

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107839 A
7(51) C 07 D 217/26

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

A 61 K 31/47

C 07 D 401/12,
409/12, 405/12

A 61 P 31/18

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107839

(22) Заявено на 22.05.2003

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 0028483 (32) 22.11.2000 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 30.06.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG
BASLE (CH)

(72) Изобретател(и):

Armstrong Joseph Martin
Harpenden, Hertfordshire
Sally Redshaw
Steven Swallow
Hitchin
John G. Thomas
Welwyn (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Снежана Георгиева Виткова, 1404 София,
ул. "Н. Каменов" бл. 252, вх. 4, ап. 76

(86) № и дата на РСТ заявка:

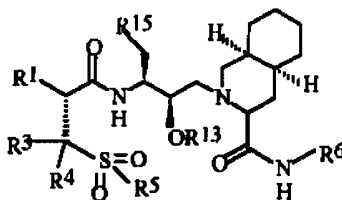
PCT/EP2001/013068, 12.11.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

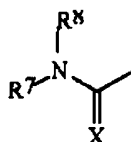
WO2002/042277, 30.05.2002

(54) НОВИ СЪЕДИНЕНИЯ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО HIV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула

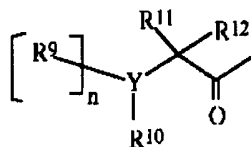


и до техните фармацевтично приемливи соли. Във формулата R^1 е H, хидрокси или NHR^2 , където R^2 е H, алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, хетероциклиалкил, циклоалкил, алкил карбонил, циклоалкил карбонил, арил карбонил, хетероциклил карбонил, хетероциклил алкил карбонил, арил алкил карбонил, алкилокси карбонил, арил алкил карбонил, хетероциклил алкил окси карбонил, арил хетероциклил сулфонил, алкил сулфонил, арил сулфонил, хетероциклил сулфонил или група с формула



BG 107839 A

в която X е O или S, R⁷ и R⁸ независимо са H, алкил, арил, хетероциклил, арил алкил, хетероциклил алкил, или R⁷ и R⁸ заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват наситен пръстен, евентуално съдържащ и друг хетероатом, или групата



в която, когато n има стойност 1, Y представлява N, R⁹ е H или алкил, и R¹⁰ е H, алкил, арил, алкил, хетероциклил алкил, арил хетероциклил, или R⁹ и R¹⁰ заедно с хетероатома, към който са прикачени, образуват хетероцикъл; R¹¹ и R¹² независимо са H, или алкил, или R¹¹ и R¹² заедно с въглеродния атом, към който са прикачени, образуват цикъл, R³, R⁴ независимо са алкил или взети заедно с въглеродния атом, към който са прикачени, образуват карбоцикъл, R⁵ е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, или R⁴ и R⁵ взети заедно с въглеродния атом и серния атом, към които са прикачени, образуват хетероцикъл, и R⁶ е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, алкил окси алкил, хидрокси алкил, аминокиселин алкил, флуоро алкил и R¹³ е H, и ако R¹⁵ е фенил, R² не е бензилокси карбонил и не е 2-хинолин карбонил. Съединенията с формула I са протеинови инхибитори на HIV аспартил протеазата и са приложими за лечение на заболявания, свързани с HIV.

19 претенции

НОВИ СЪЕДИНЕНИЯ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО HIV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до протеазни инхибитори или техни метаболити, метод за получаването им, фармацевтични състави и използването на такива съединения в медицината. По-специално съединенията са хидроксиетиламинови трипептидни миметици, които действат като инхибитори на HIV аспартил протеазата, основен ензим на репликативния цикличен живот на HIV. Поради това съединенията от настоящето изобретение могат успешно да се използват за лечение на HIV инфекции, самостоятелно или в комбинация с други инхибитори на HIV вирусната репликация, или с фармакологични усилватели, каквито са инхибиторите на цитохром P450.

Предшестващо състояние на техниката

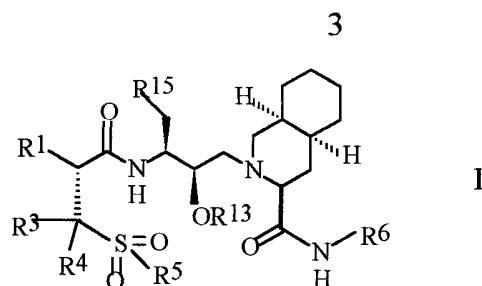
Вирусът на човешка имунна недостатъчност HIV е агентът, който е причинител на синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН), болест, която се характеризира с разрушаване на имунната система, и по-специално на CD4⁺-T-клетките, които показват едновременно податливост към възможни инфекции. Също така HIV инфекцията се свързва с прекурсорния комплекс, който има отношение към AIDs (ARC). Той е синдром, който се характеризира със симптоми каквито са персистираща генерализирана лимфаденопатия, треска и загуба на тегло. В общност с другите ретровируси геномът HIV кодира протеиновите прекурсори, известни като гаг и гаг-пол, които се продуцират чрез вирусна протеаза при получаването на протеазна реверсивна транскриптаза (RT), ендонуклеаза/интеграза и зрели структурални протеини на вирусното ядро. Прекъсването на този процес

предотвратява продуцирането на нормалния инфекционен вирус. Значителни усилия са били насочени във връзка с борбата с HIV чрез инхибиране на вирусите, които се кодират с ензими. По-специално много усилия са положени за инхибирането на HIV протеазата и са били одобрени HIV протеазните инхибитори (PIs) саквинавир, ритонавир, нехфинавир, индинавир, ампренавир и лопинавир за лечение на HIV инфекции. Поради появата на резистентни вируси по време на монотерапията, текуща клинична практика е да се използват такива протеазни инхибитори в комбинирана терапия, обикновено с RT инхибитори. Появата на резистентен вирус може да се отдаде на грешки, които се внасят чрез HIV реверсивната транскриптаза, в съчетание с висока степен на вирусна репликация. Изглежда че мутациите, които да водят до резистентен вирус, се появяват спонтанно, но остават неоткриваеми до началото на терапията, и това води до селективна принуда за появяването на вирус с репликативно предимство пред дивия вид популация. В условията на HIV протеазно инхибиране, натрупването на мутации, което води до намаляване на свързването на инхибитора докато се поддържа достатъчно субстратно наличие, може да доведе до лекарствена резистентност. Макар че началото на лекарствената резистентност може да бъде забавено до известна степен чрез използването на комбинация от лекарства, остава необходимостта от по-ефективни HIV протеазни инхибитори, които да задържат активността срещу PI-резистентни и мулти-PI-резистентни вируси.

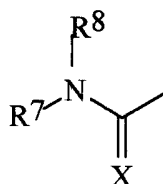
Предмет на настоящето изобретение е да се получат нови съединения, които са силни инхибитори на HIV аспартил протеаза и които съответно проявяват възможността да бъдат ефективни за лечението на заболявания, свързани с HIV. Съединенията от изобретението също могат да имат добро действие при инхибиране на репликацията на вируса, който е резистентен на обикновените използвани протеазни инхибитори.

Същност на изобретението

Предметът на настоящето изобретение се осъществява с новите съединения с обща формула I

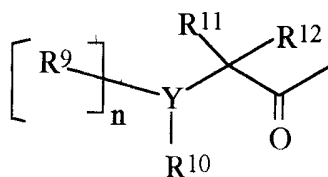


в която R^1 е H, хидроксид или NHR_2 , където R^2 е H, алкил, алкенил, алкинил, аридалкил, хетероцикличалкил, циклоалкил алкил карбонил, циклолакил карбонил, арил карбонил, хетероцикличалкил карбонил, хетероцикличалкил алкил карбонил, арил алкил карбонил, алкил оксид карбонил, арил алкил карбонил, хетероцикличалкил оксид карбонил, арил хетероцикличалкил сулфонил, алкил сулфонил, арил сулфонил, хетероцикличалкил сулфонил или група с формула:



където X е O или S и

R^7 и R^8 независимо са H, алкил, арил, хетероцикличалкил, или R^7 и R^8 заедно с азотния атом, към който те са прикачени, образуват наситен пръстен, евентуално съдържащ и други хетеро атоми, или групата:



в която, когато $n=0$, Y представлява O или S и R^{10} е H, алкил, арил алкил, хетероцикличалкил, арил, хетероцикличалкил или когато $n=1$, Y представлява N, R^{10} H, алкил, арил алкил, хетероцикличалкил, арил, хетероцикличалкил; или R^9 и R^{10} взети заедно с хетероатома, към който те са прикачени, образуват хетероцикъл, R^{11} и R^{12} независимо са H или алкил, или R^{11} и R^{12} взети заедно с въглеродния атом, към който те са прикачени, образуват цикъл, R^3 , R^4 независимо са алкил, или взети заедно с въглеродния атом, към който са прикачени, образуват карбоцикличалкил, R^5 е алкил, арил алкил, хетероцикличалкил или R^4 и R^5 взети заедно с въглеродния и серния атом, към които са прикачени, образуват хетероцикъл, и R^6 е алкил, арил

алкил, хетероциклил алкил, алкил окси алкил, хидрокси алкил, аминок алкил, флуоро алкил, и R^{13} е Н, или остатък от естер на неорганична или органична киселина, и R^{15} е арил, и техните фармацевтично проиемливии соли, при условие, че когато R^3 , R^4 и R^5 са метил, R^6 е трет-бутил, R^{13} е Н и ако R^{15} е фенил, R^2 не е бензил оксикарбонил и не е 2-хинолин карбонил.

Терминът алкил определя евентуално субституирана алкилна права или разклонена верига, имаща 1 до 6 въглеродни атома, за предпочитане 1 до 4 въглеродни атоми.

Терминът алкенил определя евентуално субституирана алкенилна права или разклонена верига, имаща 2 до 6 въглеродни атоми, за предпочитане 2 до 4 въглеродни атоми.

Терминът алкинил определя евентуално субституирана алкинилна права или разклонена верига, имаща 2 до 6 въглеродни атоми, за предпочитане 2 до 4 въглеродни атоми.

За предпочитане алкил съответно представлява метил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил и трет-бутил.

За предпочитане алкенил съответно представлява винил, 1-пропенил, 2-пропенил, i-пропенил и бутенил и негови изомери.

За предпочитане алкинил е етинил, пропинил и неговите изомери, и бутинил и неговите изомери.

Подходящи заместители на алкил, алкенил, или алкинил могат да бъдат избрани от един или повече от арил, хетероциклил, карбокси, циано, алкокси, циклоалкил окси, арил окси, хетероциклил окси, хидрокси, алкил карбонил, циклоалкил карбонил, арил окси карбонил, хетероциклил окси карбонил, аминок карбонил, алкил аминок карбонил, диалкил аминок карбонил, циклоалкил аминок карбонил, арил аминок карбонил, хетероциклил аминок карбонил, аминок, алкил аминок, диалкил аминок, алкенил аминок, алкинил аминок, циклоалкил аминок, арил аминок, хетероциклил аминок, алкил карбонил аминок, диалкил карбонил аминок, циклоалкил карбонил аминок, арил карбонил аминок, хетероциклил карбонил аминок, алкокси карбонил аминок, циклоалкил окси карбонил аминок, арилокси карбонил аминок, хетероциклил окси карбонил аминок, алкил аминок карбонил аминок, диалкил аминок карбонил

амино, циклоалкил амино карбонил амино, арил амино карбонил амино, хетероциклил амино карбонил амино, алкил сулфонил амино, циклоалкил сулфонил амино, арил сулфонил амино, хетероциклил сулфонил амино, нитро, алкил сулфонил, циклоалкил сулфонил, арил сулфонил, хетероциклил сулфонил, тио, алкил тио, циклоалкил тио, арил тио, хетероциклил тио или халоген.

Във всички горепосочени случаи, където има NH групи, свободният халоген може също да бъде субституиран, за предпочитане с нисш алкил.

Циклоалкил има значенията на евентуално субституирана циклоалкилна група, съдържаща 3 до 8 въглеродни атоми, за предпочитане 3 до 6 въглеродни атоми, например циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклопентил и циклооктил, или адамантил, който също може да бъде бензол кондензиран към евентуално субституиран, частично ненаситен или ароматен моноцикличен, бицикличен или трицикличен хетероцикъл, или карбоцикъл, например фенил.

Терминът арил означава евентуално субституиран фенил или нафтил, и двата евентуално бензол кондензирани към евентуално субституиран наситен, частично ненаситен или ароматен моноцикличен, бицикличен или трицикличен хетероцикъл, или карбоцикъл, например циклохексил или циклопентил.

Терминът хетероциклически означава евентуално субституиран наситен, частично ненаситен или ароматен моноциклически, бициклически или трициклически хетероцикъл, който съдържа един или повече хетеро атоми, избрани от азот, кислород и сяра, които също могат да бъдат бензол кондензирани към евентуално субституиран наситен, частично ненаситен или ароматен моноциклически, бициклически или трициклически карбоцикъл или хетероцикъл.

Примери за подходящи хетероцикли са изоксазол, фурил, тетраhydroфурил, 1,3-диоксолан, дихидропропан, тиен, пиразин, изотиазол, изохинолин, индол, индазол, хинолин, дихидрооксазол, пиримидин, бензофуран, тетразол, пирролидин, (N-оксид)-пиридин, пиролин, триазол, например 1,2,4-триазол, пиразол, бензотриазол, пиперидин, морфолин, тиазол, пиридин, дихидротиазол, имидазол, пиразол, бензотиен.

пиперазинил, имидазолил, тиадиазолил, например 1,2,3-тиадиазолил и бензотиазолил.

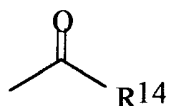
Подходящи заместители за циклоалкил, арил, хетероцикл ил могат да бъдат избрани от тези, посочени допълнително за алкил, все пак алкил, алкенил и алкинил са заместители, които трябва да се прибавят към избраните.

Терминът халоген означава флуор, хлор, бром и йод.

Терминът остатък на неорганичен естер означава сулфат с формула $-\text{SO}_2\text{OH}$ или фосфат с формула $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

Терминът остатък на органичен естер означава ацилна група, например както е описана в заявка за патент EP A1 0 594 540 за групата R.

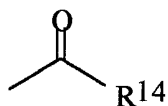
Подходящи остатъци на органичен естер са дефинирани в R^{13} като група с формула: в която R^{14} е алкил, алкенил, циклоалкил, арил алкил хетероцикл ил, група:



$-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_3$, където m е цяло число от 0 до 10, или карбонилна група, свързана с радикал или с аминокиселина.

С изключението, че алкилната и алкенилната верига могат да носят до 20 въглеродни атоми, значението на термина алкил, алкенил, циклоалкил, арил, хетероцикл ил е същото, както е посочено по-горе.

Терминът “карбонилна група, свързана с радикал на аминокиселина” означава радикал на природна или синтетична аминокиселина, избрана от глицин, аланин, левцин, изолевцин, фенилаланин, лизин, метионин, треонин, триптофан, валин, серин, glutамин, и други, които са свързани при карбонилната група на



Всяка присъстваща функционална (реактивна) група в страничната верига може да бъде защитена със защитна група, която сама по себе си може да бъде известна, например както е описано в “Protecting Groups in Organic Synthesis”, 2nd Ed., T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991. Например аминокиселинната група може да бъде защитена чрез трет-бутоксикарбонил (BOC), формил, тритил,

бензилоксикарбонил (Z), 9-флуоренилметилоксикарбонил (FMOC), трифлуороацетил, 2-(бифенил)изопропоксикарбонил или изоборнилоксикарбонилни групи, или под формата на фталимидна група; или хидроксигрупата може да бъде защитена с трет-бутилдиметилсилил, тетрахидропиран, 4-метокси-бензил, или бензил, или ацетат; или карбоксилната група може да бъде защитена под формата на естер, например метилов, бензилов или трет-бутилов естер. Защитната група може да бъде запазена в крайното съединение или евентуално да се отдели чрез известни от нивото на техниката методи.

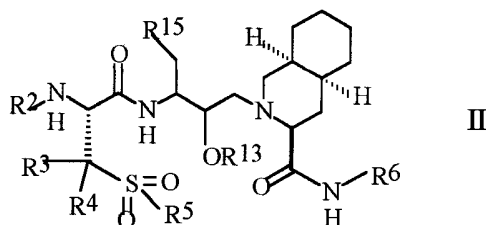
Съединенията от това изобретение се характеризират с ядрена структура, с фиксирана стереохимия, както е показано в общата формула.

Остатъците R^1 до R^{15} в съединенията от това изобретение могат да съдържат един или повече асиметрични въглеродни атоми и при това могат да се намират под формата на единични енантиомери, рацемати и рацемични смеси, индивидуални диастереоизомери и диастереомерни смеси. Освен това когато съединение от изобретението съдържа двойна олефинова връзка, то може да има (E) или (Z) конфигурация. Също така всеки хирален център може да бъде с R или S конфигурация. Всички тези изомерни форми на посочените съединения се обхващат от настоящето изобретение.

Съединенията с формула I, които са киселинни могат да образуват фармацевтично приемливи соли с основи като алкални метални хидроксиди, например натриев хидроксид, калиев хидроксид, и подобни; хидроксиди на алкалоземни метали, например калциев хидроксид, бариев хидроксид, магнезиев хидроксид, и подобни; с органични бази, например N-етил-пиперидин, дибензиламин и подобни. Тези съединения с формула I, които имат основен характер могат да образуват фармацевтично приемливи соли с неорганични киселини, например с халогеноводородни киселини като хлороводородна киселина и бромоводородна киселина, сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина и подобни; и с органични киселини, например оцетна киселина, винена киселина, янтарна киселина, малеинова киселина, ябълчена киселина, салицилова киселина, лимонена киселина, метансулфонова киселина, p-толуенсулфонова киселина и подобни.

Получаването и изолирането на такива соли може да се осъществи чрез известни от нивото на техниката методи.

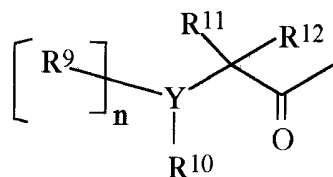
Предпочитани съединения с формула I са тези, които имат формула:



в която R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} и R^{15} имат значенията, дадени по-горе.

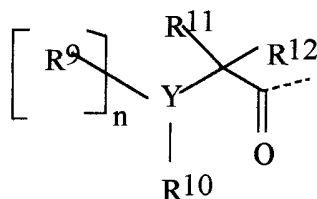
В друг предпочитан вариант R^3 , R^4 и R^5 имат значение на метил, R^6 означава трет-бутоксид или хидроксид трет-бутанол, и R^{15} представлява фенил.

В друг предпочитан вариант R^2 е алкил карбонил, циклоалкил карбонил, арил карбонил, хетероциклически карбонил, хетероциклически алкил карбонил или група с формула:



в която $n = 0$, Y представлява O, или S и R^{10} е алкил, арил алкил, хетероциклически алкил, арил, хетероциклически, или когато $n = 1$, Y представлява N, R^9 е H, и R^{10} е алкил, арил алкил, хетероциклически алкил, арил, хетероциклически, и където R^{11} и R^{12} независимо са H.

Също така други предпочитани съединения са тези, където R^3 , R^4 и R^5 са метил, R^6 е трет-бутил, R^{15} е фенил, и R^2 е алкил карбонил, циклоалкил карбонил, арил карбонил, хетероциклически карбонил, хетероциклически алкил карбонил или група с формулата:

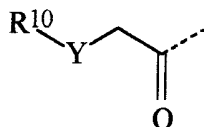


в която, когато $n = 0$, Y представлява O или S ,

и R^{10} е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, арил, хетероциклил, или когато $n = 1$

Y представлява N , R^9 е H , и R^{10} е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, арил хетероциклил, и където R^{11} и R^{12} са независимо един от друг H .

Също така предпочитани са съединенията, в които R^3 , R^4 , R^5 са метил, R^6 е трет-бутил, R^{15} е фенил и R^7 е арил карбонил, хетероциклил карбонил, или група с формулата:



където Y представлява O , NH , S , CH_2 и R^{10} е арил, хетероциклил.

В друг също предпочитан вариант R^{13} означава H .

Примери на съединения с формула I и II, които R^{13} означава H , са представени по-долу в таблица А.

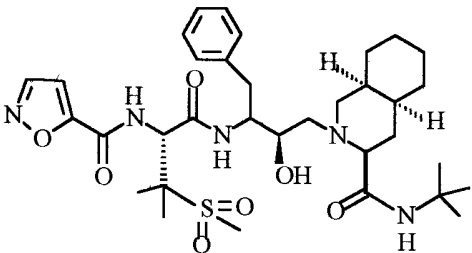
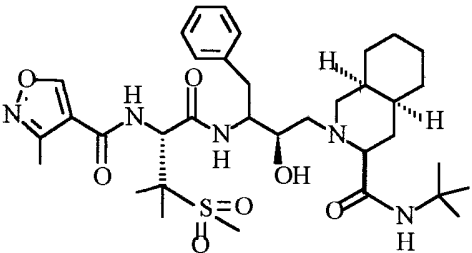
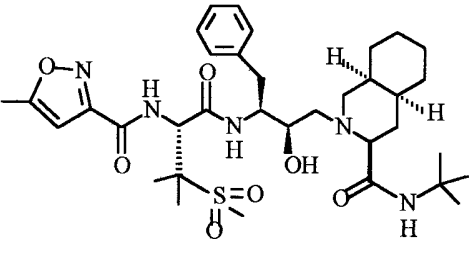
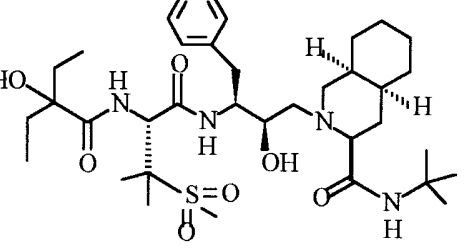
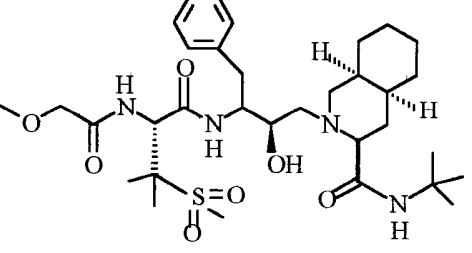
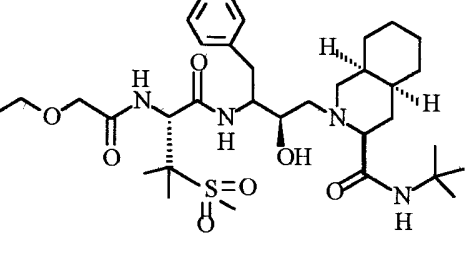
Таблица А

При мер	наименование	структури
1	2-[3-(S)-[[N-бензоил-3-(метансулфонил)-L-валил]амино-2(R)-хидрокси-4-фенил-бутил]-N-бензил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
2	N-трет-бутил-2-[3-(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метоксикарбонил]-3-метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

3	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)-ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
4	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-(метокси-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
5	2-[3-(S)-[[N,3-Бис(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,-7,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
6	2-[3(S)-[[N-ацетил-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
7	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-(3-пиридил)-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

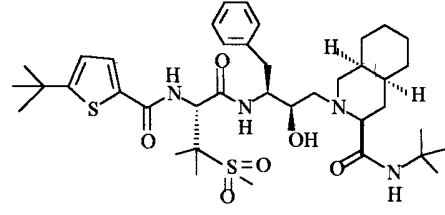
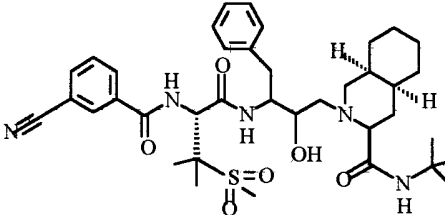
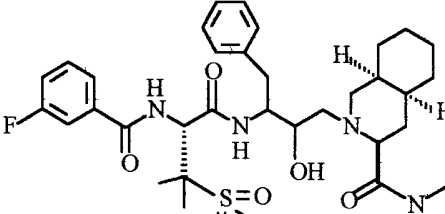
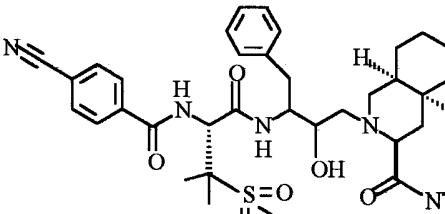
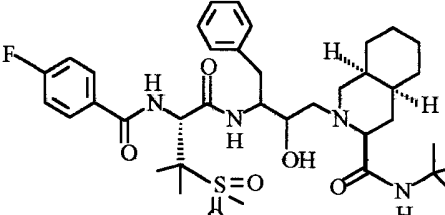
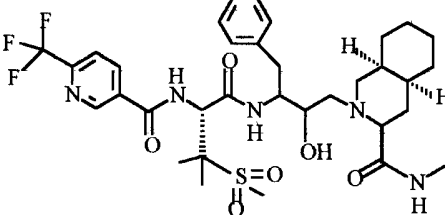
8	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(метокси-карбонил)-L-валил]-амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
9	2-[3(S)-[[N-бутирил-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2-(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
10	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(метокси-карбонил)-L-валил]-амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
11	2-[3(S)-[[N-бензоил-3-(етансульфонил)-L-валил]амино]-2-(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
12	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(метокси-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
13	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-теноил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

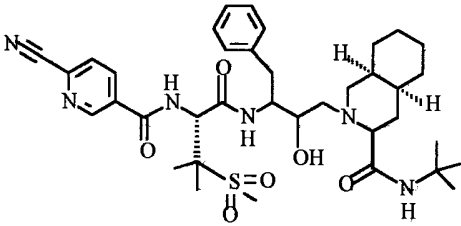
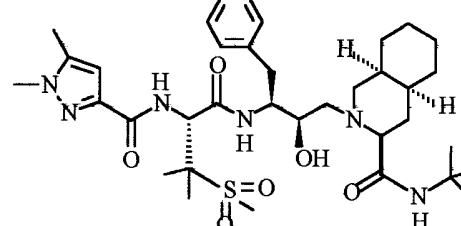
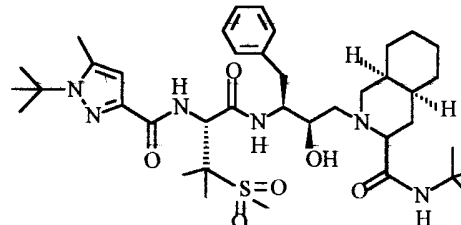
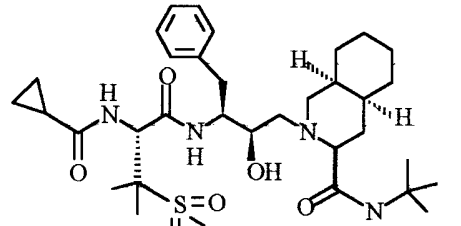
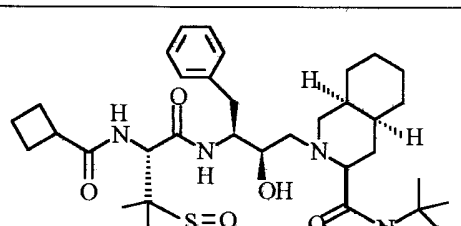
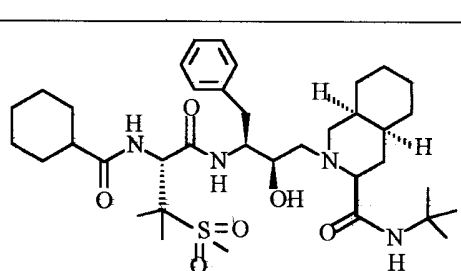
14	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-феноксиацетил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
15	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-пиразин)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
16	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(6-хлоро-3-пиридил)карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
17	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-[(1-гидрокси-1-циклопропил)-карбонил]-3-метансульфонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
18	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
19	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(5-хлоро-2-фууроил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

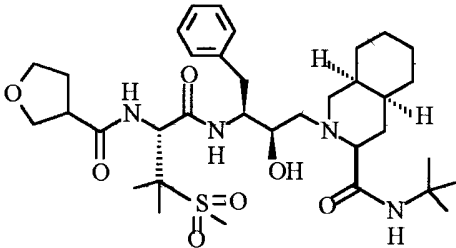
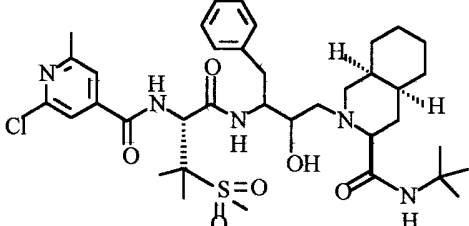
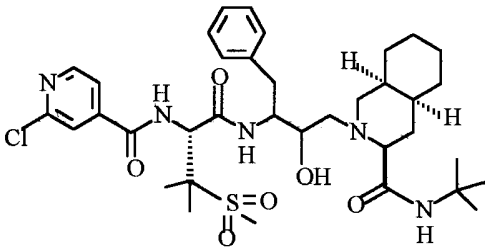
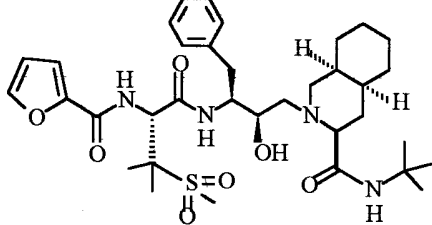
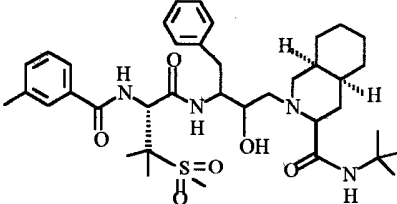
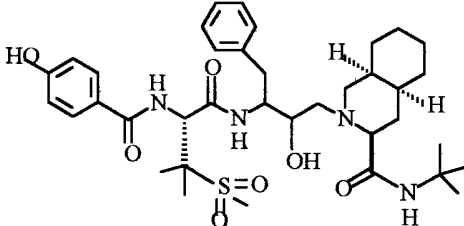
20	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-изоксазолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
21	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(3-метил-4-изоксазолил)карбонил]-L-валил]-амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
22	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-3-изоксазолил)карбонил]-L-валил]-амино]-4-фенилбутил-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
23	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидрокси-2-этилбутирил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
24	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-метоксиацетил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
25	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2-етоксиацетил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

26	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидроксиацетил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
27	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидрокси-2-метилпропионил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
28	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-фууроил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
29	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(4-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
30	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-2(S)-гидроксипропионил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
31	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-2(R)-гидроксипропионил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

32	2-[3(S)-[[N-(5-бромо-2-фуроил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
33	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4,5-диметил-2-фуроил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
34	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[5-(трифлуоро-метил)-2-фуроил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
35	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(5-метил-2-теноил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
36	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(5-хлоро-2-теноил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
37	2-[3(S)-[[N-(5-ацетил-2-теноил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

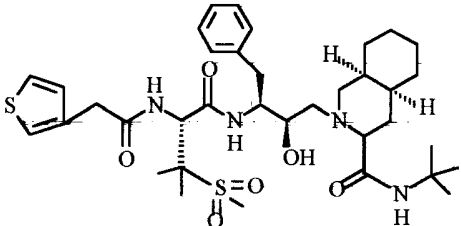
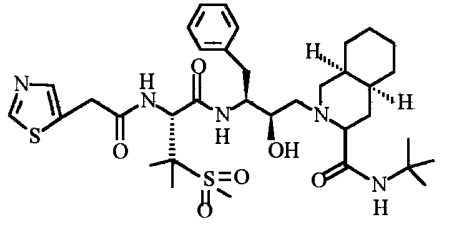
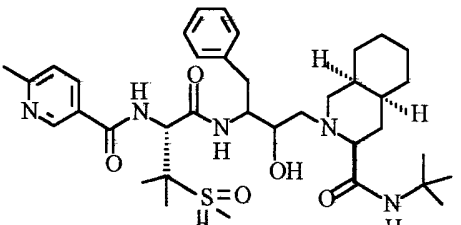
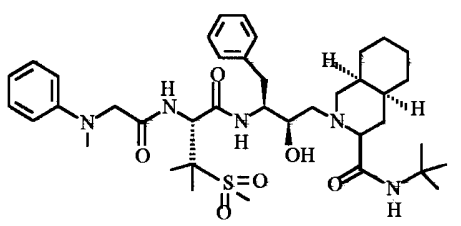
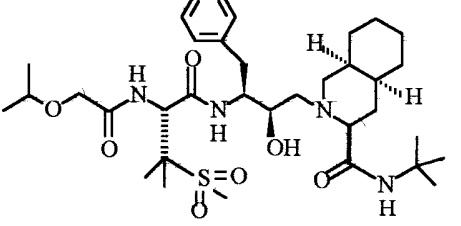
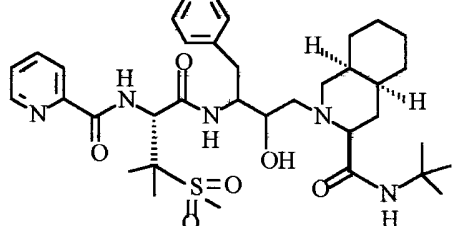
38	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(5-трет-бутил-2-теноил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
39	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-цианобензоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
40	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-флуоробензоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
41	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(4-цианобензоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
42	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(4-флуоробензил)-3-(метансульфонил)-2-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
43	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[[6-(трифлуоро-метил)-3-пиридил]-карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

44	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[[6-циано-3-пиридил)карбонил] 3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
45	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метансулфонил)-N-[(1,5-диметил-3-пиразолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
46	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(1-трет-бутил-5-метил-3-пиразолил)карбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
47	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклопропил-карбонил)-3-метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
48	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклобутил-карбонил)-3-метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
49	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-циклогексил-карбонил)-3-метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

50	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[N-тетрахидро-3(RS)-фурил]-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид (1:1 смес от диастереоизомери)	
51	N-трет-бутил-2-[N-[(2-хлоро-6-метил-4-пиридил)карбонил)-3-метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
52	N-трет-бутил-2-3(S)-[[N-[(2-хлоро-4-пиридил)карбонил)-3-метансульфонил)-L-валил]амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
53	N-трет-бутил-2-[N-(2-фурил)-3(S)-[[3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
54	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(3-метилбензоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
55	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4-метоксибензоил)-L-валин]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

56	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4-метилбензоил)-L-валин]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
57	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-3-пиридил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
58	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклопентилкарбонил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
59	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2,5-диметил-3-пиразолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
60	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-пивалоил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
61	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(4-метил-2-тиазолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

62	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-3-метил-N-[2-(1-пиролил)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
63	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(диэтиламино)ацетил]-3-(метансульфонил)-3-метил-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
64	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-3-метил-N-[2-(1-пиразолил)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
65	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-[2-(1-имидазолил)ацетил]-3-(метансульфонил)-3-метил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
66	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-3-метил-N-[2-(1-пиразолидинил)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
67	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-морфолин-ацетил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

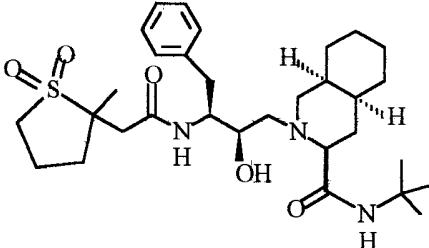
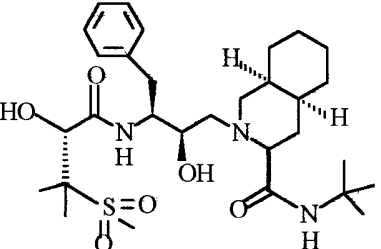
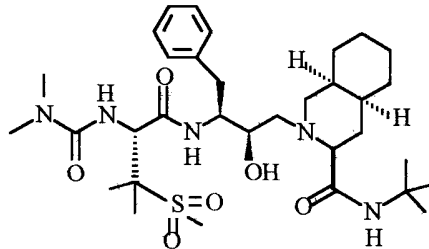
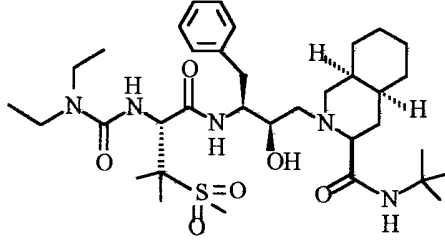
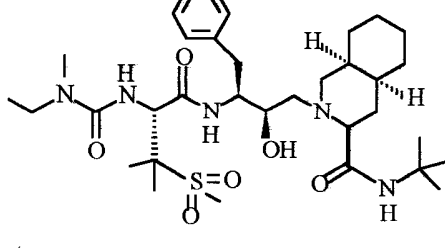
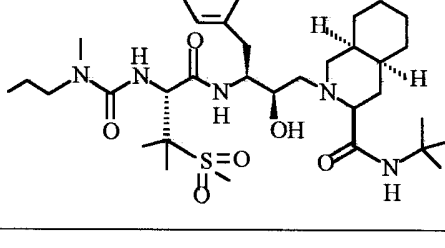
68	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(3-теноил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
69	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-тиазолил)-карбонил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
70	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(6-метил-3-пиридил)-карбонил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
71	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[N-метил-N-фенилглицил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
72	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-изопропоксиацетил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
73	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

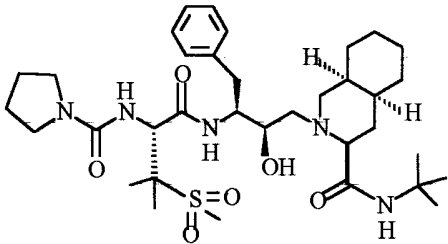
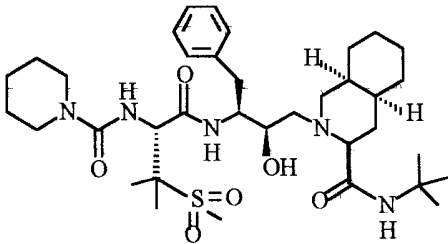
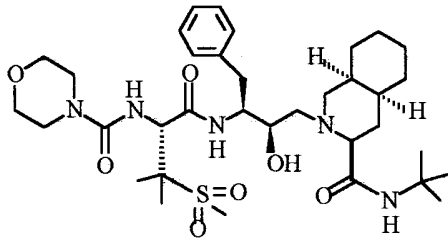
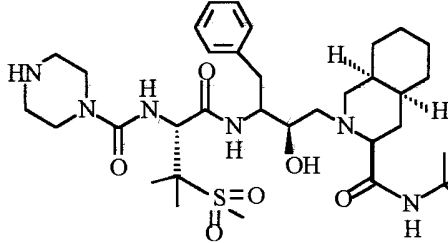
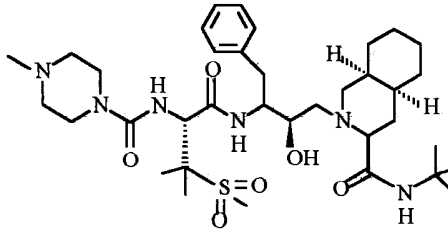
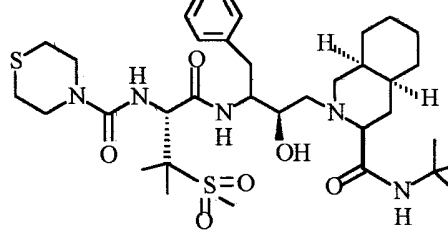
74	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидроксипропан-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-метил-4-тиазолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
75	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидроксипропан-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(3-фенилпропионил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
76	(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидроксипропан-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(3-фенилакрилоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
77	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[[2-(пентафлуоро-фенокси)ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидроксипропан-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
78	2-[3(S)-[[N-[(2-бензофурил)карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2-[2(R)-хидроксипропан-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
79	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидроксипропан-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-фенилтио)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

80	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-метил-2-феноксипропионил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
81	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[2-(2-нафтилокси)-ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
82	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[2-(1-нафтилокси)-ацетиламино]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
83	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-2-фууроил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
84	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[2-[2-(диметиламино)ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
85	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(3,5-диметокси-бензоил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

86	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-N-[(2-индолил)-карбонил]-3(S)-[[3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
87	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-[1-метил-2-индолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
88	2-[3(S)-[[N-[(1-бензотиофен-2-ил)карбонил]-3-метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
89	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-(пропоксикарбонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
90	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(изопропоксикарбонил)-3-(метан-сулфонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
91	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(етоксиарабонил)-3-(метан-сулфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

92	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-2-(изопропиламино)ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
93	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(N-фенилглицил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
94	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(N-метилглицил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
95	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)бутирамидо]-4-фенилбутил]-2(S)-пиперазинкарбоксамид	
96	2-[3(S)-[3-(етансульфонил)-3-метилбутирамидо]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
97	2-[3(S)-[3-бензенсульфонил)-3-метилбутирамидо]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

98	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[3(S)-[[N-[2-тетрагидро-2(RS)-метил-1,1-диоксо-2-тиенил]-ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил-3(S)-изохинолин-карбоксамид (смесь от диастереоизомеров)	
99	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[2(R)-гидрокси-3-(метансульфонил)-3-метилбутирамидо]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
100	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(диметилкарбамоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
101	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(диэтилкарбамоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
102	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(N-этил-N-метилкарбамоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
103	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метансульфонил)-N-(N-метил-N-пропилкарбамоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

104	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метансульфонил)-N-[(1-пиролидинил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
105	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метан-сульфонил)-N-(пиперидино-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
106	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метан-сульфонил)-N-(морфолино-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
107	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метан-сульфонил)-N-[(1-пиперазинил)-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
108	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метан-сульфонил)-N-[(4-метил-1-пиперазинил)-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
109	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[N-[(тетрахидро-1,4-тиазин-4-ил)карбонил]-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

110	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-изопропил-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
111	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-этил-3-(метан-сулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)- декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
112	2-3(S)-[[N-бензил-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]- N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)- декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
113	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-метил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
114	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2-фурфурил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
115	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(5-метил-2-фурфурил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

116	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2-флуоро-бензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
117	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2-хлоро-бензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-3(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
118	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-метокси-бензил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
119	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидроксибензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
120	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-метилбензил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
121	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-флуоро-бензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

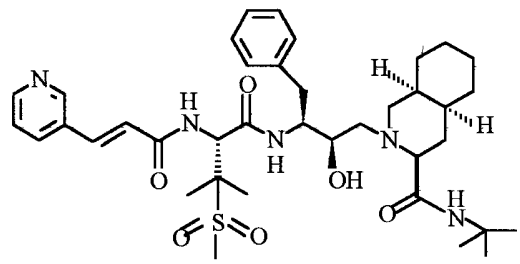
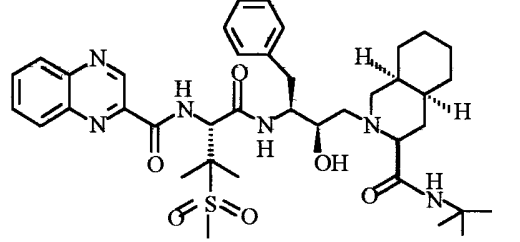
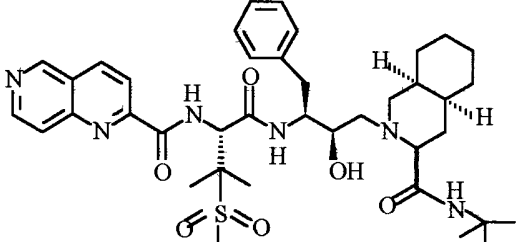
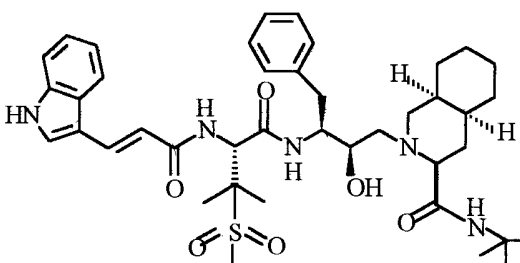
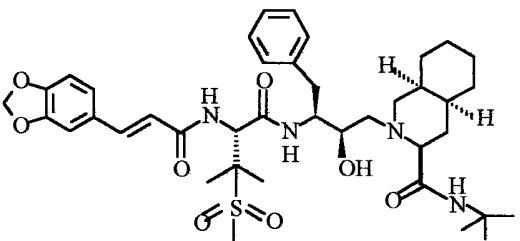
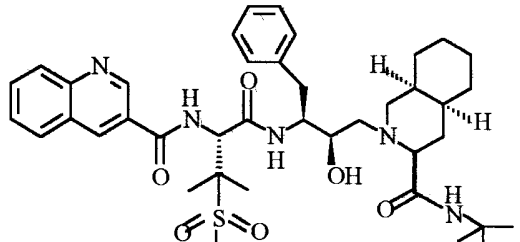
122	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-хлоро-бензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
123	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(3-гидроксibenзил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
124	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(5-метил-2-тиенил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
125	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-пиридил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
126	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(4-гидроксibenзил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
127	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(4-метилбензил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

128	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2,2-диметилпропил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
129	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-изобутил-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
130	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-фенилэтинил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
131	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2,6-дифлуоробензил)-3-(метансульфонил)-N-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
132	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-фурфурил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
133	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклопропил-метил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

134	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-метил-4-имидазолил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
135	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-4-имидазолил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
136	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(1-метил-2-имидазолил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
137	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-тиазолил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
138	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4-метил-2-тиазолил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
139	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4-фенил-2-тиазолил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

140	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[4-(етокси-карбонил)-2-тиазолил]-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
141	2-[3(S)-[[N-[4-(ацетоксиметил)-2-тиазолил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенил-бутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
142	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[4-[(метокси-карбонил)метил]-2-тиазолил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
143	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-[4-(хидроксиметил)-2-тиазолил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
144	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[2(R)-(2,3-дихидро-2-оксо-1H-имидазол-2-ил)-3-(метан-сульфонил)-3-метил-бутирамидо]-2(R)-хидрокси-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
145	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(метокси-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

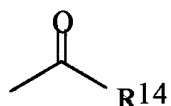
156	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(3-флуоро-фенокси)-ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил] 1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
157	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(4-флуоро-фенокси)-ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]- 1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
158	(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[3-(4-пиридил)-акроил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
159	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(6-хинолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
160	2-[3(S)-[[N-[(6-бензотиазолил)карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
161	(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[3-(2-пиридил)-акроил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

162	(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[3-(3-пиридил)-акроил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
163	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-хиноксалил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
164	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(пиридо[4,3-b]пиридин-2-ил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
165	(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-[3-(3-индолил)акроил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
166	(E)-2-[3(S)-[[N-[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-акроил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
167	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(3-хинолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

168	2-[3(S)-[[N-(бензилкарбамоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
169	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[N-метил-N-[(4-пиридил)метил]карбамоил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
170	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[N-метил-N-[(3-пиридил)метил]карбамоил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
171	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-2-фурурил)карбамоил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
172	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(4-флуоро-бензиламино)-ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

173	2-[3(S)-[[N-[2-бензиламино)ацетил]-3-(метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
-----	--	--

В друг предпочитан вариант R^{13} има значенията $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{PO}(\text{OH})_2$ или на група с формула :



в която R^{14} е алкил, алкенил, циклоалкил, арил, арил алкил, хетероцикл, групата $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_3$, където m е цяло число от 0 до 10, или карбонилна група, която е свързващ радикал за аминокиселина.

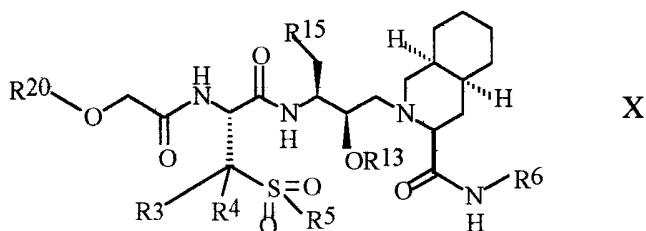
Примери на съединения с формула I или II, където R^{13} не е H, са представени по-долу в таблица Б.

Таблица Б

При- мер	наименование	структура
146	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-(изобутирилокси)-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
147	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-(изобутирилокси)-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)-ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

148	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-2(R)-(L-валилокси)бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
149	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[N-[(2-индолил)-карбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-[4-(морфолинометил)-бензоилокси]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
150	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-циано-бензоил)-3-(метан-сулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-[2-[2-(2-метокси-етокси)етокси]-ацетокси]-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,9a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
151	N-трет-бутил-2-[2(R)-(3-карбокси-пропионил-окси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-[(3-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохитолинкарбоксамид	

Следващи предпочитани съединения с формула I са тези с обща формула X:



в която R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} и R^{15} имат значенията, както по-горе, и R^{20} е хетероцикл.

Още по-предпочитани са съединения с формула X, и тези, в които R^3 , R^4 и R^5 са метил, R^6 е трет-бутил, R^{13} е H, и R^{15} е фенил.

Примери за такива предпочитани съединения с формула (X) са представени по-долу:

N-трет-Бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2-(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

N-трет-Бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2-(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(2-пиридилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

N-трет-Бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2-(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(6-метил-3-пиридилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

N-трет-Бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2-(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиразинилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

Трет-бутиламид на 2-(2-хидрокси-3-{3-метансулфонил-3-метил-2-[2-пиримидин-2-илокси)-ацетамино]-бутириламино}-4-фенил-бутил)-декахидро-изохинолин-3-карбоксилна киселина.

Най-предпочитано съединение е:

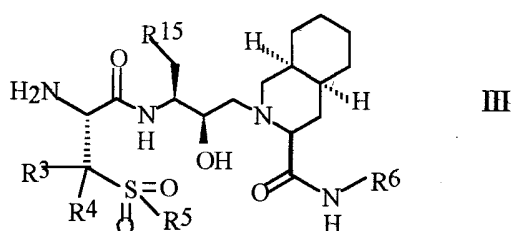
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид и неговите фармацевтично приемливи соли и естери.

Производните на хидроксиетиламин, които се получават съгласно настоящето изобретение са мощни инхибитори или техни продръг за HIV аспартил протеазата, която е основен ензим в репликационния цикъл на HIV вируса. В съответствие с това те представляват терапевтично активни субстанции за лечението на заболявания, предизвикани от HIV и поради това могат да се използват като

лекарствени средства самостоятелно или в комбинация с други терапевтично активни агенти.

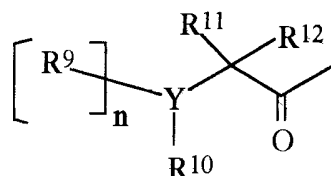
Производните на хидроксиетиламина, получени съгласно настоящето изобретение по-специално могат да се използват за третиране на HIV болестни състояния като СПИН.

Съединенията от изобретението с формула I, в която R^1 е NHR^2 , могат да се получат от съединения с формула III



в която R^3 , R^4 , R^5 и R^{15} имат значенията, които са посочени по-горе.

А) За получаване на съединение с формула I, в която R^1 е NHR^2 , където R^2 е алкил, циклоалкил карбонил, арил карбонил, хетероциклил карбонил, хетероциклил алкил карбонил, арил алкил карбонил, алкил окси карбонил, арил алкил окси карбонил, хетероциклил алкил окси карбонил, сулфонил, алкил сулфонил, арил сулфонил, хетероциклил сулфонил или група с формула:

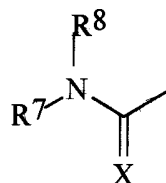


в която R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} имат значенията, дефинирани по-горе, съединението с формула III реагира с подходящо киселинно производно, например ацил халид, смесен анхидрид и други.

Алтернативно когато $n = 1$ Y представлява N, R^9 е H, R^{10} е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, и съединението с формула III реагира с N-защитен глицин, после се депротектира и реагира с алдехид или кетон при условия на реакция, които са описани във вариант б) на метода.

Б) За получаване на съединение с формула I, в която R^1 е NHR^2 , където R^2 е алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, хетероциклилалкил, циклоалкил, съединението с формула III реагира с алдехид или кетон при условията на редукционна реакция.

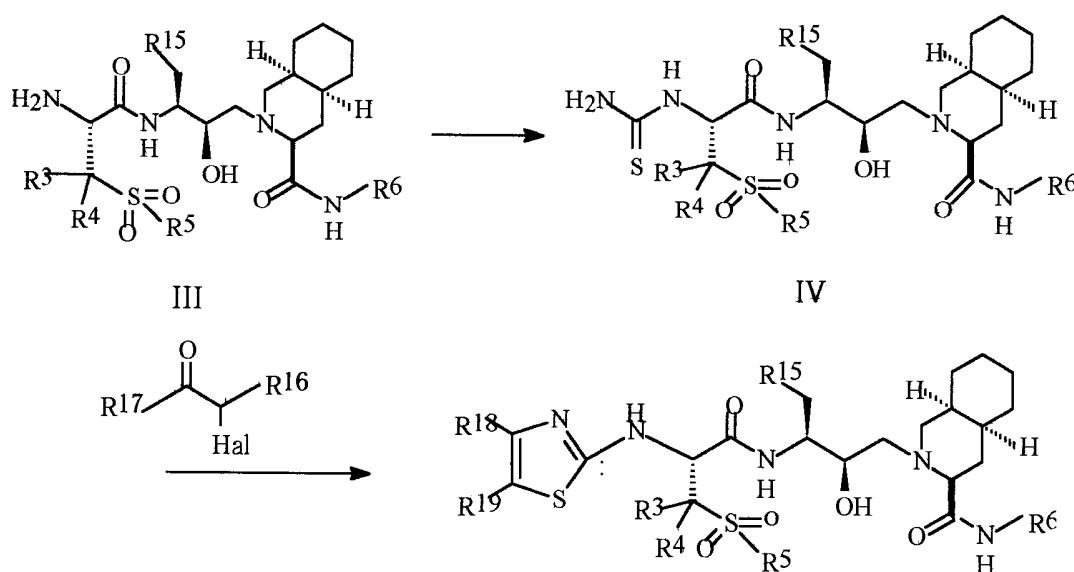
В) За получаване на съединение с формула I, когато R^1 е NHR^2 , в която R^2 е група с формула



в която X, R^7 и R^8 имат значенията, дадени в началото, съединение с формула III реагира с реактиви, описани в нивото на техниката за образуването на карбамиди и тиокарбамиди.

Г) За получаване на съединение с формула I, когато R^1 е NHR^2 , в която R^2 е хетероциклил, съединението с формула III реагира съгласно методи, описани в нивото на техниката за образуване на хетероцикли. Например в случай когато R^2 е тиазол, като се използва синтеза на Hansch, съгласно схема I, чрез превръщане на съединението с формула III в тиокарбамид IV, последвано от реакция на IV с необходимия α -халогенкетон или α -халогеноалдехид.

СХЕМА I

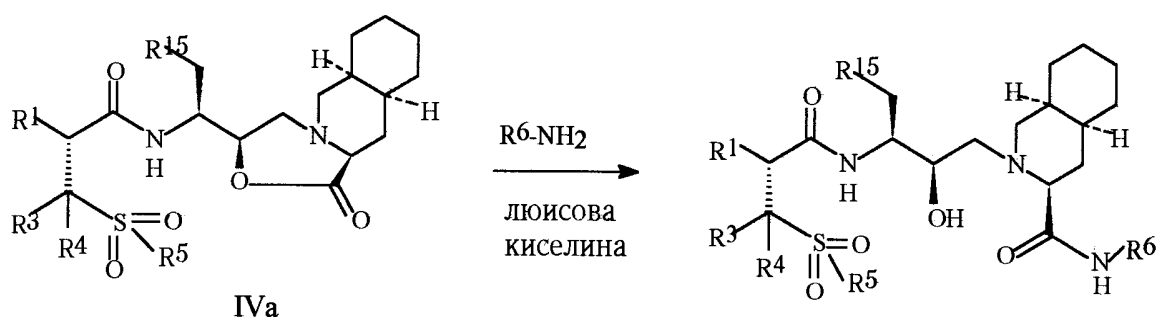


В посочената схема R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^{15} имат значенията, които предварително са посочени, R^{16} означава водород, алкил, алкокси карбонил, арил, хетероциклил; R^{17} означава водород. Hal има значението на халогенен атом, избран от хлор, бром и йод.

Д) За получаване на съединение с формула I, в която R^1 е NHR^2 , където R^2 е арил, съединение с формула III реагира с арил халиди при условията на фазова катализация с метал, известни от нивото на техниката. Алтернативно аминокиселинните производни от депротекцията на съединения I (схема 3) могат да реагират с арил халогениди при подобни условия преди свързването със съединения с формула VI (схема 3).

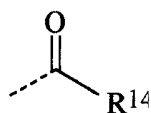
Е) За получаването на съединение с формула I, в която R^6 е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, алкил окси алкил, хидрокси алкил, аминок алкил, флуоро алкил, съединение с формула IVa (схема 2) реагира с подходящ амин при условия на катализ с Люисова киселина.

Схема 2



В посочената схема R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^{15} имат значенията, които са посочени първоначално.

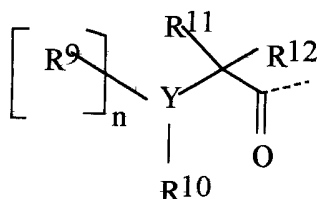
Ж) За получаването на съединение с формула I, в която R^{13} има значенията $-SO_2OH$, $-PO(OH)_2$ или групата



в която R^{14} има значенията, посочени в началото, съединение с формула I, в която R^{13} е водород, реагира с подходящо активиран киселинен дериват, или в случая на

амино киселина, с нейна аминок-защитена форма, съгласно описаните в нивото на техниката методи за получаване на естери.

В съответствие с вариант а) на метода, подходящи реактиви за получаване на алкил карбонил, циклоалкил карбонил, арил карбонил, хетероциклил карбонил, арил алкил карбонил, хетероциклил алкил карбонил, алкил окси карбонил, арил алкил окси карбонил, хетероциклил алкил окси карбонил, сулфонил, алкил сулфонил, арил сулфонил или хетероциклил сулфонил амини, или група с формула



където R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} имат посочените по-горе значения, са съответните киселини или техни реактивни производни, например съответните киселинни халогениди (киселинен хлорид), киселинни анхидриди, смесени анхидриди, активирани естери и подобни. Реакцията на III с гореспоменатите реактиви се провежда съгласно методите, описани в нивото на техниката, например наръчник по органична химия, какъвто е J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th ed. John Wiley & Sons. Когато се използва киселина за предпочитане реакцията се провежда в присъствие на кондензиращи реактиви като N-етил-N'-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид хидрохлорид (EDAC.HCl) в присъствие на хидроксibenзотриазол (HOBT). Тази реакция обикновено се провежда в инертен органичен разтворител, например тетраhydroфуран (THF), дихлорометан или диметилформамид при температура от -10°C до +25°C. Когато се използва реактивно производно реакцията може да се проведе в инертен разтворител като дихлорометан или тетраhydroфуран в присъствие на органична база, (например N-етилморфолин, триетиламин и други) при температура от -10°C до +25°C.

В съответствие с вариант б) на метода реакцията на съединенията с формула III с алдехид или кетон може да се проведе съгласно методи, описани в нивото на техниката за редукивно аминиране на алдехиди или кетони. Например може да се

консултира наръчник по органична химия J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th ed., John Wiley & Sons. Така например реакцията се провежда обикновено с натриев триацетоксиборохидрид в инертен халогениран разтворител като дихлороетан в присъствието на оцетна киселина съгласно метода, описан от A.F. Abdel-Magid et al; Tetrahedron Letters 1990, 31, 5595.

В съответствие с вариант в) на метода, реакцията може да се проведе съгласно с методите, известни от нивото на техниката, например наръчник по органична химия J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th ed., John Wiley & Sons. Например за съединение, в което X е O, реакцията може да се проведе чрез реакция на съединения с формула III с p-нитро-фенил-хлороформат в присъствието на неорганична основа като натриев хидроген карбонат, последвано от реакция с амин като R^7R^8NH в присъствието на органична основа като триетиламин, където R^7 и R^8 имат значенията, дадени по-рано. (Виж например N. Choy et al. Org. Prep. Proced. Int., 1996, 28(2), 173-7). Реакцията обикновено се провежда в инертен полярен разтворител като ацетонитрил при температура между 0°C и 25°C. Когато X е O и един от R^7 или R^8 е H, реакцията може да се проведе обикновено чрез взаимодействие на съединение с формула III с изоцианат ($R^7N=C=O$ или $R^8N=C=O$) или изоцианат ($R^7N=C=S$ или $R^8N=C=S$), според методите, описани в нивото на техниката.

В съответствие с вариант г) на метода реакцията може да се осъществи съгласно методите, описани в наръчник по хетероциклична химия на T.L. Gilchrist (1992) "Heterocyclic Chemistry", 2nd ed. John Wiley and Sons. Например когато R^2 е тиазол, реакцията може да се проведе чрез загряване на смес от съединение IV и α -халоген карбонилното съединение в подходящ разтворител като алканол (например етанол). Съединение IV може лесно да се получи от съединение III според известни методи, например чрез реакция на бензоил изотиоцианат в ацетон при кипене на обратен хладник, последвано от хидролиза с неорганична основа като калиев карбонат в смес от полярен органичен разтворител и вода. (Виж например N.M. Olken et al. 1992, 35, 1137).

В съответствие с вариант д) на метода реакцията на аминокиселини, (получени от съединения с формула V чрез депротекция) с арил халогениди, например бромобензен, може да се проведе в присъствието на медни соли, например меден йодид в диметил ацетамид. Виж например D. Ma et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 12467.

В съответствие с вариант г) на метода реакцията на съединения с формула IVa с амини R^6NH_2 се провежда като се използват методи, описани в нивото на техниката, например като се използва реактив, получен от амин и алуминиево производно на Люисова киселина, например триметилалуминий при температура на околната среда в инертен разтворител като дихлорометан или толуен. (S.M. Weinreb et al. *Tetrahedron Letters*, 1977, 4171).

В съответствие с вариант д) на метода реакцията може да се проведе съгласно известни от нивото на техниката методи за образуване на естери, например описани в наръчник по органична химия J. March (1992) "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th ed., John Wiley & Sons. Подходящо е реакцията да се осъществи при стайна температура, като се използва производно на карбоксилна киселина и реактив за пептидно свързване като EDAC.HCl в инертен разтворител като дихлорометан в присъствието на 4-диметиламинопиридин като катализатор. Алтернативно ацил халогенидът може да се използва в инертен разтворител в присъствието на пиридин и 4-диметиламинопиридин като катализатор при температура между 0°C и 25°C.

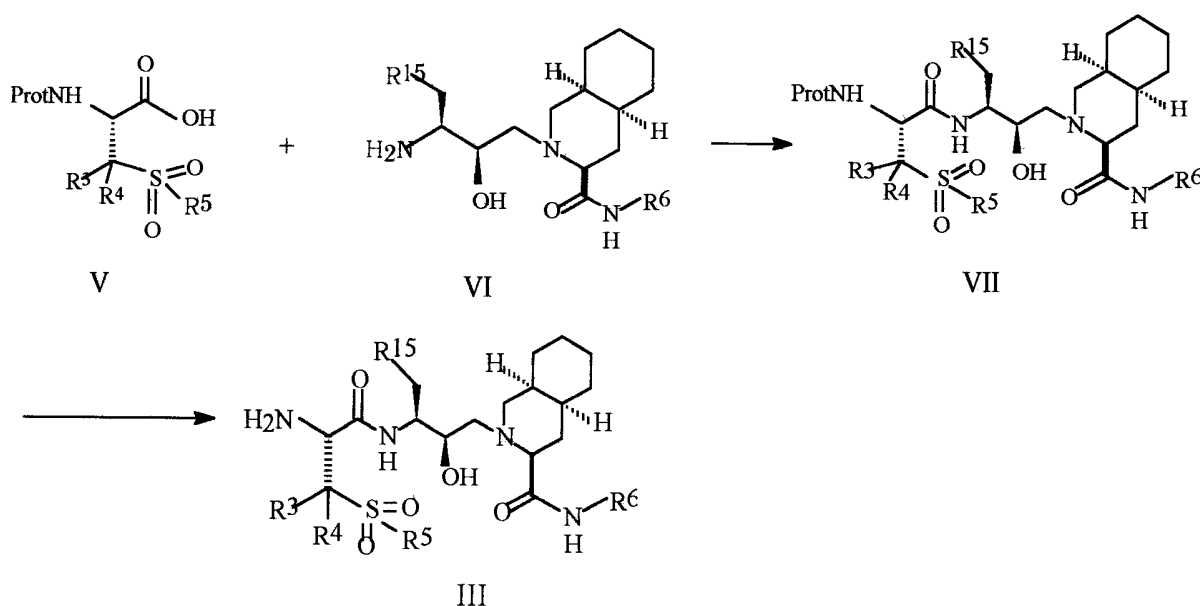
Съединения с формула III, които се използват като изходни материали във варианти от а) до д) са известни или могат да се получат съгласно схема 3. Според нея реакцията на съединение с формула V със съединение с формула VI може да се проведе съгласно методи, известни в пептидната химия за получаване на съединение с формула VII. (J. Jones 1994, "The Chemical Synthesis of Peptides", Oxford University Press). Терминът "амино защитна група" (Prot) както е използван тук се отнася до групи, използвани в пептидната химия, например трет-бутоксикарбонилна група (BOC) или 9-флуоренилметоксикарбонилна група (Fmoc).

Презпочитана защитна аминокиселинна група (Prot) за тази реакция е 9-флуоренилметокси-

карбонилна група. За предпочитане тази реакция се провежда чрез взаимодействие на съединение с формула V с хлороформиат (изобутилхлороформиат) в присъствието на органична основа като N-етилморфолин до получаването на смесен анхидрид, който след това реагира със съединения с формула VI. Реакцията най-удобно се провежда в инертен разтворител като етер, например диетил етер, тетраhydroфуран и други, или с алифатен халогениран разтворител (например дихлорометан) при ниска температура, най-подходящо при -10°C до 5°C .

Превръщането на съединения с формула VII в съединения с формула III се провежда като се използват известни методи, които се прилагат в пептидната химия за депротекция на amino групата на amino киселини. Например когато amino защитната група е Fmoc реакцията най-удобно се провежда чрез реагиране на съединения с формула VII с пиперидин в диметилформамид или дихлорометан при стайна температура.

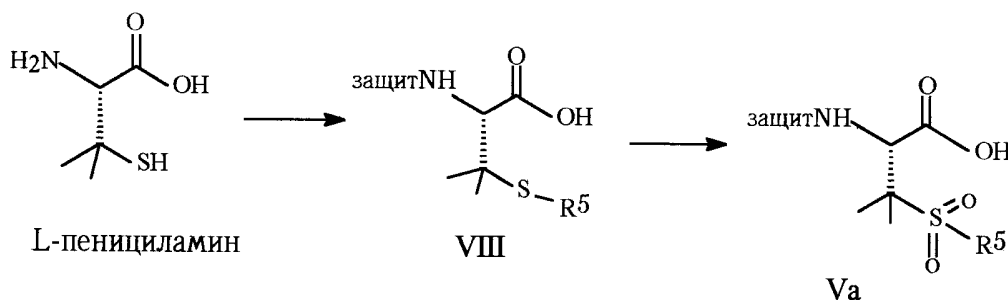
СХЕМА 3



В тази схема R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^{15} имат значенията, посочени по-рано.

Съединения с формула V, в която R^3 и R^4 са метил, могат да се получат от пенициламин съгласно схема 4.

СХЕМА 4



в тази схема R^5 е както е описан първоначално.

По този начин чрез реакция на L-пенициламин с алкил халогенид R^5X , където R^5 има значенията, посочени по-рано, а X е халоген, (например бромид) в присъствието на неорганична основа като калиев карбонат, последвано от реакция с реагент за вкарване на amino киселинна защитна група (FMOCONSu или BOC_2O) се получават съединения с формула VIII. Реакцията може да се проведе при стайна температура в смесен система от разтворител, съдържаща вода и органичен разтворител, за предпочитане диоксан. Съединенията с формула VIII се окисляват до съединения с формула Va съгласно известни методи, за предпочитане чрез реакция с оксон (K.S.Webb, Tetrahedron Letters, 1994, 35(21), 3457-60).

Други съединения с формула V могат да се получат от пенициламин по аналогични начини, също описани в нивото на техниката.

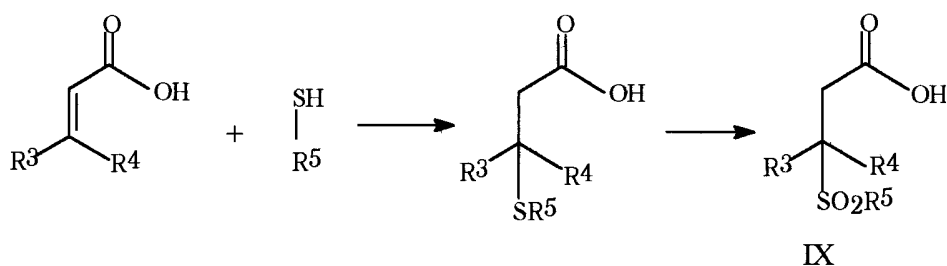
Съединения с формула VI могат да бъдат получени според известни методи, описани в нивото на техниката, например в патент EP 432695 A2.

Съединения с формула I, в която R^1 е хидрокси, могат да бъдат получени съгласно методи, описани в нивото на техниката, например от A.N. Cook et al.; J. Chem. Soc. 1949, 1022. Например депротекция на amino киселини V, последвано от диазотиране, хидролиза и свързване към съединения с формула VI съгласно с методите, описани по-горе, води до получаване на съединения с формула I, в която R^1 е хидрокси.

Съединения с формула I, в която R^1 е H, могат да се получат от съединения с формула VI и съединения с формула IX (схема 5) по подобен начин на този, вече описан по-горе.

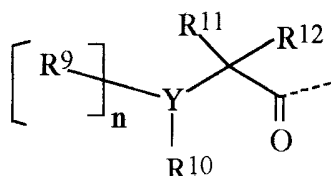
Съединения с формула IX могат да бъдат получени от подходяща акрилова киселина и тиол съгласно методи, описани в нивото на техниката и посочени в схема 5 (виж G. Pattenden et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1992, (10), 1215-21).

СХЕМА 5



В тази схема R^3 , R^4 и R^5 имат значенията, посочени първоначално.

Исходните материали с формула V, VI, IX и техните реактивни производни, доколкото те не са известни съединения или аналози на известни съединения, могат да бъдат получени по подобен начин на известните съединения или както е описано в примерите по-нататък, или по аналогия на тях. Освен това използваните реактиви във варианти от а) до ж) по принцип са известни съединения. Реактивите, които са необходими за вкарване на групи с формула



където R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} са както са описани по-горе,

са съответните карбоксилни киселини, или техни активирани производни, които самите те са известни съединения или могат да бъдат получени чрез аналогични известни методи. Например когато $n = 0$, Y представлява O или S и R^{10} е арил или хетероцикл, реагентът се получава чрез реакция на подходящ алкохол (като 3-хидроксипиридин) с трет-бутилбромоацетат в алкални условия (например натриев хидрид в диметилформамид или калиев карбонат в ацетон), последвано от депротекция, катализирана с киселина (например хлороводородна киселина в етер, бромоводородна киселина в оцетна киселина или трифлуорооцетна киселина в дихлорометан).

По подобен начин, когато $n=1$ и Y представлява N , реагентът може да се получи по подобни методи, в които се използва аминът $R^9R^{10}NH$, вместо алкохол и без прибавянето на основа. Алтернативно глицин t -бутилов естер може редуктивно да се аминира с алдехид или кетон при аналогични условия на тези, описани по-горе във вариант б) на процеса, последвано от депротекция на групата на карбоксилната киселина с киселинен катализатор; за предпочитане с HBr в оцетна киселина.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МЕТОДИ

Изпитване на HIV протеазно инхибиране

HIV протеазната инхибиторна активност се преценява като се използва адаптация на метода на Matayoshi et al., [Matayoshi E.D. et al. 1990, Science, 247, 954-958]

Първична HIV протеаза се получава от *E. coli* pPTΔN. Културите се отглеждат при 30°C в среда M9, в която са добавени 0.2% казаминови киселини, 100 mg/ml ампицилин и 25 mg/ml тиамин до оптична плътност $OD_{600} = 0.5 - 0.6$ след което температурата се покачва до 42°C, за да се предизвика експресията на протеазата. След 1.5 h клетките се събират и утайките се съхраняват при -70°C докато е необходимо.

Протеазата се приготвя чрез лизиране на клетките в French преса за клетки, последвано от утаяване на ензима с амониев сулфат до 30% насищане.

Опитът се базира на междумолекулен пренос на флуоресцентна енергия, като се използва охладен флуорогенен субстрат, DABCYL-Ser.Gln.Asn.Tyr.Pro.Ile.Val.Gln-EDANS, пептидната секвенция на който произлиза от едно от местата на преработване на HIV-1 протеазата, която е природен полипептид.

Пептидният субстрат се разтваря в спектроскопски чист диметил сулфоксид (DMSO) докато се получи разтвор за съхранение от 500 μM . Инхибиторите се разтварят в смес 1:9 от DMSO : 0.1% воден Твин 20 и се получават инхибиторни концентрации 20x по-концентрирани от желаната крайна концентрация.

Реакционният буфер съдържа 0.1M натриев ацетат pH 4.7, 8 mM EDTA, 0.2 M NaCl.

Прибавят се 10 ml HIV-1 протеаза, разредена в смес 1:1 от 0.1% Твин: опитен буфер (концентрацията се нагласява, за да се получи приблизително 20% обмен на

субстрат) към смес, съдържаща 455 μl реакционен буфер, 25 μl инхибиторен разтвор, 10 μl субстратен разтвор.

Епруветките се инкубират за 2h при 37°C и реакцията се привършва чрез прибавяне на 500 μl 2:1 смес от DMSO: 50 mM Трицин pH 8.5. Флуоресценцията се измерва във флуоресцентен спектрофотометър, възбуждане $\lambda = 340 \text{ nm}$, излъчване $\lambda = 492$.

Антивирусен експериментален метод

Анти-HIV антивирусната активност се определя като се използва вариант на метода на Pauwels et al. [Pauwels et al. 1988, J. Virol. Methods 20: 309-921]. Методът се базира на способността на съединенията да предпазват Т лимфобластоидните клетки, инфектирани с HIV (MT4 клетки) от клетъчна смърт, предизвикана от инфекцията. Крайната точка на опита се определя като концентрация на съединението, при която клетъчната жизнеспособност на културата се запазва до 50% (50%-на инхибиторна концентрация IC_{50}). Клетъчната жизнеспособност на културата се определя чрез поемане на разтворим, жълт 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразол бромид (МТТ) и неговото редуциране до пурпурно оцветена неразтворима сол на формазан. След солубилизирането се използват спектрофотометрични методи за измерване на полученото количество формазан. MT 4 клетките се приготвят да бъдат в логаритмична фаза на растеж и общо в количество от 2×10^6 клетки, инфектирани или с див тип или с мутантни клонове на HIV-HXB2, на определено място, с честота приблизително 0.0001 вирусни инфекциозни единици/клетка с общ обем от около 200-500 μl . Клетките се инкубират с вируса за 1h при 37°C, после се промиват в 0.01 M фосфатен буфер, pH 7.2 и се суспендират отново в културалната среда за инкубиране в култура със серийни разреждания на тестваните съединения. Използваната културална среда е RPMI 1640 без фенолово червено, с добавки от пеницилин, стрептомицин, L-глутамин и 10% зародишен говежди серум (GM 10). Тестваните съединения се приготвят като 2mM разтвори в диметил сулфоксид (DMSO). После се приготвят четири повторения на серийните 2-кратни разреждания в GM10 и количества от 50 микролитра се поставят в подложка с 96-ямки при крайна концентрация от порядъка на 625-1.22 nm. След това към всяка

ямка се прибавят 50 микролитра GM10 и 3.75×10^4 заразени клетки. Приготвят се също и контролни култури, които не съдържат клетки (контрола), незаразени клетки (100% жизнеспособни; 4 репликата), и заразени клетки без съединение, (предизвикващи тотална клетъчна смърт, причинена от вируса, 4 репликата). След това културите се инкубират за 5 дни при 37°C в навлажнена атмосфера от 5% CO_2 във въздуха.

Приготвя се пресен разтвор от 5 mg/ml MTT в 0.01 M фосфатен буферен разтвор, pH 7.2 и към всяка култура се прибавят 20 μl . После те се смесват чрез отпипетиране нагоре и надолу, и се прибавят 170 микролитра Тритон X-100 в подкиселен изопропанол (10% об/об Тритон X-100 в смес от концентрирана солна киселина и изопропанол в съотношение 1:250) и културите се смесват отново чрез пипетиране нагоре и надолу.

Когато утайката от формаза е напълно разтворена чрез по-нататъшно разбъркване, оптичната плътност (OD) на културите се измерва при 540 nm и 690 nm дължина на вълната (отчитания при 690 nm се използват като контроли за отклоненията между ямките) Процентът на протекция за всяка третирана култура после изчислява чрез уравнението:

$$\% \text{ защита} = \frac{(\text{OD лекарство} - \text{третирана култури}) - (\text{OD контролни култури без вирус})}{(\text{OD незаразени култури}) - (\text{OD контролни култури нетретиращи с вирус})} \times 100\%$$

След това IC_{50} се получава чрез нанасяне на графиката на % защита спрямо $\log_{10}$ на лекарствената концентрация.

Стойностите на съединенията от настоящето изобретение са по правило от порядъка на 1 nM до 10 000 nM, за предпочитане в порядъка на 1 nM до 60 nM.

Някои представителни данни за активността са дадени в следващата таблица 9

Пример номер	Ензимна инхибиторна $\text{IC}_{50}(\text{nM})$	Антивирусна $\text{IC}_{50}(\text{nM})$
3	0.6	17
4	2.8	14
7	2.3	21
16	1.0	12

28	1.0	21
40	1.4	19
92	4.0	33
93	0.5	8
95	61.0	250
106	10.7	60
112	7.5	94
138	7.8	65
152	1.2	17
154	0.5	16
168	0.5	16
170	1.0	13

Ензимните инхибиторни IC_{50} са закръглени до 1 десетична точка, антивирусните IC_{50} са закръглени до най-близкото цяло число.

Съединенията от настоящето изобретение, както и техните фармацевтично приложими присъединителни с киселина соли могат да се използват като лекарствени средства, например под формата на фармацевтични препарати.

Фармацевтичните препарати могат да се прилагат орално, под форма на таблетки, обвити таблетки, дражета, твърди и меки желатинови капсули, разтвори, емулсии или суспензии. Прилагането обаче може да бъде и ректално, например под форма на супозитории или парентерално под форма на инжекционни разтвори.

Съединенията от настоящето изобретение и техните фармацевтично приложими присъединителни с киселина соли могат да взаимодействат с фармацевтично инертни неорганични или органични ексципиенти за получаването на таблетки, обвити таблетки, дражета и твърди желатинови капсули. Като ексципенти за таблетки, обвити таблетки, дражета и твърди желатинови капсули могат да се използват лактоза, царевично нишесте или негови производни, талк, стеаринова киселина или нейни соли.

Подходящи ексципиенти за меки желатинови капсули са растителни масла, восъци, мазнини, полу-твърди и течни полиоли и други.

Подходящи ексципиенти за приготвяне на разтвори и сиропи са вода, полиоли, захароза, инвертна захар, глюкоза и други.

Подходящи ексципиенти за инжекционни разтвори са вода, алкохоли, полиоли, глицерол, растителни масла и други.

Подходящи ексципиенти за супозитории са природни или втвърдени масла, восъци, мазнини, полу-течни или течни полиоли и други.

Освен това фармацевтичните препарати могат да съдържат консерванти, солубилизатори, стабилизатори, умокрящи вещества, емулгатори, подсладители, оцветители, соли за коригиране на осмотичното налягане, буфери, маскиращи агенти или антиоксиданти. Те също могат да съдържат и други терапевтично активно субстанции.

Дозировката може да варира в широки граници и естествено ще зависи от индивидуалните изисквания на всеки отделен случай. По принцип в случай на орално приложение дневната доза на съединението с формула I от около 10 до 2500 mg за пациент е подходяща, макар че посочената горна граница също може да бъде надвишена, когато е необходимо.

Дневната дозировка може да се прилага в единични дози или в разпределени дозировки. Третирането може да бъде комбинирано с прилагането на едно или повече терапевтично активни субстанция/и/ и такова приложение може да бъде едновременно или последователно по отношение на съединенията с формула I. Така например, едновременното приложение, както се използва тук, включва приложение на агентите заедно, или в комбинация, едновременно или преди, или един след друг.

ПРИМЕРИ

Тегловните спектри се отчитат при условия на електроспрей йонизация върху един от следните уреди:

а) THERMOQUEST SSQ 7000 (разтворител 0.085% TFA в 90% ацетонитрил/вода; скорост на изтичане 100 ml/min; капиляр 250°C; спрей волтаж 5KV; протичащ газ 80 psi) или

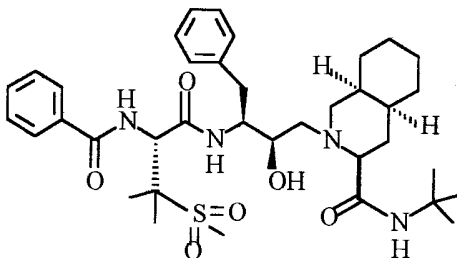
В) LC-MS система (течен хроматограф свързан към тегловни спектри) THERMOQUEST 7000 ELECTROSPRAY или MICROMASS PLATFORM ELECTROSPAY (градиент 0.1% TFA във вода до 0.085 TFA в ацетонитрил).

По отношение на изходните материали, които са известни съединения, някои от тях могат да бъдат набавени по търговски път. Други известни изходни материали и техните аналози могат да бъдат получени чрез методи, добре известни от нивото на техниката. Примери за съединенията, които са достъпни по търговски път и цитиране на синтеза на други съединения и техните аналози са представени в описанието по-нататък.

Следващите примери илюстрират изобретението.

ПРИМЕР 1

2-[3(S)-[[N-бензоил-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-бензил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-3(S)-изохинолинкарбоксаимид

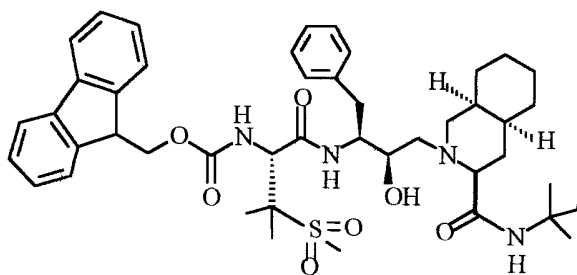


Разбъркван разтвор на 105 mg N-трет-бутил-2-[3-(S)-[[N-[9-флуоренил)-метокси-карбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксаимид в 4 ml сух диметилформаимид при стайна температура се третира с 0.4 ml (4 mmol) пиперидин. След 2.5 h летливите вещества се изпаряват и остатъкът се разрежда с хексан и се получава N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксаимид като смолеобразно вещество, което се разтваря в 3 ml дихлорометан и се охлажда до 0°C. Прибавят се 0.035 ml (0.26 mmol) N-етилморфолин (NEM), последвано от

0.016 ml (0.13 mmol) бензоил хлорид (Aldrich 24,054-0). След 2h разтворът се разрежда с 20 ml дихлорометан и се промива последователно с 10%-ов воден разтвор на лимонена киселина, наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и разсол. Разтворът се суши над магнезиев сулфат, изпарява се под вакуум и се получава твърдо вещество, което се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (37:3) до получаване на 60 mg продукт (67%) като бяло твърдо вещество, т.т. 212-18°C, $[M+H]^+$, 683.2.

Изходният материал се получава както следва:

N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид



А) Разбъркван разтвор на 569 mg (4 mmol) L-пенициламин (Aldrich 19,631-2) в 40 ml вода/диоксан (1:1) се третира при стайна температура с 11.04 g (80 mmol) калиев карбонат, последвано от 710 mg (5 mmol) йодометан, последвано след 1h от 5.39 g (20 mmol) N-(9-флуоренилметоксикарбонил)-оксисукцинимид (Advanced Chemtech RC 8015). След още 2h летливите вещества се изпаряват и остатъкът се разпределя между вода и етер. Разтворът се подкиселява с 2N хлороводородна киселина, екстрахира се с етер и обединените органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат. Изпарява се до сухо и се получава жълта пяна, която се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (9:1) и се получават 4.8 g (78%) N-[(9-флуоренил)метоксикарбонил]-3-(метилтио)-L-валин като бяла пяна, $[M+H]^+$ 385.9.

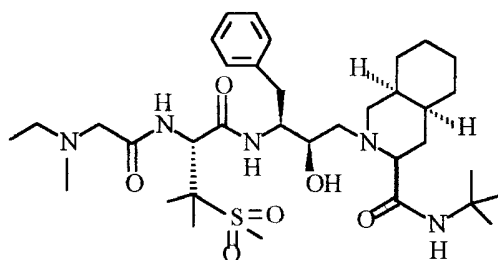
Б) Енергично разбъркван разтвор на 4.8 g (12.4 mmol) N-[(9-флуоренил)метоксикарбонил]-3-(метилтио)-L-валин, получен в стадий а) по-горе, в 36 ml вода, съдържаща 600 mg (15 mmol) натриев хидроксид се обработва с 8.43 g (99 mmol)

натриев водороден карбонат и 12 ml ацетон. Прикапват се 10.26 g (16.68 mmol) OXONE® (Aldrich 22,803-6) в 36 ml (0.0004M) разтвор на EDTA и полученият разтвор се разбърква енергично още 2h. После се прибавя разтвор на 6.3 g натриев метабисулфит в 12.6 ml вода и разтворът се разбърква в продължение на още 15 min. Прибавя се етил ацетат и водната фаза се подкиселява до pH 2 с 6 N хлороводородна киселина, насища се с натриев хлорид и се екстрахира с етил ацетат. Обединените органични слоеве се промиват последователно с вода и разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под вакуум до получаването на жълто смолеобразно вещество. Полученото се разрежда с петролев етер (т.к. 40-60°C) /етер, при което се получава твърд крем, който после се промива с етер и се получават 3.18 g (61%) N-[(9-флуоренил)метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валин като бяло твърдо вещество, т.т. 182-92°C, [M+H]⁺ 417.8.

В) Разтвор на 8.43 g (20 mmol) N-[(9-флуоренил)метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валин, получен в стадий Б) по-горе, в сух тетраhydroфуран се охлажда до -10°C и се прибавят 2.8 ml (20 mmol) триетиламин, последвано от 2.6 ml (20 mmol) изобутил хлороформиат (Aldrich 17,798-9). После се прибавят 8.02 g (20 mmol) 2-(3(S)-амино-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид, (получен съгласно известни методи, например в Martin, Joseph Armstrong; Redshaw, Sally; EP 432695 A2) и сместа се разбърква при -10°C за още 2h и после се оставя да се загрее до стайна температура цяла нощ. Летливите вещества се изпаряват и остатъкът се разпределя между 100 ml дихлорометан и 100 ml 10%-ов разтвор на лимонена киселина. Водната фаза се екстрахира с дихлороетан и обединените органични фази се промиват с наситен натриев водороден карбонат и разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под вакуум. Получава се твърдо вещество, което се разтваря с етер, последвано от етер/ етил ацетат (10:1) и се получават 10.84 g (68%) N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, [M+H]⁺ 801.4.

ПРИМЕР 2

N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(N-етил-N-метилглицил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид



Разтвор на 38 mg (0.2 mmol) N-етил-N-метилглицин хидробромид и 116 mg (0.2 mmol) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид в 5 ml дихлорометан се третира с 28 mg (0.2 mmol) 1-хидрокси-7-азабензотриазол (HOAT), 0.05 ml (0.4 mmol) N-етилморфолин (NEM) и 38 mg (0.2 mmol) N-етил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид хидрохлорид (EDAC.HCl) при 0°C и се оставя да се загрее до стайна температура цяла нощ. Реакционната смес се разрежда с дихлорометан, промива се с наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под вакуум до получаване на смолеобразно вещество, което се хроматографира върху силика гел, като се елуира с хлорометан/ метанол (19:1) и се получават 65 mg N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(N-етил-N-метилглицил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяла пяна, [M+H]⁺ 678.4.

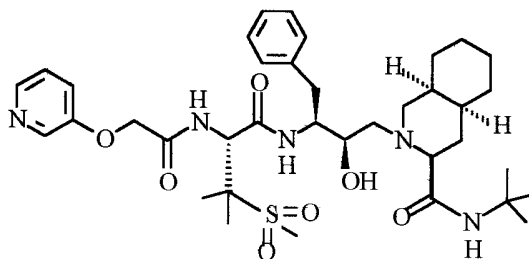
Изходният материал N-етил-N-метилглицин хидробромид (1:1) се получава както следва:

А) Разбъркван разтвор на 0.6 ml (7 mmol) N-етилметиламин и 0.97 ml (7 mmol) триетиламин в 7 ml дихлорометан се третира с 1 ml (7 mmol) трет-бутил бромоацетат (Aldrich 12,423-0) и се разбърква цяла нощ. Летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с етил ацетат и полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране. Разтворителят се изпарява и се получават 459 mg жълто

масло, което се третира на стайна температура с 2 ml 45%-на бромоводородна киселина в оцетна киселина и се разбърква в продължение на 6 h. Летливите вещества се изпаряват под вакуум и остатъкът се тритурира енергично с етил ацетат и се получават 413 mg N-етил-N-метилглицин хидробромид като бяло твърдо вещество.

ПРИМЕР 3

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид



Пример 3, $[M+H]^+$ 714.4, се получава по аналогичен начин на този, описан в пример 2, но се излиза от 2-(3-пиридилокси)оцетна киселина трифлуороацетат.

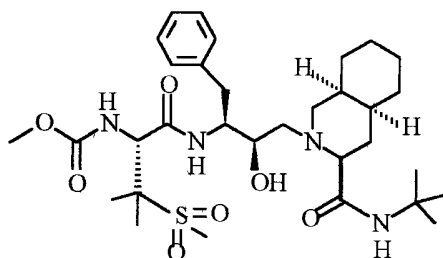
Изходният материал 2-(3-пиридилокси)оцетна киселина трифлуороацетат се получава както следва:

А) Разтвор на 9.5 g (0.1 mol) 3-хидроксипиридин в 50 ml сух диметилформамид при 0°C се обработва на порции с каша от натриев хидрид в хексан (получена чрез промиване на 4 g натриев хидрид (60%-на дисперсия в минерално масло) с хексан). След 30 min се прикапват 19.4 g (0.1 mol) трет-бутил бромоацетат и разтворът се разбърква цяла нощ. Летливите вещества се изпаряват и остатъкът се разпределя между дихлорометан и вода. Органичната фаза се промива с вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под вакуум. Получава се масло, което се хроматографира върху силика, като се елуира с дихлорометан и се получават 8.9 g зеленикаво кафяво масло. Маслото се разтваря в дихлорометан, охлажда се до 0°C и се обработва с 18 ml трифлуорооцетна киселина и се оставя да се загрее до стайна температура цяла нощ. Летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с

етер и се получават 9.2 g 2-(3-пиридилокси)оцетна киселина трифлуороацетат като светло кафяво вещество.

ПРИМЕР 4

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(метоксикарбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

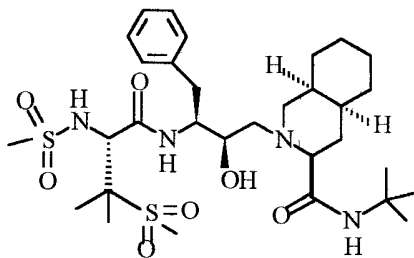


Разбъркван разтвор на 200 mg (0.25 mmol) N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метоксикарбонил]]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид в 5 ml сух диметилформамид при стайна температура се обработва с 0.63 ml (6.3 mmol) пиперидин. След 2.5 h летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с хексан и се получава N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като смолеобразно вещество, което се разтваря в 5 ml дихлорометан и се третира с 0.2 ml (1.5 mmol) N-етилморфолин (NEM) и 0.2 ml (0.25 mmol) метилхлороформиат (Aldrich, M3 530-4), и се разбърква цяла нощ. Прибавят се още 0.02 ml (0.25 mmol) метилхлороформиат и реакционната смес се разбърква още 3h. Разтворът се разрежда с дихлорометан и се промива с 10%-ов разтвор на лимонена киселина, наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и разсол. След това лимонено киселият разтвор се алкализира чрез прибавянето на твърд натриев хидроген карбонат и се екстрахира с дихлорометан. Обединените органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат и се изпаряват под вакуум до получаване на остатък, който се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (19:1) и се тритурира с етер, и се получават 75 mg N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метан-

сулфонил)-N-(метоксикарбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-
изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, т.т. 190-194°C, [M+H]⁺ 637.4

ПРИМЕР 5

2-[3(S)-[[N,3-бис(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-изохинолинкарбоксамид



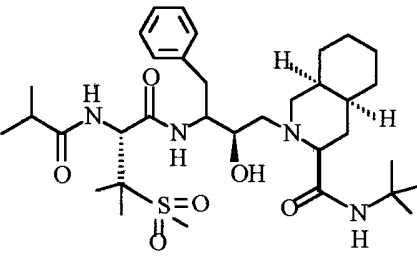
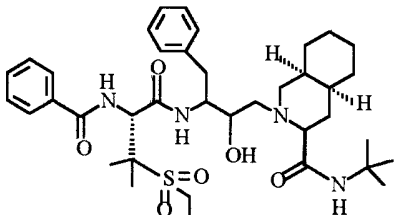
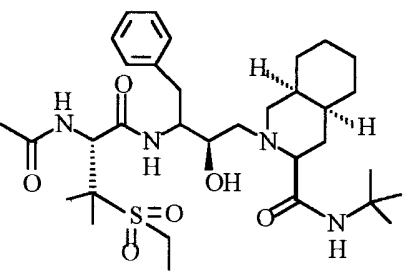
Разбъркван разтвор на 200 mg (0.25 mmol) N-трет-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид в 5 ml сух диметилформаид при стайна температура се обработва с 0.63 ml (6.3 mmol) пиперидин. След 2.5 h летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с хексан до получаване на N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като смолеобразно вещество, което се разтваря в 5 ml дихлорометан и се третира с 0.12 ml (1.5 mmol) пиридин, последвано от 0.02 ml (0.25 mmol) метансулфонил хлорид. След 2h разтворът се разрежда с дихлорометан, промива се с наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под вакуум до получаване на смолеобразно вещество, което се тритурира с етер и после се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (19:1) и се получават 105 mg 2-[3(S)-[[N,3-бис(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, т.т. 135-160°C, пяна, пре-стапяне 230-235°C (разпадане), [M+H]⁺ 657.2. По аналогичен начин на този, описан в пример 1, също така се получават и съединенията, представени в таблица 1. Примери 6, 7, 8, 9, 10 се получават от N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-

валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид и примери 11 и 12 се получават по аналогичен начин на този от пример 1, но се използва йодетан, вместо йодометан в част А).

Киселинните хлориди, използвани като изходни материали, се доставят по търговски път, например от Aldrich и Lancaster.

Таблица 1

име	структура	[M+H] ⁺	пример
2-[3(S)-[[N-ацетил-3-(метан-сулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		62.1	6
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-(3-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		684.2	7
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-(метоксикарбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		635.3	8
2-[3(S)-[[N-бутирил-3-(метан-сулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		649.3	9

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(метоксикарбонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолин-карбоксамид		649.3	10
2-[3(S)-[[N-бензоил-3-(етансулфонил)-L-валил]-амино]-2-(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		697.2	11
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(метоксикарбонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолин-карбоксамид		635.2	12

По аналогичен начин на този, описан в пример 2 и 3, съединенията от таблица 2 се получават като се излиза от N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метокси-карбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид.

Други реактиви, които се използват в синтеза на съединенията от таблица 2, се получават от търговски източници като Aldrich, Lancaster и Maybridge Int., или се получават като се използват методи, описани в нивото на техниката или аналогични на тези, описани в нивото на техниката.

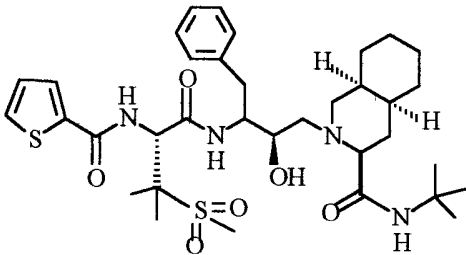
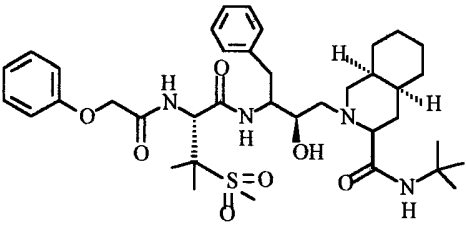
Например феноксиоцетна киселина (пример 14), 3-фуранкарбоксилна киселина (пример 28), 2-етил-2-хидроксибутанова киселина, (пример 23) и 5-бромо-2-фуранкарбоксилна киселина (пример 32) могат да се доставят от Aldrich (каталожен номер 15,851-8, 16,339-2; 13,843-6; В6,740-6), 4,5-диметил-2-фуран-карбоксилна киселина (пример 33) и 5-(трифлуорометил)-2-фуран-карбоксилна киселина (пример 34) се доставят от Maybridge Int., (каталожен номер ВТВ 08890; РС 8012) и

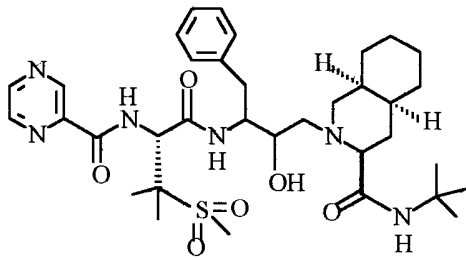
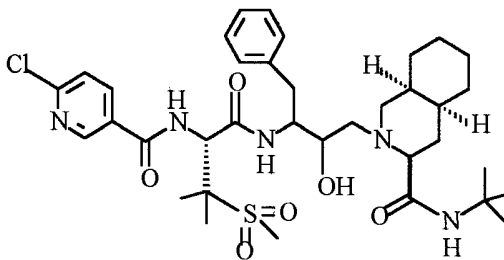
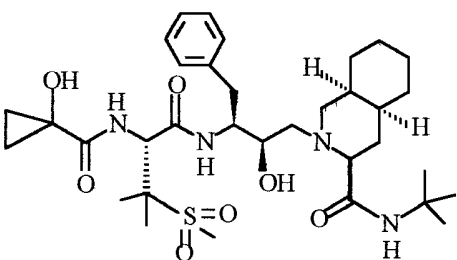
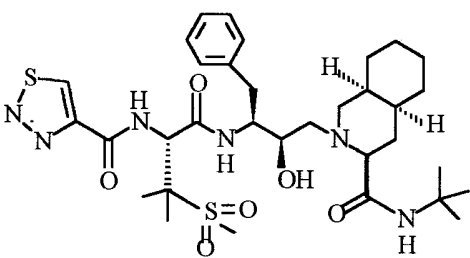
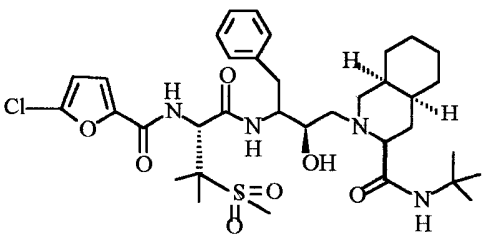
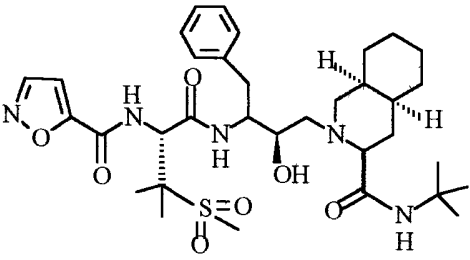
тиофен-3-карбоксилна киселина (пример 68) и 5-хлоро-тиофен-2-карбоксилна киселина (пример 36) се доставят от Lancaster (каталожен номер 1089; 5453).

Тиазол-5-карабоксилна киселина (пример 69) се получава съгласно метода, описан в патент WO97/144687 и 5-метил-тиазол-2-карбоксилна киселина (пример 61) се получават аналогично. 2-Метил-тиазол-4-карбоксилна киселина (пример 74) се получава по аналогичен метод, на описания в W.R. Tully et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 2060. 2-Изопропоксиоцетна киселина (пример 72) се получава съгласно метода, описан в J. Chem. Soc., 1969, 2698. 2-Метил-2-фенилпропионова киселина (пример 80) се получава съгласно метода, описан в румънски патент RO 69-61256.

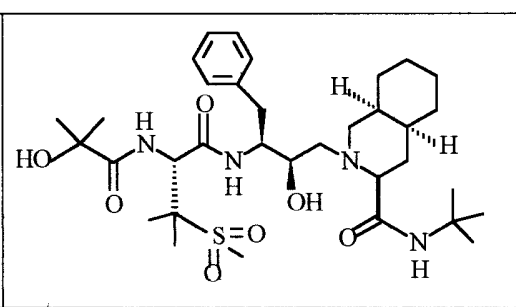
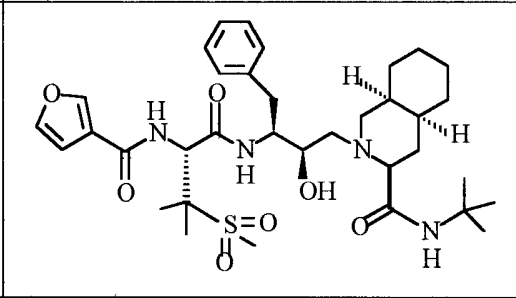
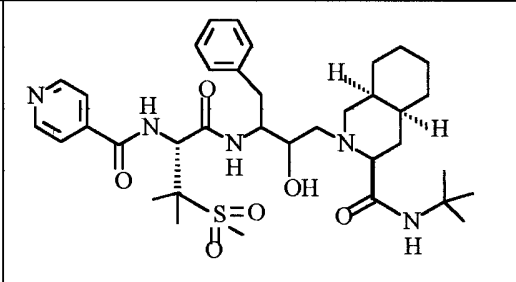
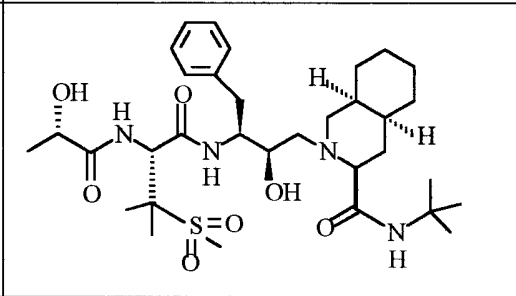
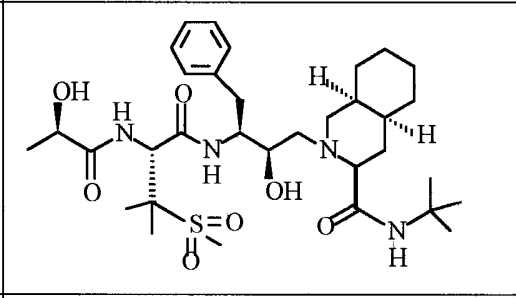
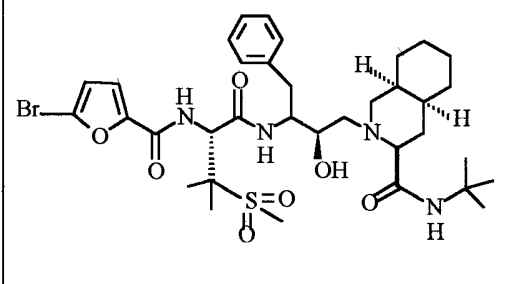
Други арилокси оцетни киселини се получават по аналогия на метода, описан от Mertes et al., J. Heterocycl. Chem., 1968, 5, 281, или чрез метода, описан в пример 3А, за получаването на 2-(3-пиридилокси)-оцетна киселина трифлуороацетат. Подобно 2-(1-пиролил)-оцетна киселина (пример 62), пиразол-1-оцетна киселина (пример 64), 1-пиролидинилоцетна киселина (пример 66) и други подобни, се получават по аналогия с метода, описан в пример 2А за получаването на N-етил-N-метилглицин хидробромид.

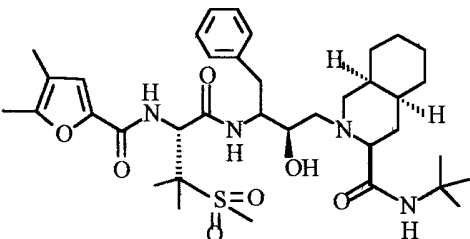
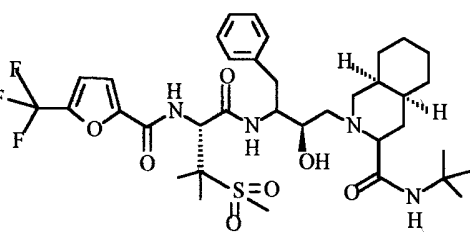
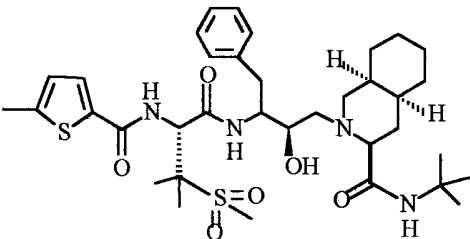
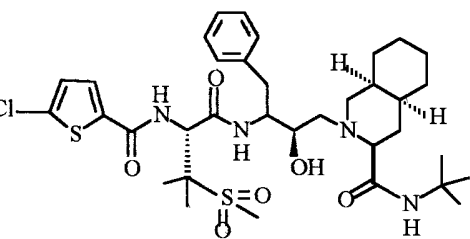
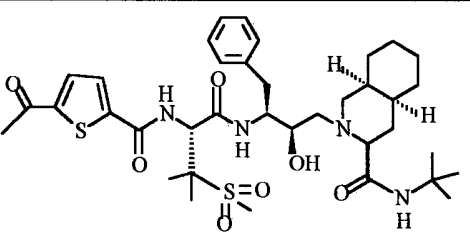
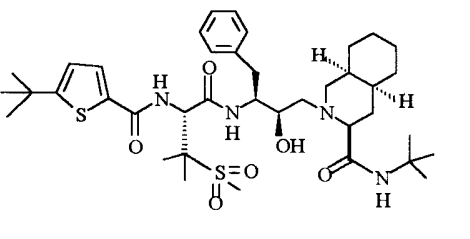
Таблица 2

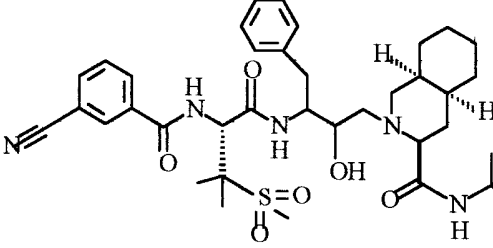
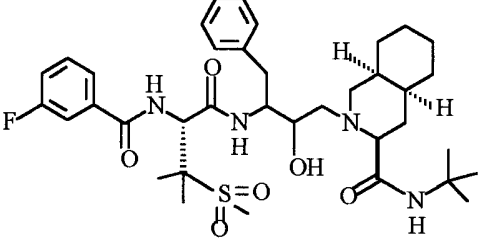
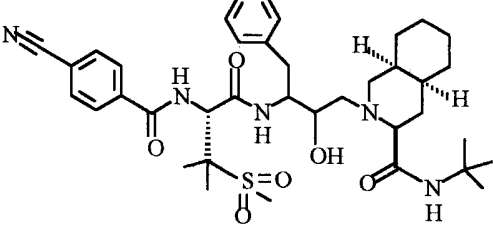
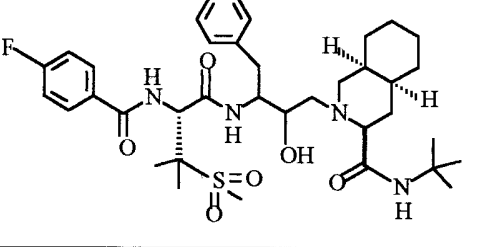
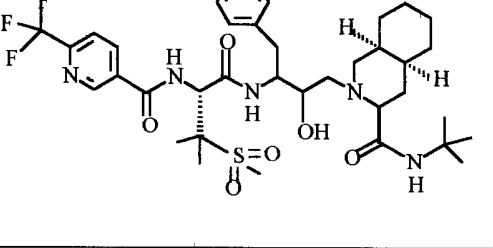
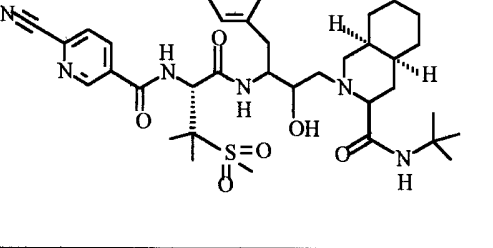
име	структура	[M+H] ⁺	пример
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(2-теноил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамида		689.4	13
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(2-феноксиацетил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамида		713	14

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-пирозин)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		685.4	15
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(6-хлоро-3-пиридил)карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		718.3	16
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-[(1-гидрокси-1-циклопропил)-карбонил]-3-метансульфонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		663.4	17
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-[(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил-3(S)-изохинолинкарбоксамид		688.4	18
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(5-хлоро-2-фурил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		707	19
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-изоксазолил)кар-бонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		674.3	20

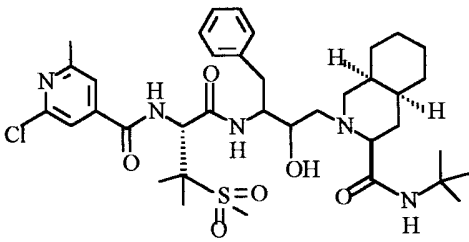
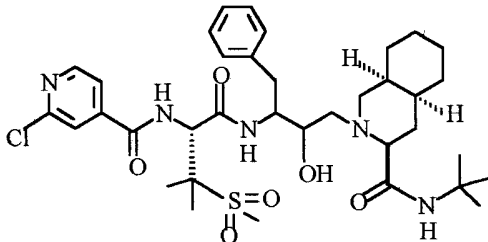
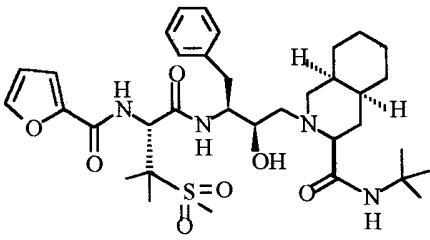
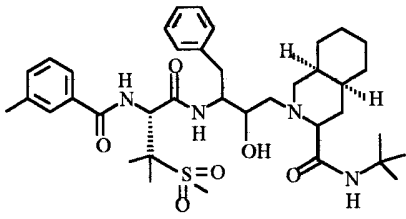
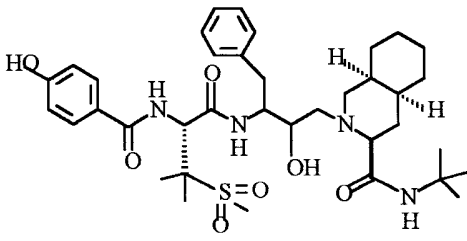
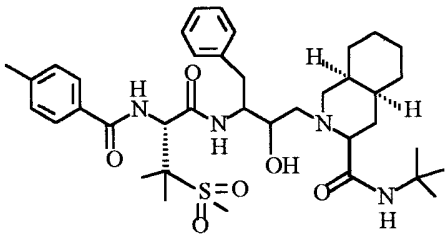
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(3-метил-4-изоксазолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		688.4	21
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-3-изоксазолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		688.4	22
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидрокси-2-этилбутирил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		693.4	23
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-метокси-ацетил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		651.3	24
N-трет-бутил-2-[3-(S)-[[N-(2-этокси-ацетил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		665.4	25
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидроксиацетил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		637.2	26

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидрокси-2-метилпропионил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		665.4	27
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-фууроил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		673.3	28
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(4-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		684.3	29
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-2(S)-гидрокси-пропионил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		651.4	30
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-2(R)-гидрокси-пропионил]-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		651.3	31
2-[3(S)-[[N-(5-бромо-2-фууроил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		751.6	32

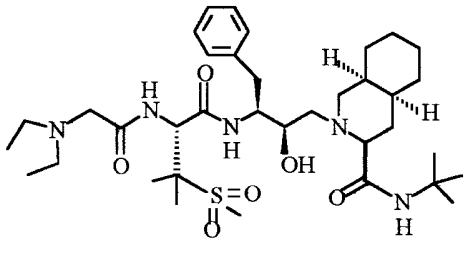
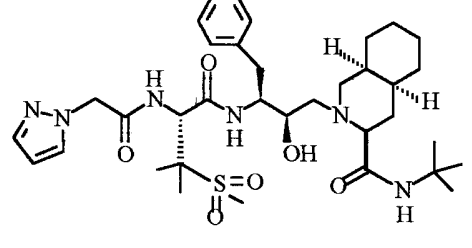
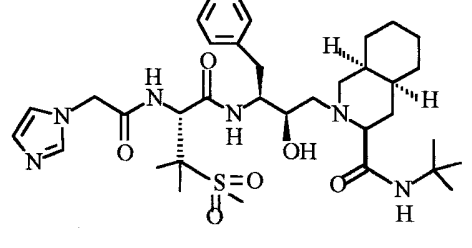
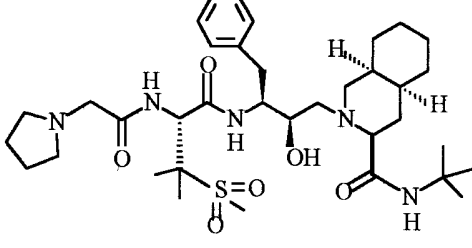
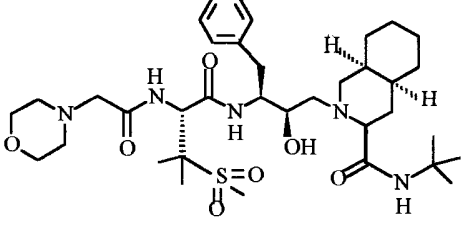
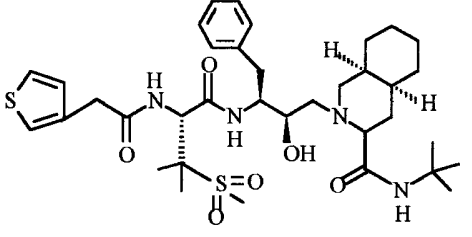
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4,5-диметил-2-фурилоил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		701.6	33
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[5-(трифлуоро-метил)-2-фурилоил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		741.6	34
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(5-метил-2-теноилоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		703.6	35
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(5-хлоро-2-теноилоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		723.4	36
2-[3(S)-[[N-(5-ацетил-2-теноилоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		731.2	37
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(5-трет-бутил-2-теноилоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		745.6	38

N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-цианобензоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		708.6	39
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-флуоро-бензоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		701.4	40
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(4-цианобензоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		708.6	41
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(4-флуоро-бензил)-3-(метансульфонил)-2-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		701.6	42
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[[6-(трифлуоро-метил)-3-пиридил]-карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		752.8	43
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[[6-циано-3-пиридил]карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		709.6	44

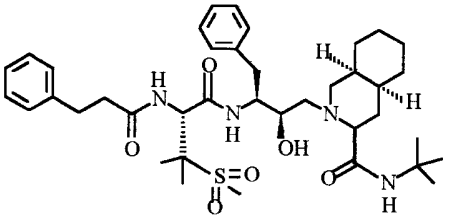
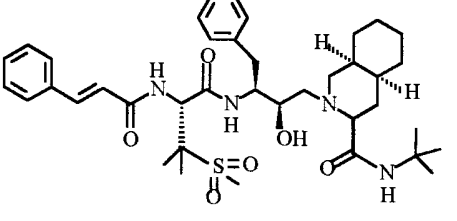
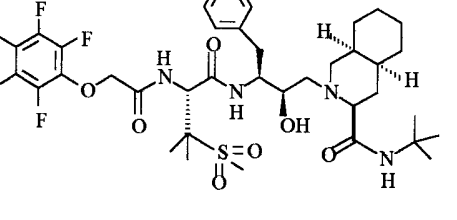
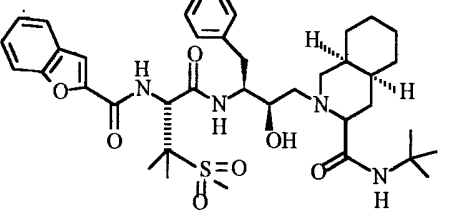
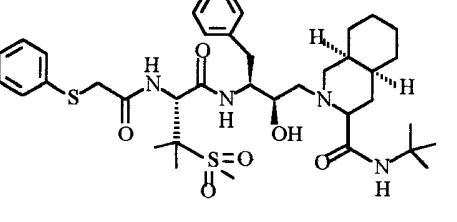
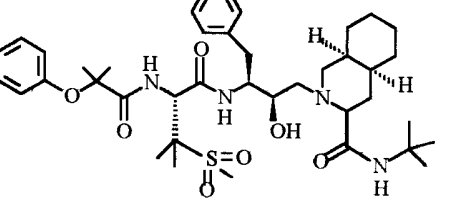
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метансульфонил)-N-[(1,5-диметил-3-пиразолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		701.6	45
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(1-трет-бутил-5-метил-3-пиразолил)карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		743.6	46
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклопропил-карбонил)-3-метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		647.6	47
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклобутил-карбонил)-3-метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		661.6	48
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклогексил-карбонил)-3-метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		689.4	49
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[3(S)-[[N-тетрагидро-3(RS)-фууроил]-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид (1:1 смесь от диастереоизомери)		677.6	50

N-трет-бутил-2-[N-[(2-хлоро-6-метил-4-пиридил)карбонил]-3-метан-сульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		732.4	51
N-трет-бутил-2-3(S)-[[N-[(2-хлоро-4-пиридил)карбонил]-3-метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		718.4	52
N-трет-бутил-2-[N-(2-фурил)-3(S)-[[3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		673.8	53
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(3-метилбензоил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		697.6	54
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4-метокси-бензоил)-L-валин]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		701.6	55
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4-метилбензоил)-L-валин]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		697.6	56

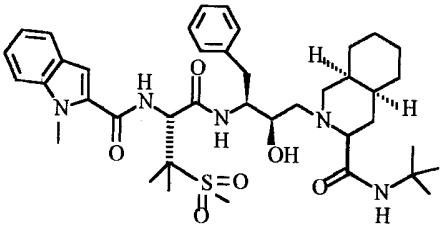
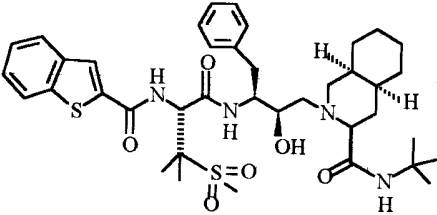
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-3-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		698.6	57
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклопентилкарбонил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		675.5	58
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2,5-диметил-3-пиразолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		701.6	59
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-пивалоил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		663.4	60
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(4-метил-2-тиазолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		704	61
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-3-метил-N-[2-(1-пирилил)-ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		686.2	62

N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(диетиламино)ацетил]-3-(метансульфонил)-3-метил-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		692.3	63
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-3-метил-N-[2-(1-пиразолил)-ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		687.3	64
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-[2-(1-имидазолил)-ацетил]-3-(метансульфонил)-3-метил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		687.2	65
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-3-метил-N-[2-(1-пиразолидинил)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		690.3	66
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-морфолин-ацетил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		706.2	67
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(3-теноил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		689.2	68

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-тиазолил)-карбонил-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		690.3	69
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(6-метил-3-пиридил)-карбонил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		698.3	70
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[N-метил-N-фенилглицил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		726.4	71
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-изопропоксиацетил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		679.3	72
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		684.3	73
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-метил-4-тиазолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		704	74

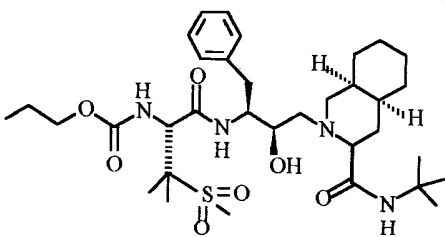
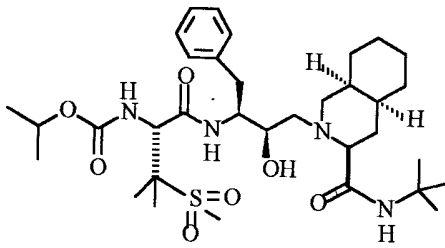
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(3-фенилпропионил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		711.4	75
(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(3-фенилакрилоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		709.4	76
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(пентафлуоро-фенокси)-ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		803.3	77
2-[3(S)-[[N-[[2-Бензофурил]карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		723.4	78
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-(фенилтио)-ацетил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		729.4	79
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-метил-2-феноксипропионил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		741.4	80

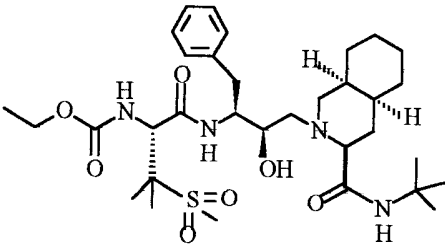
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[2-(2-нафтилокси)-ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		763.4	81
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[2-(1-нафтилокси)-ацетиламино]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		763.4	82
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-2-фурилоил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		687.5	83
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[2-[2-(диметиламино)-ацетил]-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		664.5	84
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(3,5-диметоксибензоил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		743.4	85
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-N-[(2-индолил)-карбонил]-3(S)-[[3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		722.4	86

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[1-метил-2-индолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		736.4	87
2-[3(S)-[[N-[(1-бензотиофен-2-ил)карбонил]-3-метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		739.3	88

По подобен начин на този, описан в пример 4, съединенията от таблица 3 се получават като се излиза от N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метокси-карбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид и търговски достъпните хлороформиати.

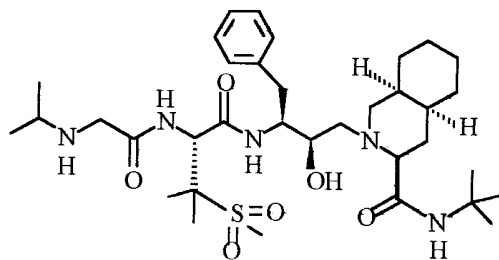
Таблица 3

наименование	структура	[M+H] ⁺	пример
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-(пропоксикарбонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		665.3	89
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-(изопропокси-карбонил)-3-(метан-сулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		665.3	90

N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(етоксикарбонил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		651.3	91
--	--	-------	----

ПРИМЕР 92

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-[2-(изопропиламино)ацетил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид



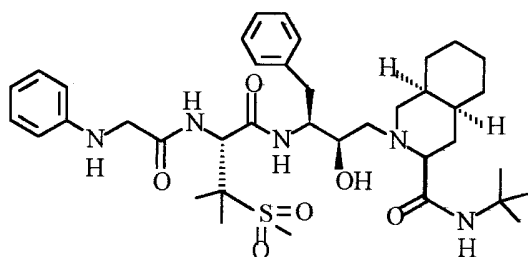
Разтвор на 0.123 g 2-[3(S)-[[N-[N-(бензилоксикарбонил)-N-изопропилглицил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид в 30 ml етанол се третира с 10%-ов паладий/въглерод и се хидрогенира под атмосфера от водород цяла нощ.

Катализаторът се отделя чрез филтриране и летливите вещества се изпаряват под вакуум до получаване на безцветно стъклообразно вещество, което се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (25:1), последвано от дихлорометан/метанол (10:1) до получаване на масло. Полученото масло се тритурира с петролев етер/етер (т.к. 40-60°C) и се получават 29 mg N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-[2-(изопропиламино)ацетил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, $[M+H]^+$ 678.5.

Исходният материал се получава както следва:

Разтвор на 1.04 ml (7.6 mmol) глицин трет-бутилов естер и 0.11 ml (8.38 mmol) ацетон в 30 ml етанол се обработва с 10%-ов паладий/въглерод (Fluka) и се хидрогенира под атмосфера от водород цяла нощ. Катализаторът се отделя чрез филтриране и летливите вещества се изпаряват под вакуум до получаване на 1.08 g (82%) размътено подвижно масло, което се обработва при 0°C с 7 ml трифлуорооцетна киселина и се оставя да се загрее до стайна температура. След 5h летливите вещества се изпаряват под вакуум и се полчават 2.65 g бледо жълто масло, порция от 1.44 g от което се разтваря в 10 ml 2M разтвор на натриев хидроксид при 0°C и се третира едновременно с 0.89 ml (6.23 mmol) бензил хлороформиат и 10 ml 2M разтвор на натриев хидроксид. Реакционната смес се оставя да се загрее до стайна температура цяла нощ и се промива с етер. Разтворът се подкиселява и екстрахира с етил ацетат и обединените органични фази се промиват с вода, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под понижено налягане. Получават се 0.338 g N-(бензилоксикарбонил)-N-изопропилглицин като безцветно масло. Порция от 0.043 g от маслото реагира с 0.1 g (1.73 mmol) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксаимид по подобен начин на този, описан в пример 2, до получаването на 0.123 g 2-[3(S)-[[N-[N-(бензилоксикарбонил)-N-изопропил-глицил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксаимид като жълто стъкловидно вещество.

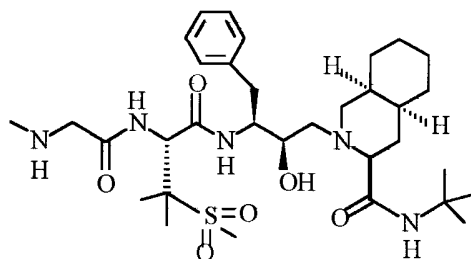
ПРИМЕР 93



Пример 93, $[M+H]^+$ 712.5, се получава по аналогичен начин на този, описан за пример 92, като се излиза от N-фенилглицин (Aldrich 33,046-9).

ПРИМЕР 94

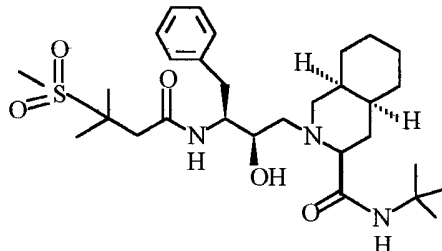
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(N-метилглицил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид



Пример 94, $[M+H]^+$ 650.4, се получава по аналогичен начин на този, описан в пример 92, като се излиза от N-(бензилоксикарбонил)саркозин (Bachem C-2570), но се пропуска стадия на защита в получаването на изходния материал.

ПРИМЕР 95

N-трет-бутил-1,2,3,4,(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-1-[2(R)-хидрокси-3(S)-[3-(метансулфонил)бутирамидо]-4-фенилбутил]-2(S)-пиперазинкарбоксамид



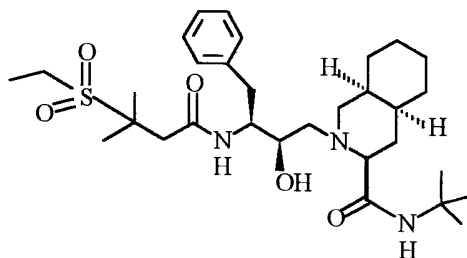
3-(Метансулфонил)-3-метилбутанова киселина реагира с 2-(3(S)-амино-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид по подобен начин на този, описан в пример 2, и се получава продуктът като бяло твърдо вещество, т.т. 95-110°C (пяна), $[M+H]^+$ 564.3. Изходният материал 3-(метансулфонил)-3-метилбутанова киселина се получава както следва:

Разбъркван разтвор на 0.81 g (6 mmol) 3-меркапто-3-метилбутанова киселина, получена от 3,3-диметилакрилова киселина (Aldrich D 13,860-6) съгласно метода, описан от G. Pattenden et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 10, 1215-21, в 25 ml диоксан/вода (3:2) се третира с 4.14 g (30 mmol) калиев карбонат в 5 ml вода, последвано от 1.14 g (8 mmol) йодометан.

След 4 h летливите вещества се изпаряват и се прибавя вода. Водната фаза се екстрахира с етер и после се подкиселява. Подкиселената водна фаза след това се екстрахира с етер и органичният слой се суши над магнезиев сулфат и се изпарява под понижено налягане до получаване на 0.57 g (64%) 3-метил-3-(метилтио)-бутанова киселина като бледо оранжево масло. Маслото се разтваря в 12 ml вода, съдържаща 188 mg (4.63 mmol) натриев хидроксид и чрез прибавяне на капки се третира с 2.59 g (31 mmol) натриев водороден карбонат и 4 ml ацетон, последвано от 3.16 g (5.13 mmol) OXONE® (Aldrich 17,798-9), разтворен в 12 ml 0.0004 M разтвор на EDTA. След 2 h се прибавят 2 g натриев метабисулфит в 4 ml вода и разтворът се разбърква за 15 min. Разтворът се подкиселява до pH 2 и се екстрахира с етил ацетат. Органичната фаза се промива с вода и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под понижено налягане до получаване на 586 mg безцветно масло, $[M+H]^+ 181 (Cl^{+ve})$.

ПРИМЕР 96

2-[3(S)-[3-(Етансулфонил)-3-метилбутирамидо]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид

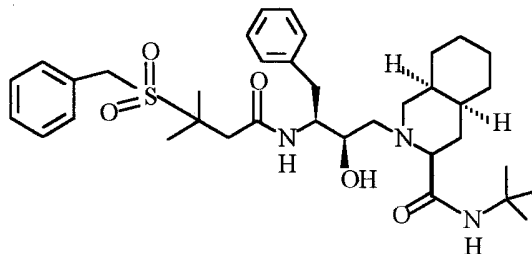


Пример 96, $[M+H]^+ 578.2$ се получава по аналогичен начин на този, описан в пример 2, чрез реакция на 3-(етансулфонил)-3-метилбутанова киселина с 2-(3(S)-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид.

Исходният материал 3-(етансулфонил)-3-метилбутанова киселина се получава по метод, аналогичен на този, описан за получаването на 3-(метансулфонил)-3-метилбутанова киселина, изходният материал използван за получаването в пример 95, като се използва йодостан вместо йодометан.

ПРИМЕР 97

2-[3(S)-[3-(Бензенсулфонил)-3-метилбутирамидо]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид

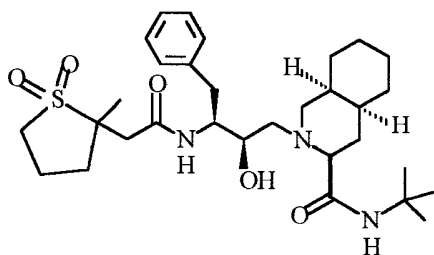


Пример 97, $[M+H]^+$ 640, се получава по аналогичен начин на този, описан в пример 2 чрез реакция на 3-(бензилсулфонил)-3-метилбутанова киселина с 2-(3(S)-амино-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид.

Исходният материал 3-(бензилсулфонил)-3-метилбутанова киселина се получава от 3-(бензилтио)-3-метилбутанова киселина (G. Pattenden et al, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1992, 10, 1215-21) по аналогичен начин на този, описан за получаването на изходния материал за пример 95.

ПРИМЕР 98

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[N-(тетрахидро-2(RS)-метил-1,1-диоксо-2-тиенил)ацетил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид (смес от диастереоизомери)

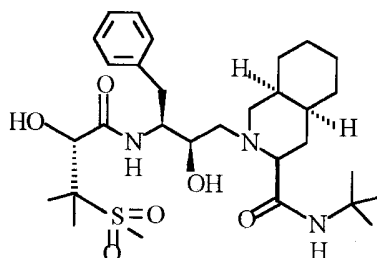


Пример 98, $[M+H]^+$ 576.3 се получава по начин, аналогичен на този, описан в пример 2, чрез реакция на тетраhydro-2(RS)-метил-2-тиофеноцетна киселина S,S-диоксид с 2-(3(S)-амино-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид.

Изходният материал тетраhydro-2(RS)-метил-2-тиофеноцетна киселина S,S-диоксид се получава от тетраhydro-2-метил-тиофеноцетна киселина (R. A. Bunce et al., J. Org. Chem., 1992, 57(6), 1727-33), по аналогичен начин на този, описан за получаването на изходния материал за пример 95.

ПРИМЕР 99

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2[2(R)-хидроксиг-3(S)-[2(R)-хидроксиг-3-(метансулфонил)-3-метилбутирамидо]-4-фенилбутил-3(S)-изохинолинкарбоксамид



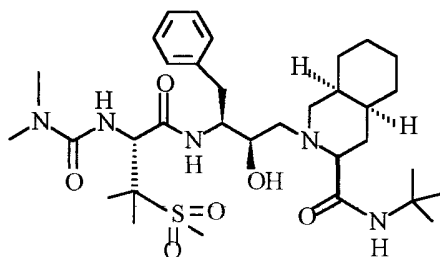
Пример 99, 580.4, Получава се по аналогичен начин на този, описан в пример 2 чрез реакция на 2(R)-хидроксиг-3-(метансулфонил)-3-метилбутанова киселина с 2-(3(S)-амино-2(R)-хидроксиг-4-фенилбутил)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид.

Изходният материал 2(R)-хидроксиг-3-(метансулфонил)-3-метилбутанова киселина се получава както следва:

Разбъркван разтвор на 2.25 g (5.3 mmol) защитена аминокиселина от пример 1, стадий Б) в 20 ml сух диметилформамид се третира с 1.1 ml (11 mmol) пиперидин. След 1h летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с етер, последвано от етил ацетат до получаването на 1 g смолеобразно вещество, което се разтваря в 8 ml 10% об/об сярна киселина и се загрява до 50°C. Прикапват се 1.3 g натриев нитрит в 3 ml вода и след 30 min се прибавят още 0.7 g натриев нитрит в 2 ml вода. Реакционната смес се охлажда и се екстрахира с етил ацетат и обединените органични слоеве се промиват с вода и разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под понижено налягане до получаването на 200 mg 2(R)-хидроксиг-3-(метансулфонил)-3-метилбутанова киселина като смола.

ПРИМЕР 100

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-(диметилкарбамоил-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

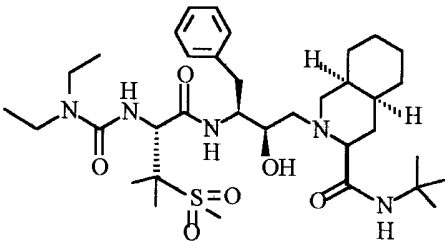
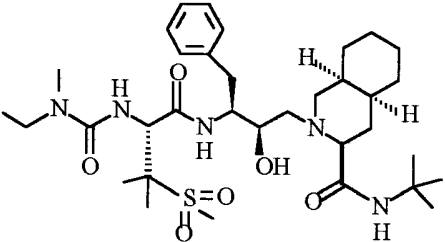
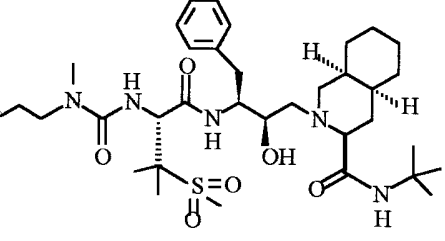
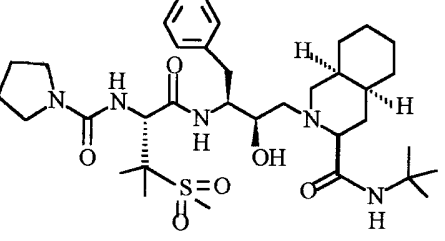


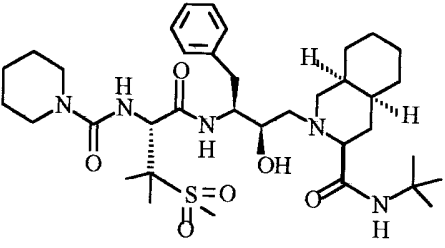
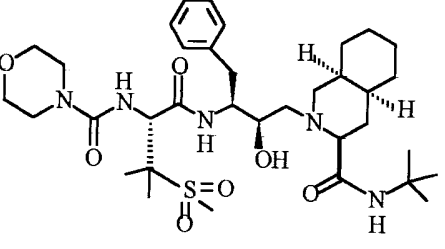
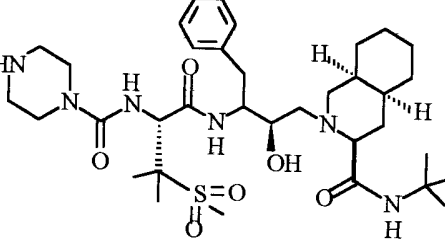
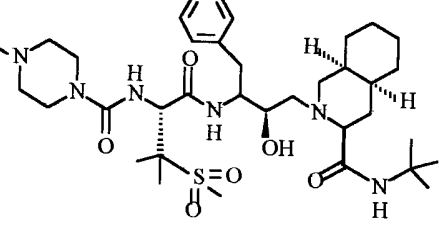
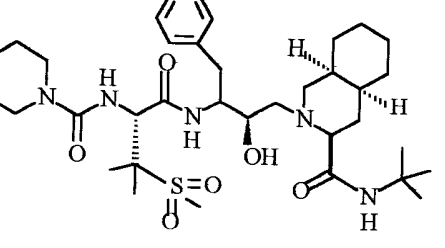
Разбъркван разтвор на 0.4 g (0.5 mmol) N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид в 10 ml сух диметилформаид при стайна температура се обработва с 1 ml (10 mmol) пиперидин. След 1h летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с хексан до получаване на N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като смола, която се разтваря в 5 ml ацетонитрил и се третира с 100 mg (0.5 mmol) p-нитрофенилхлороформат (Aldrich 16,021-0), последвано от 84 mg (1 mmol) твърд натриев хидроген карбонат. След 15 min се прибавя триетиламин и реакционната смес се разбърква в продължение на 2 h. Летливите вещества се изпаряват под вакуум и остатъкът се разпределя между вода и дихлорометан и водната фаза се екстрахира с дихлорометан. Обединените органични слоеве се промиват с разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под понижено налягане до получаване на масло, което се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (19:1). Получават се 62 mg (20%) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-(диметилкарбамоил-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, $[M+H]^+$ 650.4.

По подобен начин на този, описан в пример 100, като се излиза от N-трет-бутил-2-3(S)-[[N-[(9-флуоренил)метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-

хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолин-карбоксамид се получават съединенията, представени в таблица 4. Други реактиви, използвани в синтеза на съединенията от таблица 4 се получават по търговски път, например от Aldrich и Lancaster.

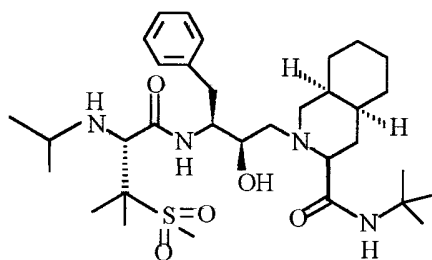
Таблица 4

наименование	структура	[M+H] ⁺	пример
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(диетил-карбамоил)-3-(метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		678.4	101
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(N-етил-N-метилкарбамоил)-3-(метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		664.3	102
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-метан-сулфонил)-N-(N-метил-N-пропил-карбамоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		678.3	103
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-метансулфонил)-N-[(1-пирролидинил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		676.3	104

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метансульфонил)-N-(пиперидино-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		690.3	105
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метан-сульфонил)-N-(морфолино-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		692.2	106
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метансульфонил)-N-[(1-пиперазинил)-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		691.3	107
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метансульфонил)-N-[(4-метил-1-пиперазинил)-карбонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		705.3	108
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[3(S)-[[N-[(тетрагидро-1,4-тиазин-4-ил)карбонил]-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		708	109

ПРИМЕР 110

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-изопропил-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолин-карбоксамид

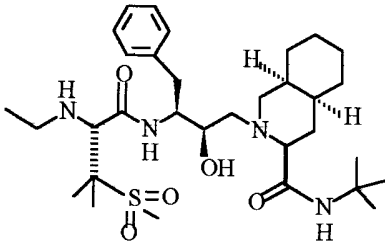
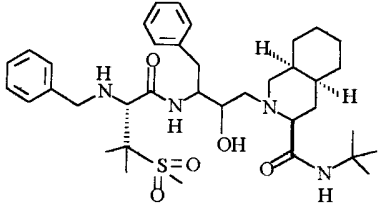
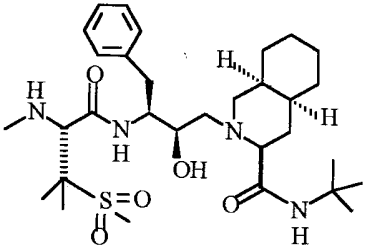
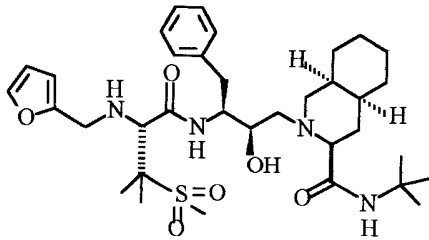
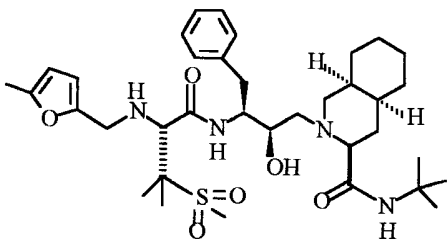


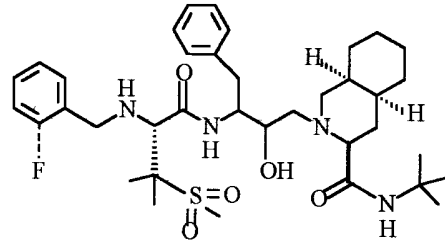
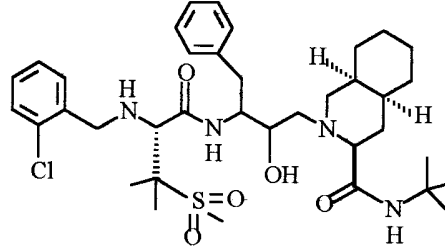
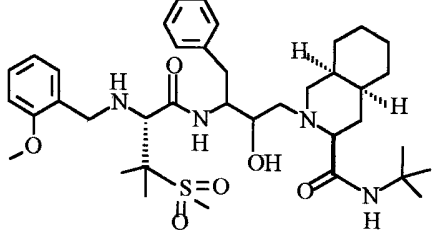
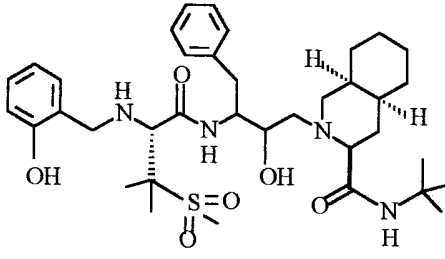
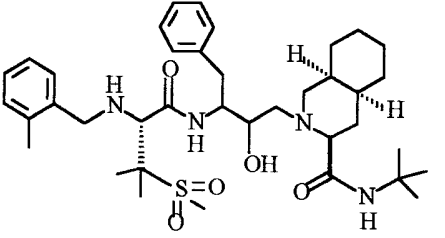
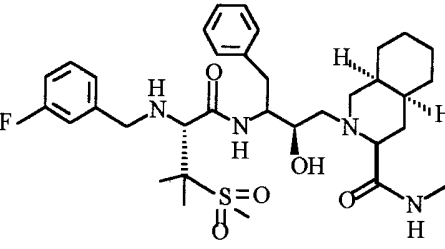
Разбъркван разтвор на 0.4 g (0.5 mmol) N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид в 10 ml сух диметилформамид при стайна температура се обработва с 1 ml (10 mmol) пиперидин. След 1h летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с хексан. Получава се N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като смола, която се разтваря в 8 ml дихлороетан и се третира под азот с 0.037 ml (0.5 mmol) ацетон, 0.028 ml (0.5 mmol) ледена оцетна киселина и 160 mg (0.75 mmol) натриев триацетоксиборохидрид. Реакционната смес се разбърква цяла нощ и след това летливите вещества се изпаряват. Осатъкът се разпределя между дихлорометан и вода и се екстрахира с дихлорометан. Обединените органични фази се промиват с разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под понижено налягане до получаване на смола, която се хроматографира върху силика гел, като се елуира с етил ацетат/хексан (4:1) и после се тритурира с хексан. Получават се 127 mg (41%) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-изопропил-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, $[M+H]^+$ 621.3.

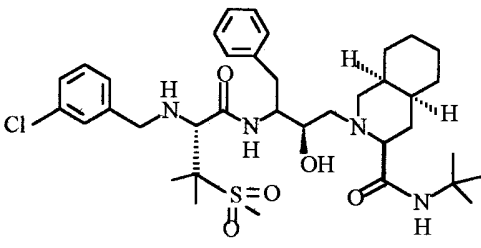
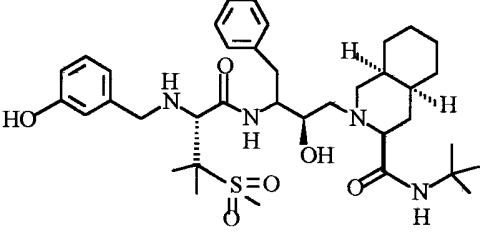
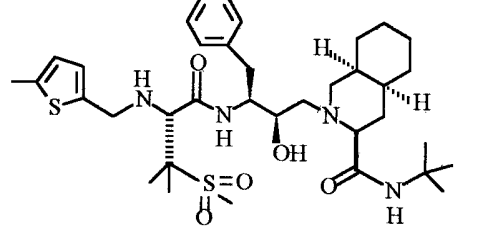
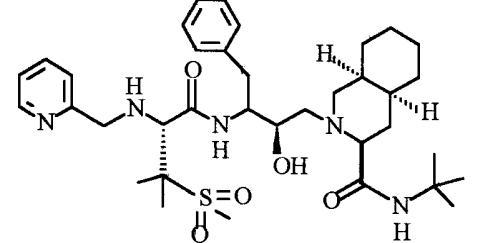
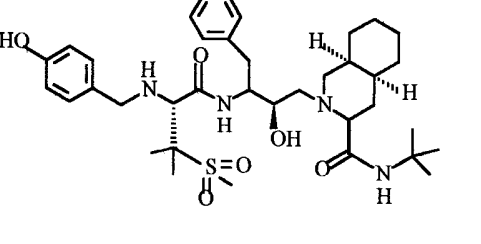
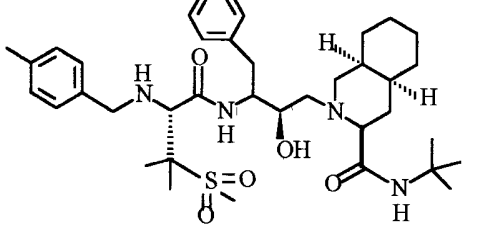
По аналогичен начин на този, описан в пример 110, като се излиза от N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид се получават съединенията, посочени в таблица 5. Други реактиви, използвани в синтеза на съединенията от таблица 5, се получават по търговски път, например от Aldrich, Lancaster и Maybridge Int., например фурфурал

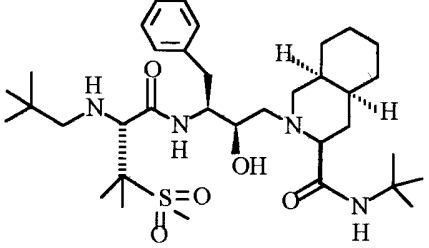
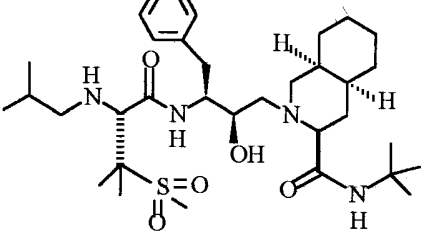
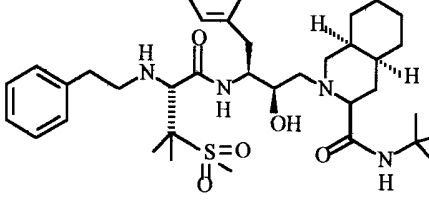
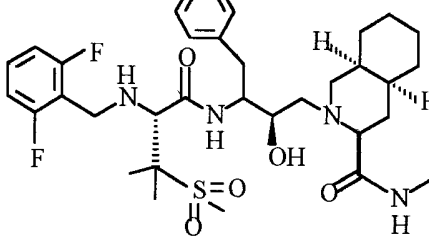
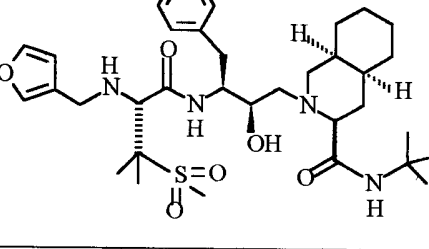
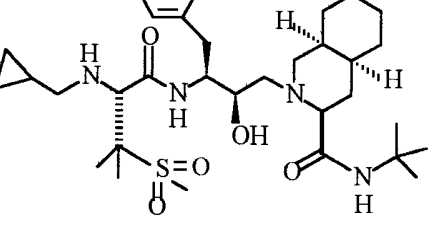
(пример 114) и 2-флуоробензалдегид (пример 116) се доставят от Aldrich, каталожен номер (31,991-0), (F480-7), 4(5)-формил-2-метилимидазол (пример 134) се доставя от Maybridge Int. (SB 01361).

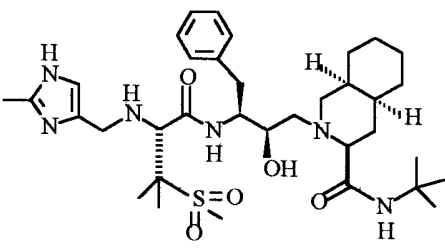
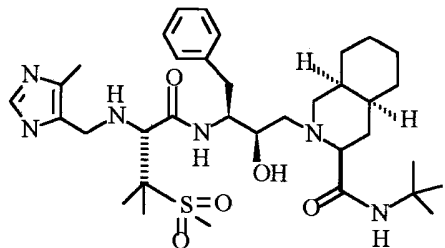
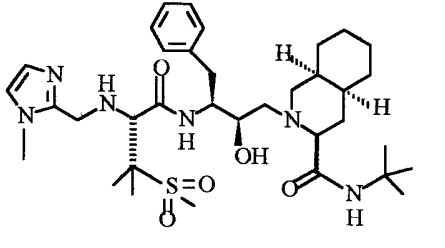
Таблица 5

наименование	структура	[M+H] ⁺	пример
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-етил-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		607.3	111
2-3(S)-[[N-бензил-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		669.3	112
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-метил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		593.2	113
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2-фурфурил)-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		659.2	114
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(5-метил-2-фурфурил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		673.3	115

N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2-флуоробензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		687.2	116
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2-хлоробензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-3(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		703.2	117
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(2-метоксибензил)-L-валил]-амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		699.2	118
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидроксибензил)-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		685.2	119
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метанасульфони)-N-(2-метилбензил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		683.3	120
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-флуоро-бензил)-3-(метан-сульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		687.2	121

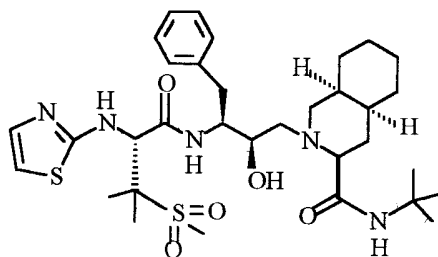
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-хлоробензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		703.2	122
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(3-гидроксibenзил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		685.3	123
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(5-метил-2-тиенил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		689.2	124
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-пиридил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		670.3	125
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(4-гидроксibenзил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		685.2	126
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4-метилбензил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		683.3	127

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2,2-диметил-пропил)-L-валил]-амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		649.3	128
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-изобутил-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		635.2	129
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-фенилэтил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		683.3	130
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2,6-дифлуоробензил)-3-(метансульфонил)-N-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		705.2	131
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-фулфурил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		659.2	132
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклопропил-метил)-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		633.3	133

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(2-метил-4-имидазолил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		673.3	134
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(5-метил-4-имидазолил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		673.3	135
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(1-метил-2-имидазолил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		673.3	136

ПРИМЕР 137

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-метансулфонил)-N-(2-тиазолил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид



Разбъркван разтвор на 255 mg (0.4 mmol) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-метансулфонил)-N-(тиокарбамоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид в 5 ml етанол се обработва с 0.1 ml хлороацеталдехид (50%-ов разтвор във вода) и се загрява при кипене на обратен хладник в продължение на 4 h. Летливите вещества се изпаряват

и остатъкът се разпределя между дихлорометан и наситен воден разтвор на воден карбонат. Водната фаза се екстрахира с дихлорометан и обединените органични фази се промиват с разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под понижено налягане до получаване на твърдо вещество, което се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (19:1). Получават се 100 mg (38%) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(2-тиазолил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, $[M+H]^+$ 662.2. Изходният материал N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(тиокарбамоил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид се получава както следва:

А) Разбъркван разтвор на 1.6 g (2 mmol) N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метоксисарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил-1,2,3,4,4a(S),5,5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид в 40 ml сух диметилформамид при стайна температура се третира с 4 ml (40 mmol) пиперидин. След 1 h летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с хексан до получаването на N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил-3(S)-изохинолинкарбоксамид като смола, която се разтваря в 5 ml ацетон и се обработва с 0.28 ml (2.1 mmol) бензоил изотиоцианат (Aldrich 26,165-3). Разбъркваната реакционна смес се загрява при кипене на обратен хладник в продължение на 4 h и после се охлажда. Летливите вещества се изпаряват под понижено налягане и остатъкът се трирурира с хексан до получаване на смола, която се хроматографира върху силика гел, като се елуира с етил ацетат/хексан (2:1). Получават се 765 mg (52%) 2-[3(S)-[[N-(бензоилтиокарбамоил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-изохинолинкарбоксамид като сиво-бежова пiana, $[M+H]^+$ 742.3, която се смесва с друго количество от материала и се използва в следващия стадий.

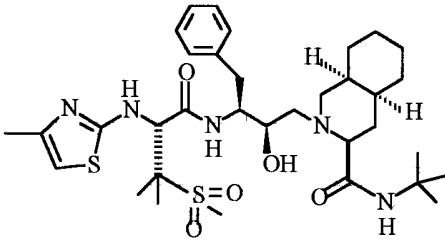
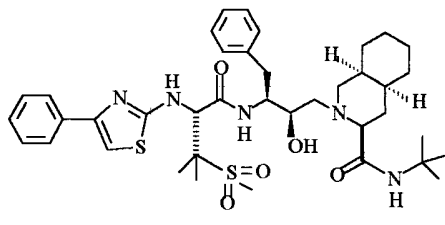
Б) Разбъркван разтвор на 850 mg (1.15 mmol) 2-3(S)-[[N-(бензоилтиокарбамоил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-

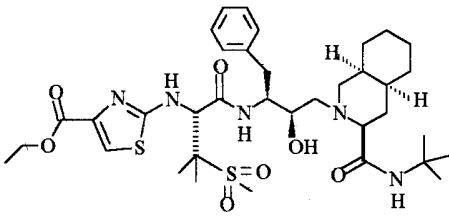
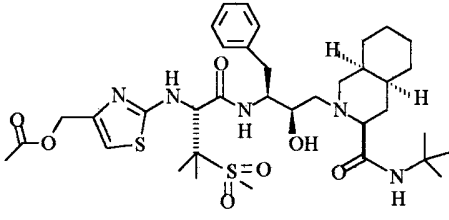
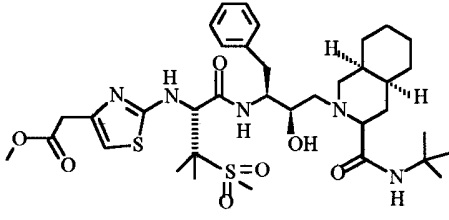
1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид от горния стадий а) в 6 ml метанол/ацетон (1:1) се третира с 115 mg (1.15 mmol) калиев хидроген карбонат и 0.5 ml вода. След 5 h се прибавя 1 ml оцетна киселина и сместа се разбърква още за 10 min.

Летливите вещества се изпаряват под понижено налягане и останалата вода се отделя чрез неколkokратни изпарявания с етанол и се получава смоесто масло, което се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (19:1) и се получават 710 mg (97%) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(тиокарбамоил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяла пена, $[M+H]^+$ 638.

По аналогичен начин на този, описан в пример 137, като се излиза от N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(тиокарбамоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид, се получават също така и съединенията, посочени в таблица 6. Други реактиви се получават по търговски път.

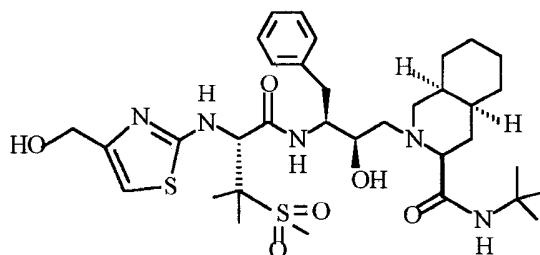
Таблица 6

наименование	структура	$[M+H]^+$	пример
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(4-метил-2-тиазолил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		676	138
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(4-фенил-2-тиазолил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		738	139

N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[4-(етокси-карбонил)-2-тиазолил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		734	140
2-[3(S)-[[N-[4-(ацетоксиметил)-2-тиазолил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенил-бутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		734	141
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[[3-(метансулфонил)-N-[4-[(метоксикарбонил)-метил]-2-тиазолил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		734	142

ПРИМЕР 143

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-[4-хидроксиметил)-2-тиазолил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

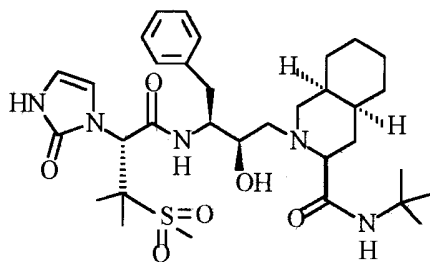


Разбъркван разтвор на 73 mg (0.1 mmol) 2-[3(S)-[[N-[4-(ацетоксиметил)-2-тиазолил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид (пример 141) в 7 ml метанол/вода (5:2) се третира с 700 mg калиев карбонат. След 1.5 h летливите вещества се изпаряват и остатъкът се разпределя между етил ацетат

и вода. Водната фаза се екстрахира с етил ацетат и обединените органични фази се промиват с разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под понижено налягане до получаване на смола, която се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (40:3). Получават се 32 mg (48%) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-[4-(хидроксиметил)-2-тиазолил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като твърдо бяло вещество, т.т. 126°C, [M+H]⁺ 692.

ПРИМЕР 144

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-(2,3-дихидро-2-оксо-1H-имидазол-2-ил)-3-(метансулфонил)-3-метилбутирамидо]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

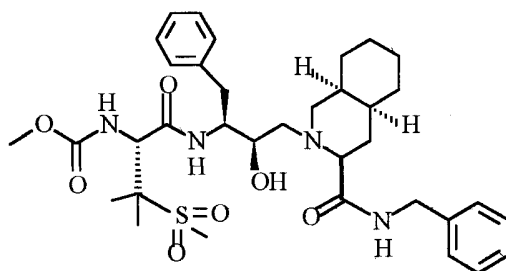


Разбъркван разтвор на 0.578 g (1 mmol) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид се разтваря в 20 ml ацетонитрил и се обработва с 201 mg (1 mmol) p-нитрофенол хлороформнат, последвано от 168 mg (21 mmol) натриев хидроген карбонат. След 15 min се прибавят 0.11 ml аминокеталдехид диметил ацетал (Lancaster 7520) и 0.28 ml (2 mmol) триетиламин и реакционната смес се разбърква в продължение на 2 h. Летливите вещества се изпаряват под понижено налягане и остатъкът се разпределя между вода и дихлорометан. Водната фаза се екстрахира с дихлорометан и обединените органични фази се промиват с разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под понижено налягане до получаване на жълта смола, която се тритурира с хексан, последвано от етил ацетат. Получават се 466 mg (66%) твърд крем, т.т. 228-30°C, [M+H]⁺ 710. Разтварят се 420 mg (0.59 mmol) от твърдото вещество в 20 ml ацетон и се обработват с 5 ml 10%-ов разтвор на хлороводородна киселина и се разбърква

цяла нощ. Разтворът се третира с наситен натриев хидроген карбонат и частично се изпарява. Разтворът се екстрахира с дихлорометан и обединените органични слоеве се промиват с разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват до получаване на твърд крем, който се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (38:1). Получават се 50 mg (13%) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-(2,3-дихидро-2-оксо-1H-имидазол-2-ил)-3-(метансулфонил)-3-метилбутирамидо]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, $[M+H]^+$ 646.

ПРИМЕР 145

N-Бензил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(метоксикарбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид



Разтвор на 0.13 ml (1.2 mmol) бензиламин в 5 ml дихлорометан се третира с 0.6 ml триметилалуминий (2M в толуен) и се разбърква при стайна температура за 15 min. Прикапва се разтвор на 68 g от лактона N1-[1(S)-(1,3,4,6,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-додекахидро-1-оксо-1,4-оксазино[4,3-b]изохинолин-3(R)-ил)-2-фенил-етил]-3-(метансулфонил)-N2-(метоксикарбонил)-L-валинаמיד, разтворен в 5 ml дихлорометан, последвано от 5 ml толуен и разтворът се разбърква цяла нощ. Прибавя се на капки разредена хлороводородна киселина и разтворът се екстрахира с дихлорометан. Обединените органични фази се промиват с разредена хлороводородна киселина и разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под понижено налягане до получаване на остатък, който кристализира от дихлорометан и се получават 15 mg N-бензил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-(метоксикарбонил)-L-валил]амино]-

4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, $[M+H]^+$ 671.

Изходният материал N1-[1(S)-(1,3,4,6,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-додекахидро-1-оксо-1,4-оксазино[4,3-b]изохинолин-3(R)-ил)-2-фенил-етил]-3-(метансулфонил)-N2-(метоксикарбонил)-L-валинамид се получава както следва:

A) Суспендират се 23.8 g (0.1 M) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид, получен съгласно известни методи, например по метода на Martin, Joseph Armstrong; Redshaw, Sally, EP 432695 A2, в 100 ml 6N хлороводородна киселина и се разбъркват при кипене на обратен хладник в продължение на 23 h. Реакционната смес се изпарява до сухо и се получават 23.1 g бяло твърдо вещество, което се разтваря в 200 ml вода и се обработва с 30 ml 4N разтвор на натриев хидроксид. Разтворът се охлажда до 4°C и се разбърква енергично като едновременно се прибавят 15.5 ml (0.11 mol) бензил хлороформиат и 4.4 g (0.11 mol) натриев хидроксид в 15 ml вода. Реакцията продължава при разбъркване още 1 h, като се нагласява до pH 9, чрез прибавяне на 4N натриев хидроксид и се загрява до стайна температура. След още 2h разтворът се разрежда с вода и се екстрахира с хексан. Водната фаза се подкиселява с концентрирана хлороводородна киселина и се екстрахира с етил ацетат. Обединените органични фази се промиват с вода и разсол, сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под понижено налягане до получаване на 29.6 g смола, която се разтваря в 300 ml етил ацетат и се разбърква енергично като се прикапват 10.7 ml (0.093 mol) циклохексиламин. Прибавят се още 200 ml етил ацетат и сместа се разбърква цяла нощ, после се филтрира и се получават 28.9 g твърдо вещество, което се смесва с друга част от 10.4 g от същия материал и се разпределя между 400 ml етил ацетат и 250 ml 2N хлороводородна киселина. Органичната фаза се промива с вода и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява до получаване на смола. Разбъркван разтвор на смолата в 50 ml дихлорометан се третира с разтвор на 41.3 g (0.18 mol) трет-бутил-трихлоро-ацетимидат (Aldrich) в 400 ml циклохексан, последвано от 1.9 ml борентрифлуорид диетил етерат (Fluka). Сместа се разбърква цяла нощ и се прибавя натриев водороден карбонат и след 30 min разтворът се филтрира.

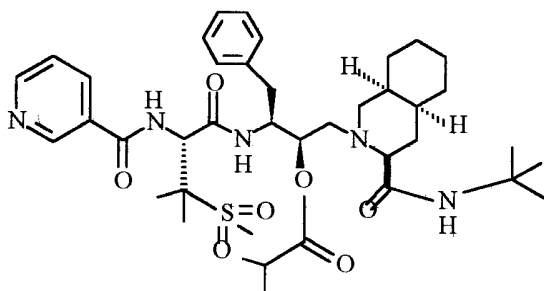
Летливите вещества се изпаряват и се получава смола, която се разтваря в 500 ml етил ацетат и се промива с 2N натриев карбонат, вода и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под понижено налягане до получаване на 28 g смола. Разтвор на 18.8 g от смолата в 500 ml етанол се хидрогенира над 1.9 g 5%-ов паладий/въглерод (Fluka). Катализаторът се отделя чрез филтриране и летливите вещества се изпаряват под понижено налягане до получаване на бяло твърдо вещество, което се разпределя между 300 ml метил трет-бутилов етер и 250 ml наситен разтвор на натриев хидроген карбонат. Органичната фаза се промива с вода и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под понижено налягане до получаване на 10 g (0.042 mol) бледо жълта смола, която се разтваря в 200 ml етанол. Прибавят се 12.43 g (0.042 mol) 2(S)-[1(S)-(бензилоксиформамидо)-2-фенилетил]оксиран (получен съгласно известни методи, EP 346846 A2) и сместа се загрява при кипене на обратен хладник в продължение на 10 h. Летливите вещества се изпаряват и остатъкът се хроматографира върху силика, като се елуира с етил ацетат/хексан (1:2) и се получават 19.5 g твърд крем, 1.072 g (2.0 mmol) от който се разтварят в 5 ml ледена оцетна киселина и се третира с 10 ml 45%-ов бромоводород в оцетна киселина и се разбърква още 1.5 h. Летливите вещества се изпаряват почти до сухо и отделеното твърдо вещество се филтрира и промива с ледена оцетна киселина, последвано от етер. Твърдото вещество се разпределя между етил ацетат и воден разтвор на натриев карбонат и органичната фаза се промива с вода и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под вакуум до получаване на 493 mg 3(R)-(1(S)-амино-2-фенилетил)-3,4,6a(S),7,8,9,10a(S),11,11a(S)-декахидро-1,4-оксазино[4,3-b]изохинолин-1(6H)-он хидробромид като бяла пяна, $[M+H]^+ 329.0$.

Б) Разбърквана суспензия на 417 mg (1 mmol) N-[(9-флуоренил)метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валин, получен в пример 1(Б) по-горе, в 5 ml тетраhydroфуран се третира с 115 mg (1 mmol) N-етил-морфолин (NEM) и се охлажда до 0°C под азот. Прибавят се 0.13 ml (1 mmol) изобутил хлороформиат и реакционната смес се разбърква за 15 min. Прибавя се разтвор на 295 mg (0.9 mmol) 3(R)-(1(S)-амино-2-фенилетил)-3,4,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-декахидро-1,4-оксазино[4,3-b]изохинолин-1(6H)-он хидробромид, от стадий (А) по-горе, в 5 ml

тетрахидрофуран и разтворът се оставя да се загрее до стайна температура цяла нощ. Разтворът се разпределя между етил ацетат и вода и органичната фаза се промива с 10%-ов разтвор на лимонена киселина, воден натриев хидроген карбонат и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под понижено налягане до получаване на жълта смола. Тази смола се хроматографира върху силика гел като се елуира с етил ацетат/хексан (1:1) и се получават 281 mg продукт, $[M^+H]^+$ 729, който се разтваря в 5 ml дихлорометан и се третира с 1 ml пиперидин и се разбърква при стайна температура в продължение на 2h. Разтворът се разрежда с хексан и се филтрира, филтратът се изпарява под понижено налягане. Остатъкът се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (19:1) и после кристализира от етер/хексан до получаването на 120 mg (0.24 mmol) бяло твърдо вещество, $[M^+H]^+$ 506, което се разтваря в 4 ml диоксан/вода (1:1) и се третира с 66 mg калиев карбонат и 0.19 ml метил хлороформиат. Разтворът се разбърква цяла нощ и после се разпределя между етил ацетат и вода. Органичната фаза се промива с воден разтвор на натриев хидроген карбонат и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под понижено налягане до получаване на 68 mg N1-[1(S)-(1,3,4,6a(S),7,8,9,10,10a(S),11,11a(S)-додекахидро-1-оксо-1,4-оксазино[4,3-b]изохинолин-3(R)-ил)-2-фенилетил]-3-(метансулфонил)-N2-(метоксикарбонил)-L-валинамид като бяло твърдо вещество, $[M^+H]^+$ 564.

ПРИМЕР 146

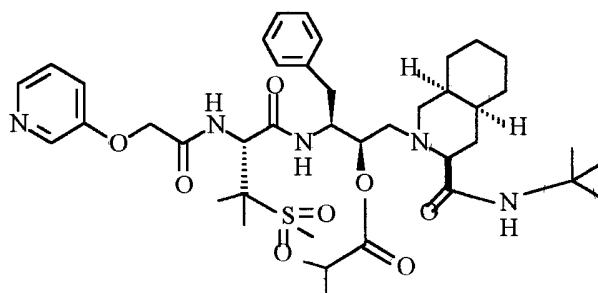
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-(изобутирилокси)-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-пиридил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил-3(S)-изохинолинкарбоксамид



Разтвор на 0.15 g (0.21 mmol) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[[3-пиридил)карбонил]-L-валил]-амино]-4-фенилбутил-3(S)-изохинолинкарбоксамид (пример 7) в 1 ml пиридин се обработва с 0.092 ml (0.21 mmol) изобутирил хлорид при 0°C и се оставя да достигне стайна температура в продължение на цяла нощ. Летливите вещества се изпаряват и остатъкът се разпределя между дихлорометан и наситен разтвор на натриев водороден карбонат. Органичната фаза се суши над натриев сулфат и се изпарява под понижено налягане до получаване на смола, която се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (25:1) и се тритурира с етер/петролев етер, т.к. 40-60°C. Получават се 83 mg N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-(изобутирилокси)-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[[3-пиридил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, $[M^+H]^+$ 754.5.

ПРИМЕР 147

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-(изобутирилокси)-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

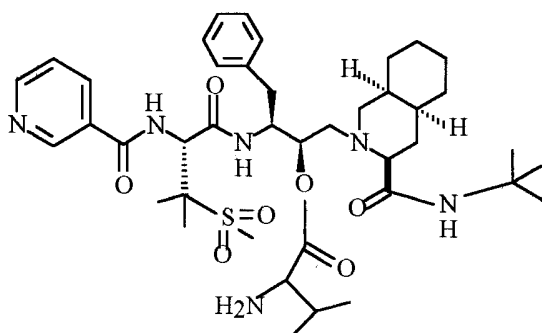


Разбъркван разтвор на 190 mg (2.66 mmol) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)-ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид (пример 3) и 26 mg (2.66 mmol) изобутанова киселина в 3 ml дихлорометан се третира с 36 mg (2.92 mmol) 4-диметиламино)пиридин (DMAP) и 56 mg (2.92 mmol) EDAC.HCl и се оставя при стайна температура цяла нощ. Прибавят се още 26 mg изобутанова киселина, 36 mg DMAP и 56 mg EDAC.HCl и реакционната смес се разбърква още 2

h. Разтворът се разрежда с дихлорометан и органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под намалено налягане до получаване на безцветно стъкловидно вещество, което се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (97:3) и се получават 153 mg N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-(изобутирилокси)-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяла пяна, $[M+H]^+$ 784.6.

ПРИМЕР 148

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-пиридил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-2(R)-(L-валилокси)бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

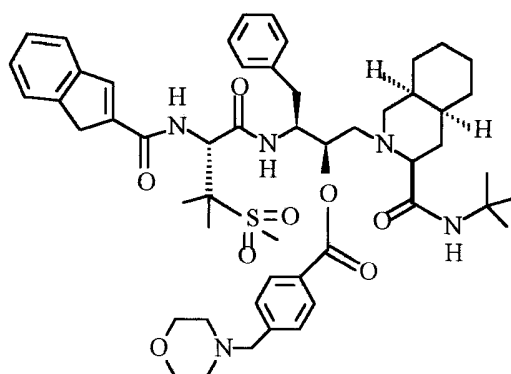


Разбъркван разтвор на 150 mg (2.19 mmol) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-пиридил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид (пример 7), 61 mg (2.41 mmol) карбобензилокси-L-валин (BACHEM C-2805) и 33 mg (2.41 mmol) НОВТ в 2 ml дихлорометан се третира с 0.026 ml (2.1 mmol) NEM и 46 mg (2.41 mmol) EDAC.HCl. Прибавят се още еквивалентни количества от карбобензилокси-L-валин, НОВТ, NEM и EDAC.HCl за период от 11 дни. Разтворът се разрежда с дихлорометан и се промива с наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и разсол, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява под намалено налягане до получаване на оранжева смола, която се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (97:3). Получават се 137 mg пяна с мръсно бял цвят. Пяната се разтваря в 20 ml етанол и се обработва с 10%-ов паладий/въглерод и

се хидрогенира под атмосфера от водород за 1 h. Катализаторът се отделя чрез филтриране и летливите вещества се изпаряват под понижено налягане до получаване на бяло твърдо вещество, което се хроматографира върху силика, като се елуира с дихлорометан/метанол (47:2) и се тритурира с етер/петролев етер т.к. 40-60°C до получаване на N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-пиридил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-2(R)-(L-валилокси)бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид като бяло твърдо вещество, $[M+H]^+$ 783.5.

ПРИМЕР 149

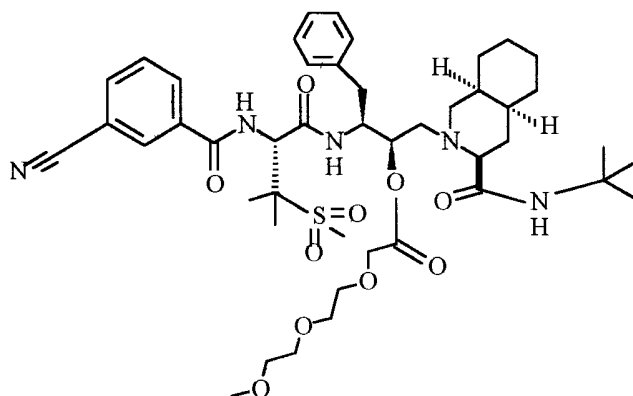
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[N-[(2-индолил)карбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-[4-(морфолинометил)-бензоилокси]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид



Пример 149, $[M+H]^+$ 925,6, получава се по аналогичен начин на пример 147, като се излиза от N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-N-[(2-индолил)карбонил]-3(S)-[[3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид (пример 86) и 4-(морфолинометил)бензоена киселина, която се получава съгласно метод, описан от Bundgaard et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 2503.

ПРИМЕР 150

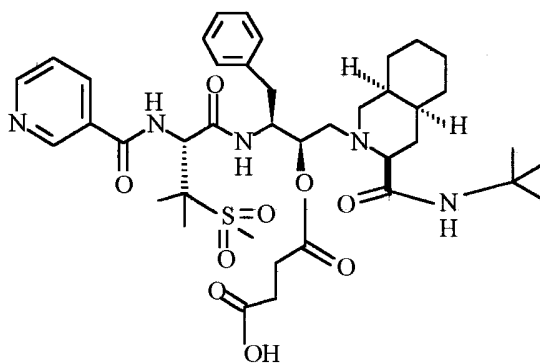
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-цианобензоил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-[2-[2-(2-метоксиетокси)етокси]ацетил]-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид



Пример 150, $[M+H]^+$ 868.5, получава се по аналогичен начин на пример 147, като се излиза от N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-цианобензоил)-3-(метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид (пример 39) и 2-[2-(2-метоксиетокси)етокси]оцетна киселина, (Aldrich 40, 7000-3).

ПРИМЕР 151

N-трет-бутил-2-[2(R)-(3-карбоксипропионилокси)-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-пиридил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид

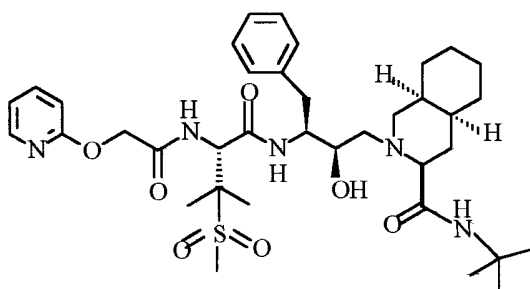


Разтвор на 68 mg (0.1 mmol) N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро- 2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-пиридил)карбонил]-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид (пример 7) в 10 ml тетраhydroфуран се третира с 10 mg (1 mmol) янтарен анхидрид (Aldrich 23,960-0) и се загрява при кипене на обратен хладник цяла нощ. Летливите вещества се изпаряват под понижено налягане и остатъкът се хроматографира върху силика гел, като се елуира с дихлорометан/метанол (19:1) и се получават 53 mg N-трет-бутил-2-

[2(R)-(3-карбоксипропионилокси)-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид като пена, $[M+H]^+$ 784.5.

ПРИМЕР 152

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидроксиг-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(2-пиридилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид

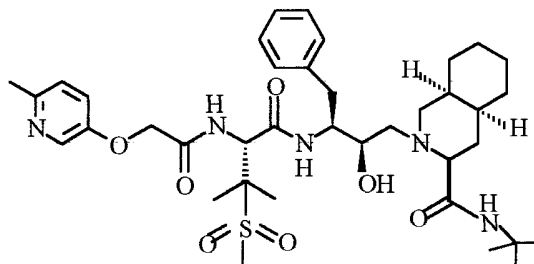


Пример 152, $[M+H]^+$ 714 получава се по аналогичен начин на този, описан в пример 2, но като се излиза от 2-(2-пиридилокси)оцетна киселина.

Исходният материал 2-(2-пиридилокси)оцетна киселина се получава чрез методи, описани в нивото на техниката. Например съгласно методите, описани от Hill, и McGraw, J. Org. Chem., 1949, 14, 783-787, и Maas et al., Red. Trav. Chim. Pays-Bas, 1955, 74, 175-179.

ПРИМЕР 153

N-трет-Бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидроксиг-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(6-метил-3-пиридилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид



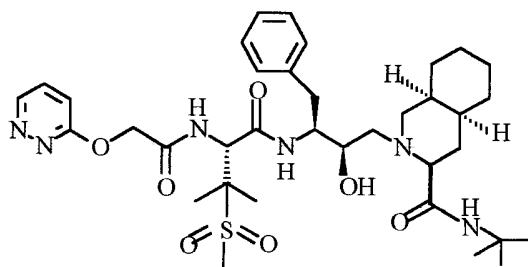
Пример 153, $[M+H]^+$ 728, получава се по аналогичен начин на този, описан в пример 2, но се излиза от 2-(6-метил-3-пиридилокси)оцетна киселина хидробромид.

Изходният продукт 2-(6-метил-3-пиридилокси)оцетна киселина хидробромид се получава както следва:

Прибавят се 1.09 g (0.01 mol) 3-хидрокси-6-метилпиридин към разбърквана суспензия на 440 mg натриев хидрид (60% дисперсия в минерално масло) в 20 ml сух диметилформамид при 0°C под азот. След като престане отделянето на газ се прибавят на капки 1.94 g (0.01 mol) трет-бутил-бромоацетат и разтворът се разбърква цяла нощ. Летливите вещества се изпаряват и остатъкът се разпределя между дихлорометан и 10%-ов разтвор на лимонена киселина. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и разсол. Обединените органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат и се изпаряват под понижено налягане до получаване на 1.8 g смола, $[M+H]^+$ 224, която се третира с 3 ml 45% бромоводородна киселина в оцетна киселина при 0°C. Прибавят се 5 ml оцетна киселина и суспензията се разбърква цяла нощ. Летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с петролев етер, т.к. 40-60°C и се получават 1.5 g 2-(6-метил-3-пиридилокси)оцетна киселина хидробромид като пяна с мръсно бял цвят.

ПРИМЕР 154

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиразинилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксаимид



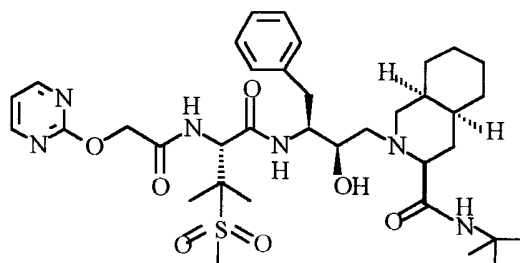
Пример 154, $[M+H]^+$ 715, получава се по аналогичен начин на този, описан в пример 2, но като се излиза от 2-(3-пиразинилокси)оцетна киселина трифлуороацетат.

Изходният материал 2-(3-пиразинилокси)оцетна киселина трифлуороацетат се получава както следва:

Разбърквана суспензия от 88 mg (2.2 mmol) натриев хидрид (60% дисперсия в минерално масло) в 5 ml сух диметилформамид при -5°C под азот се третира с 264 mg (2 mmol) трет-бутилгликолат. След 10 min се прибавят 298 mg (2 mmol) 3,6-дихлоропиразин (Aldrich D7, 320-0) и разтворът се оставя да се загрее до стайна температура, като се разбърква цяла нощ. Летливите вещества се изпаряват под вакуум и остатъкът се хроматографира върху силика гел, като се елуира с етил ацетат/хексан (1:2) и се получават 210 mg смола, която се разтваря в 20 ml етанол и се третира с 10%-ов паладий/въглерод (Fluka) и се хидрогенира под атмосфера от водород цяла нощ. Катализаторът се отделя чрез филтриране и летливите вещества се изпаряват под понижено налягане, до получаване на смола, която се хроматографира върху силика гел, като се елуира с етил ацетат/хексан (1:2), последвано от етил ацетат и се получава 50 mg смола, $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^{+}$ 252. Смолата се разтваря в 2 ml дихлорометан и се третира с 1 ml трифлуорооцетна киселина. След 10 min летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с толуен и се изпарява отново. Получава се смола, която след това се тритурира с петролев етер, т.к. $40-60^{\circ}\text{C}$, след което се получава 2-(3-пиразинилокси)-оцетна киселина трифлуороацетат.

ПРИМЕР 155

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(2-пиримидинилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид



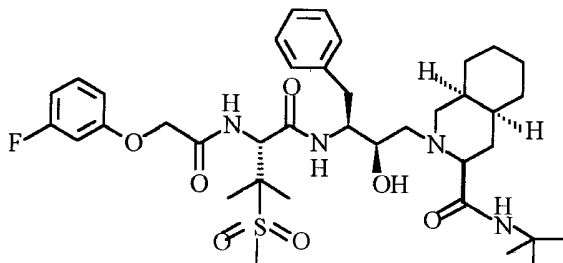
Пример 155, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 715, получава се по аналогичен начин на този, описан в пример 2, но като се излиза от 2-(пиримидин-2-илокси)оцетна киселина трифлуороацетат.

Изходният материал 2-(пиримидин-2-илокси)оцетна киселина трифлуороацетат се получава както следва:

Разбърквана суспензия от 88 mg (2.2 mmol) натриев хидрид (60% дисперсия в минерално масло) в 5 ml сух диметилформамид при -5°C под азот се третира с 264 mg (2 mmol) трет-бутилгликолат. След 30 min се прибавят 318 mg (2 mmol) 2-бромопиримидин и разтворът се оставя да се загрее до стайна температура и се разбърква цяла нощ. Летливите вещества се изпаряват и остатъкът се разпределя между дихлорометан и 10%-ов разтвор на лимонена киселина. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и разсол. Обединените органични фази се сушат над магнезиев сулфат и се изпаряват под вакуум до получаване на 360 mg смола. Тази смола се хроматографира върху силика гел, като се елуира с етил ацетат/хексан (1:1) и се получават 105 mg смола, която се разтваря в 3 ml дихлорометан и се обработва с 1.5 ml трифлуорооцетна киселина. След 1.5 h летливите вещества се изпаряват и остатъкът се тритурира с толуен и отново се изпарява до получаване на смола, която след това се тритурира с петролев етер, т.к. $40-60^{\circ}\text{C}$ и се получават 60 mg 2-(пиримидин-2-илокси)оцетна киселина трифлуороацетат като бяло твърдо вещество.

ПРИМЕР 156

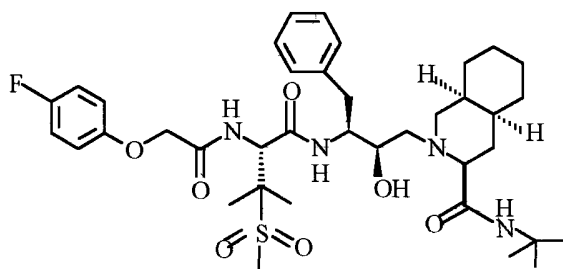
N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(3-флуорофенокси)ацетил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид



Пример 156, $[M+H]^+$ 731.6, т.т. $197-199^{\circ}\text{C}$ се получава по аналогичен начин на този, описан в пример 3, но като се излиза от 3-флуорофенол вместо от 3-хидроксипиридин.

ПРИМЕР 157

N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(4-флуорофенокси)-ацетил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид



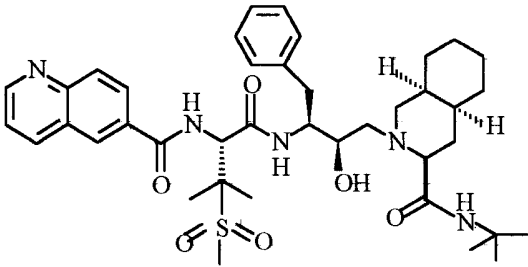
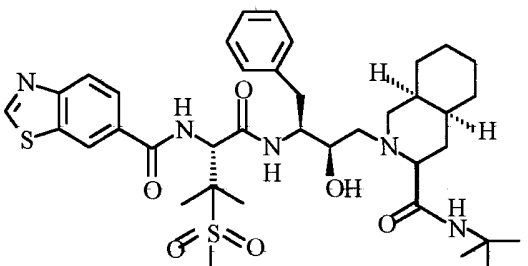
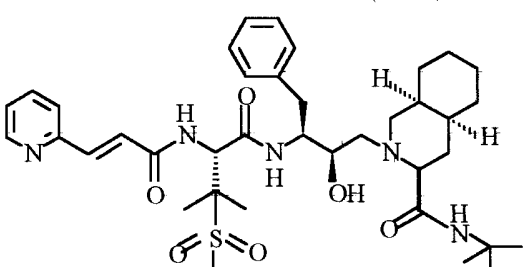
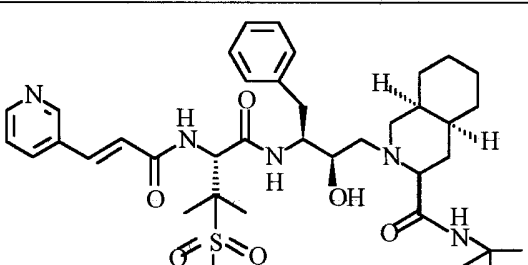
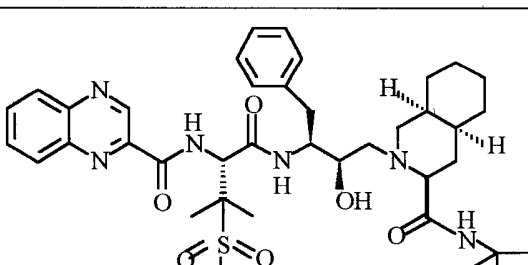
Пример 157, $[M+H]^+$ 731, се получава по аналогичен начин на този, описан в пример 3, но като се излиза от 4-флуорофенол вместо 3-хидроксипиридин.

По аналогичен начин на този, описан в пример 2 и 3, се получават съединенията в таблица 7, като се излиза от N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метокси-карбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид.

Други реактиви, които се използват в синтеза на съединенията в таблица 7 се набавят от търговски източници като Aldrich, Lancaster и Maybridge Int. или се получават, като се използват известни от нивото на техниката методи, или техни аналози.

Таблица 7

наименование	структура	$[M+H]^+$	пример
(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[3-(4-пиридил)акроил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		710	158

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(6-хинолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		734	159
2-[3(S)-[[N-[(6-бензотиазол)карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		740	160
(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[3-(2-пиридил)акроил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		710	161
(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[3-(3-пиридил)акроил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		710	162
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-хиноксалил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		735	163

N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(пиридо-[4,3-b]пиридин-2-ил)-карбонил]-L-валил]-амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксаид		735	164
(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-[3-(3-индолил)-акроил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксаид		748	165
(E)-2-[3(S)-[[N-[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-акроил]-3-(метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксаид		753	166
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-хинолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксаид		734	167

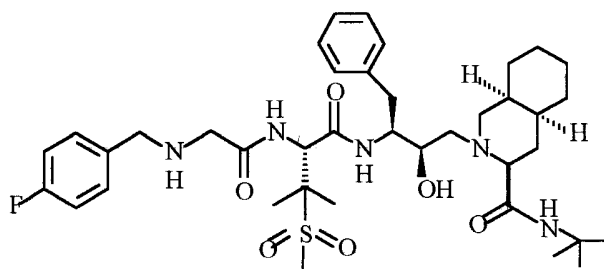
По аналогичен начин на този, описан в пример 100, като се излиза от N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(9-флуоренил)метоксикарбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксаид също се получават съединенията, представени в таблица 8. Други реактиви, използвани в синтеза на съединенията от таблица 8 се получават от търговски източници като Aldrich и Lancaster или се получават чрез известни методи от нивото на техниката или методи аналози от нивото на техниката.

Таблица 8

наименование	структура	[M+H] ⁺	пример
2-[3(S)-[[N-(бензил-карбамоил)-3-(метан-сульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид		712	168
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-[N-метил-N-[(4-пиридил)-метил]-карбамоил]-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		727	169
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[N-метил-N-[(3-пиридил)-метил]карбамоил]-L-валил]-амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		727	170
N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-2-фурфурил)-карбамоил]-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид		716	171

ПРИМЕР 172

N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(4-флуоробензиламино)ацетил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид

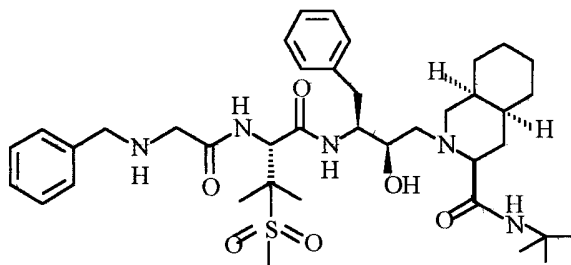


Пример 172, $[M+H]^+$ 744, получава се по аналогичен начин на този, описан в пример 121, като се излиза от 4-флуоробензалдехид и N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-глицил-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид.

Исходният материал N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-глицил-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид се получава по аналогичен начин на този, описан в пример 94, като се излиза от N-(бензилоксикарбонил)глицин.

ПРИМЕР 173

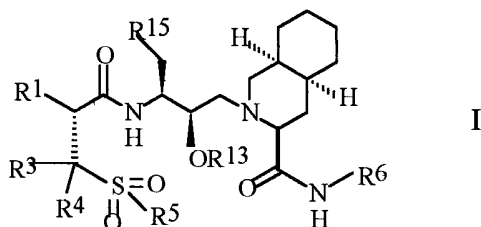
2-[3(S)-[[N-[2-(бензиламино)ацетил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид



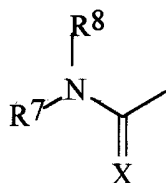
Пример 173, $[M+H]^+$ 726, получава се по аналогичен начин на този, описан в пример 172, като се излиза от бензалдехид вместо от 4-флуоробензалдехид.

ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединения с формула

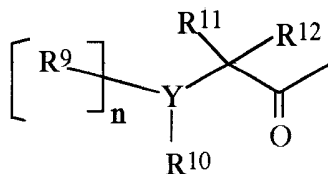


и техните фармацевтично приемливи соли, където R^1 е H, хидроксид или NHR^2 , където R^2 е H, алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, хетероцикличалкил, циклоалкил, алкил карбонил, циклоалкил карбонил, арил карбонил, хетероцикличалкил карбонил, арил алкил карбонил, хетероцикличалкил алкил карбонил, алкил оксикарбонил, арил алкил оксикарбонил, хетероцикличалкил алкил оксикарбонил, арил, хетероцикличалкил, сулфонил, алкил сулфонил, арил сулфонил, хетероцикличалкил сулфонил или група с формула



в която X е O или S, и

R^7 и R^8 независимо са H, алкил, арил, хетероцикличалкил, арил алкил, хетероцикличалкил, или R^7 и R^8 заедно с азотния атом, към който са прикачени, образуват наситен пръстен, евентуално съдържащ и друг хетеро атом, или групата



където, когато $n = 0$, Y представлява O или S,

R^{10} е H, алкил, арил алкил, хетероцикличалкил, арил хетероцикличалкил,

или когато $n = 1$, Y представлява N, R^9 е H или алкил, R^{10} е H, алкил, арил алкил, хетероцикличалкил, арил, хетероцикличалкил, или

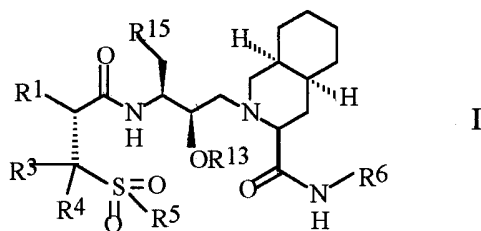
R^9 и R^{10} взети заедно с хетероатома, към който са прикачени, образуват хетероцикличалкил,

R^{11} и R^{12} независимо са H, или алкил, или

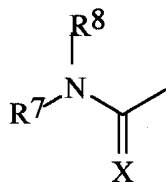
R^{11} и R^{12} взети заедно с въглеродния атом, към който те са прикачени, образуват цикъл,

R^3 , R^4 независимо са алкил, или взети заедно с въглеродния атом, към който са прикачени, образуват карбоциклил, R^5 е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил или R^4 и R^5 взети заедно с въглеродния и серния атом, към които са прикачени, образуват хетероцикъл, и R^6 е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, алкил окси алкил, хидрокси алкил, аминок алкил, флуоро алкил, и R^{13} е H, или остатък от естер на неорганична или органична киселина, и R^{15} е арил, и техните фармацевтично приемливи соли, при условие, че когато R^3 , R^4 и R^5 са метил, R^6 е трет-бутил, R^{13} е H и ако R^{15} е фенил, R^2 не е бензил оксикарбонил и не е 2-хинолин карбонил.

2. Съединения с формула



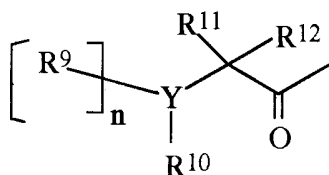
и техните фармацевтично приемливи соли, където R^1 е H, хидрокси или NHR^2 , където R^2 е H, алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, хетероциклилалкил циклоалкил, алкил карбонил, циклоалкил карбонил, арил карбонил, хетероциклил карбонил, арил алкил карбонил, хетероциклил алкил карбонил, алкил окси карбонил, арил алкил окси карбонил, хетероциклил алкил окси карбонил, арил, хетероциклил, сулфонил, алкил сулфонил, арил сулфонил, хетероциклил сулфонил, или групата



в която X е O или S, и

R^7 и R^8 независимо са H, алкил, арил, хетероциклил, арил алкил, хетероциклил алкил, или R^7 и R^8 заедно с азотния атом, към който са прикачени образуват наситен пръстен, евентуално съдържащ и друг хетеро атом, или групата

3



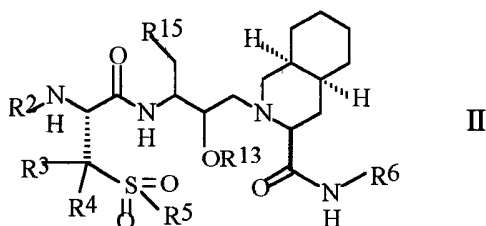
в която, когато $n=0$, Y представлява O или S и R^{10} е H, алкил, арил, хетероциклил или когато $n=1$, Y представлява N, R^9 е H, или алкил, и

R^{10} е H, алкил, арил, хетероциклил или R^9 и R^{10} взети заедно с хетероатома, към който те са прикачени образуват хетероцикъл, R^{11} и R^{12} независимо са H, или алкил, или R^{11} и R^{12} взети заедно с въглеродния атом, към който те са прикачени образуват цикъл,

R^3 , R^4 независимо са алкил, или взети заедно с въглеродния атом, към който са прикачени, образуват карбоцикъл,

R^5 е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, или R^4 и R^5 взети заедно с въглеродния и серния атом, към които са прикачени, образуват хетероцикъл, и R^6 е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, алкил окси алкил, хидрокси алкил, аминоксид алкил, флуоро алкил, и R^{13} е H, или остатък от естер на неорганична или органична киселина, и R^{15} е арил, при условие, че когато R^3 , R^4 и R^5 са метил, R^6 е трет-бутил, R^{13} е H и ако R^{15} е фенил, R^2 не е бензил оксикарбонил и не е 2-хинолин карбонил.

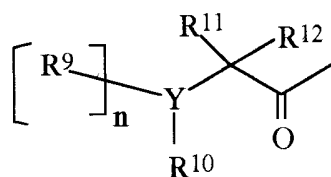
3. Съединения съгласно претенции 1 или 2, които имат формула



в която R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} и R^{15} имат значенията, дадени по-горе.

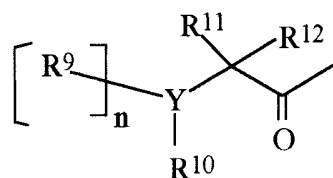
4. Съединения съгласно претенция 1 или 3, характеризиращи се с това, че R^3 , R^4 и R^5 са метил, R^6 е трет-бутил, или хидрокси трет-бутил, и R^{15} е фенил.

5. Съединения съгласно претенции от 1 до 4, характеризиращи се с това, че R^2 е алкил карбонил, циклоалкил карбонил, арил карбонил, хетероциклил карбонил, хетероциклил алкил карбонил, или група с формула



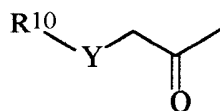
в която $n = 0$, Y представлява O или S и R^{10} е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, арил, хетероциклил, или когато $n = 1$, Y представлява N, R^9 е H, и R^{10} е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, арил, хетероциклил, и където R^{11} и R^{12} независимо са H.

6. Съединения съгласно претенции 1 до 5, характеризиращи се с това, че R^3 , R^4 и R^5 са метил, R^6 е трет-бутил, R^{15} е фенил и R^2 е алкил карбонил, циклоалкил карбонил, арил карбонил, хетероциклил карбонил, хетероциклил алкил карбонил или група с формула



където, когато $n = 0$, Y представлява O или S и R^{10} е алкил, арил алкил, хетероциклил алкил, арил, хетероциклил, или когато $n = 1$, Y представлява N, R^9 е H, и R^{10} е алкил, арил алкил, хетероциклил, алкил, арил, хетероциклил, и където R^{11} и R^{12} независимо са H.

7. Съединения съгласно претенции от 1 до 6, характеризиращи се с това, че R^3 , R^4 и R^5 са метил, R^6 е трет-бутил, R^{15} е фенил и R^2 е арил карбонил, хетероциклил карбонил, или група с формула

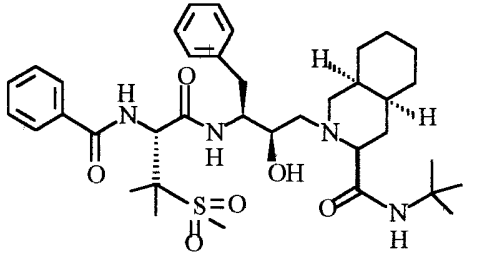
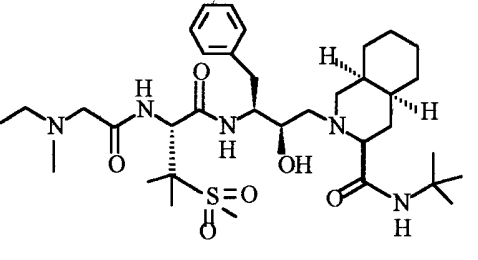
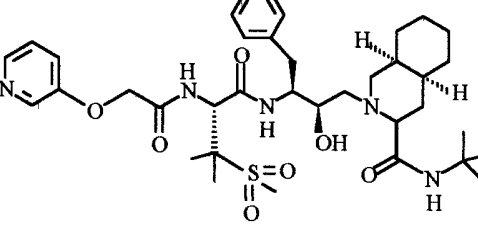
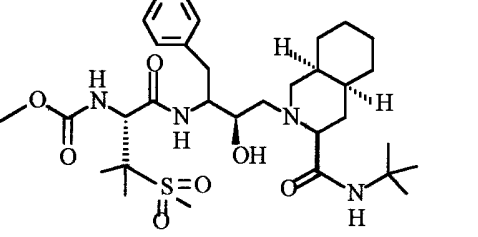
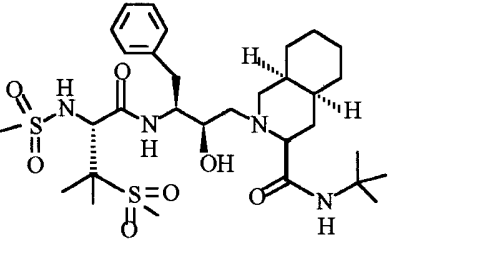


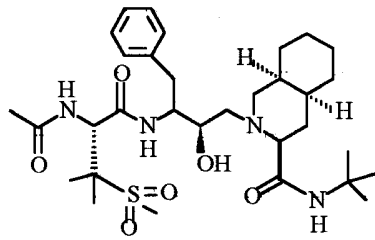
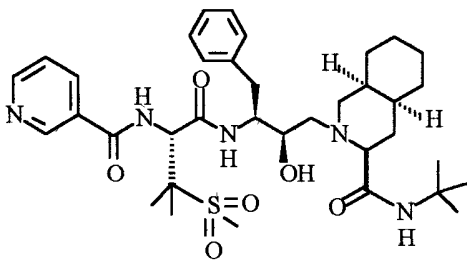
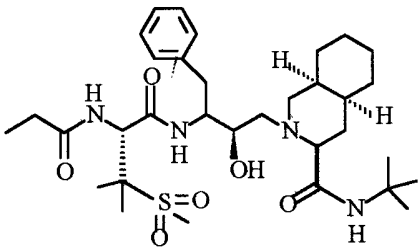
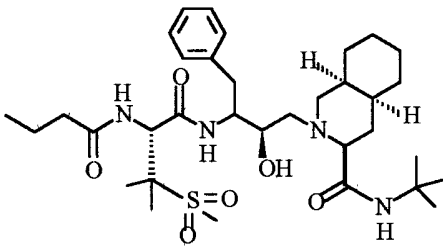
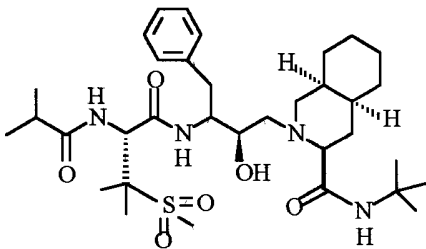
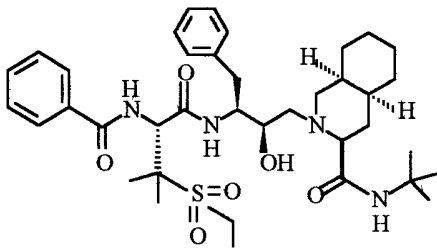
където Y представлява O, NH, S, CH_2 и R^{10} е арил, хетероциклил.

8. Съединения съгласно претенция от 1 до 7, характеризиращи се с това, че R^{13} означава H.

9. Съединения съгласно претенция 1 до 8, характеризиращи се с това, че са избрани от следващите съединения, представени в таблица А:

Таблица А

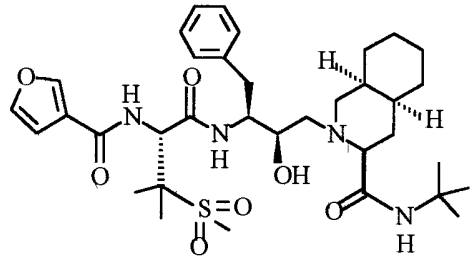
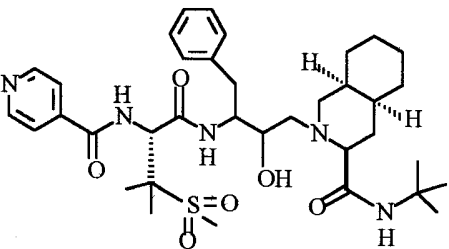
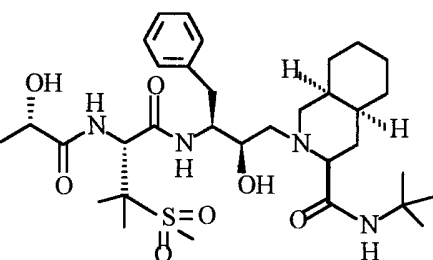
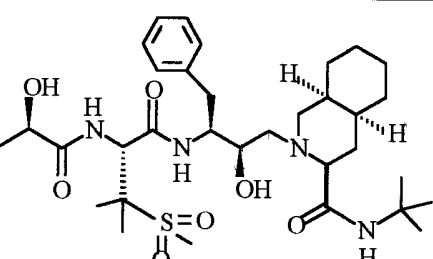
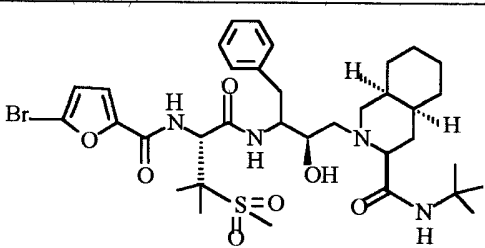
При мер	наименование	структури
1	2-[3-(S)-[[N-бензоил-3-(метансульфонил)-L-валил]амино-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-N-бензил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
2	N-трет-бутил-2-[3-(S)-[[N-[(9-флуоренил)-метоксикарбонил]-3-метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
3	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)-ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
4	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),-5,6,7,8,8a-(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(метокси-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
5	2-[3-(S)-[[N-,3-Бис(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

6	2-[3(S)-[[N-ацетил-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
7	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(3-пиридил)-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
8	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(метокси-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
9	2-[3(S)-[[N-бутирил-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
10	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(метокси-карбонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
11	2-[3(S)-[[N-бензоил-3-(этансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

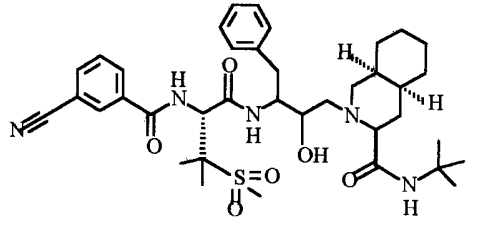
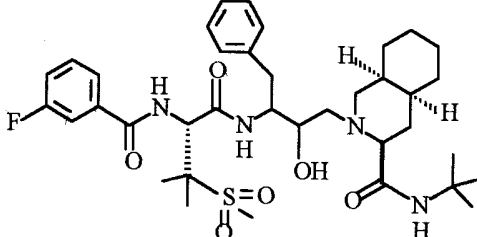
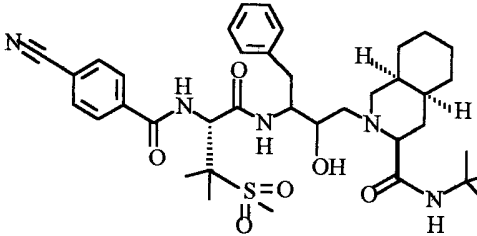
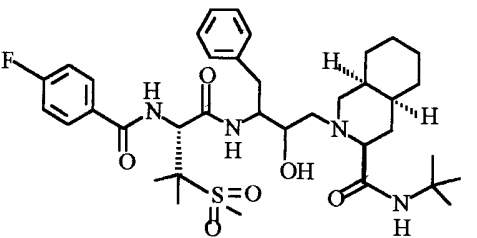
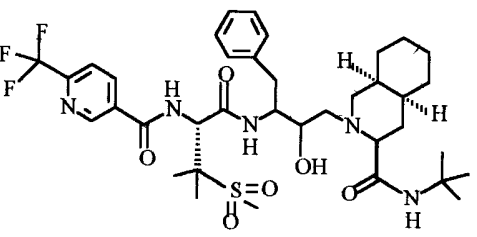
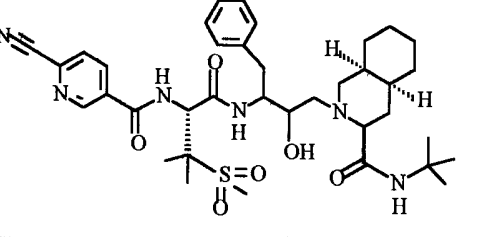
12	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(метокси-карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
13	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-теноил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
14	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-фенокси-ацетил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
15	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-пиразин)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
16	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(6-хлоро-3-пиридил)карбонил]-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

17	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-[(1-гидрокси-1-циклопропил)-карбонил]-3-метансулфонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
18	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
19	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(5-хлоро-2-фурилоил)-3-(метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
20	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(5-изоксазолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
21	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-метил-4-изоксазолил)карбонил]-L-валил]-амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
22	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(5-метил-3-изоксазолил)карбонил]-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

23	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидрокси-2-этилбутирил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
24	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метансулфонил)-N-(2-метоксиацетил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
25	N-трет-бутил-2-[3-(S)-[[N-(2-этоксиацетил)-3-(метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
26	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидроксиацетил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
27	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидрокси-2-метилпропионил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

28	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-фууроил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
29	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(4-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
30	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-2(S)-гидроксипропионил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
31	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-2(R)-гидроксипропионил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
32	2-[3(S)-[[N-(5-бromo-2-фууроил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

33	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4,5-диметил-2-фууроил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
34	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[5-(трифлуорометил)-2-фууроил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
35	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(5-метил-2-теноил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
36	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(5-хлоро-2-теноил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
37	2-[3(S)-[[N-(5-ацетил-2-теноил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
38	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(5-трет-бутил-2-теноил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

39	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-цианобензоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
40	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-флуоробензоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
41	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(4-цианобензоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
42	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(4-флуоробензил)-3-(метансульфонил)-2-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
43	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[[6-(трифлуорометил)-3-пиридил]карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
44	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[[6-циано-3-пиридил]карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

45	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метансульфонил)-N-[(1,5-диметил-3-пиразолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
46	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[(1-трет-бутил-5-метил-3-пиразолил)карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
47	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклопропил-карбонил)-3-метан-сульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
48	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклобутил-карбонил)-3-метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
49	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-циклогексил-карбонил)-3-метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
50	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[N-тетрахидро-3(RS)-фурилоил]-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид (1:1 смес от диастереоизомери)	

51	N-трет-бутил-2-[N-[(2-хлоро-6-метил-4-пиридил)карбонил]-3-метансульфонил)-L-валил]-амино]-[2(R)-хидроксид-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
52	N-трет-бутил-2-3(S)-[[N-[(2-хлоро-4-пиридил)карбонил]-3-метансульфонил)-L-валил]амино]-[2(R)-хидроксид-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
53	N-трет-бутил-2-[N-(2-фуроил)-3(S)-[[3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-[2(R)-хидроксид-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
54	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидроксид-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(3-метилбензоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
55	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидроксид-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4-метоксибензоил)-L-валин]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
56	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидроксид-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4-метилбензоил)-L-валин]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

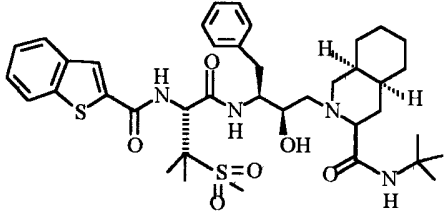
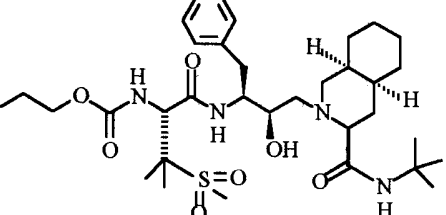
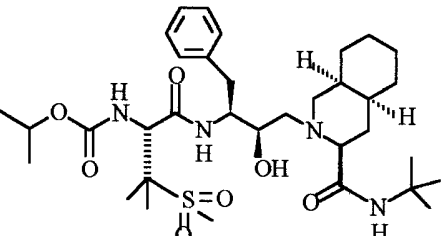
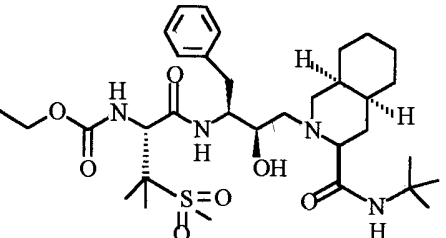
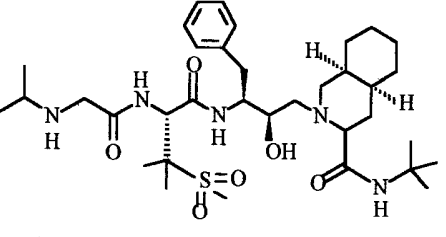
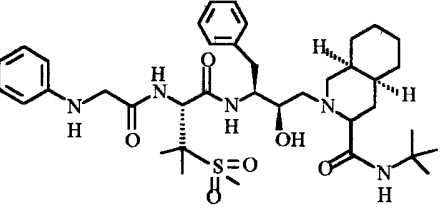
57	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-3-пиридил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
58	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклопентилкарбонил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
59	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2,5-диметил-3-пиразолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
60	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-пивалоил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
61	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(4-метил-2-тиазолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
62	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-3-метил-N-[2-(1-пиролил)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

63	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(диэтил-амино)ацетил]-3-(метансульфонил)-3-метил-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
64	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-3-метил-N-[2-(1-пиразолил)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
65	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-[2-(1-имидазолил)ацетил]-3-(метансульфонил)-3-метил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
66	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-3-метил-N-[2-(1-пиразолидинил)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
67	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-морфолин-ацетил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
68	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(3-тенонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

69	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-тиазолил)-карбонил-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
70	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(6-метил-3-пиридил)-карбонил-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
71	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[N-метил-N-фенилглицил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
72	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-изопропоксиацетил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
73	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
74	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-метил-4-тиазолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

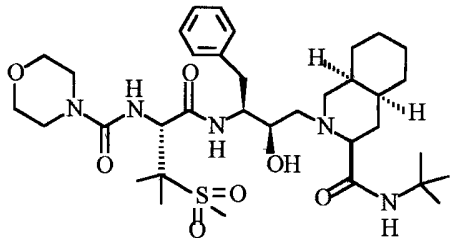
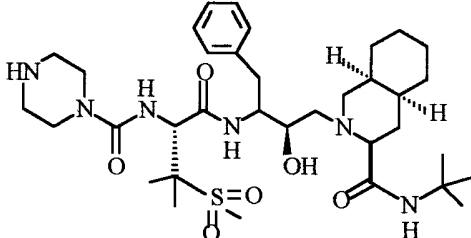
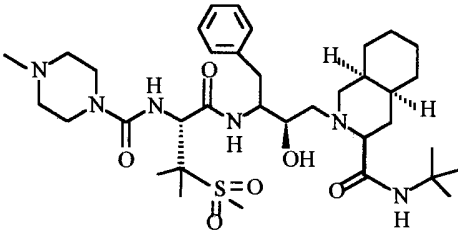
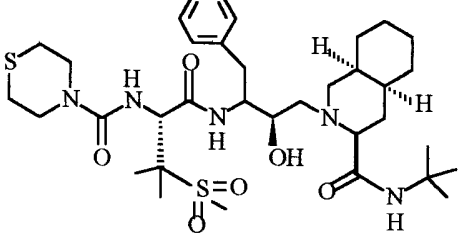
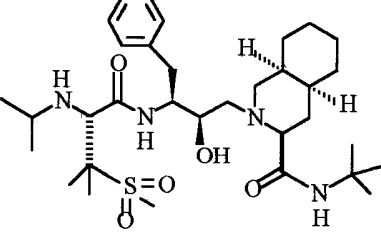
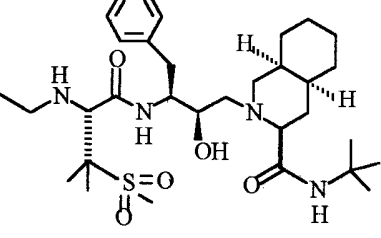
75	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(3-фенилпропионил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
76	(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(3-фенилакрилоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
77	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(пентафлуоро-фенокси)ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
78	2-[3(S)-[[N-[[2-Бензофурил)карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2-[2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
79	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-фенилтио)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
80	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2-метил-2-феноксипропионил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
81	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[2-(2-нафтилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

82	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[2-(1-нафтилокси)-ацетиламино]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
83	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(5-метил-2-фурил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
84	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[2-[2-(диметиламино)ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
85	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-(3,5-диметокси-бензоил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
86	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-N-[(2-индолил)-карбонил]-3(S)-[[3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
87	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-[1-метил-2-индолил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

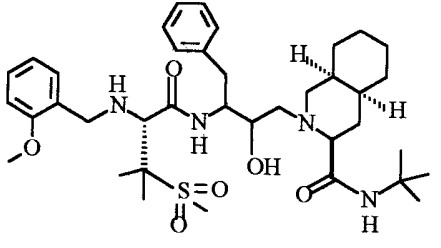
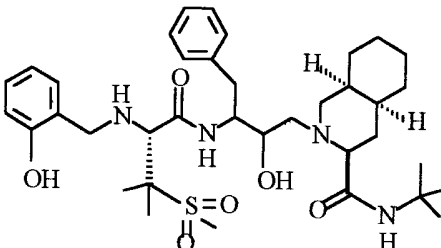
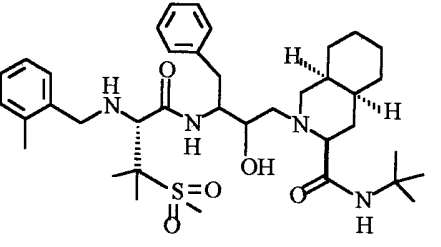
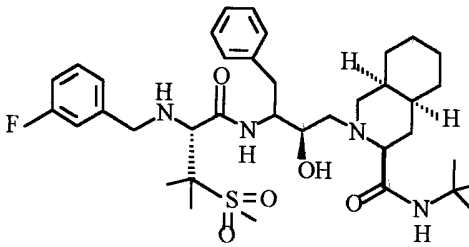
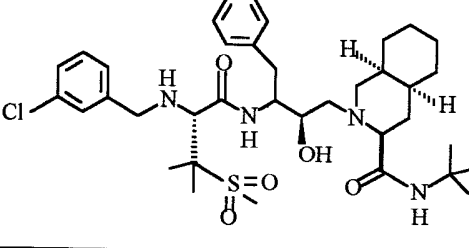
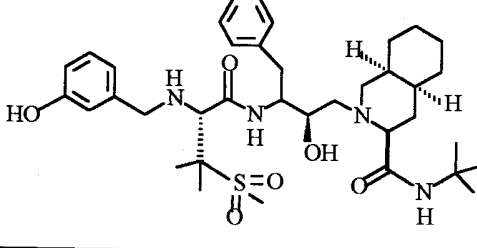
88	2-[3(S)-[[N-[(1-бензотиофен-2-ил)карбонил]-3-метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
89	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(пропоксикарбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
90	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(изопропоксикарбонил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
91	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(етоксикарбонил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
92	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-2-(изопропиламино)ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
93	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(N-фенилглицил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

94	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(N-метилглицил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
95	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)бутирамидо]-4-фенилбутил]-2(S)-пиперазинкарбоксамид	
96	2-[3(S)-[3-(етансульфонил)-3-метилбутирамидо]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
97	2-[3(S)-[3-бензенсульфонил)-3-метилбутирамидо]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
98	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[3(S)-[[N-[2-тетрагидро-2(RS)-метил-1,1-диоксо-2-тиенил)-ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил-3(S)-изохинолин-карбоксамид (смес от диастереоизомери)	
99	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[2(R)-гидрокси-3-(метансульфонил)-3-метилбутирамидо]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

100	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[N-(диметилкарбамоил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
101	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(диетилкарбамоил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
102	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(N-этил-N-метил-карбамоил)-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
103	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-метансулфонил)-N-(N-метил-N-пропил-карбамоил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
104	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-метансулфонил)-N-[(1-пиролидинил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
105	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-метансулфонил)-N-(пиперидинокарбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

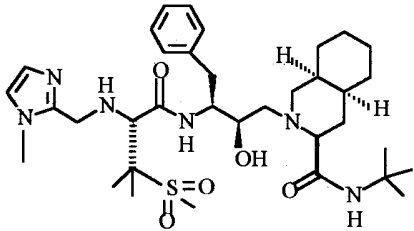
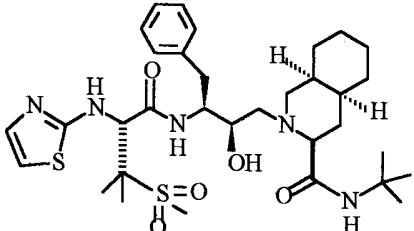
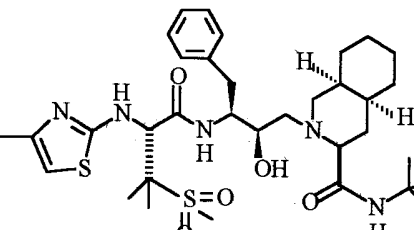
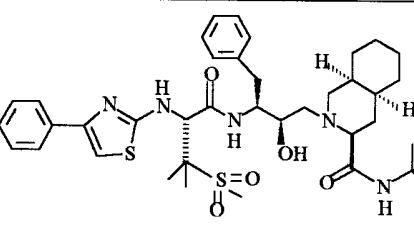
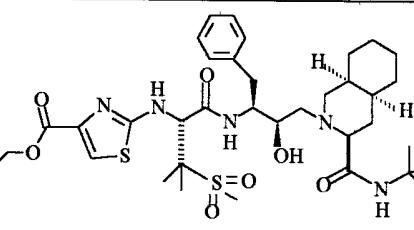
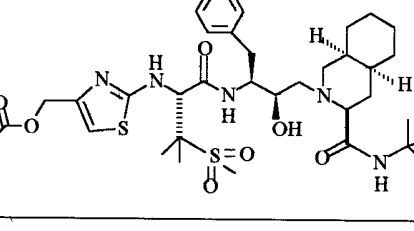
106	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метан-сульфонил)-N-(морфолинокарбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
107	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метан-сульфонил)-N-[(1-пиперазинил)карбонил)-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
108	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-метан-сульфонил)-N-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
109	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[N-[(тетрахидро-1,4-тиазин-4-ил)карбонил]-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
110	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-изопропил-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
111	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-этил-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

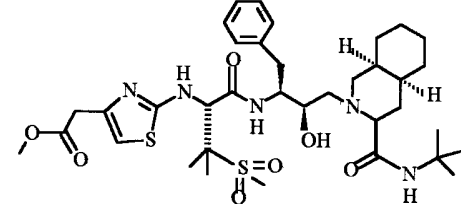
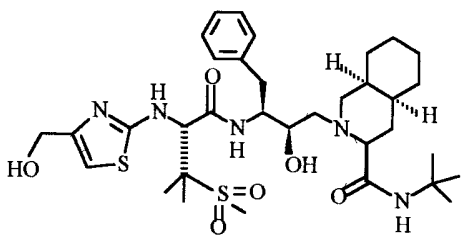
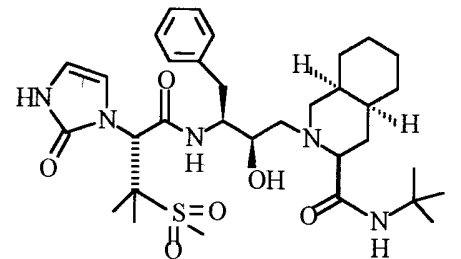
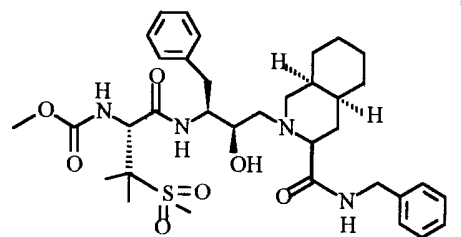
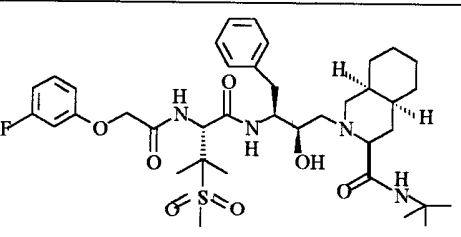
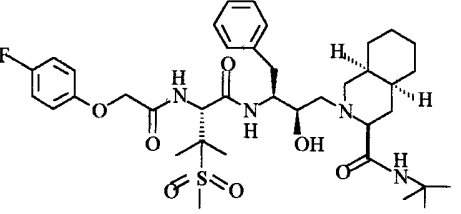
112	2-3(S)-[[N-бензил-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]- N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)- декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
113	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-метил-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
114	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2-фурфурил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
115	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(5-метил-2-фурфурил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
116	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2-флуоробензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
117	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2-хлоробензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-3(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

118	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(2-метоксибензил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
119	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(2-гидроксибензил)-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
120	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метанасулфонил)-N-(2-метилбензил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
121	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-флуоробензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
122	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-хлоробензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
123	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(3-гидроксибензил)-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

124	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(5-метил-2-пенил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
125	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-пиридил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
126	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-(4-гидроксибензил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
127	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(4-метилбензил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
128	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-(2,2-диметилпропил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
129	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-изобутил-3-(метансульфонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

130	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(2-фенилетинил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
131	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(2,6-дифлуоробензил)-3-(метансульфонил)-N-L-валил]-амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
132	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-фурфурил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
133	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(циклопропил-метил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-хидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
134	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-[(2-метил-4-имидазолил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
135	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-[(5-метил-4-имидазолил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

136	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-[(1-метил-2-имидазолил)-метил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
137	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(2-тиазолил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
138	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(4-метил-2-тиазолил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
139	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(4-фенил-2-тиазолил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
140	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[4-(этоксикарбонил)-2-тиазолил]-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
141	2-[3(S)-[[N-[4-(ацетоксиметил)-2-тиазолил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

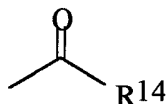
142	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-[4-[(метокси-карбонил)метил]-2-тиазолил]-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
143	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-[4-(гидроксиметил)-2-тиазолил]-3-(метан-сульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
144	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[2(R)-(2,3-дигидро-2-оксо-1H-имидазол-2-ил)-3-(метан-сульфонил)-3-метил-бутирамидо]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
145	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-(метокси-карбонил)-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
156	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(3-флуоро-фенокси)-ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
157	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(4-флуоро-фенокси)-ацетил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

158	(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[3-(4-пиридил)-акроил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
159	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(6-хинолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
160	2-[3(S)-[[N-[(6-бензотиазолил)карбонил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
161	(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[3-(2-пиридил)-акроил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
162	(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[3-(3-пиридил)-акроил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
163	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(2-хиноксалил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

164	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(пиридо[4,3-b]-пиридин-2-ил)карбонил]-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
165	(E)-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[N-[3-(3-индолил)акроил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
166	(E)-2-[3(S)-[[N-[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-акроил]-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
167	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[(3-хинолил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
168	2-[3(S)-[[N-(бензилкарбамоил)-3-(метансульфонил)-L-валил]амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

169	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метансульфонил)-N-[N-метил-N-[(4-пиридил)метил]карбамоил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
170	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сульфонил)-N-[N-метил-N-[(3-пиридил)метил]карбамоил]-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
171	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-2-[2(R)-гидрокси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-[(5-метил-2-фулфурил)карбамоил]-L-валил]-амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
172	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-[2-(4-флуоро-бензиламино)-ацетил]-3-(метан-сулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
173	2-[3(S)-[[N-[2-бензиламино)ацетил]-3-(метансулфонил)-L-валил]-амино]-2(R)-гидрокси-4-фенилбутил]-N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декагидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

10. Съединения съгласно претенции от 1 до 7, характеризиращи се с това, че R^{13} е $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{PO}(\text{OH})_2$ или групата



в която R^{14} е алкил, алкенил, циклоалкил, арил, арил алкил, хетероцикл, групата $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_3$, където m е цяло число от 0 до 10, или карбонилна група, която е свързващ радикал за аминокиселина.

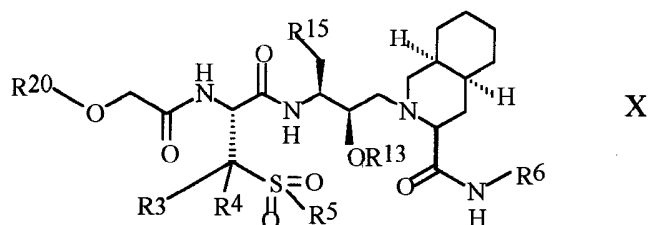
11. Съединения съгласно претенция 10, характеризиращи се с това, че са избрани от следващите:

Таблица Б

При- мер	наименование	структура
146	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-(изобутирилокси)-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-[(3-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
147	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-(изобутирилокси)-3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)-ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
148	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[3-(метансулфонил)-N-[(3-пиридил)карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-2(R)-(L-валилокси)бутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

149	N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S)-5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[3(S)-[[N-[(2-индолил)-карбонил]-3-(метансулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-[4-(морфолинометил)-бензоилокси]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
150	N-трет-бутил-2-[3(S)-[[N-(3-циано-бензоил)-3-(метан-сулфонил)-L-валил]амино]-2(R)-[2-[2-(2-метокси-етокси)етокси]-ацетокси]-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,9a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	
151	N-трет-бутил-2-[2(R)-(3-карбокси-пропионил-окси-3(S)-[[3-(метан-сулфонил)-N-[(3-пиридил)-карбонил]-L-валил]амино]-4-фенил-бутил]-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-3(S)-изохинолинкарбоксамид	

12. Съединения съгласно претенция 1 с формула



в която R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{13} и R^{15} имат значенията, както по-горе, и R^{20} е хетероциклил.

13. Съединения съгласно претенция 12, характеризиращи се с това, че R^3 , R^4 и R^5 са метил, R^6 е трет-бутил, R^{13} е H, и R^{15} е фенил.

14. N-трет-бутил-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-декахидро-2-[2(R)-хидрокси-3(S)-[[3-метансулфонил)-N-[2-(3-пиридилокси)ацетил]-L-валил]амино]-4-фенилбутил]-3(S)-изохинолинкарбоксамид и неговите фармацевтично приемливи соли и естери.
15. Съединения съгласно претенция от 1 до 14 за използване като терапевтично активни субстанции.
16. Съединения съгласно претенция от 1 до 14 за използване при лечение на заболявания, причинени от HIV.
17. Лекарствено средство, характеризиращо се с това, че съдържа съединение съгласно претенции от 1 до 14 заедно с терапевтично инертен носител, за използване при лечение на заболявания, причинени от HIV.
18. Използване на съединения съгласно претенции от 1 до 14 за лечение или профилактика на заболявания, причинени от HIV.
19. Използване на съединения съгласно претенции 1 до 14 за приготвяне на лекарствено средство, съдържащо съединение съгласно претенция от 1 до 14, за лечение на заболявания, причинени от HIV.