

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年7月28日 (28.07.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/156692 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 38/12 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/072680

(22) 国际申请日: 2022年1月19日 (19.01.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110089818.5 2021年1月22日 (22.01.2021) CN

(71) 申请人: 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院 (ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(72) 发明人: 李行舟 (LI, Xingzhou); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。徐雷 (XU, Lei); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。李松 (LI, Song); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。钟武 (ZHONG, Wu); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。曹瑞源 (CAO, Ruiyuan); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

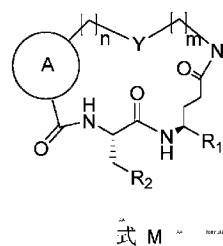
(CN)。肖军海 (XIAO, Junhai); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。周辛波 (ZHOU, Xinbo); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。郑志兵 (ZHENG, Zhibing); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。李微 (LI, Wei); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。樊士勇 (FAN, Shiyong); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。肖典 (XIAO, Dian); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。王子豪 (WANG, Zihao); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。谢菲 (XIE, Fei); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: 中国贸促会专利商标事务所有限公司 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市复兴门内大街158号远洋大厦F10层, Beijing 100031 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,

(54) Title: CYCLIC PEPTIDE VIRAL PROTEASE INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF IN ANTIVIRAL DRUGS

(54) 发明名称: 一种环肽类病毒蛋白酶抑制剂, 其制备方法, 及其在抗病毒药物中的应用



(57) Abstract: The present invention relates to the field of pharmaceutical chemicals, relates to a cyclic peptide compound as shown in formula M or a stereoisomer, a tautomer or a mixture of the compound, a pharmaceutically acceptable salt, a polymorph, a eutectic or a solvate of the compound, or a stable isotope derivative, a metabolite or a prodrug of the compound, and further relates to a method and an intermediate for synthesis of the cyclic peptide compound. The provided cyclic peptide compound has a strong inhibitory effect on 3CL protease of coronavirus and 3CL protease of picornaviridae, such as Enterovirus EV71 virus. By means of cell level activity testing, the provided cyclic peptide compound has a significant inhibitory effect on EV71 virus and coronavirus. Moreover, the cyclic peptide compound as shown in formula M can generate a virus inhibition effect on a cell level by inhibiting viral protease activity, and has a good application prospect in antiviral drugs.

(57) 摘要: 属于医药化工领域, 涉及如式M所示的环肽化合物或所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物, 或者, 所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。还涉及合成所述环肽类化合物的方法和中间体。提供的环肽类化合物对冠状病毒3CL蛋白酶和小RNA病毒(例如肠病毒属EV71病毒)3C蛋白酶有强抑制作用, 经过细胞水平活性测试, 提供的环肽类化合物对EV71病毒和冠状病毒等有明显的抑制作用, 提示, 如式M所示的环肽类化合物可以通过抑制病毒蛋白酶活性, 在细胞水平上产生病毒抑制效果, 具有良好的抗病毒药物应用前景。

LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种环肽类病毒蛋白酶抑制剂，其制备方法，及其在抗病毒药物中的应用

技术领域

本发明属于医药化工领域，涉及一类环肽类化合物，及其作为病毒蛋白酶抑制剂、在制备抗病毒药物中的应用。具体地，本发明涉及一类环肽类化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，以及它们在抑制病毒蛋白酶、制备预防和/或治疗蛋白酶在病毒生命周期中起重要作用的病毒（主要包括但不限于小RNA病毒和冠状病毒）引起的感染性疾病中的应用。本发明还涉及合成所述环肽类化合物的方法和中间体。

背景技术

小RNA病毒和冠状病毒属于单正链RNA病毒。小RNA病毒家族主要包括肠道病毒属（柯萨奇病毒（CV）、脊髓灰质炎病毒（PV）、肠道病毒71型等）、人类鼻病毒属（HRV）和甲型肝炎病毒属（HAV）等。肠道病毒71型（EV71 virus）和柯萨奇病毒（Coxsackievirus）感染后会引发疱疹性咽峡炎，和儿童手足口病，严重的可以危及生命。脊髓灰质炎病毒（PV）和甲型肝炎病毒属（HAV）可以分别引起脊髓灰质炎（通常表现为小儿麻痹）和甲型肝炎。人鼻病毒是鼻病毒（rhinovirus, RhV）属的一种，是人类病毒中血清型最多的病毒，鼻病毒是引起普通感冒的主要病原体。该病毒是引起急性呼吸道疾病的罪魁祸首，将近半数的急性呼吸道疾病感染是由鼻病毒感染引起。

冠状病毒在系统分类上属套式病毒目（Nidovirales）冠状病毒科（Coronaviridae）冠状病毒属（Coronavirus）。目前已知有7种可以感染人的冠状病毒。其中危害最重的2019年爆发的新型冠状病毒（SARS-CoV-2），可引发新型冠状病毒肺炎COVID-19和并发症，已经引起全球大流行。其余6种可以感染人的冠状病毒分别是HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV（SARS病毒，引发重症急性呼吸综合征）和MERS-CoV（引发中东呼吸综合征）。

在病毒复制过程中，有些病毒的基因组首先编码一个大的多聚前体蛋白，之后由多聚蛋白水解产生功能蛋白，这一水解过程主要由蛋白酶完成。大部分单正链RNA病毒产生的前体蛋白只有在3C或3CL蛋白酶水解后形成功能蛋白，才能进行后续的复制、封装，因此3C和3CL蛋白酶是单正链RNA病毒前体多聚蛋白水解的核心蛋白酶，在单正链RNA病毒复制过程中起着至关重要的作用。例如，小RNA病毒首先编码一个大的多聚前体蛋白，

然后由3C蛋白酶完成多聚前体蛋白的水解，冠状病毒的则首先编码2个多聚蛋白（pp1a和pp1ab），之后多聚蛋白同样水解产生功能蛋白，水解过程主要由3CL蛋白酶完成。在黄病毒属（Flavivirus）中，主要由非结构蛋白NS3/4A完成多聚蛋白的水解任务。在非单正链RNA病毒，例如人转录病毒（HIV）的生命周期中，也有类似蛋白酶的参与。

因为人体中没有与此结构和功能其相似的蛋白酶，抑制病毒蛋白酶的催化功能就可有效抑制病毒前体蛋白的切割，阻断病毒复制。3C 或3CL蛋白酶是单正链RNA 类病毒药物治疗研究的重要靶点。尽管单正链RNA病毒基因具有多样性，但3C和3CL蛋白酶底物结合位点高度保守且具有相似的催化机制，是单正链RNA病毒中高度相似的蛋白酶。因此以3C和3CL蛋白酶为靶点的广谱抗单正链RNA病毒抑制剂研究获得了广泛的关注。3C和3CL蛋白酶都属于半胱氨酸蛋白酶，具有高度保守的三维结构。虽然3C和3CL蛋白酶序列同源性低，但基于结构基础的序列分析发现两类蛋白酶存在高度保守的Gly-X-Cys-Gly-Gly-Gly/Ser 序列结构，并且3C 蛋白酶的催化三联体中His-Cys与3CL蛋白酶的His-Cys几乎完全一致，说明两类蛋白酶与底物的结合位点高度保守且具有相似的催化机制。

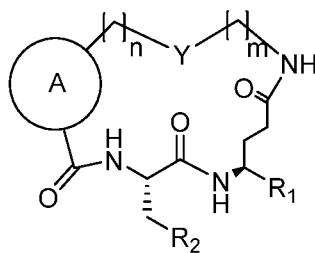
芦平曲韦（AG7088, Rupintrivir）最初是由Agouton Pharmaceutical公司开发的，它是一种不可逆的人类鼻病毒的特异性抑制剂，是一种肽类药物，它具有与3C 蛋白酶底物相似的空间构型，因而能够同底物竞争性地与3C 蛋白酶结合，发挥对酶的抑制作用。芦平曲韦在H1-HeLA和MRC-5细胞保护试验中抑制48种不同HRV血清型的复制，其平均EC₅₀为0.023 μ M。芦平曲韦具有免疫调节作用。有文献报到芦平曲韦对EV71感染的动物有治疗作用。另有文献报道，芦平曲韦对可以通过抑制SARS冠状病毒3CL蛋白酶抑制SARS冠状病毒，上述事实说明一种化合物可以对病毒3C蛋白酶或3CL蛋白酶有广谱的抗病毒作用。

目前已经上市的病毒蛋白酶抑制剂主要是治疗HIV和HCV感染的药物，其中抗HIV药物有奈非那韦、沙奎那韦、茚地那韦、安泼那韦、利托那韦、洛匹那韦等，抗HCV药物有特拉普韦和博赛泼韦。在2020年新冠爆发早期，曾经尝试使用利托那韦/洛匹那韦治疗新冠（《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第五版）》）。

发明内容

发明所涉及的具有通式M的环肽类化合物是有效的病毒蛋白酶抑制剂。具有通式M的化合物可用于抑制病毒蛋白酶，可用于预防和/或治疗蛋白酶在病毒生命周期中起重要作用的病毒（主要包括但不限于小RNA病毒和冠状病毒）引起的感染性疾病。本发明另一个目的是要提供具有通式M所描述的环肽类蛋白酶抑制剂及其合成中间体的制备方法，用于合成通式M化合物及其中间体。

在一个方面，本申请提供了式 M 所示的环肽类化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，



式 M

式 M 中， R_1 选自 $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ $\text{*}-\text{C}(\text{OH})(\text{SO}_3\text{Na})$ $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}'$ $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ ，其中 R' 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基，

R_2 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基，或被一个或多个（例如 2、3、4 个）取代基取代的芳基，所述取代基选自氟、氯、溴、碘、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、氰基、硝基；

Y 选自 C, N, O; $n+m=4, 5, 6, 7$ 或 8;

A 环选自取代或不取代的五元或六元芳基、取代或不取代的五元或六元杂芳基。

在某些实施方案中，式 M 中， $R_1 = \text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ $\text{*}-\text{C}(\text{OH})(\text{SO}_3\text{Na})$ $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}'$ $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ ，其中 R' 为 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基，

R_2 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基，或一个或多个（例如 2、3、4 个）氟取代的苯环，

Y 选自 C, N, O ; $n+m=5, 6$ 或 7,

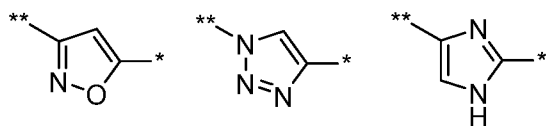
A 环为苯环或五元杂芳基，所述杂芳基优选地含 1、2 或 3 个氮原子和/或 1、2 或 3 个氧原子。

在某些实施方案中，式 M 中， R_1 选自 $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ $\text{*}-\text{C}(\text{OH})(\text{SO}_3\text{Na})$ $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}'$ $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ ，其中 R' 为甲基、乙基或环丙基，

R_2 选自环丙基，环己基、异丙基，4-氟苯基，3-氟苯基，3,4-二氟苯基，

Y 选自，C, O ; $n+m=5, 6, 7$ 或 8

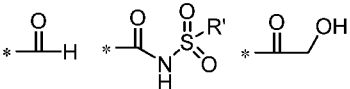
A 环选自如下 5 元杂芳基



在某些实施方案中， R_1 选自 $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}'$ $\text{*}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 。

在某些实施方案中，R'为 C₁-C₄ 烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基。

在某些实施方案中，R'选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

在某些实施方案中，R₁ 选自 ，其中 R' 选自甲基、乙基、环丙基。

在某些实施方案中，R₂ 为被一个或多个（例如 2、3、4 个）取代基取代的苯基，所述取代基选自氟、氯、溴、碘、C₁-C₆ 烷基（例如 C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₃ 烷基）、C₁-C₆ 烷氧基（例如甲氧基或乙氧基）、氰基、硝基。

在某些实施方案中，R₂ 为被一个或多个（例如 2、3、4 个）取代基取代的苯基，所述取代基选自氟、氯、溴。

在某些实施方案中，R₂ 为被一个或多个（例如 2、3、4 个）氟取代的苯基。

在某些实施方案中，R₂ 为 C₃-C₆ 环烷基。

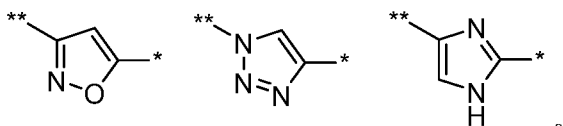
在某些实施方案中，R₂ 选自环丙基，环己基、异丙基，4-氟苯基，3-氟苯基，3,4-二氟苯基。

在某些实施方案中，Y 为 C 或 O。

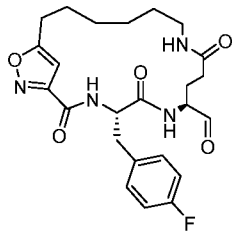
在某些实施方案中，n+m=5, 6 或 7。

在某些实施方案中，A 环为苯环或五元杂芳基，所述杂芳基含 1、2 或 3 个氮原子和/或 1、2 或 3 个氧原子。

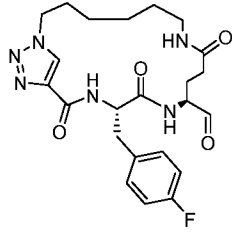
在某些实施方案中，A 环选自如下 5 元杂芳基



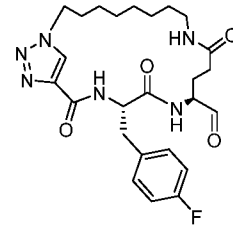
本发明的化合物可以具有选自下面的结构：



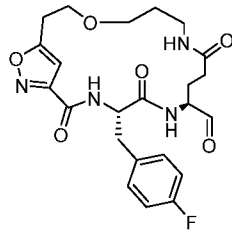
I



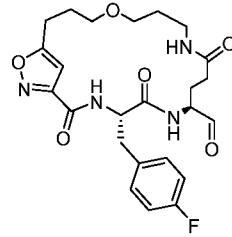
II



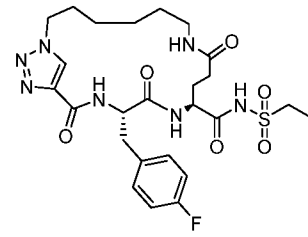
III



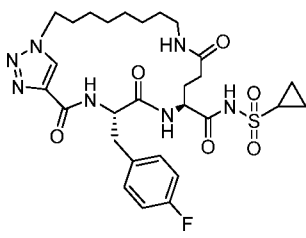
IV



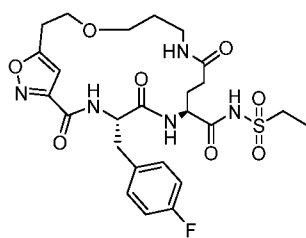
V



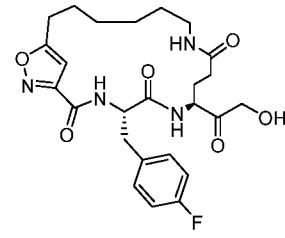
VI



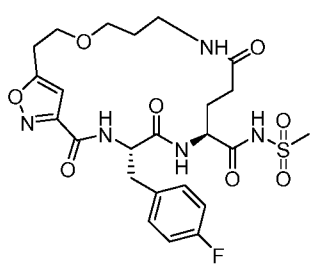
VII



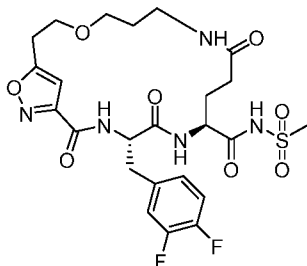
VIII



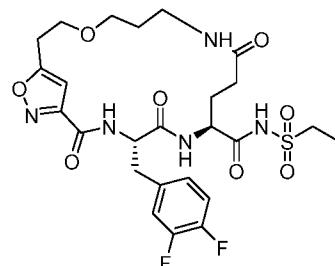
IX



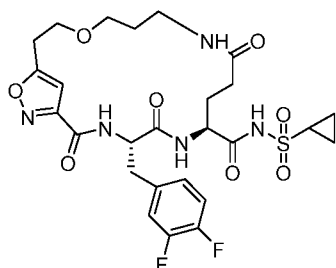
X



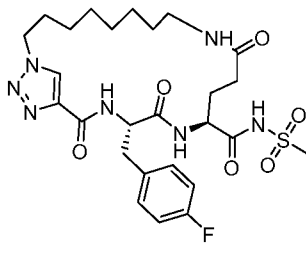
X I



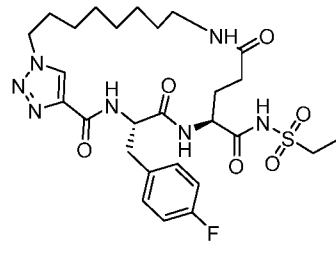
X II



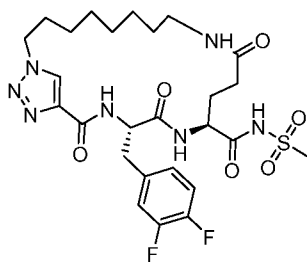
X III



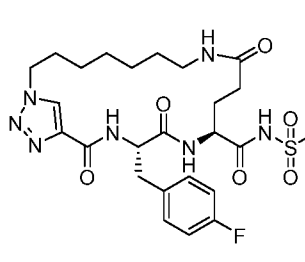
X IV



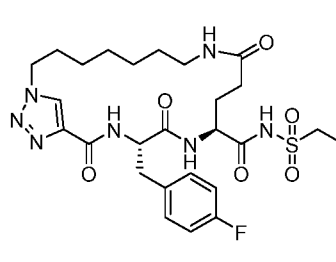
X V



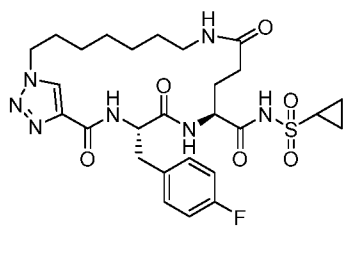
X VI



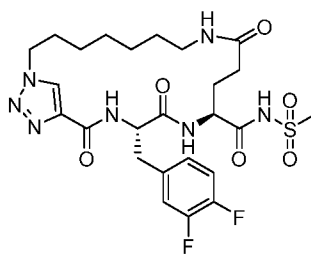
X VII



X VIII

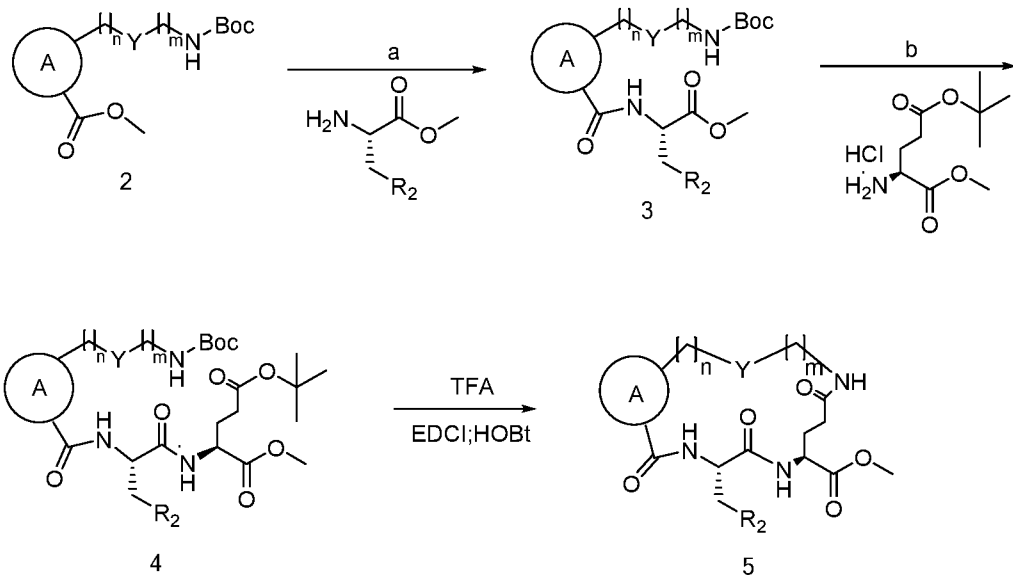


X IX



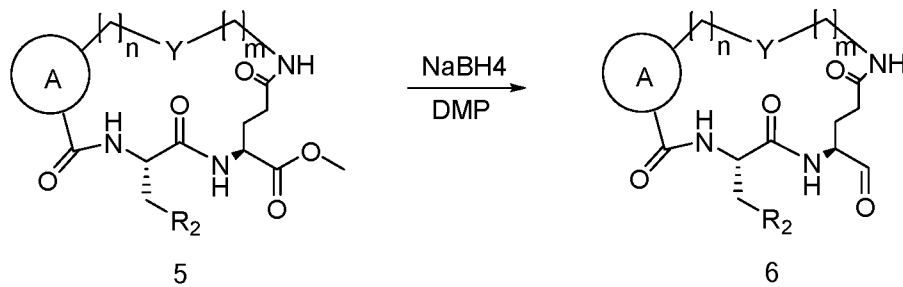
X X

在另一方面，本申请提供了制备本发明的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的方法，所述方法包括：通过如下反应路线合成式 5 化合物（中间体 5）：



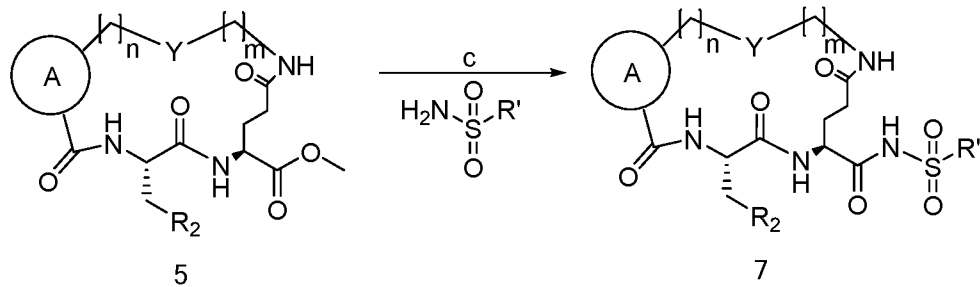
其中 A, R₂, m 和 n 如上文所述, 反应条件 a 和 b 为无机碱, 包括但不限于氢氧化钠, 碳酸钠, 氢氧化锂。

在某些实施方案中, 本发明的化合物具有如式 6 所示的结构, 其合成方法可以采用如下的反应路线:



式 5 化合物可以采用如上文所述的路线制备。

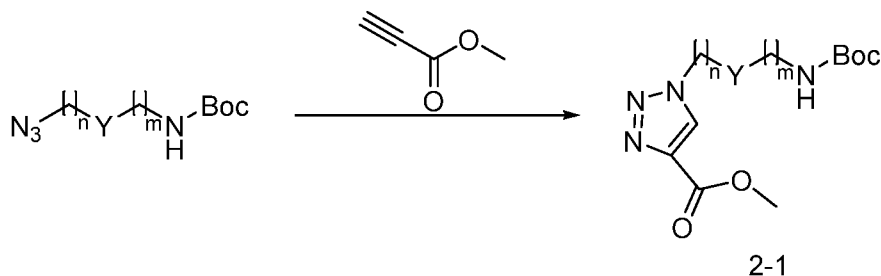
在某些实施方案中, 本发明的化合物具有如式 7 所示的结构, 其合成方法可以采用如下的反应路线:



其中反应条件 c 为无机碱, 包括但不限于氢氧化钠, 碳酸钠, 氢氧化锂。

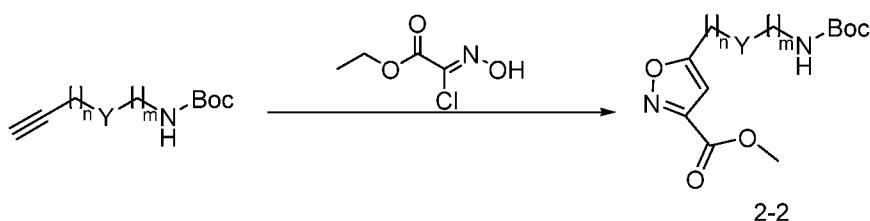
式 5 化合物可以采用如上文所述的路线制备。

在某些实施方案中, 式 2 化合物具有式 2-1 所示的结构, 并且式 2-1 化合物通过如下反应路线制备:



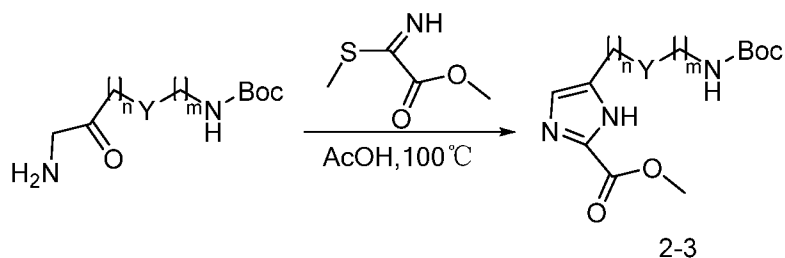
所述反应可以在 Cu(I) 存在的条件下进行, 例如在抗坏血酸和五水合硫酸铜存在的条件下进行。

在某些实施方案中, 式 2 化合物具有式 2-2 所示的结构, 并且式 2-2 化合物通过如下反应路线制备:



所述反应可以在无机碱 (例如碳酸氢钠) 存在的条件下进行。

在某些实施方案中, 式 2 化合物具有式 2-3 所示的结构, 并且式 2-3 化合物通过如下反应路线制备:



本申请还提供了一种药物组合物, 其包含至少一种本发明的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物, 或者, 所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药; 任选地, 所述药物组合物还包含至少一种药学上可接受的赋形剂、载体、介质或助剂。

任选地, 所述药物组合物还包含 EV71 抗病毒剂; 在某些实施方案中, 所述 EV71 抗病毒剂是选自 3D 蛋白酶抑制剂和 VP1 蛋白抑制剂的抗病毒剂。

在某些实施方案中，所述药物组合物用于预防/治疗受试者的与病毒感染相关的疾病，所述病毒选自小 RNA 病毒（例如肠道病毒属、人类鼻病毒属（HRV）和甲型肝炎病毒属（HAV）），以及冠状病毒。其中，所述肠病毒包括但不限于肠病毒 71(EV71)、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 A、柯萨奇病毒 B，所述冠状病毒包括但不限于 SARS-CoV-2、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV。在某些实施方案中，所述药物组合物用于预防/治疗受试者的与肠病毒 71(EV71)感染相关的疾病或与 SARS-CoV-2 感染相关的疾病。在某些实施方案中，所述受试者为哺乳动物，例如牛科动物、马科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物。其中，特别优选的受试者为人。

本申请还提供了本发明化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备药物中的用途，所述药物为病毒蛋白酶抑制剂。

在某些实施方案中，所述病毒选自小 RNA 病毒（例如肠道病毒属（例如柯萨奇病毒（CV）、脊髓灰质炎病毒（PV）、肠道病毒 71 型）、人类鼻病毒属（HRV）和甲型肝炎病毒属（HAV）），以及冠状病毒（例如 SARS-CoV-2、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV）。

在某些实施方案中，所述蛋白酶为 3C/3CL 蛋白酶。

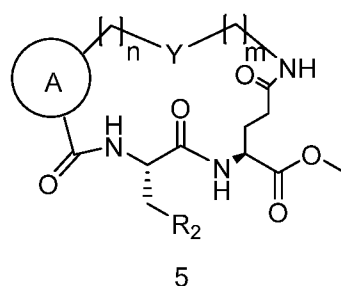
本申请还提供了本发明化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备药物中的用途，所述药物为抗病毒药物；

优选地，所述抗病毒药物针对的病毒选自小 RNA 病毒（例如肠道病毒属（例如柯萨奇病毒（CV）、脊髓灰质炎病毒（PV）、肠道病毒 71 型）、人类鼻病毒属（HRV）和甲型肝炎病毒属（HAV）），以及冠状病毒（例如 SARS-CoV-2、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV）。

本申请还提供了本发明化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备药物中的用途，所述药物用于预防/治疗受试者的与病毒感染相关的疾病，所述病毒选自小 RNA 病毒（例如肠道病毒属、人类鼻病毒属（HRV）和甲型肝炎病毒属（HAV）），以及冠状病毒。其中，所述肠

病毒包括但不限于肠病毒 71(EV71)、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 A、柯萨奇病毒 B，所述冠状病毒包括但不限于 SARS-CoV-2、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV。在某些实施方案中，所述受试者为哺乳动物，例如牛科动物、马科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物。其中，特别优选的受试者为人。

在另一个方面，本发明提供了一种预防/治疗受试者的与病毒感染相关的疾病的方法，其包括下列步骤：将预防/治疗有效量的本发明的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，或者本发明的药物组合物施用于所述受试者，所述病毒选自小 RNA 病毒（例如肠道病毒属（例如柯萨奇病毒（CV）、脊髓灰质炎病毒（PV）、肠道病毒 71 型）、人类鼻病毒属（HRV）和甲型肝炎病毒属（HAV）），以及冠状病毒（例如 SARS-CoV-2、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV）。在某些实施方案中，所述受试者为哺乳动物，例如牛科动物、马科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物。其中，特别优选的受试者为人。在又一个方面，本申请还提供了具有式 5 所示结构的化合物及其作为中间体制备本发明的环肽类化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的用途：



其中 A, R₂, m 和 n 如上文所述。

术语定义

在本发明中，除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员通常理解的含义，然而为了更好地理解本发明，下面提供了部分术语的定义。当本发明所提供的术语的定义和解释与本领域技术人员所通常理解的含义不符的时候，以本发明所提供的术语的定义和解释为准。在述及各实例时，(R)或(S)用于指明不对称

中心的绝对构型，这指明是用于整个化合物的说明而不是单独取代基的说明。

本文所用的“C₁-C₆ 烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基等；C₁-C₃ 烷基也可做类似理解。优选的是 C₁-C₃ 烷基。

本文所用的“C₁-C₆ 烷氧基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基等；C₁-C₃ 烷氧基也可做类似理解。优选的是 C₁-C₃ 烷氧基。

本文所用的“芳基”一词，意指含有 6 个碳原子的芳香族单环系统,或含有 10 个原子的芳香族双环系统,例如苯基和萘基-环系统。

本文所用的“杂芳基”一词，单独使用或与另一取代基组合使用时，意指通过环碳原子或杂环原子（例如氮原子）连接的具有例如 1,2 或 3 个选自 N,O,S 的杂原子的五元、六元或七元不饱和的杂环移除氢而衍生的单价取代基。适当的杂芳基实例如：噻吩，呋喃，吡咯，咪唑，吡啶，噻唑，噁唑，异噁唑，1,2,3-三唑。

本文所用的“C₃-C₆ 环烷基”是指含有 3-6 个环原子的饱和或部分饱和的且不具有芳香性的单环环状基团，包括“3-6 元饱和环烷基”和“3-6 元部分饱和环烷基”，例如“5-6 元环烷基”、“5-6 元饱和环烷基”等。其实例包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环己烯基等。

本文所用的术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中，其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地，本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。要理解，本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%)的异构体或其混合物。

本发明涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物，其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

还应当理解，本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗，或适当时，以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于，

可药用盐、溶剂化物、代谢物或前药，在将它们向需要其的患者给药后，能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。

本文中“药物上可接受的盐”一词是指式(M)化合物的盐，其在正常医学治疗中，适用于人及动物的组织接触而无毒性，无刺激性，无过敏反应等。一般是水溶性或油溶性，或是易分散的，并在其使用上是有效的。此词包括药物上可接受的酸加成盐和药物上可接受的碱加成盐。

“药物上可接受的酸加成盐”一词是指保持生物活性及游离态碱的性质，并且是非生物上或其他方面不需要的，其与无机酸如硫酸、硝酸、磷酸、盐酸、氨基磺酸等，及有机酸如醋酸、三氟醋酸、三氯醋酸、肉桂酸、柠檬酸、马来酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、苯磺酸、乙醇酸、苹果酸、乳酸、丙二酸、草酸、烟酸、丁二酸、水杨酸、硬脂酸、酒石酸、对氨基苯磺酸、三甲基苯磺酸、对甲基苯磺酸、扁桃酸、果胶酯酸、苦味酸、丙酸等所形成的盐。

“药物上可接受的碱加成盐”一词是指保持生物活性及游离态酸的性质，并且是非生物上或其他方面不需要的，其是与无机碱如氨或铵或金属阳离子如钠、镁、铜、锌、钙、钾、铝等的磺酸盐所形成的盐，特别优选的是铵、钾、钠、钙、镁盐。由药物上可接受的有机的非毒性的碱衍生的盐包括伯胺、仲胺及叔胺、季铵化合物，经取代的胺，包括天然的经取代的胺，环胺以及碱离子交换树脂，如甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、乙基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、异丙基胺、三丁基胺、乙醇胺、二乙醇胺、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、胆碱、甜菜碱、亚乙基二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱。

本文所用的术语“溶剂化物”是指化合物与溶剂分子缔合形成的物质。所述溶剂可以是水或有机溶剂(例如甲醇、乙醇、丙醇、乙腈等)等。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱脂化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。因此，在这些情况中，用于本发明的治疗方法的术语“给药”应包括用所要求保护的化合物中的一种或多种的前药形式来治疗各种疾病或病症，但是在向个体给药后所述前药形式在体内转化成上述化合物。例如，在“Design of Prodrug”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中，描述了选择和制备适

合的前药衍生物的常规方法。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的稳定同位素衍生物，其与本发明的化合物相同，除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。

本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 *T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

本发明包含有治疗量本发明化合物的药物，和一种或多种药学上可接受载体和/或赋形剂的药物组合物。载体包括如盐水、缓冲盐水、葡萄糖、水、甘油、乙醇和它们的结合物。载体或赋形剂还可以包括本领域已知的时间延迟材料，如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，还可包括蜡、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、异丁烯酸甲酯等等。如果需要，该组合物还可以包含较小量的润湿剂或乳化剂，或 pH 缓冲剂。该组合物可以是液体、悬浮液、乳剂、片剂、丸剂、胶囊、持续释放制剂或粉末。该组合物可以用传统的黏合剂和载体如三酸甘油酯配制成栓剂。口服制剂可以包括标准载体如药用品级的甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁等等。视需要制剂而定，配制可以设计混合，制粒和压缩或溶解成分。在另一个途径中，该组合物可以配制成纳米颗粒。

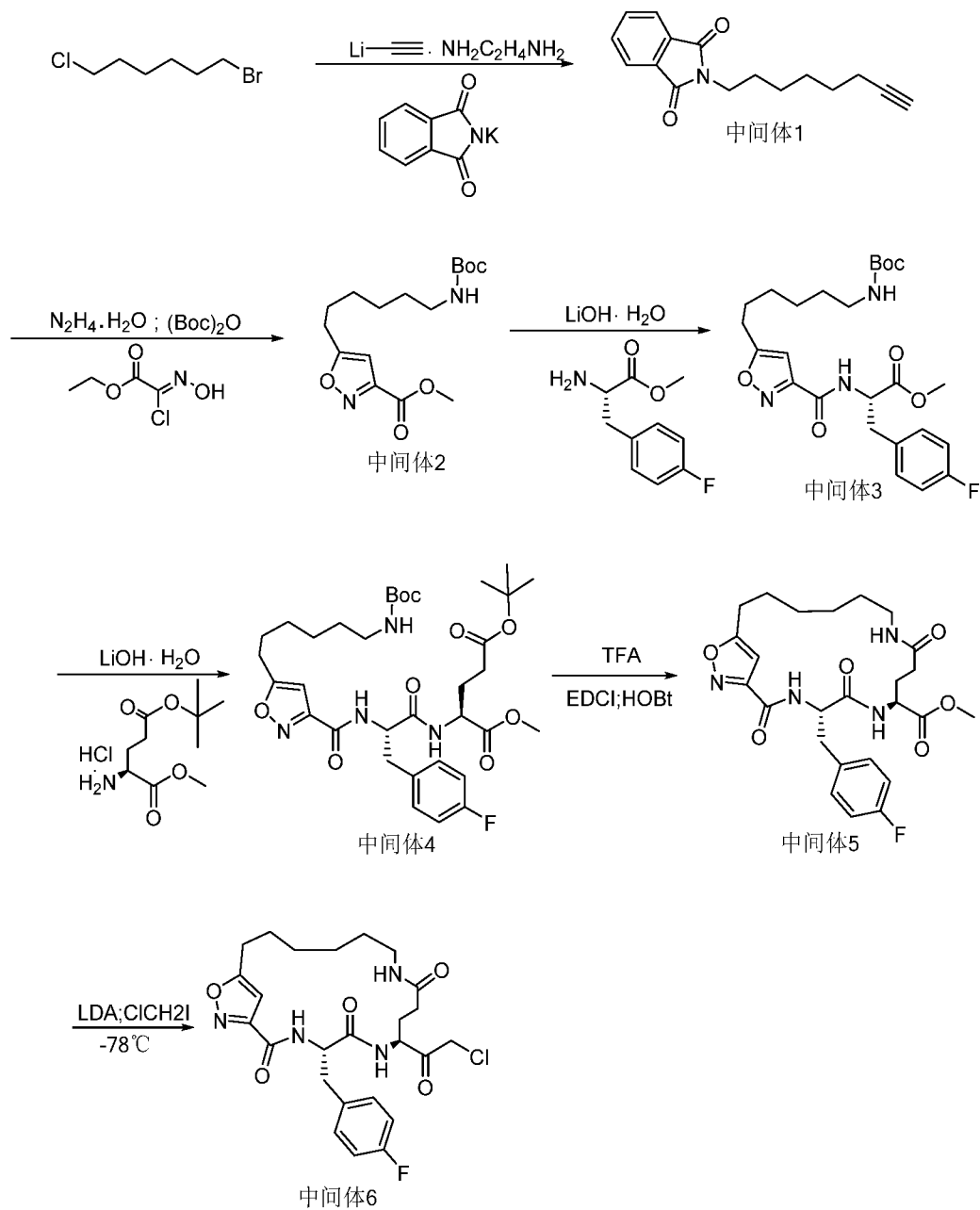
本发明包含的药物组合物的活性成分可以具有全身和/或局部作用，因此，其可以以适宜的途径进行给药，所说的适宜途径如口服、胃肠外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、经皮、结膜、局部给药或以植入物的形式给药。该活性成分还可以以适于这些给药途径的给药形式进行给药。适于口服给药的有可以迅速和/或以改变的方式传递活性成分的公知的给药形式，如片剂（未包衣片或包衣片，如具有肠包衣或莫包衣的片剂）、胶囊、糖衣片、颗粒、小药丸、粉剂、乳剂、混悬液和气雾剂。采用胃肠外给药可能可避免吸收步骤（静脉内、动脉内、心内、脊柱内或脊髓内给药）或者包含吸收（肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内给药）。适于胃肠外给药的给药形式特别是用于注射和输入的溶液、混悬液、乳剂、冷冻干燥物 and 无菌粉末形式的制剂。适于其他给药途径的有例如吸入（特别是粉末吸入、喷雾）的药物、鼻滴剂/溶液、喷雾剂；用于舌、舌下或颊给药的片剂或胶囊、栓剂、用于耳朵和眼睛的制剂、阴道胶囊、水性混悬液（洗剂、振摇混合物）、亲脂性混悬液、软膏、乳膏、乳液、糊剂、撒粉或植入物，如斯腾特固定模。可以用本身已知的方法将该活性成

分转化成所述的给药形式。其可以用惰性无毒的适宜药用赋形剂来实现。其特别是包括载体（例如微晶纤维素）、溶剂（例如液体聚乙二醇）、乳化剂（例如十二烷基硫酸钠）、分散剂（例如聚乙烯吡咯烷酮）、合成和天然生物聚合物（例如蛋白质）、稳定剂（例如抗氧化剂和抗坏血酸）、着色剂（例如无机颜料如氧化铁）或矫味剂和/或掩味剂。在适宜的情况下，所说的活性成分可以以微囊包封的形式存在于一种或多种上述载体中。除本发明式 M 的化合物外，上述药物制剂还可以包含其他药物活性成分。

制备方法

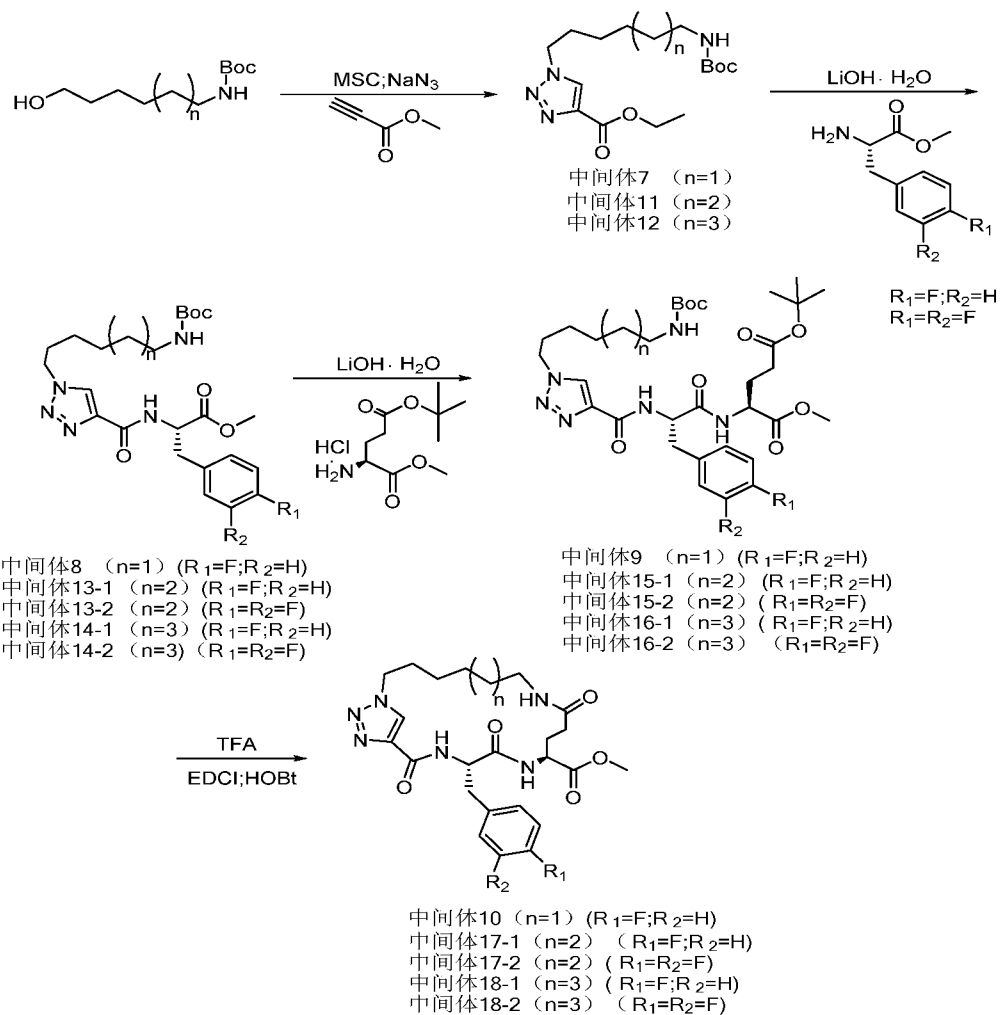
本发明还涉及制备本发明式 M 化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的合成方法，包括：

工艺流程 I：中间体 1~6 的合成



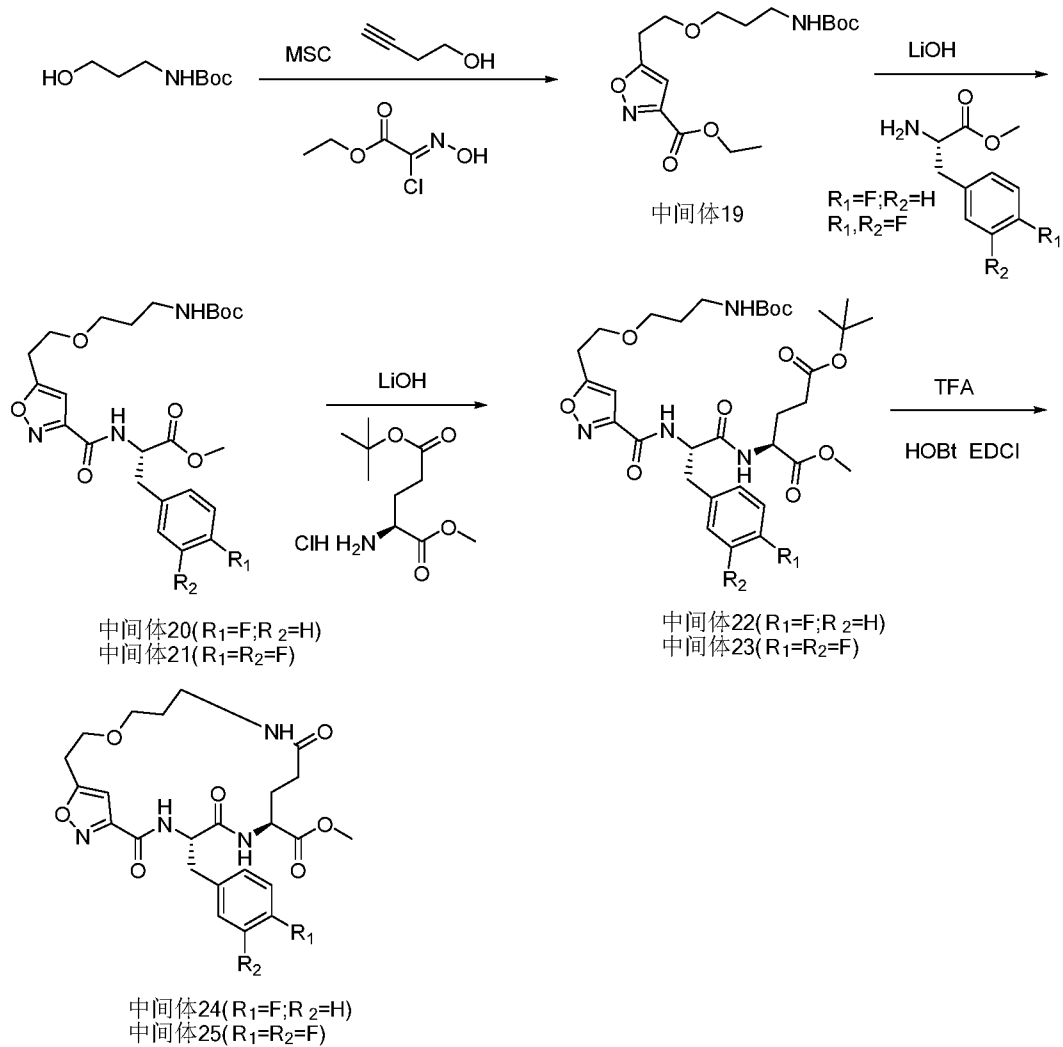
工艺流程 II:

中间体 7~9、13-1、13-2、14-1、14-2、15、16-1、16-2、17-1、17-2、18-1、18-2 的合成



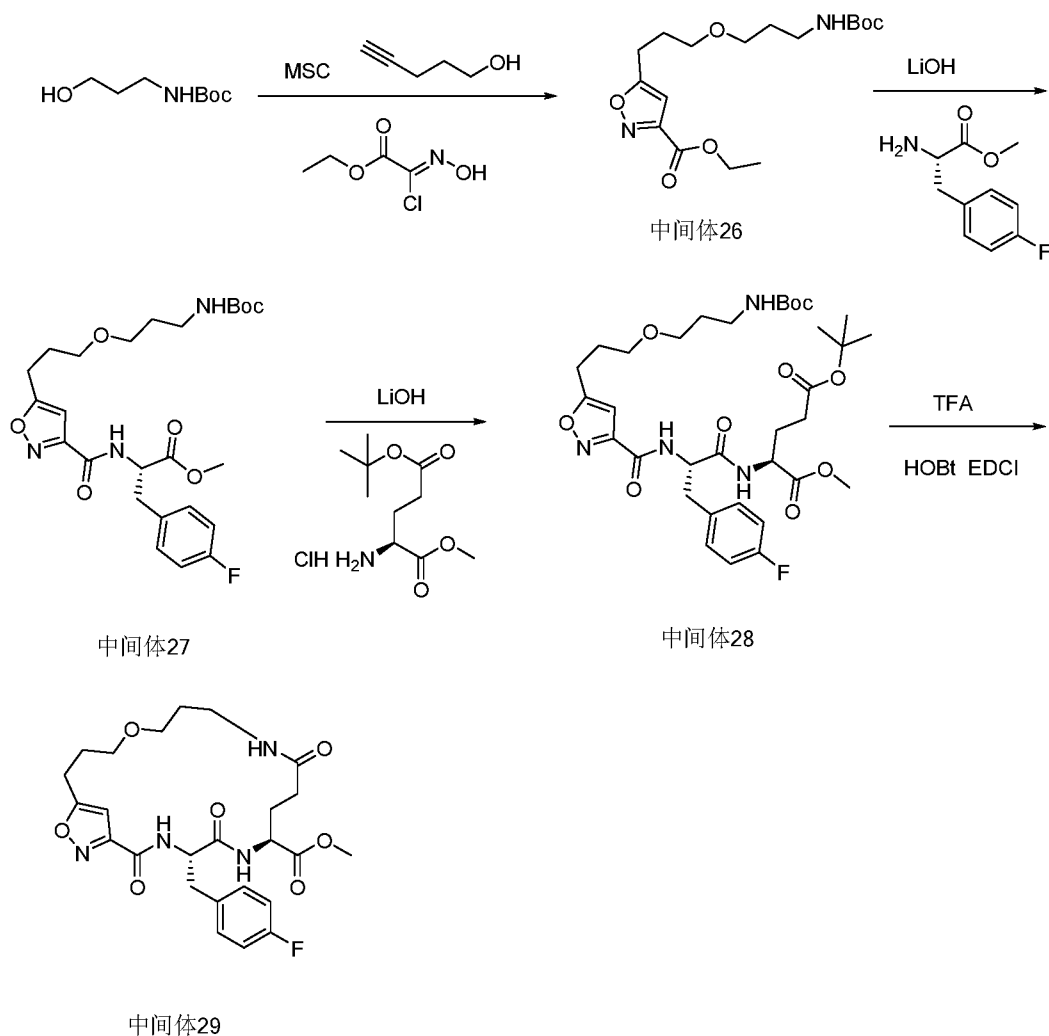
工艺流程III:

中间体 19~25 的合成



工艺流程IV:

中间体 26~29 的合成



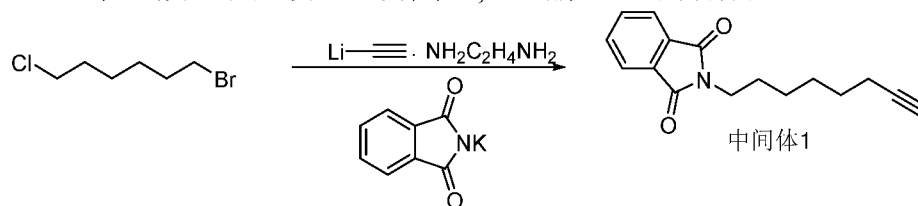
具体实施方式

下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法。

下述实施例中所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

下面的实施例是本发明优选的说明性优选方案,对本发明不构成任何限制。

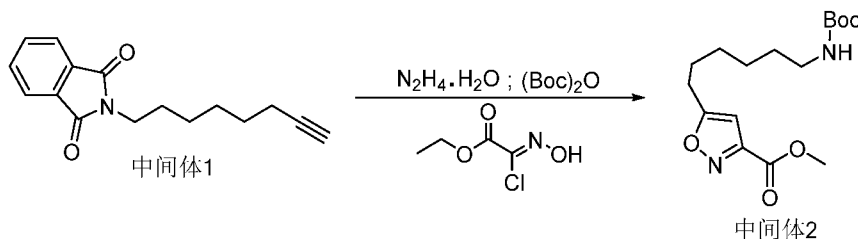
实施例 1 2-(辛-7-炔-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮 (1) 的合成



室温下,将乙炔锂乙二胺复合物(11.2g, 130mmol)加入至 100mL 无水二甲亚砜中,搅拌溶解,氮气保护。降温至 0℃,向反应液中滴加 1-氯-6-溴(11.2g, 130mmol),然后将反应液在室温搅拌 20 小时。反应完毕,将反应液于冰浴下滴加 50 mL 饱和氯化铵水溶液以淬灭反应。加入饱和食盐水和乙醚分液,水相用乙醚萃取,合并有机相。有机相用饱

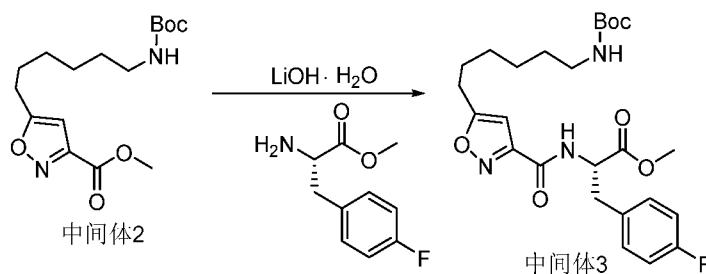
和柠檬酸洗涤，饱和食盐水洗涤、干燥。浓缩，得无色澄清液体。将此无色澄清液体加入至 DMF 中，再加入酞酰亚胺钾 (20g, 110mmol)。然后将反应液在 80℃ 搅拌 18 小时。TLC 监测反应完全，减压蒸发除去溶剂，将残余物溶于 60mL 乙酸乙酯中，加入水 30mL 分液，收集有机相，减压蒸发除去溶剂，干燥，得到粗品。向粗品中加入 100ml 石油醚，打浆过滤。收集滤液，减压蒸发除去溶剂，得白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 – 7.65 (m, 4H), 2.68 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.45 – 1.15 (m, 6H).

实施例 2 5-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)己基)异恶唑-3-羧酸甲酯 (2) 的合成



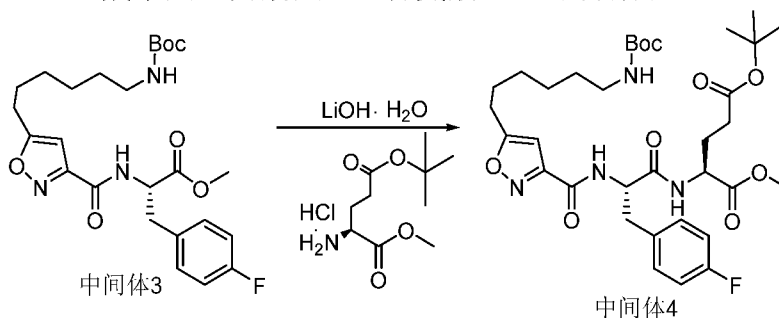
室温下，将中间体 1 (11.2g, 130mmol) 加入至乙醇和水的混合溶液中，搅拌溶解，向反应液中滴加水合肼 (11.2g, 130mmol)，然后将反应液在 75℃ 搅拌 2 小时。反应完毕，将反应液于冰浴下滴加 12N 盐酸水溶液至反应液 pH=2。过滤，收集滤液。减压蒸发除去溶剂，将残余物溶于 0.1N 盐酸水溶液，DCM 萃取水相，收集水相，将水相用 NaOH 固体调 pH=14，乙醚萃取水相，收集有机相，减压蒸发除去溶剂得无色澄清液体。将此无色澄清液体加入至 DCM 中，再依次滴加 Boc 酸酐 (20g, 110mmol)，TEA，然后将反应液在室温搅拌 18 小时。反应完毕，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，加入水，分液收集有机相。有机相用饱和柠檬酸洗涤，饱和食盐水洗涤、干燥。浓缩，得无色液体。将此无色液体加入至乙酸乙酯和水的混合溶液中，搅拌溶解，然后加入碳酸氢钠。降温至 0℃，向反应液中滴加氯代肟基乙酸乙酯 (11.2g, 130mmol) 的乙酸乙酯溶液，然后将反应液室温搅拌 10 小时。分批次滴加氯代肟基乙酸乙酯 (11.2g, 130mmol) 的乙酸乙酯溶液，室温搅拌 8 小时。反应完毕，向反应液中加入水，分液，收集有机相，有机相用饱和柠檬酸洗涤，饱和食盐水洗涤、干燥。浓缩，得无色澄清液体。柱色谱分离得白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.40 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.42-1.40 (m, 11H), 1.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H). ESI-MS(*m/z*): 326.18 [M+H]⁺

实施例 3 (S)-2-(5-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)己基)异恶唑-3-羧酰胺基)-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯 (3) 的合成



0℃下，将中间体 2 (1.83 g, 6mmol) 加入至 10 mL 四氢呋喃中，搅拌溶解。向反应液中分批次加入氢氧化锂 (0.4g, 9.6mmol) 的 10ml 水溶液中。然后将反应液在室温搅拌 4 小时。反应完毕，反应液用饱和柠檬酸溶液调 pH 值为 7。减压除去溶剂，将残余物加入 10ml 冰水中，水相用饱和柠檬酸溶液调 pH 值为 2。二氯甲烷 (10mL×2) 萃取，合并有机相，0.01N 盐酸洗，饱和食盐水洗涤、干燥。浓缩得到白色固体。将此白色固体加入至 50 mL 无水二氯甲烷中，搅拌溶解。降温至 0℃，向反应液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (4.70g, 24mmol)、1-羟基苯并三唑(3.20g, 24mmol)。于 0℃下反应 1h。向反应液中加入 L-4-氟苯丙氨酸一甲酯 (4.70g, 24mmol)。再向反应液中滴加 N, N-二异丙基乙胺(DIPEA) (7.8g, 60mmol)。然后将反应液在室温搅拌 8 小时。反应完毕，向反应液中加入 20mL 饱和氯化铵水溶液以淬灭反应。分层收集有机层，有机层用饱和柠檬酸水溶液洗涤，饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，饱和食盐水洗涤、干燥。浓缩得到白色固体 4 粗品。柱色谱分离得到白色固体(3)，¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.43 (s, 11H), 1.35 (s, 4H)。ESI-MS(m/z): 491.24[M+H]⁺

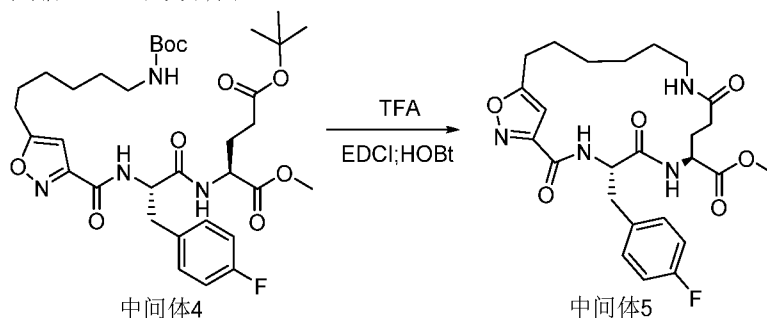
实施例 4 5-(叔丁基) 1-甲基 ((S) -2-(5-(6-((叔丁氧基羰基) 氨基) 己基) 异恶唑-3-羧酰胺基) -3-(4-氟苯基) 丙酰基) - 谷氨酸 (4) 的合成



0℃下，将中间体 4 (1.83 g, 6mmol) 加入至 10 mL 四氢呋喃中，搅拌溶解。向反应液中分批次加入氢氧化锂 (0.4g, 9.6mmol) 的 10ml 水溶液中。然后将反应液在室温搅拌 4 小时。反应完毕，反应液用饱和柠檬酸溶液调 pH 值为 7。减压除去溶剂，将残余物加入 10ml 冰水中，水相用饱和柠檬酸溶液调 pH 值为 2。二氯甲烷 (10mL×2) 萃取，合并有机相，0.01N 盐酸洗，饱和食盐水洗涤、干燥。浓缩得到白色固体。将此白色固体加入至 50 mL 无水二氯甲烷中，搅拌溶解。降温至 0℃，向反应液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳

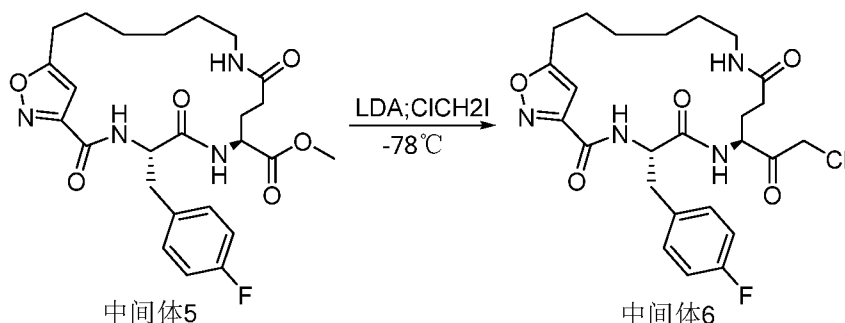
二亚胺盐酸盐 (4.70g, 24mmol)、1-羟基苯并三唑(3.20g, 24mmol)。于 0℃下反应 1h。向反应液中加入叔丁基-L-谷氨酸甲酯盐酸盐 (4.70g, 24mmol)。再向反应液中滴加 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA) (7.8g, 60mmol)。然后将反应液在室温搅拌 8 小时。反应完毕, 向反应液中加入 20mL 饱和氯化铵水溶液以淬灭反应。分层收集有机层, 有机层用饱和柠檬酸水溶液洗涤, 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤、干燥。浓缩得到白色固体 4 粗品。加入 50ml 石油醚打浆, 过滤固体, 得到白色固体(4), ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.14 (d, *J* = 40.5 Hz, 4H), 1.67 (s, 2H), 1.42 (s, 24H). ESI-MS(*m/z*): 676.35 [M+H]⁺

实施例 5 (4S, 7S, Z) -4-(4-氟苄基) -2,5,10-三氧代-3,6,11-三氮杂-1(3,5)-异恶唑环十七烷-7-羧酸甲酯 (5) 的合成



室温下, 将中间体 5 加入至 8mL 二氯甲烷中, 搅拌溶解。降温至 0℃, 向反应液中滴加 8mL 三氟乙酸。室温反应 12h。反应完毕, 将反应液旋干, 将残余物加入至 15mlDMF 中, 降温至 0℃, 加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (4.70g, 24mmol)、1-羟基苯并三唑(3.20g, 24mmol)。0℃下搅拌 1h, 将反应液滴加至-40℃预冷的 DCM 与 DIPEA 混合溶液中 (600ml/10ml)。自然升温至室温, 缓慢搅拌 12h。反应完毕, 向反应液中加入 20mL 饱和氯化铵水溶液以淬灭反应。分层收集有机层, 有机层用饱和柠檬酸水溶液洗涤, 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 收集有机层旋干, 将残余物溶于 20mlEA 中, 用水洗, 用饱和食盐水洗涤、干燥。浓缩得到白色固体 4 粗品。柱色谱分离得到白色固体(5) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.28 – 2.67 (m, 6H), 2.13 (s, 2H), 1.87 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.24 (s, 6H). ESI-MS(*m/z*): 502.22[M+H]⁺

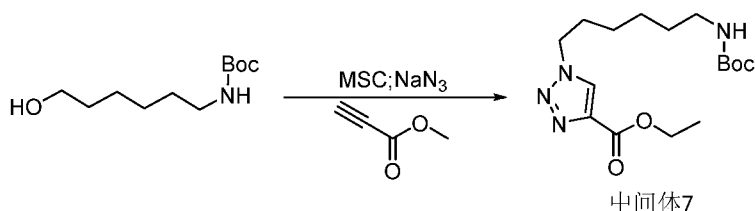
实施例 6 (4S, 7S, Z) -7-(2-氯乙酰基) -4-(4-氟苄基) -3,6,11-三氮杂-1(3,5)-异恶唑环十七烷-2,5,10-三酮 (6) 的合成



室温下向三口瓶中加入中间体 5 (10 g, 35 mmol), THF (200 mL) 和氯碘甲烷 (10.2 mL, 140 mmol), 氮气保护, 并将溶液冷却至 -77°C 。滴加 LDA (140 mL, 210 mmol, 在环己烷中的 1.5M 单-THF 络合物) 是通过均压滴液漏斗添加的速率保持内部温度低于 -70°C 。完成添加后, 将反应搅拌另外 1 小时, 并用 NaHCO_3 淬灭。添加速率的 AcOH (33 mL) 和 THF (200 mL) 的混合物调节温度以保持内部温度低于 -65°C 。后完全添加后, 将深色悬浮液搅拌 10 分钟并然后加热到环境温度。反应被稀释用乙酸乙酯 (500 mL) 洗涤, 并将有机物用水洗涤 (250 mL), 饱和。将 NaHCO_3 (250 毫升) 和盐水 (250 毫升) 干燥用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空除去溶剂, 得到硫酸钠。粗产物, 为黑油, 经急骤纯化层析, 用乙酸乙酯洗脱。所得固体为用乙醚研磨, 得到标题化合物, 为浅色黄色固体。

ESI-MS(m/z): 520.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$

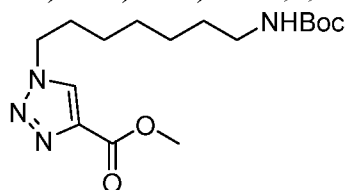
实施例 7 1-(6-(((叔丁氧基羰基)氨基)己基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (7) 的合成



将 (6-羟基己基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.83 g, 6 mmol) 加入至 60 mL DCM 中, 搅拌溶解。降温至 0°C , 滴加三乙胺 (1.83 g, 6 mmol) 后于 1h 内向反应液中滴加甲基磺酰氯 (0.4g, 9.6 mmol)。然后将反应液在 0°C 下搅拌 2 小时。反应完毕, 将反应浓缩, 残余物加入 30 mL DMF 中, 搅拌均匀, 向反应液中加入叠氮化钠 (0.4g, 9.6 mmol), 然后将反应液在 80°C 搅拌 18 小时。反应完毕, 减压蒸发除去溶剂, 将残余物溶于 50 mL DCM 溶液中, 分别用水, 饱和氯化铵水溶液洗有机相。旋干有机相, 溶于 50 mL 正己烷中, 用水洗, 用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠除水, 浓缩得到无色液体。将此无色液体加入至叔丁醇和水的混合溶液中, 搅拌溶解。降温至 0°C 依次加入丙炔酸甲酯 (1.83 g, 6 mmol), 抗坏血酸钠 (1.83 g, 6 mmol), 五水合硫酸铜 (1.83 g, 6 mmol), 然后将反应液在室温下搅拌 12 小时。反应完毕, 减压蒸

发除去溶剂，残余物溶于 100mlDCM 中，用水洗，饱和碳酸氢钠溶液洗，用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠除水，减压蒸发除去溶剂，将残余物加入 100ml 石油醚打浆过滤的白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.07 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.40 (s, 11H), 1.31 (s, 4H). ESI-MS(*m/z*): 340.21 [M+H]⁺

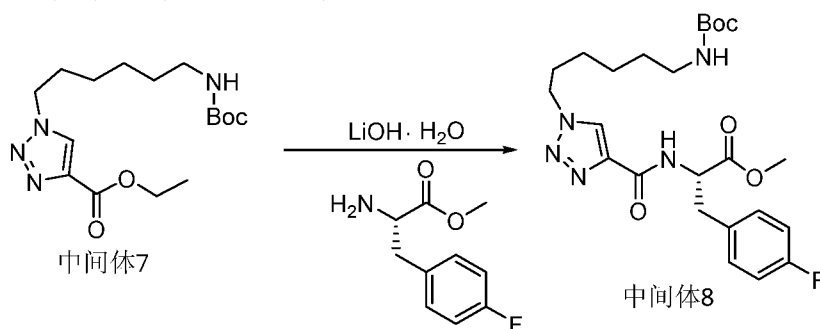
实施例 8 1-(7-(((叔丁氧基羰基)氨基)庚基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯 (11) 的合成



中间体11

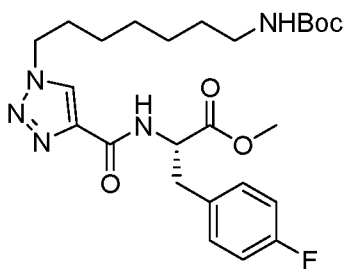
按照中间体 7 的合成方法。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.07 (s, 1H), 4.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 1.93 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (s, 12H), 1.38 – 1.27 (m, 7H). ESI-MS(*m/z*): 363.19 [M+Na]⁺

实施例 9 (S)-2-(1-(6-(((叔丁氧基羰基)氨基)己基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺基)-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯 (8) 的合成



按照合成中间体 3 的方法。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.36 (s, 11H), 1.23 (s, 4H). ESI-MS(*m/z*): 491.25 [M+H]⁺

实施例 10 (S)-2-(1-(7-(((叔丁氧基羰基)氨基)庚基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺基)-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯 (13-1) 的合成

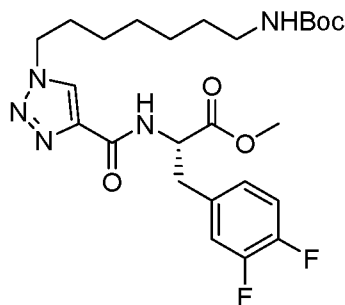


中间体13-1

按照中间体 3 的合成方法。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H),

8.55 (s, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 2H), 7.18 – 6.97 (m, 2H), 6.75 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.79 – 4.63 (m, 1H), 4.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 2.87 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.36 (s, 11H), 1.28 – 1.16 (m, 6H). ESI-MS(m/z): 506.27 $[M+H]^+$

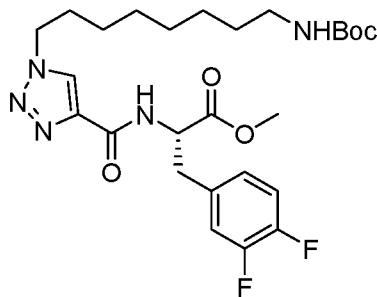
实施例 11 (S)-2-(1-(7-((叔丁氧基羰基)氨基)庚基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺基)-3-(3,4-二氟苄基)丙酸甲酯 (13-2) 的合成



中间体13-2

按照中间体 3 的合成方法。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.75 – 4.71 (m, 1H), 4.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.35 (s, 11H), 1.22 (d, $J = 33.2$ Hz, 6H). ESI-MS(m/z): 524.27 $[M+H]^+$

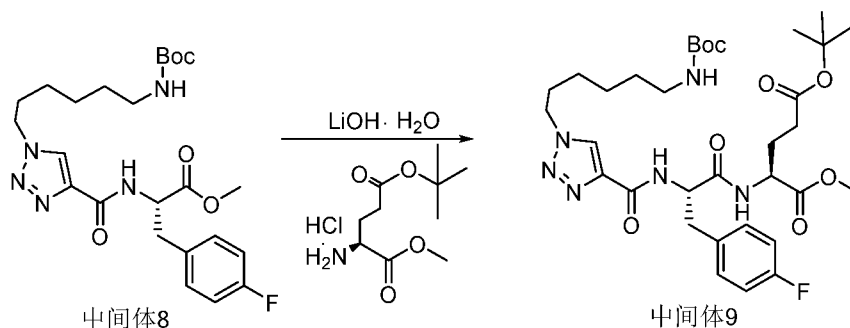
实施例 12 (S)-2-(1-(8-((叔丁氧基羰基)氨基)辛基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺基)-3-(3,4-二氟苄基)丙酸甲酯 (14-2) 的合成



中间体14-2

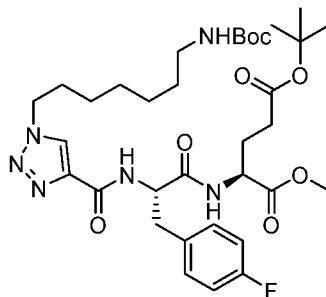
按照合成中间体 3 的合成方法。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.74 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.77 – 4.71 (m, 1H), 4.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.21 – 3.10 (m, 2H), 2.90 – 2.85 (m, 2H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.36 (s, 11H), 1.22 (d, $J = 17.8$ Hz, 8H). ESI-MS(m/z): 538.28 $[M+H]^+$

实施例 13 5-(叔丁基)-1-甲基((s)-2-(1-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)己基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧基)-3-(4-氟苄基)丙酰基)-谷氨酸 (9) 的合成



按照合成中间体 4 的方法。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.72 (s, 0H), 4.72 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.21 (d, $J = 42.3$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 63.0$ Hz, 4H), 1.34 (s, 20H), 1.18 (s, 4H). ESI-MS(m/z): 577.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$

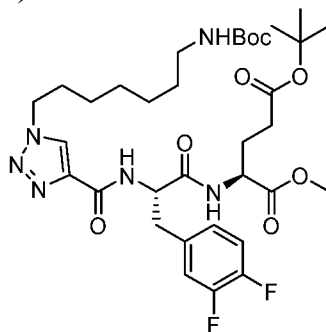
实施例 14 5-(叔丁基)1-甲基((S)-2-(1-(7-((叔丁氧基羰基)氨基)庚基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺基)-3-(4-氟苄基)丙酰基)-L-谷氨酸 (15-1) 的合成



中间体15-1

按照中间体 4 的合成方法。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.76 (td, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.29 (td, $J = 7.1, 6.5, 2.1$ Hz, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.81 (dd, $J = 9.4, 5.1$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J = 13.2$ Hz, 20H), 1.27 – 1.17 (m, 6H). ESI-MS(m/z): 713.34 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

实施例 15 5-(叔丁基)1-甲基((S)-2-(1-(7-((叔丁氧基羰基)氨基)庚基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺基)-3-(3, 4-二氟苄基)丙酰基)-L-谷氨酸 (15-2) 的合成

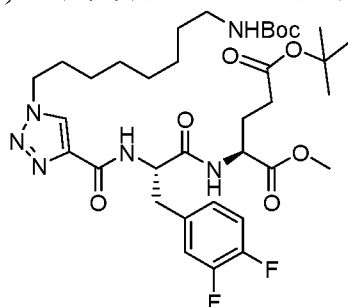


中间体15-2

按照中间体 4 的合成方法。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 7.6$

Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 2.87 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 3H), 1.39 – 1.31 (m, 20H), 1.22 (dt, $J = 33.3, 7.0$ Hz, 6H). ESI-MS(m/z): 709.37[M+H]⁺

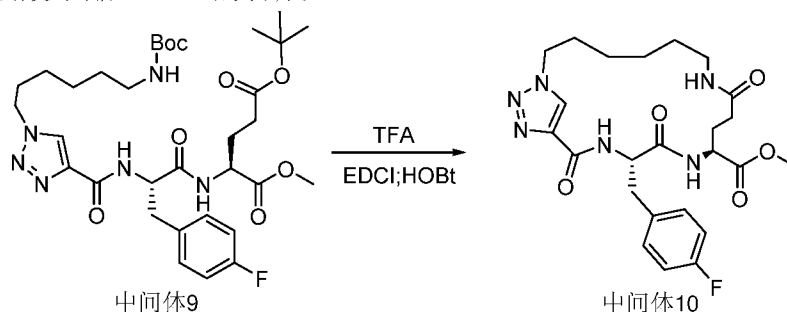
实施例 16 5-(叔丁基)1-甲基((S)-2-(1-(8-((叔丁氧基羰基)氨基)辛基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺基)-3-(3,4-二氟苄基)丙酰基)-L-谷氨酸 (16-2) 的合成



中间体16-2

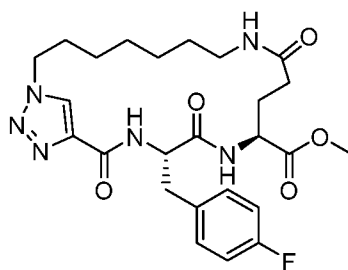
按照中间体 4 的合成方法。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.76 (td, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.45 – 4.30 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 2.87 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.31 – 2.26 (m, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 1H), 1.81 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J = 10.0$ Hz, 20H), 1.28 – 1.14 (m, 8H). ESI-MS(m/z): 745.37 [M+Na]⁺

实施例 17 (4S, 7S, Z) -4-(4-氟苄基) -2,5,10-三氧代-1¹H-3,6,11-三氮杂-1(4,1)-三唑环十七烷-7-羧酸甲酯 (10) 的合成



按照合成中间体 5 的方法。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 – 8.58 (m, 3H), 8.54 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 37.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.15 (m, 2H), 7.10 – 6.94 (m, 2H), 4.55 – 4.26 (m, 3H), 4.17 – 4.03 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.16 – 3.02 (m, 1H), 2.90 – 2.67 (m, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 1H), 2.15 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.64 (m, 3H), 1.38 – 0.87 (m, 6H).. ESI-MS(m/z): 502.23 [M+H]⁺

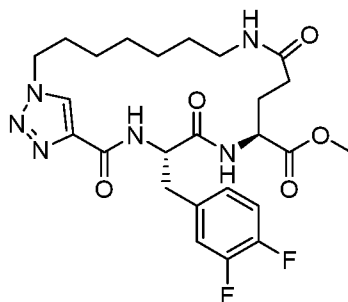
实施例 18 (4S, 7S, Z) -4-(4-氟苄基) -2,5,10-三氧代-1¹H-3,6,11-三氮杂 -1(4,1)-三唑环十八烷-7-羧酸甲酯 (17-1) 的合成



中间体17-1

按照合成中间体 5 的方法。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.64 (ddd, $J = 10.1, 8.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.47 (ddd, $J = 11.6, 7.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.39 (ddd, $J = 13.4, 7.3, 4.1$ Hz, 1H), 4.25 (ddd, $J = 10.4, 6.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 14.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 14.1, 10.2$ Hz, 1H), 2.75 (dt, $J = 21.1, 8.0$ Hz, 2H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 1.94 (ddd, $J = 13.0, 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.76 (tt, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 1H), 1.24 (s, 2H), 1.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 0.96 (s, 2H). ESI-MS(m/z): 517.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$

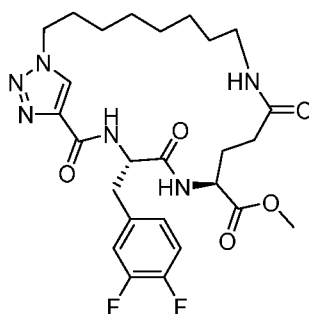
实施例 19 (4S, 7S, Z)-4-(3,4-二氟苄基)-2,5,10-三氧代-1 ^1H -3,6,11-三氮杂-1(4,1)-三唑环十八烷-7-羧酸甲酯 (17-2) 的合成



中间体17-2

按照合成中间体 5 的方法。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.66 (td, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.47 (td, $J = 8.3, 7.3, 3.8$ Hz, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.24 (dt, $J = 6.1, 2.9$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 13.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.12 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.13 – 0.91 (m, 8H). ESI-MS(m/z): 535.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$

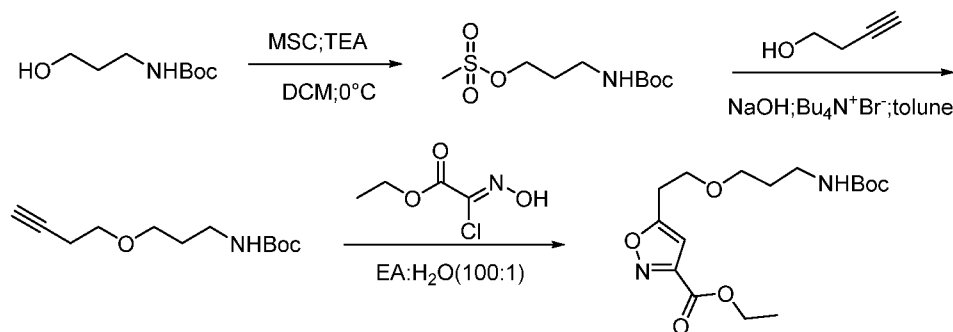
实施例 20 (4S, 7S, Z)-4-(3,4-二氟苄基)-2,5,10-三氧代-1 ^1H -3,6,11-三氮杂-1(4,1)-三唑环十九烷-7-羧酸甲酯 (18-2) 的合成



中间体18-2

按照合成中间体 5 的方法。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.65 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.63 (ddd, $J = 9.1, 5.5, 3.9$ Hz, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.07 (qd, $J = 13.9, 7.5$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.24 – 0.91 (m, 10H). ESI-MS(m/z): 549.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 21 5-(2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)乙基)异恶唑-3-羧酸乙酯 (19) 的合成

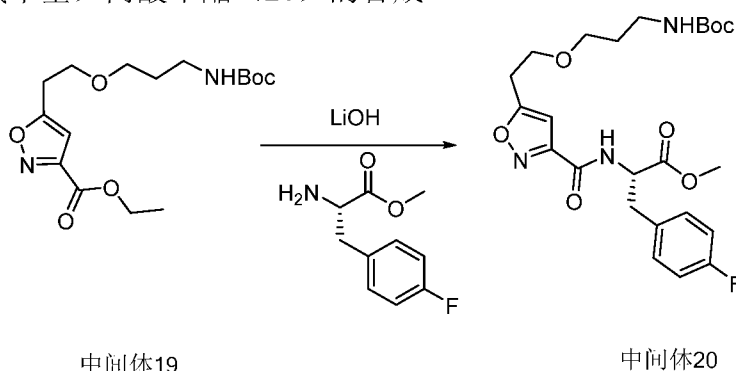


中间体19

将(3-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯 (10 g, 57.1 mmol) 在 0°C 下溶解于二氯甲烷, 缓慢滴加三乙胺 (14.44 g, 0.14 mol), 将反应液置于 0°C 下搅拌 1 小时, 然后缓慢滴加 MSC (8.5 g, 74.19 mmol), 继续搅拌反应 8 小时。反应完毕, 将反应液依次用水、饱和柠檬酸溶液和饱和氯化钠溶液萃取, 旋干有机相, 得到黄色透明固体。将黄色固体产物 (14.46 g, 57.07 mmol) 溶于少量甲苯, 将 3-丁炔-1-醇 (8.0 g, 0.11 mol) 溶于甲苯, 加热至 60°C , 15 分钟后加入四丁基溴化铵 (917.2 mg, 2.85 mmol) 搅拌 15 分钟。然后加入氢氧化钠固体 (2.97 g, 74.19 mmol), 升温至 75°C 。30 分钟后, 滴加黄色固体产物的甲苯溶液, 加入完毕后升温至 85°C , 继续搅拌 8 小时。反应结束, 用饱和氯化铵溶液洗涤反应体系, 旋干有机相, 得到黄色液体。将产物黄色液体 (9.640 g, 57.07 mmol) 和碳酸氢钠固体 (3.12 g, 37.09 mmol) 溶于乙酸乙酯与水 (100: 1) 混合溶液中, 降温至 0°C 。(Z)-2-氯-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯 (5.62 g, 37.09 mmol) 溶于 50ml 乙酸乙酯, 控制温度 $15\sim 20^\circ\text{C}$, 加入至上述反应体系。2 小时后, 将剩余的碳酸氢钠固体 (3.12 g, 37.02 mmol) 和(Z)-2-氯-2-(羟基亚氨基)乙酸乙

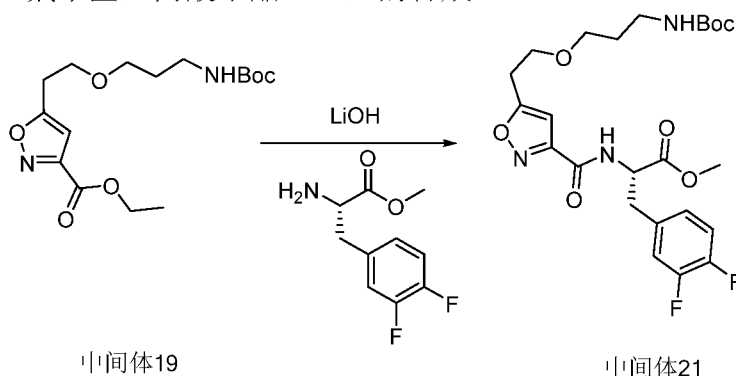
酯 (5.62 g, 37.09 mmol) 的乙酸乙酯溶液加入至反应体系, 控温 15~20°C 搅拌反应。反应结束后, 依次用水、饱和柠檬酸水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 旋干有机相, 经柱层析纯化后, 得到中间体 19 (9.710g, 45%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.49 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 3.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 8.0, 7.0 Hz, 4H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.41 – 1.37 (m, 12H), ESI-MS(*m/z*):243.13[M+H]⁺

实施例 22 (S) -2- (5- (2- (4- ((叔丁氧羰基) 氨基) 丙氧基) 乙基) 异恶唑-3-羧酸胺基) -3- (4-氟苄基) 丙酸甲酯 (20) 的合成



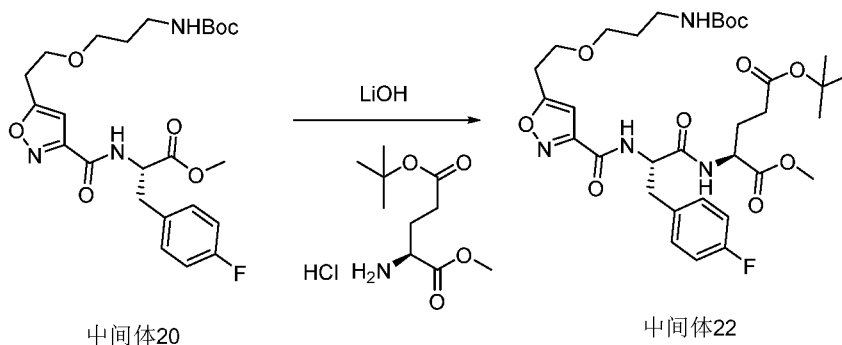
按照中间体 3 的合成方法。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.67 (ddd, J = 10.1, 8.1, 5.2 Hz, 1H), 3.64-3.67 (m, 5H), 3.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.21 – 3.07 (m, 2H), 3.03 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.93 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.57 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。ESI-MS(*m/z*):516.20[M+Na]⁺

实施例 23 (S) -2- (5- (2- (4- ((叔丁氧羰基) 氨基) 丙氧基) 乙基) 异恶唑-3-羧酸胺基) -3- (3, 4-二氟苄基) 丙酸甲酯 (21) 的合成



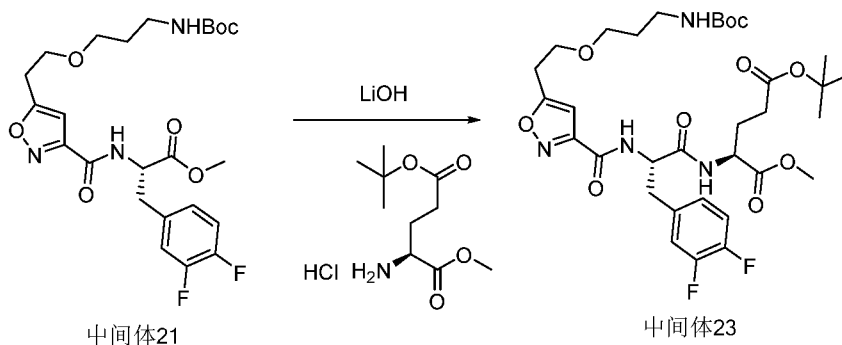
按照中间体 3 的合成方法。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.24 – 3.10 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.25 (s, 3H). ESI-MS(*m/z*): 534.20[M+Na]⁺

实施例 24 5-(叔丁基) 1-甲基 ((S)-2-(5-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)丙氧基)乙基)异恶唑-3-羧酰胺基)-3-(4-氟苄基)丙酰基)-L-谷氨酸 (22) 的合成



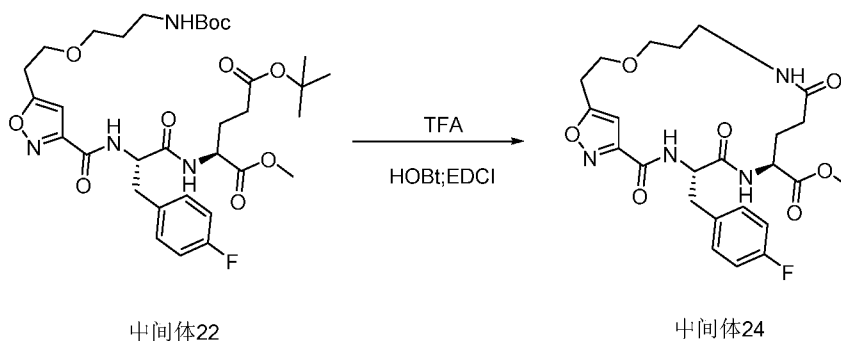
按照中间体 4 的合成方法。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.27 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.80 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 3.70 (d, J = 9.9 Hz, 5H), 3.51 – 3.43 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 13.9, 5.8 Hz, 1H), 3.10 – 2.94 (m, 5H), 2.30 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.40 (s, 17H). ESI-MS(m/z):679.33[M+H]⁺

实施例 25 5-(叔丁基) 1-甲基 ((S)-2-(5-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)丙氧基)乙基)异恶唑-3-羧酰胺基)-3-(3, 4-二氟苄基)丙酰基)-L-谷氨酸 (23) 的合成



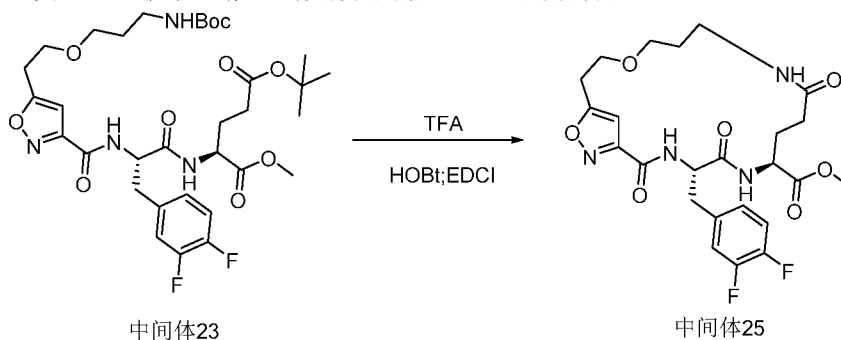
按照中间体 4 的合成方法。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.35 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 8.4 Hz, 5H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (d, J = 45.0 Hz, 6H), 2.29 (s, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.38 (s, 9H). ESI-MS(m/z): 697.32[M+H]⁺

实施例 26 (4S, 7S, Z)-4-(4-氟苄基) 2, 5, 10-三氧代-15-氧杂-3, 6, 11-三氮杂-1(3, 5)-异恶唑环十七烷-7-羧酸甲酯 (24) 的合成



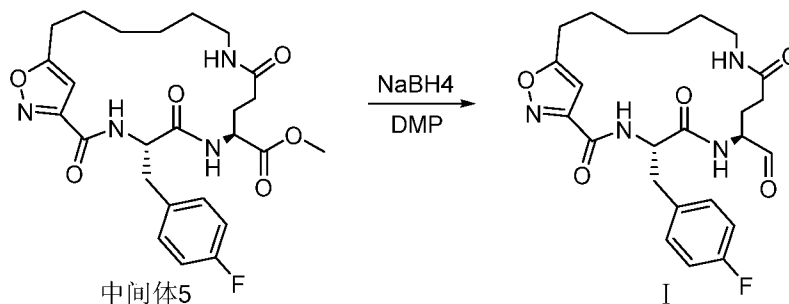
按照中间体 6 的合成方法。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.25 (s, 2H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.69 (s, 5H), 3.37 (s, 2H), 2.95 (d, $J = 58.0$ Hz, 6H), 2.23 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.50 (s, 2H). ESI-MS(m/z): 505.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 27 (4S, 7S, Z) -4-(3, 4-二氟苄基) 2, 5, 10-三氧代-15-氧杂-3, 6, 11-三氮杂-1(3, 5)-异恶唑环十七烷-7-羧酸甲酯 (25) 的合成



按照中间体 6 的合成方法。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 2H), 7.08 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 4.14 (dt, $J = 9.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.66 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.04 – 2.76 (m, 4H), 2.20 (qdd, $J = 16.7, 7.5, 3.6$ Hz, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.43 (dddd, $J = 16.0, 13.0, 8.1, 5.5$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 0.85 – 0.73 (m, 2H). ESI-MS(m/z): 523.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$

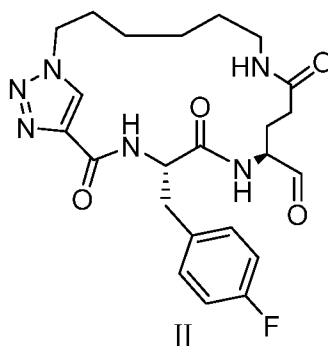
实施例 28 (4S, 7S, Z) -4-(4-氟苄基) -2,5,10-三氧代-3,6,11-三氮杂-1(3,5)-异恶唑环十七烷-7-甲醛 (I) 的合成



室温下, 将中间体 5 (1.83 g, 6mmol) 加入至四氢呋喃和乙醇混合溶液中, 搅拌溶解。降温至 0°C , 向反应液中依次加入氯化钙 (0.4g, 9.6mmol)、硼氢化钠 (0.4g, 9.6mmol)。

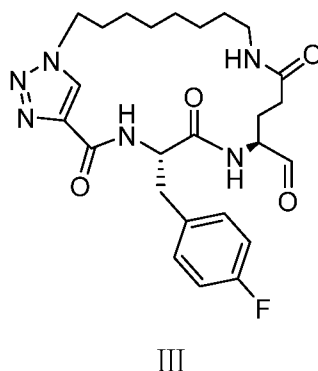
然后将反应液于 20°C 搅拌 6 小时。反应完毕，反应液用饱和氯化铵淬灭。减压除去溶剂，将残余物加入 10ml 水打浆过滤，干燥。得到白色固体。将此白色固体加入至 DCM 和 DMF 的混合溶液中，加入戴斯马丁氧化剂 (0.4g, 9.6mmol)，然后将反应液于 20°C 搅拌 10 小时。反应完毕，向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应。将反应液旋干，将残余物加入 10ml 水打浆过滤，干燥。得到白色固体粗品。柱色谱分离得白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.28 – 2.67 (m, 6H), 2.13 (s, 2H), 1.87 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 6H). ESI-MS(*m/z*): 472.21 [M+H]⁺

实施例 29 (4*S*, 7*S*, *Z*)-4-(4-氟苄基)-2,5,10-三氧代-1¹H-3,6,11-三氮杂-1(4,1)-三唑环十七烷-7-甲醛(II)



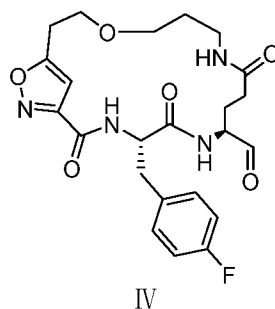
按照化合物 I 的合成方法，以中间体 10 为原料合成化合物 II。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.92 – 8.66 (m, 2H), 8.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.56 (m, 1H), 7.34 (dt, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 3H), 7.08 (q, *J* = 8.5 Hz, 3H), 4.71 – 4.50 (m, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 4H), 4.22 – 3.94 (m, 1H), 3.27 – 3.06 (m, 3H), 2.96 – 2.57 (m, 2H), 2.23 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.66 (m, 9H), 1.24 (t, *J* = 20.7 Hz, 3H), 1.13 – 0.91 (m, 4H). ESI-MS(*m/z*): 472.22 [M+H]⁺

实施例 30 (4*S*, 7*S*, *Z*)-4-(4-氟苄基)-2,5,10-三氧代-1¹H-3,6,11-三氮杂-1(4,1)-三唑并环十九烷-7-甲醛(III)



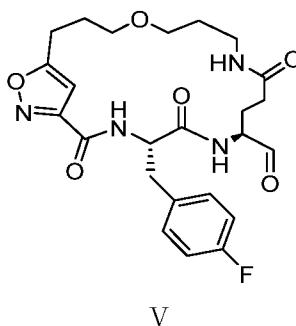
按照化合物 I 的合成方法，以中间体 18-1 为原料合成化合物 III。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 9.30 (d, *J* = 70.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 21.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.61 – 4.51 (m, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 1.90 (s, 6H), 1.64 (s, 2H), 1.22 (s, 8H).ESI-MS(*m/z*):500.25 [M+H]⁺

实施例 31 (4S, 7S, Z) -4-(4-氟苄基) -2,5,10-三氧代-15-氧杂-3,6,11-三氮杂-1(3,5)-异噁唑环十七烷-7-甲醛(IV)



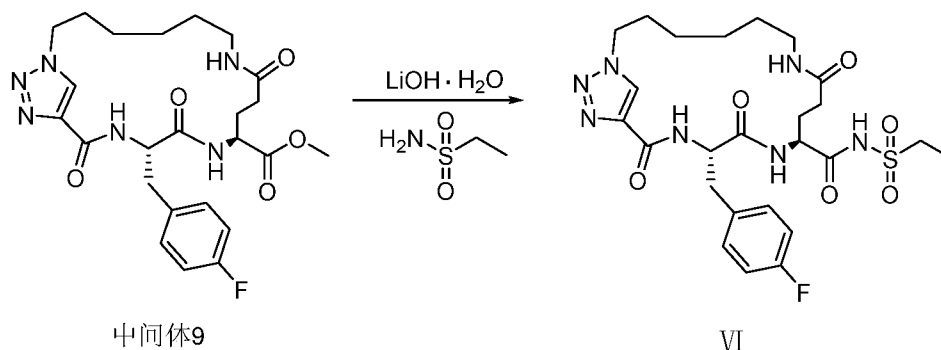
按照化合物 I 的合成方法，以中间体 24 为原料合成化合物 IV。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (s, 1H), 9.16 – 8.76 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.22 (d, *J* = 242.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.02 (d, *J* = 191.1 Hz, 4H), 1.47 (s, 2H).ESI-MS(*m/z*):474.19 [M+H]⁺

实施例 32 (4S, 7S, Z) -4-(4-氟苄基) -2,5,10-三氧代 -15-氧杂 -3,6,11-三氮杂 -1(3,5) -异噁唑杂环十八烷 -7- 甲醛 (V)



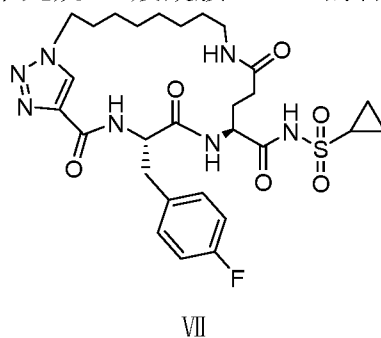
按照化合物 I 的合成方法，以中间体 29 为原料合成化合物 V。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 3H), 7.12 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.55 (td, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.07 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 9.4, 6.4, 2.9 Hz, 2H), 3.33 – 3.25 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.44 (ddd, *J* = 21.5, 13.2, 5.6 Hz, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 2H), 1.98 – 1.81 (m, 2H), 1.68 – 1.42 (m, 1H), 1.38 – 1.29 (m, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 1H).ESI-MS(*m/z*):488.21[M+H]⁺

实施例 33 (4S, 7S, Z) -N-(乙基磺酰基) -4-(4-氟苄基) -2,5,10-三氧代-1¹H-3,6,11-三氮杂-1(4,1)-三唑并环十七烷-7-羧酰胺(VI)



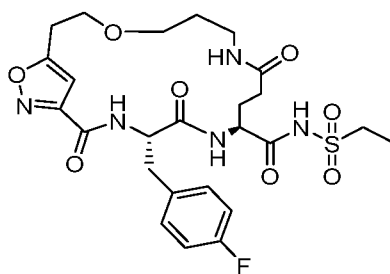
将中间体 9 (1.83 g, 6mmol) 加入至 10 mL 四氢呋喃中, 搅拌溶解。控温于 15°C-20°C 之间, 于 1h 内向反应液中滴加氢氧化锂 (0.4g, 9.6mmol) 的 10ml 水溶液。然后将反应液在 20°C 以下搅拌 1 小时。反应完毕, 反应液用饱和柠檬酸溶液调 pH 值为 2。乙酸乙酯 (10mL×2) 萃取, 合并有机相, 减压除去溶剂, 将残余物加入 10ml 水中, 打浆过滤, 干燥滤饼, 得到白色固体。将此白色固体加入至二氯甲烷和 DMF 混合溶液中, 搅拌溶解。降温至 0°C, 向反应液中加入 HATU (4.70g, 24mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA) (7.8g, 60mmol)。搅拌 30min, 依次加入乙基磺酰胺、DMAP、DBU。于室温反应 12h。反应完毕, 向反应液中加入饱和柠檬酸水溶液调 pH 值为 2, 减压除去溶剂, 将残余物加入 10ml 水中, 打浆过滤, 干燥滤饼, 柱色谱分离得白色固体。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.35 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 28.1 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.12 (d, *J* = 60.5 Hz, 3H), 2.88 – 2.61 (m, 2H), 1.97 (q, *J* = 44.8, 38.5 Hz, 8H), 1.22 (d, *J* = 40.6 Hz, 7H)。ESI-MS(*m/z*): 579.23 [M+H]⁺

实施例 34 (4*S*, 7*S*, *Z*)-*N*-(环丙基磺酰基)-4-(4-氟苄基)-2,5,10-三氧代-1¹H-3,6,11-三氮杂-1(4,1)-三唑环十九烷-7-羧酰胺 (VII) 的合成



按照化合物 VI 的合成方法, 以中间体 18-1 为原料合成化合物 VII。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 3H), 7.06 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.73 – 4.61 (m, 2H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 3H), 4.22 (s, 1H), 3.16 – 2.79 (m, 5H), 2.34 – 1.56 (m, 4H), 1.22 – 0.86 (m, 3H)。

实施例 35 (4*S*, 7*S*, *Z*)-*N*-(乙基磺酰基)-4-(4-氟苄基)-2,5,10-三氧代-15-氧杂-3,6,11-三氮杂-1(3,5)-异恶唑环十七烷-7-羧酰胺 (VIII)

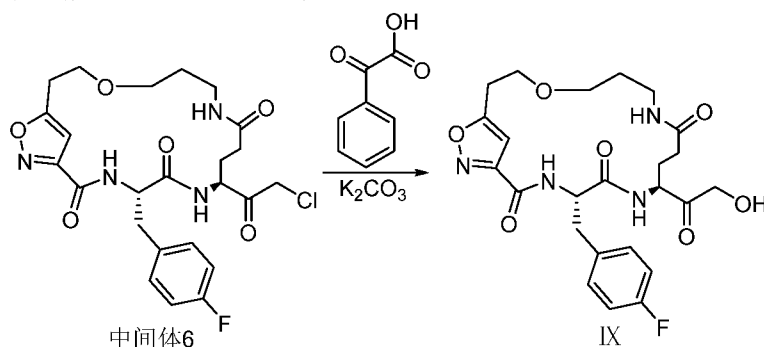


VIII

按照化合物VI的合成方法，以中间体 24 为原料合成化合物VIII。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.63-3.40 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.96 (s, 4H), 2.68 (s, 1H), 1.94 (td, J = 13.9, 11.5, 7.4 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.23 (t, 3H).

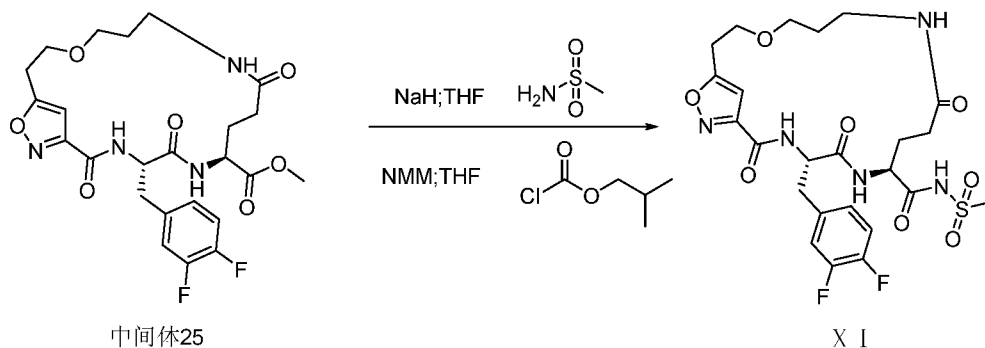
ESI-MS(m/z): 581.20 [M+H]⁺

实施例 36 (4S, 7S, Z) -7-(2-羟基乙酰基)-4-(4-氟苄基)-3, 6, 11-三氮杂-1(3, 5)-异恶唑环十七烷-2, 5, 10-三酮 (IX)



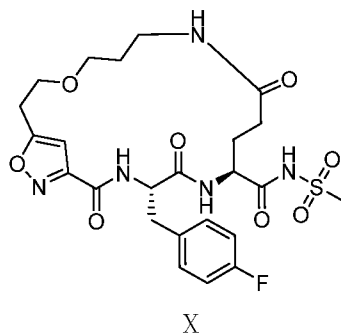
室温下，将中间体 6 (1.35g, 2.67 mmol) 加入至 DMF (25 mL) 中，然后加入苯甲酰基甲酸 (521 mg, 3.47 mmol)，加入新鲜研磨的 CsF (933mg, 6.14mmol)，将得到的悬浮液置于 65 0°C 的预热油浴中 4 小时。将反应冷却至环境温度，用乙酸乙酯 (200mL) 稀释，并用水 (3×50mL)，盐水 (50mL) 洗涤，经 MgSO₄ 干燥，过滤并真空除去溶剂。将残余物放入甲醇 (120mL) 中，加入 K₂CO₃ (38mg, 0.27mmol)，并将悬浮液在环境温度下搅拌 1 小时。通过加入 1M 盐酸中和反应，并真空除去溶剂。粗产物通过柱色谱分离得白色固体。ESI-MS(m/z): 502.22 [M+H]⁺

实施例 37 (4S, 7S, Z) -N-(甲基磺酰基)-4-(3, 4-二氟苄基)-2, 5, 10-三氧代-15-氧杂-3, 6, 11-三氮杂-1(3, 5) 异恶唑环十七烷-7-羧酸胺 (XI) 的合成



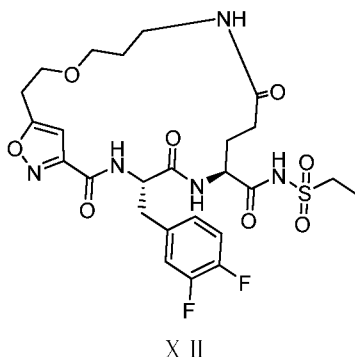
将氢氧化钠溶解于 0℃ 的 5ml 四氢呋喃溶液，加入甲基磺酰胺（78 mg，0.82 mmol）至反应液，然后移至 25℃ 搅拌 4 小时，得到混合体系 A。在 -20℃ 下，将 N-甲基吗啉溶于 6ml 四氢呋喃，加入中间体 22（200 mg，0.41mmol）搅拌 10 分钟，加入氯甲酸异丁酯（111.4 mg，0.82 mmol）搅拌 45 分钟，然后在 0℃ 下将反应体系加入至混合体系 A 中，30 分钟后移至 25℃ 搅拌 18 小时。反应结束，旋干反应体系，用二氯甲烷溶解，1mol/L 柠檬酸溶液和饱和氯化钠溶液洗涤有机相，粗产物经柱层析纯化后得到白色固体。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 12.1, 7.9, 2.2 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 11.0, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.65 (td, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 2H), 4.00 (dt, *J* = 7.3, 4.7 Hz, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 4H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.02 – 1.81 (m, 4H), 1.50 – 1.45 (m, 2H). ESI-MS(*m/z*):586.21 [M+H]⁺

实施例 38 (4*S*, 7*S*, *Z*)-*N*-(甲基磺酰基)-4-(4-氟苄基)-2, 5, 10-三氧代-15-氧杂-3, 6, 11-三氮杂-1(3, 5)异恶唑环十七烷-7-羧酸胺(X)的合成



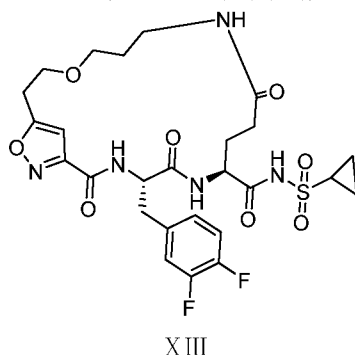
按照化合物VI的合成方法，以中间体 24 为原料合成化合物 X。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 3H), 7.05 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.62 (td, *J* = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 7.5, 5.5, 3.8 Hz, 1H), 3.77 – 3.60 (m, 2H), 3.17 (dd, *J* = 13.8, 5.2 Hz, 2H), 2.99 (dt, *J* = 11.9, 4.3 Hz, 2H), 2.96 – 2.92 (m, 1H), 2.86 (dd, *J* = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.99 – 1.75 (m, 4H), 1.48 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 2H). ESI-MS(*m/z*):568.19 [M+H]⁺

实施例 39 (4*S*, 7*S*, *Z*)-*N*-(乙基磺酰基)-4-(3, 4-二氟苄基)-2, 5, 10-三氧代-15-氧杂-3, 6, 11-三氮杂-1(3, 5)异恶唑环十八烷-7-羧酸胺(X II)的合成



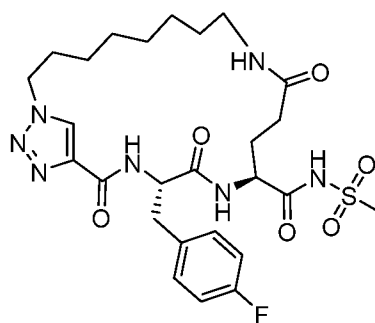
按照化合物VI的合成方法，以中间体 25 为原料合成化合物 X II。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.65 (td, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.67 (ddd, *J* = 16.6, 9.2, 4.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.62 – 2.61 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.83 (dt, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 2H), 1.51 – 1.45 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ESI-MS(*m/z*):600.19 [M+H]⁺

实施例 40 (4*S*, 7*S*, *Z*)-*N*-(环丙基磺酰基)-4-(3,4-二氟苄基)-2,5,10-三氧代-15-氧杂-3,6,11-三氮杂-1(3,5)异恶唑环十八烷-7-羧酸胺(XIII)的合成



按照化合物VI的合成方法，以中间体 25 为原料合成化合物 X III。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.93 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 4.30 (dd, *J* = 7.1, 5.3 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.26 (ddd, *J* = 9.7, 6.4, 3.5 Hz, 2H), 1.95 – 1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). ESI-MS(*m/z*):612.18 [M+H]⁺

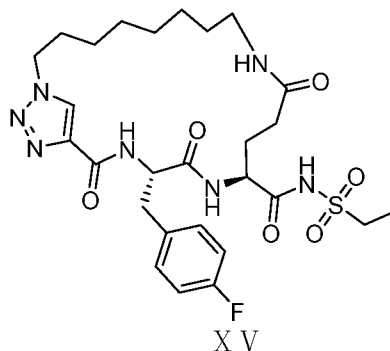
实施例 41 (4*S*, 7*S*, *Z*)-4-(4-氟苄基)-*N*-(甲基磺酰基)-2,5,10-三氧代-11H-3,6,11-三氧杂-1(4,1)-三氮唑环十九烷基-7-羧酰胺(XIV)的合成



XIV

按照化合物 X I 的合成方法，以中间体 18-1 为原料合成化合物 X IV。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.70 – 4.64 (m, 1H), 4.51 – 4.33 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 1.89 (d, *J* = 83.3 Hz, 5H), 1.37 – 0.90 (m, 12H). ESI-MS(*m/z*):594.23 [M+H]⁺

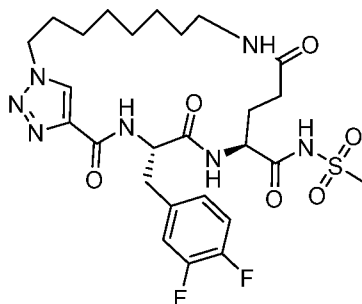
实施例 42 (4*S*, 7*S*, *Z*)-4-(4-氟苄基)-*N*-(乙基磺酰基)-2, 5, 10-三氧代-11*H*-3, 6, 11-三氧杂-1(4, 1)-三氮唑环十九烷基-7-羧酰胺 (X V) 的合成



XV

按照化合物 X I 的合成方法，以中间体 18-1 为原料合成化合物 X V。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 4.68 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 2H), 4.39 – 4.35 (m, 1H), 3.13 – 2.87 (m, 6H), 1.98 – 1.79 (m, 6H), 1.24 – 1.08 (m, 10H), 0.98 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H). ESI-MS(*m/z*):608.27 [M+H]⁺

实施例 43 (4*S*, 7*S*, *Z*)-4-(3, 4-二氟苄基)-*N*-(甲基磺酰基)-2, 5, 10-三氧代-11*H*-3, 6, 11-三氧杂-1(4, 1)-三氮唑环十九烷基-7-羧酰胺 (X VI) 的合成

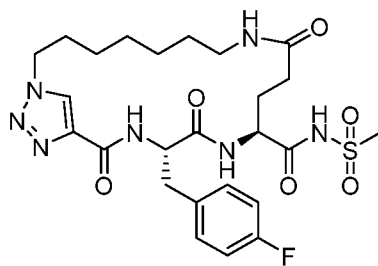


XVI

按照终产物 X I 的合成方法，以中间体 18-2 为原料，合成化合物 X VI。¹H NMR (600

MHz, DMSO- d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.28 (dt, $J = 10.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 4.67 (ddd, $J = 9.8, 8.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.47 (dt, $J = 13.7, 5.6$ Hz, 1H), 4.38 (dt, $J = 13.8, 5.6$ Hz, 1H), 4.33 (ddd, $J = 10.8, 7.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.99 (dq, $J = 12.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.85 (dq, $J = 12.3, 5.9$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 2H), 1.90 (dtd, $J = 16.5, 8.4, 7.9, 3.6$ Hz, 1H), 1.81 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.74 (ddt, $J = 13.8, 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 1.20 – 1.08 (m, 5H), 1.07 – 0.93 (m, 5H). ESI-MS(m/z):612.24 $[M+H]^+$

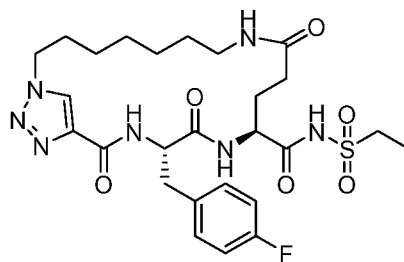
实施例 44 (4S, 7S, Z) -4-(4-氟苄基)-N-(甲基磺酰基)-2, 5, 10-三氧代 -11H-3, 6, 11-三氧杂 -1(4, 1)-三氮唑环十八烷基-7-羧酰胺 (XVII) 的合成



XVII

按照终产物 X I 的合成方法, 以中间体 17-1 为原料合成化合物 XVII。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.05 – 7.01 (m, 2H), 4.66 (ddd, $J = 10.5, 8.7, 4.3$ Hz, 1H), 4.46 (dt, $J = 13.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.39 (dt, $J = 13.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.21 (ddd, $J = 8.6, 6.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.23 (s, 4H), 3.02 (dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz, 1H), 2.76 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 4H), 1.17 – 0.93 (m, 8H). ESI-MS(m/z):580.24 $[M+H]^+$

实施例 45 (4S, 7S, Z) -4-(4-氟苄基)-N-(乙基磺酰基)-2, 5, 10-三氧代 -11H-3, 6, 11-三氧杂 -1(4, 1)-三氮唑环十八烷基-7-羧酰胺 (XVIII) 的合成

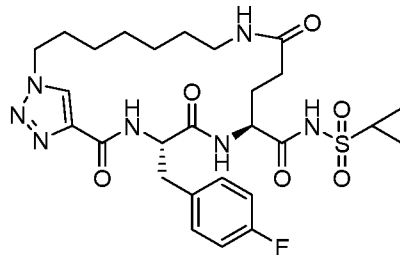


XVIII

按照终产物 X I 的合成方法, 以中间体 17-1 为原料合成终产物 XVIII。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.65 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.23 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m,

2H), 2.10 (s, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 4H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.18 – 0.87 (m, 9H).
ESI-MS(m/z):594.25 $[M+H]^+$

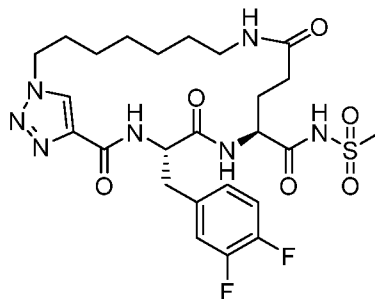
实施例 46 (4S, 7S, Z)-4-(4-氟苄基)-N-(环丙基磺酰基)-2, 5, 10-三氧代 -11H-3, 6, 11-三氧杂 -1 (4, 1) -三氮唑环十八烷基-7-羧酰胺 (X IX) 的合成



X IX

按照终产物 X I 的合成方法, 以中间体 18-1 为原料合成化合物 X IX。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.66 (ddd, $J = 10.5, 8.7, 4.3$ Hz, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 1H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.22 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.08 (s, 11H).
ESI-MS(m/z):606.27 $[M+H]^+$

实施例 47 (4S, 7S, Z)-4-(3, 4-二氟苄基)-N-(甲基磺酰基)-2, 5, 10-三氧代 -11H-3, 6, 11-三氧杂 -1 (4, 1) -三氮唑环十八烷基-7-羧酰胺 (X X) 的合成



X X

按照终产物 X I 的合成方法, 以中间体 17-2 为原料合成终产物 X X。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.26 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 1H), 4.49 – 4.43 (m, 1H), 4.43 – 4.36 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.22 (d, $J = 14.9$ Hz, 3H), 3.06 – 2.99 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.81 (d, $J = 38.3$ Hz, 4H), 1.09 (s, 8H).

实施例 48 SARS-Cov-2 3CL 蛋白酶抑制剂体外酶活实验

利用荧光共振能量转移(fluorescence resonance energy transfer,FRET)技术 测定针对 SARS-Cov-2 3CL 蛋白酶的抑制剂的酶活, 根据 Nsp5 蛋白酶识别位点设计底物:

MCA-AVLQSGFR-Lys(Dnp)-Lys-NH₂, 抑制剂最终浓度分别为 2μM, 1μM, 500nM, 250nM, 125nM, 62.5nM, 31.25nM, 15.625nM, 7.8nM, 3.9nM, 1.95nM, 同时设阴性对照。利用 96 孔板测定酶活, 100μL 反应体系包括: 50mM Tris-HCl PH7.3, 1mM EDTA, 150nM SARS-Cov-2-3CLpro, 20 μM 荧光底物 and 不同浓度的抑制剂。30°C 反应, 通过酶标仪检测荧光强度, 所得数据利用软件 GraphPad Prism 5 处理得到抑制剂的 IC₅₀。实验结果如表 1 所示。

结果表明, 化合物 I-IX 对 SARS-Cov-2 3CL 蛋白酶具有良好的抑制活性, 其 IC₅₀ 为 32-275nM。

表 1 化合物抑制 SARS-Cov-2 3CL 蛋白酶 IC₅₀

序号	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	I	0.275±0.08
2	II	0.149±0.071
3	III	0.116±0.042
4	IV	0.106±0.041
5	V	0.110±0.050
6	VI	0.195±0.051
7	VII	0.093±0.031
8	VIII	0.096±0.020
9	IX	0.032±0.015

实施例 21 EV71 3C 蛋白酶抑制剂体外酶活实验

利用反相-HPLC 法测定针对 EV71 3C 蛋白酶的抑制剂的酶活。根据 3C 蛋白酶识别位点设计多肽酶活性检测底物(LEVLFQGPSK), 抑制剂最终浓度分别为: 9μM, 3μM, 1μM, 333nM, 111nM, 同时设阴性对照。利用 96 孔板测定酶活, 100ul 反应体系包括: 50mM Tris-HCl pH7.5, 4μM EV71 3C 蛋白, 2g/L 多肽底物 and 不同浓度的抑制剂。30°C 反应, 通过酶标仪检测荧光强度, 所得数据利用软件 GraphPad Prism 5 处理得到抑制剂的 IC₅₀。实验结果如表 2 所示。

结果表明, 化合物 I-IX 的 IC₅₀ 为 0.45-6.28μM。其中化合物 III、IV、VIII 的酶抑制活性均为阳性药芦平曲韦的两倍左右, 化合物 IX 的酶抑制活性为阳性药芦平曲韦的至少三倍。结果表明, 上述化合物对 EV71 3C 蛋白酶具有良好的抑制活性。

表 2 化合物抑制 EV71 3C 蛋白酶 IC₅₀

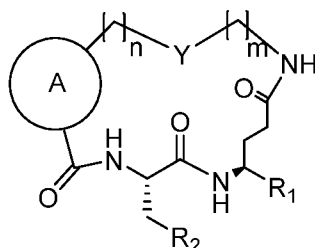
序号	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	III	0.73±0.09
2	IV	0.95±0.05

3	VIII	0.77±0.03
4	IX	0.45±0.03
5	芦平曲韦（阳性对照）	1.734±0.13

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解，根据已经公开的所有教导，可以对那些细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权 利 要 求

1、式 M 所示的环肽类化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，



式 M

式 M 中， $R_1 = \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ * - \text{C} - \text{H} \end{matrix} \quad \begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ * - \text{C} - \text{SO}_3\text{Na} \end{matrix} \quad \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ * - \text{C} - \text{NH} - \text{S}(=\text{O})_2 - \text{R}' \end{matrix} \quad \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ * - \text{C} - \text{OH} \end{matrix}$ ，其中 R' 为 C1-C6 烷基或 C3-C6 环烷基，

R₂ 为 C1-C6 烷基或 C₃-C₆ 环烷基，或被一个或多个（例如 2、3、4 个）取代基取代的芳基，所述取代基选自氟、氯、溴、碘、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、硝基；

Y 选自 C, N, O；n+m=4, 5, 6, 7 或 8；

A 环选自取代或不取代的五元或六元芳基、取代或不取代的五元或六元杂芳基。

2、如权利要求 1 所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，

式 M 中， $R_1 = \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ * - \text{C} - \text{H} \end{matrix} \quad \begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ * - \text{C} - \text{SO}_3\text{Na} \end{matrix} \quad \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ * - \text{C} - \text{NH} - \text{S}(=\text{O})_2 - \text{R}' \end{matrix} \quad \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ * - \text{C} - \text{OH} \end{matrix}$ ，其中 R' 为 C1-C3 烷基或 C3-C6 环烷基，

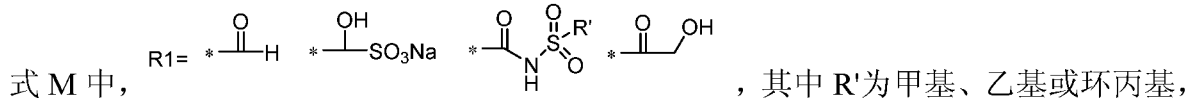
R₂ 为 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基，或一个或多个（例如 2、3、4 个）氟取代的苯环，

Y 选自 C, N, O；n+m= 5, 6 或 7，

A 环为苯环或五元杂芳基，所述杂芳基优选地含 1、2 或 3 个氮原子和/或 1、2 或 3 个氧原子。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合

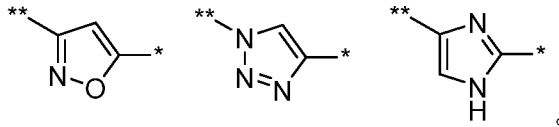
物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药,



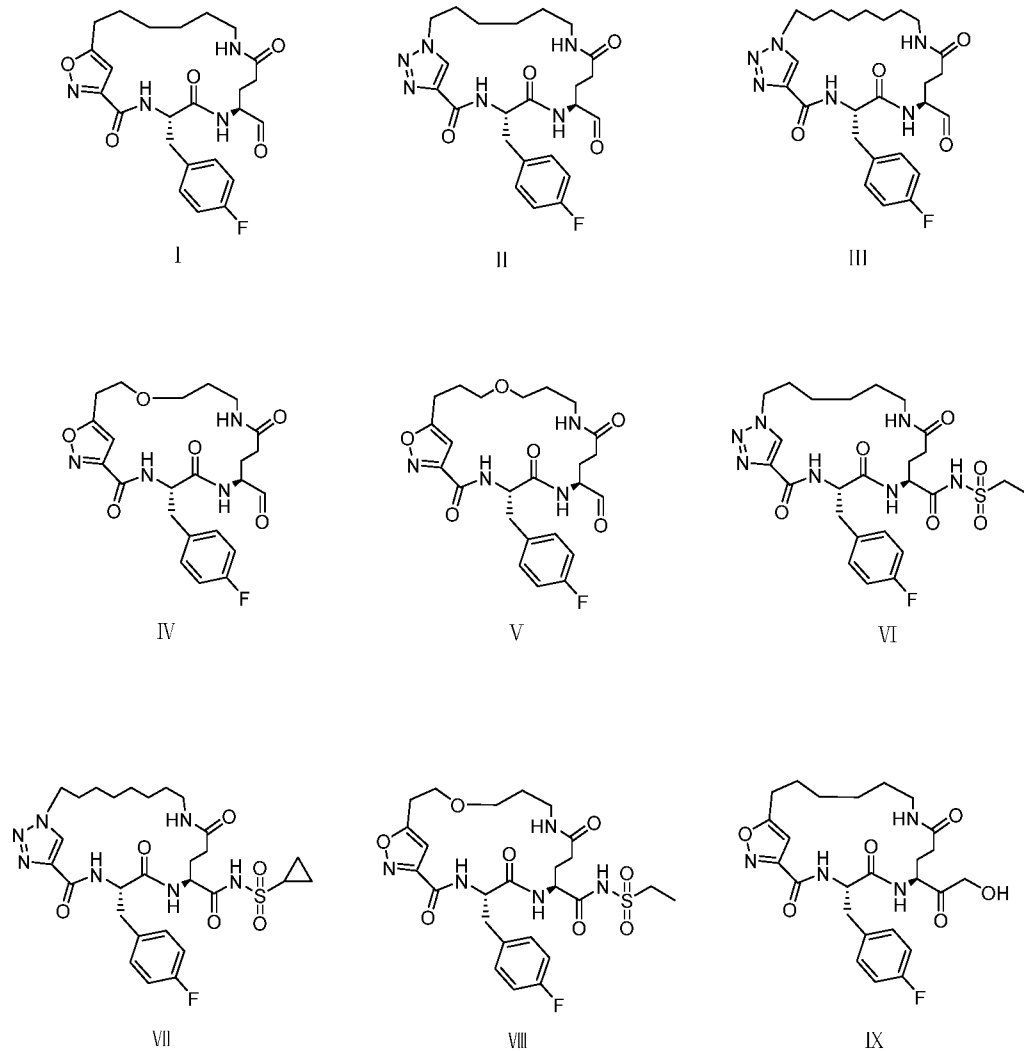
R_2 选自环丙基, 环己基、异丙基, 4-氟苯基, 3-氟苯基, 3, 4-二氟苯基,

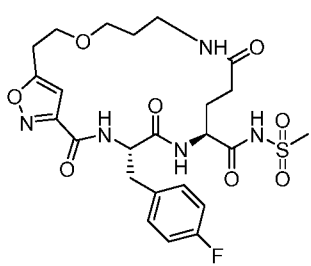
Y 选自, C, O ; $n+m= 5, 6$ 或 7

A 环选自如下 5 元杂芳基

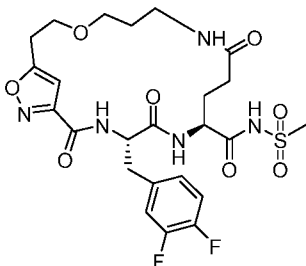


4、如权利要求 1-3 任一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物, 或者, 所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 其中所述化合物具有选自下面的结构:

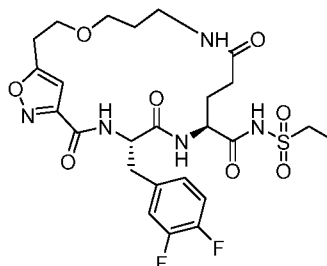




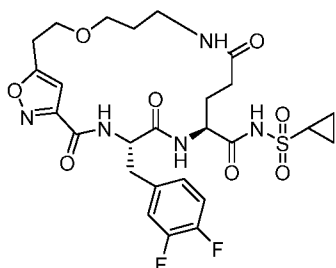
X



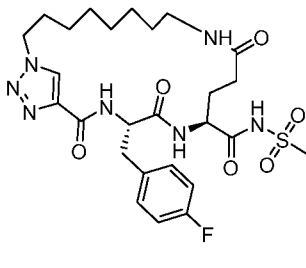
X I



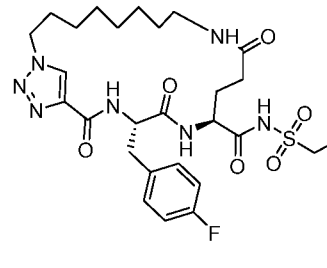
X II



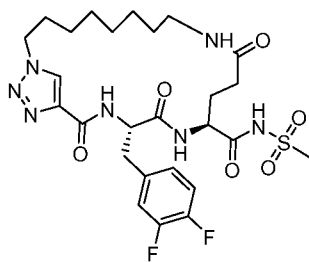
X III



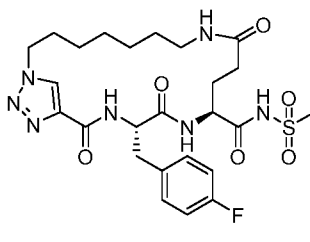
X IV



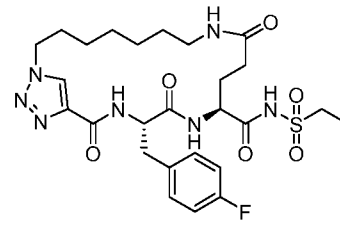
X V



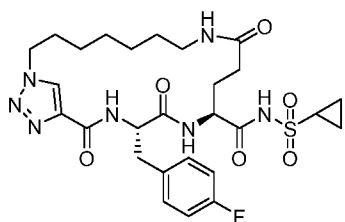
X VI



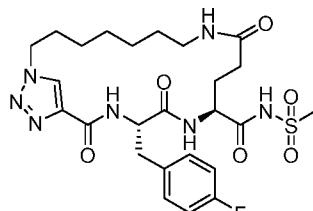
X VII



X VIII

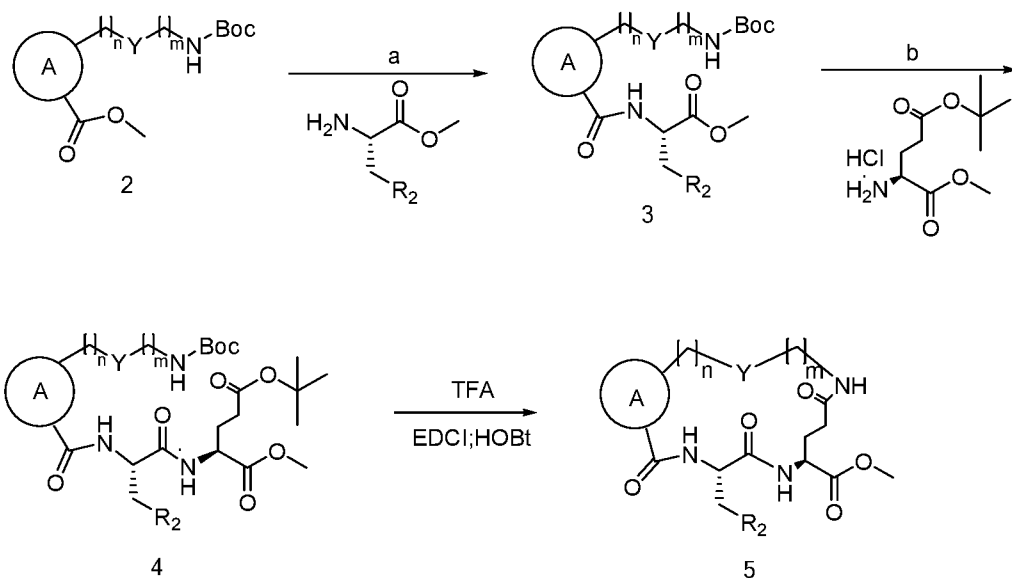


X IX



X X

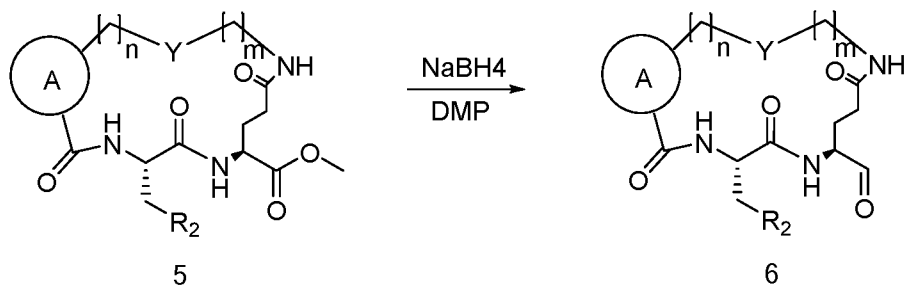
5、制备权利要求 1 ~4 任一项的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的方法，所述方法包括：通过如下反应路线合成式



5 化合物:

其中 A, R₂, m 和 n 如权利要求 1~4 任一项所述, 反应条件 a 和 b 为无机碱, 包括但不限于氢氧化钠, 碳酸钠, 氢氧化锂。

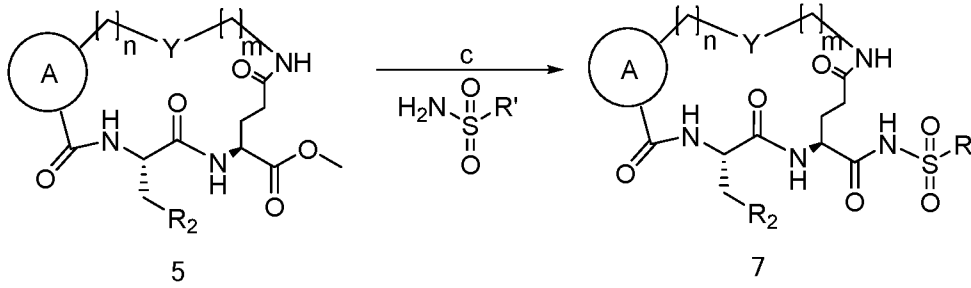
6、制备权利要求 1~4 任一项所述化合物或所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物, 或者, 所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的方法, 其中, 所述化合物具有如式 6 所示的结构, 并且式 6 化合物的合成采用如下的反应路线:



其中 A, R₂, m 和 n 如权利要求 1~4 任一项所述;

优选地, 式 5 化合物采用权利要求 5 的方法制备。

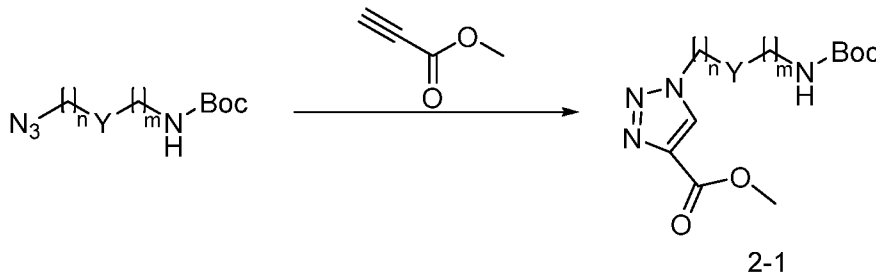
7、制备权利要求 1~4 任一项所述化合物或所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物, 或者, 所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的方法, 其中, 所述化合物具有式 7 所示的结构, 并且式 7 化合物的合成采用如下的反应路线:



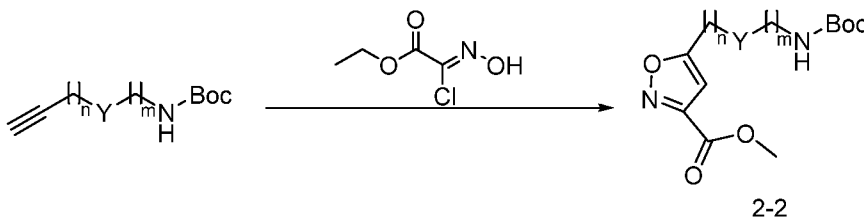
其中 A, R₂, R', m 和 n 如权利要求 1~4 任一项所述, 反应条件 c 为无机碱, 包括但不限于氢氧化钠, 碳酸钠, 氢氧化锂;

优选地, 式 5 化合物采用权利要求 5 的方法制备。

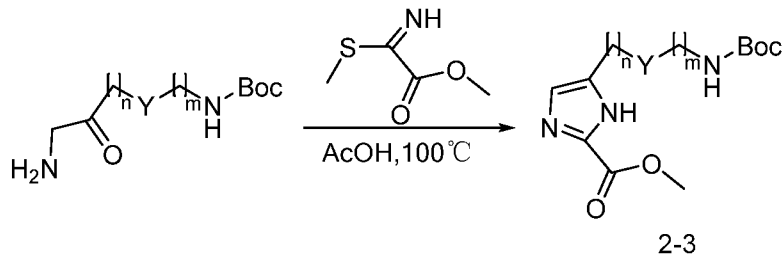
8、权利要求 5~7 任一项所述的方法, 其中, 式 2 化合物具有式 2-1 所示的结构, 并且式 2-1 化合物通过如下反应路线制备:



9、权利要求 5~7 任一项所述的方法, 其中, 式 2 化合物具有式 2-2 所示的结构, 并且式 2-2 化合物通过如下反应路线制备:



10、权利要求 5~7 任一项所述的方法, 其中, 式 2 化合物具有式 2-3 所示的结构, 并且式 2-3 化合物通过如下反应路线制备:



11、一种药物组合物，其包含至少一种权利要求 1~4 任一项所定义的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药；任选地，所述药物组合物还包含至少一种药学上可接受的赋形剂、载体、介质或助剂。

12、权利要求 11 的药物组合物，其还包含 EV71 抗病毒剂；

优选地，所述 EV71 抗病毒剂是选自 3D 蛋白酶抑制剂和 VP1 蛋白抑制剂的抗病毒制剂。

13、权利要求 11 或 12 的药物组合物，其用于预防/治疗受试者的与病毒感染相关的疾病，所述病毒选自小 RNA 病毒（例如肠道病毒属、人类鼻病毒属（HRV）和甲型肝炎病毒属（HAV）），以及冠状病毒。其中，所述肠病毒包括但不限于肠病毒 71(EV71)、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 A、柯萨奇病毒 B，所述冠状病毒包括但不限于 SARS-CoV-2、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV；

优选地，所述药物组合物用于预防/治疗受试者的肠病毒 71(EV71)感染疾病或 SARS-CoV-2 感染疾病。

14、如权利要求 1~4 任一项所定义的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备药物中的用途，所述药物为病毒蛋白酶抑制剂；

优选地，所述病毒选自小 RNA 病毒（例如肠道病毒属（例如柯萨奇病毒（CV）、脊髓灰质炎病毒（PV）、肠道病毒 71 型）、人类鼻病毒属（HRV）和甲型肝炎病毒属（HAV）），以及冠状病毒（例如 SARS-CoV-2、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV）；

优选地，所述蛋白酶为 3C/3CL 蛋白酶。

15、如权利要求 1~4 任一项所定义的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备药物中的用途，所述药物为抗病毒药物；

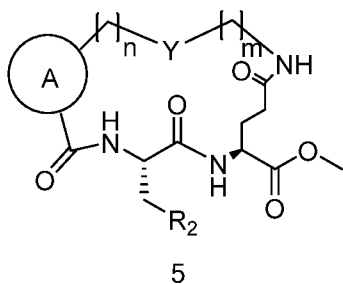
优选地，所述抗病毒药物针对的病毒选自小 RNA 病毒（例如肠道病毒属（例如柯萨奇病毒（CV）、脊髓灰质炎病毒（PV）、肠道病毒 71 型）、人类鼻病毒属（HRV）和甲型肝炎病毒属（HAV）），以及冠状病毒（例如 SARS-CoV-2、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV）。

16、如权利要求 1~4 任一项所定义的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物药学上可接受的盐、多晶型物、共晶物或溶剂化物，或者，所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备药物中的用途，所述药物用于预防/治疗受试者的与病毒感染相关的疾病，所述病毒选自小 RNA 病毒（例如肠道病毒属、人类鼻病毒属（HRV）和甲型肝炎病毒属（HAV）），以及冠状病毒；

优选地，所述肠病毒选自肠病毒 71(EV71)、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 A、柯萨奇病毒 B；

优选地，所述冠状病毒选自 SARS-CoV-2、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV 和 MERS-CoV。

17、具有式 5 所示结构的化合物：



其中 A, R_2 , m 和 n 如权利要求 1~4 任一项所述。

18、权利要求 17 所述的具有式 5 所示结构的化合物作为中间体制备环肽类化合物的用途，所述环肽类化合物如权利要求 1~4 任一项所述。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/072680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 38/12(2006.01)i; A61K 31/00(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS; CNTXT; DWPI; SIPOABS; STNext; CNKI: 军事科学院军事医学研究院; 李行舟; 环肽; 病毒; structure search; Cyclic peptide; virus; 3CL; 3C; AG7088; Rupintrivirv		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1431995 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 23 July 2003 (2003-07-23) description page 1 paragraph 1, claims 1, 86	1-18
A	WO 9743305 A1 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 20 November 1997 (1997-11-20) claims 1-45	1-18
A	CN 1311793 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 05 September 2001 (2001-09-05) entire document	1-18
A	WO 9931122 A1 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 24 June 1999 (1999-06-24) claims 1-34	1-18
A	WO 0190095 A1 (APOTEX INC.) 29 November 2001 (2001-11-29) entire document	1-18
A	WO 2004093860 A1 (PFIZER INC.) 04 November 2004 (2004-11-04) entire document	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 18 March 2022		Date of mailing of the international search report 29 March 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/072680

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DRAGOVICH, P.S. et al. "Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors. 4. Incorporation of P1 Lactam Moieties as L-Glutamine Replacements;" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> ;, Vol. 42, No. 7, 19 March 1999 (1999-03-19), pages 1213-1224, abstract, Figure 1.	1-18
.....		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/072680

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1431995	A	23 July 2003	CA	2406475	A1	25 October 2001
				JP	2003531139	A	21 October 2003
				ZA	200208257	B	25 July 2003
				HU	0300928	A2	28 August 2003
				HU	0300928	A3	29 August 2005
				AU	5163901	A	30 October 2001
				EP	1274682	A2	15 January 2003
				US	2003225042	A1	04 December 2003
				US	6872745	B2	29 March 2005
				PL	365198	A1	27 December 2004
				SV	2001000379	A	16 October 2001
				KR	20030019350	A	06 March 2003
				PE	20011277	A1	07 January 2002
				UY	26666	A1	30 November 2001
				AR	028338	A1	07 May 2003
				PA	8515201	A1	24 October 2002
				US	2005101651	A1	12 May 2005
				MX	PA02010195	A	25 April 2003
				BR	0110077	A	17 June 2003
				US	2002006943	A1	17 January 2002
				US	6610730	B2	26 August 2003
IL	152243	D0	29 May 2003				
WO	0179167	A2	25 October 2001				
WO	0179167	A3	28 February 2002				
WO	9743305	A1	20 November 1997	ES	2242225	T3	01 November 2005
				EP	0910572	A1	28 April 1999
				EP	0910572	B1	27 April 2005
				CO	4950551	A1	01 September 2000
				AT	294187	T	15 May 2005
				AU	3005997	A	05 December 1997
				AU	722704	B2	10 August 2000
				AR	007128	A1	13 October 1999
				PA	8429901	A1	29 September 2000
				DE	69733137	D1	02 June 2005
				DE	69733137	T2	02 March 2006
				GT	199700061	A	04 November 1998
				CA	2254343	A1	20 November 1997
				JP	2000506903	A	06 June 2000
CN	1311793	A	05 September 2001	PT	1073672	E	30 January 2004
				DE	69928140	D1	08 December 2005
				CA	2326763	A1	11 November 1999
				SK	16042000	A3	10 May 2001
				SK	284714	B6	08 September 2005
				CN	1198838	C	27 April 2005
				BG	104899	A	31 August 2001
				LT	2000109	A	25 May 2001
				LT	4846	B	25 October 2001
				AT	308557	T	15 November 2005
				TR	200003159	T2	21 September 2001
				DE	69910762	D1	02 October 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/072680

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		DE 69910762 T2	11 March 2004
		US 2003130204 A1	10 July 2003
		US 6995142 B2	07 February 2006
		ES 2205760 T3	01 May 2004
		EP 1073672 A1	07 February 2001
		EP 1073672 B1	27 August 2003
		KR 20010043004 A	25 May 2001
		US 2006046966 A1	02 March 2006
		HU 0400624 A2	28 June 2004
		HR P20000623 A2	30 April 2001
		EE 200000621 A	17 June 2002
		NZ 507633 A	31 October 2003
		JP 2003526600 A	09 September 2003
		LV 12666 A	20 May 2001
		LV 12666 B	20 November 2001
		DK 1073672 T3	08 December 2003
		PL 351250 A1	07 April 2003
		IS 5633 A	22 September 2000
		NO 20005411 L	27 October 2000
		NO 20005411 D0	27 October 2000
		EA 200001133 A1	27 August 2001
		EA 003856 B1	30 October 2003
		US 6531452 B1	11 March 2003
		OA 11503 A	10 May 2004
		AP 200001934 A0	31 December 2000
		AP 2000001934 A0	31 December 2000
		SI 20428 A	30 June 2001
		YU 66000 A	31 December 2003
		AT 248186 T	15 September 2003
		GE P20022824 B	10 June 2002
		BR 9910573 A	16 January 2001
		IL 138609 D0	31 October 2001
		AU 2028799 A	23 November 1999
		AU 768539 B2	18 December 2003
		WO 9957135 A1	11 November 1999
WO	9931122 A1	24 June 1999	
		JP 2002508389 A	19 March 2002
		BR 9813651 A	03 October 2000
		PL 341435 A1	09 April 2001
		KR 20010033236 A	25 April 2001
		IS 5510 A	25 May 2000
		WO 9931122 A9	30 September 1999
		AU 1826299 A	05 July 1999
		AU 762682 B2	03 July 2003
		CA 2312940 A1	24 June 1999
		NO 20003067 D0	15 June 2000
		NO 20003067 L	15 August 2000
		EP 1037905 A1	27 September 2000
		US 5962487 A	05 October 1999
		IL 136308 D0	20 May 2001
		NZ 505034 A	25 July 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/CN2022/072680

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				HU 0100149 A2	28 June 2001
				HU 0100149 A3	28 December 2001
WO	0190095	A1	29 November 2001	AU 5999001 A	03 December 2001
				US 6468977 B1	22 October 2002
WO	2004093860	A1	04 November 2004	TW 200424175 A	16 November 2004

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/072680

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 38/12(2006.01)i; A61K 31/00(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS;CNTXT;DWPI;SIP0ABS;STNext;CNKI:军事科学院军事医学研究院;李行舟;环肽;病毒;结构检索;Cyclic peptide; virus;3CL;3C;AG7088;Rupintrivirvr</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 1431995 A (阿格罗尼制药公司) 2003年7月23日 (2003 - 07 - 23) 说明书第1页第1段, 权利要求1, 86</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 9743305 A1 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 1997年11月20日 (1997 - 11 - 20) 权利要求1-45</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1311793 A (阿格罗尼制药公司) 2001年9月5日 (2001 - 09 - 05) 全文</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 9931122 A1 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 1999年6月24日 (1999 - 06 - 24) 权利要求1-34</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 0190095 A1 (APOTEX INC.) 2001年11月29日 (2001 - 11 - 29) 全文</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004093860 A1 (PFIZER INC.) 2004年11月4日 (2004 - 11 - 04) 全文</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 1431995 A (阿格罗尼制药公司) 2003年7月23日 (2003 - 07 - 23) 说明书第1页第1段, 权利要求1, 86	1-18	A	WO 9743305 A1 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 1997年11月20日 (1997 - 11 - 20) 权利要求1-45	1-18	A	CN 1311793 A (阿格罗尼制药公司) 2001年9月5日 (2001 - 09 - 05) 全文	1-18	A	WO 9931122 A1 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 1999年6月24日 (1999 - 06 - 24) 权利要求1-34	1-18	A	WO 0190095 A1 (APOTEX INC.) 2001年11月29日 (2001 - 11 - 29) 全文	1-18	A	WO 2004093860 A1 (PFIZER INC.) 2004年11月4日 (2004 - 11 - 04) 全文	1-18
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
A	CN 1431995 A (阿格罗尼制药公司) 2003年7月23日 (2003 - 07 - 23) 说明书第1页第1段, 权利要求1, 86	1-18																					
A	WO 9743305 A1 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 1997年11月20日 (1997 - 11 - 20) 权利要求1-45	1-18																					
A	CN 1311793 A (阿格罗尼制药公司) 2001年9月5日 (2001 - 09 - 05) 全文	1-18																					
A	WO 9931122 A1 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 1999年6月24日 (1999 - 06 - 24) 权利要求1-34	1-18																					
A	WO 0190095 A1 (APOTEX INC.) 2001年11月29日 (2001 - 11 - 29) 全文	1-18																					
A	WO 2004093860 A1 (PFIZER INC.) 2004年11月4日 (2004 - 11 - 04) 全文	1-18																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年3月18日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年3月29日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>吴铁生</p> <p>电话号码 (86) 10-53961870</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	DRAGOVICH, P. S. 等. "Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors. 4. Incorporation of P1 Lactam Moieties as L-Glutamine Replacements; " Journal of Medicinal Chemistry; , 第42卷, 第7期, 1999年3月19日 (1999 - 03 - 19), 第1213-1224页, 摘要, Figure 1.	1-18

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/072680

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1431995	A	2003年7月23日	CA	2406475	A1	2001年10月25日
				JP	2003531139	A	2003年10月21日
				ZA	200208257	B	2003年7月25日
				HU	0300928	A2	2003年8月28日
				HU	0300928	A3	2005年8月29日
				AU	5163901	A	2001年10月30日
				EP	1274682	A2	2003年1月15日
				US	2003225042	A1	2003年12月4日
				US	6872745	B2	2005年3月29日
				PL	365198	A1	2004年12月27日
				SV	2001000379	A	2001年10月16日
				KR	20030019350	A	2003年3月6日
				PE	20011277	A1	2002年1月7日
				UY	26666	A1	2001年11月30日
				AR	028338	A1	2003年5月7日
				PA	8515201	A1	2002年10月24日
				US	2005101651	A1	2005年5月12日
				MX	PA02010195	A	2003年4月25日
				BR	0110077	A	2003年6月17日
				US	2002006943	A1	2002年1月17日
				US	6610730	B2	2003年8月26日
IL	152243	D0	2003年5月29日				
WO	0179167	A2	2001年10月25日				
WO	0179167	A3	2002年2月28日				
WO	9743305	A1	1997年11月20日	ES	2242225	T3	2005年11月1日
				EP	0910572	A1	1999年4月28日
				EP	0910572	B1	2005年4月27日
				CO	4950551	A1	2000年9月1日
				AT	294187	T	2005年5月15日
				AU	3005997	A	1997年12月5日
				AU	722704	B2	2000年8月10日
				AR	007128	A1	1999年10月13日
				PA	8429901	A1	2000年9月29日
				DE	69733137	D1	2005年6月2日
				DE	69733137	T2	2006年3月2日
				GT	199700061	A	1998年11月4日
				CA	2254343	A1	1997年11月20日
JP	2000506903	A	2000年6月6日				
CN	1311793	A	2001年9月5日	PT	1073672	E	2004年1月30日
				DE	69928140	D1	2005年12月8日
				CA	2326763	A1	1999年11月11日
				SK	16042000	A3	2001年5月10日
				SK	284714	B6	2005年9月8日
				CN	1198838	C	2005年4月27日
				BG	104899	A	2001年8月31日
				LT	2000109	A	2001年5月25日
				LT	4846	B	2001年10月25日
				AT	308557	T	2005年11月15日
				TR	200003159	T2	2001年9月21日
				DE	69910762	D1	2003年10月2日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/072680

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		DE 69910762 T2	2004年3月11日
		US 2003130204 A1	2003年7月10日
		US 6995142 B2	2006年2月7日
		ES 2205760 T3	2004年5月1日
		EP 1073672 A1	2001年2月7日
		EP 1073672 B1	2003年8月27日
		KR 20010043004 A	2001年5月25日
		US 2006046966 A1	2006年3月2日
		HU 0400624 A2	2004年6月28日
		HR P20000623 A2	2001年4月30日
		EE 200000621 A	2002年6月17日
		NZ 507633 A	2003年10月31日
		JP 2003526600 A	2003年9月9日
		LV 12666 A	2001年5月20日
		LV 12666 B	2001年11月20日
		DK 1073672 T3	2003年12月8日
		PL 351250 A1	2003年4月7日
		IS 5633 A	2000年9月22日
		NO 20005411 L	2000年10月27日
		NO 20005411 D0	2000年10月27日
		EA 200001133 A1	2001年8月27日
		EA 003856 B1	2003年10月30日
		US 6531452 B1	2003年3月11日
		OA 11503 A	2004年5月10日
		AP 200001934 A0	2000年12月31日
		AP 2000001934 A0	2000年12月31日
		SI 20428 A	2001年6月30日
		YU 66000 A	2003年12月31日
		AT 248186 T	2003年9月15日
		GE P20022824 B	2002年6月10日
		BR 9910573 A	2001年1月16日
		IL 138609 D0	2001年10月31日
		AU 2028799 A	1999年11月23日
		AU 768539 B2	2003年12月18日
		WO 9957135 A1	1999年11月11日
WO 9931122 A1	1999年6月24日	JP 2002508389 A	2002年3月19日
		BR 9813651 A	2000年10月3日
		PL 341435 A1	2001年4月9日
		KR 20010033236 A	2001年4月25日
		IS 5510 A	2000年5月25日
		WO 9931122 A9	1999年9月30日
		AU 1826299 A	1999年7月5日
		AU 762682 B2	2003年7月3日
		CA 2312940 A1	1999年6月24日
		NO 20003067 D0	2000年6月15日
		NO 20003067 L	2000年8月15日
		EP 1037905 A1	2000年9月27日
		US 5962487 A	1999年10月5日
		IL 136308 D0	2001年5月20日
		NZ 505034 A	2003年7月25日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/072680

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				HU	0100149	A2	2001年6月28日
				HU	0100149	A3	2001年12月28日
WO	0190095	A1	2001年11月29日	AU	5999001	A	2001年12月3日
				US	6468977	B1	2002年10月22日
WO	2004093860	A1	2004年11月4日	TW	200424175	A	2004年11月16日