

(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
2018 年 4 月 5 日 (05.04.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/059331 A1

(51) 国际专利分类号:

C07K 7/06 (2006.01) **A61P 3/12** (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **A61P 11/14** (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) **A61P 27/06** (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/103027

(22) 国际申请日: 2017 年 9 月 22 日 (22.09.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610852604.8 2016年9月27日 (27.09.2016) CN

(71) 申请人: 四川科伦博泰生物医药股份有限公司 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。

(72) 发明人: 蔡家强(CAI, Jiaqiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。田强(TIAN, Qiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。赵明亮(ZHAO, Mingliang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。

华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。曾宏(ZENG, Hong); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。宋宏梅(SONG, Hongmei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。郁楠(YU, Nan); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。邓华(DENG, Hua); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。钟维(ZHONG, Wei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。杨龙(YANG, Long); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。吴雷(WU, Lei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。黄海涛(HUANG, Haitao); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。吴勇勇(WU, Yongyong); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。苏东海(SU, Donghai); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。周信(ZHOU, Xing); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。

(54) Title: POLYAMIDE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 多酰胺化合物及其用途

(57) Abstract: The present invention relates to a polyamide compound and a use thereof; specifically, the present invention relates to a type of polyamide compound (which preferably contains one or more amide bonds formed by the condensation of same or different L-amino acids or D-amino acids), or stereoisomers thereof, polymorphs thereof, solvates thereof, or metabolites thereof, prodrugs thereof or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof, or pharmaceutical compositions thereof, as well as a method for preparing the polyamide compound and a use thereof in the prevention or treatment of diseases associated with a κ -opioid receptor. The polyamide compound of the present invention has excellent κ -opioid receptor agonistic activities and hydrophilic ability, thus having a lesser ability of penetrating the blood-brain barrier and a lowered capacity for entering the brain. The compound of the present invention has higher selectivity for a κ -opioid receptor, lowered addictiveness, improved pharmacokinetic properties, and improved safety (lower toxicity and/or fewer side effects, good patient compliance, and/or a lesser propensity for developing tolerance, among other excellent medicinal properties).

(57) 摘要: 本发明涉及多酰胺化合物及其用途, 具体地, 本发明涉及一类多酰胺化合物(其优选含有由相同或不同的L-氨基酸或D-氨基酸缩合形成的一个或多个酰胺键)、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或其药物组合物, 以及该类多酰胺化合物的制备方法及其在预防或治疗与 κ 阿片样物质受体相关的疾病中的用途。本发明的多酰胺化合物具有优异的 κ 阿片样物质受体激动效能、亲水能力和由此更小的穿透血脑屏障以及更低的进入脑部的能力。本发明的化合物对于 κ 阿片样物质受体更高的选择性、更低的成瘾性、改善的药物代谢动力学性质、改善的安全性(较低的毒性和/或较少的副作用、良好的患者顺应性, 和/或较不易产生耐受性等更优异的成药性质)。



Xin); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 **谭玉婷(TAN, Yuting)**; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 **王利春(WANG, Lichun)**; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。 **王晶翼(WANG, Jingyi)**; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号, Sichuan 611138 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (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, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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)。

根据细则4.17的声明:

- 关于发明人身份(细则4.17(i))
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

多酰胺化合物及其用途

技术领域

本发明涉及医药领域，具体地，本发明涉及多酰胺化合物(其优选含有由相同或不同的L-氨基酸或D-氨基酸缩合形成的一个或多个酰胺键的化合物)、包含其的药物组合物及其在预防或治疗 κ 阿片样物质受体相关的疾病中的用途。

背景技术

阿片样物质受体(μ 、 δ 和 κ)广泛存在于中枢神经系统和外周神经系统。传统阿片样物质受体激动剂(如吗啡及其衍生物)是治疗慢性关节炎、炎症性神经痛、术后疼痛以及各种癌症引起的中到重度疼痛的最有效的药物。但全身施用传统阿片类镇痛药物会产生副作用，如呼吸抑制、药物成瘾、便秘、恶心、意识模糊和产生耐受等。 κ 阿片样物质受体激动剂与 μ 阿片样物质受体激动剂不同，其不会导致呼吸抑制和便秘，并且研究表明其成瘾性更低(Clark C, Halfpenny P, Hill R 等人, J. Med. Chem., 1988, 31 831-836)。通过向外周患处直接施用低剂量的 κ 阿片样物质受体激动剂不会产生全身反应,从而避免了镇定和焦虑等不期望的症状。在机体正常情况下外周施用阿片样物质受体激动剂没有任何镇痛效果,在有炎症或组织损伤时,外周阿片样物质受体功能增强,在施用阿片样物质受体激动剂后发挥镇痛效果(Persson T, Calafat J, Janssen H 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2002, 291, 844-854)。另外,机体对于 κ 阿片样物质受体激动剂也不容易产生耐受(Stein A, Helmke K, Szopko C 等人, Dtsch. Med. Wochenschr., 1996, 121, 255)。

Auh 和 Ro 等人向SD大鼠右后足跖面注射完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)引起痛觉过敏,3天后在大鼠右后足跖面注射三种浓度的U50488(一种特异性 κ 阿片样物质受体激动剂)。该研究结果表明:外周施用 κ 阿片样物质受体激动剂能明显减轻疼痛和痛觉过敏,并且在高剂量下,抗痛觉过敏作用的性别差异更加明显,这一结果在临床疼痛模型中也进一步得到证实(Auh QS, Ro JY. Neurosci. Lett., 2012, 524, 111-115)。有报道表明激活 κ 阿片样物质受体能够抑制炎症痛觉过敏,其机制可能通过nNOS/NO信号通路来刺激PI3K γ /AKT信号而实现(Cunha TM, Souza GR, Domingues AC 等人, Mol. Pain, 2012, 8, 10)。

第一代 κ 阿片样物质受体激动剂包括螺朵林和依那朵林,将这些药物口服给药后,其

可以进入脑部。虽然在起效剂量下,上述药物的副作用要小于吗啡,但还是由于其产生的躁动和致幻等副作用而停止了对它的进一步开发。第二代 κ 阿片样物质受体激动剂(例如阿西马朵林)与第一代 κ 阿片样物质受体激动剂的化学结构类似,但其外周选择性更高(Barber A, Bartoszyk G, Bender H 等人, Br. J. Pharmacol. 1994, 113, 1317-1327)。然而由于在许可剂量下的麻醉效果较差,已经放弃将其作为阿片类麻醉品的开发,而是将其用于治疗消化系统疾病,例如肠易激综合征(Camilleri M. Neurogastroenterol. Motil., 2008, 20, 971-979)。

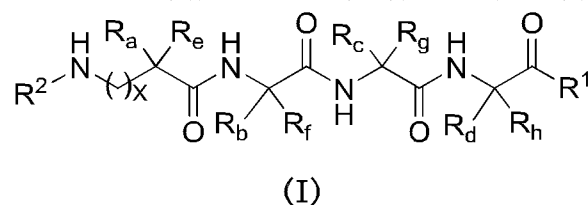
CN 101627049 B 公开了一类具有多肽链的合成肽酰胺,其可作为 κ 阿片样物质受体的配体。对于其是否能够开发为药物还需要进一步研究。

虽然现有技术中已经存在一些 κ 阿片样物质受体激动剂,但是仍然需要具有改善的活性和/或成药性的新型 κ 阿片样物质受体激动剂。

发明内容

本申请发明人通过深入的研究和创造性的劳动,得到一系列新的含有酰胺键的化合物,这类新型含有酰胺键的化合物不仅具有优异的 κ 阿片样物质受体激动效能(对 κ 阿片样物质受体的高亲和力),还具有非常大的亲水能力和由此更小的穿透血脑屏障以及更低的进入脑部的能力。在一些优选的实施方案中,本发明的化合物还具有与 μ 和 δ 阿片样物质受体相比,对于 κ 阿片样物质受体更高的选择性(对于 μ 和 δ 阿片样物质受体所具有的 EC_{50} 可以比对于 κ 阿片样物质受体所具有的 EC_{50} 大至少 10 倍、优选大至少 100 倍,并且特别优选大至少 1000 倍)、更低的成瘾性、更好的物理化学性质(例如溶解度、物理和/或化学稳定性)、改善的药物代谢动力学性质(例如对细胞色素 P_{450} 同工酶较低的抑制、改善的生物利用度、合适的半衰期和作用持续时间)、改善的安全性(较低的毒性和/或较少的副作用(如对外周神经系统的副作用、呼吸抑制、镇静、致幻、抗利尿、恶心、呕吐、便秘、依赖等))、良好的患者顺应性,和/或较不易产生耐受性等更优异的成药性质。

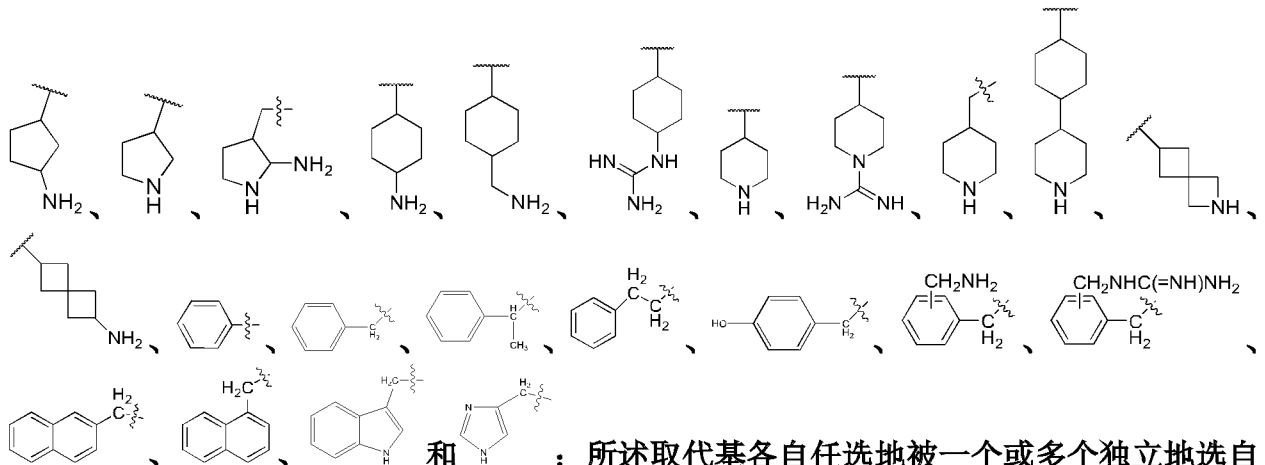
本发明的一个方面提供化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯,其中所述化合物具有式(I)的结构:



其中:

X 为选自 0 到 6 中的任意整数；

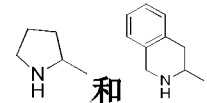
R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自下列取代基：H、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3(CH_2)_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 、 $(CH_3)_3C-$ 、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、 $CH_3SCH_2CH_2-$ 、 $HOCH_2-$ 、 $CH_3CH(OH)-$ 、 $H_2NC(O)CH_2-$ 、 $H_2NC(O)CH_2CH_2-$ 、 $HSCH_2-$ 、 $HOOCCCH_2-$ 、 $HOOCCCH_2CH_2-$ 、 H_2NCH_2- 、 $H_2NCH_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_3CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_4CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_5CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_3CH_2-$ 、



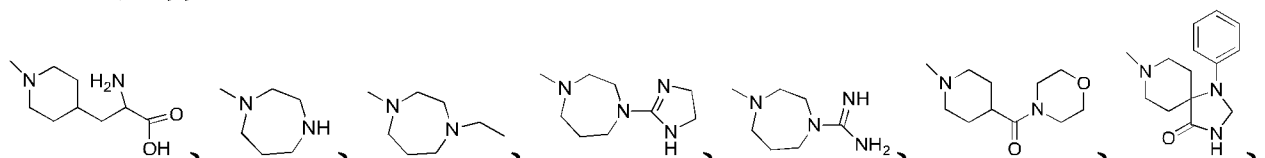
；所述取代基各自任选地被一个或多个独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-CONH_2$ 、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代；

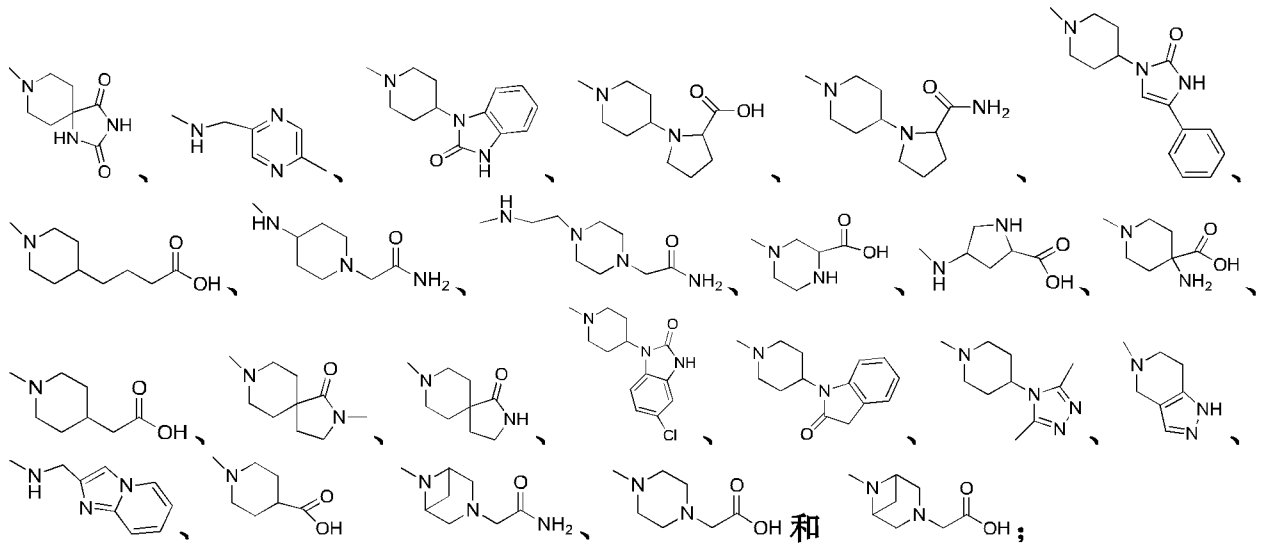
R_e 、 R_f 、 R_g 和 R_h 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

R^2 选自 H、 C_{1-6} 烷基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-苄甲氧羰基、烯丙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基、对甲苯磺酰基、邻硝基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、特戊酰基、苯基、苯甲酰基、三苯甲基、苄基、2,4-二甲氧基苄基和对甲氧基苄基，其中， R^2 （例如 C_{1-6} 烷基）任选地被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基和 $-CONH_2$ 的基团取代；或者，

R^2 连同 R_a 以及其各自所连接的原子共同形成选自以下的环状基团：；

R^1 可选自：





R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R^1 中的至少一个基团进一步被一个或多个W基团取代；

所述W基团选自：被1-10个羟基或氨基取代的 C_{1-10} 烷基、单糖、由2-20个，优选2-10个，特别优选2-5个相同或不同的单糖组成的多糖、 $R^3O((CH_2)_qO)_m(CH_2)_i-$ 、 $-(C(R^4)_2)_iCON(R^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iNP(=O)(OR^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iSO_2N(R^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iCO_2R^5$ 、 $-(C(R^4)_2)_iP(=O)(OR^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iOP(=O)(OR^5)_2$ 和 $-(C(R^4)_2)_iS(=O)_2OR^5$ ；

R^3 选自H和 C_{1-4} 烷基；

R^4 在每次出现时各自独立地选自H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-14元杂芳基；

R^5 在每次出现时各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-14元杂芳基；

i在每次出现时各自独立地为选自0-6，优选1-5，特别优选1-2中的任意整数；

q为选自1-5，优选1-3，特别优选2中的任意整数；并且，

m为选自0-100，优选0-50，特别优选0-20中的任意整数。

本发明的另一方面提供药物组合物，其包含预防或治疗有效量的本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯，以及一种或多种药学上可接受的载体。

本发明的另一方面提供本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物在制备用于预防或治疗与κ阿片样物质受体相关的疾病的药物中的用途。

本发明的另一方面提供本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、

或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物，其用于预防或治疗与 κ 阿片样物质受体相关的疾病。

本发明的另一方面提供预防或治疗与 κ 阿片样物质受体相关的疾病的方法，所述方法包括向需要其的个体给药有效量的本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物。

本发明中所述与 κ 阿片样物质受体相关的疾病选自疼痛、炎症、瘙痒、水肿、低钠血症、低钾血症、肠梗阻、咳嗽和青光眼。所述疼痛包括神经性疼痛、躯体痛、内脏痛、皮肤痛、关节炎疼痛、肾结石疼痛、子宫痉挛、痛经、子宫内膜异位症、外科手术后疼痛、医疗处理后疼痛、眼部疼痛、耳炎疼痛、癌症疼痛和胃肠道紊乱相关的疼痛。

本发明的另一方面提供本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物用于制备试剂的用途，其中所述试剂用于提高细胞中 κ 阿片样物质受体水平或活性。

本发明的另一方面提供本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物，其用于提高细胞中 κ 阿片样物质受体水平或活性。

本发明的另一方面提供一种提高细胞中 κ 阿片样物质受体水平或活性的方法，其包括给所述细胞施用有效量的本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物。

具体实施方式

定义

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。

如本文中所使用，术语“含有酰胺键的化合物”是指符合本申请中任一通式的化合物、其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯。所述含有酰胺键的化合物优选含有由相同或不同的 L-氨基酸或 D-氨基酸缩合形成的一个或多个

个酰胺键。

本发明的化合物优选含有至少一个 W 基团,所述 W 基团优选为亲水基团(又称作“疏油基团”),其涵盖所有本领域技术人员已知的容易与水亲和、可以吸引水分子或使包含其的分子易于溶于水、或者使包含其的分子的脂水分配系数降低的原子团。所述亲水基团包括但不限于含有羟基、醚基、醛基、氨基、季铵基、酰氨基、磺酰氨基、磷酰氨基、羧酸基、磺酸基、硫酸基与磷酸基等官能团的基团。

如本文中所使用,术语“烷基”定义为饱和脂肪族烃基,所述饱和脂肪族烃包括直链及支链饱和脂肪族烃基。在一些实施方案中,烷基具有 1 至 6 个,例如 1 至 4 个碳原子。例如,如本文中所使用,术语“C₁₋₆烷基”指 1 至 6 个碳原子的直链或支链的饱和脂肪族烃基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基或正己基);在一些实施方案中,所述 C₁₋₆烷基任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基如卤素取代(此时该基团被称作“卤代 C₁₋₆烷基”,例如 CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃、CH₂Cl 或 -CH₂CH₂CF₃ 等)。术语“C₁₋₄烷基”指 1 至 4 个碳原子的直链或支链的饱和脂肪族烃基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

如本文中所使用,术语“环烷基”指饱和或不饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环基(例如单环,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基,或双环,包括螺环、稠合或桥连系统(诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基或双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等);在一些实施方案中,所述环烷基任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代。本文中所述环烷基具有 3 至 15 个碳原子。例如,术语“C₃₋₁₀环烷基”指 3 至 10 个成环碳原子的饱和或不饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环基(例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环[1.1.1]戊基);在一些实施方案中,所述 C₃₋₁₀环烷基任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代,例如甲基取代的环丙基。

如本文中所使用,术语“杂环基”指饱和或不饱和的单环或双环基团,其在环中具有 2、3、4、5、6、7、8 或 9 个碳原子和一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)选自 O、S、S(=O)、S(=O)₂ 和 NR^a 的含杂原子的基团,其中 R^a 表示氢原子、C₁₋₆烷基或卤代-C₁₋₆烷基;所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。在一些优选的实施方案中,所述杂环基中至少有一个碳原子(例如一个或两个)被氧基(=O)取代。特别地,3-10 元杂环基为具有 3-10 个成环碳原子及杂原子的基团,例如

包括但不限于环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基(azetidiny1)、氧杂环丁烷基(oxetany1)、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基(dioxoliny1)、吡咯烷基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫吗啉基、哌嗪基或三噻烷基(trithianyl)。

如本文中所使用,术语“芳基”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或多环芳族基团。例如,如本文中所使用,术语“ C_{6-14} 芳基”意指含有 6 至 14 个碳原子的芳族基团,诸如苯基或萘基。在一些实施方案中,所述芳基任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代。

如本文中所使用,术语“杂芳基”指含有一个或多个相同或不同杂原子的单环或多环芳族基团,所述杂原子例如是氧、氮或硫;进一步地,所述杂芳基是指单环、双环或三环芳族基团,其具有 5、6、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子,特别是 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或 6 或 9 或 10 个碳原子,且其包含至少一个可以相同或不同的杂原子,所述杂原子例如是氧、氮或硫;并且,所述杂芳基可为苯并稠合的基团。特别地,所述杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等,以及它们的苯并衍生物;或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等,以及它们的苯并衍生物。

如本文中所使用,术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括 F、Cl、Br 或 I。

如本文中所使用,术语“单糖”是指含有 3-6 个碳原子的多羟基醛或多羟基酮化合物,其包括但不限于丙糖(如甘油醛)、戊糖(如核糖、阿拉伯糖、木糖、核酮糖)以及己糖(如葡萄糖、果糖、半乳糖)等。

如本文中所使用,术语“多糖”是指由多个(例如 2-20 个,优选 2-10 个,特别优选 2-5 个)单糖通过糖苷键结合形成的糖链,其包括但不限于麦芽糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、淀粉和纤维素等。

术语“取代”指所指定的原子上的一個或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被所指定的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成基本上稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成基本上稳定的化合物时才是允许的。

术语“任选地”表示本文中所述基团或取代基可以未被取代或被特定的基团、原子团取代。

如本文中所使用，术语“一个或多个”意指在合理条件下的1个或超过1个，例如2个、3个、4个、5个或10个。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键时，则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子。

如果本文中所述化合物、基团或取代基被描述为：“任选地”被指定的基团或原子团取代，则是指该化合物、基团或取代基可以(1)未被取代或(2)被所指定的基团或原子团取代。

本发明的化合物还可以包含一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)同位素置换。例如，在所述化合物中，H可是任何同位素形式，包括 ^1H 、 ^2H (D或氘)和 ^3H (T或氚)；C可是任何同位素形式，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ；O可是任何同位素形式，包括 ^{16}O 和 ^{18}O ；等。

术语“立体异构体”表示由于化合物中存在至少一个不对称中心而形成的异构体。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，其可产生外消旋体、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%、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。根据在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于，药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、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。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。

适合的酸加成盐由形成药学可接受盐的酸来形成。实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸

盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖二酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐及昔萘酸盐(xinofate)。

适合的碱加成盐由形成药学可接受盐的碱来形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、苜蓿青霉素盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐及锌盐。

适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。在一些优选的实施方案中，所述药学上可接受的盐选自甲酸盐、乙酸盐、盐酸盐和三氟乙酸盐。

如本文中所使用，术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯，其包括生理上可水解的酯，其可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物和水合物的形式存在，溶剂或水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

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。

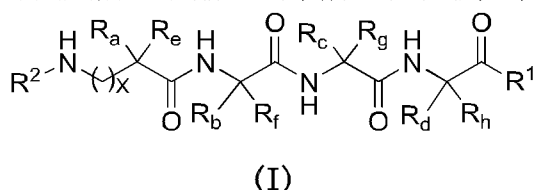
本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。因此，在这些情况中，用于本发明的治疗方法的术语“给药”应包括用所要求保护的化合物中的一种或多种的前药形式来治疗各种疾病或病症，但是在向个体给药后所述前药形式在体内转化成上述化合物。例如，在“Design of Prodrug”，ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中，描述了选择和制备适合的前药衍生物的常规方法。

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除去保护基。

化合物

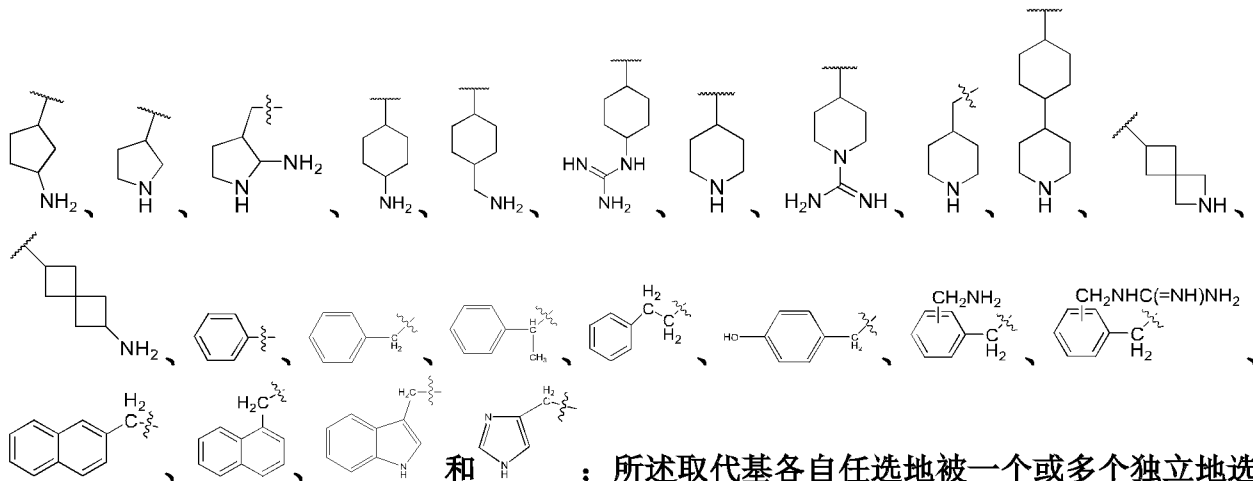
在一个实施方案中，本发明提供化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯，其中所述化合物具有式(I)的结构：



其中：

X 为选自 0 到 6 中的任意整数:

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自下列取代基： H 、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3(CH_2)_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 、 $(CH_3)_3C-$ 、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、 $CH_3SCH_2CH_2-$ 、 $HOCH_2-$ 、 $CH_3CH(OH)-$ 、 $H_2NC(O)CH_2-$ 、 $H_2NC(O)CH_2CH_2-$ 、 $HSCH_2-$ 、 $HOOCCCH_2-$ 、 $HOOCCCH_2CH_2-$ 、 H_2NCH_2- 、 $H_2NCH_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_3CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_4CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_5CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_3CH_2-$ 、

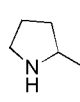
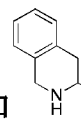


、、和；所述取代基各自任选地被一个或多个独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-CONH₂、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代；

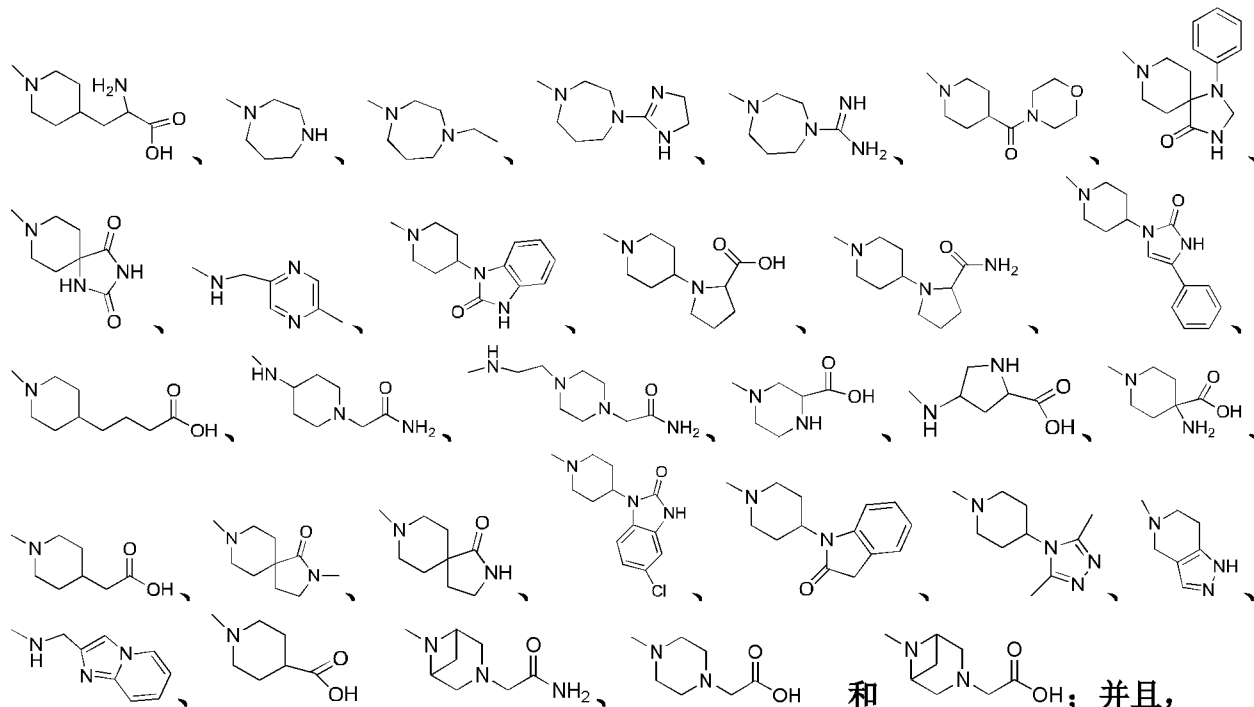
R_e 、 R_f 、 R_g 和 R_h 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R²选自 H、C₁₋₆烷基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基、烯丙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基、对甲苯磺酰基、邻硝基苯磺酰基、对硝

基苯磺酰基、甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、特戊酰基、苯基、苯甲酰基、三苯甲基、苄基、2,4-二甲氧基苄基和对甲氧基苄基, 其中, R^2 (例如 C_{1-6} 烷基) 任选地被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基和 $-CONH_2$ 的基团取代; 或者,

R^2 连同 R_a 以及其各自所连接的原子共同形成选自以下的环状基团:  和  ;

R^1 选自:



R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R^1 中的至少一个基团进一步被一个或多个 W 基团取代;

其中, 所述 W 基团选自: 被 1-10 个羟基或氨基取代的 C_{1-10} 烷基、单糖、由 2-20 个, 优选 2-10 个, 特别优选 2-5 个相同或不同的单糖组成的多糖、 $R^3O((CH_2)_q)_m(CH_2)_i-$ 、 $-(C(R^4)_2)_iCON(R^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iNP(=O)(OR^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iSO_2N(R^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iCO_2R^5$ 、 $-(C(R^4)_2)_iP(=O)(OR^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iOP(=O)(OR^5)_2$ 和 $-(C(R^4)_2)_iS(=O)_2OR^5$;

R^3 选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R^4 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-14 元杂芳基;

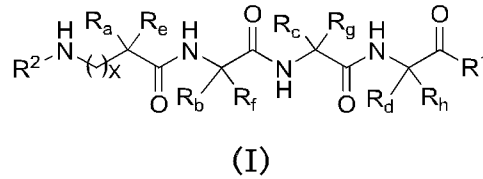
R^5 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-14 元杂芳基;

i 在每次出现时各自独立地为选自 0-6 的任意整数, 优选 1-5, 特别优选 1-2;

q 为选自 1-5 的任意整数, 优选 1-3, 特别优选 2;

m 为选自 0-100 的任意整数，优选 0-50，特别优选 0-20。

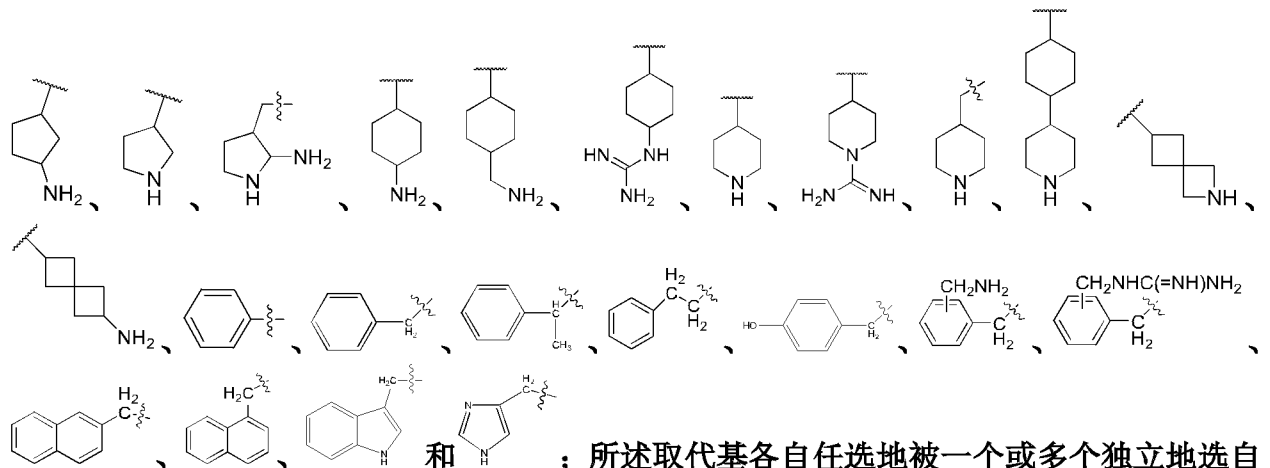
在一些优选的实施方案中，本发明提供化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯，其中所述化合物具有式(I)的结构：



其中：

X 为选自 0 到 6 中的任意整数；

R_a、R_b、R_c和 R_d各自独立地选自下列取代基：H、CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃(CH₂)₂CH₂-、(CH₃)₂CHCH₂-、(CH₃)₂CHCH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-、(CH₃)₃C-、(CH₃)₃CCH₂-、CH₃SCH₂CH₂-、HOCH₂-、CH₃CH(OH)-、H₂NC(O)CH₂-、H₂NC(O)CH₂CH₂-、HSCH₂-、HOOCCH₂-、HOOCCH₂CH₂-、H₂NCH₂-、H₂NCH₂CH₂-、H₂N(CH₂)₂CH₂-、H₂N(CH₂)₃CH₂-、H₂N(CH₂)₄CH₂-、H₂N(CH₂)₅CH₂-、H₂NC(=NH)CH₂-、H₂NC(=NH)NHCH₂-、H₂NC(=NH)NHCH₂CH₂-、H₂NC(=NH)NH(CH₂)₂CH₂-、H₂NC(=NH)NH(CH₂)₃CH₂-、

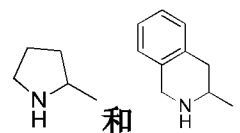


；所述取代基各自任选地被一个或多个独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-CONH₂、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代；

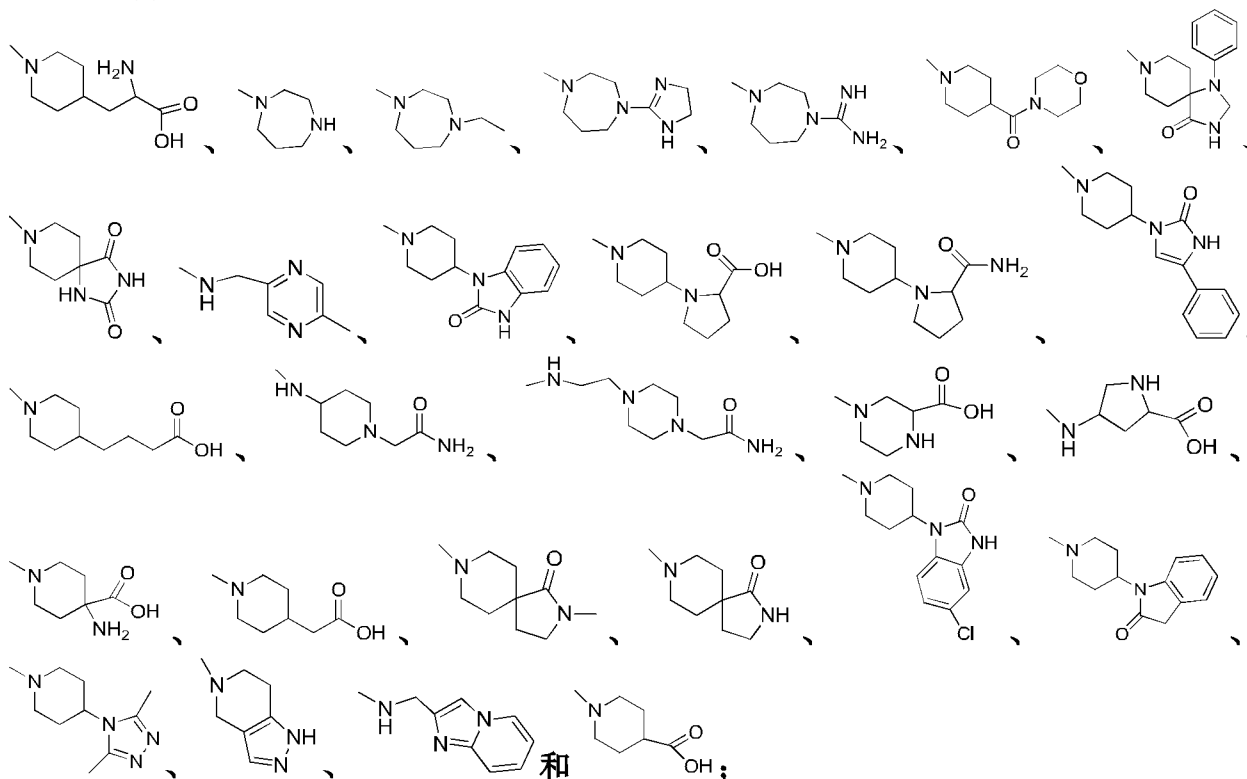
R_e、R_f、R_g和 R_h各自独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；

R² 选自 H、C₁₋₆ 烷基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-苄基氧羰基、烯丙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基、对甲苯磺酰基、邻硝基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、特戊酰基、苯基、苯甲酰基、三苯甲基、苄基、2,4-二甲氧基苄基和对甲氧基苄基；或者，

R^2 连同 R_a 以及其各自所连接的原子共同形成选自以下的环状基团:



R^1 选自:



R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R^1 中的至少一个基团进一步被一个或多个 W 基团取代;

其中, 所述 W 基团选自: 被 1-10 个羟基或氨基取代的 C_{1-10} 烷基、单糖、由 2-20 个, 优选 2-10 个, 特别优选 2-5 个相同或不同的单糖组成的多糖、 $R^3O((CH_2)_qO)_m(CH_2)_i-$ 、 $-(C(R^4)_2)_iCON(R^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iNP(=O)(OR^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iSO_2N(R^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iCO_2R^5$ 、 $-(C(R^4)_2)_iP(=O)(OR^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iOP(=O)(OR^5)_2$ 和 $-(C(R^4)_2)_iS(=O)_2OR^5$;

R^3 选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R^4 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-14 元杂芳基;

R^5 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-14 元杂芳基;

i 为选自 0-6 的任意整数, 优选 1-5, 特别优选 1-2;

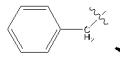
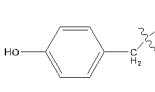
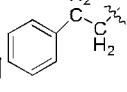
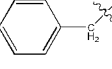
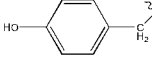
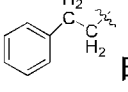
q 为选自 1-5 的任意整数, 优选 1-3, 特别优选 2; 并且

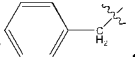
m 为选自 0-100 的任意整数, 优选 0-50, 特别优选 0-20。

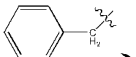
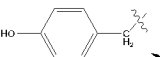
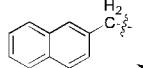
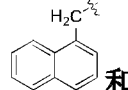
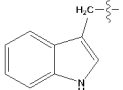
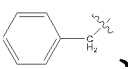
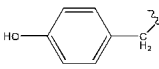
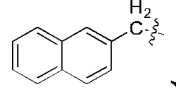
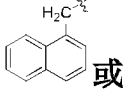
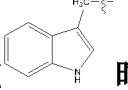
在一些优选的实施方案中, X 为 0、1、2、3、4 或 5。

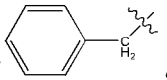
在更优选的实施方案中, X 为 0 或 1。

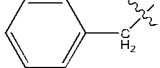
在特别优选的实施方案中, X 为 0。

在一些优选的实施方案中, R_a 选自 CH_3- 、 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ 、、、 和 ; 其中当 R_a 为 、、 或  时, R_a 中的苯环任选地被一个或多个独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-\text{CONH}_2$ 的基团取代; 当 R_a 为 CH_3- 、 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ 或 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ 时, 其任选地被一个或多个独立地选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代。

在更优选的实施方案中, R_a 为 。

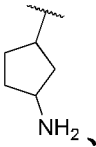
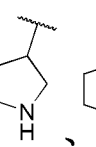
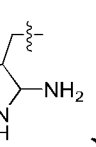
在一些优选的实施方案中, R_b 选自 CH_3- 、、、、 和 ; 其中当 R_b 为 CH_3- 时, 其任选地被一个或多个独立地选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代; 当 R_b 为 、、、 或  时, 其任选地被一个或多个独立地选自 H、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-\text{CONH}_2$ 的基团取代。

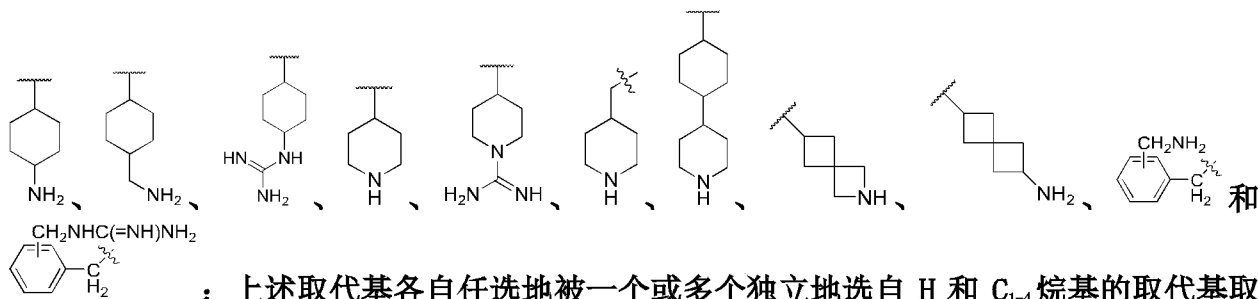
在更优选的实施方案中, R_b 为 。

在一些优选的实施方案中, R_c 选自 CH_3- 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ 和 ; 其中当 R_c 为 CH_3- 时, 其任选地被一个或多个独立地选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代。

在更优选的实施方案中, R_c 为 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ 。

在一些优选的实施方案中, R_d 选自下列取代基: H_2NCH_2- 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHCH}_2-$ 、

$\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ 、、、、



代。

在更优选的实施方案中，R_d为H₂N(CH₂)₃CH₂-。

在一些优选的实施方案中，所述 R_1 可进一步被一个或多个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中，所述 R_4 可进一步被多个 W 基团取代。

在更优选的实施方案中, 所述 R_d 被多个 W 基团取代后得到的基团选自: $(W)_2-NCH_2-$ 、 $(W)_2-NCH_2CH_2-$ 、 $(W)_2-N(CH_2)_2CH_2-$ 、 $(W)_2-N(CH_2)_3CH_2-$ 、 $(W)_2-N(CH_2)_4CH_2-$ 、 $(W)_2-N(CH_2)_5CH_2-$ 、 $(W)_2-NC(=NH)CH_2-$ 、 $(W)_2-NC(=NH)NHCH_2-$ 、 $(W)_2-NC(=NH)NHCH_2CH_2-$ 和 $(W)_2-NC(=NH)NH(CH_2)_2CH_2-$ 。在特别优选的实施方案中, 被多个 W 取代的 R_d 基团为 $(W)_2-N(CH_2)_3CH_2-$ 。

在一些优选的实施方案中, W 选自 $-(CH_2)_nOH$ 、 $HOCH_2(CHOH)_nCH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $(HOCH_2)_3C-$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iCON(R^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iCO_2R^5$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个 (优选 2-10 个, 特别优选 2-5 个) 相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2-$, 其中,

n 在每次出现时各自独立地为选自 1-8（优选 1-5，特别优选 1-3）中的任意整数；

m 为选自 0-50 中的任意整数, 优选地, m 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25 或 30;

i 在每次出现时各自独立地为 0、1、2、3、4 或 5，优选地，i 为 2；

R³选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，优选地，R³为甲基；

R⁴在每一次出现时各自独立地选自H、卤素和C₁₋₄烷基, 优选地, R⁴为H;

R⁵ 在每一次出现时各自独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基, 优选地, R⁵ 为 H。

在更优选的实施方案中，W 选自 $-(CH_2)_nOH$ 、 $HOCH_2(CHOH)_nCH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $(HOCH_2)_3C-$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个，优选 2-10 个，特别优选 2-5 个相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2-$ ，其中 n 为选自 1-8，优选 1-5，特别优选 1-3 中的任意整数。在一些优选实施方案中， R^3 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基

或叔丁基。在特别优选的实施方案中， R^3 为甲基。在一些优选实施方案中， m 为选自 0-50 中的任意整数。在特别优选的实施方案中， m 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25 或 30。

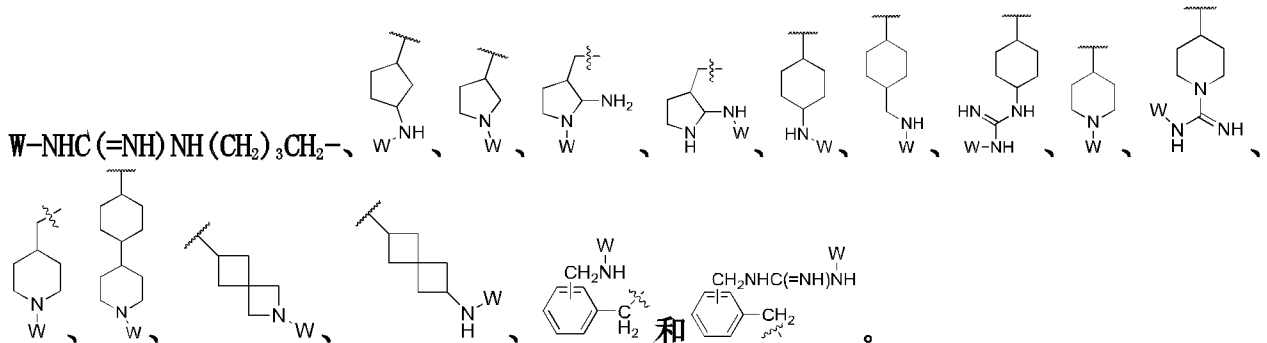
在更优选的实施方案中， W 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{HOCH}_2\text{CHOHCH}_2-$ 、 $(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

在特别优选的实施方案中， W 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

在另一些特别优选的实施方案中， W 为 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 。

在一些优选的实施方案中，所述 R_d 可进一步被一个 W 基团取代。

在更优选的实施方案中，所述 R_d 被一个 W 取代后得到的基团选自： $W-\text{NHCH}_2-$ 、 $W-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $W-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、 $W-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ 、 $W-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$ 、 $W-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2-$ 、 $W-\text{NHC}(=\text{NH})\text{CH}_2-$ 、 $W-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHCH}_2-$ 、 $W-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $W-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、



在特别优选的实施方案中，所述 R_d 被一个 W 取代后得到的基团为 $W-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ 。

在一些优选的实施方案中， W 选自 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2-$ 、 $(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$ 、 $(\text{HOCH}_2)_3\text{C}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_i\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_i\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个（优选 2-10 个，特别优选 2-5 个）相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $\text{R}^3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，其中，

n 在每次出现时各自独立地为选自 1-8（优选 1-5，特别优选 1-3）中的任意整数；

m 为选自 0-50 中的任意整数，优选地， m 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25 或 30；

i 在每一次出现时各自独立地为 0、1、2、3、4 或 5，优选地， i 为 2；

R^3 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，优选地， R^3 为甲

基;

R^4 在每一次出现时各自独立地选自 H、卤素和 C_{1-4} 烷基, 优选地, R^4 为 H;

R^5 在每一次出现时各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基; 优选地, R^5 为 H。

在更优选的实施方案中, W 选自 $-(CH_2)_nOH$ 、 $HOCH_2(CHOH)_nCH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $(HOCH_2)_3C-$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个, 优选 2-10 个, 特别优选 2-5 个相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2-$, 其中 n 为选自 1-8, 优选 1-5, 特别优选 1-3 中的任意整数。在一些优选实施方案中, R^3 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在特别优选的实施方案中, R^3 为甲基。在一些优选实施方案中, m 为选自 0-50 中的任意整数。在特别优选的实施方案中, m 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25 或 30。

在更优选的实施方案中, W 为 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $HOCH_2CH(OH)CH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_{11}CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2COOH$ 或 $-CH_2C(O)NH_2$ 。

在特别优选的实施方案中, W 为 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $HOCH_2(CHOH)CH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 或 $CH_3O(CH_2CH_2O)_{11}CH_2CH_2-$ 。

在一些优选的实施方案中, R_e 、 R_f 、 R_g 和 R_h 各自独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

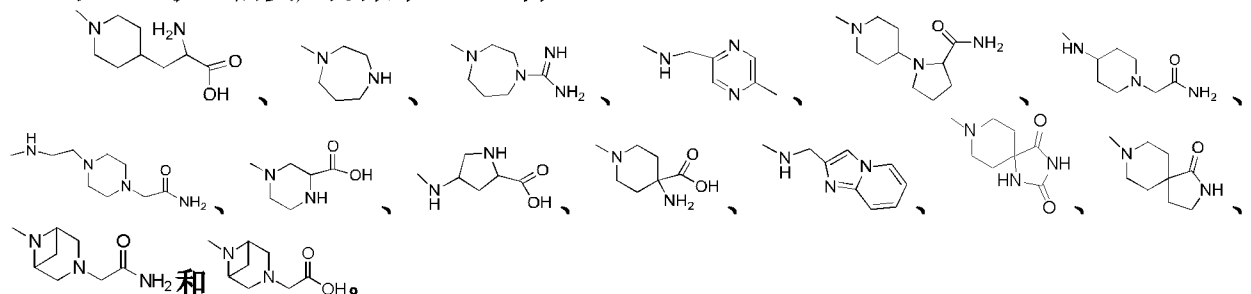
在更优选的实施方案中, R_e 、 R_f 、 R_g 和 R_h 各自独立地为 H 或甲基。

在一些优选的实施方案中, R^2 选自 H、 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个独立地选自羟基、氨基和羧基的基团取代。

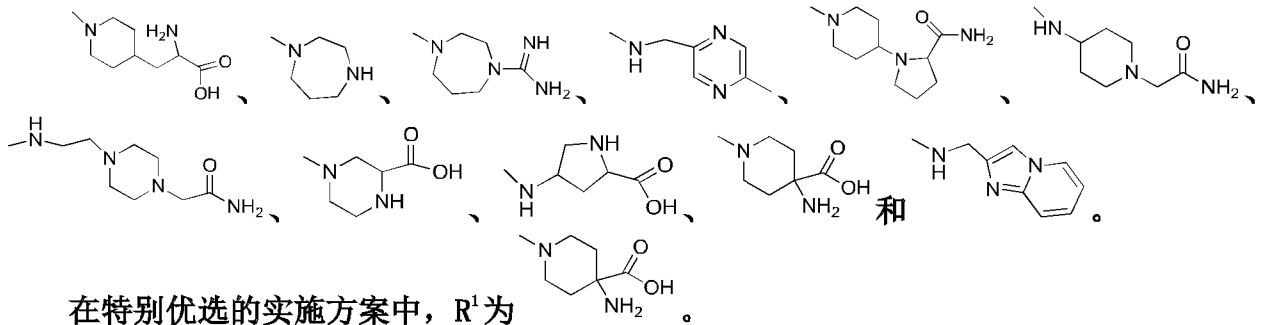
在更优选的实施方案中, R^2 选自 H、 $NH_2CH_2CH_2-$ 、 $NH_2(CH_2)_2CH_2-$ 和 $HOOCCCH_2-$ 。

在特别优选的实施方案中, R^2 为 H。

在一些优选的实施方案中, R^1 选自:



在更优选的实施方案中， R^1 选自：

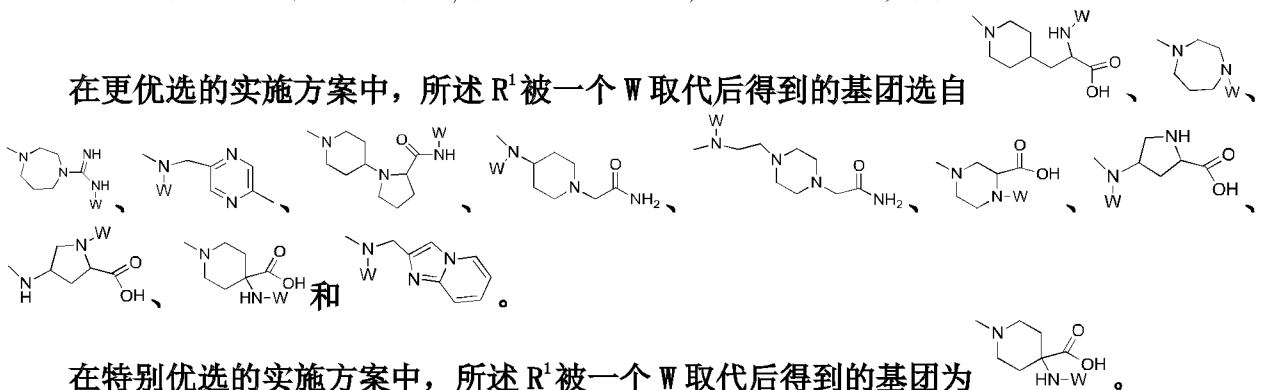


在特别优选的实施方案中， R^1 为

在一些优选的实施方案中，所述 R^1 可进一步被一个或多个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中，所述 R^1 可进一步被一个 W 基团取代。

在更优选的实施方案中，所述 R^1 被一个 W 取代后得到的基团选自



在特别优选的实施方案中，所述 R^1 被一个 W 取代后得到的基团为

在一些优选的实施方案中，W 选自 $-(CH_2)_nOH$ 、 $HOCH_2(CH(OH))_nCH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $(HOCH_2)_3C-$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(C(R^4))_iCON(R^5)_2$ 、 $-(C(R^4))_iCO_2R^5$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个（优选 2-10 个，特别优选 2-5 个）相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2-$ ，其中，

n 在每一次出现时各自独立地为选自 1-8 中的任意整数，优选 1-5，特别优选 1-3；

m 为选自 0-50 中的任意整数。在特别优选的实施方案中，m 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25 或 30；

i 在每一次出现时各自独立地为 0、1、2、3、4 或 5，优选地，i 为 2；

R^3 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基优选地， R^3 为甲基；

R^4 在每一次出现时各自独立地选自 H、卤素和 C_{1-4} 烷基，优选地， R^4 为 H；

R^5 在每一次出现时各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基，优选地， R^5 为 H。

在更优选的实施方案中，W 选自 $-(CH_2)_nOH$ 、 $HOCH_2(CHOH)_nCH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $(HOCH_2)_3C-$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个，优选 2-10 个，特别优选 2-5 个相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2-$ ，其中 n 为选自 1-8，优选 1-5，特别优选 1-3 中的任意整

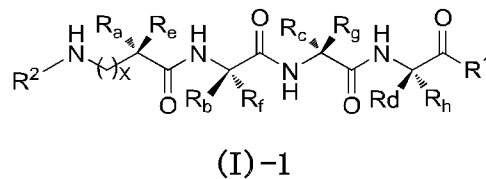
数。在一些优选实施方案中, R^3 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在特别优选的实施方案中, R^3 为甲基。在一些优选实施方案中, m 为选自 0-50 中的任意整数。在特别优选的实施方案中, m 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25 或 30。

在更优选的实施方案中, W 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

在特别优选的实施方案中, W 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})\text{CH}_2-$ 、 $(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

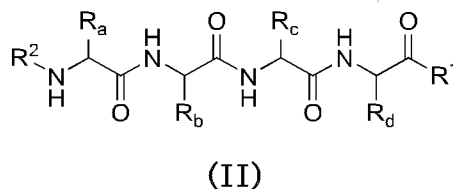
在另一些特别优选的实施方案中, W 为 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

在优选的实施方案中, 本发明的化合物具有式 (I)-1 的结构:



其中, 各基团的定义如前文中所述。

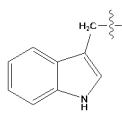
在一些优选的实施方案中, 本发明提供化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中所述化合物具有式 (II) 的结构:



其中

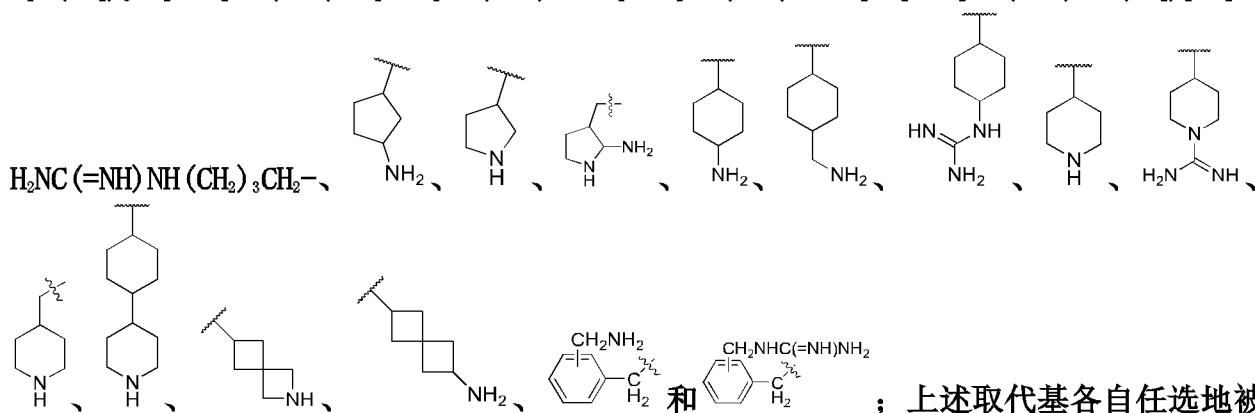
R_a 、 R_b 和 R_c 各自独立地选自下列取代基: H、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ 、

$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ 、、、、、、、 和




 ；上述取代基各自任选地被一个或多个选自 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-CONH₂、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代；

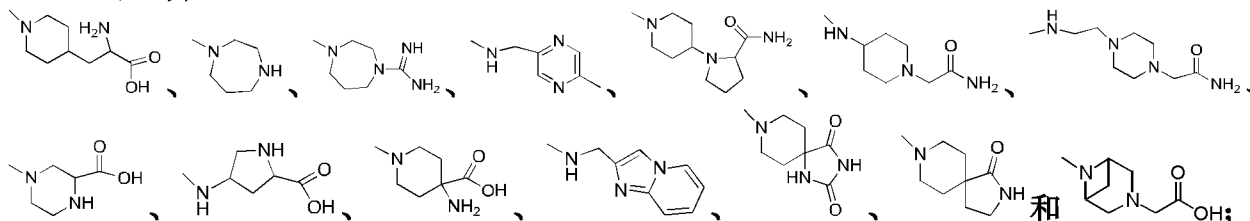
R₄选自下列取代基：H₂NCH₂-、H₂NCH₂CH₂-、H₂N(CH₂)₂CH₂-、H₂N(CH₂)₃CH₂-、H₂N(CH₂)₄CH₂-、H₂N(CH₂)₅CH₂-、H₂NC(=NH)CH₂-、H₂NC(=NH)NHCH₂-、H₂NC(=NH)NHCH₂CH₂-、H₂NC(=NH)NH(CH₂)₂CH₂-、



一个或多个 H 或 C₁₋₄ 烷基取代:

R^2 选自 H 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 、 $NH_2(CH_2)_2CH_2-$ 和 $HOOCH_2-$;

R¹ 可选自：



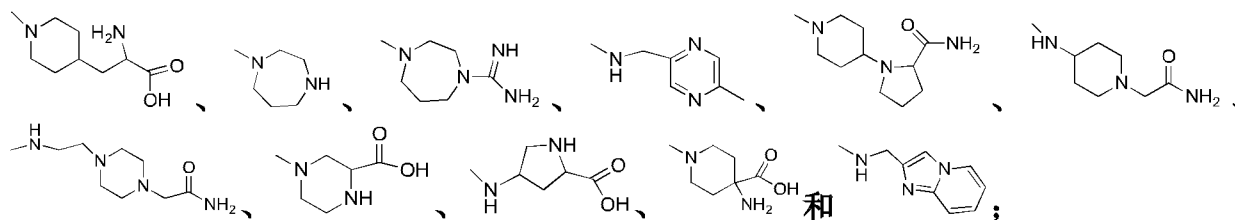
R_d 和 R^1 中的至少一个被一个或多个 W 基团取代;

其中，所述 W 基团选自： $-(C(R^4)_2)_iCON(R^5)_2$ 、 $-(C(R^4)_2)_iCO_2R^5$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $HOCH_2(CHOH)_nCH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $(HOCH_2)_3C-$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个（优选 2-10 个，特别优选 2-5 个）相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2-$ ；

R³ 选自 H 和 C₁₋₄ 烷基:

R¹在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-14 元杂芳基；优选地，R¹在每一次出现时各自独立地选自 H、卤素和 C₁₋₄ 烷基；更优选地，R¹为 H；

R⁵在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-14 元杂芳基；优选地，R⁵在每一次出现时各自独立地选自 H、卤素和 C₁₋₄



R_d 和 R^1 中的至少一个被一个或多个 W 基团取代;

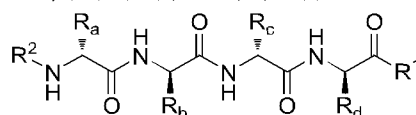
其中, 所述 W 基团选自: $-(CH_2)_nOH$ 、 $HOCH_2(CHOH)_nCH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $(HOCH_2)_3C-$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个, 优选 2-10 个, 特别优选 2-5 个相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2-$;

R^3 选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

n 为选自 1-8 中的任意整数, 优选 1-5, 特别优选 1-3; 并且,

m 为选自 0-100 中的任意整数, 优选 0-50, 特别优选 0-20。

在一些优选的实施方案中, 本发明的化合物具有式 (II)-1 的结构:



(II)-1

其中, R_d 和/或 R^1 被一个或多个 W 基团取代, R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R^1 、 R^2 和 W 如上述所定义。

在一些优选的实施方案中, R_d 被一个 W 基团取代,。

在一些优选的实施方案中, R_d 被一个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

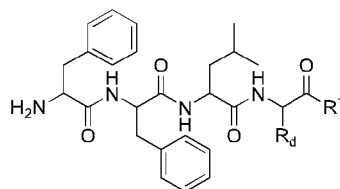
在一些优选的实施方案中, R_d 被两个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中, R_d 被两个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在一些优选的实施方案中, R^1 被一个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中, R^1 被一个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在优选的实施方案中, 本发明提供化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中所述化合物具有式 (III) 的结构:



(III)

其中,

R_d 和/或 R^1 被一个或多个 W 取代, R_d 、 R^1 和 W 如上述所定义。

在一些优选的实施方案中, R_d 被一个 W 基团取代,。

在一些优选的实施方案中, R_d 被一个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

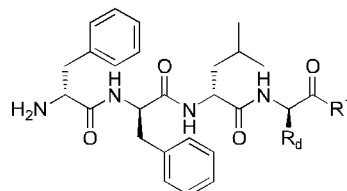
在一些优选的实施方案中, R_d 被两个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中, R_d 被两个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在一些优选的实施方案中, R^1 被一个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中, R^1 被一个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在一些优选的实施方案中, 本发明的化合物具有式(III)-1的结构:



(III)-1

其中, R_d 和/或 R^1 被一个或多个 W 取代, R_d 、 R^1 和 W 如上述所定义。

在一些优选的实施方案中, R_d 被一个 W 基团取代,。

在一些优选的实施方案中, R_d 被一个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

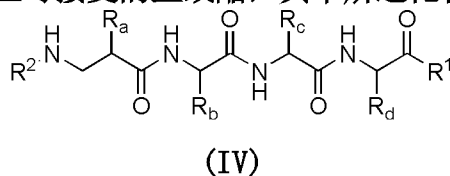
在一些优选的实施方案中, R_d 被两个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中, R_d 被两个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在一些优选的实施方案中, R^1 被一个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中, R^1 被一个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在一些优选的实施方案中, 本发明提供化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中所述化合物具有式(IV)的结构:



(IV)

其中,

R_d 和/或 R^1 被一个或多个 W 取代, R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R^1 、 R^2 和 W 如上述所定义。

在一些优选的实施方案中, R_d 被一个 W 基团取代,。

在一些优选的实施方案中, R_d 被一个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

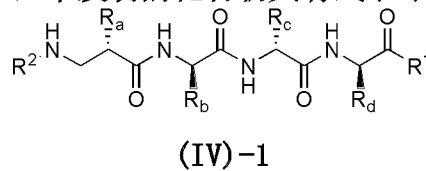
在一些优选的实施方案中, R_d 被两个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中, R_d 被两个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在一些优选的实施方案中, R^1 被一个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中, R^1 被一个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在一些优选的实施方案中, 本发明的化合物具有式 (IV)-1 的结构:



其中,

R_d 和/或 R^1 被一个或多个 W 取代, R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R^1 、 R^2 和 W 如上述所定义。

在一些优选的实施方案中, R_d 被一个 W 基团取代,。

在一些优选的实施方案中, R_d 被一个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在一些优选的实施方案中, R_d 被两个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中, R_d 被两个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在一些优选的实施方案中, R^1 被一个 W 基团取代。

在一些优选的实施方案中, R^1 被一个 W 基团取代后得到的基团如前文所述。

在一些优选的实施方案中, 本发明提供式 (I)、(I)-1、(II)、(II)-1、(III)、(III)-1、(IV) 或 (IV)-1 所述化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中 R_d 选自下列取代基: H_2NCH_2- 、 $H_2NCH_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_3CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_4CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_5CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2CH_2-$ 和 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_3CH_2-$; 并且,

R_d 被一个或多个 W 基团取代, W 如上述所定义。

在优选的实施方案中, 本发明提供式 (I)、(I)-1、(II)、(II)-1、(III)、(III)-1、(IV) 或 (IV)-1 化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中 R_d 选自下列取代基: H_2NCH_2- 、 $H_2NCH_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_3CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_4CH_2-$ 和 $H_2N(CH_2)_5CH_2-$; 并且

R_d 被一个或多个 W 基团取代, W 如上述所定义。

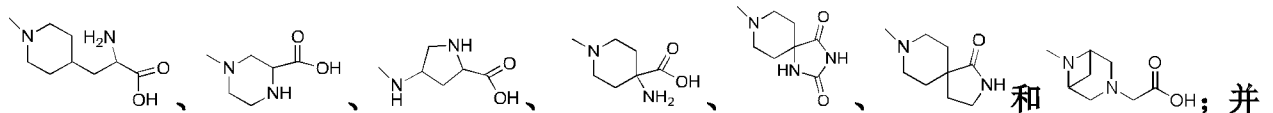
在优选的实施方案中, 本发明提供式(I)、(I)-1、(II)、(II)-1、(III)、(III)-1、(IV)或(IV)-1 化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中所述 R_4 被 W 基团取代后得到的基团为 $W-NH(CH_2)_3CH_2-$; 并且, W 基团如上述所定义。

在一些优选的实施方案中, 所述 R_4 被一个 W 取代后得到的基团为 $W-NH(CH_2)_3CH_2-$, 其中 W 选自 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $HOCH_2CH(OH)CH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_{11}CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2COOH$ 和 $-CH_2C(O)NH_2$ 。

在一些优选的实施方案中, 所述 R_4 被一个 W 取代后得到的基团为 $W-NH(CH_2)_3CH_2-$, 其中 W 选自 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $HOCH_2(CHOH)CH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 和 $CH_3O(CH_2CH_2O)_{11}CH_2CH_2-$ 。

在优选的实施方案中, 本发明提供式(I)、(I)-1、(II)、(II)-1、(III)、(III)-1、(IV)或(IV)-1 化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中,

R^1 选自:

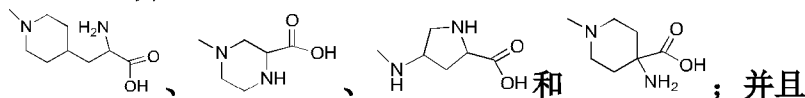


且,

R^1 被一个或多个 W 基团取代, W 基团如上述所定义。

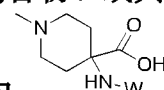
在优选的实施方案中, 本发明提供式(I)、(I)-1、(II)、(II)-1、(III)、(III)-1、(IV)或(IV)-1 化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中,

R^1 选自:



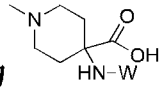
R^1 被一个或多个 W 基团取代, W 如上述所定义。

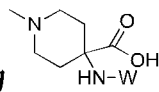
在优选的实施方案中, 本发明提供式(I)、(I)-1、(II)、(II)-1、(III)、(III)-1、(IV)或(IV)-1 化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中所述 R^1 被 W 取代后得到的基团为

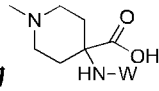


; 并且, W 如上述所

定义。

在一些优选的实施方案中，所述 R^1 被一个 W 取代后得到的基团为 ，其中 W 选自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

在一些优选的实施方案中，所述 R^1 被一个 W 取代后得到的基团为 ，其中 W 选自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})\text{CH}_2-$ 、 $(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

在一些优选的实施方案中，所述 R^1 被一个 W 取代后得到的基团为 ，其中 W 选自 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

本发明涵盖对各个实施方案进行任意组合所得的化合物。

在优选的实施方案中，本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物或前药，其中所述化合物选自：

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(((R)-2,3-二羟基丙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(((S)-2,3-二羟基丙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((2-氨基乙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((3-氨基丙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-28-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-2,5,8,11,14,17,20-七氧杂-23-氮杂二十九烷-29-酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-43-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35-十二氧杂-38-氮杂四十四烷-44-酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((1, 3-二羟基丙-2-基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-((3-氨基丙基)氨基)哌啶-4-羧酸;

1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-(((R)-2, 3-二羟基丙基)氨基)哌啶-4-羧酸;

1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-((2-氨基乙基)氨基)哌啶-4-羧酸;

1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)哌啶-4-羧酸;

4-(2, 5, 8, 11, 14, 17, 20-七氧杂二十二烷-22-基氨基)-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-(2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35-十二氧杂三十七烷-37-基氨基)-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(双(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(双(羧甲基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((羧甲基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-(2-氨基乙基氨基)-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-氨基己酰基)-哌啶-4-羧酸;

1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-(3-氨基丙基氨基)-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-氨基己酰基)-4-氨基哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((3R, 6R, 9R, 12R)-12-(4-氨基丁基)-3, 6-二苄基-1-羧基-9-异丁基-4, 7, 10-三氧代-2, 5, 8, 11-四氮杂十三烷-13-酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((S)-3-氨基-2-苄基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰胺基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-3-氨基-2-苄基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰胺基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

8-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(2-(甲氧基乙氧基)乙基氨基)己酰基)-2, 8-二氮杂-螺[4. 5]癸烷-3-酮;

8-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(2-(甲氧基乙氧基)乙基氨基)己酰基)-1, 3, 8-三氮杂螺[4. 5]癸烷-2, 4-二酮;

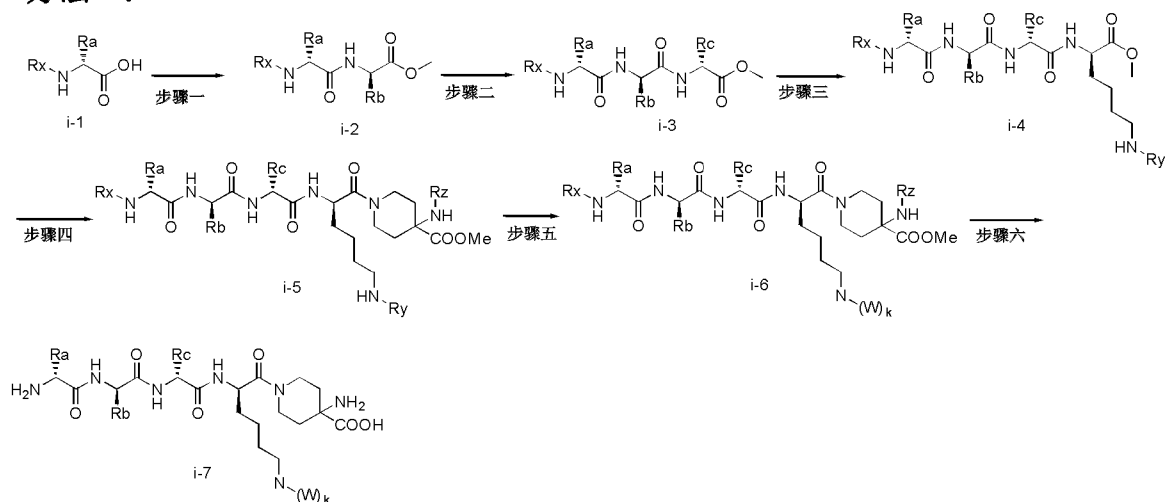
2-(6-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯丙酰胺基)-3-苯丙酰胺基)-4-甲基戊酰胺基)-6-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)-3, 6-二氮杂二环[3. 1. 1]庚烷-3-基)乙酸; 和

4-氨基-1-((R)-6-((2-氨基-2-氧代乙基)氨基)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸。

制备方法

在另一方面, 提供本发明所述通式(I)化合物的制备方法, 其选自以下方法:

方法一:



步骤一: 通式化合物 i-1 与氨基酸酯通过缩合反应得到通式化合物 i-2;

步骤二：通式化合物 i-2 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 i-3；

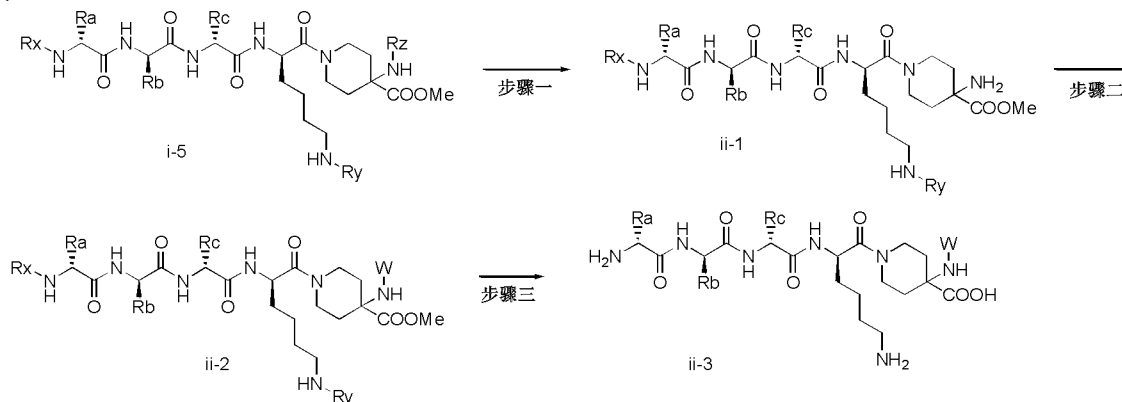
步骤三：通式化合物 i-3 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 i-4；

步骤四：通式化合物 i-4 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 i-5；

步骤五：通式化合物 i-5 经选择性脱保护基 Ry 并引入 W 基团得到通式化合物 i-6；

步骤六：通式化合物 i-6 经水解反应和脱保护反应得到通式化合物 i-7；

方法二：

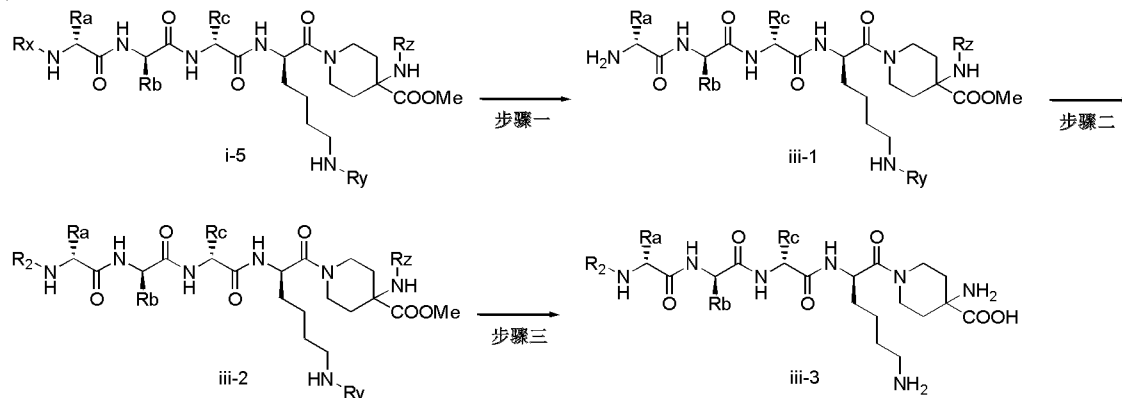


步骤一：通式化合物 i-5 经选择性脱保护基 Rz 得到通式化合物 ii-1；

步骤二：在通式化合物 ii-1 中引入 W 基团得到通式化合物 ii-2；

步骤三：通式化合物 ii-2 经水解反应和脱保护反应得到通式化合物 ii-3；

方法三：

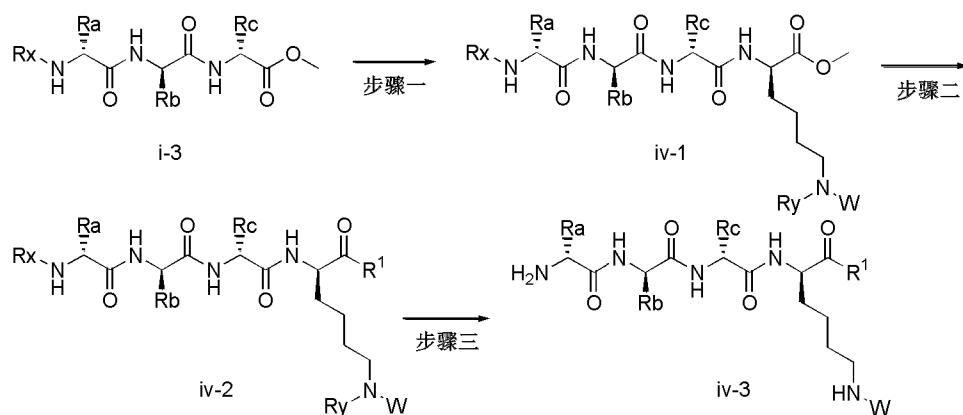


步骤一：通式化合物 i-5 经选择性脱保护基 Rx 得到通式化合物 iii-1；

步骤二：在通式化合物 iii-1 中引入 R₂ 得到通式化合物 iii-2；

步骤三：通式化合物 iii-2 经水解反应和脱保护反应得到通式化合物 iii-3；

方法四：

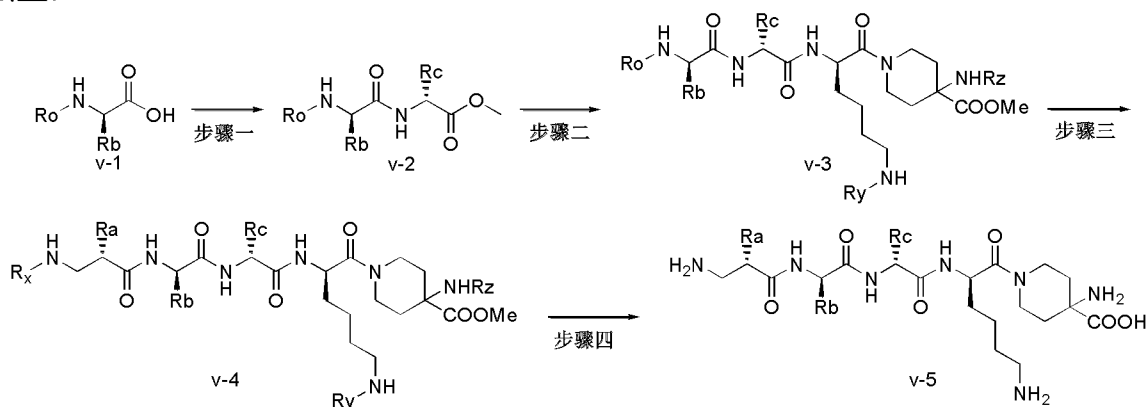


步骤一：通式化合物 i-3 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 iv-1；

步骤二：通式化合物 iv-1 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 iv-2：

步骤三：通式化合物 iv-2 经脱保护反应得到通式化合物 iv-3；

方法五：



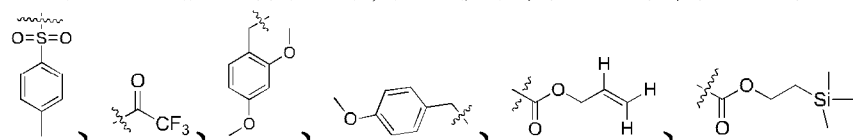
步骤一：通式化合物 v-1 经缩合反应得到通式化合物 v-2；

步骤二：通式化合物 v-2 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 v-3；

步骤三：通式化合物 v-3 经选择性脱保护基 R₀ 和缩合反应得到通式化合物 v-4：

步骤四：通式化合物 v-4 经水解反应和脱保护反应得到通式化合物 v-5；

其中, Rx、Ry、Rz、Ro 为氨基保护基, 且不完全相同, 包括但不限于烷氧羰基类、酰基类、烷基类氨基保护基; 例如: 叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄基、苄甲氧羰基、、



、
、
、
、
、
、

等；k 为 1 或 2；其余基团如上文所定义。

在一些优选的实施方案中，可通过调整方法步骤五中底物的摩尔比，引入一个或两个 W 基团。

在一些优选的实施方案中，所述缩合反应是将底物溶于溶剂（包括但不限于二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷的单一或混合溶剂）中，在合适的温度（-30℃-30℃）下加入缩合剂（包括但不限于：HATU、HBTU、EDCI、PyBOP、CDI、HOBT），辅料（包括但不限于氯化铜、氯化铜二水合物，氯化铜其他水合物）以及碱（包括但不限于有机碱和无机碱，优选于N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啡啉、4-二甲氨基吡啶），与相应的氨基酸酯反应合适时间，即可得到高光学纯的目标产物。

在一些优选的实施方案中，所述水解反应是将底物溶于溶剂（包括但不限于四氢呋喃、甲醇、乙醇、水、丙酮、乙醚、甲基叔丁基醚，单一或多组合混合溶剂），在合适温度下（-30℃-30℃）与碱（包括但不限于有机碱和无机碱优选于氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾）反应，即可得到相应的水解产物。

在一些优选的实施方案中，所述W基团可由底物与W基团相应的醛、缩醛、半缩醛经还原胺化反应引入（还原剂包括但不限于硼氢化钠、硼氢化钾、硼烷、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等）；亦可由W基团相应的卤代物或相应醇的活性酯（包括但不限于对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等）通过烷基化反应引入，特别优选通过底物与其相应的醛、缩醛、半缩醛经还原胺化引入。

在一些优选的实施方案中，所述脱保护反应是在脱保护试剂存在下，在室温或加热的条件下进行。优选的脱保护试剂包括氢气、酸性试剂例如三氟乙酸、盐酸、硫酸等或碱性试剂例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、哌啶等。本领域技术人员可以参照本领域常用教科书 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Edition) 等进行适当的选择和操作，选择性或完全脱除一个或多个保护基。

药物组合物和治疗方法

在另一方面，本发明提供药物组合物，其包含预防或治疗有效量的本发明的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯，以及一种或多种药学上可接受的载体。在另种实施方案中，所述药物组合物还可包含一种或多种其它治疗剂，例如用于预防或治疗κ阿片样物质受体相关的疾病的其它治疗剂。

本发明中“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于无菌液体，例如水和油，包括那些石油、动物、植物或合成来源的油，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当所述药物组合物通过静脉内给药时，水是示例性载体。还可以使用生理盐水和葡萄糖及甘油水溶液作为液体载体，特别是用于注射液。适合的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽糖、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。所述组合物还可以视需要包含少量的湿润剂、乳化剂或 pH 缓冲剂。口服制剂可以包含标准载体，如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 中所述。

本发明的药物组合物可以系统地作用和/或局部地作用。为此目的，它们可以适合的途径给药，例如通过注射、静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或经皮给药；或通过口服、含服、经鼻、透粘膜、局部、以眼用制剂的形式或通过吸入给药。

对于这些给药途径，可以适合的剂型给药本发明的药物组合物。

所述剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水性混悬剂、可注射溶液剂、酏剂、糖浆剂。

如本文中所使用的术语“有效量”指被给药后会在一定程度上缓解所治疗病症的一或多种症状的化合物的量。

可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，可给药单次推注，可随时间给药数个分剂量，或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。要进一步理解，对于任何特定个体，具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。

所给药的本发明的化合物的量会取决于所治疗的个体、病症或病况的严重性、给药的速率、化合物的处置及处方医师的判断。一般而言，有效剂量在每日每 kg 体重约 0.0001 至约 50 mg，例如约 0.01 至约 10 mg/kg/日(单次或分次给药)。对 70 kg 的人而言，这合计为约 0.007 mg/日至约 3500 mg/日，例如约 0.7 mg/日至约 700 mg/日。在一些情况下，不高于前述范围的下限的剂量水平可以是足够的，而在其它情况下，仍可在不引起任何有害副作用的情况下采用较大剂量，条件是首先将所述较大剂量分成数个较小剂量以在一整天中给药。

本发明的化合物在药物组合物中的含量或用量可以是约 0.01 mg 至约 1000 mg，适合地是 0.1-500 mg，优选 0.5-300 mg，更优选 1-150 mg，特别优选 1-50 mg，例如 1.5 mg、2 mg、4 mg、10 mg、25 mg 等。

除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗(treating)”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在另一种实施方案中，本发明的药物组合物还可以包含一种或多种另外的治疗剂或预防剂，其包括但不限于其它阿片样物质受体激动剂(例如吗啡、芬太尼、羟吗啡酮或羟考酮)、抗抑郁剂、抗惊厥剂、安定剂、抗组织胺剂、离子通道阻断剂、非甾体抗炎药和利尿剂等。

在另一方面，本发明提供本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物在制备用于预防或治疗与 κ 阿片样物质受体相关的疾病的药物中的用途。

在另一方面，本发明提供本发明的化合物或包含其的药物组合物，其用于预防或治疗与 κ 阿片样物质受体相关的疾病。

在另一方面，本发明提供预防或治疗与 κ 阿片样物质受体相关的疾病的方法，所述方法包括向需要的个体给药有效量的本发明的化合物或包含其的药物组合物。

本发明中所述与 κ 阿片样物质受体相关的疾病选自疼痛、炎症、瘙痒、水肿、低钠血症、低钾血症、肠梗阻、咳嗽和青光眼。所述疼痛包括神经性疼痛、躯体痛、内脏痛、皮肤痛、关节炎疼痛、肾结石疼痛、子宫痉挛、痛经、子宫内膜异位症、外科手术后疼痛、医疗处理后疼痛、眼部疼痛、耳炎疼痛、癌症疼痛和胃肠道紊乱相关的疼痛。

在另一方面，本发明提供本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物用于制备试剂的用途，其中所述试剂用于提高细胞中 κ 阿片样物质受体水平或活性。

在一些优选的实施方案中，所述细胞为细胞系或来自受试者的细胞。

在一些优选的实施方案中，所述化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物用于体内方法中。

在一些优选的实施方案中，所述化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物用于体外方法中。

在另一方面，本发明提供本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物，其用于提高细胞中 κ 阿片样物质受体水平或活性。

在一些优选的实施方案中，所述细胞为细胞系或来自受试者的细胞。

在一些优选的实施方案中，所述化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物用于体内方法中。

在一些优选的实施方案中，所述化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物用于体外方法中。

在另一方面，本发明提供一种提高细胞中 κ 阿片样物质受体水平或活性的方法，其包括给所述细胞施用有效量的本发明所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或本发明中所述的药物组合物。

在一些优选的实施方案中，所述细胞为细胞系或来自受试者的细胞。

在一些优选的实施方案中，所述方法在体内进行。

在一些优选的实施方案中，所述方法在体外进行。

有益的技术效果

本发明的化合物具有更小的穿透血脑屏障，以及更低的进入脑部的能力。在一些优选的实施方案中，本发明的化合物在实现外周镇痛效果的有效浓度下，对中枢神经系统具有降低的毒副作用。

当以预防或治疗有效浓度向需要其的个体施用本发明的化合物时，其显示对血脑屏障的穿透能力较低或基本没有穿透血脑屏障的能力。 κ 阿片样物质受体(下文中也可互换地称为 κ 受体)分布于人或其它哺乳动物的外周组织(包括皮肤和躯体组织)以及内脏中。还发现在脑中也存在 κ 受体。外周组织中 κ 受体的激活可引起疼痛和炎症反应的抑制，而脑中 κ 受体的激活引起镇静效果并且还可以导致严重的烦躁不安和幻觉。在某些实施方案中，当以有效量施用时，本发明的化合物基本不显示对血脑屏障的穿透，因而最大程度地减小或甚至彻底消除许多对血脑屏障有一定穿透能力的其它 κ 激动剂的镇静和致幻效果。

在本发明中意外地发现，当以约 1 mg/kg 的剂量施用时，本发明的化合物可在外周血浆中达到较高浓度，同时其在脑中的浓度非常低。

本发明的化合物对镇静效果所具有的 ED_{50} 高于对镇痛效果所具有的 ED_{50} 。

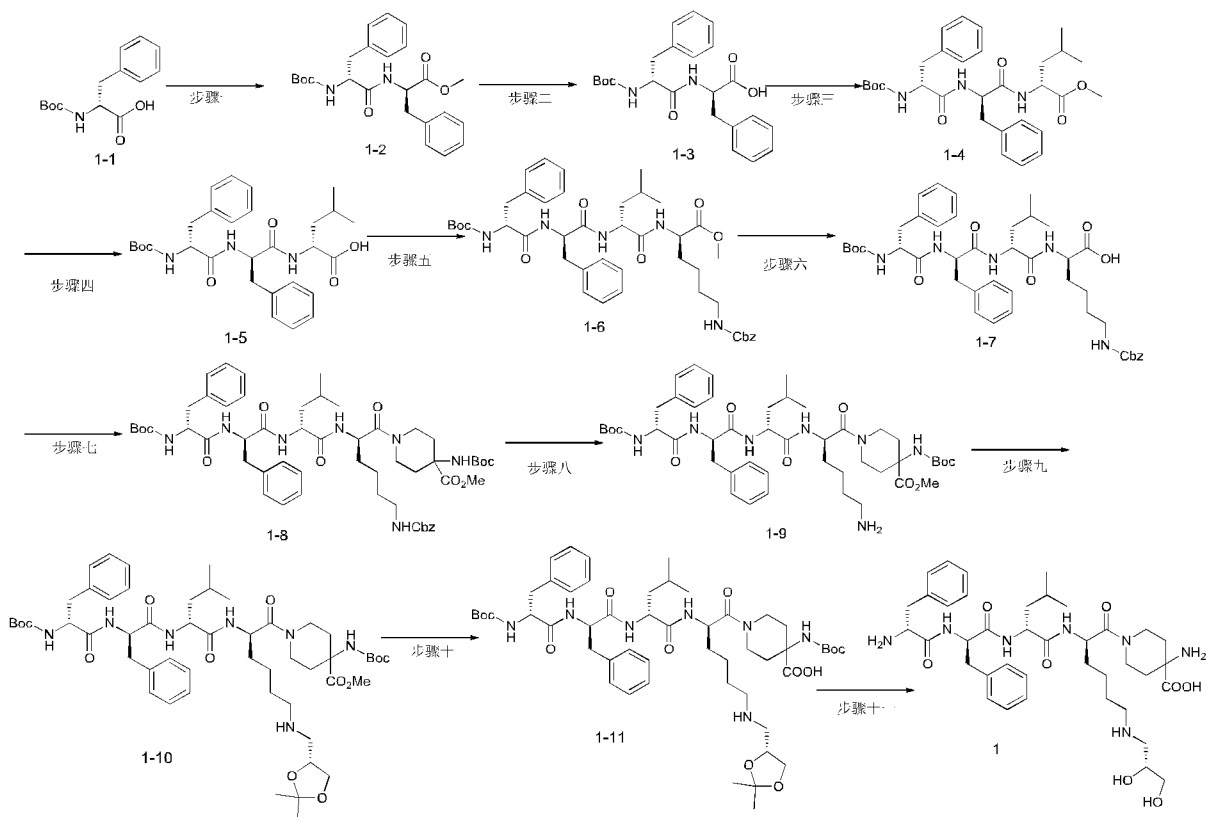
实施例

以下结合实施例进一步描述本发明，但提供这些实施例并非意图限制本发明的范围。

本发明中的缩写具有以下含义：

缩写	含义
AllocI	氯甲酸烯丙酯
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
HBTU	O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
HOBt	1-羟基苯并三唑

实施例一. 4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(((R)-2,3-二羟基丙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸(化合物 1)



步骤一：(R)-2-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酸甲酯(1-2)的合成

将(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-苯基丙酸(1-1) (20.00 g, 75.38 mmol)、(R)-2-氨基-3-苯基丙酸甲酯(17.07 g, 79.15 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(31.18 g, 241.23 mmol)和二水氯化铜(14.14 g, 82.92 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL)中。在氮气保护下,将所得混合物降温至约0° C,加入HOBt (12.22 g, 90.46 mmol),然后加入HBTU (34.31 g, 90.46 mmol),室温反应过夜。后处理得到标题化合物(粗品 21.55 g),将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 427 ($M + H$)⁺。

步骤二：(R)-2-((R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酸(1-3)的合成

将化合物(1-2) (21.50 g, 50.4 mmol)溶于四氢呋喃(300 mL)和水(60 mL)中,将所得混合物降温至约0° C,加入一水氢氧化锂(4.65 g, 111 mmol),于0° C下反应2 h。将反应物用盐酸调节至pH=3,后处理得标题化合物(粗品 27 g),将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 413 ($M + H$)⁺。

步骤三：(R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酸甲酯(1-4)的合成

将化合物(1-3) (27.0 g, 50.4 mmol)、(R)-2-氨基-4-甲基戊酸甲酯盐酸盐(9.62 g, 52.92 mmol)溶于四氢呋喃(270 mL)中,将所得混合物降温至 0° C,在氮气保护下,加入 N,N-二异丙基乙胺(20.85 g, 161.3 mmol)、二水氯化铜(9.45 g, 55.5 mmol)和 HOBt (8.17 g, 60.5 mmol),最后加入 HBTU (22.9 g, 60.5 mmol),反应过夜。后处理得标题化合物(粗品 21.7 g),将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 540 ($M + H$)⁺。

步骤四:(R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酸(1-5)的合成

将化合物(1-4) (21.7 g, 40.21 mmol)溶于四氢呋喃(310 mL)和水(62 mL)中,将所得混合物降温至 0° C,加入一水氢氧化锂(3.7 g, 88.46 mmol),于 0° C 下反应 1.5 h。将反应物用盐酸调节至 pH=3,后处理得标题化合物(粗品 22.32 g),将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 526 ($M + H$)⁺。

步骤五:(R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-苄氧羰基氨基己酸甲酯(1-6)的合成

将(R)-2-氨基-6-苄氧羰基氨基己酸甲酯(10.75 g, 32.56 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)中,加入 N,N-二异丙基乙胺(12.8 g, 99.2 mmol),所得混合物在室温下搅拌 30 min,然后加入化合物(1-5) (16.3 g, 31 mmol)、HOBt (5.0 g, 37.2 mmol)、二水氯化铜(5.8 g, 34.1 mmol)和 HBTU (14.1 g, 37.2 mmol)。所得反应混合物在氮气保护下,于 0° C 下过夜。加入水(500 mL)、二氯甲烷(500 mL)和硅藻土,并搅拌 5 min。后处理得到标题化合物(粗品 17 g),将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 802 ($M + H$)⁺。

步骤六:(R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-苄氧羰基氨基己酸(1-7)的合成

将化合物(1-6) (9.84 g, 12.28 mmol)溶于四氢呋喃:水=5:1的混合溶液(120 mL)中,于 0° C 加入一水氢氧化锂(1.14 g, 27 mmol),所得反应混合物室温反应过夜。将反应物用盐酸调节至 pH=3,后处理得到标题化合物(8 g)。

ESI-MS (m/z): 788 ($M + H$)⁺。

步骤七:1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)

-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-苄氧羰基氨基己酰基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸甲酯(1-8)的合成

将化合物(1-7) (740 mg, 0.94 mmol)和4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸甲酯(299 mg, 0.493 mmol)溶于二氯甲烷中,将所得混合物降温至 0° C,在氮气保护下,加入N,N-二异丙基乙胺(485 mg, 3.76 mmol)、二水氯化铜(176 mg, 1.03 mmol)和HOBt (152 mg, 1.13 mmol),最后加入HBTU (427 mg, 1.13 mmol)。所得反应混合物反应过夜,加入水(20 mL)、二氯甲烷(20 mL)和硅藻土,搅拌 5 min。后处理得到标题化合物(719 mg)。

ESI-MS (m/z): 1029 (M + H)⁺。

步骤八: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-氨基己酰基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸甲酯(1-9)的合成

将化合物(1-8) (1.5 g, 1.46 mmol)溶于甲醇(15 mL)中,加入 10% Pd/C (150 mg),并将反应瓶与氢气球连接,在室温下反应 5 h。后处理得标题化合物(1.38 g)。

ESI-MS (m/z): 895 (M + H)⁺。

步骤九: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲氨基)己酰基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸甲酯(1-10)的合成

将化合物(1-9) (250 mg, 0.28 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中,加入(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛(47.3 mg, 0.36 mmol),将所得混合物搅拌 5 min。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(100 mg, 0.47 mmol),所得反应混合物反应 5 min,然后加水淬灭反应。后处理得到标题化合物(粗品 302 mg),将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 1009 (M + H)⁺。

步骤十: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲氨基)己酰基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸(1-11)的合成

将化合物(1-10) (302 mg, 0.28 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)和水(1 mL)中,加入一水氢氧化锂(54 mg, 1.12 mmol),使所得混合物保持在 14° C 下反应 72 h。用盐酸调节至 pH=3,后处理得到标题化合物(94 mg)。

ESI-MS (m/z): 995 (M + H)⁺。

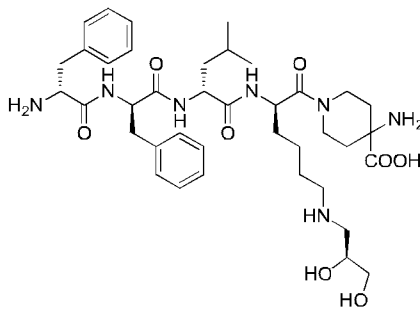
步骤十一：4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(((R)-2,3-二羟基丙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸(化合物1)的合成

将化合物(1-11) (94 mg, 0.095 mmol)溶于1,4-二氧六环(10 mL)中,加入4M氯化氢/1,4-二氧六环溶液(10 mL),所得反应混合物反应2 h,保持反应温度为20°C。后处理得到标题化合物的盐酸盐(60 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.29-7.13 (m, 10H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.89-3.88 (m, 2H), 3.72-3.48 (m, 10H), 3.09-2.90 (m, 6H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 7H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.86-0.76 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 755.5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

实施例二. 4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(((S)-2,3-二羟基丙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸(化合物2)

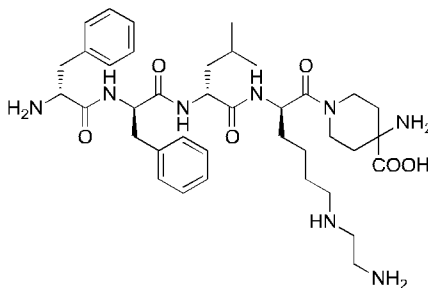


按照与实施例一中类似的方法,在步骤九中使用(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛,合成标题化合物的盐酸盐(39 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.30-7.09 (m, 10H), 4.70-4.53 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.70-3.44 (m, 10H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 6H), 1.43-1.25 (m, 3H), 1.14-1.04 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 755.5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

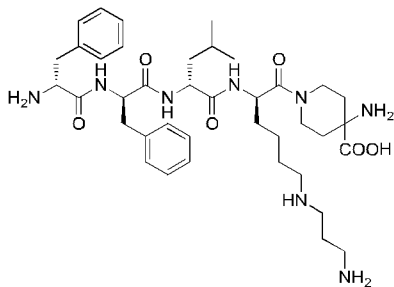
实施例三. 4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((2-氨基乙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸(化合物3)



按照与实施例一中类似的方法，在步骤九中使用(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯，合成标题化合物的盐酸盐(25 mg)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.45–7.12 (m, 10H), 4.74–4.57 (m, 2H), 4.35–4.14 (m, 2H), 3.96–3.30 (m, 10H), 3.25–2.90 (m, 6H), 2.25–2.22 (m, 2H), 2.04–1.62 (m, 6H), 1.64–1.31 (m, 5H), 1.01–0.76 (m, 6H); ESI-MS (m/z): 724.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

实施例四. 4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((3-氨基丙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸(化合物 4)

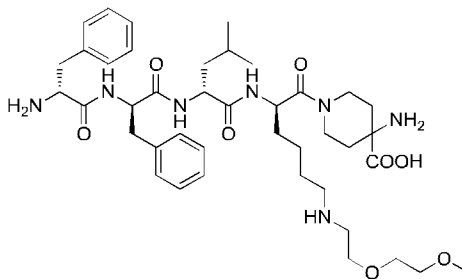


按照与实施例一中类似的方法，在步骤九中使用(3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯，合成标题化合物的盐酸盐(60 mg)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.38–7.02 (m, 10H), 4.56–4.53 (m, 2H), 4.28–4.07 (m, 2H), 3.84–3.44 (m, 5H), 3.17–2.85 (m, 10H), 2.15–2.13 (m, 2H), 2.05–1.54 (m, 8H), 1.37–1.35 (m, 5H), 0.82–0.75 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 738.4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

实施例五. 4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸(化合物 5)

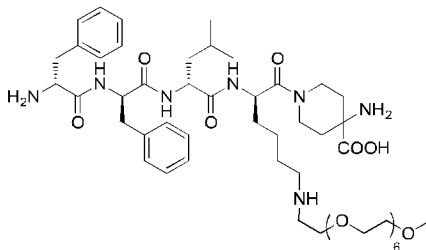


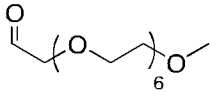
按照与实施例一中类似的方法,在步骤九中使用 2-(甲氧基乙氧基)乙醛缩二甲醇,合成标题化合物的盐酸盐(45 mg)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.38–7.05 (m, 10H), 4.63–4.51 (m, 2H), 4.27–4.06 (m, 2H), 3.88–3.42 (m, 10H), 3.19–3.02 (m, 4H), 2.93–2.91 (m, 4H), 1.94–1.53 (m, 6H), 1.37–1.35 (m, 5H), 0.92–0.69 (m, 6H)

ESI-MS (m/z): 783.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

实施例六. 4-氨基-1-((R)-28-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-2,5,8,11,14,17,20-七氧杂-23-氮杂二十九烷-29-酰基)哌啶-4-羧酸(化合物 6)

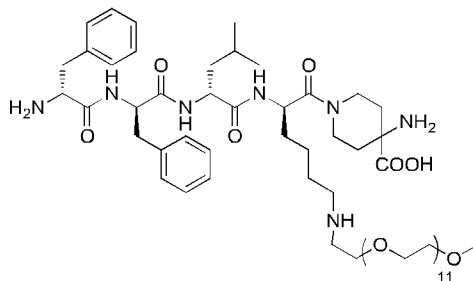


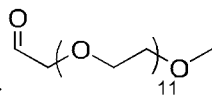
按照与实施例一中类似的方法,在步骤九中使用 $\text{CHO}-\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_6\text{OCH}_3$ (其为七甘醇单甲醚相对应的醛,结构为 ), 合成标题化合物的盐酸盐(23 mg)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.31–7.15 (m, 10H), 4.59–4.57 (m, 2H), 4.23–4.15 (m, 2H), 3.83–3.51 (m, 30H), 3.28 (s, 3H), 3.16–3.13 (m, 4H), 3.08–2.89 (m, 4H), 2.21–2.14 (m, 2H), 1.76–1.66 (m, 6H), 1.47–1.32 (m, 5H), 0.88–0.81 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 501.9 ($\text{M}/2 + \text{H}$) $^+$ 。

实施例七. 4-氨基-1-((R)-43-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧杂-38-氮杂四十四烷-44-酰基)哌啶-4-羧酸(化合物 7)

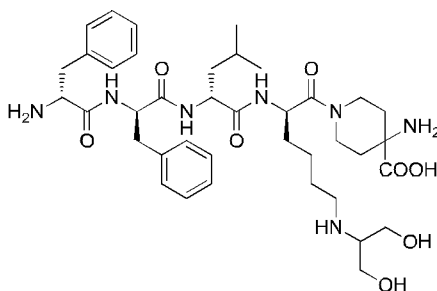


按照与实施例一中类似的方法, 在步骤九中使用 $\text{CHO}-\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_{11}\text{OCH}_3$ (其为十二甘醇单甲醚相对应的醛, 结构为 ) , 合成标题化合物的盐酸盐 (19.4 mg)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.24–7.14 (m, 10H), 4.59–4.54 (m, 2H), 4.22–4.14 (m, 2H), 3.63–3.48 (m, 50H), 3.28 (s, 3H), 3.15–2.79 (m, 8H), 2.20–2.12 (m, 2H), 1.90–1.65 (m, 6H), 1.34–1.16 (m, 5H), 0.88–0.77 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 612.0 ($\text{M}/2 + \text{H}$) $^+$ 。

实施例八. 4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸(化合物 8)

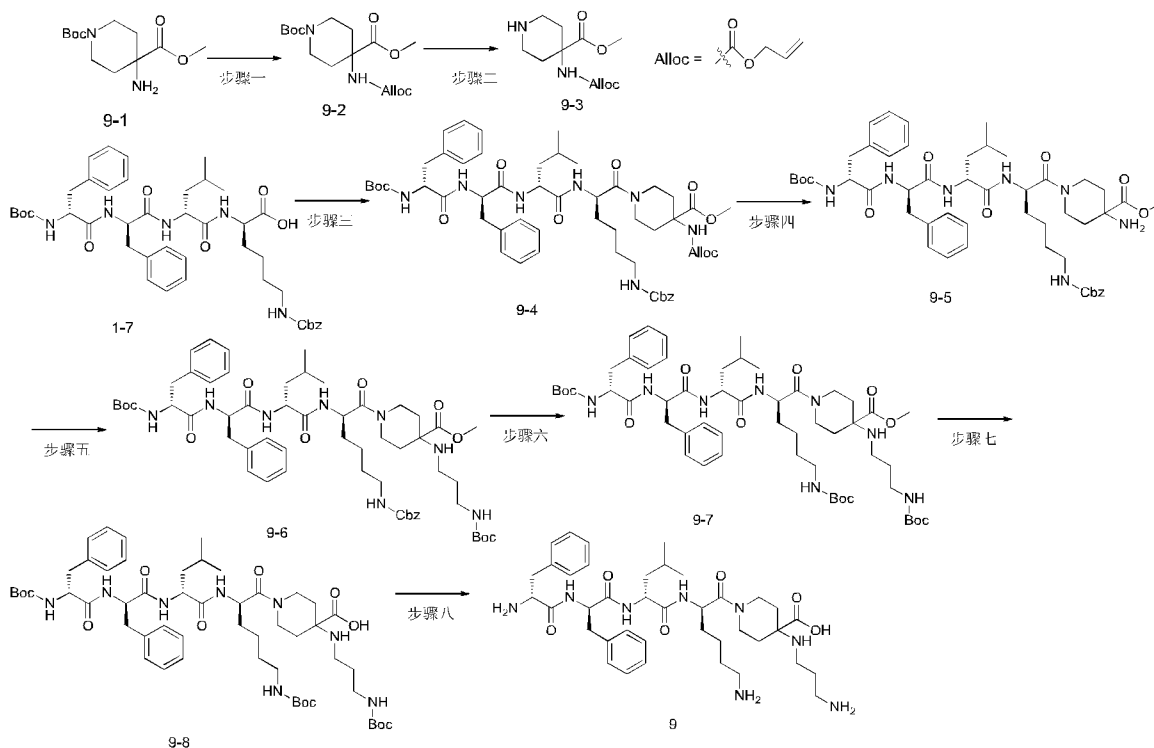


按照与实施例一中类似的方法, 在步骤九中使用 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-酮, 合成标题化合物的盐酸盐 (85 mg)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.37–7.03 (m, 10H), 4.54–4.51 (m, 2H), 4.27–4.07 (m, 2H), 3.87–3.43 (m, 8H), 3.15–2.81 (m, 6H), 2.27–2.03 (m, 2H), 1.90–1.53 (m, 6H), 1.37–1.35 (m, 5H), 0.92–0.70 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 755.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

实施例九. 1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-((3-氨基丙基)氨基)哌啶-4-羧酸(化合物 9)



步骤一：1-叔丁氧羰基-4-(烯丙氧羰基氨基)哌啶-4-羧酸甲酯(9-2)的合成

将 1-叔丁氧羰基-4-氨基哌啶-4-羧酸甲酯(9-1) (0.5 g, 1.94 mmol)、碳酸钾(0.402 g, 2.91 mmol)溶于四氢呋喃/水(4:1)的混合溶剂(40 mL)中,在冰浴冷却下加入 AllocCl (0.28 g, 2.32 mmol)。所得反应混合物在氮气保护下于室温反应过夜。后处理得到标题化合物(0.8 g)。

ESI-MS (m/z): 343.2 ($M + H$)⁺。

步骤二：4-(烯丙氧基羰基氨基)哌啶-4-羧酸甲酯(9-3)的合成

将化合物(9-2) (0.8 g, 2.27 mmol)溶于二氧六环(6 mL)中,滴加盐酸/二氧六环的溶液(3 mL, 12 mmol),室温反应过夜。将反应液减压浓缩后,得到标题化合物的盐酸盐(0.56 g)。

ESI-MS (m/z): 243.1 ($M + H$)⁺。

步骤三：4-(烯丙氧基羰基氨基)-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-苄氧羰基氨基己酰基)哌啶-4-羧酸甲酯(9-4)的合成

将化合物(9-3)的盐酸盐(0.56 g, 1.94 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中,加入 DIEA (1.05 g, 8.15 mmol),将所得混合物在室温下搅拌 30 min。加入化合物 1-7 (1.61 g, 2.04 mmol)、HOBt (0.315 g, 2.33 mmol)、CuCl₂·2H₂O (0.363 g, 2.13 mmol)、HBTU (0.882 g, 2.33

mmol), 所得反应混合物在氮气保护下, 于 0° C 下反应过夜。后处理得到标题化合物 (1 g)。

ESI-MS (m/z): 1012.5 ($M + H$)⁺。

步骤四: 4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-苄氧羰基氨基己酰基)哌啶-4-羧酸甲酯 (9-5) 的合成

将化合物 (9-4) (2.66 g, 2.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入 1,3-二甲基巴比妥酸 (0.406 g, 2.6 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (0.065 g, 0.05 mmol), 所得反应混合物在氮气保护下, 于室温下反应 3h。减压浓缩, 将所得粗品经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (0.8 g)。

ESI-MS (m/z): 928.5 ($M + H$)⁺。

步骤五: 4-(3-(叔丁氧羰基氨基)丙基氨基)-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-苄氧羰基氨基己酰基)哌啶-4-羧酸甲酯 (9-6) 的合成

将化合物 (9-5) (0.2 g, 0.22 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中, 加入 (3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.038 g, 0.22 mmol)、氰基硼氢化钠 (0.056 g, 0.88 mmol) 以及微量的冰醋酸, 所得反应混合物在室温下反应过夜。后处理得到标题化合物 (215 mg)。

ESI-MS (m/z): 1085.6 ($M + H$)⁺。

步骤六: 4-(3-(叔丁氧羰基氨基)丙基氨基)-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-叔丁氧羰基氨基己酰基)哌啶-4-羧酸甲酯 (9-7) 的合成

将化合物 (9-6) (0.215 g, 0.2 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入 Pd/C (0.02 g) 和二碳酸二叔丁酯 (0.15 g, 0.7 mmol), 将反应瓶连接氢气球, 在室温下反应过夜。后处理得标题化合物 (118 mg)。

ESI-MS (m/z): 1051.6 ($M + H$)⁺。

步骤七: 4-(3-(叔丁氧羰基氨基)丙基氨基)-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-苄氧羰基氨基己酰基)哌啶-4-羧酸 (9-8) 的合成

将化合物 (9-7) (118 mg, 0.11 mmol) 溶于四氢呋喃/水 (4:1) 的混合溶剂 (3 mL) 中, 加入 LiOH (11 mg), 在室温下反应 48h。将反应混合物加水稀释, 用盐酸调节至 pH=3, 后处理得到标题化合物 (28 mg)。

ESI-MS (m/z): 1037.6 ($M + H$)⁺.

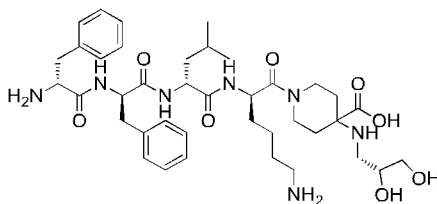
步骤八: 1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-((3-氨基丙基)氨基)哌啶-4-羧酸(化合物 9)的合成

将化合物(9-8) (28 mg)溶于1,4-二氧六环(4 mL),向其中滴加盐酸/1,4-二氧六环(1 mL, 4 mmol),在室温下反应过夜,后处理得到标题化合物的盐酸盐(8 mg)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.29-7.12(m, 10H), 4.56-4.52(m, 1H), 4.22-4.12(m, 3H), 3.58-3.47(m, 21H), 3.19-2.86(m, 12H), 2.30-2.20(m, 2H), 2.02-1.06(m, 14H), 0.86-0.78(m, 6H);

ESI-MS (m/z): 369.2 ($M/2 + H$)⁺.

实施例十. 1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-(((R)-2,3-二羟基丙基)氨基)哌啶-4-羧酸(化合物 10)

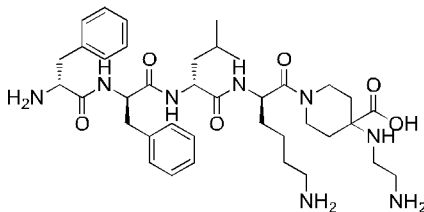


按照与实施例九中类似的方法,在步骤五中使用(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛,合成标题化合物的盐酸盐(29 mg)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.30-7.12(m, 10H), 4.60-4.52(m, 2H), 4.24-3.83(m, 6H), 3.67-3.45(m, 5H), 3.10-2.86(m, 9H), 2.28-2.20(m, 2H), 1.88-1.28(m, 12H), 0.86-0.79(m, 6H);

ESI-MS (m/z): 754.4 ($M + H$)⁺.

实施例十一. 1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-((2-氨基乙基)氨基)哌啶-4-羧酸(化合物 11)

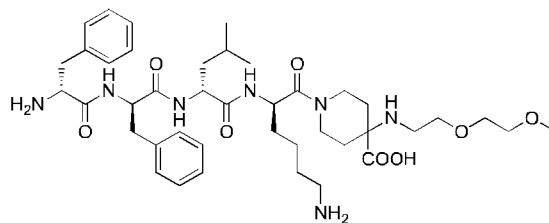


按照与实施例九中类似的方法,在步骤五中使用(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯,合成标题化合物的盐酸盐(31 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.38–7.14 (m, 10H), 4.59–4.54 (m, 2H), 4.22–4.12 (m, 3H), 3.99–3.55 (m, 4H), 3.30–2.88 (m, 12H), 2.29–2.19 (m, 2H), 1.69–1.59 (m, 6H), 1.46–1.32 (m, 5H), 0.88–0.81 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 723.4 ($M + H$) $^+$.

实施例十二. 1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)哌啶-4-羧酸 (化合物 12)

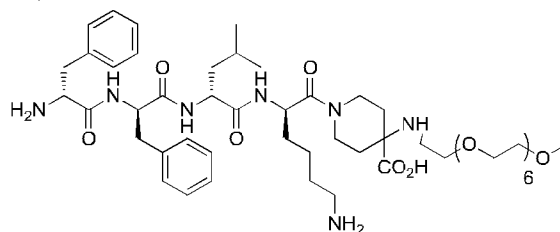


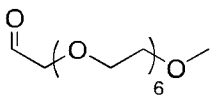
按照与实施例九中类似的方法, 在步骤五中使用 2-(甲氧基乙氧基)乙醛缩二甲醇, 合成标题化合物的盐酸盐 (40 mg)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.40–7.09 (m, 10H), 4.59–4.55 (m, 2H), 4.34–4.10 (m, 3H), 3.96–3.94 (m, 1H), 3.81–3.45 (m, 7H), 3.32 (s, 1H), 3.21–2.86 (m, 9H), 2.27–2.25 (m, 2H), 1.91–1.57 (m, 6H), 1.58–1.25 (m, 5H), 0.85–0.82 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 782.5 ($M + H$) $^+$.

实施例十三. 4-(2,5,8,11,14,17,20-七氧杂二十二烷-22-基氨基)-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸 (化合物 13)



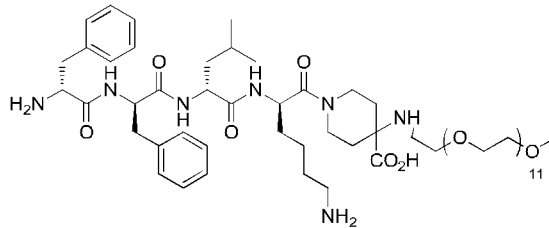
按照与实施例九中类似的方法, 在步骤五中使用 $\text{CHO}-\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_6\text{OCH}_3$ (其为七甘醇单甲醚相对应的醛, 结构为 ) , 合成标题化合物的盐酸盐 (2 mg)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.24–7.14 (m, 10H), 4.60–4.54 (m, 2H), 4.25–4.14 (m, 2H), 3.63–3.48 (m, 50H), 3.28 (s, 3H), 3.15–2.79 (m, 8H), 2.20–2.12 (m, 2H),

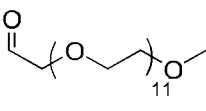
1.90–1.65 (m, 6H), 1.34–1.16 (m, 5H), 0.88–0.77 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 501.9 ($M/2 + H$)⁺.

实施例十四. 4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧杂三十七烷-37-基氨基)-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸(化合物 14)



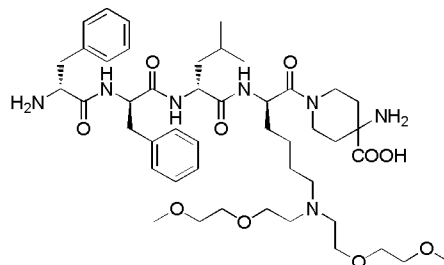
按照与实施例九中类似的方法,在步骤五中使用 $\text{CHO}-\text{CH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4)_{11}\text{OCH}_3$ (其为十二甘醇

单甲醚相对应的醛,结构为 , 合成标题化合物的盐酸盐(4 mg)。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.27–7.06 (m, 10H), 4.52–4.47 (m, 1H), 4.22–4.16 (m, 1H), 4.06–3.26 (m, 55H), 3.06–2.76 (m, 7H), 2.66–2.61 (m, 2H), 2.10–1.96 (m, 2H), 1.66–1.27 (m, 11H), 0.86–0.78 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 612.0 ($M/2 + H$)⁺.

实施例十五: 4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(双(2-(2-甲氧乙氧基)乙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸(化合物 15)



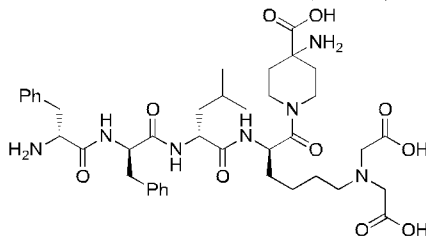
按照与实施例一类似的方法,在步骤九中使用(2-甲氧基乙氧基)乙醛缩二甲醇,合成标题化合物的三氟乙酸盐(45 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84–8.09 (m, 8H), 7.33–7.20 (m, 10H), 4.75–4.63 (m, 2H), 4.40–4.32 (m, 1H), 4.02–3.97 (m, 1H), 3.83–3.62 (m, 7H), 3.56–3.54 (m, 5H), 3.45–3.35 (m, 7H), 3.24 (s, 6H), 3.14–3.06 (m, 5H), 2.94–2.89 (m, 1H), 2.82–2.77 (m, 1H), 2.09–1.95 (m, 2H), 1.74–1.44 (m, 9H), 1.30–1.26 (m, 2H), 0.92–

0.86 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 884.5 (M+H)⁺.

实施例十六：4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(双(羧甲基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸 (化合物 16)

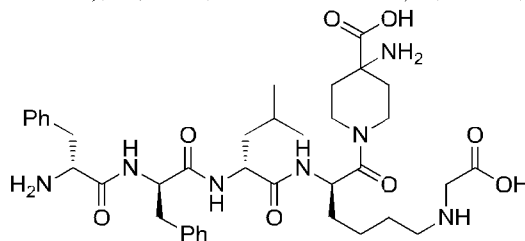


按照与实施案例一类似的方法，在步骤九中使用乙醛酸乙酯，合成标题化合物的三氟乙酸盐 (5.0 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85-8.03 (m, 10H), 7.29-7.22 (m, 10H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.90-3.34 (m, 8H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 5H), 1.26-1.22 (m, 3H), 0.92-0.85 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 796.4 (M+H)⁺.

实施例十七：4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(羧甲基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸 (化合物 17)

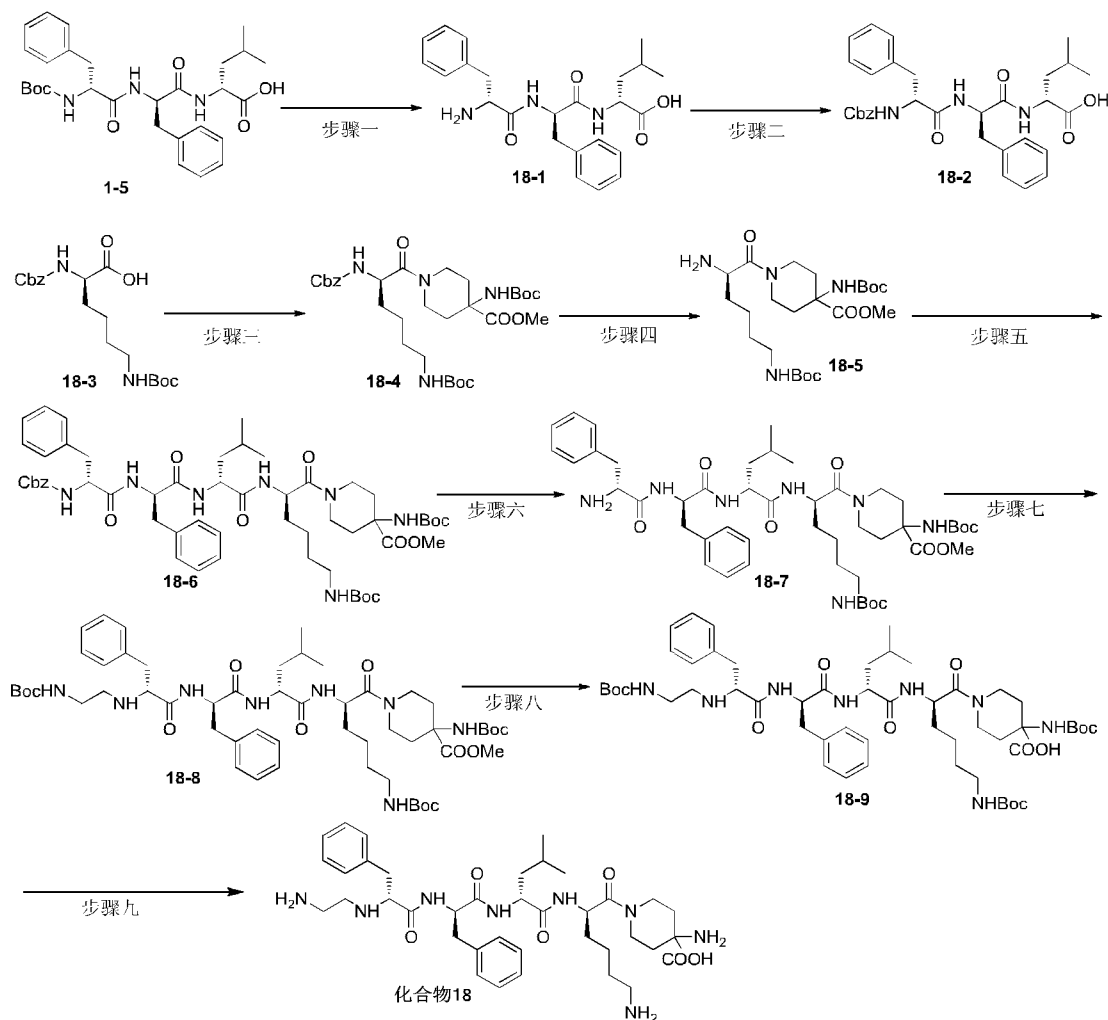


按照与实施案例一类似的方法，在步骤九中使用乙醛酸乙酯，合成标题化合物的三氟乙酸盐 (5 mg)。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.40-7.23 (m, 10H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.95-3.56 (m, 6H), 3.18 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.08-2.97 (m, 4H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.02-1.17 (m, 6H), 1.56-1.40 (m, 6H), 0.98-0.91 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 738.4 (M+H)⁺.

实施例十八：4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-(2-氨基乙基氨基)-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-氨基己酰基)-哌啶-4-羧酸 (化合物 18)



步骤一：(R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯丙酰氨基)-3-苯丙酰氨基)-4-甲基戊酸 (18-1) 的合成

将化合物(1-5) (3 g, 5.7 mmol) 溶于 2M HCl/EA (30 mL) 中, 室温反应 4 h。后处理得到标题化合物 (粗品 2.2g), 将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 427 ($M+H$)⁺。

步骤二：(R)-2-((R)-2-((R)-2-(苄氧羰基氨基)-3-苯丙酰氨基)-3-苯丙酰氨基)-4-甲基戊酸 (18-2) 的合成

将化合物(18-1) (2.755 g, 5.964 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (60 mL) 和水 (30 mL) 中, 依次加入 NaHCO₃ (1.0 g, 11.93 mmol), 苄甲氧羰酰琥珀酰亚胺 (1.56 g, 6.26 mmol), 室温反应 0.5 h。然后降温至 0 °C, 用 1N HCl 水溶液调 pH=3, 后处理得到标题化合物 (粗品 3.38g)。将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 560 ($M+H$)⁺。

步骤三：(R)-1-(2-(苄氧羰基氨基)-6-(叔丁氧羰基氨基)己酰基)-4-(叔丁氧羰基氨基)哌

哌啶-4-羧酸甲酯 (18-4) 的合成

将 N-苄氧羰基-N'-叔丁氧羰基-D-赖氨酸 (4 g, 10.5 mmol), 4-N-BOC-哌啶-4-甲酸甲酯 (3 g, 5.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 将所得混合物降温至 0 °C。氮气保护下, 分别加入 DIEA (5.43 g, 42 mmol), 氯化铜二水合物 (1.88 g, 11 mmol), HOBt (1.62 g, 12 mmol), HBTU (4.55g, 12 mmol), 反应 16h。后处理得到标题化合物 (粗品 6.69g)。将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 621 (M+H)⁺;

步骤四: (R)-1-(2-氨基-6-(叔丁氧羰基氨基)己酰基)-4-(叔丁氧羰基氨基)哌啶-4-羧酸甲酯 (18-5) 的合成

将化合物 18-4 (1.30 g, 2.09 mmol) 溶于甲醇 (25 mL) 中, 加入 10% Pd/C (130 mg), H₂ 置换, 室温反应 4h。后处理得到标题化合物 (1.38 g), 将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 487 (M+H)⁺。

步骤五: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-苄氧羰基氨基-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-叔丁氧羰基氨基己酰基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸甲酯 (18-6) 的合成

将化合物 18-5 (700 mg, 1.25 mmol), 化合物 18-2 (609 mg, 1.25 mmol), 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 将所得混合物降温至 -5 °C, 加入 N-甲基吗啡啉 (380 mg, 3.75 mmol), HOBt (253 mg, 1.88 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (360 mg, 1.88 mmol), 所得反应混合物于 0 °C 反应过夜。后处理得到标题化合物 (粗品 1.20 g), 将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 1028.5 (M+H)⁺。

步骤六: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-叔丁氧羰基氨基己酰基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸甲酯 (18-7) 的合成

将化合物 18-6 (1.42g, 1.38 mmol) 溶于甲醇 (25 mL) 中, 加入 10% Pd/C (140 mg), H₂ 置换, 室温反应 4h。垫硅藻土过滤, 甲醇淋洗, 旋干得到标题化合物 (1.13 g)。

ESI-MS (m/z): 894.5 (M+H)⁺。

步骤七: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((2-叔丁氧羰基氨基乙基)氨基)-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-叔丁氧羰基氨基己酰基)-4-叔丁氧羰基氨基

哌啶-4-羧酸甲酯 (18-8) 的合成

将化合物 18-7 (200 mg, 0.22 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 在氮气保护下, 将所得溶液降温至 -5°C , 加入 N-叔丁氧羰基-2-氨基乙醛 (32 mg, 0.20 mmol), 搅拌 10 min, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (94 mg, 0.44 mmol), 所得反应混合物于 0°C 搅拌过夜。后处理得标题化合物 (100mg)。

ESI-MS (m/z): 1037.5 (M+H)⁺。

步骤八: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((2-叔丁氧羰基氨基乙基)氨基)-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-叔丁氧羰基氨基己酰基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸 (18-9) 的合成

将化合物 18-8 (180 mg, 0.17 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和水 (4 mL) 中, 在氮气保护下, 将所得溶液降温至 -5°C , 加入氢氧化锂 (16mg, 0.69 mmol), 0°C 下反应 72h。将反应液用 0.5 mol/L 盐酸调至 pH=3, 后处理得到标题化合物 (粗品 160mg), 将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 1023.5 (M+H)⁺。

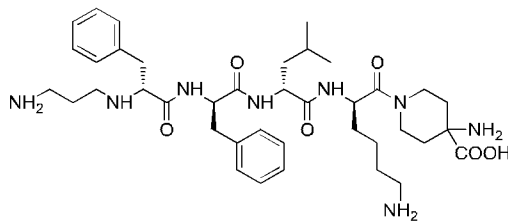
步骤九: 4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-(2-氨基乙基氨基)-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-氨基己酰基)-哌啶-4-羧酸 (化合物 18) 的合成

将化合物 18-9 (160 mg, 0.19 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入 4M 盐酸/1,4-二氧六环 (20 mL) 反应 4 h。抽滤, 滤饼冻干得产物 120 mg (粗品)。经后处理得标题化合物三氟乙酸盐 (43mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 4H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 4H), 7.28 - 7.11 (m, 10H), 4.73-4.67 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.81-3.80 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 6H), 2.76-2.64 (m, 5H), 2.07-1.82 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 8H), 1.32-1.31 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 723.5 (M+H)⁺。

实施例十九: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-(3-氨基丙基氨基)-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-氨基己酰基)-4-氨基哌啶-4-羧酸 (化合物 19)

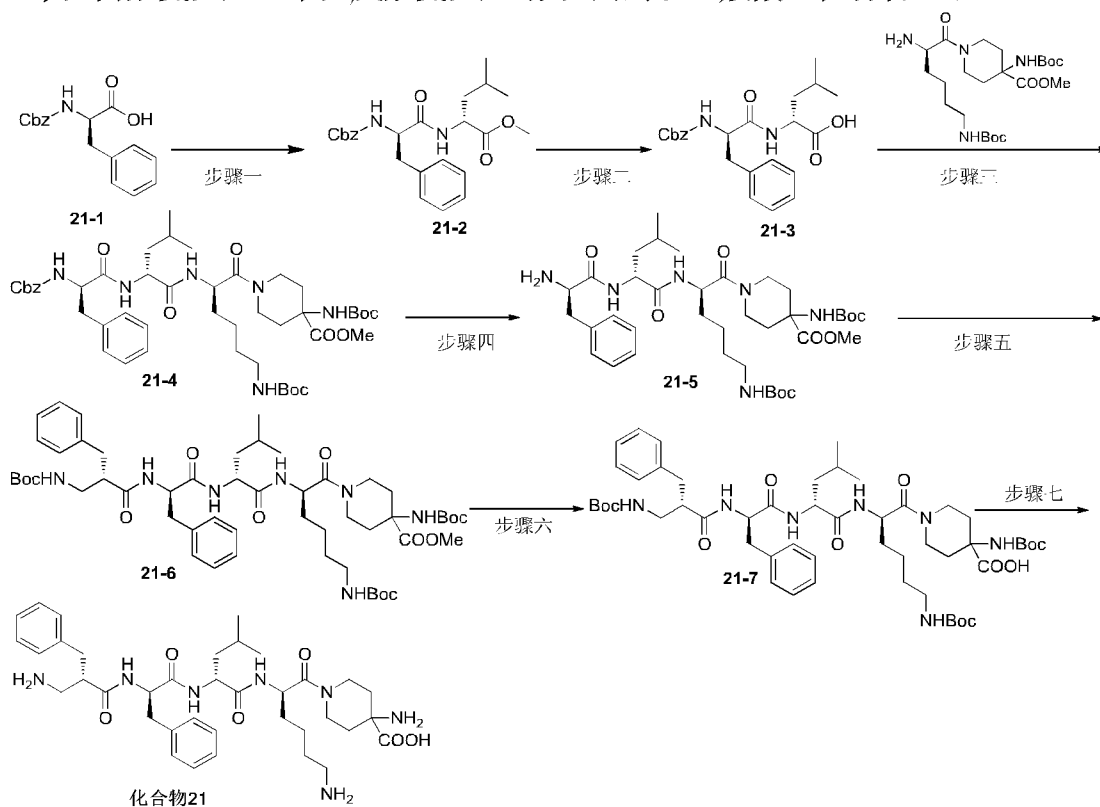


按照与实施案例十八类似的方法，在步骤七中使用(3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯，合成标题化合物的三氟乙酸盐(47 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90–7.94 (m, 11H), 7.33–7.02 (m, 10H), 4.75–4.69 (m, 2H), 4.29–4.27 (m, 1H), 3.92–3.82 (m, 1H), 3.67–3.59 (m, 3H), 3.07 – 2.95 (m, 7H), 2.74 – 2.68 (m, 5H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.64–1.45 (m, 8H), 1.33–1.28 (m, 2H), 0.95–0.88 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 737.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例二十：4-氨基-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((S)-3-氨基-2-苄基丙酰氨基)-3-苄基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)哌啶-4-羧酸(化合物 21)



步骤一：((R)-2-((R)-2-(苄氧羰基氨基)-3-苄基丙酰氨基)-4-甲基戊酸甲酯(21-2)的合成

将N-苄氧羰基-D-苯丙氨酸(1.00 g, 3.33 mmol), D-亮氨酸甲酯盐酸盐(0.73g, 4.00 mmol), DIEA(1.72g, 13.30 mmol)和二水氯化铜(0.68 g, 4.00 mmol)溶于四氢呋喃

(30 mL) 中, 在氮气保护下, 将所得混合物降温至 -5°C , 加入 HOBt (0.68 g, 5.00 mmol), HBTU (1.90 g, 5.00 mmol), 0°C 反应过夜。后处理得到标题化合物(粗品 1.40g), 将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 427 ($M+H$)⁺。

步骤二: (R)-2-((R)-2-(苄氧羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酸 (21-3) 的合成

将化合物 21-2 (1.40 g, 3.28 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 和水 (6 mL) 的混合溶剂中, 所得混合物降温至 -5°C , 加入氢氧化锂 (0.16 g, 6.57 mmol), 0°C 下反应 2 h。然后用 100 mL 冰水稀释, 0.5mol/L 盐酸调至 pH=3, 后处理得到标题化合物(粗品 1.28g), 将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 413 ($M+H$)⁺。

步骤三: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-苄氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-叔丁氧羰基氨基己酰氨基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸甲酯 (21-4) 的合成

将化合物 21-3 (1.28 g, 3.10 mmol), 化合物 18-5 (1.51 g, 3.10 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 将所得混合物降温至 -5°C , 在氮气保护下, 加入 N-甲基吗啡啉 (0.94 g, 9.30 mmol), HOBt (0.63 g, 4.65 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.89 g, 4.65 mmol)。 0°C 下反应过夜。后处理得到标题化合物(粗品 2.2g), 将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 881.5 ($M+H$)⁺。

步骤四: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-叔丁氧羰基氨基己酰氨基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸甲酯 (21-5) 的合成

将化合物 21-4 (600 mg, 0.68 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 加入 10% Pd/C (60 mg), H_2 置换, 室温反应 3h。垫硅藻土过滤, 甲醇淋洗, 减压旋干滤液得到标题化合物 (480 mg)。

ESI-MS (m/z): 747.5 ($M+H$)⁺。

步骤五: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((S)-3-叔丁氧羰基氨基-2-苄基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-叔丁氧羰基氨基己酰氨基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸甲酯 (21-6) 的合成

将化合物 21-5 (320 mg, 0.43 mmol), (S)-2-苄基-3-N-叔丁氧羰基氨基丙酸 (120 mg, 0.43 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 将所的混合物降温至 -5°C , 氮气保护下, 加入 N-

甲基吗啡啉 (130 mg, 1.29 mmol), HOBT (87 mg, 0.64 mmol), 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (123 mg, 0.64 mmol), 0 °C 下反应过夜。后处理得到标题化合物 (280 mg)。

ESI-MS (m/z): 1008.5 (M+H)⁺

步骤六: 1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((S)-3-叔丁氧羰基氨基-2-苄基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-叔丁氧羰基氨基己酰基)-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-4-羧酸 (21-7) 的合成

将化合物 21-6 (260 mg, 0.26 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和水 (4 mL) 的混合溶剂中, N₂ 保护下, 将所得混合物降温至 -5 °C, 加入氢氧化锂 (25 mg, 1.05 mmol), 0 °C 下反应 72h。用 0.5 mol/L 盐酸调至 pH=3, 后处理得到标题化合物 (粗品 0.20g), 将其直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 994.5 (M+H)⁺

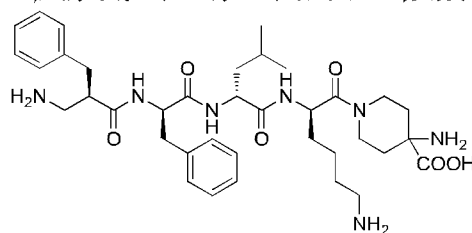
步骤七: 4-氨基-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((S)-3-氨基-2-苄基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸 (化合物 21) 的合成

将化合物 21-7 (200mg, 0.201mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5mL) 中, 加入 4M 盐酸/1,4-二氧六环 (5mL) 反应 4 h, 后处理得到标题化合物的盐酸盐 150mg (粗品), 粗品经制备 HPLC 纯化后得标题化合物的三氟乙酸盐 (89mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46-7.71 (m, 9H), 7.28-7.16 (m, 10H), 4.70-4.58 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.93-2.67 (m, 9H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.73-1.45 (m, 11H), 1.30-1.27 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 6H)。

ESI-MS (m/z): 694.5 (M+H)⁺。

实施例二十一: 4-氨基-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-3-氨基-2-苄基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸 (化合物 22)



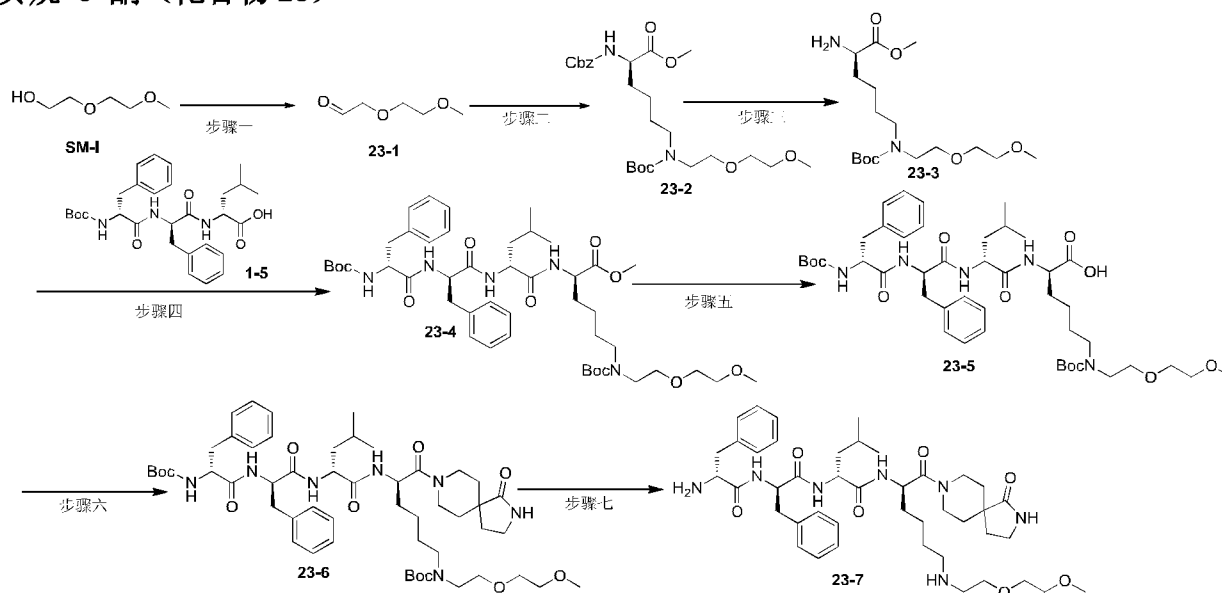
按照与实施案例二十类似的方法, 在步骤五中使用 (R)-2-苄基-3-N-叔丁氧羰基氨基丙酸, 合成标题化合物的盐酸盐 250mg (粗品), 粗品经制备 HPLC 纯化后得标题化合物的三

氟乙酸盐 (184mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41–7.72 (m, 10H), 7.22–7.16 (m, 8H), 7.05–7.01 (m, 2H), 4.72–4.60 (m, 2H), 4.36–4.23 (m, 4H), 2.85–2.67 (m, 8H), 2.04–1.96 (m, 2H), 1.62–1.51 (m, 10H), 1.35–1.23 (m, 3H), 0.92–0.85 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 694.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例二十二：8-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(2-(甲氧基乙氧基)乙基氨基)己酰基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-3-酮 (化合物 23)



步骤一：2-(2-甲氧基乙氧基)乙醛 (23-1) 的合成

将草酰氯 (8.87 g, 69.91 mmol) 溶于二氯甲烷 (80 mL) 中，氮气保护下，冷却至 $<-70^\circ\text{C}$ ，滴加二甲基亚砜 (7.8 g, 99.87 mmol) 的二氯甲烷溶液 (10 mL)，滴毕，保持该温度下搅拌 60 min；滴加二乙二醇单甲醚 (8.0 g, 66.58 mmol) 的二氯甲烷溶液 (10 mL)，滴毕，保持该温度下搅拌 60 min；滴加三乙胺 (13.47 g, 133.16 mmol)，滴毕，缓慢升至室温，搅拌 20 min。得标题化合物的二氯甲烷 (143 mL) 溶液，标题化合物的含量大约为 54 mg/mL。

步骤二：(R)-2-苄氧羰基氨基-6-(N-叔丁氧羰基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酸甲酯 (23-2) 的合成

向 N-(9-苄氧羰基)-D-赖氨酸盐酸盐 (1.2 g, 3.63 mmol) 的甲醇 (3.0 mL) 溶液中加入化合物 23-1 的二氯甲烷溶液 (15 mL, 5.63 mmol)，室温搅拌 30 min 后，加入三乙氧基硼氢化钠 (1.9 g, 8.89 mmol)，所得反应混合物于室温反应 30 min。将 DIEA (1.15 g, 8.89 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (712 mg, 3.26 mmol) 的混合物冷却至 0°C ，随后加入上述溶液。

加毕，升温至室温反应 2h。后处理得到标题化合物（750 mg）。

步骤三：(R)-2-氨基-6-(N-叔丁氧羰基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酸甲酯 (23-3) 的合成

将化合物 23-2（750 mg，1.51 mmol）溶于 10 mL 甲醇中，加入 Pd/C（10%），氢气氛围下反应 2h，过滤除去 Pd/C，减压浓缩得标题化合物（520 mg）。

步骤四：(R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(N-叔丁氧羰基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酸甲酯 (23-4) 的合成

将化合物 1-5（750 mg，1.43 mmol）和化合物 23-3（520 mg，1.43 mmol）溶于 10 mL 四氢呋喃中，将所得混合物降温到 0 °C，加入 DIEA（590 mg，4.58 mmol）、二水合氯化铜（267 mg，1.57 mmol）、HOBt（232 mg，1.72 mmol）和 HBTU（652 mg，1.72 mmol），在氮气保护下，0 °C 反应 12h。后处理得标题化合物（粗品 1.0 g）。

步骤五：(R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(N-叔丁氧羰基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酸 (23-5) 的合成

将化合物 23-4（1.0 g，1.15 mmol）溶于 8 mL 四氢呋喃和 2 mL 水的混合溶剂中，加入一水合氢氧化锂（193 mg，4.6 mmol），于 0 °C 下反应 18 h。用 1.0 mol/L 稀盐酸调 pH 为 4—5，后处理得标题化合物（粗品 980 mg），将其直接用于下一步反应。

步骤六：8-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(N-叔丁氧羰基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-3-酮 (23-6) 的合成

将化合物 23-5（200 mg，0.23 mmol）和 2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮（46 mg，0.24 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（10 mL）中，将所得混合物降温到 0 °C，加入 DIEA（89 mg，0.69 mmol）和 HBTU（261 mg，0.69 mmol），0 °C 下反应 12h。后处理得标题化合物（粗品 220 mg），将其直接用于下一步反应。

步骤七：8-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(2-(甲氧基乙氧基)乙基氨基)己酰基)-2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷-3-酮（化合物 23）的合成

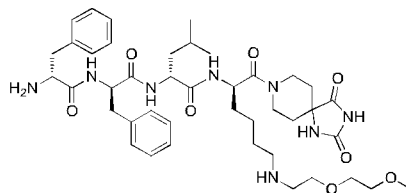
将化合物 23-6（220 mg，0.22 mmol）至于 50mL 反应瓶中，加入 10 mL HCl/1,4-二

氧六环 (4.0 mol/L), 室温反应 2h。直接减压浓缩得标题化合物粗品 200 mg, 经制备 HPLC 纯化得标题化合物的三氟乙酸盐 (37 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (t, $J = 8$ Hz, 1H), δ 8.49 (s, 2 H), 8.38 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.21-8.02 (m, 4H), 7.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.20 (m, 10H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.57 - 3.55 (m, 2H), 3.47 - 3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20 - 3.07 (m, 7H), 2.94 - 2.77 (m, 5H), 1.99 - 1.96 (m, 2H), 1.64 - 1.60 (m, 5H), 1.55 - 1.42 (m, 4H), 1.40 - 1.25 (m, 4H), 0.92 - 0.82 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 792.49 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例二十三: 8-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(2-(甲氧基乙氧基)乙基氨基)己酰基)-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 (化合物 24)

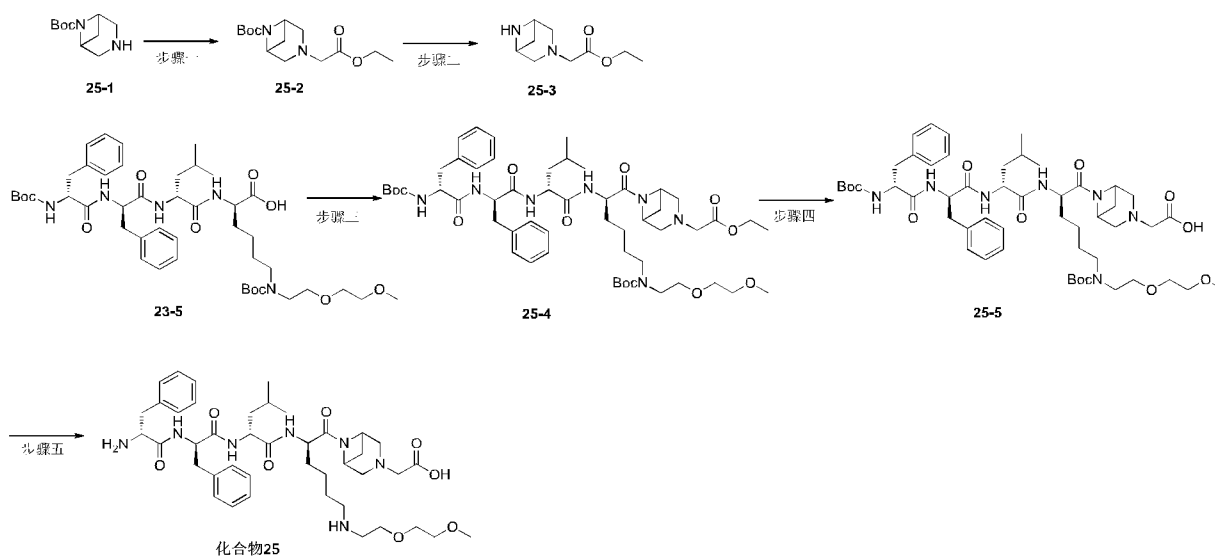


按照与实施案例二十二类似的方法, 在步骤六中使用 1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮, 得到标题化合物的粗品 200 mg, 经制备 HPLC 纯化得标题化合物的三氟乙酸盐 (31 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 8.75 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.37 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.31-8.15 (m, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.30-7.22 (m, 10H), 4.72-4.67 (m, 2H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.26-4.13 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.12-3.05 (m, 5H), 2.99-2.77 (m, 5H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 10H), 1.32-1.28 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 807.47 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例二十四: 2-(6-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯丙酰氨基)-3-苯丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)乙酸 (化合物 25)



步骤一：2-(6-叔丁氧羰基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)乙酸乙酯(25-2)的合成

将 6-叔丁氧羰基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷 (100 mg, 0.50 mmol) 和乙醛酸乙酯 (50% 甲苯, wt%) (103 mg, 1.0 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入微量冰乙酸, 所得混合物于室温搅拌 20min, 加入醋酸硼氢化钠 (534 mg, 2.52 mmol), 室温反应 30 min。后处理得标题化合物 300 mg (粗品), 将其直接用于下一步反应。

步骤二：2-(3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)乙酸乙酯(25-3)的合成

将化合物 25-2 (300 mg, 1.06 mmol) 溶于 3mL 二氯甲烷中, 加入 1.0 mL 三氟乙酸, 所得反应混合物室温搅拌 2h。后处理得标题化合物 200 mg (粗品), 将其直接用于下一步反应。

步骤三：2-(6-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯丙酰氨基)-3-苯丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(N-叔丁氧羰基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)乙酸乙酯(25-4)的合成

将化合物 23-5 (220 mg, 0.25 mmol) 和化合物 25-3 (56 mg, 0.31 mmol) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 将所得混合物降温到 0 °C, 加入 DIEA (105 mg, 0.81 mmol) 和 HBTU (308 mg, 0.81 mmol) 并于 0 °C 下反应 12h。后处理得标题化合物 250 mg (粗品), 将其直接用于下一步反应。

步骤四：2-(6-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-苯丙酰氨基)-3-苯丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(N-叔丁氧羰基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)乙酸(25-5)的合成

将化合物 25-4 (250 mg, 0.24 mmol) 溶于 8 mL 四氢呋喃中, 加入 2 mL 水, 将所得混合物降温到 0 °C, 加入氢氧化锂 (40 mg, 0.96 mmol), 保温过夜反应。用 1.0 mol/L 稀盐酸调 pH 为 4-5, 后处理得标题化合物 230 mg (粗品), 直接用于下一步反应。

步骤四: 2-(6-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯丙酰氨基)-3-苯丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)乙酸 (化合物 25) 的合成

将化合物 (25-5) 230 mg 至于 50 mL 反应瓶中, 加入 10 mL HCl/1, 4-二氧六环 (4.0 mol/L), 室温反应 2h。直接减压浓缩得标题化合物粗品 200 mg, 经制备 HPLC 纯化得标题化合物的三氟乙酸盐 (37 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75-8.73 (m, 1H), 8.48-8.42 (m, 2H), 8.37-8.33 (m, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.29-7.20 (m, 10H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.26-3.95 (m, 4H), 3.65-3.47 (m, 10H), 3.25 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 5H), 2.92-2.76 (m, 4H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.68-1.29 (m, 10H), 0.92-0.87 (m, 6H);

ESI-MS (m/z): 794.47 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

其他化合物均可参考上述实施例中类似的方法合成。

生物学实验

1、对 κ 阿片样物质受体激动效能的实验

通过测定实施例化合物对腺苷酸环化酶活性的抑制能力, 来确定本发明的化合物作为 κ 阿片样物质受体激动剂的效能。

细胞培养: 将稳定表达人 κ 阿片样物质受体 (KOR) 基因的仓鼠卵巢细胞 CHO 于含有 5% FBS 的 MEMa plus nucleosides 培养基 (Invitrogen) 中培养。

刺激: 将待测化合物按 4 倍梯度稀释为 11 个浓度梯度, 转移 100 μL 到 384 孔板中, 然后加入含有 NKH477 (Tocris) 的刺激液 (5 μL), 将细胞消化、重悬、计数之后取 5 μL 加入至其中, 轻轻混匀, 并于 37 °C 下孵育 30 分钟。

检测: 采用 cAMP 检测试剂盒 (Cisbio), 按说明书分别加入 cAMP D_2 和抗 cAMP 化合物缀合物, 将其在室温下孵育 1 小时。采用 envision (Perkin Elmer) 读板, 使用四参数方程拟合得到 EC_{50} 。

试验结果

实施例编号	EC ₅₀ (nM)
实施例 1	0.09
实施例 2	0.08
实施例 3	0.06
实施例 4	0.07
实施例 5	0.05
实施例 6	0.11
实施例 8	0.03
实施例 15	0.06
实施例 17	0.42
实施例 23	0.016
实施例 24	0.005

通过以上 EC₅₀ 结果可见：本发明的实施例化合物对 κ 阿片样物质受体具有优异的激动效能。本发明的其他化合物对 κ 阿片样物质受体具有类似优异的激动效能。

2、阿片受体选择性试验

通过测定实施例化合物对 KOR, MOR, DOR 酶活性的抑制作用，来确定本发明的化合物对 κ 阿片受体的选择性。

试验方法

不同浓度的实施例化合物与高表达 KOR, MOR, DOR 的细胞膜和相应的放射性配体 (KOR: 3H-diprenophrine; MOR: 3H-DAMGO; DOR: 3H-DADLE) 孵育 1 小时，实施例化合物和放射性配体竞争性的与 KOR, MOR, DOR 结合，孵育结束后，使用 Cell harvest 收集细胞膜至 Unifilter-96 GF/C filter 板上，洗去未结合的放射性配体，放于 50 度烘箱中 1 小时，最后加入闪烁液 Microscint 20 cocktail，使用 MicroBeta2 Reader 检测同位素信号。

根据不同浓度下同位素信号强弱，使用四参数方程拟合计算 IC₅₀，并计算 Ki 值。Ki 值根据公式 $K_i = IC_{50} / (1 + [放射性配体] / K_d)$ 计算得出，K_d 为放射性配体的平衡解离常数。

试验结果

实施例编号	DOR		MOR		KOR	
	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)

实施例 3	>20000	>12048	>20000	>7182	<0.03	<0.01
实施例 4	>20000	>12048	>20000	>7182	<0.03	<0.01
实施例 5	>20000	>12048	>20000	>7182	0.05	0.02
实施例 6	>20000	>12048	>20000	>7182	0.33	0.11

通过以上结果可见：本发明的实施例 3、4、5、6 对 K 阿片样物质具有优异的 KOR 选择性。本发明的其他化合物对 κ 阿片样物质具有类似优异的 KOR 选择性。

3、醋酸引起的小鼠扭体测试（体内药效评价）

通过测定实施例化合物在小鼠醋酸扭体试验中的镇痛 ED₅₀，来确定本发明的化合物镇痛作用。

试验方法

将市售冰醋酸溶液用生理盐水稀释成 0.6%冰醋酸溶液。将雄性 ICR 小鼠随机分为给药组和模型组（给予生理盐水），iv 给药 15 min 后，腹腔注射 10 ml/kg 的 0.6%醋酸溶液，立即用 DV 录像 15 min，录像结束后采用盲法观察视频中小鼠在 15 min 内的扭体次数，并按公式（I）计算扭体抑制率，按公式（II）计算化合物 ED₅₀。

（I）扭体抑制率计算公式为：抑制率(%) = (模型组扭体次数 - 给药组扭体次数) / 模型组扭体次数 * 100。

（II）化合物 ED₅₀ 计算公式： $\lg LD_{50} = x_m - d \left(\frac{\sum p - \frac{3 - pm - pn}{4}}{4} \right)$ 其中 x_m 为最高剂量的对数，d 为相邻两个剂量对数的差值，p 为各剂量组抑制率，pm 为最高剂量抑制率，pn 为最低剂量抑制率。

试验结果

实施例编号	ED ₅₀ (nM)
实施例 3	0.041
实施例 4	0.029
实施例 5	0.017
实施例 6	0.036

通过以上结果所见，本发明的实施例 3、4、5、6 有显著的镇痛作用。本发明的其他化合物具有类似显著的镇痛作用。

4、大鼠体内的药代动力学（PK）研究

通过对雄性 SD 大鼠静脉给予实施例化合物, 考察实施例化合物的药代动力学特点。IV 给药剂量均为 1 mg/kg, 溶媒系统均为 5%DMSO : 5%soluto1 : 90%生理盐水。IV 给药后在不同时间点收集血液, 用于 PK 研究。血浆样品经沉淀蛋白处理后进行 LC-MS/MS 分析。

LC-MS/MS, 质谱为 API 5500, 液相色谱为 Shimadzu LC-30AD 系统。化合物 3 与化合物 4 测试组所用色谱柱为 Thermo C18 column (4.6mm × 100 mm, 3 μ m); 流动相 A 相为水+0.1%甲酸, B 相为甲醇; 流速为 0.8 mL/min, 柱温为 40 ° C。化合物 5 测试组所用色谱柱为 Agela AQ C18 column (2.1mm × 50 mm, 1.9 μ m); 流动相 A 相为水+0.05%甲酸+5mM 乙酸铵, B 相为甲醇+0.05%甲酸; 流速为 0.6 mL/min, 柱温为 40 ° C。采用离子源为 ESI 源正离子模式, 扫描方式为多重反应监测 (MRM)。

试验结果

/		实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
给药途径		静脉	静脉	静脉	静脉
性别		雄性	雄性	雄性	雄性
剂量	mg/kg	1	1	1	1
AUC _{last}	h*ng/ml	1790	2410	783	2180
C _{max}	ng/ml	2650	3590	1690	3660
T _{1/2}	h	0.34	1.22	0.28	0.29
V _d	l/kg	0.28	0.74	0.53	0.20

通过对大鼠 PK 的研究发现, 本发明的实施例 3、4、5、6 在血浆中的暴露量和 C_{max} 以及其它参数均较好。说明本发明化合物的药代吸收良好, 具有明显的药代吸收效果。

5、化合物通过血脑屏障的能力的实验

在对动物通过外周静脉给予各实施例的化合物后, 进行外周血浆和脑组织取样, 检测所给化合物在外周血浆和脑组织中的浓度。

在对雄性大鼠按 1 mg/kg 静脉注射实施例 5 的化合物后的多个时间点, 对血浆和脑组织取样, 检测所给化合物在外周血浆和脑组织中的含量。结果如下表中所示:

给药后的时间 (分钟)	实施例 5 的化合物在外 周血浆中浓度 ng/mL	实施例 5 的化合物在 脑组织中浓度 ng/mL
5	1310	0

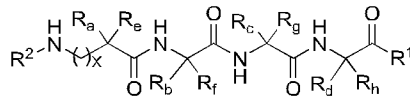
15	716	0
30	386	0.20
60	136	0.00

上述试验结果显示所测试化合物在外周血浆中的浓度显著高于在脑组织中的浓度。说明本发明的化合物可在保持外周镇痛效果的同时有效减弱对中枢神经系统的毒副作用(如镇痛、镇静、致幻或成瘾等)。

除本文中描述的那些外,根据前述描述,本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物、其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯,

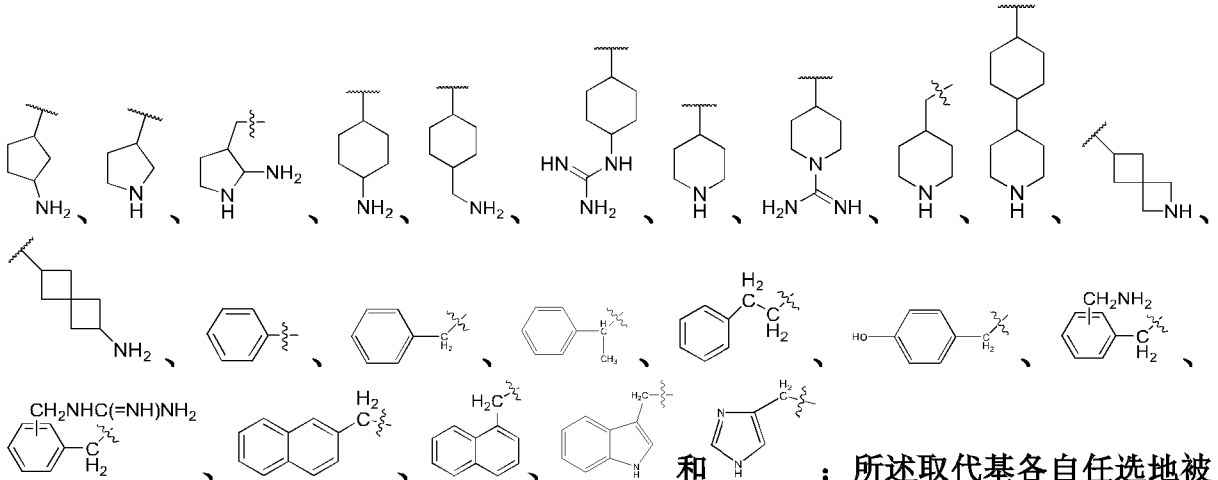


(I)

其中:

X 为选自 0 到 6 中的任意整数;

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自下列取代基: H、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3(CH_2)_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 、 $(CH_3)_3C-$ 、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、 $CH_3SCH_2CH_2-$ 、 $HOCH_2-$ 、 $CH_3CH(OH)-$ 、 $H_2NC(O)CH_2-$ 、 $H_2NC(O)CH_2CH_2-$ 、 $HSCH_2-$ 、 $HOOCCH_2-$ 、 $HOOCCH_2CH_2-$ 、 H_2NCH_2- 、 $H_2NCH_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_3CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_4CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_5CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_3CH_2-$ 、



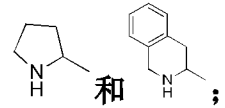
; 所述取代基各自任选地被一个或多个独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-CONH_2$ 、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代;

R_e 、 R_f 、 R_g 和 R_h 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

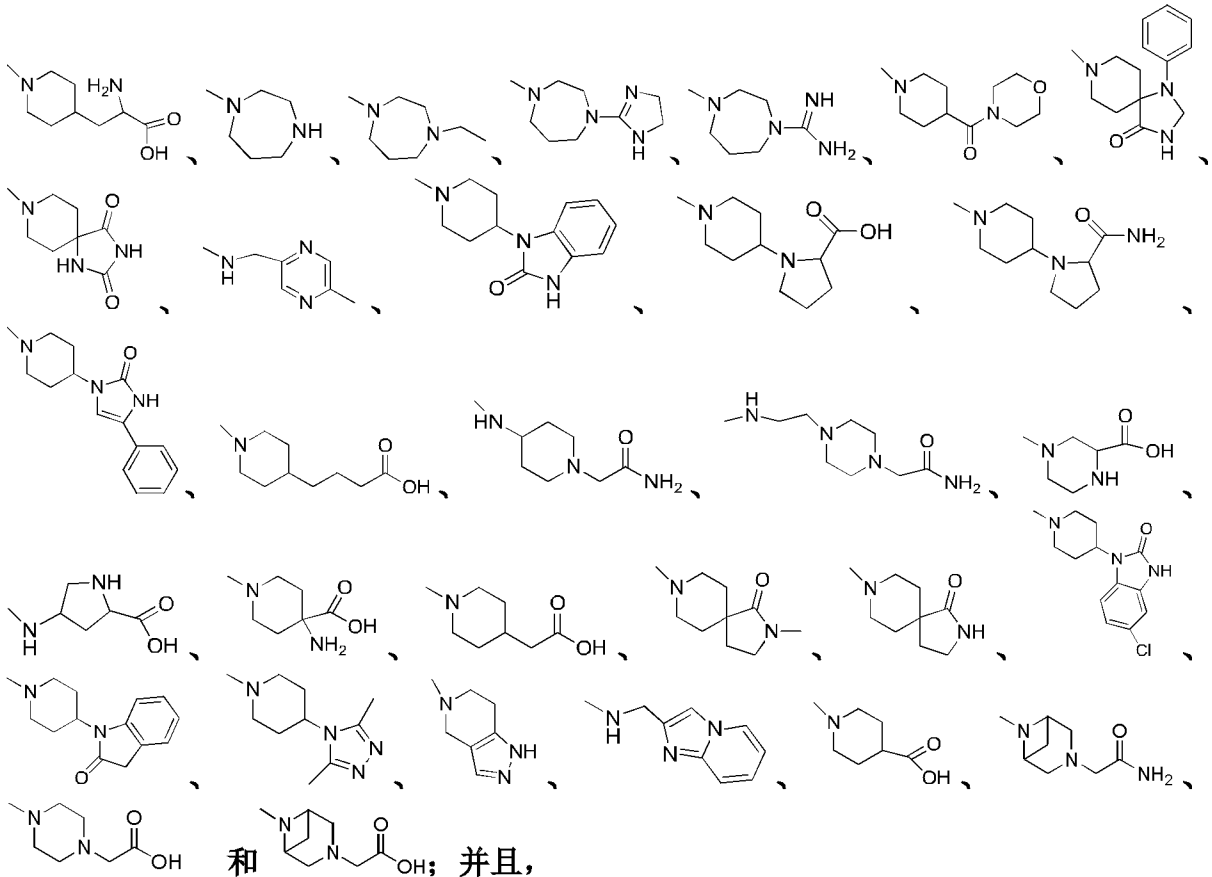
R^2 选自 H、 C_{1-6} 烷基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-苄基氧羰基、烯丙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基、对甲苯磺酰基、邻硝基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、特戊酰基、苯基、苯甲酰基、三苯甲基、苄基、2,4-二甲氧基苄基和对甲氧基苄基, 其中, R^2 (例如 C_{1-6} 烷基) 任选

地被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基和 $-\text{CONH}_2$ 的基团取代；或者，

R^2 连同 R_a 以及其各自所连接的原子共同形成选自以下的环状基团：



R^1 选自：



R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R^1 中的至少一个基团进一步被一个或多个 W 基团取代；

其中，所述 W 基团选自：被 1-10 个羟基或氨基取代的 C_{1-10} 烷基、单糖、由 2-20 个，优选 2-10 个，特别优选 2-5 个相同或不同的单糖组成的多糖、 $\text{R}^3\text{O}((\text{CH}_2)_q\text{O})_n(\text{CH}_2)_i-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_i\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_i\text{NP}(=\text{O})(\text{OR}^5)_2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_i\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_i\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_i\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^5)_2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_i\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^5)_2$ 和 $-(\text{C}(\text{R}^4)_2)_i\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^5$ ；

R^3 选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

R^4 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-14 元杂芳基；

R^5 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-14 元杂芳基；

i 在每次出现时各自独立地为选自 0-6 的任意整数, 优选 1-5, 特别优选 1-2;

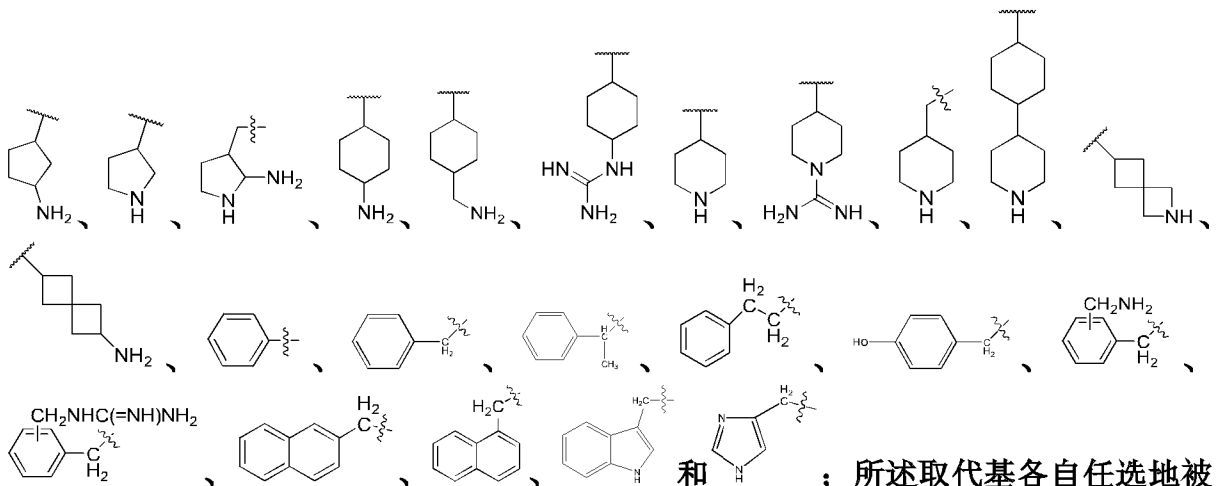
q 为选自 1-5 的任意整数, 优选 1-3, 特别优选 2; 并且

m 为选自 0-100 的任意整数, 优选 0-50, 特别优选 0-20。

2. 权利要求 1 的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中:

X 为选自 0 到 6 中的任意整数;

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自下列取代基: H、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3(CH_2)_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 、 $(CH_3)_3C-$ 、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、 $CH_3SCH_2CH_2-$ 、 $HOCH_2-$ 、 $CH_3CH(OH)-$ 、 $H_2NC(O)CH_2-$ 、 $H_2NC(O)CH_2CH_2-$ 、 $HSCH_2-$ 、 $HOOCCCH_2-$ 、 $HOOCCCH_2CH_2-$ 、 H_2NCH_2- 、 $H_2NCH_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_3CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_4CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_5CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_3CH_2-$ 、

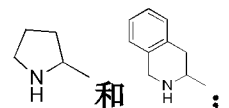


一个或多个独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-CONH_2$ 、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代;

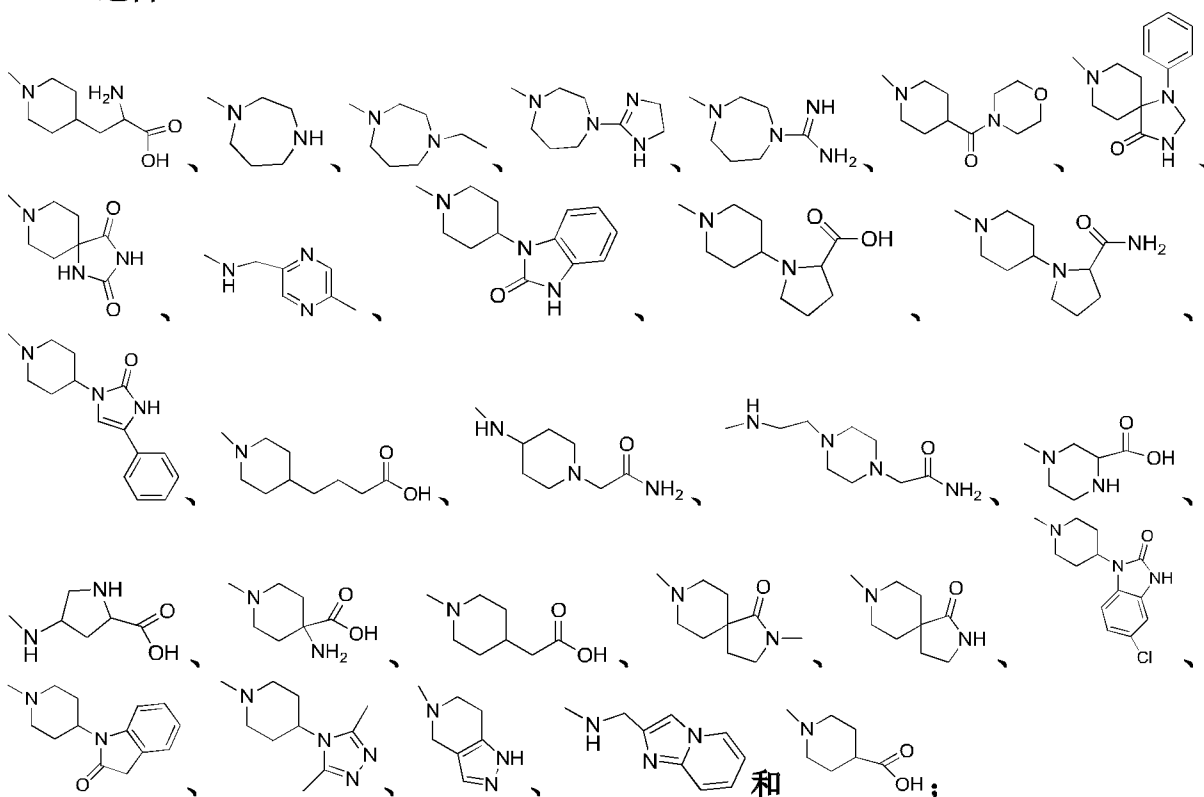
R_e 、 R_f 、 R_g 和 R_h 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R^2 选自 H、 C_{1-6} 烷基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-苄基氧羰基、烯丙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基、对甲苯磺酰基、邻硝基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、特戊酰基、苯基、苯甲酰基、三苯甲基、苄基、2,4-二甲氧基苄基和对甲氧基苄基; 或者,

R^2 连同 R_a 以及其各自所连接的原子共同形成选自以下的环状基团:



R¹选自:



并且,

R_a、R_b、R_c、R_d和R¹中的至少一个基团进一步被一个或多个W基团取代;

其中,所述W基团选自:被1-10个羟基或氨基取代的C₁₋₁₀烷基、单糖、由2-20个,优选2-10个,特别优选2-5个相同或不同的单糖组成的多糖、R³O((CH₂)_q)_m(CH₂)_i-、-(C(R⁴)₂)_iCON(R⁵)₂、-(C(R⁴)₂)_iNP(=O)(OR⁵)₂、-(C(R⁴)₂)_iSO₂N(R⁵)₂、-(C(R⁴)₂)_iCO₂R⁵、-(C(R⁴)₂)_iP(=O)(OR⁵)₂、-(C(R⁴)₂)_iOP(=O)(OR⁵)₂、和-(C(R⁴)₂)_iS(=O)₂OR⁵;

R³选自H和C₁₋₄烷基;

R⁴在每次出现时各自独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-14元杂芳基;

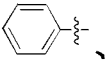
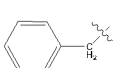
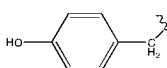
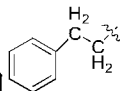
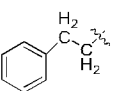
R⁵在每次出现时各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-14元杂芳基;

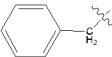
i在每次出现时各自独立地为选自0-6的任意整数,优选1-5,特别优选1-2;

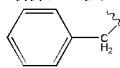
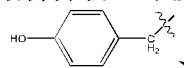
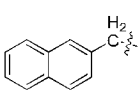
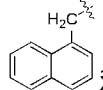
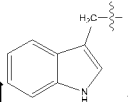
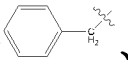
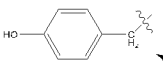
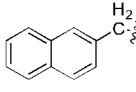
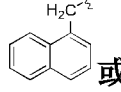
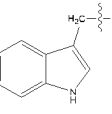
q为选自1-5的任意整数,优选1-3,特别优选2;并且

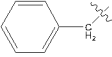
m为选自0-100的任意整数,优选0-50,特别优选0-20。

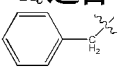
3. 权利要求1-2任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其

代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯,其中 R_a 选自 CH_3- 、 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ 、、、 和 ; 其中当 R_a 为 、、 或  时, R_a 中的苯环任选地被一个或多个独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-\text{CONH}_2$ 的基团取代; 当 R_a 为 CH_3- 、 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ 时, 其任选地被一个或多个独立地选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代;

优选地, R_a 为 .

4. 权利要求 1-3 任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中 R_b 选自 CH_3- 、、、、 和 ; 其中当 R_b 为 CH_3- 时, 其任选地被一个或多个独立地选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代; 当 R_b 为 、、、 或  时, 其任选地被一个或多个独立地选自 H、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-\text{CONH}_2$ 的基团取代;

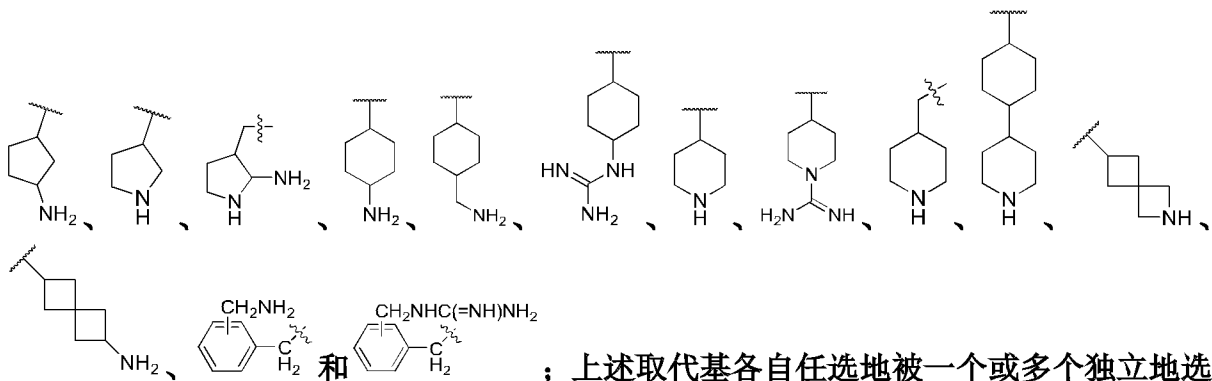
优选地, R_b 为 .

5. 权利要求 1-4 任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中 R_c 选自 CH_3- 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ 和 ; 其中当 R_c 为 CH_3- 时, 其任选地被一个或多个独立地选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代;

优选地, R_c 为 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ 。

6. 权利要求 1-5 任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中 R_d 选自下列取代基: H_2NCH_2- 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{CH}_2-$ 、

$\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHCH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ 、



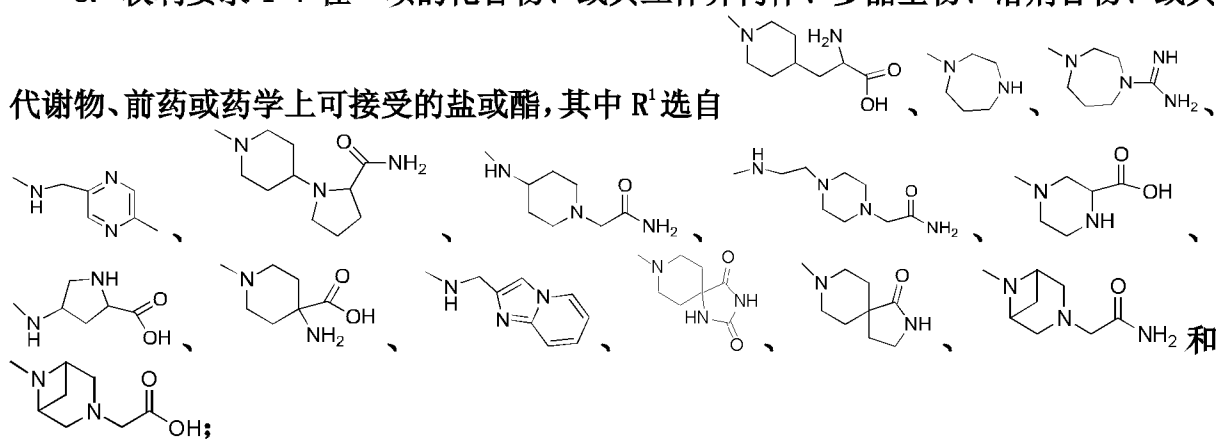
优选地， R_4 为 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ 。

7. 权利要求 1-6 任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯，其中 R^2 选自 H、 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个独立地选自羟基、氨基和羧基的基团取代；

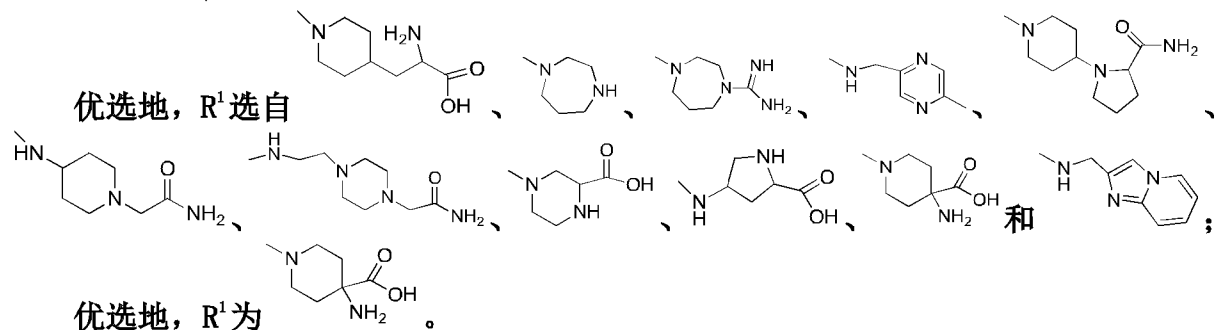
优选地， R^2 选自 H、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ 和 HOOCCCH_2- 。

优选地， R^2 为 H。

8. 权利要求 1-7 任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯，其中 R^1 选自



优选地， R^1 选自



9. 权利要求 1-8 任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中 W 基团选自 $-(CH_2)_nOH$ 、 $HOCH_2(CH(OH))_nCH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $(HOCH_2)_3C-$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(C(R^4))_iCON(R^5)_2$ 、 $-(C(R^4))_iCO_2R^5$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个 (优选 2-10 个, 特别优选 2-5 个) 相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2-$, 其中,

R^3 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基; 优选地, R^3 为甲基;

R^4 在每一次出现时各自独立地选自 H、卤素和 C_{1-4} 烷基; 优选地, R^4 为 H;

R^5 在每一次出现时各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基; 优选地, R^5 为 H;

i 在每一次出现时各自独立地为 0、1、2、3、4 或 5; 优选地, i 为 2;

m 为选自 0-50 中的任意整数; 优选地, m 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25 或 30;

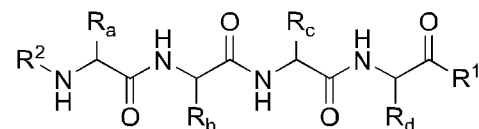
n 在每一次出现时各自独立地为选自 1-8 中的任意整数; 优选地, n 为 1-5; 优选地, n 为 1-3;

优选地, W 选自 $-(CH_2)_nOH$ 、 $HOCH_2(CH(OH))_nCH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $(HOCH_2)_3C-$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个, 优选 2-10 个, 特别优选 2-5 个相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2-$, 其中 n 为选自 1-8, 优选 1-5, 特别优选 1-3 中的任意整数;

优选地, W 为 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $HOCH_2CH(OH)CH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_{11}CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2COOH$ 或 $-CH_2CONH_2$;

优选地, W 为 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $HOCH_2(CH(OH))CH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 或 $CH_3O(CH_2CH_2O)_{11}CH_2CH_2-$ 。

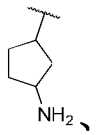
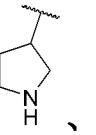
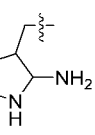
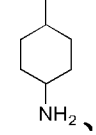
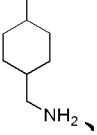
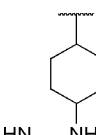
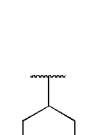
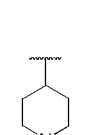
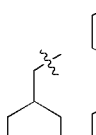
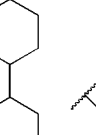
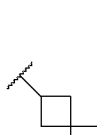
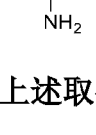
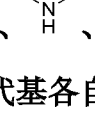
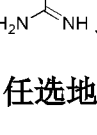
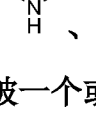
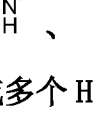
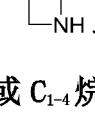
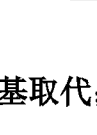
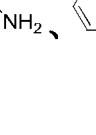
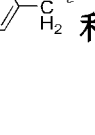
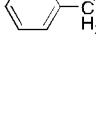
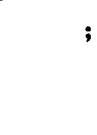
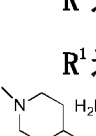
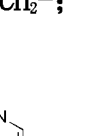
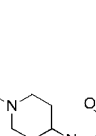
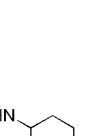
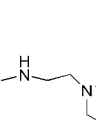
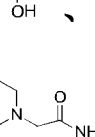
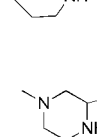
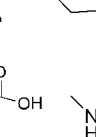
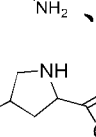
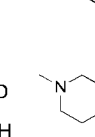
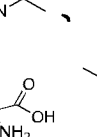
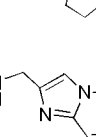
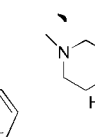
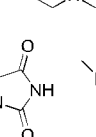
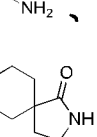
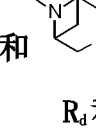
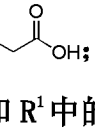
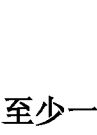
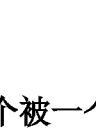
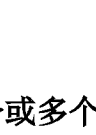
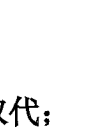
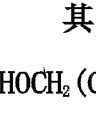
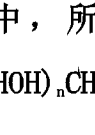
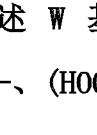
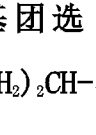
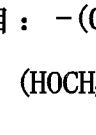
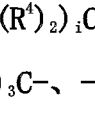
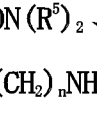
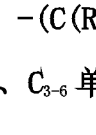
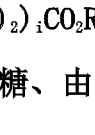
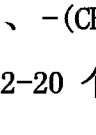
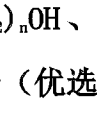
10. 权利要求 1-9 任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中所述化合物具有式 (II) 的结构:



(II)

其中

R_a 、 R_b 和 R_c 各自独立地选自下列取代基： H 、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3(CH_2)_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 、 $(CH_3)_3C-$ 、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、 $CH_3SCH_2CH_2-$ 、、、、、、、、、；上述取代基各自任选地被一个或多个选自 H 、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-CONH_2$ 、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代；

R_d 选自下列取代基： H_2NCH_2- 、 $H_2NCH_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_3CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_4CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_5CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_3CH_2-$ 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

2-10 个, 特别优选 2-5 个) 相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2-$;

R^3 选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R^4 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-14 元杂芳基; 优选地, R^4 在每一次出现时各自独立地选自 H、卤素和 C_{1-4} 烷基; 更优选地, R^4 为 H;

R^5 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-14 元杂芳基; 优选地, R^5 在每一次出现时各自独立地选自 H、卤素和 C_{1-4} 烷基; 更优选地, R^5 为 H;

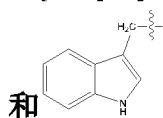
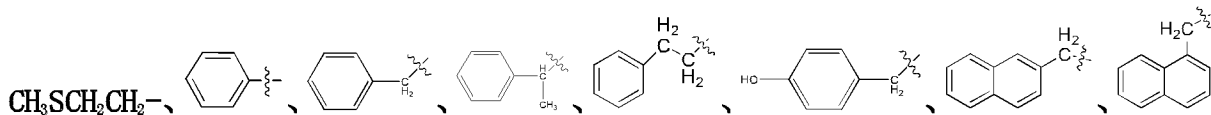
i 在每次出现时各自独立地为选自 0-6 的任意整数, 优选 1-5, 特别优选 1-2;

n 在每次出现时各自独立地为选自 1-8 的任意整数, 优选 1-5, 特别优选 1-3; 并且,

m 为选自 0-100 的任意整数, 优选 0-50, 特别优选 0-20。

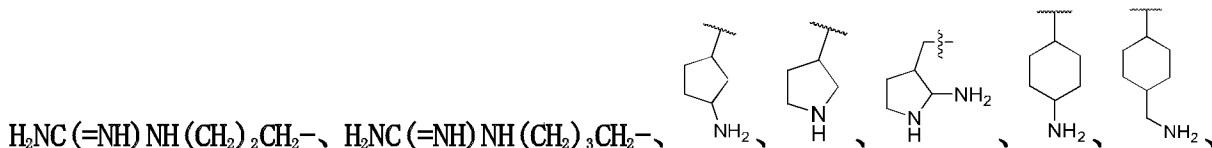
11. 权利要求 1-10 任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯, 其中

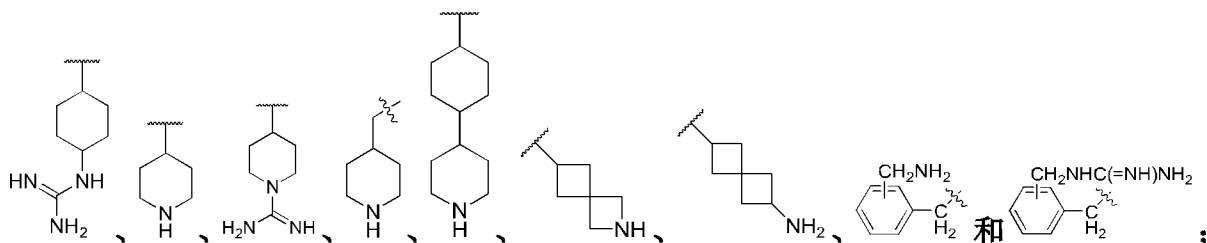
R_a 、 R_b 和 R_c 各自独立地选自下列取代基: H、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3(CH_2)_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 、 $(CH_3)_3C-$ 、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、



; 上述取代基各自任选地被一个或多个选自 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-CONH_2$ 、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基的基团取代;

R_d 选自下列取代基: H_2NCH_2- 、 $H_2NCH_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_2CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_3CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_4CH_2-$ 、 $H_2N(CH_2)_5CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)CH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2-$ 、 $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2-$ 、

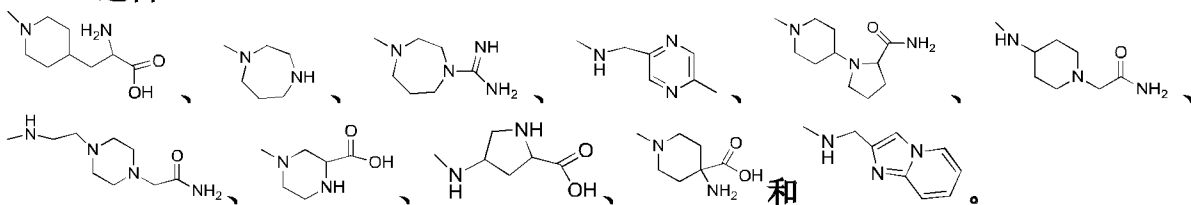




上述取代基各自任选地被一个或多个 H 或 C_{1-4} 烷基取代；

R^2 选自 H；

R^1 选自：



R_d 和 R^1 中的至少一个被一个或多个 W 基团取代；

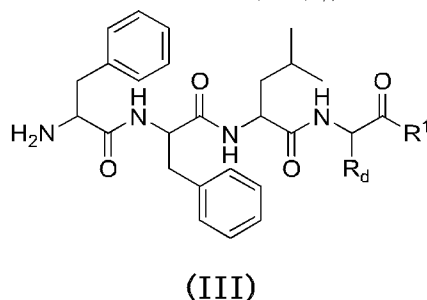
其中，所述 W 基团选自： $-(CH_2)_nOH$ 、 $HOCH_2(CHOH)_nCH_2-$ 、 $(HOCH_2)_2CH-$ 、 $(HOCH_2)_3C-$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 C_{3-6} 单糖、由 2-20 个（优选 2-10 个，特别优选 2-5 个）相同或不同的 C_{3-6} 单糖组成的多糖和 $R^3O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2-$ ；

R^3 选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

n 在每次出现时各自独立地为选自 1-8 的任意整数，优选 1-5，特别优选 1-3；并且，

m 为选自 0-100 的任意整数，优选 0-50，特别优选 0-20。

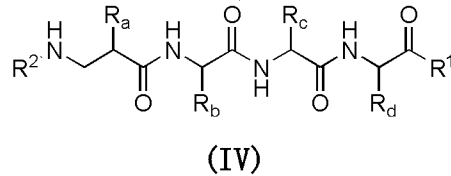
12. 权利要求 1-11 中任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯，其中所述化合物具有式 (III) 的结构：



其中

R_d 和/或 R^1 被一个或多个 W 取代， R_d 、 R^1 和 W 如权利要求 1-11 中任一项所定义。

13. 权利要求 1-9 任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯，其中所述化合物具有式 (IV) 的结构：



其中，

R_d 和/或 R^1 被一个或多个 W 取代， R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R^1 、 R^2 和 W 如权利要求 1-9 中任一项所定义。

14. 权利要求 1-13 中任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯，其中 R_d 选自下列取代基： $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{CH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHCH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{--}$ 和 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{--}$ ；并且，

R_d 被一个或多个 W 基团取代，W 如权利要求 1-13 中任一项所定义；

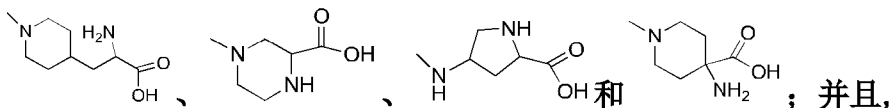
优选地， R_d 选自 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{--}$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{--}$ 和 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{--}$ ；并且，

R_d 被一个或多个 W 基团取代，W 如权利要求 1-13 中任一项所定义。

优选地， R_d 为 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{--}$ ；并且， R_d 被一个或两个 W 基团取代，W 如权利要求 1-13 中任一项所定义。

15. 权利要求 1-14 中任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯，其中

R^1 选自：



R^1 被一个或多个 W 基团取代，W 如权利要求 1-14 中任一项所定义；

优选地， R^1 为 ；并且，W 如权利要求 1-14 中任一项所定义。

16. 权利要求 1-15 中任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药理学上可接受的盐或酯，其中所述化合物选自：

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(((R)-2,3-二羟基丙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(((S)-2,3-二羟基丙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((2-氨基乙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((3-氨基丙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-28-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-2,5,8,11,14,17,20-七氧杂-23-氮杂二十九烷-29-酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-43-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-十二氧杂-38-氮杂四十四烷-44-酰基)哌啶-4-羧酸；

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸；

1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-((3-氨基丙基)氨基)哌啶-4-羧酸；

1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-(((R)-2,3-二羟基丙基)氨基)哌啶-4-羧酸；

1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-((2-氨基乙基)氨基)哌啶-4-羧酸；

1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)哌啶-4-羧酸；

4-(2,5,8,11,14,17,20-七氧杂二十二烷-22-基氨基)-1-((R)-6-氨基

-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-(2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35- 十二氧杂三十七烷 -37- 基氨基)-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(双(2-(2-甲氧乙氧基)乙基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(双(羧甲基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰氨基)-6-((羧甲基)氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-(2-氨基乙基氨基)-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-氨基己酰基)-哌啶-4-羧酸;

1-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-(3-氨基丙基氨基)-3-苯基丙酰基)-3-苯基丙酰基)-4-甲基戊酰氨基)-6-氨基己酰基)-4-氨基哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((3R, 6R, 9R, 12R)-12-(4-氨基丁基)-3, 6-二苄基-1-羧基-9-异丁基-4, 7, 10-三氧代-2, 5, 8, 11-四氮杂十三烷-13-酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((S)-3-氨基-2-苄基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰胺基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

4-氨基-1-((R)-6-氨基-2-((R)-2-((R)-2-((R)-3-氨基-2-苄基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰胺基)己酰基)哌啶-4-羧酸;

8-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(2-(甲氧基乙氧基)乙基氨基)己酰基)-2, 8-二氮杂-螺[4. 5]癸烷-3-酮;

8-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰氨基)-3-苯基丙酰氨基)-4-甲基戊酰氨基)-6-(2-(甲氧基乙氧基)乙基氨基)己酰基)-1, 3, 8-三氮杂-螺[4. 5]癸烷-2, 4-二酮;

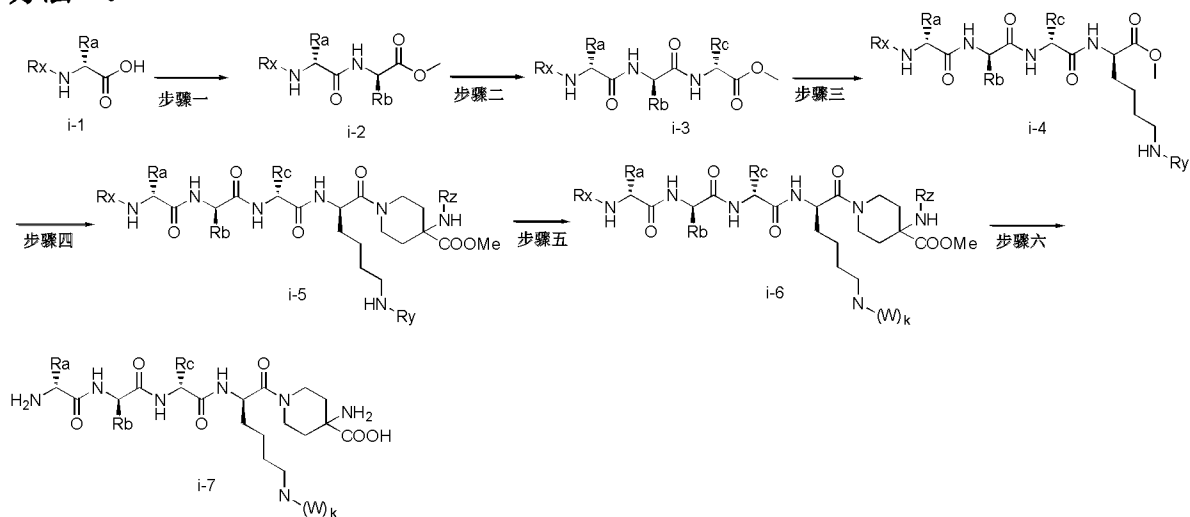
2-(6-((R)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯丙酰胺基)-3-苯丙酰胺基)-4-甲基戊酰胺基)-6-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)己酰基)-3, 6-二氮杂二环[3. 1. 1]

庚烷-3-基)乙酸; 和,

4-氨基-1-((R)-6-((2-氨基-2-氧代乙基)氨基)-2-((R)-2-((R)-2-((R)-2-氨基-3-苯基丙酰胺基)-3-苯基丙酰胺基)-4-甲基戊酰氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸。

17. 权利要求 1 中所述化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯的制备方法, 其选自以下方法:

方法一:



步骤一: 通式化合物 i-1 与氨基酸酯通过缩合反应得到通式化合物 i-2;

步骤二: 通式化合物 i-2 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 i-3;

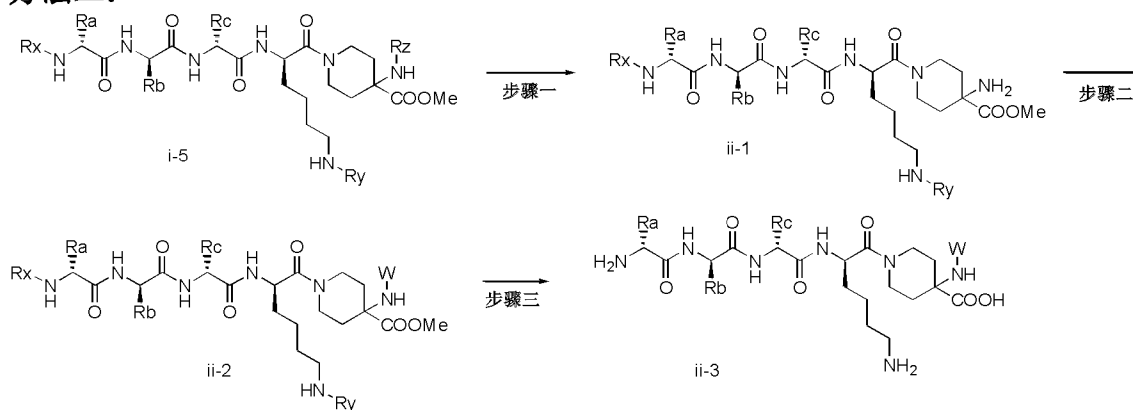
步骤三: 通式化合物 i-3 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 i-4;

步骤四: 通式化合物 i-4 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 i-5;

步骤五: 通式化合物 i-5 经选择性脱保护基 Ry 并引入 W 基团得到通式化合物 i-6;

步骤六: 通式化合物 i-6 经水解反应和脱保护反应得到通式化合物 i-7;

方法二:

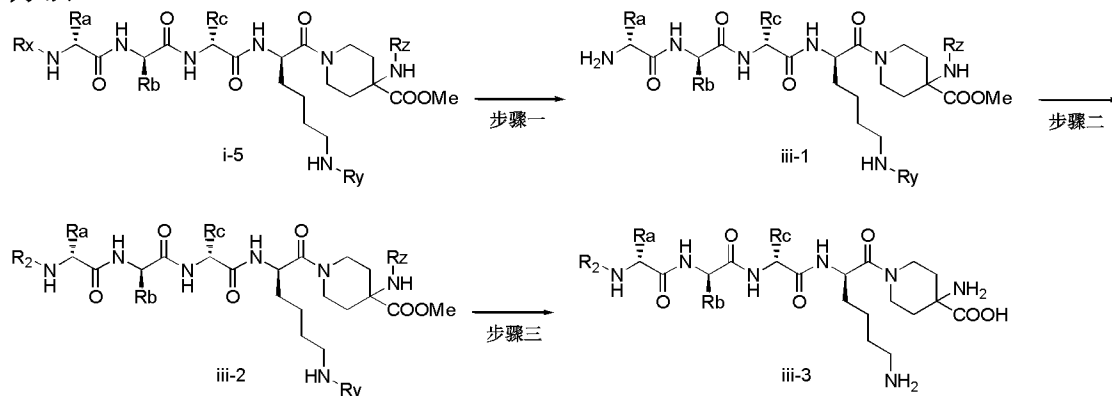


步骤一: 通式化合物 i-5 经选择性脱保护基 Rz 得到通式化合物 ii-1;

步骤二：在通式化合物 ii-1 中引入 W 基团得到通式化合物 ii-2；

步骤三：通式化合物 ii-2 经水解反应和脱保护反应得到通式化合物 ii-3；

方法三：

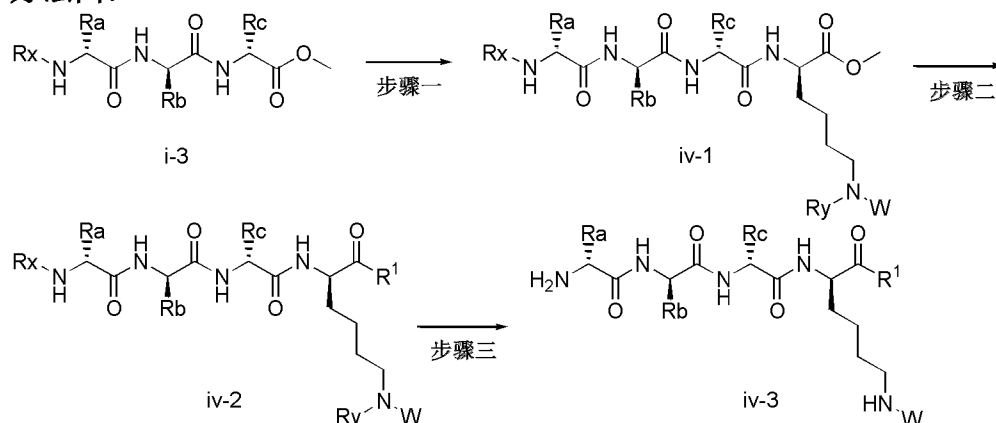


步骤一：通式化合物 i-5 经选择性脱保护基 Rx 得到通式化合物 iii-1；

步骤二：在通式化合物 iii-1 中引入 R₂ 基团得到通式化合物 iii-2；

步骤三：通式化合物 iii-2 经水解反应和脱保护反应得到通式化合物 iii-3；

方法四：

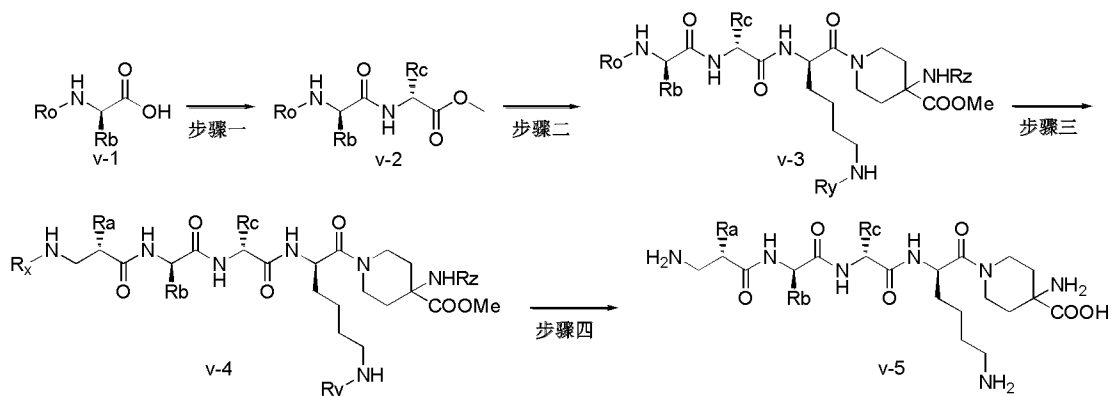


步骤一：通式化合物 i-3 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 iv-1；

步骤二：通式化合物 iv-1 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 iv-2；

步骤三：通式化合物 iv-2 经脱保护反应得到通式化合物 iv-3；

方法五：



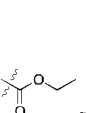
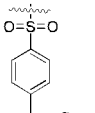
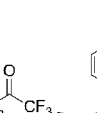
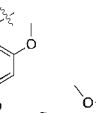
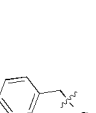
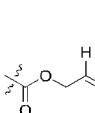
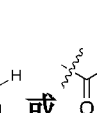
步骤一：通式化合物 v-1 经缩合反应得到通式化合物 v-2；

步骤二：通式化合物 v-2 经水解反应和缩合反应得到通式化合物 v-3；

步骤三：通式化合物 v-3 经选择性脱保护基 Ro 和缩合反应得到通式化合物 v-4；

步骤四：通式化合物 v-4 经水解反应和脱保护反应得到通式化合物 v-5；

其中，Rx、Ry、Rz、Ro 为氨基保护基，且不完全相同，包括但不限于烷氧羰基类、酰基类、烷基类氨基保护基；例如，叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄基、苄甲氧羰基、、

、、、、、 或 ；k 为 1 或 2；其余基团如权利要求 1 中所定义。

18. 药物组合物，其包含预防或治疗有效量的权利要求 1-16 中任一项的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体。

19. 权利要求 18 的药物组合物，其通过口服、静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或经皮途径给药。

20. 权利要求 1-16 中任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯或权利要求 18 或 19 的药物组合物在制备用于预防或治疗与 κ 阿片样物质受体相关的疾病的药物中的用途；优选地，所述与 κ 阿片样物质受体相关的疾病选自疼痛、炎症、瘙痒、水肿、低钠血症、低钾血症、肠梗阻、咳嗽和青光眼；优选地，所述疼痛选自神经性疼痛、躯体痛、内脏痛和皮肤痛；优选地，所述疼痛选自关节炎疼痛、肾结石疼痛、子宫痉挛、痛经、子宫内膜异位症、外科手术后疼痛、医疗处理后疼痛、眼部疼痛、耳炎疼痛、癌症疼痛和胃肠道紊乱相关的疼痛。

21. 权利要求 1-16 中任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯或权利要求 18 或 19 的药物组合物，其用于预防或治疗与 κ 阿片样物质受体相关的疾病；优选地，所述与 κ 阿片样物质受体相关的疾病选自疼痛、炎症、瘙痒、水肿、低钠血症、低钾血症、肠梗阻、咳嗽和青光眼；优选地，所述疼痛选自神经性疼痛、躯体痛、内脏痛和皮肤痛；优选地，所述疼痛选自关节炎疼痛、肾结石疼痛、子宫痉挛、痛经、子宫内膜异位症、外科手术后疼痛、医疗处理后疼痛、眼部疼痛、耳炎疼痛、癌症疼痛和胃肠道紊乱相关的疼痛。

22. 一种预防或治疗与 κ 阿片样物质受体相关的疾病的方法，其包括向有此需要的受试者施用有效量的权利要求 1-16 中任一项的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯或权利要求 18 或 19 的药物组合物；优选地，所述与 κ 阿片样物质受体相关的疾病选自疼痛、炎症、瘙痒、水肿、低钠血症、低钾血症、肠梗阻、咳嗽和青光眼；优选地，所述疼痛选自神经性疼痛、躯体痛、内脏痛和皮肤痛；优选地，所述疼痛选自关节炎疼痛、肾结石疼痛、子宫痉挛、痛经、子宫内膜异位症、外科手术后疼痛、医疗处理后疼痛、眼部疼痛、耳炎疼痛、癌症疼痛和胃肠道紊乱相关的疼痛。

23. 权利要求 1-16 任一项所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或权利要求 18 或 19 所述的药物组合物用于制备试剂的用途，其中所述试剂用于提高细胞中 κ 阿片样物质受体水平或活性；优选地，所述细胞为细胞系或来自受试者的细胞；优选地，其用于体内方法中；优选地，其用于体外方法中。

24. 权利要求 1-16 任一项所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或权利要求 18 或 19 所述的药物组合物，其用于提高细胞中 κ 阿片样物质受体水平或活性；优选地，所述细胞为细胞系或来自受试者的细胞；优选地，其用于体内方法中；优选地，其用于体外方法中。

25. 一种提高细胞中 κ 阿片样物质受体水平或活性的方法，其包括给所述细胞施用有效量的权利要求 1-16 任一项所述的化合物、或其立体异构体、多晶型物、溶剂合物、或其代谢物、前药或药学上可接受的盐或酯、或权利要求 18 或 19 所述的药物组合；优选地，所述细胞为细胞系或来自受试者的细胞；优选地，所述方法在体内进行；优选地，所述方法在体外进行。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/103027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 7/06 (2006.01) i; A61K 38/08 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61P 17/00 (2006.01) i; A61P 7/10 (2006.01) i; A61P 3/12 (2006.01) i; A61P 1/00 (2006.01) i; A61P 11/14 (2006.01) i; A61P 27/06 (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)

C07K 7/-; 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)

VEN, CNABS, CNKI, STN (REG, CAPLUS): 四川科伦博泰, 多酰胺, 阿片样, opioid, k-OR, opioid receptor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1665501 A (JANSSEN PHARMACEUTICALS INC.) 07 September 2005 (07.09.2005), claims 1-43, embodiment compounds 1-17	1-21, 23, 24
PX	CN 107098871 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 29 August 2017 (29.08.2017), claims 1-6	1-21, 23, 24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“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
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	“&”document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 01 December 2017	Date of mailing of the international search report 28 December 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer WANG, Ying Telephone No. (86-10) 62086304

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/103027

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22, 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] The subject matter of claims 22 and 25 relates to a method of treatment of the human or animal body by therapy and therefore does not warrant an international search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/103027

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1665501 A	07 September 2005	KR 20040104663 A	10 December 2004
		EP 2275105 B1	05 October 2016
		NO 335607 B1	12 January 2015
		RU 2332411 C2	27 August 2008
		JP 4969039 B2	04 July 2012
		RU 2004131829 A	27 May 2005
		US 2005187252 A1	25 August 2005
		US 2004010014 A1	15 January 2004
		CA 2753371 A1	13 November 2003
		CN 1665501 B	06 October 2010
		US 2006030558 A1	09 February 2006
		DK 1499313 T3	03 October 2011
		KR 101287409 B1	19 July 2013
		NZ 561795 A	30 April 2009
		NZ 575640 A	29 October 2010
		SI 1499313 T1	28 October 2011
		AU 2009233679 B2	26 May 2011
		IL 197642 A	30 April 2015
		PL 396160 A1	16 January 2012
		HR P20041014 A2	30 June 2005
		KR 101377078 B1	25 March 2014
		CA 2483662 C	06 December 2011
		IL 197642 D0	24 December 2009
		IL 164910 D0	18 December 2005
		EP 1499313 A2	26 January 2005
		HR P20130893 A2	28 February 2014
		KR 20130041301 A	24 April 2013
		HU E031331 T2	28 July 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/103027

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU 2011202364 A1	09 June 2011
		EP 2275105 A1	19 January 2011
		CA 2753371 C	30 June 2015
		CA 2483662 A1	13 November 2003
		PL 374053 A1	19 September 2005
		CA 2883629 A1	13 November 2003
		BR 0309708 A	15 February 2005
		CY 1111858 T1	04 November 2015
		AT 514425 T	15 July 2011
		US 7041681 B2	09 May 2006
		PL 211163 B1	30 April 2012
		PT 1499313 E	24 August 2011
		HR P20041014 B1	11 October 2013
		AU 2011202364 B2	20 September 2012
		MX PA04011947 A	26 July 2005
		US 7202381 B2	10 April 2007
		SI EP1499313 T1	28 October 2011
		CN 101255131 B	05 December 2012
		AU 2003223664 A1	17 November 2003
		WO 03092688 A3	19 August 2004
		ES 2366471 T3	20 October 2011
CN 107098871 A	29 August 2017	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/103027

A. 主题的分类

C07K 7/06(2006.01)i; A61K 38/08(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 7/10(2006.01)i; A61P 3/12(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 11/14(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07K7/-;A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

VEN, CNABS, CNKI, STN(REG, CAPLUS) 四川科伦博泰, 多酰胺, 阿片样, opioid, k-OR, opioid receptor

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	CN 1665501 A (詹森药业有限公司) 2005年 9月 7日 (2005 - 09 - 07) 权利要求1-43, 实施例化合物1-17	1-21, 23-24
PX	CN 107098871 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2017年 8月 29日 (2017 - 08 - 29) 权利要求1-6	1-21, 23-24

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“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)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“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

“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

“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

“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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2017年 12月 1日

国际检索报告邮寄日期

2017年 12月 28日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10) 62019451

受权官员

王颖

电话号码 (86-10) 62086304

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 22, 25
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 涉及对人体/动物体实施的治疗方法，属于不需要国际检索单位进行检索的主题（细则39.1(iv) PCT）。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/103027

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	1665501	A	2005年 9月 7日	KR	20040104663	A	2004年 12月 10日
				EP	2275105	B1	2016年 10月 5日
				NO	335607	B1	2015年 1月 12日
				RU	2332411	C2	2008年 8月 27日
				JP	4969039	B2	2012年 7月 4日
				RU	2004131829	A	2005年 5月 27日
				US	2005187252	A1	2005年 8月 25日
				US	2004010014	A1	2004年 1月 15日
				CA	2753371	A1	2003年 11月 13日
				CN	1665501	B	2010年 10月 6日
				US	2006030558	A1	2006年 2月 9日
				DK	1499313	T3	2011年 10月 3日
				KR	101287409	B1	2013年 7月 19日
				NZ	561795	A	2009年 4月 30日
				NZ	575640	A	2010年 10月 29日
				SI	1499313	T1	2011年 10月 28日
				AU	2009233679	B2	2011年 5月 26日
				IL	197642	A	2015年 4月 30日
				PL	396160	A1	2012年 1月 16日
				HR	P20041014	A2	2005年 6月 30日
				KR	101377078	B1	2014年 3月 25日
				CA	2483662	C	2011年 12月 6日
				IL	197642	D0	2009年 12月 24日
				IL	164910	D0	2005年 12月 18日
				EP	1499313	A2	2005年 1月 26日
				HR	P20130893	A2	2014年 2月 28日
				KR	20130041301	A	2013年 4月 24日
				HU	E031331	T2	2017年 7月 28日
				AU	2011202364	A1	2011年 6月 9日
				EP	2275105	A1	2011年 1月 19日
				CA	2753371	C	2015年 6月 30日
				CA	2483662	A1	2003年 11月 13日
				PL	374053	A1	2005年 9月 19日
				CA	2883629	A1	2003年 11月 13日
				BR	0309708	A	2005年 2月 15日
				CY	1111858	T1	2015年 11月 4日
				AT	514425	T	2011年 7月 15日
				US	7041681	B2	2006年 5月 9日
				PL	211163	B1	2012年 4月 30日
				PT	1499313	E	2011年 8月 24日
				HR	P20041014	B1	2013年 10月 11日
				AU	2011202364	B2	2012年 9月 20日
				MX	PA04011947	A	2005年 7月 26日
				US	7202381	B2	2007年 4月 10日
				SI	EP1499313	T1	2011年 10月 28日
				CN	101255131	B	2012年 12月 5日
				AU	2003223664	A1	2003年 11月 17日
				WO	03092688	A3	2004年 8月 19日
				ES	2366471	T3	2011年 10月 20日
CN	107098871	A	2017年 8月 29日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)