酯等排
物，

其中含有氮的环以及 J_1 至 J_5 包括至少四个碳原子且至少 J_1 至 J_5
中的一个用下述基团取代：-CO₂H，-亚烷基-CO₂H，-CO₂-烷基，-亚烷
基-CO₂-烷基，-酸等排物，或-酯等排物；

Z_1 包括-CH₂-，-C(O)-，-O-，-N(H)-，-S-，-S(O)-，-S(O₂)-，-CON(H)-，
-NHC(O)-，-NHC(O)N(H)-，-NH(SO₂)-，-S(O₂)N(H)-，-(O)CO-，
-NHS(O₂)NH-，-OC(O)-，-N(R_6)-，-N(C(O) R_6)-，-N(C(O)NHR₆)-，
-N(S(O₂)NHR₆)-，-N(SO₂ R_6)-，或-N(C(O)OR₆)-；其中

R_6 包括：-氢，烷基，芳基，或亚烷基-芳基；

V 包 括：-(CH₂)_b-S-(CH₂)_a-，-(CH₂)_b-S-，-S-(CH₂)_a-，
-(CH₂)_b-S(O₂)-(CH₂)_a-，-(CH₂)_b-S(O₂)-，-S(O₂)-(CH₂)_a-，
-(CH₂)_b-O-(CH₂)_a-，-(CH₂)_b-N(R_7)-(CH₂)_a-，-(CH₂)_b-O-，-(CH₂)_b-N(R_7)，
-(CH₂)_a，或直接键；其中 a 等于 0，1，或 2，b 等于 1 或 2，且 R_7 包
括：-氢，-烷基，-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基或-亚烷基-亚芳
基-烷基；其中值为 0，1 和 2 时包括直接键，-CH₂-，和-CH₂-CH₂-，任

选地用下述取代基取代 1 至 4 次：-烷基，-芳基，-亚烷基-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-亚芳基-烷基，-O-烷基，-O-芳基或-羟基；

X 包括：-N(R₈)-，-CON(R₈)-，-N(R₈)CO-，-N(R₈)CON(R₉)-，-OC(O)N(R₈)-，-SO₂N(R₈)-或-N(R₈)SO₂N(R₉)-；其中 R₈ 和 R₉ 独立地包括：-氢，-烷基，-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-烷基，-亚烷基-环亚烷基-C(O)-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚杂环基-C(O)-亚烷基-芳基，-亚烷基-C(H)(R₁₀)(R₁₁)，-亚烷基-N-(R₁₀)(R₁₁)或-亚烷基-环烷基，

其中

R₁₀ 包括 H，烷基，亚烷基-芳基，亚烷基-杂芳基，芳基，或杂芳基，且

R₁₁ 包括 H，-烷基，-亚烷基-芳基，-亚烷基-杂芳基，-芳基，-杂芳基，-C(O)-O-烷基，-C(O)-O-亚烷基-芳基，-C(O)-O-亚烷基-杂芳基，-C(O)-烷基，-C(O)-亚烷基-芳基，-C(O)-亚烷基-杂芳基，-S(O)₂-烷基，-S(O)₂-芳基，-S(O)₂-杂芳基，-S(O)₂-亚烷基-芳基，-S(O)₂-亚烷基-杂芳基，-S(O)₂-NH-烷基，-S(O)₂-NH-亚烷基-芳基，-S(O)₂-NH-亚烷基-杂芳基，-S(O)₂-NH-芳基或-S(O)₂-NH-杂芳基；或

R₁₀ 和 R₁₁ 可结合来形成具有连接 R₁₀ 和 R₁₁ 的氮或碳原子连接的式 -(CH₂)_m-Z₂-(CH₂)_n-的环，

其中 m 和 n 独立地为 1,2,3，或 4；

Z₂ 包括-CH₂-，-C(O)-，-O-，-N(H)-，-S-，-S(O)-，-S(O₂)-，-CON(H)-，-NHC(O)-，-NHC(O)N(H)-，-NH(SO₂)-，-S(O₂)N(H)-，-(O)CO-，-NHS(O₂)NH-，-OC(O)-，-N(R₁₂)-，-N(C(O)R₁₂)-，-N(C(O)NHR₁₂)-，-N(S(O₂)NHR₁₂)-，-N(SO₂R₁₂)-，或-N(C(O)OR₁₂)-；

其中 R₁₂ 包括氢，芳基，烷基，或亚烷基-芳基；或

R₁₀ 和 R₁₁ 可通过所连接的氮或碳原子连接起来形成杂芳基环；

Ar₁ 包括任选取代 1 至 7 次的芳基，杂芳基，稠合环烷基芳基，稠合环烷基杂芳基，稠合杂环基芳基或稠合杂环基杂芳基，其中的取代基可独立地包括：

a) -氟；

- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -氰基;
- f) -硝基;
- g) -全氟烷基;
- h)-D₁-R₁₄;
- i)-烷基;
- j)-芳基;
- k)-杂芳基;
- l)-杂环基;
- m)-环烷基;
- n)-亚烷基-芳基;
- o)-亚烷基-杂芳基;
- p)-亚烷基-亚芳基-D₁-R₁₄;
- q)-亚烷基-杂亚芳基-D₁-R₁₄;
- r)-亚烷基-亚芳基-芳基;
- s)-亚烷基-杂亚芳基-芳基;
- t)-亚烷基-亚芳基-杂芳基;
- u)-亚烷基-亚芳基-亚芳基-D₁-R₁₄;
- v)-亚烷基-亚芳基-烷基;
- w)-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
- x)-D₁-环烷基;
- y)-亚芳基-环烷基;
- z)-杂亚芳基-烷基;
- aa)-亚芳基-亚芳基-烷基;
- bb)-D₁-烷基;
- cc)-D₁-芳基;
- dd)-D₁-杂芳基;
- ee)-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄;

ff)-D₁-杂亚芳基-D₂-R₁₄;
gg)-D₁-亚烷基-杂芳基;
hh)-D₁-亚烷基-芳基;
ii)-D₁-亚烷基-亚芳基-D₂-R₁₄
jj)-D₁-亚烷基-杂亚芳基-D₂-R₁₄
kk)-D₁-亚芳基-烷基;
ll)-D₁-杂亚芳基-烷基;
mm)-D₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
nn)-D₁-亚烷基-杂亚芳基-芳基;
oo)-D-亚芳基-亚芳基-芳基;
pp)-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
qq)-D₁-亚烷基-杂亚芳基-烷基
ss)-亚烷基-D₁-亚烷基-芳基;
tt)-亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-D₂-R₁₄
uu)-亚芳基-D₁-烷基;
vv)-亚芳基-D₁-环烷基;
ww)-亚芳基-D₁-杂环基;
xx)-亚烷基-D₁-芳基;
yy)-亚烷基-D₁-杂芳基;
zz)-亚烷基-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄
aaa)-亚烷基-D₁-杂亚芳基-D₂-R₁₄
bbb)-亚烷基-D₁-杂芳基;
ccc)-亚烷基-D₁-环烷基;
ddd)-亚烷基-D₁-杂环基;
eee)-亚烷基-D₁-亚芳基-烷基;
fff)-亚烷基-D₁-杂亚芳基-烷基;
ggg)-亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
hhh)-亚烷基-D₁-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
iii)-亚烷基-D₁-烷基;
jjj)-亚烷基-D₁-R₁₄;

kkk)-亚芳基- D_1 - R_{14} ;

lll)-杂亚芳基- D_1 - R_{14} ;

mmm)- D_1 -炔基;

nnn)- D_1 -亚烷基-环烷基;

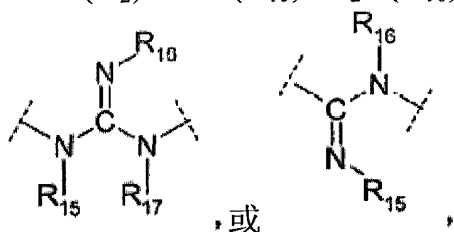
ooo)-亚芳基- D_1 -亚芳基- D_2 - R_{14} , 或

ppp)-氢;

其中

R_{14} 包括: -氢, -烷基, -芳基, -杂芳基, -亚芳基-烷基, -杂亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-杂芳基, -亚烷基-亚芳基-烷基或-亚烷基-杂亚芳基-烷基;

D_1 包括- CH_2 -, -亚烷基-, -亚烯基-, -亚烷基-S-, -S-亚烷基-, -亚烷基-O-, -O-亚烷基-, -亚烷基-S(O) $_2$ -, -S(O) $_2$ -亚烷基, -O-, -N(R_{15})-, -C(O)-, -CON(R_{15})-, -N(R_{15})C(O)-, -N(R_{15})CON(R_{16})-, -N(R_{15})C(O)O-, -OC(O)N(R_{15})-, -N(R_{15})SO $_2$ -, -SO $_2$ N(R_{15})-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O $_2$)-, -N(R_{15})SO $_2$ N(R_{16})-,



其中

R_{15} , R_{16} , 和 R_{17} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -杂芳基, -亚芳基-烷基, -杂亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-杂芳基, -亚烷基-亚芳基-烷基, 或-亚烷基-杂亚芳基-烷基; 和

D_2 包括- CH_2 -, -亚烷基-, -亚烯基-, -亚烷基-S-, -S-亚烷基-, -亚烷基-O-, -O-亚烷基-, -亚烷基-S(O) $_2$ -, -S(O) $_2$ -亚烷基, -O-, -N(R_{18})-, -C(O)-, -CON(R_{18})-, -N(R_{18})C(O)-, -N(R_{18})CON(R_{19})-, -N(R_{18})C(O)O-, -OC(O)N(R_{18})-, -N(R_{18})SO $_2$ -, -SO $_2$ N(R_{18})-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O $_2$)-, -N(R_{18})SO $_2$ N(R_{19})-,

其中

R_{18} 和 R_{19} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷

基-芳基，或-亚烷基-亚芳基-烷基；

且其中

Ar_1 ， Ar_2 ， R_1 至 R_{26} 中的烷基，芳基，杂芳基，亚烷基和亚芳基可任选地用下述取代基取代 1 至 4 次：

- a)-氢；
- b)-氟；
- c)-氯；
- d)-溴；
- e)-碘；
- f)-氰基；
- g)-硝基
- h)-全氟烷基；
- i)-Q-全氟烷基
- j)-Q- R_{27}
- k)-Q-烷基；
- l)-Q-芳基；
- m)-Q-亚烷基-芳基；
- n)-Q-亚烷基- $\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$ ；或
- o)-Q-烷基-W- R_{28} ；

其中

Q 和 W 独立地包括： $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{N}(\text{R}_{29})-$ ， $-\text{C}(\text{O})-$ ， $-\text{CON}(\text{R}_{29})-$ ， $-\text{N}(\text{R}_{29})-\text{C}(\text{O})-$ ， $-\text{N}(\text{R}_{29})\text{CON}(\text{R}_{30})-$ ， $-\text{N}(\text{R}_{29})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{29})-$ ， $-\text{N}(\text{R}_{29})\text{SO}_2-$ ， $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{29})-$ ， $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ， $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ，或 $-\text{N}(\text{R}_{29})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{30})-$ ，其中 R_{27} ， R_{28} ， R_{29} ，和 R_{30} 独立地包括： $-\text{H}$ ，-烷基，-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，或-亚烷基-亚芳基-烷基。

2. 权利要求 1 中的式(I)化合物，其中 Ar_2 包括被任选取代 1 至 7 次的芳基，杂芳基，或稠合芳基杂环基。

3. 权利要求 1 中的式(I)化合物，其中 Ar_2 包括被任选取代 1 至 7

次的苯基，萘基，吡啶基，吡啶基，异喹啉基，嘧啶基，四氢异喹啉基，quinoxazoyl，或喹啉基。

4. 权利要求 1 的式(I)化合物， Ar_2 包括具有 1 至 5 个取代基的取代苯基、2-萘基、2-吡啶基、3-异喹啉基、2-嘧啶基、2-喹啉基或 3-四氢异喹啉基，其中的取代基独立地包括：

- a) -氟；
- b) -氯；
- c) -溴；
- d) -碘；
- e) -氰基；
- f) -硝基；
- g) -全氟烷基；
- h) $-T_1-R_{20}$ ；
- i) -烷基；
- j) -芳基；
- k) -杂芳基；
- l) -杂环基；
- m) -环烷基；
- n) -亚烷基-芳基；
- o) -亚烷基-亚芳基-芳基；
- p) -亚烷基-亚芳基-烷基；
- q) -亚芳基-烷基；
- r) -亚芳基-芳基；
- s) -亚芳基-杂芳基；
- t) -亚杂芳基-芳基；
- u) -亚杂芳基-杂芳基；
- v) -亚杂芳基-杂环基；
- w) -亚芳基-杂环基；
- x) -亚芳基-亚芳基-烷基；

- y) -T₁-烷基;
- z) -T₁-芳基;
- aa) -T₁-亚烷基-芳基;
- bb) -T₁-亚烯基-芳基;
- cc) -T₁-亚烷基-杂芳基;
- dd) -T₁-亚烯基-杂芳基;
- ee) -T₁-环亚烷基-芳基;
- ff) -T₁-环亚烷基-杂芳基;
- gg) -T₁-杂亚环基-芳基;
- hh) -T₁-杂亚环基-杂芳基;
- ii) -T₁-亚芳基-烷基;
- jj) -T₁-亚芳基-烯基;
- kk) -T₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
- ll) -T₁-亚芳基-T₂-芳基;
- mm) -T₁-亚芳基-亚芳基-芳基;
- nn) -T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
- oo) -亚烷基-T₁-亚烷基-芳基;
- pp) -亚芳基-T₁-烷基;
- qq) -亚芳基-T₁-亚烷基-芳基;
- rr) -T₁-亚烷基-T₂-芳基;
- ss) -T₁-亚烷基-芳基;
- tt) -亚烷基-T₁-杂芳基;
- uu) -亚烷基-T₁-环烷基;
- vv) -亚烷基-T₁-杂环基;
- ww) -亚烷基-T-亚芳基-烷基;
- xx) -亚烷基-T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
- yy) -亚烷基-T₁-烷基;
- zz) -亚烷基-T₁-R₂₀;
- aaa) -亚芳基-T₁-R₂₀;
- bbb)-亚烷基-环烷基;

ccc)-T₁-亚芳基-T₂-亚烷基-芳基；

ddd)-T₁-亚芳基-芳基；

eee)-T₁-亚烷基-环烷基；

fff)-T₁-环烷基；

ggg)-T₁-杂环基-T₂-芳基；

hhh)-T₁-炔基；

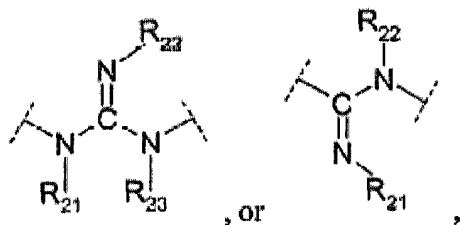
iii)-T₁-亚烷基-T₂-烷基；或

jjj)-氢；

其中

R₂₀ 包括：-氢，-烷基，-烯基，-亚烷基-环烷基，-亚烷基-杂环基，-芳基，-杂芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-烷基，-亚烷基-亚芳基-芳基，-亚烷基-亚芳基-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-O-亚芳基，或亚烷基-亚芳基-O-亚烷基-芳基；

T₁ 包括-CH₂-, -O-, -N(R₂₁)-, -C(O)-, -CON(R₂₁)-, -N(R₂₁)C(O)-, -N(R₂₁)CON(R₂₂)-, -NC(R₂₁)C(O)O-, -OC(O)N(R₂₁)-, -N(R₂₁)SO₂-, -SO₂N(R₂₁)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₂₁)SO₂N(R₂₂)-,



其中 R₂₁, R₂₂ 和 R₂₃ 独立地包括：-氢，-烷基，-烯基，-亚烷基-环烷基，-亚烷基-杂环基，-芳基，-杂芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-烷基，-亚烷基-亚芳基-芳基，-亚烷基-亚芳基-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-O-亚芳基或亚烷基-亚芳基-O-亚烷基-芳基；且

T₂ 包括直接键，-CH₂-, -O-, -N(R₂₄)-, -C(O)-, -CON(R₂₄)-, -N(R₂₄)C(O)-, -N(R₂₄)CON(R₂₅)-, -N(R₂₄)C(O)O-, -OC(O)N(R₂₄)-, -N(R₂₄)SO₂-, -SO₂N(R₂₄)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₂₄)SO₂N(R₂₅)-, 其中

R_{24} 和 R_{25} 独立地包括；-氢，-烷基，-烯基，-亚烷基-环烷基，亚烷基-杂环基，-芳基，-杂芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基或-亚烷基-亚芳基-烷基。

5. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中 Ar_2 包括具有 1 至 5 个取代基的取代的苯基，2-萘基，3-异喹啉基，2-喹啉基或 3-四氢异喹啉基，其中取代基独立地包括：

- a) -氟；
- b) -氯；
- c) -溴；
- d) -碘；
- e) -氰基；
- f) -硝基；
- g) -全氟烷基；
- h) $-T_1-R_{20}$ ；
- i) -烷基；
- j) -芳基；
- k) -亚芳基-烷基；
- l) $-T_1$ -烷基；
- m) $-T_1$ -亚烷基-芳基；
- n) $-T_1$ -亚烷基-亚芳基-芳基；
- o) $-T_1$ -亚烷基-亚芳基-烷基；
- p) -亚芳基- T_1 -烷基；
- q) -亚烷基-环烷基；或
- r) $-T_1$ -亚芳基-烷基；

其中

T_1 包括 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-CON(R_{21})-$ 、 $-C(O)O-R_{21}$ ，或 $-N(R_{21})C(O)-$ ；

其中 R_{20} 和 R_{21} 独立地包括：-氢，-烷基或-芳基。

6. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中 Ar_2 包括 a 1-亚烷基-环烷

基)-(烷基-苯氧基)-2-异喹啉基。

7. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 Ar_2 包括: 5-溴-2-庚氧基-苯甲基, 5-溴-2-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲基, 4'-三氟甲基-联苯基, 4'-三氟甲氧基-联苯基, 5-溴-2-(4-叔-丁基-苯磺酰基氨基)-苯甲基, 5-氯-2-二乙氨基-苯甲基, 5-氯-2-(4-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲基, 2-(环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉, (4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯, (4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯或 2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉。

8. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 Ar_2 包括: 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉, 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉基, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯, 4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3,4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯基, 4-羟基-4'-三氟甲基-联苯, 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉或 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉基。

9. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 Ar_2 包括: 6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉, 5-(4-叔-丁基-苯氧基)-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯, 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-3-乙基硫烷基-喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环己基-异喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环庚基-异喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-苯乙基-异喹啉或 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉。

10. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 c 等于 0 或 1。

11. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 c 等于 0。

12. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 G 包括: -氢, -CO₂R₁, -CH₂OR₁, -C(O)-R₁, -C(R₁)=N-O-R₂, 酸等排物, 或酯等排物; 其中 R₁ 和 R₂ 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基。

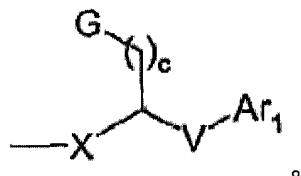
13. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 G 包括: -氢 或 -CO₂R₁; 其中 R₁ 包括: -氢, -烷基或-芳基。

14. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 G 包括: -氢或-CO₂H。

15. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 G 包括: -CO₂R₁ 或酯等排物, 其中 R₁ 包括-烷基, -亚烷基-芳基或-芳基。

16. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 G 包括含有 3-烷基-[1,2,4]恶二唑-5-基的酯等排物。

17. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 K 包括下式基团:



18. 权利要求 17 的式(I)化合物, 其中 V 包括 -(CH₂)_b-O-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-N(R₇)-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-O-, -(CH₂)_b-N(R₇), -(CH₂)_a-或直接键; 其中 a 等于 0, 1, 或 2, b 等于 1 或 2, 且 R₇ 包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基或-亚烷基-亚芳基-烷基; 其中值为 0, 1 和 2 包括直接键, -CH₂-, 和-CH₂-CH₂-, 任选地用下述取代基取代 1 至 4 次: -烷基, -芳基, -亚烷基-芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-亚芳基-烷基, -O-烷基, -O-芳基或-羟基。

19. 权利要求 17 的式(I)化合物, 其中 V 包括 -(CH₂)_a-,

$-(\text{CH}_2)_b\text{-O-(CH}_2)_a-$, 或直接键, 其中 a 等于 1 或 2 且 b 等于 1。

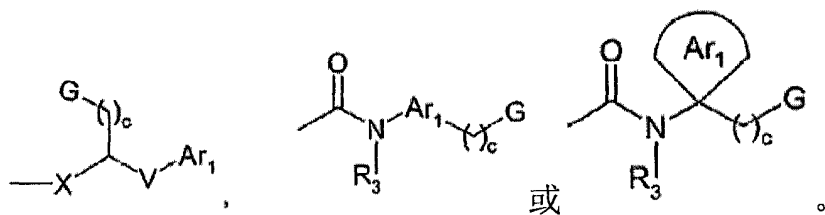
20. 权利要求 17 的式(I)化合物, 其中 V 包括 $-(\text{CH}_2)_a$ -或直接键, 其中 a 等于 1。

21. 权利要求 17 的式(I)化合物, 其中 X 包括: $-\text{N}(\text{R}_8)-$, $-\text{CON}(\text{R}_8)-$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CO-}$ 或 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CON}(\text{R}_9)-$, 其中 R_8 和 R_9 独立地包括: $-\text{H}$, $-\text{烷基}$, $-\text{芳基}$, $-\text{亚芳基-烷基}$, $-\text{亚烷基-芳基}$ 或 $-\text{亚烷基-亚芳基-烷基}$ 。

22. 权利要求 17 的式(I)化合物, 其中 X 包括: $-\text{N}(\text{R}_8)-$, $-\text{CON}(\text{R}_8)-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CO-}$, 其中 R_8 包括: $-\text{H}$, $-\text{烷基}$, $-\text{芳基}$, $-\text{亚芳基-烷基}$, $-\text{亚烷基-芳基}$ 或 $-\text{亚烷基-亚芳基-烷基}$ 。

23. 权利要求 17 的式(I)化合物, 其中 X 包括: $-\text{CON}(\text{R}_8)-$, 其中 R_8 包括 $-\text{亚烷基-C(H)(R}_{10})(\text{R}_{11})$, 其中 R_{10} 和 R_{11} 形成具有与 R_{10} 和 R_{11} 所连接的碳原子连接的式 $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}_2\text{-(CH}_2)_n-$ 的环, 其中 m 和 n 独立地为 2 或 3, 且 Z_2 包括 $-\text{N}(\text{R}_{12})-$, $-\text{N(C(O)R}_{12})-$ 或 $-\text{N(C(O)OR}_{12})-$, 其中 R_{12} 包括氢, 芳基, 烷基或亚烷基-芳基。

24. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 K 包括下式基团:



25. 权利要求 24 的式(I)化合物, 其中 Ar_1 包括任选取代 1 至 7 次的单-或二环的芳基或杂芳基。

26. 权利要求 24 的式(I)化合物, 其中 Ar_1 包括任选地取代 1 至 5 次的苯基、吡啶基、吡咯基、萘基、苯硫基、噻唑基或苯并噻唑基。

27. 权利要求 24 的式(I)化合物, 其中 Ar_1 包括具有 1 到 5 个取代基的苯基, 其中取代基独立地包括:

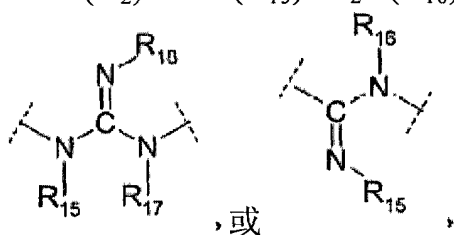
- a) -氟;
- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -氰基;
- f) -硝基;
- g) -全氟烷基;
- h)- D_1-R_{14} ;
- i)-烷基;
- j)-芳基;
- k)-杂芳基;
- l)-杂环基;
- m)-环烷基;
- n)-亚烷基-芳基;
- o)-亚烷基-杂芳基;
- p)-亚烷基-亚芳基- D_1-R_{14} ;
- q)-亚烷基-杂亚芳基- D_1-R_{14} ;
- r)-亚烷基-亚芳基-芳基;
- s)-亚烷基-杂亚芳基-芳基;
- t)-亚烷基-亚芳基-杂芳基;
- u)-亚烷基-亚芳基-亚芳基- D_1-R_{14} ;
- v)-亚烷基-亚芳基-烷基;
- w)-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
- x)- D_1 -环烷基;
- y)-亚芳基-环烷基;
- z)-杂亚芳基-烷基;
- aa)-亚芳基-亚芳基-烷基;

bb)-D₁-烷基;
cc)-D₁-芳基;
dd)-D₁-杂芳基;
ee)-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄;
ff)-D₁-杂亚芳基-D₂-R₁₄;
gg)-D₁-亚烷基-杂芳基;
hh)-D₁-亚烷基-芳基;
ii)-D₁-亚烷基-亚芳基-D₂-R₁₄
jj)-D₁-亚烷基-杂亚芳基-D₂-R₁₄
kk)-D₁-亚芳基-烷基;
ll)-D₁-杂亚芳基-烷基;
mm)-D₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
nn)-D₁-亚烷基-杂亚芳基-芳基;
oo)-D-亚芳基-亚芳基-芳基;
pp)-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
qq)-D₁-亚烷基-杂亚芳基-烷基
ss)-亚烷基-D₁-亚烷基-芳基;
tt)-亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-D₂-R₁₄
uu)-亚芳基-D₁-烷基;
vv)-亚芳基-D₁-环烷基;
ww)-亚芳基-D₁-杂环基;
xx)-亚烷基-D₁-芳基;
yy)-亚烷基-D₁-杂芳基;
zz)-亚烷基-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄
aaa)-亚烷基-D₁-杂亚芳基-D₂-R₁₄
bbb)-亚烷基-D₁-杂芳基;
ccc)-亚烷基-D₁-环烷基;
ddd)-亚烷基-D₁-杂环基;
eee)-亚烷基-D₁-亚芳基-烷基;
fff)-亚烷基-D₁-杂亚芳基-烷基;

ggg)-亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
 hh)-亚烷基-D₁-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
 iii)-亚烷基-D₁-烷基;
 jjj)-亚烷基-D₁-R₁₄;
 kkk)-亚芳基-D₁-R₁₄;
 ll)-杂亚芳基-D₁-R₁₄;
 mmm)-D₁-炔基;
 nnn)-D₁-亚烷基-环烷基;
 ooo)-亚芳基-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄, 或
 ppp)-氢;
 其中

R₁₄ 包括: -氢, -烷基, -芳基, -杂芳基, -亚芳基-烷基, -杂亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-杂芳基, -亚烷基-亚芳基-烷基或-亚烷基-杂亚芳基-烷基;

D₁ 包括-CH₂-, -亚烷基-, -亚烯基-, -亚烷基-S-, -S-亚烷基-, -亚烷基-O-, -O-亚烷基-, 亚烷基-S(O)₂-, -S(O)₂-亚烷基, -O-, -N(R₁₅)-, -C(O)-, -CON(R₁₅)-, -N(R₁₅)C(O)-, -N(R₁₅)CON(R₁₆)-, -N(R₁₅)C(O)O-, -OC(O)N(R₁₅)-, -N(R₁₅)SO₂-, -SO₂N(R₁₅)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₁₅)SO₂N(R₁₆)-,



其中 R₁₅, R₁₆, 和 R₁₇ 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -杂芳基, -亚芳基-烷基, -杂亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-杂芳基, -亚烷基-亚芳基-烷基或-亚烷基-杂亚芳基-烷基; 和

D₂ 包括-CH₂-, -亚烷基-, -亚烯基-, -亚烷基-S-, -S-亚烷基-, -亚烷基-O-, -O-亚烷基-, -亚烷基-S(O)₂-, -S(O)₂-亚烷基, -O-, -N(R₁₈)-, -C(O)-, -CON(R₁₈)-, -N(R₁₈)C(O)-, -N(R₁₈)CON(R₁₉)-, -N(R₁₈)C(O)O-, -OC(O)N(R₁₈)-, -N(R₁₈)SO₂-, -SO₂N(R₁₈)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-,

-S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₁₈)SO₂N(R₁₉)-,

其中 R₁₈ 和 R₁₉ 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基或-亚烷基-亚芳基-烷基。

28. 权利要求 24 的式(I)化合物, 其中 Ar₁ 包括单取代的苯基, 其中的取代基包括: -芳基, -亚芳基-烷基, -D₁-芳基, -D₁-亚烷基-亚芳基-烷基或-亚芳基-二烷基; 其中 D₁ 包括-O-, -N(R₁₅)-, -CON(R₁₅)-或-N(R₁₅)C(O)-且其中 R₁₅ 包括: -氢; -烷基或-芳基。

29. 权利要求 24 的式(I)化合物, 其中 Ar₁ 包括用至少下列取代基之一取代的苯基:

- a)-D₁-R₁₄;
- b)-烷基;
- c)-芳基;
- d)-杂芳基;
- e)-杂环基;
- f)-亚芳基-烷基;
- g)-D₁-烷基;
- h)-D₁-芳基;
- i)-D₁-杂芳基;
- j)-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄;
- k)-D₁-亚烷基-杂芳基;
- l)-D₁-亚烷基-芳基;
- m)-D₁-亚烷基-亚芳基-D₂-R₁₄;
- n)-亚芳基-D₁-烷基;
- o)-亚烷基-D₁-烷基;
- p)-亚烷基-D₁-R₁₄;
- q)-亚芳基-D₁-R₁₄;
- r)-D₁-炔基;
- s)-D₁-亚烷基-环烷基; 或

t)-亚芳基-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄;

其中

D₁ 和 D₂ 独立地包括: -O-或-S(O₂)-, 且 R₁₄ 包括氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-芳基, -亚烷基-芳基。

30. 权利要求 24 的式(I)化合物, 其中 Ar₁ 包括: 苯基, 2'-苯氧基-联苯-4-基, 2'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基, 3-联苯-4-基, 4'-苯氧基-联苯-4-基, 2'-三氟甲基-联苯-4-基, 3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基, 2-(4-苄氧基-苯基), 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基, 3'-氯-4'-氟-联苯-4-基或 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基。

31. 权利要求 24 的式(I)化合物, 其中 Ar₁ 包括: 4-苯氧基-苯基, 4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基, 2-联苯-4-基, 4'-三氟甲基-联苯-4-基, 3'-氯-4'-氟-联苯-4-基, 4'-甲基磺酰基-联苯-4-基, 4-环戊基甲氧基-苯基, 4'-三氟甲氧基-联苯-4-基, 2-环戊基-乙氧基)-苯基, 4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基, 3-噻吩-3-基, 苯甲酸甲酯或 3-三氟甲基-苯基。

32. 权利要求 1 的式(I)化合物, 包括(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸; (2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸; 3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸; 3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸; (2S)-[5-溴-2-(2-环戊基-乙酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸; 3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸; (2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸; (2S)-[5-氯-2-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸; (2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸; (2S)-[(1-乙酰基-(2R)-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸; (3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯; 7-(4-

叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯；3-联苯-4-基-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸；3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-环戊基甲氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺；(2S)-(2-联苯-4-基-1-羧基-乙基氨基甲酰基)-5-(4-叔-丁基-苯氧基)-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯；3-联苯-4-基-2S-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸；7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺；3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-3-乙基亚硫酸基-喹啉-2-羰基]-氨基}-丙酸；3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-4-乙基亚硫酸基-喹啉-2-羰基]-氨基}-丙酸；(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩-3-基-丙酸；(2S)-1[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸；(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸；(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-异丙基-苯基)-丙酸；3-(5-溴-噻吩基-2-基)-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；(2S)-1[5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸；(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸；(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸；(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸；(2S)-[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-呋喃-3-基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸；或(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸。

33. 包含权利要求 1 的式(I)化合物的药物组合物。

34. 权利要求 33 的药物组合物，其中式(1)化合物为因子 XI 或因子 IX/XI 活性的拮抗剂。

35. 权利要求 34 的药物组合物，其中式(1)化合物为因子 XI 和因子 XI/IX 两种活性的部分拮抗剂，其中部分拮抗剂包括以生理剂量抑制小于完全活性的化合物。

36. 权利要求 35 的药物组合物，其中式(1)化合物抑制高达 95%的因子 XI 或因子 IX/XI 活性。

37. 权利要求 35 的药物组合物，其中式(1)化合物抑制高达 80%的因子 XI 或因子 IX/XI 活性。

38. 权利要求 34 的药物组合物，其中式(1)化合物拮抗由因子 XI 或因子 IX/XI 介导的凝血。

39. 权利要求 34 的药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物，其中所述治疗有效量的式(I)化合物与外源性凝血级联相比优选抑制内源性凝血级联。

40. 权利要求 39 的药物组合物，其中所述治疗有效量的式(I)化合物抑制大于 80%的内源性的凝血级联以及抑制小于 50%的外源性凝血级联。

41. 权利要求 40 的药物组合物，其中所述治疗有效量的式(I)化合物包括足以获得和维持至少部分拮抗因子 XI 或因子 IX/XI 生物活性的持续的血液水平的量。

42. 权利要求 41 的药物组合物，其中所述持续血液水平包括约

0.01 μ M 到 2 mM 的浓度范围。

43. 权利要求 41 的药物组合物，其中所述持续血液水平包括约 1 μ M 到 300 μ M 的浓度范围。

44. 权利要求 41 的药物组合物，其中所述持续血液水平包括约 20 μ M 到约 100 μ M 的浓度范围。

45. 权利要求 33 的药物组合物，其中式(I)化合物为因子 IX 活性的拮抗剂。

46. 权利要求 45 的药物组合物，其中式(1)化合物为因子 IX 活性的部分拮抗剂，其中部分拮抗剂包括以生理剂量抑制小于完全活性的化合物。

47. 权利要求 46 的药物组合物，其中式(I)化合物抑制高达 95% 的因子 IX 活性。

48. 权利要求 46 的药物组合物，其中式(I)化合物抑制高达 80% 的因子 IX 活性。

49. 权利要求 46 的药物组合物，其中式(I)化合物抑制高达 50% 的因子 IX 活性。

50. 权利要求 45 的药物组合物，其中式(1)化合物拮抗由因子 IX 介导的凝血。

51. 权利要求 33 的药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物，其中所述治疗有效量至少部分抑制受试者体内因子 IX 的生物活性的式(I)化合物的充分的量。

52. 权利要求 33 的药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物，其中所述治疗有效量包括至少部分抑制受试者体内内源性凝血级联的式(I)化合物的充分量。

53. 权利要求 52 的药物组合物，其中所述治疗有效量的式(I)化合物与外源性凝血级联相比优选抑制外源性凝血级联。

54. 权利要求 52 的药物组合物，其中所述治疗有效量的式(I)化合物抑制大于 80%的内源性的凝血级联以及抑制小于 50%的外源性凝血级联。

55. 权利要求 33 的药物组合物，其中所述治疗有效量的式(I)化合物包括至少部分改善至少一种因子 IX-介导的疾病的充分量的式(I)化合物。

56. 权利要求 33 的药物组合物，为口服剂量或非肠道剂量单位形式。

57. 权利要求 33 的药物组合物，其中所述式(I)化合物包括每天约 0.01 到 1,000 mg/kg 体重范围内的剂量。

58. 权利要求 33 的药物组合物，其中所述式(I)化合物包括每天约 0.1 到 100 mg/kg 体重范围内的剂量。

59. 权利要求 33 的药物组合物，其中所述式(I)化合物包括每天约 0.5 到 10 mg/kg 体重范围内的剂量。

60. 权利要求 55 的药物组合物，其中所述因子 IX-介导的疾病包括中风。

61. 权利要求 55 的药物组合物，其中所述因子 IX-介导的疾病包括包括深静脉血栓形成。

62. 权利要求 61 的药物组合物，其中所述血栓形成与外科手术，长时间分娩，包括抗-磷脂抗体综合症的获得性或遗传性前-凝结病症，蛋白 C 缺失和蛋白 S 缺失，或包括复发性流产或系统性红斑狼疮(SLE)的急性和慢性炎症相关。

63. 权利要求 55 的药物组合物，其中所述因子 IX-介导的疾病包括与通过血液透析和/或静脉血滤进行的肾脏疾病的治疗相关的过度凝血。

64. 权利要求 55 的药物组合物，其中所述因子 IX-介导的疾病包括心血管疾病。

65. 权利要求 64 的药物组合物，其中所述心血管疾病包括心肌梗塞，心律不齐或动脉瘤。

66. 权利要求 33 的药物组合物，进一步包括一或多种治疗剂。

67. 一种方法包括：将权利要求 1 所述的式(I)化合物施用于受试者。

68. 根据 67 权利要求的方法，其中所述式(I)化合物作为包括治疗有效量的所述式(1)化合物和一或多种药用载体，赋形剂或稀释剂的药物组合物施用于所述受试者。

69. 根据权利要求 67 的方法，其中式(I)化合物为因子 IX 活性的拮抗剂。

70. 根据权利要求 67 的方法，其中所述式(I)化合物为因子 IX 活性的部分拮抗剂，其中部分拮抗剂包括以生理剂量抑制小于完全活性的化合物。

71. 根据权利要求 70 的方法，其中所述式(I)化合物抑制高达 95% 的因子 IX 的活性。

72. 根据权利要求 70 的方法，其中所述式(I)化合物抑制高达 80% 的因子 IX 的活性。

73. 根据权利要求 70 的方法，其中所述式(I)化合物抑制高达 50% 的因子 IX 的活性。

74. 根据权利要求 67 的方法，其中式(I)化合物拮抗由因子 IX 介导的凝血。

75. 根据权利要求 67 的方法，其中所述式(I)的化合物以足以部分拮抗所述受试者体内因子 IX 的生物活性的量施用。

76. 根据权利要求 68 的方法，其中所述治疗有效量的式(I)化合物包括至少部分抑制受试者体内内源性凝血级联的充分量的式(I)化合物。

77. 根据权利要求 68 的方法，其中所述治疗有效量的式(I)化合物与外源性凝血级联相比优选抑制内源性凝血级联。

78. 根据权利要求 68 的方法，其中所述治疗有效量的式(I)化合物抑制大于 80%的内源性的凝血级联以及抑制小于 50%的外源性凝血级联。

79. 根据权利要求 68 的方法，其中所述治疗有效量的式(I)化合物包括用于治疗或预防因子 IX-介导疾病的充分量的式(I)化合物。

80. 根据权利要求 67 的方法，其中所述药物组合物以口服剂量或非肠道剂量单位的形式施用。

81. 根据权利要求 67 的方法，其中所述式(I)化合物以每天约 0.01 到 1,000 mg/kg 体重范围内的剂量施用。

82. 根据权利要求 67 的方法，其中所述式(I)化合物以每天约 0.1 到 100mg/kg 体重范围内的剂量施用。

83. 根据权利要求 67 的方法，其中所述式(I)化合物以每天约 0.5 到 10mg/kg 体重范围内的剂量施用。

84. 根据权利要求 79 的方法，其中所述因子 IX-介导的疾病包括中风。

85. 根据权利要求 79 的方法，其中所述因子 IX-介导的疾病包括深静脉血栓形成。

86. 根据权利要求 85 的方法，其中所述血栓形成与外科手术，长时间分娩，包括抗-磷脂抗体综合症的获得性或遗传性前-凝结病症，蛋白 C 缺失和蛋白 S 缺失，或包括复发性流产或系统性红斑狼疮(SLE)的急性和慢性炎症相关。

87. 根据权利要求 79 的方法，其中所述因子 IX-介导的疾病包括与通过血液透析和/或静脉血滤进行肾病治疗相关的凝血。

88. 根据权利要求 79 的方法，其中所述因子 IX-介导的疾病包括心血管疾病。

89. 根据权利要求 88 的方法，其中所述心血管疾病包括心肌，心律不齐或动脉瘤。

90. 根据权利要求 67 的方法，其中所述式(I)的化合物用于取代或补充降低凝血的化合物。

91. 根据权利要求 68 的方法，其中所述药物组合物进一步包括一种或多种治疗剂。

92. 权利要求 33 的药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物，其中所述治疗有效量至少部分抑制受试者体内因子 IX 或因子 IX/XI 的生物活性的式(I)化合物的充分量。

93. 权利要求 33 的药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物，其中所述治疗有效量至少部分抑制受试者体内内源性凝血级联的式(I)化合物的充分的量。

94. 权利要求 33 的药物组合物，其中所述因子 XI-或因子 IX/XI 介导的疾病包括中风。

95. 权利要求 33 的药物组合物，其中所述因子 XI-或因子 IX/XI 介导的疾病包括深静脉血栓形成。

96. 权利要求 95 的药物组合物，其中所述血栓形成与外科手术，长时间分娩，包括抗-磷脂抗体综合症的获得性或遗传性促-凝结状态，蛋白 C 缺失和蛋白 S 缺失，或包括复发性流产或系统性红斑狼疮(SLE)急性和慢性炎症相关。

97. 权利要求 33 的药物组合物，包括用于至少部分改善至少一种因子 XI-或因子 IX/XI-介导的疾病的充分量的式(I)化合物，其中所述因子 XI-或因子 IX/XI-介导的疾病包括与通过血液透析和/或静脉血滤进行肾脏疾病治疗有关的过度凝血。

98. 权利要求 33 的药物组合物，包括用于至少部分改善至少一种因子 XI-或因子 IX/XI-介导的疾病的充分量的式(I)化合物，其中所述因子 XI-或因子 IX/XI-介导的疾病包括心血管疾病。

99. 权利要求 99 的药物组合物，其中所述心血管疾病包括心肌梗塞，心律不齐或动脉瘤。

100. 抑制因子 XI 或因子 IX/XI 的正常生物学功能的方法，包括：将式(I)化合物施用于需要的受试者。

101. 根据权利要求 100 的方法，其中所述式(I)化合物为因子 XI 或因子 IX/XI 活性的拮抗剂。

102. 根据权利要求 100 的方法，其中所述式(I)化合物拮抗通过因子 XI 或因子 IX/XI 介导的凝血。

103. 根据权利要求 100 的方法，其中所述式(I)的化合物以足以部分拮抗所述受试者体内因子 XI 或因子 IX/XI 的生物活性的量施用。

104. 根据权利要求 101 的方法，其中所述式(I)化合物为因子 XI 或因子 IX/XI 活性的拮抗剂。

105. 根据权利要求 100 的方法，其中所述式(I)化合物拮抗由因子 XI 或因子 IX/XI 介导的凝血。

106. 根据权利要求 100 的方法, 其中所述式(I)的化合物以足以部分拮抗所述受试者体内因子 XI 或因子 IX/XI 的生物活性的量施用。

107. 根据权利要求 100 的方法, 其中所述药物组合物以口服剂量或非肠道剂量单位的形式施用。

108. 根据权利要求 100 的方法, 其中所述式(I)化合物以每天约 0.01 到 1,000 mg/kg 体重范围内的剂量施用。

109. 根据权利要求 100 的方法, 其中所述式(I)化合物以每天约 0.1 到 100mg/kg 体重范围内的剂量施用。

110. 根据权利要求 101 的方法, 其中所述式(I)化合物以每天约 0.5 到 10mg/kg 体重范围内的剂量施用。

111. 根据权利要求 101 的方法, 其中所述式(I)的化合物用于取代或补充降低凝血的化合物。

112. 权利要求 33 的药物组合物, 其中式(1)化合物拮抗凝血。

113. 权利要求 33 的药物组合物, 包括治疗有效量的式(1)化合物, 其中所述治疗有效量的式(1)化合物包括至少部分抑制受试者体内凝血的充分量的式(1)化合物。

114. 一种抑制凝血的方法, 包括施用权利要求 1 的式(I)化合物。

115. 一种至少部分抑制凝血的方法, 包括施用权利要求 1 的式(I)化合物。

116. 一种抑制凝血的方法，包括施用权利要求 33 的药物组合物。

117. 一种至少部分抑制凝血的方法，包括施用权利要求 33 的药物组合物。

118. 根据权利要求 33 的方法，其中所述组合物包括式(I)的化合物，且其中式(I)化合物充当因子 IX 活性的部分拮抗剂，其中部分拮抗剂包括以生理学剂量抑制小于完全活性的化合物，且其中所述组合物用于补充或取代降低凝血的组合物。

芳基和杂芳基化合物，组合物及其使用方法

相关申请声明

本申请按照 35 USC 119 要求以下美国临时专利申请的优先权：2003 年 8 月 8 日申请提交的序列申请号 60/493, 879，名称为“作为抗病毒剂的芳基和杂芳基化合物”；2003 年 8 月 8 日申请提交的序列申请号 60/493, 878，名称为“芳基和杂芳基化合物与调节红血球制备的方法”；2003 年 8 月 8 日申请提交的序列申请号 60/493, 903，名称为“芳基和杂芳基化合物与调节凝血的方法”，其全文在这里引入作为参考。

发明领域

本发明涉及可通过结合与以及抑制因子 XI 或因子 XI 和 IX 的功能拮抗内源性凝血途径的芳基与杂芳基化合物以及组合物，以及此类化合物与组合物的使用方法。

发明背景

阻止损伤血管流血的止血法需要协同激活调节血管因子、血小板因子和血浆因子以最终最终形成止血封口或血凝块。在常规止血法中，通过调节限制损伤区域中血小板和纤维蛋白聚集的机制使这些因子的联合集体激活活性平衡以限制损伤区域中血小板和纤维蛋白的聚集。

在正常常规止血法中，凝块形成（凝血）和凝块溶解（纤维蛋白溶解）的过程被精密精确地平衡。凝块形成和溶解过程之间的轻微失衡会导致过度出血或血栓形成。许多重大的病症都与不正常止血有关。例如，对于冠状动脉脉管系统，由于既成的动脉粥样硬化斑的破裂引起的反常异常血栓形成是急性心肌梗塞和不稳定心绞痛的主因。此外，利用溶解血栓治疗或经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)治疗闭塞性冠动

脉血栓经常伴随需即刻溶解的受影响血管的急性血栓形成的再次接入。对于静脉脉管系统，在下肢或腹部进行大手术的患者中的大多数会遭受静脉脉管系统中血栓形成的痛苦，这可导致到受影响肢体的血流减少和易患肺栓塞的体质。此外，传播弥散的血管内凝血病通常在脓毒性休克、某些病毒性感染和癌症期间发生在两种脉管系统内，特征在于凝血因子的快速消耗和系统凝血的快速消耗，这会导致威胁生命的血栓块的形成，并出现在整个脉管系统中而导致普遍的器官衰竭。弥散的血管内凝血病通常在脓毒性休克、某些病毒性感染和癌症期间发生在两种脉管系统内。

因此，动脉脉管系统中的致病血栓形成是当今医学的主要临床关注。它是急性心肌梗塞的主因，而急性心肌梗塞在西方国家中是死亡的主因之一。复发性动脉血栓症还是在分别使用血栓溶解剂和经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)使梗阻梗塞冠状血管的酶再通或机械再通后衰竭的主因之一[Ross, A. M., *Thrombosis in Cardiovascular Disorder*, 第 327 页, W.b. Saunders Co.(Fuster, V. 和 Verstraete, M. 1991 版); Califf, R. M. 和 Willerson, J. T., *Id.* 第 389 页]。与静脉脉管系统中的血栓形成事件相比，动脉血栓形成是由于凝血级联引起的纤维蛋白形成和细胞成分尤其是血小板之间的复合相互作用的结果，这占动脉血栓症的大多数。肝素是使用最普遍的静脉内给药的临床抗凝血剂，其在急性动脉血栓症或复发性血栓症的治疗或预防中未能表现出全面有效[Prins, M. H. 和 Hirsh, J., *J.am. Coll. CARDIOL.*, 67: 3A(1991)]。

除了在 PTCA 后经常发生的不可预测的复发性血栓形成再梗塞之外，在此过程后 1-6 个月内在 30-40%的患者中会发生再通血管的极度再狭窄[Califf, R. M. 等人, *J.am. Coll. Cardiol.*, 17: 2B(1991)]。这些患者需要重做 PTCA 或冠状动脉旁路手术的进一步治疗以减轻缓解最新形成的狭窄。机械损伤血管的再狭窄不是血栓形成过程，而是周围平滑肌细胞过度增生性反应的结果，随着时间的过去延长，这会由于肌肉块增加而导致受到影响的血管内腔直径减小。同样，对于动脉血

栓形成而言，目前对机械再通后血管再狭窄的阻止也没有有效的药物治疗。

由此，需要一种特异性抗-血栓形成的药物。同样，需要选择性抑制外源性途径或内源性途径而不影响其它途径的因子的抗-血栓形成药物。

发明概述

本发明的实施方案提供了芳基和杂芳基化合物，组合物以及这些化合物和组合物的使用方法。本发明可以多种方式体现。

在一个实施方案中，本发明包括在这里描述的式(I)化合物。在另一实施方案中，本发明还提供了制备式(I)化合物的方法。

本发明也包括包含式(I)化合物的药物组合物。在另一实施方案中，本发明提供了制备包含式(I)化合物的组合物的方法。药物组合物可包括药用载体，赋形剂和/或稀释剂。

在另一实施方案中，本发明提供了式(I)化合物以及包含式(I)化合物的组合物药物的使用方法。在一个实施方案中，本发明的化合物和药物组合物可用于治疗人或动物的病症。式(I)化合物可通过抑制因子 XI 和/或因子 IX 和因子 XI 二者的生物活性用作内源性凝血途径的调节剂。例如，式(I)化合物可用于在某种程度上由内源性凝血途径利用因子 XI/IX 导致的人疾病的控制，治疗，和/或调节和/或治疗的辅助治疗。此类疾病或病症包括心肺分流，中风，心肌梗塞，与外科手术或长时间分娩相关的深静脉血栓形成，急性的和慢性炎症以及与血液透析相关的凝血。

附图简述

将结合附图描述本发明，其中：

图 1 图示了在内源和外源凝血级联中从损伤时间到因子 X 激活所涉及的步骤。

图 2 图示了在初始内源性和外源性凝血级联后从形成 Xa 开始和最后形成血栓的步骤。

发明详述

当血管损伤时，血管因子可通过局部血管收缩和降低血管的血流量以及损伤血管的压力。同时，血小板粘附到管壁伤口位并形成称为止血塞的凝集物，止血塞形成止血封口的第一要素。血小板还释放能为凝血反应中酶/辅因子复合物的形成提供表面膜位和成分的因子。通过一系列的相互作用和延续的酶原激活，一种血浆因子的激活形式催化下一血浆因子的激活。这种凝血反应的级联最终形成纤维蛋白凝块。纤维蛋白凝块是从止血塞中起源并锚定其上的不溶性纤维蛋白基质，是止血封口的第二要素。

凝血反应的级联包括两个相互依赖的途径，内源性途径和外源性途径。两种途径最终都催化因子 X 到因子 Xa 的蛋白水解激活。

如图 1 所示，对血管的损伤或负电性表面通过内源性途径启动凝血。内源性途径的主要成分包括因子 VIII、非酶辅因子、和因子 IX 和 XI、酶原丝氨酸蛋白酶。内源性途径的启动导致因子 XI 到 XIa 的激活。因子 XIa 以及外源性途径中涉及的因子 VIIa/组织因子复合物的存在催化了因子 IX 到因子 IXa 的激活。因子 IXa 的存在与适宜磷脂表面上的因子 VIII 的激活形式相结合导致了 **tenase** 复合物 (10) 的形成。**tenase** 复合物催化因子 Xa 从其酶原即因子 X 形成。

与内源性途径不同，血液暴露到受伤组织启动通过外源性途径的凝血。如图 1 所示，外源性途径的主要成分为因子 VII(一种酶原丝氨酸蛋白酶)，和组织因子(一种膜结合蛋白)。组织因子用作因子 VII 必不可少的非酶辅因子。外源性途径的启动被认为是通过痕量级的激活因

子 VII（因子 VIIa）而由因子 VII 的激活引起的自动催化事件，两种因子都被结合到血管损伤（20）位置处膜表面上最新暴露的组织因子。因子 VIIa/组织因子复合物直接催化由因子 X 形成因子 Xa。

一旦初始的内源性或外源性级联导致因子 X 到 Xa 的激活，因子 Xa 就催化凝血级联中的倒数第二步骤，即丝氨酸蛋白酶凝血酶的形成。如图 2 所示，在由因子 Xa、非酶辅因子 Va 和底物凝血酶原组成的凝血酶原酶复合物在适宜的磷脂表面（30）上聚集时，发生凝血酶形成。一旦形成，凝血酶就用作反馈回路的一部分，控制因子 V 和 VIII 的激活。它另外又催化因子 VIII 的激活和纤维蛋白原转化成纤维蛋白。然后，因子 VIIIa 与纤维蛋白相互作用来催化血栓或交联纤维蛋白凝块的形成。

已发展了大量策略用于治疗血栓形成疾病。许多抗血栓形成治疗基于对止血系统的干扰。这种方法带有出血的内在危险，因为止血系统不能再充分地应答可能的损伤。因此，抗血栓形成的利益通常与抗止血剂的风险相关。在提高利益风险比的努力中，抗血栓形成药正持续得到发展。各种抗血栓形成策略包括给药普通的凝血酶形成抑制剂如肝素或维生素 K 拮抗剂；给药特异性凝血酶抑制剂；给药特异性因子 Xa 抑制剂；和给药血小板激活和粘连的抑制剂。

对当前抗血栓形成的策略在抗血栓形成的利益与抗止血剂的风险方面的评价表明，利益风险比往往对干扰一个特异性步骤的策略更有利，而不是在止血系统的较一般阶段中[L.A.Harker,Biomedical Progress vol 8,1995,17-26]。例如，对因子 Xa 特异性的抑制剂的发展是一般特异性凝血酶抑制剂的改进。但是这种方法仍阻断了凝血酶产生的一般（内源性和外源性）途径（见图 1）和相应的与凝血酶相关的血小板激活。因此，需要能选择性地抑制一种单一止血途径同时不影响其它途径的更具特异性的抗血栓形成药。

有两种正常止血有关的凝血途径，内源性和外源性相互依赖。因此，内源性途径的彻底消除会导致不能控制的出血。例如，B型血友病完全缺乏因子 IX 或因子 IX 的功能，并具有特征为严重出血疾病的表型。因此，回避因子 VIII 和因子 IX 的需求，因子 X 直接由因子 VIIa/组织因子激活对于正常止血是不够的。反之，因子 VIIIa/IXa 磷脂因子 X 激活剂（tenase 复合物）（20）的形成对于正常止血是必需的。

利用因子 IX 拮抗剂选择性抑制内源性凝血途径能提供抑制与某些手术、中风、心肌梗塞和血液透析相关的凝血级联而留下与外损伤如外伤或无损伤脓肿相关的凝血途径的方法。因子 XI 和因子 IX 主要与内源性凝血途径有关，对因子 IX 有活性或者对因子 XI/IX 有双重活性的拮抗剂应通过抑制血管内血栓形成对与内源性凝血途径相关的疾病有治疗益处。另外，因子 XI 的拮抗剂或者因子 XI/IX 的双重拮抗剂不应通过削弱与伤口愈合相关的血管外止血而具有不希望有的或不可控制的出血副作用。

例如，因子 IX 中的某些点突变部分地抑制了其功能并导致表现为不威胁生命的出血疾病的温和或中等表型[Bowen, D.J., J.Clin.Pathol: Mol.Pathol.55: 1-18 (2002)]。这些点突变造成因子 IX 表现就象其受到部分拮抗剂影响。在部分拮抗剂的存在下，因子 IX 应保持一定程度的活性，即使处于部分拮抗剂饱和水平时。由于因子 IX 中的点突变，其活性连同与内源性途径相关的凝血一起降低，但仍保留了能保持外源性途径完整的某些残余活性。另外，在血栓形成的动物模型中被证明是有效直接抗因子 XI 的 γ -羧基谷氨酸功能域的抗体不增加出血时间[Refino, C. J., 等. Thromb Haemost. 82(3)1188-1195(1999)]。

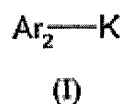
因此，本发明的实施方案，提供抑制因子 XI 和/或因子 IX 和因子 XI 二者的凝血活性的式(I)化合物，药物组合物和方法。用可选择性抑制因子 X 激活内在途径的药物抑制止血可使外在途径保持完整并允许形成小的，但血流重要量的因子 Xa 和凝血酶。

在一个实施方案中，本发明提供了下述的式(I)化合物。本发明的实施方案也提供了制备式(I)化合物的方法。

此外，本发明的实施方案可包括包含式(I)化合物的药物组合物，以及制备此种组合物的方法。

在另一实施方案中，本发明提供了使用式(I)化合物以及含有式(I)化合物的药物组合物治疗人或动物病症的方法。式(I)化合物以及含有式(I)化合物的药物组合物可通过抑制因子 XI 和/或因子 IX 和因子 XI 二者的生物活性用作内源性凝血途径的调节剂。因此，本发明的化合物以及组合物可用于各种应用包括在某种程度上由利用因子 XI/IX 的内源凝血途径导致人疾病的处理，治疗，和/或控制。同时，本发明的化合物以及组合物可用于在某种程度上由利用因子 XI/IX 的内源性凝血途径导致的人疾病的处理，治疗，和/或控制的辅助治疗。此类疾病或病症包括心肺分流，中风，心肌梗塞，与外科手术或长时间分娩相关的深静脉血栓形成、急性的和慢性炎症以及与血液透析相关的凝血。

一方面，本发明提供了式(I)所示的化合物：



其中

Ar₂ 包括被任选取代 1 至 7 次的芳基、杂芳基、稠合环烷基芳基、稠合环烷基杂芳基、稠合杂环基芳基或稠合杂环基杂芳基。在一个实施方案中，Ar₂ 包括被任选取代 1 至 7 次的芳基、杂芳基或稠合芳基杂环基。在另一实施方案中，Ar₂ 包括被任选取代 1 至 7 次的苯基、萘基、吡啶基、吲哚基、异喹啉基、嘧啶基、四氢异喹啉基、quinoxazoyl 或喹唑啉基。在另一实施方案中，Ar₂ 包括具有 1 至 5 个取代基的取代苯基、2-萘基、2-吡啶基、3-异喹啉基、2-嘧啶基、2-喹唑啉基或 3-四氢异喹啉基。在各个实施方案中 Ar₂ 的取代基独立地包括：

- a) -氟;
- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -氰基;
- f) -硝基;
- g) -全氟烷基;
- h) - T_1 - R_{20} ;
- i) -烷基;
- j) -芳基;
- k) -杂芳基;
- l) -杂环基;
- m) -环烷基;
- n) -亚烷基-芳基;
- o) -亚烷基-亚芳基-芳基;
- p) -亚烷基-亚芳基-烷基;
- q) -亚芳基-烷基;
- r) -亚芳基-芳基;
- s) -亚芳基-杂芳基;
- t) -亚杂芳基-芳基;
- u) -亚杂芳基-杂芳基;
- v) -亚杂芳基-杂环基;
- w) -亚芳基-杂环基;
- x) -亚芳基-亚芳基-烷基;
- y) - T_1 -烷基;
- z) - T_1 -芳基;
- aa) - T_1 -亚烷基-芳基;
- bb) - T_1 -亚烯基-芳基;
- cc) - T_1 -亚烷基-杂芳基;
- dd) - T_1 -亚烯基-杂芳基;

ee) -T₁-环亚烷基-芳基;
ff) -T₁-环亚烷基-杂芳基;
gg) -T₁-杂亚环基-芳基;
hh) -T₁-杂亚环基-杂芳基;
ii) -T₁-亚芳基-烷基;
jj) -T₁-亚芳基-烯基;
kk) -T₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
ll) -T₁-亚芳基-T₂-芳基;
mm) -T₁-亚芳基-亚芳基-芳基;
nn) -T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
oo) -亚烷基-T₁-亚烷基-芳基;
pp) -亚芳基-T₁-烷基;
qq) -亚芳基-T₁-亚烷基-芳基;
rr) -T₁-亚烷基-T₂-芳基;
ss) -T₁-亚烷基-芳基;
tt) -亚烷基-T₁-杂芳基;
uu) -亚烷基-T₁-环烷基;
vv) -亚烷基-T₁-杂环基;
ww) -亚烷基-T-亚芳基-烷基;
xx) -亚烷基-T₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
yy) -亚烷基-T₁-烷基;
zz) -亚烷基-T₁-R₂₀;
aaa) -亚芳基-T₁-R₂₀;
bbb)-亚烷基-环烷基;
ccc)-T₁-亚芳基-T₂-亚烷基-芳基;
ddd)-T₁-亚芳基-芳基;
eee)-T₁-亚烷基-环烷基;
fff)-T₁-环烷基;
ggg)-T₁-杂环基-T₂-芳基;
hhh)-T₁-炔基;

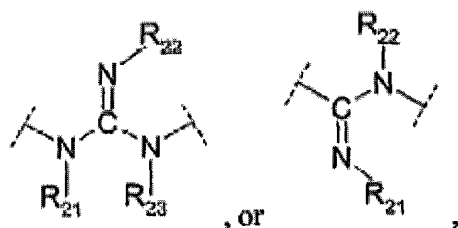
iii)-T₁-亚烷基-T₂-烷基；或

jjj)-氢；

其中

R₂₀ 包括：-氢，-烷基，-烯基，-亚烷基-环烷基，-亚烷基-杂环基，-芳基，-杂芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-烷基，-亚烷基-亚芳基-芳基，-亚烷基-亚芳基-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-O-亚芳基，或亚烷基-亚芳基-O-亚烷基-芳基；

T₁ 包括-CH₂-, -O-, -N(R₂₁)-, -C(O)-, -CON(R₂₁)-, -N(R₂₁)C(O)-, -N(R₂₁)CON(R₂₂)-, -NC(O)O-, -OC(O)N(R₂₁)-, -N(R₂₁)SO₂-, -SO₂N(R₂₁)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₂₁)SO₂N(R₂₂)-,



其中 R₂₁, R₂₂ 和 R₂₃ 独立地包括：-氢，-烷基，-烯基，-亚烷基-环烷基，-亚烷基-杂环基，-芳基，-杂芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-烷基，-亚烷基-亚芳基-芳基，-亚烷基-亚芳基-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-O-亚芳基或亚烷基-亚芳基-O-亚烷基-芳基；且 T₂ 包括直接键，-CH₂-, -O-, -N(R₂₄)-, -C(O)-, -CON(R₂₄)-, -N(R₂₄)C(O)-, -N(R₂₄)CON(R₂₅)-, -N(R₂₄)C(O)O-, -OC(O)N(R₂₄)-, -N(R₂₄)SO₂-, -SO₂N(R₂₄)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₂₄)SO₂N(R₂₅)-, 其中 R₂₄ 和 R₂₅ 独立地包括：-氢，-烷基，-烯基，-亚烷基-环烷基，-亚烷基-杂环基，-芳基，-杂芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基或-亚烷基-亚芳基-烷基。

在另一个实施方案中，Ar₂ 包括具有 1 至 5 个取代基的取代苯基、2-萘基、3-异喹啉基、2-喹啉基，或 3-四氢异喹啉基，其中取代基独立地包括：

a) -氟；

b) -氯；

- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -氰基;
- f) -硝基;
- g) -全氟烷基;
- h) - T_1 - R_{20} ;
- i) -烷基;
- j) -芳基;
- k) -亚芳基-烷基;
- l) - T_1 -烷基;
- m) - T_1 -亚烷基-芳基;
- n) - T_1 -亚烷基-亚芳基-芳基;
- o) - T_1 -亚烷基-亚芳基-烷基;
- p) -亚芳基- T_1 -烷基;
- q) 亚烷基-环烷基; 或
- r)- T_1 -亚芳基-烷基

其中

T_1 包括 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-CON(R_{21})-$ 、 $-C(O)O-R_{21}$ 或 $-N(R_{21})C(O)-$;

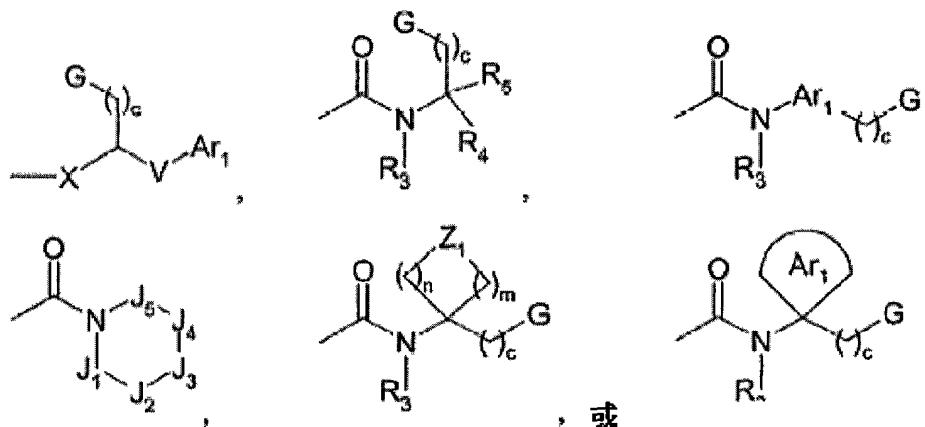
其中 R_{20} 和 R_{21} 独立地包括：-氢，-烷基或-芳基。

在另一实施方案中， Ar_2 包括(1-亚烷基-环烷基)-(烷基-苯氧基)-2-异喹啉基。

在另一实施方案中， Ar_2 包括：5-溴-2-庚氧基-苯甲基，5-溴-2-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲基，4'-三氟甲基-联苯基，4'-三氟甲氧基-联苯基，5-溴-2-(4-叔-丁基-苯磺酰基氨基)-苯甲基，5-氯-2-二乙氨基-苯甲基，5-氯-2-(4-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲基，2-(环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉，(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯，(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸

叔-丁基酯, 2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉, 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉基, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯, 4-羟基-4'-三氟甲基-联苯, 4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯基, 4-羟基-4'-三氟甲基-联苯, 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉, 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉基, 6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉, 5-(4-叔-丁基-苯氧基)-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯, 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-3-乙基硫烷基-喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环己基-异喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环庚基-异喹啉, 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-苯乙基-异喹啉或 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉。

K 包括: $-\text{CO}_2\text{H}$, 酸等排物, 或下式所示基团:



其中

c 为 0、1 或 2; 其中 0、1 和 2 的值包括任选地用下述取代基取代 1 至 4 次的直接键, $-\text{CH}_2-$, 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$: 烷基、-芳基、-亚烷基-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-亚芳基-烷基、-O-烷基、-O-芳基或-羟基。在一个实施方案中, c 等于 0 或 1。在另一实施方案中, c 为 0。

G 包括: -氢, $-\text{CO}_2\text{R}_1$, $-\text{CH}_2\text{OR}_1$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_1$, $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{N}-\text{O}-\text{R}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{NH}_2$, 酸等排物, 或酯等排物, 其中 R_1 和 R_2 独立地包括: -氢, -烷基, 烷氧基, 烷基羟基, 烷基-N,N'-二烷基-

氨基, 烷基-氨基-酰基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-亚芳基-烷基, 或当 R_1 和 R_2 连接于 G 中的氮基团时, R_1 和 R_2 可连接在一起形成具有式 $-(CH_2)_m-Z_2-(CH_2)_n$ 的环, 其中 m 和 n 独立地为 1,2,3 或 4; Z_2 包括 $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O_2)-$, $-CON(H)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)N(H)-$, $-NH(SO_2)-$, $-S(O_2)N(H)-$, $-(O)CO-$, $-NHS(O_2)NH-$, $-OC(O)-$, $-N(R_{24})-$, $-N(C(O)R_{24})-$, $-N(C(O)NHR_{12})-$, $-N(S(O_2)NHR_{24})-$, $-N(SO_2R_{24})-$ 或 $-N(C(O)OR_{24})-$; 其中 R_{24} 包括: 氢, 芳基, 烷基, 或亚烷基-芳基。在一个实施方案中, G 包括: $-H$, $-CO_2R_1$, $-CH_2OR_1$, $-C(O)-R_1$, $-C(R_1)=N-O-R_2$, 酸等排物, 或酯等排物; 其中 R_1 和 R_2 独立地包括: $-H$, $-烷基$, $-芳基$, $-亚芳基-烷基$, $-亚烷基-芳基$, 或 $-亚烷基-亚芳基-烷基$ 。在另一实施方案中, G 包括: $-H$ 或 CO_2R_1 ; 其中 R_1 包括: $-H$, $-烷基$, 或 $-芳基$ 。在另一实施方案中, G 包括: $-H$ 或 $-CO_2H$ 。在另一实施方案中, G 包括: $-CO_2R_1$ 或酯等排物; 其中 R_1 包括: $-烷基$, $-亚烷基-芳基$, 或 $-芳基$ 。在另一实施方案中, G 包括含有 3-烷基-[1, 2,4]恶二唑-5-基的酯等排物。

R_3 包括: 氢, $-烷基$, 亚烷基-芳基, $-芳基$, 或 $-亚烷基-环烷基$ 。在一个实施方案中, R_3 包括: 氢。在另一实施方案中, R_3 包括: $-烷基$, 亚烷基-芳基, 或 $-亚烷基-环烷基$ 。

R_4 包括: 氢, $-烷基$, $-亚烷基-环烷基$, 或 $-亚烷基-杂环基$, $-亚烷基$ 基。 R_5 包括: 氢, $-烷基$, $-亚烷基-环烷基$, $-亚烷基-杂环基$, $-烷氧基$, 烷基羟基, 烷基- N,N' -二烷基-氨基, 或 $-烷基-氨基-酰基$ 。在一个实施方案中, R_4 包括 氢, 且 R_5 包括: 烷基, $-烷氧基$, 烷基羟基, 或 $-亚烷基-环烷基$ 。

J_1 , J_2 , J_3 , J_4 , J_5 独立地包括 $-C(R_{25})(R_{26})-$ 或直接键, 其中 R_{25} 和 R_{26} 独立地包括氢, $-烷基$, $-芳基$, $-亚烷基-芳基$, 烷氧基, 烷基羟基, 亚烷基- O -烷基, 亚烷基- O -亚烷基-芳基, $-CO_2H$, $-亚烷基-CO_2H$, $-CO_2-$ 烷基, $-亚烷基-CO_2-$ 烷基, $-酸$ 等排物, 或 $-酯$ 等排物, 且其中含有氮的

环以及 J_1 至 J_5 包括至少四个碳原子且至少 J_1 至 J_5 中的一个用下述基团取代：-CO₂H，-亚烷基-CO₂H，-CO₂-烷基，-亚烷基-CO₂-烷基，-酸等排物，或-酯等排物。

Z_1 包括-CH₂-, -C(O)-, -O-, -N(H)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHC(O)N(H)-, -NH(SO₂)-, -S(O₂)N(H)-, -(O)CO-, -NHS(O₂)NH-, -OC(O)-, -N(R₆)-, -N(C(O)R₆)-, -N(C(O)NHR₆)-, -N(S(O₂)NHR₆)-, -N(SO₂R₆)-, 或-N(C(O)OR₆)-; 其中 R₆ 包括：-氢，烷基，芳基，或亚烷基-芳基。在一个实施方案中， Z_1 包括-CH₂-, -O-, -N(H)-, -S-, -S(O₂)-, -N(R₆)-, 或-N(C(O)OR₆)-, 其中 R₆ 包括烷基或亚烷基-芳基。

V 包括：-(CH₂)_b-S-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-S-, -S-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-S(O₂)-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-S(O₂)-, -S(O₂)-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-O-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-N(R₇)-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-O-, -(CH₂)_b-N(R₇), -(CH₂)_a-, 或直接键；其中 a 等于 0, 1, 或 2, b 等于 1 或 2, 且 R₇ 包括：-氢，-烷基，-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，或-亚烷基-亚芳基-烷基；其中值为 0, 1 和 2 时包括直接键，-CH₂-, 和-CH₂-CH₂-, 任选地用下述取代基取代 1 至 4 次：-烷基，-芳基，-亚烷基-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-亚芳基-烷基，-O-烷基，-O-芳基或-羟基。在一个实施方案中，V 包括：-(CH₂)_b-O-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-N(R₇)-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-O-, -(CH₂)_b-N(R₇), -(CH₂)_a-或 直接键；其中 a 等于 0, 1, 或 2, b 等于 1 或 2, 且 R₇ 包括：-氢，-烷基，-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，或-亚烷基-亚芳基-烷基；其中值为 0, 1 和 2 时包括直接键，-CH₂-, 和-CH₂-CH₂-, 任选地用下述取代基取代 1 至 4 次：-烷基，-芳基，-亚烷基-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-亚芳基-烷基，-O-烷基，-O-芳基，或-羟基。在另一实施方案中，V 包括：-(CH₂)_a-, -(CH₂)_b-O-(CH₂)_a-, 或直接键，其中 a 等于 1 或 2, b 等于 1。在另一实施方案中，V 包括：-(CH₂)_a-or 直接键，其中 a 等于 1。

X 包括：-N(R₈)-，-CON(R₈)-，-N(R₈)CO-，-N(R₈)CON(R₉)-，-OC(O)N(R₈)-，-SO₂N(R₈)-，或-N(R₈)SO₂N(R₉)-；其中 R₈ 和 R₉ 独立地包括：-氢，-烷基，-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-烷基，-亚烷基-环亚烷基-C(O)-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚杂环基-C(O)-亚烷基-芳基，-亚烷基-C(H)(R₁₀)(R₁₁)，-亚烷基-N-(R₁₀)(R₁₁)或-亚烷基-环烷基，

其中 R₁₀ 包括 H，烷基，亚烷基-芳基，亚烷基-杂芳基，芳基，或杂芳基，且 R₁₁ 包括 H，-烷基，-亚烷基-芳基，-亚烷基-杂芳基，-芳基，-杂芳基，-C(O)-O-烷基，-C(O)-O-亚烷基-芳基，-C(O)-O-亚烷基-杂芳基，-C(O)-烷基，-C(O)-亚烷基-芳基，-C(O)-亚烷基-杂芳基，-S(O)₂-烷基，-S(O)₂-芳基，-S(O)₂-杂芳基，-S(O)₂-亚烷基-芳基，-S(O)₂-亚烷基-杂芳基，-S(O)₂-NH-烷基，-S(O)₂-NH-亚烷基-芳基，-S(O)₂-NH-亚烷基-杂芳基，-S(O)₂-NH-芳基或-S(O)₂-NH-杂芳基；

R₁₀ 和 R₁₁ 可结合来形成具有连接 R₁₀ 和 R₁₁ 的氮或碳原子连接的式 -(CH₂)_m-Z₂-(CH₂)_n- 的环，其中 m 和 n 独立地为 1,2,3，或 4；Z₂ 包括-CH₂-，-C(O)-，-O-，-N(H)-，-S-，-S(O)-，-S(O₂)-，-CON(H)-，-NHC(O)-，-NHC(O)N(H)-，-NH(SO₂)-，-S(O₂)N(H)-，-(O)CO-，-NHS(O₂)NH-，-OC(O)-，-N(R₁₂)-，-N(C(O)R₁₂)-，-N(C(O)NHR₁₂)-，-N(S(O₂)NHR₁₂)-，-N(SO₂R₁₂)-，或-N(C(O)OR₁₂)-；其中 R₁₂ 包括氢，芳基，烷基，或亚烷基-芳基；或

R₁₀ 和 R₁₁ 可通过氮或碳原子连接来形成杂芳基环；和

在一个实施方案中，X 包括：-N(R₈)-，-CON(R₈)-，-N(R₈)CO-或-N(R₈)CON(R₉)-，其中 R₈ 和 R₉ 独立地包括：-氢，-烷基，-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，或-亚烷基-亚芳基-烷基。在另一实施方案中，X 包括：-N(R₈)-，-CON(R₈)-，或-N(R₈)CO-，其中 R₈ 包括：-氢，-烷基，-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，或-亚烷基-亚芳基-烷基。在另一实施方案中，X 包括-CON(R₈)-，其中 R₈ 包括-氢，-烷基，-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-芳基，-亚烷基-亚芳基-烷基，或-亚烷基-环烷基。在另一实施方案中，X 包括-CON(R₈)-，其中 R₈ 包括-亚烷基-C(H)(R₁₀)(R₁₁)，其中 R₁₀ 和 R₁₁ 形成具有与连接 R₁₀ 和 R₁₁ 的碳原子

连接的式 $-(CH_2)_m-Z_2-(CH_2)_n$ -的环，其中 m 和 n 独立地为 2 或 3，且 Z_2 包括 $-N(R_{12})-$ 、 $-N(C(O)R_{12})-$ 或 $-N(C(O)OR_{12})-$ ，其中 R_{12} 包括氢，芳基，烷基，或亚烷基-芳基。

Ar_1 包括任选取代 1 至 7 次的芳基，杂芳基，稠合环烷基芳基，稠合环烷基杂芳基，稠合杂环基芳基或稠合杂环基杂芳基。在一个实施方案中， Ar_1 包括任选取代 1 至 7 次的单-或二环的芳基或杂芳基。在另一实施方案中， Ar_1 包括任选取代 1 至 5 次的苯基、吡啶基、吲哚基、萘基、苯硫基、噻唑基或苯并噻唑。在不同的实施方案中， Ar_1 的取代基可独立地包括：

- a) -氟；
- b) -氯；
- c) -溴；
- d) -碘；
- e) -氰基；
- f) -硝基；
- g) -全氟烷基；
- h)- D_1-R_{14} ；
- i)-烷基；
- j)-芳基；
- k)-杂芳基；
- l)-杂环基；
- m)-环烷基；
- n)-亚烷基-芳基；
- o)-亚烷基-杂芳基；
- p)-亚烷基-亚芳基- D_1-R_{14} ；
- q)-亚烷基-杂亚芳基- D_1-R_{14} ；
- r)-亚烷基-亚芳基-芳基；
- s)-亚烷基-杂亚芳基-芳基；
- t)-亚烷基-亚芳基-杂芳基；

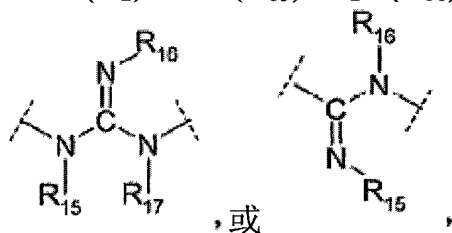
u)-亚烷基-亚芳基-亚芳基- D_1-R_{14} ;
v)-亚烷基-亚芳基-烷基;
w)-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
x)- D_1 -环烷基;
y)-亚芳基-环烷基;
z)-杂亚芳基-烷基;
aa)-亚芳基-亚芳基-烷基;
bb)- D_1 -烷基;
cc)- D_1 -芳基;
dd)- D_1 -杂芳基;
ee)- D_1 -亚芳基- D_2-R_{14} ;
ff)- D_1 -杂亚芳基- D_2-R_{14} ;
gg)- D_1 -亚烷基-杂芳基;
hh)- D_1 -亚烷基-芳基;
ii)- D_1 -亚烷基-亚芳基- D_2-R_{14}
jj)- D_1 -亚烷基-杂亚芳基- D_2-R_{14}
kk)- D_1 -亚芳基-烷基;
ll)- D_1 -杂亚芳基-烷基;
mm)- D_1 -亚烷基-亚芳基-芳基;
nn)- D_1 -亚烷基-杂亚芳基-芳基;
oo)- D_1 -亚芳基-亚芳基-芳基;
pp)- D_1 -亚烷基-亚芳基-烷基;
qq)- D_1 -亚烷基-杂亚芳基-烷基
rr)-亚烷基- D_1 -亚烷基-芳基;
tt)-亚烷基- D_1 -亚烷基-亚芳基- D_2-R_{14}
uu)-亚芳基- D_1 -烷基;
vv)-亚芳基- D_1 -环烷基;
ww)-亚芳基- D_1 -杂环基;
xx)-亚烷基- D_1 -芳基;
yy)-亚烷基- D_1 -杂芳基;

zz)-亚烷基-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄
 aaa)-亚烷基-D₁-杂亚芳基-D₂-R₁₄
 bbb)-亚烷基-D₁-杂芳基;
 ccc)-亚烷基-D₁-环烷基;
 ddd)-亚烷基-D₁-杂环基;
 eee)-亚烷基-D₁-亚芳基-烷基;
 fff)-亚烷基-D₁-杂亚芳基-烷基;
 ggg)-亚烷基-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
 hh)-亚烷基-D₁-亚烷基-杂亚芳基-烷基;
 iii)-亚烷基-D₁-烷基;
 jjj)-亚烷基-D₁-R₁₄;
 kkk)-亚芳基-D₁-R₁₄;
 ll)-杂亚芳基-D₁-R₁₄;
 mmm)-D₁-炔基;
 nnn)-D₁-亚烷基-环烷基;
 ooo)-亚芳基-D₁-亚芳基-D₂-R₁₄, 或
 ppp)-氢;

其中

R₁₄, 包括: -氢, -烷基, -芳基, -杂芳基, -亚芳基-烷基, -杂亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-杂芳基, -亚烷基-亚芳基-烷基或-亚烷基-杂亚芳基-烷基;

D₁ 包括-CH₂-, -亚烷基-, -亚烯基-, -亚烷基-S-, -S-亚烷基-, -亚烷基-O-, -O-亚烷基-, -亚烷基-S(O)₂-, -S(O)₂-亚烷基-, -O-, -N(R₁₅)-, -C(O)-, -CON(R₁₅)-, -N(R₁₅)C(O)-, -N(R₁₅)CON(R₁₆)-, -N(R₁₅)C(O)O-, -OC(O)N(R₁₅)-, -N(R₁₅)SO₂-, -SO₂N(R₁₅)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₁₅)SO₂N(R₁₆)-,



其中 R_{15} , R_{16} , 和 R_{17} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -杂芳基, -亚芳基-烷基, -杂亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-杂芳基, -亚烷基-亚芳基-烷基, 或-亚烷基-杂亚芳基-烷基; 和

D_2 包括- CH_2 -, -亚烷基-, -亚烯基-, -亚烷基-S-, -S-亚烷基-, -亚烷基-O-, -O-亚烷基-, -亚烷基-S(O) $_2$ -, -S(O) $_2$ -亚烷基-, -O-, -N(R_{18})-, -C(O)-, -CON(R_{18})-, -N(R_{18})C(O)-, -N(R_{18})CON(R_{19})-, -N(R_{18})C(O)O-, -OC(O)N(R_{18})-, -N(R_{18})SO $_2$ -, -SO $_2$ N(R_{18})-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O) $_2$ -, -N(R_{18})SO $_2$ N(R_{19})-,

其中 R_{18} 和 R_{19} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基。

在另一实施方案中, Ar_1 包括单取代的苯基, 其中取代基包括-芳基, -亚芳基-烷基, - D_1 -芳基, - D_1 -亚烷基-亚芳基-烷基, 或-亚芳基-二烷基; 其中 D_1 包括-O-, -N(R_{15})-, -CON(R_{15})-, 或-N(R_{15})C(O)-, 且其中 R_{15} 包括: -氢; -烷基; 或-芳基。

在另一实施方案中, Ar_1 包括用至少下列取代基之一取代的苯基:

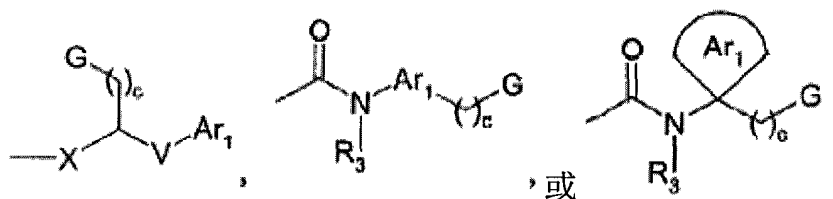
- a)- D_1 - R_{14} ;
- b)-烷基;
- c)-芳基;
- d)-杂芳基;
- e)-杂环基;
- f)-亚芳基-烷基;
- g)- D_1 -烷基;
- h)- D_1 -芳基;
- i)- D_1 -杂芳基;
- j)- D_1 -亚芳基- D_2 - R_{14} ;
- k)- D_1 -亚烷基-杂芳基;
- l)- D_1 -亚烷基-芳基;
- m)- D_1 -亚烷基-亚芳基- D_2 - R_{14} ;

- n)-亚芳基- D_1 -烷基;
- o)-亚烷基- D_1 -烷基;
- p)-亚烷基- D_1 - R_{14} ;
- q)-亚芳基- D_1 - R_{14} ;
- r)- D_1 -炔基;
- s)- D_1 -亚烷基-环烷基; 或
- t)-亚芳基- D_1 -亚芳基- D_2 - R_{14} ;

其中

D_1 和 D_2 独立地包括: -O-或-S(O₂)-, 且 R_{14} 包括氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-芳基, -亚烷基-芳基。

在另一实施方案中, 其中 K 包括下式基团:



Ar_1 包括: 苯基, 2'-苯氧基-联苯-4-基, 2'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基, 3-联苯-4-基, 4'-苯氧基-联苯-4-基, 2'-三氟甲基-联苯-4-基, 3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基, 2-(4-苄氧基-苯基), 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基, 3'-氯-4'-氟-联苯-4-基, 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基, 4-苯氧基-苯基, 4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基, 2-联苯-4-基, 4'-三氟甲基-联苯-4-基, 3'-氯-4'-氟-联苯-4-基, 4'-甲基磺酰基-联苯-4-基, 4-环戊基甲氧基-苯基, 4'-三氟甲氧基-联苯-4-基, 2-环戊基-乙氧基)-苯基, 4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基, 3-噻吩-3-基, 苯甲酸甲酯或 3-三氟甲基-苯基。

Ar_1 , Ar_2 中的烷基, 芳基, 杂芳基, 亚烷基和芳基, R_1 至 R_{26} 可任选地用下述取代基取代 1 至 4 次:

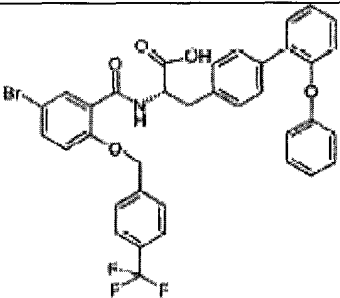
- a)-氢;
- b)-氟;
- c)-氯;

- d)-溴;
- e)-碘;
- f)-氰基;
- g)-硝基
- h)-全氟烷基;
- i)-Q-全氟烷基
- j)-Q- R_{27}
- k)-Q-烷基;
- l)-Q-芳基;
- m)-Q-亚烷基-芳基;
- n)-Q-亚烷基- $NR_{27}R_{28}$; 或
- o)-Q-烷基-W- R_{28} ;

其中 Q 和 W 独立地包括: $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R_{29})-$, $-C(O)-$, $-CON(R_{29})-$, $-N(R_{29})-C(O)-$, $-N(R_{29})CON(R_{30})-$, $-N(R_{29})C(O)O-$, $-OC(O)N(R_{29})-$, $-N(R_{29})SO_2-$, $-SO_2N(R_{29})-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, 或 $-N(R_{29})SO_2N(R_{30})-$, 其中 R_{27} , R_{28} , R_{29} , 和 R_{30} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基, -烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基。

本发明化合物的实例列于下表 1 中。

表 1

实例	结构	名称
1		(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

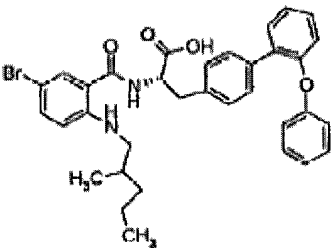
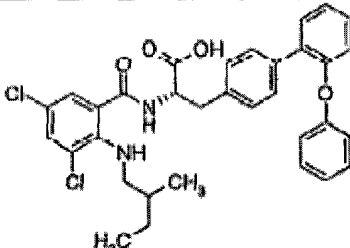
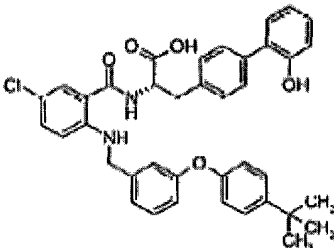
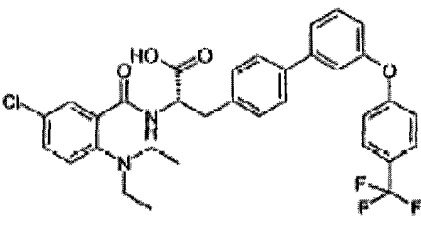
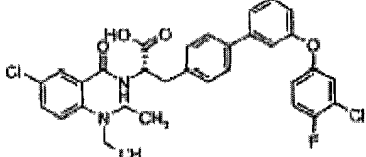
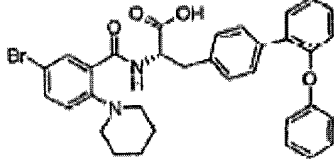
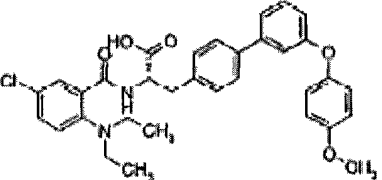
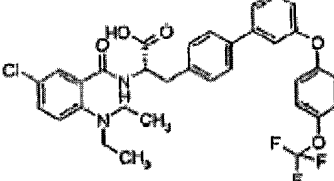
2		(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
3		2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
4		3-联苯-4-基-(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸
5		(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
6		(2S)-[5-溴-2-(4-叔-丁基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
7		(2S)-(5-溴-2-异丙氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
8		(2S)-[5-溴-2-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

9		(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
10		(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
11		(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
12		(2S)-[5-溴-2-(2-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
13		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
14		3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
15		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸

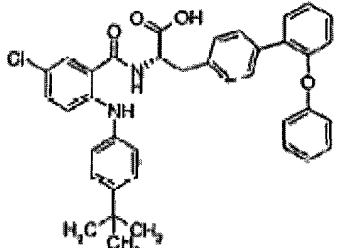
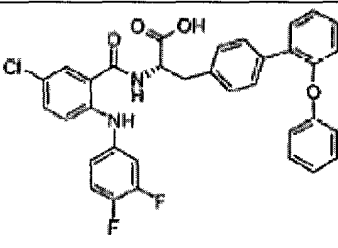
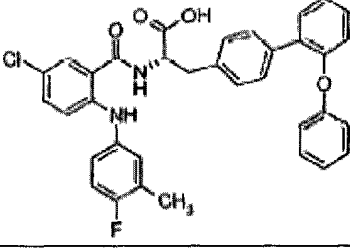
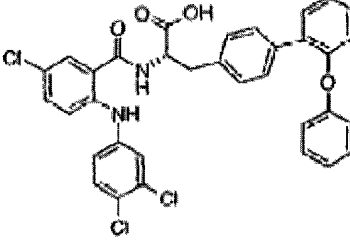
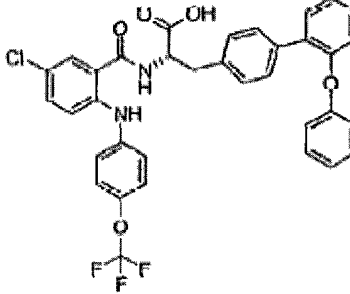
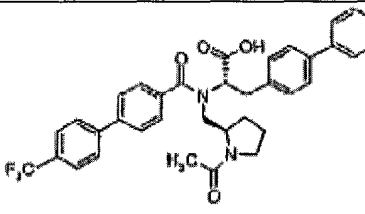
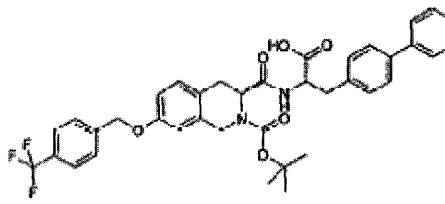
16		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-乙基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
17		3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-乙基-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸
18		3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔丁基联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸
19		3-(5'-氯-2'-甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
20		3-(4-噻吩-3-基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
21		3-(4-噻吩-3-基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羧基)-氨基]-丙酸
22		(2S)-(4-苄氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
23		(2S)-[5-溴-2-(2-环戊基-乙酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

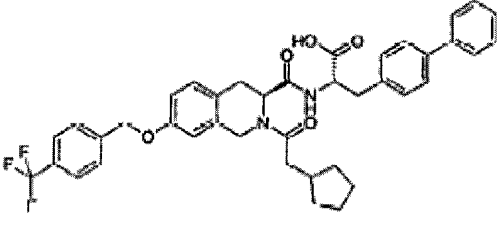
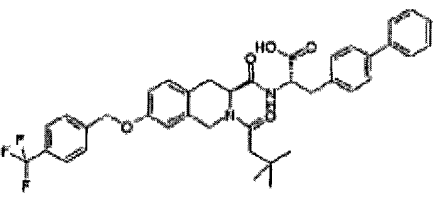
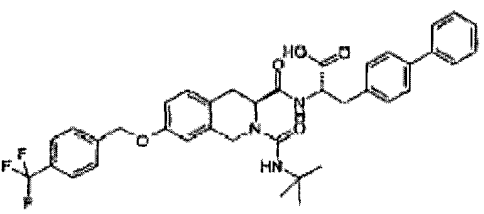
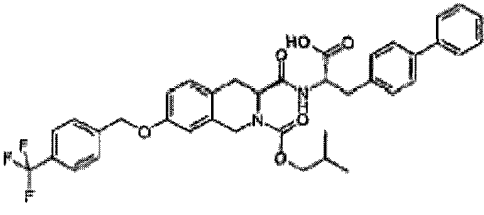
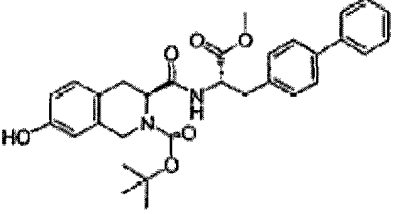
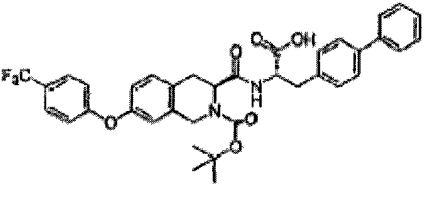
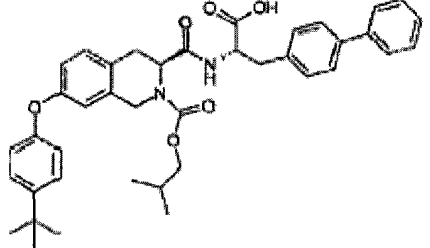
24		(2S)-[5-溴-2-(3,3,5-三甲基-己酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
25		(2S)-({4-[(联苯-4-羰基)-氨基]-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基}-氨基)-3-联苯-4-基-丙酸
26		2-[5-溴-(2S)-(4-叔-丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
27		(2S)-(5-溴-2-苯基乙酰氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
28		(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
29		(2S)-{5-溴-2-[2-(4-氟-苯基)-乙酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
30		2-[5-溴-(2S)-[(萘-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

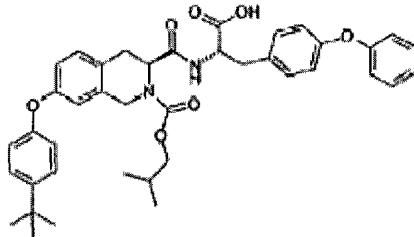
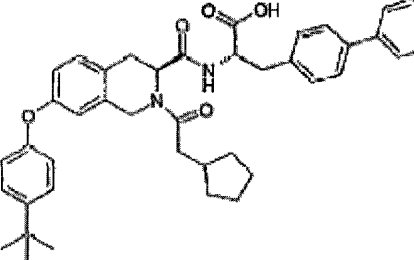
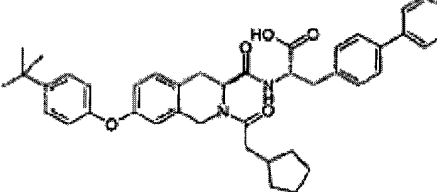
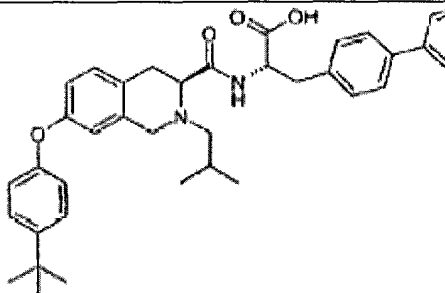
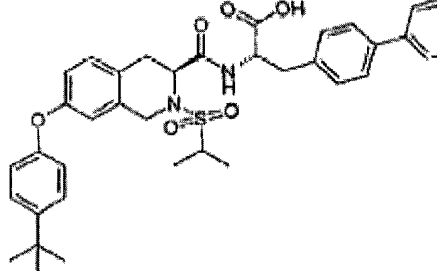
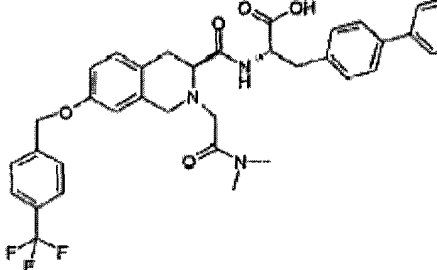
31		(2S)-{5-溴-2-[(1-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
32		(2S)-[5-氯-2-(3-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
33		(2S)-[2-(3-苯氧基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
34		(2S)-[5-溴-2-(2-丙基-戊酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
35		(2S)-[5-溴-2-(2-苯氧基-丙酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
36		(2S)-[5-溴-2-(4-叔-丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
37		(2S)-[5-溴-2-(4-叔-丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

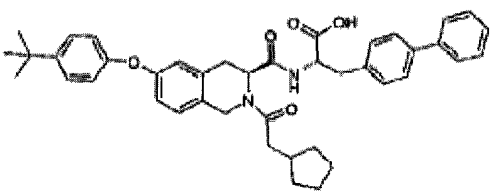
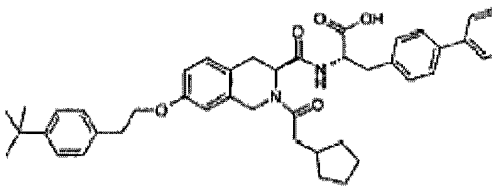
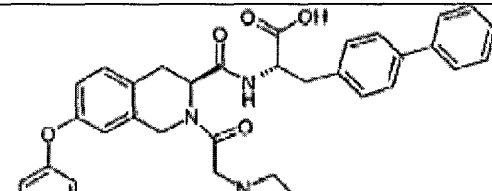
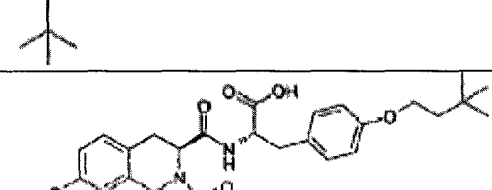
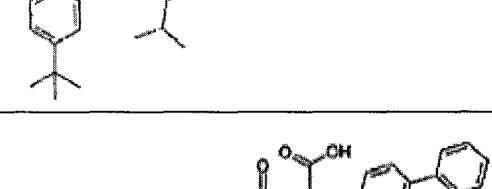
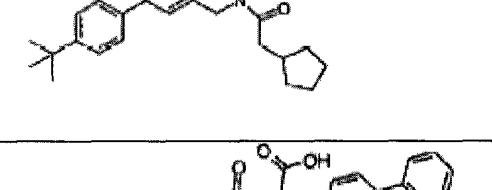
44		(2S)-[5-溴-2-(2-甲基-戊基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
45		(2S)-[3,5-二氯-2-(2-甲基-丁基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
46		(2S)-{2-[3-(4-叔-丁基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸
47		(2S)-[5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基]-3-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
48		(2S)-[5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基]-3-[3'-(3-氯-4-氟苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
49		(2S)-[5-溴-2-哌啶-1-基-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
50		(2S)-[5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基]-3-[3'-(4-甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸
51		(2S)-[5-氯-2-二乙基氨基-苯酰氨基]-3-[3'-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸

52		3-[3'-(4-叔-丁基-苯氧基)-联苯-4-基]-(2S)-(5-氯-2-二乙氨基-苯酰氨基)-丙酸
53		(2S)-[5-氯-2-(4-甲磺酰基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
54		(2S)-[5-氯-2-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
55		(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
56		(2S)-[5-氯-2-(4-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
57		(2S)-[5-氯-2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
58		(2S)-[5-氯-2-(4-甲氧基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

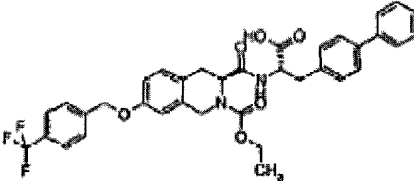
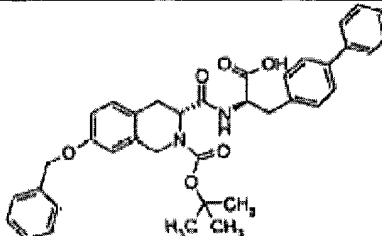
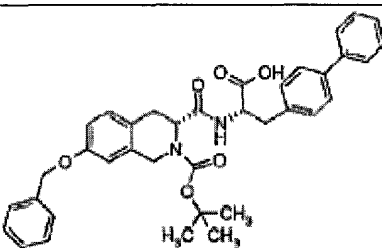
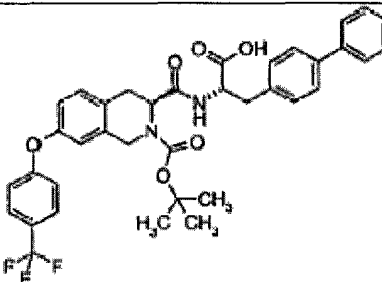
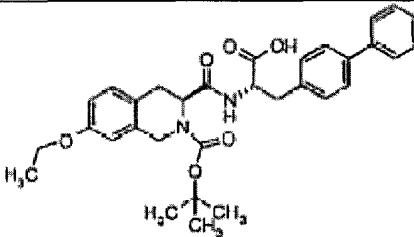
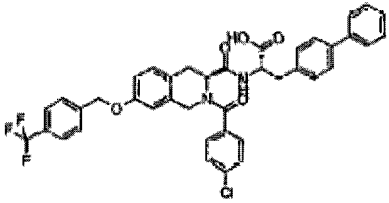
59		(2S)-[2-(4-叔-丁基-苯基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
60		(2S)-[5-氯-2-(3,4-二氟-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
61		(2S)-[5-氯-2-(4-氟-3-甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
62		(2S)-[5-氯-2-(3,4-二氯-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
63		(2S)-[5-氯-2-(4-三氟甲氧基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
64		(2S)-[(1-乙酰基-(2R)-吡咯烷-2-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
65		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯

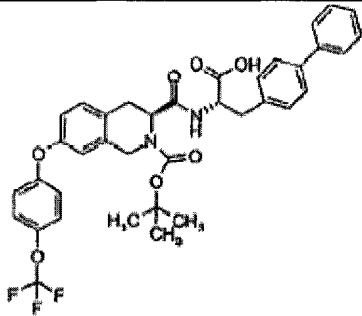
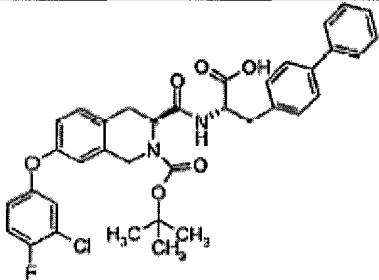
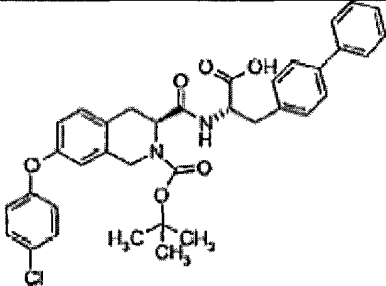
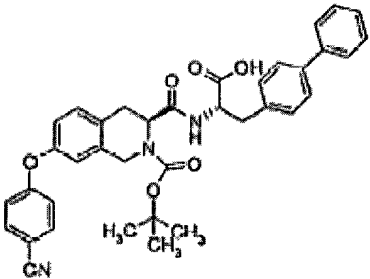
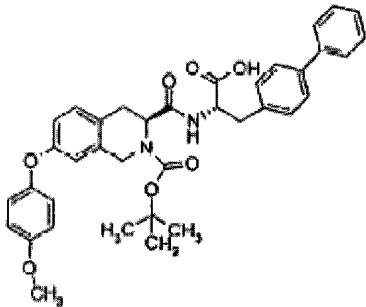
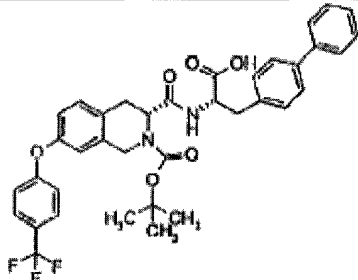
66		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
67		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(3,3-二甲基-丁酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
68		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-叔-丁基氨基甲酰-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
69		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
70		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
71		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸
72		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯

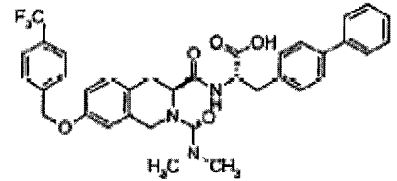
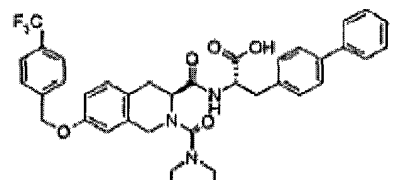
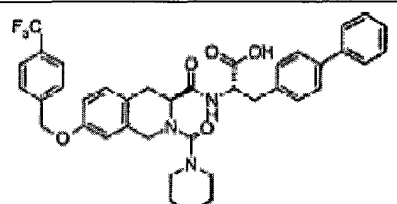
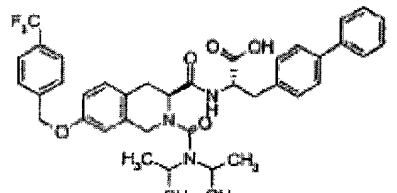
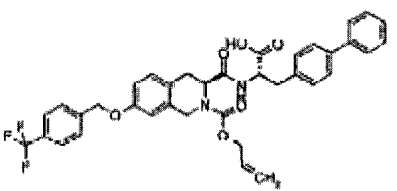
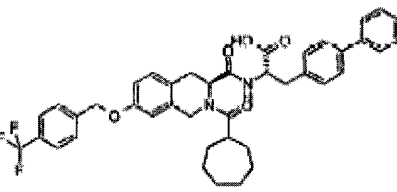
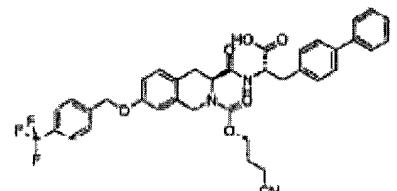
73		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
74		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
75		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
76		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2,2-二甲基-丙酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
77		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(丙烷-2-磺酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
78		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-二甲基氨基甲酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

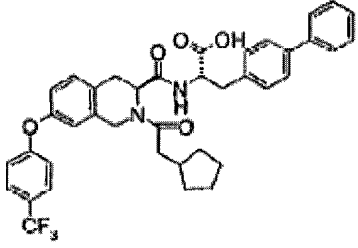
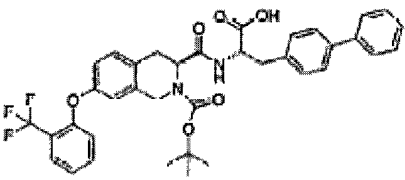
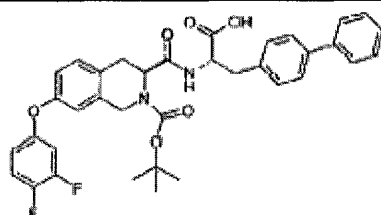
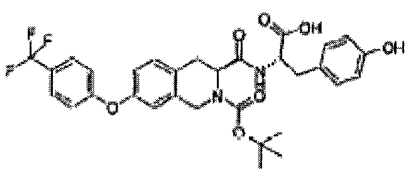
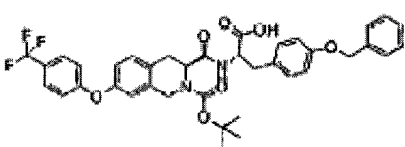
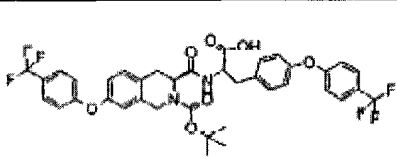
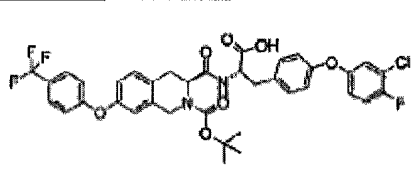
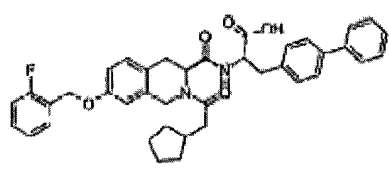
79		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
80		3-联苯-4-基-2-{[7-[2-(4-叔-丁基-苯基)-乙氧基]-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
81		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-吡咯烷-1-基-乙酰基)-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
82		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羰基-2-[4-(3,3-二甲基-丁基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
83		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
84		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
85		(3S)-[1-羰基-(2S)-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯

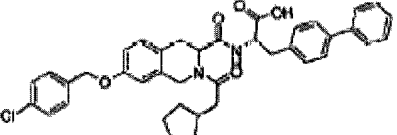
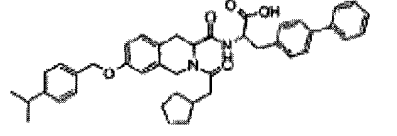
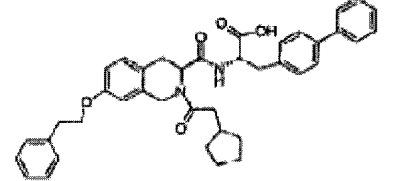
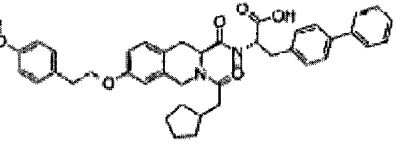
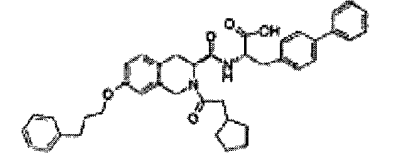
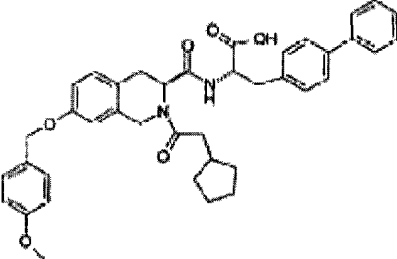
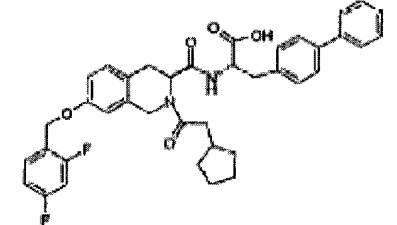
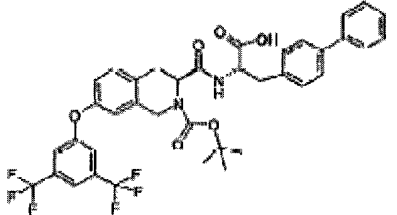
86		3-(2'- 苯氧基 - 联苯 -4-基)-(2S)-{[7-(4- 三氟甲基 - 苄氧基)-1,2,3,4- 四氢 - 异喹啉 -(3S)- 羧基]-氨基}-丙酸
87		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
88		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2,2-二甲基-丙酰基)-7-(4- 三氟甲基 - 苄氧基)-1,2,3,4- 四氢 - 异喹啉 -(3S)- 羧基]-氨基}-丙酸
89		(2S)-{[2-乙酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
90		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰)-7-(4- 三氟甲基 - 苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉--羧酸异丙基酯
91		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-苯基乙酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸
92		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸甲酯

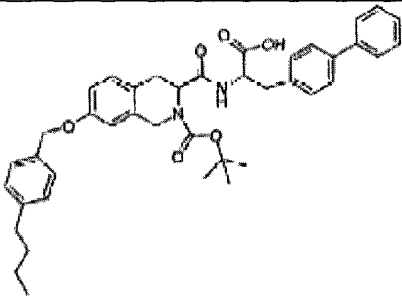
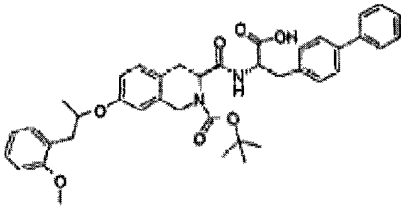
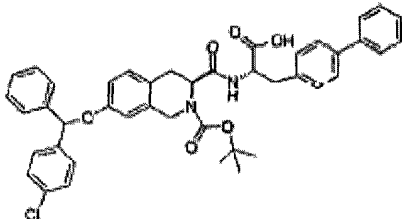
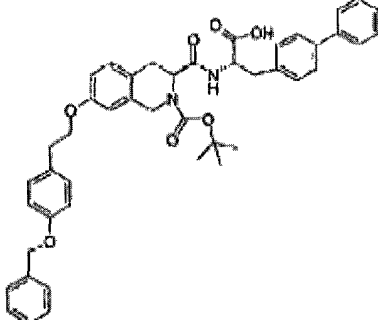
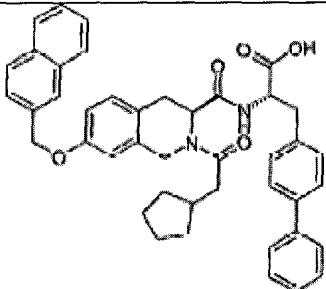
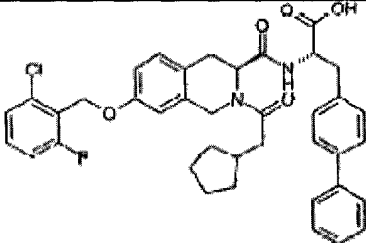
93		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸乙基酯
94		7-苄氧基-(3R)-(2-联苯-4-基-(1R)-羧基-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
95		7-苄氧基-(3R)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
96		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
97		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-乙氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
98		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(4-氯-苯甲酰)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸

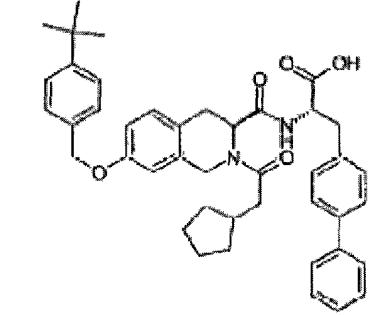
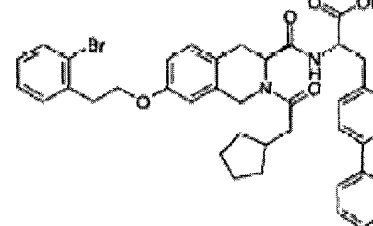
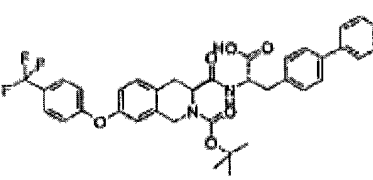
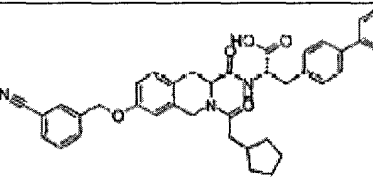
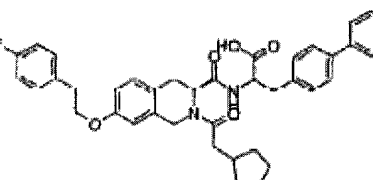
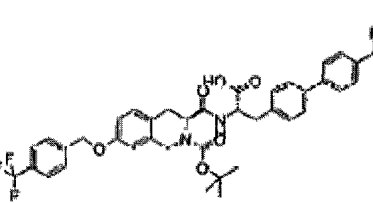
99		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
100		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(3-氯-4-氟-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
101		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-N-乙基氨基甲酰基)-7-(4-氯苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
102		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-氰基苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
103		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-甲氧基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
104		(3R)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯

112		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-二甲基氨基甲酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
113		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-二乙基氨基甲酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
114		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(哌啶-1-羰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
115		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-二异丙基氨基甲酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
116		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸烯丙酯
117		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-环庚烷羰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
118		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸丁酯

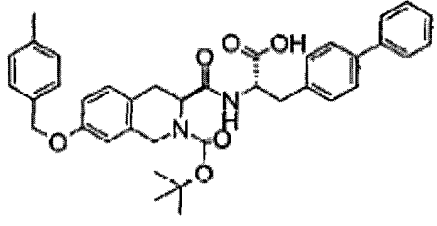
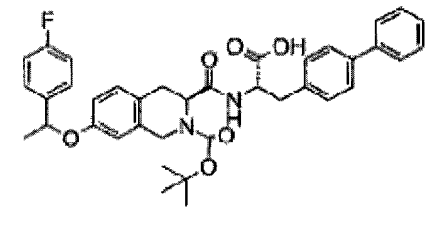
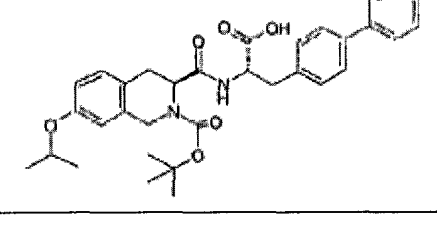
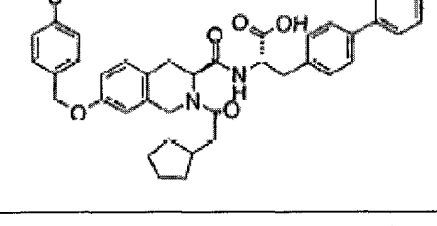
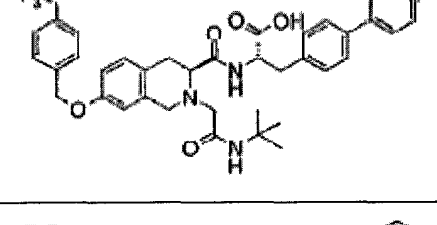
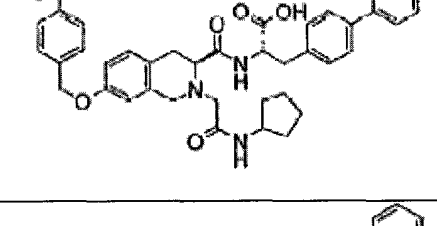
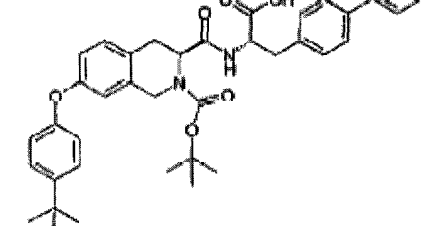
119		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
120		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(2-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
21		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(3,4-二氟-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
122		(3S)-[1-羧基-(2S)-(4-羟基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
123		(3S)-[2-(4-苄氧基-苯基)-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
124		(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
125		(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
126		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(2-氟-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

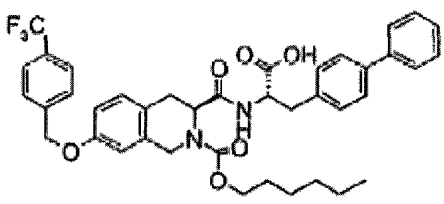
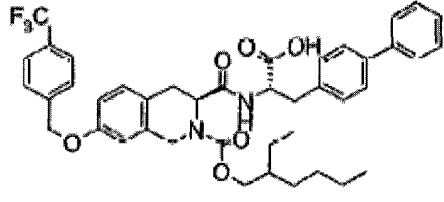
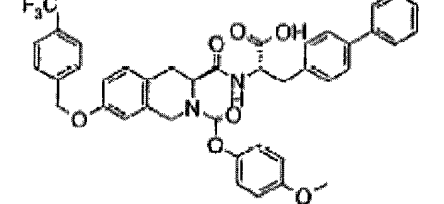
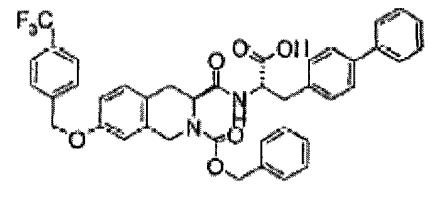
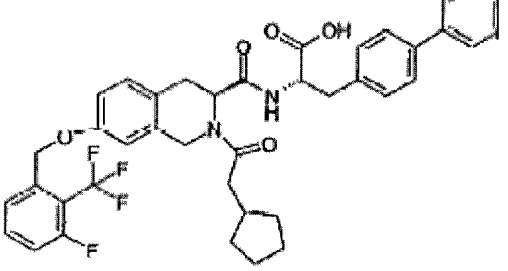
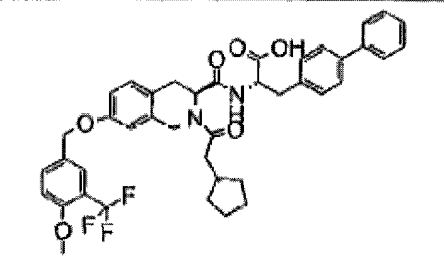
127		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-氯-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
128		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-异丙基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}丙酸
129		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-苄乙氧基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
130		3-联苯-4-基-(2S)-({2-(2-环戊基-乙酰基)-7-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基}-氨基)-丙酸
131		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(3-苯基-丙氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
132		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-甲氧基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
133		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(2,4-二氟-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
134		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(3,5-双-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯

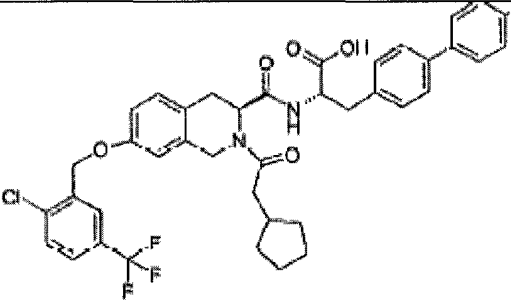
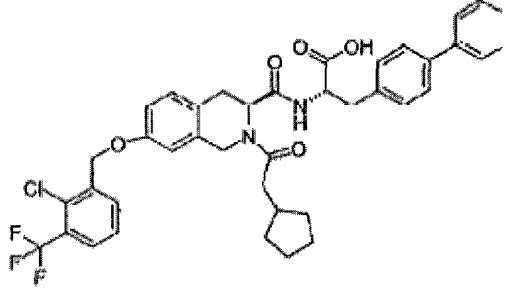
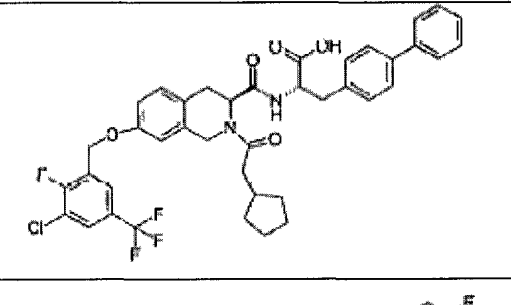
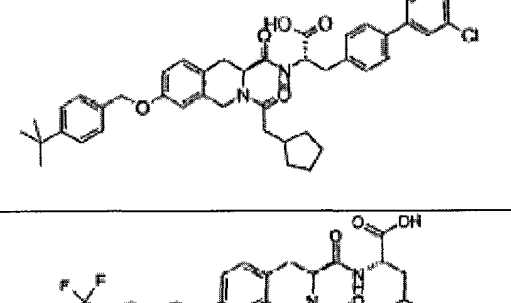
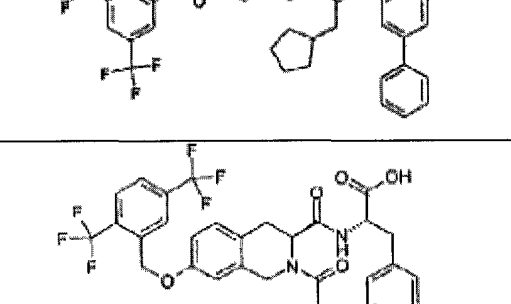
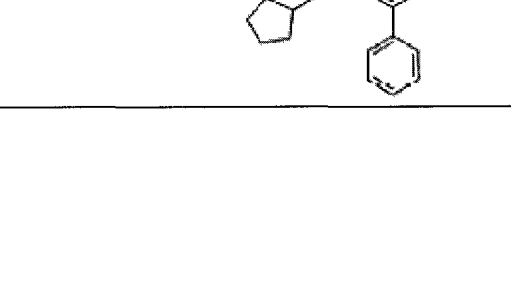
135		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-丁基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
136		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-[2-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
137		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-[(4-氯-苯基)-苯基-甲氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
138		7-[2-(4-苄氧基-苯基)-乙氧基]-(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯
139		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(萘-2-基甲氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸
140		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(2-氯-6-氟-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸

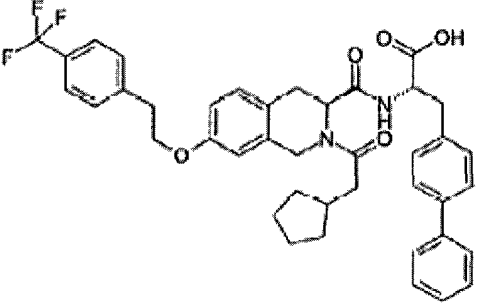
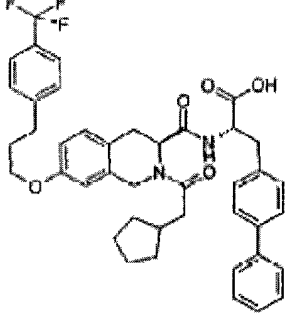
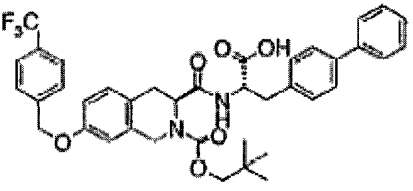
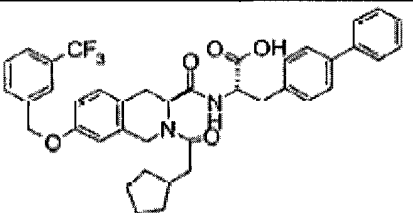
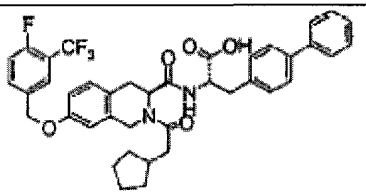
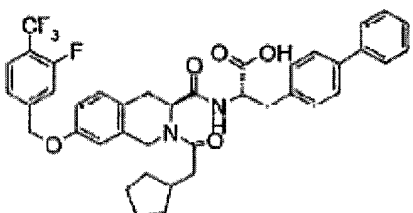
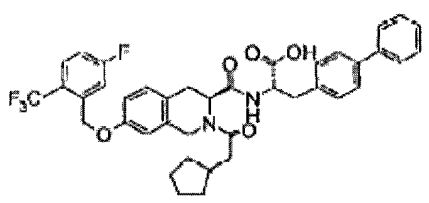
141		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
142		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-[2-(2-溴-苯基)-乙氧基]-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
143		(3S)-[(1S)-羧基-2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
144		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(3-氰基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
145		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(2-(2-环戊基-乙酰基)-2-(4-氟-苯基)-乙氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
146		(3S)-[(1S)-羧基-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯

147		(3S)-[(1S)-羧基-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
148		(3S)-[(1S)-羧基-2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
149		(3S)-[2-(4'-叔-丁基-联苯-4-基)-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
150		(3S)-[2-(3',5'-双-三氟甲基-联苯-4-基)-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
151		(3S)-[(1S)-羧基-2-(3'-氟-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
152		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-[4-(3,4-二氯-苄氧基)-苄氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸-叔-丁基酯
153		7-苄氧基-(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯

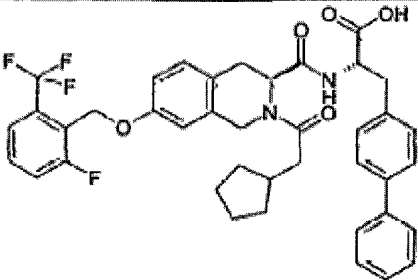
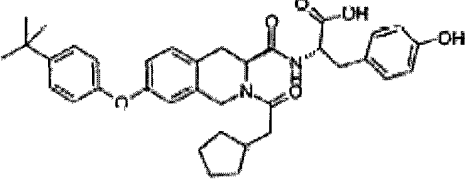
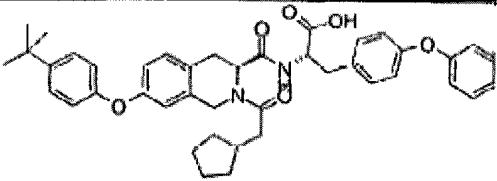
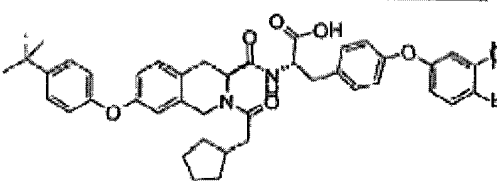
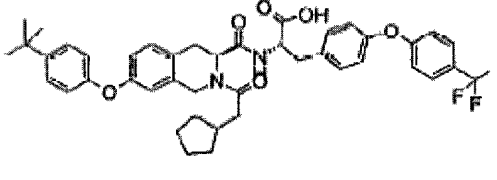
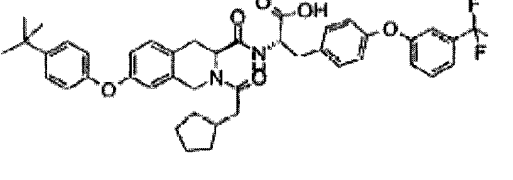
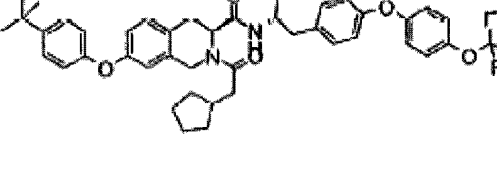
154		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
155		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-[1-(4-氟-苯基)-乙氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
156		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-异丙氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
157		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-甲磺酰基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸
158		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(叔-丁基-氨基甲酰-甲基)-7-(4-N 三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸
159		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-环戊基氨基甲酰甲基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸
160		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯

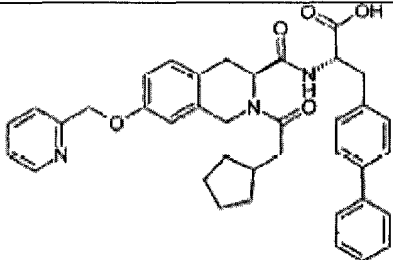
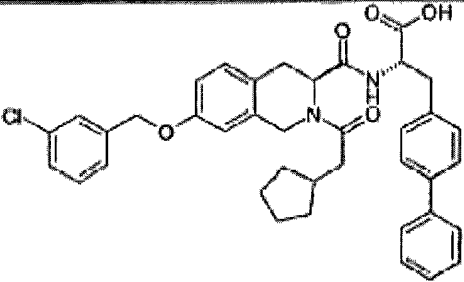
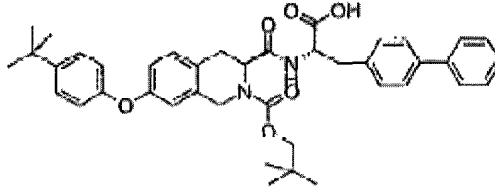
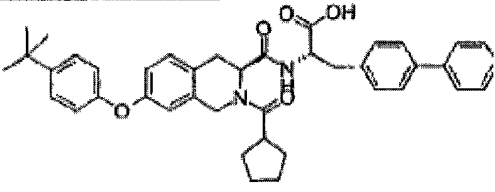
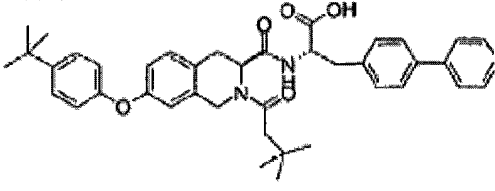
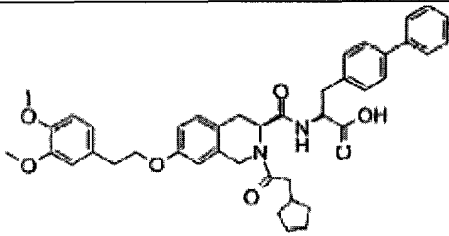
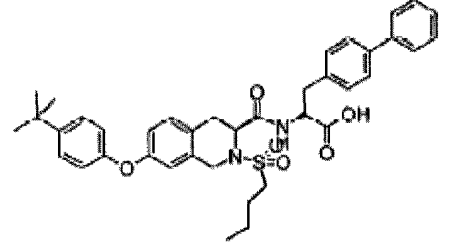
161		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸己酯
162		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸-2-乙基-己酯
163		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸 4-甲氧基-苯基酯
164		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸苄酯
165		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(3-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸
166		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸

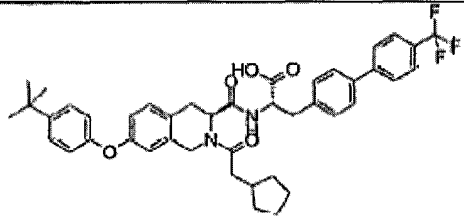
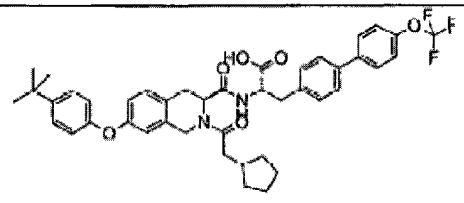
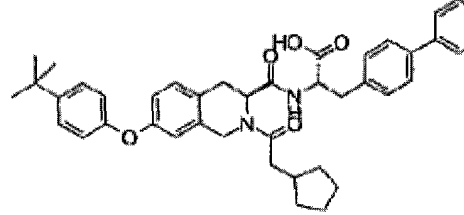
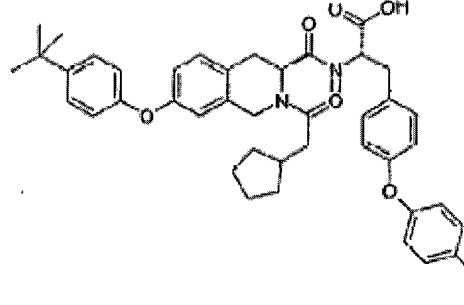
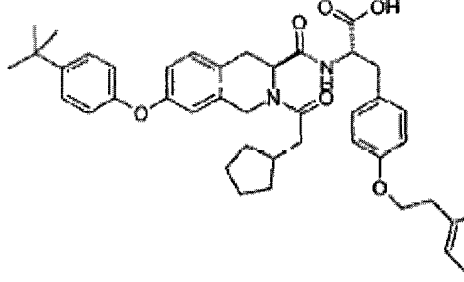
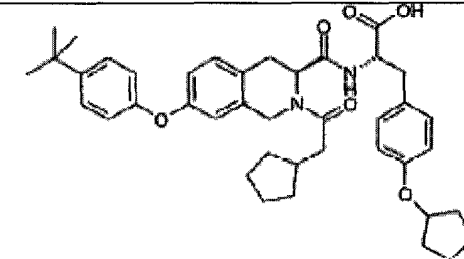
167		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(2-氯-5-三氟甲基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
168		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(2-氯-3-三氟甲基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
169		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(3-氯-2-三氟甲基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
170		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸
171		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(3,5-双-三氟甲基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
172		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(2,5-双-三氟甲基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

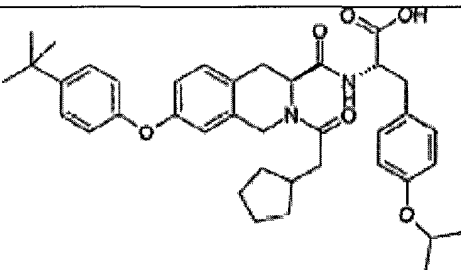
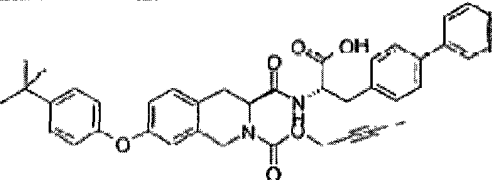
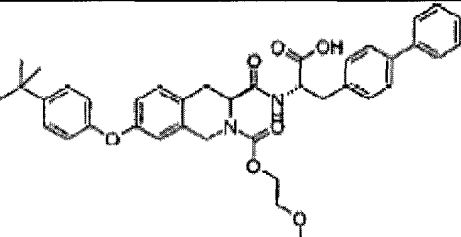
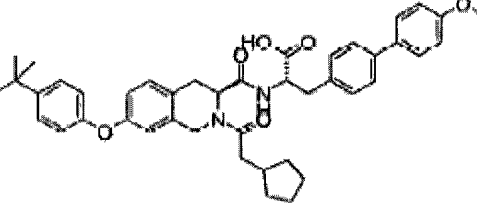
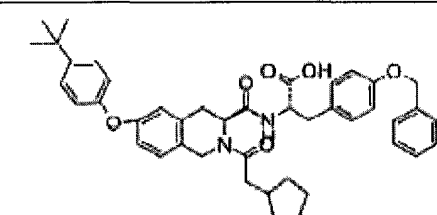
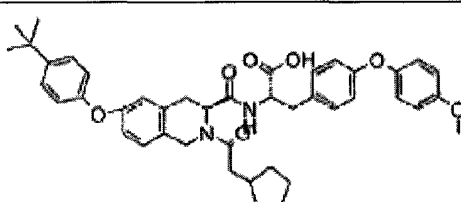
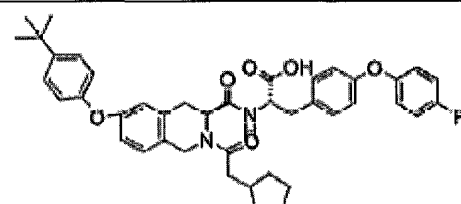
173		3-联苯-4-基-(2S)-({2-(2-环戊基-乙酰基)-7-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙氧基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基}-氨基)-丙酸
174		3-联苯-4-基-(2S)-({2-(2-环戊基-乙酰基)-7-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙氧基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基}-氨基)-丙酸
175		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸-2,2-二甲基-丙酯
176		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(3-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
177		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-氟-3-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
178		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(3-氟-4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
179		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(5-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

180		(2S)-[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸
181		3-[4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-苯基]-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
182		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(2-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
183		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(2-氟-3-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
184		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(3-氟-5-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
185		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-氟-2-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

186		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(2-氟-6-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
187		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4-羟基-苯基)-丙酸
188		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸
189		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(3-氯-4-氟-苄氧基)-苯基]-丙酸
190		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苄氧基)-苯基]-丙酸
191		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯基]-丙酸
192		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲氧基-苄氧基)-苯基]-丙酸

193		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(吡啶-2-基-甲氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
194		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(3-氯-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
195		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸 2,2-二甲基-丙酯
196		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-环戊基羰基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
197		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(3,3-二甲基-丁酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
198		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-[2-(3,4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
199		3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(丁烷-1-磺酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

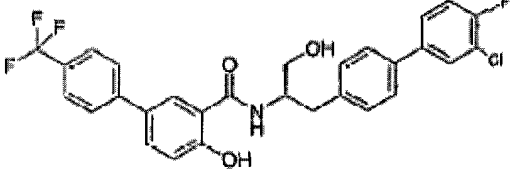
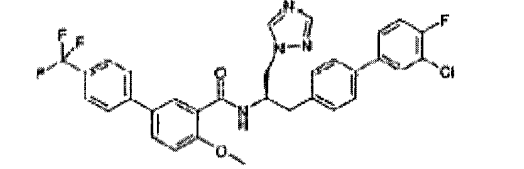
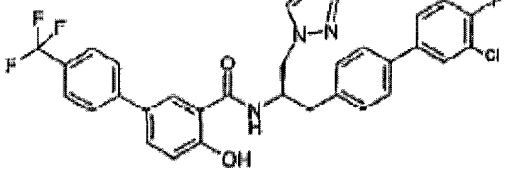
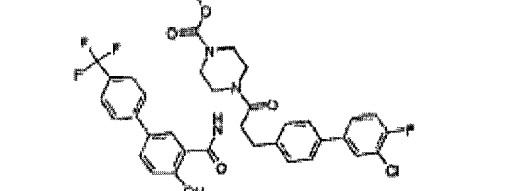
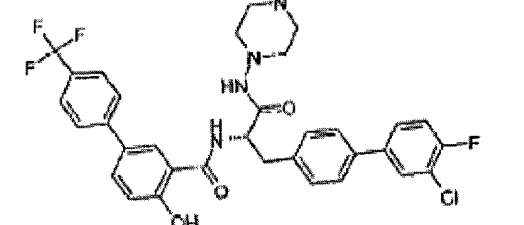
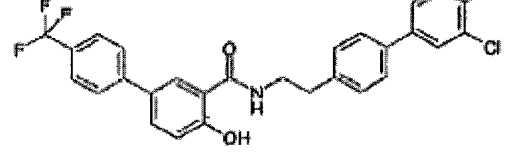
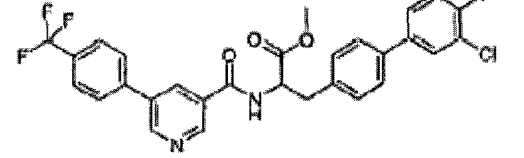
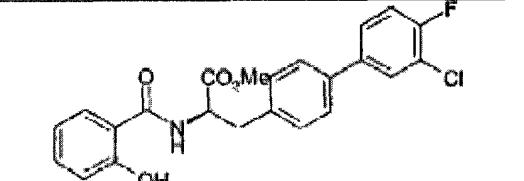
206		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
207		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
208		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸
209		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-[4-(4-甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸
210		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-(4-苯乙氧基-苯基)-丙酸
211		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-(4-环戊氧基-苯基)-丙酸

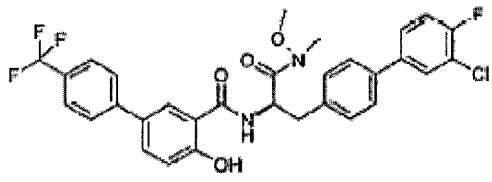
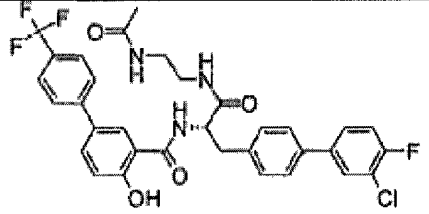
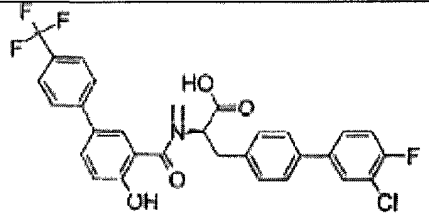
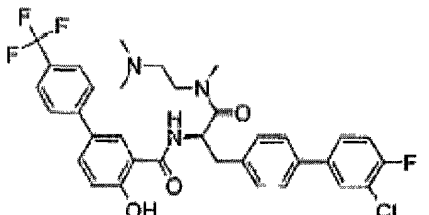
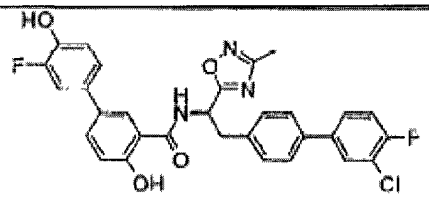
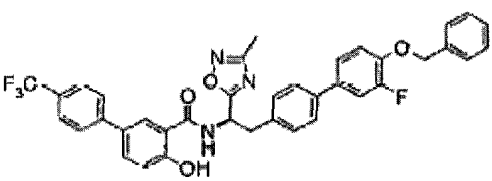
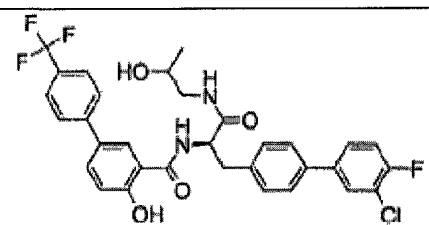
212		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4-异丙氧基-苯基)-丙酸
213		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸丁-2-炔基酯
214		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸 2-甲氧基-乙酯
215		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
216		3-(4-苄氧基-苯基)-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸
217		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸
218		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸

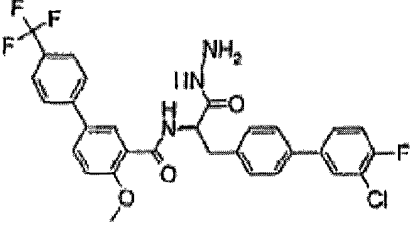
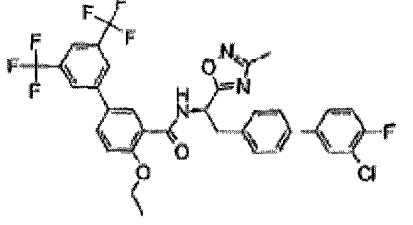
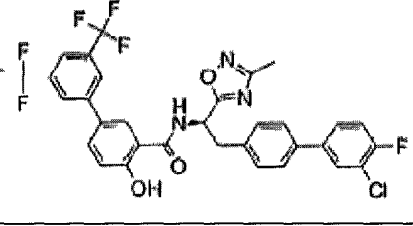
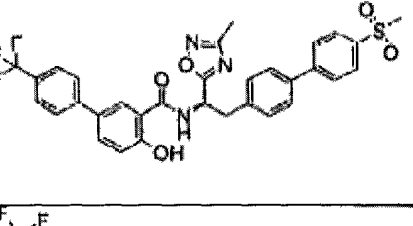
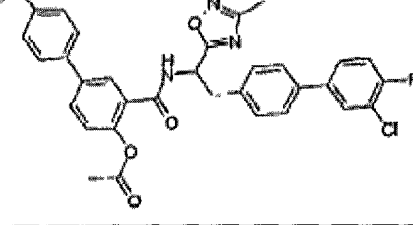
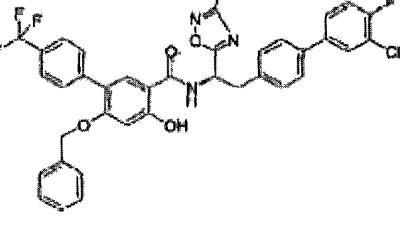
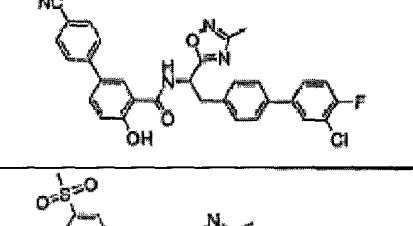
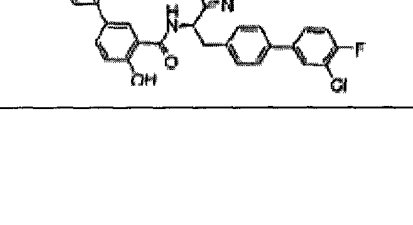
219		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸
220		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸
221		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-[4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸
222		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸
223		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
224		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
225		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
226		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯

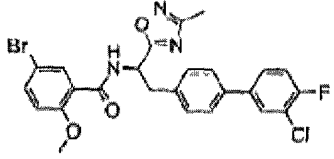
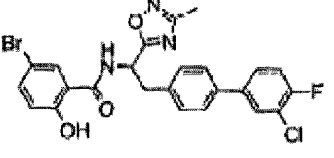
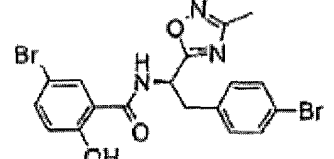
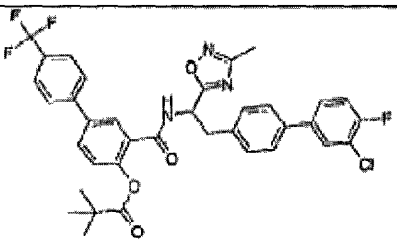
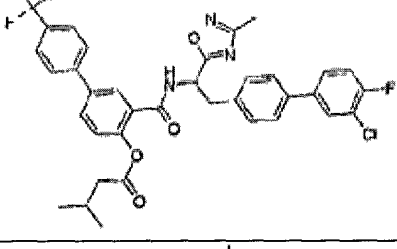
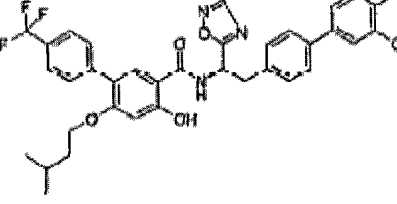
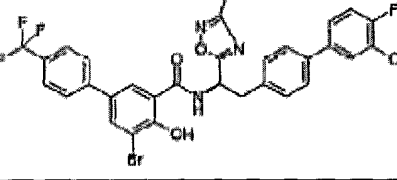
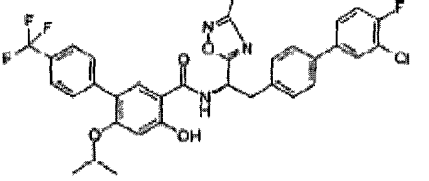
227		- (4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-((1S)-羧基-2-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基}-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
228		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4-异丁氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
229		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-[4-(2-甲基-丁氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
230		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4-环戊基甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
231		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
232		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-((1S)-羧基-2-{4-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙氧基]-苯基}-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
233		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4'-氯-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯

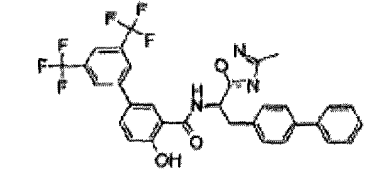
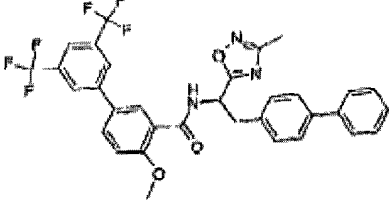
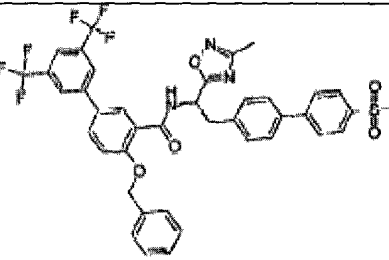
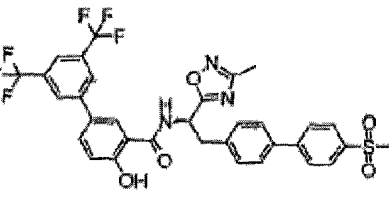
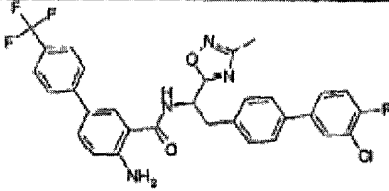
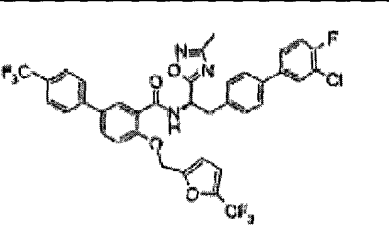
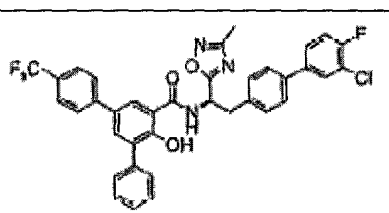
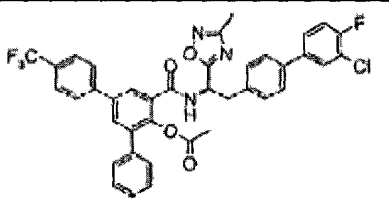
234		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4'-氟-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
235		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯
236		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸
237		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[1-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基甲基)-(2S)-氧-2-哌啶-1-基-乙基]-酰胺
238		4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
239		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
240		4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-甲氧基甲基-乙基]-酰胺

241		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-羟 基甲基-乙基]-酰胺
242		4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4- 基)-(1R)-[1,2,4]三唑-1-基甲基-乙 基]-酰胺
243		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4- 基)-(1R)-[1,2,4]三唑-1-基甲基-乙 基]-酰胺
244		4-{3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4- 基)-(2S)-[4-羟基-4'-三氟甲基-联 苯-3-羧基]-氨基}-丙酰基}-哌嗪-1- 羧酸叔-丁基酯
245		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1S)-(4- 甲基-哌嗪-1-基氨基甲酰基)-乙 基]-酰胺
246		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3-H 氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙基]- 酰胺
247		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4- 基)-(2R)-{[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡 啶-3-羧基]-氨基}-丙酸甲酯
248		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-(2- 羟基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯

249		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(甲 氧基-甲基-氨基甲酰基)-乙基]-酰 胺
250		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [(1S)-(2-乙酰氨基-乙基氨基甲酰 基)-2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙 基]-酰胺
251		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-[(4- 羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧基)-氨 基]-丙酸
252		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 {2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-[(2-二 甲基氨基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-乙 基}-酰胺
253		3'-氟-4,4'-二氢-联苯-3-羧酸[2-(3'- 氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基 -[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
254		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(4'-苄氧基-3'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二 唑-5-基)-乙基]-酰胺
255		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(2- 羟基丙基氨基甲酰基)-乙基]-酰胺

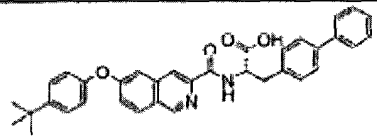
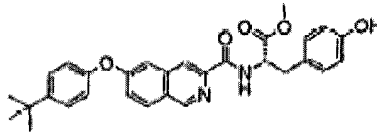
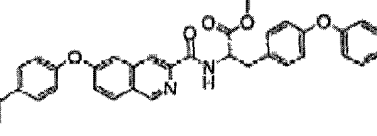
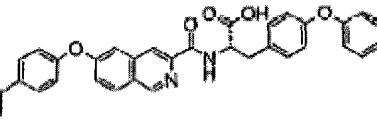
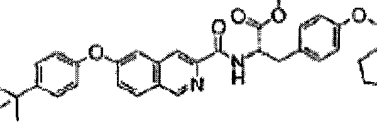
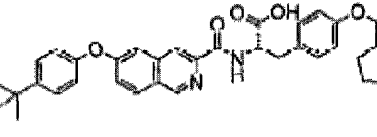
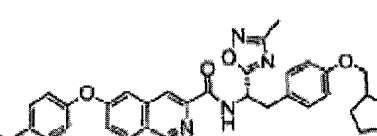
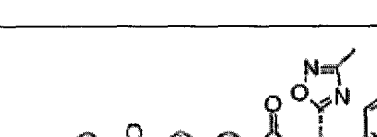
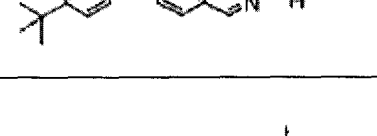
256		4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-1-甲基-2-乙基-1H-咪唑-5-基]-酰胺
257		4-乙氧基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-1-甲基-2-乙基-1H-咪唑-5-基]-酰胺
258		4-羟基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-1-甲基-2-乙基-1H-咪唑-5-基]-酰胺
259		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(1R)-1-甲基-2-乙基-1H-咪唑-5-基]-酰胺
260		乙酸 3-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-1-甲基-2-乙基-1H-咪唑-5-基]-乙基氨基甲酰基-4'-三氟甲基-联苯-4-基酯
261		6-苄氧基-4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-1-甲基-2-乙基-1H-咪唑-5-基]-酰胺
262		4'-氰基-4-羟基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-1-甲基-2-乙基-1H-咪唑-5-基]-酰胺
263		4-羟基-4'-甲磺酰基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-1-甲基-2-乙基-1H-咪唑-5-基]-酰胺

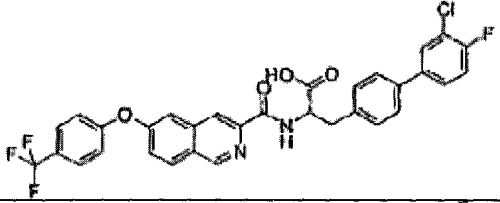
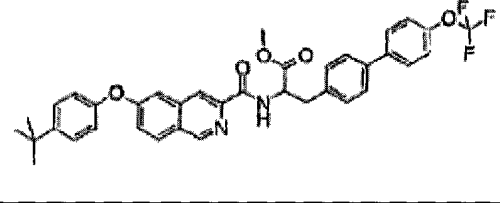
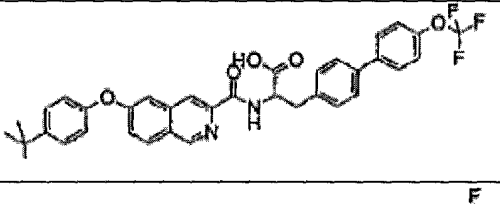
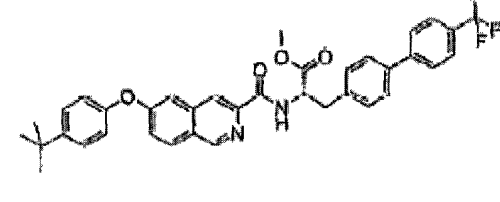
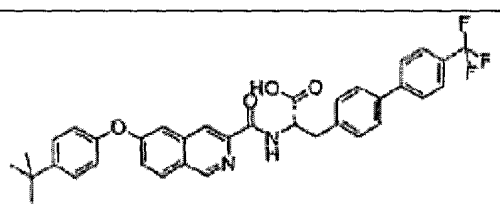
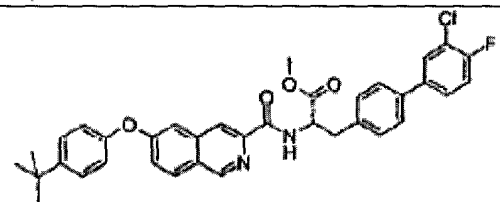
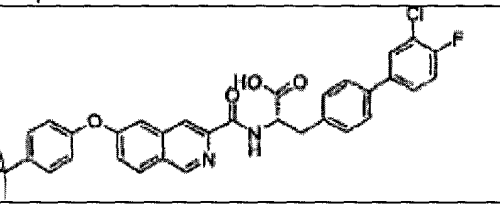
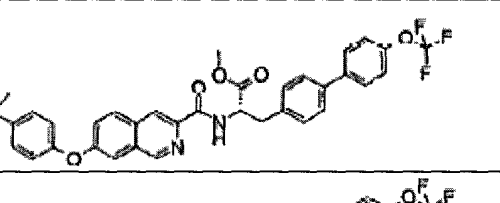
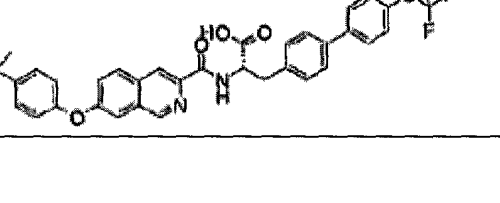
264		5-溴-N-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺
265		5-溴-N-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-2-羟基-苯甲酰胺
266		5-溴-N-[2-(4-溴-苯基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-2-羟基-苯甲酰胺
267		2,2-二甲基-丙酸 3-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基氨基甲酰基]-4'-三氟甲基-联苯-4-基酯
268		3-甲基-丁酸 3-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基氨基甲酰基]-4'-三氟甲基-联苯-4-基酯
269		4-羟基-6-(3-甲基-丁氧基)-4'-三氟甲基-联苯基-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
270		5-溴-4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
271		4-羟基-6-异丙氧基-4'-三氟甲基-联苯基-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺

272		4-羟基-3',5'-双-三氟甲基-联苯基-3-羧酸[2-联苯-4-基-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
273		4-甲氧基-3',5'-双-三氟甲基-联苯基-3-羧酸[2-联苯-4-基-(1R)-(3-甲基-1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
274		4-苄氧基-3',5'-双-三氟甲基-联苯基-3-羧酸[2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(1R)-((3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基)-酰胺
275		4-羟基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(4'-甲基磺酰基-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
276		4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
277		4'-三氟甲基-4-(5-三氟甲基-呋喃-2-基甲氧基)-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
278		4'-羟基-4-三氟甲基-[1,1';3,1'']三联苯-5'-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
279		乙酸 5'-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基氨基甲酰基]-4-三氟甲基-[1,1';3,1'']三联苯-4'-基酯

280		5-氯-4-羟基-4'-三氟甲基-联苯基-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
281		4-乙酰氨基-4'-三氟甲基-联苯基-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
282		4-苄氧基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3',5'-双-三氟甲基-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
283		4-苄氧基-3',4'-二氟-联苯-3-羧酸 [2-(3',4'-二氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
284		4-苄氧基-4'-三氟甲基-联苯基-3-羧酸 [(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-酰胺
285		4-羟基-3',5'-双-三氟甲基-联苯基-3-羧酸 [2-(3',5'-双-三氟甲基-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
286		4-羟基-4'-三氟甲基-联苯基-3-羧酸 [(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-酰胺
287		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-{[4-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-4'-三氟甲基-联苯-3-羧基]-氨基}-丙酸甲酯

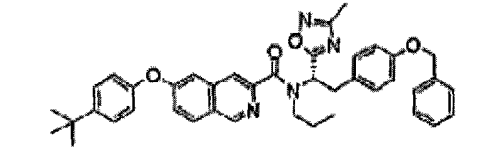
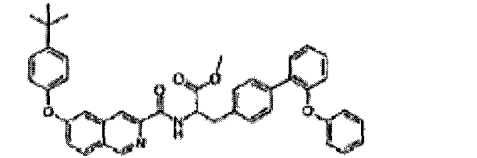
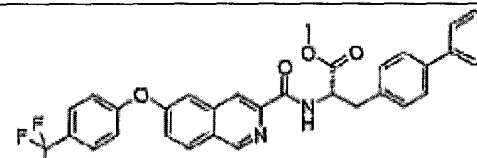
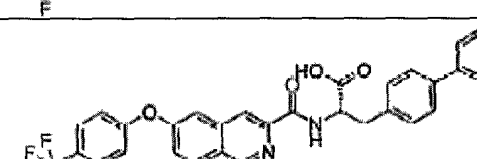
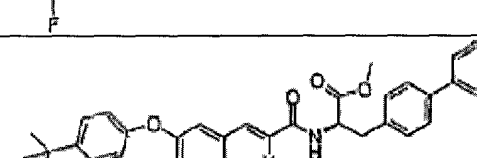
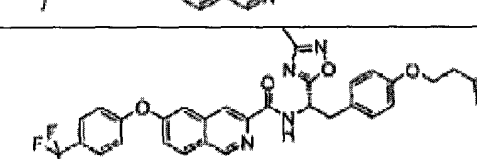
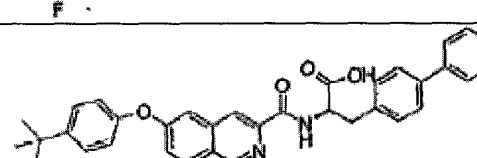
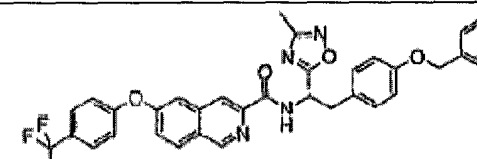
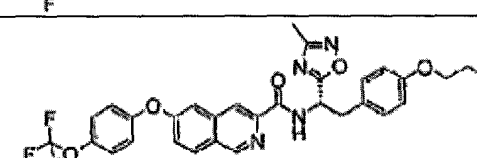
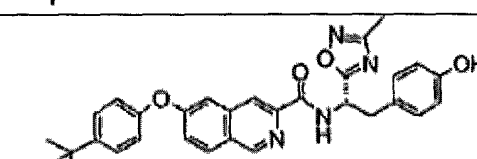
288		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-[(4-三氟甲基磷酰基氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
289		(2R)-[(4-苯磷酰氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-(3R)-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯
290		(2R)-[(4-苯甲酰氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-(3R)-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯
291		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-[(4-异丁酰基氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
292		2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙基[(4-羟基甲基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酰胺
293		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-[4-氧-2-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-4H-嘧啶-3-基]-丙酸甲酯
294		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-[4-氧-2-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-4H-嘧啶-3-基]-丙酸甲酯
295		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸
296		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯

297		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
298		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯
299		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯
300		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸
301		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-环戊基甲氧基-苯基)-丙酸甲酯
302		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-环戊基甲氧基-苯基)-丙酸
303		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 [2-(4-环戊基甲氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
304		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 [(2S)-(4-苄氧基-苯基)-1-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
305		3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯

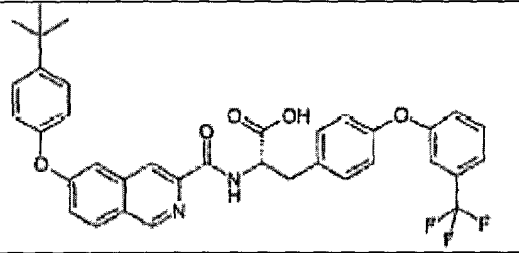
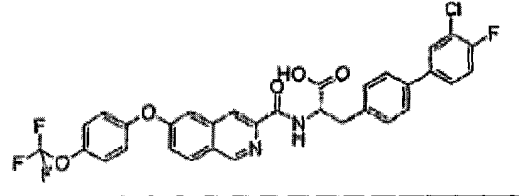
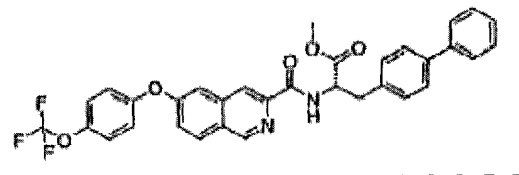
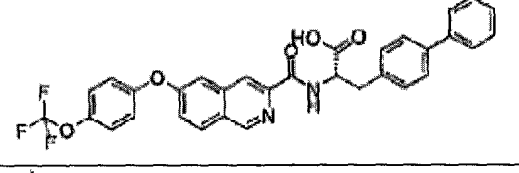
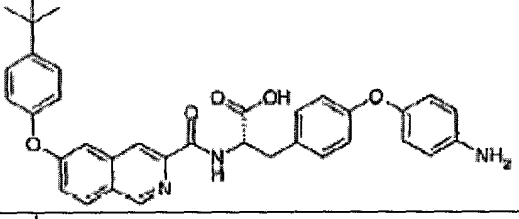
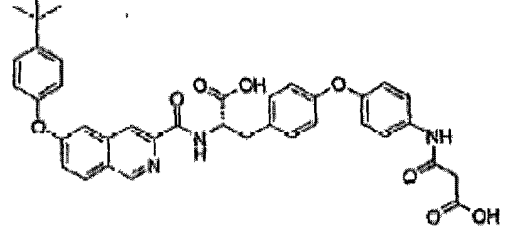
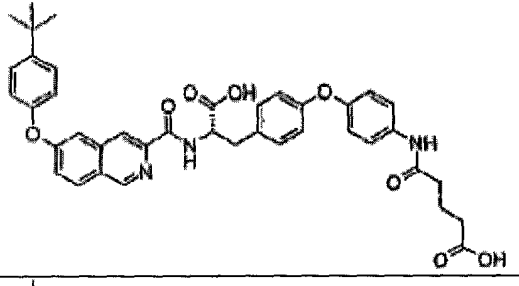
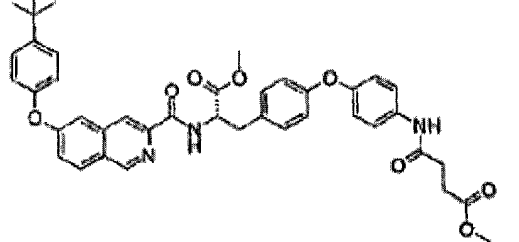
306		3-(3'- 氯 -4'- 氟 - 联 苯 -4-基)-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}丙酸
307		(2S)-{[6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
308		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸
309		(2S)-{[6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
310		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
311		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-((3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯
312		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸
313		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
314		(2S)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

315		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
316		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸
317		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯
318		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸
319		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯
320		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸甲酯
321		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯
322		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸
323		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(3,3-二甲氧基-丁氧基)-苯基]-丙酸甲酯
324		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-丙酸甲酯
325		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基]-丙酸甲酯

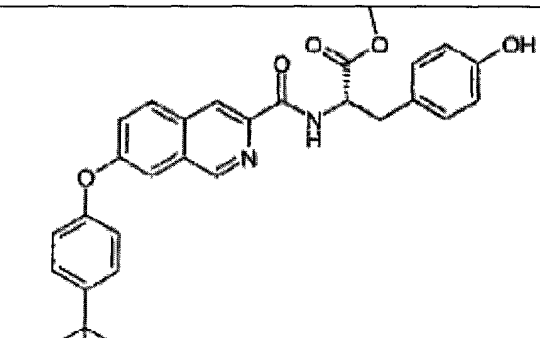
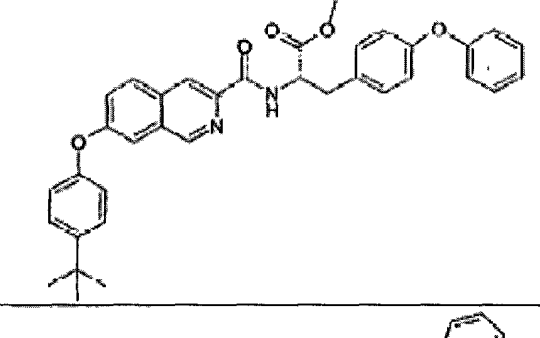
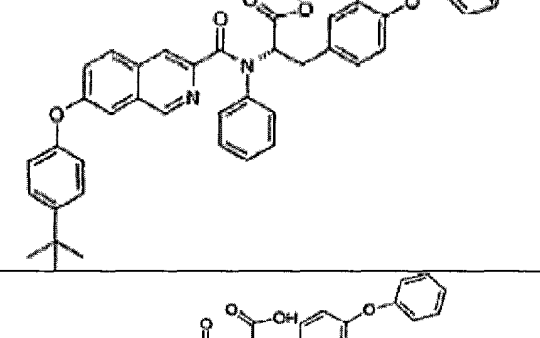
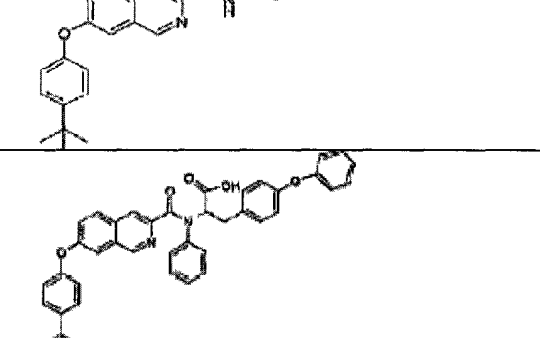
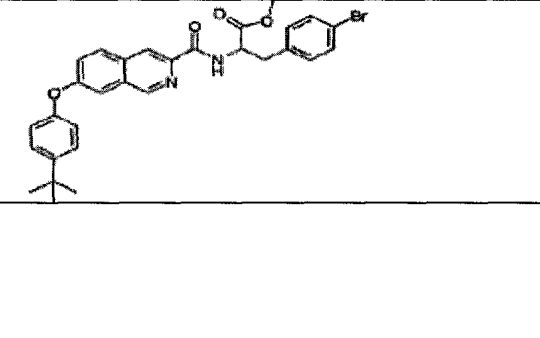
326		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯基}-丙酸甲酯
327		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-丙酸
328		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-丙酸
329		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基}-丙酸
330		(2S)-{16-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]苯基}-丙酸
331		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-环戊基甲氧基-苯基)-(1S)-二甲基氨基甲酰基-乙基]-酰胺
332		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸{2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-二甲基氨基甲酰基-乙基}-酰胺
333		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
334		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
335		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基}-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
336		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-环戊氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺

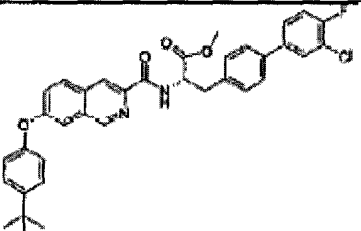
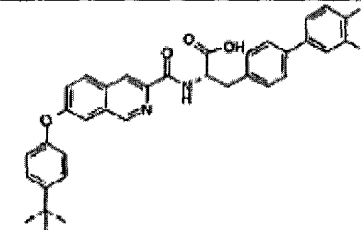
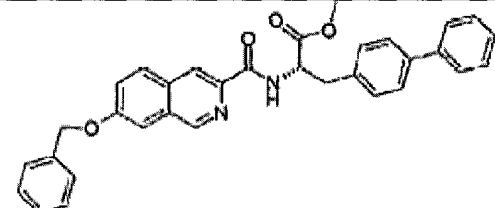
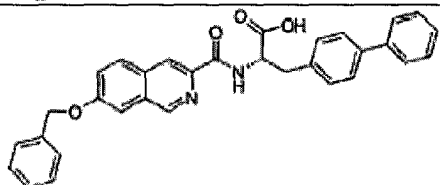
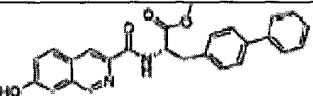
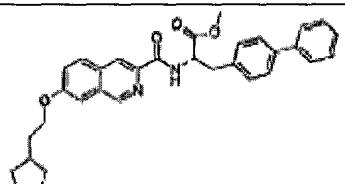
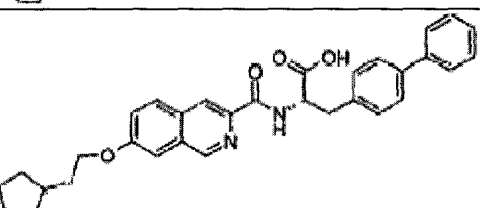
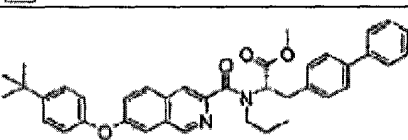
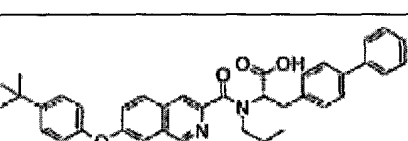
337		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-苄氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-丙基-酰胺
338		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯
339		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸甲酯
340		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸
341		3-联苯-4-基-(2R)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸甲酯
342		6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
343		3-联苯-4-基-(2R)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸
344		6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-苄氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
345		6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
346		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-羟基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺

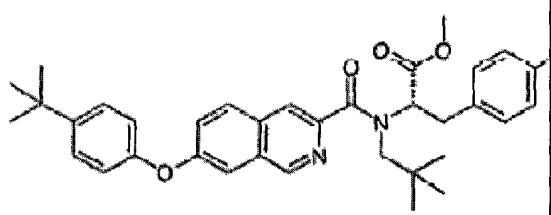
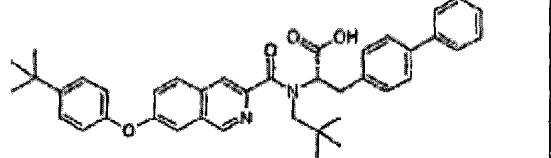
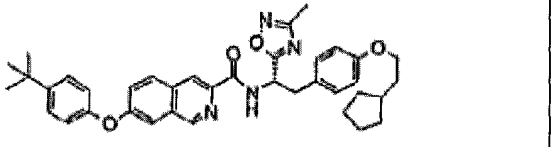
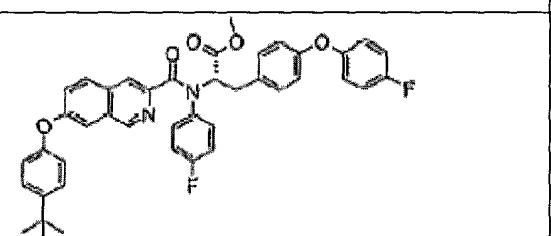
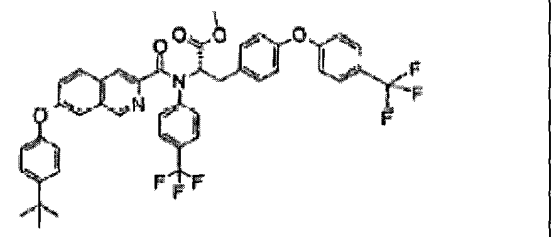
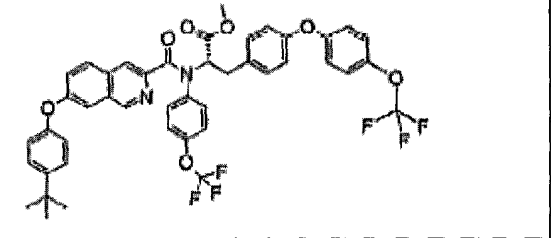
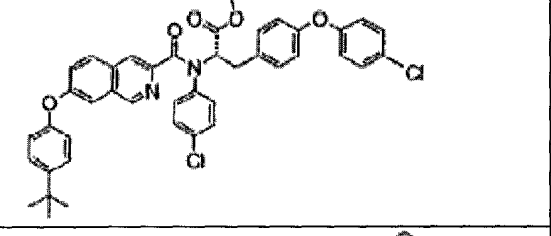
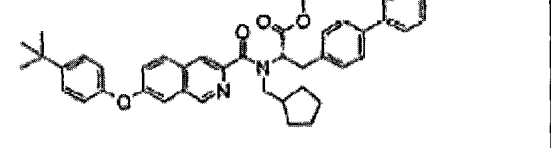
347		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 [2-(4-丁-3-炔基氧-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
348		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 [2-(4-环丙基甲氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
349		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 [2-[4-(2-甲基-丁氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
350		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 [2-(4-环己基甲氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
351		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 [2-[4-(3-环己基-丙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
352		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 [2-[4-(2-aziridin-1-基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
353		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 {(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-酰胺
354		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 {(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-2-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧)-苯基]-乙基}-酰胺
355		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
356		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3-[4-(4-硝基-苯氧基)-苯基]-丙酸

357		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸
358		3-(3-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-{[6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
359		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯
360		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
361		3-[4-(4-氨基-苯氧基)-苯基]-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
362		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-{4-[4-(2-羧基-乙酰基氨基)-苯氧基]-苯基}-丙酸
363		4-{4-[4-((2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-羧基-乙基)-苯氧基]-苯基氨基甲酰}-丁酸
364		N-{4-[4-((2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-甲氧基羰基-乙基)-苯氧基]-苯基}-琥珀酸甲酯

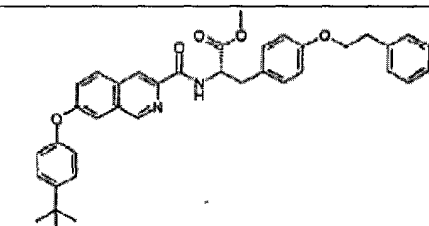
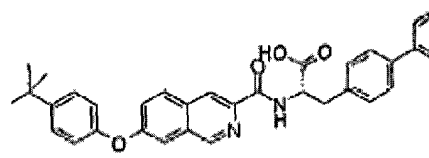
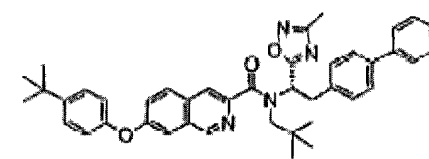
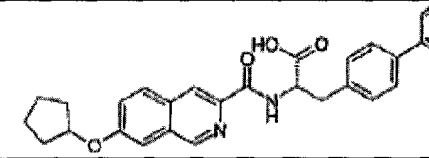
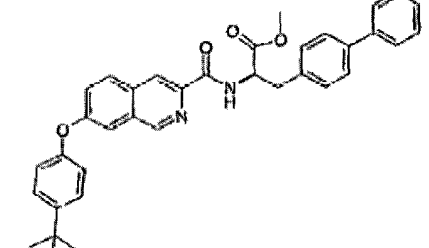
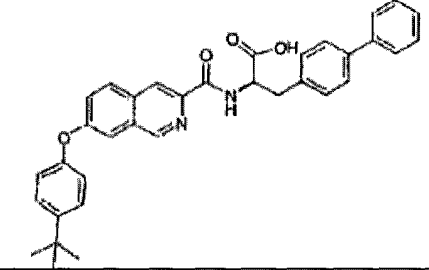
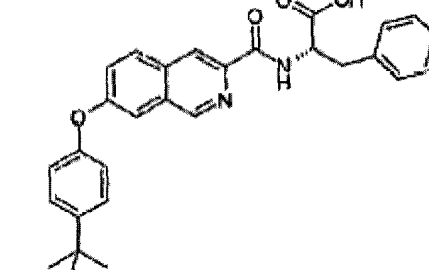
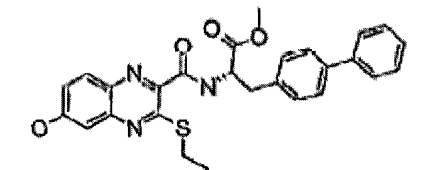
365		N-{4-[4-((2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-羧基-乙基)-苯氧基]-苯基}-琥珀酸
366		2-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-5-羟基-咪唑-1-羧酸叔-丁基酯
367		2-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-5-(4-叔-丁基-苯氧基)-咪唑-1-羧酸叔-丁基酯
368		3-联苯-4-基-(2S)-{[5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1H-咪唑-2-羰基]-氨基} 3-丙酸甲酯
369		2-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-5-(4-叔-丁基-苯氧基)-咪唑-1-羧酸叔-丁基酯
370		(2S)-(2-联苯-4-基-1-羧基-乙基氨基甲酰基)-5-(4-叔-丁基-苯氧基)-咪唑-1-羧酸叔-丁基酯
371		7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羧酸
372		3-联苯-4-基-2S-{[7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羰基]氨基}-丙酸甲酯
373		3-联苯-4-基-2S-{[7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羰基]氨基}-丙酸

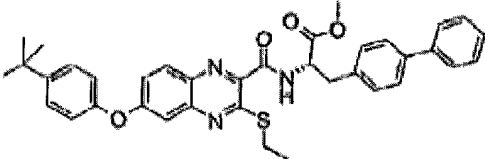
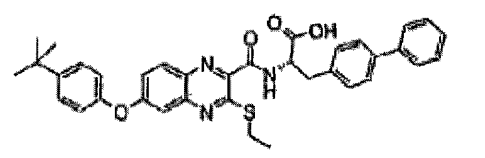
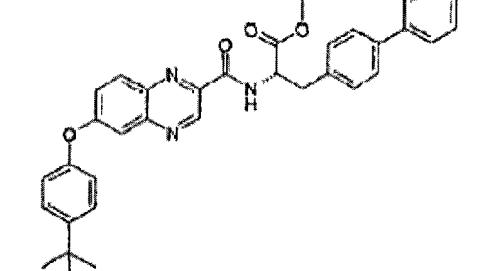
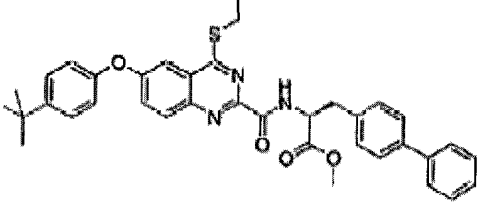
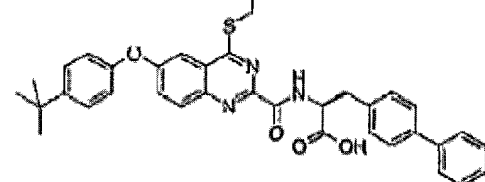
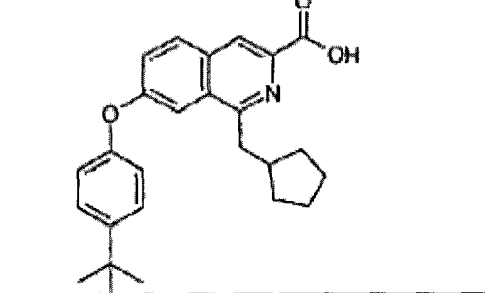
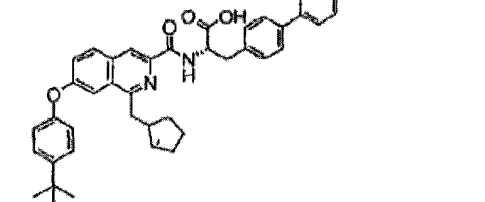
374		2S-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯
375		(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸甲酯
376		(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基苯基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸甲酯
377		(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸
378		(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-苯基-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸
379		3-(4-溴-苯基)-(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯

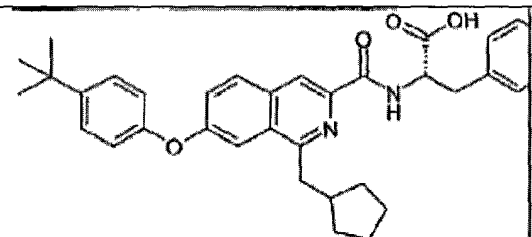
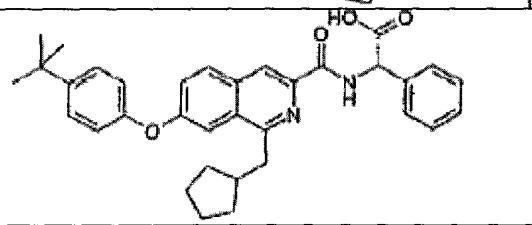
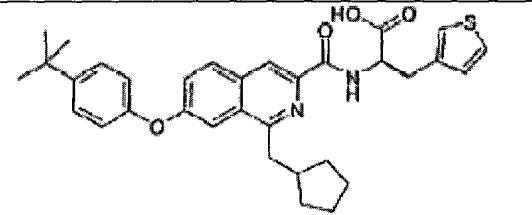
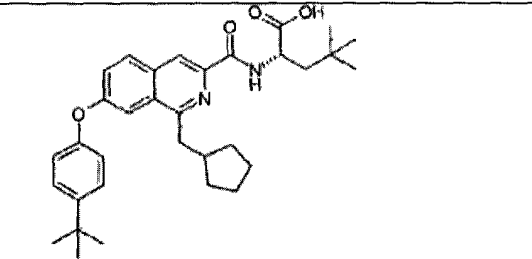
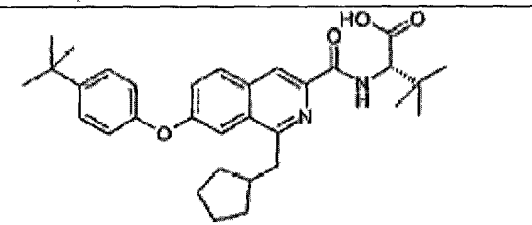
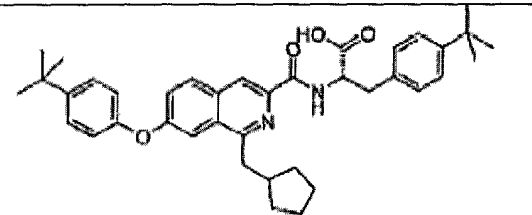
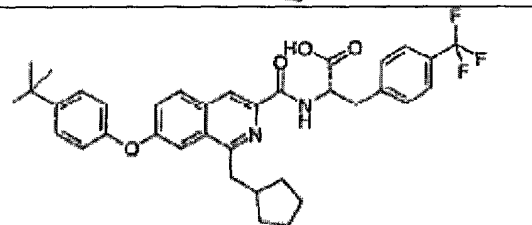
380		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯
381		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸
382		(2S)-[(7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯
383		(2S)-[(7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸
384		3-联苯-4-基-(2S)-[(7-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
385		3-联苯-4-基-(2S)-[(7-环戊氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯
386		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(2-环戊基-乙氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
387		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-丙基-氨基}-丙酸甲酯
388		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-丙基-氨基}-丙酸

389		3-联苯-4-基-(2S)-[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(2,2-二甲基-丙基)-氨基]-丙酸甲酯
390		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(2,2-二甲基-丙基)-氨基}-丙酸
391		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 [2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺
392		(2S)-[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(4-氟-苯基)-氨基]-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯
393		(2S)-[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(4-三氟甲基-苯基)-氨基]-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯
394		(2S)-[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(4-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-3-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯
395		(2S)-[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(4-氯-苯基)-氨基]-3-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯
396		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-环戊基甲基-氨基}-丙酸甲酯

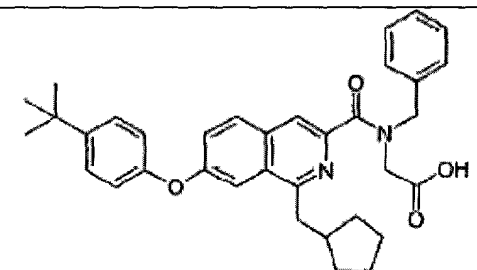
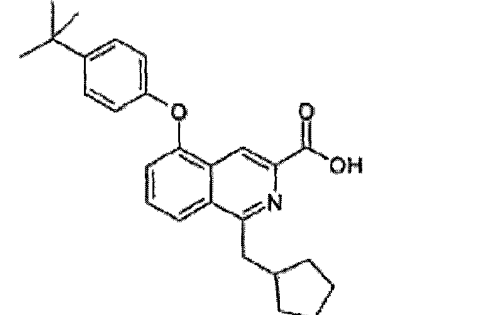
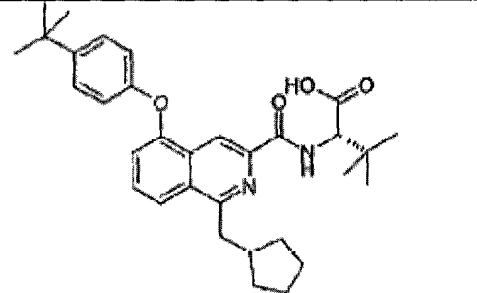
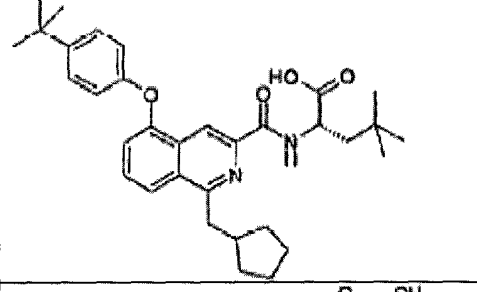
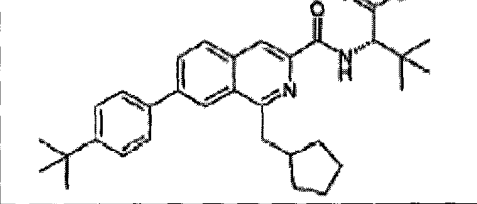
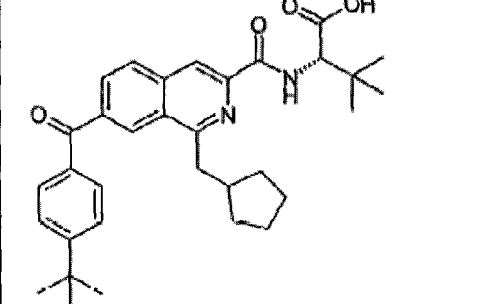
397		(2S)-{苄基-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基-丙酸甲酯
398		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯
399		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
400		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-9(4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸
401		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸
402		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸
403		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-丙酸
404		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-丙酸甲酯
405		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-丙酸

406		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-苯乙氧基-苯基)-丙酸甲酯
407		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-氟-联苯-4-基)-丙酸
408		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-(2,2-二甲基-丙基)-酰胺
409		3-联苯-4-基-(2S)-[(7-环戊氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸
410		3-联苯-4-基-(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯
411		3-联苯-4-基-(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
412		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸
413		3-联苯-4-基-(2S)-[(3-乙基硫烷基-6-羟基-喹喔啉-2-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

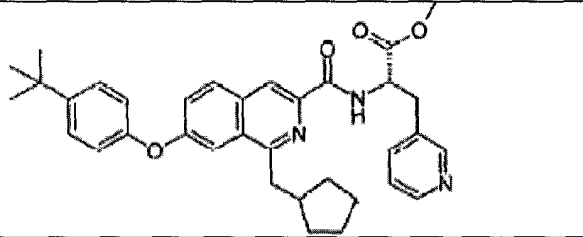
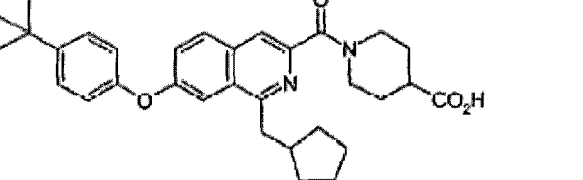
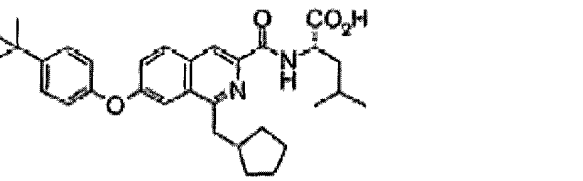
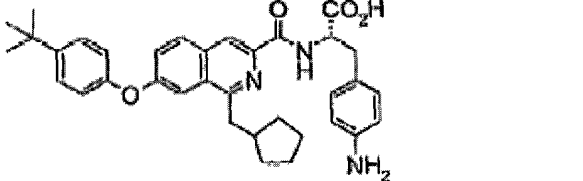
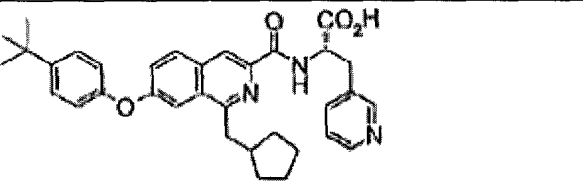
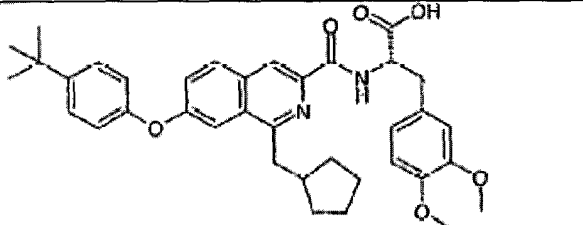
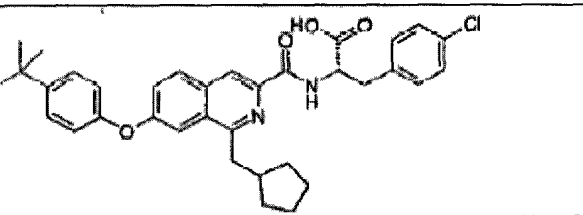
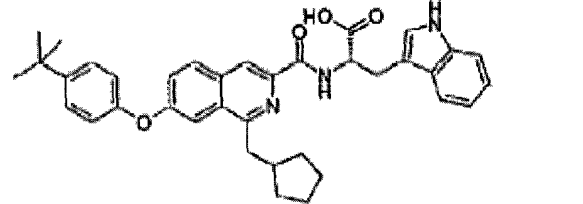
414		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-3-乙基硫烷基-喹喔啉-2-羰基]-氨基}-丙酸甲酯
415		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-3-乙基硫烷基-喹喔啉-2-羰基]-氨基}-丙酸
416		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-喹喔啉-2-羰基]-氨基}-丙酸甲酯
417		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-4-乙基硫烷基-喹唑啉-2-羰基]-氨基}-丙酸甲酯
418		3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-4-乙基硫烷基-喹唑啉-2-羰基]-氨基}-丙酸
419		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸
420		3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

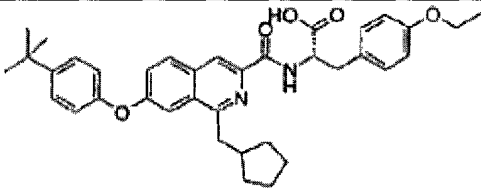
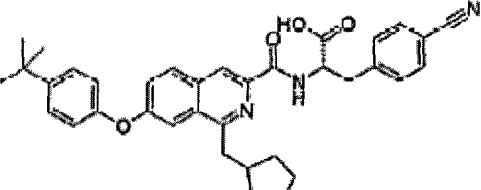
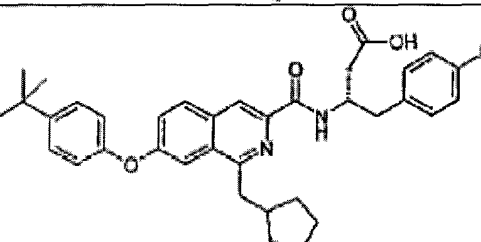
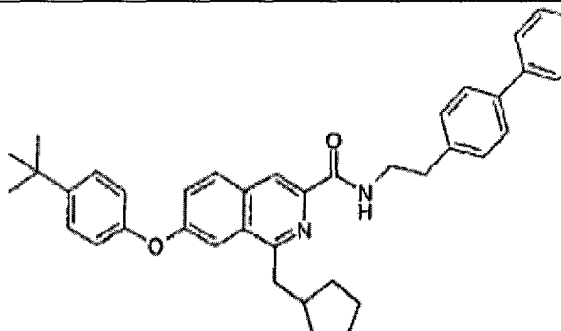
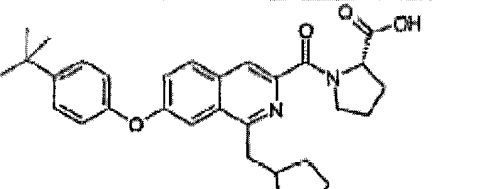
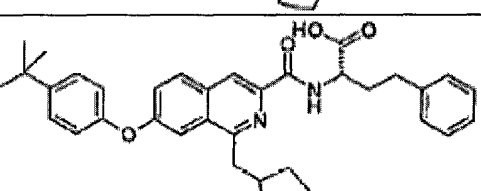
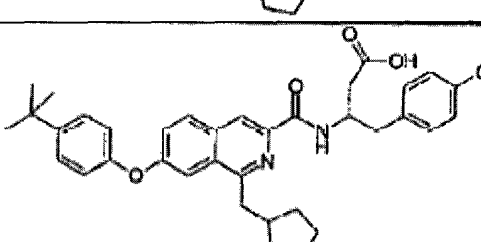
421		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸
422		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸
423		(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩-3-基-丙酸
424		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸
425		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
426		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-叔-丁基-苯基)-丙酸
427		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸

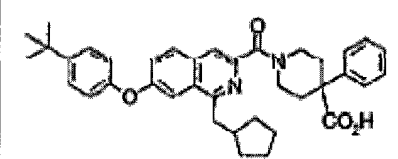
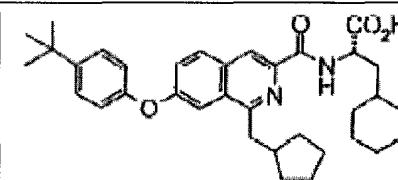
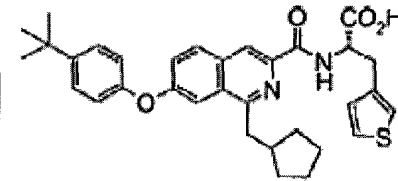
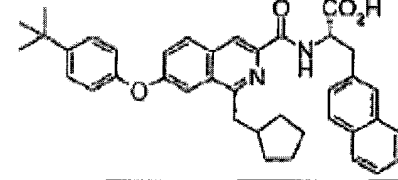
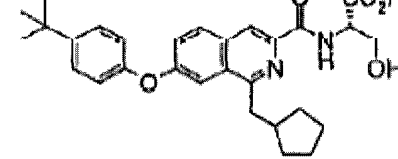
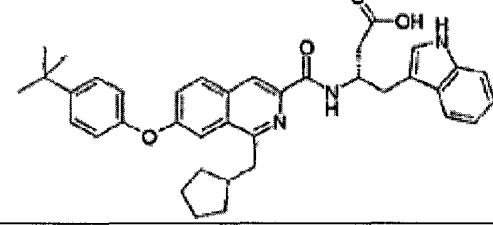
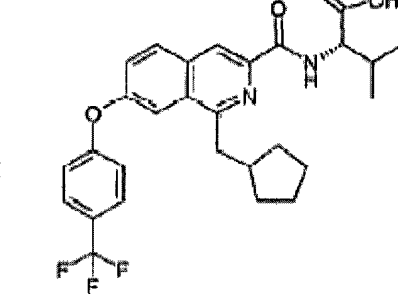
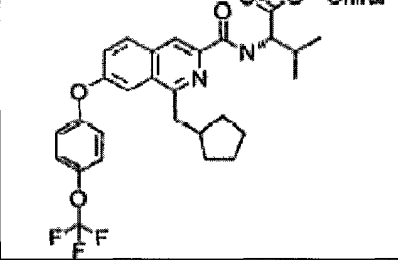
428		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-异丙基-苯基)-丙酸
429		3-(5-溴-噻吩-2-基)-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
430		7-(反式-4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸
431		(2R)-{[7-(反式-4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
432		[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(3,3-二甲基-丁基)-氨基]-乙酸
433		2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸

434		苄基-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-乙酸
435		5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸
436		(2S)-{[5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
437		(2S)-{[5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸
438		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
439		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯甲酰)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

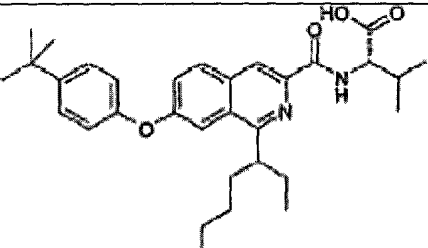
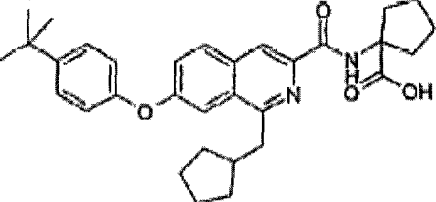
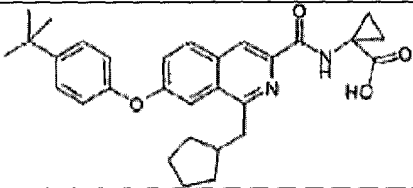
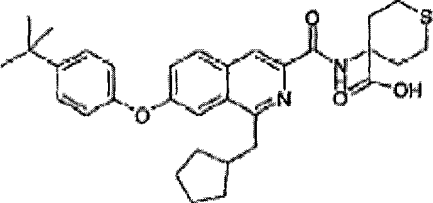
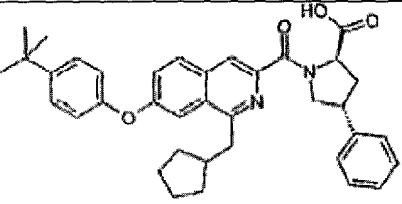
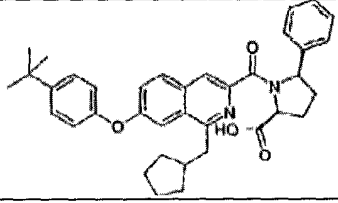
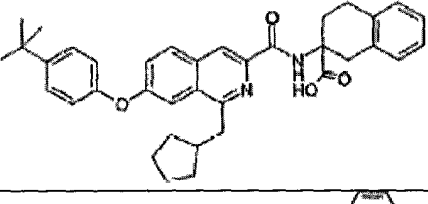
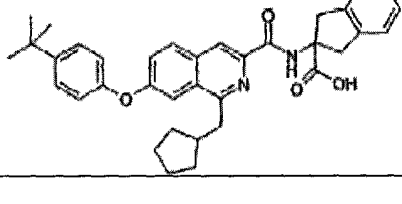
440		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-环己基氨基甲酰基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
441		3-联苯-4-基-(2S)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯
442		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸甲酯
443		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯
444		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
445		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸甲酯
446		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸

455		2S-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-吡啶-3-基-丙酸甲酯
456		1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-哌啶-4-羧酸
457		2S-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-甲基-戊酸
458		3-(4-氨基-苯基)-(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
459		(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-吡啶-3-基-丙酸
460		(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酸
461		(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-氯-苯基)-丙酸
462		(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(1H-吲哚-基)-丙酸

463		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-乙氧基-苯基)-丙酸
464		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-氰基-苯基)-丙酸
465		(3S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(4-氟-苯基)-丁酸
466		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(2-联苯-4-基-乙基)-酰胺
467		1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-吡咯烷-(2S)-羧酸
468		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-苯基-丁酸
469		(3S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(4-氯-苯基)-丁酸

470		1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-4-苯基-哌啶-4-羧酸
471		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-环己基-丙酸
472		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩-3-基-丙酸
473		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-萘-2-基-丙酸
474		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-羟基-丙酸
475		(3S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(1H-吲哚-3-基)-丁酸
476		(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸
477	 Chiral	(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸

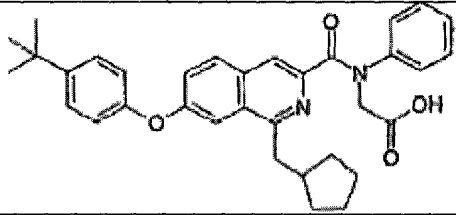
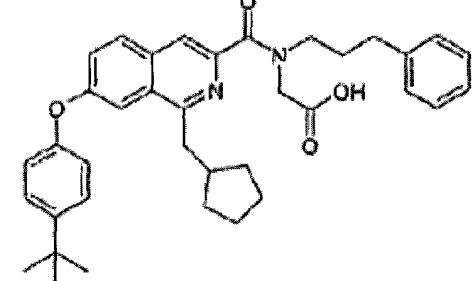
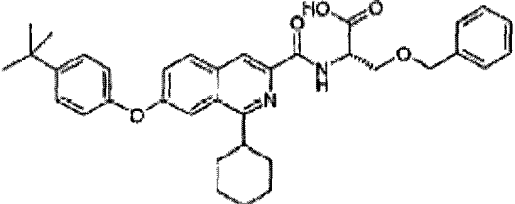
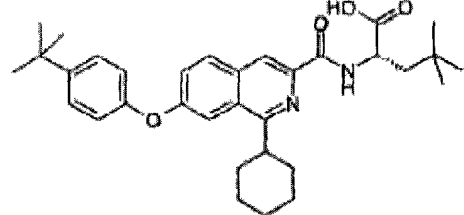
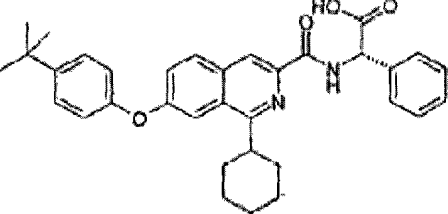
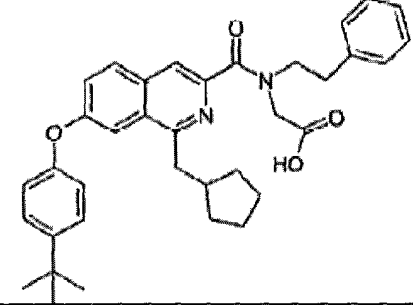
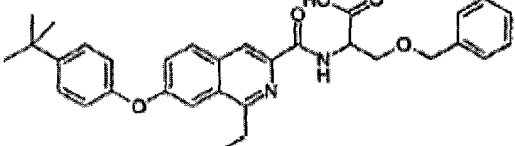
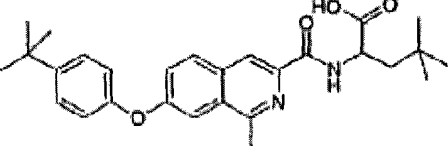
478		(2S)-1-环戊基甲基-7-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3-苯基-丙酸
479		(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-氟-苯氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3-甲基-丁酸
480		(2S)-{[7-(4-氯-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3-甲基-丁酸
481		(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3-甲基-丁酸
482		(2S)-{[7-(4-氯-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3-苯基-丙酸
483		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(1-乙基-戊基)-异喹啉-3-羧酸

484		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(1-乙基-戊基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸
485		1-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊酸
486		1-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环丙酸
487		4-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-四氢-噻喃-4-羧酸
488		1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(4S)-苯基-吡咯烷-(2S)-羧酸
489		1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(5R)-苯基-吡咯烷-(2S)-羧酸
490		2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-1,2,3,4-四氢-萘-2-羧酸
491		2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-indan-2-羧酸

492		4-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-1,1-二氧-四氢噻喃-4-羧酸
493		(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸
494		3-苄基硫烷基-(2S)-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
495		4-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸甲酯
496		3-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸甲酯
497		2-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸甲酯
498		4-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸
499		3-{{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸

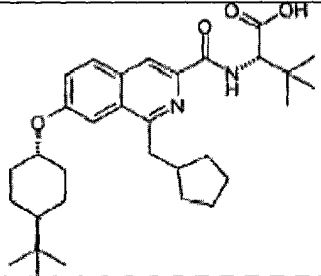
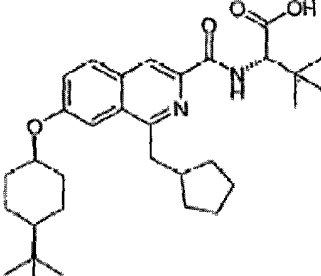
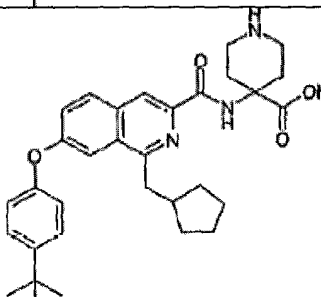
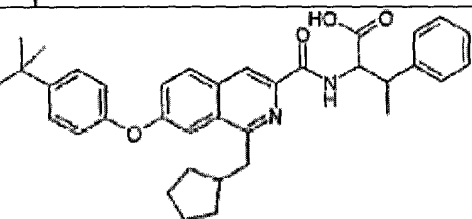
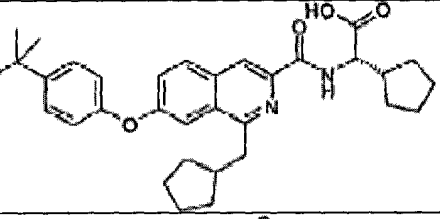
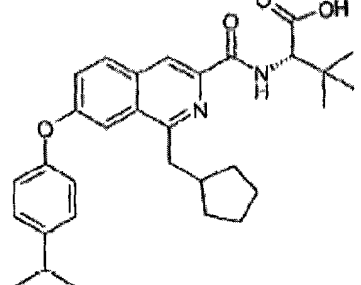
500		3-苄氧基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
501		(2S)-{[1-苄基-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸
502		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-甲基-苄基硫烷基)-丙酸
503		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酸
504		2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-苯甲酸
505		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基甲基磺酰基-丙酸甲酯
506		2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲氧基-苯甲酸
507		2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-三氟甲基-苯甲酸

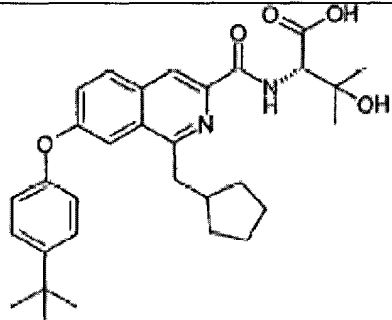
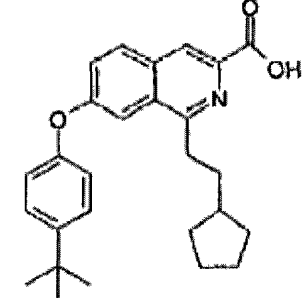
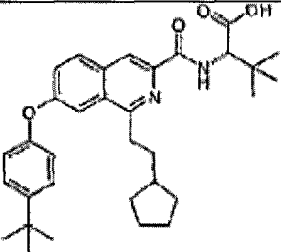
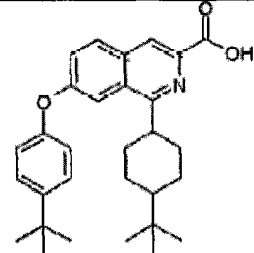
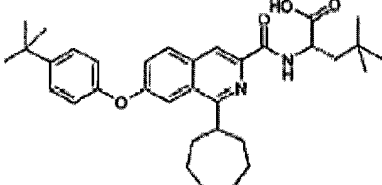
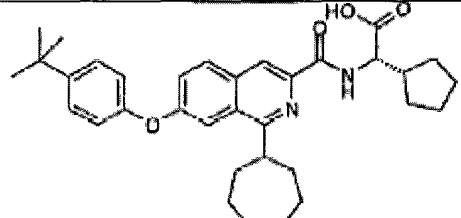
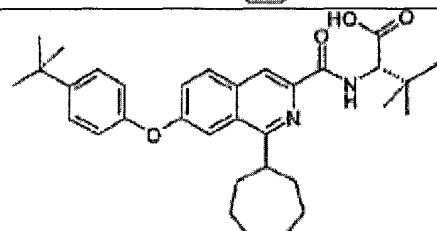
508		(2S)-2-({[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-甲基-氨基}-3-苯基-丙酸
509		{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(1S)-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-甲基-氨基}-苯基-乙酸
510		2-({[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-乙基-丁酸
511		2-({[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙烯酸
512		(2S)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基甲基磷酰基-丙酸
513		2-({[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-乙基-氨基}-苯甲酸
514		(2-({[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基)-乙酸

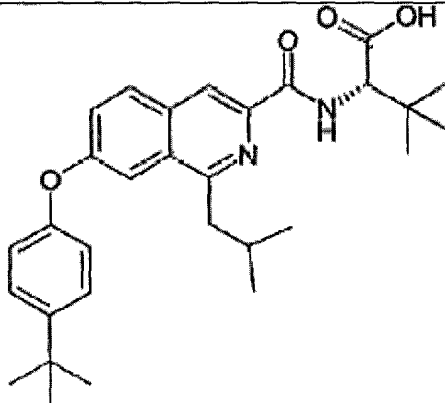
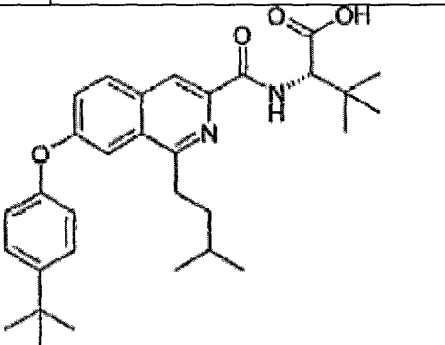
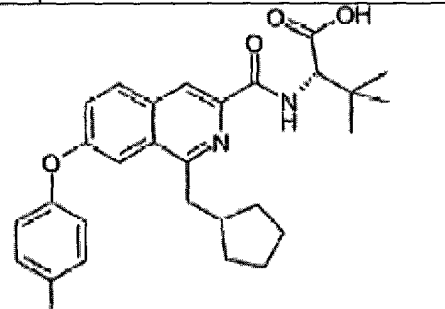
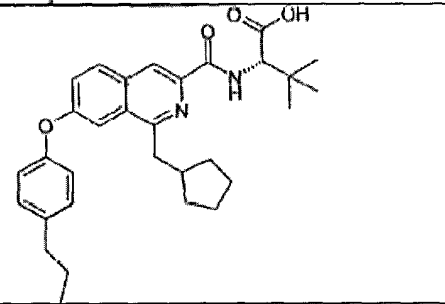
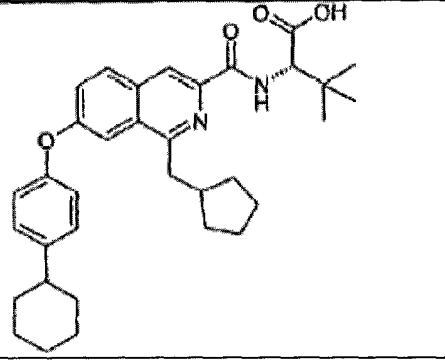
515		{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-苯基-氨基}-乙酸
516		[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(3-苯基-丙基)-氨基]-乙酸
517		3-苄氧基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环己基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
518		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-1-环己基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4,4-二甲基-戊酸
519		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环己基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸
520		{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-苄基-氨基}-乙酸
521		3-苄氧基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
522		2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸

523		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸
524		{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-环己基甲基-氨基}-乙酸
525		{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-环戊基甲基-氨基}-乙酸
526		[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(2,2-二甲基-丙基)-氨基]-乙酸
527		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸
528		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-(3,4-二氟-苯基)-乙酸
529		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-(4-氯-苯基)-乙酸
530		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-(4-氟-苯基)-乙酸

531		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸
532		2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯并噻唑-6-羧酸乙酯
533		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(环戊氧基-苯基)-乙酸
534		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-乙酸
535		(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
536		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环己基-乙酸
537		4-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-哌啶-1,4-二羧酸单-叔-丁基酯

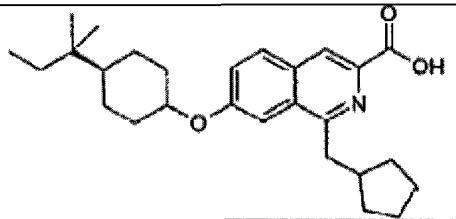
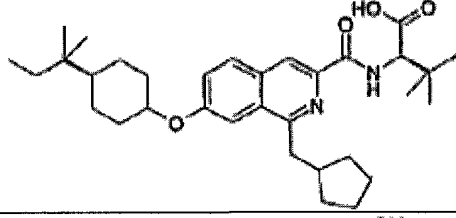
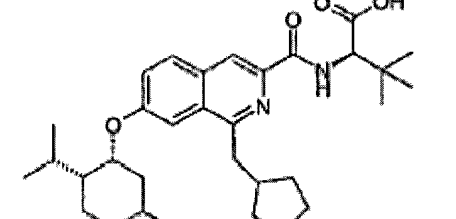
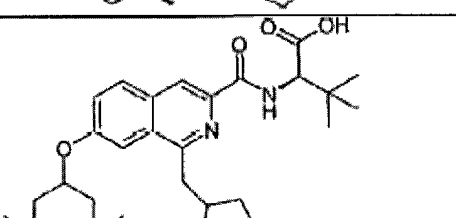
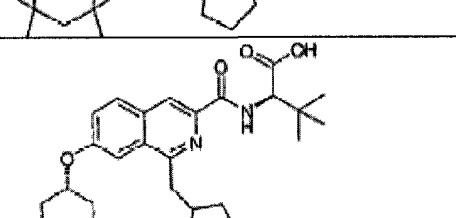
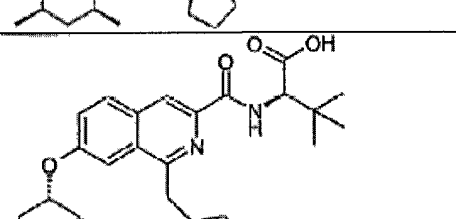
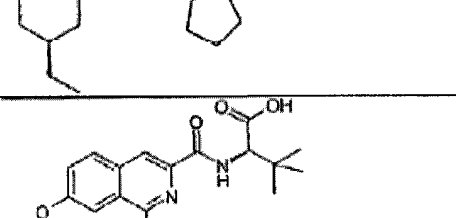
538		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
539		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
540		4-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-哌啶-4-羧酸
541		2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丁酸
542		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊基-乙酸
543		(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-异丙基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

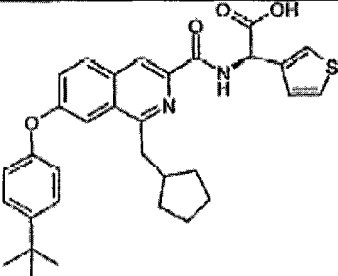
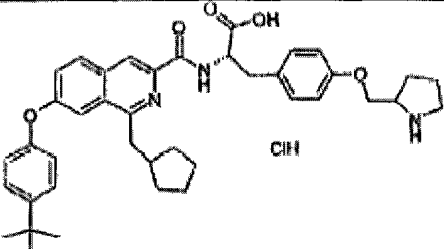
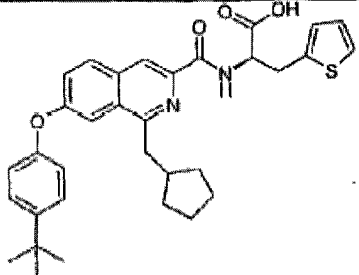
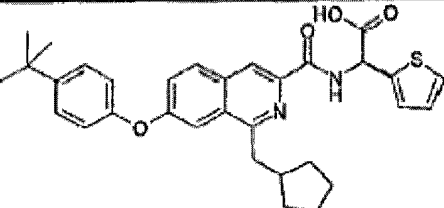
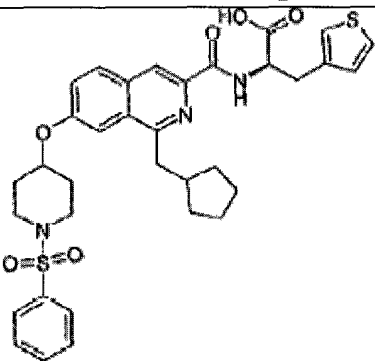
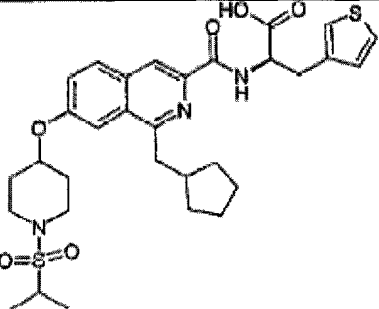
544		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-羟基-3-甲基-丁酸
545		7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(2-环戊基-乙基)-异喹啉-3-羧酸
546		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(2-环戊基-乙基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
547		1-(4-叔-丁基-环己基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸
548		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环庚基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸
549		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环庚基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊基-乙酸
550		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环庚基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

551		(2S)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环庚基-异喹啉-3-羰基]-氨基-3,3-二甲基-丁酸
552		(2S)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(3-甲基-丁基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
553		(2S)-[1-环戊基甲基-7-p-甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3,3-二甲基-丁酸
554		(2S)-[1-环戊基甲基-7-(4-丙基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
555		(2S)-[7-(4-环己基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

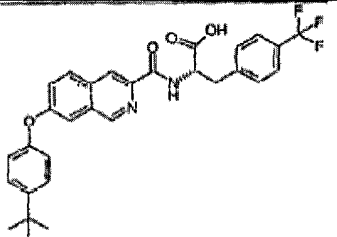
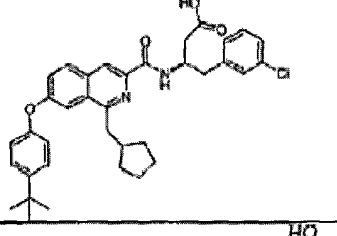
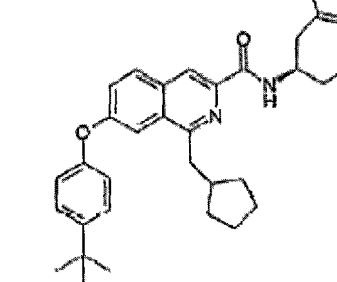
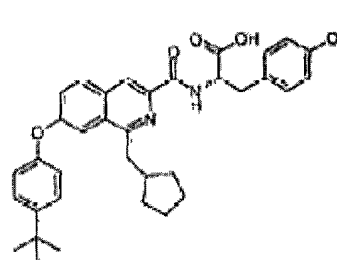
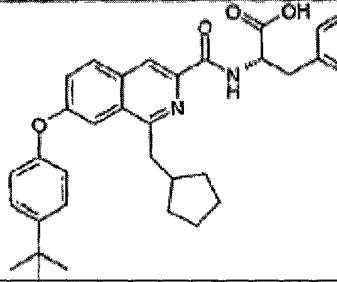
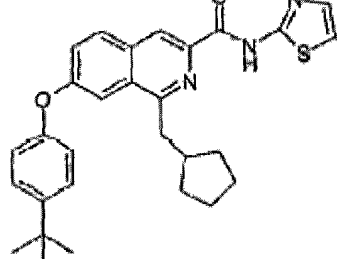
556		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-苯乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸甲酯
557		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-苯乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸 w 甲酯
558		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-苯乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
559		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-苯乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸
560		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
561		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸
562		(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-异丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
563		(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(2-环戊基-乙基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

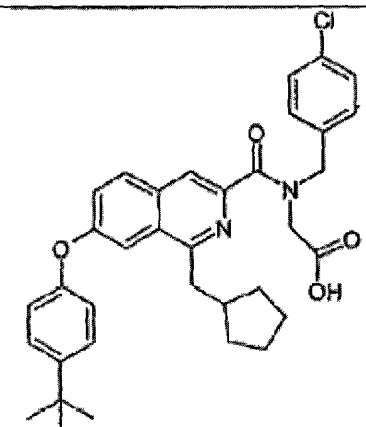
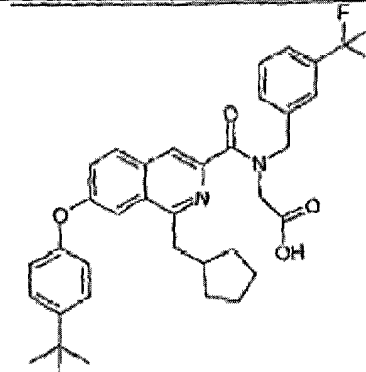
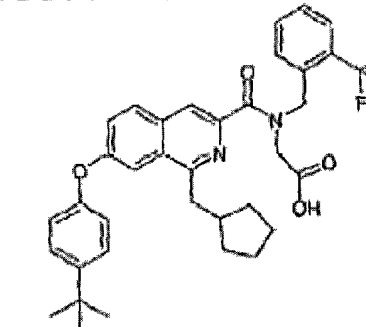
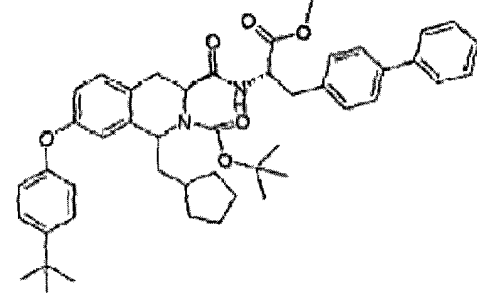
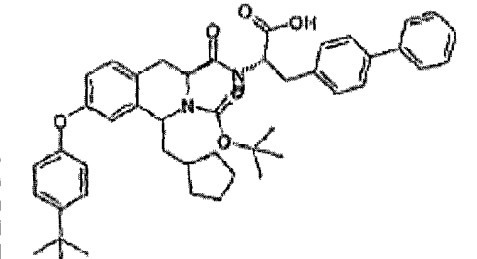
564		(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(3-甲基-丁基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
565		(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸
565		(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊基-乙酸
567		(2R)-{[7-(反式-4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊基-乙酸
568		(2R)-{[7-(反式-4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩-3-基-丙酸
569		(2R)-{[7-(反式-4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸

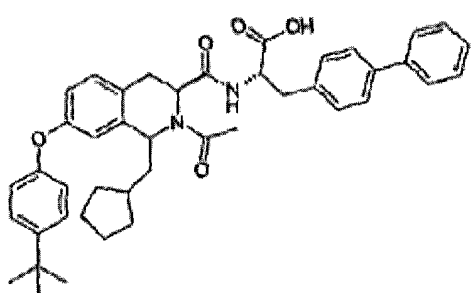
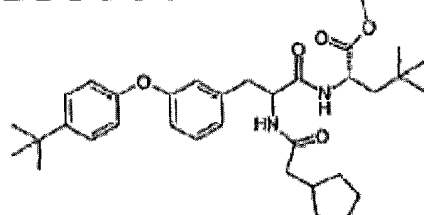
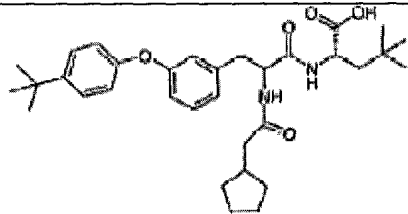
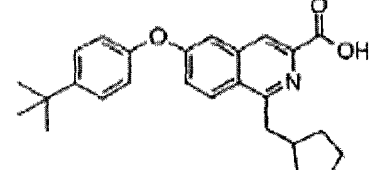
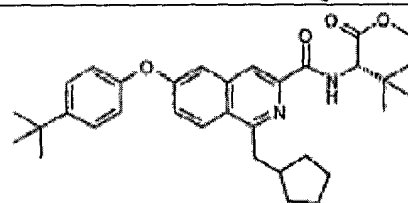
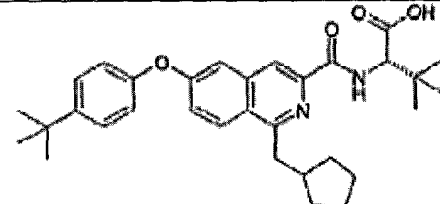
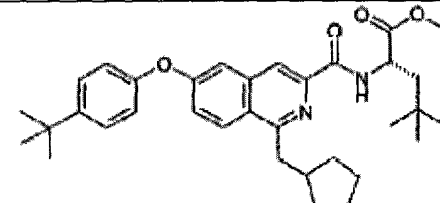
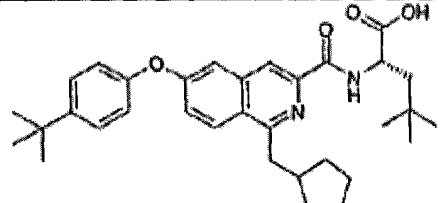
570		1-环戊基甲基-7-[4-(1,1-二甲基-丙基)-反式-环己氧基]-异喹啉-3-羧酸
571		(2R)-({1-环戊基甲基-7-[4-(1,1-二甲基-丙基)-反式-环己氧基]-异喹啉-3-羰基}-氨基)-3,3-二甲基-丁酸
572		(2R)-({1-环戊基甲基-7-((2S)-异丙基-(5R)-甲基-(1R)-环己氧基)-异喹啉-3-羰基}-氨基)-3,3-二甲基-丁酸
573		(2R)-({1-环戊基甲基-7-(3,3,5,5-四甲基-环己氧基)-异喹啉-3-羰基}-氨基)-3,3-二甲基-丁酸
574		(2R)-[1-环戊基甲基-7-(顺式, 顺式, 反式 3,5-二甲基-环己氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-3,3-二甲基-丁酸
575		(2R)-({1-环戊基甲基-7-(反式-4-乙基-环己氧基)-异喹啉-3-羰基}-氨基)-3,3-二甲基-丁酸
576		(2R)-({1-环戊基甲基-7-(4-异丙基-环己氧基)-异喹啉-3-羰基}-氨基)-3,3-二甲基-丁酸

577		(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-噻吩-3-基-乙酸
578		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
579		(2R)-7{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩基-2-基-丙酸
580		(2R)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-噻吩-2-基-乙酸
581		(2R)-{[7-(1-苯磺酰基-哌啶-4-基氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩-3-基-丙酸
582		(2R)-({1-环戊基甲基-7-[1-(丙烷-2-磺酰基)-哌啶-4-基氧基]-异喹啉-3-羰基}-氨基)-3-噻吩-3-基-丙酸

583		(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸
584		(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-萘-2-基-丙酸
585		(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-叔-丁基-苯基)-丙酸
586		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸
587		(3S)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(4-三氟甲基-苯基)-丁酸
588		(2S)-[1-环戊基甲基-7-(4-异丙基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸
589		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-m-甲苯基-丙酸

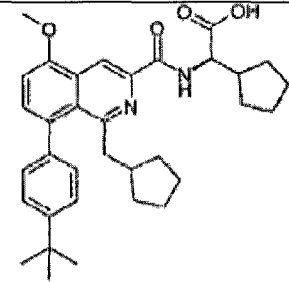
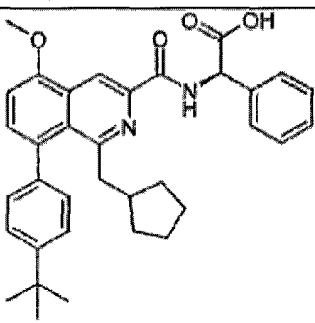
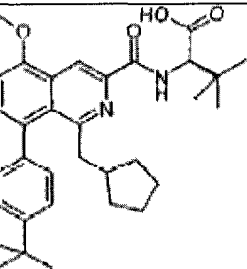
590		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸
591		(3R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(3-氯-苯基)-丁酸
592		(3R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(3,4-二氯-苯基)-丁酸
593		3-(4-叔-丁氧基-苯基)-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸
594		(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-p-甲苯基-丙酸
595		2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-噻唑-5-羧酸

596		[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(4-氯-苄基)-氨基]-乙酸
597		[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(3-三氟甲基-苄基)-氨基]-乙酸
598		[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(2-三氟甲基-苄基)-氨基]-乙酸
599		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯
600		(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯

601		(2S)-{[2-乙酰基-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-3-联苯-4-基-丙酸
602		(2S)-[3-[3-(4-叔-丁基-苯氧基)-苯基]-2-(2-环戊基-乙酰氨基)-丙酰氨基]-4,4-二甲基-戊酸甲酯
603		(2S)-[3-[3-(4-叔-丁基-苯氧基)-苯基]-2-(2-环戊基-乙酰氨基)-丙酰氨基]-4,4-二甲基-戊酸
604		6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸
605		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸甲酯
606		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
607		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸甲酯
608		(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸

609		(2S)-[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-3-苯基]-2-氧基-3-苯基-丙酸
610		8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸
611		(2S)-[8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧基]-氨基-3,3-二甲基-丁酸
612		(2S)-[[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧基]-氨基]-3,3-二甲基-丁酸
613		8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸
614		8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-羟基-异喹啉-3-羧酸

615		(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
616		(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
617		(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-呋喃-3-基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
618		8-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸
619		(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸
620		3-联苯-4-基-(2S)-[(8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

621		(2R)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊基-乙酸
622		(2R)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸
623		(2R)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

用上述式 (I) 表示的化合物的单独对映异构体以及它们任意的全部或部分外消旋混合物也包括在本发明的范围内。本发明还包括用上述式表示的化合物的单独对映体与它们的一个或多个立构中心被反转的非对映异构体的混合物。

另一方面，本发明包括包含式 (I) 的化合物和一种或多种药物可接受载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

本文中使用的术语“低级”是指具有 1 至 6 个碳的基团。

本文中使用的术语“烷基”是指具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烃，并任选地被选自以下基团的取代基取代：卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、任选地被烷氧基、

烷基或芳基取代的甲硅烷氧基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。这类“烷基”可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文使用的“烷基”的例子包括但不限于甲基、正丁基、叔丁基、正戊基、异丁基和异丙基等。

本文中使用的术语“亚烷基”是指具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链二价烃基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。这类“亚烷基”可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文使用的“亚烷基”的例子包括但不限于亚甲基、亚乙基等。

本文中使用的术语“烯基”是指具有 2 至 10 个碳和至少一个碳-碳双键的烃基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。这类“烯基”可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。

本文中使用的术语“亚烯基”是指具有 2 至 10 个碳和一个或多个碳-碳双键的直链或支链二价烃基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、

任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。这类“亚烯基”可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文使用的“亚烯基”的例子包括但不限于乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、亚甲基-1,1-二基等。

本文中使用的术语“炔基”是指具有 2 至 10 个碳和至少一个碳-碳三键的烃基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。这类“炔基”可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。

本文中使用的术语“亚炔基”是指具有 2 至 10 个碳和一个或多个碳-碳三键的直链或支链二价烃基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。这类“亚炔基”可含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文使用的“亚炔基”的例子包括但不限于乙炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基等。

本文中使用的“环烷基”是指任选地具有一种或多种不饱和度、具有 3 至 12 个碳原子的脂环烃基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、

任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。“环烷基”包括例如环丙基、环丁基、环己基、环庚基或环辛基等。

本文中使用的术语“亚环烷基”是指具有 3 至 12 个碳原子并任选地具有一种或多种不饱和度的非芳香脂环二价烃基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。本文使用的“亚环烷基”的例子包括但不限于环丙基-1,1-二基、环丙基-1,2-二基、环丁基-1,2-二基、环戊基-1,3-二基、环己基-1,4-二基、环庚基-1,4-二基或环辛基-1,5-二基等。

本文中使用的术语“杂环”或术语“杂环基”是指任选地具有一种或多种不饱和度和含有一个或多个选自 S、SO、SO₂、O 或 N 的杂原子取代的 3 至 12 元杂环，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。这类环可被任选地稠合到一个或多个另外的“杂环”环或环烷基环上。“杂环”的例子包括但不限于四氢呋喃、1,4-二恶烷、1,3-二恶烷、哌啶、吡咯烷、吗啉、哌嗪等。

本文使用的术语“亚杂环基”是指任选地具有一种或多种不饱和度和含有一个或多个选自 S、SO、SO₂、O 或 N 的杂原子的 3 至 12 元杂环二基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、任选地被烷基取代的

氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。这类环可被任选地稠合到一个或多个苯环或一个或多个另外的“杂环”环或环烷基环上。“亚杂环基”的例子包括但不限于四氢呋喃-2,5-二基、吗啉-2,3-二基、吡喃-2,4-二基、1,4-二恶烷-2,3-二基、1,3-二恶烷-2,4-二基、哌啶-2,4-二基、哌啶-1,4-二基、吡咯烷-1,3-二基、吗啉-2,4-二基、哌嗪-1,4-二基等。

本文使用的术语“芳基”是指苯环或稠合到一个或多个任选取代苯环上的任选取代苯环系，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、二(低级烷基)氨基烷基、氨基烷基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、四唑基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰基氨基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧基羰基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。芳基的例子包括但不限于苯基、2-萘基、1-萘基、1-蒽基等。

本文使用的术语“亚芳基”是指苯环二基或稠合到一个或多个任选取代苯环上的苯环系二基，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、二(低级烷基)氨基烷基、氨基烷基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、四唑基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰基氨基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧基羰基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。“亚芳基”的例子包括但不限于苯-1,4-二基、萘-1,8-二基等。

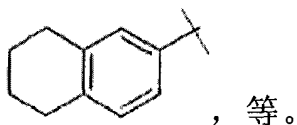
本文使用的术语“杂芳基”是指含有一个或多个氮、氧或硫杂原

子的 5 至 7 元芳香环或多环杂环芳香环，其中 N-氧化物和硫一氧化物和硫二氧化物可允许芳香杂环取代，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、四唑基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧基羰基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。对于多环芳香环系，一个或多个环可含有一个或多个杂原子。本文使用的“杂芳基”的例子为呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、恶唑、异恶唑、恶二唑、噻二唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚和吲唑等。

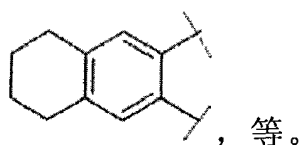
本文使用的术语“亚杂芳基”是指含有一个或多个氮、氧或硫杂原子的 5 至 7 元芳香环二基或多环杂环芳香环二基，其中 N-氧化物和硫一氧化物和硫二氧化物可允许芳香杂环取代，并任选地被选自以下基团的取代基取代：低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧、羟基、巯基、任选地被烷基取代的氨基、羧基、四唑基、任选地被烷基取代的氨基甲酰基、任选地被烷基取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧基羰基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基、任选地被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基、硝基、氰基、卤或低级全氟烷基，允许有多重取代度。对于多环芳香环系二基，一个或多个环可含有一个或多个杂原子。本文使用的“亚杂芳基”的例子为呋喃-2,5-二基、噻吩-2,4-二基、1,3,4-恶二唑-2,5-二基、1,3,4-噻二唑-2,5-二基、1,3-噻唑-2,4-二基、1,3-噻唑-2,5-二基、吡啶-2,4-二基、吡啶-2,3-二基、吡啶-2,5-二基、嘧啶-2,4-二基、喹啉-2,3-二基等。

本文使用的术语“稠合环烷基芳基”是指稠合到芳基的环烷基，

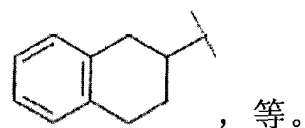
两者具有共有的两个原子，并且其中芳基是取代点。本文使用的“稠合环烷基芳基”的例子包括 5-茚满基、5,6,7,8-四氢-2-萘基，



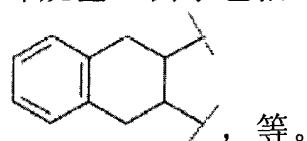
本文使用的术语“稠合环烷基亚芳基”是指芳基为二价的稠合环烷基芳基。例子包括



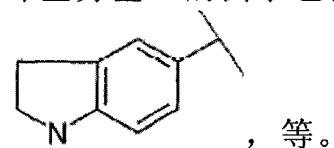
本文使用的术语“稠合芳基环烷基”是指稠合到环烷基的芳基，两者具有共有的两个原子，并且其中环烷基是取代点。本文使用的“稠合芳基环烷基”的例子包括 1-茚满基、2-茚满基、1-(1,2,3,4-四氢萘基)，



本文使用的术语“稠合芳基亚环烷基”是指环烷基为二价的稠合芳基环烷基。例子包括

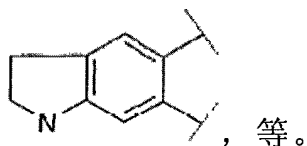


本文使用的术语“稠合杂环基芳基”是指稠合到芳基的杂环基，两者具有共有的两个原子，并且其中芳基是取代点。本文使用的“稠合杂环基芳基”的例子包括 3,4-亚甲基二氧-1-苯基，

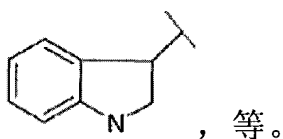


本文使用的术语“稠合杂环基亚芳基”是指芳基为二价的稠合杂

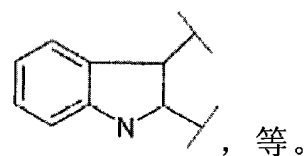
环基芳基。例子包括



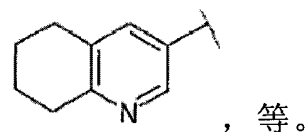
本文使用的术语“稠合芳基杂环基”是指稠合到杂环基的芳基，两者具有共有的两个原子，并且其中杂环基是取代点。本文使用的“稠合芳基杂环基”的例子包括 2-(1,3-苯并二氧戊环基)，



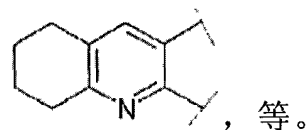
本文使用的术语“稠合芳基亚杂环基”是指杂环基为二价的稠合芳基杂环基。例子包括



本文使用的术语“稠合环烷基杂芳基”是指稠合到杂芳基的环烷基，两者具有共有的两个原子，并且其中杂芳基是取代点。本文使用的“稠合环烷基杂芳基”的例子包括 5-氮杂-6-茛满基，

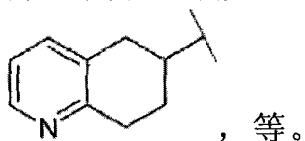


本文使用的术语“稠合环烷基亚杂芳基”是指杂芳基为二价的稠合环烷基杂芳基。例子包括

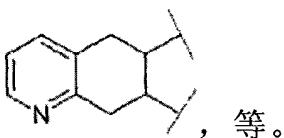


本文使用的术语“稠合杂芳基环烷基”是指稠合到环烷基的杂芳基，两者具有共有的两个原子，并且其中环烷基是取代点。本文使用

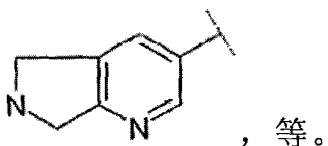
的“稠合杂芳基环烷基”的例子包括 5-氮杂-1-茛满基，



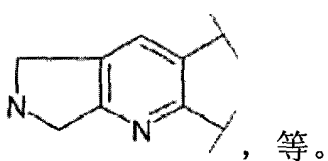
本文使用的术语“稠合杂芳基亚环烷基”是指环烷基为二价的稠合杂芳基环烷基。例子包括



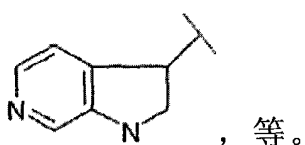
本文使用的术语“稠合杂环基杂芳基”是指稠合到杂芳基的杂环基，两者具有共有的两个原子，并且其中杂芳基是取代点。本文使用的“稠合杂环基杂芳基”的例子包括 1,2,3,4-四氢-β-咔啉-8-基，



本文使用的术语“稠合杂环基亚杂芳基”是指杂芳基为二价的稠合杂环基杂芳基。例子包括

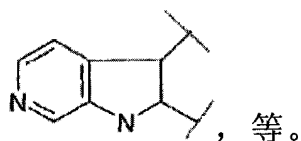


本文使用的术语“稠合杂芳基杂环基”是指稠合到杂环基的杂芳基，两者具有共有的两个原子，并且其中杂环基是取代点。本文使用的“稠合杂芳基杂环基”的例子包括 5-氮杂-2,3-二氢苯并呋喃-2-基，



本文使用的术语“稠合杂芳基亚杂环基”是指杂环基为二价的稠

合杂芳基杂环基。例子包括



本文使用的术语“酸式等排物”是指能在生理 pH 下离子化以带有净负电荷的取代基。这类“酸式等排物”的例子包括但不限于杂芳基，如但不限于异恶唑-3-酚-5-基、1H-四唑-5-基或 2H-四唑-5-基。这类酸式等排物包括但不限于杂环基，如但不限于咪唑烷-2,4-二酮-5-基、咪唑烷-2,4-二酮-1-基、1,3-噻唑烷-2,4-二酮-5-基或 5-羟基-4H-吡喃-4-酮-2-基，1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物-4-基，或 1,2-5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物-5-基。

此处所述的术语“酯等排物”是指可稳定代谢并保持相应的酯对靶蛋白的选择性和亲合性的取代基。此种“酯等排物”的实例包括，但不限于，杂芳基诸如，但不限于，1,3-恶唑-5-基，1,3-恶唑-2-基，1,2,3-恶二唑-5-基，1,2,4-恶二唑-5-基，1,3,4-恶二唑-5-基，1,2,3-噻二唑-5-基，1,2,4-噻二唑-5-基，1,3,4-噻二唑-5-基，5-烷基-1,3-恶唑-2-基，2-烷基-1,3-恶唑-5-基，4-烷基-1,2,3-恶二唑-5-基，3-烷基-1,2,4-恶二唑-5-基，2-烷基-1,3,4-恶二唑-5-基，4-烷基-1,2,3-噻二唑-5-基，3-烷基-1,2,4-噻二唑-5-基，2-烷基-1,3,4-噻二唑-5-基，1,2,4-三唑-1-基，3-烷基-1,2,4-三唑-1-基，四唑-1-基，以及 1-烷基-四唑-5-基；芳基诸如，但不限于 3,5-二氟-4-烷氧基苯基；和杂环基诸如，但不限于 1-烷基-咪唑啉-2,4-二酮-5-基，咪唑啉-2,4-二酮-1-基，3-烷基-1,3-噻唑烷-2,4-二酮-5-基，以及 5-烷氧基-4H-吡喃-4-酮-2-基。酯等排物的杂环基，芳基，和杂芳基中的烷基可被苯基或烷基苯基取代。

本文在结构变量说明部分使用的术语“直接键”是指在视为“直接键”变量的侧面的取代基（在前或在后）的直接连接。

本文使用的术语“烷氧基”是指基团 R_aO- ，其中 R_a 为烷基。

本文使用的术语“烯氧基”是指基团 R_aO- ，其中 R_a 为烯基。

本文使用的术语“炔氧基”是指基团 R_aO- ，其中 R_a 为炔基。

本文使用的术语“烷基硫烷基”是指基团 R_aS- ，其中 R_a 为烷基。

本文使用的术语“烯基硫烷基”是指基团 R_aS- ，其中 R_a 为烯基。

本文使用的术语“炔基硫烷基”是指基团 R_aS- ，其中 R_a 为炔基。

本文使用的术语“烷基亚磺酰基”是指基团 $R_aS(O)-$ ，其中 R_a 为烷基。

本文使用的术语“烯基亚磺酰基”是指基团 $R_aS(O)-$ ，其中 R_a 为烯基。

本文使用的术语“炔基亚磺酰基”是指基团 $R_aS(O)-$ ，其中 R_a 为炔基。

本文使用的术语“烷基磺酰基”是指基团 R_aSO_2- ，其中 R_a 为烷基。

本文使用的术语“烯基磺酰基”是指基团 R_aSO_2- ，其中 R_a 为烯基。

本文使用的术语“炔基磺酰基”是指基团 R_aSO_2- ，其中 R_a 为炔基。

本文使用的术语“酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基。

本文使用的术语“芳酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 为芳基。

本文使用的术语“杂芳酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 为杂芳基。

本文使用的术语“烷氧基羰基”是指基团 $R_aOC(O)-$ ，其中 R_a 为烷基。

本文使用的术语“酰氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基。

本文使用的术语“芳酰氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 为芳基。

本文使用的术语“杂芳酰氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 为杂芳基。

本文使用的术语“任选”是指随后描述的事件可能发生或可能不发生，既包括发生的事件又包括未发生的事件。

本文使用的术语“取代”是指被指定取代基的取代，除非另外说明，允许多重取代度。

本文使用的术语“含有”可指沿上述烷基、烯基、炔基或环烷基取代基的任意位置被 O、S、SO、SO₂、N 或 N-烷基中任意一个或多个在同一条线上的取代，包括例如 -CH₂-O-CH₂-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-CH₂-NH-CH₃ 等。

此处所述的术语“溶剂化物”为通过溶质(在本发明，式(I)化合物)和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本发明目的的这种溶剂基本上不能影响溶质的生物活性。溶剂可以是，例如，水，乙醇，或乙酸。

此处所述的术语“可生物水解的酯”为药物物质的酯(在本发明, 为式(I)化合物)其 a)不与亲本物质的生物活性冲突但赋予物质有益的体内特性诸如作用持续时间, 作用的启动等等, 或 b)是无生物活性但通过生物学有效成分容易被体内转化。优点为, 例如, 可生物水解的酯口服吸入内脏并在血浆中被转化为式(I)。这种的许多实例是本领域已知的且包括例如低级烷基酯(例如, C₁-C₄), 低级酰氧烷基酯, 低级烷氧基酰氧烷基酯, 烷氧基酰氧基酯, 烷基酰胺基烷基酯以及胆碱酯。

此处所述的术语“可生物水解的酰胺”为药用物质的酰胺(在本发明, 为通式(I)化合物)其 a)不与亲本物质的生物活性冲突但赋予物质有益的体内特性诸如作用持续时间, 作用的启动等等, 或 b)无生物活性但通过生物学有效成分容易被体内转化。优点为, 例如, 可生物水解的酰胺被口服吸入内脏并在血浆中被转化为式(I)。这种的许多实例是本领域已知的且包括例如低级烷基酰胺, α -氨基酸酰胺, 烷氧基酰基酰胺以及烷基氨基烷基羰基酰胺。

此处所述的术语“潜药”包括可生物水解的酰胺和可生物水解的酯且包括 a)这种潜药的可生物水解功能性被包括在式(I)化合物中的化合物, 和 b)其可在所给的功能团生物氧化或还原来产生式(I)药用物质的化合物。功能团的实例包括但不限于 1,4-二氢吡啶, N-烷基羰基-1,4-二氢吡啶, 1,4-环己二烯, 叔-丁基等等。

不管术语“烷基”或“芳基”还是它们前缀的任一个出现在取代基的名称(如芳基烷氧基芳氧基), 它们都应被理解为包括上面为“烷基”和“芳基”给出的那些限制。烷基或环烷基取代基应被认为官能上等价于具有一种或多种不饱和度的那些。碳原子的指定编号(如 C₁₋₁₀)应独立地指烷基、烯基或炔基或环烷基部分中碳原子的编号, 或指出现术语“烷基”作为前缀的较大取代基的烷基部分。

本文使用的术语“氧代”应指取代基=O。

本文使用的术语“卤”或“卤代”应包括碘、溴、氯和氟。

本文使用的术语“巯基”应指取代基-SH。

本文使用的术语“羧基”应指取代基-COOH。

本文使用的术语“氰基”应指取代基-CN。

本文使用的术语“氨基磺酰基”应指取代基-SO₂NH₂。

本文使用的术语“氨基甲酰基”应指取代基-C(O)NH₂。

本文使用的术语“硫烷基”应指取代基-S-。

本文中所使用的术语“亚磺酰基”应指取代基-S(O)-。

本文中所使用的术语“磺酰基”应指取代基-S(O)₂-。

该化合物可通过以下的反应流程（其中的变量如上文所定义或进行了定义），使用易于获得的原料、试剂和常规的合成工艺方便地进行制备。在这些反应中，也可能采用本身为本领域普通技术人员所公知而未进行更详细记载的衍生物。

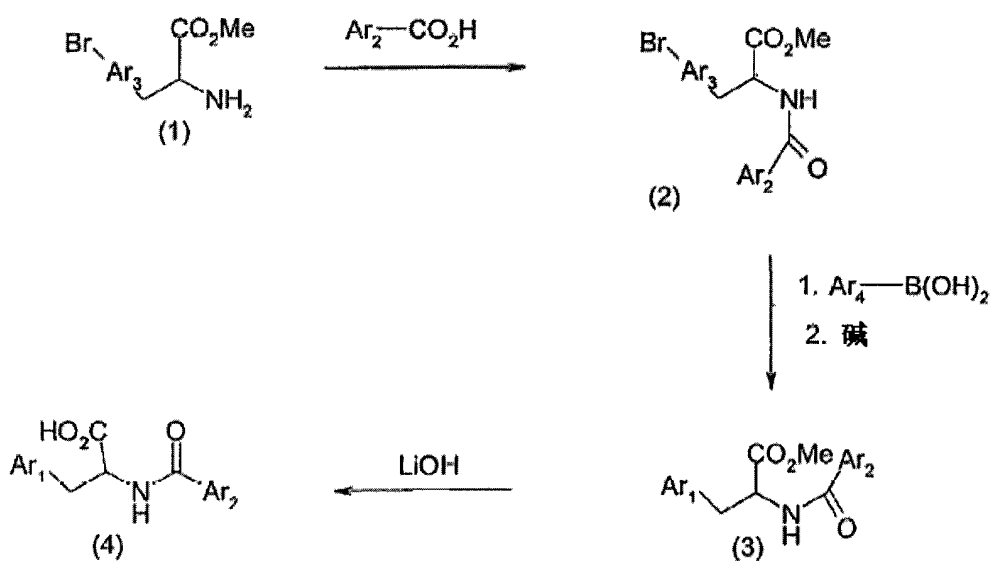
本发明还提供一种合成可用作制备式（I）化合物的中间体化合物的方法和合成式（I）化合物的方法。

流程 I 描述了结构式（4）的中间体的合成。

Ar_3 , Ar_4 是相互独立的基团, 例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

如流程 I 所示, 在一个实施方案中, 在偶合试剂, 例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下, 用羧酸处理溴代或碘代的芳基丙氨酸甲酯 (或连接在 Wang 树脂上的酯化氨基酸) (1) 来形成酰胺 (2)。然后在催化剂, 例如但不限于四(三苯基膦)钯(O)和碱, 例如但不限于碳酸钠的存在下, 将得到的酰胺与芳基硼酸进行偶合, 形成化合物 (3)。用碱, 例如但不限于 LiOH 将甲酯 (3) 进行水解, 生成游离羧酸 (4), 其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

流程 I

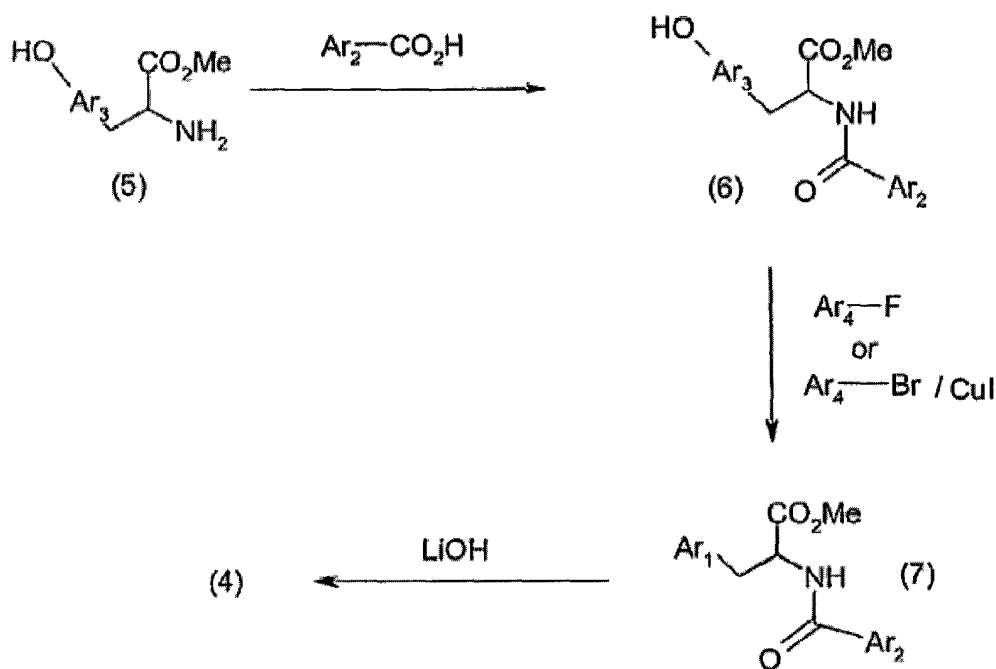


流程 II 描述了结构式 (4) 化合物的制备。

Ar_3 和 Ar_4 是相互独立的基团, 例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

如流程 II 所示, 在另一个实施方案中, 在偶合试剂, 例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下, 用羧酸 $\text{Ar}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 处理芳氧基氨基酸甲酯 (或连接在 Wang 树脂上的酯化氨基酸) (5) 来形成酰胺

(6)。然后将所得到的酰胺：1) 在碱，例如但不限于碳酸钾的存在下，用任选取代的缺电子氟代芳族化合物或氟代杂芳族化合物进行亲核取代；或 2) 在碱，包括但不限于碳酸铯的存在下，与芳基溴，或杂芳基溴及碘化铜进行偶合，形成化合物 (7)。用例如 LiOH 的碱将甲酯 (7) 进行水解，生成游离羧酸 (4)，其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

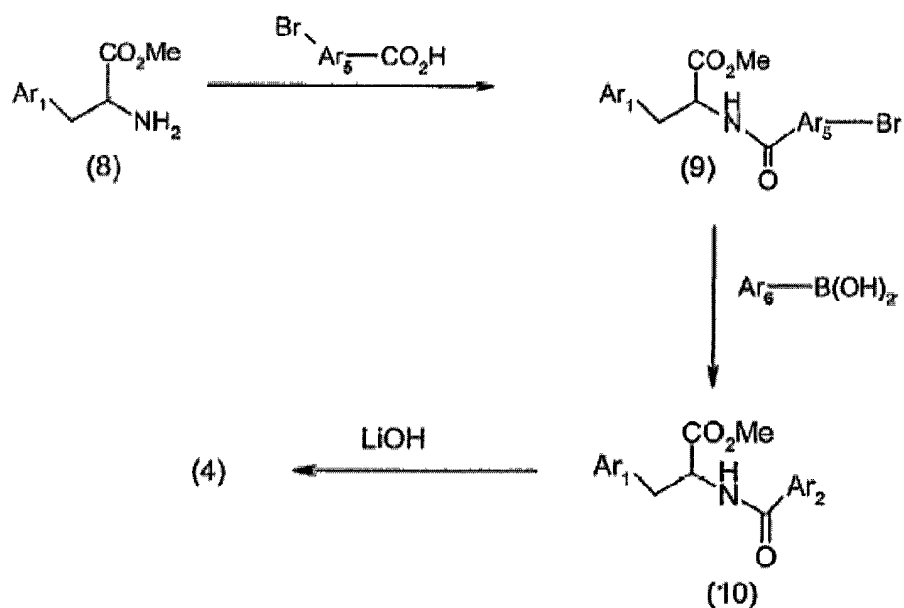


流程 III 描述了式 (4) 化合物的制备。

Ar_5 , Ar_6 是相互独立的基团，例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

如流程 III 所示，在另一个实施方案中，在偶合试剂，例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下，用溴代芳基羧酸处理氨基酸甲酯 (或其它的、连接在 Wang 树脂上的酯化氨基酸) (8) 来形成酰胺 (9)。然后在催化剂，例如但不限于四(三苯基磷)钯(P)和碱，例如但不限于碳酸钠的存在下，将所得到的酰胺与芳基硼酸或杂芳基硼酸进行偶合，形成化合物 (10)。用碱，例如但不限于 LiOH 将甲酯 (10) 进行水解，生成游离羧酸 (4)，其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

流程 III

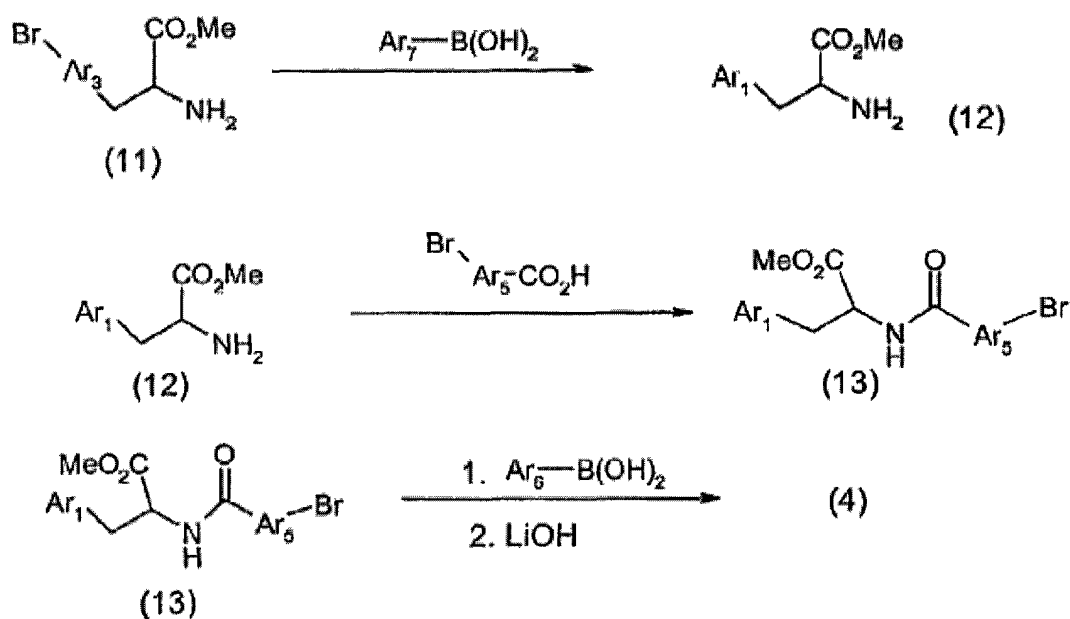


流程 IV 描述了式 (4) 化合物的制备。

Ar_3 , Ar_7 , Ar_5 和 Ar_6 是相互独立的基团, 例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

如流程 IV 所示, 在另一个实施方案中, 在催化剂, 例如但不限于四(三苯基膦)钯(O)和碱, 例如但不限于碳酸钠的存在下, 将溴代或碘代的芳基丙氨酸甲酯(或连接在 Wang 树脂上的酯化氨基酸)(11)与芳基硼酸进行偶合形成化合物(12)。在偶合试剂, 例如但不限于二异丙基碳二亚胺(DIC)的存在下, 用溴代或碘代芳基羧酸处理所得到的化合物(10)而形成酰胺(13)。然后, 在催化剂, 例如但不限于四(三苯基膦)钯(O)和碱, 例如但不限于碳酸钠的存在下, 将所得到的酰胺与芳基硼酸或杂芳基硼酸进行偶合, 并用例如 LiOH 的碱将产物甲酯进行水解, 生成游离羧酸(4), 其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式(I)。

流程 IV



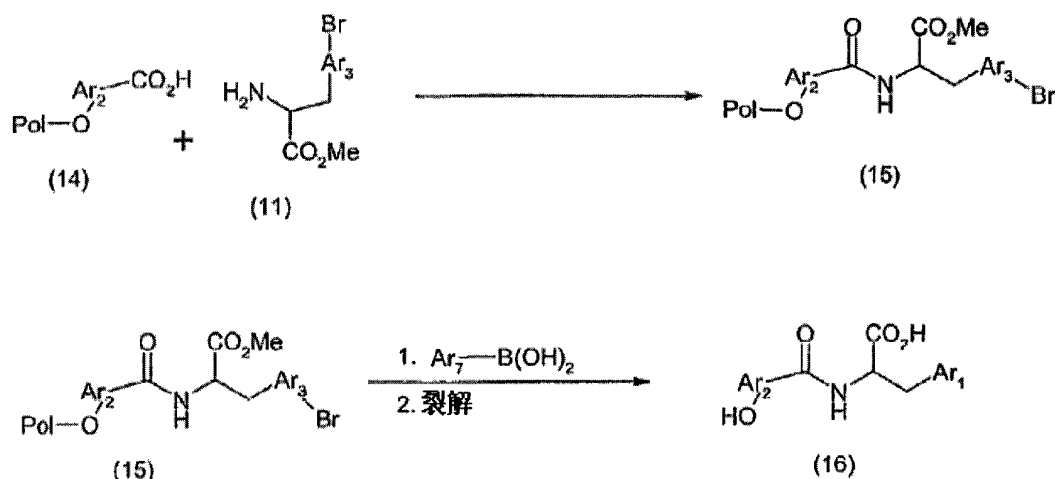
流程 V 描述了式 (16) 化合物的制备。

Ar_3 和 Ar_7 是相互独立的基团，例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

Pol 是官能化的聚合物载体，例如但不限于 Wang 树脂。

如流程 V 所示，在另一个实施方案中，在偶合试剂，例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下，将通过碱，例如但不限于甲醇钠的 DMA 溶液而连接在 Wang 溴树脂或 Merrifield 树脂上并通过水解得到 (14) 的羟芳基酯与溴代或碘代的芳基氨基酸甲酯 (11) 进行偶合，得到酰胺 (15)。然后，在催化剂，例如但不限于四(三苯基膦)钯(P)和碱，例如但不限于碳酸钠的存在下，将得到的酰胺 (15) 与芳基硼酸或杂芳基硼酸偶合，随后用 $\text{TMSBr}/\text{TFA}/\text{DCM}$ (1:1:1) 或类似的适宜解离混合物将其与树脂解离，获得目的产物 (16)，其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

流程 V



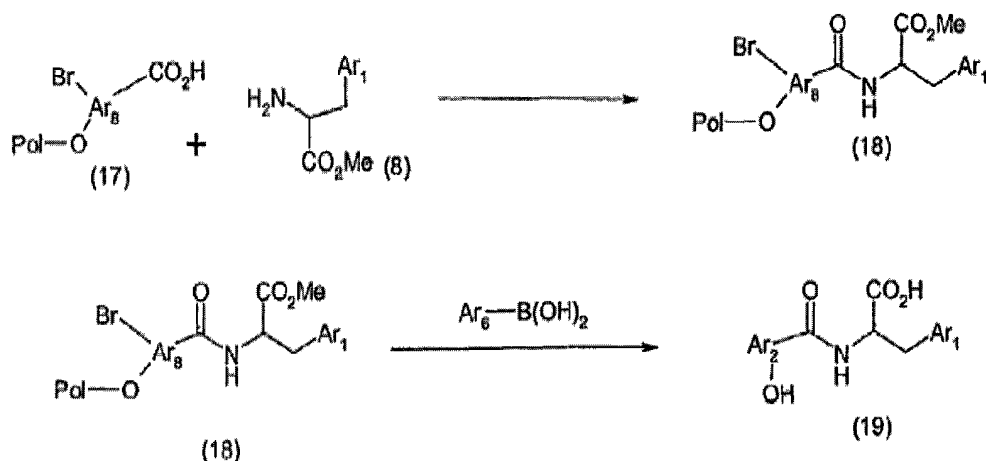
流程 VI 描述了式 (19) 化合物的制备。

Ar_6 和 Ar_8 是相互独立的基团，例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

Pol 是官能化的聚合物载体，例如但不限于 Wang 树脂。

如流程 VI 所示，在另一个实施方案中，在偶合试剂，例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下，将通过碱，例如但不限于甲醇钠的 DMA 溶液而连接在 Wang 溴树脂、Merrifield 树脂或其它适宜载体上并通过水解得到 (17) 的羟芳基酯与氨基酸甲酯 (8) 进行偶合，得到酰胺 (18)。然后，在催化剂，例如但不限于四(三苯基膦)钼(O)和碱，例如但不限于碳酸钠的存在下，将得到的酰胺 (18) 与芳基硼酸或杂芳基硼酸偶合，然后用 TMSBr/TFA/DCM (1:1:1) 或类似的适宜解离混合物将其与树脂解离，生成预期产品 (19)，其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

流程 VI



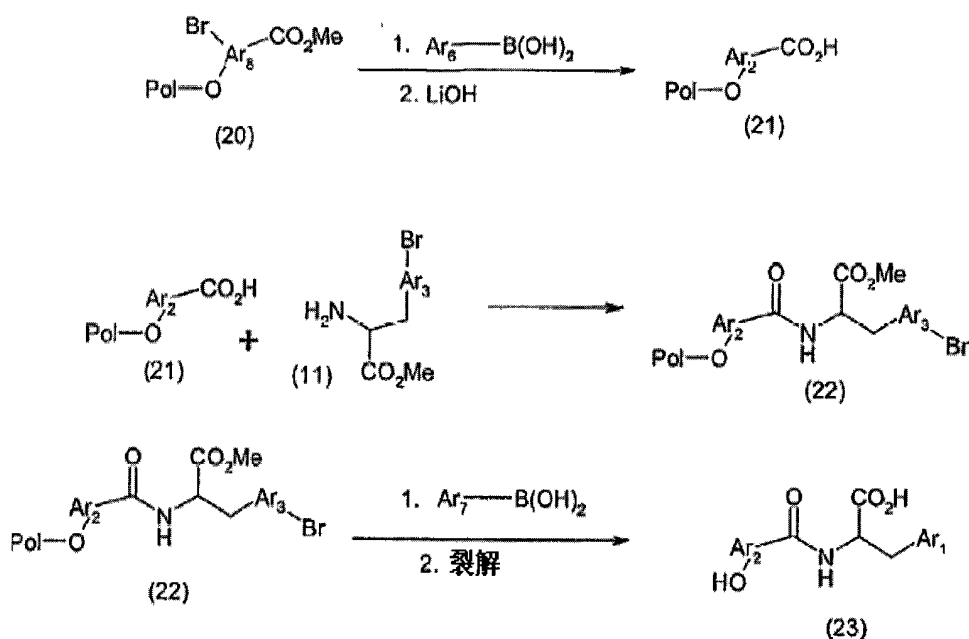
流程 VII 描述了式 (23) 化合物的合成。

Ar₃, Ar₇ 和 Ar₆ 是相互独立的基团, 例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

Pol 是官能化的聚合物载体, 例如但不限于 Wang 树脂。

如流程 VII 所示, 在另一个实施方案中, 在催化剂, 例如但不限于四(三苯基膦)钯(O)和碱, 例如但不限于碳酸钠的存在下, 将使用碱, 例如但不限于甲醇钠的 DMA 溶液而连接在 Wang 溴树脂、Merrifield 树脂或其它适宜载体上的溴羧芳基酯与芳基硼酸或杂芳基硼酸进行偶合, 随后使产物酯进行水解生成酸 (21)。然后在偶合试剂, 例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下, 将得到的羧酸 (21) 与溴代或碘代的芳基氨基酸甲酯 (11) 进行偶合生成酰胺 (22)。然后, 在催化剂, 例如但不限于四(三苯基膦)钯(O)和碱, 例如但不限于碳酸钠的存在下, 将得到的酰胺 (22) 与芳基硼酸或杂芳基硼酸偶合, 再用 TMSBr/TFA/DCM (1:1:1) 或类似的适宜解离混合物将其与树脂解离, 生成预期产品 (23), 其中 Ar₁ 和 Ar₂ 的定义同式 (I)。

流程 VII

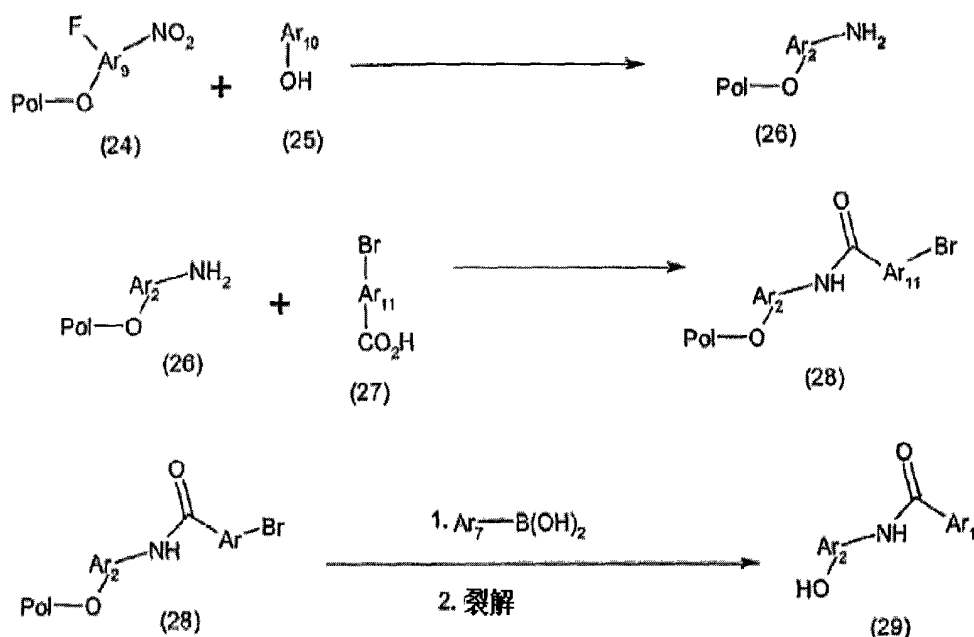


流程 VIII 描述了式 (29) 化合物的制备。

Ar_7 , Ar_9 , Ar_{10} 和 Ar_{11} 是相互独立的基团, 例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

如流程 VIII 所示, 在另一个实施方案中, 在碱存在下, 用羟芳基化合物 (25) 对使用碱, 例如但不限于甲醇钠的 DMA 溶液而连接在 Wang 溴树脂上的对氟硝基苯酚 (24) 进行水解产生 (24), 随后将硝基还原得到游离胺 (26)。然后在偶合试剂, 例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下, 将得到的胺 (26) 与溴代或碘代的芳基酸 (27) 进行偶合, 生成酰胺 (28)。然后, 在催化剂, 例如但不限于四(三苯基磷)钯(O)和碱, 例如但不限于碳酸钠的存在下, 将所得到的酰胺(28)与芳基硼酸或杂芳基硼酸偶合, 再用 $\text{TMSBr/TFA/DCM}(1:1:1)$ 或类似的适宜解离混合物将其与树脂解离, 生成预期产品 (29), 其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

流程 VIII



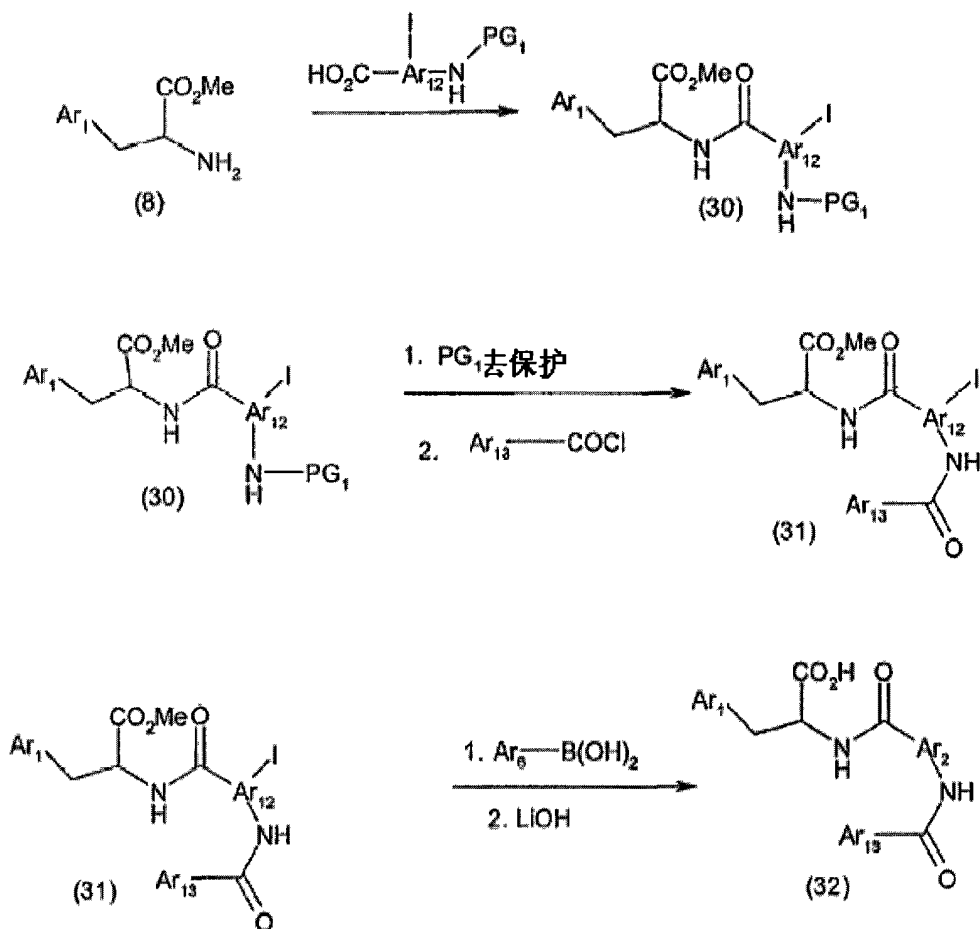
流程 IX 描述了式 (32) 化合物的制备。

Ar_6 , Ar_{12} 和 Ar_{13} 是相互独立的基团, 例如但不限于杂芳基、杂亚芳基、亚芳基或芳环体系。

PG_1 是氨基保护基, 例如烯丙氧羰基或叔丁氧羰基。

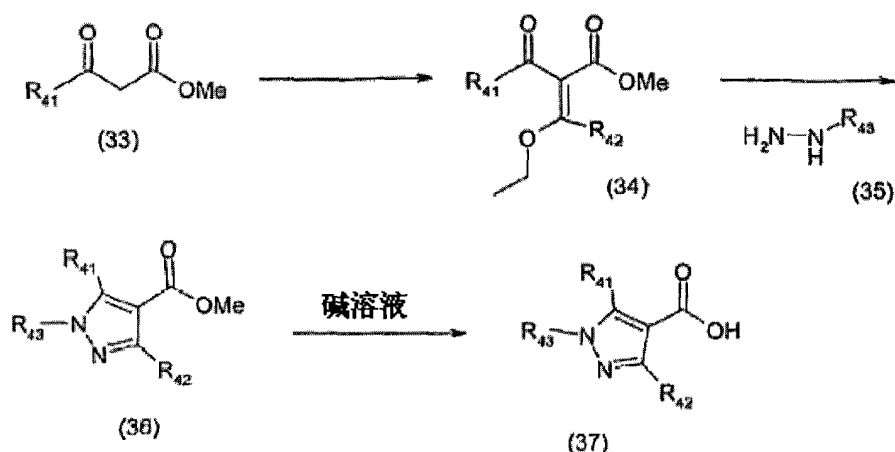
如流程 IX 所示, 在另一个实施方案中, 在偶合试剂, 例如但不限于二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的存在下, 将芳基氨基酸甲酯 (8) 与碘代芳基氨基酸 (其上的氨基可用氨基保护基 PG_1 进行保护) 反应生成酰胺 (30)。然后, 如果需要, 当 PG_1 为叔丁氧羰基是用 TFA 对酰胺 (30) 的氨基进行解保护, 并在诸如吡啶或 TEA 的碱的存在下用芳酰氯对其进行处理, 生成碘代酰胺 (31)。然后, 在催化剂, 例如但不限于四(三苯基磷)钯(O)和碱, 例如但不限于碳酸钠的存在下, 将所得到的酰胺 (31) 与芳基硼酸或杂芳基硼酸进行偶合。用例如 LiOH 的碱性试剂对甲酯产物进行水解, 生成化合物 (32), 其中 Ar_1 和 Ar_2 的定义同式 (I)。

流程 IX



在流程 X 的另一个实施方案中, 可以在乙酸酐的存在下, 用诸如三乙基原甲酸酯或三乙基原乙酸酯的试剂处理 β -酮酸酯 (33)、再加热得到乙氧基烯烃衍生物 (34)。R₄₁ 为例如但不限于芳基、杂芳基或烷基的基团。可以用胍衍生物 (35) 对衍生物 (34) 进行处理而得到吡唑 (36)。用碱性水溶液对 (36) 的酯进行水解和用诸如柠檬酸的弱酸进行温和地酸化, 生成 (37)。

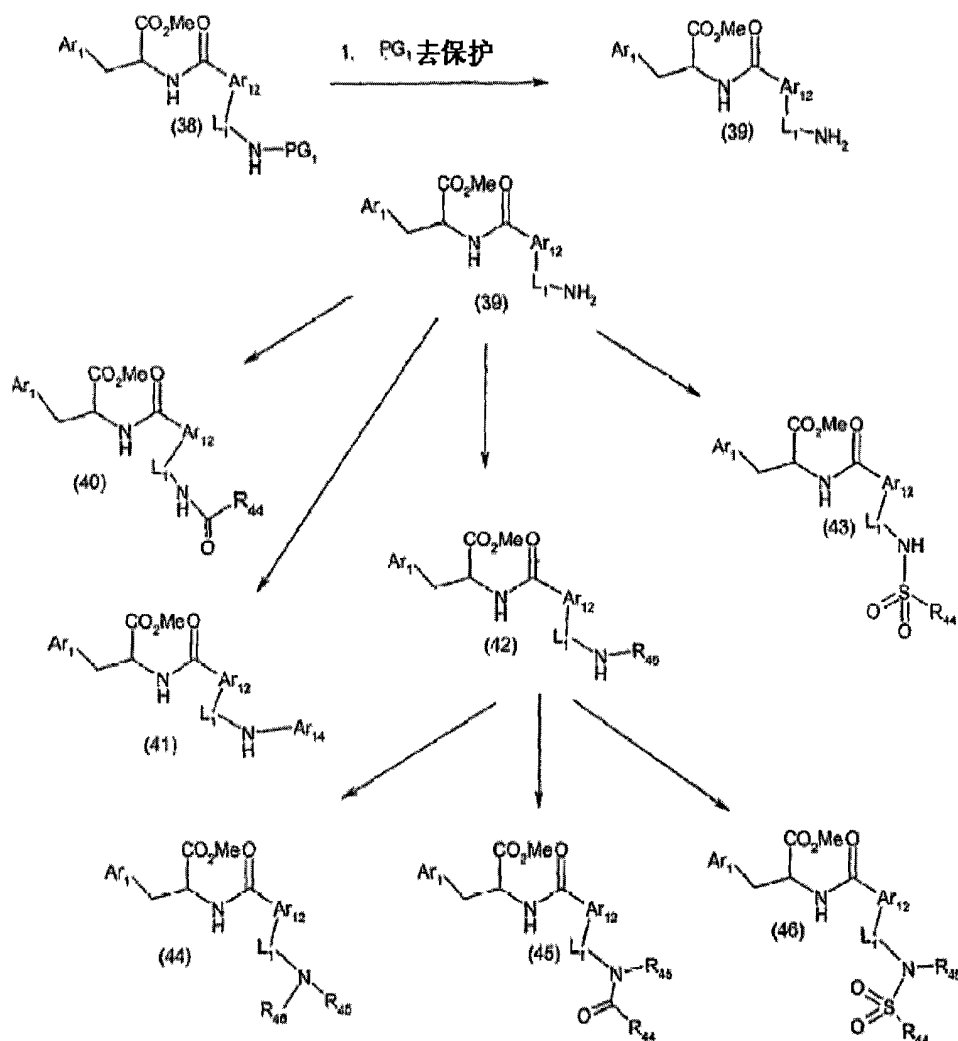
流程 X



在流程 XI 的另一个实施方案中,描述了苯胺和胺氮原子的衍生作用。 L_1 为直键或为诸如亚烷基的基团。酰胺衍生物 (38) 可通过实质上与 (30) 相同的方式制备并进行解保护而生成 (39)。例如,当 PG_1 为叔丁氧羰基时,用 TFA 处理 (38) 并进行中和后生成 (39)。可以在诸如 HBTU 或 DCC 的偶合试剂的存在下用 $R_{44}-C(O)OH$ 处理 (39) 而生成 (40),或在例如三乙胺的弱碱存在下用 $R_{44}-COCl$ 处理 (39) 而生成 (40)。可以用醛或酮和诸如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠的还原剂处理 (39) 而生成 (42)。可以在诸如三乙胺或吡啶的弱碱的存在下用磺酰氯 $R_{44}SO_2Cl$ 处理 (39) 而生成 (43)。也可以在例如 DIEA 的弱碱的存在下、在诸如 DMF 的溶剂中和在 $25^{\circ}C-120^{\circ}C$ 的温度下,用例如 4-氟苄腈的活性芳族卤化物处理 (39) 而生成本位取代的卤化物产品 (41)。反应中也可以使用其它活性的或缺电子的杂芳基或芳基基团。另一方面,当 L_1 为直键时,可以通过在诸如 DCM 或 1,2-二氯乙烷的溶剂中用乙酸亚铜和 $Ar_{14}-B(OH)_2$ 和诸如三乙胺的弱碱处理 (39) 而对苯胺进行芳基化,生成 (41)。

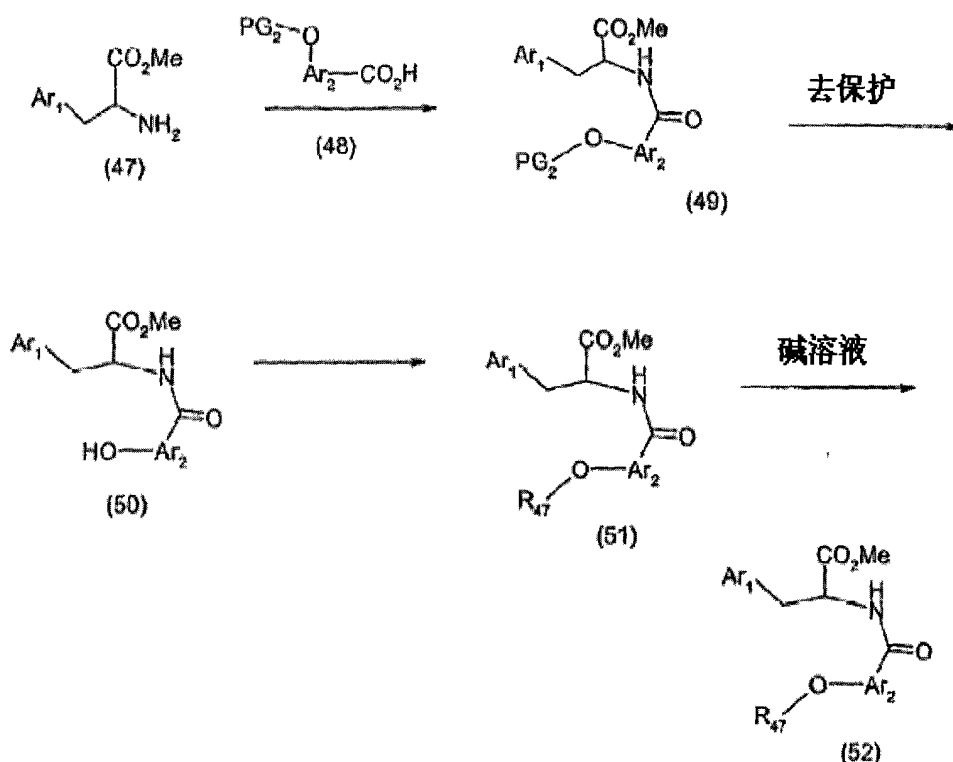
衍生物 (42) 可按上述方式进行再次的还原性氨化。也可按上述方式将 (42) 进行酰化或亚磺酰化,分别生成 (45) 和 (46)。

流程 XI



流程 XII 描述了另外的实施方案。在流程 XII 中，按流程 I 的方式将氨基酯与被保护的酚类芳基羧酸或类似物质进行偶合。将保护基 PG₂ 去除，其中 PG₂ 为羟基保护基。例如，当 PG₂ 为叔丁基二甲硅烷基时，在 THF 中用氟化四丁基铵处理 (49) 可生成 (50)。用例如但不限于碳酸钾和烷基卤 R₄₇-X 的试剂处理 (50) 可生成 (51)，其中 R₄₇ 为诸如烷基或取代烷基的基团，X 为诸如溴或碘的基团。另一方面，当 R₄₇ 为活性的或非活性的芳环或芳杂环体系且 X 为氟时，在例如但不限于碳酸钾的碱的存在下、在诸如 DMF 的溶剂中和在 25℃-120℃ 的温度下，用 R₄₇-X 处理 (50) 可生成 (51)。按上述方式使该酯水解而生成 (52)。

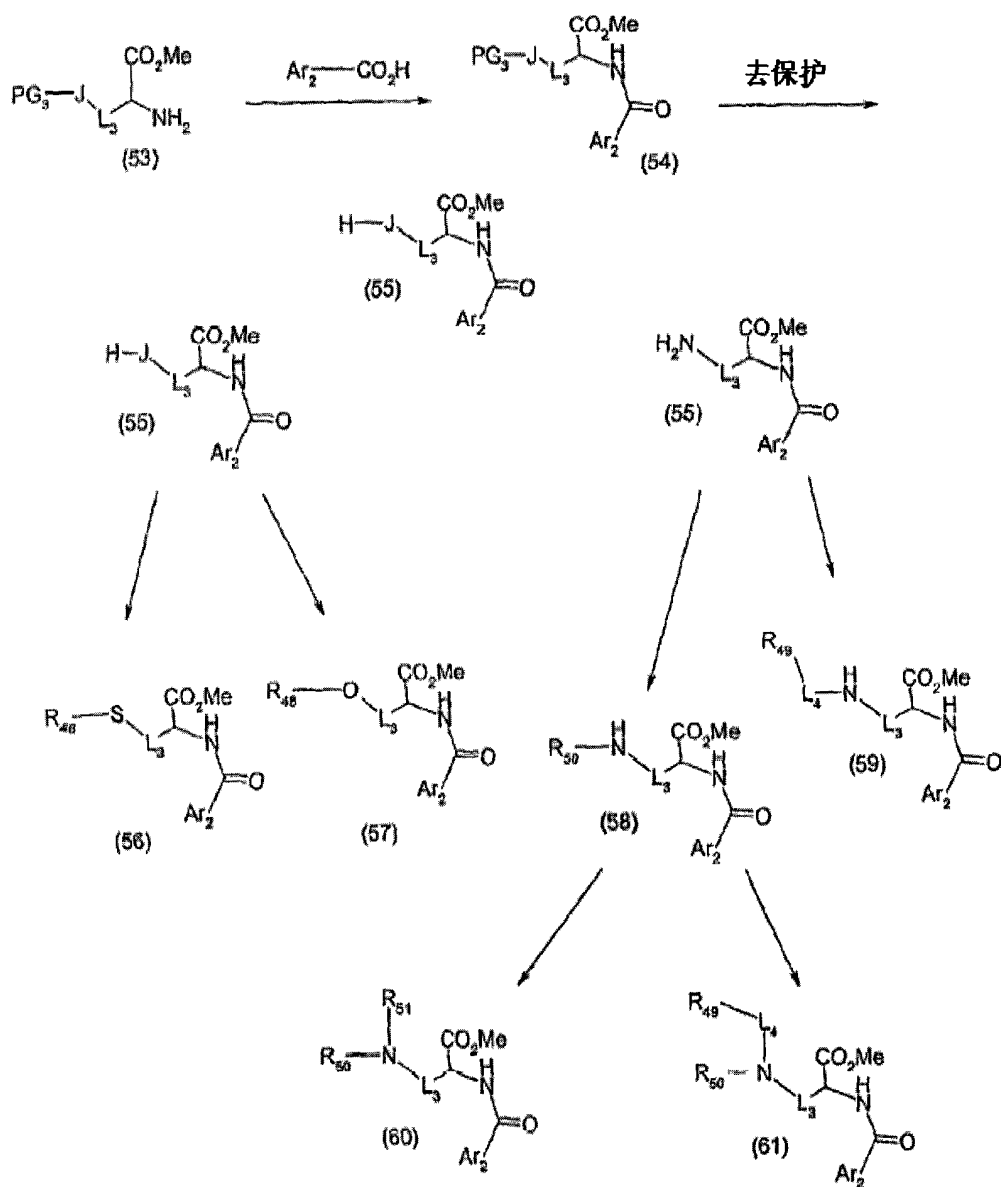
流程 XII



流程 XIII 描述了另一个实施方案。 L_3 为例如-亚烷基-的基团。按流程 I 所述方式将氨基酯 (53) 与羧酸进行偶合而生成 (54)。可以将保护基 PG_3 除去。当 J 为 NH, PG_3 为例如叔丁氧羰基氨基团时, 在二氧六环溶剂中用 TFA 或 HCl 处理 (54) 可生成胺盐 (55)。当 J 为 O 且 PG_3 为例如苄基时, 在诸如甲醇或乙醇的溶剂中和氢气氛下, 用例如但不限于结合在碳上的钯试剂处理 (54) 可生成 (55)。当 J 为 S 且 PG_3 为例如三苯甲基时, 在诸如甲醇的溶剂中和氮气氛下用催化性的 HCl 或其它酸处理 (54) 可生成 (55)。当 J 为 O 或 S 时, 可以用试剂 $\text{R}_{48}\text{-X}$ 对 (55) 进行烷基化, 其中 R_{48} 为 (非) 取代的烷基且 X 为溴或碘或氯, 这是通过在诸如 THF 或 DMF 的溶剂中将 (55) 与诸如氢氧化钠的碱进行反应并用 $\text{R}_{48}\text{-X}$ 处理反应混合物而进行的。所得到的化合物 (56) 和 (57) 可以继续加工成式 (I) 的化合物上。另外, 通过在诸如 DCM 或 1,2-二氯乙烷的溶剂中用 1 或 2 当量的例如间氯过苯甲酸的氧化剂进行处理, 可以将 (56) 分别氧化成亚砷或砷。可以在上述的条件下用羧酸 $\text{R}_{49}\text{-COOH}$ 和诸如 DCC 的偶合剂处理 (55) 而生成 (59), 其中 L_4 为 -C(O)- 。另一方面, 可以在诸如 TEA 或吡啶的碱的存在下用磺酰氯 $\text{R}_{49}\text{-SO}_2\text{Cl}$ 处理 (55) 而生成 (59), 其中 L_4 为 $\text{-SO}_2\text{-}$ 。可以在上述的条件下用酮或

醛对胺(55)进行还原性的胺化而生成(58), 用酮或醛对(58)进行还原性的胺化而生成(60)。另一方面, 可以按上述的方法对胺(58)进行亚磺酰化或酰化而生成(61), 其中 L_4 为 $-SO_2-$ 或 $-C(O)-$ 。

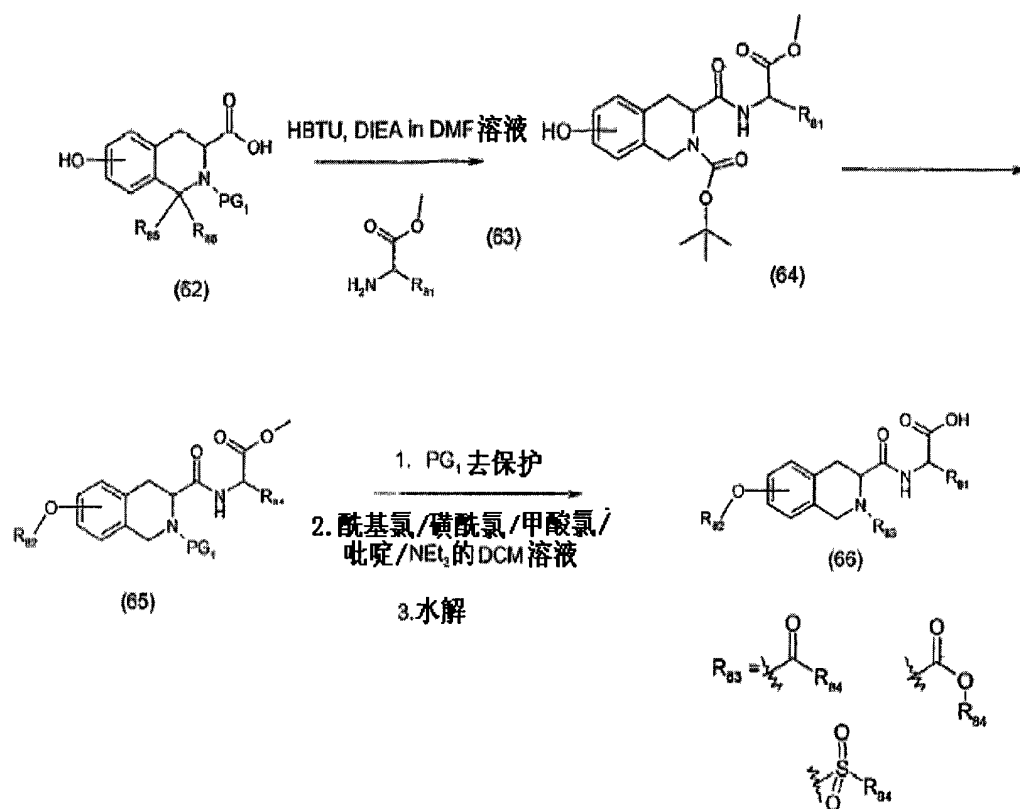
流程 XIII



流程 XIV 描述了式(66)化合物的合成。 R_{85} 和 R_{86} 可以是诸如但不限于 氢, 烷基, 或-亚烷基-芳基的基团。 R_{81} 可以是诸如天然或非天然氨基酸的侧链的基团。 R_{82} 可以是诸如芳基, 杂芳基, 烷基, 或环烷基的基团。 R_{84} 可以是诸如但不限于烷基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, -亚烷基-环烷基或-亚烷基-芳基的基团。

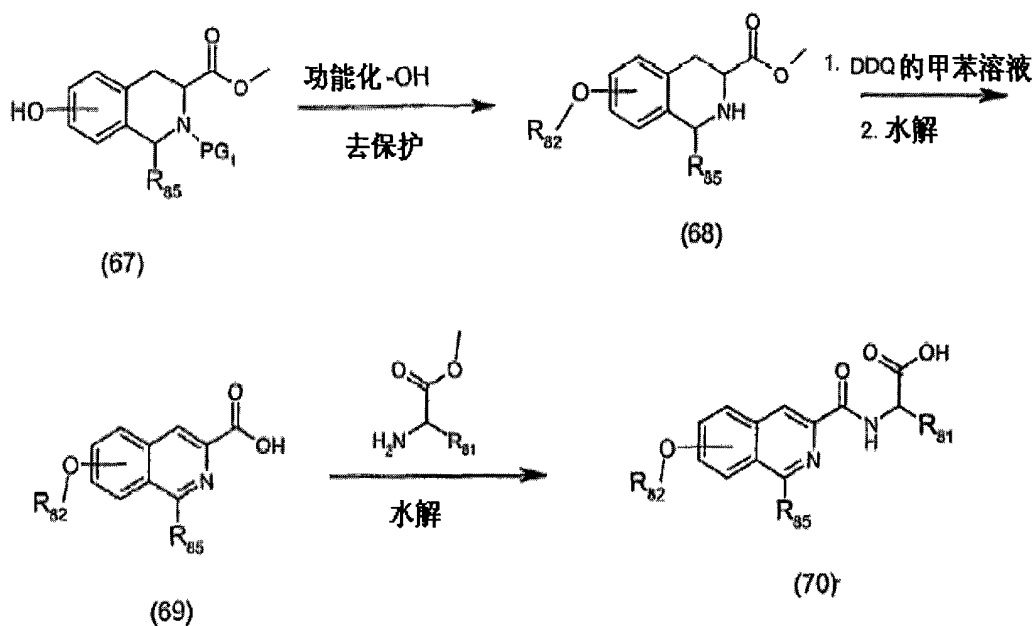
化合物(62)表示含氮的稠合杂环基芳基环系统,其可通过本领域已知的方法合成,诸如酸催化的相应氨基酸与羰基化合物 $R_{85}C(O)R_{86}$ 的缩合,然后在氮气条件下用保护基诸如但不限于 BOC 进行保护。(62)可以用肽偶联剂诸如 DIC 或 HBTU,在碱诸如 DIEA 存在或不存在情况下,在溶剂诸如 DMF 的 DCM 溶液和氨基酯诸如(63)中处理来提供(64)。结构类似于(63)的胺也可用于提供没有甲氧基羰基功能的(64)。(64)的苯酚功能团可通过用初级或二级醇的溶剂诸如 THF 的溶液,与二烷基偶氮二羧酸酯和三苯基磷在-20℃至 25℃温度下处理被官能化,来产生(65),其中 R_{82} 为烷基,取代的烷基,或环烷基。(64)也可以用芳基或杂芳基硼酸和乙酸铜(II)处理来提供,其中 R_{82} 为芳基或杂芳基的(65)。(65)的 PG_1 基团可被适当的除去;由此游离的氮可用 R_{83} 官能化,其中 R_{83} 表示诸如但不限于烷基亚磺酰基,烷氧基羰基或酰基或烷酰基的基团。通过用例如氢氧化锂的 THF-甲醇溶液在 0℃至 25℃温度下处理甲酯中间体来提供(66)。

流程 XIV



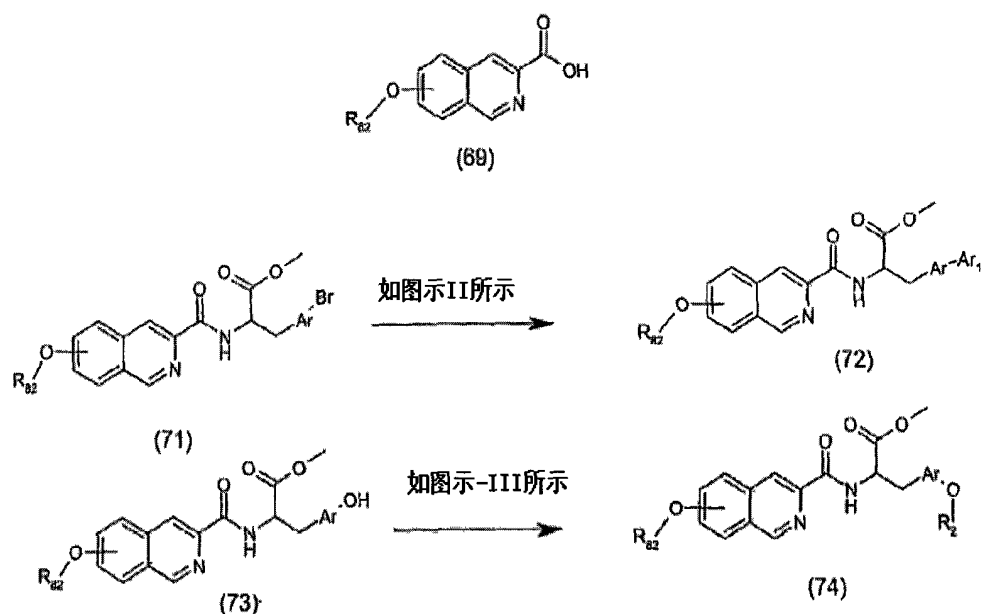
流程 XIV 描述式(70)化合物的合成。R₈₅, R₈₂ 和 R₈₁ 具有流程 XIV 中所述的含义。(67)的酚功能团可如同在流程 XIV 中被官能化,且可用试剂诸如 TFA 去除 PG₁ 保护基,其中 PG₁ 为 tBOC。(68)可用诸如二氯二氰基醌(DDQ)试剂的溶剂诸如甲苯溶液,在 25℃至 110℃温度下处理,在用试剂诸如氢氧化锂的溶剂诸如水 THF 溶液水解之后提供酸(69)。以类似于流程 XIV 中描述的方式酸(69)可与氨基酯或其它胺和酯(如果存在酯可用碱溶液水解)偶联来提供(70)。

流程 XV



流程 XIV 描述了式(I)的中间体和进一步化合物的合成。酸(69)可与官能化溴芳基丙氨酸酯，或其它类似的溴芳基取代的胺，在所述条件下偶联来提供(71)。可利用流程 II 描述的条件将(71)转化为(72)。类似地，(69)可与羟基芳基丙氨酸酯，或其它类似的羟基芳基或羟基杂芳基取代胺偶联来产生(73)，其可按照流程 III 被官能化来提供(74)。

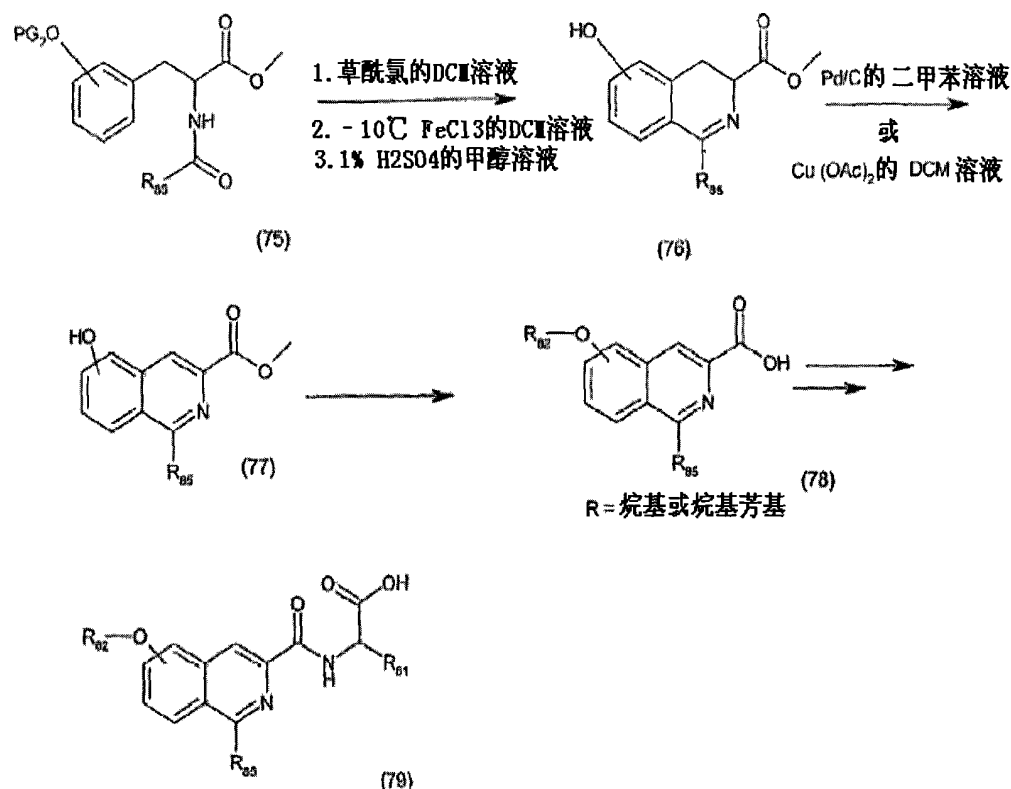
流程 XVI



流程 XVII 描述了式(79)化合物的合成。 R_{85} , R_{82} 和 R_{81} 具有流程

XIV 中所述的相同含义。PG₂ 表示羟基保护基，可用试剂诸如在溶剂诸如 DCM 中的草酰氯在从 0℃ 至 25℃ 温度下处理 N-乙酰化氨基酸酯(75) 来提供酰亚胺氯中间体，其用诸如但不限于在 DCM 中的 FeCl₃ 试剂处理，然后用硫酸的甲醇溶液处理来提供环化产物；可同时发生除去 PG₂(其中 PG₂ 为叔-丁基或苄基)，来提供(76)。其中 PG₂ 在上述步骤过程中没有被去除，其可通过用 TFA 或 HCl 的二恶烷溶液处理被除去，其中 PG₂ 为叔-丁基。(76) 可通过在 25℃ 至 130℃ 温度下在二甲苯中用 Pd/C 处理被去氢，或通过用乙酸铜(II)的 DCM 溶液处理来提供(77)。(77) 的酚功能可如流程 XIV 被官能化；同样，水解后，酯水解后的产物(78) 可与胺或氨基酸酯偶联来产生酸(79)。

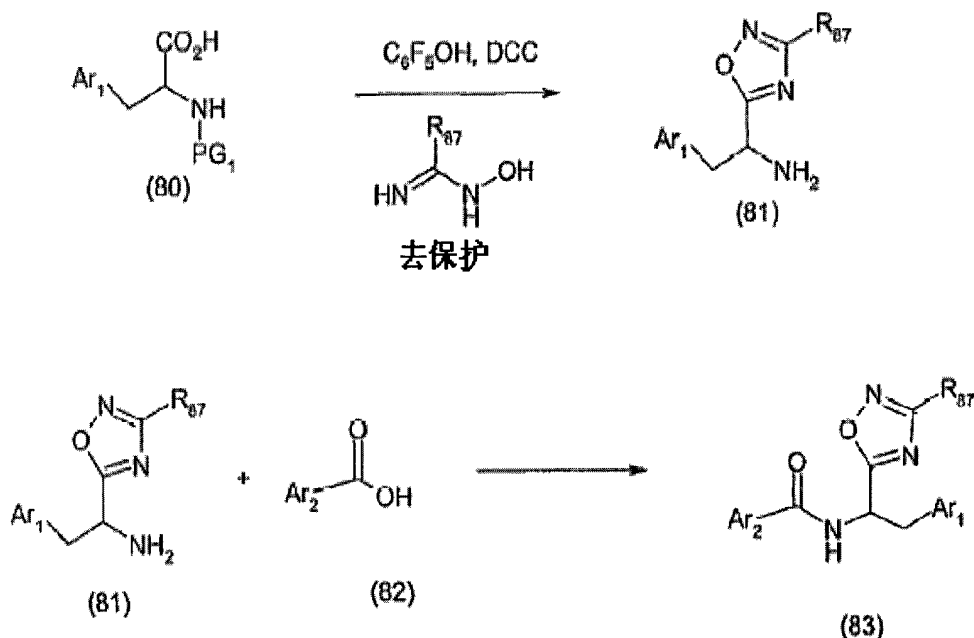
流程 XVII



流程 XVIII 描述了式(83)化合物的合成。PG₁ 为氨基保护基，且 R₈₇ 可以是诸如但不限于烷基，芳基或-亚烷基-芳基的基团。被保护的氨基酸(80)可以用偶联剂诸如 DCC 和五氟苯酚的溶剂诸如 DCM 或 THF 或 DMF 的溶液处理。产生的五氟苯基酯在 25℃ 至 100℃ 用取代的羟基

脒试剂在诸如 THF 或二恶烷的溶剂中处理来提供恶二唑。产生的恶二唑在氮气中去保护来提供游离的胺恶二唑(81)。如果 PG_1 为 BOC, 然后用酸性试剂诸如 TFA 或 HCl 在 doxane 中处理来除去 PG_1 。胺然后可被利用; 例如在偶联剂诸如 HBTU 或 DCC 或 DIC 在诸如 NMM 或 TEA 的碱的诸如 DMF 或 THF 的溶剂中的溶液存在或缺少情况下与酸 (82) 偶联提供(83)。恶二唑(81)的合成方法可由此可在上下文中被用于羧酸官能化来提供式(I)化合物。

流程 XVIII



本文所用的术语“氨基保护基”是指在使化合物上的其它官能团进行反应时, 通常用于封闭或保护氨基官能团的氨基取代基。该氨基保护基的实例包括甲酰基、三苯甲基、苯二甲酰亚氨基、三氯乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基和碘乙酰基、尿烷类封闭基团, 例如苄氧羰基、4-苯基苄氧羰基、2-甲基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、4-氟代苄氧羰基、4-氯代苄氧羰基、3-氯代苄氧羰基、2-氯代苄氧羰基、2,4-二氯苄氧羰基、4-溴代苄氧羰基、3-溴代苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-氰基苄氧羰基、2-(4-联苯基)异丙氧羰基、1,1-联苯乙基-1-氧羰基、1,1-联苯丙基-1-氧羰基、2-联苯丙基-2-氧羰基、2-(对甲苯酰)丙基-2-氧羰基、环戊基氧羰基、1-甲基环戊基氧羰基、环己基氧羰基、1-甲基环己基氧羰基。

基、2-甲基环己基氧羰基、2-(4-甲苯磺酰基)乙氧羰基、2(甲基磺酰基)乙氧羰基、2-(三苯基膦基)乙氧羰基、9-苄基甲氧羰基(“Fmoc”)、叔丁氧羰基(“Boc”)、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基、烯丙氧羰基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙烯基-1-氧羰基、5-苯并异噁唑甲氧羰基(benzisoxalylmethoxycarbonyl)、4-乙酰氧基苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-乙炔基-2-丙氧羰基、环丙基甲氧羰基、4-(癸氧基)苄氧羰基、异冰片氧羰基、1-哌啶氧羰基等；苯甲酰甲磺酰基、2-(硝基)苯基亚磺酰基、氧化联苯膦基等氨基保护基。所用氨基保护基的种类并没有限制，只要氨基衍生基团对随后发生于式(I)化合物其它位置的反应条件保持稳定且可以在预期点以不破坏该分子其余部分的方式被除去。通常使用的氨基保护基为烯丙氧羰基、叔丁氧羰基、9-苄基甲氧羰基和三苯甲基。上述术语还包含在头孢菌素、青霉素及肽技术中使用的类似氨基保护基。有关术语“被保护氨基”定义了用上述的氨基保护基进行取代的氨基。

本文中使用的术语“羟基保护基”是指在化合物中的其它官能团进行反应时通常用于封闭或保护羟基官能团的羟基的取代基。该羟基保护基的实例包括2-四氢吡喃基、2-乙氧基乙基、三苯甲基、三氯乙酰基、例如苄氧羰基的脲烷类闭基团，和三烷基甲硅烷基，其例子有三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和叔己基(thexyl)二甲基甲硅烷基。所用羟基保护基的选择并没有限制，只要羟基衍生基团对随后发生于该式化合物其它位置的反应条件保持稳定且可以在预期点以不破坏该分子其余部分的方式被除去。有关术语“被保护羟基”定义了用上述的羟基保护基进行取代的羟基。

本文中使用的术语“羧基保护基”是指在化合物中的其它官能团进行反应时通常用于封锁或保护-OH官能团的羧基的取代基。该羟基保护基的实例包括2-四氢吡喃基、2-乙氧基乙基、三苯甲基、烯丙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙基、苄基、和三烷基甲硅烷

基，其例子有三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和叔己基（*hexyl*）二甲基甲硅烷基。所用羧基保护基的选择并没有限制，只要羟基衍生基团对随后发生于该式化合物其它位置的反应条件保持稳定且可以在预期点以不破坏该分子其余部分的方式被移去。有关术语“被保护羧基”定义了用上述的羧基保护基进行取代的羧基。

上述术语所涉及的其它例子在 J. W. Barton, “Protective Groups In Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973 和 T.W. Greene, “Protective Groups In Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981 中有描述。

本发明进一步提供含有调节因子 XI 或双重因子 IX/XI 的本发明化合物的药物组合物。在这里术语“药物组合物”是指可以施用于哺乳动物宿主的组合物，也就是以包含传统的无毒载体、稀释剂、辅料、介质及其类似物的单元剂型口服、局部给药、肠胃外给药、吸入喷雾、或直肠给药。在这里术语“肠胃外给药”包括皮下注射、静脉、肌肉、脑池内注射、或灌注的方法。

术语“因子 IX”在这里是指血液凝结因子 IX，包括其活化和未活化形式。

术语“治疗有效量”在这里是指可以引发动物或人所需要的治疗反应的药物或药用试剂的量。

此处所述的术语“受试者”包括哺乳动物受试者诸如，但不限于，人，牛，马，及其它农业家畜和鸟。在一个实施方案中，受试者可包括遭受一或多种上述凝血疾病或疾病状态的受试者。因此，在上下文的治疗方法中包括将式(I)化合物或含有式(I)化合物的药物组合物在凝血疾病或病症预前，发作之前或诊断时施用于受试者。

包含本发明化合物的药物组合物可以是适合于口服的形式，例如，片剂、锭剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散粉末或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆剂或酏剂。用于口服的组合物可以按照任何已知的方法制备，为了提供药物的美观可口的制剂，这些组合物可以包含选自甜味剂、调味剂、着色剂、和防腐剂的一种或多种试剂。片剂可以包含活性组分，与无毒的药学可接受的、适合于片剂制造的赋型剂相混合。这些赋型剂可以是例如，惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒和崩解剂如玉米淀粉或藻酸；粘合剂如淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的，或者它们可用已知技术包衣以延迟在胃肠道内的崩解和吸收，从而在更长的时间内提供缓释的效果。例如，可以使用时间延迟材料，如单硬脂酸甘油酯或双硬脂酸甘油酯。也可以用美国专利号 4,356,108；4,166,452 和 4,265,874 中所述的技术对它们进行包衣，以形成控制释放的渗透性治疗片剂。

用于口服的制剂也可以作为硬明胶胶囊，其中活性组分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土相混合，或者作为软明胶胶囊，其中活性组分与水或油介质如花生油、液体石蜡、或橄榄油相混合。

水性混悬剂可以包含活性化合物，与适合于水性混悬剂制备的赋型剂相混合。这些赋型剂为悬浮剂如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶；分散或润湿剂可以是天然产出的磷脂如卵磷脂、或烯化氧与脂肪酸的缩合产物如聚氧乙烯硬脂酸、或烯化氧与长链脂族醇的缩合产物如十七烷基乙基-烯氧十六醇、或烯化氧与源自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物如聚氧乙烯山梨醇硬脂酸酯、或烯化氧与源自脂肪酸和无水己糖醇的部分酯的缩合产物如聚乙烯山梨聚糖硬脂酸酯。水性混悬剂还可以包含一种或多种芳香剂、一种或多种调味剂、和一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

油性混悬剂可以通过把活性组分混悬在植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油；或矿物油如液体石蜡中而制备。油性混悬剂可以包含增厚剂如蜂蜡、硬石蜡或十六醇。可以加入甜味剂如那些上面所列，和调味剂，以提供可口的口服制剂。可以加入抗氧剂如抗坏血酸来保护这些成分。

通过加入水，适合用于制备水性混悬剂的可分散粉末和颗粒剂提供活性化合物，与分散或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂相混合。合适的分散或润湿剂和悬浮剂的以上面已经提到的那些为例。也可以包括其它组分，例如甜味剂、调味剂、和着色剂。

本发明的药物组合物还可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油如橄榄油或花生油；或矿物油如液体石蜡；或其混合物。合适的乳化剂可以是天然产出的胶如阿拉伯胶或黄芪胶；天然产出的磷脂如豆磷脂、卵磷脂；和源自脂肪酸和无水己糖醇的酯或部分酯如山梨聚糖单硬脂酸酯；和所述的部分酯和烯化氧的缩合产物如聚氧乙烯山梨聚糖单硬脂酸酯。乳剂还可以包含甜味剂和调味剂。

糖浆剂和酏剂可以和甜味剂如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖一起制备。这种制剂还可以包含镇痛剂、防腐剂和调味剂以及着色剂。药物组合物可以是无菌可注射的水性或油性混悬剂的形式。这种混悬剂可以按照已知方法使用上述的合适的分散或润湿剂和悬浮剂制备。无菌可注射的制剂也可以是在无毒的胃肠道外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬剂，例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。可接受的工具和溶剂中，可以使用的为水、Ringer's 溶液、和等张氯化钠溶液。此外，可以便利地使用无菌不挥发的油作为溶剂或混悬媒介。为了这个目的，使用合成的甘油单酯或甘油二酯时，可以使用任何温和的不挥发油。此外，脂肪酸如油酸在可注射的制剂中得到了应用。

组合物还可以栓剂的形式用于本发明化合物的直肠给药。这些组合物可以通过把药物与合适的无刺激性组分混合在一起而制备，这些组合物在普通温度时为固体，但在直肠温度时为液体，因而会在直肠熔化而释放药物。这种材料包括例如可可黄油和聚乙二醇。

局部使用时，考虑了包含本发明的化合物乳膏、软膏剂、凝胶剂、混悬剂的溶液等。为了这种应用的目的，局部使用可以包括漱口水和漱口剂。

本发明的化合物还可以脂质体递送系统的形式给药，例如小单层囊、大单层囊、和多层囊。可以从各种磷脂如胆固醇、单脂酰胺、或卵磷脂中形成脂质体。

本发明还提供了本发明的潜药。

本发明化合物的药学可接受的盐，其结构中含有碱基或酸基，也包括在本发明的范围内。术语“药学可接受的盐”是指本发明化合物的无毒的盐，该盐一般通过自由碱与合适的有机或无机酸反应或酸与合适的有机或无机碱反应而制得。代表性的盐包括下列盐：乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸化物、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、Glycollylarsanilate、间苯二酚己酸酯、海巴明、氢溴酸盐、盐酸化物、羟萘酸盐、碘化物、伊西酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸酯、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、一钾马来酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺、草酸盐、扑姆酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、钾、水杨酸盐、钠、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、托西酸盐、三乙基碘化物、甲基铵和

戊酸盐。当存在酸性取代基诸如-COOH 时，可能形成用于剂型的铵、吗啉、钠盐、钾盐、钡盐、钙盐及类似物。当存在碱性基团如氨基或碱性杂芳基如吡啶基；酸的盐如盐酸化物、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、丙酮酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苦味酸盐及类似物时，并包括涉及列于 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2(1977) p.1-19 中的药学可接受的盐的酸。

其它不是药学可接受的盐也可用于本发明化合物的制备，并且这些构成了本发明的另一方面。

此外，式(I)化合物中的一些可以与水或普通的有机溶剂形成溶剂化物。这些溶剂化物也包括在本发明的范围内。

因此，在本发明的一个方面，提供了一种药物组合物，包括治疗有效量折式(I)化合物、或其药学可接受的盐、其溶剂化物或其前药，和一种或多种药学可接受的载体、赋形剂、或稀释剂。在该药物组合物的一个实施方案中，式(I)化合物是因子 XI 活性或因子 IX/XI 活性的拮抗剂。在该药物组合物的另一个实施方案中，式(I)化合物是因子 XI 活性或因子 IX/XI 活性的部分拮抗剂，其中部分拮抗剂包括在生理剂量下不抑制全部活性的化合物。在该药物组合物的另一个实施方案中，式(I)化合物是因子 XI 活性或因子 IX/XI 活性的部分拮抗剂，其中式(I)化合物可抑制高至 95% 的因子 IX 或因子 IX/XI 活性的活性。在该药物组合物的另一个实施方案中，式(I)化合物是因子 XI 活性或因子 IX/XI 活性的部分拮抗剂，其中式(I)化合物可抑制高至 80% 的因子 XI 或因子 IX/XI 活性的活性。在该药物组合物的另一个实施方案中，式(I)化合物是因子 XI 活性或因子 IX/XI 活性的部分拮抗剂，其中式(I)化合物可抑制高至 50% 的因子 XI 或因子 IX/XI 活性的活性。在该药物组合物的另一个实施方案中，式(I)化合物可拮抗由因子 XI 或

IX/XI 调节的血液凝结。

在本发明的另一个方面，提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物、或其药学可接受的盐、其溶剂化物或其前药，和一种或多种药学可接受的载体、赋形剂、或稀释剂，其中与外源性凝血级联相比，所述治疗有效量的式(I)化合物优选抑制内在的凝血级联。在该药物组合物的一个实施方案中，所述治疗有效量的式(I)化合物抑制大于 80%的内在的凝血级联，并抑制小于 50%的外源性凝血级联。在该药物组合物的另一个实施方案中，所述治疗有效量的式(I)化合物包括足够实现和维持持续的血液水平的量，至少可以部分地拮抗因子 XI 或 IX/XI 的生物学活性。在另一实施方案中，所述的持续的血液水平包括从约 0.01 μ M 至 2mM 的浓度范围。在另一实施方案中，所述的持续的血液水平包括从约 1 μ M 至 300 μ M 的浓度范围。在另一实施方案中，所述的持续的血液水平包括从约 20 μ M 至约 100 μ M 的浓度范围。在另一实施方案中，所述的持续的血液水平包括从约 1 μ M 至约 10 μ M 的浓度范围。

在本发明的另一个方面，提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的式(I)化合物、或其药学可接受的盐、其溶剂化物、或其前药，和一种或多种药学可接受的载体、赋形剂、或稀释剂，其中所述的治疗有效量包括能充分至少部分抑制受试者中因子 XI 或因子 IX/XI 的生物活性的式(I)化合物的量，能充分至少部分地改善至少一种因子 XI 或因子 IX/XI 介导的疾病的式(I)化合物的量，或能充分至少部分地抑制受试者体内内在的凝血级联的式(I)化合物的量。在该药物组合物的一个实施方案中，所述的因子 XI 或因子 IX/XI 调节的疾病包括中风。在该药物组合物的另一个实施方案中，所述的因子 XI 或因子 IX/XI 调节的疾病包括深静脉血栓。在该药物组合物的另一个实施方案中，所述的因子 XI 或因子 IX/XI 介导的疾病包括深静脉血栓，其中所述的血栓伴随外科治疗、长时间分娩、包括抗磷脂抗体综合症的获得性或遗传性前凝血疾病、蛋白质 C 缺乏和蛋白质 S 缺乏、或包括复发性流产或

系统性红斑狼疮(SLE)的急性和慢性炎症。在另一个实施方案中,所述的因子 XI 或因子 IX/XI 介导的疾病包括用血液透析和/或静脉血液过滤治疗肾病时伴随的过度凝血。在另一个实施方案中,所述的因子 XI 或因子 IX/XI 介导的疾病包括心血管疾病。在另一个实施方案中,所述的因子 XI 或因子 IX/XI 介导的疾病包括心血管疾病,其中所述的心血管疾病包括心肌梗死、心律失常、或动脉瘤。

另一方面,本发明提供了一种药物组合物,包括治疗有效量的式(I)化合物,和一种或多种药学可接受的载体、赋形剂、或稀释剂,其中所述的药物组合物用于代替或补充减少凝血的化合物。

另一方面,本发明提供了一种药物组合物,包括治疗有效量的式(I)化合物,和一种或多种药学可接受的载体、赋形剂、或稀释剂,还包括一种或多种治疗剂。

另一方面,本发明提供了一种抑制因子 XI 或因子 IX/XI 的正常生物学功能的方法,包括给有需要的受试者服用式(I)化合物。在该方法的一个实施方案中,所述的式(I)化合物是因子 XI 或因子 IX/XI 活性的拮抗剂。在该方法的一个实施方案中,所述的式(I)化合物可以拮抗因子 XI 或因子 IX/XI 介导的血液凝结。在该方法的另一个实施方案中,所述的式(I)化合物被给以充分量,从而部分地拮抗所述受试者体内因子 XI 或因子 IX/XI 的生物学活性。在该方法的一个实施方案中,所述的式(I)化合物是因子 XI 或因子 IX/XI 活性的部分拮抗剂。在该方法的一个实施方案中,所述的式(I)化合物可以拮抗因子 XI 或因子 IX/XI 介导的血液凝结。在该方法的另一个实施方案中,所述的式(I)化合物以部分地拮抗所述受试者体内因子 XI 或因子 IX/XI 的生物学活性的充分量施用。在该方法的另一个实施方案中,所述的药物组合物以口服剂量或肠胃外的剂量单元形式服用。在该方法的另一个实施方案中,所述的式(I)化合物按体重每天约 0.01 至 1,000mg/kg 的剂量范围服用。在该方法的另一个实施方案中,所述的式(I)化合物按体重每天约 0.1

至 1,00mg/kg 的剂量范围服用。在该方法的另一个实施方案中,所述的式(I)化合物按体重约 5 至 10mg/kg 的剂量范围服用。在该方法的另一个实施方案中,所述的式(I)化合物用于代替或补充减少凝血的化合物。

另一方面,本发明提供了一种抑制因子 XI 或因子 IX/XI 的正常生物学功能的方法,包括给有需要的受试者使用式(I)化合物,其中所述的式(I)化合物作为药物组合物施用于所述受试者,该药物组合物包括治疗有效量的式(I)化合物,和一种或多种药学可接受的载体、赋形剂、或稀释剂。在该方法的一个实施方案中,所述的治疗有效量的式(I)化合物包括充分量的式(I)化合物,可以至少部分地抑制所述受试者体内的内源性凝血级联。在该方法的另一个实施方案中,与外源性凝血级联相比,所述的治疗有效量的式(I)化合物优选抑制内在的凝血级联。在该方法的另一个实施方案中,所述的治疗有效量的式(I)化合物抑制大于 80%的内在的凝血级联,并抑制小于 50%的外源性凝血级联。在该方法的另一个实施方案中,所述的治疗有效量的式(I)化合物包括充分量,以实现和维持血液水平,使之至少部分地拮抗因子 XI 或因子 IX/XI 的生物学活性。在另一实施方案中,所述的维持的血液水平包括从约 0.01 μ M 至 2mM 的浓度范围。在另一实施方案中,所述的维持的血液水平包括从约 1 μ M 至 300 μ M 的浓度范围。在该方法的另一实施方案中,所述的维持的血液水平包括从约 20 μ M 至约 100 μ M 的浓度范围。在该方法的另一个实施方案中,所述的治疗有效量的式(I)化合物还包括一种或多种治疗剂。

另一方面,本发明提供了一种抑制因子 XI 或因子 IX/XI 的正常生物学活性方法,包括给有需要的受试者服用式(I)化合物,其中所述的式(I)化合物为因子 XI 或因子 IX/XI 的部分拮抗剂,其中所述的部分拮抗剂包括一种化合物,在生理耐受剂量下不抑制全部活性。在该方法的一个实施方案中,所述的式(I)化合物可抑制高至 95%的因子 XI 或因子 IX/XI 的活性。在该方法的一个实施方案中,所述的式(I)化合

物可抑制高至 80%的因子 XI 或因子 IX/XI 的活性。在该方法的一个实施方案中,所述的式(I)化合物可抑制高至 50%的因子 XI 或因子 IX/XI 的活性。

另一方面,本发明提供了一种抑制因子 XI 或因子 IX/XI 的正常生物学活性的方法,包括给有需要的受试者服用式(I)化合物,其中所述的式(I)化合物作为药物组合物给所述受试者服用,该药物组合物包括治疗有效量的式(I)化合物和一种或多种药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂,其中所述的治疗有效量的式(I)化合物包括充分量的式(I)化合物,用于治疗或预防因子 XI 或因子 IX/XI 介导的疾病。在该方法的一个实施方案中,所述的因子 XI 或因子 IX/XI 介导的疾病包括中风。在该方法的另一个实施方案中,所述的因子 XI 或因子 IX/XI 介导的疾病包括深静脉血栓。血栓可以与外科手术、长时间分娩、包括抗磷脂抗体综合征的获得性或遗传性前凝血病征、蛋白质 C 缺乏和蛋白质 S 缺乏、或包括复发性流产或系统性红斑狼疮(SLE)的急性和慢性炎症相关。在该方法的另一个实施方案中,所述的因子 XI 或因子 IX/XI 介导的疾病包括用血液透析和/或静脉血液过滤治疗肾病时伴随的凝血。在该方法的另一个实施方案中,所述的因子 XI 或因子 IX/XI 介导的疾病包括心血管疾病。心血管疾病可以与心肌梗死、心律失常、或动脉瘤相关。

在本发明进一步的一个方面,本发明的因子 XI 或因子 IX/XI 的调节剂可用于其他已知治疗剂的辅助治疗或结合治疗。

在这里术语“治疗”,是指对于病人所遇到的给定疾病的完整谱的治疗,包括缓和该疾病所导致的一种症状、所有症状中的大多数,直至完全治疗这种特定的疾病或预防这种疾病的发作。

下面为可以结合本发明的因子 IXa 拮抗剂使用的辅助治疗剂和附加治疗剂的不完全列表:

1. 镇痛药：阿司匹林
2. NSAIDs(非甾体抗炎药)：布洛芬、萘普生、双氯芬酸钠
3. DMARDs(疾病改进抗风湿药)：氨甲喋林、金制剂、羟氯喹、柳氮磺吡啶
4. 生物反应调节剂，DMARDS：依那西普、Infliximab、糖皮质激素

在另一实施方案中，本发明提供了一种治疗或预防因子 IXa 介导的疾病的方法，该方法包括给有需要的受试者单独服用治疗有效量的式(I)化合物，或与选自抗生素、激素、生物反应调节剂、镇痛药、NSAIDs、DMARDS、糖皮质激素、溶血栓剂、抗抑郁药、和抗惊厥药结合服用。

本发明的式(I)化合物可，按体重每天约 0.01 至 1000mg/kg 的剂量范围施用于所治疗的受试者。在另一实施方案中，本发明的式(I)化合物可，按体重每天约 0.01 至 100mg/kg 的剂量范围施用于所治疗的受试者。在另一实施方案中，本发明的式(I)化合物可，按体重每天约 0.5 至 10mg/kg 的剂量范围施用于所治疗的受试者。与载体材料结合以制备单个剂量的活性组分的量取决于所治疗的主体和给药的特定谱图。例如，用于人体口服的制剂可以包含 1mg 至 2g 式(I)化合物，以及适当且便利数量的载体材料，这些载体材料可以占总组合物的约 5 至 95%。剂量单元形式通常包含约 5mg 至约 500mg 的活性组分。这个剂量应该基于所治疗受试者的特殊临床条件而个体化。因此，应该理解任何特殊病人的特殊剂量水平要取决于各种因素，包括所用的特殊化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、服用时间、给药途径、排泄速率、药物结合和要治疗的特殊疾病的严重性。

本发明方法中使用的通用工艺描述如下。

实施例

通用实验:

通过装备有 2487 双波长检测器和采用 YMC Combiscreen ODS-A 50×4.6mm 柱的 Leap Technologies HTS PAL 自动进样器的 Waters 600 控制器, 用梯度洗提法获得 LC-MS 数据。采用从 25%B (97.5%的乙腈, 2.5%的水, 0.05%的 TFA) 和 75%A (97.5%的水, 2.5%的乙腈, 0.05%的 TFA) 到 100%B 进行三分钟的梯度操作。所用质谱仪为 Micromass ZMD 仪器。除非另有说明, 所有数据均是在正谱图下获得的。¹H NMR 数据通过 Varian 400 MHz 的波谱仪获得。

本文中所用树脂试剂的通用名或定义为:

Merrifield	对氯甲基聚苯乙烯
羟基 Merrifield	对羟甲基聚苯乙烯
Wang	(4-羟甲基)苯氧甲基聚苯乙烯
Wang 碳酸酯	4-(对硝基苯基碳酸酯)苯氧甲基聚苯乙烯
Rink 树脂	4-(2',4'-二甲氧苯基-Fmco-氨基)-苯氧基聚苯乙烯树脂
Wang 溴树脂	(4-溴甲基)苯氧甲基聚苯乙烯
THP 树脂	3,4-二氢-2H-吡喃-2-甲氧基甲基聚苯乙烯

聚醛树脂可以列举如下:

- 4-苄氧基苯甲醛聚苯乙烯
- 3-苄氧基苯甲醛聚苯乙烯
- 4-(4-甲酰-3-甲氧基苯氧基)丁酰-氨基聚苯乙烯
- 2-(4-甲酰-3-甲氧基苯氧基)乙基聚苯乙烯
- 2-(3,5-二甲氧基-4-甲酰苯氧基)乙氧基-甲基聚苯乙烯
- 2-(3,5-二甲氧基-4-甲酰苯氧基)乙氧基聚苯乙烯
- (3-甲酰吡啶基)乙酰氨基甲基聚苯乙烯

(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)接枝(聚乙二醇)-聚苯乙烯；或
(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)甲基聚苯乙烯

实施例中所使用的缩写如下：

APCI	=大气压化学电离
BOC	=叔丁氧羰基
BOP	=(1-苯并三唑氧)三(三甲氨基)磷六氟磷酸盐
d	=天
DIAD	=二异丙基偶氮二羧酸酯
DCC	=二环己基碳二亚胺
DCE	=1,2-二氯乙烷
DCM	=二氯甲烷
DIC	=二异丙基碳二亚胺
DIEA	=二异丙基乙胺
DMA	=N,N-二甲基乙酰胺
DMAP	=二甲基氨基吡啶
DME	=1,2-二甲氧基乙烷
DMF	=N,N-二甲基甲酰胺
DMPU	=1,2-二甲基亚丙基脲
DMSO	=二甲基亚砷
EDC	=1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺盐酸 化物
EDTA	=乙二胺四乙酸
ELISA	=酶联免疫吸附
ESI	=电喷电离
ether	=二乙醚
EtoAc	=乙酸乙酯
FBS	=牛胎儿血清
g	=克
h	=小时

HBTU	=O-苯并三唑-1-取代-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐
HMPA	=六甲基磷酸三酰胺
HOBt	=1-羟基苯并三唑
Hz	=赫兹
i.v.	=静脉内
kD	=千道尔顿
L	=升
LAH	=氢化锂铝
LDA	=二异丙酰胺锂
LPS	=脂多糖
M	=克分子
m/z	=质荷比
mbar	=毫巴
MeOH	=甲醇
mg	=毫克
min	=分钟
mL	=毫升
mM	=毫克分子
mmol	=毫摩尔
mol	=摩尔
mp	=熔点
MS	=质谱
N	=当量
NMM	=N-甲基吗啉, 4-甲基吗啉
NMR	=核磁共振分光仪
p.o.	=口服
PBS	=磷酸盐缓冲溶液
PMA	=醋酸佛波醇肉豆蔻酸盐
ppm	=百万分之……

psi	=磅/平方英寸
Rf	=相对 TLC 迁移率
rt	=室温
s.c.	=皮下的
SPA	=闪烁亲近测定法
TEA	=三乙胺
TFA	=三氟乙酸
THF	=四氢呋喃
THP	=四氢吡喃
TLC	=薄层色谱
TMSBr	=溴三甲基硅烷，溴化三甲基甲硅烷
Tr	=保留时间

从而，在实施方案中，按本文中所述的流程合成下列化合物。

通用工艺 A:

向羧酸（1.0-1.5mmol）的 DMF（6mL）溶液中加入氨基酸甲酯（1.0-1.5mmol）、HBTU（1.0-1.5mmol）和 DIEA（2.0-3.0mmol），并将混合物搅拌一整夜。反应完成后，加入足量的水并用乙酸乙酯（3×15ml）萃取混合物。用水和盐水洗涤复合有机层，然后用硫酸钠干燥。真空除去溶剂，得到酰胺，该酰胺可不经过进一步纯化或闪蒸色谱提纯地用于进行进一步的转化。

通用工艺 B:

向苯酚和芳基氟（2eq）在 DMF 中的混合物里加入固态碳酸钾（10eq），将混合物加热到 80℃持续 12 小时。反应完成后，加入足量的水并用乙酸乙酯萃取混合物。用水和盐水洗涤复合有机层，并用硫酸钠干燥。真空除去溶剂，用闪蒸色谱提纯该粗物质，得到预期的芳基醚。

通用工艺 C:

向酯的 THF、CH₃OH (4:1) 溶液中加入 2N-氢氧化锂溶液 (5eq)，将得到的反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟，然后加热到室温。反应完成后，用 2N HCl 酸化，用乙酸乙酯进行萃取，用盐水洗涤有机层，并用硫酸钠干燥，再真空除去溶剂，得到产品。

通用工艺 D:

向苯基溴的 DME 或甲苯溶液中加入相应的硼酸 (5eq)、Pd(PPh₃)₄ (ca. 0.5eq%)、2N Na₂CO₃ 溶液 (5eq)。将混合物加热到 75℃ 持续 12 小时。反应完成后，真空蒸去溶剂。反应中，大部分的酯水解成对应的酸。因而，通过将其溶解在含有 1% HCl 的 CH₃OH 将这样获得的粗产品进行重新酯化。将混合物回流 6h，反应完成后将反应混合物减压浓缩。用柱色谱 (二氧化硅, CH₂Cl₂) 提纯残留物，得到预期的酯。将得到的酯按工艺 C 所述方式进行水解，生成酸。

通用工艺 E:

向苯胺 (1.0mmol) 的 DCE (10mL) 溶液中加入醛 (2.0-2.2mmol)、乙酸 (3.0mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (2.5mmol) 或氰基硼氰化钠，并将混合物搅拌一整夜。反应完成后，加入 50mL DCM，用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层，然后用硫酸钠干燥。真空除去溶剂，得到酰胺，该酰胺通过闪蒸色谱进行提纯。

通用工艺 F:

向苯胺 (1.0mmol) 的 DCM (10mL) 溶液中加入磺酰氯 (1.0mmol) 和吡啶 (10.0mmol)，并将混合物搅拌一整夜。反应完成后，加入 50mL DCM，用 1N HCl、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层，然后用硫酸钠干燥。真空除去溶剂得到磺酰胺，该磺酰胺通过闪蒸色谱进行提纯。

通用工艺 G:

向烧瓶中加入苯酚或苯胺 (1.0equiv)、Cu(OAc)₂ (1.0equiv)、

芳基硼酸（1.0-3.0）和粉末状的 $4A^0$ 分子筛。将混合物用 CH_2Cl_2 稀释而形成约 0.1M 的苯酚或苯胺溶液，加入 Et_3N （5.0equiv）。在 25 °C 的室温下将带颜色的非均相反应混合物搅拌 24h，然后过滤所得到的浆液，通过闪蒸色谱将二芳基醚或二芳基胺从有机滤液中分离。

通用工艺 H:

向苯酚（1.0mmol）的 DMF（5mL）溶液中加入烷基卤（1.2mmol）（对于烷基氯要加入催化剂量的 NaI）和碳酸钾（2.5mmol），将混合物加热到 70 °C 持续一整夜。反应完成后，加入 5mL 乙酸乙酯和 5mL 水。用水洗涤有机层，然后用硫酸钠干燥。真空除去溶剂，获得醚，该醚通过闪蒸色谱进行提纯。

通用工艺 I:

向酯的 THF 溶液中加入氢氧化锂（3-4eq）、水和甲醇。THF/水/甲醇的比为 4:1:1。在 RT 下将混合物搅拌 1-1.5h。加入 10% 的柠檬酸溶液将 pH 值调节至 6-7。加入乙酸乙酯并分离有机层。用乙酸乙酯萃取水溶液层两次。用盐水洗涤复合有机层，然后用 (Na_2SO_4) 干燥，再减压浓缩得到产品。

通用工艺 J:

在 0 °C 下向搅拌着的溶在含有吡啶（4mmol）的 DCM 中苯胺（2.0mmol）溶液中，加入酰基氯（2.5mmol）。将反应混合物在 rt 下搅拌 3h，用 DCM 萃取，再用 1M HCl 和盐水洗涤，经过蒸发和柱色谱得到酰胺。

通用工艺 K:

在室温向胺或苯胺（1 mmol）溶于含有三乙基胺（4 mmol）的 DCM 的搅拌溶液中，添加氯甲酸酯（1.5 mmol）。搅拌反应混合物 1-1.5 小时。浓缩反应混合物并通过色谱层析纯化来产生氨基甲酸酯。

通用工艺 L:

在室温向胺或苯胺(1 mmol)溶于含有 DIEA(4 mmol)的 DCM 的搅拌溶液中, 添加异氰酸酯(1.5 mmol)。搅拌反应混合物 1-1.5 小时。浓缩反应混合物并通过色谱层析纯化来产生脲。

上述的通用方法仅用于说明; 可任选的其它条件包括: 使用其它溶剂、其它的试剂计量法、其它的反应温度和其它的提纯方法。

4'-三氟甲基-联苯-4-羧酸的合成

标题化合物按照通用工艺 D 所述方式进行制备, 其中采用将 4-溴苯甲酸 (10g, 49.4mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸 (14.17g, 74.61mmol)、四-三苯膦钯 (5.7g, 4.974mmol) 和 2N Na₂CO₃ 水溶液 (150 mL, 149.2mmol) 加入到 500ml 甲苯中。反应完成后, 用 2N HCl 中和反应混合物并进行过滤。将得到的固体溶解在乙酸乙酯中, 使其通过充有硅胶的短柱, 得到 9.7g (75%) 呈白色固体状的化合物。

(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

标题化合物按照通用工艺 D 所述方式进行制备, 其中采用将(L)-4-溴苯基丙氨酸 (8.55g, 35.0mmol)、2-苯氧基苯基硼酸 (10.00g, 46.73mmol)、四-三苯膦钯 (4.0g, 10%mmol) 和 2N Na₂CO₃ 水溶液 (70 mL, 140mmol) 加入到 140ml 的 DME 中。除去溶剂后, 用醚洗涤固体, 得到以 HCl 的盐 (10.0g, 26.20mmol) 形式存在的标题化合物。

(2S)-氨基-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯

标题化合物按照通用工艺 D 所述方式进行制备, 其中采用将(L)-4-溴苯基丙氨酸 (8.0g, 32.7mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸 (10.1g, 49.1mmol)、四-三苯膦钯 (3.7g, 3.2mmol) 和 Na₂CO₃ (2.0N, 80.0mL, 160mmol) 加入到 DME (300mL) 中。除去溶剂后, 用醚洗涤固体, 得到以 HCl 的盐 (10.8g, 28.7mmol) 形式存在的标题化合物。

(2S)-氨基-3-(4'-三氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯

标题化合物按照通用工艺 D 所述方式进行制备,其中采用将(L)-4-溴苯基丙氨酸(9.0g, 36.8mmol)、4-三氟甲基苯硼酸(10.48g, 55.2mmol)、四-三苯磷钯(4.25g, 3.6mmol)和 Na₂CO₃ 水溶液(2.0N, 90.0mL, 185mmol)加入到 DME(300mL)中。除去溶剂后,用醚洗涤固体,得到以 HCl 的盐(10.5g, 29.2mmol)形式存在的标题化合物。

实施例 1

(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基苄氧基)-苯甲酰胺]-3-(2'-苯氧基联苯-4-基)-丙酸

首先在 DCM 中用乙酰氯(2.34g, 30mmol)和吡啶(3.95g, 50mmol)将 5-溴-水杨酸(2.16g, 10mmol)转化为 2-乙酰基-5-溴-水杨酸(252g)。在 DCM 中用烯氧基氯(1.97g, 15mmol)和催化剂量的 DMF 将上述酸(1.29g, 5.0mmol)转变为酰基氯,然后在酰基氯中加入 2-苯氧基-联苯丙氨酸(1.45g, 5.0mmol)和 DIEA(0.77g, 6.0mmol),形成(2S)-[5-溴-2-羟基苯甲酰基胺]-3-(2'-苯氧基联苯-4-基)-丙酸甲酯(1.92g)。按通用工艺 H 所述方式将上述的甲酯(50mg, 0.092mmol)与 4-三氟甲基苄基溴(44mg, 0.18mmol)反应得到(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基苄氧基)-苯甲酰基氨基]-3-(2'-苯氧基联苯-4-取代)-丙酸甲酯(55mg)。按通用工艺 C 的方法将该酯水解,得到标题化合物(52mg)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 3.03, 3.22(ABX, 2H), 4.92(m, 3H), 6.64(d, 1H), 6.76(m, 2H), 6.85(dd, 1H), 6.93(m, 2H), 7.00(d, 2H), 7.07-7.24(m, 7H), 7.39(m, 4H), 8.22(d, 1H), 8.26(d, 1H); LC/MS(m/z): 690(M+1)⁺。

实施例 2

(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸

按照通用工艺 H 添加碳酸钾(1.5 g, 10.8 mmol)将 5-溴-2-羟基-苯

甲酸甲酯(1.0 g, 4.32 mmol)与碘庚烷(1.46 g, 6.49 mmol)反应来制备 5-溴-2-庚氧基-苯甲酸。按照通用工艺 C 水解由此获得的酯来产生 5-溴-2-庚氧基-苯甲酸(0.950 g)。

由 4-溴苯基丙氨酸(5.g, 20.48 mmol), 2-羟基苯基硼酸(4.23g, 30.72mmol)和 Pd(PPh₃)₄(2.36 g, 2.038 mmol)按照工艺 D 产生相应的氨基酸, 进一步用含有 2-3 ml HCl 的无水甲醇酯化产生相应的 HCl 的盐 (2S)-氨基-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(5.0 g)来制备(2S)-氨基-3-(2'-羟基联苯-4-基)-丙酸。

5-溴-2-庚氧基-苯甲酸(0.231 g, 0.738 mmol)和(2S)-氨基-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.200 g, 0.738 mmol)然后按照通用工艺 A 与 HBTU(0.335 g, 0.885 mmol)和二异丙基乙胺(0.285 g, 2.21mmol)结合来产生(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.200g)。

由(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.080 g, 0.140 mmol)和 4-三氟甲基苯基硼酸(0.050 g, 0.281 mmol)按照通用工艺 G 产生(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸, 其进一步按照通用工艺 C 水解来产生标题化合物(0.020 g)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.14(t, 3H), 1.53(m, 8H), 1.92(m, 2H), 3.6(m, 2H), 4.21(m, 2H), 5.21(m, 1H), 7.12(d, 1H), 7.22(m, 2H), 7.36(d, 1H), 7.5(d, 2H), 7.58(m, 2H), 7.66(m, 1H), 7.78(m, 6H), 8.62(s, 1H), 8.9(bs, 1H).LC/MS: 699(M+1)⁺。

实施例 3

(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸

5-氯-2-羟基-苯甲酸(2.5g, 28.97mmol)和 2-氨基-3-(4-溴-苯基)丙

酸甲酯盐酸化物(4.26 g, 28.96 mmol)与 HBTU(6.59 g, 34.76mmol)和二异丙基乙胺(8 ml, 86.9mmol)按照通用工艺 A 偶联来产生相应的 3-(4-溴-苯基)-(2S)-(5-氯-2-羟基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯。

上述羟基化合物(0.500 g, 1.21 mmol)然后用庚基碘(0.410 g, 1.815 mmol)和碳酸钾(0.050 g, 3.025 mmol)烷基化来产生 3-(4-溴-苯基)-(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯(0.500 g)。

由 3-(4-溴-苯基)-(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯(0.090 g, 0.176 mmol)和三氟甲基硼酸(0.067 g, 0.352 mmol)与 Pd(PPh₃)(0.020 g, 0.0176 mmol)和 2 N Na₂CO₃(0.528 ml, 0.528 mmol)按照通用工艺 D 产生(2S)-(5-氯-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯,将其进一步按照通用工艺 C 进行水解来产生标题化合物(0.050 g)。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 1.11(t,3H),1.44(m,8H),1.87(m,2H),3.65 (dddd,2H),4.27(m,2H),5.50(m,1H),7.18(m,2H),7.4(d,1H),7.57(m,4H),7.68-7.85(m,4H),8.52(s,1H),8.98(bs,1H).LC/MS: 577(M+1)⁺。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实例。

实例	命名	LC/MS
4	3-联苯-4-基-(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-丙酸	539
5	(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	631
6	(2S)-[5-溴-2-(4-叔-丁基-苄氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	679
7	(2S)-(5-溴-2-异丙氧基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	575
8	(2S)-[5-溴-2-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	677
9	(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	661
10	(2S)-(5-溴-2-庚氧基-苯甲酰氨基)-3-[2'-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	715
11	(2S)-[5-溴-2-(3-苯基-丙氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	651
12	(2S)-[5-溴-2-(2-甲基-丁氧基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	603

实施例 13

3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

如通用工艺 A 所描述的将(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(1.0 g, 4.1 mmol)与 4-溴-苯甲酸(1.07 g, 5.3 mmol)反应产生 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-溴-苯甲酰-氨基)-丙酸(1.48 g)。

按照通用工艺 D 将 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-溴-苯甲酰氨基)-丙酸(100 mg, 0.23 mmol)与 4-三氟甲基苯基硼酸(0.133 mg, 0.69 mmol)反应产生白色固体标题化合物(98 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 3.07-3.25(m, 2H), 4.63-4.69(m, 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.39-7.42(m, 4H), 7.56-7.62(m, 4H), 7.1-7.84(m, 4H), 7.81-7.84(m, 4H), 7.92-7.95(m, 4H), 8.86(d, 1H); LC/MS: 490(M+1) $^+$ 。

实施例 14

3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-氯-4'-氟-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

按照通用工艺 D 将 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-溴-苯甲酰-氨基)-丙酸(100 mg, 0.23 mmol)与 3-氯-4-氟-苯基硼酸(0.123 mg, 0.69 mmol)反应来提供白色固体标题化合物(89 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 4.05(dd, 2H), 5.00(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.44(m, 4H), 7.62(m, 4H), 7.71(m, 1H), 7.74(m, 2H), 7.84(m, 1H), 7.96(m, 3H).LC/MS: 474(M+1) $^+$ 。

实施例 15

3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

按照通用工艺 D 将 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-溴-苯甲酰-氨基)-丙酸(100 mg, 0.23 mmol)与 4-三氟甲氧基苯基硼酸(145 mg, 0.69 mmol)反应产生白色固体标题化合物(101 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.08-3.15(m, 1H), 3.20-3.25(m, 1H), 4.62-4.68(m, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.39-7.46(m, 6H), 7.55-7.61(m, 4H), 7.77(d, 2H), 7.82(d, 2H), 7.92(d, 2H), 8.84(d, 1H); LC/MS: 524(M+1) $^+$ 。

实施例 16

3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-乙基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸

按照通用工艺 D 将 3-联苯-4-基-(2S)-[(5-溴-苯甲酰-氨基)-丙酸(100 mg, 0.23 mmol)与 4-乙基苯基硼酸(145 mg, 0.69 mmol)反应产生白色固体标题化合物(101 mg)。

LC/MS: 450(M+1) $^+$ 。

实施例 17

3-联苯-4-基-(2S)-[(3'-乙基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸

如通用工艺 A 所描述的将(2S)-氨基-3-联苯-4 基-丙酸甲酯(1.0 g, 4.1 mmol)与 3-溴-苯甲酸(1.07g, 5.3 mmol)反应产生 3-联苯-4 基-(2S)-[(3-溴-苯甲酰氨基)-丙酸(1.48 g)。

按照通用工艺 D 将 3-联苯-4-基-(2S)-[(3-溴-苯甲酰-氨基)-丙酸(100 mg, 0.23 mmol)与 4-乙基苯基硼酸(145 mg, 0.69 mmol)反应产生白色固体标题化合物(101 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) : δ 1.22(t,3H),2.61(q,2H),3.25-3.30(m,1H),3.37-3.39(m,1H),5.06-5.08(m,1H),6.75(d,1H,J=6.4Hz),7.15(d,2H),7.24-7.26(m,2H),7.30-7.33(m,1H),7.36-7.43(m,5H),7.49(t,4H),7.60(d,1H),7.64(d,1H),7.85(s,1H);LC/MS: 450(M+1) $^+$ 。

实施例 18

3-联苯-4-基-(2S)-[(4'-叔-丁基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸

按照通用工艺 D 将 3-联苯-4-基-(2S)-[(3-溴-苯甲酰-丙酸)-丙酸(100 mg, 0.23 mmol)与 4-叔-丁基苯基硼酸(125mg, 0.69 mmol)反应产生该白色固体标题化合物(95 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.31(s, 9H), 3.34-3.42(m, 1H), 3.42-3.46(m, 1H), 5.10-5.14(m, 1H), 6.62(bs, 1H), 7.25(s, 1H), 7.28(d, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.37-7.43(m, 4H), 7.44-7.49(m, 3H), 7.52-7.56(m, 4H), 7.64(d, 1H), 7.70-7.72(m, 1H,), 7.4(s, 1H); LC/MS: 478(M+1) $^+$ 。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实例。

实施例	命名	LC/MS
19	3-(5'-氯-2'-甲氧基-联苯-4-基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	554
20	3-(4-噻吩-3-基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	496
21	3-(4-噻吩-3-基-苯基)-(2S)-[(4'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-氨基]-丙酸	512
22	(2S)-(4-苄氧基-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	536

实施例 23

(2S)-[5-溴-(2-环戊基-乙酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

如通用工艺 A 所述由(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯的 HCl 盐(1.0 g, 2.6 mmol)和 5-溴-2-氨基-苯甲酸(0.5 g, 2.9 mmol)制备 (S)-(2-氨基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(1.53 g)。

如通用工艺 K 所述将 5 ml 的(S)-(2-氨基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(0.2 g, 0.04mmol)的 DCM 溶液与环戊基乙酰氯(82.6 mg, 0.06 mmol)和吡啶(60 mg, 0.08 mmol)反应。根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供白色固体标题化合物(0.2 g)。LCMS: 642(M+1)⁺。

¹Hs-NMR(CDCl₃): δ 1.1-1.26[m, 3H], 1.5-1.75[m, 3 H], 1.8-1.90[m, 2 H], 2.2-2.41[m, 2H], 2.48[d, 1H], 3.1-3.4[m, 2H], 5.0-5.1[m, 1H], 6.6[d, 1H], 6.89-6.97[m, 4H], 7.18-7.26[m, 6H], 7.43-7.52[m, 5H], 8.48(d, 1), 10.73(s, 1H)。

实施例 24

(2S)-[5-溴-2-(3,3,5-三甲基-己酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

用 3,5,5-三甲基己酰氯(1.2 eq., 23 μ L, 0.12 mmol)和吡啶(1.5 eq., 12 μ L, 0.15 mmol)连续处理实例 294 的(2S)-(2-氨基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(54.5 mg, 0.10 mmol)的 1 mL 无水 CH_2Cl_2 的溶液而且在无水 N_2 的气氛中搅拌一小时, 然后真空浓缩。通过闪蒸柱层析(己烷, EtOAc)纯化粗的残渣来提供目的酰胺, (2S)-[5-溴-2-(3,3,5-三甲基-己酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(68 mg)。如通用工艺 C 所述, 将甲酯(20 mg, 29 pmol)溶于 2.0 mL THF 和 0.5 mL MeOH 并用 2 N LiOH 水溶液(0.25 mL)皂化, 提供白色固体标题化合物(2S)-[5-溴-2-(3,3,5-三甲基-己酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸(20 mg)。

LCMS 673($\text{M}+1$)⁺。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 10.74[s, 1H], 8.51[d, 1H], 7.51[m, 3H], 7.43[m, 2H], 7.27-7.30[m, 2H], 7.16-7.26[m, 5H], 6.98[d, 2H], 6.88[d, 2H], 6.59[d, 1H], 5.03[dd, 1H], 3.28[dq, 2H], 2.36[m, 1H], 2.14[m, 1H], 1.11-1.25[m, 3H], 1.00[s, 3H], 0.92[s, 3H], 0.91[d, 6H]。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实例。

实施例	命名	LC/MS
25	(2S)-{4-[(联苯-4-羰基)-氨基]-3'-氯-4'-氟-联苯-3-羰基}-氨基-3-联苯-4-基-丙酸	669
26	2-[5-溴-(2S)-(4-叔-丁基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	692
27	(2S)-(5-溴-2-苯基乙酰氨基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	650
28	(2S)-[5-溴-2-(4-溴-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	715
29	(2S)-{5-溴-2-[2-(4-氟-苯基)-乙酰氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	668
30	2-{5-溴-(2S)-[(萘-2-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	686
31	(2S)-{5-溴-2-[(萘-1-羰基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	686
32	(2S)-[5-氯-2-(3-苯氧基-苯甲酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	683
33	(2S)-[2-(3-苄氧基-苯甲酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	697
34	(2S)-[5-溴-2-(2-丙基-戊酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	658
35	(2S)-[5-溴-2-(2-苯氧基-丙酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	680

实施例 36

(2S)-[5-溴-2-(4-叔-丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

按照通用工艺 F 用 4-叔-丁基苯磺酰基氯(0.025g, 0.11mmol)处理 2-(2-氨基-5-溴-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸(0.06g,0.11

mmol)[按照通用工艺 A 将(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)丙酸甲酯盐酸化物和 2-氨基-5-溴苯甲酸反应制备]的 CH_2Cl_2 溶液。在硅胶上利用乙酸乙酯己烷通过闪蒸柱层析纯化产物来提供白色固体(0.065 g)产物。

按照通用工艺 C 用 LiOH (2 eq, 1 N 水溶液)处理 2-[5-溴-2-(4-叔-丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)丙酸甲酯产生 0.034 g 的 2-[5-溴-2-(4-叔-丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)丙酸。

^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ 1.2(s, 9H), 3.04(dd, 1H), 3.21(dd, 1H), 4.58-4.70(m, 1H), 6.83-6.87(m, 2H), 6.94-6.99(m, 2H), 7.20-7.39(m, 6H), 7.42-7.49(m, 4H), 7.51-7.56(m, 2H), 7.64-7.72(m, 3H), 7.86(d, 1H), 9.29(d, 1H), 11.38(s, 1H), 13.06(s, 1H)。LC/MS: 727.1($\text{M}+1$)⁺。

实施例 37

(2S)-[5-溴-2-(4-叔-丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

向(L)-4-溴苯丙胺酸(8.55, 35.0 mmol), 2-苯氧基苯基硼酸(10.00 g, 46.73 mmol), 和四(三苯基磷)钼(4.0 g, 10% mmol)的混合物中添加 DME(140 mL)和 2N Na_2CO_3 当量的溶液(70 mL 140 mmol)。90°C 在 N_2 中加热生成的混合物 20h。当加热反应溶液时, 除去水层并浓缩上层的有机层。用 HCl 中和残余物并用二乙醚冲洗, 然后溶于甲醇并通过过滤除去不溶性固体。用 HCl /醚回流甲醇滤液 6 小时。除去溶剂之后, 用醚冲洗固体来提供 HCl 盐形式的(2S)-氨基-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(11.0 g, 28.65 mmol)。

按照通用工艺 A 所述将(2S)-氨基-3-(4'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(192 mg, 0.5 mmol)与 5-溴氨基苯甲酸(110 mg, 0.5 mmol)反应。通过 4-叔-丁基苯磺酰基氯(175 mg, 0.75 mmol)按照通用工艺 F 将产生的粗化合物磺酰基化。根据通用工艺 C 水解所产生的化合物来提供白色固

体标题化合物(219g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25(s, 9H), 3.25(dd, 1H), 3.35(dd, 1H), 5.01(dd, 1H), 6.62(d, 1H), 7.05-7.03(m, 4H), 7.12(t, 1H), 7.21(d, 2H), 7.45-7.33(m, 6H), 7.54-7.49(m, 5H), 7.60(d, 2H), 10.61(s, 1H)。LC/MS; 727(M+1) $^+$ 。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实例。

实施例	命名	LC/MS
38	3-联苯-4-基-(2S)-[5-溴-2-(4-叔-丁基-苯磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-丙酸	636
39	(2S)-(2-苯磺酰基-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	641
40	(2S)-(2-苯磺酰基-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	627
41	(2S)-[2-(4-叔-丁基-苯磺酰氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	683

实施例 42

2-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸

将 2-氨基-5-氯苯甲酸(0.58 g, 3.37 mmol)的 DMF(7.0 mL)溶液按照通用工艺 A 与(L)-4-溴苯丙胺酸甲酯盐酸化物(1.00 g, 3.37 mmol), HBTU(1.20 g, 3.37 mmol), 和 DIEA(1.80 mL, 10.13 mmol)反应。通过在硅胶上利用 1:1 DCM/己烷然后利用 DCM 进行闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.890 g 的白色固体 2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯。

将 2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯(0.600 g, 1.45 mmol)的 DME(10.0 mL)溶液与 4-三氟甲基苯硼酸(0.55 g, 2.91

mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.70 g, 0.14 mmol), 和 Na_2CO_3 (2.0 N, 3.50 mL, 3.64 mmol) 按照通用工艺 D 进行反应来产生 0.850 g 褐色油状的 2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯。

将 2-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯 (0.830 g, 1.74 mmol) 的 DCE (15 mL) 溶液与 1-萘醛 (0.244 g, 3.50 mmol), 三乙基硼氢化钠 (0.553 g, 2.61 mmol), 以及乙酸/DCM (1.0 M, 2.0 mL) 按照通用工艺 E 进行反应。在硅胶上利用 DCM/己烷 65: 35 闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.580 g 无色油状的 2-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯。用 LiOH (0.123 g, 2.92 mmol) 按照通用工艺 J 处理这些酯来产生 0.405 g 的白色固体标题化合物 2-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸。

LCMS $603(\text{M}+1)^+$ 。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.62[d,1H], 8.10[m,1H], 8.03[m,1H], 7.92[m,1H], 7.81[m,2H], 7.72[m,2H], 7.59[m,3H], 7.50[m,2H], 7.38[m,3H], 7.23[dd,1H], 6.67[d,1H], 4.47[m,1H], 3.25[dd,1H], 3.16[s,2H], 3.07[m,1H]。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实例。

实施例	命名	LC/MS
43	(2S)-{5-氯-2-[(萘-1-基甲基)-氨基]-苯甲酰氨基}-3-(2'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	603
44	(2S)-[5-溴-2-(2-甲基-戊基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	616
45	(2S)-[3,5-二氯-2-(2-甲基-丁基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	591
46	(2S)-{2-[3-(4-叔-丁基-苯氧基)-苯甲基氨基]-5-氯-苯甲酰氨基}-3-(2'-羟基-联苯-4-基)-丙酸	649

实施例 47

(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸

将(L)-4-溴苯丙胺酸(7.0 g, 28.mmol)的 DME(100 mL)溶液与 3-羟基苯基硼酸(5.14 g, 37.2 mmol), 四(三苯基膦)钯(3.3 g, 2.8 mmol), 以及 Na_2CO_3 水溶液(2.0 N, 43.0 mL, 86 mmol)按照通用工艺 D 进行反应。除去溶剂之后, 用醚和 DCM 冲洗固体来提供 HCl 盐形式的(2S)-氨基-3-(3'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯(8.20 g, 31.9 mmol)。

将 2-氨基-5-氯-苯甲酸(1.95 g, 11.38 mmol)的 DMF(10.0 mL)溶液与(2S)-氨基-3-(3'-羟基-联苯-4-基)丙酸甲酯(3.50 g, 11.38 mmol), HBTU(3.98 g, 10.50 mmol), 和 DIEA(6.08 mL, 34.15 mmol)按照通用工艺 A 进行反应。在硅胶上利用 DCM/己烷 85: 15 和增加 DCM 梯度以及最后含有 0.25%甲醇的 DCM 闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 1.75 g 白色固体(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(3'-羟基-联苯-4-基)-丙酸甲酯。

LCMS: 425(M+1)⁺。

按照通用工艺 E 将(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(3'-羟基-联苯-4-基)丙酸甲酯(0.850 g, 2.00 mmol)的溶液与乙醛(0.350 g, 6.01 mmol), 三乙酸基硼氢化钠(0.850 g, 4.00 mmol), 以及乙酸/DCM(1.0 M, 3.00 mL)反应。在硅胶上利用含有 15%己烷的 DCM 以及增加 DCM 梯度和最后含有 0.25%甲醇的 DCM 进行闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.540 g 的酚酯。

将酚酯(0.240 g, 0.49 mmol)的 DCM(5.0 mL)溶液与乙酸铜(0.100 g, 0.54 mmol), 和 4-三氟甲苯硼酸(0.236 g, 1.24 mmol), 和三乙胺(0.350 mL)按照通用工艺 D 进行反应。在硅胶上利用含有 5%己烷的 DCM 闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.133 g 的(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸甲酯。用这些酯(0.110

g, 0.17 mmol)按照通用工艺 J 与 LiOH(0.03mg, 0.70 mmol)反应来产生 0.095g 的白色固体(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸。

LCMS: 612(M+1)⁺。 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 11.56[s, 1 H], 8.28[d, 1 H], 7.59[d, 2 H], 7.42[dd, 1 H], 7.35[dd, 1 H], 7.28[m, 4 H], 7.19[t, 1 H], 7.15[d, 1 H], 7.09[d, 1 H], 7.02[dd, 1 H], 7.00[dd, 1 H], 5.05[m, 1 H], 3.32[m, 2 H], 2.79[q, 4 H], 0.69[t, 6 H]。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实施例。

实施例	命名	LC/MS
48	(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(3-氯-4-氟-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	595
49	(2S)-(5-溴-2-哌啶-1-基-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	600
50	(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	573
51	(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-3-[3'-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-联苯-4-基]-丙酸	627
52	3-[3'-(4-叔-丁基-苯氧基)-联苯-4-基]-(2S)-(5-氯-2-二乙基氨基-苯甲酰氨基)-丙酸	599

实施例 53

(2S)-[5-氯-2-(4-甲基硫烷基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

将按照通用工艺 A 通过(2S)-氨基-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯和 2-氨基-5-氯苯甲酸反应制备的(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸(0.154 g, 0.307 mmol)的溶液按照通用工艺 G 与 4-(甲硫基)苯基硼酸(0.130 g, 0.768 mmol), 乙酸铜(0.084 g, 0.460 mmol), 和三乙基胺(0.215 mL, 1.535 mmol)进行反应。在硅胶上

利用含有 25%己烷的 DCM 闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.075 g 的油状 2-[5-氯-2-(4-甲基硫烷基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯。用 LiOH(0.019 g, 0.441mmol)按照通用工艺 I 处理这些酯来产生 0.049 g 的 2-[5-氯-2-(4-甲磺酰基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸。

LCMS: 610(M+1)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.94[bs, 1H], 7.49[d, 2 H], 7.47[d, 1 H], 7.22[m, 10 H], 7.06[d, 2 H], 6.99[d, 2 H], 6.88[d, 2 H], 6.50[d, 1 H], 4.99[m, 1 H], 3.30[m, 2 H], 2.45[s, 3 H]。

实施例 54

2S-[5-氯-2-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸

将上述制备的(2S)-(2-氨基-5-氯-苯甲酰氨基)-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸(0.154 g, 0.307 mmol)与 3-氯-4-氟苯硼酸(0.13 g, 0.77 mmol), 乙酸铜(0.084 g, 0.460 mmol), 和三乙基胺(0.215 mL, 1.535 mmol)按照通用工艺 G 进行反应。利用 DCM 作为洗脱液通过柱层析纯化粗产物然后如通用工艺 I 所述进行水解来提供淡黄固体标题化合物(20 mg)。

LCMS: 615(M+1)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 3.12[m, 1H], 3.39[m, 1H], 4.84[m, 1H], 6.61[m, 1H], 6.79-7.58[m, 19H], 8.88[s, 1H]。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实施例。

实施例	命名	LC/MS
55	(2S)-[5-溴-2-(4-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	676
56	(2S)-[5-氯-2-(4-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	631
57	(2S)-[5-氯-2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	631
58	(2S)-[5-氯-2-(4-甲氧基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	593
59	(2S)-[2-(4-叔-丁基-苯基氨基)-5-氯-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	619
60	(2S)-[5-氯-2-(3,4-二氟-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	599
61	(2S)-[5-氯-2-(4-氟-3-甲基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	595
62	(2S)-[5-氯-2-(3,4-二氯-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	631
63	(2S)-[5-氯-2-(4-三氟甲氧基-苯基氨基)-苯甲酰氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	647

实施例 64

(2S)-[(1-乙酰基-吡咯烷-(2R)-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸

向 2-联苯-4-基-(1S)-(甲氧基羰基)乙基铵氯(1.464 g, 5.02 mmol)和 (2R)-甲酰基-吡咯烷-1-羧酸叔-丁基酯(1.0 当量, 1.00 g, 5.02 mmol)的 25 mL 甲醇和 25mL THF 的混合物溶液中添加冰乙酸(1.5 当量, 0.43 mL, 7.53 mmol)并室温搅拌混合物十分钟。向其中添加小部分的 1.0 N 的 NaCNBH₃ 的 THF 溶液(1.5 当量, 7.53 mL, 7.53 mmol)并在室温搅拌反应混合物。除去溶剂并将残余物溶于水和 DCM 以及分开。通过

Na₂SO₄干燥有机部分，过滤和浓缩。通过闪蒸柱层析(2: 1 EtOAc 己烷，然后 EtOAc)纯化粗产物粗产物来提供无色稠油状的(2R)-[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基)-甲基]-吡咯烷-1-羧酸叔-丁基酯(1.440 g)。溶于 10 mL 无水 CH₂Cl₂ 的部分产物(450 mg, 1.03 mmol)随后用 4'-三氟甲基-联苯-4-羰基氯化物(1.2 当量, 351 mg, 1.23 mmol)(由 4'-三氟甲基-联苯-4-羧酸通过在亚硫酸氯纯溶液中回流加热然后除去过量试剂并真空挥发合成)的无水 CH₂Cl₂(10 mL)溶液，在 0℃三乙胺(3.0 当量, 0.43 mL, 3.08 mmol)存在下进行浓缩。在允许逐步升温至室温的温度下搅拌反应溶液直至通过 TLC 显示反应完全。除去溶剂并通过闪蒸柱层析(1: 1 EtOAc/己烷)纯化粗残余物来提供白色固体(2R)-{[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔-丁基酯(496 mg)。

将(2R)-{[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔-丁基酯(318 mg, 0.463 mmol)置于无水三角瓶中并且三角瓶加盖以及用干燥 N₂ 清洗。三角瓶然后装入 5 mL 的 4N HCl/二恶烷并在室温搅拌 1 小时。除去溶剂并且用醚冲洗粗产物以及在真空中干燥来提供 288 mg 的目的产物，(2R)-{[(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-甲基}-吡咯烷氯化物，其使用时不需进一步纯化。盐酸胺(15 mg, 24 μmol)溶于无水 CH₂Cl₂(1 mL)并添加乙酰氯(3.0 当量, 5.1 μL, 72 μmol)，和三乙胺(5.0 当量, 17 μL, 120 μmol)且如通用工艺 J 所述进行该反应。通过闪蒸柱层析纯化粗产物来提供(2S)-[(1-乙酰基-吡咯烷-(2R)-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(16 mg)。按照通用工艺 C 皂化甲酯(15 mg, 24 μmol)来提供 15 mg 的标题化合物，(2S)-[(1-乙酰基-吡咯烷-(2R)-基甲基)-(4'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸。LLCMS; 615(M+1)⁺

实施例 65

(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧

基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯

7-羟基-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2,3-(3S)-二羧酸 2-叔-丁基酯(17.05 mmol, 5.0 g)的无水 THF 溶液与 1-溴甲基-4-三氟甲基苯(37.5 mmol, 9.0 g), 和碳酸钾(85.0 mmol, 11.8 g)通过通用工艺 H 进行反应。冷却反应并注入水(250 ml)中并用乙酸乙酯(3×100 ml)萃取。用盐水萃取有机物并通过硫酸钠干燥。除去溶剂来产生 7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-(3S)-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-(4-三氟甲基-苄基)酯, 其使用时不进行进一步纯化。

产生的酯, 7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-(3S)-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-(4-三氟甲基-苄基)酯, 通过通用工艺 I 在水(30 ml)和 THF(60 ml)中用氢氧化锂一水合物(28.6 mmol, 1.2 g)处理。通过硅胶(20 %乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗产物来产生 3.5 g 的 7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-(3S)-二羧酸 2-叔-丁基酯。

LC/MS: 352(M+1-叔-丁基酯)。

如通用工艺 A 所述, 将 7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,-(3S)-二羧酸 2-叔-丁基酯(0.700 g, 1.552 mmol,如上所述制备)的 DMF 溶液与(2S)-氨基-3-联苯-4-基)丙酸甲酯盐酸化物(0.453 g, 1.552 mmol), HBTU(0.590 g, 1.552 mmol), 和 DIEA(1.00 mL, 5.432 mmol)进行反应。通过利用己烷: 乙酸乙酯(2: 1)作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生 0.810 g 的(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯。通过通用工艺 I 用 LiOH(0.182 g, 4.358 mmol)处理酯(0.750 g, 1.089 mmol)的 THF(12.0mL)溶液来提供 0.720 g 的白色固体的标题化合物(3S)-(2-联苯-4-yl-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯。

LCMS: 675(M+1)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.78[m, 10 H], 7.42[d, 1 H], 7.11[m, 2 H], 7.06[m, 1 H], 6.97[m, 1 H], 6.85[m, 1 H], 5.28[s, 2 H], 5.10[m, 2 H], 4.69[m, 2 H], 3.70[bs, 1 H], 3.53[m, 1 H], 3.32[m, 3 H],

1.71[s, 9 H]。

实施例 66

3-联苯-4-基- {[2-(环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸:

3-联苯-4-基-(2S)- {[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯盐酸化物 (0.060 g, 0.095 mmol, 通过用 HCl/二恶烷对 (3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯去保护制备, 4.0 M)的 DCM(3.0 mL)溶液与环戊基乙酰氯(0.028 g, 0.191 mmol)和 TEA(0.050 mL, 0.335 mmol)按照通用工艺 J 进行反应。通过利用含有 30%己烷的 CHCl_3 作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生 0.063 g 的 3-联苯-4-基-(2S)- {[2-(环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯。通过通用工艺 I 用 LiOH(0.013 g, 0.297 mmol)处理酯(0.052 g, 0.074 mmol)的 THF(3.0mL)溶液来提供(0.046 g)的白色固体标题化合物 3-联苯-4-基-(2S)- {[2-(环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸。

LCMS: $685(\text{M}+1)^+$ 。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.62[s, 1 H], 8.03[d, 3 H], 7.89[m, 4 H], 7.61[m, 4 H], 7.40[t, 1H], 7.19[m, 3 H], 5.42[d, 2H], 4.96[m, 1 H], 4.57[m, 2 H], 3.43[m, 4 H], 2.80[m, 4 H], 2.51[m, 2 H], 2.03[m, 2 H], 1.78[m, 4 H], 1.38[m, 2H]。

实施例 67

3-联苯-4-基-(2S)- {[2-(3, 3-二甲基-丁酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

3-联苯-4-基-(2S)- {[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯 盐酸化物 (0.100 g, 0.159 mmol, 通过用 HCl/二恶烷处理 (3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁酯去保护

获得, 4.0 M)的 DCM(4.0 mL)溶液与叔-丁基乙酰氯(0.028 g, 0.202 mmol), 和 TEA(0.085 mL, 0.479 mmol)按照通用工艺 J 进行反应。通过利用含有 30%己烷的 CHCl_3 作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生 0.080 g 的 3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(3, 3-二甲基-丁酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯。通过通用工艺 I 用 LiOH(0.012 g, 0.273 mmol)处理该酯(0.047 g, 0.068 mmol)的 THF(3.0mL)溶液来提供(0.039 g)的白色固体标题化合物 3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(3,3-二甲基-丁酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸。

LCMS: $673(\text{M}+1)^+$. ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.38[m, 8 H], 7.10[d, 2 H], 7.00[d, 2 H], 6.78[m, 3 H], 6.65[s, 1 H], 5.17[m, 1 H], 4.97[s, 2 H], 4.68[m, 2 H], 4.45[m, 1 H], 4.10[d, 1 H], 3.26[dd, 1 H], 3.10[dd, 1 H], 3.01[m, 1 H], 2.85[dd, 1 H], 1.02[s, 2 H], 0.96[s, 9 H]。

实施例 68

3-联苯-4-基-(2S)-{[2-叔-丁基氨基甲酰-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯盐酸化物(0.120 g, 0.159 mmol, 通过用 HCl/二恶烷 对(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯去保护, 4.0 M)的 DCM(4.0 mL)溶液与叔-丁基异氰酸酯 (0.0285 g, 0.287 mmol)和 DIEA(0.100 mL, 0.575 mmol)按照通用工艺 L 进行反应。通过利用 CHCl_3 作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生 0.095 g 的 3-联苯-4-基-(2S)-[2-叔-丁基氨基甲酰-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯。通过通用工艺 I 用 LiOH(0.016 g, 0.378 mmol)处理该酯(0.065 g, 0.094 mmol)的 THF(3.0mL)溶液来提供 0.051 g 的白色固体标题化合物 3-联苯-4-基-(2S)-{[2-叔-丁基氨基甲酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸。

LCMS: 674(M+1)⁺. ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.54[d, 2 H], 7.44[d, 2 H], 7.36[d, 2 H], 7.33-7.25[m, 3 H], 6.99[d, 1 H], 6.93-6.85[m, 3 H], 6.69[d, 2 H], 6.58[s, 1 H], 5.01[bs, 2 H], 4.83[s, 2 H], 4.76[m, 1 H], 4.53[m, 1 H], 4.14[q, 2 H], 3.19[d, 1 H], 3.03[m, 1 H], 2.87[q, 2 H], 1.27[s, 9 H].

实施例 69

(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯盐酸化物(0.060 g, 0.095 mmol, 通过用 HCl/二恶烷 对 (3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯去保护制备, 4.0 M)的 DCM(3.0 mL)溶液与异丁基氯甲酸酯(0.026 g, 0.198 mmol)和 TEA(0.050 mL, 0.575 mmol)按照通用工艺 K 进行反应。通过利用 CHCl₃/己烷 1: 1 作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生 0.060 g 的 (3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯甲酯。通过通用工艺 I 用 LiOH(0.015 g, 0.348 mmol)处理酯(0.060 g, 0.087 mmol)的 THF(3.0mL)溶液来提供 0.051 g 的白色固体标题化合物 (3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯。

LCMS: 674(M+1)⁺.

实施例 70

(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯

按照通用工艺 A 向 (3S)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯(5.00 g, 17.05 mmol), 2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基-氯化铵 (1.0 eq., 4.97 g, 17.05 mmol), 和 HBTU(1.2 eq., 7.76 g, 20.46 mmol)的无水 DMF(170 mL)溶液中添加 DIEA(2.5 eq., 7.42 mL, 42.62

mmol)。闪蒸柱层析(40-70 % EtOAc 的己烷溶液)提供 7.55 g 的白色固体标题化合物。

LCMS: 531(M+1)⁺。

实施例 71

(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸

向(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯(0.2 g, 0.38 mmol)4-(三氟甲基)苯基硼酸 (2.8 eq., 0.2 g, 1.05 mmol), 醋酸铜 (1.02 eq., 70 mg, 0.39 mmol)以及 1g 粉末 4-埃分子的 4 mL 无水 CH₂Cl₂ 溶液中添加三乙胺(3.8 当量, 0.2 mL, 1.44 mmol), 如通用工艺 G 所述。通过在硅胶上用 CH₂Cl₂ 作为洗脱液闪蒸柱层析纯化粗产物来提供(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基-羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯。随后按照 C 皂化酯来产生标题化合物(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸(100 mg)。

LCMS: 661.(M+1)⁺。

实施例 72

(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯

按照通用工艺 G 向实施例 70(0.2 g, 0.38 mmol), 4 叔-丁基苯基硼酸 (3.0 eq., 0.2 g, 1.15 mmol)醋酸铜(1.02 eq, 70 mg, 0.39 mmol)和 1 g 的粉末 4-埃分子的 4 mL 无水 CH₂Cl₂ 的溶液中添加三乙胺(3.8 eq., 0.2 mL, 1.44 mmol)。通过在硅胶上用 CH₂Cl₂ 作为洗脱液闪蒸柱层析纯化粗产物来提供(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯, 其被按照通用工艺 N 去保护来提供 3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯盐酸化物(0.1 g)。

上述化合物(0.1 g, 0.17 mmol)与异丁基氯甲酸酯(0.070 g, 0.51 mmol), 和 TEA(0.060 mL, 0.85 mmol)按照通用工艺 K 进行反应。通过利用含有 30%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生 0.060g 的(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯。通过通用工艺 I 用 LiOH(0.011 g, 0.27 mmol)处理该酯(0.060 g, 0.090 mmol)的 THF(3.0mL)溶液来提供 0.051g 的白色固体标题化合物。

LCMS: $650(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.7[s, 1 H], 7.61[d, 2 H], 7.53[d, 2 H], 7.43[d, 2 H], 7.37-7.34[m, 3H], 7.20[d, 2 H], 7.15-7.12[m, 1 H], 6.88[d, 2 H], 6.78[d, 2 H], 4.80[m, 1 H], 4.55[m, 2 H], 4.36[m, 2 H], 3.82[m, 1 H], 3.65[m, 1 H], 3.34[s, 3H], 3.06-3.02[m, 2 H], 1.26[s, 9 H], 0.88[d, 2H], 0.70[d, 3H]。

实施例 73

7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯

7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,(3S)-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-甲酯(2.68 g, 8.7 mmol)的 DCM(15 mL)溶液用乙酸铜(3.17 g, 17.4 mmol), 4-叔-丁基苯基硼酸(4.65 g, 4.8 mmol)和 TEA(7.32 mL, 52.2 mmol)按照通用工艺 G 进行处理。通过利用己烷: EtOAc(70: 30)在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 1.2 g 的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-甲酯, 其按照通用工艺 N 去保护来产生 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧酸甲酯盐酸化物(0.99 g)。

0.99 g(2.9 mmol)的上述盐酸化物与 0.4 g(2.9 mmol)的异丁基氯甲酸酯按照通用工艺 K 反应, 溶剂蒸发后利用 7: 3 己烷和乙酸乙酯柱层析产生 1.1 g 的甲酯, 所述甲酯按照通用工艺 I 水解来产生 1.17 g 的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3S-二羧酸 2-异丁基酯。

LCMS $426(M+1)^+$

按照通用工艺 A 将上述酸(0.5 g, 1.1 mmol)与 0.27 g(1.1 mmol)的 2S-氨基-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯进行反应。利用 3: 2 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液在硅胶上进行闪蒸柱层析纯化粗产物来提供 1.17g 的白色固体 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[2-(4-羟基-苯基)-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯。

LCMS: 603(M+1)⁺

将 50 mg(0.083 mmol)的上述化合物与 30 mg(0.24 mmol)的苯基硼酸按照工艺 G 进行反应。利用 DCM 作为洗脱液柱层析产生酯, 按照通用工艺 I 水解酯来产生 20 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS 665(M+1)⁺

实施例 74

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

按照通用工艺 J 将 100 mg(0.17 mmol)的 3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯盐酸化物(按照实施例 72 制备)与 28.5 mg(0.19 mmol)的环戊基乙酰氯进行反应。蒸发溶剂然后利用 7: 3 己烷/乙酸乙酯柱层析产生 110 mg 的甲酯, 通过通用工艺 I 水解甲酯来产生 107 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS 659(M+1)⁺

实施例 75

(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯

按照通用工艺 A 用(2S)-氨基-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯盐酸化物(2.20 g, 7.50 mmol), HBTU(2.54 g, 6.70 mmol)和 DIEA(4.25 mL, 23.80 mmol)处理 7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-(3S)-二羧酸 2-叔-丁基酯(2.00 g, 6.80 mmol)的 DMF(8.0 mL)溶液。通过利用 CHCl₃ 作为流动相

在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 2.20 g 的(3S)-[(2S)-(4-溴-苯基)-1-甲氧基羰基]-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯。

按照通用工艺 G 用乙酸铜 (0.817 g, 4.499 mmol), 4-叔-丁基苯基硼酸 (1.33 g, 7.497 mmol), 和 TEA(2.09 mL, 14.995 mmol) 处理 (3S)-[(2S)-(4-溴-苯基)-1-甲氧基羰基]-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯(1.60 g, 2.99 mmol)的 DCM(25 mL)溶液。通过利用己烷/EtOAc(70: 30)在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.250 g 的 3(S)-[(2S)-(4-溴-苯基)-1-甲氧基羰基]-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯。

向(3S)-[(2S)-(4-溴-苯基)-1-甲氧基羰基]-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯(0.250 g, 0.414 mmol)中添加 HCl/二恶烷 (4.0 M, 10 mL)并且在室温搅拌溶液 1 小时。减压浓缩溶液来产生相应白色固体胺。向其中添加 DCM(10 mL)和环戊基乙酰氯(52 mg, 0.354 mmol)和 TEA(0.140 mL, 0.993 mmol)。搅拌反应 30 分钟以及减压浓缩。通过利用己烷: EtOAc(70: 30)在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.150 g 的 3-(4-溴-苯基)-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯。

按照通用工艺 D 用 3-氯-4-氟-苯基硼酸(62 mg, 0.353 mmol), Pd(PPh₃)₄(35 mg), 和 Na₂CO₃(0.500 mL)处理 3-(4-溴-苯基)-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯(0.160 g, 0.20 mmol)的甲苯(3.0 mL)溶液。通过利用己烷: EtOAc(80: 20)在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.120 g 的 (2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯, 根据通用工艺 I 水解所产生的酯来提供 0.105 g 的白色固体标题化合物。

LCMS 711(M + 1)⁺。

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.54[d, 1 H], 7.47[d, 1 H], 7.308[m, 5 H],

7.16-7.04[m, 3 H], 6.85[m, 4 H], 6.67[s, 1 H], 5.22[m, 1 H], 4.82-4.66[m, 2 H], 4.55-4.42[m, 2 H], 4.08[d, 1 H], 3.40-3.29[m, 1 H], 3.12-2.87[m, 2 H], 2.42-2.16[m, 2 H], 1.77[m, 2 H], 1.59-1.48[m, 4 H], 1.26[s, 9 H], 1.07[m, 2 H]。

实施例 76

3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2,2-二甲基-丙酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

根据通用工艺 E 用异丁醛(0.024 g, 0.34 mmol), 冰乙酸(0.03 g, 0.51 mmol)以及三乙酸基硼氢化钠(0.089 g, 0.42 mmol)处理 0.1 g(0.17 mmol)的 3-联苯-4-基-(2S)-{[f-(4-叔-丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯盐酸化物(在实施例 72 中制备)的 DCE 溶液。通过利用 75%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生 0.070g 的 3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-异丁基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基氨基}-丙酸甲酯。

通过通用工艺 I 水解酯的溶液来提供 0.065 g 的白色固体标题化合物 3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2,2-二甲基-丙酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸。

LCMS: 606(M+1)⁺

实施例 77

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(丙烷-2-磺酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

按照通用工艺 F 用异丙基磺酰氯(0.024 g, 0.17 mmol), 和吡啶(0.134 g, 1.7 mmol)处理 0.1 g(0.17 mmol)的 3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯盐酸化物(如在实施例 72 中制备)的 DCM 溶液。通过利用 40%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生 0.060g 的 3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(丙烷-2-磺酰基)-1,2,3,4-四氢-

异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯,根据通用工艺I水解酯来提供0.065 g 的标题化合物。

LCMS: 656(M+1)⁺。

实施例 78

3-联苯-4-基-(2S)-{[2-二甲基氨基甲酰基甲基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

向 46 mg(0.074 mmol)的 3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸盐氯化物(如在实施例 66 中制备)的 2ml 无水 CH₃CN 搅拌溶液中添加 N-异丙基-α-溴乙酰胺(1.2 当量, 0.088mmol, 15.9mg)和无水碳酸钾(3.0eq., 0.22mmol, 31mg)并且加热回流生成的混合物 4-8 小时,然后冷却和浓缩。将粗残余物直接置于硅胶柱顶部并用乙酸乙酯/己烷洗脱来提供 25 mg 的 3-联苯-4-基-(2S)-{(异丙基氨基甲酰-甲基)-[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯。

LCMS 674(M+1)⁺。

根据通用工艺 C 皂化该酯来提供 24 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS 660(M + 1)⁺。

实施例 79

3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

按照通用工艺 G 用乙酸铜(0.59 g, 3.3 mmol), 4-叔-丁基苯基硼酸(0.87 g, 4.8 mmol), 和 TEA(1.0 mL, 7.9 mmol)处理 6-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-甲酯(0.5 g, 1.62 mmol)的 DCM(15 mL)溶液。通过利用己烷/EtOAc(70: 30)在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.35 g 的 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-甲酯,利用通用工艺 N 对其去保护来产生 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧酸甲酯盐酸化物(0.27 g)。

270 mg(0.79 mmol)的上述盐酸化物按照通用工艺 J 与 128 mg(0.87 mmol)环戊基乙酰氯反应。蒸发溶剂然后利用 7: 3 己烷和乙酸乙酯柱层析产生 296 mg 的甲酯, 通过通用工艺 I 水解甲酯来产生 221 mg 的白色固体标题化合物。LCMS 450(M + 1)⁺

按照通用工艺 A 将 100 mg(0.22mmol)的上述酸与(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(59.7 mg, 0.22 mmol)反应。利用 10%乙酸乙酯的己烷溶液柱层析原料来提供酯, 通过通用工艺 C 水解酯来提供 113 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 659(M + 1)⁺

实施例 80

3-联苯-4-基-2-{[7-[2-(4-叔-丁基-苯基)-乙氧基]-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

按照通用工艺 M 在-20℃向 0.1 g(0.17 mmol)的(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁酯(实施例 70), 4-叔-丁基苯乙醇(0.047 g, 0.25 mmol)和三苯磷聚苯乙烯(0.25 g, 0.25 mmol)的 DCM 溶液中添加 DIAD(0.05 g, 0.25 mmol)。通过利用 30%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-[2-(4-叔-丁基-苯基)-乙氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁酯(0.044 g), 根据通用工艺 N 对其去保护来产生 3-联苯-4-基-(2S)-({7-[2-(4-叔-丁基-苯基)-乙氧基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(37 mg)。

根据通用工艺 J 向上述化合物(37 mg, 0.062 mmol), 环戊基乙酰氯(10.9 mg, 0.075 mmol)的 DCM(2 ml)溶液中添加 TEA(31.6 mg, 0.31 mmol)。利用己烷: EtOAc(70: 30)在硅胶上通过闪蒸柱层析纯化粗产物来产生酯, 根据通用工艺 I 水解酯来提供 0.030 g 的标题化合物。

LCMS: 688(M+1)⁺. ¹H-NMR(DMSO-d₆) 7.61[m, 2 H], 7.51-7.41[m, 4 H], 7.35-7.29[m, 3 H], 7.19-7.11[m, 4H], 7.01[m, 1 H], 6.75-6.66[m, 2 H], 5.10[m, 1 H], 4.69-4.57[m, 2 H], 4.36[Br s, 1 H], 4.26-4.19[m, 1 H], 4.09-3.97[m, 2 H], 3.34[d, 4H], 3.06-2.81[m, 4 H], 2.44[d, 1 H], 2.18-2.01[m, 2H], 1.73-0.93[m, 15H]。

实施例 81

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-吡咯烷-1-基-乙酰基-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

向 100 mg(0.17 mmol)的(3S)-联苯-4-基-2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯盐酸化物(来自实施例 72)的 2 ml DCM 溶液中添加溴乙酸酐(50 mg, 0.2 mmol)并在室温搅拌 20 分钟。向此反应混合物(0.060 g, 0.85 mmol)中添加吡咯烷并允许在室温下反应过夜。通过利用 70%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生 0.040g 的甲酯, 通过通用工艺 I 水解来提供 0.030 g 的固体标题化合物。

LCMS : 661(M+1)⁺。 ¹H NMR(DMSO-d₆)7.63-7.61[m, 2 H], 7.55-7.50[m, 2 H], 7.38-7.33[m, 2 H], 7.18-7.10[m, 6H], 6.91-6.85[m, 3 H], 6.75[m, 1H], 5.00[m, 1 H], 4.50-4.44[m, 4 H], 3.34[Br s, 6H], 3.12-3.03[m, 4 H], 2.05-1.91[m, 4H], 1.26[s, 9H]。

实施例 82

7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯

在-20℃按照通用工艺 M 向 51 mg(0.5 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[2-(4-羟基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-(2S)-羧酸异丁基酯(在实施例 73, 步骤 3 中制备), 3,3-二甲基丁醇(0.051 g, 0.5 mmol)以及三苯磷聚苯乙烯 (0.5 g, 0.5 mmol)的 DCM 溶液中添加 DIAD(0.1 g, 0.5 mmol)。通过利用 30%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗化合物来产生 0.053g 的甲酯。

通过通用工艺 I 用 LiOH(0.009 g, 0.23 mmol)处理酯(0.053 g, 0.077 mmol)的 THF(3.0mL)溶液来提供 0.040 g 的标题化合物。

LCMS: 674(M+1)⁺。

实施例 83

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸

按照通用工艺 N 对 0.5 g(0.94 mmol)的(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯(实施例 70)去保护来产生 438 mg 的 3-联苯-4-基-(2S)-{[7-羟基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯盐酸化物。

在 0℃向上述化合物(438 mg, 0.94 mmol)以及乙酸乙酯和饱和 NaHCO₃(1: 1)的搅拌溶液中添加 151 mg(1.0 mmol)的环戊基-乙酰氯。反应混合物加热至室温并另外搅拌两小时。分离有机层并用水和盐水冲洗, 然后蒸发溶剂冲洗来产生 500 mg 的 3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-羟基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯。

在 0℃向上述苯酚(500 mg, 0.95 mmol), NEt₃(187 mg, 1.85 mmol)和 DMAP(cat)的 DCM(5 ml)的搅拌溶液中添加三氟甲基磺酸酐。继续搅拌 30 分钟然后添加 10 ml 的 DCM。反应混合物用饱和柠檬酸、水和盐水冲洗然后经过量 Na₂SO₄ 干燥。过滤然后蒸发真空蒸发溶剂产生 528 mg 的三氟甲磺酸, 其用于下一步骤而不必纯化。

将上述三氟甲磺酸(250 mg, 0.37 mmol), 4-叔-丁基苯基硼酸(140 mg, 0.74 mmol), Pd(PPh₃)₄(42 mg, 0.037 mmol)和 0.75 ml 的 2N Na₂CO₃ 吸收在 10 ml 甲苯中并用氮气脱气 15 分钟。在 90℃搅拌反应混合物过夜然后按照方法 D 加工和纯化产生酯, 按照通用工艺 C 水解酯来提供 100 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 643(M + 1)⁺。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实施例。

实施例	命名	LC/MS
84	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	575
85	(3S)-[1-羧基-(2S)-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	767
86	3-(2'-苄氧基-联苯-4-基)-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	667
87	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	517
88	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2,2-二甲基-丙酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	659
89	(2S)-{[2-乙酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基-丙酸	617
90	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丙基酯	661
91	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-苄基乙酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	693
92	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸甲酯	633
93	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸乙基酯	647
94	7-苄氧基-(3R)-(2-联苯-4-基-(1R)-羧基-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	607
95	7-苄氧基-(3R)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	607
96	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	661

97	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-乙氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	545
98	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(4-氯-苯甲酰)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	713
99	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁酯	677
100	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(3-氯-4-氟-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	645
101	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-氯-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	627
102	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-氰基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	618
103	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-甲氧基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	623
104	(3R)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	661
105	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-环丙基羰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	643
106	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-环丁基羰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	657
107	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-环戊基羰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	671
108	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-环己基羰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	685
109	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-异丙氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	559
110	(3R)-(2-联苯-4-基-(1R)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁酯	661
111	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(3-甲基-丁氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	587

112	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-二甲基氨基甲酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	646
113	3-联苯-4-基-(2S)-[2-二乙基氨基甲酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	674
114	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(哌啶-1-羰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	686
115	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-二异丙基氨基甲酰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	702
116	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸烯丙酯	659
117	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-环庚基羰基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	699
118	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸丁酯	675
119	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	671
120	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(2-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	661
121	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羰基-乙基氨基甲酰基)-7-(3,4-二氟-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	629
122	(3S)-[1-羰基-(2S)-(4-羟基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	601
123	(3S)-[2-(4-苄氧基-苯基)-(1S)-羰基-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	691
124	(3S)-{(1S)-羰基-2-[4-(4-三氟甲基-苄氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	745
125	(3S)-{(1S)-羰基-2-[4-(3-氯-4-氟-苄氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	729

126	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(2-氟-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	635
127	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-氯-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	651
128	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-异丙基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	659
129	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-苄乙氧基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	631
130	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	661
131	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(3-苯基-丙氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	645
132	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-甲氧基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	647
133	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(2,4-二氟-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	653
134	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(3,5-双-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	729
135	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-丁基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	663
136	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-[2-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	665
137	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-[(4-氯-苯基)-苯基-甲氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	717
138	7-[2-(4-苄氧基-苯基)-乙氧基]-(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	727
139	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(萘-2-基甲氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	667

140	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(2-氯-6-氟-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	669
141	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	673
142	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-[2-(2-溴-苯基)-乙氧基]-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	710
143	(3S)-[(1S)-羧基-2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	713
144	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(3-氰基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	642
145	3-联苯-4-基-(2S)-({2-(2-环戊基-乙酰基)-7-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基}-氨基)-丙酸	649
146	(3S)-[(1S)-羧基-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	743
147	(3S)-[(1S)-羧基-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	759
148	(3S)-[(1S)-羧基-2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	727
149	(3S)-[2-(4'-叔-丁基-联苯-4-基)-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	731
150	(3S)-[2-(3',5'-双-三氟甲基-联苯-4-基)-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	811
151	(3S)-S-羧基-2-(3'-氟-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	693

152	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-[4-(3,4-二氯-苄氧基)-苄氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	781
153	7-苄氧基-(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	607
154	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	621
155	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-[1-(4-氟-苯基)-乙氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	639
156	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-异丙氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	559
157	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-甲磺酰基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸	663
158	-联苯-4-基-(2S)-{[2-(叔-丁基氨基甲酰-甲基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸	688
159	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-环戊基氨基甲酰甲基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸	700
160	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁基酯	649
161	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸己酯	703
162	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸 2-乙基-己酯	731
163	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸 4-甲氧基-苯基酯	725
164	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸苄酯	709
165	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(3-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸	703
166	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧基]-氨基}-丙酸	715

167	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(2-氯-5-三氟甲基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	719
168	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(2-氯-3-三氟甲基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	719
169	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	737
170	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸	725
171	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(3,5-双-三氟甲基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	753
172	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(2,5-双-三氟甲基-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	753
173	3-联苯-4-基-(2S)-({2-(2-环戊基-乙酰基)-7-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙氧基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基)-丙酸	699
174	3-联苯-4-基-(2S)-({2-(2-环戊基-乙酰基)-7-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙氧基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基)-丙酸	713
175	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸 2,2-二甲基-丙酯	689
176	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(3-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	685
177	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-氟-3-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	703
178	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(3-氟-4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	703
179	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(5-氟-2-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	703
180	(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸	755

181	3-[4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-苯基]-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	739
182	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(2-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	685
183	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(2-氟-3-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	703
184	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(3-氟-5-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	703
185	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-氟-2-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	703
186	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(2-氟-6-三氟甲基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	703
187	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4-羟基-苯基)-丙酸	599
188	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸	675
189	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸	727
190	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸	743
191	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸	743
192	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸	759

193	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基-1-氨基]-丙酸	618
194	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(3-氯-苄氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基]-丙酸	651
195	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸 2,2-二甲基-丙酯	663
196	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-环戊基羰基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基]-丙酸	645
197	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(3,3-二甲基-丁酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基]-丙酸	647
198	3-联苯-4-基-(2S)-({2-(2-环戊基-乙酰基)-7-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙氧基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基)-丙酸	691
199	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(丁烷-1-磺酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基]-丙酸	669
200	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸丁酯	649
201	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丙基酯	635
202	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(3,4-二氟-苯甲酰)-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基]-丙酸	715
203	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(2-环戊基-乙酰基)-7-(4-三氟甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸	655
204	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-环己基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基]-丙酸	685
205	3-联苯-4-基-(2S)-{[2-(4-叔-丁基-苯甲酰)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基]-丙酸	709
206	(2S)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]氨基]-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	727

207	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	743
208	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸	711
209	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸	705
210	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4-苯乙氧基-苯基)-丙酸	703
211	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4-环戊氧基-苯基)-丙酸	667
212	(2S)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4-异丙氧基-苯基)-丙酸	641
213	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸丁-2-炔基酯	645
214	(3S)-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸 2-甲氧基-乙基酯	651
215	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	689
216	3-(4-苄氧基-苯基)-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸	689
217	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸	705
218	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸	693
219	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸	743

220	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸	759
221	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-[4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸	727
222	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-2-(2-环戊基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸	675
223	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	699
224	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	749
225	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	733
226	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	683
227	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	711
228	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-(4-异丁氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	645
229	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(2-甲基-丁氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	659
230	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-(4-环戊基甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	671

231	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	685
232	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-{(1S)-羧基-2-[4-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙氧基]-苯基]-乙基氨基甲酰基}-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	777
233	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4'-氯-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	683
234	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4'-氟-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	667
235	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(3S)-[(1S)-羧基-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸异丁基酯	717

实施例 236

3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸

将 5-溴-2-羟基-苯甲酸(5g, 23.04 mmol)与 4-三氟甲基苯基硼酸(6.56 g, 34.5 mmol)按照通用工艺 D 进行反应。然后通过硅胶柱色谱层析(由 20: 80 到 60: 40 的乙酸乙酯: 己烷)纯化粗产物来提供 4.5 g 的白色固体 4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸。

在-10℃向上述苯酚(4.5g, 16.1 mmol), 吡啶(2.4 g, 32.2 mmol)的 DCM(25 ml)搅拌溶液中添加乙酰氯(2.4 g, 32.2 mmol)且反应混合物被允许加热至室温并另外搅拌 2 小时。然后反应混合物注入冰冷水中并用 DCM(2 X 25 ml)萃取。集中有机萃取物, Na₂SO₄干燥以及真空浓缩来提供 5.1 g 的 4-乙酰基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸。

在-10℃向上述 4-乙酰基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸(5.1 g, 16.1 mmol)的 DCM(50 ml)溶液中添加草酰氯(25.0 mmol)并且允许反应混合物升温至室温并搅拌 2 小时。然后真空浓缩反应混合物来提供目的酰基氯(5.3 g)。

按照通用工艺 J 将 150 mg(0.43mmol)的上述酰基氯与(2S)-氨基-3-苯基丙酸甲酯(148 mg, 0.48 mmol)结合。根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供 180 mg 的白色固体标题化合物。

LC-MS: 572(M+1)⁺; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.34(q, 2H), 3.84(s, 3H), 5.10(q, 1H), 6.85(d, 1H), 7.10(d, 1H), 7.21(d, 3H), 7.38(m, 1H), 7.45(m, 3H), 7.58(d, 3H), 7.64(d, 3H), and 12.05(br, 1H).

实施例 237: 4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[1-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基甲基)-(2S)-氧-2-哌啶-1-基-乙基]-酰胺

55 mg(0.1 mmol)的 3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧基)-氨基]-丙酸(实施例 236)与哌啶(16.7 mg, 0.2 mmol)按照通用工艺 A 进行反应。利用 30 %乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行柱层析之后分离标题化合物(46 mg)。

LC-MS: 625(M+1)⁺; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.24(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.75(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.40-3.58(m, 2H), 5.44(q, 1H), 7.04(t, 1H), 7.18(t, 2H), 7.30(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.44(d, 3H), 7.54-7.74(m, 6H), 7.94(br, 1H), 8.12(d, 1H), and 12.36(br, 1H)。

实施例 238

4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺

按照通用工艺 O 由(2R)-叔-氧基羰基氨基-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯合成 2.5 g 的(2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基胺。31 mg(0.1 mmol)的 4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧基氯化物 (如实施例 236 由 5-溴-2-甲氧基-苯甲酸制备)与 40 mg(0.12 mmol)的 2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基胺按照通用工艺 J 进行偶联来在利用 20%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行柱层析之后提供 55 mg 的标题化合物。

LC-MS: 610(M+1)⁺;

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 2.41(s, 3H), 3.59(t, 2H), 3.91(s, 3H), 5.87(q, 1H), 7.08(d, 1H), 7.20(dd, 2H), 7.38(m, 1H), 7.46(d, 3H), 7.58(dd, 1H), 7.64-7.72(m, 4H), 7.74(d, 1H), 7.82(dd, 1H), 和 12.16(br, 1H)。

实施例 239

4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺

向 122 mg(0.20 mmol)实施例 238 的无水 DCM(10.mL)溶液中添加三溴化硼(0.5 mmol,1.0 M 溶液)以及在 -78°C 搅拌反应混合物 3 小时并允许反应混合物升温至室温。反应完全后,慢慢地用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)淬灭反应混合物并用 DCM(3x 20 mL)萃取。真空浓缩反应混合物来产生粗产物。通过用己烷:乙酸乙酯(从 95: 5 到 80-20)作为洗脱液系统进行硅胶色谱层析纯化粗产物来获得 94 mg 的白色固体标题化合物。

实施例 240

4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-甲氧基甲基-乙基]-酰胺

(2R)-叔-丁氧基羰基氨基-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸(2.0g, 5.07mmol)溶于 15mL 无水 THF 中并在 0°C 滴加 BH_3 : THF(11mL, 11.0 mmol, 1M 的 THF 溶液)并在室温下搅拌 10 小时。通过在 0°C 添加甲醇($\sim 1\text{mL}$)淬灭过量的 BH_3 : THF。在真空中除去并将残余物溶于 EtOAc(20mL)中并用水、盐水冲洗以及用 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂并进行硅胶柱色谱层析(CH_2Cl_2 : MeOH)产生白色固体(R)-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-1-羟基甲基-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯(1.6 g)。

在 0°C 将 NaH(55 mg,1.31 mmol, 在矿物油中 60wt%的悬浮液)添加到 5mL 的[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-1-羟基甲基-乙基]-氨基甲酸叔-丁酯(0.5g, 1.31 mmol)无水 THF 溶液中并在 0°C 搅拌 20 分钟。MeI(0.37g, 2.63 mmol)添加于反应混合物并在室温下搅拌 6 小时。用

5mL EtOAc 稀释反应混合物,并用水,盐水冲洗以及过量 Na_2SO_4 干燥。真空去除溶剂以及硅胶色谱层析(EtOAc: 己烷)产生(R)-[[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-1-甲氧基甲基-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯(0.38 g)。通过在 4 M HCl 的二恶烷(5 ml)溶液中搅拌化合物 30 分钟除去 Boc 保护基。在真空中蒸发溶剂来产生(R)-2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-1-甲氧基甲基-乙基盐酸胺。

32 mg(0.1 mmol)的 4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基氯化物 (如实施例 236 所述由 5-溴-2-甲氧基-苯甲酸制备)与 35 mg(0.1 mmol)的(R)-2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-1-甲氧基甲基-乙基胺盐酸化物按照通用工艺 J 进行偶联在利用 30%乙酸乙酯的己烷作为洗脱液进行柱层析之后来提供 45 mg 的标题化合物。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 3.00(dd, 1H), 3.10(dd, 1H), 3.37-3.50(m, 5H), 3.99(s, 3H), 4.50-4.61(m, 1H), 7.07(d, 1H), 7.19(t, 1H), 7.34-7.51(m, 5H), 7.60(dd, 1H), 7.64-7.76(m, 5H), 8.25(d, 1H), 8.50(d, 1H); LC/MS: 572(M+1) $^+$ 。

实施例 241

4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-羟基甲基-乙基]-酰胺

实施例 240(24 mg, 0.04mmol)如实施例 239 所述被脱烷基化来提供白色固体标题化合物。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 3.07(m, 2H), 3.72-3.89(m, 2H), 4.45(m, 1H), 6.75(d, 1H), 7.08(d, 1H), 7.19(t, 1H), 7.32-7.52(m, 5H)7.54-7.68(m, 8H), 12.2(br s, 1H); LC/MS: 544(M+1) $^+$ 。

实施例 242: 4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-[1,2,4]三唑-1-基甲基-乙基]-酰胺

用甲基磺酰基氯(0.235 g, 2.05 mmol)和吡啶 (0.49 g, 6.15 mmol)的 5 mL 无水二氯甲烷溶液在 0°C 处理[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-1-羟基甲

基-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯(0.78 g, 2.05 mmol)。反应混合物被允许至室温并搅拌 4 小时。用 10 mL 的二氯甲烷稀释反应混合物并用水、盐水冲洗以及通过 Na_2SO_4 干燥。减压除去溶剂以及硅胶柱色谱层析(CH_2Cl_2 : MeOH)产生甲烷磺酸 2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酯(0.71 g)。

向甲烷磺酸 2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酯(0.2 g, 0.43 mmol)的 DMF(2 mL)溶液中添加(1,2,4)三唑钠(0.12 g, 1.31 mmol)并在 90℃ 加热 8 小时。反应混合物倾入水(2 mL)中并用 EtOAc(7 mL)萃取以及用水、盐水冲洗并通过 Na_2SO_4 进行干燥。减压除去溶剂且使用产物[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-1-[1,2,4]三唑-1-基甲基-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯(0.18 g)而不进行其它的任何纯化。部分化合物(80 mg, 0.18 mmol)利用 4N HCl 的二恶烷(1.0 mL)溶液去保护并用于下一步骤而不进行纯化。

将 60 mg(0.16 mmol)的上述 2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1S)-1,2,4]三唑-1-基甲基-乙胺盐酸化物与 51 mg(0.16 mmol)的 4-三氟甲基-联苯-3-羰基氯化物(如实施例 236 所述由 5-溴-2-甲氧基-苯甲酸制备)按照通用工艺 J 偶联来产生 66 mg 的白色固体标题化合物。

LC/MS: 609(M+1)⁺

实施例 243

4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸 [2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-[1,2,4]三唑-1-基甲基-乙基]-酰胺

如实施例 239 所描述的将 20 mg(0.032 mmol)的实施例 242 去甲基化来产生 12 mg 的白色固体标题化合物。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.57(dd, 1H), 3.15(dd, 1H), 4.38(d, 2H), 4.84(m, 1H), 7.11(d, 1H), 7.20(t, 1H), 7.29(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.52(d, 2H), 7.59-7.74(m, 7H), 8.08(m, 3H), 12.2(br s, 1H); LC/MS: 595(M+1)⁺。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实施例。

实施例	命名	LC/MS
244	4-{3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酰基}-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯	726
245	4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1S)-(4-甲基-哌嗪-1-基氨基甲酰基)-乙基]-酰胺	655
246	4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙基]-酰胺	514
247	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-{[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯	557
248	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-(2-氢-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯	428
249	4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-乙基]-酰胺	601
250	4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[(1S)-(2-乙酰氨基-乙基氨基甲酰基)-2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙基]-酰胺	642
251	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-[(4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸	558
252	4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸{2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基甲酰]-乙基}-酰胺	642
253	3'-氟-4,4'-二羟基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	562
254	4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(4'-苄氧基-3'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	668
255	4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(2-羟基-丙基氨基甲酰基)-乙基]-酰胺	615
256	4-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-胍基羰基-乙基]-酰胺	586
257	4-乙氧基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	692

258	4-羟基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	664
259	4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(4'-甲基磺酰基-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	622
260	乙酸 3-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基氨基甲酰基]-4'-三氟甲基-联苯-4-基酯	638
261	6-苄氧基-4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	702
262	4'-氰基-4-羟基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	553
263	4-羟基-4'-甲基磺酰基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	606
264	5-溴-N-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺	545
265	5-溴-N-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-2-羟基-苯甲酰胺	531
266	5-溴-N-[2-(4-溴-苯基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-2-羟基-苯甲酰胺	482
267	2,2-二甲基-丙酸 3-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基氨基甲酰基]-4'-三氟甲基-联苯-4-基酯	680
268	3-甲基-丁酸 3-2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基氨基甲酰基]-4'-三氟甲基-联苯-4-基酯	680
269	4-羟基-6-(3-甲基-丁氧基)-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	682
270	5-溴-4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	675
271	4-羟基-6-异丙氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	654

272	4-羟基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-联苯-4-基-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	612
273	4-甲氧基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-联苯-4-基-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	626
274	4-苄氧基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(4'-甲基磺酰基-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	780
275	4-羟基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(4'-甲基磺酰基-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	690
276	4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	595
277	4'-三氟甲基-4-(5-三氟甲基-呋喃-2-基甲氧基)-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	744
278	4'-羟基-4-三氟甲基-[1,1';3',1'']三联苯-5'-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	672
279	乙酸 5'-[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基氨基甲酰基]-4-三氟甲基-[1,1';3',1'']三联苯-4'-基酯	714
280	5-氯-4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	630
281	4-乙酰氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	637
282	4-苄氧基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3',5'-双-三氟甲基-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	838
283	4-苄氧基-3',4'-二氟-联苯-3-羧酸[2-(3',4'-二氟-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	638
284	4-苄氧基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-酰胺	702
285	4-羟基-3',5'-双-三氟甲基-联苯-3-羧酸[2-(3',5'-双-三氟甲基-联苯-4-基)-(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	748

286	4-羟基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸[(1R)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-酰胺	612
287	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-{[4-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯	667

实施例 288

3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-[(4-三氟甲基磺酰基氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

由 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(4.58 g, 20 mmol)和 4-三氟甲基苯基硼酸(4.75 g, 25 mmol)按照通用工艺 D 制备 4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酸甲酯(3.0 g), 然后按照通用工艺 C 进行水解。酸(281 mg, 1.0 mmol)与(2R)-氨基-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯(343, 1.0 mmol)按照通用工艺 A 进行反应来产生(2R)-[(4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯(300 mg)。

2-[(4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3(R)-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯(50 mg, 0.088 mmol)与三氟甲基磺酰基氯(17 mg, 0.10 mmol)在-78℃按照通用工艺 F 进行反应来产生标题化合物(35 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 3.34(m, 2H), 3.86(s, 3H), 5.08(m, 1H), 6.88(d, 1H), 7.21(m, 3H), 7.37(m, 1H), 7.47(d, 2H), 7.60(m, 6H), 7.72(m, 1H), 7.85(d, 1H); LC/MS: 703(M+1)⁺。

实施例 289

(2R)-[(4-苯磺酰氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基 3-氨基)-(3R)-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯

2-[(4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3(R)-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯(20 mg, 0.035 mmol)与苯基磺酰基氯(12 mg, 0.070 mmol)按照通用工艺 F 进行反应来产生标题化合物(15 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 3.27(m, 2H), 3.84(s, 3H), 4.98(dd, 1H), 6.55(d, 1H), 7.18(m, 3H), 7.36(m, 1H), 7.39(d, 1H), 7.43(m, 4H), 7.53(m,

3H), 7.57(m, 3H), 7.62(dd, 1H), 7.77(d, 1H), 7.87(m, 2H); LC/MS: 711(M+1)⁺。

实施例 290

(2R)-[(4-苯甲酰氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-(3R)-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯

按照通用工艺 M 向 20 mg(0.035 mmol)的 2-[(4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-(3R)-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯的 1 mL DCM 溶液中添加 15 mg(0.11 mmol)的苯甲酰氯来产生标题化合物(18 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 3.34(m, 2H), 3.85(s, 3H), 5.17(m, 1H), 6.92(d, 1H), 7.16(t, 1H), 7.23(d, 1H), 7.25(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.47(m, 6H), 7.60(m, 3H), 7.75(m, 1H), 7.99(d, 1H), 8.10(dd, 2H), 8.89(dd, 1H); LC/MS: 675(M+1)⁺。

实施例 291

3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-[(4-异丁酰基氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

按照通用工艺 M 向 20 mg(0.035 mmol)的 2(R)-[(4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯的 1mL DCM 溶液中添加 12 mg(0.11 mmol)的异丁酰基氯来产生标题化合物(19 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.26(s, 3H), 1.27(s, 3H), 2.59(m, 1H), 3.35(m, 2H), 3.85(s, 3H), 5.10(dd, 1H), 6.67(d, 1H), 7.22(m, 3H), 7.37(m, 1H), 7.48(m, 3H), 7.58(m, 5H), 7.71(dd, 1H), 8.74(d, 1H); LC/MS: 641(M+1)⁺。

实施例 292

2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙基[(4-羟基甲基-4'-三氟甲基-联苯-3-羧酰胺

由 6-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮(1.06 g, 5.0 mmol)和 4-三氟甲基苯基硼酸 (1.14 g, 6.0 mmol)按照通用工艺 D 制备 6-(4-三氟甲基-苯

基)-3H-异苯并呋喃-1-酮。

向 6-(4-三氟甲基-苯基)-3H-异苯并呋喃-1-酮 (60 mg, 0.22 mmol) 的 1 mL 甲苯溶液中添加 2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-乙基胺(TFA 盐, 50 mg, 0.14 mmol)且在 80°C 加热混合物 4 小时。通过闪蒸层析(己烷: 乙酸乙酯 2: 1)纯化粗物质来产生标题化合物(21 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.02(t, 2H), 3.80(dd, 2H), 4.63(s, 2H), 7.20(m, 3H), 7.34(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.52(m, 3H), 7.61(m, 2H), 7.68(m, 3H); LC/MS: 528(M+1) $^+$ 。

实施例 293

3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-[4-氧-2-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-4H-喹唑啉-3-基]-丙酸甲酯

按照通用工艺 M 向 2 mL 的 57 mg(0.10 mmol)的 2-[(4-氨基-4'-三氟甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-(3R)-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯的 2ml 的 DCM 溶液中 添加 21 mg(0.10 mmol)的三氟甲基乙酸酐和 30 mg(0.30 mmol)的 DIEA 来产生标题化合物(31 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.19(m, 1H), 3.36(m, 1H), 3.76(s, 3H), 4.86(dd, 1H), 7.17(m, 3H), 7.37(m, 5H), 7.54(dd, 1H), 7.62(d, 1H), 7.77(m, 3H), 7.88(dd, 1H), 8.44(d, 1H); LC/MS: 649(M+1) $^+$ 。

实施例 294

3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2R)-[4-氧-2-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-4H-喹唑啉-3-基]-丙酸甲酯

如通用工艺 C 所述将 20 mg(0.03 mmol)的实施例 293 进行水解来提供 19.5 mg 的白色固体标题化合物。

LC/MS 635(M+1) $^+$ 。

实施例 295

6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸

向 m-酪氨酸(20.0 g, 110.38 mmol)的 HCl(0.05 N, 85.0 mL)悬浮液中添加甲醛(37%, 15.8 mL)。在 90℃加热反应 1 小时。过滤沉淀的产物, 用冷水和醚冲洗并真空干燥来产生浅黄色固体 6-羟基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羧酸盐氯化物(18.0 g)。LCMS: 194(M+1)⁺。

向上述酸(14 g, 62 mmol)的甲醇(200.0 mL)溶液中添加 HCl/二恶烷(50 mL)和浓缩 HCl(1.0 mL)。反应回流 4 小时。当冷却至室温时, 减压浓缩反应混合物来产生米白色固体 6-羟基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羧酸甲酯盐酸化物(16.0 g)。

LCMS: 208(M+1)⁺

上述化合物(10. g, 41.07 mmol)的 DCM(180 mL)中被添加 BOC-酸酐(10.75, 49.29 mmol)和 Na₂CO₃(125 mL)。搅拌反应 2.5 小时。分离有机层并用 DCM 萃取水层萃取两次。用饱和的 Na₂CO₃, 盐水冲洗, 干燥(Na₂SO₄)合并的有机层, 并减压浓缩来产生浅黄色油状的 6-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-甲酯(13.5 g)。

LCMS: 308(M+1)⁺。

向上述的苯酚(13.5 g, 43.93 mmol)的无水 DCM 溶液中添加 4-叔-丁基苯基硼酸(15.6 g, 87.86 mmol), 乙酸铜(11.96 g, 65.89 mmol), 以及 4A 分子筛。向其中添加三乙基胺(30 mL)并室温在空气中搅拌反应过夜。通过硅藻土垫片过滤反应混合物并用大量的 DCM 冲洗。减压浓缩滤液并通过闪蒸柱层析在硅胶上利用己烷: EtOAc(7%)纯化来洗脱无色油状 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-甲酯(4.22 g)。LCMS: 440(M+1)⁺。

向 3.30 g 的上述化合物中添加 HCl/二恶烷(4.0 M, 60 mL)并在室温搅拌溶液 2 小时。减压浓缩溶液并真空干燥 1 小时来产生白色固体。向其中添加 25 mL 无水甲苯和 DDQ(4.51 g, 19.88 mmol)并在 100℃加热反应 1.5 小时。当冷却至室温时, 过滤反应混合物并用 DCM 冲洗若干

次。

减压浓缩滤液来产生暗褐色残余物。残余物溶于 DCM 并用饱和亚硫酸氢钠溶液冲洗。丢弃水层并用盐水冲洗有机层，干燥(Na_2SO_4)以及减压浓缩来产生褐色固体 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (1.85 g)。

如通用工艺 C 水解上述酯(1.85 g, 5.72 mmol)来产生浅褐色固体 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸(1.80 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.47(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.46(d, 2H), 7.05(d, 2H), 3.15(d, 2H), 2.35(m, 1H), 1.67(m, 4H), 1.53(m, 2H), 1.36(s, 9H), 1.30(m, 2H).LCMS: 322(M+1) $^+$ 。

实施例 296

3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯

如通用工艺 A 所述将 320 mg(1.0mmol)的 6-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羧酸(实施例 295)与 225 mg(1.0 mmol)的(L)-联苯丙胺酸甲酯反应。利用 20-30%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行闪蒸柱层析纯化粗产物，来提供 420mg 的白色固体标题化合物。LCMS 560(M+1) $^+$ 。

实施例 297

3-联苯-4-基-2S-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

如通用工艺 C 所述水解 420 mg(0.75 mmol)的上述酯(实施例)来提供标题化合物(408 mg)。

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 9.02[s, 1H], 8.69[d, 1H], 8.38[s, 1H], 7.96[d, 1H], 7.53-7.47[m, 4H], 7.45-7.43[m, 3H], 7.40-7.36[m, 2H], 7.32-7.30[m, 3H], 7.22[dd, 1H], 7.03[m, 2H], 5.14[ABX 谱图的 X, 1H], 3.47-3.27[ABX 谱图的 AB, 2H], 1.37[s, 9H]。

LCMS 546(M+1)⁺。

实施例 298

2S- {[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯

如通用工艺 A 所述将 870 mg(2.71mmol)的 6-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羧酸(实施例 295)与 871 mg(2.71mmol)的(2S)-氨基-3-(4-苄氧基-苯基)-丙酸甲酯反应。在硅胶上利用含有 3: 2 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液进行闪蒸柱层析纯化粗产物来提供 1.205g 的白色固体 3-(4-苄氧基-苯基)-2- {[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲基-酯。

LCMS 590(M+1)⁺。

向部分如上所述物质(1.190 g, 2.02 mmol)的各 10 mL 甲醇和乙酸乙酯中添加 120 mg 的 Pd/C 且生成的悬浮液在 4-5 atm 的 H₂ 下氢化 16 小时。通过硅藻土柱塞过滤反应混合物并在真空中浓缩来提供 889 mg 的标题化合物。

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) 9.04[s, 1H], 8.67[d, 1H], 8.37[s, 1H], 7.98[d, 1H], 7.45[m, 3H], 7.23[d, 1H], 7.04[m, 4H], 6.72[m, 2H], 5.32[br s, 1H], 5.08[ABX 谱图的 X, 1H], 3.74,[s, 3H], 3.25-3.12[ABX 谱图的 AB, 2H], 1.36[s, 9H]。LCMS 500(M+1)⁺。

实施例 299

2S- {[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯

如通用工艺 G 所述将 50 mg(0.1mmol)的 2S- {[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯(实施例 298)与 42 mg(0.3mmol)的 4-氟苯基硼酸进行反应。利用 20-30%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行闪蒸柱层析纯化粗产物产生 20mg 的白色固体标题化合物。

LCMS 594(M+1)⁺。

实施例 300

(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸

如通用工艺 C 所述水解 20 mg(0.034 mmol)的上述酯(实施例 299)来提供标题化合物(19 mg)。

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 9.00[s, 1H], 8.64[d, 1H], 8.35[s, 1H], 7.95[d, 2H], 7.44[app d, 2H], 7.19[m 3H], 7.06-7.02[m, 2H], 6.99-6.85[m, 4H], 6.84[d, 2H], 4.99[ABX 谱图的 X, 1H], 3.36-3.23[ABX 谱图的 AB, 2H], 1.36[s, 9H]。LCMS 580($\text{M}+1$) $^+$ 。

实施例 301

(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-环戊基甲氧基-苯基)-丙酸甲酯

按照工艺 M 向 50 mg(0.1mmol)的(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯(实施例 298)的无水 THF(1mL)溶液中添加环戊基甲醇(1.5 当量, 0.15 mmol, 0.016 mL), 三苯基磷(1.5 当量, 0.15 mmol, 39 mg)和 DIAD(1.5 当量, 0.15 mmol, 0.030 mL)。在硅胶上利用 20-30%乙酸乙酯的己烷溶液进行色谱层析来提供 27 mg 的标题化合物。

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 9.05[s, 1H], 8.65[d, 1H], 8.38[s, 1H], 7.98[d, 1H], 7.44[m, 3H], 7.24[d, 1H], 7.09-7.04[m, 4H], 6.80[m, 2H], 5.07[ABX 谱图的 X_n , 1H], 3.78[d, 2H], 3.73[s, 3H], 3.20[ABX 谱图的 AB, 2H], 2.33[septet, 1H], 1.86-1.78[m, 2H], 1.66-1.52[m, 6H], 1.37[s, 9H]。LCMS 582($\text{M}+1$) $^+$ 。

实施例 302

(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-环戊基甲氧基-苯基)-丙酸

如通用工艺 C 所述水解 20 mg(0.034 mmol)的上述酯(实施例 301)

来提供标题化合物(19.5mg)。

LCMS 580(M+1)⁺。

实施例 303

6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-环戊基甲氧基-苯基)-1S-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺

按照通用工艺 M 向 2-叔-丁氧基羰基氨基-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯(7.9 g, 26.7 mmol)和三苯基磷(1.5 当量, 40.1 mmol, 10.52 g)的 250 mL 无水 THF 溶液中添加环戊基甲醇(1.5 当量, 40.1 mmol, 5.00mL)然后通过注射器添加偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)(1.5 当量, 40.1mmol, 7.90mL)。通过用 15%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱在硅胶上色谱层析纯化粗产物, 来提供 8.8 g 的目的酯, 其按照通用工艺 C 水解来产生(2S)-叔-丁氧基羰基氨基-3-(4-环戊基甲氧基-苯基)-丙酸(8.48 g)。

LCMS 365(M+1)⁺。

按照通用工艺 O 向上述羧酸(8.48 g, 22.5 mmol)的 100mL DCM 溶液中添加 DIC(1.05 当量, 24.5 mmol, 3.83 mL)和五氟苯酚(1.1 当量, 25.6 mmol, 4.72 g)。通过硅胶色谱层析纯化, 用 30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 提供 6.02 g 的[2-(4-环戊基甲氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯。

LCMS 403(M+1)⁺。

按照通用工艺 N 对上述反应(6.02 g, 14.5 mmol)的产物去保护来提供 2-(4-环戊基甲氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基胺(5.1 g)。

LCMS 303(M+1)⁺。

利用 44 mg(0.13 mmol)的如上所述的胺和 44 mg(0.13 mmol)的 6-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羧酸(实施例 295), 按照通用工艺 A 合成标题化合物。在硅胶上利用 20-30% EtOAc 的己烷溶液进行硅胶色谱层

析来提供 63 mg 的标题化合物。

LCMS 605(M+1)。

^1H NMR: (CDCl_3) δ 9.06[s, 1H], 8.78[d, 1H], 8.38[s, 1H], 7.99[d, 1H], 7.46[m, 1H], 7.45[d, 2H], 7.23[d, 1H], 7.05,[app t, 4H], 6.77[d, 2H], 5.78[dt, 1H], 3.91[t, 2H], 3.33[d, 2H], 2.38[s, 3H], 1.93[m, 1H], 1.86-1.73,[m, 4H], 1.68-1.46[m, 4H], 1.37[s, 9H], 1.20-1.08[m, 2H]

实施例 304

6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-苄氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-丙基-酰胺

由 N-boc-O-苄基酪氨酸按照通用工艺 O 和 N 合成(2S)-(4-苄氧基-苯基)-1-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基胺盐酸化物(1.27 g)。

LCMS 311(M+1)⁺。

按照通用工艺 E 将上述物质(150 mg, 0.43 mmol)的一部分用丙醛(1.1 当量, 0.48 mmol, 0.035 mL)和三乙酸基硼氢化钠(1.5 当量, 0.65mmol, 138 mg)的 2mL 无水 DCM 处理来提供 116 mg 的[2-(4-苄氧基-苯基)-1-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-丙基-胺。

LCMS 353(M+1)⁺。

将上述物质(116 mg, 0.33 mmol)溶于 5 mL 无水 DCM 并添加 6-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羰基氯化物(125 mg, 0.33 mmol)(实施例 295 与草酰氯反应来制备的)溶于 8 mL 的无水 DCM, 然后添加三乙胺(3.0 当量 1.0 mmol, 0.138mL)以及按照通用工艺 J 进行反应。在硅胶上色谱层析, 用乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供 165 mg 的标题化合物。

LCMS 656(M+1)⁺。

实施例 305

3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯

将 6-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-(3S)-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-甲酯(来自实施例 295)(0.700 g, 2.20 mmol)的无水 DCM 溶液用 4-三氟苯基硼酸(0.860 g, 4.52 mmol), 乙酸铜(0.619 g, 3.40 mmol), 以及 4A 分子筛和三乙胺(1.58 mL, 11.32 mmol)通过通用工艺 G 进行处理。通过闪蒸柱层析在硅胶上利用己烷:EtOAc(7%)纯化粗产物来洗脱无色油状的 6-(4-叔-三氟甲基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-甲酯(0.427g)。

LCMS: 452(M+1)⁺。

向 0.420g 的上述化合物中添加 HCl/二恶烷(4.0 M, 60 mL)并在室温搅拌溶液 2 小时。减压浓缩溶液并真空干燥 1 小时来产生白色固体。向其中添加 25 mL 无水甲苯和 DDQ(0.493 g, 2.175 mmol)并在 100°C 加热反应 1.5 小时。当冷却至室温时, 过滤反应混合物并用 DCM 冲洗若干次。减压浓缩滤液来产生暗褐色残余物。

残余物溶于 DCM 并用饱和亚硫酸氢钠溶液冲洗。

丢弃水层并用盐水冲洗有机层, 干燥(Na₂SO₄)以及减压浓缩来产生褐色固体 6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(0.368g)。

LCMS: 348(M+1)⁺

按照通用工艺 I 水解上述酯(0.368g, 1.058 mmol)来产生浅褐色固体 6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸(0.320g)。

如通用工艺 A 所述, 将 6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸(0.050 g, 0.149 mmol)的 DMF(2.0 mL)溶液与 2(S)-氨基-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)丙酸甲酯盐酸化物(0.051g, 0.164 mmol), HBTU(0.062 g, 0.164 mmol), 和 DIEA(0.112 mmol)进行反应。通过利用己烷:EtOAc 88:12 在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.025g 的 3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲

酯。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.11[s, 1 H], 8.70[d, 1 H], 8.45[s, 1 H], 8.06[d, 1 H], 7.69[d, 2 H], 7.58[dd, 1 H], 7.42[m, 4 H], 7.27-7.15[m, 6 H], 5.17[m, 1 H], 3.77[s, 3 H], 3.28[m, 2 H]。LCMS 623(M+1)⁺。

实施例 306

3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

按照通用工艺用 LiOH(5 mg, 0.128 mmol)处理 3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯(20 mg, 0.0321 mmol)来产生 15 mg 的白色固体 3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.09[s, 1 H], 8.70[d, 1 H], 8.45[s, 1 H], 8.06[d, 1 H], 7.69[d, 2 H], 7.55-7.12[m, 11 H], 5.13[X, 1 H], 3.35[ABX, 2 H]。LCMS 609(M+1)⁺

通过与如上所述类似的方法合成下列的实施例。

实施例	命名	LC/MS
307	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	643
308	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	629
309	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	627
310	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	613
311	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯	611
312	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸	597

313	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	643
314	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-丙酸	629
315	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	627
316	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙酸	613
317	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯	611
318	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸	597
319	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯	577
320	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸甲酯	575
321	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯	643
322	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸	629
323	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-丙酸甲酯	583
324	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-丙酸甲酯	595
325	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基}-丙酸甲酯	621
326	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯基}-丙酸甲酯	637
327	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-丙酸	569

328	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-丙酸	581
329	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基}-丙酸	607
330	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯基}-丙酸	623
331	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-环戊基甲氧基-苯基)-(1S)-二甲基氨基甲酰基-乙基]-酰胺	594
332	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸{2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-二甲基氨基甲酰基-乙基}-酰胺	608
333	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	607
334	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	619
335	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基]-苯基}-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	645
336	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-环戊氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	591
337	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-苄氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-丙基-酰胺	655
338	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸甲酯	651
339	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯	571
340	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	557
341	3-联苯-4-基-(2R)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯	559
342	6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	631

343	3-联苯-4-基-(2R)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	545
344	6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-苄氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	625
345	6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	647
346	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-羟基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	523
347	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-丁-3-酰氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	575
348	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-环丙基甲氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	577
349	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-甲基-丁氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	593
350	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(4-环己基甲氧基-苯基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	619
351	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(3-环己基-丙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	647
352	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-aziridin-1-基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	592
353	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸{(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-酰胺	620
354	6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸{(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-2-[4-(1-甲基-哌啶-4-氧基)-苯基]-乙基}-酰胺	620
355	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基-氨基]-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	637
356	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-硝基-苯氧基)-苯基]-丙酸	606
357	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸	629

358	3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(2S)-{[6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	625
359	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯	587
360	3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	573
361	3-[4-(4-氨基-苯氧基)-苯基]-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	576
362	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-{4-[4-(2-羧基-乙酰氨基)-苯氧基]-苯基}-丙酸	662
363	4-{4-[4-((2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-羧基-乙基)-苯氧基]-苯基}氨基甲酰}-丁酸	690
364	N-{4-[4-((2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-甲氧基羰基-乙基)-苯氧基]-苯基}-琥珀酸甲酯	704
365	N-{4-[4-((2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-羧基-乙基)-苯氧基]-苯基}-琥珀酸	676

实施例 366

2-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-5-羟基-吲哚-1-羧酸叔-丁基酯

如通用工艺 A 所述将 450 mg(1.5 mmol)的 5-羟基-吲哚-1, 2-二羧酸 1-叔-丁基酯(由 5-羟基-1H 吲哚-2-羧酸用 BOC 保护制备)与 470 mg(1.9 mmol)的(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯反应。利用 7: 3 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液在硅胶上进行闪蒸柱层析纯化粗产物来提供 400mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 514(M + 1)⁺

实施例 367

2-(2-联苯-4-基-(1S)-甲氧基羰基-乙基氨基甲酰基)-5-(4-叔-丁基-苯氧基)-吲哚-1-羧酸叔-丁基酯

400 mg(0.78 mmol)的上述实施例 366 与 280 mg(1.55 mmol)的 4-叔-丁基苯基硼酸反应, 如通用工艺 G 所述。利用 9: 1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液在硅胶上进行闪蒸柱层析纯化粗产物来提供 50mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 647 (M + 1)⁺

实施例 368

3-联苯-4-基-{E5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1H-吡啶-2-羰基}-氨基}-丙酸甲酯

如通用工艺 N 所述将 20 mg(0.039 mmol)的实施例 367 用 4.0 M HCl 处理来提供 19.5 mg 的标题化合物。

LCMS: 547(M + 1)⁺

实施例 369

2-(2-联苯-4-基-(1S)-羧基-乙基氨基甲酰基)-5-(4-叔-丁基-苯氧基)-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯

如通用工艺 C 所述水解 20 mg(0.039 mmol)的上述实施例 367 来提供标题化合物(19.5mg)。

LCMS: 633(M + 1)⁺

实施例 370

(2S)-(2-联苯-4-基-1-羧基-乙基氨基甲酰基)-5-(4-叔-丁基-苯氧基)-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯

将 15 mg(0.023 mmol)的上述实施例 369 溶于 1.0 ml 的 4.0 M HCl 的二恶烷溶液中并在室温下搅拌 45 分钟。真空蒸发溶剂产生标题化合物(12.6 mg)。

LCMS: 533(M+1)⁺

实施例 371

7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羧酸

在室温向(3S)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯(1.47 g, 5.0 mmol)的无水 DMF(25 mL)溶液中连续地添加碘甲烷(1.2 当量, 6.0 mmol, 0.37 mL)和二异丙基乙胺(1.5 当量, 7.5 mmol, 1.31 mL), 并在室温搅拌反应混合物 3-4 小时, 在其 LC/MS 点分析显示产物的存在 将反应混合物注入 50 mL 的水中并用 DCM(3 x 50 mL)萃取以及合并的 DCM 萃取物用水(3 x 50 mL)和盐水(50 mL)冲洗, 过量 Na₂SO₄ 干燥, 在真空中过滤和浓缩。通过硅胶(20-30 %乙酸乙酯的己烷溶液)闪蒸柱层析纯化粗产物来提供(3S)-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-甲酯(1.13g)。

LCMS: 308(M + 1)⁺

按照通用工艺 G 所述将上述苯酚(1.20 g, 3.91 mmol)与 4-(叔-丁基)苯基硼酸(1.6 当量, 6.26 mmol, 1.11 g), 乙酸铜(II)(1.0 当量, 3.91 mmol, 710 mg)反应。通过硅胶闪蒸柱层析(乙酸乙酯/己烷)提供 750 mg 的目的产物, (3S)-7-(4-叔-丁基苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯 3-甲酯。

LCMS: 440(M + 1)⁺

将部分的上述物质(400 mg, 0.91 mmol)置于含有磁性搅拌棒的无水 4 打兰管瓶中, 并用 4N 无水 HCl 的 1,4-二恶烷(1.0 mL, 4.0 mmol, 4.4 当量)溶液处理 室温搅拌反应 1 小时, 通过 TLC 检测在该点反应完全。在真空下除去溶剂和残余的 HCl 且粗产物(3S)-7-(4-叔-丁基苯氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸甲酯盐酸化物在使用时不进行进一步的纯化。

LCMS: 340(M+1)⁺

将上述粗产物溶于 18 mL 的无水甲苯中且在单独的一部分中添加 DDQ(3.0 当量, 2.73 mmol, 620 mg)。回流加热混合物 2 小时然后冷却并通过旋转蒸发器浓缩。将粗残余物直接置于硅胶柱顶部并用乙酸乙酯和己烷的 1: 1 混合物洗脱来提供 229 mg 的产物, 7-(4-叔-丁基苯氧基)

基)-异喹啉-3-羧酸甲酯。根据通用工艺 C 水解部分所产生的酯(208 mg, 0.62 mmol)来提供 199 mg 的白色固体标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.47(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.46(d, 2H), 7.05(d, 2H), 3.15(d, 2H), 2.35(m, 1H), 1.67(m, 4H), 1.53(m, 2H), 1.36(s, 9H), 1.30(m, 2H)。

LCMS: 322($\text{M} + 1$) $^+$ 。

实施例 372

3-联苯-4-基-2S-[7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羰基]氨基}-丙酸甲酯

如通用工艺 A 所述将 321 mg(1.0mmol)的 7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羧酸(实施例 371)与 225 mg(1.0 mmol)的(L)-联苯丙胺酸甲酯反应。利用 20-30%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行闪蒸柱层析纯化粗产物, 来提供 420mg 的白色固体标题化合物。

LCMS 560($\text{M}+1$) $^+$

实施例 373

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羰基]氨基}-丙酸

如通用工艺 C 所述水解 420 mg(0.75 mmol)的上述酯(实施例 372)来提供标题化合物(408 mg)。

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 8.93[s, 1H], 8.66[d, 1H], 8.54[s, 1H], 7.92[d, 1H], 7.53-7.43[m, 7H], 7.37[app t, 2H], 7.30[m, 4H], 7.03[dd, 2H], 5.15[ABX 谱图的 Xn , 1H], 3.37[ABX 谱图的 AB, 2H], 1.36[s, 9H]。LCMS 546($\text{M}+1$) $^+$

实施例 374

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯

如通用工艺 A 所述将 500 mg(1.6 mmol)的 7-(4-叔-丁基苯氧基)-异

喹啉-3-羧酸与 430 mg(1.8 mmol)的 (2S)-氨基-3-(4-羟基-苯基)丙酸甲酯反应。利用 3: 2 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液在硅胶上进行闪蒸柱层析纯化粗产物来提供 600mg 的白色固体标题化合物。

LCMS 499(M+1)⁺

实施例 375

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸甲酯

实施例 376

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基苯基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸甲酯

按照通用工艺 G 将 50 mg(0.1 mmol)的(2S)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯(实施例 374)与 24 m(0.2 mmol)的苯基硼酸反应。利用 DCM 作为洗脱液进行柱层析产生 10 mg 的白色固体实施例 375[LCMS 575(M+1)⁺]和 15.0 mg 的实施例 376[LCMS: 651(M + 1)⁺]。

实施例 377

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-苯氧基-苯基)-丙酸

如通用工艺 C 所述水解 8.0mg(0.013 mmol)的上述酯(实施例 375)来提供 7.0 mg 的白色固体标题化合物。

¹H-NMR(400 MHZ, CDCl₃): δ 8.95(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.54(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.56(dd, 2H), 7.45(dd, 2H), 7.33(m, 7H), 7.05(m, 2H), 6.94(m, 3H), 5.04(m, 1H), 3.91(m, 1H), 3.25(m, 1H), 1.36(s, 9H)。LCMS 561(M + 1)⁺

实施例 378

(2S)-{[7(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-苯基-氨基}-3-(4-苯氧

基-苯基)-丙酸

如通用工艺 C 所述水解 6.0mg(0.009 mmol)的上述酯(实施例 376)来提供 5.0 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS 637(M + 1)⁺

实施例 379

3-(4-溴-苯基)-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯

如通用工艺 A 所述将 500 mg(1.55mmol)的 7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羧酸(实施例 371)与 441 mg(1.7mmol)的(2S)-氨基-3-(4-溴-苯基)-丙酸甲酯反应。利用 8: 2 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液在硅胶上进行闪蒸柱层析纯化粗产物来提供 830mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 562(M + 1)⁺

实施例 380

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸甲酯

按照通用工艺 D 将 50 mg(0.089 mmol)的 3-(4-溴-苯基)-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸与 31 mg(0.17 mmol)的 3-氯-4-氟苯基硼酸的甲苯溶液反应。利用 8: 2 己烷和乙酸乙酯作为洗脱液进行柱层析产生 46mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 611(M + 1)⁺

实施例 381

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-丙酸

如通用工艺 C 所述水解 40mg(0.065 mmol)的上述酯(实施例 380)来提供 38.5mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 597(M + 1)⁺

实施例 382

(2S)-[(7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸甲酯

按照通用工艺 H 将 2.0 g, (6.8 mmol) 的 (3S)-7-羟基-3,4-二氢-1H 异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基与 2.56 g (15.0 mmol) 的溴化苄反应。产生的粗产物按照通用工艺 C 进行水解。通过利用 1:1 乙酸乙酯和己烷作为洗脱液进行柱色谱层析纯化粗产物来产生 0.5g 的 7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔-丁基酯。

LCMS: 384(M + 1)⁺

按照通用工艺 N 对 0.5 g (13.0 mmol) 的上述化合物去保护并按照所述实施例 371 的合成用 DDQ 氧化产生 0.25 g 的浅黄色固体 7-苄氧基-异喹啉-3-羧酸。

LCMS: 280(M + 1)⁺

如通用工艺 A 所述将 250 mg (0.9 mmol) 的 7-苄氧基-异喹啉-3-羧酸与 228 mg (0.9 mmol) 的 (L)-联苯丙胺酸甲酯反应。利用 15% 乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行闪蒸柱层析纯化粗产物，来提供 416mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 517(M+1)⁺

实施例 383(201344)-

(2S)-[(7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-联苯-4-基-丙酸

如通用工艺 C 所述将 16 mg (0.031 mmol) 的实施例 382 进行水解来提供 15.5 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 503(M+1)⁺

实施例 384

3-联苯-4-基-(2S)-[(7-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

将 400 mg (0.77 mmol) 的实施例 382 溶于 4:1 甲醇/乙酸乙酯 (25 ml)，将 50 mg 的 Pd(OH)₂ 在室温添加于反应混合物并以 60 psi 氢化过夜。

然后在真空中过滤和蒸发反应混合物来产生 300 mg 的标题化合物。

LCMS: 427(M + 1)⁺

实施例 385

3-联苯-4-基-(2S)-[(7-环戊氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

如通用工艺 N 所述将实施例 384(50 mg, 0.012 mmol)与 2-环戊基-乙醇(26.9 mg, 0.023 mmol)反应。利用 15 %乙酸乙酯的己烷溶液对产生的粗产物柱层析来产生 57 mg 的标题化合物。

LCMS: 523(M + 1)⁺

实施例 386

3-联苯-4-基-(2S)-[(7-环戊氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

如通用工艺 C 所述将 20 mg(0.038 mmol)的实施例 384 进行水解来提供 19.4 mg 的白色固体标题化合物。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 9.01(s, 1H), 8.66(d, 1H), 8.51(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.51(m, 4H), 7.40(m, 3H), 7.33(m, 2H), 7.25(d, 2H), 5.13(m, 1H), 4.13(t, 2H), 3.43(m, 1H), 3.33(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.90(m, 4H), 1.67(m, 2H), 1.56(m, 2H), 1.22(m, 2H)。

LCMS: 508(M + 1)⁺。

实施例 387(200735)

3-联苯-4-基-2-{[7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羰基]丙基氨基}-丙酸甲酯

向 N-丙基-(L)-联苯丙胺酸甲酯(1.0 当量, 0.1 mmol, 30 mg)的 1 mL 无水 DCM 中添加 7-(4-叔-丁氧基苯氧基)-异喹啉-3 羰基氯化物(通过由实施例 371 与草酰氯反应制备)(1.4 当量, 0.14 mmol, 48 mg)的无水 DCM(1.4 mL), 然后添加三乙胺(5.0 当量, 0.5 mmol, 70 μL)。室温搅拌反应 1 小时。除去溶剂并利用 20%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行闪蒸柱层析纯化粗残余物, 来提供 60mg 的标题化合物。

LCMS: 601(M + 1)⁺

实施例 388

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羰基]丙基氨基}-丙酸

通过按照通用工艺 C 皂化实施例 387(20 mg, 0.033 mmol)制备化合物(19.5 mg)。

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 8.95[s, 1H], 8.11[s, 1H], 7.91[d, 1H], 7.63[dd, 1H], 7.53[m, 2H], 7.47-7.40[m, 6H], 7.36-7.32[m, 2H], 7.07-7.02[m, 4H], 4.78[ABX 谱图的 X, 1H], 3.82[m, 1H], 3.34-3.12[ABX 谱图的 AB, 2H], 3.24[m, 1H], 1.78[dt, 2H], 1.36[s, 9H], 0.98[t, 3H]。
LCMS: 587(M + 1) $^+$

实施例 389(200733)

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(2,2-甲基丙基)-氨基}-丙酸甲酯

除利用 N-新戊基-(L)-联苯丙胺酸甲酯作为胺之外, 如化合物 387 的制备一样制备标题化合物(34 mg)。

实施例 390

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(2,2-二甲基丙基)-氨基}-丙酸

通过按照通用工艺 C 皂化实施例 387(20 mg, 0.033 mmol)制备化合物(19.5 mg)。

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 8.23[s, 1H], 7.95[d, 1H], 7.51[d, 1H], 7.46[app d, 2H], 7.05[app d, 2H], 4.04[br s, 2H], 3.63[m, 2H], 3.15[d, 2H], 2.13[septet, 1H], 1.64[m, 2H], 1.60-1.51[m, 2H], 1.50-1.44[m, 2H] 1.37[s, 9H], 1.31-1.18[m, 4H], 0.99[s, 9H]。

LCMS: 587(M + 1) $^+$

实施例 391

7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺

利用 44 mg(0.13 mmol)的 2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基胺(如实施例 303 的 2-(4-环戊基乙氧基-苯基)-1-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基胺的合成所述), 7-(4-叔-丁基苯氧基)-异喹啉-3-羧酸(实施例 371)(1.0 当量, 44 mg, 0.13 mmol), HBTU(1.2 当量, 0.15 mmol, 57 mg), DIEA,(4.0 当量, 0.50 mmol, 0.088 mL)的无水 DMF(1.3mL)溶液, 通过通用工艺 A 合成标题化合物。硅胶色谱层析(20-30% EtOAc 的己烷溶液)来提供 63 mg 的标题化合物。

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 8.98[s, 1H], 8.73[d, 1H], 8.54[s, 1H], 7.95[d, 1H], 7.55[dd, 1H], 7.45[m, 2H], 7.34[d, 1H], 7.08-7.02[m, 4H], 6.77[m, 2H], 5.80[dt, 1H], 3.90[t, 2H], 3.35[d, 2H], 2.39[s, 3H], 1.93[septet, 1H], 1.85-1.75[m, 1H], 1.76[q, 2H], 1.64-1.57[m, 2H], 1.56[m, 1H], 1.55-1.50[m, 2H], 1.37[s, 9H], 1.13[m, 2H]。LCMS 620(M+1)。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实施例:

实施例	命名	LC/MS
392	(2S)-[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(4-氟-苯基)-氨基]-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯	687
393	(2S)-[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(4-三氟甲基-苯基)-氨基]-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯	787
394	(2S)-[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(4-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-3-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯	819
395	(2S)-[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-(4-氯-苯基)-氨基]-3-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-丙酸甲酯	719
396	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基 1-环戊基甲基-氨基]-丙酸甲酯	641
397	(2S)-{苄基-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基-丙酸甲酯	649

398	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯	585
399	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-三氟甲基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	571
400	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-丙酸	579
401	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-丙酸	629
402	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-苯基]-丙酸	645
403	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-丙酸	595
404	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-丙酸甲酯	583
405	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(3,3-二甲基-丁氧基)-苯基]-丙酸	569
406	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-苯乙氧基-苯基)-丙酸甲酯	603
407	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4'-氟-联苯-4-基)-丙酸	563
408	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[2-(3'-氯-4'-氟-联苯-4-基)-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-(2,2-二甲基-丙基)-酰胺	705
409	3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(环戊氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	481
410	3-联苯-4-基-(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯	559
411	3-联苯-4-基-(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	545
412	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基丙酸	469

实施例 413

3-联苯-4-基-2S-[(3-乙基亚硫酰基-6-羟基-喹喔啉-2-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

2-氨基-4-甲氧基胺(5.0g, 36.2 mmol)溶于 50 mL 的乙醇并添加三乙胺(5.08 mL, 1 mmol)。冷却混合物至 0°C 并在 30 分钟内滴加二乙基溴化甲烷(8.02 mL, 47.0 mmol)的 8 mL 的乙醇溶液。在 0°C 搅拌混合物 30 分钟并在室温下搅拌 16 小时。分离产生的固体并在 200 mL 水和 50 mL 1N HCl 中搅拌 1 小时。过滤固体，悬浮在甲苯中并蒸干来产生固体 6-甲氧基-3-氧-3,4-二氢-喹喔啉-2-羧酸乙基酯(5.2 g)。

LCMS 249(M + 1)⁺。

将 6-甲氧基-3-氧-3,4-二氢-喹喔啉-2-羧酸乙基酯(5.2 g, 20.9 mmol)悬浮在 75 mL FOC1₃ 中并将生产的混合物加热到 100°C 1 小时。

将反应混合物注入 500 mL 的冰-水上并用浓缩 NH₄OH 调节溶液的 pH 为 3。用 300 mL 的 EtOAc 萃取混合物两次。过量 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层来产生 3-氯-6-甲氧基-喹喔啉-2-羧酸乙基酯(4.6 g)。

LCMS 267(M+1)⁺。

向 3-氯-6-甲氧基-喹喔啉-2-羧酸乙基酯(2.0 g, 7.7 mmol)的 80 mL DMF 的溶液中添加乙硫醇钠(5.0 g, 60 mmol)并在 115°C 加热生成的混合物 3 小时。将混合物注入到 100 mL EtOAc 和 300 mL 1N HCl 中。用 1N, 无水的 Na₂SO₄ 冲洗有机层两次并蒸发来产生硫化物(1.6 g)。

LCMS 251(M + 1)⁺。

如通用工艺 A 所述将 3-乙基亚硫酰基-6-羟基-喹喔啉-2-羧酸(1.0 g, 4.0 mmol)与(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯盐酸化物(1.16g, 4.0 mmol)结合。利用 8: 2 和 7: 3 己烷-乙基乙酸盐如洗提液进行硅胶柱层析产生标题化合物(1.2 g)。

LCMS 488(M + 1)⁺。

实施例 414

3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-3-乙基亚硫酰基-喹喔啉-2-羰基]-氨基}-丙酸甲酯

按照通用工艺 G 将 600 mg(1.22 mmol)的实施例 413 与 4-叔-丁基苯基硼酸(329 mg, 1.9 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (223 mg, 1.2 mmol), 和三乙胺(0.86 mL, 6.2 mmol)。利用 8: 2 和 6: 4 DCM-己烷作为洗提液进行硅胶柱层析产生标题化合物(62 mg)。

LCMS 620($M + 1$)⁺。

实施例 415

3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-3-乙基亚硫酰基-喹喔啉-2-羰基]-氨基}-丙酸

按照通用工艺 C 水解 3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-3-乙基亚硫酰基-喹喔啉-2-羰基]-氨基}-丙酸甲酯(30 mg, 0.048 mmol)。利用 DCM 和 95: 5DCM-甲醇作为洗提液进行硅胶柱层析产生标题化合物(22 mg)。

LCMS 606($M + 1$)⁺。

实施例 416

3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-喹喔啉-2-羰基]-氨基}-丙酸甲酯

向 50 mg(0.089 mmol)的实施例 372 的甲醇搅拌溶液中, 在室温添加 0.2 ml 的拉内镍(Raney nickel)水(悬浮液)并持续搅拌 30 分钟。

然后过滤反应混合物并蒸发溶剂来提供 30 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS 560($M + 1$)

实施例 417

3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-4-乙基亚硫酰基-噻唑啉-2-羰基]-氨基}-丙酸甲酯

向 2-氨基-5-甲氧基-苯甲酸(8.0 g, 47.8 mmol)的甲苯(100 mL)悬浮液中添加碳酰氯(20%, 50.0 mL)的甲苯溶液以及三乙基胺(13.40 mL)。在 80℃加热反应混合物 1.5 小时。过滤沉淀的产物并用己烷和甲苯冲洗以及干燥来产生 9.00 g 的浅褐色固体 6-甲氧基-1H-苯并[d][1.3]噻嗪-2, 4-二酮。其直接用于下一步骤。

向 6-甲氧基-1H-苯并[d][1.3]噻嗪-2, 4-二酮(7.0 g, 36.2 mmol)的 THF(50 mL)溶液中添加 NH₄OH(20 mL)并在室温搅拌反应 1 小时。

减压浓缩溶液并干燥来产生 5.0 g 的暗褐色固体 2-氨基-5-甲氧基-苯甲酰胺。

LCMS: 169(M + 1)⁺

向 2-氨基-5-甲氧基-苯甲酰胺(4.42 g, 26.597 mmol)的吡啶(20 mL)溶液中添加乙基草酰氯(4.02 g, 29.46 mmol)并在室温搅拌反应 4 小时。减压浓缩反应除去吡啶。将残余物溶于乙酸(70 mL)和乙酸酐(12 mL)中并回流溶液过夜。浓缩反应混合物并溶于 EtOAc 以及用水冲洗, 干燥(Na₂SO₄), 并且减压浓缩来产生 1.74 g 的 6-甲氧基-4-氧-3,4-二氢-噻唑啉-2-羧酸乙基酯。

LCMS: 249(M + 1)⁺

向 6-甲氧基-4-氧-3,4-二氢-噻唑啉-2-羧酸乙基酯(1.38 g, 5.438 mmol)中添加 POCl₃(25 mL)并在 100℃加热溶液 1.5 小时。减压浓缩溶液并将残余物溶于 EtOAc 以及用水、盐水冲洗, 干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩来产生 1.22 g 的 4-氯-6-甲氧基-噻唑啉-2-羧酸乙基酯。

LCMS: 268(M+1)⁺

向 4-氯-6-甲氧基-噻唑啉-2-羧酸乙基酯(1.22 g, 4.574 mmol)的无水

DMF(4.0 mL)溶液中添加乙硫醇钠(3.07 g, 36.59 mmol)并在 140℃ 加热反应混合物 3 小时。添加水和 EtOAc。

用柠檬酸调节水层的 pH 至 6。分离有机层并用 EtOAc 萃取水层萃取两次。用水、盐水冲洗合并的有机层，干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩来产生 0.770 g 的 4-乙基亚硫酰基-6-羟基-喹唑啉-2-羧酸。

LCMS: $252(\text{M} + 1)^+$

如通用工艺 A 所述，将 4-乙基亚硫酰基-6-羟基-喹唑啉-2-羧酸(0.770 g, 3.07 mmol)的无水 DMF(6.0 mL)溶液用(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯盐酸化物(0.900 g, 3.07 mmol)，HBTU(1.16 g, 3.07 mmol)，和 DIEA(1.20 mL, 10.7 mmol)进行处理。利用含有 0.25% 甲醇的 EtOAc 在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 0.725g 的 3-联苯-4-基-2-[(4-乙基亚硫酰基-6-羟基-喹唑啉-2(S)-羰基)-氨基]-丙酸甲酯。

LCMS: $489(\text{M} + 1)^+$

按照通用工艺 G 将 3-联苯-4-基-2-[(4-乙基亚硫酰基-6-羟基-喹唑啉-2(S)-羰基)-氨基]-丙酸甲酯(0.350 g, 0.717 mmol)的无水 DCM(12.0 mL)溶液用 4-叔-丁基苯基硼酸(0.320 g, 1.794 mmol)，乙酸铜(0.195 g, 1.076 mmol)，和 TEA(0.500 mL, 3.589 mmol)进行处理。通过利用己烷/EtOAc 3: 2 在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 34g 的 3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-4-乙基亚硫酰基-喹唑啉-2-羰基]-氨基}-丙酸甲酯。

LCMS: $620(\text{M}+1)^+$

实施例 418

3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-4-乙基亚硫酰基-喹唑啉-2-羰基]-氨基}-丙酸

按照通用工艺 I 用 LiOH 溶液(8 mg, 0.188 mmol)处理 3-联苯-4-基-2-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-4-乙基亚硫酰基-喹唑啉-(2S)-羰基]-氨基}-丙

酸甲酯(29 mg, 0.047 mmol)的 THF: MeOH(4: 1, 1.0 mL)溶液来产生 23 mg 的白色固体 3-联苯-4-基-(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-4-乙基亚硫酰基-喹啉-2-羰基]-氨基}-丙酸。

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3): δ 8.65[d, 1H], 8.13[d, 1 H], 7.58-7.25[m, 12 H], 7.02[d, 2 H], 5.23[m, 2 H], 4.09[s, 1H], 3.42[bs, 2 H], 3.16[m, 2 H], 3.03[bs, 1 H], 1.34[s, 9 H], 1.22[t, 3 H]。LCMS: 606(M+1) $^+$

实施例 419

7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸

向 H-Tyr(O-tBu)-OMe HCl(15 g, 52.1 mmol), NEt_3 (13.1 g, 129.7 mmol)的 400 ml 的 DCM 搅拌溶液中添加环戊基乙酰氯(8.4 g, 57.3 mmol)。反应混合物加热至室温并持续搅拌 45 分钟。然后用水, 1.0 N HCl 和盐水冲洗有机层, 然后过量 Na_2SO_4 干燥。

蒸发溶剂产生 19 g 的酰胺, 其用于进一步的步骤不需纯化。

LCMS: 438(M + 1) $^+$

在 0°C 向上述酰胺(19 g, 52.1 mmol)的 400 ml 的无水 DCM 搅拌溶液中添加草酰氯(7.9 g, 63.1 mmol)。反应混合物升至室温并持续搅拌另一小时。然后冷却反应混合物至 -10°C 并逐滴添加无水 FeCl_3 (10.1g, 62.3 mmol)。在室温持续搅拌 12 小时并用 200 ml 的 2.0 M HCl 处理反应混合物 2h。分离有机层用水和盐水冲洗, 过量 Na_2SO_4 干燥以及真空浓缩。将甲醇(400 ml)和浓缩 H_2SO_4 (10 ml)添加到泡沫状残余物中并加热回流反应 12 小时, 蒸发甲醇并用乙酸乙酯(2 X 100 ml)萃取粗产物。用 NH_4OH 碱化水层(pH > 9)并用 DCM(2 X 100 ml)萃取。分离有机层用水和盐水冲洗, 过量 Na_2SO_4 干燥蒸发溶剂产生 7.0 g 的 1-环戊基甲基-7-羟基-3,4-二氢-异喹啉-3-羧酸甲酯。

LCMS: 288(M + 1) $^+$

将上述化合物(7 g, 24.3 mmol)溶于 200 ml 的 DCM, 然后添加 8.8

g(48.6 mmol)的乙酸铜和 12.3 g(121 mmol)的 NEt_3 。在室温搅拌生成的混合物 2.小时, 过滤, 以及浓缩滤液然后利用 1: 1 乙酸乙酯和己烷柱层析来产生 6.6 g 的 1-环戊基甲基-7-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯。

LCMS: $286(\text{M} + 1)^+$

将 3.0g(10.5 mmol)的上述苯酚, 2.7 g(15.7 mmol)的 4-叔-丁基苯基硼酸, 1.9 g(10.5 mmol)的乙酸铜和 1 g 的粉碎的 4 A 分子筛吸收在 115 ml 的 DCM 中。向此搅拌溶液中添加 5.3g(115 mmol)的 NEt_3 并持续搅拌 12 小时。过滤和蒸发溶剂然后利用 4: 1 己烷和乙酸乙酯作为洗提液柱层析产生 1.5 g 的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸甲酯。通过用 1: 1 乙酸乙酯和己烷洗脱来分离 1.0 g 的起始苯酚。

LCMS: $418(\text{M} + 1)^+$

在室温向 1.5g(3.6 mmol)的酯的 9.0 ml THF 和 2.16 ml 的甲醇搅拌溶液中添加 2.16 ml 的 2N LiOH (4: 1: 1)。持续搅拌 30 分钟并用 1.0 N HCl (pH $\approx$ 3)酸化混合物以及用 2 X 25 ml 的乙酸乙酯萃取。过量无水硫酸钠干燥有机层并浓缩来产生 1.37 g 的浅黄色固体标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.47(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.46(d, 2H), 7.05(d, 2H), 3.15(d, 2H), 2.35(m, 1H), 1.67(m, 4H), 1.53(m, 2H), 1.36(s, 9H), 1.30(m, 2H).LCMS: $404(\text{M} + 1)^+$

实施例 420

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸与(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(34.8 mg, 0.13 mmol)反应。根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供 70 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: $627(\text{M} + 1)^+$

实施例 421

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(实施例 419)与(2S)-氨基-3-苯基丙酸甲酯(24.4 mg, 0.13 mmol)进行反应。根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供 59.2 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 551(M + 1)⁺

实施例 422

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(实施例 419)与 L-苯基甘氨酸甲酯盐酸化物(23.1 mg, 0.13 mmol)进行反应。根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供 59.1 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 537(M + 1)⁺

实施例 423

(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩-3-基-丙酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(实施例 419)与(2R)-氨基-3-噻吩-3-基-丙酸甲酯 HCl(28.1 mg, 0.14 mmol)进行反应。根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供 63.4 mg 的白色固体标题化合物。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.8(d, 1H), 8.38(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.43(m, 3H), 7.26(m, 1H), 7.17(m, 1H), 7.01(m, 3H), 5.06(m, 1H), 3.39(m, 2H), 3.10(m, 1H), 3.03(m, 1H), 2.45(m, 1H), 1.65(m, 4H), 1.51(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.29(m, 2H)。

LCMS: 557(M + 1)⁺

实施例 424

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基 1-氨基]-4, 4-二甲基-戊酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(实施例 419)与(2S)-氨基-4, 4-二甲基-戊酸甲酯 HCL(26.4 mg, 0.14 mmol)进行反应。根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供 56.5mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 531(M + 1)⁺

实施例 425

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(实施例 419)与(2S)-氨基-3,3-二甲基-丁酸甲酯 HCl(24.5 mg, 0.14 mmol)进行反应。按照通用工艺在室温超声处理产生的酯 3 小时然后进行常规加工来提供 54.3 mg 的白色固体标题化合物。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 9.0(d, 1H), 8.39(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.43(m, 3H), 7.02(m, 2H), 4.68(d, 1H), 3.15(m, 2H), 2.45(m, 1H), 1.79(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.29(m, 2H), 1.15(s, 9H).LCMS: 517(M + 1)⁺

实施例 426

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-叔-丁基-苯基)-丙酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(实施例 419)与(2S)-氨基-3-(4-叔-丁基-苯基)-丙酸甲酯 HCl(36.8 mg, 0.14 mmol)进行反应。

根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供 71.4 mg 的白色固体标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.76(d, 1H), 8.35(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.43(m, 3H), 7.27(m, 2H), 7.22(d, 2H), 7.02(d, 2H), 4.99(m, 1H), 3.33(m, 2H), 3.13(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.30(m, 1H), 1.64(m, 4H), 1.49(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.25(s, 9H), 1.23(m, 2H).LCMS: 607(M + 1) $^+$

实施例 427

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基 1-氨基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(实施例 419)与(2S)-氨基-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸甲酯 HCl(38.4 mg, 0.14 mmol)进行反应。

根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供 70.4 mg 的白色固体标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.76(d, 1H), 8.35(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.53(m, 8H), 7.02(d, 2H), 4.99(m, 1H), 3.33(m, 2H), 3.13(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.30(m, 1H), 1.64(m, 4H), 1.49(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.23(m, 2H).LCMS: 619(M + 1) $^+$

实施例 428

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-异丙基-苯基)-丙酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(实施例 419)与(2S)-氨基-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸甲酯 HCl(34.9 mg, 0.14 mmol)进行反应。

根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供 66.2 mg 的白色固体标题

化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.78(d, 1H), 8.38(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.43(m, 3H), 7.22(d, 2H), 7.13(d, 2H), 7.03(d, 2H), 5.06(m, 1H), 3.34(m, 2H), 3.16(m, 1H), 3.04(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.34(m, 1H), 1.65(m, 4H), 1.50(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.25(m, 2H). LCMS: 593(M + 1) $^+$

实施例 429

3-(5-溴-噻吩基-2-基)-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(实施例 419)与(2S)-氨基-3-(5-溴-噻吩基-2-基)-丙酸甲酯 HC1(40.1 mg, 0.14 mmol)进行反应。

根据通用工艺 C 水解所产生的酯来提供 66.9 mg 的白色固体标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.96(d, 1H), 8.40(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.43(m, 3H), 7.03(m, 2H), 6.87(d, 1H), 6.70(d, 1H), 5.1(m, 1H), 3.5(m, 2H), 3.16(m, 1H), 3.08(m, 1H), 2.45(m, 1H), 1.68(m, 4H), 1.52(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.25(m, 2H)。

LCMS: 636(M + 1) $^+$

实施例 430

7-(反式-4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸

将 0.7g(2.5 mmol)的 1-环戊基甲基-7-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(实施例 419, 步骤 3), 3.0 g(5.0 mmol)的三苯基磷化氢树脂和 0.42 g(2.7 mmol)的乙醇吸取至 25 ml 的 DCM 中。在室温向此溶液中添加 0.6 g(3.0 mmol)的 DIAD。振荡反应混合物 2 小时。过滤和蒸发溶剂然后利用 4:1 己烷/乙酸乙酯柱层析产生 0.75 g(70%)的产物, 按照通用工艺 C 水解

产物来提供 669 mg 的浅黄色固体标题化合物。

LCMS: $410(M + 1)^+$

实施例 431

(2R)-{[7-(反式-4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

按照通用工艺 A 将 50 mg(0.12)的 7-(4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(实施例 430)与(2S)-氨基-3,3-二甲基-丁酸 甲酯 HCL(24.7 mg, 0.14 mmol)进行反应。按照通用工艺 C 在室温超声处理产生的酯 3 小时然后进行常规加工来提供 54.3 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: $523(M + 1)^+$

实施例 432

[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(3, 3-二甲基-丁基)-氨基]-乙酸

按照通用工艺 E 将甘氨酸甲酯盐酸化物(3.mmol, 377 mg)的 10 mL 无水 DCM 溶液与 3, 3-二甲基丁醛(1.1 当量, 3.3 mmol, 0.414 mL)结合并且向其中添加三乙酸基硼氢化钠(1.5 当量, 4.5 mmol, 954 mg)。按照通用工艺 J 将部分产生的粗胺(17.3 mg, 0.1 mmol)溶于 1 mL 无水 DCM 中并且向其中添加 46 mg(0.1 mmol)的 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基氯化物(由实施例 418 通过与草酰氯反应制备)和三乙胺, 以及通过硅胶色谱层析纯化来提供 40 mg 的酯[LCMS $560(M + 1)^+$]。按照通用工艺 C 皂化上述物质(40 mg, 0.072mmol)来提供标题化合物(39 mg)。

$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 8.23[s, 1H], 7.95[d, 1H], 7.51[d, 1H], 7.46[app d, 2H], 7.05[app d, 2H], 4.04[br s, 2H], 3.63[m, 2H], 3.15[d, 2H], 2.13[septet, 1H], 1.64[m, 2H], 1.60-1.51[m, 2H], 1.50-1.44[m, 2H], 1.37[s, 9H], 1.31-1.18[m, 4H], 0.99[s, 9H]。

LCMS $546(M+1)^+$ 。

实施例 433

2- {[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸

按照与实施例 432 相同的工艺由甲基-2-氨基苯甲酸盐(0.1 mmol, 15.1 mg)和 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基氯化物 (46 mg, 0.1 mmol)制备标题化合物(30 mg)。

LCMS: 523(M + 1)⁺

实施例 434

{苄基-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

按照与实施例 432 相同的工艺由苄基甘氨酸甲酯(17.9 mg, 0.1 mmol)和 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基氯化物 (46 mg, 0.1 mmol)制备标题化合物(39 mg)。

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 8.31[s, 1H], 7.96[d, 1H], 7.60[dd, 1H], 7.51[d, 1H], 7.49-7.45[m, 4H], 7.40-7.35[m, 2H], 7.34-7.29[m, 1H], 7.06[d, 2H], 4.81[br, 2H], 3.98[br s, 2H], 3.16[d, 2H], 2.12[septet, 1H], 1.69-1.60[m, 2H], 1.59-1.51[m, 2H], 1.50-1.41[m, 2H], 1.36[s, 9H], 1.28-1.18[m, 2H]。LCMS: 551(M + 1)⁺

实施例 435

5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸

通过与实施例 419 相同的工艺从步骤 6 中的 2-氨基-3-(2-羟基-苯基)-丙酸甲酯盐酸化物(2.00 g, 8.632 mmol)和环戊基乙酸(1.217 g, 9.496 mmol)开始制备标题化合物(350 mg)

LCMS: 404(M+ 1)⁺

实施例 436

(2S)- {[5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨

基}-3,3-二甲基-丁酸

将 5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(27 mg, 0.0663 mmol)的 DMF(1.0 mL)溶液用(2S)-氨基-3,3-二甲基-丁酸甲酯 HCl(18 mg, 0.100 mmol), HBTU(38 mg, 0.100 mmol), 以及 DIEA(0.050 mL, 0.267 mmol)按照通用工艺 A 进行处理。通过利用 4: 1 己烷/EtOAc 在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 28 mg 无色油状的 (2S)-{[5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸甲酯。

LCMS: 531(M + 1)⁺

按照通用工艺 I 用 LiOH 溶液(2.0M, 0.400 mL)处理(2S)-{[5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸甲酯(28 mg, 0.052 mmol)的 THF-MeOH(2.0 mL)溶液来产生 24 mg 的白色固体(2S)-{[5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸。

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 9.93[s, 1 H], 8.69[d, 1 H], 7.89[d, 1 H], 7.53[t, 1 H], 7.40[m, 2 H], 7.01[m, 2 H], 4.74[m, 1 H], 3.39-3.23 Em, 2 H], 2.49[m, 2 H], 2.15[dd, 1 H], 1.84-1.54[m, 6 H], 1.30[m, 12 H], 1.03[s, 9 H]。LCMS: 517(M+ 1)⁺

实施例 437

(2S)-{[5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4, 4-二甲基-戊酸

按照通用工艺 A 用(2S)-氨基-4, 4-二甲基戊酸甲酯 HCl(18 mg, 0.100 mmol), HBTU(38 mg, 0.100 mmol), 和 DIEA(0.050 mL, 0.267 mmol)处理 5-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(27 mg, 0.0663 mmol)的 DMF(1.0 mL)溶液。利用 4: 1 己烷/EtOAc 在硅胶上进行闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 28mg 的酯, 按照通用工艺 I 水解酯来产生 24 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 517(M+ 1)⁺

实施例 438

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

1-环戊基甲基-7-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(1.2 g, 4.2 mmol)(实施例 419, 步骤 3)被按照通用工艺 C 水解来提供 1.08 g 的酸。产生的酸(1.08 g, 3.52 mmol)与(2S)-氨基-3,3-二甲基-丁酸甲酯 HCL(0.76 g, 4.22 mmol)按照通用工艺 A 进行反应。利用 7: 3 己烷和乙酸乙酯闪蒸层析之后分离 0.9 g 的酯。

LCMS: 399(M+1)⁺

在 0°C 向上述苯酚(150 mg, 0.37 mmol)搅拌溶液中添加 NEt₃(70 mg, 0.7 mmol)和 DMAP(cat)的 DCM(5 ml), 然后添加过量三氟甲烷磺酸酐。继续搅拌 30 分钟然后添加 10 ml 的 DCM。反应混合物用饱和柠檬酸、水和盐水冲洗然后过量 Na₂SO₄ 干燥。过滤然后蒸发真空蒸发溶剂产生 168 mg 的三氟甲磺酸(triflate), 用于下一步骤而不必纯化。

LCMS: 531(M+ 1)⁺

将上述三氟甲磺酸(168 mg, 0.31 mmol), 4-叔-丁基苯基硼酸(112 mg, 0.62 mmol), Pd(PPh₃)₄(18.2 mg, 0.015 mmol)和 0.75 ml 的 2N Na₂CO₃ 置入 10 ml 甲苯中并用氮气脱气 15 分钟。反应混合物在 90°C 搅拌过夜然后常规加工并按照工艺 D 纯化产生酯, 通过超声处理在室温水解酯 3 小时然后按照通用工艺 C 常规加工来提供 121 mg 的白色固体标题化合物。

¹H-NMR(400 MHZ, CDCl₃): δ 9.07(d, 1H), 8.44(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.96(dd, 1H), 7.65(m, 2H), 7.56(m, 2H), 4.70(dd, 1H), 3.38(m, 2H), 2.60(m, 1H), 1.89(m, 2H), 1.71(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.25(m, 2H), 1.12(s, 9H)。LCMS: 501(M+1)⁺

实施例 439

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯甲酰)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

将 130 mg(0.25 mmol)的三氟甲磺酸(实施例 438, 步骤 2), 65 mg(0.36 mmol)的 4-叔-丁基苯基硼酸, 20 mg(0.02 mmol)的 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 100 mg(0.75 mmol)的粉末 K_2CO_3 , 以及 100 mg(0.75 mmol)的粉碎的 NaI 添加于装有回流冷凝器、隔膜入口以及磁性搅拌棒的三角瓶中。三角瓶用 CO 冲洗然后装入苯甲醚(6 ml)。在大气压力的 CO 中 80℃ 搅拌混合物 48 小时。反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯萃取, 有机层用水和盐水冲洗, 以及过量 Na_2SO_4 干燥。

蒸发溶剂然后利用 9: 1 己烷/乙酸乙酯柱层析产生 40 mg 的酯, 通过超声处理在室温水解酯 3 小时。根据通用工艺 C 常规加工来提供 35 mg 的白色固体标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.04(d, 1H), 8.64(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.11(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 7.83(m, 2H), 7.56(m, 2H), 4.70(dd, 1H), 3.33(m, 2H), 2.54(m, 1H), 1.84(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.57(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.25(m, 2H), 1.16(s, 9H).LCMS: 529($\text{M} + 1$)⁺

实施例 440

(2S)-{[7-(4-叔-丁基-环己基氨基甲酰)-1-环戊基甲基-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基} 3,3-二甲基丁酸

在 0℃ 向 1-环戊基甲基-7-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(0.500 g, 1.647 mmol)的无水 DCM(10 mL)溶液中添加三磺酸酐(0.557 g, 1.976 mmol)以及三乙胺(0.460 mL, 3.294 mmol)。在 0℃ 搅拌反应 10 分钟并升温至室温且搅拌 1 小时。用 DCM 稀释反应混合物并用饱和的 Na_2CO_3 、盐水冲洗有机层, 干燥(Na_2SO_4), 并减压浓缩来产生 0.510 g 的 1-环戊基甲基-7-三氟甲基磺酰氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯。其用于下一步骤而不必进一步纯化。

LCMS: 418($\text{M} + 1$)⁺

向 1-环戊基甲基-7-三氟甲基磺酰氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(0.150 g, 0.359 mmol)的 DMSO(7.0 mL)溶液中乙酸钾(0.317 g, 3.23 mmol), dppf(0.140 mmol), dppp(50 mg)和 Pd(OAc)₂(20 mg)。反应混合物在真空中脱气 5 分钟然后通过 CO 气体流经反应混合物 10 分钟。然后在 CO 气体中 75°C 加热反应混合物过夜。用 DCM 稀释反应混合物并用 10% 棕櫚酸液萃取。干燥(Na₂SO₄)有机相, 并真空浓缩。通过利用 EtOAc 在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 38 mg 的白色固体 1-环戊基甲基-异喹啉-3, 7-二羧酸 3-甲酯。

LCMS: 314(M + 1)⁺

按照通用工艺 A 用 4-叔-丁基环己基胺(0.028 g, 0.181 mmol), HBTU(69 mg, 0.181 mmol), 和 DIEA(0.075 mL, 0.424 mmol)处理 1-环戊基甲基-异喹啉-3, 7-二羧酸 3-甲酯(38 mg, 0.121 mmol)的 DMF(1.5 mL)溶液来产生 57 mg 的目的无色油状 7-(4-叔-丁基-环己基氨基甲酰)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸甲酯。其用于下一步骤而不必进一步纯化。

LCMS: 451(M + 1)⁺

通过通用工艺 I 用 LiOH(26 mg, 0.632 mmol)的水溶液处理 7-(4-叔-丁基-环己基氨基甲酰)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸甲酯(57 mg, 0.126 mmol)的 THF: MeOH 溶液来产生 65 mg 的 7-(4-叔-丁基-环己基氨基甲酰)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸。其直接用于下一步骤。

LCMS: 437(M + 1)⁺

按照通用工艺 A 用(2S)-氨基-3,3-二甲基-丁酸甲酯 HCL(35 mg, 0.193 mmol), HBTU(73 mg), 和 DIEA(0.106 mL)处理 7-(4-叔-丁基-环己基氨基甲酰)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(65 mg, 0.148 mmol)的 DMF(1.5 mL)溶液。通过利用 88: 12 己烷/EtOAc 在硅胶上闪蒸柱层析纯化粗产物来产生 18 mg 的无色油状 2(S)-{[7-(4-叔-丁基-环己基氨基甲酰)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-3, 3-二甲基丁酸甲酯。其用于下一步骤。

LCMS: 565(M + 1)⁺

按照通用工艺 I 用 LiOH(2.0 M, 0.240 mL)溶液处理(2S)-{[7-(4-叔-丁基-环己基氨基甲酰)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基} 3, 3-二甲基丁酸甲酯(18 mg, 0.032 mmol)的 THF: MeOH(4: 1, 2.0 mL)溶液溶液来产生 15mg 的白色固体 2(S)-{[7-(4-叔-丁基-环己基氨基甲酰)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基} 3, 3-二甲基丁酸。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 9.01[d, 1 H], 8.68[s, 1 H], 8.41[s, 1 H], 7.95[m, 1 H], 6.15[m, 1 H], 3.92[m, 1 H], 3.37[m, 2 H], 2.93[s, 1 H], 2.61[m, 1 H], 2.21[m, 3 H], 1.88[m, 4 H], 1.70[m, 4 H], 1.58[m, 3 H], 1.43-0.83[m, 18 H].LCMS: 550(M+ 1)⁺

通过与如上所述类似的方法合成下列的实施例。

实施例	命名	LC/MS
441	3-联苯-4-基-(2S)-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯	641
442	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸甲酯	565
443	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸甲酯	489
444	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	475
445	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸甲酯	517
446	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸	503
447	{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸甲酯	475
448	{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸	461

449	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸[2-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-(1S)-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-乙基]-酰胺	701
450	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸甲酯	565
451	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸	551
452	1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环己胺羧酸	529
453	4-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-四氢-吡喃-4-羧酸	531
454	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-甲基-戊酸甲酯	531
455	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-吡啶-3-基-丙酸甲酯	566
456	1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-哌啶-4-羧酸	515
457	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-甲基-戊酸	517
458	3-(4-氨基-苯基)-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	566
459	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-吡啶-3-基-丙酸	552
460	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酸	611
461	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-氯-苯基)-丙酸	585
462	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(1H-吡啶-2-基)-丙酸	590

463	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-乙氧基-苯基)-丙酸	595
464	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-氰基-苯基)-丙酸	576
465	(3S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(4-氟-苯基)-丁酸	583
466	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(2-联苯-4-基-乙基)-酰胺	583
467	1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-吡咯烷-(2S)-羧酸	501
468	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-苯基-丁酸	565
469	(3S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(4-氯-苯基)-丁酸	599
470	1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-4-苯基-哌啶-4-羧酸	591
471	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-环己基-丙酸	557
472	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩-3-基-丙酸	557
473	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-萘-2-基-丙酸	601
474	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-羟基-丙酸	491
475	(3S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-{1H-吡啶-3-基}-丁酸	604
476	(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸	515
477	(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸	531

478	(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸	579
479	(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-氟-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸	465
480	(2S)-{[7-(4-氯-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸	481
481	(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸	477
482	(2S)-{[7-(4-氯-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸	529
483	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(1-乙基-戊基)-异喹啉-3-羧酸	420
484	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(1-乙基-戊基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸	519
485	1-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊酸	515
486	1-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环丙烷羧酸	487
487	4-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-四氢-噻喃-4-羧酸	547
488	1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(4S)-苯基-吡咯烷-(2S)-羧酸	577
489	1-[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(5R)-苯基-吡咯烷-(2S)-羧酸	577
490	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-1,2,3,4-四氢-萘-2-羧酸	577
491	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-indan-2-羧酸	563
492	4-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-1,1-二氧-四氢噻喃-4-羧酸	579

493	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸	541
494	3-苄基硫烷基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	597
495	4-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸甲酯	537
496	3-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸甲酯	537
497	3-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸甲酯	537
498	4-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸	523
499	3-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯甲酸	523
500	3-苄氧基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	581
501	(2S)-{[1-苄基-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸	559
502	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-甲基-苄基磺酰基)-丙酸	611
503	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-甲氧基-苄基磺酰基)-丙酸	627
504	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-苯甲酸	537
505	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基甲基磺酰基-丙酸甲酯	643
506	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲氧基-苯甲酸	553
507	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-1-氨基}-3-三氟甲基-苯甲酸	591

508	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-甲基-氨基}-3-苯基-丙酸	565
509	{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-(1S)-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-甲基-氨基}-苯基-乙酸	551
510	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-乙基-丁酸	517
511	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙烯酸	473
512	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基甲基磺酰基-丙酸	629
513	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-乙基-氨基}-苯甲酸	551
514	(2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基)-乙酸	537
515	{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-苯基-氨基}-乙酸	537
516	[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(3-苯基-丙基)-氨基]-乙酸	579
517	3-苄氧基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环己基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	581
518	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环己基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸	531
519	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环己基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸	537
520	{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-苯乙基-氨基}-乙酸	565
521	3-苄氧基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	527
522	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸	477

523	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸	483
524	{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-环己基甲基-氨基}-乙酸	557
525	{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-环戊基甲基-氨基}-乙酸	543
526	[[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(2,2-二甲基-丙基)-氨基]-乙酸	531
527	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸	605
528	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-(3,4-二氟-苯基)-乙酸	573
529	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-(4-氯-苯基)-乙酸	571
530	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-(4-氟-苯基)-乙酸	555
531	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(2'-苯氧基-联苯-4-基)-丙酸	719
532	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯并噻唑-6-羧酸乙基酯	608
533	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-(4-环戊氧基-苯基)-乙酸	621
534	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-[4-(2-环戊基-乙氧基)-苯基]-乙酸	649
535	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	517
536	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环己基-乙酸	543
537	4-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-哌啶-1,4-二羧酸单-叔-丁基酯	630

538	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	523
539	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	523
540	4-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-哌啶-4-羧酸	530
541	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丁酸	565
542	{(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊基-乙酸	529
543	(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-异丙基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	503
544	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-羟基-3-甲基-丁酸	519
545	7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(2-环戊基-乙基)-异喹啉-3-羧酸	418
546	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(2-环戊基-乙基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	531
547	1-(4-叔-丁基-环己基)-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸	460
548	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环庚基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸	545
549	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环庚基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊基-乙酸	543
550	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环庚基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	531
551	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环庚基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	491
552	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(3-甲基-丁基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	505
553	(2S)-[(1-环戊基甲基-7-p-甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3,3-二甲基-丁酸	475

554	(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-丙基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	503
555	(2S)-{[7-(4-环己基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	543
556	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-苯乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸甲酯	553
557	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-苯乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸甲酯	567
558	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-苯乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	539
559	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-苯乙基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸	553
560	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	503
561	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸	517
562	(2S)-[1-环戊基甲基-7-(4-异丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	517
563	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(2-环戊基-乙基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	531
564	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-(3-甲基-丁基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	505
565	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸	537
566	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊基-乙酸	529
567	(2R)-{[7-(反式-4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊基-乙酸	535
568	(2R)-{[7-(反式-4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩-3-基-丙酸	563

569	(2R)-{[7-(反式-4-叔-丁基-环己氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸	543
570	1-环戊基甲基-7-[4-(1,1-二甲基-丙基)-反式-环己氧基]-异喹啉-3-羧酸	424
571	(2R)-({1-环戊基甲基-7-[4-(1,1-二甲基-丙基)-反式-环己氧基]-异喹啉-3-羰基}-氨基)-3,3-二甲基-丁酸	537
572	(2R)-{[1-环戊基甲基-7-((2S)-异丙基-(5R)-甲基-(1R)-环己氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	523
573	(2R)-{[1-环戊基甲基-7-(3,3,5,5-四甲基-环己氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	523
574	(2R)-{[1-环戊基甲基-7-(cis,cis,trans3,5-二甲基-环己氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	495
575	(2R)-{[1-环戊基甲基-7-(反式-4-乙基-环己氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	495
576	(2R)-{[1-环戊基甲基-7-(4-异丙基-环己氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	509
577	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-噻吩-3-基-乙酸	543
578	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-[4-(吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸	650
579	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩基-2-基-丙酸	557
580	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-噻吩基-2-基-乙酸	543
581	(2R)-{[7-(1-苯基磺酰基-哌啶-4-氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-噻吩-3-基-丙酸	648
582	(2R)-({1-环戊基甲基-7-[1-丙烷-2-磺酰基]-哌啶-4-氧基]-异喹啉-3-羰基}-氨基)-3-噻吩-3-基-丙酸	614
583	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸	619

584	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-萘-2-基-丙酸	601
585	(2R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-叔-丁基-苯基)-丙酸	607
586	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸	619
587	(3S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(4-三氟甲基-苯基)-丁酸	633
588	(2S)-{[1-环戊基甲基-7-(4-异丙基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸	605
589	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-m-甲苯基-丙酸	565
590	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸	537
591	(3R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(3-氯-苯基)-丁酸	599
592	(3R)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(3,4-二氯-苯基)-丁酸	633
593	3-(4-叔-丁氧基-苯基)-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	623
594	(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-p-甲苯基-丙酸	565
595	2-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-噻唑-5-羧酸	530
596	{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(4-氯-苄基)-氨基}-乙酸	585
597	{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(3-三氟甲基-苄基)-氨基}-乙酸	619
598	{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-(2-三氟甲基-苄基)-氨基}-乙酸	619

实施例 599

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-2-(2,2-二甲基-丙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-丙酸甲酯

将 400 mg(0.1 mmol)的 1-环戊基甲基-7-羟基-3,4-二氢-异喹啉-3-羧酸甲酯(实施例 419, 步骤 2)溶于 20 ml 具有催化量 Pd/C 的甲醇以及在 H₂ 气中搅拌过夜(60 psi)。过滤然后真空蒸发溶剂产生 0.4 g 的粘稠液体 1-环戊基甲基-7-羟基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羧酸甲酯。

在室温下向 400 mg(1.4 mmol)的上述化合物中添加 790 mg(6.9 mmol)的 NEt₃ 的 DCM(10 ml)溶液以及 300 mg(1.6 mmol)的 BOC 酸酐并继续另外搅拌两小时。蒸发溶剂然后利用 3: 2 己烷和乙酸乙酯柱层析来产生 410 mg 的粘稠液体 1-环戊基甲基-2-(2,2-二甲基-丙酰基)-7-羟基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

LCMS: 374(M + 1)⁺

按照通用工艺 G 将 400 mg(1.02 mmol)的上述苯酚与 370 mg(2.04 mmol)的 4-叔-丁基苯基硼酸反应。通过利用 9: 1 己烷和乙酸乙酯作为洗提液柱层析纯化酯并且按照通用工艺 C 水解酯来产生 180 mg 的白色固体 7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-2-(2,2-二甲基-丙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羧酸。

LCMS: 492(M + 1)⁺。

按照通用工艺 A 将 240 mg(0.47mmol)的上述酸与(2S)-氨基-3-联苯-4-基-丙酸甲酯(152 mg, 0.52 mmol)反应。利用 9: 1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液进行柱层析之后分离酯(290 mg)。

LCMS: 729(M + 1)⁺。

实施例 600

3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-2-(2,2-二

甲基-丙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

如通用工艺 C 所述水解 20mg(0.028 mmol)的上述酯(实施例 599)来提供 19.6mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 715(M+1)⁺。

实施例 601

(2S)-{[2-乙酰基-7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-羰基]-氨基}-3-联苯-4-基-丙酸

将 20 mg(0.028 mmol)的实例 599 溶于 4.0 M HCl 的二恶烷(2 ml)溶液中并在室温下搅拌 45 分钟。在真空中蒸发溶剂来产生 18.2 mg 的 3-联苯-4-基-(2S)-{[7-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羰基-氨基]-丙酸甲酯 HCl。

在 0°C 向上述化合物(18.2 mg, 0.026 mmol)和 NEt₃(81 mg, 0.08 mmol)的 4 ml DCM 搅拌溶液中添加乙酰氯(10.6 mg, 0.13 mmol)。反应混合物加热至室温并继续搅拌 45 分钟。然后用水, 1.0 N HCl 和盐水冲洗有机层, 然后过量 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂产生酰胺, 根据通用工艺 C 水解酰胺来产生 15 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 673(M + 1)⁺。

实施例 602

(2S)-[3-[3-(4-叔-丁基-苯氧基)-苯基]-2-(2-环戊基-乙酰氨基)-丙酰氨基]-4,4-二甲基-戊酸甲酯

按照通用工艺 A 将 12.5 g(54.3 mmol)的 2-氨基-3-(3-羟基-苯基)-丙酸甲酯与环戊基乙酸(6.97g, 54.3 mmol)反应。利用 10%到 100%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱液纯化化合物来产生 9.1g 的 2-(2-环戊基-乙酰氨基)-3-(3-羟基-苯基)-丙酸甲酯。

LCMS 307(M+1)⁺。

部分来自前述步骤的物质(4.0 g, 13.1mmol)溶于 120 mL 无水 DCM

中，并向其中添加 4-叔-丁基苯基硼酸(2.0 当量，26.2 mmol，4.66 g)，乙酸铜(II)(1.1 当量，14.4 mmol，2.62 g)，以及 20 g 的粉末 4A 分子筛。向搅拌混合物中添加三乙胺(3.0 当量，39.3 mmol，5.5 mL)并按照通用工艺 G 进行反应。通过用乙酸乙酯的己烷溶液进行硅胶柱层析纯化来提供 2.50 g 的 3-[3-(4-叔-丁基-苯氧基)-苯基]-2-(2-环戊基-乙酰氨基)-丙酸甲酯。

LCMS: $439(M + 1)^+$ 。

部分前述步骤中获得的产物(107 mg, 0.24 mmol)按照通用工艺 C 皂化来提供 102 mg 的 2-(2-环戊基-乙酰氨基)-3-(3-羟基-苯基)-丙酸。

LCMS: $425(M + 1)^+$ 。

按照通用工艺 A 利用将 HBTU(3.0 当量, 0.23 mmol, 89 mg)和 DIEA 5.0 当量, 0.39 mmol, 0.068 mL)的 1.0 mL 无水 DMF 溶液将部分前述步骤中的羧酸(33mg, 0.078 mmol)与新戊基甘氨酸甲基酯偶联，来提供 41mg 的标题化合物。

LCMS: $565(M+1)^+$ 。

实施例 603

2-[3-[3-(4-叔-丁基-苯氧基)-苯基]-2-(2-环戊基-乙酰氨基)-丙酰氨基]-4, 4-二甲基-戊酸。

按照通用工艺 C 皂化部分来自实施例 602 的物质(15mg, 0.026mmol)来提供定量产生的标题化合物(14.6 mg)。

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 7.32[m, 2H], 7.18[t, 1H], 7.16[br d, 1H], 6.93[d, 1H], 6.89[m, 1H], 6.88[m, 2H], 6.80[ddd, 1H], 6.66[br d, 1H], 4.92[ABX 谱图的 X_n , 1H], 4.48[dt, 1H], 3.12-2.88[ABX 谱图的 AB, 2H], 2.18-2.03[m, 3H], 1.79[dd, 1H], 1.73-1.59[m, 2H], 1.59-1.36[m, 5H], 1.32[s, 9H], 1.08-0.96[m, 2H], 0.91[s, 9H]。

LCMS: $551(M + 1)^+$ 。

实施例 604

6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸

将 1.77 g(4.07 mmol)的 3-[3-(4-叔-丁基-苯氧基)-苯基]-2(2-环戊基-乙酰氨基)-丙酸甲酯(实施例 602, 步骤 2 合成)溶于 40 mL 无水甲苯并添加磷酰氯以及在 90℃加热混合物几个小时然后冷却。除去溶剂和过量试剂并通过用 20-30%乙酸乙酯的己烷溶液进行硅胶柱层析纯化残余物来提供 380 mg 的环化产物 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-3,4-二氢-异喹啉-3-羧酸甲酯。

LCMS $421(M+1)^+$ 。

将上述反应的产物(380 mg, 0.91 mmol)溶于 9 mL 无水 DCM 并添加三乙胺(5.0 当量, 4.53 mmol, 0.63 mL)和乙酸铜(II)(2.2 当量, 1.99 mmol, 362 mg)并在室温搅拌混合物几个小时。冷却和浓缩混合物并通过用 20-30%乙酸乙酯的己烷溶液进行硅胶柱层析纯化来提供 378 mg 的 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸甲酯。

LCMS $419(M + 1)^+$ 。

获取全部上述物质(378 mg, 0.905 mmol)并按照通用工艺 C 皂化来提供白色固体标题化合物(365 mg)。

LCMS $405(M+1)^+$ 。

实施例 605

(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸甲酯

按照通用工艺 A 向 6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羧酸(50 mg, 0.124 mmol)的无水 DMF(1.25 mL)溶液中添加 HBTU(1.5 当量, 0.19 mmol, 71 mg), 叔-丁基甘氨酸甲酯(1.1 当量, 0.14 mmol, 25 mg)和 DIEA(3.0 当量, 0.37 mmol, 0.065 mL)。通过硅胶色谱层析纯化提

供 23 mg 的标题化合物。

LCMS 532(M+1)⁺。

实施例 606

(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

根据通用工艺 C 皂化上述实施例的产物来提供标题化合物 (22mg)。

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 9.04[d, 1H], 8.23[s, 1H], 8.17[d, 1H], 7.43[m, 2H], 7.41[dd, 1H], 7.23[d, 1H], 7.04[m, 2H], 4.66[d, 1H], 3.34-3.22[Abq 的 d, 2H], 2.53 [septet, 1H], 1.91, 1.78[m, 2H], 1.75-1.64[m, 2H], 1.63-1.51[m, 2H], 1.36[s, 9H], 1.39-1.28[m, 2H], 1.14[s, 9H].LCMS 518(M+1)⁺。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实施例。

实施例	命名	LC/MS
607	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸甲酯	545
608	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4,4-二甲基-戊酸	531
609	(2S)-{[6-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酸	551

实施例 610

8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸

在 0℃ 向 2-氨基-3-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯 HCl(1.0 g, 3.08 mmol), NEt₃(0.78 g, 7.7 mmol) 的 30 mlDCM 溶液中添加环戊基乙酰基氯(8.4 g, 57.3 mmol)。加工产生 1.2g 的酰胺, 其用于进一步的步骤而不需纯化。

在 0℃向上述酰胺(1.14, 2.86 mmol)的 28 ml 的无水 DCM 搅拌溶液中添加草酰氯(0.5g, 4.2 mmol)。反应混合物升至室温并另外持续搅拌一个小时。然后冷却反应混合物至-10℃并逐滴添加无水 FeCl₃(0.7g, 4.2 mmol)。在室温持续搅拌 12 小时并用 5.0ml 的 2.0 M HCl 处理反应混合物 2h。分离有机层,用水和盐水冲洗,过量 Na₂SO₄ 干燥以及真空浓缩。将甲醇(20 ml)和浓 H₂SO₄(0.2 ml)添加于泡沫状残余物并加热回流反应 12 小时;如实施例 418 所述常规加工产生 0.5 g 的 8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-3,4-二氢-异喹啉-3-羧酸甲酯。

将上述化合物(0.5 g, 1.3 mmol)溶于 15 ml 的 DCM, 然后添加 0.6 g(3.3 mmol)的乙酸铜和 0.66 g(0.6 mmol)的 NEt₃。常规加工产生 0.4 g 的 8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯。

在室温向 0.4 g(1.05 mmol)的上述酯的 2.5 ml THF 搅拌溶液中添加 0.6 ml 的甲醇与 0.6 ml 的 2N LiOH。根据通用工艺 C 常规加工来提供 0.38 mg 的浅黄色固体标题化合物。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.96(s, 1H), 7.98(d, 1H), 6.90(d, 1H), 4.02(s, 3H), 3.81(d, 2H), 2.46(m, 1H), 1.71(m, 4H), 1.54(m, 2H), 1.30(m, 2H).LCMS: 365(M+1)。

实施例 611

(2S)-[(8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-3,3-二甲基-丁酸

按照通用工艺 A 将 0.3 g(0.96 mmol)的 8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸(实施例 610)与(2S)-氨基-3,3-二甲基-丁酸甲酯 HCL(0.26 g, 1.4 mmol)进行反应。利用 4: 1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱液进行柱层析之后分离 0.35 g 的酯。按照通用工艺 C 在室温超声处理水解 20 mg 的酯 3 小时然后进行常规加工来提供 19.0mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 478(M + 1)。

实施例 612

(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

将来自上述实施例的(2S)-[(8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3,3-二甲基-丁酸甲酯(62 mg, 0.012 mmol), 4-叔-丁基苯基硼酸 (44 mg, 0.024 mmol), Pd(PPh₃)₄(14.6 mg, 0.0012 mmol)以及 0.6 ml 的 2N Na₂CO₃ 吸收在 10 ml 的甲苯中并用氮气脱气 15 分钟。反应混合物在 90℃ 搅拌过夜然后常规加工并按照工艺 D 纯化产生酯, 通过超声处理在室温水解酯 3 小时然后按照通用工艺 C 常规加工来提供 38 mg 的白色固体标题化合物。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.97(d, 1H), 8.90(s, 1H), 7.45(m, 4H), 7.22(m, 1H), 7.00(d, 1H), 4.68(d, 1H), 4.03(s, 3H), 2.49(d, 2H), 2.2(m, 1H), 1.36(m, 6H), 1.35(s, 9H), 1.25(m, 2H), 1.12(s, 9H)。LCMS: 531(M + 1)。

实施例 613

8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸

将 0.2 g(0.52 mmol)的 8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(来自实施例 610, 步骤 3), 4-叔-丁基苯基硼酸(139 mg, 0.78 mmol), Pd(PPh₃)₄(60 mg, 0.05 mmol)以及 0.26 ml 的 2N Na₂CO₃ 吸收在 10 ml 的甲苯中并用氮气脱气 15 分钟。在 90℃ 搅拌反应混合物过夜然后按照工艺 D 常规加工产生酯, 按照通用工艺 C 水解酯来提供 0.19 g 的白色固体标题化合物。

LCMS: 418(M + 1)⁺。

实施例 614

8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-羟基-异喹啉-3-羧酸

向 8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸(190 mg, 0.45 mmol)的 3 ml DMF 搅拌溶液中添加乙烷硫醇钠(383 mg, 4.5

mmol)并在 120℃加热生成的混合物 4 小时。将乙酸乙酯添加(10 ml)于混合物中并用在 1N HCl、水和盐水冲洗以及通过 Na₂SO₄ 干燥。真空蒸发溶剂产生 160 mg 的粘稠液体标题化合物。

LCMS: 404(M + 1)⁺。

实施例 615

(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

按照通用工艺 A 将 0.15g(0.37 mmol)的上述酸(实施例 614)与(2S)-氨基-3,3-二甲基-丁酸甲酯 HCl(0.13 g, 0.74 mmol)进行反应。利用 7: 1 己烷和乙酸乙酯作为洗脱液进行柱层析之后分离 0.17 g 的酯。在室温超声处理水解 20 mg 的酯 3 小时, 然后按照通用工艺 C 的常规加工来提供 19.0mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 517(M + 1)。

实施例 616(204373)

(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

在 0℃向(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸甲酯(150 mg, 0.22 mmol), NEt₃(420 mg, 4.2 mmol)和 DMAP(cat)的 DCM(5 ml)的搅拌溶液(来自实施例 615)中添加三氟甲烷磺酸酐(95.8 mg, 0.33 mmol)。继续搅拌 30 分钟然后添加 10 ml 的 DCM。反应混合物用饱和柠檬酸、水和盐水冲洗然后过量 Na₂SO₄ 干燥。过滤然后蒸发真空蒸发溶剂产生 168 mg 的三氟甲磺酸, 用于下一步骤而不必纯化。

将上述三氟甲磺酸(25 mg 0.037 mmol), PdCl₂(dppf)(3.0 mg, 0.0037 mmol), NEt₃(18.9 mg, 0.18 mmol)和 8.6 μL 甲酸吸收在 2ml 在 90℃加热 2 小时的 DMF 中。真空蒸发 DMF 然后利用 9: 1 己烷和乙酸乙酯作为洗脱液柱层析产生酯, 在室温通过超声处理水解酯 3 小时然后按照通

用工艺 C 常规加工来提供 10 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 501(M+1)。

实施例 617

(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-呋喃-3-基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

将 30 mg(0.05 mmol)的三氟甲磺酸 (来自实施例 616, 步骤 1), 噻吩-3-硼酸(10.1 mg, 0.09 mmol), Pd(PPh₃)₄(5.3 mg, 0.005 mmol)和 0.15 ml 的 2N Na₂CO₃ 吸收在 3 ml 的甲苯中并用氮气脱气 15 分钟。在 90℃ 搅拌反应混合物过夜然后按照工艺 D 常规加工和纯化产生酯, 按照通用工艺 C 水解酯来提供 18 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 567(M + 1)⁺。

实施例 618

8-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸

100 mg(0.26 mmol)的 8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(实施例 610, 步骤 3), 59 mg(0.4 mmol)的 4-叔-丁基苯酚, 170 mg(0.52 mmol)的 Cs₂CO₃, 4.9 mg(0.026 mmol)的 CuI 和 8.1 mg(0.078 mmol)N, N-二甲基甘氨酸 HCl 的 3 ml 二恶烷的搅拌溶液脱气 10 分钟然后在 90℃ 加热 48 小时。蒸发二恶烷然后利用 9: 1 己烷和乙酸乙酯作为洗脱液柱层析产生酯, 通过通用工艺 C 水解酯来提供 35 mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 434(M + 1)⁺

实施例 619

(2S)-{[8-(4-叔-丁基-苯氧基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸

按照通用工艺 A 将 25 mg(0.057 mmol)的上述酸(实施例 618)与 (2S)-氨基-3,3-二甲基-丁酸甲酯 HCl(20 mg, 0.11 mmol)进行反应。利用 7: 1 己烷和乙酸乙酯作为洗脱液柱层析之后分离酯, 在室温通过超声

处理水解酯 3 小时然后按照通用工艺 C 常规加工来提供 15.0mg 的白色固体标题化合物。

LCMS: 547(M + 1)⁺。

通过与如上所述类似的方法合成下列的实施例。

实施例	命名	LC/MS
620	3-联苯-4-基-(2S)-[(8-溴-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸	588
621	(2R)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-环戊基-乙酸	543
622	(2R)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-苯基-乙酸	551
623	(2R)-{[8-(4-叔-丁基-苯基)-1-环戊基甲基-5-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3,3-二甲基-丁酸	531

生物测定

下列测定方法可用于鉴定有效拮抗因子 IX 的功能的式(I)化合物。有效拮抗因子 IX 功能的式(I)化合物可以是内源性凝血途径的抑制因子。

常规测定方法

基于因子 IXa 荧光的分子测定:

为测定式(I)化合物相对于因子 IXa 的 IC₅₀, 在室温温育 12 μL 不同浓度(2% DMSO 终浓度)的式(1)化合物的溶液与在含有 80% 乙二醇, 10 mM CaCl₂, 200 mM NaCl 和 100 mM Tris(pH 7.4)的缓冲液中的 24 μL 的 FIXa(HCIXA-0050 Haemotologic Technologies Inc.Essex Junction, VT; 3.9 单位/mL)其中 24 μL 的 FIXa 溶液具有 3.9 单位/的活性。通过添加 12 μL 的 0.5mM FIXa 底物(Pefa-10148, 来自 Pentapharm Basel, 瑞士; 甲基磺酰基-D-环己基甘氨酸-甘氨酸-精氨酸-7-氨基-4-甲基香豆素一乙酸酯, 获自 Centerchem, Inc.)开始反应。在室温温育反应 10 分

钟之后, 在具有 340 nm 发射波长和 440 nm 吸收波长的 Spectromax Gemini 荧光微板读数器中对微板进行读数。

由不同浓度的试验化合物计算 IC_{50} 。

基于因子 XIa 产色的分子分析:

为测定式(I)化合物相对于因子 XIa 的 IC_{50} , 20 μ L 式(I)化合物不同浓度的溶液(2% DMSO 终浓度)在室温与 10 μ L 在含有 50mM Tris(pH7.4)和 150 mM NaCl 缓冲液中的 FXIa(来自 Haemotologic Technologies Inc.Essex Junction, VT 的 HCXIA-0160)溶液以及 150 μ L 缓冲液一起温育 10 分钟, 其中 10 μ L 的 FXIa 溶液具有 2 单位/mL 的活性。通过添加 20 μ L 的 10 mM FXIa 底物开始反应(Pefa-3371 来自 Pentapharm Basel, Switzerland; Pyr-Phg-Arg-pNA 一乙酸酯, 获自 Centerchem, Inc.)。室温温育反应 10 分钟之后, 在 Spectromax UV/vis 微板读数器中 405nm 处对微板进行读数。

表 1 中的实例抑制因子 IXa 荧光试验中的因子 IX 以及在因子 XIa 产色测定中具有小于 30 微摩尔 IC_{50} 的因子 XI, 或表 1 中的实例抑制在因子 XIa 产色测定中具有小于 30 微摩尔 IC_{50} 的因子 XI。

FIXa 体外凝血分析

评价本发明的式(I)化合物对添加外源因子 IXa 的血浆中凝血的抑制。将 20 μ L 具有 2% DMSO 的不同式(I)化合物浓度的溶液与在含有 20 mM HEPES(pH 7.4)和 150 mM NaCl 的试验缓冲液中的 30 μ L FIXa(HCXIA-0160 来自 Haemotologic Technologies Inc.Essex Junction, VT)3.2 单位/mL, 50 μ L 的 1: 64 稀释度的 ALEXIN(trinity biosciences)的试验缓冲液, 以及 50 μ L 的重建人枸橼酸钠血浆(Sigma)一起在 37°C 温育 10 分钟。通过添加 50 μ L 的 40 mM $CaCl_2$ 的试验缓冲液开始反应。添加钙之后立即在 405 nm 和 37°C 读取微板的动力学模式。微板在 Spectromax UV/vis 微板读数器上以 10 秒间隔读取 5-10 分钟(取决于凝

血时间)。

FXIa 体外凝血分析：

评价本发明的式(I)化合物对添加外源因子 XI 的血浆中凝血的抑制。将 20 μ L 具有 2% DMSO 的不同式(I)化合物浓度的溶液与在含有 20 mM HEPES(pH 7.4)和 150 mM NaCl 的分析缓冲液中的 30 μ L FXIa(HCXIA-0160 来自 Haemotologic Technologies Inc.Essex Junction, VT)0.4 单位/mL, 50 μ L 的 1: 64 稀释度的 ALEXIN(trinity biosciences)的试验缓冲液, 以及 50 μ L 的重建人枸橼酸钠血浆(Sigma)一起在 37 $^{\circ}$ C 温育 10 分钟。通过添加 50 μ L 的 40 mM CaCl_2 的分析缓冲液开始反应。添加钙之后立即在 405 nm 和 37 $^{\circ}$ C 读取微板的动力学模式。微板在 Spectromax UV/vis 微板读数器上以 10 秒间隔读取 5-10 分钟(取决于凝血时间)。

表 1 中的实例或抑制体外凝血分析中 IXa 中的因子 IX 和在体外凝血分析中具有小于 30 微摩尔 IC_{50} 的因子 XI, 或表 1 中的实例抑制在体外凝血分析中因子 XIa 中具有小于 30 微摩尔 IC_{50} 的因子 XI。

尽管本发明参照特定优选的实施方案进行描述和说明, 本领域技术人员将能够理解可不脱离本发明的精神和范围进行各种改变, 改进和替代。例如, 在这里所述的除优选剂量外的有效剂量可基于用于因子 IXa-介导疾病治疗的哺乳动物的应答的变化来应用。同样, 观察的特异性药理学应答可根据和取决于所选的特定活性物质或是否存在药物载体, 以及制剂类型和施用方式进行变化, 且产生的期望变化或差别可根据本发明的目的和实践被预期。

