

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D207/34



# [12] 发明专利申请公开说明书

C07D401/04 C07D405/14

C07D413/04 C07D405/14

C07D207/32 C07D207/26

C07D403/12 C07K 5/078

A61K 31/40 A61K 31/4015

A61K 31/4025 A61K 38/05

[21] 申请号 01810359.6

[11] 公开号 CN 1431995A

[43] 公开日 2003 年 7 月 23 日

[22] 申请日 2001.4.12 [21] 申请号 01810359.6

[30] 优先权

[32] 2000. 4. 14 [33] US [31] 60/197,796

[32] 2000. 4. 18 [33] US [31] 60/198,497

[86] 国际申请 PCT/US01/12333 2001.4.12

[87] 国际公布 WO01/79167 英 2001.10.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.29

[71] 申请人 阿格罗尼制药公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 T·O·小约翰逊 华 焯

H·T·卢 P·S·德拉戈维克

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 张 敏

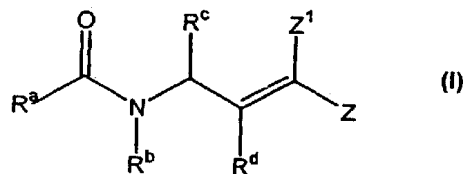
A61K 31/16

权利要求书 60 页 说明书 134 页

[54] 发明名称 抗细小 RNA 病毒的化合物与组合物,它们的药物用途,以及用于其合成的物质

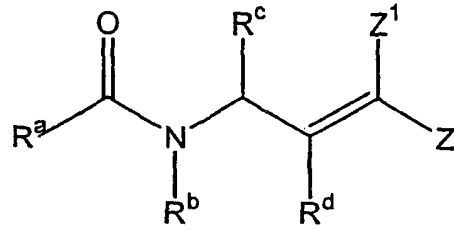
[57] 摘要

结构式中各变量如说明书中定义的式(I)化合物能够有效地抑制或阻断细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶的生物活性。这些化合物及包含这些化合物的药物组合物可用于治疗被一种或多种细小 RNA 病毒如 RVP 感染的患者或宿主。本发明还描述了制备这类化合物用的中间体和合成方法。



ISSN 1008-4274

1. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物, 或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物:



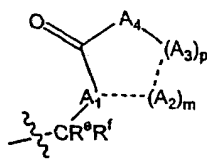
其中:

$R^a$  为烷基羰基烷基, 环烷基羰基烷基, 芳基羰基烷基, 杂芳基羰基烷基, 烷基羰基氨基烷基, 环烷基羰基氨基烷基, 杂环烷基羰基氨基烷基, 芳基羰基氨基烷基, 杂芳基羰基氨基烷基, 烷基氨基羰基烷基, 环烷基氨基羰基烷基, 杂环烷基氨基羰基烷基, 芳基氨基羰基烷基, 杂芳基氨基羰基烷基, 其中各烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分均是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代;

$R^b$  为 H 或为未取代的或者被一个或多个适当取代基取代的烷基;

$R^d$  为 H, 卤素, 羟基, 或为烷基、烷氧基或烷硫基基团, 其中的烷基、烷氧基或烷硫基基团为未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代;

$R^c$  为具有下式的基团:



$R^e$  和  $R^f$  各自独立地为 H 或低级烷基;

$m$  为 0 或 1, 条件是当  $m$  为 1 时,  $R^a$  不能为氨基取代的烷基羰基烷基或氨基取代的烷基羰基氨基烷基基团, 以及当  $m$  为 0 时,  $R^a$  选自烷基氨基羰基烷基、环烷基氨基羰基烷基、杂环烷基氨基羰基烷基、芳基氨基羰基烷基、杂芳基氨基羰基烷基和杂芳基羰基氨基烷基基团, 但  $R^a$  不能为取代的吡啶羰基氨基烷基;

p 为整数 0-5;

$A_1$  为 CH 或 N;

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^g)(R^h)$ ,  $N(R^i)$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 而当 p 为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^g)(R^h)(R^i)$ ,  $N(R^g)(R^i)$ ,  $S(R^g)$ ,  $S(O)(R^g)$ ,  $S(O)_2(R^g)$ , 或  $O(R^g)$ , 其中各个  $R^g$ ,  $R^h$  和  $R^i$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^g)(R^h)$ ,  $N(R^i)$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中  $R^g$ ,  $R^h$  和  $R^i$  各自独立地为 H 或低级烷基;

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^j)$ ,  $C(R^g)(R^h)$ , 或 O, 而当 p 为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^j)(R^k)$ ,  $C(R^g)(R^h)(R^i)$ , 和  $O(R^k)$ , 其中各个  $R^g$ ,  $R^h$  和  $R^i$  独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^j$  为 H, 烷基, 芳基, 或酰基, 且各  $R^k$  为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的每条虚线均表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则表示氢原子; 和

Z 和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $-C(O)R^1$ ,  $-CO_2R^1$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^1R^m$ ,  $-C(O)NR^1OR^m$ ,  $-C(S)R^1$ ,  $-C(S)OR^1$ ,  $-C(S)NR^1R^m$ ,  $-C(=NR^1)R^m$ ,  $-C(=NR^1)OR^m$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^m$ ,  $-SO_2R^1$ ,  $-SO_2NR^1R^m$ ,  $-SO_2(NR^1)(OR^m)$ ,  $-SONR^1$ ,  $-SO_3R^1$ ,  $-PO(OR^1)_2$ ,  $-PO(OR^1)(OR^m)$ ,  $-PO(NR^1R^m)(OR^m)$ ,  $-PO(NR^1R^m)(NR^mR^o)$ ,  $-C(O)NR^1NR^mR^n$ ,  $-C(S)NR^1NR^mR^n$ , 其中  $R^1$ ,  $R^m$ ,  $R^n$  和  $R^o$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $R^1$ ,  $R^m$ ,  $R^n$  和  $R^o$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 后者可任选被取代,

或者 Z 和  $R^d$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中 Z 和  $R^d$  如上定义, 但不能形成环烷基或杂环烷基的基团除外,

或者 Z 和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团,

其中 Z 和 Z<sup>1</sup> 如上定义。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

A<sub>1</sub> 为 CH 或 N;

A<sub>2</sub> 为 C(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>), N(R<sup>i</sup>), S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, 或 O, 其中 R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> 和 R<sup>i</sup> 各自独立地为 H 或低级烷基;

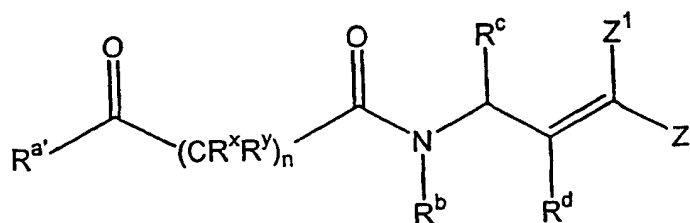
所存在的各 A<sub>3</sub> 独立地代表 C(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>), N(R<sup>i</sup>), S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, 或 O, 其中 R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> 和 R<sup>i</sup> 各自独立地为 H 或低级烷基;

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时, A<sub>4</sub> 为 N(R<sup>j</sup>), C(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>), 或 O, 而当 p 为 0 时, A<sub>4</sub> 为 N(R<sup>j</sup>)(R<sup>k</sup>), C(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)(R<sup>i</sup>), 和 O(R<sup>k</sup>), 其中 R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> 和 R<sup>i</sup> 各自独立地为 H 或低级烷基, 各 R<sup>j</sup> 为 H, 烷基, 芳基, 或酰基, 且各 R<sup>k</sup> 为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述 A<sub>1</sub>, (A<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, (A<sub>3</sub>)<sub>p</sub>, A<sub>4</sub> 和 C=O 构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当 A<sub>2</sub> 存在时环中的每条虚线表示单键, 而当 A<sub>2</sub> 不存时, 则表示氢原子; 和

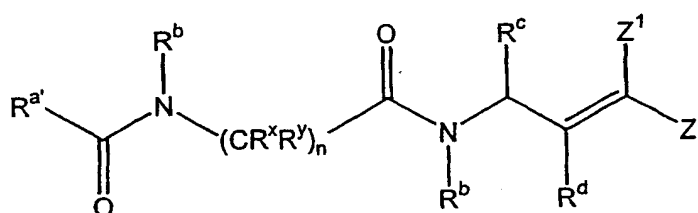
Z 和 Z<sup>1</sup> 各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, -C(O)R<sup>1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -CN, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>OR<sup>m</sup>, -C(S)R<sup>1</sup>, -C(S)NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, -NO<sub>2</sub>, -SOR<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>(NR<sup>1</sup>)(OR<sup>m</sup>), -SONR<sup>1</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>1</sup>, -PO(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -PO(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>m</sup>), -PO(NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>)(OR<sup>n</sup>), -PO(NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>)(NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>), -C(O)NR<sup>1</sup>NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>, -C(S)NR<sup>1</sup>NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>, 其中 R<sup>1</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>n</sup> 和 R<sup>o</sup> 各自独立地为 H、烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者 R<sup>1</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>n</sup> 和 R<sup>o</sup> 中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 后者是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者 Z 和 Z<sup>1</sup> 与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中 Z 和 Z<sup>1</sup> 如上定义。

3. 根据权利要求1或2的下式化合物:



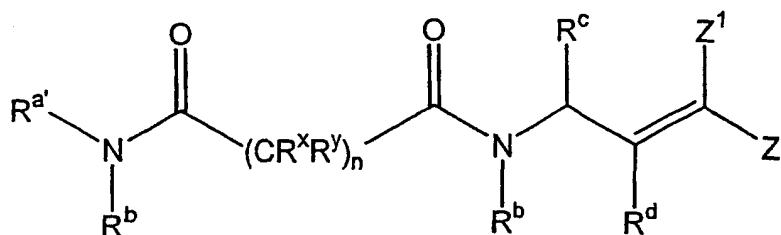
其中  $R^{a'}$  为烷基, 环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $n$  为 1, 2 或 3,  $m$  为 1,  $R^x$  和  $R^y$  各自独立地选自 H 和未取代的或被一个或多个适当取代基取代的烷基基团, 而  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $Z$  和  $Z^1$  则分别如权利要求 1 或 2 中定义, 条件是  $R^{a'}$  不能为氨基取代的烷基。

4. 根据权利要求1或2的下式化合物:



其中  $R^{a'}$  为烷基, 环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $n$  为 1, 2 或 3,  $m$  为 1,  $R^x$  和  $R^y$  各自独立地选自 H 和未取代的或被一个或多个适当取代基取代的烷基基团, 而  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $Z$  和  $Z^1$  则分别如权利要求 1 或 2 中定义, 条件是  $R^{a'}$  不能为氨基取代的烷基。

5. 根据权利要求1或2的下式化合物:



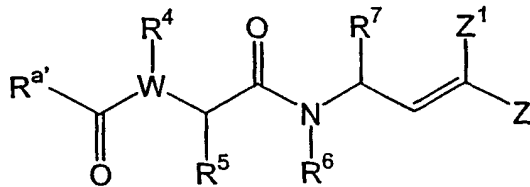
其中  $R^{a'}$  为烷基, 芳基, 环烷基, 杂环烷基或杂芳基, 其中所述烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $n$  为 1, 2 或 3,  $R^x$  和  $R^y$  各自独立地选自 H 和未取代的或被一个或多个适当取代基取代的烷基, 而  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $Z$  和  $Z^1$  分别如权利要求 1 或 2 中定义。

6. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中所述取代的烷基、芳基、环烷基、杂环烷基或杂芳基包括一个或多个独立选自以下的取代基; 烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、硝基、氨基、氰基、卤素、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、芳氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、杂芳氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、芳基羰基、芳基羰氧基、芳氧基羰基、环烷基羰基、环烷基羰氧基、环烷氧基羰基、杂芳基羰基、杂芳基羰氧基、杂芳氧基羰基、杂环烷基羰基、杂环烷基羰氧基、杂环烷氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、氧代、硫代、磺基、烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环烷基氨基、杂芳基氨基、二烷基氨基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、杂芳基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基硫代羰基、环烷基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、杂环烷基氨基硫代羰基、杂芳基氨基硫代羰基、二烷基氨基硫代羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、环烷基硫代羰基氨基、芳基硫代羰基氨基、杂环烷基硫代羰基氨基、杂芳基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、和杂芳硫基, 而且上述取代基中存在的任何烷基、亚烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基部分可进一步被一个或多个适当取代基取代。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中所述取代的烷基、亚烷基、

芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基部分可进一步被一个或多个选自以下的取代基取代：硝基，氨基，氰基，卤素，卤代烷基，卤代芳基，羟基，氧代，羟氨基，烷基氨基，二烷基氨基，巯基以及未取代的烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、烷氧基、芳氧基、烷硫基或芳硫基基团，并且其中的芳基或杂芳基部分可以被亚烷二氧基取代。

8. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物，或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物：



其中：

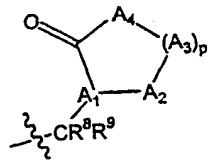
W 为 CH 或 N；

$R^{a'}$  为烷基，环烷基，芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、芳基和杂芳基是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代，条件是  $R^{a'}$  不能是氨基取代的烷基；

$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或低级烷基；

$R^5$  为 H 或烷基；

$R^7$  为具有下式结构的部分：



其中：

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基；

p 为整数 1-5；

$A_1$  为 CH 或 N；

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S, S(O),

$S(O)_2$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为  $0$  时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,  $S(O)(R^{10})$ ,  $S(O)_2(R^{10})$ , 或  $O(R^{10})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为  $H$  或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为  $H$  或低级烷基;

当  $p$  为  $1, 2, 3, 4$ , 或  $5$  时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为  $0$  时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为  $H$  或低级烷基, 各  $R^{13}$  为  $H$  或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为  $H$  或烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_n$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的每条虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则表示氢原子; 和

$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为  $H$ ,  $F$ , 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)OR^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})OR^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ,  $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , 其中  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为  $H$  或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代。

或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义。

9. 根据权利要求 8 的化合物, 其中:



$A_1$  为 CH 或 N;

$A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

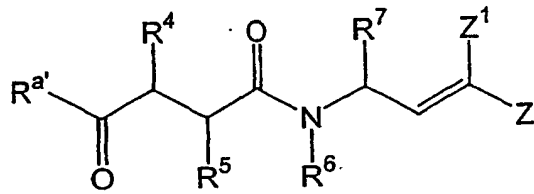
所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中每一个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或 O, 而当  $p$  为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的每条虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则表示氢原子; 和

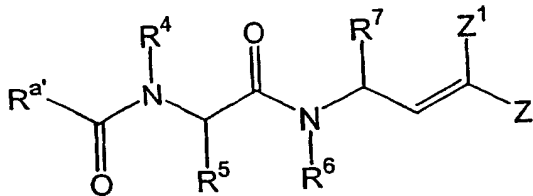
$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ,  $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , 其中  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义。

10. 根据权利要求 8 或 9 的下式化合物:



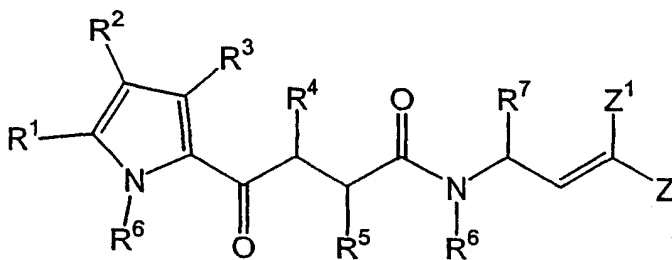
其中  $R^{a'}$  为烷基，环烷基，芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、芳基和杂芳基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代，而  $R^4$ ， $R^5$ ， $R^6$ ， $R^7$ ， $Z$  和  $Z^1$  则分别如权利要求 8 或 9 中定义，条件是  $R^{a'}$  不能是氨基取代的烷基。

11. 根据权利要求 8 或 9 的下式化合物：



其中  $R^{a'}$  为烷基，环烷基，芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、芳基和杂芳基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代，而  $R^4$ ， $R^5$ ， $R^6$ ， $R^7$ ， $Z$  和  $Z^1$  则分别如权利要求 8 或 9 中定义，条件是  $R^{a'}$  不能是氨基取代的烷基。

12. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物，或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物：



其中：

$R^1$  为 H, 卤素或烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基或杂芳基基团, 其中的烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

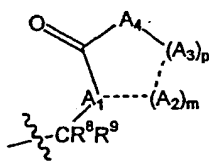
$R^2$  和  $R^3$  各自独立地为 H, 卤素或烷氧基或低级烷基基团, 其中烷氧基或低级烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

或者  $R^1$  与  $R^2$  一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环, 其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代;

$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的低级烷基;

$R^5$  为 H 或为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的烷基;

$R^7$  为下式基团:



其中:

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基;

$m$  为 0 或 1;

$p$  为整数 0-5;

$A_1$  为 CH 或 N;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 而当  $p$  为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,  $S(O)(R^{10})$ ,  $S(O)_2(R^{10})$ , 或  $O(R^{10})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或 O, 而当  $p$  为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰

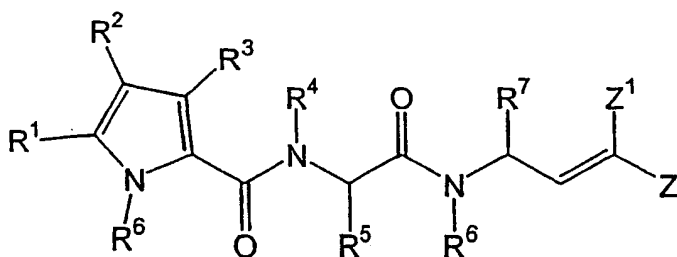
基基团，且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团；

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_n$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子，其中当  $A_2$  存在时环中的每条虚线表示单键，而当  $A_2$  不存在时，则表示氢原子；和

$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)OR^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})OR^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ,  $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , 其中  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代, 或者  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代。

或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义。

13. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物, 或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物:



其中:

$R^1$  为 H, 卤素或烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基或杂芳基基团, 其中的烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

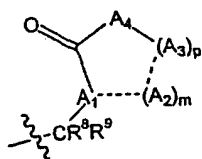
$R^2$  和  $R^3$  各自独立地为 H, 卤素或烷氧基或低级烷基基团, 其中烷氧基或低级烷基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

或者  $R^1$  与  $R^2$  一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环, 其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的低级烷基;

$R^5$  为 H 或为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的烷基;

$R^7$  为下式基团:



其中:

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基;

$m$  为 0 或 1, 条件是当  $m$  为 0 且  $R^1$  与  $R^2$  一起形成芳环时, 该芳环是未取代的;

$p$  为整数 0-5;

$A_1$  为 CH 或 N;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,  $S(O)(R^{10})$ ,  $S(O)_2(R^{10})$ , 或  $O(R^{10})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中每个

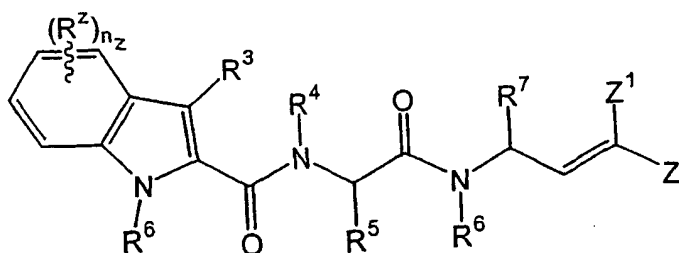
$R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基，各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团，且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团；

条件是在上述  $A_1$ ， $(A_2)_m$ ， $(A_3)_p$ ， $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子，其中当  $A_2$  存在时环中的每条虚线表示单键，而当  $A_2$  不存在时，则表示氢原子；和

$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H，F，烷基，环烷基，杂环烷基，芳基或杂芳基，其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代， $-C(O)R^{15}$ ， $-CO_2R^{15}$ ， $-CN$ ， $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ， $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ， $-C(S)R^{15}$ ， $-C(S)OR^{15}$ ， $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ， $-C(=NR^{15})R^{16}$ ， $-C(=NR^{15})OR^{16}$ ， $-NO_2$ ， $-SOR^{16}$ ， $-SO_2R^{15}$ ， $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ， $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ， $-SONR^{15}$ ， $-SO_3R^{15}$ ， $-PO(OR^{15})_2$ ， $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ， $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ， $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ， $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ， $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ，其中  $R^{15}$ ， $R^{16}$ ， $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团，其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代，或者  $R^{15}$ ， $R^{16}$ ， $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基，并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代，

或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团，其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义。

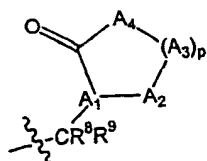
14. 根据权利要求 13 的下式化合物：



其中：

每个  $R^z$  为 H 或适当取代基,  $n_z$  为整数 1-4;

$R^7$  为下式基团:



其中:

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基;

$p$  为整数 1-5;

$A_1$  为 CH 或 N;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 而当  $p$  为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,  $S(O)(R^{10})$ ,  $S(O)_2(R^{10})$ , 或  $O(R^{10})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基;

$A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或 O, 其中  $R^{10}$  和  $R^{11}$  各自独立地为 H 或低级烷基, 且  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子; 和

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , Z 和  $Z^1$  各自如权利要求 13 中定义。

15. 根据权利要求 14 的化合物, 其中各  $R^z$  独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 未取代的低级烷基, 卤代烷基, 和低级烷氧基烷基。

16. 根据权利要求 12, 13 或 14 中任一项的化合物, 其中:

$A_1$  为 CH 或 N;

$A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,

或 O, 其中每一个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或 O, 而当 p 为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的每条虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则表示氢原子; 和

$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ,  $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , 其中  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义。

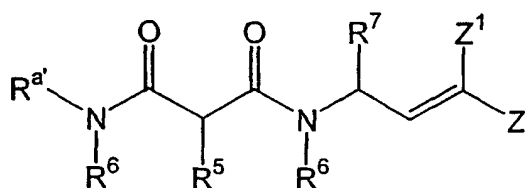
17. 根据权利要求 12, 13 或 14 中任一项的化合物, 其中所述取代的烷基、芳基、环烷基、杂环烷基或杂芳基包括一个或多个独立选自以下的取代基; 烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、硝基、氨基、氰基、卤素、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、芳氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、杂芳氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、芳基羰基、芳基羰氧基、芳氧基羰基、环烷基羰基、环烷基羰氧基、环烷氧基羰基、杂芳基羰基、杂芳基羰氧基、杂芳氧基羰基、杂环烷基羰



基、杂环烷基羰氧基、杂环烷氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、氧代、硫代、磺基、烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环烷基氨基、杂芳基氨基、二烷基氨基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、杂芳基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基硫代羰基、环烷基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、杂环烷基氨基硫代羰基、杂芳基氨基硫代羰基、二烷基氨基硫代羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、环烷基硫代羰基氨基、芳基硫代羰基氨基、杂环烷基硫代羰基氨基、杂芳基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、巯基、烷硫基、芳硫基和杂芳硫基，而且上述取代基中存在的任何烷基、亚烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基部分可进一步被一个或多个适当取代基取代。

18. 根据权利要求 12, 13 或 14 中任一项的化合物，其中所述取代的烷基、亚烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基部分可进一步被一个或多个选自以下的适当取代基取代：硝基，氨基，氰基，卤素，卤代烷基，卤代芳基，羟基，氧代，羟氨基，烷基氨基，二烷基氨基，巯基以及未取代的烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、烷氧基、芳氧基、烷硫基或芳硫基基团，并且其中所述芳基或杂芳基部分可以被亚烷二氧基取代。

19. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物，或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物、或可药用的溶剂化物：



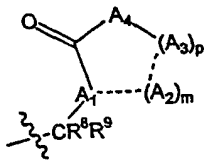
其中:

$R^a$  为烷基, 芳基, 环烷基, 杂环烷基或杂芳基, 它们是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代;

$R^5$  为 H 或未取代的或被一个或多个适当取代基取代的烷基,

各  $R^6$  独立地为 H 或为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的低级烷基;

$R^7$  为下式基团:



其中:

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基;

$m$  为 0 或 1;

$p$  为整数 0-5;

$A_1$  为 CH 或 N;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,  $S(O)(R^{10})$ ,  $S(O)_2(R^{10})$ , 或  $O(R^{10})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或为烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的每条虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则表示氢原子; 和

$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂

芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)OR^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})OR^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ,  $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , 其中  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代。

或者 Z 和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中 Z 和  $Z^1$  如上定义。

20. 根据权利要求 19 的化合物, 其中:

$A_1$  为 CH 或 N;

$A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中每一个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或 O, 而当 p 为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_n$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的每条虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则表示氢原子; 和

Z 和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂

芳基，其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代， $-C(O)R^{15}$ ， $-CO_2R^{15}$ ， $-CN$ ， $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ， $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ， $-C(S)R^{15}$ ， $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ， $-NO_2$ ， $-SOR^{16}$ ， $-SO_2R^{15}$ ， $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ， $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ， $-SONR^{15}$ ， $-SO_3R^{15}$ ， $-PO(OR^{15})_2$ ， $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ， $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ， $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ， $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ， $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ，其中  $R^{15}$ ， $R^{16}$ ， $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团，其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代，或者  $R^{15}$ ， $R^{16}$ ， $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基，并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代，或者  $Z$  和  $Z'$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团，其中  $Z$  和  $Z'$  如上定义。

21. 根据权利要求 8, 9, 12, 13, 14, 19 或 20 中任一项的化合物，其中  $R^5$  为 H 或为低级烷基、芳基烷基、杂芳基烷基或环烷基烷基基团，直链饱和烃部分或不饱和烃部分，其中所述低级烷基、芳基烷基、杂芳基烷基或环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代。

22. 根据权利要求 21 的化合物，其中  $R^5$  为 H 或为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基基团，这些基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代。

23. 根据权利要求 16 的化合物，其中  $R^5$  为 H 或为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基基团，这些基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代。

24. 根据权利要求 21 的化合物，其中所述取代的甲基、乙基、

正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基基团是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代。

25. 根据权利要求 21 的化合物，其中-甲基噻吩基基团的噻吩基部分被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代。

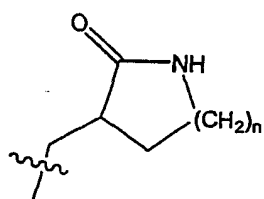
26. 根据权利要求 21 的化合物，其中取代苺基的苺基部分被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代。

27. 根据权利要求 8, 9, 12, 13, 14, 19 或 20 中任一项的化合物，其中  $R^5$  是 H, 乙基, 2-丙炔-1-基, 甲基环己基, 或取代或未取代的苺基, 其中取代苺基的苺基部分包括一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的取代基。

28. 根据权利要求 16 的化合物，其中  $R^5$  是 H, 乙基, 2-丙炔-1-基, 甲基环己基, 或取代或未取代的苺基, 其中取代苺基的苺基部分包括一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的取代基。

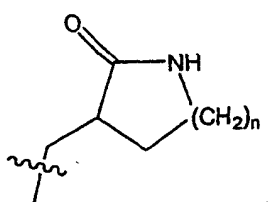
29. 根据权利要求 8, 9, 12, 13, 14, 19 或 20 中任一项的化合物、前药、可药用盐、药物活性代谢物、或可药用盐，其中  $m$  为 0 且  $p$  也为 0, 或者  $m$  为 1, 而  $p$  为 1 或 2。

30. 根据权利要求 8, 9, 12, 13, 14, 19 或 20 中任一项的化合物，其中  $R^7$  选自  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -烷基;  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ; 和



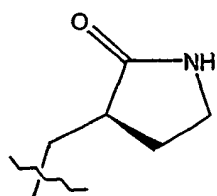
其中  $n$  为 1 或 2。

31. 根据权利要求 16 的化合物, 其中  $R^7$  选自  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 烷基;  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ; 和



其中  $n$  为 1 或 2。

32. 根据权利要求 8, 9, 12, 13, 14, 19 或 20 的化合物, 其中  $R^7$  为:



33. 根据权利要求 8, 12, 13 或 19 中任一项的化合物, 前药, 可药用盐, 药物活性代谢物, 或可药用的溶剂化物, 其中  $Z$  和  $Z'$  各自独立地选自 H, 烷基, 其中烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代, 和  $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$  或它们所连接的原子一起形成杂环烷基, 该杂环烷基任选被一个或多个适当取代基取代。

34. 根据权利要求 9 的化合物, 前药, 可药用盐, 药物活性代谢物, 或可药用的溶剂化物,  $Z$  和  $Z'$  各自独立地选自 H, 未取代的或被一个或多个适当取代基取代的低级烷基,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2-$ 烷基和  $-\text{CO}_2-$ 环烷基, 或者与它们所连接的原子一起形成杂环烷基, 后者任选被一个或

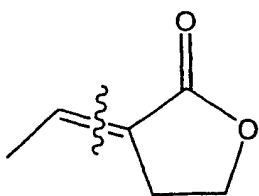
多个氧代或硫代基团取代。

35. 根据权利要求 16 的化合物, 前药, 可药用盐, 药物活性代谢物, 或可药用的溶剂化物, 其中 Z 和 Z<sup>1</sup> 各自独立地选自 H, 未取代的或被一个或多个适当取代基取代的低级烷基, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-烷基和 -CO<sub>2</sub>-环烷基, 或者与它们所连接的原子一起形成杂环烷基, 后者任选被一个或多个氧代或硫代基团取代。

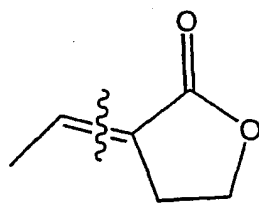
36. 根据权利要求 20 的化合物, 前药, 可药用盐, 药物活性代谢物, 或可药用的溶剂化物, 其中 Z 和 Z<sup>1</sup> 各自独立地选自 H, 未取代的或被一个或多个适当取代基取代的低级烷基, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-烷基和 -CO<sub>2</sub>-环烷基, 或者与它们所连接的原子一起形成杂环烷基, 后者任选被一个或多个氧代或硫代基团取代。

37. 根据权利要求 8, 12, 13 或 19 中任一项的化合物, 前药, 可药用盐, 药物活性代谢物, 或可药用的溶剂化物, 其中 Z 和 Z<sup>1</sup> 不能同时为 H。

38. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 Z<sup>1</sup> 为 H, 而 Z 为 -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>))<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>))<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>(环-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), 或者 Z<sup>1</sup> 和 Z 与它们所连接的原子一起形成

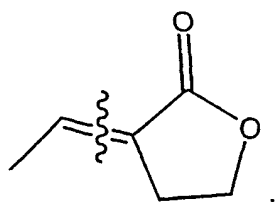


39. 根据权利要求 16 的化合物, 其中 Z<sup>1</sup> 为 H, 而 Z 为 -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>))<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>))<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>(环-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), 或者 Z<sup>1</sup> 和 Z 与它们所连接的原子一起形成



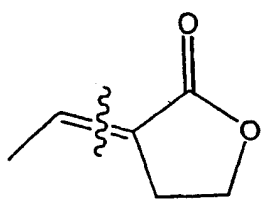
40. 根据权利要求 1, 8, 12, 13 或 19 中任一项的化合物, 前药, 可药用盐, 药物活性代谢物, 或可药用的溶剂化物, 其中  $Z^1$  为 H 或低级烷基, 而  $Z$  为  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -烷基,  $-CO_2$ -烷基芳基,  $-CO_2$ -烷基杂芳基,  $-CO_2$ -环烷基基团, 其中的低级烷基、-烷基、-环烷基、-烷基芳基和-烷基杂芳基部分是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成杂环烷基, 该杂环烷基任选被取代。

41. 根据权利要求 8, 12, 13, 19 或 20 的化合物, 可药用盐, 药物活性代谢物, 或可药用的溶剂化物, 其中  $Z$  选自乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丙氧基羰基、(2,2-二甲基丙基)-氧基羰基、苄氧基羰基、吡啶亚甲基氧基羰基、环丁氧基羰基、环戊氧基羰基、环己氧基羰基和环庚氧基羰基, 其中的乙氧基、叔丁氧基、异丙氧基、(2,2-二甲基丙基)-氧基、苄基、吡啶亚甲基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成

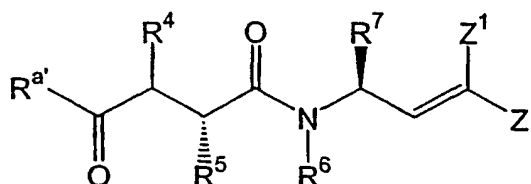


42. 根据权利要求 41 的化合物, 前药, 可药用盐, 药物活性代谢物, 或可药用的溶剂化物, 其中  $Z$  选自乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丙氧基羰基、(2,2-二甲基丙基)氧基羰基、苄氧基羰基、吡啶基亚甲氧基羰基、环丁氧基羰基、环戊氧基羰基、环己氧基羰基和环庚氧基羰基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



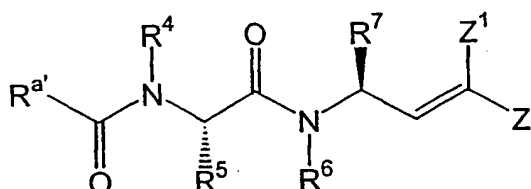


43. 根据权利要求 10 的下式化合物:



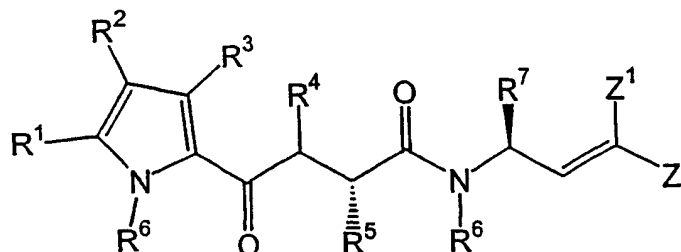
其中  $R^{a'}$  为烷基, 环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、芳基和杂芳基是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代, 且  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z$  和  $Z^1$  各自如权利要求 10 中定义。

44. 根据权利要求 11 的下式化合物:



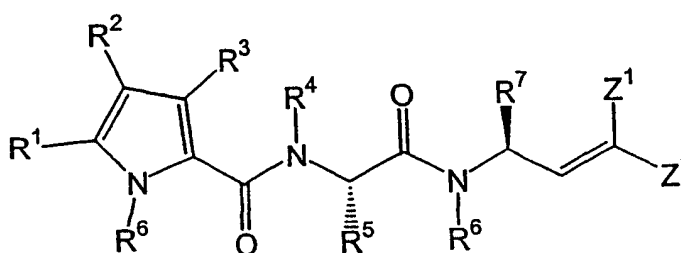
其中  $R^{a'}$  为烷基, 环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、芳基和杂芳基是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代, 且  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z$  和  $Z^1$  各自如权利要求 11 中定义。

45. 根据权利要求 12 的下式化合物:



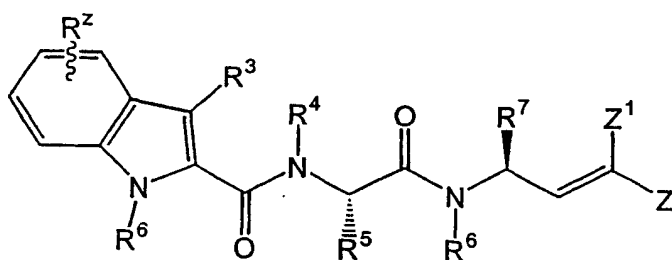
其中  $R^1$  为烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基, 芳基和杂芳基是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代, 且  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z$  和  $Z^1$  各自如权利要求 12 中定义。

46. 根据权利要求 13 的下式化合物:



其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z$  和  $Z^1$  各自如权利要求 13 中定义。

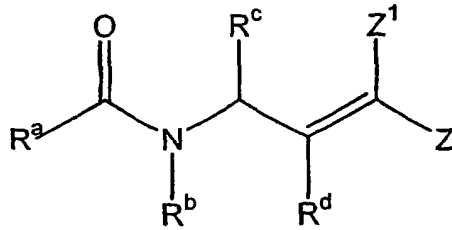
47. 根据权利要求 14 的下式化合物:



其中  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z$  和  $Z^1$  各自如权利要求 14 中定义。

48. 根据权利要求 12 或 13 的化合物, 其中  $R^1$  选自氢和低级烷基、苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基或异噁唑基基团, 其中低级烷基、苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基或异噁唑基基团是未取代的或被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和亚烷二氧基的取代基取代。

## 49. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物:

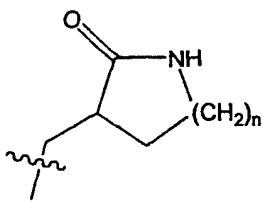


其中:

$R^a$  为  $(C_1-C_4)$  烷基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_3-C_8)$  环烷基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_1-C_4)$  烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_3-C_8)$  环烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂环烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_1-C_4)$  烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_3-C_8)$  环烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂环烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 其中的每一个  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

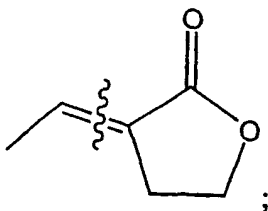
$R^b$  和  $R^d$  各自独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基;

$R^c$  选自  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ;  $-CH_2CH_2C(O)NH$ -烷基;  $-CH_2NHC(O)CH_3$ ; 和

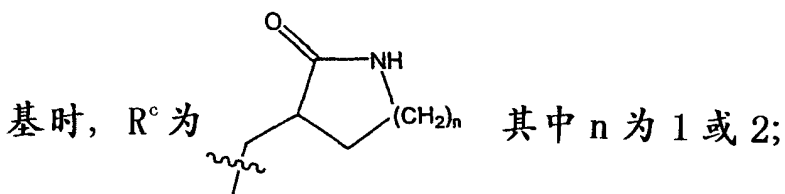


其中  $n$  为 1 或 2; 和

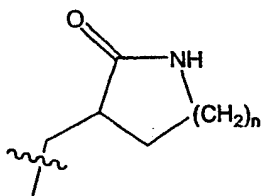
$Z^1$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基, 以及  $Z$  为  $-CO_2$ -烷基,  $-CO_2$ -环烷基,  $-CO_2$ -烷基芳基或  $-CO_2$ -烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



条件是当  $R^a$  为吡唑基羰基氨基-( $C_1-C_4$ )烷基(其中的吡唑基部分被一个或多个适当取代基取代)或者  $R^a$  不是氨基取代的( $C_1-C_4$ )烷基羰基氨基-( $C_1-C_4$ )烷基或者  $R^a$  不是氨基取代的( $C_1-C_4$ )烷基羰基-( $C_1-C_4$ )烷



以及当  $R^a$  为吡唑基羰基氨基-( $C_1-C_4$ )烷基(其中的吡唑基部分是未取代的)或者  $R^a$  是( $C_1-C_4$ )烷基氨基羰基-( $C_1-C_4$ )烷基, ( $C_3-C_8$ )环烷基氨基羰基-( $C_1-C_4$ )烷基, 杂环烷基氨基羰基-( $C_1-C_4$ )烷基, 芳基氨基羰基-( $C_1-C_4$ )烷基, 杂芳基氨基羰基-( $C_1-C_4$ )烷基, 或杂芳基羰基氨基-( $C_1-C_4$ )烷基时(其中每一个( $C_1-C_4$ )烷基、( $C_3-C_8$ )环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基取代),  $R^c$  选自  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ;  $-CH_2CH_2C(O)NH$ -烷基;  $-CH_2NHC(O)CH_3$ ; 和



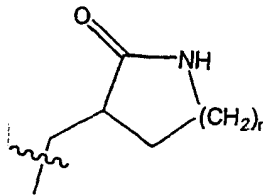
其中  $n$  为 1 或 2。

50. 根据权利要求 49 的化合物, 其中:

$R^a$  为( $C_1-C_4$ )烷基羰基-( $C_1-C_4$ )烷基, ( $C_5-C_6$ )环烷基羰基-( $C_1-C_4$ )烷基, 芳基羰基-( $C_1-C_4$ )烷基, 杂芳基羰基-( $C_1-C_4$ )烷基, ( $C_1-C_4$ )烷基羰基氨基-( $C_1-C_4$ )烷基,  $C_3-C_8$ 环烷基羰基氨基-( $C_1-C_4$ )烷基, 杂环烷基羰基氨基-( $C_1-C_4$ )烷基, 芳基羰基氨基-( $C_1-C_4$ )烷基, 杂芳基羰基氨基-( $C_1-C_4$ )烷基, ( $C_1-C_4$ )烷基氨基羰基-( $C_1-C_4$ )烷基, ( $C_5-C_6$ )环烷基氨基

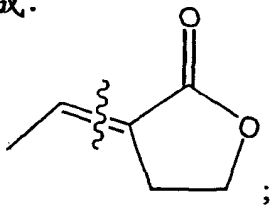
羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 杂环烷基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 芳基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 杂芳基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 其中每一个(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基取代

R<sup>c</sup> 为 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub> 或

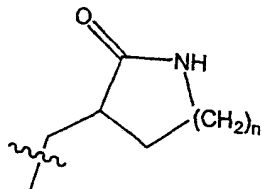


其中 n 为 1; 和

Z<sup>1</sup> 为 H 和 Z 为 -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>))<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>))<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>(环-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), 或者 Z<sup>1</sup> 和 Z 与它们所连接的原子一起形成:



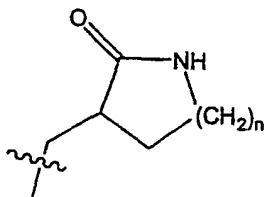
当 R<sup>a</sup> 为吡啶基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基时(其中的吡啶基部分被一个或两个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、未取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基和杂芳基的取代基取代, 且其中的芳基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代), R<sup>c</sup> 为:



其中 n 为 1,

以及当 R<sup>a</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 芳基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 杂芳基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 杂环

烷基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 芳基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 杂芳基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 杂环烷基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 芳基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 杂芳基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基时(其中的每个(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基取代), R<sup>c</sup>选自-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH-烷基; -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>; 和



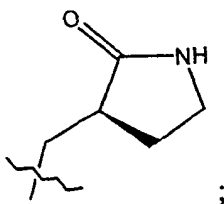
其中 n 为 1。

51. 根据权利要求 49 的化合物, 其中:

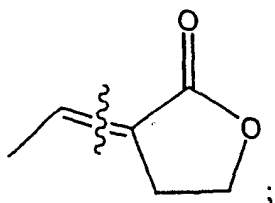
R<sup>a</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 苯基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 萘基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 吡咯基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 咪唑基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 吡咯基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 咪唑基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 苯基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 萘基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 苯基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 萘基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 其中的每一个 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、苯基、萘基、吡咯基和咪唑基部分是未取代的或者被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基、和杂芳基的取代基取代, 其中的芳基、杂环烷基或杂芳基是未取代的或者被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代;

R<sup>b</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自为 H;

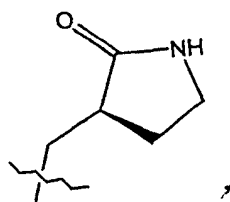
R<sup>c</sup> 为 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub> 或



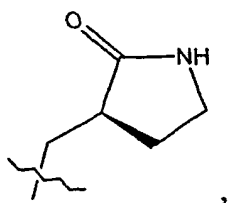
$Z^1$  为 H,  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成:



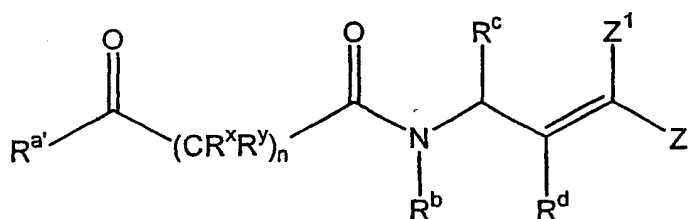
条件是当  $R^a$  为吡啶基羰基氨基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基时(其中的吡啶基部分被一个或两个独立选自卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、未取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基和  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷基的取代基取代);  $R^c$  为



以及当  $R^a$  是 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基羰基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, 苯基羰基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, 萘基羰基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, 吡咯基羰基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, 吡啶基羰基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基羰基氨基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, 吡咯基羰基氨基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, 吡啶基羰基氨基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, 苯基羰基氨基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, 萘基羰基氨基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基氨基羰基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, 苯基氨基羰基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基, 萘基氨基羰基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基时(其中的每一个( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基、苯基、萘基和吡咯基部分是未取代的或者被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基、和杂芳基的取代基取代, 其中的芳基、杂环烷基或杂芳基是未取代的或者被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代; 并且所述吡啶基部分是未取代的),  $R^c$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或



52. 根据权利要求 49 的下式化合物:



其中:

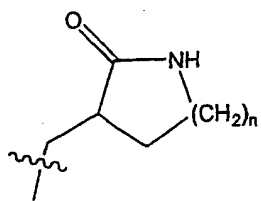
$R^a$  为  $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_3-C_8)$  环烷基, 芳基或杂芳基, 其中  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个独立选自  $(C_1-C_4)$  烷基、芳基、 $(C_3-C_8)$  环烷基, 杂环烷基、杂芳基、卤素、羟基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、亚烷二氧基、芳氧基、 $(C_3-C_8)$  环烷氧基、杂芳氧基和羧基的取代基取代, 其中的  $(C_1-C_4)$  烷基、芳基、 $(C_3-C_8)$  环烷基、杂环烷基、杂芳基部分任选被一个或多个  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  卤代烷基或芳基取代, 其中的芳基是未取代的或被一个或多个独立选自烷基、卤代烷基、亚烷二氧基、硝基、氨基、羟氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基或芳硫基的取代基取代;

$R^b$  和  $R^d$  各自独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基;

$n$  为 1, 2 或 3;

$R^x$  为 H, 且  $R^y$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基或芳烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基基团或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

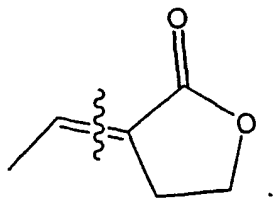
$R^c$  为:



其中  $n$  为 1 或 2; 和



$Z^1$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基, 以及  $Z$  为  $-CO_2-$  烷基,  $-CO_2-$  环烷基,  $-CO_2-$  烷基芳基或  $-CO_2-$  烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



53. 根据权利要求 52 的化合物, 其中:

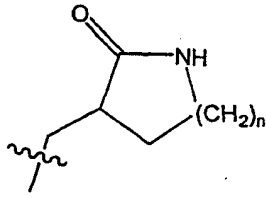
$R^a$  是  $(C_1-C_4)$  烷基, 吡咯基, 咪唑基, 苯基或萘基, 其中  $(C_1-C_4)$  烷基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  卤代烷氧基的取代基取代, 并且吡咯基、咪唑基、苯基或萘基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基和杂芳基的取代基取代, 其中的芳基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代;

$R^b$  和  $R^d$  各自为 H;

$n$  为 1 或 2;

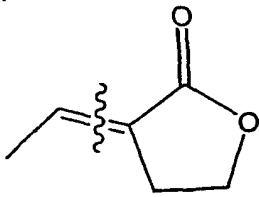
$R^x$  为 H, 且  $R^y$  为取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代;

$R^c$  为:



其中  $n$  为 1; 和

$Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{环}-\text{C}_5\text{H}_9)$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成:



54. 根据权利要求 52 的化合物, 其中:

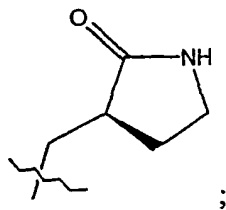
$R^a$  是未取代的 ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) 烷基, 或吡咯基、咪唑基、苯基或萘基基团, 其中吡咯基、咪唑基、苯基或萘基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷基或苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基的取代基取代, 其中的苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代;

$R^b$  和  $R^d$  各自为 H;

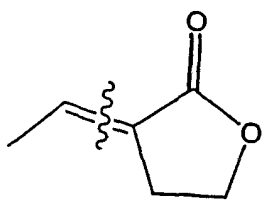
$n$  为 2;

$R^x$  为 H, 且  $R^y$  为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基, 其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基和卤素的取代基;

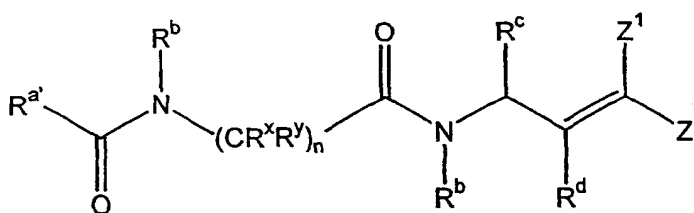
$R^c$  为:



$Z^1$  为 H, Z 为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 或者  $Z^1$  和 Z 与它们所连接的原子一起形成:



55. 根据权利要求 49 的下式化合物:



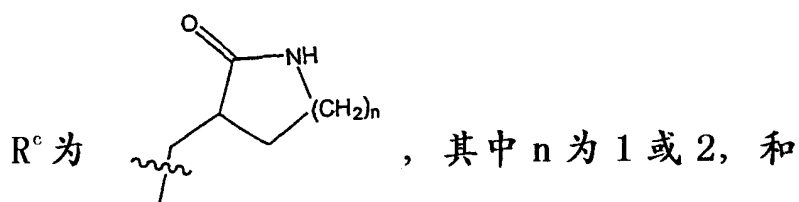
其中:

$R^{a'}$  为  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 苯基, 萘基, 吡咯基或咪唑基, 其中  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基或  $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷氧基的取代基取代, 并且苯基、萘基、吡咯基或咪唑基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基和杂芳基的取代基取代, 其中的芳基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代;

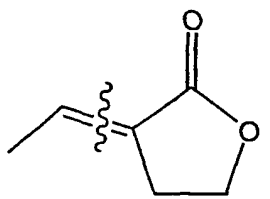
$n$  为 1, 2 或 3;

$R^x$  为 H, 且  $R^y$  为 H,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷基或芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基基团或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

$R^b$  和  $R^d$  各自独立地为 H 或  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基;



$Z^1$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基, 以及  $Z$  为  $-CO_2$ -烷基,  $-CO_2$ -环烷基,  $-CO_2$ -烷基芳基或  $-CO_2$ -烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



56. 根据权利要求 55 的化合物, 其中:

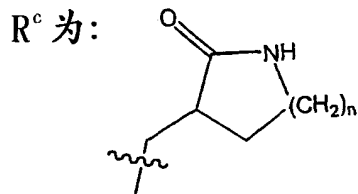
$R^a$  是吡咯基或咪唑基, 其中吡咯基或咪唑基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基或苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基的取代基取代, 其中的苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代;

$R^b$  和  $R^d$  各自为 H;

$n$  为 1 或 2;

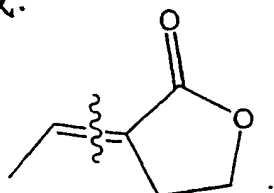
$R^x$  为 H, 且  $R^y$  为取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代;

并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代;



其中 n 为 1; 和

Z<sup>1</sup> 为 H 和 Z 为 -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -CO<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -CO<sub>2</sub>(环-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), 或者 Z<sup>1</sup> 和 Z 与它们所连接的原子一起形成:



57. 根据权利要求 55 的化合物, 其中:

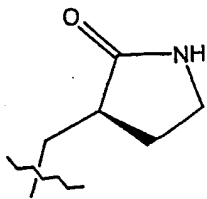
R<sup>a'</sup> 是吡咯基, 它是未取代的或被苯基、 $\alpha$ -萘基、 $\beta$ -萘基、2-氯苯基、2- $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、2,3-二氯苯基、4-异喹啉基、3-异丙基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基(邻甲苯基)、2-溴苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-甲基-异噁唑-5-基、3,3,3-三氟丙-1-基、或 2,3-苯并[d]间二氧杂环戊烯基取代;

R<sup>b</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自为 H;

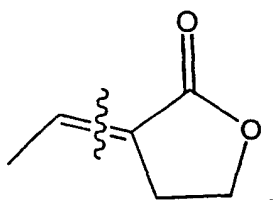
n 为 1;

R<sup>x</sup> 为 H, 且 R<sup>y</sup> 为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基, 其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基和卤素的取代基;

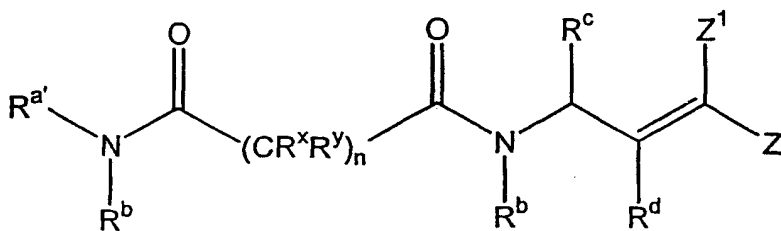
R<sup>c</sup> 为:



$Z^1$  为 H,  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成:



58. 根据权利要求 49 的下式化合物:



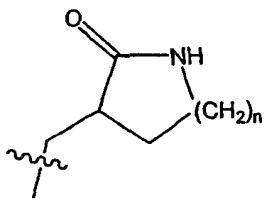
其中:

$R^a$  为  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基,  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$  环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_8)$  环烷基、杂环烷基, 芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

$n$  为 1, 2 或 3;

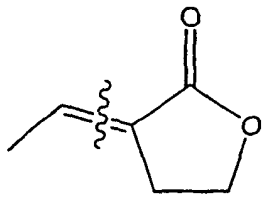
$R^x$  为 H, 且  $R^y$  为 H,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷基或芳烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基基团或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

$R^c$  选自  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 烷基;  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ; 和



其中  $n$  为 1 或 2; 和

$Z^1$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基, 以及  $Z$  为  $-CO_2-$  烷基,  $-CO_2-$  环烷基,  $-CO_2-$  烷基芳基或  $-CO_2-$  烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



59. 根据权利要求 58 的化合物, 其中:

$R^{a'}$  是 ( $C_1-C_4$ ) 烷基, 苯基或萘基, 其中 ( $C_1-C_4$ ) 烷基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  卤代烷氧基的取代基取代, 并且苯基或萘基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基、亚甲二氧基和苯基的取代基取代, 其中苯基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代;

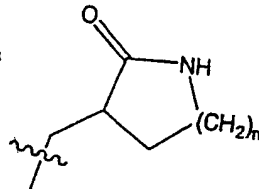
$n$  为 1 或 2;

$R^b$  和  $R^d$  各自为 H;

$R^x$  为 H, 且  $R^y$  为 H 或取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、

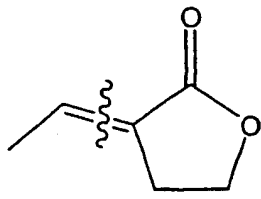
低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；

$R^c$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或



其中  $n$  为 1；和

$Z^1$  为 H 以及  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{环}-\text{C}_5\text{H}_9)$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成:



60. 根据权利要求 58 的化合物, 其中:

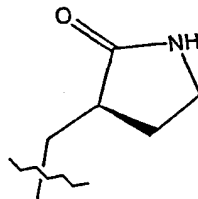
$R^{a'}$  是卤代苯基;

$n$  为 2;

$R^b$  和  $R^d$  各自为 H;

$R^x$  为 H, 且  $R^y$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基, 其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷氧基和卤素的取代基;

$R^c$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或

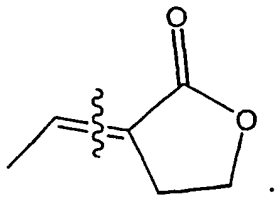


; 和

$Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形

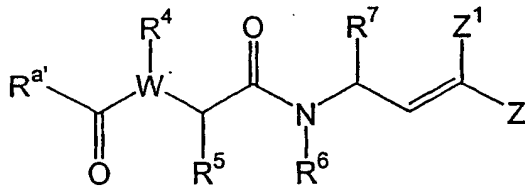


成:



61. 根据权利要求 52-60 中任一项的化合物, 其中  $R^v$  为 H, 乙基, 2-丙炔-1-基, 甲基环己基或苄基。

62. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物:



其中:

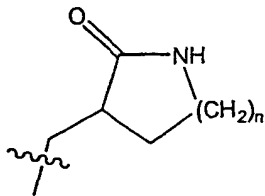
W 为 CH 或 N;

$R^{a'}$  为  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $C_3$ - $C_8$  环烷基, 芳基或杂芳基, 其中  $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代, 条件是  $R^{a'}$  不能是氨基取代的烷基;

$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基;

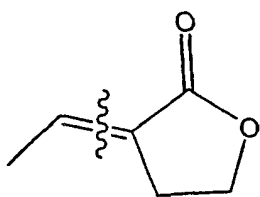
$R^5$  为 H,  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基或芳基烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

$R^7$  为:



其中 n 为 1 或 2, 和

$Z^1$  为 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基, Z 为  $-CO_2$ -烷基,  $-CO_2$ -环烷基,  $-CO_2$ -烷基芳基或  $-CO_2$ -烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和 Z 与它们所连接的原子一起形成



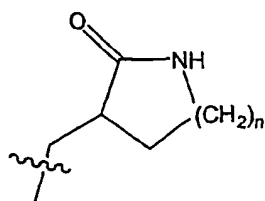
63. 根据权利要求 12 的化合物, 其中:

$R^{a'}$  是  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $C_5$ - $C_6$  环烷基, 苯基, 萘基, 或杂芳基, 其中苯基、萘基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基和杂芳基的取代基取代, 其中的芳基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代;

$R^4$  和  $R^6$  各自为 H;

$R^5$  为 H 或取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代;

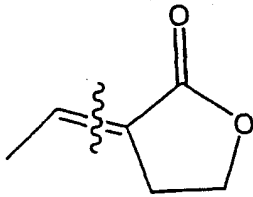
$R^7$  为:



其中  $n$  为 1; 和

$Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{环}-\text{C}_5\text{H}_9)$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一

起形成



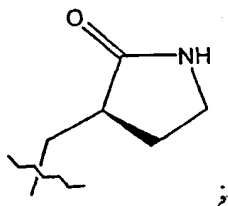
64. 根据权利要求 62 的化合物, 其中:

$R^a$  是  $C_1-C_4$  烷基,  $C_5-C_6$  环烷基, 苯基, 萘基, 吡咯基或吡啶基, 其中苯基, 萘基, 吡咯基或吡啶基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基、亚甲二氧基和苯基、萘基、异喹啉基、吡啶基或异噁唑基的取代基取代, 其中的苯基、萘基、异喹啉基、吡啶基和异噁唑基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代;

$R^4$  和  $R^6$  各自为 H;

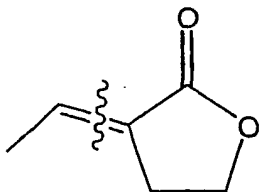
$R^5$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基, 其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基和卤素的取代基;

$R^7$  为:

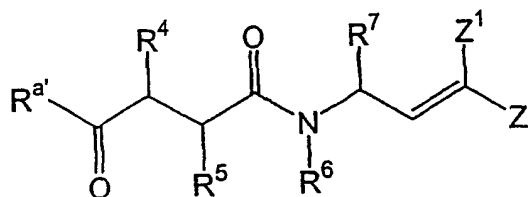


和

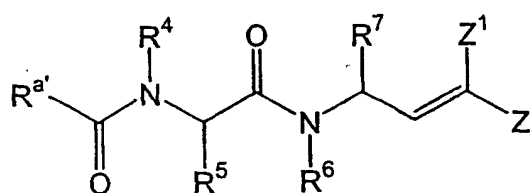
$Z^1$  为 H 且 Z 为  $-CO_2CH_2CH_3$ , 或者  $Z^1$  和 Z 与它们所连接的原子一起形成:



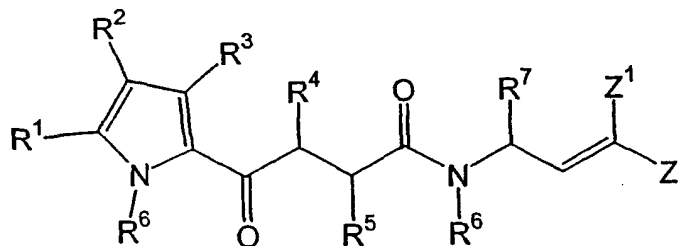
65. 根据权利要求 62 的下式化合物:



66. 根据权利要求 62 的下式化合物:



67. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物:



其中:

$R^1$  是 H, 卤素,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基, 或芳基或杂芳基基团, 其中芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

$R^2$  和  $R^3$  各自独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基; 或者

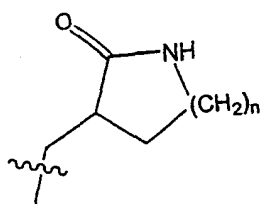
$R^1$  与  $R^2$  一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环, 其中的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代;

$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基;

$R^5$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基或芳基烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基

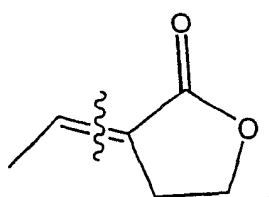
烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代；

$R^7$  选自  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -烷基； $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ；和



，其中  $n$  为 1 或 2，和

$Z^1$  为 H 或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基， $Z$  为  $-\text{CO}_2$ -烷基， $-\text{CO}_2$ -环烷基， $-\text{CO}_2$ -烷基芳基或  $-\text{CO}_2$ -烷基杂环芳基，或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



68. 根据权利要求 67 的化合物，其中：

$R^1$  为 H，卤素， $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基， $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  卤代烷基或苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基，其中的苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基是未取代的或被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基；

$R^2$  和  $R^3$  各自为 H；或者

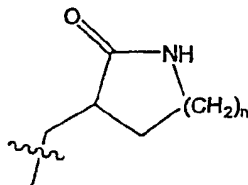
$R^1$  与  $R^2$  一起形成未取代的或被一个或多个适当取代基取代的苯环，并且  $R^3$  为 H。

$R^4$  和  $R^6$  各自为 H；

$R^5$  为 H 或为取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基，其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代；取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、

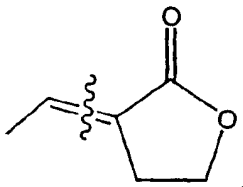
羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；

$R^7$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或



，其中  $n$  为 1；和

$Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{环}-\text{C}_5\text{H}_9)$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



69. 根据权利要求 67 的化合物，其中：

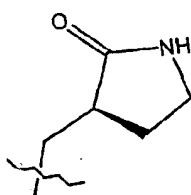
$R^1$  是 H, 苯基、 $\alpha$ -萘基、 $\beta$ -萘基、2-氯苯基、2- $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、2,3-二氯苯基、4-异喹啉基、3-异丙基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基、2-溴苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-甲基-异噁唑-5-基、3,3,3-三氟丙-1-基、或 2,3-苯并[d]间二氧杂环戊烯基；

$R^2$  和  $R^3$  各自为 H；

$R^4$  和  $R^6$  各自为 H；

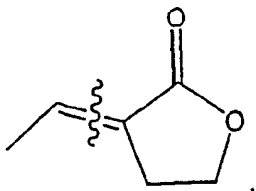
$R^5$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基，其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷氧基和卤素的取代基；

$R^7$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或

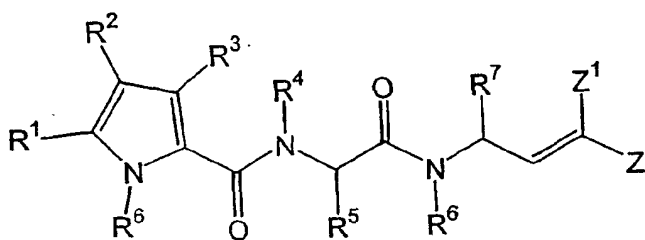


和

$Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成:



70. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物:



其中:

$R^1$  是 H, 卤素,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  卤代烷基, 或芳基或杂芳基基团, 其中芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

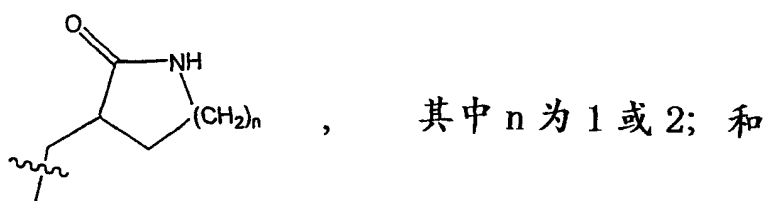
$R^2$  和  $R^3$  各自独立地为 H 或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基; 或者

$R^1$  与  $R^2$  一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环, 其中的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代;

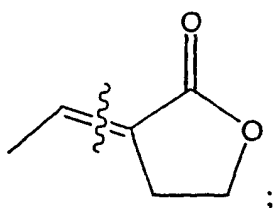
$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基;

$R^5$  为 H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  卤代烷基或芳基烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

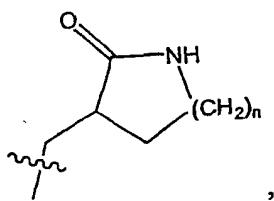
$R^7$  选自  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -烷基;  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ; 和



$Z^1$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基,  $Z$  为  $-CO_2-$  烷基,  $-CO_2-$  环烷基,  $-CO_2-$  烷基芳基或  $-CO_2-$  烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



条件是当  $R^1$  与  $R^2$  一起形成苯环且苯环是被取代时,  $R^7$  为:



其中  $n$  为 1 或 2。

71. 根据权利要求 70 的化合物, 其中:

$R^1$  为 H, 卤素,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基或苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基基团, 其中的苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代;

$R^2$  和  $R^3$  各自为 H, 或者

$R^1$  与  $R^2$  一起形成未取代的苯环, 且  $R^3$  为 H;

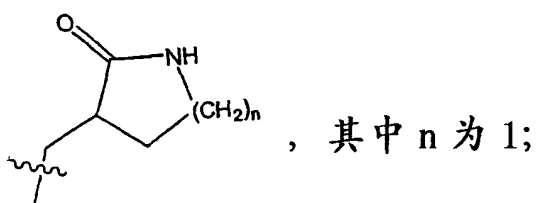
$R^4$  和  $R^6$  各自为 H;

$R^5$  为 H 或为取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、



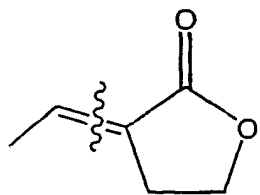
乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代；取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；

$R^7$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或



和

$Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{环}-\text{C}_5\text{H}_9)$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



72. 根据权利要求 70 的化合物, 其中:

$R^1$  是 H, 苯基、 $\alpha$ -萘基、 $\beta$ -萘基、2-氯苯基、2- $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、2,3-二氯苯基、4-异喹啉基、3-异丙基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基、2-溴苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-甲基-异噁唑-5-基、3,3,3-三氟丙-1-基、或 2,3-苯并[d]间二氧杂环戊烯基;

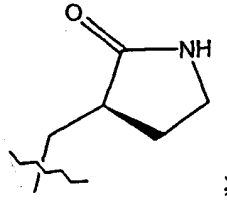
$R^2$  和  $R^3$  各自为 H,

$R^4$  和  $R^6$  各自为 H;

$R^5$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基

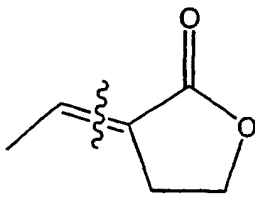
环己基、苄基或取代苄基，其中取代苄基的苄基部分包括一个或多个独立选自  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基和卤素的取代基；

$R^7$  为  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$  或

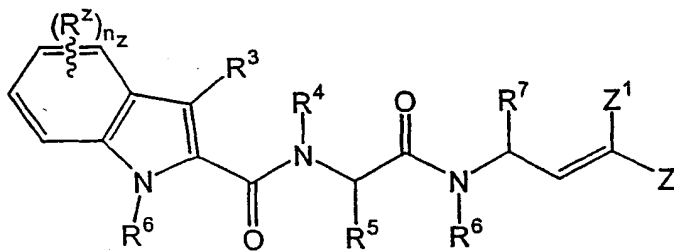


和

$Z^1$  为 H 且 Z 为  $-CO_2CH_2CH_3$ ，或者  $Z^1$  和 Z 与它们所连接的原子一起形成：



73. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物：



其中：

每个  $R^Z$  独立选自卤素和  $C_1-C_4$  烷氧基， $C_1-C_4$  烷基，芳基，杂环烷基或杂芳基基团，

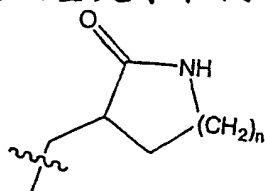
其中  $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  烷基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  卤代烷氧基的取代基取代，且芳基、杂环烷基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代，或者相邻位置上的两个  $R^Z$  一起为亚甲二氧基；且  $n_z$  为整数 1-4；

$R^3$  为 H，卤素， $C_1-C_4$  烷氧基，未取代的  $C_1-C_4$  烷基， $C_1-C_4$  卤代烷基和  $C_1-C_4$  烷氧基烷基；

$R^4$  和  $R^6$  独立地选自 H 或  $C_1-C_4$  烷基;

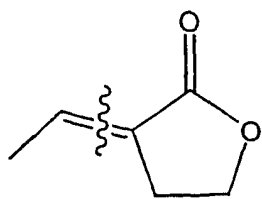
$R^5$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基或芳基烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

$R^7$  为:



其中  $n$  为 1 或 2; 和

$Z^1$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基, 且  $Z$  为  $-CO_2$ -烷基,  $-CO_2$ -环烷基,  $-CO_2$ -烷基芳基或  $-CO_2$ -烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



74. 根据权利要求 73 的化合物, 其中:

每个  $R^2$  独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷氧基、未取代的  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基和  $C_1-C_4$  烷氧基烷基, 且  $n_z$  为整数 1-2;

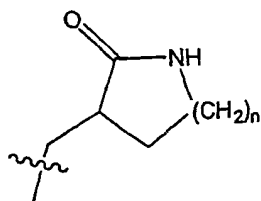
$R^3$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基;

$R^4$  和  $R^6$  各自为 H;

$R^5$  为 H 或为取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚

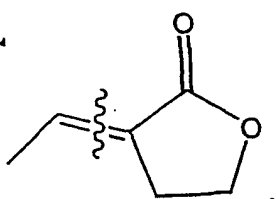
烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；

$R^7$  为：



其中  $n$  为 1；和

$Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{环}-\text{C}_5\text{H}_9)$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



75. 根据权利要求 73 的化合物，其中；

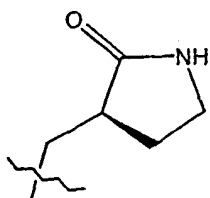
每个  $R^2$  独立选自卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷氧基、未取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基和  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  卤代烷基，且  $n_z$  为 1 或 2；

$R^3$  为 H；

$R^4$  和  $R^6$  各自为 H；

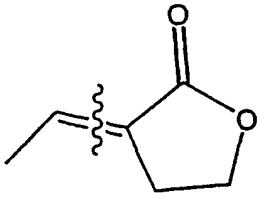
$R^5$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基，其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷氧基和卤素的取代基；

$R^7$  为：

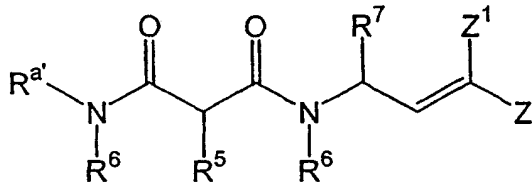


和

$Z^1$  为 H 且  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成：



76. 下式抗细小 RNA 病毒的化合物:



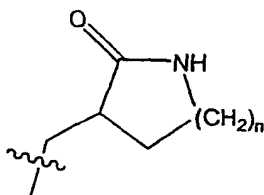
其中:

$R^{a'}$  为  $C_1-C_4$  烷基, 芳基,  $C_3-C_7$  环烷基, 杂环烷基或杂芳基, 其中  $C_1-C_4$  烷基、芳基、 $C_3-C_7$  环烷基、杂环烷基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个独立选自烷基、卤代烷基、亚烷二氧基、硝基、氨基、羟氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基或芳硫基、芳基或杂芳基的取代基取代, 其中的芳基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代,

各  $R^6$  独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基;

$R^5$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基或芳基烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代;

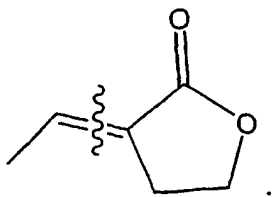
$R^7$  选自  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ;  $-CH_2CH_2C(O)NH-$  烷基;  $-CH_2NHC(O)CH_3$ ; 和



其中  $n$  为 1 或 2; 和

$Z^1$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基, 且  $Z$  为  $-CO_2-$  烷基,  $-CO_2-$  环烷基,  $-CO_2-$  烷基

芳基或 $-\text{CO}_2$ -烷基杂环芳基, 或者 $Z^1$ 和 $Z$ 与它们所连接的原子一起形成



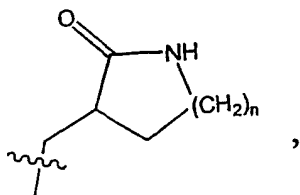
77. 根据权利要求 76 的化合物, 其中:

$R^{a'}$  为  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  卤代烷基, 苯基, 萘基,  $\text{C}_5$ - $\text{C}_6$  环烷基, 异喹啉基, 吡啶基或吡咯基, 其中苯基、萘基、异喹啉基、吡啶基或吡咯基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  卤代烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代;

各  $R^6$  均为 H;

$R^5$  为 H 或为取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代;

$R^7$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或

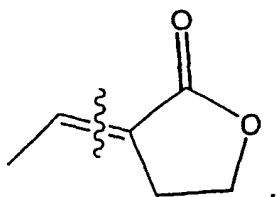


其中  $n$  为 1;

和

$Z^1$  为 H 且  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{环}-\text{C}_5\text{H}_9)$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一

起形成



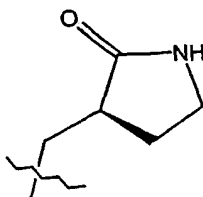
78. 根据权利要求 76 的化合物, 其中:

$R^{a'}$  是苯基, 该苯基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基的取代基取代;

每个  $R^6$  均为 H;

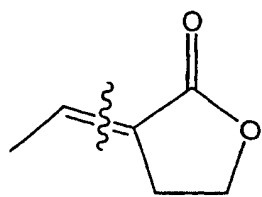
$R^5$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基, 其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基和卤素的取代基;

$R^7$  为  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$  或



和

$Z^1$  为 H, Z 为  $-CO_2CH_2CH_3$ , 或者  $Z^1$  和 Z 与它们所连接的原子一起形成:



79. 根据权利要求 62-78 中任一项的化合物, 其中  $R^5$  为 H, 乙基, 2-丙炔-1-基, 甲基环己基或苄基。

80. 根据权利要求 1, 8, 9, 12, 13, 14, 19, 20, 49, 62, 67, 70, 73 或 76 中任一项的化合物, 其具有在 H1-HeLa 细胞培养测定中  $EC_{50}$  值小于等于  $100\mu M$  的抗细小 RNA 病毒活性。

81. 根据权利要求 16 的化合物, 其具有在 H1-HeLa 细胞培养测定中  $EC_{50}$  值小于等于  $100\mu\text{M}$  的抗细小 RNA 病毒活性。

82. 一种药物组合物, 其包括:

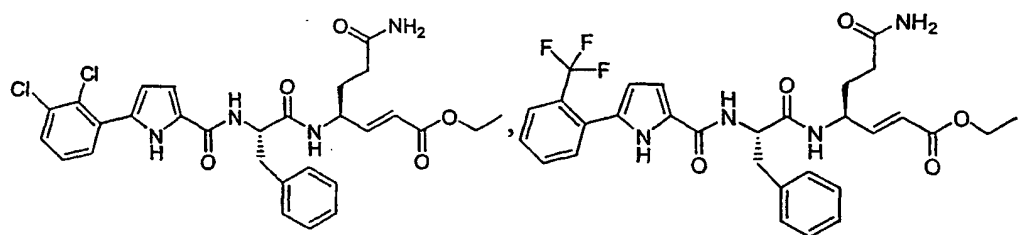
治疗有效量的至少一种选自权利要求 1, 8, 9, 12, 13, 14, 19, 20, 49, 62, 67, 70, 73 或 76 中任一项所述的化合物、前药、可药用盐、药物活性代谢物、和可药用的溶剂化物的抗细小 RNA 病毒剂; 和可药用的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。

83. 治疗细小 RNA 病毒蛋白酶活性介导的哺乳动物疾病的方法, 包括对需要治疗的哺乳动物给药治疗有效量的至少一种权利要求 1, 8, 9, 12, 13, 14, 19, 20, 49, 62, 67, 70, 73 或 76 中任一项所述的化合物、前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物。

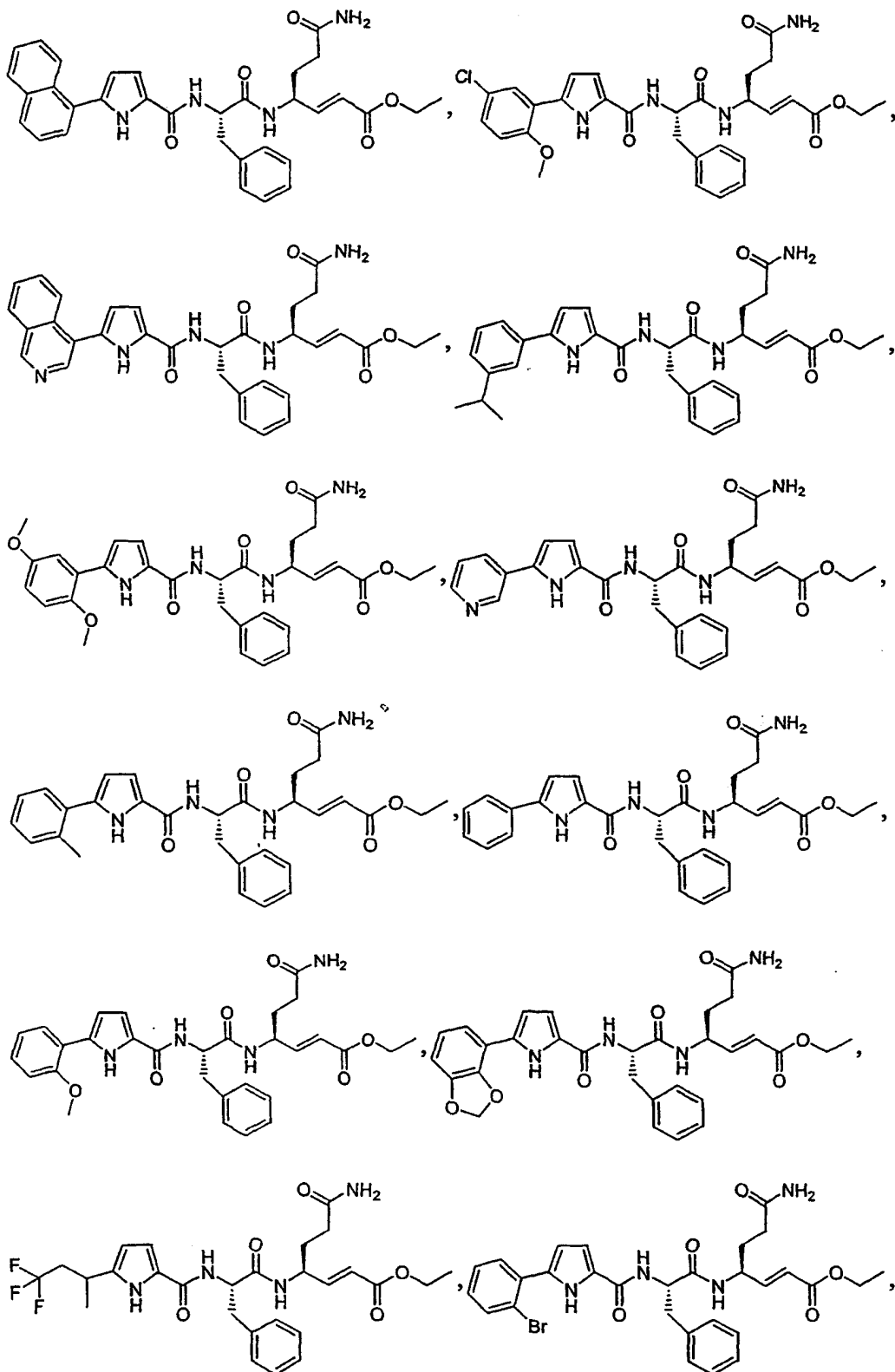
84. 抑制细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶活性的方法, 包括使细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶与有效量的至少一种权利要求 1, 8, 9, 12, 13, 14, 19, 20, 49, 62, 67, 70, 73 或 76 中任一项所述的化合物、前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物接触。

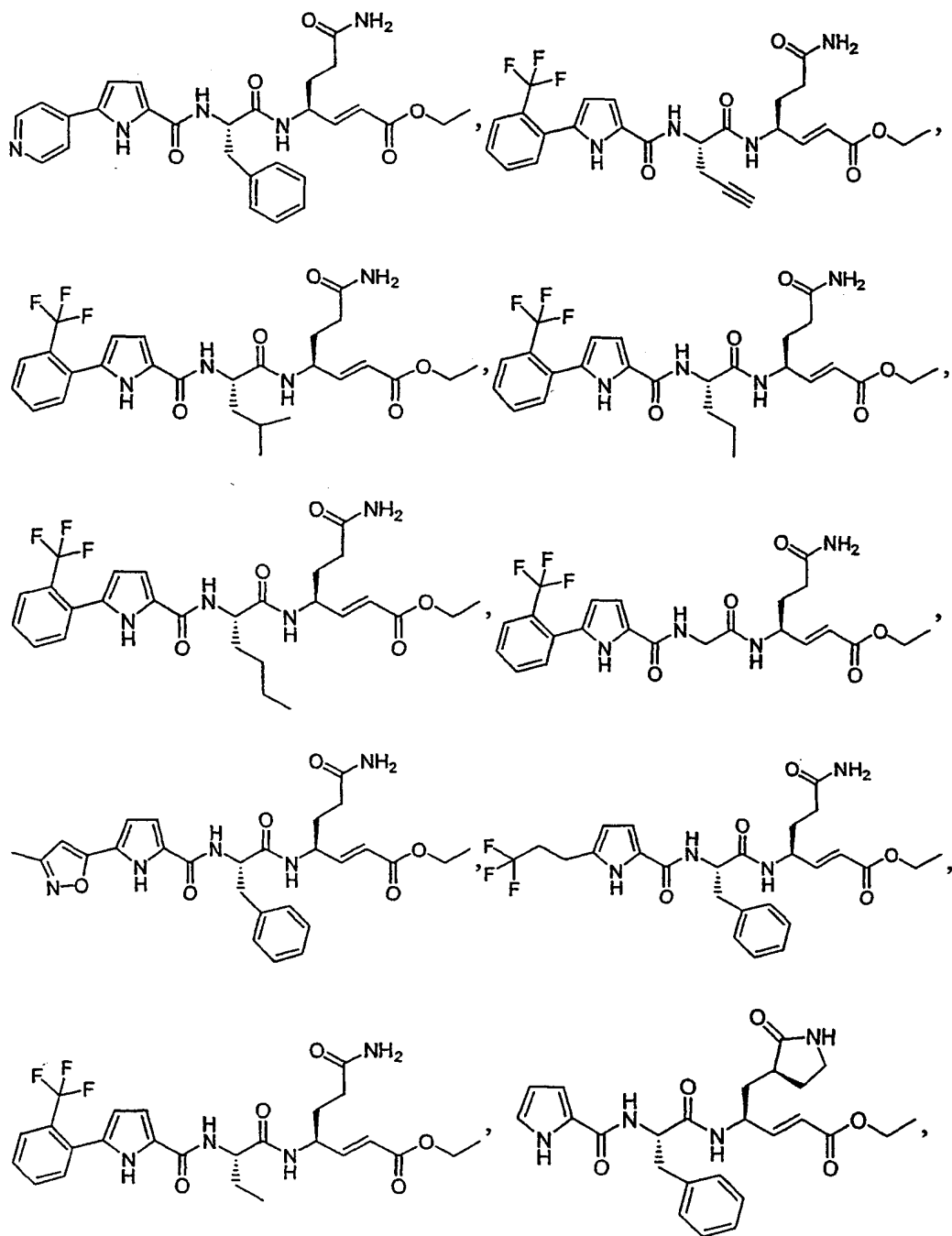
85. 根据权利要求 53 所述方法, 其中所述细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶为鼻病毒蛋白酶。

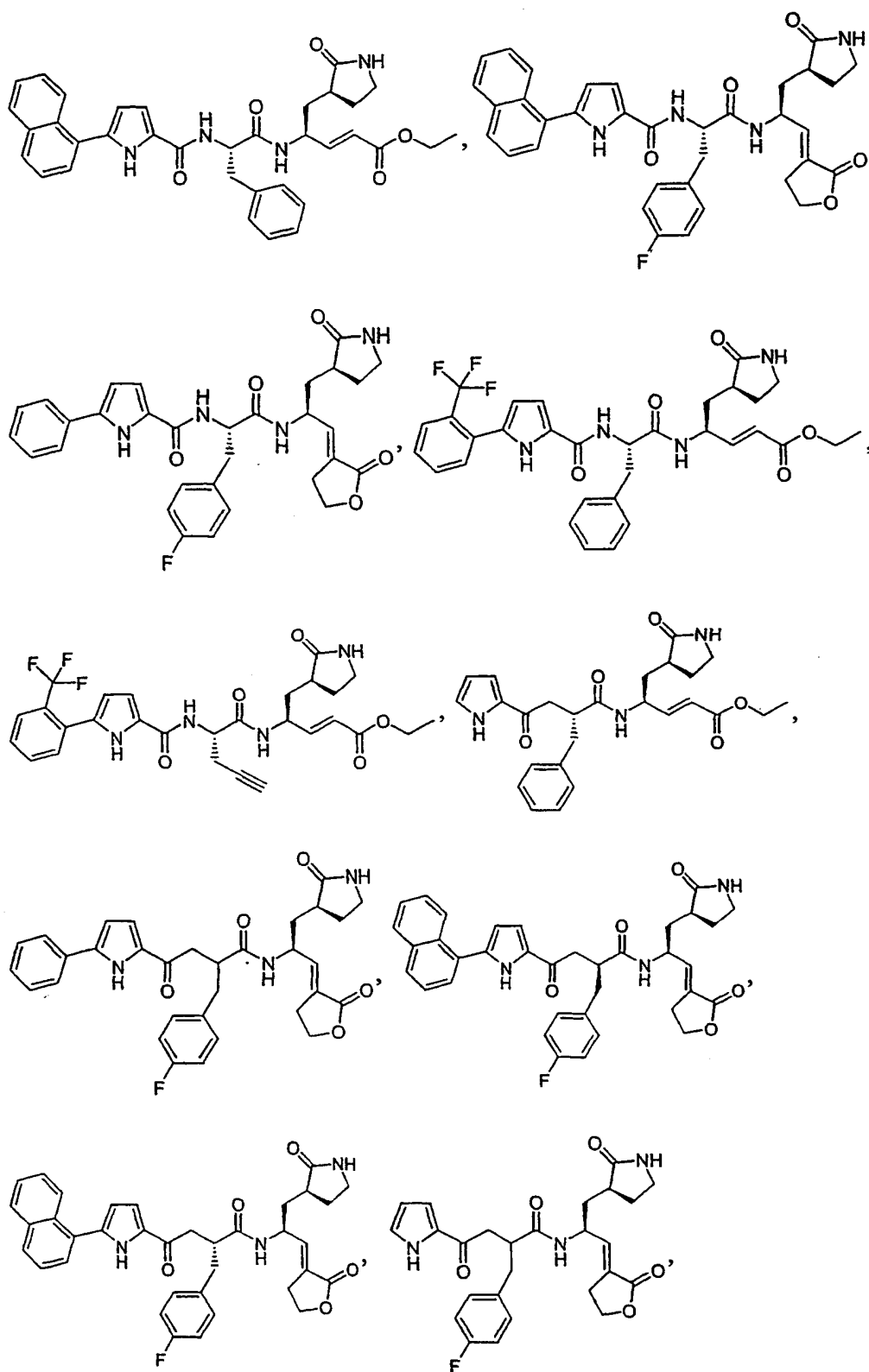
86. 选自以下的化合物:

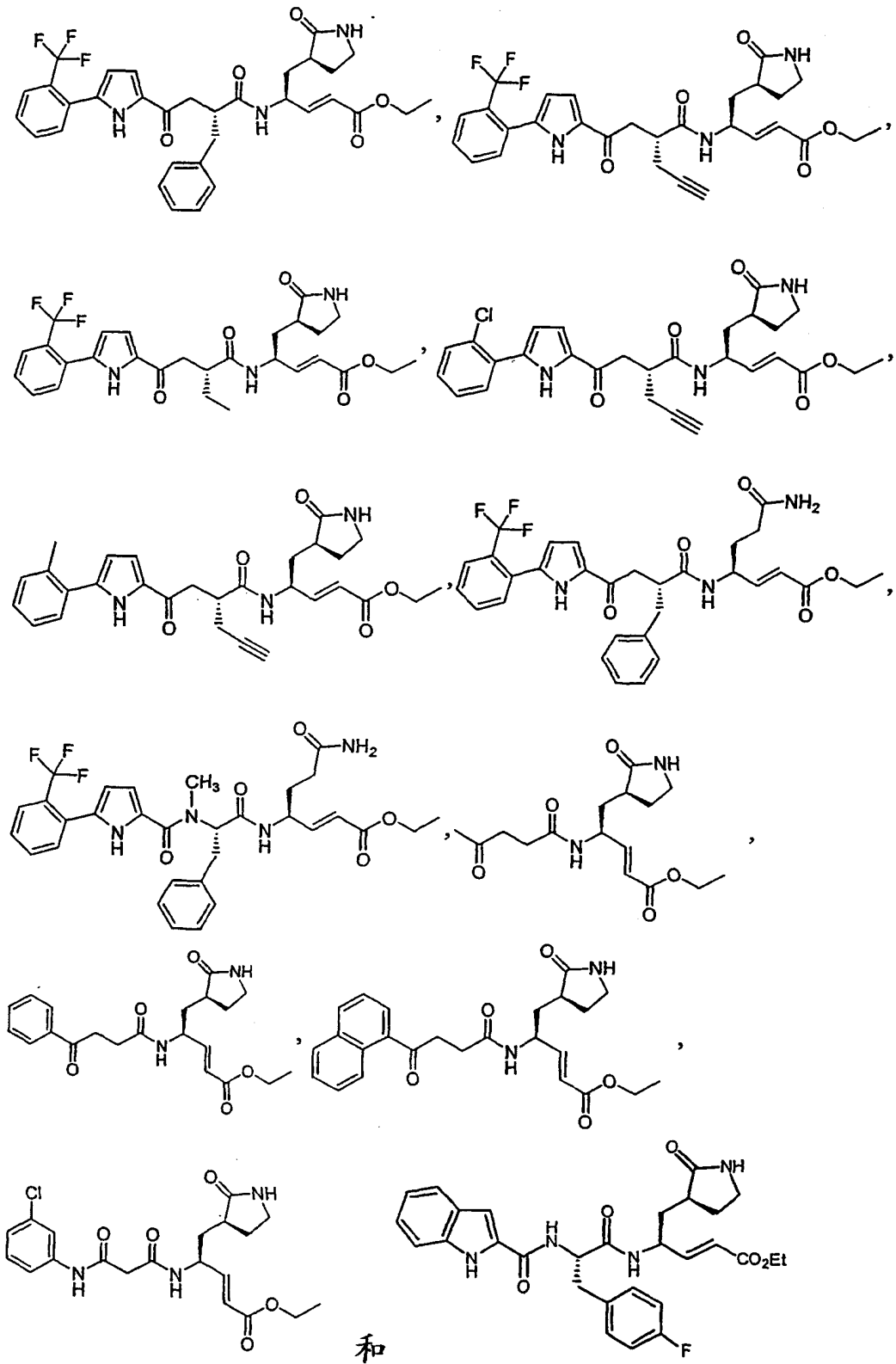




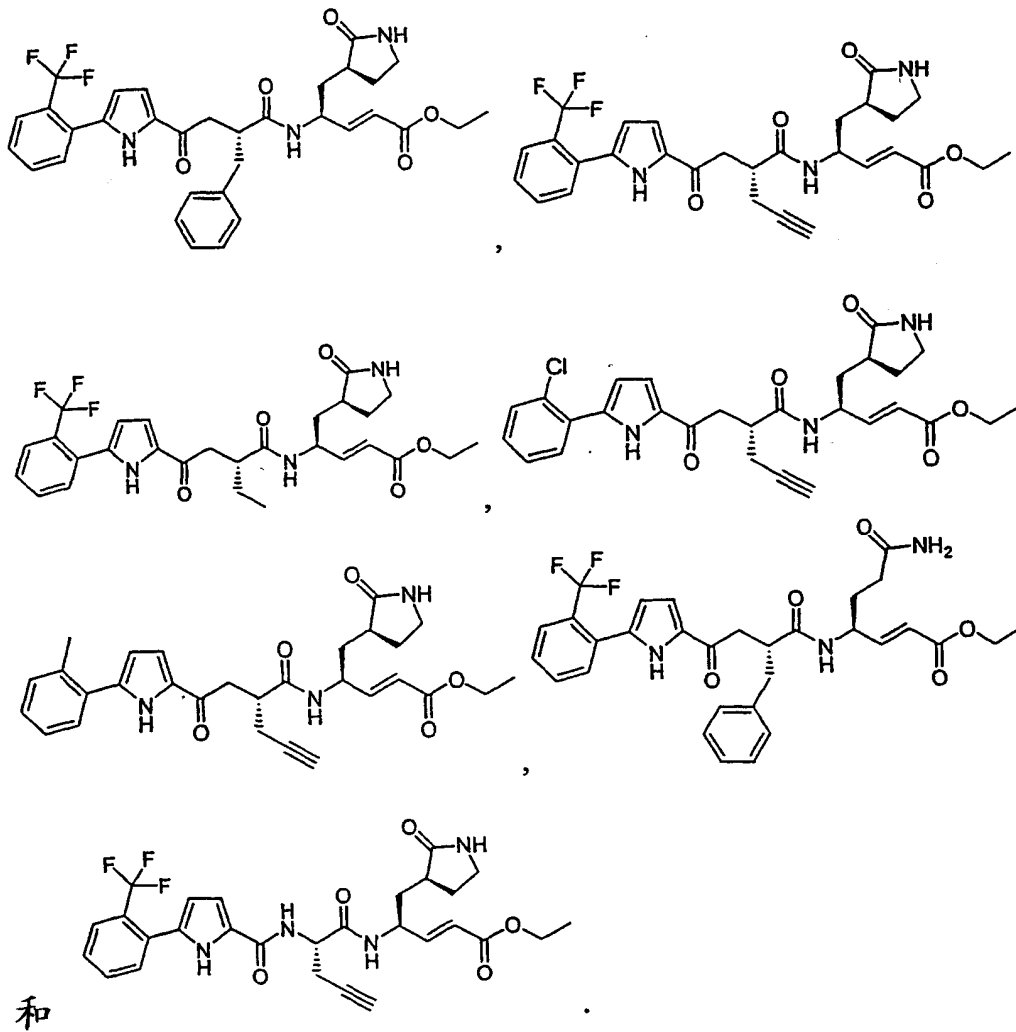








87. 根据权利要求86的化合物，其选自：



## 抗细小 RNA 病毒的化合物与组合物， 它们的药物用途，以及用于其合成的物质

### 发明背景

#### 发明领域

本发明涉及包含吡咯的拟肽化合物，它们能够抑制细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶，尤其是鼻病毒 3C 蛋白酶(RVPs)的酶活性，并且阻滞病毒在细胞培养物中的生长。本发明还涉及这些化合物在药物组合物中的用途、使用这些化合物和组合物治疗鼻病毒感染的方法、以及合成这些化合物的方法和用于这些合成的化合物。

#### 相关背景技术

细小 RNA 病毒是一族感染人和其它动物的微小无包膜正链含 RNA 病毒。这些病毒包括人鼻病毒、人脊髓灰质炎病毒、人柯萨奇病毒、人艾柯病毒、人和牛肠病毒、脑心肌炎病毒、脑膜炎病毒、口蹄疫病毒、甲肝病毒等。人鼻病毒是普通感冒的主要病因。迄今为止，市场上出售的药物还不能有效治愈普通感冒，而只能缓解其症状。

细小 RNA 病毒感染可以通过抑制蛋白水解作的细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶进行治疗。这些酶是细小 RNA 病毒自然成熟所需要的。它们负责将基因组大的多元蛋白自催化裂解成基本病毒蛋白。3C 蛋白酶家族成员有半胱氨酸蛋白酶，其中巯基常常裂解谷氨酰胺-甘氨酸的酰胺键。据认为对 3C 蛋白酶的抑制能阻断病毒多元蛋白的蛋白水解，进而通过干扰病毒颗粒的产生能阻滞病毒的成熟和复制。因此，用可被特异性识别的选择性小分子抑制这种半胱氨酸蛋白酶的加工过程应该是治疗和治愈这种性质的病毒感染，特别是普通感冒的重要且有效的途径。

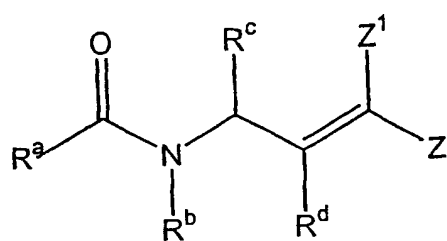
近来已发现了一些细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶酶活性的小分子抑制剂（即抗细小 RNA 病毒化合物）。例如，参见美国专利 5,856,530；美

国专利 5,962,487; 美国专利 6,020,371; 和 Dragovich 等递交的美国专利申请 09/301,977 (申请日 1999 年 4 月 29 日)。同样还可以参见: Dragovich 等, “不可逆人鼻病毒 3C 蛋白酶抑制剂的结构设计、合成和生物评价...”, J. Med. Chem. (1999), Vol. 42, No. 7, 1203-1212, 1213-1224; 和 Dragovich 等 “不可逆人鼻病毒 3C 蛋白酶抑制剂的固相合成...”, Bioorg. & Med. Chem. (1999), Vol. 7, 589-598. 但仍然需要发现可作为特别有效的抗细小 RNA 病毒剂的小分子化合物。

其它相关半胱氨酸蛋白酶如组织蛋白酶的抑制剂已经记载在例如下列文献中: 美国专利 5,374,623; 美国专利 5,498,616; 和 WIPO 国际公开 WO 94/04172, WO 95/15749, WO 97/19231, 和 WO 97/49668. 但仍然需要以细小 RNA 病毒 3C 半胱氨酸蛋白酶为靶标且具有需要的药物性质如高度特异性、良好的治疗指数或低毒性的抑制剂。

### 发明概述

本发明涉及可用于抑制细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶活性的通式 I 化合物, 或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物:



I

其中:

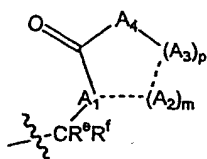
$R^a$  为烷基羰基烷基, 环烷基羰基烷基, 芳基羰基烷基, 杂芳基羰基烷基, 烷基羰基氨基烷基, 环烷基羰基氨基烷基, 杂环烷基羰基氨基烷基, 芳基羰基氨基烷基, 杂芳基羰基氨基烷基, 烷基氨基羰基烷基, 环烷基氨基羰基烷基, 杂环烷基氨基羰基烷基, 芳基氨基羰基烷基, 杂芳基氨基羰基烷基, 其中各烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳

基部分均是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代;

$R^b$  为 H 或为未取代的或者被一个或多个适当取代基取代的烷基;

$R^d$  为 H, 卤素, 羟基, 或为烷基、烷氧基或烷硫基基团, 其中的烷基、烷氧基或烷硫基基团为未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代;

$R^c$  为具有下式的基团:



$R^e$  和  $R^f$  各自独立地为 H 或低级烷基;

$m$  为 0 或 1, 条件是当  $m$  为 1 时,  $R^a$  不能为氨基取代的烷基羰基烷基或氨基取代的烷基羰基氨基烷基基团, 以及当  $m$  为 0 时,  $R^a$  选自烷基氨基羰基烷基、环烷基氨基羰基烷基、杂环烷基氨基羰基烷基、芳基氨基羰基烷基、杂芳基氨基羰基烷基和杂芳基羰基氨基烷基基团, 但  $R^a$  不能为取代的吡啶羰基氨基烷基;

$p$  为整数 0-5;

$A_1$  为 CH 或 N;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^g)(R^h)$ ,  $N(R^i)$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^g)(R^h)(R^i)$ ,  $N(R^g)(R^i)$ ,  $S(R^g)$ ,  $S(O)(R^g)$ ,  $S(O)_2(R^g)$ , 或  $O(R^g)$ , 其中各个  $R^g$ ,  $R^h$  和  $R^i$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^g)(R^h)$ ,  $N(R^i)$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 其中  $R^g$ ,  $R^h$  和  $R^i$  各自独立地为 H 或低级烷基;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^j)$ ,  $C(R^g)(R^h)$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 (即  $A_3$  不存在) 时,  $A_4$  为  $N(R^j)(R^k)$ ,  $C(R^g)(R^h)(R^i)$ , 和  $O(R^k)$ , 其中各个  $R^g$ ,  $R^h$  和  $R^i$  独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^j$  为 H, 烷基, 芳基, 或酰基, 且各  $R^k$  为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在 (即  $m=1$ ) 时环中的虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在 (即  $m=0$ ) 时, 则为氢原子; 和



Z 和 Z<sup>1</sup>各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, -C(O)R<sup>1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -CN, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>OR<sup>m</sup>, -C(S)R<sup>1</sup>, -C(S)OR<sup>1</sup>, -C(S)NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, -C(=NR<sup>1</sup>)R<sup>m</sup>, -C(=NR<sup>1</sup>)OR<sup>m</sup>, -NO<sub>2</sub>, -SOR<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>(NR<sup>1</sup>)(OR<sup>m</sup>), -SONR<sup>1</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>1</sup>, -PO(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -PO(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>m</sup>), -PO(NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>)(OR<sup>n</sup>), -PO(NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>)(NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>), -C(O)NR<sup>1</sup>NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>, -C(S)NR<sup>1</sup>NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>, 其中 R<sup>1</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>n</sup>和 R<sup>o</sup>各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者 R<sup>1</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>n</sup>和 R<sup>o</sup>中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 后者可任选被取代,

或者 Z 和 R<sup>d</sup>与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中 Z 和 R<sup>d</sup>如上定义, 但不能形成环烷基或杂环烷基的基团除外,

或者 Z 和 Z<sup>1</sup>与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中 Z 和 Z<sup>1</sup>如上定义(不能形成环烷基或杂环烷基的基团除外)。

在上述式 I 化合物的另一实施方案中,

A<sub>1</sub> 为 CH 或 N;

A<sub>2</sub> 为 C(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>), N(R<sup>i</sup>), S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, 或 O, 其中 R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>和 R<sup>i</sup>各自独立地为 H 或低级烷基;

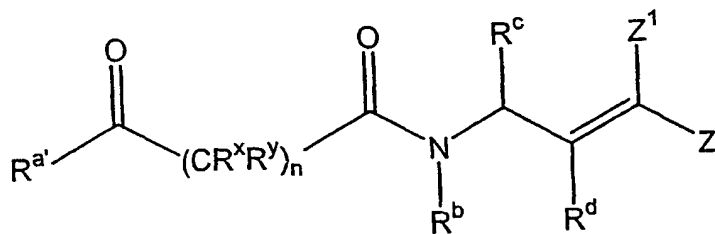
所存在的各 A<sub>3</sub>独立地代表 C(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>), N(R<sup>i</sup>), S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, 或 O, 其中 R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>和 R<sup>i</sup>各自独立地为 H 或低级烷基;

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时, A<sub>4</sub>为 N(R<sup>j</sup>), C(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>), 或 O, 而当 p 为 0 时, A<sub>4</sub>为 N(R<sup>j</sup>)(R<sup>k</sup>), C(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)(R<sup>i</sup>), 和 O(R<sup>k</sup>), 其中 R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>和 R<sup>i</sup>各自独立地为 H 或低级烷基, 各 R<sup>j</sup>为 H, 烷基, 芳基, 或酰基, 且各 R<sup>k</sup>为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述 A<sub>1</sub>, (A<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, (A<sub>3</sub>)<sub>p</sub>, A<sub>4</sub>和 C=O 构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当 A<sub>2</sub>存在时环中的每条虚线表示单键, 而当 A<sub>2</sub>不存时, 则为氢原子; 和

Z 和 Z<sup>1</sup> 各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, -C(O)R<sup>1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -CN, -C(O)NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, -C(O)NR<sup>1</sup>OR<sup>m</sup>, -C(S)R<sup>1</sup>, -C(S)NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, -NO<sub>2</sub>, -SOR<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>(NR<sup>1</sup>)(OR<sup>m</sup>), -SONR<sup>1</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>1</sup>, -PO(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -PO(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>m</sup>), -PO(NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>)(OR<sup>n</sup>), -PO(NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>)(NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>), -C(O)NR<sup>1</sup>NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>, -C(S)NR<sup>1</sup>NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>, 其中 R<sup>1</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>n</sup> 和 R<sup>o</sup> 各自独立地为 H、烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者 R<sup>1</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>n</sup> 和 R<sup>o</sup> 中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 后者是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者 Z 和 Z<sup>1</sup> 与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中 Z 和 Z<sup>1</sup> 如上定义。

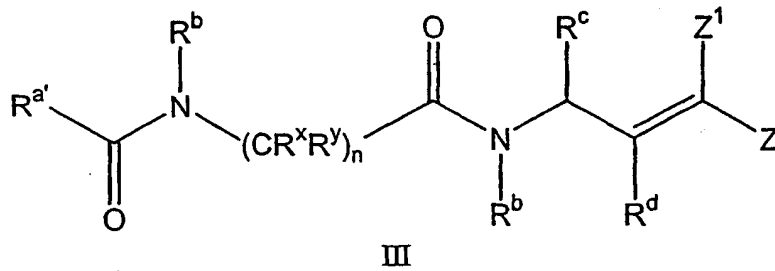
本发明的一个实施方案涉及可用于抑制细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶活性的下述通式 II 化合物:



II

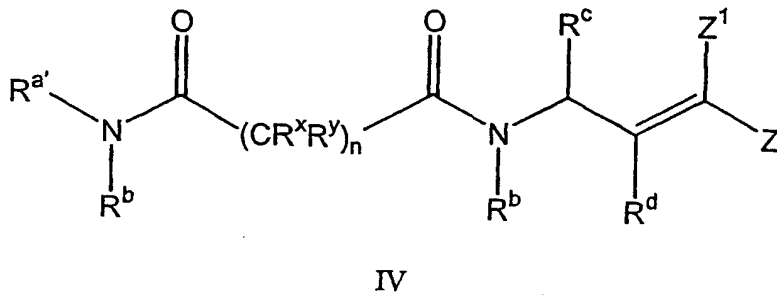
其中 R<sup>a</sup> 为烷基, 环烷基, 芳基或杂芳基, 其中烷基、环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, n 为 1, 2 或 3, m 为 1, R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 各自独立地选自 H 和未取代的或被一个或多个适当取代基取代的烷基基团, 且 R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, Z 和 Z<sup>1</sup> 如上定义, 条件是 R<sup>a</sup> 不能为氨基取代的烷基。

本发明的另一实施方案涉及用于抑制细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶活性的通式 III 化合物:



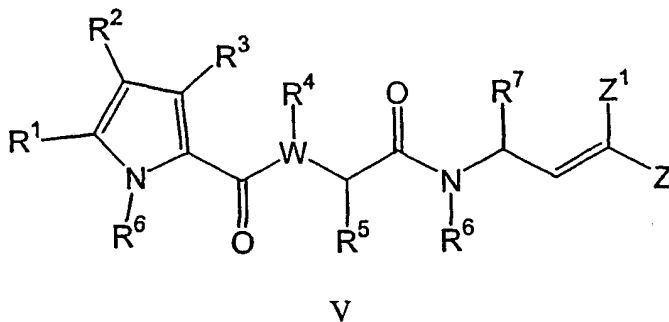
其中  $R^{a'}$  为烷基, 环烷基, 芳基或杂芳基, 其中烷基、环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $n$  为 1, 2 或 3,  $m$  为 1,  $R^x$  和  $R^y$  各自独立地选自 H 和未取代的或被一个或多个适当取代基所取代的烷基基团, 且  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $Z$  和  $Z^1$  如上定义, 条件是  $R^{a'}$  不能为氨基取代的烷基。

本发明还涉及用于抑制细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶活性的通式 IV 化合物:



其中  $R^{a'}$  为烷基, 芳基, 环烷基, 杂环烷基或杂芳基, 其中烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $n$  为 1, 2 或 3,  $R^x$  和  $R^y$  各自独立地选自 H 和未取代的或被一个或多个适当取代基所取代的烷基基团, 且  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $Z$  和  $Z^1$  如上定义。

本发明涉及可用于抑制细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶活性的通式 V 化合物:



其中:

W 为 CH 或 N;

$R^1$  为 H, 卤素或烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基或杂芳基基团, 其中的烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代;

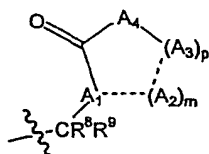
$R^2$  和  $R^3$  各自独立地为 H, 卤素或烷氧基或低级烷基基团, 其中烷氧基或低级烷基是未取代的或被适当取代基所取代;

或者  $R^1$  与  $R^2$  一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环, 其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环是未取代的或被适当取代基所取代;

$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或为未取代的或被适当取代基所取代的低级烷基;

$R^5$  为 H 或为未取代的或被适当取代基所取代的烷基;

$R^7$  为下式基团:



其中:

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基;

m 为 0 或 1, 条件是当 W 为 N 时, m 为 0 且  $R^1$  与  $R^2$  一起形成芳环, 该芳环是未取代的 (例如  $R^1$  与  $R^2$  和它们所键连的的吡咯一起不能形成取代吡咯);

p 为整数 0-5;

$A_1$  为 CH 或 N;

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 而当 p 为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,  $S(O)(R^{10})$ ,  $S(O)_2(R^{10})$ , 或  $O(R^{10})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,

或 O, 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基;

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或 O, 而当 p 为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则为氢原子; 和

$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)OR^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})OR^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ,  $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , 其中  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代。

或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义 (不能形成环烷基或杂环烷基的基团除外)。

在式 V 化合物的另一实施方案中,

$A_1$  为 CH 或 N;

$A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中每一个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则为氢原子; 和


$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ,  $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , 其中  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义。

在上述式 I-V 的化合物中,  $R^c$  和  $R^7$  被定义为能提供其中  $m$  为 1 和  $p$  为 1-5 (即  $A_2$  和  $A_3$  都存在),  $m$  为 0 和  $p$  为 0 (即  $A_2$  和  $A_3$  都不存在),  $m$  为 0 和  $p$  为 1-5 (即  $A_2$  不存在但  $A_3$  存在) 以及  $m$  为 1 和  $p$  为 0 (即  $A_2$  存在而  $A_3$  不存在) 的结构。因此, 本领域技术人员应当认识到当  $A_2$  和  $A_3$  均存在时 ( $m$  为 1 和  $p$  为 1-5),  $A_1$  和  $A_2$  之间的虚线表示价键, 并且  $A_2$  和  $A_3$  之间的虚线也表示价键。当  $A_2$  和  $A_3$  都不存在时 ( $m$  为 0 和  $p$  为 0),  $A_2$ ,  $A_3$  以及这些取代基间的虚线都不存在,  $A_1$  和  $A_2$  之间结构中的剩余虚线代表氢 (例如  $A_1$  为  $CH_2$  或  $NH$ )。在本发明的实施方案中, 当  $A_2$  不存在而  $A_3$  存在时 ( $m$  为 0 和  $p$  为 1-5),  $A_1$  和  $A_2$  之间的虚线代表氢,

$A_2$  和  $A_3$  之间的虚线也代表氢 (例如  $A_1$  为  $\text{CH}_2$  或  $\text{NH}$ ,  $A_3$  为  $\text{CH}(\text{R}^g)(\text{R}^h)$ ,  $\text{NH}(\text{R}^i)$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ , 或  $\text{OH}$  或  $\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ ,  $\text{NH}(\text{R}^{12})$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ , 或  $\text{OH}$ ) ; 当  $A_2$  存在但  $A_3$  不存在时 ( $m$  为 1 和  $p$  为 0),  $A_1$  和  $A_2$  之间的虚线代表价键, 且  $A_2$  为  $\text{C}(\text{R}^g)(\text{R}^h)(\text{R}^i)$ ,  $\text{N}(\text{R}^g)(\text{R}^i)$ ,  $\text{S}(\text{R}^g)$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{R}^g)$ ,  $\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^g)$ , 或  $\text{O}(\text{R}^g)$  或者  $A_2$  为  $\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ ,  $\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{12})$ ,  $\text{S}(\text{R}^{10})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{R}^{10})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{10})$ , 或  $\text{O}(\text{R}^{10})$  或者  $A_2$  和  $A_3$  之间的虚线代表氢, 而  $A_2$  为  $\text{CH}(\text{R}^g)(\text{R}^h)$ ,  $\text{NH}(\text{R}^i)$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ , 或  $\text{OH}$  或者  $A_2$  为  $\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ ,  $\text{NH}(\text{R}^{12})$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ , 或  $\text{OH}$ 。在本发明式 I-V 化合物的优选实施方案中,  $m$  为 1 和  $p$  为 1 或 2, 或者  $m$  为 0 和  $p$  为 0, 或者  $m$  为 1 和  $p$  为 0。更优选, 当  $m$  为 1 和  $p$  为 1 或 2 时,  $A_2$  和  $A_3$  二者分别为  $\text{C}(\text{R}^g)(\text{R}^h)$  或  $\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 。更优选  $m$  为 1 和  $p$  为 1。

除了式 I-V 的化合物外, 本发明的抗细小 RNA 病毒剂还包括这些化合物的前药、药物活性代谢物、以及可药用盐和溶剂化物。

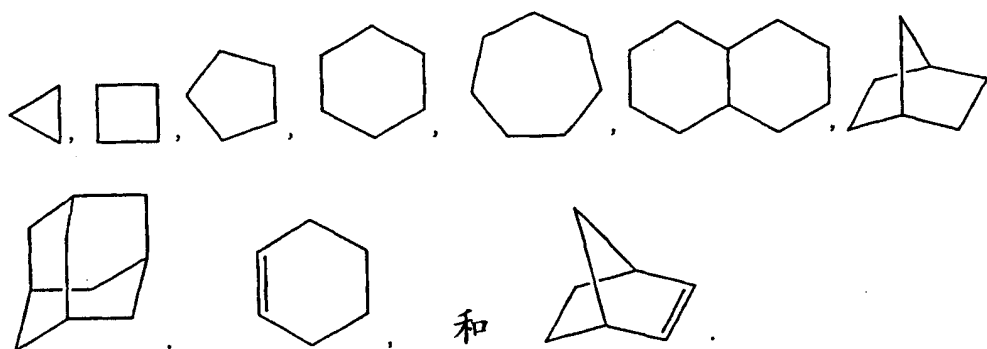
### 发明详述

根据本领域使用惯例, 本文结构式中使用的  表示价键, 是基团或取代基与母核或骨架结构的连接处。

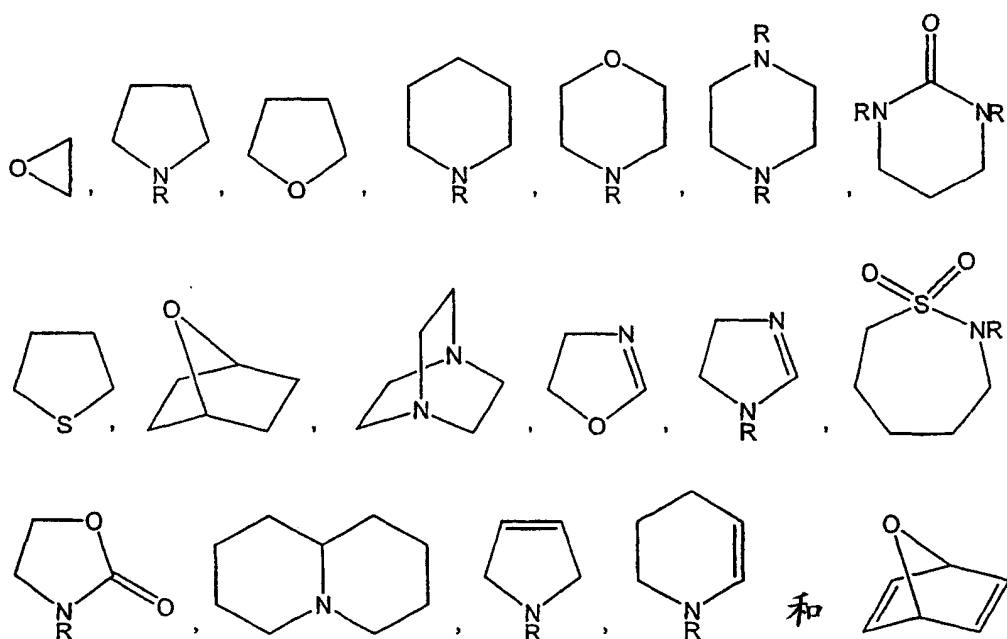
本文使用的术语“烷基”代表含有 1-10 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和烃, 并且是未取代的或者被一个或多个下述取代基取代。 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基代表含有 1-6 个碳原子的烷基取代基。典型的烷基取代基包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、乙炔基、丁炔基、丙炔基 (炔丙基、1-丙炔基)、戊炔基、己炔基等。术语“低级烷基”是指含 1-4 个碳原子的烷基。

“环烷基”是指含有 3-14 个碳原子的非芳香性单环、二环或三环烃基, 它可以是未取代的或被一个或多个下述取代基所取代, 而且可以是饱和或不饱和的。典型的环烷基包括可以是全饱和的或部分饱和的含 3-7 个 (优选 3-6 个) 碳原子的单环, 如环丙基、环丁基、环戊基、

环己基、环庚基等。环烷基的说明性实例包括下列：



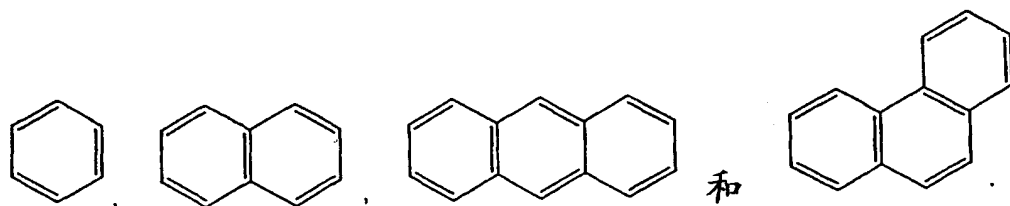
“杂环烷基”表示非芳香性的单价单环、二环或三环基团，它可以是饱和或部分饱和的、含有3-18个环原子(其中包括1-5个选自氮、氧和硫的杂原子)、而且可以是未取代的或被一个或多个下述取代基取代。杂环烷基的说明性实例包括但不限于氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢-2H-1,4-噻嗪基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、1,3-二氧戊环基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫杂戊环基、1,3-氧硫杂环己烷基、1,3-二噻烷基、氮杂二环[3.2.1]辛基、氮杂二环[3.3.1]壬基、氮杂二环[4.3.0]壬基、氧杂二环[2.2.1]庚基、1,5,9-三氮杂十二环烷基等。杂环烷基的说明性实例包括下列部分：



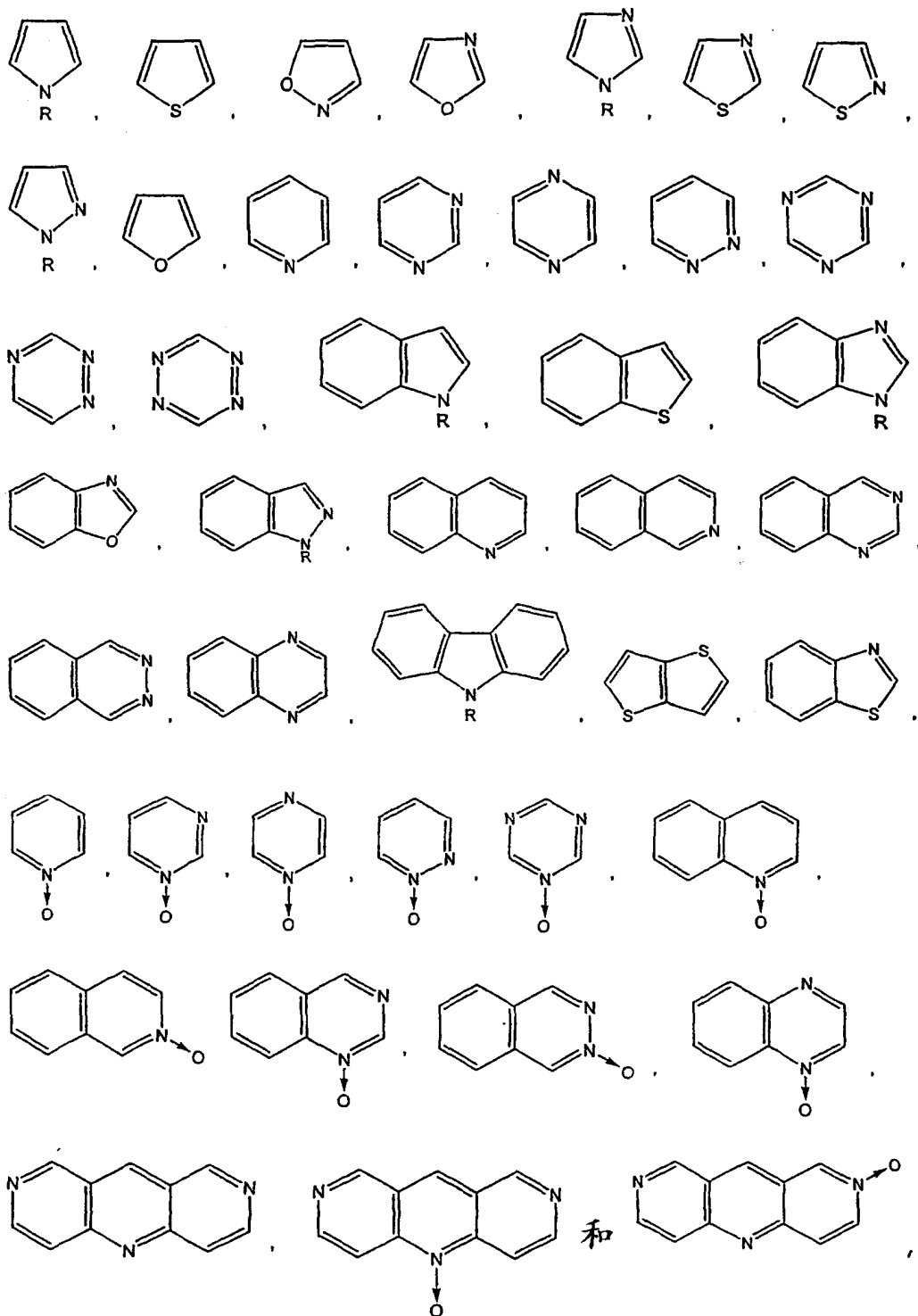


其中 R 为 H, 烷基或羟基。

“芳基”是指含有 6-18 个环碳原子的芳香性一价单环、二环或三环基团, 它可以是未取代的或者被一个或多个下述取代基所取代, 并且可以与一个或多个未取代的或者被一个或多个适当取代基取代的环烷基、杂环烷基或杂芳基基团稠合。芳基的说明性实例包括下列部分:



“杂芳基”是指含有 5-18 个环原子 (其中包括 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子) 的一价芳香性单环、二环或三环基团, 它可以是未取代的或者被一个或多个下述取代基取代。本文所用术语“杂芳基”还包括这里所述的含氮杂芳基的 N-氧化衍生物 (或多个 N-氧化物的衍生物, 即在杂芳基基团含有多于一个氮的情形下能够形成多于一个 N-氧化物的衍生物)。杂芳基的说明性实例包括但不限于噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、异噻唑基、呋喃基、异噻唑基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻蒎基、异苯并呋喃基、苯并吡喃基、咕吨基、吩噻噁基 (phenoxathieryl)、中氮茛基、异吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、四氢喹啉基、噌啉基、蝶啶基、吡唑基、 $\beta$ -吡啶基、菲啶基、吡啶基、萘嵌间二氮苯基、菲咯啉基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻嗪基和吩噻嗪基。杂芳基的 N-氧化衍生物的说明性实例包括但不限于 N-氧化吡啶基、N-氧化吡嗪基、N-氧化嘧啶基、N-氧化哒嗪基、N-氧化三嗪基、N-氧化异喹啉基和 N-氧化喹啉基。杂芳基的其它实例包括下列部分:



其中 R 为 H, 烷基或羟基。

术语“适当取代基”是指上文描述的烷基、芳基、环烷基、杂环烷基或杂芳基基团中任选存在的取代基, 而且选自烷基(上述烷基除外)、卤代烷基、卤代芳基、卤代环烷基、卤代杂环烷基、芳基、环烷基、

杂环烷基、杂芳基、硝基、氨基、羟氨基、氰基、卤素、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、芳氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、杂芳氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、芳基羰基、芳基羰氧基、芳氧基羰基、环烷基羰基、环烷基羰氧基、环烷氧基羰基、杂芳基羰基、杂芳基羰氧基、杂芳氧基羰基、杂环烷基羰基、杂环烷基羰氧基、杂环烷氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、氧代、硫代、磺基、烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环烷基氨基、杂芳基氨基、二烷基氨基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、杂芳基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基硫代羰基、环烷基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、杂环烷基氨基硫代羰基、杂芳基氨基硫代羰基、二烷基氨基硫代羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、环烷基硫代羰基氨基、芳基硫代羰基氨基、杂环烷基硫代羰基氨基、杂芳基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、和杂芳硫基基团，其中上述取代基中存在的烷基、亚烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基部分可进一步被一个或多个选自下列的取代基取代：硝基，氨基，氰基，卤素，卤代烷基，卤代芳基，羟基，氧代，羟氨基，烷基氨基，二烷基氨基，巯基以及未取代的烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、烷氧基、芳氧基、烷硫基或芳硫基基团，并且其中的芳基或杂芳基部分可以被亚烷二氧基取代。优选的“适当取代基”包括烷基，芳基，环烷基，杂环烷基，杂芳基，卤素，羟基，烷氧基，亚烷二氧基，芳氧基，环烷氧基，杂芳氧基，和羧基。上述任何取代基的烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分可以任选地被一个或多个烷基（烷基除外）、卤素、卤代烷基、芳基或杂芳基取代，其中芳基或杂芳基是未取代的或者被一个或多个独立选自烷基、卤代烷基、亚烷二氧基、硝基、氨基、羟氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基或芳硫基的取代基

(例如卤代芳基)取代。

术语“卤素”和“卤代”是指氯、氟、溴或碘取代基。“杂环”是指杂芳基或杂环烷基基团。“酰基”是指 $-C(O)-R$ 基团,其中R为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基。“酰氧基”是指 $-OC(O)-R$ 基团,其中R为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基。“硫代酰基”是指 $-C(S)-R$ 基团,其中R为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基。“磺酰基”是指 $-SO_2-$ 二基。“亚磺酰基”是指 $-SO-$ 二基。“磺基”是指 $-SO_2H$ 。磺氧化物是指 $-SO_3^-$ 基团。“羟基”是指基团 $-OH$ 。“胺”或“氨基”是指基团 $-NH_2$ 。“烷基氨基”是指基团 $-NHR_a$ ,其中 $R_a$ 为烷基。“二烷基氨基”是指基团 $-NR_aR_b$ ,其中 $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地为烷基,并且可以包括杂环烷基,这时 $R_a$ 和 $R_b$ 一起形成包括胺氮在内的杂环。

“羟氨基”是指基团 $-N-OH$ 。“烷氧基”是指基团 $-OR_a$ ,其中 $R_a$ 为烷基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基等。“低级烷氧基”中的烷基部分具有1-4个碳原子。“亚烷二氧基”是指与芳基或杂芳基基团上相邻原子(例如苯基或萘基环的相邻原子)键合的二价基团 $-OR_aO-$ ,其中 $R_a$ 为低级烷基。“烷氧基羰基”是指基团 $-C(O)OR_a$ ,其中 $R_a$ 为烷基。“烷基磺酰基”是指基团 $-SO_2R_a$ ,其中 $R_a$ 为烷基。“烷基氨基羰基”是指基团 $-C(O)NHR_a$ ,其中 $R_a$ 为烷基。“二烷基氨基羰基”是指基团 $-C(O)NR_aR_b$ ,其中 $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地为烷基。“巯基”是指基团 $-SH$ 。“烷硫基”是指基团 $-SR_a$ ,其中 $R_a$ 为烷基。“羧基”是指基团 $-C(O)OH$ 。“氧代”是指基团 $=O$ 。“硫代”是指 $=S$ 。“氨基甲酰基”是指基团 $-C(O)NH_2$ 。“环烷基烷基”是指基团-烷基-环烷基,其中烷基和环烷基如上定义,并且用基团 $-CH_2-$ 环己烷或 $-CH_2-$ 环己烯中存在的连接排列方式举例说明。“芳基烷基”是指基团-烷基芳基,其中烷基和芳基如上定义,并且用苄基基团中存在的连接排列方式举例说明。

“氨基羰基烷基”是指-烷基 $C(O)NH_2$ ,并且用基团 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 中存在的连接排列方式举例说明。“烷基氨基羰基烷基”是指-烷基 $C(O)NHR_a$ ,其中 $R_a$ 为烷基,并且用基团 $-CH_2CH_2C(O)NHCH_3$ 中存在的连接排列方式举例说明。“烷基羰基氨基烷基”是指-烷基 $NHC(O)-$ 烷基,

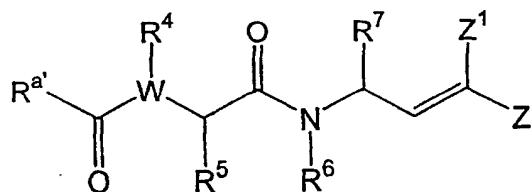
并且用基团 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 中存在的连接排列方式举例说明。“二烷基氨基羰基烷基”是指 $-\text{烷基 C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 $\text{R}_a$ 和 $\text{R}_b$ 各自独立地为烷基。

“芳氧基”是指基团 $-\text{OR}_c$ ，其中 $\text{R}_c$ 为芳基。“杂芳氧基”是指基团 $-\text{OR}_d$ ，其中 $\text{R}_d$ 是杂芳基。“芳硫基”是指基团 $-\text{SR}_c$ ，其中 $\text{R}_c$ 是芳基。“杂芳硫基”是指基团 $-\text{SR}_d$ ，其中 $\text{R}_d$ 是杂芳基。

上面定义的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基基团以及包含这些基团的取代基可以任选地被至少一个其它取代基取代。术语“任选取代的”专指特定基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代。正如上面所述，各种基团都可以是未取代的或取代的（亦即它们是任选取代的）。

如果取代基本身与本发明的合成方法不能相容，则取代基可以用适当保护基加以保护，这些保护基在这些方法使用的反应条件下是稳定的。保护基可以在合成方法反应顺序的任何阶段除去，以获得需要的中间体或靶化合物。适宜的保护基和使用适当保护基保护和脱保护不同取代基用的方法均是本领域技术人员公知的；其实例可参见 T. Greene 和 P. Wuts, 《化学合成中的保护基》(第3版), John Wiley & Sons, NY (1999), 其内容在此引入作为参考。在某些情况下，特地选择在本发明方法使用的反应条件下呈活性的取代基。在这些情形下，反应条件将所选取代基转化成其它取代基，后者或者对本发明方法中的中间体有用，或者是靶化合物中的需要取代基。

本发明的具体实施方案包括由下式表示的相应的式 II 和 III 化合物（其中  $n$  为 2 或 1），或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物、或其可药用的溶剂化物：



VI

其中:

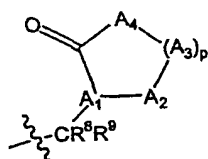
W 为 CH 或 N;

$R^{a'}$  为烷基, 环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、芳基和杂芳基是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代, 条件是  $R^{a'}$  不能是氨基取代的烷基;

$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或低级烷基;

$R^5$  为 H 或烷基;

$R^7$  为具有下式结构的取代基:



其中:

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基;

p 为整数 1-5;

$A_1$  为 CH 或 N;

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 而当 p 为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,  $S(O)(R^{10})$ ,  $S(O)_2(R^{10})$ , 或  $O(R^{10})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基;

当 p 为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或 O, 而当 p 为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团;

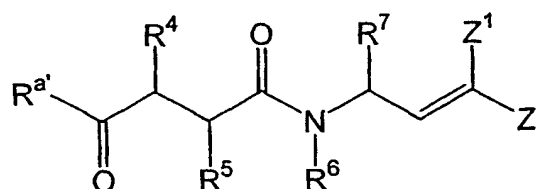
条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_n$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则为氢原子; 和

Z 和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂

芳基，其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代， $-C(O)R^{15}$ ， $-CO_2R^{15}$ ， $-CN$ ， $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ， $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ， $-C(S)R^{15}$ ， $-C(S)OR^{15}$ ， $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ， $-C(=NR^{15})R^{16}$ ， $-C(=NR^{15})OR^{16}$ ， $-NO_2$ ， $-SOR^{16}$ ， $-SO_2R^{15}$ ， $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ， $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ， $-SONR^{15}$ ， $-SO_3R^{15}$ ， $-PO(OR^{15})_2$ ， $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ， $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ， $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ， $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ， $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ，其中  $R^{15}$ ， $R^{16}$ ， $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团，其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代，或者  $R^{15}$ ， $R^{16}$ ， $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基，并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代。

或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团，其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义（不能形成环烷基或杂环烷基的基团除外）。

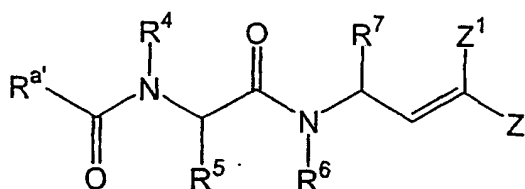
更具体讲，本发明式 VI 的优选实施方案包括下式化合物



VII

其中  $R^a$ ， $R^4$ ， $R^5$ ， $R^6$ ， $R^7$ ， $Z$  和  $Z^1$  如上定义；

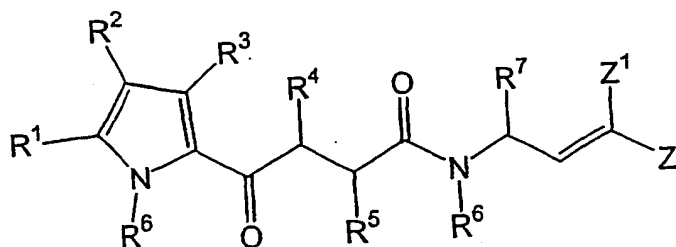
以及式 VIII 所示化合物：



VIII

其中  $R^a$ ， $R^4$ ， $R^5$ ， $R^6$ ， $R^7$ ， $Z$  和  $Z^1$  如上定义。

本发明特别包括式 IX 所示的化合物，或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物：



IX

其中：

$R^1$  为 H，卤素或烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基或杂芳基基团，其中的烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代；

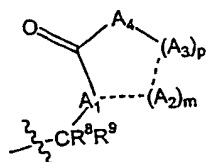
$R^2$  和  $R^3$  各自独立地为 H，卤素或烷氧基或低级烷基基团，其中烷氧基或低级烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代；

或者  $R^1$  与  $R^2$  一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环，其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代；

$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的低级烷基；

$R^5$  为 H 或为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的烷基；

$R^7$  为下式基团：



其中：

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基；

$m$  为 0 或 1；

$p$  为整数 0-5；

$A_1$  为 CH 或 N；



当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,  $S(O)(R^{10})$ ,  $S(O)_2(R^{10})$ , 或  $O(R^{10})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团;

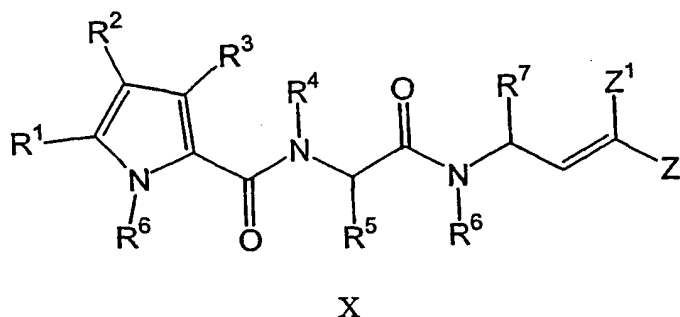
条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_n$ ,  $(A_3)_m$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则为氢原子; 和

$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)OR^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})OR^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ,  $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , 其中  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代。

或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义 (不能形成环烷基或杂环烷基的基团除外)。

本发明的另一实施方案包括式 X 所示的化合物, 或所述化合物的

前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物：



其中：

$R^1$  为 H，卤素或烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基或杂芳基基团，其中的烷氧基、烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代；

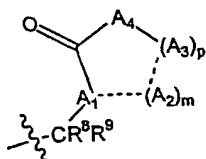
$R^2$  和  $R^3$  各自独立地为 H，卤素或烷氧基或低级烷基基团，其中烷氧基或低级烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代；

或者  $R^1$  与  $R^2$  一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环，其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代；

$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的低级烷基；

$R^5$  为 H 或为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的烷基；

$R^7$  为下式基团：



其中：

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基；

$m$  为 0 或 1，条件是当  $m$  为 0 且  $R^1$  与  $R^2$  一起形成芳环时，该芳环是未取代的（例如  $R^1$  与  $R^2$  和它们所键连的的吡咯一起不能形成取代吡啶）；

$p$  为整数 0-5；

$A_1$  为 CH 或 N;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,  $S(O)(R^{10})$ ,  $S(O)_2(R^{10})$ , 或  $O(R^{10})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_n$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则为氢原子; 和

$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)OR^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})OR^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ,  $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , 其中  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代。

或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义 (不能形成环烷基或杂环烷基的基团除外)。

在上述各式化合物的其它实施方案中,

$A_1$  为 CH 或 N;

$A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地代表  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 其中每一个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

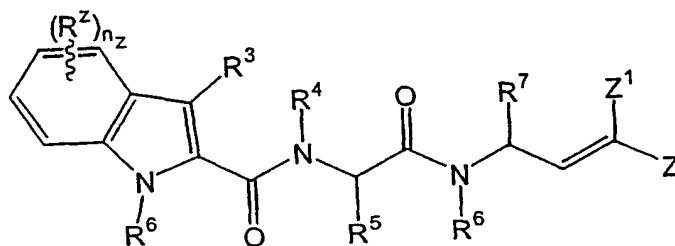
当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或 O, 而当  $p$  为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则为氢原子; 和

$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(OR^{17})$ ,  $-PO(NR^{15}R^{16})(NR^{17}R^{18})$ ,  $-C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ ,  $-C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ , 其中  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义。优选的是, 在式 IX 和 X 的化合物中,  $R^1$  可选自氢和低级烷基、苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基或异噁唑基基团, 其中低级烷基、苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基或异噁唑基基团是未取代的

或被一个或多个选自烷基（但不得作为烷基的取代基）、羟基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和亚烷二氧基的取代基取代。代表性的  $R^1$  基团包括但不限于 H, 苯基,  $\alpha$ -萘基,  $\beta$ -萘基, 2-氯苯基, 2- $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲基苯基, 3-氯-6-甲氧基苯基, 2,3-二氯苯基, 4-异喹啉基, 3-异丙基苯基, 2,5-二甲氧基苯基, 2-甲氧基苯基, 2-甲基苯基（邻甲苯基）, 2-溴苯基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 3-甲基-异噁唑-5-基, 3,3,3-三氟丙-1-基, 和 2,3-苯并[d]间二氧杂环戊烯基。在式 IX 和 X 化物中, 优选  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 未取代的低级烷基, 卤代烷基, 和低级烷氧基烷基。  $R^4$  和  $R^6$  可各自独立地选自 H、未取代的低级烷基、卤代烷基和低级烷氧基烷基。

本发明的再一优选实施方案包括式 XI 所示的化合物:

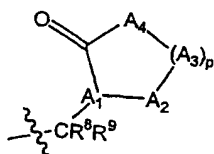


XI

其中:

每个  $R^2$  为 H 或适当取代基,  $n_z$  为整数 1-4;

$R^7$  为下式基团:



其中:

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基;

$p$  为整数 1-5;

$A_1$  为 CH 或 N;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或 O, 而当  $p$  为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,

S(O) (R<sup>10</sup>), S(O)<sub>2</sub>(R<sup>10</sup>), 或 O(R<sup>10</sup>), 其中每个 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各 A<sub>3</sub> 独立地代表 C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), N(R<sup>12</sup>), S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, 或 O, 其中 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 各自独立地为 H 或低级烷基;

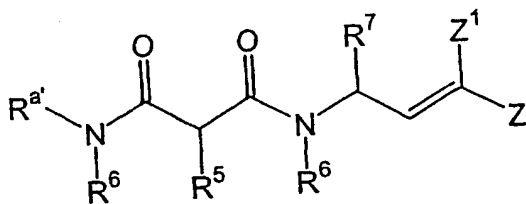
A<sub>4</sub> 为 N(R<sup>13</sup>), C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), 或 O, 其中 R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 各自独立地为 H 或低级烷基, 且 R<sup>13</sup> 为 H 或烷基、芳基、或酰基基团;

条件是在上述 A<sub>1</sub>, (A<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, (A<sub>3</sub>)<sub>p</sub>, A<sub>4</sub> 和 C=O 构成的环中不能存在两个以上依次相连的杂原子; 和

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Z 和 Z<sup>1</sup> 各自如上定义。

优选的是, 在式 XI 的化合物中, 各 R<sup>2</sup> 独立地选自 H, 卤素, 烷氧基, 未取代的低级烷基, 卤代烷基, 和低级烷氧基烷基。R<sup>3</sup> 可独立地选自 H、卤素、烷氧基、未取代的低级烷基、卤代烷基和低级烷氧基烷基, 并且 R<sup>4</sup> 和 R<sup>6</sup> 可各自独立地选自 H、未取代的低级烷基、卤代烷基和低级烷氧基烷基。

本发明另一优选实施方案包括下式所示的式 IV 化合物 (其中 n 为 1), 或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物、或可药用的溶剂化物:



XII

其中:

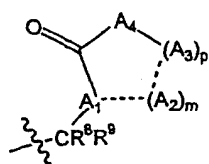
R<sup>a'</sup> 为烷基, 芳基, 环烷基, 杂环烷基或杂芳基, 其中的烷基、芳基、环烷基、杂环烷基或杂芳基是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代;

R<sup>5</sup> 为 H 或未取代的或被一个或多个适当取代基取代的烷基,

各 R<sup>6</sup> 独立地为 H 或为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的

低级烷基;

$R^7$  为下式基团:



其中:

$R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H 或低级烷基;

$m$  为 0 或 1;

$p$  为整数 0-5;

$A_1$  为 CH 或 N;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ,  $N(R^{10})(R^{12})$ ,  $S(R^{10})$ ,  $S(O)(R^{10})$ ,  $S(O)_2(R^{10})$ , 或  $O(R^{10})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基;

所存在的各  $A_3$  独立地为  $C(R^{10})(R^{11})$ ,  $N(R^{12})$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ , 或  $O$ , 其中  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地为 H 或低级烷基;

当  $p$  为 1, 2, 3, 4, 或 5 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})$ , 或  $O$ , 而当  $p$  为 0 时,  $A_4$  为  $N(R^{13})(R^{14})$ ,  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ , 和  $O(R^{14})$ , 其中每个  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H 或低级烷基, 各  $R^{13}$  为 H 或烷基、芳基、或酰基基团, 且各  $R^{14}$  为 H 或为烷基或芳基基团;

条件是在上述  $A_1$ ,  $(A_2)_m$ ,  $(A_3)_p$ ,  $A_4$  和  $C=O$  构成的上述环中不能存在两个以上依次相连的杂原子, 其中当  $A_2$  存在时环中的每条虚线表示单键, 而当  $A_2$  不存在时, 则为氢原子; 和

$Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F, 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(O)NR^{15}OR^{16}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-C(S)OR^{15}$ ,  $-C(S)NR^{15}R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})R^{16}$ ,  $-C(=NR^{15})OR^{16}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SOR^{16}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-SO_2(NR^{15})(OR^{16})$ ,  $-SONR^{15}$ ,  $-SO_3R^{15}$ ,  $-PO(OR^{15})_2$ ,  $-PO(OR^{15})(OR^{16})$ ,

$-\text{PO}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})(\text{OR}^{17})$ ,  $-\text{PO}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})(\text{NR}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  
 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ , 其中  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  和  $\text{R}^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环  
 烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、  
 芳基、杂环烷基、酰基或硫代酰基基团是未取代的或者被一个或多个  
 适当取代基所取代, 或者  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  和  $\text{R}^{18}$  中的任意两个与它们所键  
 合的原子一起形成杂环烷基, 并且该杂环烷基是未取代的或者被一个  
 或多个适当取代基所取代。

或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团,  
 其中  $Z$  和  $Z^1$  如上定义 (不能形成环烷基或杂环烷基的基团除外)。

在上述各式化合物的其它实施方案中,  $Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, F,  
 烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中的烷基、环烷基、杂  
 环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基  
 取代,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$ ,  
 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SOR}^{16}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,  $-\text{SO}_2(\text{NR}^{15})(\text{OR}^{16})$ ,  
 $-\text{SONR}^{15}$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}^{15}$ ,  $-\text{PO}(\text{OR}^{15})_2$ ,  $-\text{PO}(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$ ,  $-\text{PO}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})(\text{OR}^{17})$ ,  
 $-\text{PO}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})(\text{NR}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ , 其中  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  
 $\text{R}^{17}$  和  $\text{R}^{18}$  各自独立地为 H 或为烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或  
 硫代酰基基团, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、酰基或硫代  
 酰基基团是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  $\text{R}^{15}$ ,  
 $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  和  $\text{R}^{18}$  中的任意两个与它们所键合的原子一起形成杂环烷基, 并  
 且该杂环烷基是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代, 或者  
 $Z$  和  $Z^1$  与它们所键合的原子一起形成环烷基或杂环烷基基团, 其中  $Z$   
 和  $Z^1$  如上定义。

优选的是, 在式 XII 的化合物中,  $\text{R}^a$  可以选自 H, 低级烷基, 苯基,  
 萘基, 吡啶基, 喹啉基, 异喹啉基和异噁唑基, 它们各自可以被烷基  
 (但不得作为烷基的取代基)、羟基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤  
 代烷氧基和亚烷二氧基所取代。各  $\text{R}^6$  可独立地选自 H, 未取代的低级  
 烷基, 卤代烷基和低级烷氧基烷基。

如果本发明化合物为碱, 所需的盐可以用本领域已知的任何适当



方法制备, 包括用下列各种酸处理游离碱获得: 无机酸, 如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等, 或有机酸, 如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸, 吡喃糖苷酸, 如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸,  $\alpha$ -羧基酸, 如柠檬酸或酒石酸, 氨基酸, 如天冬氨酸或谷氨酸, 芳香酸, 如苯甲酸或肉桂酸, 磺酸, 如对甲苯磺酸或乙磺酸, 等等。

如果本发明化合物为酸, 所需的盐也可以用本领域已知的任何适当方法制备, 包括用下列无机或有机碱处理游离酸获得, 如胺(伯、仲或叔胺); 碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等等。适宜盐的说明性实例包括由下列物质衍生得到的有机盐: 氨基酸如甘氨酸和精氨酸; 氨; 伯-, 仲-和叔胺; 以及环胺, 如哌啶、吗啉和哌嗪; 以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

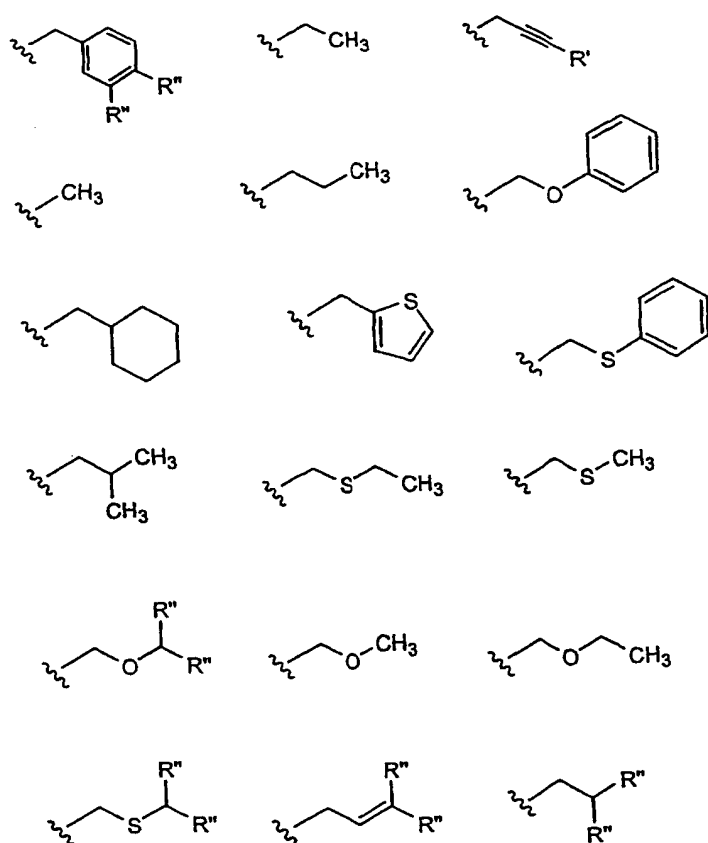
所有本发明化合物均含有至少一个手性中心, 可以以单一的立体异构体(例如单一的对映体或非对映体)、立体异构体的任何混合物(例如对映体或非对映体的任何混合物)或其外消旋混合物的形式存在。所有这些单一立体异构体、混合物及外消旋体都包括在本发明的宽广范围内。在本发明所述化学结构中存在的的手性碳未指明立体化学的情形下, 这种化学结构意欲包括每个手性碳的两种立体异构体中的任一化合物。当用于描述具体化合物时, 本文所用术语“光学纯”是指化合物基本上是对映体纯的或非对映体纯的。基本上对映体纯的化合物含有至少 90% 的单一异构体, 优选含有至少 95% 的单一异构体。基本上非对映体纯的化合物含有至少 90% 的非对映体中存在的每个手性碳中心的单一异构体, 优选含有至少 95% 的每个手性碳的单一异构体。当需要旋光化合物时, 更优选其含有至少 97.5% 的单一异构体, 最优选至少 99% 的单一异构体。在本文中标记为单一立体异构体的化合物是指以含有至少 90% 单一异构体的形式存在的化合物。术语“外消旋物”或“外消旋混合物”是指等量对映体化合物的混合物, 包括对映体混合物和对映形式非对映体的混合物。所制得的本发明化合物可以是立体化学(例如对映体或非对映体)纯或基本上立体化学纯的形式。这

些化合物可以按照本文所述方法使用旋光纯或基本上旋光纯的物质合成获得。另一方面,通过用常规方法拆分/分离包括外消旋混合物在内的立体异构体混合物,也可以获得这些化合物。可用于拆分/分离立体异构体化合物的典型方法包括层析和结晶/重结晶。其它有用方法可参见“对映体、外消旋物与拆分”, J. Jacques 等, 1981, John Wiley 和 Sons, New York, NY. 本发明化合物的优选立体异构体见本文所述。

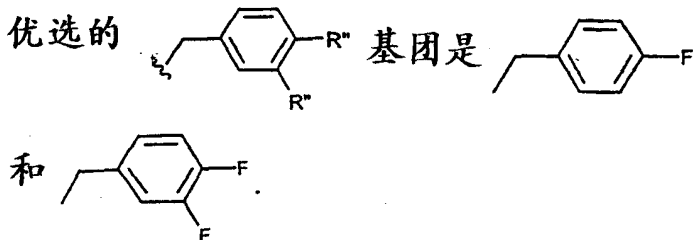
在式 V, VI, VII, VIII, IX, X, XI 和 XII 的特别优选实施方案中,  $R^5$  (或式 II, III 和 VI 中的  $R^x$  或  $R^y$ ) 为 H 或为未取代的烷基或任选取代的低级烷基, 其中这些基团包括直链-或支链的饱和烃基、直链或支链取代的饱和烃基、或由直链或支链饱和烃部分和不饱和烃部分组成的基团。当  $R^5$  或  $R^x/R^y$  为取代烷基时,  $R^5$  或  $R^x/R^y$  的连接点经过饱和烃部分。当  $R^5$  或  $R^x/R^y$  为取代的饱和烃基时, 所述饱和烃基可以任选地被环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基取代, 其中的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基部分各自可任选取代。当  $R^5$  或  $R^x/R^y$  是由饱和烃部分和不饱和烃部分组成时, 饱和烃部分与含有一个或多个双键或三键的不饱和烃部分连接, 其末端位置可以被上述取代基取代, 或者可含有另外的直链-或支链饱和烃部分。优选不饱和烃部分含有一个双键或三键, 其末端位置可任选含有直链或支链饱和烃部分。如果不饱和烃部分含有双键, 则优选双键两端位置都含有直链或支链饱和烃部分。在特别优选的实施方案中,  $R^5$  或  $R^x/R^y$  为 H 或低级烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基基团, 或者为由直链饱和烃部分和不饱和烃部分组成的基团, 其中烷基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基基团是未取代的, 或者被一个或多个适当取代基取代。优选  $R^5$  或  $R^x/R^y$  是 H 或取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基, 取代或未取代的-甲基噻吩基或取代或未取代的苄基, 其中的甲基、乙基、丙基、丙烯基、丁烯基或环己基部分任选被一个或多个独立选自低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基和卤素的取代基取代, 取代苄基

的苯基部分被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基和卤素的取代基取代，取代的-甲基噻吩基的噻吩基部分被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代。当  $R^5$  或  $R^x/R^y$  为取代甲基时，甲基(亚甲基)部分可以被烷氧基、芳氧基、烷硫基或芳硫基取代。最优选  $R^5$  或  $R^x/R^y$  是 H，乙基，2-丙炔-1-基，-甲基环己基，或取代或未取代的苄基，其中取代苄基的苯基部分被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基和卤素的取代基所取代。

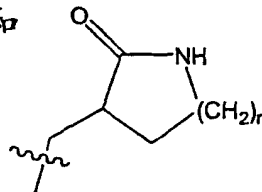
在式 V, VI, VII, VIII, XI, X, XI 和 XII 的特别优选实施方案中， $R^5$  (或式 II, III 和 VI 中的  $R^x$  或  $R^y$ ) 选自 H 和：



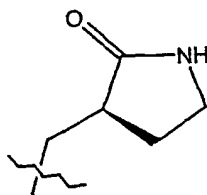
其中  $R'$  可以是 H 或烷基，每一个  $R''$  可以是 H 或独立选自低级烷基，低级烷氧基，羟基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基，和卤素。



在式 V, VI, VII, VIII, IX, X, XI 和 XII 的特别优选实施方案中,  $R^7$  (或式 I, II, III 和 VI 中的  $R^6$ ) 选自  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -烷基;  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ; 和

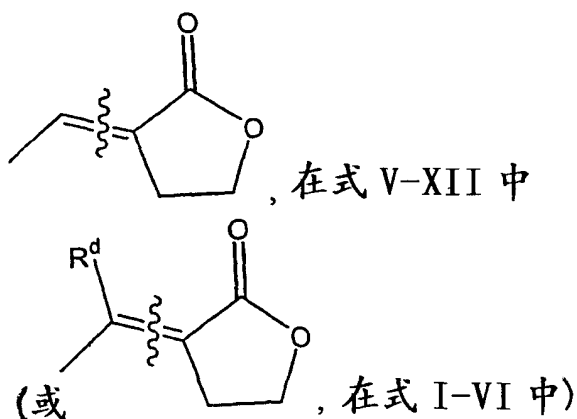


其中  $n$  为 1 或 2。更优选  $R^7$  为:

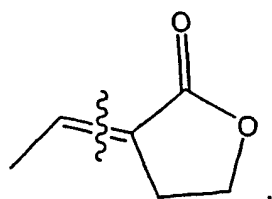


优选的是, 在本文所述的各式中,  $Z$  和  $Z^1$  各自独立地为 H, 烷基, 其中烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代,  $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$  (在式 V-XII 中) 或  $-\text{CO}_2\text{R}^1$  (在式 I-VI 中), 其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^{15}$  如上定义, 或者  $Z$  和  $Z^1$  与它们所连接的原子一起形成上文定义的杂环烷基, 该杂环烷基可任选被取代。在本发明化合物的一个有用实施方案中,  $Z$  和/或  $Z^1$  可以是  $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^n$  或  $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{19}$ , 其中  $\text{R}^n$  和  $\text{R}^{19}$  如上定义。这些化合物可以用 K. Hartke 等 (Leibigs, Ann. Chem., 321-330 (1989)) 和 K. Hartke 等 (Synthesis, 960-961 (1985)) 描述的方法制备。更优选的是, 杂环烷基可以任选含有 O, N, S 和/或 P, 并且可以被一个或多个氧代或硫代基团取代。在本发明的另一优选实施方案中,  $Z$  和  $Z^1$  各自独立地选自 H, 未取代的或被一个或多个适当取代基取代的低级烷基,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2$ -烷基和  $-\text{CO}_2$ -环烷基, 或者与它们所连接的原子一起形成杂环烷

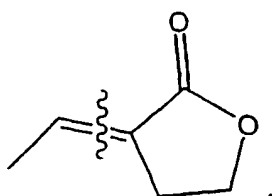
基，后者任选被一个或多个氧代或硫代的基团取代。在本发明的其它优选实施方案中， $Z$  和  $Z^1$  不能同时为 H。最优选的是， $Z^1$  为 H 或低级烷基，且  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{H}$ ， $-\text{CO}_2$ -烷基， $-\text{CO}_2$ -烷基芳基， $-\text{CO}_2$ -烷基杂芳基， $-\text{CO}_2$ -环烷基基团，其中的低级烷基、-烷基、-环烷基、-烷基芳基和-烷基杂芳基部分是未取代的或者被一个或多个适当取代基所取代，或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，该杂环烷基可任选被取代。典型的  $Z$  基团包括但不限于：取代或未取代的  $-\text{CO}_2$ -烷基基团，其包括直链或支链烷基基团如乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丙氧基羰基和 (2,2-二甲基丙基)-氧基羰基，其中的乙氧基、叔丁氧基、异丙氧基和 (2,2-二甲基丙基)-氧基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基取代；并且包括取代和未取代的直链和支链芳基烷基和杂芳基烷基基团，如苄氧基羰基和吡啶基亚甲氧基羰基，其中的苄基和吡啶基亚甲基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基取代，还包括取代和未取代的  $-\text{CO}_2$ -环烷基基团，如环丁氧基羰基、环戊氧基羰基、环己氧基羰基和环庚氧基羰基，其中的环丁基、环戊基、环己基和环庚基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基所取代；或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



在本发明的另一实施方案中， $Z^1$  为 H， $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ， $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ， $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ， $-\text{CO}_2(\text{环}-\text{C}_5\text{H}_9)$  或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



在本发明的再一实施方案中， $Z^1$  为 H，Z 选自乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丙氧基羰基、(2,2-二甲基丙基)氧基羰基、苄氧基羰基、吡啶基亚甲氧基羰基、环丁氧基羰基、环戊氧基羰基、环己氧基羰基和环庚氧基羰基，或者  $Z^1$  和 Z 与它们所连接的原子一起形成

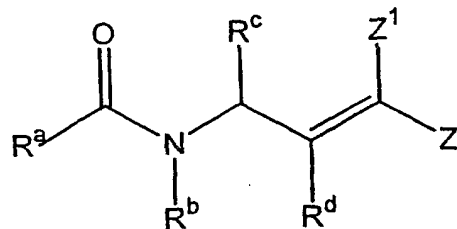


在上述各式的化合物中， $R^c$  和  $R^7$  被定义为能提供其中  $m$  为 1 和  $p$  为 1-5 (即  $A_2$  和  $A_3$  都存在)， $m$  为 0 和  $p$  为 0 (即  $A_2$  和  $A_3$  都不存在)， $m$  为 0 和  $p$  为 1-5 (即  $A_2$  不存在但  $A_3$  存在) 以及  $m$  为 1 和  $p$  为 0 (即  $A_2$  存在而  $A_3$  不存在) 的结构。因此，本领域技术人员应当认识到当  $A_2$  和  $A_3$  均存在时 ( $m$  为 1 和  $p$  为 1-5)， $A_1$  和  $A_2$  之间的虚线表示价键，并且  $A_2$  和  $A_3$  之间的虚线也表示价键，以及当  $A_2$  和  $A_3$  都不存在时 ( $m$  为 0 和  $p$  为 0)， $A_2$ 、 $A_3$  以及这些取代基间的虚线都不存在， $A_1$  和  $A_2$  之间结构中的剩余虚线代表氢 (例如  $A_1$  为  $CH_2$  或  $NH$ )。在本发明的实施方案中，当  $A_2$  不存在而  $A_3$  存在时 ( $m$  为 0 和  $p$  为 1-5)， $A_1$  和  $A_2$  之间的虚线代表氢， $A_2$  和  $A_3$  之间的虚线也代表氢 (例如  $A_1$  为  $CH_2$  或  $NH$ ， $A_3$  为  $CH(R^e)(R^h)$ ， $NH(R^i)$ ， $SH$ ， $S(O)H$ ， $S(O)_2H$ ，或  $OH$  或  $CH(R^{10})(R^{11})$ ， $NH(R^{12})$ ， $SH$ ， $S(O)H$ ， $S(O)_2H$ ，或  $OH$ )；当  $A_2$  存在但  $A_3$  不存在时 ( $m$  为 1 和  $p$  为 0)， $A_1$  和  $A_2$  之间的虚线代表价键，且  $A_2$  为  $C(R^g)(R^h)(R^i)$ ， $N(R^g)(R^i)$ ， $S(R^g)$ ， $S(O)(R^g)$ ， $S(O)_2(R^g)$ ，或  $O(R^g)$  或者  $A_2$  为  $C(R^{10})(R^{11})(R^{12})$ ， $N(R^{10})(R^{12})$ ， $S(R^{10})$ ， $S(O)(R^{10})$ ， $S(O)_2(R^{10})$ ，或  $O(R^{10})$  或者  $A_2$  和  $A_3$  之间的虚线代表

氢, 而  $A_2$  为  $CH(R^8)(R^h)$ ,  $NH(R^i)$ ,  $SH$ ,  $S(O)H$ ,  $S(O)_2H$ , 或  $OH$  或者  $A_2$  为  $CH(R^{10})(R^{11})$ ,  $NH(R^{12})$ ,  $SH$ ,  $S(O)H$ ,  $S(O)_2H$ , 或  $OH$ 。在上述各式化合物的优选实施方案中,  $m$  为 1 和  $p$  为 1 或 2, 或者  $m$  为 0 和  $p$  为 0, 或者  $m$  为 1 和  $p$  为 0。当  $m$  为 1 和  $p$  为 1 或 2 时, 更优选  $A_2$  和  $A_3$  二者分别为  $C(R^8)(R^h)$  或  $C(R^{10})(R^{11})$ 。更优选  $m$  为 1 和  $p$  为 1。

在式 I-IV 的化合物中,  $R^d$  和每一个  $R^b$  都优选为 H, 在式 V-XI 的化合物中, 每一个  $R^4$  和  $R^6$  都优选为 H, 并且在式 XIII 的化合物中, 各  $R^6$  也都优选为 H。

本发明的其它实施方案包括下式化合物, 或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物:



I

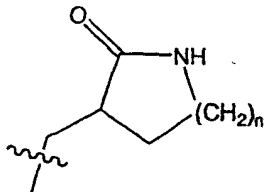
其中:

$R^a$  为  $(C_1-C_4)$  烷基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_3-C_8)$  环烷基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_1-C_4)$  烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_3-C_8)$  环烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂环烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_1-C_4)$  烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_3-C_8)$  环烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂环烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 其中的每一个  $(C_1-C_4)$ 、 $(C_3-C_8)$  环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基取代; 优选  $R^a$  为  $(C_1-C_4)$  烷基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_5-C_6)$  环烷基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_1-C_4)$  烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂环烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基,

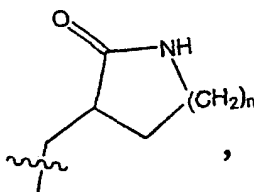
杂芳基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)环烷基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 杂环烷基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 芳基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 杂芳基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 其中每一个(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基取代; 更优选 R<sup>a</sup> 为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 苯基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 萘基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 吡咯基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 咪唑基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 吡咯基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 咪唑基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 苯基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 萘基羰基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 吡咯基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 苯基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 萘基氨基羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 其中每一个(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、苯基、萘基、吡咯基和咪唑基部分是未取代的或者被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基、和杂芳基的取代基取代, 其中的芳基、杂环烷基或杂芳基是未取代的或者被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代; 并且优选的是, 其中所述咪唑基部分被一个或两个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、未取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基的取代基取代;

R<sup>b</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自独立地为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; 优选 R<sup>b</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自为 H;

R<sup>c</sup> 选自 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH-烷基; -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>; 和

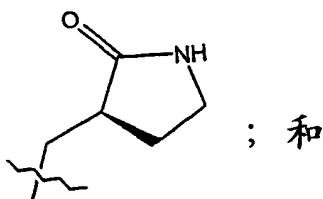


其中 n 为 1 或 2;

优选 R<sup>c</sup> 为 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub> 或 , 其中 n 为 1; 更优选 R<sup>c</sup>

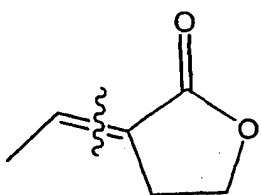


为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或

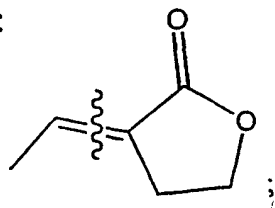


; 和

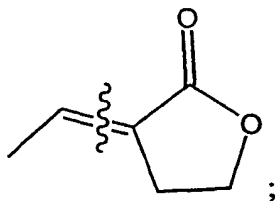
$Z^1$  为 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基,  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{-}$  烷基,  $-\text{CO}_2\text{-}$  环烷基,  $-\text{CO}_2\text{-}$  烷基芳基或  $-\text{CO}_2\text{-}$  烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



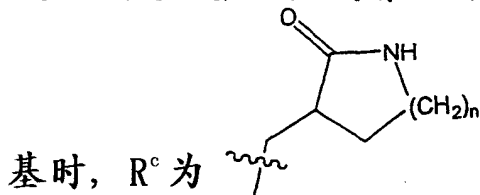
; 优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{环-C}_5\text{H}_9)$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成:



更优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成:



条件是当  $R^a$  为吡啶基羰基氨基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基 (其中的吡啶基部分被一个或多个适当取代基取代) 或者  $R^a$  不是氨基取代的  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基羰基氨基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基或者  $R^a$  不是氨基取代的  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基羰基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷

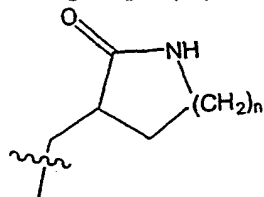


基时,  $R^c$  为

其中  $n$  为 1 或 2;

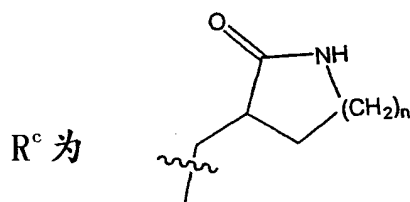
以及当  $R^a$  为吡啶基羰基氨基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基 (其中的吡啶基部分是未

取代的)或者  $R^a$  是  $(C_1-C_4)$  烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_3-C_8)$  环烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂环烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 或杂芳基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基时(其中每一个  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分是未取代的或被一个或多个适当取代基取代),  $R^c$  选自  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ;  $-CH_2CH_2C(O)NH-$  烷基;  $-CH_2NHC(O)CH_3$ ; 和



其中  $n$  为 1 或 2。

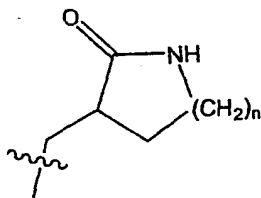
优选的是, 在上文定义的式 I 化合物中, 当  $R^a$  为咪唑基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基时(其中的咪唑基部分被一个或两个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷氧基、未取代的  $C_1-C_4$  烷基和  $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基、和杂芳基的取代基取代, 其中的芳基、杂环烷基或杂芳基是未取代的或者被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代);



其中  $n$  为 1;

以及当  $R^a$  是  $(C_1-C_4)$  烷基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_5-C_6)$  环烷基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_1-C_4)$  烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $C_3-C_8$  环烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂环烷基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基羰基氨基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_1-C_4)$  烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_3-C_8)$  环烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂环烷基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 芳基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基, 杂芳基氨基羰基- $(C_1-C_4)$  烷基时(其中每一个  $(C_1-C_4)$ 、 $(C_3-C_8)$  环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分是未取代的或被一个或

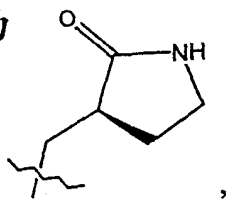
多个适当取代基取代),  $R^c$  选自  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 烷基;  
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ; 和



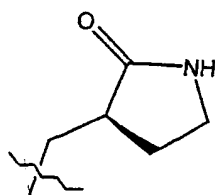
其中  $n$  为 1。

更优选的是, 在上文定义的式 I 化合物中, 当  $R^a$  为咪唑基羰基氨基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基时 ( 其中的咪唑基部分被一个或两个独立选自卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基、未取代的  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基和  $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷基的取代基取代 );

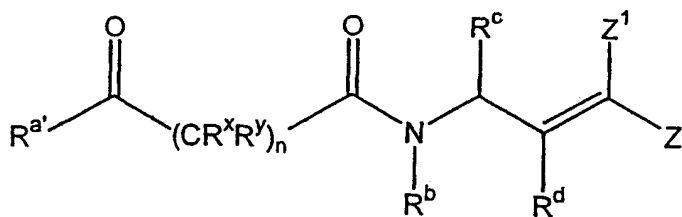
$R^c$  为



以及当  $R^a$  是  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基羰基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 苯基羰基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 萘基羰基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 吡咯基羰基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 咪唑基羰基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基羰基氨基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 吡咯基羰基氨基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 咪唑基羰基氨基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 苯基羰基氨基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 萘基羰基氨基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基氨基羰基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 苯基氨基羰基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基, 萘基氨基羰基- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基时 ( 其中每一个  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基、苯基、萘基和吡咯基部分是未取代的或者被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基、和杂芳基的取代基取代, 其中的芳基、杂环烷基或杂芳基是未取代的或者被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代; 并且所述咪唑基是未取代的 ),  $R^c$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或



本发明的其它特定化合物具有下式结构：



II

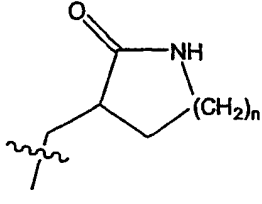
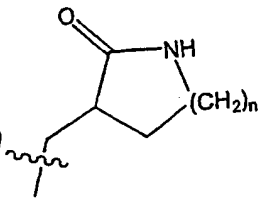
$R^{a'}$  为  $(C_1-C_4)$  烷基,  $(C_3-C_8)$  环烷基, 芳基或杂芳基, 其中  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个独立选自  $(C_1-C_4)$  烷基、芳基、 $(C_3-C_8)$  环烷基, 杂环烷基、杂芳基、卤素、羟基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、亚烷二氧基 (作为芳基或杂芳基的取代基)、芳氧基、 $(C_3-C_8)$  环烷氧基、杂芳氧基和羧基的取代基取代, 其中的  $(C_1-C_4)$  烷基、芳基、 $(C_3-C_8)$  环烷基、杂环烷基、杂芳基部分任选被一个或多个  $(C_1-C_4)$  烷基 (烷基除外)、卤素、 $(C_1-C_4)$  卤代烷基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、 $(C_1-C_4)$  卤代烷氧基、亚烷二氧基、芳基或杂芳基取代, 其中的芳基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自烷基、卤代烷基、亚烷二氧基、硝基、氨基、羟氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、巯基、烷巯基或芳巯基的取代基取代; 优选  $R^{a'}$  是  $(C_1-C_4)$  烷基, 吡咯基, 咪唑基, 苯基或萘基, 其中  $(C_1-C_4)$  烷基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $(C_1-C_4)$  烷氧基或  $(C_1-C_4)$  卤代烷氧基的取代基取代, 并且吡咯基、咪唑基、苯基或萘基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  卤代烷基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、 $(C_1-C_4)$  卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基和杂芳基的取代基取代, 其中的芳基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  卤代烷基、 $(C_1-C_4)$

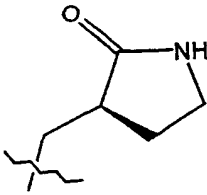
烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代；更优选 R<sup>a'</sup> 是未取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基，或吡咯基、吡啶基、苯基或萘基基团，其中吡咯基、吡啶基、苯基或萘基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基或苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基的取代基取代，其中的苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代；在特定实施方案中，R<sup>a'</sup> 是未取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基，吡咯基，吡啶基，苯基或萘基，或被苯基、 $\alpha$ -萘基、 $\beta$ -萘基、2-氯苯基、2- $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -三氟甲基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、2,3-二氯苯基、4-异喹啉基、3-异丙基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基(邻甲苯基)、2-溴苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-甲基-异噁唑-5-基、3,3,3-三氟丙-1-基、或2,3-苯并[d]间二氧杂环戊烯基取代的吡咯基或被卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、未取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基烷基取代的吡啶基；

n 为 1, 2 或 3, 优选 n 为 1 或 2; 更优选 n 为 2;

R<sup>x</sup> 为 H, 且 R<sup>y</sup> 为 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基或芳烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基基团或直链饱和部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代; 优选的是, R<sup>x</sup> 为 H, 且 R<sup>y</sup> 为取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 并且取代苄基的苯基部分被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤

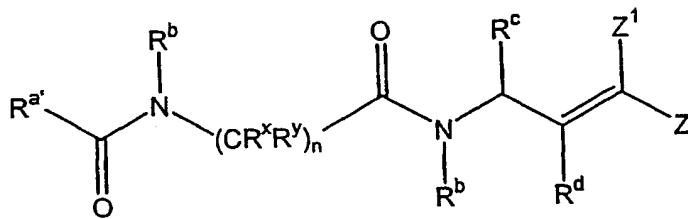
素的取代基取代；较优选的是， $R^x$  为 H，且  $R^y$  为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基，其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基和卤素的取代基；更优选的是，其中  $R^x$  为 H， $R^y$  为 H，乙基，2-丙炔-1-基，甲基环己基或苄基；

$R^c$  为 ，其中  $n$  为 1 或 2，优选  $R^c$  为 ，其中  $n$  为 1；更优选  $R^c$  为：



且  $R^b$ ， $R^d$ ， $Z$  和  $Z^1$  如上面式 I 中定义。

本发明的再一些其它特定化合物具有下式结构：



III

其中：

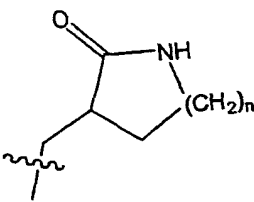
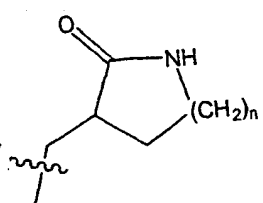
$R^{a'}$  为  $(C_1-C_4)$  烷基， $(C_3-C_8)$  环烷基，芳基或杂芳基，其中  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代，条件是  $R^{a'}$  不能是氨基取代的  $(C_1-C_4)$  烷基；优选  $R^{a'}$  是

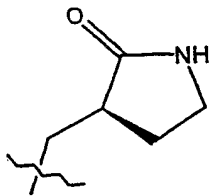
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 苯基, 萘基, 吡咯基或吡啶基, 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基的取代基取代, 并且苯基、萘基、吡咯基或吡啶基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基和杂芳基的取代基取代, 其中的芳基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代; 较优选R<sup>a'</sup>是吡咯基或吡啶基, 其中吡咯基或吡啶基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基或苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基的取代基取代, 其中的苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代; 更优选R<sup>a'</sup>是吡咯基, 它是未取代的或被苯基、 $\alpha$ -萘基、 $\beta$ -萘基、2-氯苯基、2- $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、2,3-二氯苯基、4-异喹啉基、3-异丙基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基(邻甲苯基)、2-溴苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-甲基-异噁唑-5-基、3,3,3-三氟丙-1-基、或2,3-苯并[d]间二氧杂环戊烯基取代;

n为1, 2或3, 优选n为1;

R<sup>x</sup>为H, 且R<sup>y</sup>为H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基或芳烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基基团或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代; 优选的是, R<sup>x</sup>为H, 且R<sup>y</sup>为取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基被一个或多个独立选自低

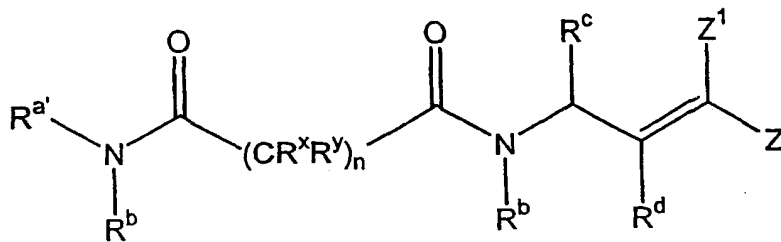
级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；并且取代苄基的苯基部分被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；较优选的是， $R^x$  为 H，且  $R^y$  为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基，其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基和卤素的取代基；更优选的是，其中  $R^x$  为 H， $R^y$  为 H，乙基，2-丙炔-1-基，甲基环己基或苄基；

$R^c$  为 ，其中 n 为 1 或 2，优选  $R^c$  为 ，其中 n 为 1；更优选  $R^c$  为：



且  $R^b$ ， $R^d$ ，Z 和  $Z^1$  如上面式 I 中定义。

本发明的另一实施方案包括具有下式结构的化合物：



IV



其中:

$R^{a'}$  为 ( $C_1-C_4$ ) 烷基, ( $C_3-C_8$ ) 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、( $C_3-C_8$ ) 环烷基、杂环烷基, 芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代; 优选  $R^{a'}$  是 ( $C_1-C_4$ ) 烷基, 苯基或萘基, 其中 ( $C_1-C_4$ ) 烷基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  卤代烷氧基的取代基取代, 并且苯基或萘基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基、亚甲二氧基和苯基的取代基取代, 其中苯基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代; 在特定实施方案中,  $R^{a'}$  是卤代苯基;

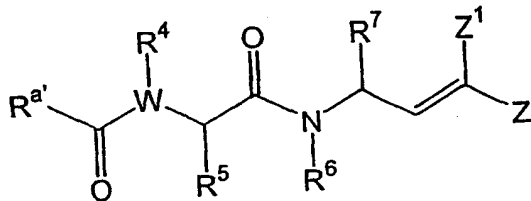
$n$  为 1, 2 或 3, 优选  $n$  为 1 或 2; 更优选  $n$  为 1;

$R^x$  为 H, 且  $R^y$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基或芳烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基基团或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代; 优选的是,  $R^x$  为 H, 且  $R^y$  为取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 较优选的是,  $R^x$  为 H, 且  $R^y$  为乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基, 其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$

烷氧基和卤素的取代基；更优选的是，其中  $R^x$  为 H， $R^y$  为 H，乙基，2-丙炔-1-基，甲基环己基或苄基；和

$R^b$ ， $R^c$ ， $R^d$ ， $Z$  和  $Z^1$  如上面式 I 中定义。

本发明的其它特定实施方案包括具有下式结构的化合物，或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物：



VI

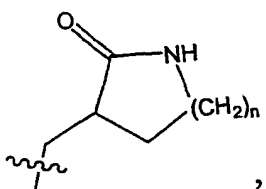
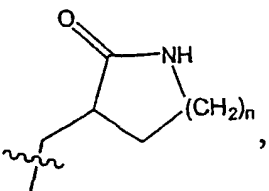
其中：

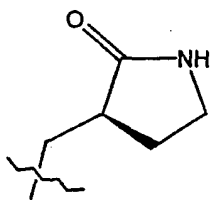
W 为 CH 或 N；

$R^{a'}$  为  $C_1$ - $C_4$  烷基， $C_3$ - $C_8$  环烷基，芳基或杂芳基，其中  $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代，条件是  $R^{a'}$  不能是氨基取代的 ( $C_1$ - $C_4$ ) 烷基；优选  $R^{a'}$  是  $C_1$ - $C_4$  烷基， $C_5$ - $C_6$  环烷基，苯基，萘基，或杂芳基，其中苯基、萘基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基、亚甲二氧基、芳基、杂环烷基和杂芳基的取代基取代，其中的芳基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代；较优选  $R^{a'}$  是  $C_1$ - $C_4$  烷基， $C_5$ - $C_6$  环烷基，苯基，萘基，吡咯基或咪唑基，其中苯基，萘基，吡咯基或咪唑基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基、亚甲二氧基和苯基、萘基、异喹啉基、吡啶基或异噁唑基的取代基取代，其中的苯基、萘基、异喹啉基、吡啶基和异噁唑基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代；

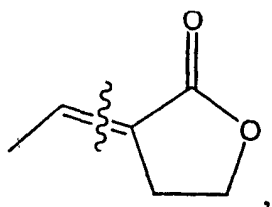
$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基；优选  $R^4$  和  $R^6$  各自为 H；

$R^5$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基或芳基烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代；优选的是,  $R^5$  为 H 或取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代；取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；较优选  $R^5$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基, 其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基和卤素的取代基；更优选  $R^5$  为 H, 乙基, 2-丙炔-1-基, 甲基环己基或苄基；

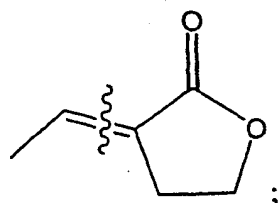
$R^7$  为  , 其中 n 为 1 或 2, 优选  $R^7$  为  , 其中 n 为 1；最优选  $R^7$  为：



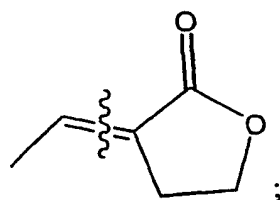
$Z^1$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基,  $Z$  为  $-CO_2$ -烷基,  $-CO_2$ -环烷基,  $-CO_2$ -烷基芳基或  $-CO_2$ -烷基杂芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



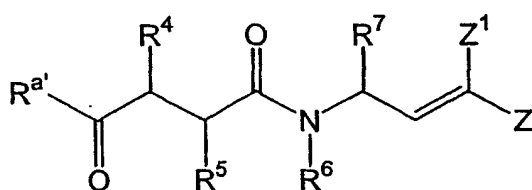
优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-CO_2CH_2CH_3$ ,  $-CO_2(CH(CH_3)_2)$ ,  $-CO_2(C(CH_3)_3)$ ,  $-CO_2CH_2(C(CH_3)_3)$ ,  $-CO_2$ (环- $C_5H_9$ ), 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



最优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-CO_2CH_2CH_3$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成:

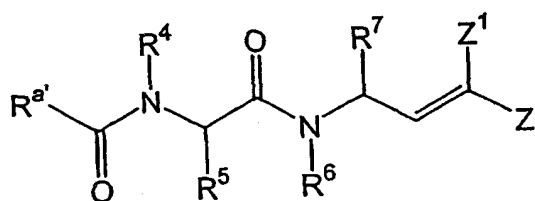


本发明式 VI 的特定实施方案包括下式所示化合物:



VII

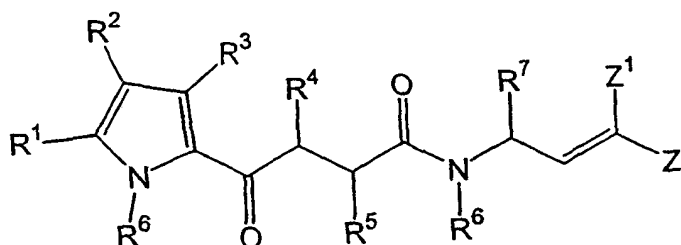
和式 VIII 所示化合物:



VIII

其中  $R^a'$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z$  和  $Z^1$  如上定义。

另外, 本发明的特定实施方案包括式 IX 所示化合物, 或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物:



IX

其中:

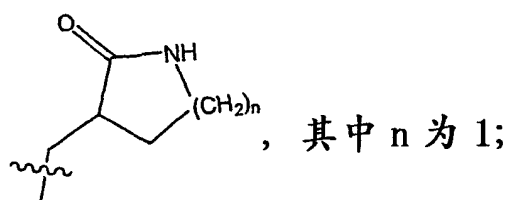
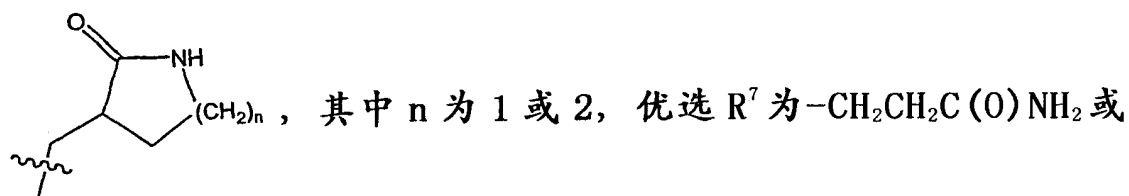
$R^1$  是 H, 卤素,  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基, 或芳基或杂芳基基团, 其中芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代; 优选  $R^1$  为 H, 卤素,  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基或苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基, 其中的苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代; 更优选  $R^1$  是 H, 苯基、 $\alpha$ -萘基、 $\beta$ -萘基、2-氯苯基、2- $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、2,3-二氯苯基、4-异喹啉基、3-异丙基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基(邻甲苯基)、2-溴苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-甲基-异噁唑-5-基、3,3,3-三氟丙-1-基、或 2,3-苯并[d]间二氧杂环戊烯基;

$R^2$  和  $R^3$  各自独立地为 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基；优选  $R^2$  和  $R^3$  各自为 H；或者  $R^1$  与  $R^2$  一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环，其中的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代；或者优选的是， $R^1$  与  $R^2$  一起形成未取代的或被一个或多个适当取代基取代的苯环，且  $R^3$  为 H。

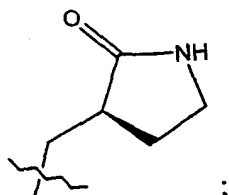
$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基；优选  $R^4$  和  $R^6$  各自为 H；

$R^5$  为 H,  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基或芳基烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代；优选  $R^5$  为 H 或取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基是被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代；取代噻吩基是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；并且取代苄基的苯基部分是被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；较优选  $R^5$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基, 其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基和卤素的取代基；更优选  $R^5$  为 H, 乙基, 2-丙炔-1-基, 甲基环己基或苄基；

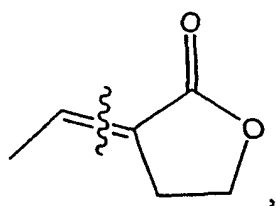
$R^7$  选自  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ;  $-CH_2CH_2C(O)NH$ -烷基;  $-CH_2NHC(O)CH_3$ ; 和



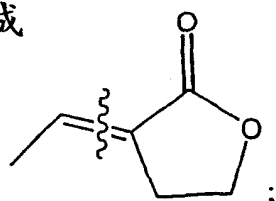
最优选  $R^7$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或



$Z^1$  为 H 或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基,  $Z$  为  $-\text{CO}_2$ -烷基,  $-\text{CO}_2$ -环烷基,  $-\text{CO}_2$ -烷基芳基或  $-\text{CO}_2$ -烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成

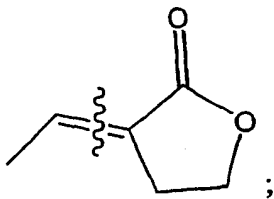


优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CO}_2(\text{环}-\text{C}_5\text{H}_9)$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成

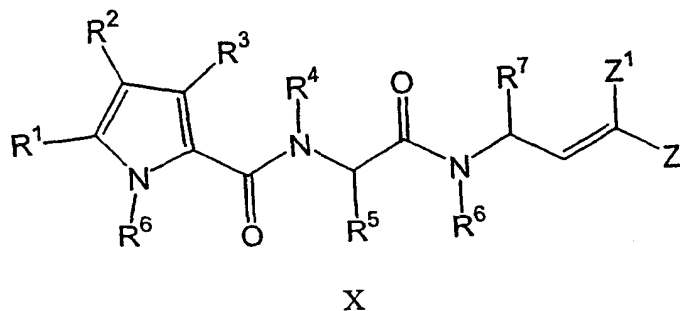


最优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子

一起形成:



本发明的又一特定实施方案包括式 X 所示化合物, 或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物:



其中:

$R^1$  是 H, 卤素,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基, 或芳基或杂芳基基团, 其中芳基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代; 优选  $R^1$  为 H, 卤素,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基或苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基, 其中的苯基、萘基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代; 更优选  $R^1$  是 H, 苯基、 $\alpha$ -萘基、 $\beta$ -萘基、2-氯苯基、2- $\alpha, \alpha$ -三氟甲基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、2,3-二氯苯基、4-异喹啉基、3-异丙基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基(邻甲苯基)、2-溴苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-甲基-异噁唑-5-基、3,3,3-三氟丙-1-基、或 2,3-苯并[d]间二氧杂环戊烯基;

$R^2$  和  $R^3$  各自独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基; 优选  $R^2$  和  $R^3$  各自为 H; 或者

$R^1$  与  $R^2$  一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环, 其中的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环是未取代的或者被一个或多个适当取代基取代; 或者优选的是,  $R^1$  与  $R^2$  一起形成未取代的苯环, 且  $R^3$  为

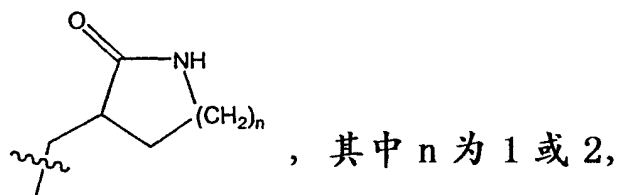


H;

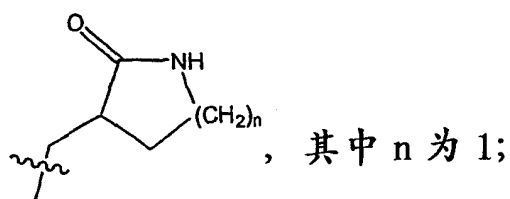
$R^4$  和  $R^6$  各自独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基; 优选  $R^4$  和  $R^6$  各自为 H;

$R^5$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基或芳基烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代; 优选  $R^5$  为 H 或取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 并且取代苄基的苯基部分被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 较优选  $R^5$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基, 其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基和卤素的取代基; 更优选  $R^5$  为 H, 乙基, 2-丙炔-1-基, 甲基环己基或苄基;

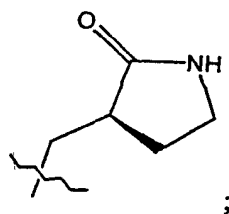
$R^7$  选自  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ;  $-CH_2CH_2C(O)NH-$  烷基;  $-CH_2NHC(O)CH_3$ ; 和



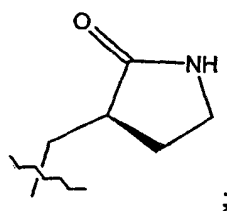
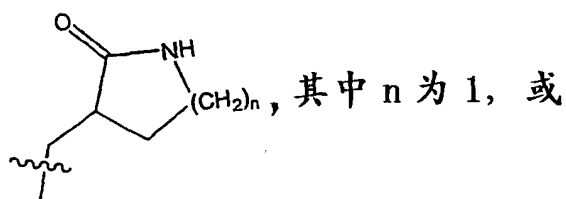
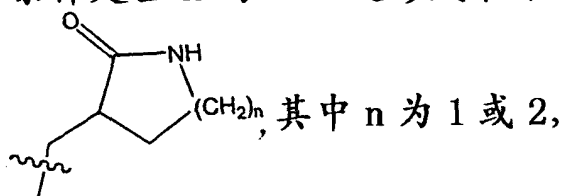
优选  $R^7$  为  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$  或



最优选  $R^7$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或

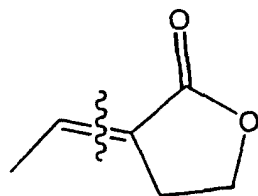


条件是当  $R^1$  与  $R^2$  一起形成苯环且苯环是被取代时， $R^7$  选自：



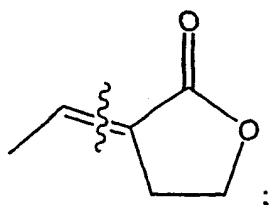
； 和

$Z^1$  为 H 或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基， $Z$  为  $-\text{CO}_2$ -烷基， $-\text{CO}_2$ -环烷基， $-\text{CO}_2$ -烷基芳基或  $-\text{CO}_2$ -烷基杂环芳基，或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成

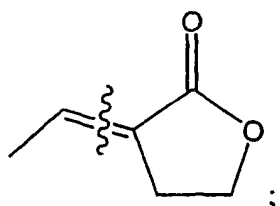


优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ， $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ， $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ， $-\text{CO}_2(\text{环}-\text{C}_5\text{H}_9)$ ，或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一

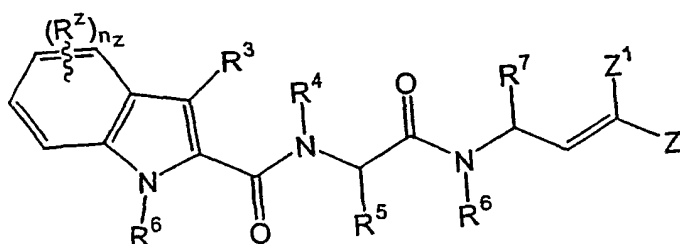
起形成



最优选  $Z^1$  为 H 和 Z 为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 或者  $Z^1$  和 Z 与它们所连接的原子一起形成:



本发明的再一特定实施方案包括式 XI 所示化合物, 或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物:



XI

其中:

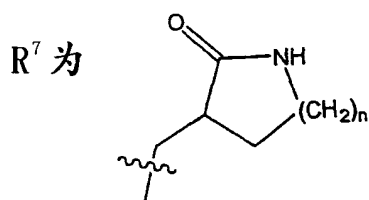
每个  $R^z$  独立选自卤素和  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基, 芳基, 杂环烷基或杂芳基基团, 其中  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  卤代烷氧基的取代基取代, 且芳基、杂环烷基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代,  $n_z$  为整数 1-4; 优选每个  $R^z$  独立选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基、未取代的  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  卤代烷基和  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基烷基且  $n_z$  为整数 1-2; 更优选每个  $R^z$  独立选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基、未取代的  $\text{C}_1\text{-C}_4$

烷基和  $C_1-C_4$  卤代烷基, 且  $n_2$  为 1 或 2;

$R^3$  为 H, 卤素,  $C_1-C_4$  烷氧基, 未取代的  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基和  $C_1-C_4$  烷氧基烷基; 优选  $R^3$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基; 更优选  $R^3$  为 H;

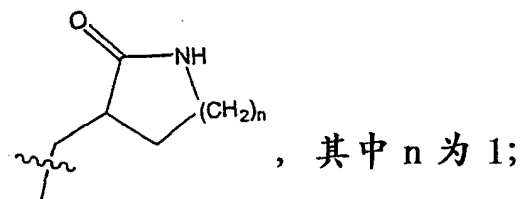
$R^4$  和每个  $R^6$  独立地选自 H, 未取代的低级烷基, 卤代烷基和低级烷氧基烷基, 优选  $R^4$  和各  $R^6$  独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基; 更优选  $R^4$  和  $R^6$  各自为 H;

$R^5$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基或芳基烷基, 杂芳基烷基, 环烷基烷基或直链饱和烃部分或不饱和烃部分, 其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代; 优选  $R^5$  为 H 或取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基, 其中取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代; 取代噻吩基被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 并且取代苄基的苯基部分被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代; 较优选  $R^5$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基, 其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基和卤素的取代基; 更优选  $R^5$  为 H, 乙基, 2-丙炔-1-基, 甲基环己基或苄基;

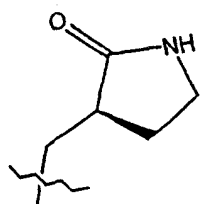


, 其中  $n$  为 1 或 2,

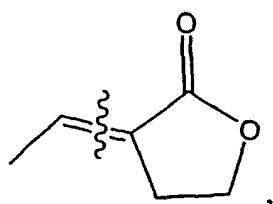
优选  $R^7$  为



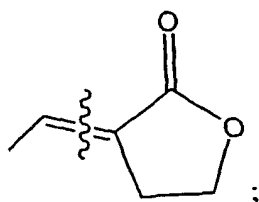
最优选  $R^7$  为



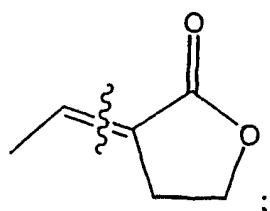
$Z^1$  为 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $Z$  为  $-CO_2$ -烷基,  $-CO_2$ -环烷基,  $-CO_2$ -烷基芳基或  $-CO_2$ -烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



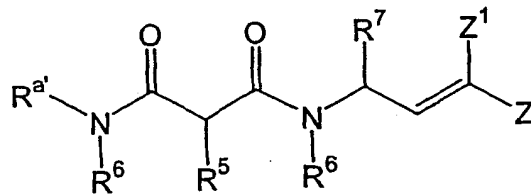
优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-CO_2CH_2CH_3$ ,  $-CO_2(CH(CH_3)_2)$ ,  $-CO_2(C(CH_3)_3)$ ,  $-CO_2CH_2(C(CH_3)_3)$ ,  $-CO_2$ (环- $C_5H_9$ ), 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



最优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-CO_2CH_2CH_3$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成:



本发明的另一优选实施方案包括式 XII 所示化合物，或所述化合物的前药、可药用盐、药物活性代谢物或可药用的溶剂化物：



XII

其中：

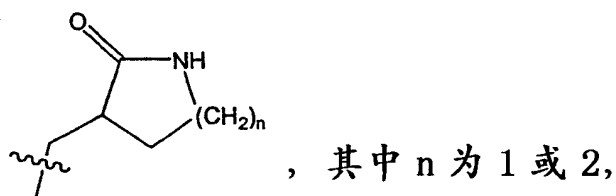
$R^{a'}$  为  $C_1-C_4$  烷基，芳基， $C_3-C_7$  环烷基，杂环烷基或杂芳基，其中  $C_1-C_4$  烷基、芳基、 $C_3-C_7$  环烷基、杂环烷基或杂芳基基团是未取代的或被一个或多个独立选自烷基、卤代烷基、亚烷二氧基（作为芳基或杂芳基的取代基）、硝基、氨基、羟氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、巯基、烷巯基或芳巯基、芳基或杂芳基的取代基取代，其中的芳基或杂芳基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代，优选  $R^{a'}$  为  $C_1-C_4$  烷基， $C_1-C_4$  卤代烷基，苯基，萘基， $C_5-C_6$  环烷基，异喹啉基，吡啶基或吡咯基，其中苯基、萘基、异喹啉基、吡啶基或吡咯基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基和亚甲二氧基的取代基取代；更优选  $R^{a'}$  是苯基，该苯基是未取代的或被一个或多个独立选自卤素、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基的取代基取代；

每个  $R^6$  独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基；优选每个  $R^6$  均为 H；

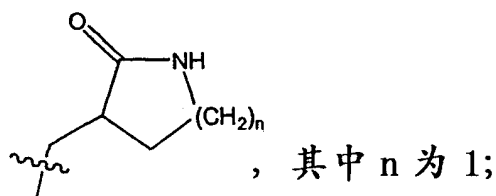
$R^5$  为 H， $C_1-C_4$  烷基， $C_1-C_4$  卤代烷基或芳基烷基，杂芳基烷基，环烷基烷基或直链饱和烃部分或不饱和烃部分，其中的芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代；优选  $R^5$  为 H 或取代或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、-甲基噻吩基或苄基，其中取代的甲基、乙

基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基和-甲基环己基被一个或多个独立选自卤素、烷氧基、芳氧基、烷硫基和芳硫基的取代基取代；取代噻吩基被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；并且取代苄基的苯基部分被一个或多个独立选自低级烷基、低级烷氧基、亚烷二氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤素的取代基取代；较优选  $R^5$  为 H、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、2-丙炔-1-基、3-甲基-3-丁烯-1-基、-甲基环己基、苄基或取代苄基，其中取代苄基的苯基部分包括一个或多个独立选自  $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基和卤素的取代基；更优选  $R^5$  为 H、乙基、2-丙炔-1-基，甲基环己基或苄基；

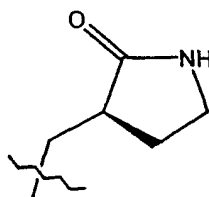
$R^7$  选自  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -烷基； $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ；和



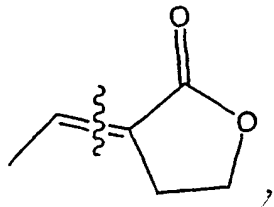
优选  $R^7$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或



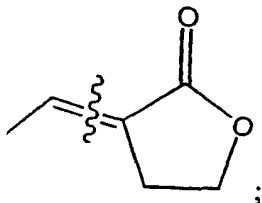
最优选  $R^7$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  或



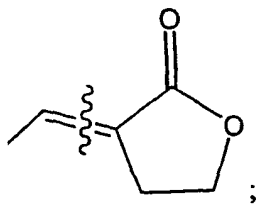
$Z^1$  为 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $Z$  为  $-CO_2$ -烷基,  $-CO_2$ -环烷基,  $-CO_2$ -烷基芳基或  $-CO_2$ -烷基杂环芳基, 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



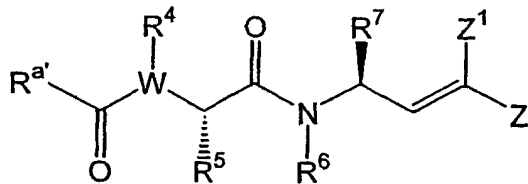
优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-CO_2CH_2CH_3$ ,  $-CO_2(CH(CH_3)_2)$ ,  $-CO_2(C(CH_3)_3)$ ,  $-CO_2CH_2(C(CH_3)_3)$ ,  $-CO_2$ (环- $C_5H_9$ ), 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成



最优选  $Z^1$  为 H 和  $Z$  为  $-CO_2CH_2CH_3$ , 或者  $Z^1$  和  $Z$  与它们所连接的原子一起形成:



本发明的优选实施方案包括式 VI-a 所示化合物:



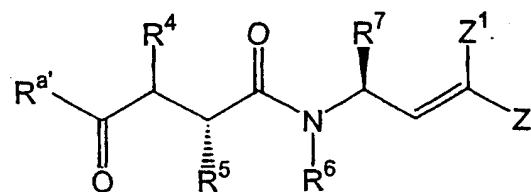
VI-a

其中  $R^{a'}$  为烷基, 环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、芳基和杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代, 且  $W$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z$  和  $Z^1$  各自如上面 VI 中定义, 条件是  $R^{a'}$  不能为氨基



取代的烷基。

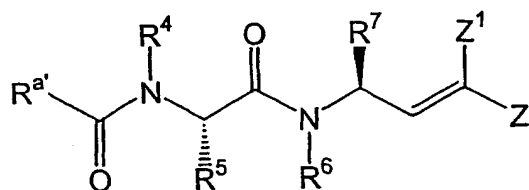
式 VI-a 化合物的特别优选实施方案包括式 VII-a 所示化合物：



VII-a

其中 R<sup>a'</sup> 为烷基，环烷基，芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、芳基和杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代，且 R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>，R<sup>6</sup>，R<sup>7</sup>，Z 和 Z<sup>1</sup> 各自如上定义，条件是 R<sup>a'</sup> 不能为氨基取代的烷基。

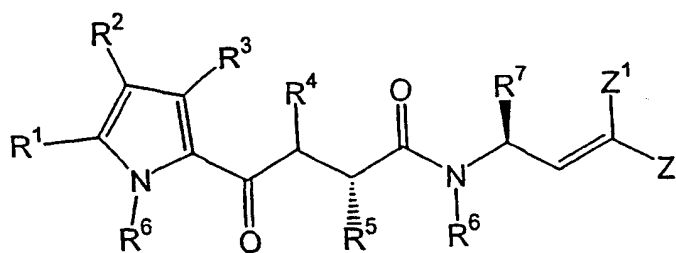
式 VI-a 化合物的其它优选实施方案包括式 VIII-a 所示化合物：



VIII-a

其中 R<sup>a'</sup> 为烷基，环烷基，芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、芳基和杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代，且 R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>，R<sup>6</sup>，R<sup>7</sup>，Z 和 Z<sup>1</sup> 各自如上定义，条件是 R<sup>a'</sup> 不能为氨基取代的烷基。

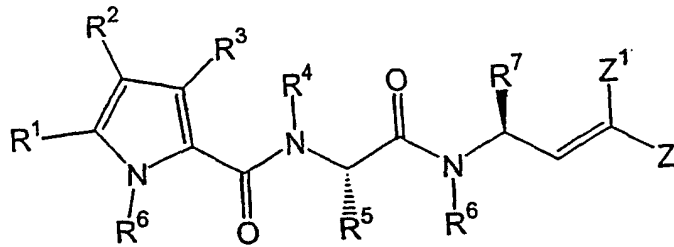
更优选本发明化合物具有下式结构：



IX-a

其中  $R^1$  为烷基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基, 芳基和杂芳基基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代, 且  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Z$  和  $Z^1$  各自如上面 IX 所定义。

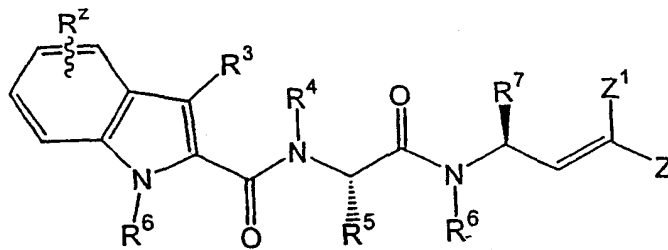
在另一优选实施方案中, 本发明化合物具有下式结构:



X-a

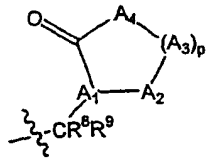
其中  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Z$  和  $Z^1$  各自如上定义。

本发明的再一优选实施方案包括式 XI-a 所示的化合物:



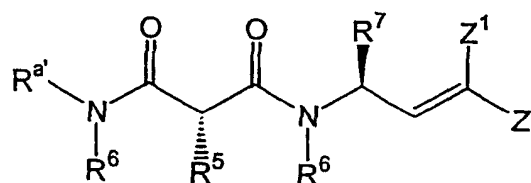
XI-a

其中  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Z$  和  $Z^1$  各自如上定义, 且  $R^7$  为下式基团:



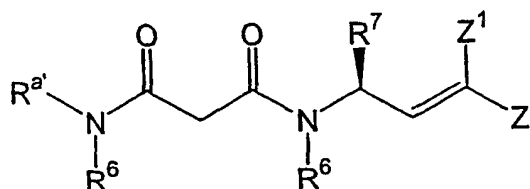
其中  $R^8, R^9, A_1, A_2, A_3, A_4$  和  $p$  如上定义。

本发明另一特别优选的实施方案包括式 XII-a 所示的化合物:



XII-a

其中  $R^{a'}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z$  和  $Z^1$  各自如上定义。更优选  $R^5$  为 H, 且本发明包括下式所示化合物:

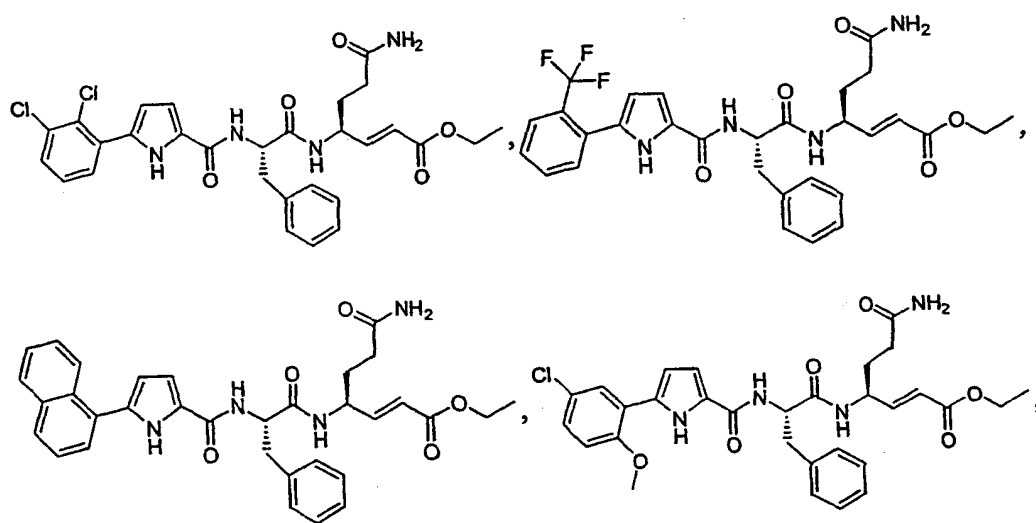


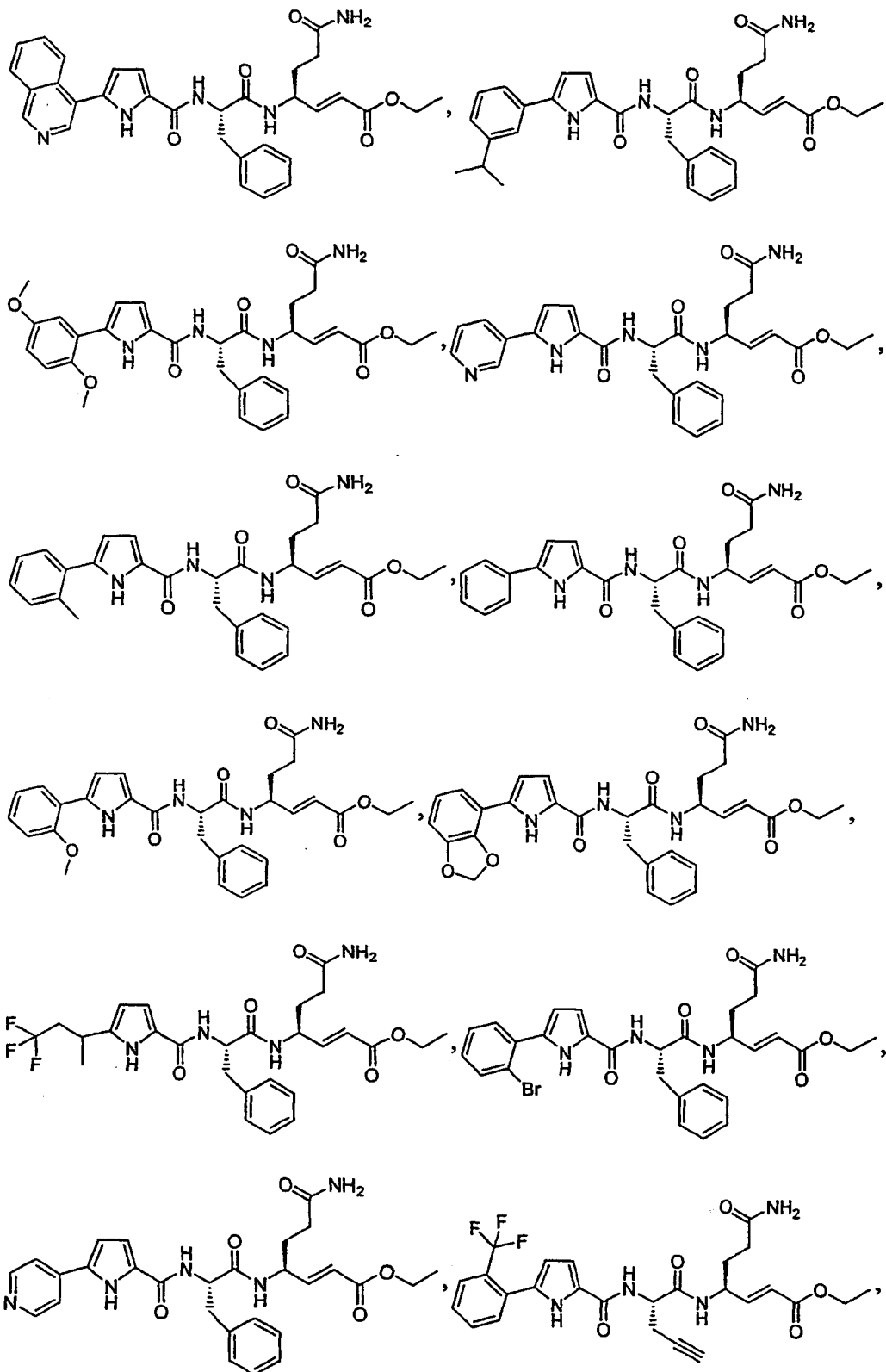
XII-b

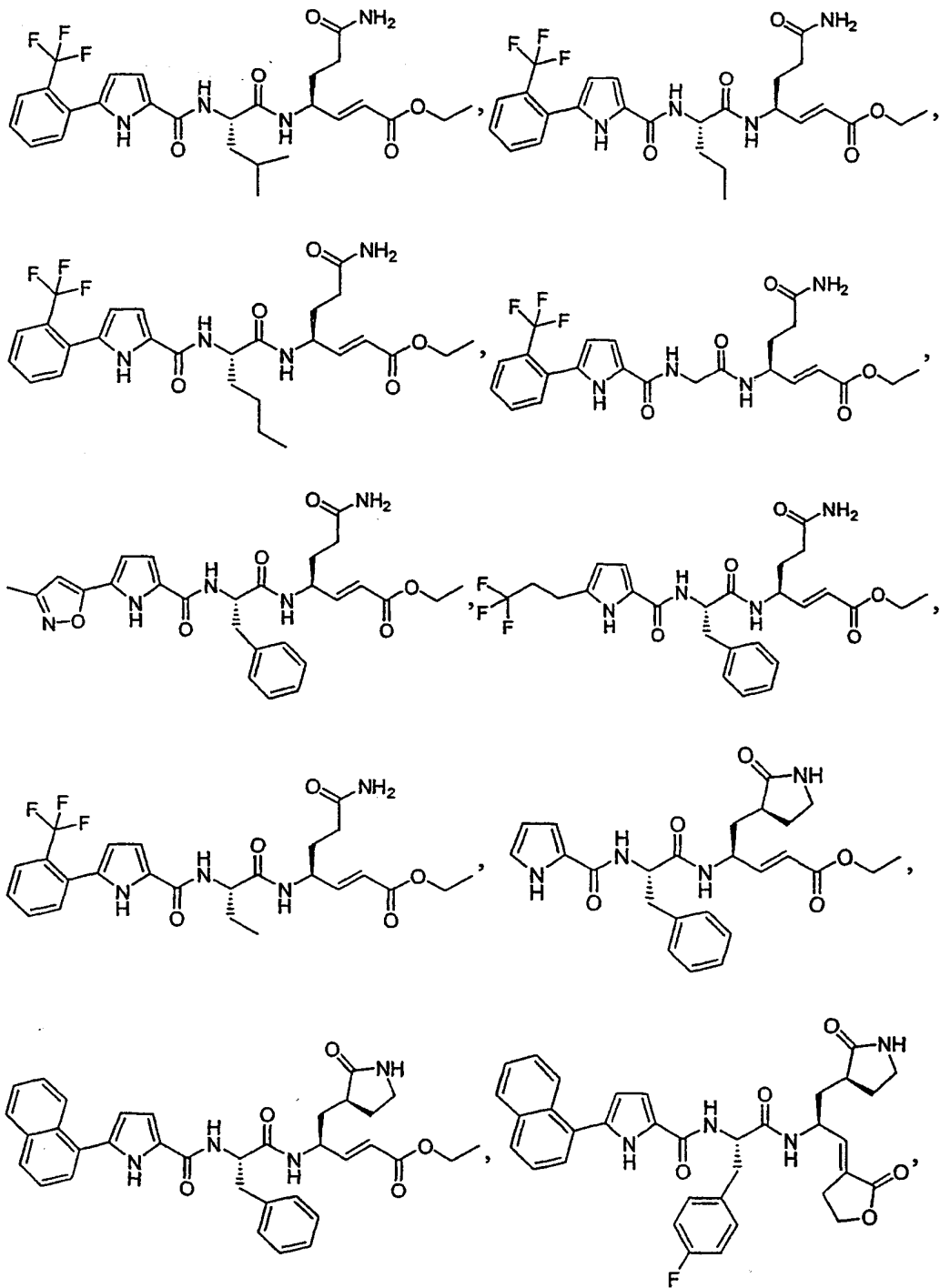
其中  $R^{a'}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $Z$  和  $Z^1$  各自如上定义。

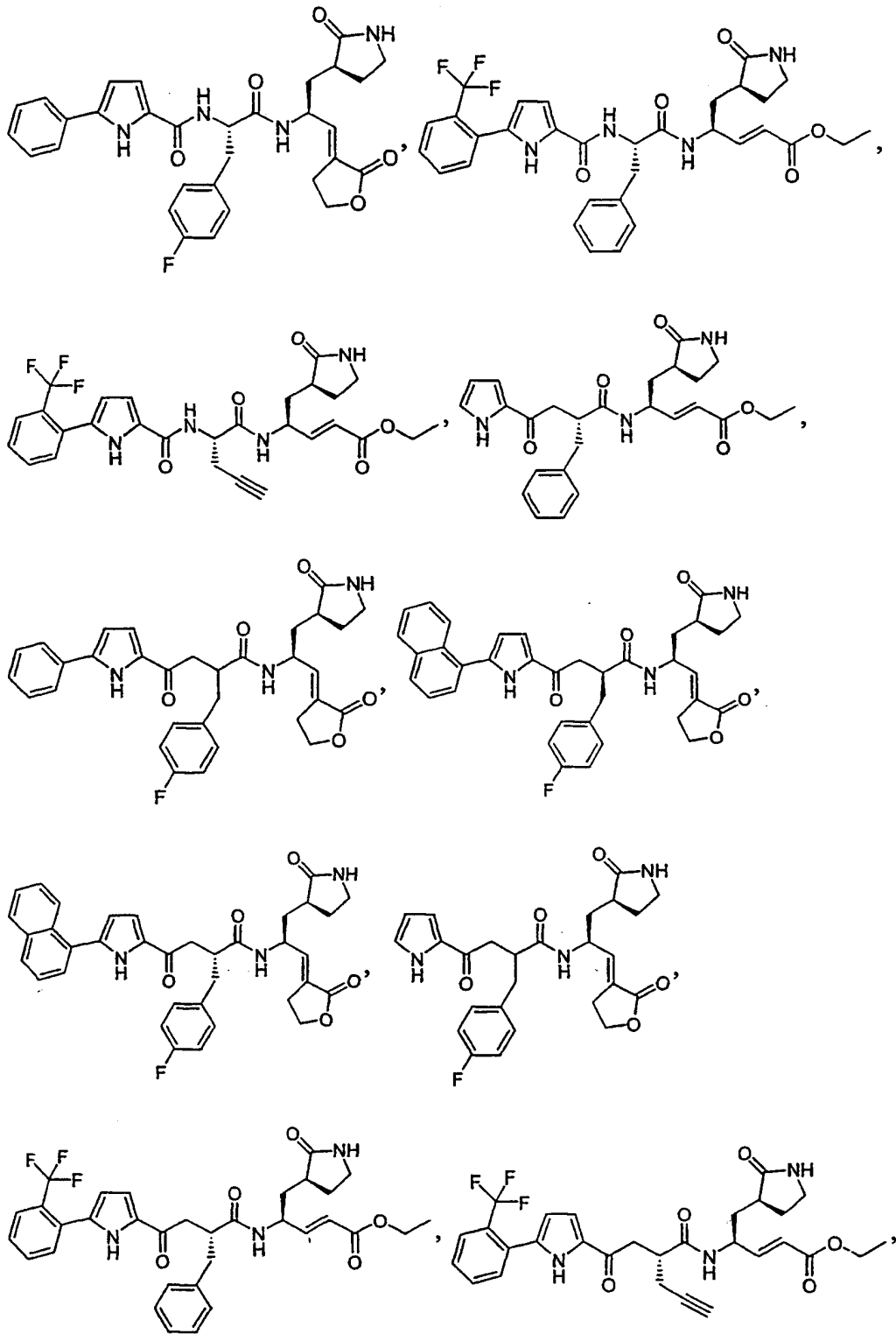
在式 VI-a 至 XII-b 的化合物中,  $R^6$  优选为 H。在式 VI-a 至 XI-a 的化合物中,  $R^4$  和  $R^6$  各自优选为 H。

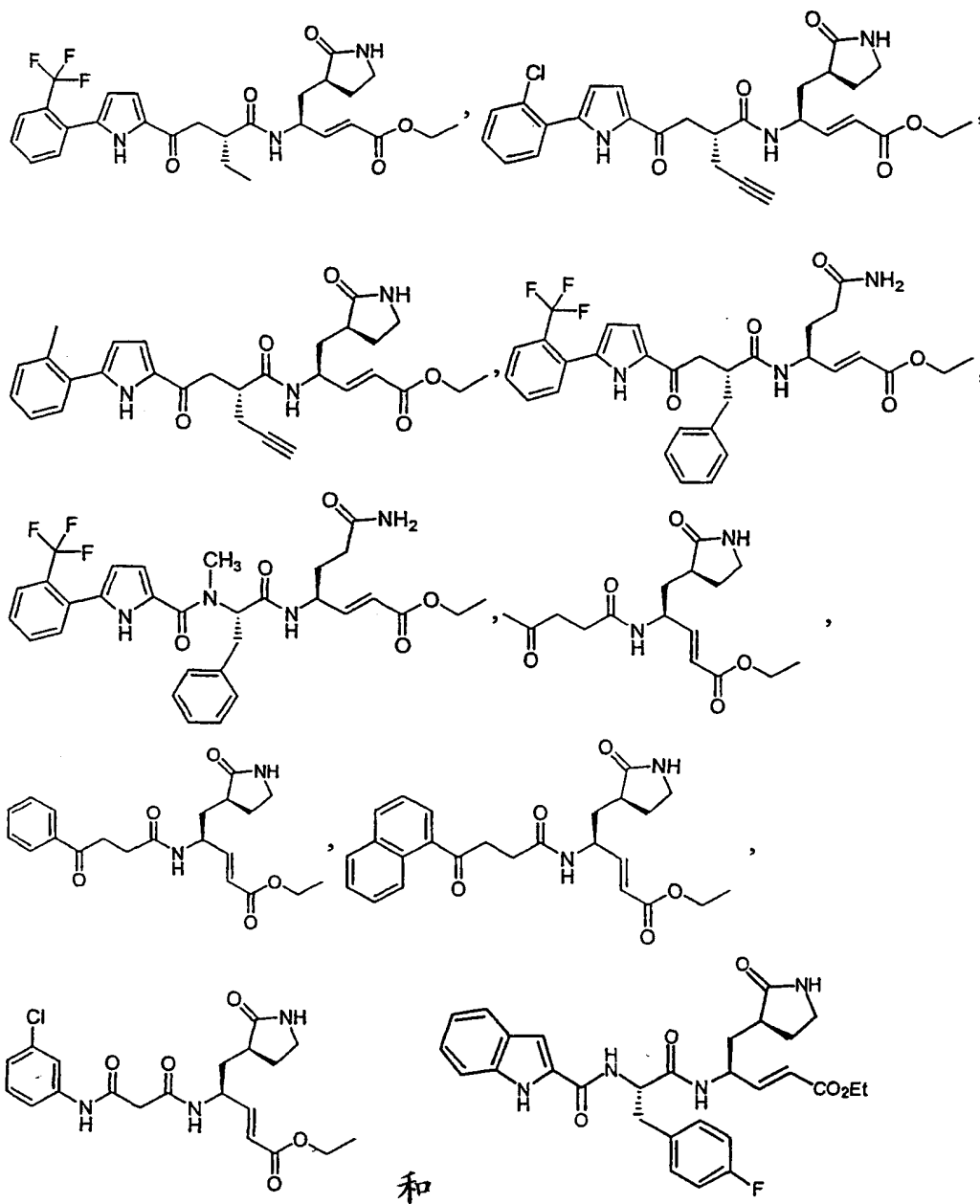
优选的具体化合物包括下文实施例中的任一个, 尤其是:



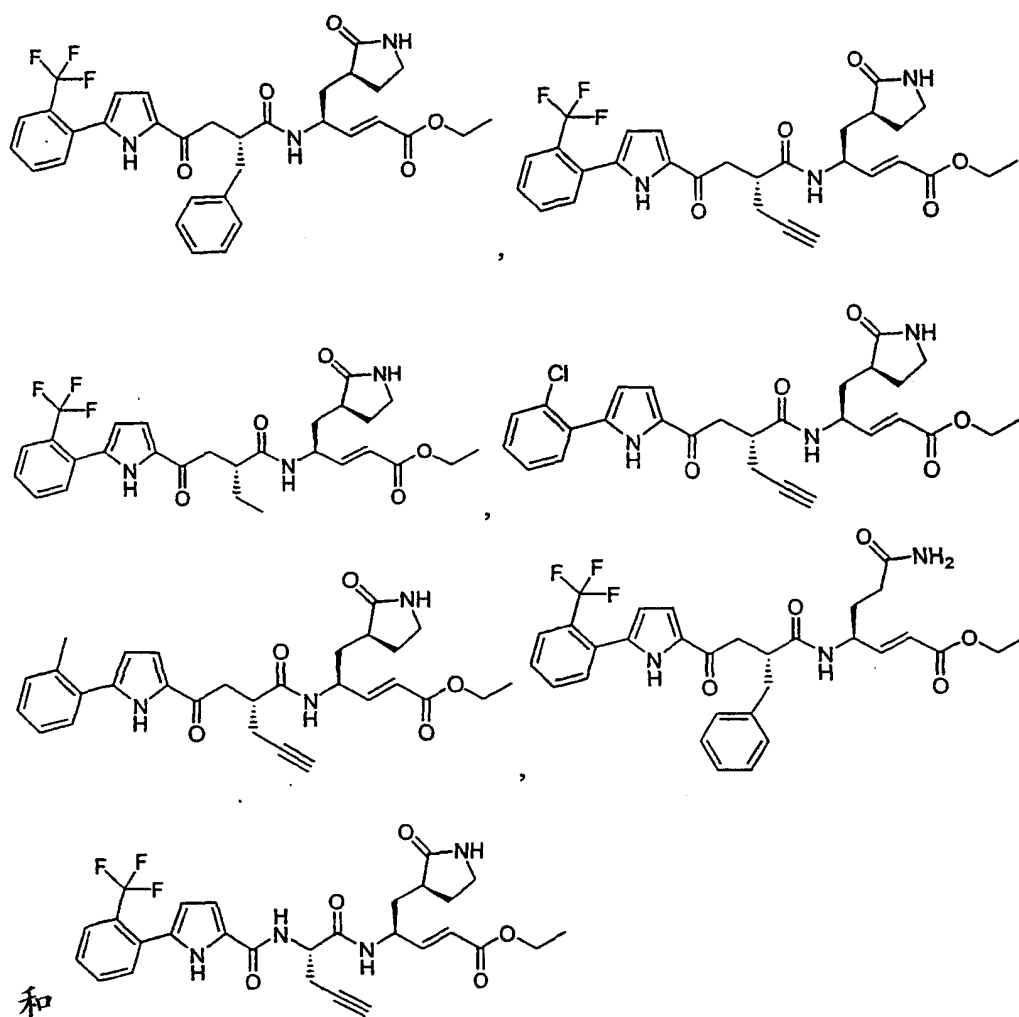




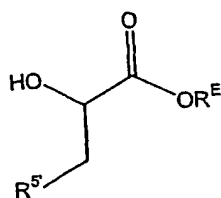




本发明化合物优选的具体实施方案包括下列化合物中的任一个:



本发明还涉及用于合成某些式 I-XII 化合物的式 XIII 中间体化合物:



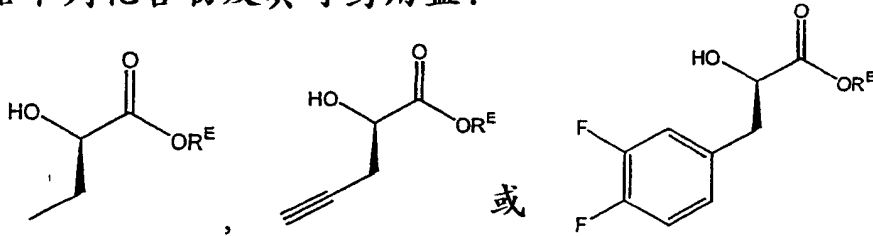
XIII

其中  $R^5$  为低级烷基或芳基, 其中低级烷基或芳基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代, (其中  $-CH_2R^5$  代表上面定义的  $R^5$ ), 且  $R^E$

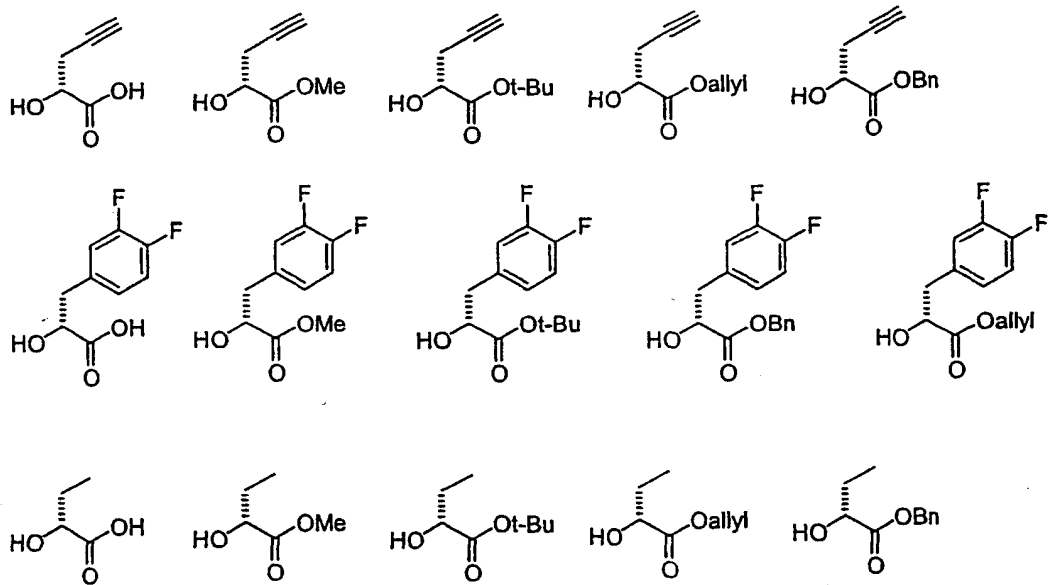


为 H 或为烷基或芳基基团，其中的烷基或芳基是未取代的或被一个或多个适当取代基取代。

本发明还涉及式 XIII 化合物的可药用盐。式 XIII 化合物的优选实例包括下列化合物及其可药用盐：



典型的  $R^E$  基团优选包括但不限于 H, 甲基, 叔丁基, 烯丙基和苄基, 如下列化合物中所示：



本发明抗细小 RNA 病毒的化合物包括其前药、药物活性代谢物及可药用盐和溶剂化物。在优选实施方案中，式 I-XII 的化合物，其前药、可药用盐、及药物活性代谢物和溶剂化物具有抗细小 RNA 病毒活性，更优选具有抗鼻病毒活性，在 H1-HeLa 细胞培养测定中相应的  $EC_{50}$  值小于等于  $100\mu\text{M}$ 。

“前药”是指这种化合物，即它在生理条件下或者通过溶剂解能够转化或代谢成具药物活性的特定化合物。前药可以是含有在生理条

件下或通过溶剂解能裂解的基团如 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{PO}(\text{OR})_2$ 或 $-\text{C}=\text{NR}$ 的本发明化合物之衍生物。可以使用能提供可药用的溶剂解或裂解产物的任何适宜的R取代基。包含这种基团的前药可以按照常规方法用适当试剂处理含有例如酰氨基、羧酸或羟基部分的本发明化合物来制备。“药物活性代谢物”是指通过特定化合物在体内的代谢生成的药物活性化合物。上述各式本发明化合物的前药和活性代谢物可以应用本领域已知的技术通过代谢研究确定。例如参见“前药设计”，(Bundgaard 编辑)，1985，Elsevier Publishers B.V.，Amsterdam，The Netherlands。“可药用盐”是指这种盐，它保留了游离酸和游离碱特定化合物的生物效力，并且不存在不良的生物或其他性质。可药用盐的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 $\gamma$ -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。“溶剂化物”是指特定化合物的可药用的溶剂化物形式，其保留了这种化合物的生物效力。溶剂化物的实例包括与水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸、或乙醇胺结合的本发明化合物。在所述化合物、盐、或溶剂化物为固体的情形下，本领域技术人员应该理解，本发明化合物、盐和溶剂化物可以不同的晶型存在，所有这些形式都在本发明及指定结构式的范围内。

本发明还涉及抑制细小RNA病毒3C蛋白酶活性的方法，包括使这种蛋白酶与有效量的式I-XII的化合物，或其可药用盐、前药、药物活性代谢物、或溶剂化物接触。例如，通过给药式I-XII的化合物或

其可药用盐、前药、药物活性代谢物或溶剂化物，可以抑制哺乳动物组织中的细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶的活性。更优选地，本发明涉及抑制鼻病毒蛋白酶活性。“治疗”是指至少能减轻哺乳动物如人的病症，即通过抑制一种或多种细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶的活性加以缓解，这种蛋白酶包括但不限于人鼻病毒、人脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、脑心肌炎病毒、脑膜炎病毒和甲肝病毒。用于缓解病症的治疗方法包括以任何通常可接受的方式例如作为预防药的方式使用本发明的化合物。作为细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶活性抑制剂的本发明化合物的活性可以用本领域已知的任何合适方法测定，包括体内和体外测定法。测量活性用的合适测定方法实例包括本文所述的抗病毒 H1-HeLa 细胞培养测定法。

式 I-XII 化合物及其可药用的前药、盐、代谢物和溶剂化物可以按照本领域技术人员认可的给药方式给药。适宜的给药方式的说明性实例包括口服、经鼻、胃肠外、局部、透皮和直肠途径给药。

式 I-XII 的本发明化合物或其可药用盐、前药、活性代谢物或溶剂化物可以配制成药物组合物形式以本领域技术人员认可的适当药物剂型形式给药。合适的药物剂型包括固体、半固体、液体、或冻干制剂，如片剂、粉剂、胶囊剂、栓剂、悬浮剂、微脂粒、和气雾剂。本发明的药物组合物还可含有适当的赋形剂、稀释剂、媒介物和载体，以及根据预定用途或给药方式而含有的其它药物活性药剂。在优选的实施方案中，本发明的药物组合物以悬浮剂形式口服或鼻内给药。制备药物组合物适当剂型的可接受方法可以由本领域技术人员按常规确定。例如，药物制剂可以由药剂师用常规方法制备，包括混合、制粒，和压片（对于片剂是必需的），或者混合、填充，适当时溶解各种成分，制成用于口服、胃肠外、局部、阴道内、鼻内、支气管内、眼内、耳内和/或制成给药的需要产物。

本发明化合物（活性成分）可以配制成固体口服剂型，其中可以含有但不限于下列非活性成分：稀释剂（即乳糖、玉米淀粉、微晶纤维素），粘合剂（即聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素），崩解剂

(即交联的聚乙烯吡咯烷酮, 交联的羧甲基纤维素钠), 润滑剂(即硬脂酸镁、硬脂酸), 和着色剂(FD&C 湖红或染料)。另一方面, 本发明化合物可以配制成其它口服剂型, 包括液剂、悬浮剂、乳剂或软明胶胶囊, 每种剂型都含有特定组成成分。

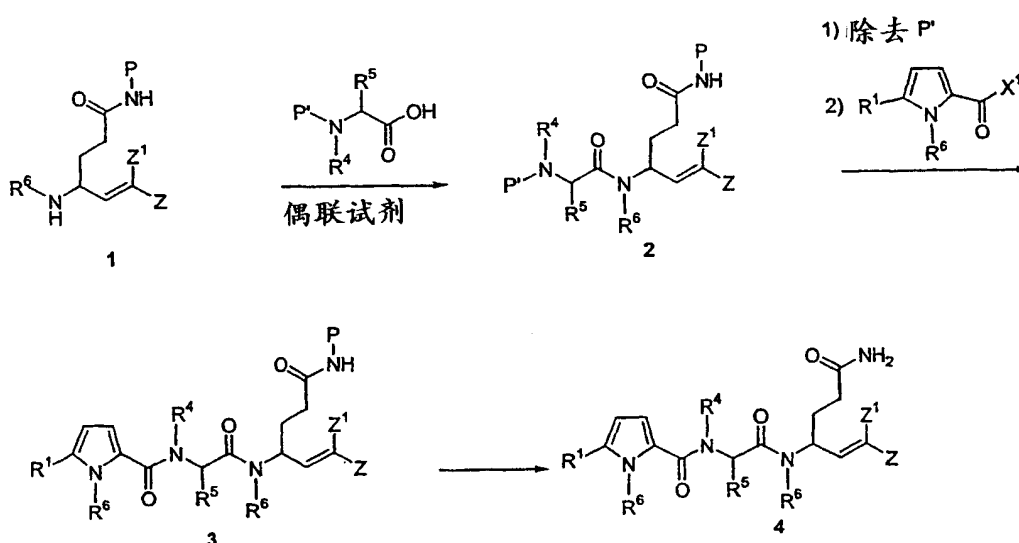
固态或液态的可药用载体、稀释剂、媒介物或赋形剂都可以用于药物组合物中。固态载体的实例包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、白土、蔗糖、滑石、明胶、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液态载体的实例包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水溶液和水。载体或稀释剂可以包括适当缓释材料, 如独自或与蜡一起使用的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。当使用液态载体时, 制剂可以是糖浆、酏剂、乳剂、软明胶胶囊、无菌注射液(例如溶液)、或非水性或水性液体悬浮剂的形式。药物组合物的剂量至少含有治疗有效量的活性化合物(即式 I-XII 的化合物或其可药用盐、前药、活性代谢物或溶剂化物), 而且优选制成一个或多个药物剂量单位。所选剂量可以用任何已知的或适当的给药方式施于需要通过抑制细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶活性进行治疗的哺乳动物例如人类患者。给药方式包括局部给药, 例如以软膏剂或霜剂形式给药; 口服给药; 直肠给药, 例如以栓剂形式给药; 通过注射胃肠外给药; 或通过阴道内、鼻内、支气管内、耳内或眼内滴注连续给药。“治疗有效量”是指当给药于需此治疗的哺乳动物时足以有效地治疗通过抑制一种或多种细小 RNA 病毒 3C 蛋白酶(如人鼻病毒、人脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、脑心肌炎病毒、脑膜炎病毒和甲肝病毒)的活性得以缓解之疾病的本发明化合物的量。本发明特定化合物的治疗有效用量取决于多种因素, 如具体使用的化合物、疾病性质与严重程度、需要治疗的哺乳动物的特性, 该用量可由医生按常规方式确定。

### 合成通法

优选这些通式化合物用包括下述通法在内的本发明方法制备, 在这些通用和特殊方法中, 所举例说明的化合物中存在的  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,

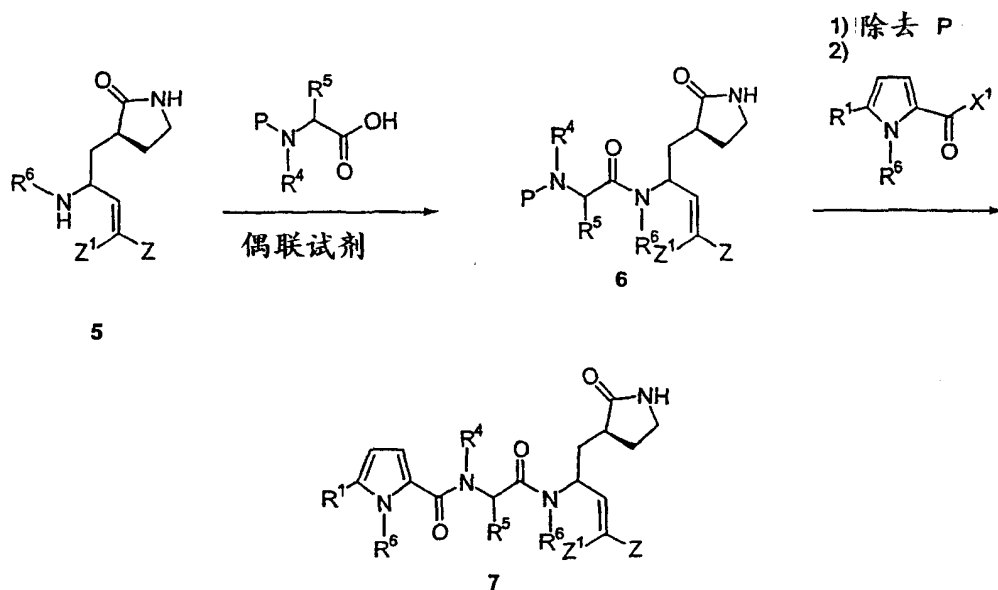
$R^6$ ,  $Z$  和  $Z^1$  取代基如上定义。本文中使用的缩写词包括: DCC (1,3-二环己基碳二亚胺), HOBT (1-羟基苯并三唑水合物), HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐), IBX (2-碘酰苯甲酸), Fmoc (9-芴基甲氧基羰基), Boc (叔丁氧羰基), DIEA (二异丙基乙胺), DMSO (二甲亚砜), TMSOTf (三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯), TFA (三氟乙酸), LiHMDS (双(三甲基甲硅烷基)氨基锂)。

### 通法 1



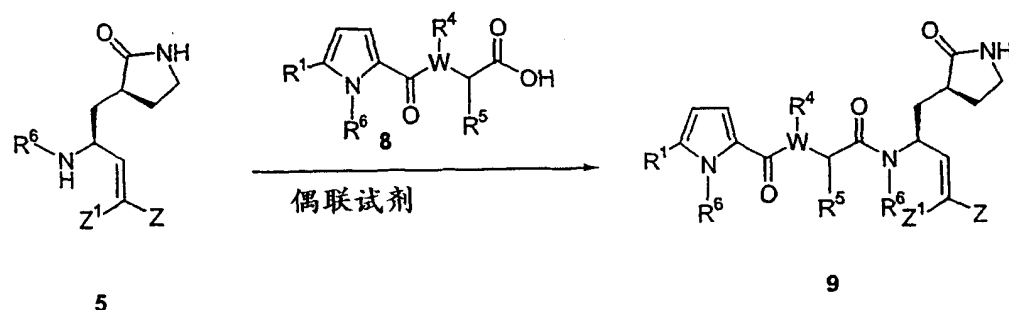
在通法 1 中, 应用标准肽偶联方法偶联侧链受保护 (P) 的化合物 1 (Dragovich 等, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 2819) 与  $\alpha$ -氮上带有不同保护基 ( $P'$ ) 的另一氨基酸, 生成二肽化合物 2。然后选择性除去  $P'$  保护基, 将得到的胺与取代的吡咯-2-羧酸 (如通法 4、5 和 6 所述制备) 或该酸的适当活化类似物如酰氯、酯或酰胺 ( $X^1 = OH$ , 卤素等) 偶联, 生成 3。这些化合物还可以应用固相合成技术获得 (Dragovich 等, *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, 7, 589), 其中保护基 P 构成与固相树脂相连的连接基 (如 Rink 连接基)。

## 通法 2



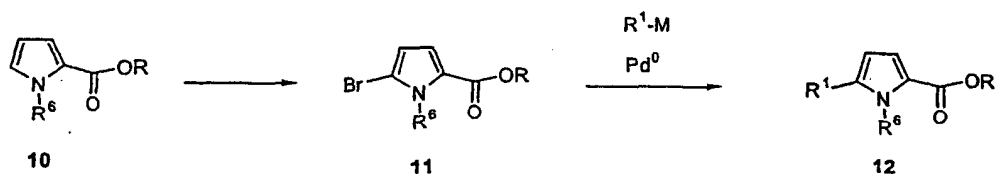
在通法 2 中, 将化合物 5 (按照下列文献描述的类似方法制备: Tian 等于 1999 年 8 月 24 日递交的美国临时专利申请 60/150, 358 (现在的美国专利申请 09/643, 864) 以及 Baldwin 等, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1441) 与带有侧链保护基 P 的另一个氨基酸偶联, 生成 6。除去 6 的保护基, 将游离胺与 5-取代的吡咯-2-羧酸(如通法 4, 5 和 6 中描述的方法制备) 经由这种酸的适当活化类似物如酰氯、酯或酰胺 ( $X^1 = \text{OH}$ , 卤素等) 进行偶联, 生成化合物 7。

## 通法 3



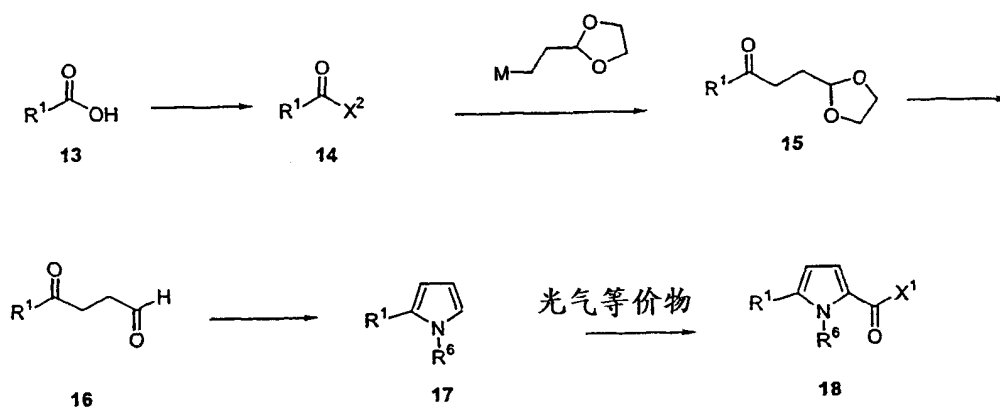
在通法 3 中, 偶联化合物 5 与羧酸 8 (如通法 7 和 8 所述制备), 得化合物 9。

## 通法 4



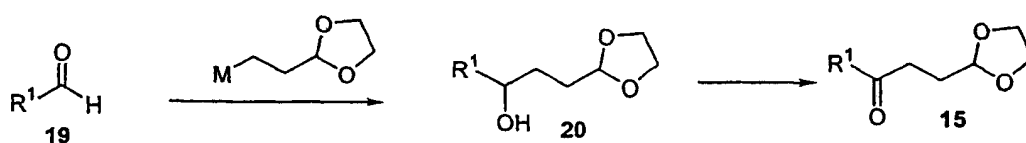
在通法 4 中, 2, 5-二取代的吡咯制备如下: 溴化吡咯-2-羧酸酯 10, 其中 R 为烷基或芳基, 该基团是未取代的或被一个或多个适当取代基取代, 生成 11, 进而与有机金属物  $R^1M$  (例如, 有机硼酸或有机锡化合物) 进行过渡金属介导的碳-碳成键反应 (例如, 利用含有适当配体如三苯膦或三苯胂的  $Pd^0$ ), 生成 12。

## 通法 5



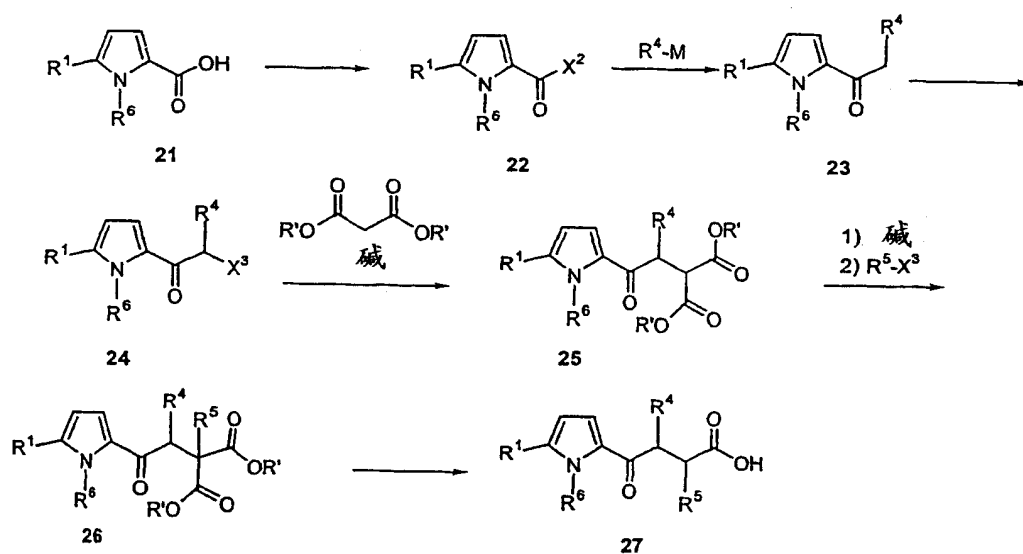
通法 5 描述了用于制备 2, 5-二取代吡咯的另一种方法, 类似于 Kruse 等描述的方法 (Heterocycles, 1987, 26, 3141)。将羧酸 13 转化成适当活性物质 14 ( $X^2 = a$ , Weinreb 酰胺 ( $-N(OCH_3)CH_3$ ), 卤素等), 然后与含有被护醛的亲核性有机金属化合物反应, 得 15。醛脱保护生成 16, 然后与氨等价物如氯化铵缩合, 生成吡咯 17。吡咯随后与光气等价物如三氯乙酰氯反应 (类似 Bailey 等描述的方法 (Org. Synth., 1971, 51, 100)), 得到 2, 5-二取代吡咯 18 ( $X^1 = OH$ , 卤素等)。

## 通法 6



通法 6 给出了制备 2,5-二取代吡咯的另一种方法。醛 19 与含有被保护醛的亲核性有机金属化合物反应，生成醇 20。然后用常规方法如 Swern 氧化法将醇氧化为酮 15。酮 15 进而用通法 5 中描述的相同方法转化为吡咯 18。

## 通法 7

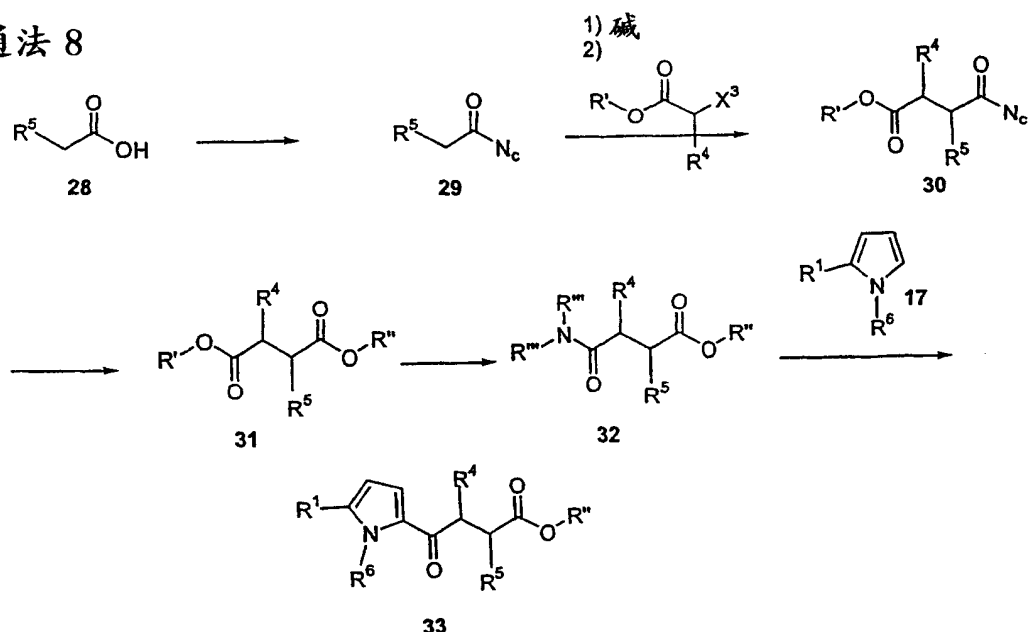


通法 7 描述了含有酮亚甲基部分的吡咯 27 的制备，类似于 Gonzalez-Muniz 等描述的方法 (Gonzalez-Muniz 等, 《四面体》(Tetrahedron), 1992, 48, 5191; Garcia-Lopez 等, 《四面体通信》(Tetrahedron Lett.), 1988, 29, 1577; Garcia-Lopez 等, 《四面体》, 1988, 44, 5138)。将羧酸 21 转化为适当活性中间体 22 如 Weinreb 酰胺、酰氯或酯 ( $X^2 = N(OCH_3)CH_3$ , 卤素等), 然后与有机金属试剂 ( $R^4M$ , 如甲基锂) 反应, 生成吡咯-丙酮化合物 23。随后卤化该化合物得 24 (其中  $X^3 = \text{卤素}$ ), 再与丙二酸酯盐 ( $R^5 = \text{烷基}$ ) 反应得 25。用强碱处理脱质子,



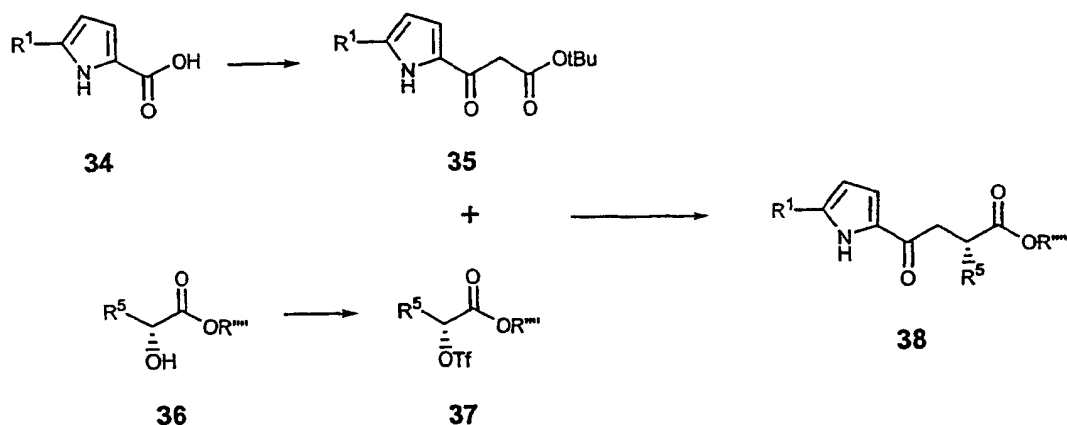
然后与亲电试剂 ( $R^5-X^3$ ) 反应得 26。脱羧化合物 26 得到产物 27。

### 通法 8



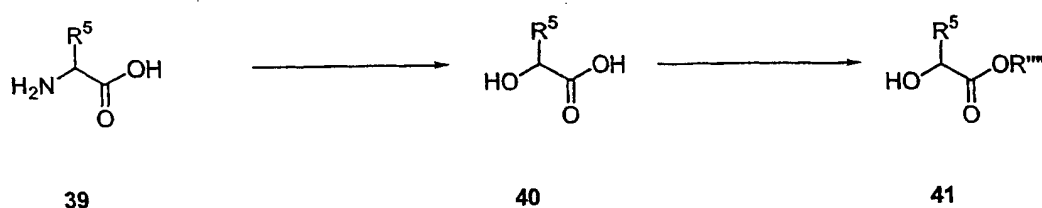
通法 8 描述了含有酮-亚甲基部分的光活性吡咯化合物 33 的制备。通过与手性胺或噁唑烷酮 ( $N_c$ , 一种能控制烯醇烷基化非对映立体选择性的已知物) 偶联, 羧酸 28 转化为手性酰胺 29。脱保护化合物 29, 然后与亲电试剂如溴乙酸叔丁酯反应, 类似于 Charlton 等所述方法 (Can. J. Chem. 1997, 75, 1076), 生成 30。去除手性辅助基团并酯化所得酸, 生成 31。选择性除去 31 的  $R'$  酯, 与仲胺偶联将所得酸转化为二取代酰胺 32。化合物 32 和吡咯 17 在典型的 Vilsmeier 反应条件下反应 (Silverstein 等, Org. Synth., 1963, Coll. Vol. IV, 831), 得到吡咯 33。这里使用的  $R'$ ,  $R''$  和  $R'''$  各自独立地为未取代的或被一个或多个适当取代基取代的低级烷基。

### 通法 9



在通法 9 中, 其中  $R^1$  如上定义的吡咯-羧酸 34 (市售品或用化学文献中描述的方法制备或如通法 4, 5 和 6 所述制备) 被转化为酮酯 35。化合物 35 随后脱质子化, 与三氟甲磺酸酯 37 (该化合物包括  $R^5$ , 可以由羟基-酯 36 制备; 其中  $R''''$  为烷基或环烷基, 例如低级烷基、烯丙基、苄基、或  $C_3$ - $C_6$  环烷基, 它们可以是未取代的或被一个或多个适当取代基取代) 偶联, 用酸脱羧酯化得到中间体 38。中间体 38 与化合物 32 有关 (通法 8), 适当时可以用在前文所述的任一种合成通法中。注意吡咯-羧酸 34 中存在的 NH 也可以用适当保护基加以保护, 并且可以在合成 38 过程中的任何时刻除去。吡咯-羧酸 34 转化为中间体 38 的方法概述在 Hoffman, R. V.; Tao, J. *Tetrahedron* 1997, 53, 7119-7126 中。

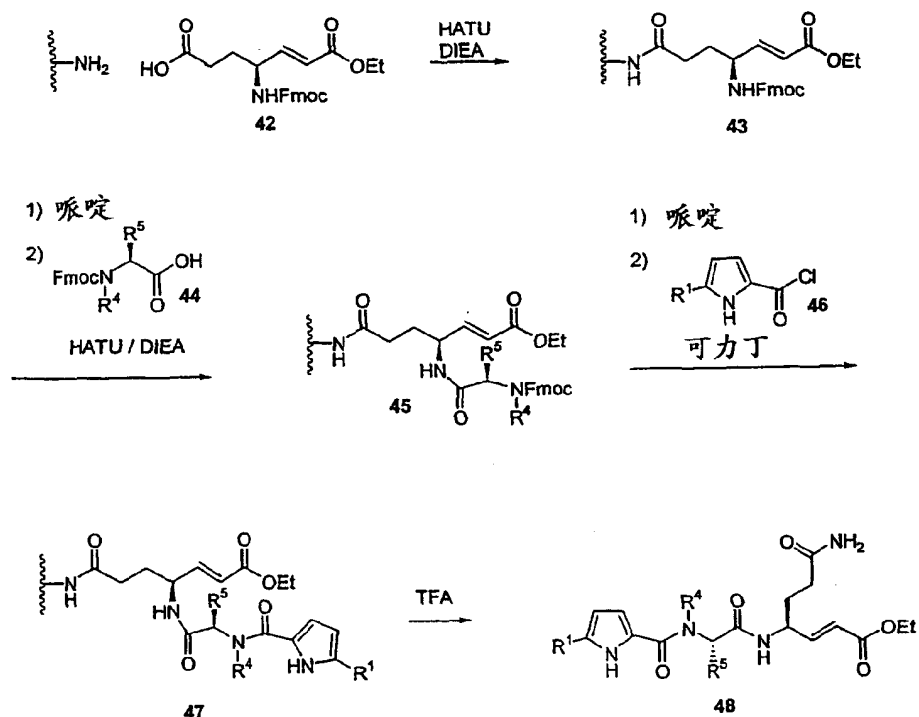
### 通法 10



在通法 10 中, 带有  $R^5$  的氨基酸 39 (或其盐) 被转化为羟基酸 40。此中间体随后再转化为酯 41, 后者可用于上面制备本发明所述化合物的通法 9 中。

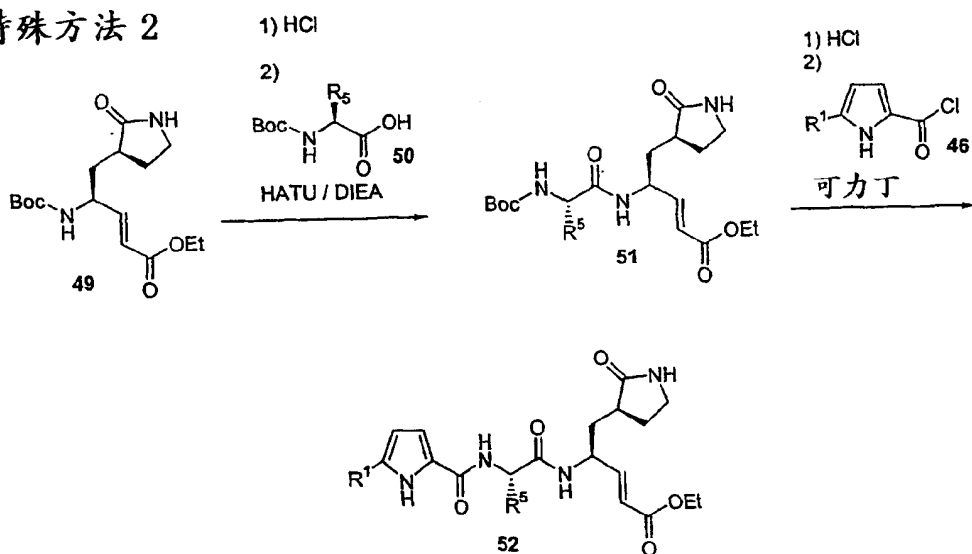
特殊方法

特殊方法 1



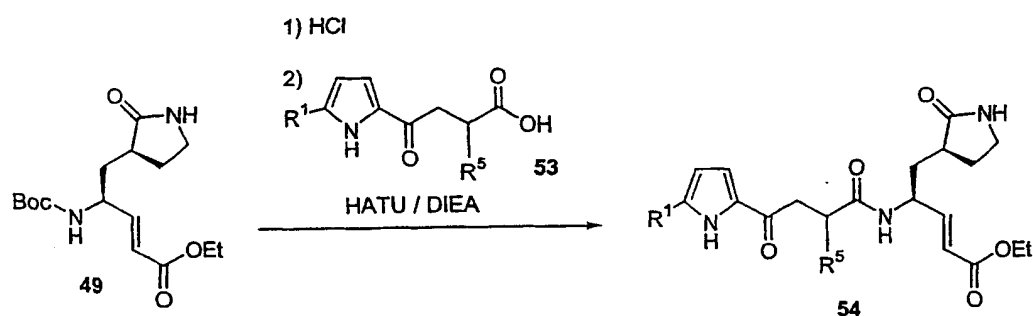
特殊方法 1 描述了 P-1 位含有谷氨酰胺残基的化合物的制备。采用 HATU 作为偶联试剂将 Fmoc-4-氨基-庚-2(反式)-烯二酸-1 乙基酯 42 (Dragovich 等, J. Med. Chem. 1998, 41, 2819) 偶联到 Rink 聚苯乙烯上, 得到 43。用哌啶去除 Fmoc 保护基, 游离胺然后与 Fmoc-保护的氨基酸 44 偶联, 得到化合物 45。再用哌啶去除 45 的 Fmoc, 游离胺用 5-取代-2-吡咯甲酰氯 46 (如特殊方法 4, 5 和 6 所述制备) 酰化。用三氟乙酸从树脂上裂解终产物 37, 得到化合物 48。

### 特殊方法 2



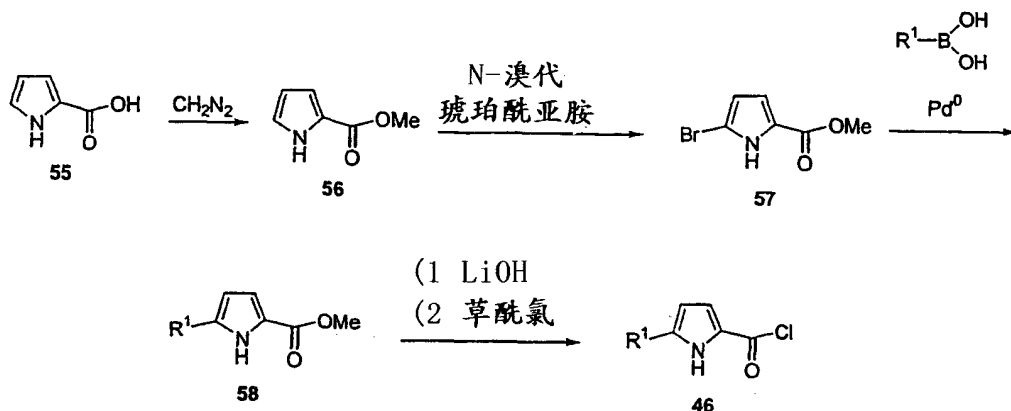
特殊方法 2 描述了 P-1 位含有氧代-吡咯烷侧链的化合物的合成。用 HCl 脱保护 Boc-保护的 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯 49 (用与下列文献所述类似的方法制备: Tian 等 1999 年 8 月 24 日递交的美国临时专利申请 60/150,358 以及 Baldwin 等, J. Org. Chem., 1971, 36, 1441), 然后利用 HATU 和 Boc-保护的氨基酸 50 偶联。Boc-保护的产物 51 用 HCl 处理, 然后和 5-取代吡咯-2-甲酰氯 46 (如特殊方法 4, 5, 和 6 所述制备) 偶联, 生成产物 52。

### 特殊方法 3



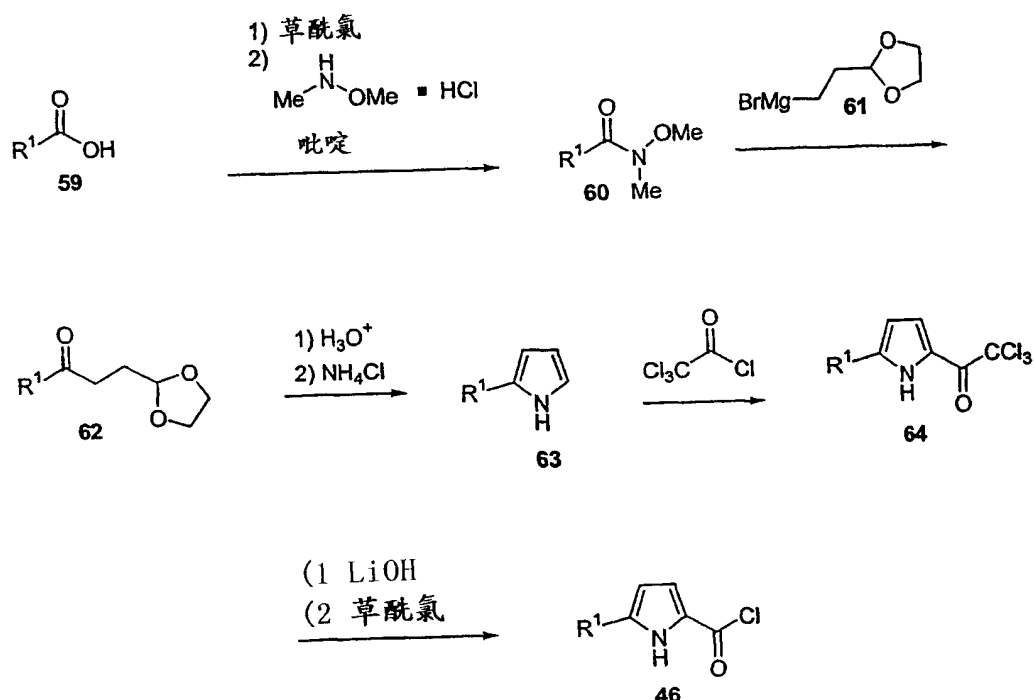
特殊方法 3 描述了含有吡咯-酮亚甲基部分的化合物的制备。用 HCl 脱保护 Boc 保护的 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯 49, 然后利用 HATU 与酸 53 偶联 (53 如特殊方法 7 和 8 所述制备), 得到化合物 54。

### 特殊方法 4



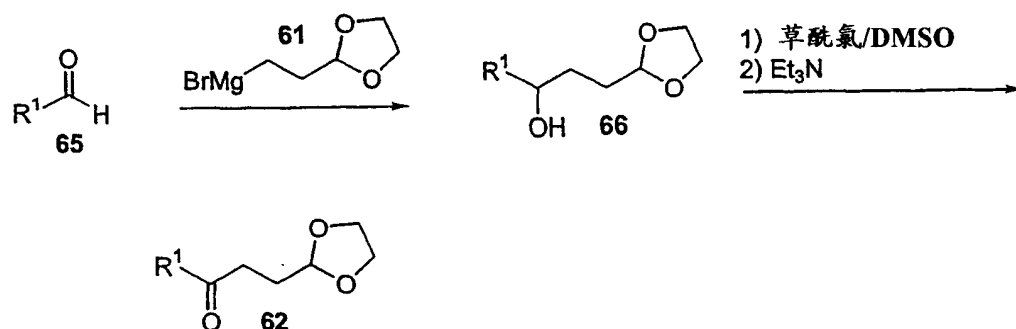
特殊方法 4 描述了 5-取代-吡咯-2-甲酰氯的合成。吡咯-2-羧酸 55 用重氮甲烷酯化，生成甲酯 56，然后用 N-溴代琥珀酰亚胺溴化，得 5-溴吡咯 57。采用标准 Suzuki 偶联条件使溴化物与硼酸反应，生成 58。甲基酯用氢氧化锂裂解，所得酸用草酰氯转化为酰氯 46。

### 特殊方法 5



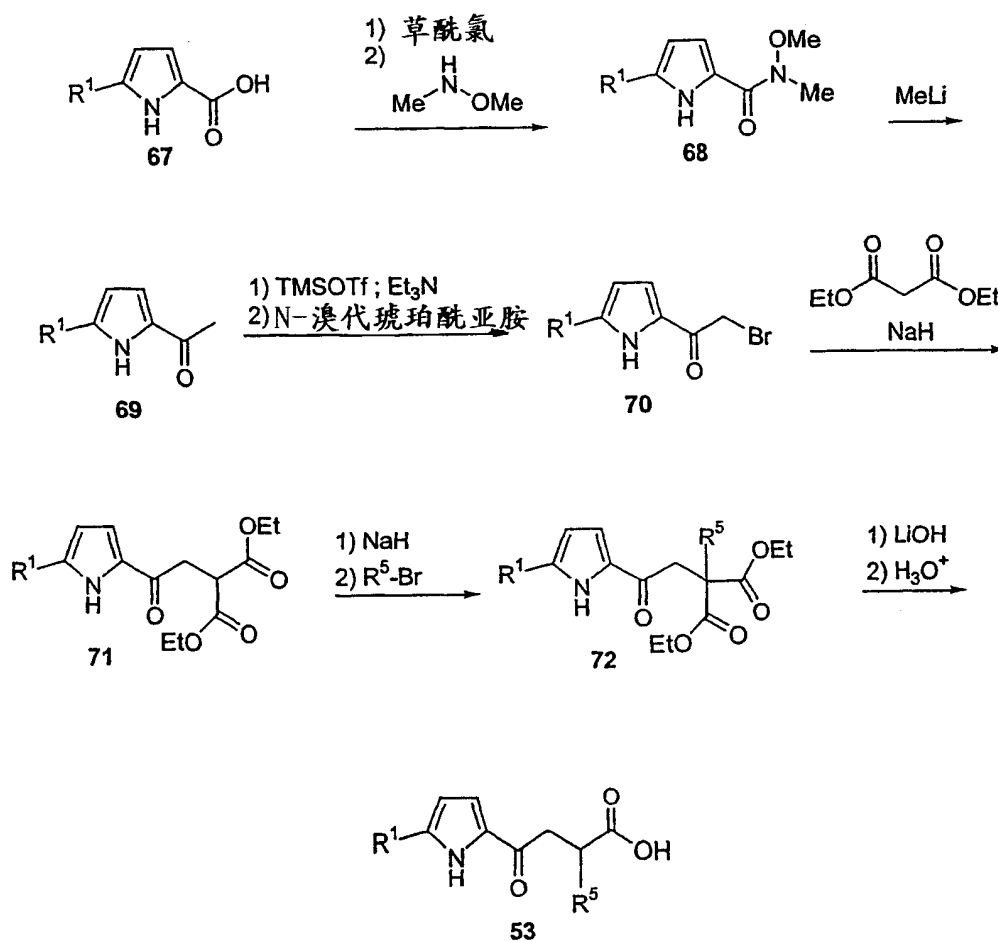
特殊方法 5 描述了吡咯合成的另一方法。羧酸 59 用草酰氯转化为酰氯，然后再用 O,N-二甲基羟胺转化为 N-甲氧基-N-甲基酰胺。将此酰胺 60 与格氏试剂 61 反应，生成酮 62。用盐酸水溶液将二氧戊环保护基转化为相应的醛，然后与氯化铵缩合，得到吡咯 63。此吡咯与三氯乙酰氯反应，得到二取代吡咯 64，进而用氢氧化锂水解成相应的羧酸，再用草酰氯转化为酰氯 46。

### 特殊方法 6



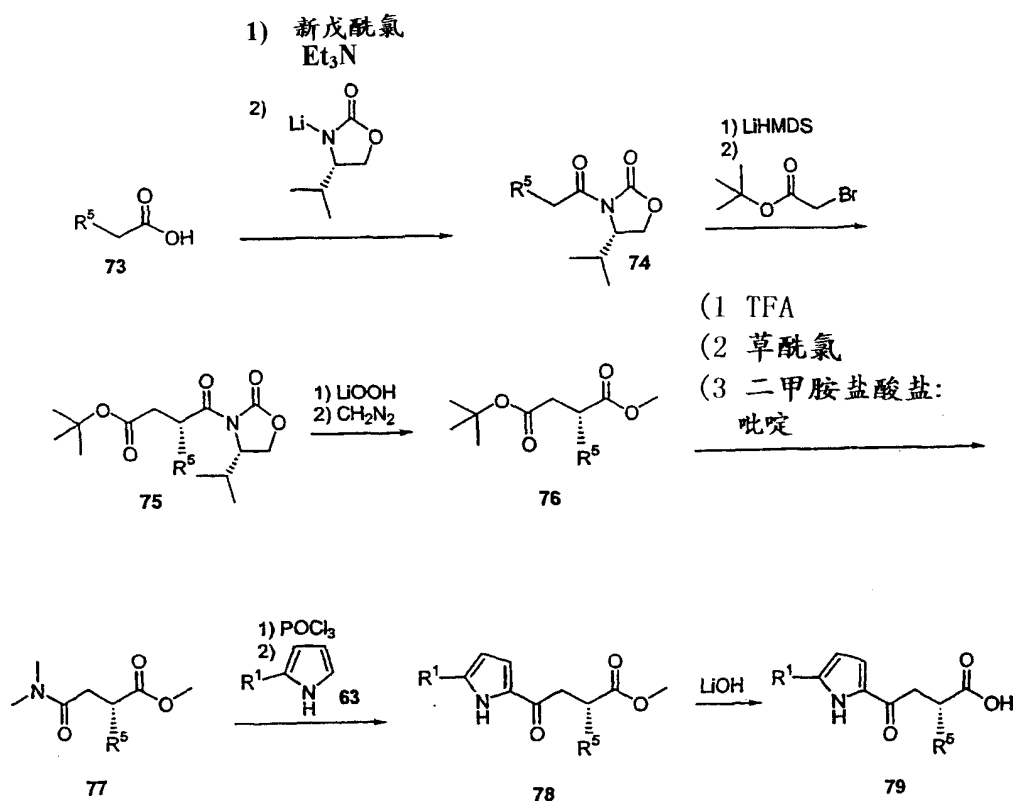
特殊方法 6 描述了吡咯合成的另一替代方法。醛 65 与格氏试剂 61 反应得到醇 66。将该醇置于 Swern 氧化条件下，生成酮 62。后者用特殊方法 5 转化为酰氯 46。

### 特殊方法 7



特殊方法 7 描述了外消旋吡咯-酮亚甲基化合物的合成。5-取代-吡咯-2-羧酸 67 (如特殊方法 4, 5 和 6 所述制备) 采用标准条件转化为 Weinreb 酰胺 68, 然后用甲基锂处理得到吡咯-丙酮 69。利用三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯将此酮转化为其甲硅烷基-烯醇醚, 然后用 N-溴代琥珀酰亚胺溴化, 得溴化物 70。溴化物用丙二酸二乙酯钠置换, 得到丙二酸酯 71。烷基化该化合物的烯醇钠盐, 得 72, 然后脱酯再脱羧, 得到羧酸 53。

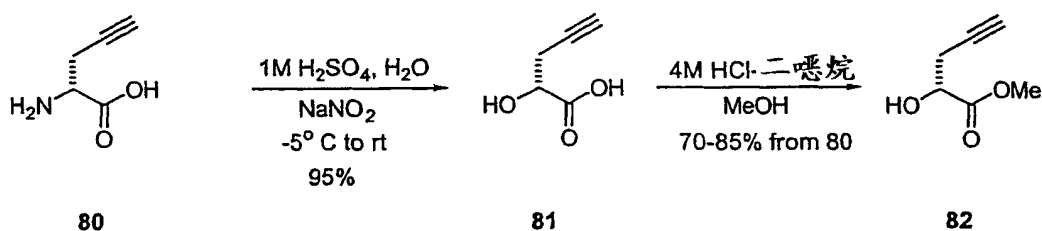
### 特殊方法 8



特殊方法 8 描述了吡咯-酮亚甲基化合物的对映选择性制备。利用标准条件将羧酸 73 转化为手性酰胺 74, 然后转化为烯醇锂盐, 再用溴乙酸叔丁酯烷基化得 75。手性辅助基团用氢过氧化锂去除, 再用重氮甲烷酯化所得酸, 生成酯 76。叔丁基酯用三氟乙酸选择性去除, 所得酸通过用二甲胺盐酸盐处理相应酰氯 (利用草酰氯生成) 转化为二甲基酰胺 77。采用常规 Vilsmeier 条件, 使酰胺 77 与吡咯 63 反应(63

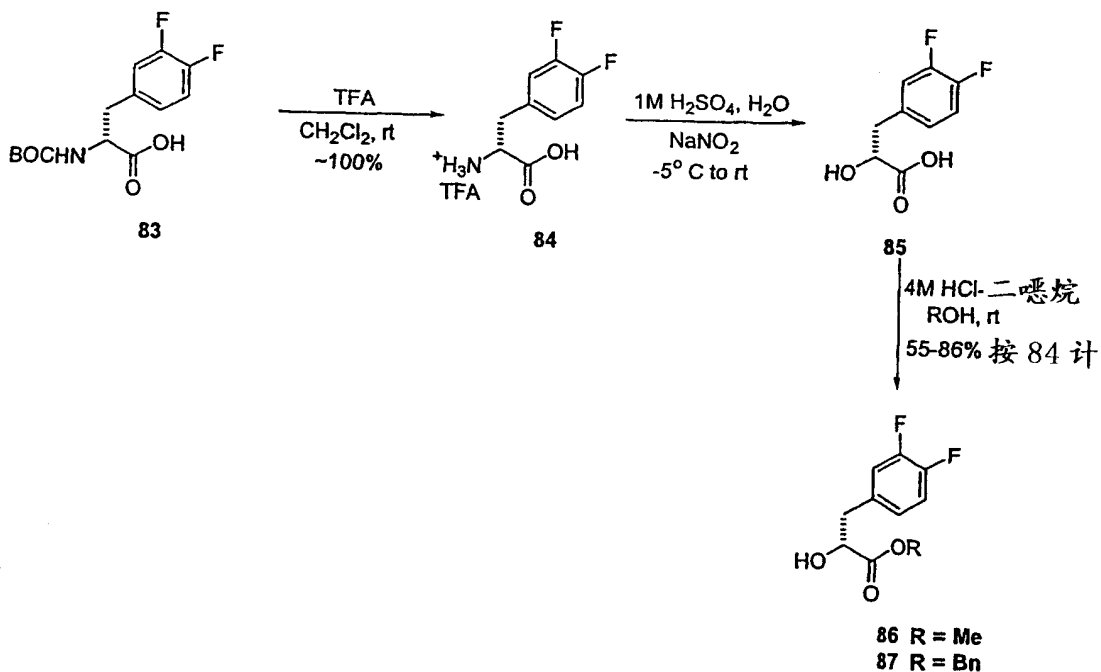
参照特殊方法 4, 5 和 6 所述制备), 生成吡咯-酮亚甲基 78。甲基酯用氢氧化锂裂解得羧酸 79。

### 特殊方法 9



在特殊方法 9 中, 在弱酸性条件下用亚硝酸钠处理 H-D-炔丙基甘氨酸(80) (或其适当盐), 得到羟基酸 81, 产率优良。该产物通过用含酸甲醇处理而酯化生成羟基酯 82。

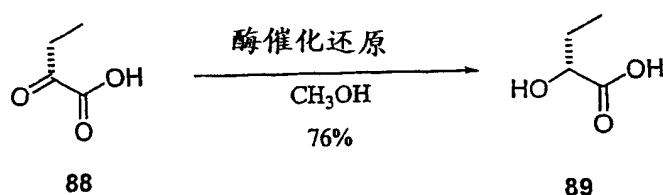
### 特殊方法 10





在特殊方法 10 中，通过在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中用三氟乙酸处理来脱保护 Boc-D-3,4-二氟苯基丙氨酸 83，得到氨基酸 TFA 盐 84。在弱酸性水溶液条件下用亚硝酸钠处理此中间体，以良好收率得到羧基酸 85。化合物 85 在酸性条件下用甲醇或苄醇酯化，分别得到羧基酯 86 和 87。

### 特殊方法 11



在特殊方法 11 中，2-酮丁酸(88)通过酶介导的还原法处理，以良好产率得到羧基酸 89。

### 实施例

下面给出制备某些式 I 和 II 化合物用的方法实例。下列实例中化合物的结构用以下一种或多种方法确定：质子核磁共振光谱法，红外光谱法，元素微量分析法和熔点测定法。质子核磁共振 ( $^1\text{H}$  NMR) 光谱使用 Varian UNITY+300 型或 General Electric QE-300 型光谱仪在 300 兆赫 (MHz) 场强下测定。化学位移用距内标四甲基硅烷标准的百万分之几 (ppm,  $\delta$ ) 低磁场表示。或者， $^1\text{H}$  NMR 光谱参比下列残余质子溶剂信号： $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm； $\text{DMSO} = 2.49$  ppm， $\text{C}_6\text{HD}_5 = 7.15$  ppm。峰的多重性标示如下：s，单峰；d，双峰；dd，双二重峰；t，三重峰；q，四重峰；br，宽共振峰，m，多重峰。偶合常数以赫兹 (Hz) 为单位给出。红外吸收 (IR) 光谱使用 Perkin-Elmer 1600 系列 FTIR 光谱仪获得。元素微量分析由 Atlantic Microlab Inc. (Norcross, GA) 完成，给出的元素分析结果以理论值的  $\pm 0.4\%$  范围表示。快速柱层析使用 Silica gel 60 (Merck Art 9385) 进行。分析薄层色谱 (TLC) 使用硅胶 60  $\text{F}_{254}$  预涂板 (Merck Art 5719) 进行。熔点用 Mel-Temp 装置测定，且未经校正。所有反应均在微弱正压的氩气氛围中在隔膜密封的烧瓶

中进行, 但另有说明除外。所用的商品化试剂分别购自它们各自的供应商, 但下列例外: 四氢呋喃(THF)使用前经由钠-二苯甲酮羰自由基蒸馏。二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )使用前经由氯化钙蒸馏。所用缩写包括:  $\text{Et}_2\text{O}$  (乙醚), DMF (N,N-二甲基甲酰胺), DMSO (二甲亚砜), MTBE (叔丁基甲基醚),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (甲醇),  $\text{EtOH}$  (乙醇),  $\text{EtOAc}$  (乙酸乙酯), DME (乙二醇二甲醚), Ac (乙酰基), Me (甲基), Ph (苯基), Tr (三苯甲基), Cbz (苄氧基羰基), Boc (叔丁氧羰基), TFA (三氟乙酸), DIEA (N,N-二异丙基乙胺), TMEDA (N,N,N',N'-四甲基乙二胺), AcOH (乙酸),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (乙酰酐), NMM (4-甲基吗啉), HOBt (1-羟基苯并三唑水合物), HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐), EDC (1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐), DCC (二环己基-碳二亚胺), DDQ (2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌), DMAP (4-二甲氨基吡啶), Gln (谷氨酰胺), Leu (亮氨酸), Phe (苯丙氨酸), Phe (4-F) (4-氟苯丙氨酸), Val (缬氨酸), 氨基-Ala (2,3-二氨基丙酸), 和(S)-Pyrrol-Ala ((2S, 3'S)-2-氨基-3-(2'-氧代吡咯烷-3'-基)-丙酸)。另外, L<sup>n</sup>表示天然存在的氨基酸构型。

### 实施例 1

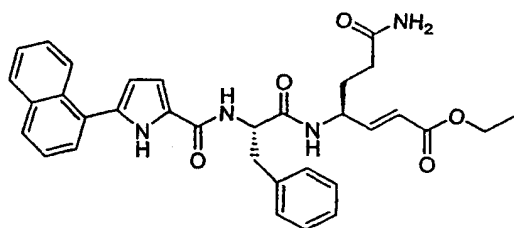
#### Gln-树脂和 Phe-Gln 树脂的制备

在震动器中用 1:1 的 DMF-哌啶溶液 (25 ml) 处理 Fmoc-Rink 聚苯乙烯树脂 (1.58mmol, 2.40g) 以除去 Fmoc。搅拌所形成的浆液 15 分钟, 然后用 DMF (3x10 ml) 洗涤。树脂随后用由下列组分构成的溶液处理: Fmoc-4-氨基-庚-2(反)-烯二酸-1-乙酯<sup>1a,b</sup> (2.37 mmol, 1.00g)、DIEA (4.74mmol, 0.82ml) 和 HATU (2.37 mmol, 0.90g) 以及 DMF (25 ml)。搅拌所得混合物 1 小时, 之后用 DMF (3x10ml) 洗涤。Fmoc 然后通过用 20% 的哌啶-DMF (25 ml) 溶液处理且搅拌 10 分钟去除。所得树脂用 DMF (3x10 ml)、MeOH (3x10 ml) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 ml) 洗涤。(此时获得的这种树脂在下文中称作 Gln-树脂)。将 Gln-树脂用 Fmoc-苯丙氨酸 (4.74 mol, 1.84g)、DIEA (9.48mmol, 1.65ml) 以及 HATU (4.74 mmol,

1.80g)在DMF (25 ml)中形成的溶液处理。搅拌混合物1小时,然后用DMF (3x25 ml)洗涤。用20%哌啶-DMF (25 ml)的溶液处理,接着再搅拌10分钟以除去Fmoc。树脂用DMF (3x10ml)、MeOH (3x10ml)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10ml)洗涤。然后在真空烘箱中干燥该树脂。(此时获得的这种树脂在下文中称作Phe-Gln-树脂)。

### 实施例2

6-氨基甲酰基-4S-{2S-[(5-萘-1-基-1H-吡咯-2-羧基)-氨基-3-苯基-丙酰氨基]-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物3)



#### 5-萘-1-基-1H-吡咯-2-甲酰氯

方法4, 实验通法: 将吡咯-2-羧酸(90.0mmol, 10.0g)在乙醚(200ml)中用重氮甲烷(270mmol, 由N-亚硝基-N-甲基脲生成)处理, 然后用乙酸反滴定至黄色消褪为止。溶液用碳酸氢钠饱和水溶液(3x20ml)和盐水(3x20 ml)洗涤, 然后减压浓缩得10g (88%)吡咯-2-羧酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.14 (1H, s), 6.98-6.65 (1H, m), 6.94-6.91 (1H, m), 6.29-6.26 (1H, m), 3.86 (3H, s)。

加热吡咯-2-羧酸甲酯(79.9mmol, 10.0g)的四氯化碳(300 ml)溶液到70℃, 然后滴加溴(99.9mmol, 126.0ml)的四氯化碳(200 ml)溶液处理。加碘(40mg)引发反应。加毕将反应温度在70℃保持10分钟, 然后用冰浴冷却到室温。混合物用10%碳酸氢钠水溶液(100 ml)、水(100 ml)顺序洗涤。减压浓缩有机物, 残留物用硅胶层析提纯, 得4.5g (27%) 5-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.29 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J=3.9, 2.7), 6.23 (1H, dd, J=3.8, 2.6), 3.88 (3H,

s)。

向 5-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(10.0mmol, 2.04g)、1-萘硼酸(30.0 mmol, 5.16g)、2M 碳酸钠水溶液(20ml)以及 DMF (150 ml)形成的溶液中通氩气 15 分钟。混合物然后用三(二亚苺基丙酮)二钯(0) (0.50mmol, 0.46g)和三苯膦(2.0mmol, 0.61g)处理,之后在氩气氛围中加热回流 12 小时。将混合物分配在乙酸乙酯(500 ml)和水(150 ml)之内。通过硅藻土过滤有机物,盐水(3x50ml)洗涤,然后减压浓缩,残留物通过硅胶层析提纯,得 2.05g (81%) 5-萘-1-基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.37 (1H, s), 8.22-8.17 (1H, m), 8.16-7.89 (2H, m), 7.59-7.50 (4H, m), 7.88 (1H, dd, J=3.9, 2.7), 6.22 (1H, dd, J=3.8, 2.6), 3.88 (3H, s)。

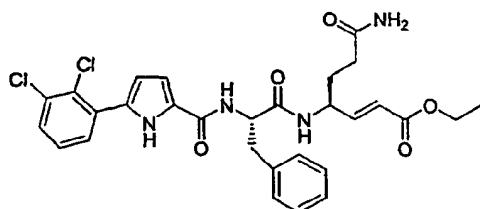
5-萘-1-基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯用 1:1 二噁烷-水(30 ml)稀释,用氢氧化锂水合物(24.4 mmol, 1.02g)处理,然后加热回流 15 分钟。溶液用 20%柠檬酸水溶液(30 ml)酸化,之后以乙酸乙酯(75 ml)萃取。有机物用盐水(2x20ml)洗涤,然后减压浓缩。残留物加 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml)稀释,用草酰氯(24.0mmol, 2.10ml)和 DMF (1 滴)处理,再加热回流 30 分钟。减压浓缩溶液得 1.95g 5-萘-1-基-1H-吡咯-2-甲酰氯。

方法 1, 实验通法: 将 5-萘-1-基-1H-吡咯-2-甲酰氯(0.75 mmol, 0.19g, 如上所述制备)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml)溶液和可力丁(3.75 mol, 0.50ml)加到如上实施例 1 所述制备的 Phe-Gln-树脂(0.38 mmol, 0.51g)中,搅拌 1 小时。树脂然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10ml)洗涤,再悬浮到 95:5 TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml)的溶液中,剧烈搅拌。过滤分离树脂,减压浓缩滤液。残留油通过制备反相色谱提纯(H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN 梯度液),得 21mg (10%) 标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.55 (1H, br s), 8.16-8.08 (1H, m), 7.83-7.73 (2H, m), 7.48-7.36 (4H, m), 7.27-7.11 (5H, m), 6.88 (1H, dd, J=3.7, 2.5), 6.54 (1H, dd, J=15.7, 5.4), 6.41 (1H, dd, J=3.7, 2.5), 5.46 (1H, dd, J=15.7, 1.6), 4.62 (1H, t, J=7.2), 4.45-4.35 (1H, m), 4.09 (2H, q, J=7.2), 3.05-2.99 (2H, m), 2.19-2.11 (2H, m), 1.92-1.80 (1H, m), 1.68-1.54 (1H, m), 1.21 (3H, t, J=7.2). HRMS (FAB) 589.2427 (MNa<sup>+</sup>, 计算值 589.2447)。

### 实施例 3

6-氨基甲酰基-4S-(2S-[[5-(2,3-二氯-苯基)-1H-吡咯-2-羰基]-氨基]-3-苯基-丙酰氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 1)

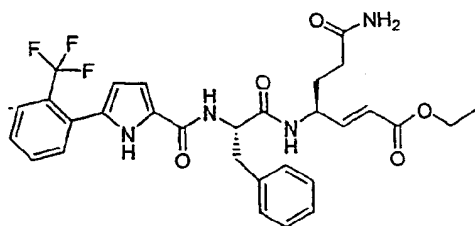


按照实施例 2 方法 4 中描述的方法, 以 2,3-二氯苯基硼酸为原料制备 5-(2,3-二氯-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后再按照实施例 2 方法 1 中所述方法将这一物质与 Phe-Gln 树脂偶联, 进而转化为标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.52-7.44 (2H, m), 7.36-7.16 (6H, m), 6.83 (1H, d,  $J = 3.9$ ), 6.64 (1H, dd,  $J = 15.8, 5.7$ ), 6.54 (1H, d,  $J = 3.9$ ), 5.57 (1H, d,  $J = 6.0$ ), 4.68 (1H, t,  $J = 7.7$ ), 4.53-4.42 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.19-3.03 (2H, m), 2.28 (2H, t,  $J = 7.9$ ), 1.99-1.85 (1H, m), 1.78-1.65 (1H, m), 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 607.1501 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 607.1491).

### 实施例 4

6-氨基甲酰基-4S-{3-苯基-2S-[[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-羰基]-氨基]-丙酰氨基}-己-2-(反)-烯酸乙酯(化合物 2)



## 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯

方法 6, 实验通法: 氩气氛下, 缓慢加入 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环(200.0mmol, 23.5 ml)处理镁(230.0mmol, 5.6 g)/THF (200 ml), 以冰浴冷却维持内部温度低于 35℃。加毕, 在室温下保持混合物 1 小时。另外在氩气氛中冷却 2-三氟甲基苯甲醛(100 mmol, 13.2 ml)到-78℃, 用上面新制的格氏试剂处理。加毕后, 温热溶液到室温, 然后在室温下放置过夜。反应混合物然后倾入氯化铵饱和水溶液中 (200 ml), 用乙酸乙酯(2x150 ml)萃取。盐水(2x75 ml)洗涤合并的有机物, 之后减压浓缩, 得到 32.8g 3-[1,3]-二氧戊环-2-基-1-(2-三氟甲基-苯基)-丙-1-醇。该产物无需进一步纯化直接使用。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (1H, d, J=7.7), 7.62-7.52 (2H, m), 7.34 (1H, t, J=7.6), 4.92 (1H, t, J=4.0), 4.00-3.81 (5H, m), 1.90-1.80 (4H, m)。

在氩气氛中冷却草酰氯(115.0 mmol, 10.0 ml)的二氯甲烷(200 ml)溶液到-78℃。然后缓慢加入 DMSO (240.0 mmol, 17.0ml), 维持内部温度低于-50℃。加毕, 在-78℃下放置溶液 20 分钟。缓慢加入 3-[1,3]-二氧戊环-2-基-1-(2-三氟甲基-苯基)-丙-1-醇(32.8g, 上面制备的粗品)的二氯甲烷(30 ml)溶液, 维持内部温度低于-50℃。混合物在-78℃下反应 30 分钟, 然后用 Et<sub>3</sub>N (480 mmol, 70.0 ml)处理。温热混合物到室温, 水(2x75ml)洗, 之后减压浓缩, 得 3-[1,3]-二氧戊环-2-基-1-(2-三氟甲基-苯基)-丙-1-醇粗品, 该产物无需进一步纯化可直接使用。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (1H, d, J=7.7), 7.63-7.50 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=7.4), 4.99 (1H, t, J=4.3), 3.97-3.82 (4H, m), 2.98 (2H, t, J=7.3), 2.12 (2H, dt, J=7.4, 4.3)。

将全部粗产物 3-[1,3]-二氧戊环-2-基-1-(2-三氟甲基-苯基)-丙-1-醇用 1:1 2N HCl:二噁烷(150 ml)处理, 然后加热回流 20 分钟。所得混合物用乙酸乙酯(2x150 ml)处理。盐水(2 x 75 ml)洗涤合并的有机物, 之后减压浓缩, 得粗产物 4-氧代-4-(2-三氟甲基-苯基)-丁醛, 其无需进一步纯化可直接使用。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.89 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=7.5), 7.66-7.52 (3H, m), 3.15 (2H, t, J=6.1),

3.01-2.92 (2H, m)。

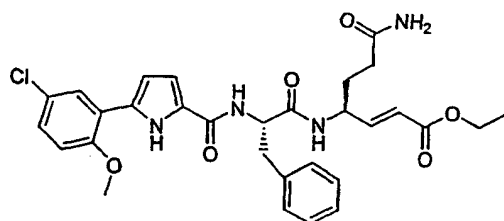
将上面制备的 4-氧代-4-(2-三氟甲基-苯基)-丁醛用乙醇(300 ml)稀释,用乙酸铵(1.00 mol, 53.5 g)处理,之后加热回流 1 小时。此混合物用乙酸乙酯(500ml)稀释,盐水(2x75ml)洗涤。减压浓缩有机物,并通过硅胶层析提纯残留物,得 7.8g (37%, 按 2-三氟甲基苯甲醛计) 2-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (1H, br s), 7.74 (1H, d, J=7.9), 7.60-7.54 (2H, m), 7.44-7.36 (1H, m), 6.95-6.91 (1H, m), 6.44-6.41 (1H, m), 6.33 (1H, dd, J=6.0, 2.6)。

如实施例 12 方法 5 所述,将前步得到的产物用三氟乙酰氯处理,氢氧化锂水解,再利用草酰氯转化为相应的酰氯,最后得到 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.35 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=7.4), 7.68-7.52 (3H, m), 7.26-7.23 (1H, m), 7.53-7.49 (1H, m)。

按照实施例 2 方法 1 描述的方法,偶联 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯与 Phe-Gln-树脂,进而转化为标题化合物。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.10 (1H, br s), 7.21 (1H, d, J=7.8), 7.59-7.40 (3H, m), 7.32-7.16 (5H, m), 6.82-6.76 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=15.8, 5.2), 6.39-6.33 (1H, m), 5.55 (1H, d, J=15.7), 4.69 (1H, t, J=7.2), 4.54-4.43 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7.1), 3.09 (2H, d, J=7.0), 2.25-2.15 (2H, m), 2.20-1.85 (1H, m), 1.78-1.52 (1H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1)。HRMS (FAB) 607.2128 (MNa<sup>+</sup>, 计算值 607.2144)。

### 实施例 5

6-氨基甲酰基-4S-(2S-[[5-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-2-羰基]-氨基]-3-苯基-丙酰基氨基)-己-2-(反)-烯酸乙酯(化合物 4)

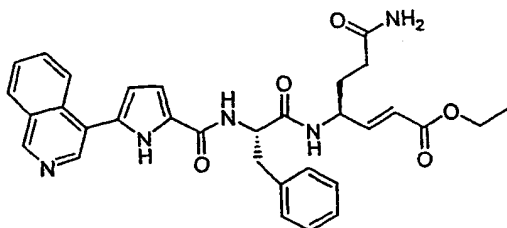


按照实施例 2 方法 4 中描述的方法, 以 5-氯-2-甲氧基苯基硼酸为原料制备 5-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后再按照实施例 2 方法 1 描述的方法将这一物质与 Phe-Gln 树脂偶联, 进而转化得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.50 (1H, br s), 7.56 (1H, d,  $J = 2.6$ ), 7.30-7.12 (6H, m), 6.88 (1H, d,  $J = 8.9$ ), 6.79-6.75 (1H, m), 6.60 (1H, dd,  $J = 15.7, 5.3$ ), 6.58-6.55 (1H, m), 5.54 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.5$ ), 4.73-4.65 (1H, m), 4.53-4.43 (1H, m), 4.16 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.93 (3H, s), 3.14-3.04 (2H, m), 2.23-2.15 (2H, m), 1.99-1.84 (1H, m), 1.78-1.62 (1H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (FAB) 603.1963 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 603.1986).

### 实施例 6

6-氨基甲酰基-4S-[2S-[(5-异喹啉-4-基-1H-吡咯-2-羧基)-氨基]-3-苯基-丙酰基氨基]-己-2(反)-烯酸乙酯(化合物 5)



用六甲基二锡(5.6 mmol, 2.00g)和四(三苯膦)-钯(0) (0.20mmol, 0.24g)处理 4-溴异喹啉(4.10 mmol, 0.85g)的甲苯(15 ml)溶液, 然后在氩气氛围中加热回流过夜。减压浓缩形成的混合物, 之后通过硅胶层析提纯, 得 1.03g (87%) 4-(三甲基甲锡烷基)-异喹啉。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.23 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J = 8.1$ ), 7.78-7.62 (3H, m), 0.5 (9H, s).

用三苯膦(0.30 mmol, 91mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.07 mmol, 68 mg)和 4-(三甲基甲锡烷基)-异喹啉(2.22 mmol, 0.65g)处理 5-溴-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(1.49 mmol, 0.30g, 按照实施例 2 方法



4 中描述的方法制备)的 NMP (10 ml) 溶液, 然后在氩气氛围中加热回流过夜。减压浓缩所得混合物, 之后通过硅胶层析提纯, 得 0.21g (55%)

5-异喹啉-4-基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81

(1H, br s), 9.35 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.31 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 8.10 (1H, d,  $J = 8.1$ ), 7.91

(1H, t,  $J = 15.2$ ), 7.79 (1H, t,  $J = 15.2$ ), 7.11 (1H, dd,  $J = 3.8, 2.5$ ), 6.64 (1H, dd,  $J = 3.7,$

2.7), 3.90 (3H, s).

按照实施例 2 方法 4 中描述的方法, 将前步得到产物转化成 5-异喹啉-4-基-1H-吡咯-2-甲酰氯。后者再按照实施例 2 方法 1 中描述的方法与 Phe-Gln 树脂偶联, 进而转化成标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.20 (1H,

br s), 8.51 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J = 8.6$ ), 8.17 (1H, d,  $J = 8.1$ ), 7.85 (1H, t,  $J = 8.4$ ), 7.74

(1H, t,  $J = 8.2$ ), 7.30-7.17 (9H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 3.8$ ), 6.65 (1H, dd,  $J = 15.8, 5.6$ ),

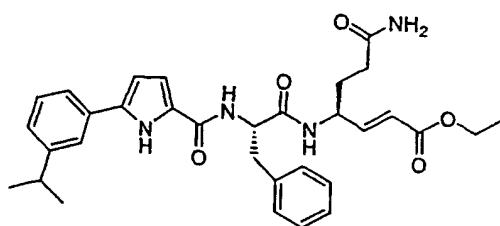
6.56 (1H, d,  $J = 3.8$ ), 5.58 (1H, d,  $J = 15.8$ ), 4.55-4.46 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J = 7.1$ ),

3.17 (2H, t,  $J = 7.8$ ), 2.29 (2H, q,  $J = 7.9$ ), 2.24-1.68 (4H, m), 1.31 (3H, t,  $J = 7.1$ ).

HRMS (FAB) 590.2363 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 590.2379).

### 实施例 7

6-氨基甲酰基-4S-(2S-[[5-(3-异丙基-苯基)-1H-吡咯-2-羧基]-氨基]-3-苯基-丙酰基氨基)-己-2-(反)-烯酸乙酯(化合物 6)



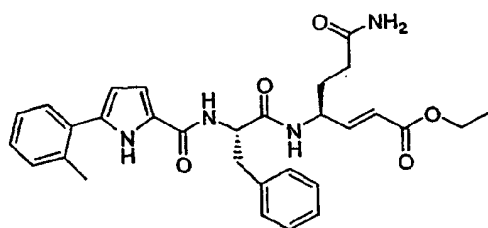
按照实施例 2 方法 4 中描述的方法, 以 3-异丙基苯基硼酸为原料制备 5-(3-异丙基苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后再按照实施例 2 方法 1 描述的方法将这一产物与 Phe-Gln 树脂偶联。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  11.13 (1H, br

s), 7.53 (1H, s), 7.47 (1H, d,  $J = 7.9$ ), 7.32-7.26 (5H, m), 7.25-7.18 (1H, m), 7.14 (1H,

d,  $J = 7.8$ ), 6.93 (1H, dd,  $J = 3.7, 2.3$ ), 6.65 (1H, dd,  $J = 15.7, 5.6$ ), 6.53 (1H, dd,  $J =$



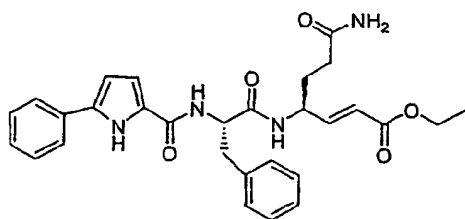


按照实施例 2 方法 4 中描述的方法, 以邻甲苯基硼酸为原料制备 5-(邻甲苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后再按照实施例 2 方法 1 描述的方法将这一物质与 Phe-Gln 树脂偶联, 进而转化形成标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.10 (1H, br s), 7.38-7.15 (7H, m), 6.81 (1H, d,  $J = 7.2$ ), 6.77-6.70 (1H, m), 6.65-6.55 (2H, m), 6.29 (1H, s), 5.58 (1H, d,  $J = 15.5$ ), 4.76-4.65 (1H, m), 4.58-4.45 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.20-3.03 (2H, m), 2.20-2.00 (5H, m), 1.93-1.77 (1H, m), 1.72-1.57 (1H, m), 1.90 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (FAB) 553.2438 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 553.2427). Anal. ( $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N.

### 实施例 10

6-氨基甲酰基-4S-{3-苯基-2S-[(5-苯基-1H-吡咯-2-羧基)-氨基]-丙酰基氨基}-己-2(反)-烯酸乙酯(化合物 10)

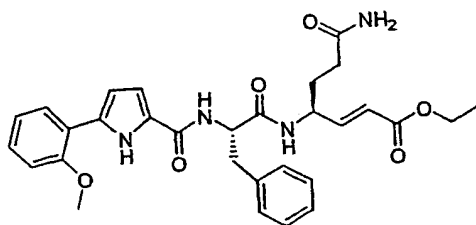


按照实施例 2 方法 4 中描述的方法, 以苯硼酸为原料制备 5-苯基-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后再按照实施例 2 方法 1 描述的方法将这一物质与 Phe-Gln 树脂偶联, 进而转化形成标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.15 (1H, br s), 8.27 (1H, d,  $J=4.8$ ), 7.67 (2H, d,  $J=7.3$ ), 7.39 (2H, t,  $J=7.8$ ), 7.33-7.19 (5H, m), 7.76-7.71 (1H, m), 6.66 (1H, dd,  $J=15.7, 5.7$ ), 6.57-6.53 (1H, m), 5.59 (1H, d,  $J=15.7$ ), 4.71 (1H, t,  $J=7.6$ ), 4.55-4.45 (1H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.2$ ), 3.33 (2H, q,  $J=8.3$ ), 2.30 (2H, t,  $J=7.3$ ), 2.03-1.87 (1H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.21 (3H, t,  $J=7.1$ ). HRMS (FAB) 539.2283 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 539.2270). Anal. ( $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O} + 0.1 \text{TFA}$ ), C, H, N.

### 实施例 11

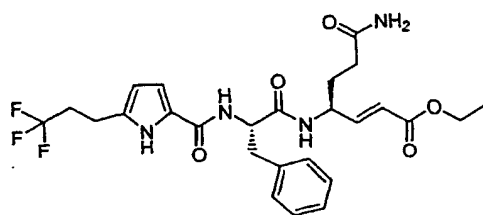
6-氨基甲酰基-4S-(2S-{[5-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-2-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酰基氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯(化合物 11)



按照实施例 2 方法 4 中描述的方法, 以 2-甲氧基苯基硼酸为原料制备 5-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后再按照实施例 2 方法 1 描述的方法将这一物质与 Phe-Gln 树脂偶联, 进而转化形成标题化合物。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.73 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=8.3$ ), 7.69 (1H, d,  $J=7.6$ ), 7.33-7.19 (5H, m), 7.10 (1H, d,  $J=8.3$ ), 7.01 (1H, t,  $J=7.7$ ), 6.95 (1H, br s), 6.72-6.62 (2H, m), 5.61 (1H, d,  $J=15.8$ ), 4.72 (1H, t,  $J=7.2$ ), 4.57-4.46 (1H, m), 4.20 (2H, q,  $J=7.1$ ), 3.99 (3H, s), 3.22-3.06 (2H, m), 2.32 (2H, t,  $J=7.4$ ), 2.03-1.88 (1H, m), 1.82-1.70 (1H, m), 1.32 (3H, t,  $J=7.1$ ). HRMS (MALDI) 569.2398 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 569.2376). Anal. ( $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0.9 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.4 \text{TFA}$ ) C, H, N.

### 实施例 12

6-氨基甲酰基-4S-(3-苯基-2S-{[5-(3,3,3-三氟-丙基)-1H-吡咯-2-羰基]-氨基}-丙酰基氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯(化合物 22)



### 5-(3,3,3-三氟-丙基)-1H-吡咯-2-甲酰氯

方法 5, 实验通法: 用草酰氯(140mmol, 12.3 ml)和 DMF (1 滴)处理 4,4,4-三氟丁酸(70.0mmol, 10.0g)的二氯甲烷(190 ml)溶液, 然后加热回流 1 小时。通过常压简单蒸馏反应混合物从挥发性产物中除去溶剂和过量的草酰氯, 得 4,4,4-三氟丁酰氯粗品(6.4g)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.20 (2H, t, J=7.2), 2.65-2.45 (2H, m)。

将前面得到的 4,4,4-三氟丁酰氯(6.4g)在二氯甲烷(80 ml)中用 O,N-二甲基羟胺盐酸盐(60.0mmol, 5.85g)处理。冷却混合物到 0℃, 然后用吡啶(160.0mmol, 12.9 ml)处理, 温热到室温反应过夜。混合物用二氯甲烷(200ml)稀释, 然后盐水(2x50 ml)洗涤。通过常压简单蒸馏从挥发性产物中除去溶剂, 得 20g 4,4,4-三氟-N-甲氧基-N-甲基丁酰胺。该产物无需进一步纯化可使用。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.78-2.65 (2H, m), 2.57-2.40 (2H, m)。

氩气氛下, 用 2-(2-溴乙基)-[1,3]二氧戊环(80 mmol, 9.4ml)处理 Mg (92.0 mmol, 2.2g) /THF (80 ml), 借助冰浴维持内部温度低于 35℃。加毕, 室温搅拌混合物 2 小时, 然后冷却到-78℃。另外将上面制备的 4,4,4-三氟-N-甲氧基-N-甲基丁酰胺粗品(20g)在 THF (40 ml)中的溶液冷却到-78℃, 然后在-78℃下通过套管加入前面新制备的格氏试剂。温热所得混合物至室温, 在室温下保持过夜, 之后倾入氯化铵饱和水溶液(200 ml)中。混合物用乙酸乙酯(3x75ml)萃取。盐水(2x75 ml)洗涤合并的有机物, 减压浓缩得 1-[1,3]二氧戊环-2-基-6,6,6-三氟-己烷-3-酮粗品(18g)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.91 (1H, t, J=4.1), 3.97-3.82 (4H, m), 2.70 (2H, t, J=7.3), 2.57 (2H, t, J=7.2), 2.49-2.34 (2H, m), 2.01 (2H, dt, J=7.3, 4.1)。

将上面制备的 1-[1,3]二氧戊环-2-基-6,6,6-三氟-己烷-3-酮粗

品(18g)在1:1的2N-HCl-二噁烷(80 ml)中加热回流20分钟,然后用碳酸氢钠水溶液(100 ml)中和,并用乙酸乙酯(3x75ml)萃取。盐水(2x50 ml)洗涤合并的有机物,之后减压浓缩,得7,7,7-三氟-4-氧代-庚醛(10g),该产物无需进一步纯化可直接使用。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.80 (1H, s), 2.85-2.70 (6H, m), 2.47-2.35 (2H, m)。

将前面制备的7,7,7-三氟-4-氧代-庚醛粗品(10g)在乙醇(100 ml)中用氯化铵(400mmol, 21g)处理,之后加热回流1小时。形成的溶液用乙酸乙酯(300 ml)稀释,之后盐水(2x50 ml)洗涤。减压浓缩有机物。残留物用硅胶色谱提纯,得1.3g 2-(3,3,3-三氟-丙基)-1H-吡咯(按4,4,4-三氟丁酸计,总产率21%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (1H, br s), 6.71 (1H, dd, J=4.1, 2.6), 6.15 (1H, dd, J=5.9, 2.8), 5.99-5.94 (1H, m), 2.92-2.85 (2H, m), 2.52-2.35 (2H, m)。

向三氟乙酰氯(8.15mmol, 0.91 ml)的乙醚(10 ml)溶液中加入2-(3,3,3-三氟-丙基)-1H-吡咯(8.15mmol, 1.33g)。生成的溶液在室温下放置1小时,然后减压浓缩。将所得固体溶于1:1的二噁烷-水(20 ml)中,用氢氧化锂(24.5 mmol, 0.59g)处理,加热回流30分钟。冷却到室温后,溶液用柠檬酸饱和水溶液(20 ml)酸化,之后用乙酸乙酯(2x50 ml)萃取。减压浓缩合并的有机物。所得固体用硅胶色谱法提纯,从而得到1.15g (68%) 5-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡咯-2-羧酸。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.33 (1H, br s), 6.99 (1H, dd, J=3.7, 2.5), 6.07 (1H, t, J=3.3), 2.96-2.89 (2H, m), 2.55-2.39 (2H, m)。

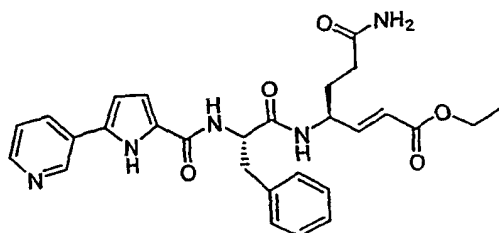
5-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡咯-2-羧酸(5.55 mmol, 1.15g)在二氯甲烷(10 ml)中顺序用草酰氯(16.7 mmol, 1.5 ml)、DMF (1滴)处理。加热回流溶液1小时,之后减压浓缩,得5-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡咯-2-甲酰氯(1.04g)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.25 (1H, br s), 7.12 (1H, dd, J=4.0, 2.6), 6.12 (1H, dd, J=3.8, 2.7), 3.05-2.88 (2H, m), 2.59-2.41 (2H, m)。

按照实施例2方法1中描述的方法,将5-(3,3,3-三氟-丙基)-1H-吡咯-2-甲酰氯偶联到Phe-Gln树脂上,进而转化形成标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.30 (1H, br s), 7.41 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 7.29-7.13 (4H, m), 6.61 (1H, dd,  $J = 15.7, 5.3$ ), 6.63 (1H, m), 5.93 (1H, br s), 5.53 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.3$ ), 4.65 (1H, t,  $J = 7.1$ ), 4.53-4.42 (1H, m), 4.15 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.05-3.00 (2H, m), 2.88-2.79 (2H, m), 2.45-2.30 (2H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 1.86-1.83 (1H, m), 1.75-1.66 (1H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 559.2131 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 559.2144).

### 实施例 13

6-氨基甲酰基-4S-[3-苯基-2S-[5-吡啶-3-基-1H-吡咯-2-羧基]-氨基]-丙酰氨基}-己-2(反)-烯酸乙酯(化合物 18)

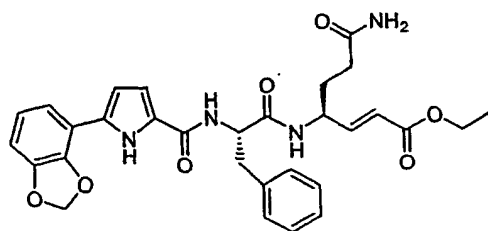


按照实施例 12 方法 5 中描述的方法, 以 3-吡啶羧酸为原料制备 5-吡啶-3-基-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后按照实施例 2 方法 1 描述的方法将这一产物与 Phe-Gln 树脂偶联, 进而转化成标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.88 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J = 3.4$ ), 8.11 (1H, d,  $J = 7.9$ ), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.0, 4.5$ ), 7.29-7.19 (5H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 3.9$ ), 6.68 (1H, d,  $J = 3.9$ ), 6.66 (1H, dd,  $J = 15.6, 5.6$ ), 5.59 (1H, d,  $J = 15.6$ ), 4.71 (1H, t,  $J = 7.7$ ), 4.51-4.48 (1H, m), 4.19 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.11 (2H, t,  $J = 8.5$ ), 2.25-2.10 (2H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 1.75-1.60 (1H, m), 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 540.2217 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 540.2223).

### 实施例 14

4S-[2S-[5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基-1H-吡咯-2-羧基]-氨基-3-苯基]-丙酰氨基}-6-氨基甲酰基-己-2(反)-烯酸乙酯(化合物 12)

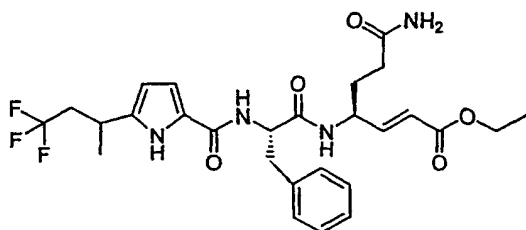


按照实施例 12 方法 5 中描述的方法，以苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-羧酸为原料制备 5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后按照实施例 2 方法 1 描述的方法将这一产物与 Phe-Gln 树脂偶联，进而转化成标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.32-7.24 (5H, m), 7.18 (1H, dd,  $J = 7.1, 1.1$ ), 6.95 (1H, d,  $J = 3.9$ ), 6.89 (1H, t,  $J = 5.1$ ), 6.75 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.1$ ), 6.70-6.63 (2H, m), 6.08 (2H, s), 5.58 (1H, d,  $J = 15.3$ ), 4.70 (1H, t,  $J = 7.7$ ), 4.55-4.42 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J = 7.2$ ), 3.10 (2H, t,  $J = 8.0$ ), 2.31 (2H, t,  $J = 8.5$ ), 1.96-1.82 (1H, m), 1.75-1.60 (1H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (FAB) 583.2148 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 583.2169).

### 实施例 15

6-氨基甲酰基-4S-(3-苯基-2S-[[5-(3,3,3-三氟-1-甲基-丙基)-1H-吡咯-2-羰基]-氨基]-丙酰氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯(化合物 13)



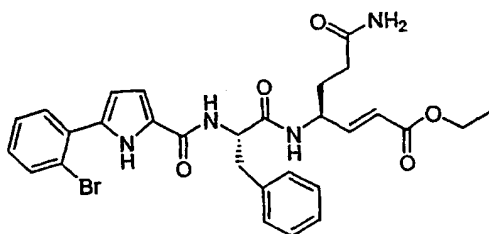
以 4,4,4-三氟-2-甲基丁酸为原料，按照实施例 12 方法 5 中描述的方法制备 5-(3,3,3-三氟-1-甲基-丙基)-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后按照实施例 2 方法 1 中描述的方法将这一产物与 Phe-Gln 树脂偶联，进而转化为标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.00 (1H, br s), 7.32-7.16 (5H, m), 6.99 (1H, d,  $J = 6.9$ ), 6.77 (1H, br s), 6.67 (1H, dd,  $J = 15.7, 5.4$ ), 6.62-6.58 (1H, m), 6.20-6.01 (2H, m), 5.97 (1H, t,  $J = 3.0$ ), 5.66 (1H, d,  $J = 15.9$ ), 4.86-4.75 (1H, m), 4.60-4.48 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.23-3.04 (3H, m), 2.52-2.38 (1H, m), 2.22-2.12 (3H, m), 1.83-1.70 (1H, m), 1.23 (3H, d,  $J = 7.0$ ), 1.30 (3H, t,  $J = 7.2$ ). HRMS (MALDI) 573.2295 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 573.2301). Anal. ( $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5\text{F}_3 \cdot 0.1 \text{ TFA}$ ) C, H, N.



### 实施例 16

4S-(2S-{[5-(2-溴-苯基)-1H-吡咯-2-羰基]-氨基}-3-苯基-丙酰氨基)-6-氨基甲酰基-己-2(反)-烯酸乙酯(化合物 14)

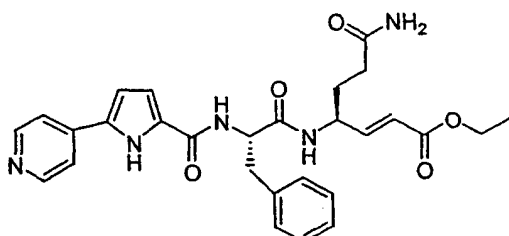


以 2-溴苯甲酸为原料按照实施例 12 方法 5 中描述的方法制备 5-(2-溴-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后按照实施例 2 方法 1 描述的方法将这一产物与 Phe-Gln 树脂偶联, 进而转化成标题化合物。<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.30 (1H, br s), 7.56 (1H, d, J = 7.9), 7.41 (1H, dd, J = 7.7, 1.5), 7.31-7.13 (7H, m), 7.08 (1H, dt, J = 7.8, 1.2), 7.01 (1H, d, J = 8.6), 6.80-6.74 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J = 15.7, 5.3), 6.54-6.49 (1H, m), 6.26 (1H, br s), 6.14 (1H, br s), 5.63 (1H, dd, J = 15.7, 1.2), 4.83-4.72 (1H, m), 4.58-4.46 (1H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.1), 3.20-3.02 (2H, m), 2.25-2.10 (2H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 1.75-1.60 (1H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.1). HRMS (MALDI) 617.1365 (MNa<sup>+</sup>, 计算值 617.1376). Anal. (C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Br · 0.2 H<sub>2</sub>O · 0.3 TFA) C, H, N.

### 实施例 17

6-氨基甲酰基-4S-{3-苯基-2S-[ (5-吡啶-4-基-1H-吡咯-2-羰基)-氨基]-丙酰氨基}-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 15)



以 4-吡啶羧酸为原料按照实施例 12 方法 5 中描述的方法制备 5-吡啶-4-基-1H-吡咯-2-甲酰氯。然后按照实施例 2 方法 1 描述的方法

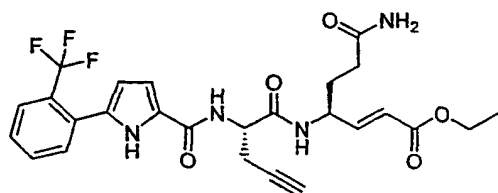
将这一产物与 Phe-Gln 树脂偶联，进而转化为标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

8.50 (2H, d,  $J = 6.7$ ), 7.70 (2H, d,  $J = 6.4$ ), 7.30-7.19 (5H, m), 6.97 (1H, d,  $J = 3.9$ ),  
6.84 (1H, d,  $J = 4.0$ ), 6.66 (1H, dd,  $J = 15.8, 5.6$ ), 5.59 (1H, d,  $J = 15.7$ ), 4.72 (1H, t,  $J =$   
15.4), 4.60-4.40 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.17 (2H, t,  $J = 7.9$ ), 2.25-2.10 (2H, m),  
1.96-1.82 (1H, m), 1.75-1.60 (1H, m), 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 540.2217  
( $\text{MNa}^+$ , 计算值 540.2223).

### 实施例 18

6-氨基甲酰基-4S-(2S-[[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-羰基]-氨基]-戊-4-炔酰氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 16)

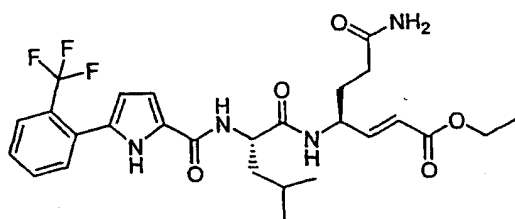


按照实施例 2 方法 1，偶联 Gln-树脂与 Fmoc-炔丙基甘氨酸，脱保护，然后再与 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯偶联(后者按照实施例 4 方法 6 中描述的方法制备)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.13 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J = 7.8$ ), 7.60-7.40 (4H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 7.6$ ), 6.90-6.75 (2H, m), 6.38 (1H, s), 6.15 (2H, br s), 6.02 (1H, d,  $J = 16.3$ ), 4.78-4.68 (1H, m), 4.68-4.55 (1H, m), 4.15 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 2.80-2.20 (4H, m), 2.12 (1H, s), 2.08-1.90 (1H, m), 1.90-1.75 (1H, m), 1.25 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 555.1828 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 555.1831). Anal. ( $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$ ).

### 实施例 19

6-氨基甲酰基-4S-(4-甲基-2S-[[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-羰基]-氨基]-戊酰氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 17)



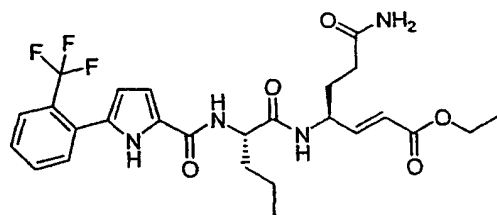
按照实施例 2 方法 1，偶联 Gln-树脂与 Fmoc-亮氨酸，脱保护，然

后再与 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯偶联(后者按照实施例 4 方法 6 中描述的方法制备)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.06 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J = 7.6$ ), 7.60-7.38 (4H, m), 7.13 (1H, d,  $J = 7.8$ ) 6.88-6.75 (2H, m), 6.36 (2H, br s), 6.19 (1H, br s), 5.91 (1H, d,  $J = 15.5$ ), 4.72-4.60 (1H, m), 4.60-4.45 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 2.28-2.15 (2H, m), 2.00-1.85 (1H, m), 1.80-1.60 (4H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 0.92 (3H, d,  $J = 5.5$ ), 0.88 (3H, d,  $J = 5.5$ ). HRMS (MALDI) 573.2292 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 573.2301). Anal. ( $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_5 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.2 \text{TFA}$ ) C, H, N.

### 实施例 20

6-氨基甲酰基-4S-(2S-[[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-羧基]-氨基]-戊酰氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 18)

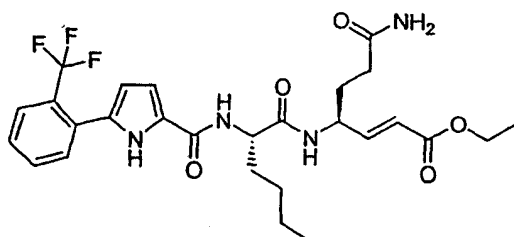


按照实施例 2 方法 1, 偶联 Gln-树脂与 Fmoc-正缬氨酸、脱保护, 然后再与 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯偶联(后者按照实施例 4 方法 6 中描述的方法制备)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.21 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J = 7.7$ ), 7.64 (1H, d,  $J = 8.0$ ), 7.55-7.33 (4H, m), 6.88-6.75 (2H, m), 6.45-6.20 (3H, m), 5.91 (1H, d,  $J = 15.7$ ), 4.65-4.50 (2H, m), 4.15 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 2.25-2.15 (2H, m), 2.00-1.60 (4H, m), 1.48-1.28 (2H, m), 1.25 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 0.89 (3H, t,  $J = 7.2$ ). HRMS (MALDI) 559.2158 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 559.2144).

### 实施例 21

6-氨基甲酰基-4S-(2S-[[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-羧基]-氨基]-己酰氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 19)

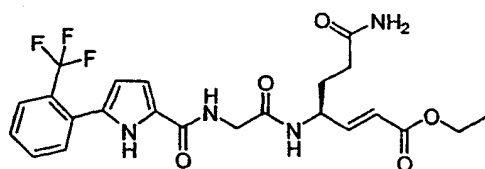


按照实施例 2 方法 1, 偶联 Gln-树脂与 Fmoc-正亮氨酸、然后脱保护、再与 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯偶联(后者按照实施例 4 方法 6 中描述的方法制备)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.08 (1H, br s), 7.71 (1H, d,  $J = 7.7$ ), 7.56-7.38 (4H, m), 7.09 (1H, d,  $J = 7.9$ ), 6.88-6.76 (2H, m), 6.37 (1H, s), 6.32 (1H, br s), 6.18 (1H, br s), 5.92 (1H, d,  $J = 15.0$ ), 4.64-4.52 (2H, m), 4.16 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 2.30-2.15 (2H, m), 2.00-1.65 (4H, m), 1.40-1.22 (7H, m), 0.87 (3H, t,  $J = 6.3$ ). HRMS (MALDI) 573.2307 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 573.2301).

### 实施例 22

6-氨基甲酰基-4S-(2S-[[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-羧基]-氨基]-乙酰氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 20)

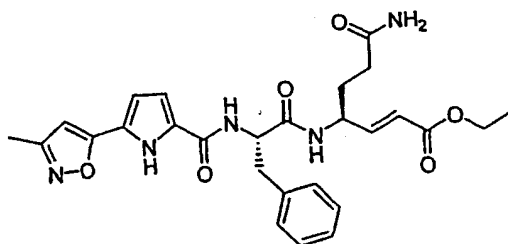


按照实施例 2 方法 1, 偶联 Gln-树脂与 Fmoc-甘氨酸、然后脱保护、再与 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯偶联(后者按照实施例 4 方法 6 中描述的方法制备)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  11.18 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J = 7.8$ ), 7.70-7.50 (3H, m), 6.92-6.88 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J = 5.5$ ), 6.32 (1H, m), 5.97 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.7$ ), 4.64-4.54 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 4.02 (2H, d,  $J = 2.4$ ), 2.35-2.27 (2H, m), 2.06-1.94 (1H, m), 1.90-1.75 (1H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 495.1874 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 495.1855).

### 实施例 23

6-氨基甲酰基-4S-(2S-[[5-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-吡咯-2-羧基]-氨基]-3-苯基-丙酰氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 21)

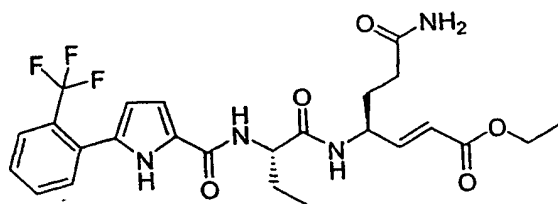


按照实施例 12 方法 5 中描述的方法, 将 3-甲基-5-(1H-吡咯-2-基)-异噁唑(Sundberg 等, J. Org. Chem., 1985, 50, 425) 转化为 5-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-吡咯-2-甲酰氯, 然后再按照实施例 2 方法 1 与 Phe-Gln 树脂偶联, 进而从树脂上断裂, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.31-7.19 (6H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 3.9$ ), 6.67 (1H, d,  $J = 4.0$ ), 6.64 (1H, dd,  $J = 15.3, 5.7$ ), 6.49 (1H, s), 5.57 (1H, dd,  $J = 15.8, 0.9$ ), 4.69 (1H, t,  $J = 15.6$ ), 4.55-4.46 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.12 (2H, t,  $J = 7.6$ ), 2.31 (2H, q,  $J = 8.0$ ), 2.05-1.94 (1H, m), 1.83-1.74 (1H, m), 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$ ).  
HRMS 544.2163 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 544.2172).

#### 实施例 24

6-氨基甲酰基-4S-(2S-{[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-羧基]-氨基}-丁酰氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 23)

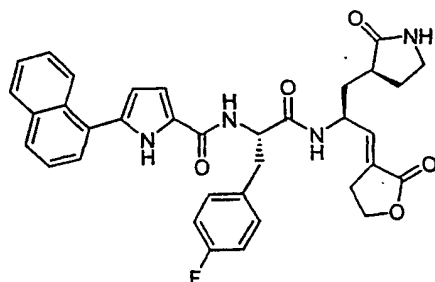


按照实施例 2 方法 1, 偶联 Gln-树脂与 Fmoc-氨基丁酸、然后脱保护、再与 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯偶联(后者按照实施例 4 方法 6 中描述的方法制备)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.06 (1H, br s), 7.72 (1H, d,  $J = 7.7$ ), 7.63-7.37 (4H, m), 7.02 (1H, d,  $J = 7.5$ ), 6.88-6.76 (2H, m), 6.37 (1H, s), 6.28 (1H, br s), 6.18 (1H, br s), 5.92 (1H, d,  $J = 15.8$ ), 4.68-4.45 (2H, m), 4.16 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 2.34-2.22 (2H, m), 2.04-1.65 (4H, m), 1.26 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 0.95 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 545.2002 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 545.1988).

### 实施例 25

5-萘-1-基-1H-吡咯-2-羧酸-{1S-[2-氧代-二氢咪喃-3-亚基)-1-(2-氧代-吡咯烷-3S-甲基)-乙基氨基甲酰基]-2S-(4-氟-苯基-乙基)-酰胺}。(化合物 26)



方法 2, 实验通法: Boc-保护的 3S-[2S-氨基-3-(2-氧代-二氢咪喃-3-亚基)-丙基]-吡咯烷-2-酮[按照下列文献所述的类似方法制备:Tian 等 1999 年 8 月 24 日递交的美国临时专利申请 60/150,358 以及 Baldwin 等, J. Org. Chem., 1971, 36, 1441] (3.40mmol, 1.10g) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) 中用 HCl (17.0mmol, 4.3ml, 4M 的二噁烷溶液) 处理, 在室温下保持 1 小时, 然后减压浓缩。产物用 DMF (10 ml) 稀释, 再用 Boc-4-氟-苯丙氨酸 (3.40mmol, 0.96g)、DIEA (10.2 mmol, 1.8 ml) 和 HATU (3.40mmol, 1.29g) 处理, 然后在室温下保持 1 小时。加乙酸乙酯 (75 ml) 稀释所得溶液, 盐水 (3x20 ml) 洗涤, 之后减压浓缩。残留物通过硅胶层析提纯, 得 0.84g (51%) 2-(4-氟苯基)-1S-[2-(2-氧代二氢咪喃-3-亚基)-1-(2-氧代-吡咯烷-3S-基甲基)-乙基氨基甲酰基]-乙基-氨基甲酸叔丁酯。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

7.82 (1H, br s), 7.15-7.07 (2H, m), 6.96 (2H, t,  $J = 8.7$ ), 6.32 (1H, d,  $J = 8.2$ ), 6.00 (1H, s), 5.22 (1H, d,  $J = 7.8$ ), 4.55-4.32 (4H, m), 3.40-3.28 (2H, m), 3.28-3.10 (1H, m), 3.05-2.95 (2H, m), 2.95-2.83 (1H, m), 2.50-2.20 (2H, m), 2.10-1.90 (1H, m), 1.90-1.70 (2H, m), 1.58-1.46 (1H, m), 1.39 (9H, s).

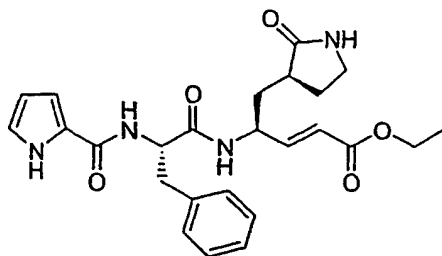
2-(4-氟苯基)-1S-[2-(2-氧代二氢咪喃-3-亚基)-1-(2-氧代-吡咯烷-3S-基甲基)-乙基氨基甲酰基]-乙基-氨基甲酸叔丁酯 (0.96

mmol, 0.47g) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) 中用  $\text{HCl}$  (4.8mmol, 1.2 ml, 4M 的二噁烷溶液) 处理, 在室温下保持 1 小时, 尔后减压浓缩。产物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) 和可力丁 (2.89 mmol, 0.38 ml) 稀释, 再用 5-萘-1-基-1H-吡咯-2-甲酰氯 (以 1-萘硼酸为原料按实施例 2 方法 4 中描述的方法制备, 0.96mmol, 0.25g) 处理, 之后在室温下保持 1 小时。加乙酸乙酯 (75 ml) 稀释所得溶液, 用碳酸氢钠饱和水溶液 (2x20 ml) 和盐水 (2x20 ml) 洗涤, 之后减压浓缩。硅胶层析纯化残留物, 得 0.17g (29%) 产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.05 (1H, s),  
8.27-8.13 (2H, m) 7.92-7.80 (2H, m), 7.57-7.45 (4H, m), 7.20-7.11 (2H, m), 7.05-6.95  
(3H, m), 6.73 (1H, d,  $J = 9.6$ ), 6.51 (1H, dd,  $J = 3.7, 2.6$ ), 6.32 (1H, DT,  $J = 8.5, 2.9$ ),  
5.36 (1H, br s), 5.15-5.05 (1H, m), 4.46-4.32 (3H, m), 3.42-3.18 (4H, m), 3.02-2.82  
(2H, m), 2.36-2.25 (1H, m), 1.90-1.65 (3H, m), 1.60-1.48 (1H, m). HRMS (FAB)  
741.1466 ( $\text{MCs}^+$ , 计算值 741.1489).

### 实施例 26

5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-4S-{3-苯基-2S-[(1H-吡咯-2-羧基)-氨基]-丙酰氨基}-戊-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 24)

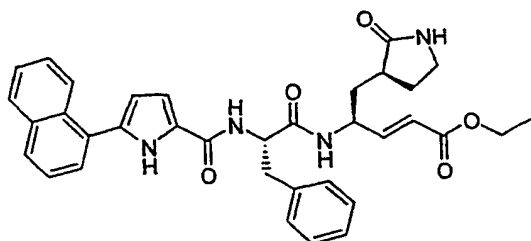


按照实施例 25 方法 2, 偶联 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯与 Boc-苯丙氨酸, 然后脱保护, 再与吡咯-2-甲酰氯偶联。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.23-7.08 (5H, m), 6.82 (1H, dd,  $J = 2.5, 1.4$ ), 6.71 (1H, dd,  $J = 3.8, 1.4$ ), 6.58 (1H, dd,  $J = 10.2, 5.5$ ), 6.13 (1H, dd,  $J = 3.8, 2.5$ ), 5.57 (1H, dd,  $J = 15.8, 1.6$ ), 4.74 (1H, t,  $J = 6.8$ ), 4.47-4.36 (1H, m), 4.10 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.11-2.94 (2H, m), 2.27-2.13 (2H, m), 1.84-1.57 (1H, m), 1.49-1.38 (1H, m), 1.21 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (FAB) 467.2299 ( $\text{MH}^+$ , 计算值 467.2294).

### 实施例 27

4S-{2S-[ (5-萘-1-基-1H-吡咯-2-羧基)-氨基]-3-苯基-丙酰氨基}-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2-烯酸乙酯. (化合物 25)

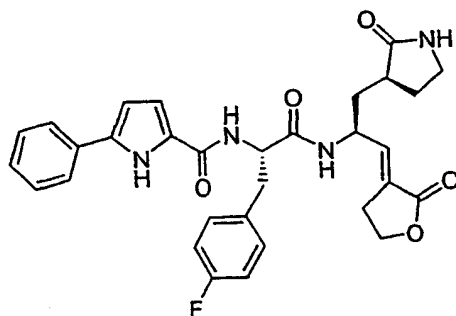


按照实施例 25 方法 2, 偶联 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯与 Boc-苯丙氨酸, 然后脱保护, 再与 5-萘-1-基-吡咯-2-甲酰氯偶联(其中的 5-萘-1-基-吡咯-2-甲酰氯是以 1-萘基硼酸为原料按实施例 2 方法 4 中描述的方法制备)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.28 (1H, s), 8.21 (1H, d,  $J = 9.0$ ), 7.83-7.80 (3H, m), 7.57-7.44 (4H, m), 7.34-7.18 (5H, m), 7.02-6.96 (1H, m), 6.74 (1H, d,  $J = 9.1$ ), 6.67 (1H, dd,  $J = 10.2, 5.4$ ), 6.52-6.46 (1H, m), 5.75 (1H, d,  $J = 15.6$ ), 5.18 (1H, br s), 5.13-5.03 (1H, m), 4.47-4.36 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.41-3.31 (1H, m), 3.17-3.07 (2H, m), 3.06-2.97 (1H, m), 2.30-2.18 (1H, m), 2.05-1.92 (1H, m), 1.80-1.58 (2H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (FAB) 593.2750 ( $\text{MH}^+$ , 计算值 593.2764).

### 实施例 28

5-苯基-1H-吡咯-2-羧酸-{2S-(4-氟苯基)-1S-[1-(2-氧代-二氢咪唑-3-亚基甲基)-1-(2-氧代-吡咯烷-3S-甲基)-乙基氨基甲酰基]-2S-苯基-乙基}-酰胺. (化合物 27)



脱保护 2-(4-氟苯基)-1S-[2-(2-氧代二氢咪唑-3-亚基)-1-(2-氧



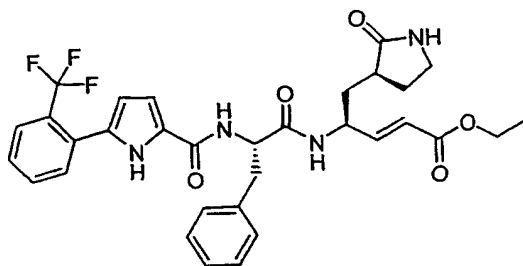
代-吡咯烷-3S-基甲基)-乙基氨基甲酰基]-乙基-氨基甲酸叔丁酯(按实施例 25 方法 2 所述制备),然后按照实施例 25 方法 2 与 5-苯基-1H-吡咯-2-甲酰氯偶联(其中的 5-苯基-1H-吡咯-2-甲酰氯以苯甲酸为原料参照实施例 12 方法 5 所述方法制得)。

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 10.48 (1H, s), 7.56 (2H, d, J = 7.3), 7.36 (2H, t, J = 7.7), 7.26-7.19 (1H, m), 7.14-7.06 (2H, m), 6.93 (2H, t, J = 8.7), 6.85-6.81 (1H, m), 6.51-6.47 (1H, m), 6.28 (1H, dt, J = 8.8, 3.9), 4.83 (1H, t, J = 5.2), 4.50-4.39 (1H, m), 4.34 (2H, t, J = 7.6), 3.30-3.27 (2H, m), 3.18-2.90 (3H, m), 2.91-2.76 (1H, m), 2.36-2.13 (2H, m), 1.98-1.85 (1H, m), 1.80-1.66 (1H, m), 1.53-1.43 (1H, m). HRMS (FAB) 581.2161 (MNa<sup>+</sup>, 计算值 581.2176).

### 实施例 29

5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-4S-(3-苯基-2S-[(5-(2-三氟甲基苯基)-1H-吡咯-2-羰基]-氨基)-丙酰氨基]-戊-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 28)

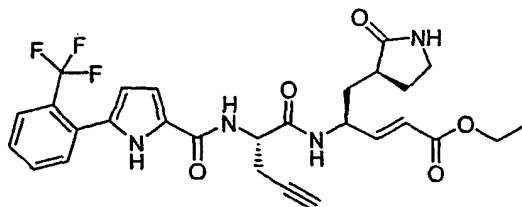


按照实施例 25 方法 2, 偶联 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯与 Boc-苯丙氨酸, 然后脱保护, 再与 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯偶联(其中的 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯是以 2-三氟甲基苯甲醛为原料按实施例 4 方法 6 中描述的方法制备)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.00 (1H, s), 7.75-7.65 (2H, m), 7.57-7.35 (3H, m), 7.30-7.13 (4H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.8$ ), 6.84 (1H, br s), 6.65 (1H, dd,  $J = 10.2, 5.4$ ), 6.38 (1H, br s), 6.15 (1H, br s), 5.72 (1H, d,  $J = 14.7$ ), 5.10-4.98 (1H, m), 4.52-4.40 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.28-3.15 (3H, m), 3.00 (1H, dd,  $J = 13.4, 7.0$ ), 2.32-2.20 (1H, m), 2.18-2.05 (1H, m), 1.88-1.60 (2H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 611.2475 ( $\text{MH}^+$ , 计算值 611.2481). Anal. ( $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5\text{F}_3 \cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N.

### 实施例 30

5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-4S-(2S-{(5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-羧基)-氨基}-戊-4-炔酰氨基}-戊-2(反)-烯酸乙酯.  
(化合物 29)



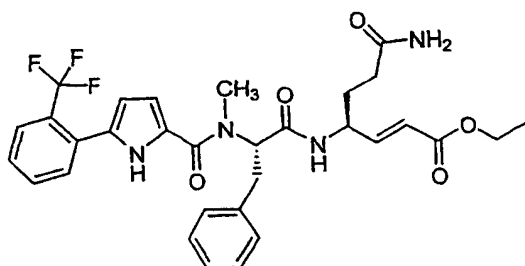
按照实施例 25 方法 2, 偶联 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯与 Boc-炔丙基甘氨酸, 然后脱保护, 再与 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯偶联(其中的 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-甲酰氯是以 2-三氟甲基苯甲醛为原料按实施例 4 方法 6 中描述的方法制备)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.13 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 7.4$ ), 7.73 (1H, d,  $J = 7.8$ ), 7.59-7.40 (3H, m), 7.19 (1H, d,  $J = 8.4$ ), 6.88 (1H, dd,  $J = 3.8, 2.5$ ), 6.83 (1H, dd,  $J = 15.7, 5.0$ ), 6.43-6.35 (1H, m), 6.03 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.6$ ), 4.92-4.83 (1H, m), 4.65-4.54 (1H, m), 4.15 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.32-3.23 (2H, m), 2.87-2.61 (2H, m), 2.50-2.22 (2H, m), 2.06 (1H, t,  $J = 2.5$ ), 2.00-1.92 (1H, m), 1.86-1.58 (2H, m), 1.25 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 581.1992 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 581.1988). Anal. ( $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5\text{F}_3 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N.

### 实施例 31

6-氨基甲酰基-4S-(2S-{甲基-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-羧基]-氨基}-3-苯基-丙酰氨基)-己-2(反)-烯酸乙酯. (化合物

41)



按照实施例 2 方法 1 中描述的方法偶联 Gln-树脂和 Fmoc-N-甲基-苯丙氨酸, 然后脱保护并按照实施例 2 方法 1 的方法和 5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-羧酸(按实施例 4 方法 6 中描述的方法制备)偶联。

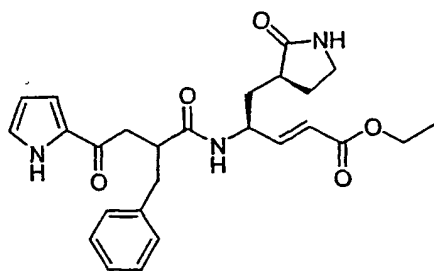
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.90-7.50 (4H, m), 7.35-7.15 (5H, m),

6.88 (1H, dd,  $J = 15.8, 5.4$ ), 6.60-6.58 (1H, m), 6.38-6.32 (1H, m), 5.98 (1H, dd,  $J = 15.8, 1.6$ ), 5.32-5.20 (1H, m), 4.65-4.50 (1H, m), 4.25-4.10 (2H, m), 4.18 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.50-3.10 (5H, m), 2.33-2.20 (2H, m), 2.03-1.72 (2H, m), 1.23 (3H, t,  $J = 7.1$ ).

HRMS (MALDI) 621.2301 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 621.2301).

### 实施例 32

4S-[2(R,S)-苄基-4-氧代-4-(1H-吡咯-2-基)-丁酰氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯



2(R,S)-苄基-4-氧代-4-(1H-吡咯-2-基)-丁酸

方法 7, 实验通法: 将吡咯-2-羧酸(27.0mmol, 3.00g)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml) 中用草酰氯(54.0mmol, 4.70 ml)和 DMF (1滴)处理, 然后加热回流 1 小时, 再减压浓缩。残留物加  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) 和吡啶(6.50 ml)稀释, 用 O,N-二甲基-羟胺盐酸盐(27.0mmol, 2.65 g)处理, 然后在室温下反应过夜。用乙酸乙酯(250 ml)稀释所得溶液, 顺序用 10%柠

柠檬水溶液(2x30ml)、碳酸氢钠饱和水溶液(2x30 ml)以及盐水(2x30 ml)洗涤。减压浓缩有机物。残留物通过硅胶层析纯化,得 3.42g (82%) 1H-吡咯-2-羧酸甲氧基-甲基酰胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.90-6.80 (1H, m), 6.79-6.60 (1H, m), 6.18 (1H, dd, J=3.7, 1.3), 3.81 (3H, s), 3.01 (3H, s).

冷却 1H-吡咯-2-羧酸甲氧基-甲基酰胺(22.2 mmol, 3.42g)的 THF (100 ml)溶液到-78℃,用甲基锂-溴化锂复合物(44.4 mmol, 29.6ml, 1.5M 的 Et<sub>2</sub>O 溶液)处理。溶液在-78℃下保持 20 分钟,然后温热到 0℃,保持 30 分钟,再倾入氯化铵饱和水溶液中(300 ml)。混合物用乙酸乙酯(3x150 ml)萃取。合并的有机萃取物用盐水(3x50 ml)洗涤,然后减压浓缩。残留物通过硅胶层析提纯,得 2.28g (94%) 1-(1H-吡咯-2-基)-乙酮。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.03 (1H, dt, J=2.7, 1.3), 6.91 (1H, ddd, J=3.8, 2.4, 1.3), 6.30-6.26 (1H, m), 2.44 (3H, s).

冷却 1-(1-吡咯-2-基)-乙酮(2.67 mmol, 0.29 g)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml)和 Et<sub>3</sub>N (13.3 mmol, 1.90 ml)的溶液到 0℃,用三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(5.34mmol, 1.00 ml)处理。溶液在 0℃下反应 30 分钟,然后加乙酸乙酯(75 ml)稀释,并顺序用碳酸氢钠饱和水溶液(2x20 ml)和盐水(30 ml)洗涤。减压浓缩溶液,得 2-[1-(三甲基-甲硅烷氧基)-乙烯基]-1H-吡咯粗品。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.77 (1H, dd, J=2.7, 1.6), 6.34 (1H, dd, J=3.2, 1.6), 6.15 (1H, t, J=2.8), 4.56 (1H, d, J=1.0), 4.31 (1H, d, J=1.0), 0.45 (9H, s), 0.25 (9H, s).

2-[1-(三甲基甲硅烷氧基)-乙烯基]-1H-吡咯粗品用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10ml)稀释,冷却到 0℃,再用 N-溴代琥珀酰亚胺(1.94mmol, 0.35g)处理。将所得混合物置于-20℃冰箱中过夜。温热到室温后,混合物加乙酸乙酯(75ml)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液(2x20 ml)、盐水(2x20 ml)洗涤,并且减压浓缩有机物。硅胶层析提纯残留物,得 0.29g (80%) 2-溴-1-(1H-吡咯-2-基)-乙酮。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (1H, dt, J=2.7, 1.3), 7.02 (1H, ddd, J=3.8, 2.4, 1.3), 6.36-6.31 (1H, m), 4.27 (2H, s).

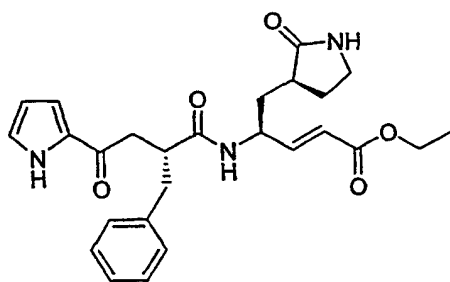
将 2-溴-1-(1H-吡咯-2-基)-乙酮(1.00 mmol, 0.19g)在 DME (3 ml) 中用 NaI (1.00 mmol, 0.15g) 处理, 剧烈搅拌 30 分钟。向溴化物-NaI 混合物中加入丙二酸二乙酯(1.50 mmol, 0.2ml)、NaH (1.00 mmol, 40mg, 60%油分散物)和 DME (3 ml)形成的溶液, 在室温下反应过夜。加入氯化铵饱和水溶液(10 ml), 混合物然后用乙酸乙酯(2x25 ml)萃取。盐水(25 ml)洗涤合并的有机萃取物, 然后减压浓缩。硅胶层析提纯残留物, 得 0.21g (79%) 2-(1H-吡咯-2-羰基)-丙二酸二乙酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.76 (1H, s), 7.04 (1H, dt, J=2.7, 1.3), 7.00 (1H, ddd, J=3.8, 2.4, 1.3), 6.30-6.26 (1H, m), 4.21 (4H, m), 4.02 (1H, t, J=7.3), 3.45 (2H, d, J=7.3), 1.25 (6H, t, J=7.1)。

在 DME (3ml) 中用双-三甲基甲硅烷基氯化锂(0.79g, 133mg)处理 2-(1H-吡咯-2-羰基)-丙二酸二乙酯(0.79mmol, 0.21g)。所得溶液在室温下维持 30 分钟, 然后用苄基溴(0.79mmol, 0.10ml)处理。将所得溶液在室温下反应过夜, 然后加乙酸乙酯(30 ml)稀释, 依次用饱和氯化铵(10 ml)、盐水(20 ml)洗涤。减压浓缩有机物, 残留物通过硅胶层析提纯, 得 0.23g (84%) 2-苄基-2-(1H-吡咯-2-羰基)-丙二酸二乙酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.01 (1H, s), 7.25-7.17 (4H, m), 7.14 (1H, dt, J=2.7, 1.3), 7.03-6.98 (1H, m), 6.86 (1H, ddd, J=3.8, 2.4, 1.3), 6.29-6.25 (1H, m), 4.22 (4H, q, J=7.1), 3.47 (2H, s), 3.39 (2H, s), 1.25 (6H, t, J=1.7)。

2-苄基-2-(1H-吡咯-2-羰基)-丙二酸二乙酯(0.66 mmol, 0.23g)在 1:1 的二噁烷-水(10 ml)中用氢氧化锂(1.31 mmol, 31mg)处理, 然后加热回流 30 分钟。溶液再用饱和柠檬酸水溶液(20 ml)处理, 用乙酸乙酯(30 ml)萃取。盐水(15 ml)洗涤有机萃取物, 之后减压浓缩。残留物通过硅胶层析提纯, 得 0.11g (64%) 2(R,S)-苄基-4-氧代-4-(1H-吡咯-2-基)-丁酸。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18-7.04 (5H, m), 6.92 (1H, dd, J=2.4, 1.4), 6.80 (1H, dd, J=3.8, 1.3), 6.08 (1H, dd, J=3.8, 2.5), 3.20-2.85 (3H, m), 2.80-2.67 (2H, m)。

方法 3, 实验通法: 将 2(R,S)-苄基-4-氧代-4-(1H-吡咯-2-基)-

丁酸(0.42mmol, 0.11g, 按实施例7所述方法制备)、4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯盐酸盐(0.42 mmol, 0.11g)和 DIEA (1.26 mmol, 0.22 ml)在 DMF (2 ml)中用 HATU (0.42 mmol, 0.16g)处理, 然后室温保持过夜。所得溶液加乙酸乙酯(30 ml)稀释, 用盐水(2x15 ml)洗涤。减压浓缩有机物, 并且通过硅胶层析提纯残留物, 得 0.14g (75%)产物。非对映体用制备反相 HPLC (CH<sub>3</sub>CN-水梯度液)分离。

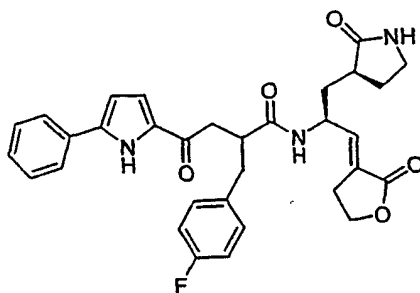


### 2R-苄基非对映体(化合物 30):

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 11.05 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.0), 7.32-7.15 (5H), 7.05 (1H, ddd, J = 3.8, 2.4, 1.3), 7.00-6.96 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J = 15.7, 5.0), 6.27-6.23 (1H, m), 5.32 (1H, dd, J = 15.7, 1.6), 4.44-4.32 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.1), 3.53 (1H, dd, J = 14.4, 10.9), 3.34-3.02 (4H, m), 2.85 (1H, dd, J = 13.1, 4.9), 2.57 (1H, dd, J = 14.5, 3.1), 2.20-2.08 (1H, m), 1.98-1.84 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.60-1.41 (1H, m), 1.40-1.28 (1H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.1).  
HRMS (FAB) 466.2234 (MH<sup>+</sup>, 计算值 466.2342).

### 实施例 33

2-(R, S)-(4-氟苄基)-4-氧代-N-[2-(2-氧代-二氢-咪唑-3-亚基)-1S-(2-氧代吡咯烷-3S-基甲基)-乙基]-4-(5-苄基-1H-吡咯-2-基)-丁酰胺 (化合物 31)

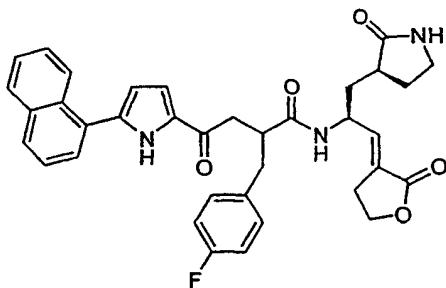


以 5-苯基-1H-吡咯-2-羧酸为原料(按照实施例 4 所述方法以苯基硼酸为原料制得), 按照实施例 7 所述方法制备 2-(R,S)-(4-氟苄基)-4-氧代-4-(5-苯基-1H-吡咯-2-基)-丁酸。然后按照实施例 31 方法 3 中描述的方法将这一产物与 3S-[2S-氨基-3-(2-氧代-二氢-咪唑-3-亚基)-丙基]吡咯烷-2-酮盐酸盐偶联, 得到标题化合物, 系 1:1 的 2R-2S 非对映体混合物。

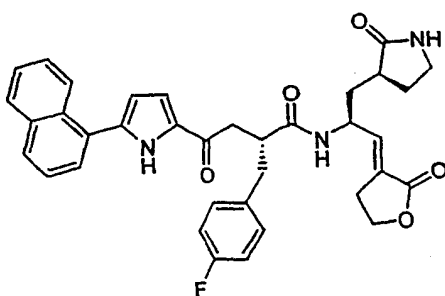
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.24 (0.5 H, br s), 9.90 (0.5 H, br s), 7.70-6.85 (11 H, m), 6.61-6.54 (1H, m), 6.37-6.27 (1H, m), 6.27-6.18 (1H, m), 4.50-4.13 (3H, m), 3.42-2.60 (9H, m), 2.25-1.20 (5H, m). HRMS (FAB) 580.2228 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 580.2224).

#### 实施例 34

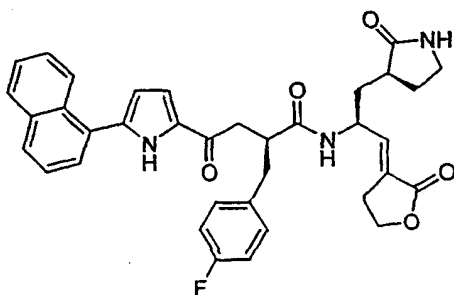
2-(R,S)-(4-氟苄基)-4-(5-萘-1-基-1H-吡咯-2-基)-4-氧代-N-[2-(2-氧代-二氢-咪唑-3-亚基)-1S-(2-氧代吡咯烷-3S-基甲基)-乙基]-丁酰胺



以 5-萘-1-基-1H-吡咯-2-羧酸为原料(按照实施例 4 所述方法以 1-萘基硼酸为原料制得), 按照实施例 7 所述方法制备 2-(R,S)-(4-氟苄基)-4-氧代-4-(5-萘-1-基-1H-吡咯-2-基)-丁酸。然后再按照实施例 31 方法 3 中描述的方法将这一产物与 3S-[2S-氨基-3-(2-氧代-二氢-咪唑-3-亚基)-丙基]吡咯烷-2-酮盐酸盐偶联, 得到 1:1 2R-2S 非对映体混合物形式的标题化合物。这些非对映体通过制备反相色谱法分离(乙腈- $\text{H}_2\text{O}$  梯度液)。



2R-(4-氟苄基)非对映体(化合物 33):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.48 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J = 8.2$ ), 7.87 (1H, d,  $J = 7.8$ ), 7.82 (1H, d,  $J = 8.1$ ), 7.70 (1H, d,  $J = 5.6$ ), 7.55-7.30 (4H, m), 7.15-7.02 (3H, m), 6.98-6.89 (2H, m), 6.55 (1H, br s), 6.48 (1H, br s), 6.22 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 4.40-4.28 (3H, m), 3.80-1.30 (14H, m). HRMS (FAB) 740.1512 ( $\text{MCs}^+$ , 计算值 740.1537).



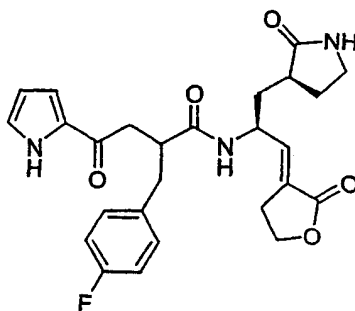
(4:1 混合物)

2S-(4-氟苄基)非对映体(化合物 32):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81 (1H, br s), 8.04 (1H, d,  $J = 8.6$ ), 7.85-7.68 (3H, m), 7.52-7.35 (4H, m), 7.20-6.85 (5H, m), 6.50-6.25 (3H, m), 4.35-4.18 (3H, m), 3.28-2.60 (9H, m), 2.20-1.85 (2H, m), 1.70-1.55 (2H, m), 1.40-1.22 (1H, m). HRMS (FAB) 740.1512 ( $\text{MCs}^+$ , 计算值 740.1537).

### 实施例 35

2-(R,S)-(4-氟苄基)-4-氧代-N-[2-(2-氧代-二氢-咪唑-3-亚基)-1S-(2-氧代吡咯烷-3S-基甲基)-乙基]-4-(1H-吡咯-2-基)-丁酰胺 (化合物 34)



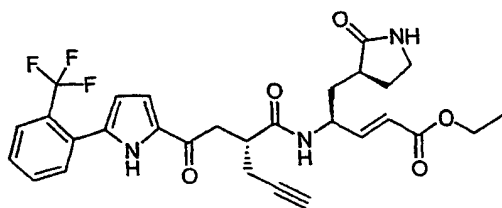


以 2-吡咯羧酸为原料按照实施例 7 的方法制备 2-(R,S)-(4-氟苄基)-4-氧代-4-(1H-吡咯-2-基)-丁酸。再按照实施例 31 方法 3 中描述的方法将这一产物与 3S-[2S-氨基-3-(2-氧代-二氢-咪唑-3-亚基)-丙基]吡咯烷-2-酮盐酸盐偶联, 得到 1:1 2R-2S 非对映体混合物形式的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.62 (0.5H, br s), 10.12 (0.5H, br s), 7.83 (0.5H, d,  $J = 7.7$ ), 7.62 (0.5H, d,  $J = 7.1$ ), 7.20-6.82 (6H, m), 6.65-6.20 (3H, m), 4.50-4.20 (3H, m), 3.45-2.60 (9H, m), 2.25-1.90 (3H, m), 1.68-1.50 (1H, m), 1.42-1.20 (1H, m).  
 HRMS (FAB) 504.1932 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 504.1911).

### 实施例 36

5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-4S-(2R-{2-氧代-2-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-基]-乙基}-戊-4-炔酰氨基-戊-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 36)。



方法 8, 实验通法: 冷却 4-戊炔酸 (60.1 mmol, 5.90g) 的 THF (140 ml) 溶液到  $-78^\circ\text{C}$ , 然后用  $\text{Et}_3\text{N}$  (69.1 mmol, 9.60 ml)、新戊酰氯 (61.9 mmol, 7.6 ml) 依次处理。温热所得混合物到  $0^\circ\text{C}$ , 保持 30 分钟, 再次冷却到  $-78^\circ\text{C}$ 。另将 4S-异丙基-2-咪唑烷酮 (60.1 mmol, 7.76g) 的

THF (140 ml)溶液冷却到 $-78^{\circ}\text{C}$ ，用丁基锂(61.9mmol, 24.8ml, 2.5M 己烷溶液)处理，在 $-78^{\circ}\text{C}$ 保持30分钟，之后在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下通过套管移入到前面制备的4-戊炔酸-新戊酰氯溶液中。混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 保持1小时，然后温热到 $0^{\circ}\text{C}$ ，再保持30分钟，之后导入氯化铵饱和水溶液(200 ml)中。溶液用乙酸乙酯(3x150 ml)萃取。盐水(2x50ml)洗涤合并的有机萃取物，之后减压浓缩，得12.8g 4S-异丙基-3-戊-4-炔酰基-噁唑烷-2-酮，并且无需进一步纯化可直接使用。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.44-4.37 (1H, m), 4.29-4.15 (2H, m), 3.23-3.01 (2H, m), 2.50 (2H, dt,  $J=7.1, 2.6$ ), 2.39-2.27 (1H, m), 1.93 (1H, t,  $J=2.6$ ), 0.87 (3H, d,  $J=7.0$ ), 0.82 (3H, d,  $J=6.9$ )。

冷却4S-异丙基-3-戊-4-炔酰基-噁唑烷-2-酮(7.50mmol, 2.11g)的THF (25 ml)溶液到 $-78^{\circ}\text{C}$ ，用双(三甲基甲硅烷基)氯化锂(8.25mmol, 1.38g)的THF (5 ml)溶液处理。温热所得溶液到 $0^{\circ}\text{C}$ ，保持15分钟，再次冷却到 $-78^{\circ}\text{C}$ ，然后用溴乙酸叔丁酯(22.5 mmol, 3.3 ml)处理。将所得溶液在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下保持15分钟，之后温热到 $0^{\circ}\text{C}$ 并保持2小时。溶液然后倾入氯化铵饱和水溶液(30 ml)中，用乙酸乙酯(2x50 ml)萃取。盐水(2x15 ml)洗涤合并的有机萃取物，之后减压浓缩。残留物通过硅胶层析提纯，得1.23g (43%) 3R-(4S-异丙基-2-氧代-噁唑烷-3-羰基)-己-5-炔酸叔丁酯。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.46-4.39 (1H, m), 4.35-4.16 (3H, m), 2.87 (1H, dd,  $J=16.7, 9.8$ ), 2.59-2.27 (4H, m), 2.00 (1H, t,  $J=2.6$ ), 1.39 (9H, s), 0.90 (3H, d,  $J=3.9$ ), 0.87 (3H, d,  $J=4.0$ )。

冷却3R-(4S-异丙基-2-氧代-噁唑烷-3-羰基)-己-5-炔酸叔丁酯(10.12 mmol, 3.27g)在THF (100 ml)和水(50 ml)中的溶液到 $0^{\circ}\text{C}$ ，用氢氧化锂室温(20.2 mmol, 0.85g)、 $\text{H}_2\text{O}_2$  (41.5mmol, 4.7ml, 30%水溶液)顺序处理。所得溶液在 $0^{\circ}\text{C}$ 保持1小时，之后温热到室温，再保持3小时。冷却溶液到 $0^{\circ}\text{C}$ ，加亚硫酸氢钠饱和水溶液(30 ml)猝灭。溶液用饱和柠檬酸水溶液(30 ml)酸化，再以乙酸乙酯(75 ml)萃取。盐水(30 ml)洗涤有机萃取物，然后减压浓缩。残留物通过硅胶层析提

纯, 得 2R-丙-2-炔基-琥珀酸 4-叔丁酯。该产物用重氮甲烷处理(30 mmol, 由 N-亚硝基-N-甲基脒形成), 然后减压浓缩, 得 1.95g 2R-丙-2-炔基-琥珀酸 4-叔丁酯 1-甲酯。将此产物用 20% TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) 处理, 保持 30 分钟, 然后减压浓缩, 得 1.47g (85%) 2R-丙-2-炔基-琥珀酸-1-甲基酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.12 (1H, br s), 3.08-2.50 (5H, m), 3.73 (3H, s), 2.05 (1H, t, J=2.7)。

将 2R-丙-2-炔基-琥珀酸-1-甲酯(8.63mmol, 1.47g)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) 中用草酰氯(17.3mmol, 1.50 ml)和 DMF (1 滴)处理, 然后加热回流 30 分钟, 再减压浓缩。残留物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml)和吡啶(43.2 mmol, 3.5 ml)稀释, 之后用二甲胺盐酸盐(25.9mmol, 2.11g)处理, 在室温下保持过夜。加乙酸乙酯(150 ml)稀释所得混合物, 并用盐水(3x30 ml)洗涤。减压浓缩有机物。残留物通过硅胶层析纯化, 得 0.83g (49%) 2R-二甲基氨基甲酰基甲基-戊-4-炔酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.69 (3H, s), 3.18-2.52 (11H, m), 2.00 (1H, t, J=2.7)。

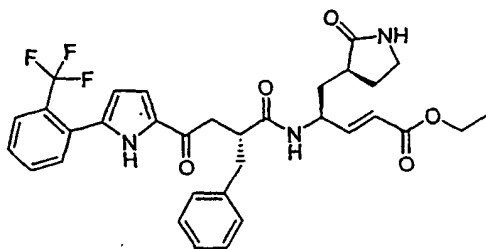
冷却 2R-二甲基氨基甲酰基甲基-戊-4-炔酸甲酯(4.20mmol, 0.89g)到 0℃, 用 POCl<sub>3</sub> (4.2 mmol, 0.40 ml)处理。温热混合物到室温, 保持 1 小时, 尔后加二氯甲烷(10 ml)稀释, 再次冷却到 0℃。加入 2-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯(4.2mmol, 0.89g; 按照实施例 6 所述方法制备)的二氯甲烷(10 ml)溶液, 温热混合物到室温, 然后加热回流 2 小时。混合物自然冷却到室温, 然后用乙酸钠饱和水溶液(10 ml)处理, 加热回流 15 分钟。溶液然后用碳酸氢钠饱和水溶液(20 ml)小心中和, 再以乙酸乙酯(75 ml)萃取。盐水(25ml)洗涤有机萃取物, 之后减压浓缩。硅胶层析提纯残留物, 得 1.11g (72%) 2R-(2-氧代-2-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-基]-乙基)-戊-4-炔酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.50 (1H, br s), 7.78 (1H, d, J=7.4), 7.64-7.46 (3H, m), 7.02 (1H, dd, J=3.9, 2.5), 6.45 (1H, t, J=3.0), 3.72 (3H, s), 3.45-3.14 (3H, m), 2.62 (1H, d, J=2.7), 2.59 (1H, d, J=2.6), 2.04 (1H, t, J=2.7)。将此产物用 1:1 的 H<sub>2</sub>O-二噁烷(40 ml)稀释, 以氢氧化锂水合物(9.18mmol, 0.38g)处理, 然后加热回流 30

分钟。溶液用饱和柠檬酸水溶液(20 ml)酸化,再以乙酸乙酯(3x30 ml)萃取。盐水(3x20 ml)洗涤合并的有机萃取物,之后减压浓缩。硅胶层析提纯残留物,得 0.67g (60%) 2R-(2-氧代-2-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-基]-乙基)-戊-4-炔酸。

按照实施例 31 方法 3 中描述的方法,偶联 2R-(2-氧代-2-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-基]-乙基)-戊-4-炔酸和 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯盐酸盐。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 10.31 (1H, br s), 7.73 (1H, d, J=7.9), 7.61-7.42 (3H, m), 6.99 (1H, d, J=4.0), 6.82 (1H, dd, J=15.7, 4.6), 6.39 (1H, d, J=3.8), 6.04 (1H, dd, J=15.7, 1.6), 4.64-4.54 (1H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1), 3.38-2.92 (5H, m), 2.62-2.38 (3H, m), 2.25-2.12 (1H, m), 2.10 (1H, t, J=2.6), 2.05-1.89 (1H, m), 1.75-1.60 (1H, m), 1.60-1.48 (1H, m), 1.24 (3H, t, J=7.1). HRMS (MALDI) 558.2221 (MH<sup>+</sup>, 计算值 558.2216). 元素分析(C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>·0.3H<sub>2</sub>O) C, H, N.

### 实施例 37

4S-{2R-苄基-4-氧代-4-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-基]-丁酰氨基}-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 35)



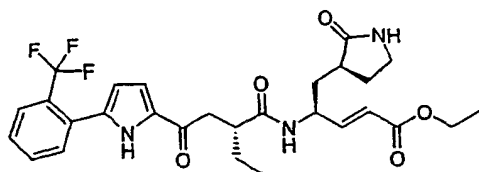
2R-苄基-N,N-二甲基-琥珀酰胺酸以羟基肉桂酸为原料按实施例 8 的方法制备。将这一物质与 2-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯反应(后者按实施例 6 中描述的方法制备),然后脱甲基化,得 2R-苄基-4-氧代-4-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-基]-丁酸(均参照方法 8)。该

产物按实施例 31 方法 3 中所述方法与 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯盐酸盐偶联。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.01 (1H, br s), 7.72 (1H, d,  $J = 7.7$ ), 7.55-7.40 (3H, m), 7.34-7.16 (5H, m), 6.98 (1H, dd,  $J = 3.9, 2.4$ ), 6.90 (1H, d,  $J = 7.4$ ), 6.62 (1H, dd,  $J = 15.7, 5.1$ ), 6.41 (1H, t,  $J = 3.2$ ), 6.13 (1H, br s), 5.49 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.6$ ), 4.56-4.44 (1H, m), 4.16 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.39 (1H, dd,  $J = 16.1, 9.5$ ), 3.25-2.96 (4H, m), 2.83-2.69 (2H, m), 2.42-2.28 (1H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 1.94-1.78 (1H, m), 1.72-1.55 (1H, m), 1.52-1.40 (1H, m), 1.30 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 610.2532 ( $\text{MH}^+$ , 计算值 610.2529). Anal. ( $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ ) C, H, N.

### 实施例 38

4S-{2R-乙基-4-氧代-4-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-基]-丁酰氨基}-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 37)

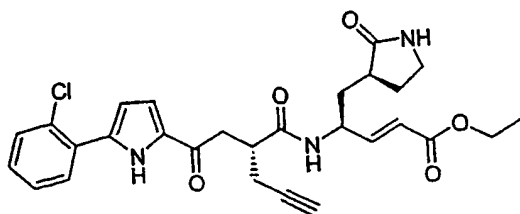


2R-乙基-N,N-二甲基-琥珀酰胺酸甲酯以丁酸为原料按实施例 8 的方法制备。将这一物质与 2-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯反应(后者按实施例 6 中描述的方法制备), 然后脱甲基化, 得 2R-乙基-4-氧代-4-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-基]-丁酸(均参照方法 8)。该产物然后按实施例 31 方法 3 中所述方法与 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯盐酸盐偶联。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.13 (1H, br s), 7.76 (1H, d,  $J = 7.8$ ), 7.62-7.46 (3H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 3.9$ ), 6.84 (1H, dd,  $J = 15.7, 5.2$ ), 6.42 (1H, d,  $J = 3.9$ ), 5.93 (1H, dd,  $J = 15.3, 1.6$ ), 4.70-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.36-3.15 (3H, m), 2.86-2.70 (2H, m), 2.58-2.53 (1H, m), 2.33-2.23 (1H, m), 2.05-1.94 (1H, m), 1.83-1.74 (2H, m), 1.61-1.51 (2H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 1.01 (3H, t,  $J = 7.3$ ). HRMS (MALDI) 548.2363 ( $\text{MH}^+$ , 计算值 548.2372). Anal. ( $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3 \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N.

### 实施例 39

4S-(2R-{2-[5-(2-氯-苯基)-1H-吡咯-2-基]-2-氧代-乙基}-戊-4-炔酰基氨基)-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯.  
(化合物 38)



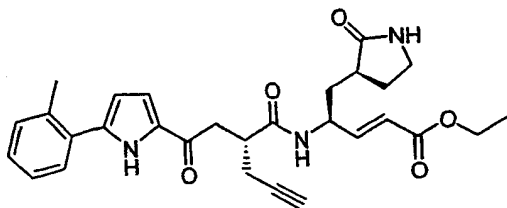
2R-二甲基氨基甲酰基甲基-4-戊-4-炔酸甲酯以 4-戊炔酸为原料按实施例 8 的方法制备。将这一物质与 2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯反应(后者以 2-氯苯甲醛为原料按实施例 6 中描述的方法制备)。此产物随后脱甲基化, 得 2R-{2-[5-(2-氯-苯基)-1H-吡咯-2-基]-2-氧代-乙基}-戊-4-炔酸(均参照方法 8), 然后按照实施例 31 方法 3 中所述方法与 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯盐酸盐偶联。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$  10.58 (1H, br s),

7.65 (1H, d,  $J = 7.4$ ), 7.56 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.8$ ), 7.46 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.4$ ), 7.37-7.23 (2H, m), 7.07 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.4$ ), 6.83 (1H, dd,  $J = 15.6, 4.7$ ), 6.68 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.6$ ), 6.28 (1H, br s), 6.05 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.6$ ), 4.58-4.46 (1H, m), 4.15 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.38 (1H, dd,  $J = 15.3, 9.8$ ), 3.15 (1H, t,  $J = 9.1$ ), 3.10-2.95 (2H, m), 2.87 (1H, dd,  $J = 15.3, 3.7$ ), 2.63 (1H, ddd,  $J = 16.8, 7.3, 2.6$ ), 2.47 (1H, ddd,  $J = 16.8, 7.5, 2.6$ ), 2.28-2.15 (1H, m), 2.10 (1H, t,  $J = 2.5$ ), 2.06-1.88 (2H, m), 1.73-1.50 (2H, m), 1.26 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 546.1750 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 546.1722). Anal. ( $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl} \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N.

### 实施例 40

5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-4S-{2R-[2-氧代-2-(5-邻甲苯基-1H-吡咯-2-基)-乙基]-戊-4-炔酰基氨基}-戊-2(反)-烯酸乙酯. (化合物 39)

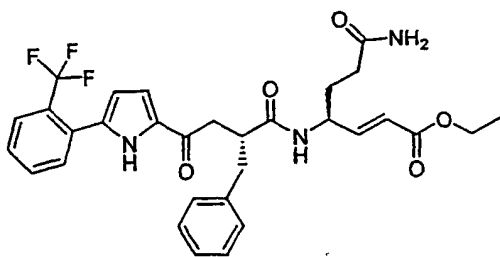


2R-二甲基氨基甲酰基甲基-戊-4-炔酸甲酯以 4-戊炔酸为原料按实施例 8 的方法制备。将这一物质与 2-(邻甲苯基)-1H-吡咯反应(后者以邻甲苯甲酸为原料按实施例 5 中描述的方法制备)。产物进而脱甲基化,得 2R-[2-氧代-2-[5-(2-邻甲苯基-1H-吡咯-2-基)-乙基]-戊-4-炔酸(均参照方法 8),然后按实施例 31 方法 3 中所述方法与 4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2(反)-烯酸乙酯盐酸盐偶联。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.65 (1H, br s), 7.50 (1H, d,  $J = 7.6$ ), 7.43-7.36 (1H, m), 7.30-7.21 (3H, m), 7.10-7.04 (1H, m), 6.82 (1H, dd,  $J = 15.6, 5.4$ ), 6.47 (1H, br s), 6.39-6.33 (1H, m), 6.04 (1H, d,  $J = 15.6$ ), 4.59-4.48 (1H, m), 4.15 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.39 (1H, dd,  $J = 15.4, 10.4$ ), 3.12-2.95 (2H, m), 2.95-2.77 (2H, m), 2.68-2.55 (1H, m), 2.51-2.38 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.36-2.25 (1H, m), 2.12 (1H, br s), 2.03-1.90 (1H, m), 1.66-1.43 (2H, m), 1.26 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 504.2497 ( $\text{MH}^+$ , 计算值 504.2498). Anal. ( $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N.

#### 实施例 41

4S-{2R-苄基-4-氧代-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-基]-丁酰氨基}-6-氨基甲酰基-己-2(反)-烯酸乙酯。(化合物 40)

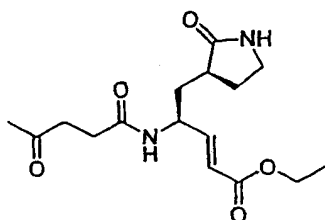


使 2R-苄基-N,N-二甲基-琥珀酰胺酸(以羟基肉桂酸为原料按实施例 8 的方法制备)与 2-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯反应(后者按实施例 6 中描述的方法制备),然后脱甲基化,得 2R-苄基-4-氧代-4-[5-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-2-基]-丁酸(均参照方法 8),之后再按照方法 1 与 Gln-树脂偶联。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.70 (1H, d,  $J = 7.3$ ), 7.58-7.41 (3H, m), 7.25-7.11 (5H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 4.0$ ), 6.53 (1H, dd,  $J = 15.8, 5.1$ ), 6.35 (1H, d,  $J = 3.9$ ) 5.38 (1H, dd,  $J = 15.8, 1.7$ ), 4.47-4.38 (1H, m), 4.12 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.31 (1H, m), 3.08-2.70 (4H, m), 2.13 (2H, t,  $J = 7.9$ ), 1.92-1.78 (1H, m), 1.63-1.50 (1H, m), 1.25 (3H, t,  $J = 7.1$ ). HRMS (MALDI) 606.2194 ( $\text{MNa}^+$ , 计算值 606.2192).

### 实施例 42

4S-(4-氧代-戊酰氨基)-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2-烯酸乙酯 (化合物 43)



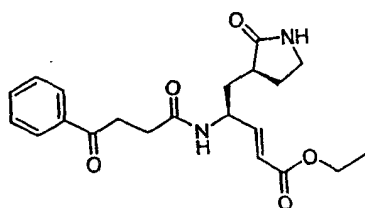
4S-氨基-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2-烯酸乙酯 (0.15 mmol, 35mg) 在 DMF (1.5 ml) 中用二异丙基乙胺 (0.30 mmol, 0.05 ml)、4-氧代庚酸 (0.15 mmol, 27mg)、和 HATU (0.15mmol, 57mg) 处理, 在室温下保持 1 小时。溶液用盐水 (10 ml) 洗涤, 再以 EtOAc (2x10 ml) 萃取, 之后减压浓缩得 40mg 粗产物。经制备反相色谱 ( $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化得 28mg (48%) 标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (1H, s), 6.83 (1H, dd,  $J = 15.7, 5.2$ ), 6.03 (1H, s), 5.92 (1H, dd,  $J = 15.7, 1.5$ ), 4.65-4.50 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.40-3.30 (2H, m), 2.92-2.65 (2H, m), 2.60-2.35 (4H, m), 2.17 (3H, m), 2.05-1.90 (1H, m), 1.90-1.72 (1H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$ ). MS (ES) 347 ( $\text{MNa}^+$ ), 323 ( $\text{M-H}^-$ ).

### 实施例 43

4S-(4-氧代-4-苯基-丁酰氨基)-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-戊-2-烯酸乙酯. (化合物 44)



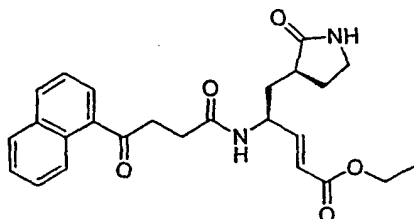


标题化合物使用 4-氧代-4-苯基丁酸参照实施例 42 的方法制备。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10-7.95 (2H, m), 7.60-7.53 (1H, m),  
7.50-7.42 (2H, m), 6.86 (1H, dd,  $J = 15.6, 5.7$ ), 5.97 (1H, d,  $J = 15.6$ ), 5.73 (1H, s),  
4.65-4.61 (1H, m), 4.19 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.50-3.20 (4H, m), 2.73-2.64 (2H, m),  
2.62-2.35 (2H, m), 2.08-1.95 (1H, m), 1.92-1.65 (2H, m), 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$ ). MS  
(ES) 387 ( $\text{MH}^+$ ), 409 ( $\text{MNa}^+$ ).

#### 实施例 44

4-S-(4-萘-1-基-4-氧代-丁酰氨基)-5-(2-氧代-吡咯烷-3S-基)-  
戊-2-烯酸乙酯。(化合物 45)

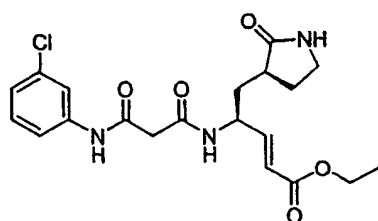


标题化合物使用  $\gamma$ -氧代-1-萘丁酸为原料按实施例 42 的方法制备。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57  
(1H, d,  $J = 8.6$ ), 7.99-7.37 (7H, m), 6.88 (1H, dd,  $J = 15.6, 5.4$ ), 6.05 (1H, s), 6.01  
(1H, d,  $J = 15.6$ ), 4.65-4.64 (1H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.2$ ), 3.57-3.27 (4H, m), 2.86-2.39  
(4H, m), 2.09-1.66 (3H, m), 1.25 (3H, t,  $J = 7.2$ ). MS (FAB) 437.2068 ( $\text{MH}^+$ , 计算值  
437.2076).

#### 实施例 45

4S-[2-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-乙酰氨基]-5-(2-氧代-吡咯烷  
-3S-基)-戊-2-烯酸乙酯。(化合物 46)

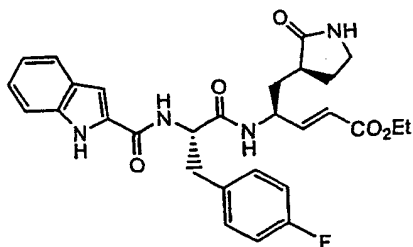


标题化合物使用 N-(3-氯-苯基)丙二酰胺酸为原料参照实施例 42 的方法制备。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.89 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=6.1$ ), 7.69 (1H, s), 7.41-7.36 (1H, m), 7.22 (1H, t,  $J=8.1$ ), 7.09-7.03 (1H, m), 6.84 (1H, dd,  $J=15.7, 5.7$ ), 5.96 (1H, d,  $J=15.6$ ), 5.97 (1H, s), 4.59-4.48 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.1$ ), 3.43-3.34 (4H, m), 2.57-2.37 (2H, m), 2.06-1.80 (2H, m), 1.74 (1H, dt,  $J=14.5, 4.3$ ), 1.27 (3H, t,  $J=7.1$ ). MS (FAB) 422.1494 ( $\text{MH}^+$ , 计算值 422.1483), 444 ( $\text{MNa}^+$ ).

#### 实施例 46

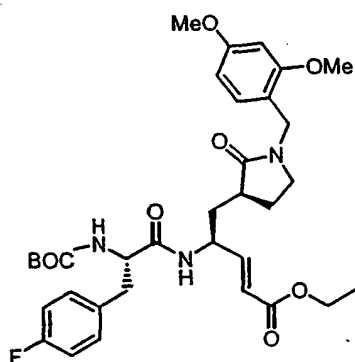
3-{(吡啶-2-羧酸)-L-(4-F-Phe)-L-[(S)-吡咯-Ala]}-E-丙烯酸乙酯的制备。(化合物 42)



在本实施例中, 使用下列采用氨基酸缩写词的缩写命名系统, 以表征某些中间体和终产物。命名化合物时, 用斜体字排字的氨基酸缩写表示下列情形下对残基 C 端的修饰: (1) 丙烯酸酯称作为  $\text{E}^{\text{r}}$  (反) 丙烯酸酯; (2) 取代的 3-亚甲基-二氢咪唑-2-酮称作为  $\text{E}^{\text{r}}$  (反) 2-( $\alpha$ -乙基- $\gamma$ -丁内酯); 和 (3) 5-乙基异噁唑称作为  $\text{E}^{\text{r}}$  (反) 丙烯异噁唑。

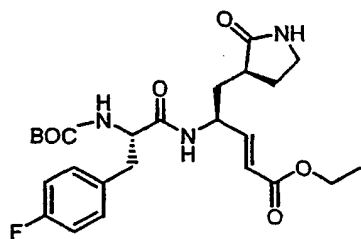
3-{Boc-L-(4-F-Phe)-L-[(N-2, 4-二甲氧基苄基)-(S)-吡咯

## -Ala]}-E-丙烯酸乙酯



将 HCl 的 1,4-二噁烷溶液 (4.0M, 12 ml) 加到 3-{Boc-L-[(N-2,4-二甲氧基苄基)-(S)-吡咯-Ala]}-E-丙烯酸乙酯 [按照 Dragovich 等所述方法制备: J. Med. Chem. 1999, 42, 1213] (0.432g, 0.906 mmol, 1 当量) 在相同溶剂 (12ml) 中形成的溶液内。23℃ 搅拌 1.5 小时后, 减压浓缩溶剂得胺盐粗品。将此物质溶于 DMF (7 ml) 中, 冷却到 0℃。顺序加入 Boc-L-(4-F-Phe)-OH (0.308g, 1.09 mmol, 1.2 当量)、N,N-二异丙基乙胺 (0.474ml, 2.72 mmol, 3 当量) 和 HATU (0.379g, 0.997 mmol, 1.1 当量), 温热反应混合物到 23℃。1.5 小时后, 加 MTBE (200 ml) 稀释混合物, 用 5% KHSO<sub>4</sub> 和盐水洗涤 (各 20ml), 硫酸镁干燥并浓缩。残留物用快速柱色谱法提纯 (60% EtOAc/己烷), 得 3-{Boc-L-(4-F-Phe)-L-[(N-2,4-二甲氧基苄基)-(S)-吡咯-Ala]}-E-丙烯酸乙酯 (0.447g, 77%), 白色泡沫物: R<sub>f</sub>=0.34 (60% EtOAc/己烷); IR (cm<sup>-1</sup>) 3258, 1705, 1666; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (t, 3H, J = 7.2), 1.45 (s, 9H), 1.51-1.66 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.06-2.23 (m, 2H), 2.99 (dd, 1H, J = 13.7, 6.2), 3.11 (dd, 1H, J = 13.7, 5.3), 3.17-3.23 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.18 (q, 2H, J = 7.2), 4.35 (s, 2H), 4.38-4.51 (m, 2H), 5.29-5.37 (m, 1H), 5.76 (d, 1H, J = 15.8), 6.43-6.47 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H, J = 15.8, 5.3), 6.83-6.91 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 3H), 7.92 (br, 1H); Anal. (C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>8</sub>) C, H, N.

中间体 3-{Boc-L-(4-F-Phe)-L-[(S)-吡咯-Ala]}-E-丙烯酸乙酯的制备



向 3-{Boc-L-(4-F-Phe)-L-[(N-2,4-二甲氧基苄基)-(S)-吡咯-Ala]}-E-丙烯酸乙酯(0.39g, 0.53 mmol, 1 当量)在  $\text{CHCl}_3$  (25 ml) 和水(2.5ml)中的溶液内加入 2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌(0.14g, 0.62 mmol, 1 当量),  $60^\circ\text{C}$  加热回流反应混合物。2 小时后, 向混合物中另加入一当量 2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌。2 小时后, 向混合物中再加入一当量 2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌。反应混合物用  $\text{EtOAc}$  (150 ml) 稀释, 顺序用  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) 和盐水(100 ml) 洗涤。硫酸钠干燥有机层, 残留物用快速柱色谱法纯化(2%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 得白色固体 3-{Boc-L-(4-F-Phe)-L-[(S)-吡咯-Ala]}-E-丙烯酸乙酯(0.205g, 79%):  $R_f=0.18$  (5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3281, 2981, 1690;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27-1.31 (t, 3H,  $J=7.2$ ), 1.42 (s, 9H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 2H), 2.23-2.36 (m, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.29-3.34 (m, 2H), 4.18 (q, 2H,  $J=7.2$ ), 4.42-4.50 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 5.69-5.79 (m, 2H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.43 (m, 1H); 元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ , 计算值: C, 59.99; H, 7.05; N, 8.39. 实测值: C, 59.63; H, 7.05; N, 8.14.

### 3-{(吡啶-2-羧酸)-L-(4-F-Phe)-L-[(S)-吡咯-Ala]}-E-丙酸乙酯

$23^\circ\text{C}$  下, 向 3-{Boc-L-(4-F-Phe)-L-[(S)-吡咯-Ala]}-E-丙烯酸乙酯(0.19g, 0.39 mmol, 1 当量)在 2ml 1,4-二噁烷中的溶液内加入  $\text{HCl}$  的 1,4-二噁烷溶液(4.0M, 2ml)。2 小时后, 减压除去挥发物, 向残留物中顺序加入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (1ml)。在另一烧瓶中, 向吡啶-2-羧酸(0.99g, 0.62 mmol, 1 当量)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) 和  $\text{DMF}$  (1 ml)

中的溶液内加入 N-羧基琥珀酰亚胺(0.075g, 0.65 mmol, 1.1 当量)和 1,3-二环己基碳二亚胺(0.13g, 0.64 mmol, 1.1 当量), 23℃搅拌 3 小时。然后过滤此溶液, 并加入到前面所述的最初反应混合物中。23℃搅拌所得溶液 16 小时, 然后分配到水(25 ml)和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20 ml)之内。硫酸钠干燥合并的有机层, 浓缩, 残留物用快速柱色谱法纯化(1 - 5% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到白色粉末物 3-{(吡啶-2-羧酸)-L-(4-F-Phe)-L-[(S)-吡咯-Ala]}-E-丙烯酸乙酯(0.145g, 70%): R<sub>f</sub> = 0.44(10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) 3277, 1636, 1547; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (t, 3H, J=7.2), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.39-2.42 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 4H), 4.18 (q, 2H, J=7.5), 4.62 (m, 1H), 4.75-4.77 (m, 1H), 5.71-5.82 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H, J=4.2, 15.9), 7.07-7.17 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.66-7.70 (m, 2H), 8.45 (d, 1H, J=8.7), 8.72 (d, 1H, J=7.8); 元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · 0.35H<sub>2</sub>O, 计算值: C, 64.40; H, 5.91; N, 10.36. 实测值: C, 64.12; H, 5.91; N, 10.14.

下文描述了使用本发明典型化合物进行的试验之结果。

### 生化和生物学评价

鼻病毒 3C 蛋白酶的抑制作用:

制备各种化合物的贮存液(50 mM, 在 DMSO 中); 用相同溶剂稀释。以血清型 14、16 和 2 为原料按下列标准色谱法制备重组鼻病毒 3C 蛋白酶(参见 Birch 等, “表达于大肠杆菌中的重组人鼻病毒 14 3C 蛋白酶的纯化”, Protein Expr. Pur. (1995), vol. 6(5), 609-618): (1) 使用 Q Sepharose Fast Flow (Pharmacia) 进行的离子交换法; (2) 使用 Affi-Gel Blue (Biorad) 进行的亲和色谱法; 和 (3) 使用 Sephadex G-100 (Pharmacia) 进行的分级法(sizing)。每个测定样品含有 2% DMSO, 50 mM tris pH 7.6, 1mM EDTA, 指定浓度的试验化合物, 约

1 $\mu$ M 的底物和 50-100 nM 蛋白酶。K<sub>obs</sub>/I 值通过加入酶而非底物引发反应获得。RVP 活性用荧光共振能量转移测定法测量。底物为(N-末端)DABCYL-(Gly-Arg-Ala-Val-Phe-Gln-Gly-Pro-Val-Gly)-EDANS。在未裂解的肽中,EDANS 荧光被邻近 DABCYL 部分猝灭。当肽被裂解后,猝灭作用减弱,活性根据荧光信号的增强进行测量。数据用标准非线性拟合程序(Enzfitt)分析,结果示于下表中。K<sub>obs</sub>/[I] 栏中的表列数据是根据酶启动试验的过程曲线测得的。

### 抗鼻病毒 H1-HeLa 细胞培养测定法

在此细胞保护测定法中,化合物保护细胞抗 HRV 感染的能力用 XTT 染色还原法测定,该方法记载于 Weislow 等人的 J. Natl. Cancer Inst. (1989), vol. 81, 577-586 中。H1-HeLa 细胞用 HRV-14 以 0.13 (病毒颗粒/细胞)的感染复制数(m. o. i)感染,或仅用培养基模拟感染。以  $8 \times 10^5$  细胞/ml 再悬浮感染或模拟感染细胞,与适当浓度受试化合物一起温育。两天后,向试验板中加入 XTT/PMS,用分光光度法在 450/650nm 处测定产生的甲臍(formazan)量。EC<sub>50</sub> 值计算为化合物处理过的病毒感染细胞中甲臍的百分生成量增加到无化合物的模拟感染细胞中甲臍生成量的 50%需要的化合物浓度。50%细胞毒剂量(CC<sub>50</sub>)计算为化合物处理过的模拟感染细胞中甲臍的百分生成量降到无化合物处理的模拟感染细胞中甲臍生成量的 50%需要的化合物浓度。用 EC<sub>50</sub> 值除以 CC<sub>50</sub> 值计算治疗指数(TI)。

用于本测定中的所有人体鼻病毒(HRV)均购自美国典型培养物保藏中心(ATCC),但 HRV 血清型-14 除外(由 Dr. Robert Rueckert (Institute for Molecular Virology, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin)构建的感染性 cDNA 克隆生成)。繁殖 HRV 原种,在 H1-HeLa 细胞(ATCC)中进行病毒测定。细胞在得自 Life Technologies (Gaithersburg, MD)的含 10%胎牛血清的最少量基础培养基中生长。HRV 测定的试验结果示于下表。

### 抗柯萨奇病毒细胞培养测定法

柯萨奇病毒 A-21 型 (CAV-21) 和 B3 型 (CVB3) 购自美国典型培养物保藏中心 (ATCC, Rockville, MD)。繁殖病毒原种, 在 H1-HeLa 细胞 (ATCC) 中进行抗病毒测定。细胞在含 10% 胎牛血清的最少量基础培养基 (Life Technologies, Gaithersburg, MD) 中生长。本发明化合物保护细胞抗 CAV-21 或 CVB3 感染的能力用 XTT 染色还原法测定。该方法详见 Weislow 等人的 J. Natl .Cancer Inst. (1989), vol. 81, 577-586 中。H1-HeLa 细胞用 CAV-21 或 CVB3 分别以 0.025 或 0.075 的感染复制数 (m. o. i) 感染, 或只用培养基模拟感染。H1-HeLa 细胞以每孔  $4 \times 10^4$  细胞数接种于 96 孔平板中, 与适当浓度受试化合物一起温育。一天 (CVB3) 或两天 (CAV-21) 后, 向试验板中加入 XTT/PMS, 用分光光度法在 450/650nm 处测量产生的甲臆量。EC<sub>50</sub> 值计算为化合物处理过的病毒感染细胞中甲臆的产生量增加到无化合物、未感染细胞中甲臆产生量的 50% 需要的化合物浓度。50% 细胞毒性剂量 (CC<sub>50</sub>) 计算为化合物处理过的未感染细胞中产生的甲臆量降到无化合物、未感染细胞中甲臆产生量的 50% 需要的化合物浓度。用 EC<sub>50</sub> 值除以 CC<sub>50</sub> 值计算治疗指数 (TI)。

### 抗艾柯 (Echovirus) 病毒和抗肠道病毒细胞培养测定法

艾柯病毒 11 (ECHO 11) 购自 ATCC (Rockville, MD)。繁殖病毒原种, 在 MRC-5 细胞 (ATCC) 中进行抗病毒测定。细胞在含 10% 胎牛血清的最少量基础培养基 (Life Technologies, Gaithersburg, MD) 中生长。本发明化合物保护细胞抗 ECHO 11 感染的能力用 XTT 染色还原法测定 (Weislow 等: J. Natl .Cancer Inst. (1989), vol. 81, 577-586)。MRC-5 细胞用 ECHO 11 分别以 0.003 或 0.004 的 m. o. i 感染, 或只用培养基模拟感染。以每孔  $1 \times 10^4$  细胞的浓度加入感染或未感染细胞, 与适当浓度受试化合物一起温育。4 天后, 向试验板中加入 XTT/PMS, 用分光光度法在 450/650nm 处测量产生的甲臆量。EC<sub>50</sub> 值计算为化合物处理过的病毒感染细胞中甲臆的产生量增加到无化合

物、非感染细胞中甲脎产生量的 50%需要的化合物浓度。50%细胞毒性剂量 ( $CC_{50}$ ) 计算为化合物处理过的未感染细胞中甲脎的产生量降低到无化合物、未感染细胞中甲脎的产生量的 50%需要的化合物浓度。用  $EC_{50}$  值除以  $CC_{50}$  值计算治疗指数 (TI)。化合物抗肠道病毒 70 (EV70) 的活性用本节上面所述的相同测定法测量。肠道病毒 70 (EV70) 可以从美国典型培养物保藏中心 ATCC (Rockville, MD) 获得。

下表给出了试验化合物的抗病毒数据。符号 “ND” 表示化合物的数值未测定，而符号 “NA” 则表示不适用。



表

化合物 #	病毒血清型	$K_{obs}/I$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )	EC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )	CC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )
1	HRV-14	20300	0.202	>10
2	HRV-14	32400	0.064	>10
3	HRV-14	30800	0.109	>10
4	HRV-14	5860	ND	ND
5	HRV-14	12700	1.098	>10
6	HRV-14	2130	1.425	>10
7	HRV-14	5200	0.3	>10
8	HRV-14	1300	4.924	>10
9	HRV-14	12550	ND	ND
10	HRV-14	2370	ND	ND
11	HRV-14	5000	0.646	>10
12	HRV-14	2700	1.248	>10
13	HRV-14	6570	2.01	>10
14	HRV-14	34600	0.534	>10
15	HRV-14	980	27.0	>100
16	HRV-14	7100	1.321	>10
17	HRV-14	2900	2.186	>10
18	HRV-14	3140	1.597	>10
19	HRV-14	6650	1.527	>10
20	HRV-14	330	16.42	>100
21	HRV-14	1380	ND	ND
22	HRV-14	4400	5.719	>10
23	HRV-14	3800	1.546	>10
24	HRV-14	5460	3.914	>100
25	HRV-14	690000	0.034	>10
	HRV-1A	ND	0.089	>10
	HRV-10	ND	0.148	>10
	CAV-21	ND	0.2	>10
	ECHO-11	ND	0.044	>10
	ENT-70	ND	.003	>10
26	HRV-14	188000	0.073	>10
27	HRV-14	11700	1.585	>10
28	HRV-14	340000	0.059	>1
	HRV-1A	ND	0.213	>1
	HRV-10	ND	0.066	>1
29	HRV-14	103000	0.15	>10
	HRV-1A	ND	0.054	>10
	HRV-10	ND	0.027	>10
	HRV-3	ND	0.065	>10
	HRV-25	ND	0.316	>10
	HRV-9	ND	0.119	>10
	HRV-39	ND	0.180	>10
30	HRV-14	2500	3.336	>10
31	HRV-14	900	ND	ND

化合物 #	病毒血清型	$K_{obs}I$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )	EC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )	CC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )
32	HRV-14	8300	ND	ND
33	HRV-14	100000	0.212	>10
34	HRV-14	520	ND	ND
35	HRV-14	125000	0.143	>10
36	HRV-14	59300	0.17	>10
	HRV-1A	ND	0.145	>10
	HRV-10	ND	0.330	>10
	HRV-3	ND	0.145	>10
	HRV-25	ND	0.329	>10
	HRV-9	ND	0.144	>10
	HRV-39	ND	0.235	>10
	HRV-14	27900	0.541	>10
37	HRV-14	26400	0.266	>10
38	HRV-1A	ND	0.537	>10
	HRV-10	ND	0.446	>10
	HRV-39	ND	0.593	>10
	HRV-87	ND	0.097	>10
	HRV-2	ND	0.353	>10
	HRV-3	ND	0.605	>10
	HRV-9	ND	0.885	>10
	HRV-16	ND	1.49	>10
	HRV-25	ND	1.51	>10
	HRV-14	33000	0.136	>10
39	HRV-1A	ND	0.338	>10
	HRV-10	ND	0.428	>10
	HRV-39	ND	0.518	>10
	HRV-87	ND	0.083	>10
	HRV-2	ND	0.214	>10
	HRV-3	ND	0.595	>10
	HRV-9	ND	0.665	>10
	HRV-16	ND	0.952	>10
	HRV-25	ND	1.32	>10
	HRV-14	20100	0.214	>10
40	HRV-14	3175	1.656	>10
41	HRV-14	10700	0.50	>10
42	HRV-14	42	ND	ND
43	HRV-14	85	ND	ND
44	HRV-14	1031	ND	ND
45	HRV-14	629	ND	ND
46				

尽管本发明已经参照优选实施方案和具体实施例进行了说明，但本领域技术人员通过常规实验能够认识到，在不背离本发明的精神和范围的情形下可以作各种改变和修饰。因此，应当理解，本发明并不局限于前面的详细描述，而是由所附权利要求及其等同范围来限定。