

[19]中华人民共和国国家知识产权局

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

## [12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96197521.0

C07C275/62

C07C275/50

C07C271/22 C07C271/54

C07D295/215 C07C275/16

C07C333/04 C07D295/185

A01N 47/10 A01N 47/28

[45]授权公告日 2000年6月21日

[11]授权公告号 CN 1053657C

[22]申请日 1996.7.30 [24]颁证日 2000.3.17

[21]申请号 96197521.0

[30]优先权

[32]1995.8.11 [33]DE [31]19529604.4

[86]国际申请 PCT/EP96/03355 1996.7.30

[87]国际公布 WO97/07093 德 1997.2.27

[85]进入国家阶段日期 1998.4.9

[73]专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 P·耶施克 J·谢肯贝克 A·普兰特

A·哈德尔 N·门克

[56]参考文献

EP0657172A1 1995.6.14

J. ARN CHEM SOC VOL 113 1991. 1. 2  
BTADLEYP MOTGAN ET AL "DIFFERENTIAL  
BINDING ENERGY A DETAILED EVALNATION  
O FTHE INFLUEN CE OF HYDE OGE  
TETRAHEDRON LETTERS VOL24, NO47 1983.  
1. 1 JEAN MARTINEZ ET AL  
CARBOXAMIDOMETHY ESTERS ( CAM  
ESTERS)AS CARBOXYLPTOTRCTING GROVRS

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

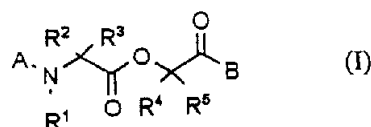
审查员 朱宝华

权利要求书 11 页 说明书 141 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 基于二缩酚酸肽的内寄生虫组合物,新的  
二缩酚酸肽及其制备方法

[57]摘要

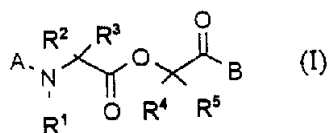
本发明涉及通式(I)的二缩酚酸肽及其盐的用途,  
还涉及新的二缩酚酸肽及其制备方法,通式(I)的各基  
团具有说明书中所示含义。



ISSN 1000-8427 4

# 权 利 要 求 书

1. 通式(I)的二缩酚酸酐或其盐或其旋光异构体或外消旋体在制备杀内寄生虫组合物中的用途,



其中

$\text{R}^1$  表示氢、直链或支链  $\text{C}_{1-6}$ -烷基, 它们可被取代基取代,

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  和与它们键合的原子一起表示 5 或 6 元环, 该环可任意地被硫间隔并且可以被取代基取代,

$\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  彼此独立地表示氢、直链或支链  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、卤代  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羟烷基、 $\text{C}_{1-4}$ -链烷酰氧基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-2}$ -烷氧基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、巯基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-2}$ -烷硫基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-2}$ -烷基亚磺酰基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-2}$ -烷基磺酰基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、羧基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、氨基甲酰基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、氨基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基氨基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -二烷基氨基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、胍基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基, 它可任意地被一或两个苄氧羰基取代或者被一、二、三或四个  $\text{C}_{1-2}$ -烷基取代,  $\text{C}_{1-4}$ -烷氧羰基氨基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{2-6}$ -链烯基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基和被取代基取代的芳基、芳基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基、杂芳基、杂芳基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基, 或者

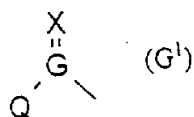
$\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  一起表示螺环,

$\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  彼此独立地表示氢、直链或支链  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、卤代  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羟烷基、 $\text{C}_{1-4}$ -链烷酰氧基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-2}$ -烷氧基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、巯基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-2}$ -烷硫基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-2}$ -烷基亚磺酰基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-2}$ -烷基磺酰基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、羧基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、氨基甲酰基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、氨基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基氨基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -二烷基氨基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、胍基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基, 它可任意地被一或两个苄氧羰基取代或者被一、二、三或四个  $\text{C}_{1-2}$ -烷基取代,  $\text{C}_{1-4}$ -烷氧羰基氨基  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{2-6}$ -链烯基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基和被取代基取代的芳基、芳基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基、杂芳基、杂芳基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基, 或者

$\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  一起表示螺环,

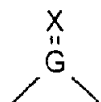
A 表示氢、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、芳基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基、甲酰基、 $\text{C}_{1-4}$ -烷氧二羰基或

基团  $G^1$



5

其中



可表示羧基、硫代羧基、 $-C=CH-NO_2$ 、 $-C=CH-CN$ 、 $-C=N-R^6$ 、亚磺酰基、磺酰基、 $-P(O)-OR^7$  或  $P(S)-OR^7$ ,

10

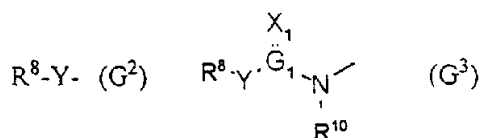
$R^6$  表示氢、羟基、 $C_{1-4}$ -烷氧基、 $C_{1-4}$ -烷基羰基、 $C_{1-4}$ -卤代烷基羰基、 $C_{1-4}$ -烷基磺酰基、硝基或氰基,

$R^7$  表示氢或  $C_{1-4}$ -烷基,

15

$Q$  表示直链或支链  $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、羟基- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -链烷酰氧基- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-2}$ -烷氧基- $C_{1-6}$ -烷基、巯基- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-2}$ -烷硫基- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-2}$ -烷基亚磺酰- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-2}$ -烷基磺酰基- $C_{1-6}$ -烷基、羧基- $C_{1-6}$ -烷基、氨基甲酰基- $C_{1-6}$ -烷基、氨基- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氨基- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -二烷氨基  $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -链烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{2-6}$ -卤代链烯基、 $C_{3-6}$ -环烷基和被取代基取代的芳基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基、杂芳基或杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基, 或者任意地表示基团  $G^2$  和  $G^3$

20



25

其中



可表示羧基、硫代羧基或磺酰基,

$Y$  表示氧、硫或  $-NR^9$ ,

30

$R^8$  在  $Y$  表示氮的情况下可表示通过氮原子连接的环氨基,

$R^8$  和  $R^9$  彼此独立地表示氢、直链或支链  $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -链烯基、 $C_{1-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基、芳基、芳基  $C_{1-6}$ -烷基、

杂芳基、杂芳基  $C_{1-6}$ -烷基，它们均可以被取代基取代，或者

$R^8$  和  $R^9$  与相邻的 N 原子表示 5、6 或 7 元碳环系或者 7—10 元双环系，它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮原子间隔并且可以被取代基取代，

5  $R^{10}$  表示氢或  $C_{1-4}$ -烷基，

$R^{11}$  表示氢、直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -链烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{3-8}$ -环烷基、 $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧羰基、 $C_{1-4}$ -烷基羰基、 $C_{3-6}$ -环烷基羰基、氰基、芳基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基、杂芳基、杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基，它们均可以被取代基取代，

10 B 表示羟基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、 $C_{2-6}$ -链烯氧基、 $C_{2-6}$ -炔氧基、 $C_{3-7}$ -环烷氧基、 $C_{3-7}$ -环烷基  $C_{1-6}$ -烷氧基、芳氧基、芳基- $C_{1-2}$ -烷氧基、杂芳氧基、杂芳基- $C_{1-2}$ -烷氧基，它们均可以被取代基取代，或者

表示基团-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> 和-NR<sup>15</sup>-OR<sup>16</sup>，

其中

15  $R^{12}$  和  $R^{13}$  彼此独立地表示氢、直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷基羰基、 $C_{1-6}$ -烷基磺酰基、 $C_{2-6}$ -链烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{3-8}$ -环烷基、 $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基、芳基、芳基羰基、芳基磺酰基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基、杂芳基、杂芳基羰基、杂芳基磺酰基或杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基，它们均可以被取代基取代，或者

20  $R^{12}$  和  $R^{13}$  与相邻 N 一起表示 5、6、7 或 8 元碳环系或者 7—10 元双环系，它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮间隔并且可以被取代基取代，

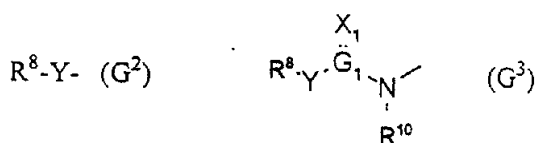
$R^{14}$  表示氢、直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基或杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基，它们均可以被取代基取代，

25  $R^{15}$  和  $R^{16}$  彼此独立地表示氢、直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷基羰基、 $C_{2-6}$ -链烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基或杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基，它们均可以被取代基取代，

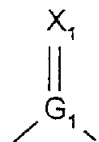
$R^{15}$  和  $R^{16}$  与相邻 N-O-基团一起表示 5、6 或 7 元碳环，

30 所述取代基是  $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、二 ( $C_1$ - $C_4$  烷基) 氨基、一 ( $C_1$ - $C_4$  烷基) 氨基、 $C_2$ - $C_4$  烷基羰基、 $C_2$ - $C_4$  烷氧基羰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基磺酰基、





5 其中



可表示羧基、硫代羧基或磺酰基，

Y 表示氧、硫或-NR<sup>9</sup>，

10 R<sup>8</sup> 在 Y 表示氮的情况下可表示通过氮原子连接的环氨基，

R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 彼此独立地表示氢、直链或支链 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-链烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷基、杂芳基或杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，它们均可以被取代基取代，或者

15 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与相邻的 N 原子一起表示 5、6 或 7 元碳环系或者 7—10 元双环系，它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮间隔并且可以被取代基取代，

R<sup>10</sup> 表示氢或 C<sub>1-4</sub>-烷基，

20 R<sup>11</sup> 表示氢、直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-链烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-8</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧羰基、C<sub>1-4</sub>-烷基羰基、C<sub>3-6</sub>-环烷基羰基、氰基、芳基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、杂芳基或杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，它们均可以被取代基取代，

B 表示 C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>2-6</sub>-链烯氧基、C<sub>2-6</sub>-炔氧基、C<sub>3-7</sub>-环烷氧基、C<sub>3-7</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷氧基、芳氧基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷氧基、杂芳氧基、杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷氧基，它们均可以被取代基取代，或者

25 表示氨基基团-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> 和-NR<sup>15</sup>-OR<sup>16</sup>，

其中

30 R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 彼此独立地表示氢、直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基磺酰基、C<sub>2-6</sub>-链烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-8</sub>-环烷基、C<sub>3-8</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基、芳基羰基、芳基磺酰基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、杂芳基、杂芳基羰基、杂芳基磺酰基或杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，它们均可以被取代基取代，或者

R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 与相邻 N 原子一起表示 5、6、7 或 8 元碳环系或者 7—

10 元双环系, 它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮间隔并且可以被取代基取代,

$R^{14}$  表示氢、直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基，它们均可以被取代基取代，

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 与相邻 N-O-基团一起表示 5、6 或 7 元碳环。

R<sup>1</sup>表示氢和甲基,

$R^5$  表示氢,

表示羧基，

15                      Q 不是甲基,

并且当式(Ia)中的  $G^2$  和  $=G=X$  同时表示下列基团时:

表示羧基，

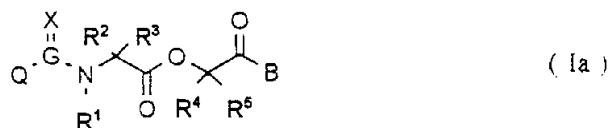
则基团 B 不是叔丁氧羰基、苄氧羰基和 4-硝基苄氧基,

所述取代基是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、二 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基) 氨基、一 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基) 氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基磺酰基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基磺酰基、-HC=N-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、芳基、芳氧基、杂芳基或杂芳氧基,

芳基选自苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基和芴基，

杂芳基是含 1—3 个相同或不同杂原子的 5—7 元环，

3. 制备权利要求 2 的通式(Ia)二缩酚酸肽及其盐的方法,

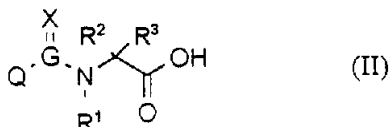


5

其中

基团  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{G}$ 、 $\text{Q}$ 、 $\text{X}$  和  $\text{B}$  具有权利要求 2 中所示含义，特征在于

(a) 通式(II)的 N-末端取代的氨基酸或它们的羧基活化衍生物或它们的碱金属盐

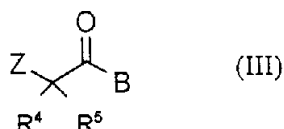


15

其中

基团  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{G}$ 、 $\text{Q}$  和  $\text{X}$  具有权利要求 2 中所示含义，如果合适在催化剂的存在下，如果合适在酸结合剂的存在下并且如果合适在稀释剂的存在下与通式(III)的羧酸衍生物反应，

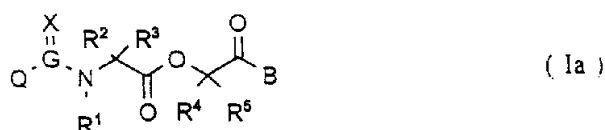
20



其中基团  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和  $\text{B}$  具有权利要求 2 中所示含义并且  $\text{Z}$  表示适当的离去基团例如卤素，如溴、氯、氟或羟基。

25

4. 制备权利要求 2 的通式(Ia)二缩酚酸肽及其盐的方法，

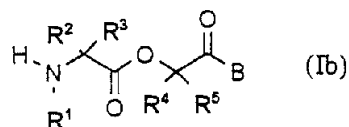


30

其中

基团  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{G}$ 、 $\text{Q}$ 、 $\text{X}$  和  $\text{B}$  具有权利要求 2 中所示含义，特征在于：

通式(Ib)的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽



5

其中

基团  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和 B 具有权利要求 2 中所示含义，如果合适在催化剂的存在下，如果合适在酸结合剂的存在下并且如果合适在稀释剂的存在下与通式(IV)的化合物反应，

10

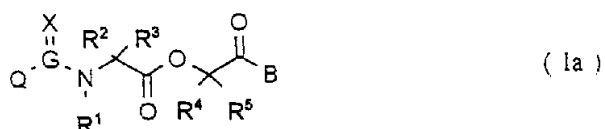


其中

15

基团 G、Q 和 X 具有权利要求 2 中所示含义并且 W 表示适当的离去基团例如卤素、烷氧基、烷硫基或芳氧基。

5. 制备权利要求 2 的通式(Ia)二缩酚酸肽及其盐的方法，



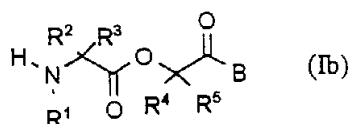
20

其中

基团  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、G、Q、X 和 B 具有权利要求 2 中所示含义，特征在于：

25

通式(Ib)的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽

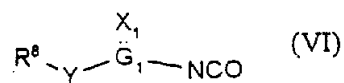
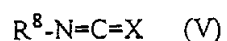


30

其中

基团  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和 B 具有权利要求 2 中所示含义，如果合适在催化剂的存在下，如果合适在酸结合剂的存在下并且如果合适在稀释剂的

存在下与通式(V)或(VI)的化合物反应,

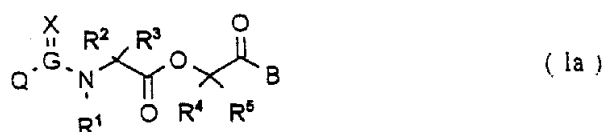


5 其中

基团  $R^8$ 、 $G^1$ 、 $X$ 、 $X^1$  和  $Y$  具有权利要求 2 中所示含义。

6. 制备权利要求 2 的通式(Ia)二缩酚酸肽及其盐的方法,

10



其中

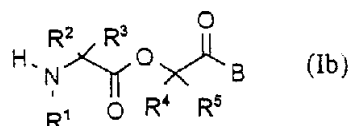
基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $G$ 、 $Q$ 、 $X$  和  $B$  具有权利要求 2 中所示含义,

基团  $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \text{G} \end{array}$  表示羧基和  $Y$  表示氧,

15

特征在于:

通式(Ib)的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽



20

其中

基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $B$  具有权利要求 2 中所示含义, 在第一步反应中与二氧化碳和式(VII)的碱金属碳酸盐反应



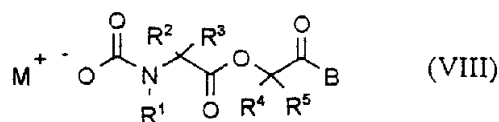
25

其中

$M$  表示一价碱金属阳离子,

然后在第二步反应中, 将所得式(VIII)的碱金属盐

30



其中

基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $B$  具有权利要求 2 中所示含义，

$M$  表示相当于盐中结合的金属阳离子，

如果合适在稀释剂的存在下并且如果合适在碱性反应助剂的存在下与式(IX)的烷基化试剂反应，



其中

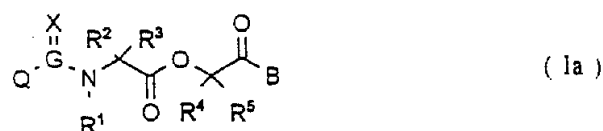
$R^8$  具有权利要求 2 中所示含义，并且

$Hal$  表示卤素如氟、氯、溴或碘。

7. 权利要求 6 的方法，其中一价碱金属阳离子是锂、钠、钾或铯。

10 8. 权利要求 7 的方法，其中一价碱金属阳离子是钾或铯。

9. 制备权利要求 2 的通式(Ia)二缩酚酸肽及其盐的方法，



15

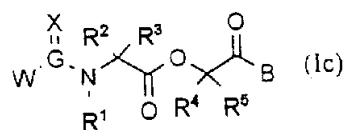
其中

基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $G$ 、 $Q$ 、 $X$  和  $B$  具有权利要求 2 中所示含义，

特征在于：

通式(Ic)的二缩酚酸肽

20



其中

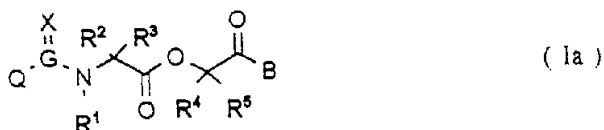
25 基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $G$ 、 $W$ 、 $X$  和  $B$  具有权利要求 2 和 3b 中所示含义，如果合适在催化剂的存在下、如果合适在酸结合剂的存在下并且如果合适在稀释剂的存在下与通式(X)的化合物反应，



其中

30 基团  $R^8$  和  $Y$  具有权利要求 2 中所示含义。

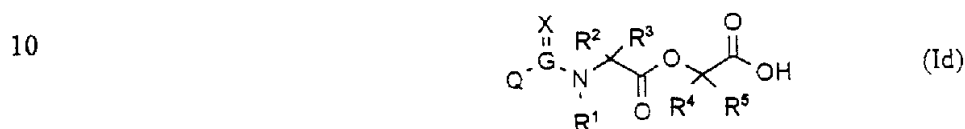
10. 制备权利要求 2 的通式(Ia)二缩酚酸肽及其盐的方法，



5 其中

基团  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{G}$ 、 $\text{Q}$ 、 $\text{X}$  和  $\text{B}$  具有权利要求 2 中所示含义，特征在于：

通式(Id)的二缩酚酸肽或它们的羧基活化衍生物或它们的碱金属盐



其中

基团  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{G}$ 、 $\text{Q}$ 、 $\text{X}$  和  $\text{B}$  具有权利要求 2 中所示含义，  
 15 如果合适在催化剂的存在下，如果合适在酸结合剂的存在下和如果合适在稀释剂的存在下与通式(XI)化合物反应



其中

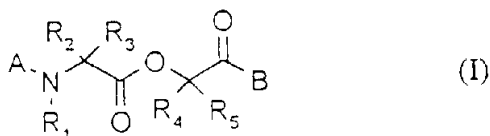
基团  $\text{B}$  具有权利要求 2 中所示含义。

20 II. 杀内寄生虫组合物，特征在于它们含有至少一种权利要求 1 式(I)的二缩酚酸肽。

# 新的二缩酚酸肽及其制备方法

作为内寄生虫活性环状缩酚酸肽（参见 PF 1022A 的全合成：日本专利 05229997；Makoto Ohyama 等，*Biosci. Biotech. Biochem.* 58 (6), 1994, pp.1193-1194；Makio Kobayshi 等，*Annu. Rep. Sankyo Res. Lab.* 46, 1994, pp.67-75；Stephen J. Nelson 等，*抗生素杂志* 47, (11), 1994, pp.1322-1327；环八缩酚酸肽：WO 93/19053, EP 0634408 A1；WO 94/19334；WO 95/07272；EP 626375；EP 626376；环六缩酚酸肽：DE-OS [德国公开说明书] 4342907；WO 93/25543）和开链缩酚酸肽例如八缩酚酸肽（DE-OS [德国公开说明书] 4341993）、六缩酚酸肽（DE-OS [德国公开说明书] 4341992）或四缩酚酸肽（DE-OS [德国公开说明书] 4341991）的起始物质的某些二缩酚酸肽是上述公开的专利申请和公告的主题。上述的某些二缩酚酸肽也是先前未公开的德国专利申请（P 4440193.0；P 4401389.2）的主题。

1. 通式(I)的二缩酚酸肽和其盐及其旋光异构体和外消旋体在药物和兽药中用于控制内寄生虫的应用,



$R^1$  表示氢、直链或支链烷基、环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基、它们均可任意取代的，

$R^1$ 、 $R^2$ 和与它们键合的原子一起表示5或6元环，该环可任意地被氧、硫、亚磺酰基(sulphoxyl)或磺酰基间隔并且可是任意取代的，

$R^2$  和  $R^3$  彼此独立地表示氢、直链或支链烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基，它们均可是任意取代的，

$R^2$  和  $R^3$  一起表示螺环, 该环可是任意取代的,

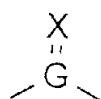
$R^4$  和  $R^5$  彼此独立地表示氢、直链或支链烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基, 它们均可是任意取代的,

$R^4$  和  $R^5$  一起表示螺环, 该环可是任意取代的,

A 表示氢、烷基、芳烷基、甲酰基、烷氧二羰基或基团  $G^1$



其中



可表示羧基、硫代羧基、 $-\text{C}=\text{CH}-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}=\text{CH}-\text{CN}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{R}^6$ 、亚磺酰基、磺酰基、 $-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^7$  或  $\text{P}(\text{S})-\text{OR}^7$ ,

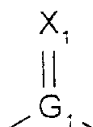
$R^6$  表示氢、羟基、烷氧基、烷基羰基、卤代烷基羰基、烷基磺酰基、硝基或氰基,

$R^7$  表示氢或烷基,

Q 表示直链或支链烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基(hetaryl)或杂芳烷基(hetarylalkyl), 它们均可是任意取代的, 或者任意地表示基团  $G^2$  和  $G^3$



其中



可表示羧基、硫代羧基或磺酰基.

Y 表示氧、硫或  $-\text{NR}^9$ ,

$R^8$  在 Y 表示氮的情况下可表示通过氮原子连接的环氨基,

$R^8$  和  $R^9$  彼此独立地表示氢、直链或支链烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基, 它们均可是任意取代的, 或者

$R^8$  和  $R^9$  与相邻的 N 原子一起表示 5、6 或 7 元碳环系或者 7 - 10 元双环系, 它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮原子间隔并且可是任意取代的,

$R^{10}$  表示氢或烷基,

$R^{11}$  表示氢、直链或支链烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、烷氧羰基、烷基羰基、环烷基羰基、氰基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基, 它们均可是任意取代的,

B 表示羟基、烷氧基、链烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基, 它们均可是任意取代的, 或者

表示基团 -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> 和 -NR<sup>15</sup>-OR<sup>16</sup>,

其中

$R^{12}$  和  $R^{13}$  彼此独立地表示氢、直链或支链烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基羰基、芳基磺酰基、芳烷基、杂芳基、杂芳基羰基、杂芳基磺酰基或杂芳烷基, 它们均可是任意取代的, 或者

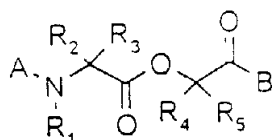
$R^{12}$  和  $R^{13}$  与相邻 N 一起表示 5、6、7 或 8 元碳环系或者 7 - 10 元双环系, 它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮原子间隔并且可是任意取代的,

$R^{14}$  表示氢、直链或支链烷基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基, 它们均可是任意取代的,

$R^{15}$  和  $R^{16}$  彼此独立地表示氢、直链或支链烷基、烷基羰基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳烷基或杂芳烷基, 它们均是任意取代的,

$R^{15}$  和  $R^{16}$  与相邻 N-O-基团一起表示 5、6 或 7 元碳环。

优选的在药物和兽药中用于控制内寄生虫的二缩酚酸肽是通式(I)化合物和其盐及其旋光异构体和外消旋体,



(I)

其中

$R^1$  表示氢、至多 6 个碳原子的直链或支链烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基、杂(het)- $C_{1-2}$ -烷基、它们均可任意取代的，

$R^1$ 、 $R^2$  和与它们键合的原子一起表示 5 或 6 元环，该环可任意地被硫间隔并且可是任意取代的，

$R^2$  和  $R^3$  彼此独立地表示氢、至多 6 个碳原子的直链或支链烷基、卤代烷基、羟烷基、 $C_{1-4}$ -链烷酰氧烷基、 $C_{1-2}$ -烷氧基烷基、巯基烷基、 $C_{1-2}$ -烷硫基烷基、 $C_{1-2}$ -烷基亚磺酰烷基、 $C_{1-2}$ -烷基磺酰烷基、羧基烷基、氨基甲酰基烷基、氨基烷基、 $C_{1-6}$ -烷基氨基烷基、 $C_{1-6}$ -二烷基氨基烷基、胍基烷基，它可任意地被一或两个苄氧羰基取代或者被一、二、三或四个  $C_{1-2}$ -烷基取代， $C_{1-4}$ -烷氧羰基氨基烷基、 $C_{2-6}$ -链烯基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基和任意取代的芳基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基、杂芳基、杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基，或者

$R^2$  和  $R^3$  一起表示螺环，

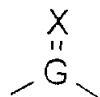
$R^4$  和  $R^5$  彼此独立地表示氢、至多 6 个碳原子的直链或支链烷基、卤代烷基、羟烷基、 $C_{1-4}$ -链烷酰氧烷基、 $C_{1-2}$ -烷氧基烷基、巯基烷基、 $C_{1-2}$ -烷硫基烷基、 $C_{1-2}$ -烷基亚磺酰烷基、 $C_{1-2}$ -烷基磺酰烷基、羧基烷基、氨基甲酰基烷基、氨基烷基、 $C_{1-6}$ -烷基氨基烷基、 $C_{1-6}$ -二烷基氨基烷基、胍基烷基，它可任意地被一或两个苄氧羰基取代或者被一、二、三或四个  $C_{1-2}$ -烷基取代， $C_{1-4}$ -烷氧羰基氨基烷基、 $C_{2-6}$ -链烯基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基和任意取代的芳基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基、杂芳基、杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基，或者

$R^4$  和  $R^5$  一起表示螺环，

A 表示氢、 $C_{1-6}$ -烷基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基、甲酰基、 $C_{1-4}$ -烷氧二烷基或基团  $G^1$



其中



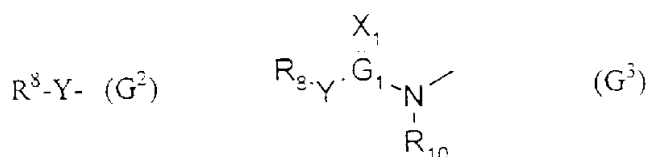
可表示羧基、硫代羧基、 $-\text{C}=\text{CH}-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}=\text{CH}-\text{CN}$ 、

-C=N-R<sup>6</sup>、亚磺酰基、磺酰基、-P(O)-OR<sup>7</sup>或 P(S)-OR<sup>7</sup>，

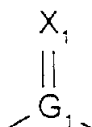
R<sup>6</sup>表示氢、羟基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷基羰基、C<sub>1-4</sub>-卤代烷基羰基、C<sub>1-4</sub>-烷基磺酰基、硝基或氰基，

R<sup>7</sup>表示氢或 C<sub>1-4</sub>-烷基，

Q 表示直链或支链 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、羟基-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-链烷酰氧基-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-2</sub>-烷氧基-C<sub>1-6</sub>-烷基、巯基-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-2</sub>-烷硫基-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-2</sub>-烷基亚磺酰-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-2</sub>-烷基磺酰基-C<sub>1-6</sub>-烷基、羧基-C<sub>1-6</sub>-烷基、氨基甲酰基-C<sub>1-6</sub>-烷基、氨基-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷氨基-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-二烷氨基烷基、C<sub>2-6</sub>-链烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>2-6</sub>-卤代链烯基、C<sub>3-6</sub>-环烷基和任意取代的芳基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、杂芳基或杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，或者任意地表示基团 G<sup>2</sup>和 G<sup>3</sup>



其中



可表示羧基、硫代羧基或磺酰基，

Y 表示氧、硫或-NR<sup>9</sup>，

R<sup>8</sup>在 Y 表示氮的情况下可表示通过氮原子连接的环氨基，

R<sup>8</sup>和 R<sup>9</sup>彼此独立地表示氢、直链或支链 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-链烯基、C<sub>1-6</sub>-炔基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基，它们均是任意取代的，或者

R<sup>8</sup>和 R<sup>9</sup>与相邻的 N 原子表示 5、6 或 7 元碳环系或者 7 - 10 元双环系，它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮原子间隔并且可是任意取代的，

R<sup>10</sup>表示氢或 C<sub>1-4</sub>-烷基，

R<sup>11</sup>表示氢、直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-链烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-8</sub>-环烷基、C<sub>3-8</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧羰基、C<sub>1-4</sub>-烷基羰基、C<sub>3-6</sub>-环烷基羰基、氰基、芳基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、杂芳基、杂芳基-C<sub>1-2</sub>-

烷基，它们均可是任意取代的，

B 表示羟基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>2-6</sub>-链烯氧基、C<sub>2-6</sub>-炔氧基、C<sub>3-7</sub>-环烷氧基、C<sub>3-7</sub>-环烷基烷氧基、芳氧基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷氧基、杂芳氧基、杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷氧基，它们均可是任意取代的，或者

表示基团-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>和-NR<sup>15</sup>-OR<sup>16</sup>，

其中

R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>彼此独立地表示氢、直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基磺酰基、C<sub>2-6</sub>-链烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-8</sub>-环烷基、C<sub>3-8</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基、芳基羰基、芳基磺酰基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、杂芳基、杂芳基羰基、杂芳基磺酰基或杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，它们均可是任意取代的，或者

R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>与相邻N一起表示5、6、7或8元碳环系或者7-10元双环系，它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮间隔并且可是任意取代的，

R<sup>14</sup>表示氢、直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基或杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，它们均可是任意取代的，

R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>彼此独立地表示氢、直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基羰基、C<sub>2-6</sub>-链烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基或杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，它们均可是任意取代的，

R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>与相邻N-O-基团一起表示5、6或7元碳环。

某些式(I)化合物是已知的，可类似地按照已知方法制备。

本发明还涉及：

2. 新的通式(Ia)二缩酚酸酐和其盐及其旋光异构体和外消旋体，



其中

30 R<sup>1</sup>表示氢、C<sub>1-4</sub>-直链或支链烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，它们均可是任意取代的，

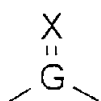
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和与它们键合的原子一起表示5或6元环，该环可任意地被

氧、硫、亚磺酰基或磺酰基间隔并且可是任意取代的，

$R^2$  表示氢、至多 6 个碳原子的直链或支链烷基、至多 4 个碳原子的链烯基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基、芳基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基、杂芳基、杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基并且它们可是任意取代的，

$R^3$  和  $R^4$  表示氢，

$R^5$  表示氢、至多 6 个碳原子的直链或支链烷基、至多 4 个碳原子的链烯基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基、芳基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基、杂芳基、杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基并且它们可是任意取代的，



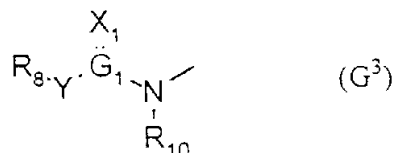
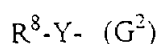
表示羧基、硫代羧基、 $-C=CH-NO_2$ 、 $-C=CH-CN$ 、

$-C=N-R^6$ 、亚磺酰基、磺酰基、 $-P(O)-OR^7$  或  $P(S)-OR^7$ ，

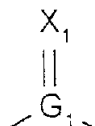
$R^6$  表示氢、羟基、 $C_{1-4}$ -烷氧基、 $C_{1-4}$ -烷基羰基、 $C_{1-4}$ -卤代烷基羰基、 $C_{1-4}$ -烷基磺酰基、硝基或氰基，

$R^7$  表示氢或  $C_{1-4}$ -烷基，

$Q$  表示直链或支链  $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -链烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基或杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基，它们可是任意取代的，或者任意地表示基团  $G^2$  和  $G^3$



其中



可表示羧基、硫代羧基或磺酰基，

$Y$  表示氧、硫或  $-NR^9$ ，

$R^8$  在  $Y$  表示氮的情况下可表示通过氮原子连接的环氨基，

$R^8$  和  $R^9$  彼此独立地表示氢、直链或支链  $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -链烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基、杂芳基或杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基，它们均可是任意取代的，或者

$R^8$  和  $R^9$  与相邻的  $N$  原子表示 5、6 或 7 元碳环系或者 7 - 10 元

双环系，它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮间隔并且可是任意取代的，

R<sup>10</sup> 表示氢或 C<sub>1-4</sub>-烷基，

R<sup>11</sup> 表示氢、直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>2-6</sub>-链烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-8</sub>-环烷基、C<sub>3-8</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧羰基、C<sub>1-4</sub>-烷基羰基、C<sub>3-6</sub>-环烷基羰基、氰基、芳基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、杂芳基、杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，它们均可是任意取代的，

B 表示 C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>2-6</sub>-链烯氧基、C<sub>2-6</sub>-炔氧基、C<sub>3-7</sub>-环烷氧基、C<sub>3-7</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷氧基、芳氧基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷氧基、杂芳氧基、杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷氧基，它们均可是任意取代的，或者

表示氨基基团-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-NR<sup>14</sup>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>和-NR<sup>15</sup>-OR<sup>16</sup>，

其中

R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 彼此独立地表示氢、直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基磺酰基、C<sub>2-6</sub>-链烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-8</sub>-环烷基、C<sub>3-8</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基、芳基羰基、芳基磺酰基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、杂芳基、杂芳基羰基、杂芳基磺酰基或杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，它们均可是任意取代的，或者

R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 与相邻 N 原子一起表示 5、6、7 或 8 元碳环系或者 7-10 元双环系，它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮间隔并且可是任意取代的，

R<sup>14</sup> 表示氢、直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基，它们均可是任意取代的，

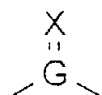
R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 彼此独立地表示氢、直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基羰基、C<sub>2-6</sub>-链烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-6</sub>-环烷基，它们均可是任意取代的，

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 与相邻 N-O-基团一起表示 5、6 或 7 元碳环，

条件是当式(Ia)中的 R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup> 和 =G=X 同时表示下列基团时：

R<sup>1</sup> 表示氢和甲基，

R<sup>5</sup> 表示氢，



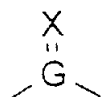
表示羧基，

则基团 Q 和 B 需满足下列条件：

Q 不是甲基,

B 不是-NH<sub>2</sub> 基团,

而当式(Ia)中的 G<sup>2</sup> 和 =G=X 同时表示下列基团时:

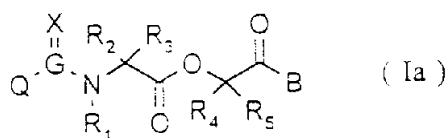


表示羧基,

G<sup>2</sup> 表示叔丁氧羰基、苄氧羰基和 4-硝基苄氧基,

则基团 B 不是叔丁氧羰基、苄氧羰基和 4-硝基苄氧基。

3. 制备新的通式(Ia)二缩酚酸酐及其盐的方法,



其中

基团 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、G、Q、X 和 B 具有上述第 2 项下所示含义,

特征在于

a) 通式(II)的 N-末端取代的氨基酸或它们的羧基活化衍生物或它们的碱金属盐



其中

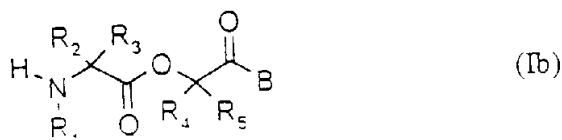
基团 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、G、Q 和 X 具有上述第 2 项下所示含义, 如果合适在催化剂的存在下, 如果合适在酸结合剂的存在下并且如果合适在稀释剂的存在下, 与通式(III)的羧酸衍生物反应,



其中基团  $R^4$ 、 $R^5$  和  $B$  具有第 2 项下所示含义并且  $Z$  表示适当的离去基团例如卤素，如溴、氯、氟或羟基，或者

b) 通式(Ib)的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽

5



其中

基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $B$  具有上述第 2 项下所示含义，如果  
10 合适在催化剂的存在下，如果合适在酸结合剂的存在下并且如果合适在稀释剂的存在下，与通式(IV)的化合物反应，



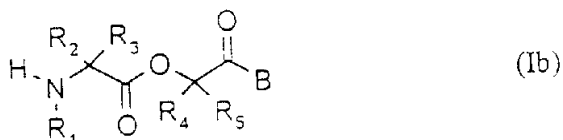
15

其中

基团  $G$ 、 $Q$ 、 $W$  和  $X$  具有第 2 项下所示含义并且  $W$  表示适当的离去基团例如卤素、烷氧基、烷硫基或芳氧基，或者

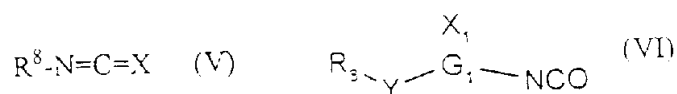
c) 通式(Ib)的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽

20



其中

基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $B$  具有上述第 2 项下所示含义，如果  
25 合适在催化剂的存在下，如果合适在酸结合剂的存在下并且如果合适在稀释剂的存在下与通式(V)或(VI)的化合物反应，



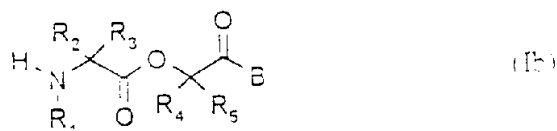
30

其中

基团  $R^8$ 、 $G^1$ 、 $X$ 、 $X^1$  和  $Y$  具有第 2 项下所示含义，或者为制备其中

基团  $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \text{---G---} \end{array}$  表示羧基和 Y 表示氧的通式(Ia)的二缩酚酸肽及其盐，

d)通式(Ib)的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽



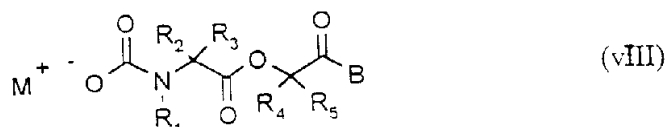
其中

基团  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和 B 具有上述第 2 项下所示含义，在第一步反应中与二氧化碳和式(VII)的碱金属碳酸盐反应



其中

M 表示一价碱金属阳离子，优选锂、钠、钾或铯，尤其是钾或铯，然后在第二步反应中，将所得式(VIII)的碱金属盐



其中

基团  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和 B 具有上述第 2 项下所示含义，

M 表示相当于盐中结合的金属阳离子，

如果合适在稀释剂的存在下并且如果合适在碱性反应助剂的存在下与式(IX)的烷基化试剂反应，

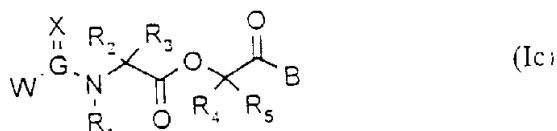


其中

$\text{R}^8$  具有上述第 2 项下所示含义，并且

Hal 表示卤素如氟、氯、溴或碘，或者

e)通式(Ic)的二缩酚酸肽



其中

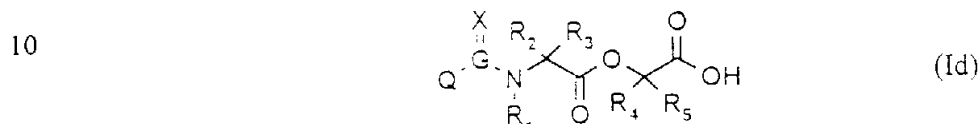
基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $G$ 、 $W$ 、 $X$  和  $B$  具有第 2 项和 3b 项下所示含义，如果合适在催化剂的存在下、如果合适在酸结合剂的存在下并且如果合适在稀释剂的存在下与通式(X)的化合物反应，



其中

基团  $R^8$  和  $Y$  具有第 2 项下所示含义，或者

f) 通式(Id)的二缩酚酸酐或它们的羧基活化衍生物或它们的碱金属盐



其中

基团  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $G$ 、 $Q$ 、 $X$  和  $B$  具有上述第 2 项下所示含义，如果合适在催化剂的存在下，如果合适在酸结合剂的存在下和如果合适在稀释剂的存在下与通式(XI)化合物反应



其中

基团  $B$  具有上述第 2 项下所示含义。

式(I)给出了本发明的取代的二缩酚酸酐及其盐的一般定义。

本发明式(I)的取代的二缩酚酸酐和其酸加成盐及金属盐配合物具有良好的内寄生虫杀灭活性，尤其是抗蠕虫作用，因此优选用于兽医领域。

任意取代的烷基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的烷基是指优选含有 1 - 6，尤其是 1 - 4 个碳原子的直链或支链烷基。可列举的实例是任意取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基丁基和 2-乙基丁基。优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

任意取代的链烯基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的链烯基

是指优选含 1 - 6，尤其是 1 - 4 个碳原子的直链或支链链烯基。可列举的实例是取代的乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基和 1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。优选为任意取代的乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基或 1-甲基-2-丙烯基。

任意取代的炔基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的炔基是指优选含 1 - 6，尤其是 1 - 4 个碳原子的直链或支链炔基。可列举的实例是取代的乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基、1-乙基-1-甲基-2-丙炔基。

优选为任意取代的乙炔基、2-丙炔基或 2-丁炔基。

任意取代的环烷基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的环烷基是指优选含有 3 - 10，尤其是 3、5 或 7 个碳原子的单、双或三环的环烷基。可列举的实例是取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基和金刚烷基。

卤代烷基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的卤代烷基含 1 - 4，尤其是 1 - 2 个碳原子和优选含 1 - 9 个、尤其是 1 - 5 个相同或不同的优选氟、氯和溴，尤其是氟和氯的卤原子。可列举的实例是三氟甲基、三

氯乙基、一氯二氟甲基、二氯一氟甲基、氯甲基、溴甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、五氟乙基和五氟叔丁基。

任意取代的烷氧基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的烷氧基是指优选含 1 - 6，尤其是 1 - 4 个碳原子的直链或支链烷氧基。可列举的实例是任意取代的甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

任意取代的卤代烷氧基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的卤代烷氧基是指优选含 1 - 6，尤其是 1 - 4 个碳原子的直链或支链卤代烷氧基。可列举的实例是任意取代的二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、一氯二氟甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基和 2-氯-1,1,2-三氟乙氧基。

任意取代的烷硫基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的烷硫基是指优选含 1 - 6，尤其是 1 - 4 个碳原子的直链或支链烷硫基。可列举的实例是任意取代的甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基和叔丁硫基。

任意取代的卤代烷硫基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的卤代烷硫基是指优选含 1 - 6，尤其是 1 - 4 个碳原子的直链或支链卤代烷硫基。可列举的实例是任意取代的二氟甲硫基、三氟甲硫基、三氯甲硫基、一氯二氟甲硫基、1-氟乙硫基、2-氟乙硫基、2,2-二氟乙硫基、1,1,2,2-四氟乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基和 2-氯-1,1,2-三氟乙硫基。

任意取代的烷基羰基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的烷基羰基是指含 1 - 6，尤其是 1 - 4 个碳原子的直链或支链烷基羰基。可列举的实例是任意取代的甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基和叔丁基羰基。

任意取代的环烷基羰基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的环烷基羰基是指优选含 3 - 10，尤其是 3、5 或 7 个碳原子的单、双和三环的环烷基羰基。可列举的实例是任意取代的环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基、环庚基羰基、环辛基羰基、双环[2.2.1]庚基羰基、双环[2.2.2]辛基羰基和金刚烷基羰基。

任意取代的烷氧羰基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的烷氧羰基是指优选含 1 - 6，尤其是 1 - 4 个碳原子的直链或支链烷氧羰基。可

列举的实例是任意取代的甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基和叔丁氧羰基。

芳基是例如单、双或多核芳基，如苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基和茚基等，优选苯基或萘基。

通式中任意取代的芳基是指优选任意取代的苯基或萘基，尤其是苯基。

通式中任意取代的芳烷基是指在芳基部分和/或烷基优选任意取代的、在芳基部分优选含 6 - 10，尤其是 8 个碳原子的(优选苯基或萘基，尤其是苯基)并且烷基部分优选含 1 - 4，尤其是 1 - 2 个碳原子的芳烷基，其中烷基部分可以是直链或支链的。可列举的优选实例是任意取代的苄基和苯乙基。

任意取代的杂芳基本身或作为通式基团组成部分的任意取代的杂芳基是指优选含 1 - 3 个，尤其是 1 或 2 个相同或不同杂原子的 5 - 7 元环。杂芳基中的杂原子是氧、硫或氮。可列举的优选实例是任意取代的呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-和 1,2,4-三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-、1,3,4-、1,2,4-和 1,2,5-噁二唑基、氮杂草基、嘧啶基、吡咯基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-、1,2,4-和 1,2,3-三嗪基、1,2,4-、1,3,2-、1,3,6-和 1,2,6-噁嗪基、氧杂草基(oxepinyl)、硫杂草基(thiepinyl)和 1,2,4-二氮杂草基。

通式的任意取代的基团可带有一个或多个，优选 1 - 3 个，尤其是 1 或 2 个相同或不同的取代基。可列举的优选取代基是：

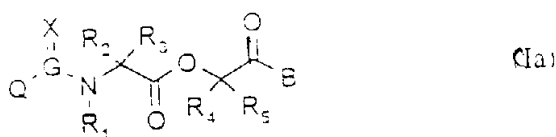
优选含 1 - 4 个，尤其是 1 或 2 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基；优选含 1 - 4 个，尤其是 1 - 2 个碳原子的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基；烷硫基，如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、仲丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基和叔丁硫基；优选含 1 - 4 个、尤其是 1 - 2 个碳原子和优选含 1 - 5 个，尤其是 1 - 3 个卤原子的卤代烷基，其中的卤原子是相同或不同的，作为卤原子，优选氟、氯或溴，尤其是氟或氯，如二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基；羟基；卤素，优选氟、氯、溴和碘，尤其是氟和氯；氰基、硝基、氨基、每个烷基优选含 1 - 4，尤其是 1 或 2 个碳原子的一烷基氨基和二烷基氨基，如甲氨基、甲乙氨基、二甲氨基、正丙氨基、异丙氨基、甲基正丁氨基；烷基羰基，如甲基羰基；优选含 2 - 4，尤其是 2 - 3 个碳原子的烷氧羰基，如甲氧羰基和乙氧羰基；

含 1 - 4, 尤其是 1 或 2 个碳原子的烷基亚磺酰基; 含 1 - 4, 尤其是 1 - 2 个碳原子和 1 - 5 个卤原子的卤代亚磺酰基, 如三氟甲基亚磺酰基; 磺酰基 (-SO<sub>2</sub>-OH); 优选含 1 - 4 个, 尤其是 1 或 2 个碳原子的烷基磺酰基, 如甲磺酰基和乙磺酰基; 含 1 - 4, 尤其是 1 - 2 个碳原子和 1 - 5 个卤原子的卤代烷基磺酰基, 如三氟甲基磺酰基、全氟正丁基磺酰基、全氟异丁基磺酰基; 优选含 6 或 10 个碳原子的芳基磺酰基, 如苯磺酰基; 酰基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基 (所述基团部分可带有一个上述的取代基) 和亚胺甲基 (-CH=N-O-烷基)。

适宜的环氨基是含一个或多个氮原子为杂原子的杂芳族或脂族环系, 其中杂环可以是饱和或不饱和的、是单环系或数个稠合的环系并且任意含有另外的杂原子如氮、氧和硫等。此外, 环氨基还指螺环或桥环系。对形成环氨基的原子数没有严格限定, 例如它们可组成 3 - 8 个原子的单环系和 7 - 11 个原子的三环系。

含有含氮原子为杂原子的饱和和不饱和单环的环氨基实例可列举 1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、2-吡咯啉-1-基、1-吡咯基、哌啶子基、1,4-二氢吡啶-1-基、1,2,5,6-四氢吡啶-1-基、高哌啶子基; 含有含两个或多个氮原子为杂原子的饱和和不饱和单环的环氨基的实例可列举 1-咪唑烷基、1-咪唑基、1-吡唑基、1-三唑基、1-四唑基、1-哌嗪基、1-高哌嗪基、1,2-二氢哒嗪-1-基、1,2-二氢嘧啶-1-基、全氢嘧啶-1-基和 1,4-二氮杂环庚烷-1-基; 含有含一至三个氮原子和一至两个硫原子为杂原子的饱和和不饱和单环的环氨基实例可列举噻唑烷-3-基、异噻唑啉-2-基、硫代吗啉代或二氧代硫代吗啉代; 含有饱和和不饱和稠合环基的环氨基实例可列举吲哚-1-基、1,2-二氢苯并咪唑-1-基、全氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基; 含有螺环基的环氨基实例可列举 2-氮杂螺[4,5]癸烷-2-基; 含有桥杂环基的环氨基实例可列举 2-氮杂双环[2,2,1]庚烷-7-基。

优选的化合物是下列式(Ia)化合物和其盐及其旋光异构体和外消旋体,



其中

R<sup>1</sup> 表示氢; 直链或支链 C<sub>1-6</sub>-烷基, 尤其是甲基、乙基、丙基、异丙

基、仲丁基、叔丁基； $C_{3-6}$ -环烷基，尤其是环丙基、环丁基、环戊基、环己基；芳基- $C_{1-2}$ -烷基，尤其是苯基甲基或杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基；尤其是吡啶甲基和噻唑甲基；它们均可任意取代的，

$R^1$ 、 $R^2$ 和与它们键合的原子一起表示5或6元环，该环可任意地被硫间隔并且可任意地被羟基取代，

$R^2$ 表示氢；至多6个碳原子的直链或支链烷基，尤其是甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、叔丁基；羟基- $C_{1-2}$ -烷基，尤其是羟甲基、1-羟乙基； $C_{1-4}$ -链烷酰氧- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是乙酰氧甲基、1-乙酰氧乙基； $C_{1-4}$ -烷氧基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲氧甲基、1-甲氧乙基；芳基- $C_{1-4}$ -烷氧基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是苄氧甲基、1-苄氧甲基；巯基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是巯甲基； $C_{1-4}$ -烷硫基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基亚磺酰甲基； $C_{1-4}$ -烷基磺酰- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基磺酰乙基；羧基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是羧甲基、羧乙基； $C_{1-4}$ -烷氧羰基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲氧羰基甲基、乙氧羰基甲基；芳基- $C_{1-4}$ -烷氧基羰基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是苄氧羰基甲基；氨基甲酰基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是氨基甲酰基甲基、氨基甲酰基乙基；氨基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是氨基丙基、氨基丁基； $C_{1-4}$ -烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲氨基丙基、甲氨基丁基； $C_{1-4}$ -二烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是二甲氨基丙基、二甲氨基丁基；胍基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是胍基丙基； $C_{1-4}$ -烷氧羰基氨基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是叔丁基羰基氨基丙基、叔丁基羰基氨基丁基；含至多6个碳原子的链烯基，尤其是乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基； $C_{3-6}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基，尤其是环丙甲基、环丁甲基、环己甲基；杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基，尤其是苯并[b]噻吩-1-基甲基、苯并[b]噻吩-3-基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、N-甲基吡啶-3-基甲基、咪唑-4-基甲基、N-甲基咪唑-4-基甲基；芳基- $C_{1-2}$ -烷基，尤其是苄基；它们可任意地被下述基团取代：卤素，尤其是氟、氯、溴或碘；羟基； $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基、叔丁基； $C_{1-4}$ -卤代烷基，尤其是三氟甲基乙基、二氟甲基或三氯甲基； $C_{1-4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基、乙氧基或叔丁氧基； $C_{1-4}$ -卤代烷氧基，尤其是三氟甲氧基、二氟甲氧基； $C_{1-4}$ -烷硫基，尤其甲硫基； $C_{1-4}$ -卤代烷硫基，尤其是三氟甲硫基； $C_{1-2}$ -亚烷二氧基，尤其是亚甲二氧基或亚乙二氧基；硝基；氨基； $C_{1-4}$ -烷氨基，尤其是甲氨基； $C_{1-4}$ -二烷氨基，尤其是二甲氨基； $C_{3-6}$ -环烷基氨基，尤其是1-吡咯烷基、哌啶子基； $C_{3-6}$ -环烷

硫基氨基, 尤其是硫代吗啉代和二氧化硫代吗啉代;  $C_{3-6}$ -环烷二氨基, 尤其是 N-甲基哌啶子基, 和

$R^3$  和  $R^4$  都表示氢,

$R^5$  表示氢; 至多 6 个碳原子的直链或支链烷基, 尤其是甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、叔丁基; 羟基- $C_{1-2}$ -烷基, 尤其是羟甲基、1-羟乙基;  $C_{1-4}$ -链烷酰氧- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是乙酰氧甲基、1-乙酰氧乙基;  $C_{1-4}$ -烷氧基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲氧甲基、1-甲氧乙基; 芳基- $C_{1-4}$ -烷氧基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是苄氧甲基、1-苄氧甲基; 巯基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是巯甲基;  $C_{1-4}$ -烷硫基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲基亚磺酰甲基;  $C_{1-4}$ -烷基磺酰- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲基磺酰乙基; 羧基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是羧甲基、羧乙基;  $C_{1-4}$ -烷氧羰基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲氧羰基甲基、乙氧羰基甲基; 芳基- $C_{1-4}$ -烷氧基羰基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是苄氧羰基甲基; 氨基甲酰基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是氨基甲酰基甲基、氨基甲酰基乙基; 氨基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是氨基丙基、氨基丁基;  $C_{1-4}$ -烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲氨基丙基、甲氨基丁基;  $C_{1-4}$ -二烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是二甲氨基丙基、二甲氨基丁基; 胍基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是胍基丙基;  $C_{1-4}$ -烷氧羰基氨基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是叔丁基羰基氨基丙基、叔丁基羰基氨基丁基; 含至多 6 个碳原子的链烯基, 尤其是乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基;  $C_{3-6}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基, 尤其是环丙甲基、环丁甲基、环己甲基; 杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基, 尤其是苯并[b]噻吩-1-基甲基、苯并[b]噻吩-3-基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、N-甲基吡啶-3-基甲基、咪唑-4-基甲基、N-甲基咪唑-4-基甲基; 芳基- $C_{1-2}$ -烷基, 尤其是苄基; 它们可任意地被下述基团取代: 卤素, 尤其是氟、氯、溴或碘; 羟基;  $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲基或叔丁基;  $C_{1-4}$ -卤代烷基, 尤其是三氟甲基乙基、二氟甲基或三氟甲基;  $C_{1-4}$ -烷氧基, 尤其是甲氧基、乙氧基或叔丁氧基;  $C_{1-4}$ -卤代烷氧基, 尤其是三氟甲氧基、二氟甲氧基;  $C_{1-4}$ -烷硫基, 尤其甲硫基;  $C_{1-4}$ -卤代烷硫基, 尤其是三氟甲硫基;  $C_{1-2}$ -亚烷二氧基, 尤其是亚甲二氧基或亚乙二氧基; 硝基; 氨基;  $C_{1-4}$ -烷氨基, 尤其是甲氨基;  $C_{1-4}$ -二烷基氨基, 尤其是二甲氨基;  $C_{3-6}$ -环烷基氨基, 尤其是 1-吡咯烷基、哌啶子基;  $C_{3-6}$ -环烷硫基氨基, 尤其是硫代吗啉代和二氧化硫代吗啉代;  $C_{3-6}$ -环烷二氨基, 尤其是 N-甲基哌啶子基, 和



表示羧基、硫代羧基、 $-\text{C}=\text{CH}-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}=\text{CH}-\text{CN}$ 、

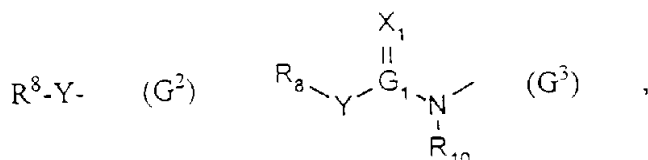
$-\text{C}=\text{N}-\text{R}^6$ 、亚磺酰基、磺酰基、 $-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^7$ 或 $\text{P}(\text{S})-\text{OR}^7$ ，

$\text{R}^6$ 表示氢；羟基； $\text{C}_{1-4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基、乙氧基、仲丁氧基； $\text{C}_{1-4}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基、乙基羰基； $\text{C}_{1-4}$ -卤代烷基羰基，尤其是三氟甲基羰基、三氯甲基羰基； $\text{C}_{1-4}$ -烷基磺酰基，尤其是甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基；硝基或氰基，

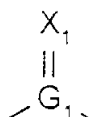
$\text{R}^7$ 表示氢或 $\text{C}_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基或乙基，

$\text{Q}$ 表示直链或支链 $\text{C}_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、叔丁基； $\text{C}_{1-4}$ -卤代烷基，尤其是三氟甲基、三氯甲基、一氯二氟甲基、二氯一氟甲基、1-氟乙基、氯甲基、溴甲基、1-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基； $\text{C}_{2-6}$ -链烯基，尤其是乙烯基、2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基和2-丁烯基； $\text{C}_{2-6}$ -卤代链烯基，尤其是二氟乙烯基、二氯乙烯基、2-氯-2-丙烯基、2,3,3-三氟-2-丙烯基、2,3,3-三氯-2-丙烯基；4,4-二氟-3-丁烯基； $\text{C}_{3-6}$ -环烷基，尤其是环丙基、环丁基、环戊基和环己基；杂芳基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基，尤其是吡啶甲基和噻唑甲基；它们均可任意地被下述取代基取代：卤素，尤其是氟、氯、溴或碘；羟基； $\text{C}_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基或叔丁基； $\text{C}_{1-4}$ -卤代烷基，尤其是三氟甲基、二氟甲基或三氯甲基； $\text{C}_{1-4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基； $\text{C}_{1-4}$ -卤代烷氧基，尤其是三氟甲氧基、二氟甲氧基； $\text{C}_{1-4}$ -烷硫基，尤其甲硫基； $\text{C}_{1-4}$ -卤代烷硫基，尤其是三氟甲硫基；硝基；氨基； $\text{C}_{1-4}$ -烷氨基，尤其是甲氨基； $\text{C}_{1-4}$ -二烷氨基，尤其是二甲氨基；或

任意地表示基团 $\text{G}^2$ 和 $\text{G}^3$



其中



可表示羧基、硫代羧基或磺酰基，

Y 表示氧、硫或-NR<sup>9</sup>,

R<sup>8</sup> 在 Y 表示氮的情况下可表示通过氮原子连接的环氨基, 尤其是  
 1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、2-吡咯啉-1-基、1-吡咯基、哌啶子基、  
 1,4-二氢吡啶-1-基、1-咪唑烷基、1-咪唑基、1-吡唑基、1-三唑基、1-  
 四唑基、1-哌嗪基、1-高哌嗪基、1,2-二氢吡嗪-1-基、1,2-二氢嘧啶-  
 1-基、全氢嘧啶-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、噻唑烷-3-基、异噻唑啉  
 -2-基、吗啉代、硫代吗啉代、二氧代硫代吗啉代, 它们均可任意地被下  
 述基团取代: 卤素, 尤其是氟、氯、溴或碘; C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是甲基;  
 羟基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是羟甲基; 氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是氨甲基、氨乙  
 基; C<sub>1-4</sub>-一烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是甲氨甲基、甲氨乙基; C<sub>1-4</sub>-二  
 烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是二甲氨甲基、二甲氨乙基; 氨基; 羟基;  
 C<sub>1-4</sub>-烷氧基, 尤其是甲氧基; C<sub>1-4</sub>-烷基羰基, 尤其是甲基羰基; C<sub>1-4</sub>-  
 烷氧羰基, 尤其是甲氧羰基;

R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 彼此独立地表示氢; 直链或支链 C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是甲基、  
 乙基、丙基、异丙基、仲丁基、叔丁基; C<sub>2-4</sub>-链烯基, 尤其是乙烯基、  
 2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基和 2-丁烯基; C<sub>2-4</sub>-炔基, 尤其是乙炔基、2-  
 丙炔基和 2-丁炔基; C<sub>3-6</sub>-环烷基, 尤其是环丙基、环丁基、环戊基和环  
 己基; C<sub>3-6</sub>-环烷基-C<sub>1-2</sub>-烷基, 尤其是环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基  
 和环己甲基; 杂芳基, 尤其是吡啶基和噻唑基; 杂芳-C<sub>1-2</sub>-烷基, 尤其是  
 吡啶甲基和噻唑甲基; 它们均可任意地被下述的基团取代: 卤素, 尤其是  
 氟、氯、溴或碘; C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是甲基; 羟基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是  
 羟甲基; 氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是氨甲基、氨乙基; C<sub>1-4</sub>-一烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-  
 烷基, 尤其是甲氨甲基、甲氨乙基; C<sub>1-4</sub>-二烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其  
 是二甲氨甲基、二甲氨乙基; 氨基; 羟基; C<sub>1-4</sub>-烷氧基, 尤其是甲氧基;  
 C<sub>1-4</sub>-烷基羰基, 尤其是甲基羰基; C<sub>1-4</sub>-烷氧羰基, 尤其是甲氧羰基;

R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与相邻的 N 原子表示 5、6 或 7 元碳环系或者 7 - 10 元双  
 环系, 它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O、-N=、  
 -NR<sup>11</sup>-或被季铵氮间隔并且可任意地被下述基团取代: C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其  
 是甲基; 羟基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其羟甲基; 氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其氨甲基、  
 氨乙基; C<sub>1-4</sub>-一烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是甲氨甲基、甲氨乙基; C<sub>1-4</sub>-  
 二烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基, 尤其是二甲氨甲基、二甲氨乙基; 氨基; 羟基;  
 C<sub>1-4</sub>-烷氧基, 尤其是甲氧基; C<sub>1-4</sub>-烷基羰基, 尤其是甲基羰基; C<sub>1-4</sub>-  
 烷氧羰基, 尤其是甲氧羰基;

烷氧羰基, 尤其是甲氧羰基; 卤素, 尤其是氟、氯、溴或碘;

$R^{10}$  表示氢或  $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、叔丁基, 和

$R^{11}$  表示氢; 直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基, 尤其是甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、叔丁基;  $C_{2-6}$ -链烯基, 尤其是乙烯基、2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基和 2-丁烯基;  $C_{2-6}$ -炔基, 尤其是乙炔基、2-丙炔基和 2-丁炔基;  $C_{3-6}$ -环烷基, 尤其是环丙基、环丁基、环戊基和环己基;  $C_{3-6}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基, 尤其是环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基和环己甲基;  $C_{1-4}$ -烷基羰基, 尤其是甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基;  $C_{3-6}$ -环烷基羰基, 尤其是环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基和环己基羰基;  $C_{1-4}$ -烷氧羰基, 尤其是甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基; 羟基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是羟甲基、羟乙基; 羟乙基磺酰基乙基;  $C_{1-4}$ -烷氨基, 尤其是甲氨基、乙氨基;  $C_{1-4}$ -一烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲氨甲基、甲氨乙基;  $C_{1-4}$ -二烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是二甲氨甲基、二甲氨乙基、二甲氨丙基;  $C_{3-7}$ -环烷氨基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是 N-吡咯烷乙基、N-吗啉代乙基、N-哌啶子基乙基、N-硫代吗啉代乙基、 $N^1$ -( $N^4$ -甲基哌嗪基)乙基;  $C_{3-6}$ -环烷氨基羰基- $C_{1-2}$ -烷基, 尤其是 N-吗啉代羰基甲基; 氰基; 芳基, 尤其是苯基; 芳基- $C_{1-2}$ -烷基, 尤其是苯基甲基; 杂芳基, 尤其是吡啶基或噻唑基; 杂芳基- $C_{1-2}$ -烷基, 尤其是吡啶甲基和噻唑甲基; 它们均可任意地被下述基团取代: 卤素, 尤其是氟、氯、溴或碘;  $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲基;  $C_{1-4}$ -卤代烷基, 尤其是三氟甲基、三氯甲基; 氨基; 羟基;  $C_{1-4}$ -烷氧基, 尤其是甲氧基;  $C_{1-2}$ -亚烷二氧基, 尤其是亚甲二氧基或亚乙二氧基;  $C_{1-4}$ -卤代烷氧基, 尤其是三氟甲氧基、二氟甲氧基;  $C_{1-4}$ -烷硫基, 尤其是甲硫基;  $C_{1-4}$ -卤代烷硫基, 尤其是三氟甲硫基;  $C_{1-4}$ -烷基磺酰基, 尤其是甲磺酰基;  $C_{1-4}$ -烷氨基, 尤其是甲氨基;  $C_{1-4}$ -二烷基氨基, 尤其是二甲氨基;  $C_{1-4}$ -烷基羰基, 尤其是甲基羰基;  $C_{1-4}$ -烷氧基羰基, 尤其是甲氧基羰基;

**B** 表示直链或支链  $C_{1-6}$ -烷氧基, 尤其是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基;  $C_{2-6}$ -链烯氧基, 乙烯氧基、2-丙烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、1-甲基-2-丙烯氧基、

2-甲基-2-丙烯氧基、2-戊烯氧基、1-甲基-2-丁烯氧基、2-甲基-2-丁烯氧基、3-甲基-2-丁烯氧基、1-甲基-3-丁烯氧基、1,1-二甲基-2-丙烯氧基、1,2-二甲基-2-丙烯氧基、1-乙基-2-丙烯氧基、2-己烯氧基、1,1-二甲基-2-丁烯氧基、1,2-二甲基-2-丁烯氧基、1-乙基-2-丁烯氧基； $C_{2-6}$ -炔氧基，尤其是乙炔氧基、2-丙炔氧基、2-丁炔氧基、3-丁炔氧基、1-甲基-2-丙炔氧基、2-戊炔氧基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔氧基、1,1-二甲基-2-丙炔氧基、1-乙基-2-丙炔氧基和1-甲基-2-戊炔氧基； $C_{3-8}$ -环烷氧基，尤其是环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基； $C_{3-7}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷氧基，尤其是环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环己基甲氧基、环庚基甲氧基；芳氧基，尤其是苯氧基；芳基- $C_{1-2}$ -烷氧基，尤其是苄氧基；杂芳氧基，尤其是吡啶氧基；杂芳基- $C_{1-2}$ -烷氧基，尤其是吡啶甲基和噻唑甲基；它们均可任意地被下述基团取代：卤素，尤其是氟、氯、溴或碘； $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基； $C_{1-4}$ -卤代烷基，尤其是三氟甲基、三氯甲基；氨基；羟基； $C_{1-4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基； $C_{1-2}$ -亚烷二氧基，尤其是亚甲二氧基或亚乙二氧基； $C_{1-4}$ -卤代烷氧基，尤其是三氟甲氧基、二氟甲氧基； $C_{1-4}$ -烷硫基，尤其是甲硫基； $C_{1-4}$ -卤代烷硫基，尤其是三氟甲硫基； $C_{1-4}$ -烷基磺酰基，尤其是甲磺酰基； $C_{1-4}$ -烷氨基，尤其是甲氨基； $C_{1-4}$ -二烷氨基，尤其是二甲氨基； $C_{3-6}$ -环烷基氨基，尤其是1-吡咯烷基、哌啶子基； $C_{3-6}$ -环烷基氧氨基(oxamino)，尤其是吗啉代； $C_{3-6}$ -环烷硫基氨基，尤其是硫代吗啉代和二氧代硫代吗啉代； $C_{3-6}$ -环烷二氨基，尤其是N-甲基哌啶子基； $C_{1-4}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基； $C_{1-4}$ -烷氧基羰基，尤其是甲氧基羰基；或者

表示氨基- $NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}-NR^{12}R^{13}$ 和 $-NR^{15}-OR^{16}$ ，

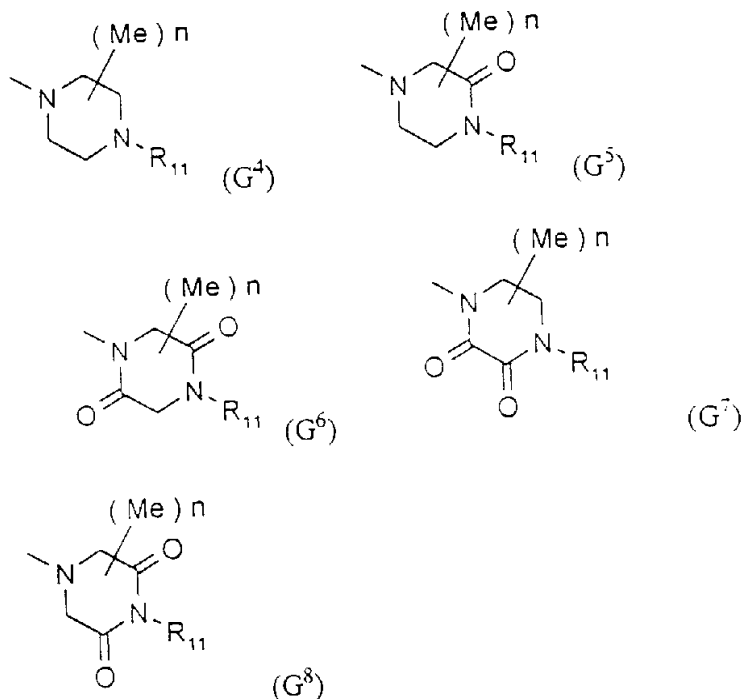
其中

$R^{12}$ 和 $R^{13}$ 彼此独立地表示氢；直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基，尤其是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基； $C_{1-6}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基、戊基羰基、1-甲基丁基羰基、2-甲基丁基羰基； $C_{1-6}$ -烷基磺酰基，尤其是甲磺酰基、乙磺酰基、正丙磺酰基、异丙磺酰基、正丁磺酰基、异丁磺酰基、仲丁磺酰基；

$C_{2-6}$ -链烯基,尤其是乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、2-己烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基;  $C_{2-6}$ -炔基,尤其是2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基;  $C_{3-8}$ -环烷基,尤其是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基;  $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基,尤其是环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基; 羟基- $C_{1-4}$ -烷基,尤其是羟甲基、羟乙基; 羟乙基磺酰乙基;  $C_{1-4}$ -烷氨基,尤其是甲氨基、乙氨基;  $C_{1-4}$ -一烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基,尤其是甲氨基、甲氨基乙基、甲氨基丙基;  $C_{1-4}$ -二烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基,尤其是二甲氨基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基;  $C_{3-7}$ -环烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基,尤其是N-吡咯烷基乙基、N-吗啉代乙基、N-哌啶子基乙基、N-硫代吗啉代乙基、 $N^1$ -( $N^4$ -甲基-1-哌嗪基)-乙基;  $C_{3-6}$ -环烷基氨基羰基- $C_{1-2}$ -烷基,尤其是N-吗啉代羰基甲基; 芳基,尤其是苯基; 芳基- $C_{1-2}$ -烷基,尤其是苄基和苯乙基; 杂芳基,尤其是吡啶基、噻唑基; 杂芳基- $C_{1-6}$ -烷基,尤其是吡啶基甲基、噻唑基甲基; 它们均可任意地被下述的基团取代: 卤素,尤其是氟、氯、溴或碘; 羟基;  $C_{1-4}$ -烷基,尤其是甲基或叔丁基;  $C_{1-4}$ -烷氧基,尤其是甲氧基、乙氧基或叔丁氧基; 硝基; 氨基;  $C_{1-4}$ -烷氨基,尤其是甲氨基;  $C_{1-4}$ -二烷基氨基,尤其是二甲氨基;  $C_{3-6}$ -环烷基氨基,尤其是哌啶子基和吗啉; 或者

$R^{12}$  和  $R^{13}$  与相邻 N 原子一起表示 5、6、7 或 8 元碳环系或者 7 - 10 元双环系,它们也可任意地被氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、羰基、-N-O-、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮间隔并且可任意地被下述基团取代: 芳基,尤其是苯基;  $C_{1-4}$ -烷基,尤其是甲基; 羟基- $C_{1-4}$ -烷基,尤其羟甲基; 氨基- $C_{1-4}$ -烷基,尤其是氨基、氨基乙基;  $C_{1-4}$ -一烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基,尤其是甲氨基、甲氨基乙基;  $C_{1-4}$ -二烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基,尤其是二甲氨基、二甲氨基乙基;  $C_{3-6}$ -环烷基氨基,尤其是1-吡咯烷基、哌啶子基或吗啉代; 氨基; 羟基; 氰基;  $C_{1-4}$ -烷氧基,尤其是甲氧基;  $C_{1-4}$ -烷基羰基,尤其是甲基羰基;  $C_{1-4}$ -烷氧基羰基,尤其是甲氧基羰基; 卤素,尤其是氟、氯、溴或碘; 或者

选自  $G^4$ 、 $G^5$ 、 $G^6$ 、 $G^7$  和  $G^8$  的基团



其中

$n$  表示 0、1、2、3 或 4，

$\text{R}^{14}$  表示氢；直链或支链- $\text{C}_{1-6}$ -烷基，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基； $\text{C}_{3-6}$ -环烷基，尤其是环丙基、环丁基、环戊基、环己基；它们均可任意取代的，

$\text{R}^{15}$  和  $\text{R}^{16}$  彼此独立地表示氢；直链或支链- $\text{C}_{1-6}$ -烷基，尤其是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基； $\text{C}_{1-6}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基、戊基羰基、1-甲基丁基羰基、2-甲基丁基羰基； $\text{C}_{2-6}$ -链烯基，尤其是乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、2-己烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙

基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基；C<sub>2-6</sub>-炔基，尤其是2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基；C<sub>3-8</sub>-环烷基，尤其是环丙基、环丁基、环戊基、环己基；它们均可任意取代的，

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 与相邻 N-O-基团一起表示 5、6 或 7 元碳环，

条件是当

R<sup>1</sup> 表示氢和甲基，和

R<sup>5</sup> 表示氢和



表示羧基时，

则

Q 不是甲基，

B 不是-NH<sub>2</sub> 基团，

并且进一步的条件是当

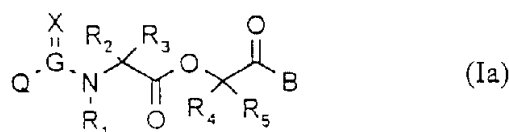


表示羧基，和

G<sup>2</sup> 表示叔丁氧基、苄氧基和 4-硝基苄氧基时，

B 不是叔丁氧基、苄氧基和 4-硝基苄氧基。

尤其优选的化合物是下列式(Ia)化合物和其盐及其旋光异构体和外消旋体，



其中

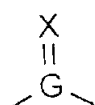
R<sup>1</sup> 表示氢；直链或支链 C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是甲基、乙基；C<sub>3-6</sub>-环烷基，尤其是环丙基；

R<sup>2</sup> 表示氢；直链或支链 C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基，

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 都表示氢，

R<sup>5</sup> 表示氢；直链或支链 C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基；杂芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，尤其是吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、噻吩-2-基甲基、噻吩-3-基甲基；芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，尤其是

苄基；它们可任意地被下述基团取代：卤素，尤其是氟、氯、溴或碘；羟基； $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基、叔丁基； $C_{1-4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基、乙氧基或叔丁氧基； $C_{1-2}$ -亚烷二氧基，尤其是亚甲二氧基或亚乙二氧基；硝基；氨基； $C_{1-4}$ -烷氨基，尤其是甲氨基； $C_{1-4}$ -二烷氨基，尤其是二甲氨基； $C_{3-6}$ -环烷基氨基，尤其是吡咯烷基、哌啶子基； $C_{3-6}$ -环烷硫氨基，尤其是硫代吗啉代和二氧代硫代吗啉代； $C_{3-6}$ -环烷二氨基，尤其是 N-甲基哌啶子基，和



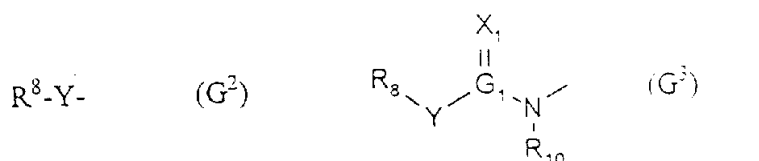
表示羧基、 $-\text{C}=\text{CH}-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}=\text{CH}-\text{CN}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-$

$\text{R}^6$ 、或磺酰基，

$\text{R}^6$  表示  $C_{1-4}$ -卤代烷基羰基，尤其是三氟甲基羰基、三氯甲基羰基；

$C_{1-4}$ -烷基磺酰基，尤其是甲磺酰基、乙磺酰基；硝基或氰基，

Q 表示基团  $\text{G}^2$  和  $\text{G}^3$



其中



可表示羧基或磺酰基，

Y 表示氧或  $-\text{NR}^9$ ，

$\text{R}^8$  在 Y 表示氮的情况下可表示通过氮原子连接的环氨基，尤其是 1-吡咯烷基、2-吡咯啉-1-基、1-吡咯基、哌啶子基、1,4-二氢吡啶-1-基、1-哌嗪基、1-高哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、二氧代硫代吗啉代，它们均可任意地被下述基团取代：卤素，尤其是氟、氯、溴或碘； $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基；羟基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是羟甲基；氨基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是氨基甲基、氨基乙基； $C_{1-4}$ -一烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲氨基甲基、甲氨基乙基； $C_{1-4}$ -二烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是二甲氨基甲基、二甲氨基乙基；氨基；羟基； $C_{1-4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基； $C_{1-4}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基； $C_{1-4}$ -烷氧羰基，尤其是甲氧羰基；

$\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  彼此独立地表示直链或支链  $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基； $C_{2-4}$ -链烯基，尤其是乙烯基、2-丙烯基、1-

甲基-2-丙烯基； $C_{2,4}$ -炔基，尤其是乙炔基、2-丙炔基； $C_{3,6}$ -环烷基，尤其是环丙基；杂芳- $C_{1,2}$ -烷基，尤其是吡啶甲基和噻唑甲基；它们均可任意地被下述的基团取代：卤素，尤其是氟、氯、溴或碘； $C_{1,4}$ -烷基，尤其是甲基；羟基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其是羟甲基；氨基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其是氨甲基、氨乙基； $C_{1,4}$ -一烷基氨基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其是甲氨甲基、甲氨乙基； $C_{1,4}$ -二烷基氨基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其是二甲氨甲基、二甲氨乙基；氨基；羟基； $C_{1,4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基； $C_{1,4}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基； $C_{1,4}$ -烷氧羰基，尤其是甲氧羰基；

$R^8$  和  $R^9$  与相邻的 N 原子表示 5、6 或 7 元碳环系，它们可任意地被氧、硫、亚磺酰基、羰基、 $-N=$ 、 $-NR^{11}$ -或被季铵氮间隔并且可任意地被下述基团取代： $C_{1,4}$ -烷基，尤其是甲基；羟基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其羟甲基；氨基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其氨甲基、氨乙基； $C_{1,4}$ -一烷基氨基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其是甲氨甲基、甲氨乙基； $C_{1,4}$ -二烷基氨基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其是二甲氨甲基、二甲氨乙基；氨基；羟基； $C_{1,4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基； $C_{1,4}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基； $C_{1,4}$ -烷氧羰基，尤其是甲氧羰基；卤素，尤其是氟、氯、溴或碘；

$R^{10}$  表示氢或  $C_{1,4}$ -烷基，尤其是甲基，和

$R^{11}$  表示氢；直链或支链- $C_{1,6}$ -烷基，尤其是甲基、乙基； $C_{2,6}$ -链烯基，尤其是乙烯基； $C_{3,6}$ -环烷基，尤其是环丙基； $C_{1,4}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基； $C_{3,6}$ -环烷基羰基，尤其是环丙基羰基； $C_{1,4}$ -烷氧羰基，尤其是甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基；羟基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其是羟乙基；羟基磺酰基乙基； $C_{1,4}$ -烷氨基，尤其是乙氨基； $C_{1,4}$ -一烷基氨基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其是甲氨乙基； $C_{1,4}$ -二烷基氨基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其是二甲氨乙基； $C_{3,7}$ -环烷基氨基- $C_{1,4}$ -烷基，尤其是 N-吗啉代乙基、N-哌啶子基乙基； $C_{3,6}$ -环烷基氨基羰基- $C_{1,2}$ -烷基，尤其是 N-吗啉代羰基甲基；氰基；芳基，尤其是苯基；芳基- $C_{1,2}$ -烷基，尤其是苯基甲基；杂芳基，尤其是吡啶基或噻唑基；杂芳基- $C_{1,2}$ -烷基，尤其是吡啶甲基和噻唑甲基；它们均可任意地被下述基团取代：卤素，尤其是氟、氯、溴或碘； $C_{1,4}$ -烷基，尤其是甲基； $C_{1,4}$ -卤代烷基，尤其是三氟甲基、三氯甲基；氨基；羟基； $C_{1,4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基； $C_{1,2}$ -亚烷二氧基，尤其是亚甲二氧基或亚乙二氧基； $C_{1,4}$ -卤代烷氧基，尤其是三氟甲氧基、二氟甲氧基； $C_{1,4}$ -烷硫基，尤其甲硫基； $C_{1,4}$ -卤代烷硫基，尤其是三氟甲硫基； $C_{1,4}$ -烷基

磺酰基, 尤其是甲磺酰基;  $C_{1-4}$ -烷基氨基, 尤其是甲氨基;  $C_{1-4}$ -二烷基氨基, 尤其是二甲氨基;  $C_{1-4}$ -烷基羰基, 尤其是甲基羰基;  $C_{1-4}$ -烷氧基羰基, 尤其是甲氧基羰基;

**B** 表示直链或支链  $C_{1-6}$ -烷氧基, 尤其是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基;  $C_{2-6}$ -链烯氧基, 乙烯氧基、2-丙烯氧基、1,1-二甲基-2-丙烯氧基、1,2-二甲基-2-丙烯氧基、1-乙基-2-丙烯氧基;  $C_{2-6}$ -炔氧基, 尤其是2-丙炔氧基、1-甲基-2-丙炔氧基、1,1-二甲基-2-丙炔氧基;  $C_{3-8}$ -环烷氧基, 尤其是环丙氧基、环己氧基;  $C_{3-7}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷氧基, 尤其是环丙基甲氧基、环己基甲氧基; 芳氧基, 尤其是苯氧基; 芳基- $C_{1-2}$ -烷氧基, 尤其是苄氧基; 杂芳氧基, 尤其是吡啶氧基; 杂芳基- $C_{1-2}$ -烷氧基, 尤其是吡啶甲基和噻唑甲基; 它们均可任意地被下述基团取代: 卤素, 尤其是氟、氯、溴或碘; 羟基;  $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲基;  $C_{1-4}$ -卤代烷基, 尤其是三氟甲基、三氯甲基; 氨基; 羰基;  $C_{1-4}$ -烷氧基, 尤其是甲氧基;  $C_{1-2}$ -亚烷二氧基, 尤其是亚甲二氧基或亚乙二氧基;  $C_{1-4}$ -烷基氨基, 尤其是甲氨基;  $C_{1-4}$ -二烷基氨基, 尤其是二甲氨基;  $C_{3-6}$ -环烷基氨基, 尤其是1-吡咯烷基、哌啶子基;  $C_{3-6}$ -环烷硫氨基, 尤其是硫代吗啉代和二氧代硫代吗啉代;  $C_{3-6}$ -环烷二氨基, 尤其是 N-甲基哌啶子基; 或者表示氨基- $NR^{12}R^{13}$ 、- $NR^{14}-NR^{12}R^{13}$  和- $NR^{15}-OR^{16}$ ,

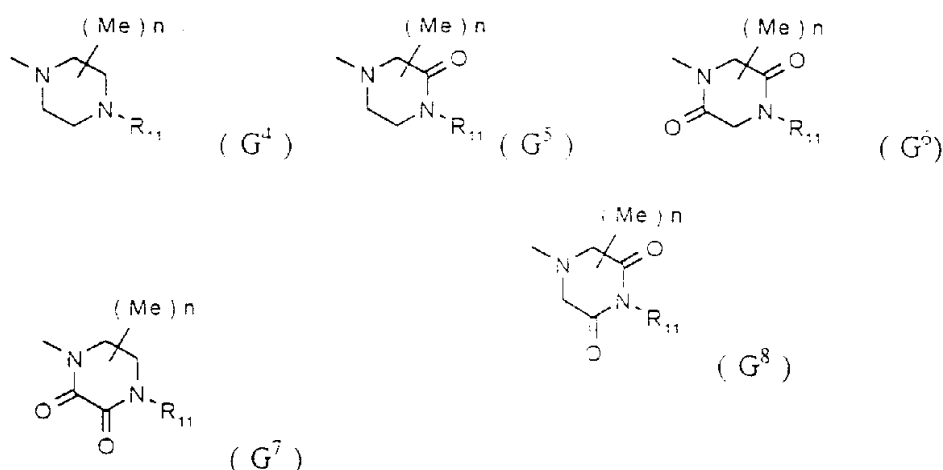
其中

$R^{12}$  和  $R^{13}$  彼此独立地表示氢; 直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基, 尤其是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-甲基丁基、2,2-二甲基丙基;  $C_{1-6}$ -烷基羰基, 尤其是甲基羰基、仲丁基羰基;  $C_{1-6}$ -烷基磺酰基, 尤其是甲磺酰基、乙磺酰基;  $C_{2-6}$ -链烯基, 尤其是乙烯基、2-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基;  $C_{2-6}$ -炔基, 尤其是2-丙炔基、2-丁炔基;  $C_{3-8}$ -环烷基, 尤其是环丙基、环己基;  $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基, 尤其是环丙基甲基、环丁基甲基; 羰基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是羰甲基、羰乙基; 羰乙基磺酰乙基;  $C_{1-4}$ -烷基氨基, 尤其是甲氨基、乙氨基;  $C_{1-4}$ -一烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是甲氨基甲基、甲氨基乙基;  $C_{1-4}$ -二烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是二甲氨基甲基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基;  $C_{3-7}$ -环烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基, 尤其是 N-吡咯烷基乙基、N-吗啉代乙

基、N-哌啶子基乙基、N-硫代吗啉代乙基、N<sup>1</sup>-(N<sup>4</sup>-甲基-1-哌嗪基)-乙基；C<sub>3-6</sub>-环戊基氨基羰基-C<sub>1-2</sub>-烷基，尤其是N-吗啉代羰基甲基；芳基，尤其是苯基；芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基，尤其是苄基；杂芳基-C<sub>1-6</sub>-烷基，尤其是吡啶甲基、噻唑甲基；它们均可任意地被下述的基团取代：卤素，尤其是氟、氯、溴或碘；羟基；C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是甲基或叔丁基；C<sub>1-4</sub>-烷氧基，尤其是甲氧基、乙氧基或叔丁氧基；硝基；氨基；C<sub>1-4</sub>-烷氨基，尤其是甲氨基；C<sub>1-4</sub>-二烷氨基，尤其是二甲氨基；或者

R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>与相邻N原子一起表示5、6、7或8元碳环系，它们也可任意地被氧、硫、磺酰基、羰基、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮间隔并且可任意地被下述基团取代：C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是甲基；羟基-C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其羟甲基；氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是氨甲基、氨乙基；C<sub>1-4</sub>-一烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是甲氨甲基、甲氨乙基；C<sub>1-4</sub>-二烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是二甲氨乙基；C<sub>3-6</sub>-环烷氨基，尤其是1-吡咯烷基、哌啶子基或吗啉代；氨基；羟基；C<sub>1-4</sub>-烷氧基，尤其是甲氧基；C<sub>1-4</sub>-烷基羰基，尤其是甲基羰基；C<sub>1-4</sub>-烷氧基羰基，尤其是甲氧基羰基；或者

选自G<sup>4</sup>、G<sup>5</sup>、G<sup>6</sup>、G<sup>7</sup>和G<sup>8</sup>的基团



其中

n可表示0、1、2或3，

R<sup>14</sup>表示氢；直链或支链-C<sub>1-6</sub>-烷基，尤其是甲基、乙基、仲丁基；C<sub>3-6</sub>-环烷基，尤其是环丙基；

$R^{15}$  和  $R^{16}$  彼此独立地表示氢；直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基，尤其是甲基、乙基、仲丁基； $C_{1-6}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基、仲丁基羰基； $C_{2-6}$ -链烯基，尤其是 2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基； $C_{2-6}$ -炔基，尤其是 2-丙炔基； $C_{3-6}$ -环烷基，尤其是环丙基；

$R^{15}$  和  $R^{16}$  与相邻 N-O-基团一起表示 5、6 或 7 元碳环，

条件是

当  $R^1$  表示氢和甲基，和

$R^5$  表示氢和



表示羧基时，

则

Q 不是甲基，

B 不是-NH<sub>2</sub> 基团，

并且进一步的条件是当

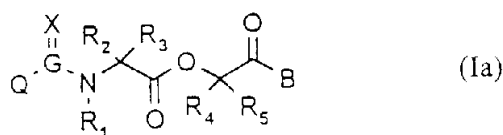


表示羧基，和

$G^2$  表示叔丁氧基、苄氧基和 4-硝基苄氧基时，

B 不是叔丁氧基、苄氧基和 4-硝基苄氧基。

极其优选的化合物是下列式(Ia)化合物和其盐及其旋光异构体和外消旋体，



其中

$R^1$  表示直链或支链  $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基，

$R^2$  表示直链或支链  $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基或乙基，

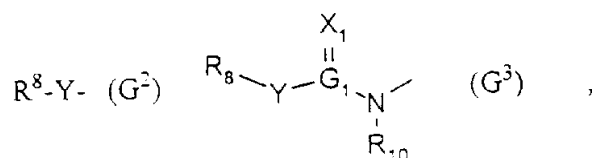
$R^3$  和  $R^4$  都表示氢，

$R^5$  表示氢；直链或支链  $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基或乙基，

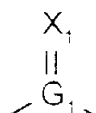


表示羧基或磺酰基，

Q 表示基团  $G^2$  和  $G^3$



其中



可表示羧基或磺酰基，

Y 表示氧或-NR<sup>9</sup>，

R<sup>8</sup> 在 Y 表示氮的情况下表示通过氮原子连接的环氨基，尤其是 1-吡咯烷基、2-吡咯啉-1-基、1-吡咯基、哌啶子基、1-哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、二氧化硫代吗啉代，

R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 彼此独立地表示直链或支链 C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基；C<sub>2-4</sub>-链烯基，尤其是乙烯基、2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基；C<sub>2-4</sub>-炔基，尤其是乙炔基、2-丙炔基；C<sub>3-6</sub>-环烷基，尤其是环丙基；杂芳-C<sub>1-2</sub>-烷基，尤其是 2-氯吡啶-5-基甲基和氯嘧啶-5-基甲基；或

R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与相邻的 N 原子表示 5、6 或 7 元碳环系，它们可任意地被氧、硫、磺酰基、羰基、-N=、-NR<sup>11</sup>-或被季铵氮间隔并且可任意地被下述基团取代：C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是甲基；C<sub>1-4</sub>-二烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是二甲氨基乙基；羟基；C<sub>1-4</sub>-烷氧羰基，尤其优选甲氧基羰基；尤其是 1-吡咯烷基、3-氧代-1-吡咯烷基、吗啉代、2,6-二甲基吗啉代、硫代吗啉代、二氧化硫代吗啉代，

R<sup>10</sup> 表示氢或 C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是甲基，

R<sup>11</sup> 表示直链或支链 C<sub>1-6</sub>-烷基，尤其是甲基；C<sub>2-6</sub>-链烯基，尤其是乙烯基；C<sub>3-6</sub>-环烷基，尤其是环丙基；C<sub>1-4</sub>-烷基羰基，尤其是甲基羰基；C<sub>3-6</sub>-环烷基羰基，尤其是环丙基羰基、环己基羰基；C<sub>1-4</sub>-烷氧羰基，尤其是甲氧羰基；羟基-C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是羟乙基；羟基磺酰基乙基；C<sub>1-4</sub>-烷基氨基，尤其是乙氨基；C<sub>1-4</sub>-二烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是二甲氨基乙基；C<sub>3-7</sub>-环烷基氨基-C<sub>1-4</sub>-烷基，尤其是 N-吗啉代乙基、N-哌啶子基乙基；C<sub>3-6</sub>-环烷基氨基羰基-C<sub>1-2</sub>-烷基，尤其是 N-吗啉代羰基甲基；

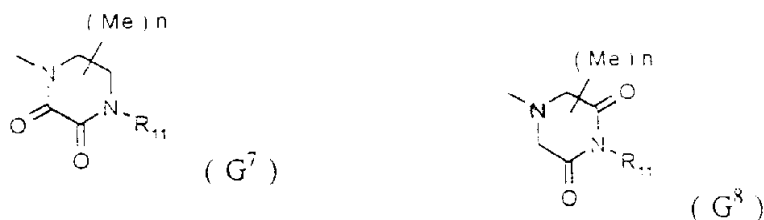
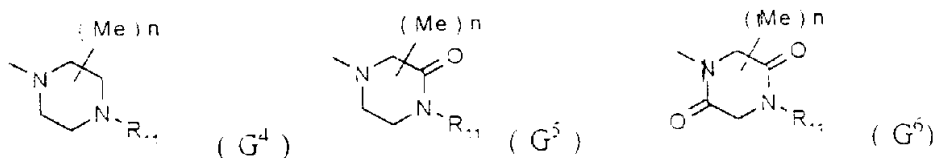
B 表示直链或支链 C<sub>1-6</sub>-烷氧基，尤其是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、仲丁氧基和叔丁氧基；C<sub>2-6</sub>-链烯氧基，2-丙烯氧基、1,1-二甲基-2-丙烯氧基；C<sub>2-6</sub>-炔氧基，尤其是 2-丙炔氧基、1-甲基-2-丙炔氧基；C<sub>3-8</sub>-环烷氧基，尤其是环丙氧基；芳基-C<sub>1-2</sub>-烷氧基，尤其是苄氧基；杂芳氧基，尤

其是吡啶氧基；杂芳基- $C_{1-2}$ -烷氧基，尤其是吡啶甲氧基和噻唑甲氧基；  
 它们均可任意地被下述基团取代：卤素，尤其是氟、氯、溴或碘；氨基；  
 羟基； $C_{1-4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基； $C_{1-4}$ -烷氨基，尤其是甲氨基； $C_{1-4}$ -  
 二烷氨基，尤其是二甲氨基； $C_{3-6}$ -环烷基氨基，尤其是哌啶子基； $C_{3-6}$ -  
 环烷硫氨基，尤其是二氧代硫代吗啉代； $C_{3-6}$ -环烷二氨基，尤其是 N-  
 甲基哌啶子基；或者表示氨基- $NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{14}-NR^{12}R^{13}$  和  $-NR^{15}-OR^{16}$ ，  
 其中

$R^{12}$  和  $R^{13}$  彼此独立地表示氢；直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基，尤其是甲  
 基、乙基； $C_{1-6}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基； $C_{1-6}$ -烷基磺酰基，尤  
 其是甲磺酰基； $C_{2-6}$ -链烯基，尤其是 2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基；  
 $C_{2-6}$ -炔基，尤其是 2-丙炔基； $C_{3-8}$ -环烷基，尤其是环丙基、环己基；  
 $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-2}$ -烷基，尤其是环丙基甲基；羟基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是  
 羟甲基、羟乙基磺酰乙基； $C_{1-4}$ -二烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是二甲  
 氨乙基； $C_{3-7}$ -环烷基氨基- $C_{1-4}$ -烷基，尤其是 N-吗啉代乙基、 $N^1$ -  
 ( $N^4$ -甲基-1-哌嗪基)-乙基； $C_{3-6}$ -环烷基氨基羰基- $C_{1-2}$ -烷基，尤  
 其是 N-吗啉代羰基甲基；或者

$R^{12}$  和  $R^{13}$  与相邻 N 原子一起表示 5、6、7 或 8 元碳环系，它  
 们也可任意地被氧、硫、羰基、 $-N=$ 、 $-NR^{11}$ -或被季铵氮间隔并且可  
 任意地被下述基团取代： $C_{1-4}$ -烷基，尤其是甲基； $C_{1-4}$ -二烷基氨基-  
 $C_{1-4}$ -烷基，尤其是二甲氨乙基； $C_{3-6}$ -环烷基氨基，尤其是哌啶子基；  
 羟基； $C_{1-4}$ -烷氧基，尤其是甲氧基； $C_{1-4}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰  
 基； $C_{1-4}$ -烷氧基羰基，尤其是甲氧基羰基；或者

选自  $G^4$ 、 $G^5$ 、 $G^6$ 、 $G^7$  和  $G^8$  的基团



其中

n 可表示 0、1 或 2，

$R^{14}$  表示氢；直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基，尤其是甲基；

$R^{15}$  和  $R^{16}$  彼此独立地表示氢；直链或支链- $C_{1-6}$ -烷基，尤其是甲基； $C_{1-6}$ -烷基羰基，尤其是甲基羰基、仲丁基羰基； $C_{2-6}$ -链烯基，尤其是 2-丙烯基； $C_{2-6}$ -炔基，尤其是 2-丙炔基； $C_{3-6}$ -环烷基，尤其是环丙基；

条件是

当  $R^1$  表示氢和甲基，且

$R^5$  表示氢和



表示羧基时，

则

Q 不是甲基，

B 不是- $NH_2$  基团，

并且进一步的条件是

当



表示羧基，和

$G^2$  表示叔丁氧基、苄氧基和 4-硝基苄氧基时，

B 不是叔丁氧基、苄氧基和 4-硝基苄氧基。

本发明可采用的通式(I)化合物及其盐还包含一个或多个手性中心，故可以纯立体异构体或各种对映体和非对映体混合物的形式存在，如果需要，可采用本身已知方法对所述混合物加以分离。因此，本发明还涉及特别是在医药和兽医药领域用于控制内寄生虫的纯的对映体和非对映体及其混合物。

然而，本发明优选使用具有旋光活性的、立体异构体形式的通式(I)化合物及其盐。

适宜的通式(I)化合物的盐可列举常规的无毒性盐，即与各种碱的盐和与加成酸的盐。优选的盐可列举与无机碱的盐，例如碱金属盐（如钠、钾或铯盐）、碱土金属盐（如钙或镁盐）、铵盐；与有机碱以及与有机胺的盐，例如三乙铵盐、吡啶鎓、甲基吡啶鎓、乙醇铵盐、三乙醇铵盐、二环己基铵盐或 N,N'-二苄基亚乙基二铵盐；与无机酸的盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸二氢盐或磷酸三氢盐；与有机羧酸或有机磺酸的盐，例如甲酸盐、乙酸

盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐；与碱性氨基酸或酸性氨基酸的盐，例如精氨酸盐、天冬氨酸盐或谷氨酸盐。

尤其可列举下表 1 - 84 中所述的各组化合物。

5 极其优选的化合物是下表 1 - 13 中所示的式(Ia-1)化合物和其盐，包括 N-甲基氨基酸 N-甲基丙氨酸（ $R^1, R^2$ =甲基并且  $R^3$ =氢）和 2-羟基羧酸 2-羟基乙酸（ $R^4, R^5$ =氢）。

表 1

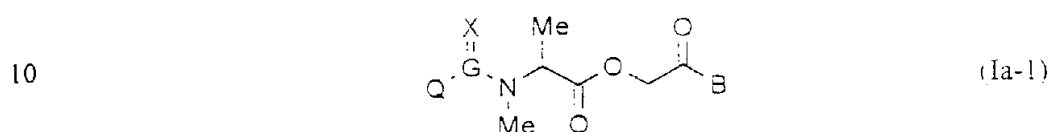
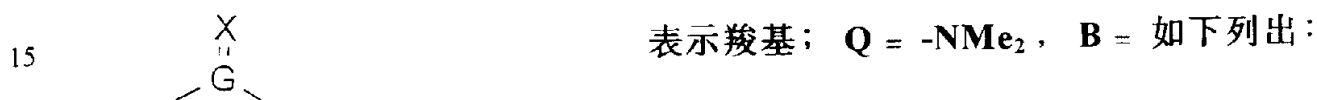
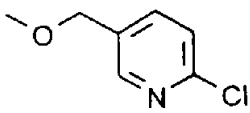
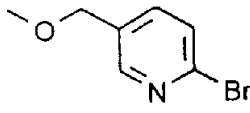
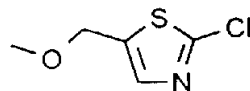


表 1 的化合物对应于通式(Ia-1)化合物，其中



化合物序号

|    | B                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | -O-Me                                                                               |
| 2  | -O-CH <sub>2</sub> -Me                                                              |
| 3  | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me                                              |
| 4  | -O-CHMe <sub>2</sub>                                                                |
| 5  | -O-CMe <sub>3</sub>                                                                 |
| 6  | -O-CHMe-CH <sub>2</sub> -Me                                                         |
| 7  | -O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                                              |
| 8  | -O-CHMe-CH=CH <sub>2</sub>                                                          |
| 9  | -O-CMe <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                                             |
| 10 | -O-CH <sub>2</sub> -C≡CH                                                            |
| 11 | -O-CHMe-C≡CH                                                                        |
| 12 | -NMe <sub>2</sub>                                                                   |
| 13 | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me                                            |
| 14 | -NH-Me                                                                              |
| 15 | -O- 环丙基                                                                             |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |

化合物序号

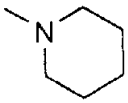
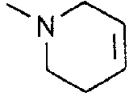
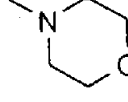
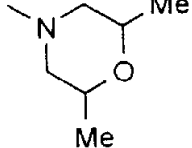
|    | B                                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me                                                               |
| 20 | -NMe-CHMe-CH <sub>2</sub> -Me                                                                          |
| 21 | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>                                                 |
| 22 | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>                                                 |
| 23 | -NMe-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                                                               |
| 24 | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH                                                                             |
| 25 | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                                  |
| 26 | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |
| 27 | -NMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH              |
| 28 | -NMe-CO-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -COOH                                                       |
| 29 | -NMe-O-Me                                                                                              |
| 30 | -N(CH <sub>2</sub> -Me) <sub>2</sub>                                                                   |
| 31 | -NMe-CH <sub>2</sub> -Me                                                                               |
| 32 | -NEt-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me                                                               |
| 33 |                   |
| 34 |                   |
| 35 |                   |
| 36 |                   |

表 1 ( 续 )

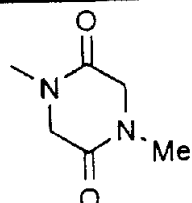
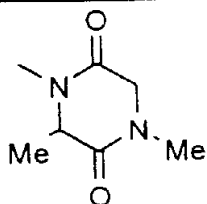
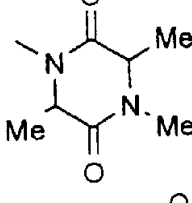
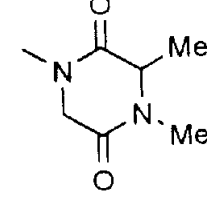
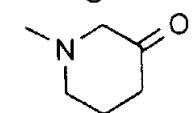
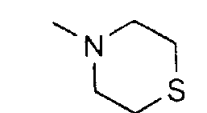
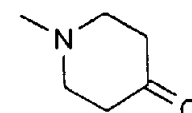
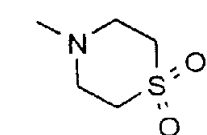
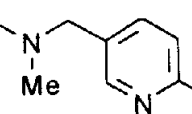
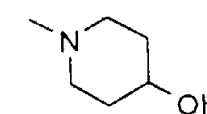
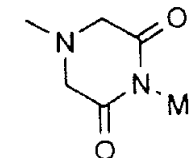
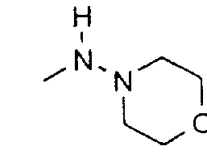
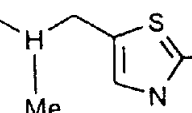
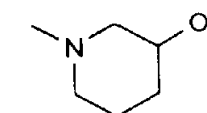
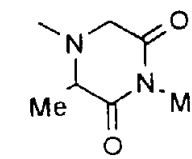
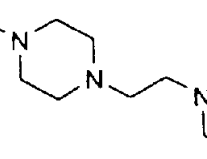
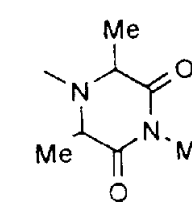
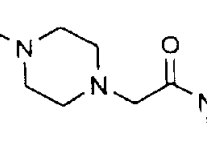
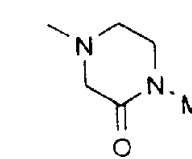
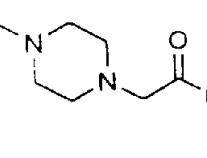
| 化合物序号 | B                                                                                   | 化合物序号 | B                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 37    |    | 50    |    |
| 38    |    | 51    |    |
| 39    |    | 52    |    |
| 40    |   | 53    |   |
| 41    |  | 54    |  |
| 42    |  | 55    |  |
| 43    |  | 56    |  |
| 44    |  | 57    |  |
| 45    |  | 58    |  |
| 46    |  | 59    |  |

表 1 (续)

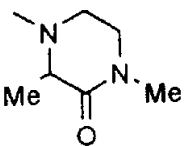
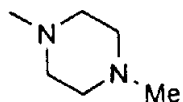
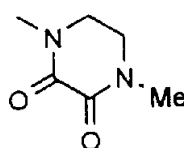
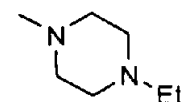
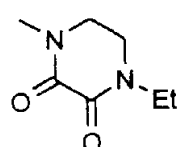
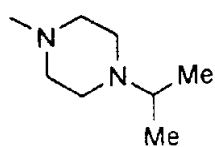
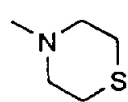
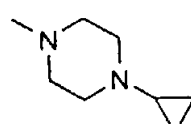
| 化合物序号 | B                                                                                   | 化合物序号 | B                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 47    |    | 60    |    |
| 47a   |    | 61    |    |
| 48    |   | 62    |   |
| 49    |  | 63    |  |

表 1 ( 续 )

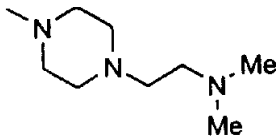
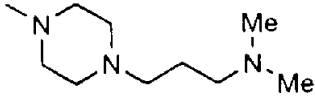
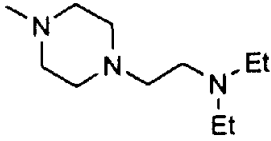
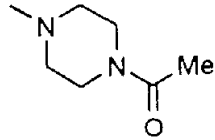
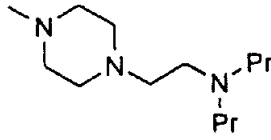
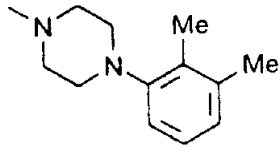
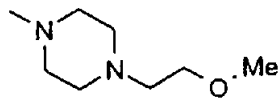
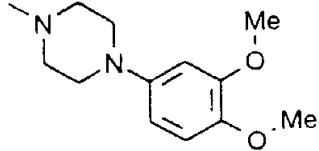
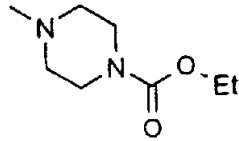
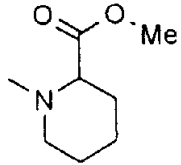
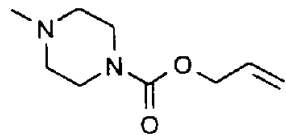
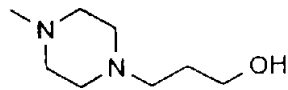
| 化合物序号 | B                                                                                   | 化合物序号 | B                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 64    |    | 77    |    |
| 65    |    | 78    |    |
| 66    |   | 79    |   |
| 67    |  | 80    |  |
| 68    |  | 81    |  |
| 69    |  | 82    |  |

表 1 ( 续 )

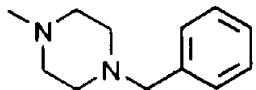
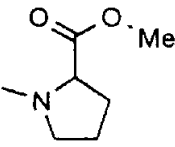
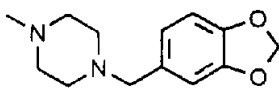
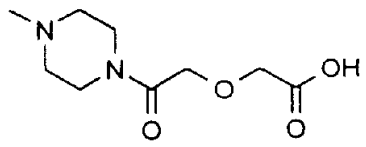
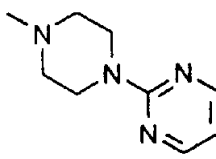
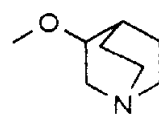
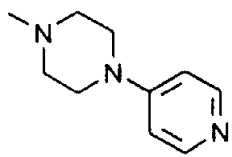
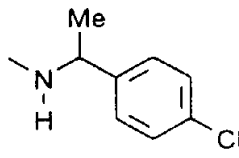
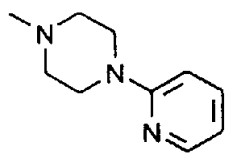
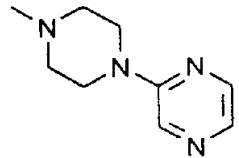
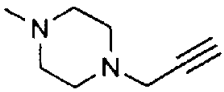
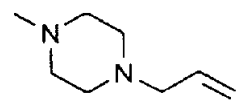
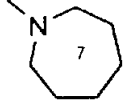
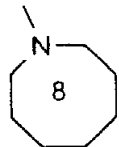
| 化合物序号 | B                                                                                   | 化合物序号 | B                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 70    |    | 83    |    |
| 71    |    | 84    |    |
| 72    |    | 85    |    |
| 73    |   | 86    |   |
| 74    |  | 87    |  |
| 75    |  | 88    |  |
| 76    |  | 89    |  |

表 1 ( 续 )

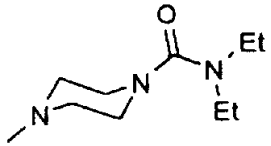
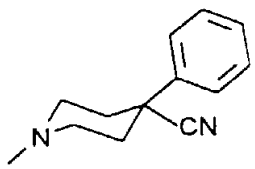
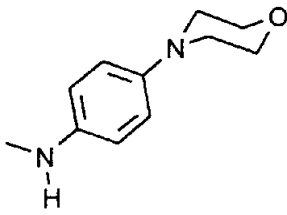
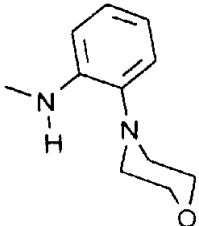
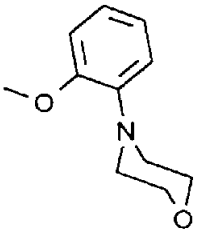
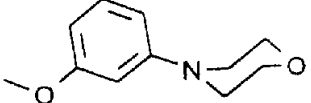
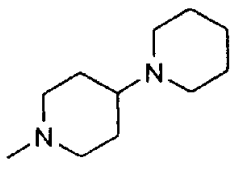
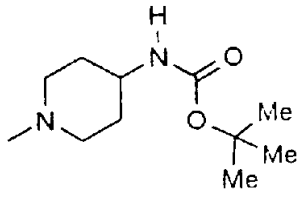
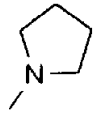
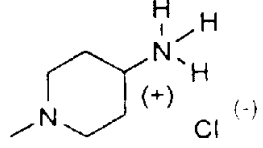
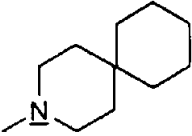
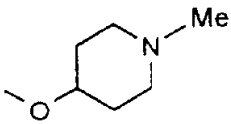
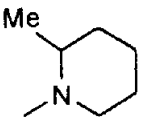
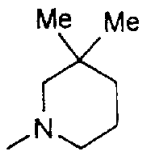
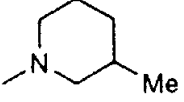
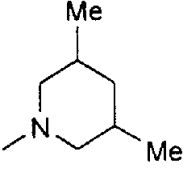
| 化合物序号 | B                                                                                   | 化合物序号 | B                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 90    |    | 98    |    |
| 91    |    | 99    |    |
| 92    |  | 100   |  |
| 93    |  | 101   |  |
| 94    |  | 102   |  |

表 1 ( 续 )

| 化合物序号 | B                                                                                  | 化合物序号 | B                                                                                    |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 95    |   | 103   |   |
| 96    |   | 104   |   |
| 97    |  | 105   |  |

缩写: Me:甲基; Et:乙基; Pr:丙基; Bu:丁基; i-,s-和 t-:异-、仲-和叔-。

### 表 2

表 2 包括通式(Ia-1)化合物, 其中



表示羧基; Q 表示-NEt<sub>2</sub>并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 3

表 3 包括通式(Ia-1)化合物, 其中



表示羧基; Q 表示-O-Me 并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 4

表 4 包括通式(Ia-1)化合物, 其中



表示羧基; Q 表示-O-CHMe-CH<sub>2</sub>-Me 并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 5

表 5 包括通式(Ia-1)化合物, 其中



表示羧基; Q 表示-O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 6

表 6 包括通式(Ia-1)化合物, 其中



表示羧基; Q 表示-O-CHMe-CH=CH<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 7

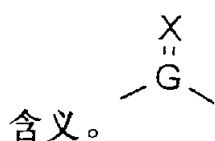
表 7 包括通式(Ia-1)化合物, 其中



表示羧基; Q 表示-O-CH<sub>2</sub>-C≡CH 并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 8

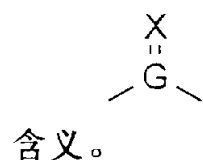
表 8 包括通式(Ia-1)化合物, 其中



表示羧基；Q 表示  $-\text{O}-\text{CMe}=\text{CH}_2$  并且 B 具有表 1 所示

### 表 9

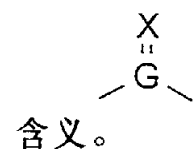
表 9 包括通式(Ia-1)化合物，其中



表示羧基；Q 表示  $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{NMe}_2$  并且 B 具有表 1 所示

### 表 10

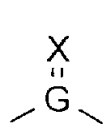
表 10 包括通式(Ia-1)化合物，其中

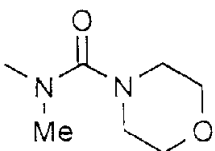


表示羧基；Q 表示  $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{NEt}_2$  并且 B 具有表 1 所示

### 表 11

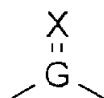
表 11 包括通式(Ia-1)化合物，其中



表示羧基；Q 表示  并且 B 具有表 1 所示

### 表 12

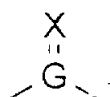
表 12 包括通式(Ia-1)化合物，其中



表示磺酰基；Q 表示  $-\text{NMe}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 13

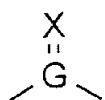
表 13 包括通式(Ia-1)化合物，其中



表示磺酰基；Q 表示  $-\text{NEt}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 14

表 14 包括通式(Ia-1)化合物，其中



表示磺酰基；Q 表示  并且 B 具有表 1 所示含义。

还优选式(Ia-2)化合物及其盐，包括 N-甲基氨基酸 N-甲基丙氨酸 (  $R^1, R^2$ =甲基并且  $R^3$ =氢 ) 和 2-羟基羧酸 2-羟基丙酸(乳酸) $R^4$ =氢；  $R^5$ =甲基)。

本发明的这些新化合物(Ia-2)中极其优选的实例列举于表 15 - 28 中。

#### 表 15

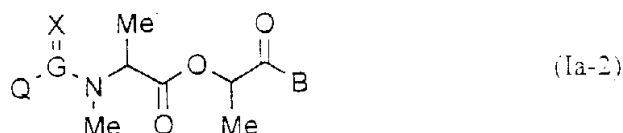
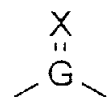


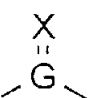
表 15 的化合物对应于通式(Ia-2)化合物，其中



表示羧基； Q 表示-NMe<sub>2</sub>并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 16

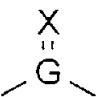
表 16 的化合物包括通式(Ia-2)化合物，其中



表示羧基； Q 表示-NEt<sub>2</sub>并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 17

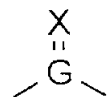
表 17 的化合物包括通式(Ia-2)化合物，其中



表示羧基； Q 表示-O-Me 并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 18

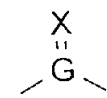
表 18 的化合物包括通式(Ia-2)化合物，其中



表示羧基； Q 表示-O-CHMe-CH<sub>2</sub>-Me 并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 19

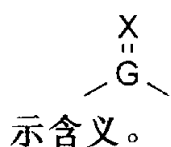
表 19 包括通式(Ia-2)化合物，其中



表示羧基； Q 表示-O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 20

表 20 包括通式(Ia-2)化合物，其中

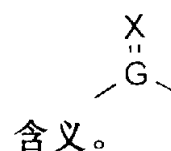


表示羧基；Q 表示  $-\text{O}-\text{CHMe}-\text{CH}=\text{CH}_2$  并且 B 具有表 1 所

示含义。

### 表 21

表 21 包括通式(Ia-2)化合物，其中

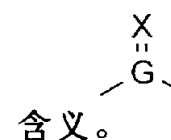


表示羧基；Q 表示  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$  并且 B 具有表 1 所示

含义。

### 表 22

表 22 包括通式(Ia-2)化合物，其中

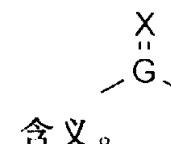


表示羧基；Q 表示  $-\text{O}-\text{CMe}=\text{CH}_2$  并且 B 具有表 1 所示

含义。

### 表 23

表 23 包括通式(Ia-2)化合物，其中

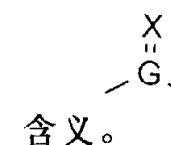


表示羧基；Q 表示  $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{NMe}_2$  并且 B 具有表 1 所示

含义。

### 表 24

表 24 包括通式(Ia-2)化合物，其中



表示羧基；Q 表示  $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{NEt}_2$  并且 B 具有表 1 所示

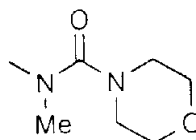
含义。

### 表 25

表 25 包括通式(Ia-2)化合物，其中



表示羧基；Q 表示



并且 B 具有表 1

所示含义。

### 表 26

表 26 包括通式(Ia-2)化合物，其中



表示磺酰基；Q 表示 -NMe<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

表 27

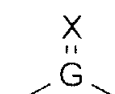
表 27 包括通式(Ia-2)化合物，其中

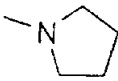


表示磺酰基；Q 表示 -NEt<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

表 28

表 28 包括通式(Ia-2)化合物，其中



表示磺酰基；Q 表示  并且 B 具有表 1 所示含义。

还优选式(Ia-3)化合物及其盐，包括 N-甲基氨基酸 N-甲基丙氨酸 ( R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=甲基并且 R<sup>3</sup>=氢 ) 和 2-羟基羧酸 2-羟基丁酸 ( R<sup>4</sup>=氢； R<sup>5</sup>=乙基 )。

本发明的这些新化合物(Ia-3)中极其优选的实例列举于表 29 - 42 中。

表 29

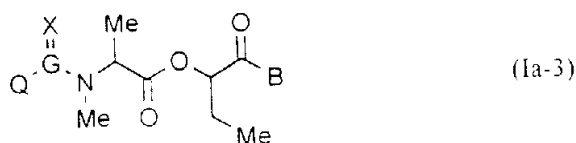


表 29 的化合物对应于通式(Ia-3)化合物，其中



表示羧基；Q 表示 -NMe<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

表 30

表 30 的化合物包括通式(Ia-3)化合物，其中



表示羧基；Q 表示 -NEt<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

表 31

表 31 的化合物包括通式(Ia-3)化合物，其中



表示羧基；Q 表示 -O-Me 并且 B 具有表 1 所示含义。

表 32

表 32 的化合物包括通式(Ia-3)化合物，其中

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CHMe}-\text{CH}_2-\text{Me}$  并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 33

表 33 包括通式(Ia-3)化合物，其中

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 34

表 34 包括通式(Ia-3)化合物，其中

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CHMe}-\text{CH}=\text{CH}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 35

表 35 包括通式(Ia-3)化合物，其中

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$  并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 36

表 36 包括通式(Ia-3)化合物，其中

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CMe}=\text{CH}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 37

表 37 包括通式(Ia-3)化合物，其中

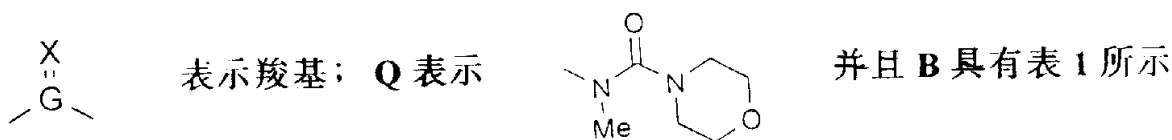
$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{NMe}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

#### 表 38

表 38 包括通式(Ia-3)化合物，其中

## 表 39

表 39 包括通式(Ia-3)化合物, 其中



含义。

## 表 40

表 40 包括通式(Ia-3)化合物, 其中



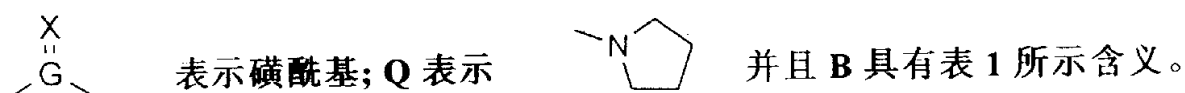
## 表 41

表 41 包括通式(Ia-3)化合物, 其中



## 表 42

表 42 包括通式(Ia-3)化合物, 其中



还优选式(Ia-4)化合物及其盐，包括 N-甲基氨基酸 N-甲基氨基丁酸 (  $R^1$ =甲基,  $R^2$ =乙基并且  $R^3$ =氢 ) 和 2-羟基羧酸 2-羟基乙酸 (  $R^4, R^5$ =氢 )。

本发明的这些新化合物(Ia-4)中极其优选的实例列举于表 43 - 56 中。

## 表 43

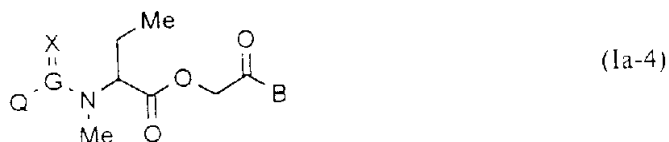


表 43 的化合物对应于通式(Ia-4)化合物, 其中



表 44

表 44 的化合物包括通式(Ia-4)化合物，其中



表 45

表 45 的化合物包括通式(Ia-4)化合物，其中

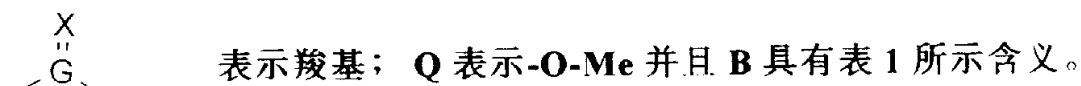


表 46

表 46 的化合物包括通式(Ia-4)化合物，其中

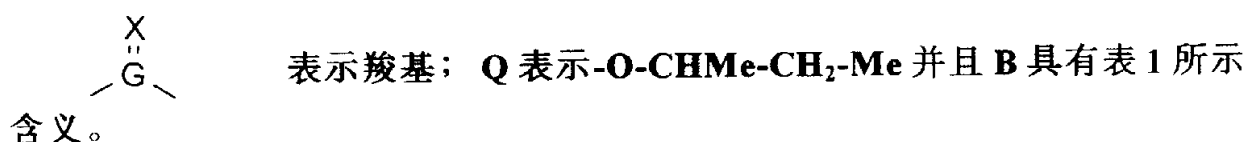


表 47

表 47 包括通式(Ia-4)化合物，其中

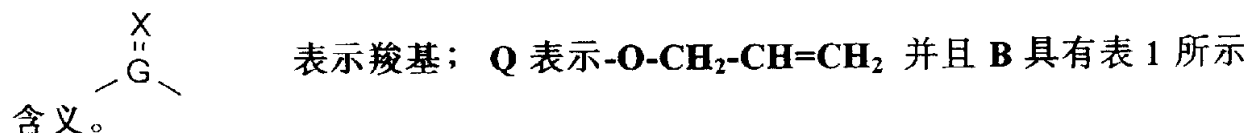


表 48

表 48 包括通式(Ia-4)化合物，其中



表 49

表 49 包括通式(Ia-4)化合物，其中

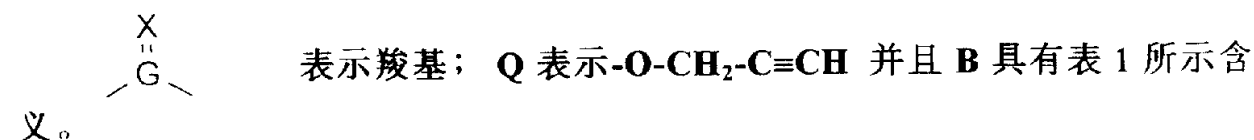
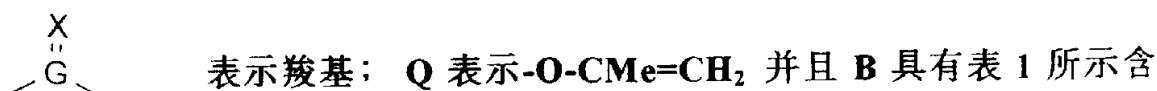


表 50

表 50 包括通式(Ia-4)化合物，其中



义。

**表 51**

表 51 包括通式(Ia-4)化合物，其中



表示羧基； Q 表示-NMe-CO-NMe<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

**表 52**

表 52 包括通式(Ia-4)化合物，其中



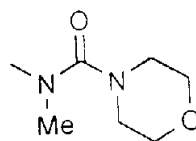
表示羧基； Q 表示-NMe-CO-NEt<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

**表 53**

表 53 包括通式(Ia-4)化合物，其中



表示羧基； Q 表示



并且 B 具有表 1 所示

含义。

**表 54**

表 54 包括通式(Ia-4)化合物，其中



表示磺酰基； Q 表示-NMe<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

**表 55**

表 55 包括通式(Ia-4)化合物，其中



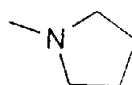
表示磺酰基； Q 表示-NEt<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

**表 56**

表 56 包括通式(Ia-4)化合物，其中



表示磺酰基； Q 表示



并且 B 具有表 1 所示含

义。  
还优选式(Ia-5)化合物及其盐，包括 N-甲基氨基酸 N-甲基氨基丁酸 ( R<sup>1</sup>=甲基, R<sup>2</sup>=乙基并且 R<sup>3</sup>=氢 ) 和 2-羟基羧酸 2-羟基丙酸(乳酸) ( R<sup>4</sup>=

氢； $R^5$ =甲基）。

本发明的这些新化合物(Ia-5)中极其优选的实例列举于表 57 - 70 中。

表 57

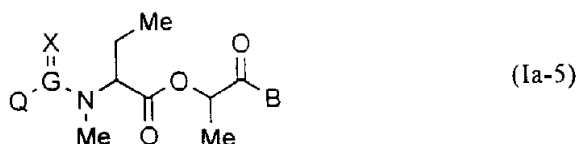


表 57 的化合物对应于通式(Ia-5)化合物，其中

10 表示羧基； Q 表示-NMe<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。  
表 58

表 58 的化合物包括通式(Ia-5)化合物，其中

15 表示羧基； Q 表示-NEt<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。  
表 59

表 59 的化合物包括通式(Ia-5)化合物，其中

20 表示羧基； Q 表示-O-Me 并且 B 具有表 1 所示含义。  
表 60

表 60 的化合物包括通式(Ia-5)化合物，其中

表示羧基； Q 表示-O-CHMe-CH<sub>2</sub>-Me 并且 B 具有表 1 所示含义。

表 61

25 表 61 包括通式(Ia-5)化合物，其中

表示羧基； Q 表示-O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

表 62

30 表 62 包括通式(Ia-5)化合物，其中

表示羧基； Q 表示-O-CHMe-CH=CH<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所

示含义。

### 表 63

表 63 包括通式(Ia-5)化合物，其中

5  表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$  并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 64

表 64 包括通式(Ia-5)化合物，其中

10  表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CMe}=\text{CH}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 65

表 65 包括通式(Ia-5)化合物，其中

15  表示羧基； Q 表示  $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{NMe}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

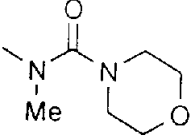
### 表 66

表 66 包括通式(Ia-5)化合物，其中

20  表示羧基； Q 表示  $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{NEt}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 67

表 67 包括通式(Ia-5)化合物，其中

25  表示羧基; Q 表示  并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 68

表 68 包括通式(Ia-5)化合物，其中

30  表示磺酰基； Q 表示  $-\text{NMe}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 69

表 69 包括通式(Ia-5)化合物，其中



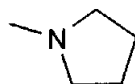
表示磺酰基；Q 表示-NEt<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 70

表 70 包括通式(Ia-5)化合物，其中



表示磺酰基；Q 表示

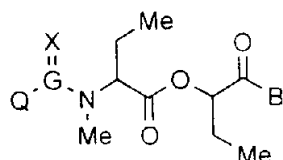


并且 B 具有表 1 所示含义。

还优选式(Ia-6)化合物及其盐，包括 N-甲基氨基酸 N-甲基氨基丁酸 ( R<sup>1</sup>=甲基,R<sup>2</sup>=乙基并且 R<sup>3</sup>=氢 ) 和 2-羟基羧酸 2-羟基丁酸 ( R<sup>4</sup>=氢； R<sup>5</sup>=乙基 ) 。

本发明的这些新化合物(Ia-6)中极其优选的实例列举于表 71 - 84 中。

### 表 71



(Ia-6)

表 71 的化合物对应于通式(Ia-6)化合物，其中



表示羧基；Q 表示-NMe<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 72

表 72 的化合物包括通式(Ia-6)化合物，其中



表示羧基；Q 表示-NEt<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 73

表 73 的化合物包括通式(Ia-6)化合物，其中



表示羧基；Q 表示-O-Me 并且 B 具有表 1 所示含义。

### 表 74

表 74 的化合物包括通式(Ia-6)化合物，其中



表示羧基；Q 表示-O-CHMe-CH<sub>2</sub>-Me 并且 B 具有表 1 所示

含义。

### 表 75

表 75 包括通式(Ia-6)化合物，其中

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

5      表 76

表 76 包括通式(Ia-6)化合物，其中

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CHMe}-\text{CH}=\text{CH}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

10      表 77

表 77 包括通式(Ia-6)化合物，其中

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$  并且 B 具有表 1 所示含义。

15      表 78

表 78 包括通式(Ia-6)化合物，其中

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{O}-\text{CMe}=\text{CH}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

20      表 79

表 79 包括通式(Ia-6)化合物，其中

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{NMe}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

25      表 80

表 80 包括通式(Ia-6)化合物，其中

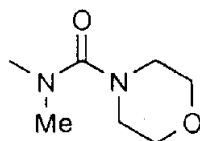
$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \diagup \text{G} \diagdown \end{array}$ 
 表示羧基； Q 表示  $-\text{NMe}-\text{CO}-\text{NEt}_2$  并且 B 具有表 1 所示含义。

30      表 81

表 81 包括通式(Ia-6)化合物，其中



表示羧基； Q 表示



并且 B 具有表 1 所示

含义。

## 表 82

表 82 包括通式(Ia-6)化合物，其中



表示磺酰基； Q 表示-NMe<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

## 表 83

表 83 包括通式(Ia-6)化合物，其中



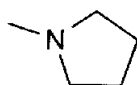
表示磺酰基； Q 表示-NEt<sub>2</sub> 并且 B 具有表 1 所示含义。

## 表 84

表 84 包括通式(Ia-6)化合物，其中



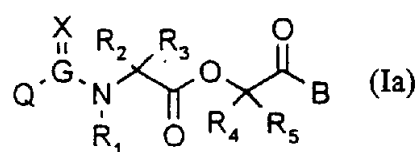
表示磺酰基； Q 表示

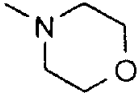
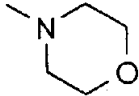
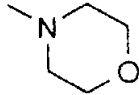
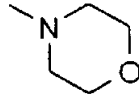
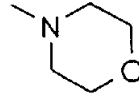
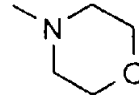
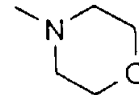
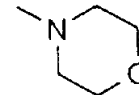


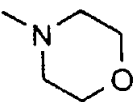
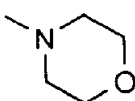
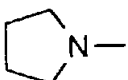
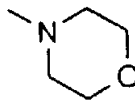
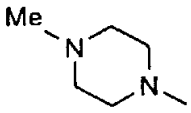
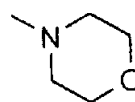
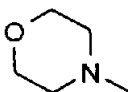
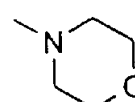
并且 B 具有表 1 所示含

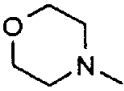
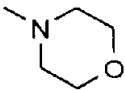
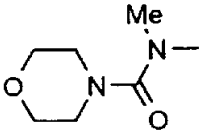
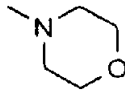
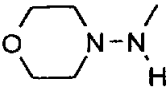
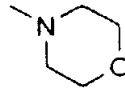
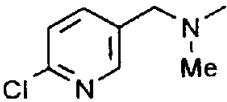
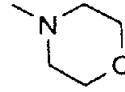
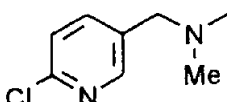
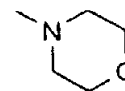
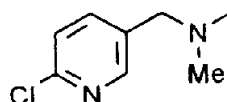
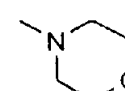
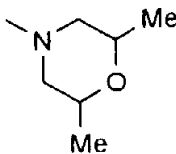
义。

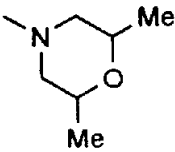
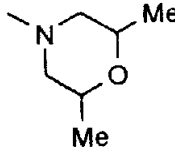
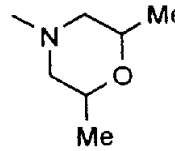
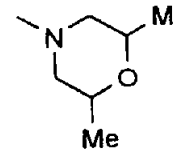
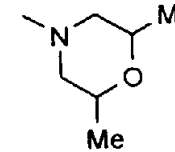
具体地说，下面的通式(Ia)化合物可被列举，其中基团 R<sup>1</sup> - R<sup>5</sup>、G、Q、X 和 B 具有下述含义：

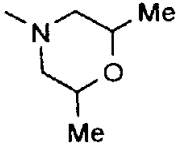
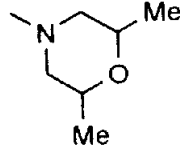
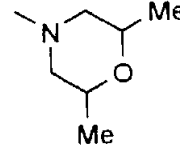
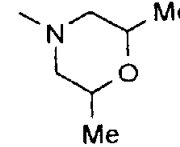
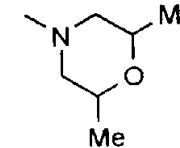
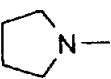
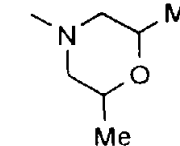


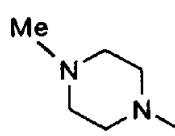
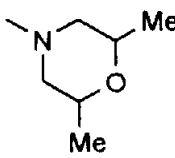
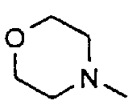
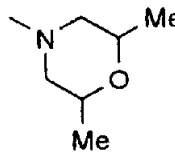
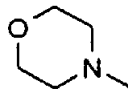
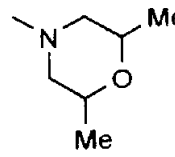
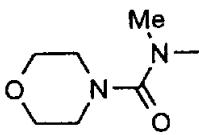
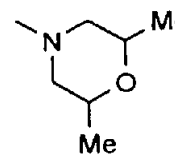
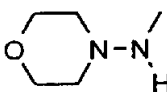
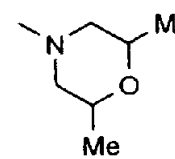
| Q                           | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-   | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Et <sub>2</sub> N-CO-NMe-   | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O- | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O- | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-     | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-    | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Et <sub>2</sub> N-          | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-          | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

| Q                                                                                   | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|  | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

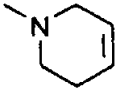
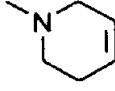
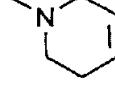
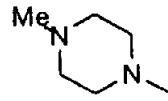
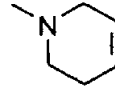
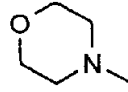
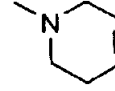
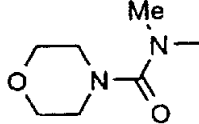
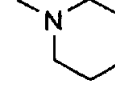
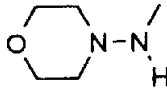
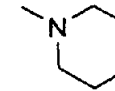
| Q                                                                                   | G=X                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

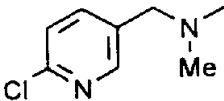
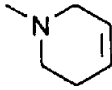
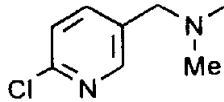
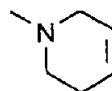
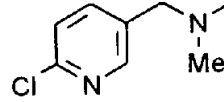
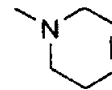
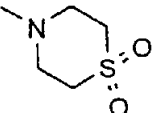
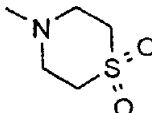
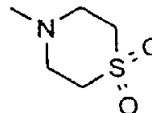
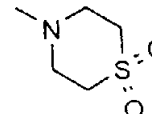
| Q                                       | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Et <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                 | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

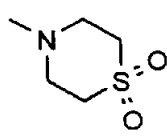
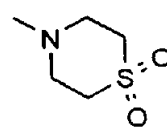
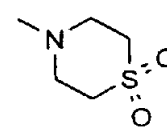
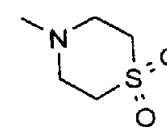
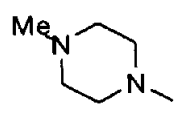
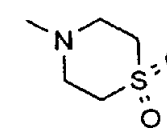
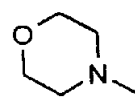
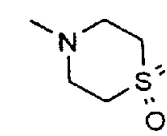
| Q                                                                                   | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

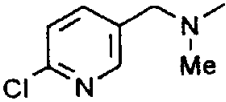
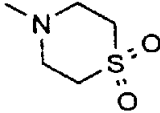
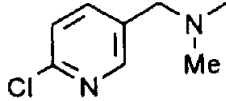
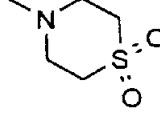
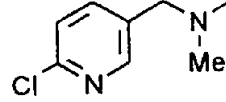
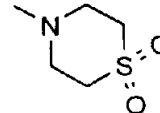
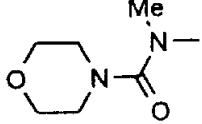
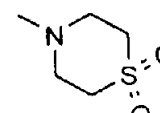
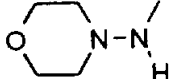
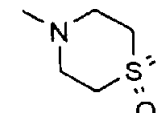
| Q                                                                                   | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|  | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

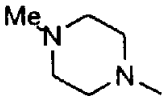
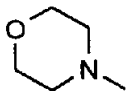
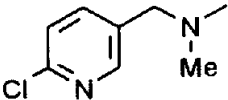
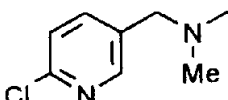
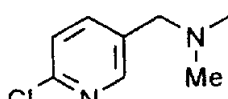
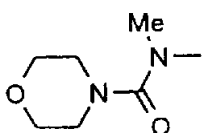
| Q                           | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B |
|-----------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
|                             |     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
|                             |     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
|                             |     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-   | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-     | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |

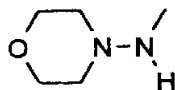
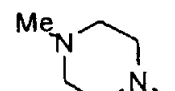
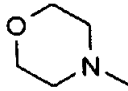
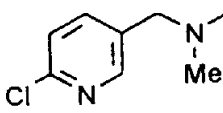
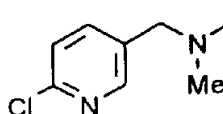
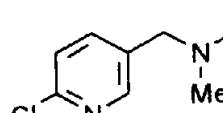
| Q                                                                                   | G=X           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$                                     | C=O           | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| $\text{Me}_2\text{N}-$                                                              | C=O           | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| $\text{Et}_2\text{N}-$                                                              | C=O           | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    | $\text{SO}_2$ | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|  | $\text{SO}_2$ | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | C=O           | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | C=O           | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

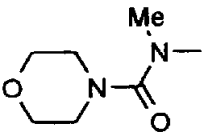
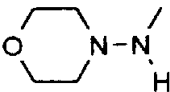
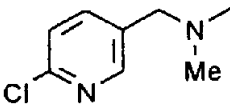
| Q                                                                                  | G=X                                                                                | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|   |   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|   |   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                          | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                        | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                            | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                        | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

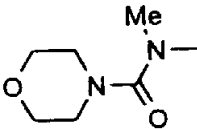
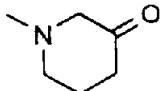
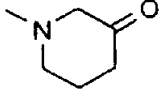
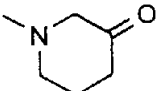
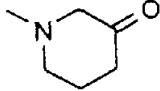
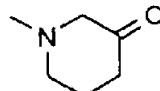
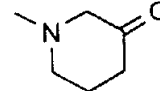
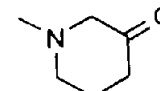
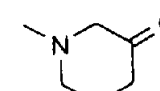
| Q                                                                                   | G=X                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| $\text{H}_2\text{C}=\text{CMe}-\text{O}-$                                           | $\text{C}=\text{O}$ | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$                                     | $\text{C}=\text{O}$ | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| $\text{Me}_2\text{N}-$                                                              | $\text{C}=\text{O}$ | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| $\text{Et}_2\text{N}-$                                                              | $\text{C}=\text{O}$ | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
|  | $\text{SO}_2$       | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | $\text{SO}_2$       | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

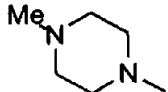
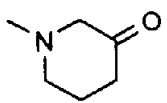
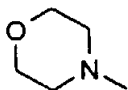
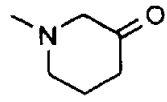
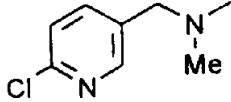
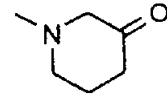
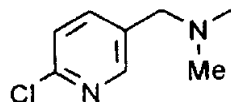
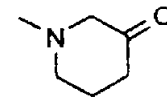
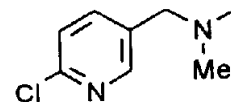
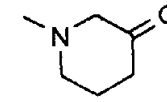
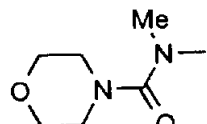
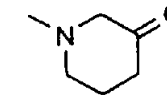
| Q                                                                                   | G=X                                                                                | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    |   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|   |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
|  | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et                                                                                 |

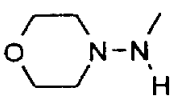
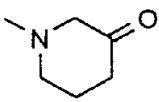
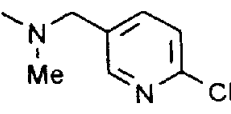
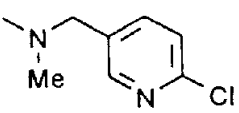
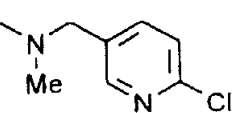
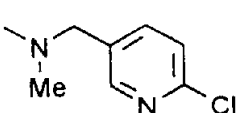
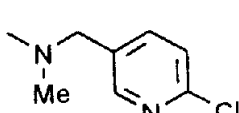
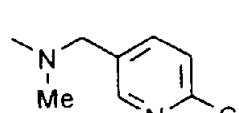
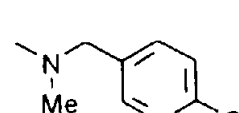
| Q                                                                                   | G=X                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
|    | SO <sub>2</sub>                                                                     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
|   | SO <sub>2</sub>                                                                     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |
|  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et |

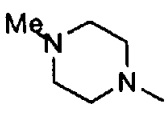
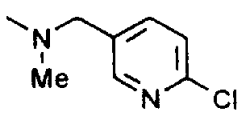
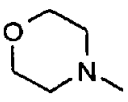
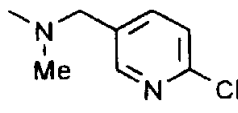
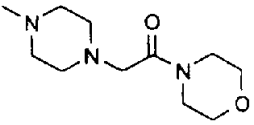
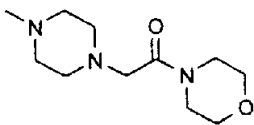
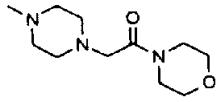
| Q                                                                                   | G=X                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
|    | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et             |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe                                                            | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> NC=CH-CHMe-O-                                                        | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
|   | SO <sub>2</sub>                                                                     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
|  | SO <sub>2</sub>                                                                     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |

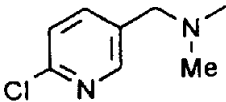
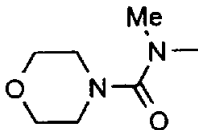
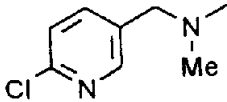
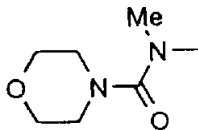
| Q                                                                                   | G=X                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
|    | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
|    | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe <sub>2</sub> |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt <sub>2</sub> |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt <sub>2</sub> |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt <sub>2</sub> |
| Me <sub>2</sub> N                                                                   | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt <sub>2</sub> |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt <sub>2</sub> |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt <sub>2</sub> |

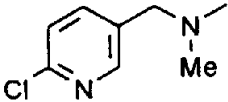
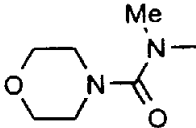
| Q                                                                                 | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt <sub>2</sub>                                                                     |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                       | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                           | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                       | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                           | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                          | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

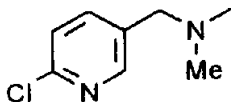
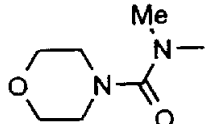
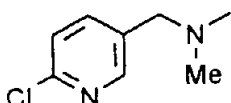
| Q                                                                                   | G=X                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    | SO <sub>2</sub>                                                                     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    | SO <sub>2</sub>                                                                     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    |    | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|   |   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

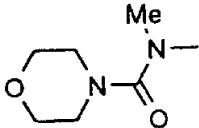
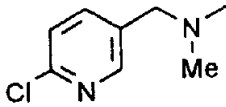
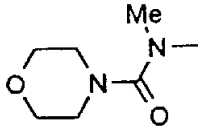
| Q                                                                                 | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                       | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                       | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                           | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                          | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

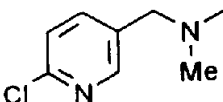
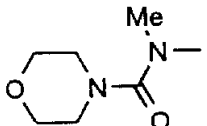
| Q                                                                                 | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|  | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                         | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                       | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                       | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

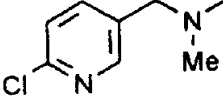
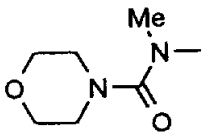
| Q                                                                                   | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> |
|    |     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> |
|    |     |                |                |                |                |                |                                                        |
|  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CHMe-CH <sub>2</sub> -Me                          |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CHMe-CH <sub>2</sub> -Me                          |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CHMe-CH <sub>2</sub> -Me                          |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CHMe-CH <sub>2</sub> -Me                          |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CHMe-CH <sub>2</sub> -Me                          |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CHMe-CH <sub>2</sub> -Me                          |
|  |     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CHMe-CH <sub>2</sub> -Me                          |
|  |     |                |                |                |                |                |                                                        |
|  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CHMe-CH <sub>2</sub> -Me                          |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-O-Me                                              |

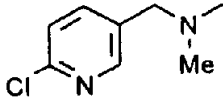
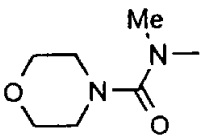
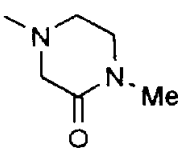
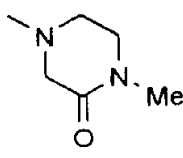
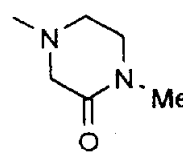
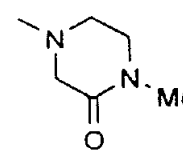
| Q                                                                                 | G=X                                                                               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                           | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-O-Me |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                          | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-O-Me |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-O-Me |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-O-Me |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-O-Me |
|  | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-O-Me |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                           | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Pr     |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                       | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Pr     |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                           | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Pr     |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                          | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Pr     |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Pr     |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Pr     |

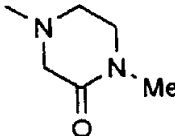
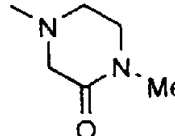
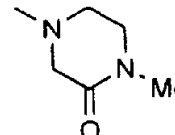
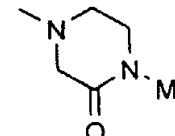
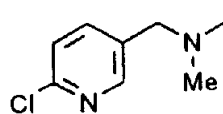
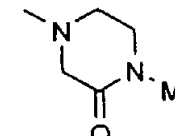
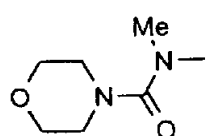
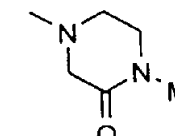
| Q                                                                                   | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nPr                   |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nPr                   |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nPr                   |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nPr                   |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nPr                   |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nPr                   |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nPr                   |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nPr                   |
|   |     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nPr                   |
|   |     |                |                |                |                |                |                            |
|  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nPr                   |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH |
|  |     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH |
|  |     |                |                |                |                |                |                            |

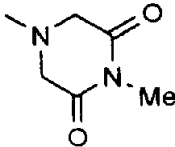
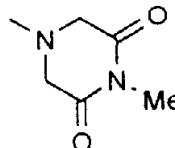
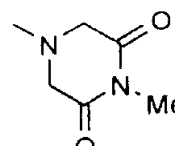
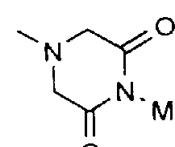
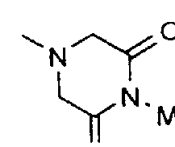
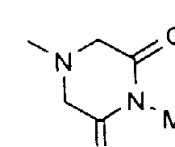
| Q                                                                                   | G=X                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------|
|    | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-CH <sub>2</sub> -C≡CH |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | SO <sub>2</sub>                                                                     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |
|  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NEt-nPr                   |

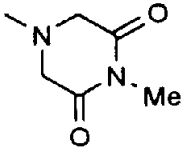
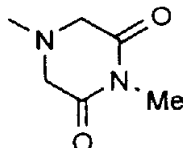
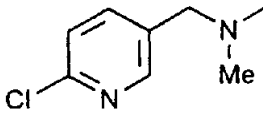
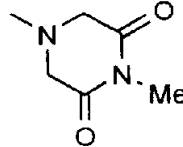
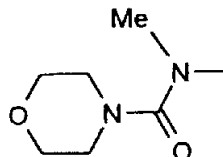
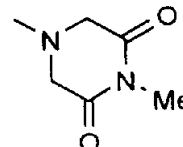
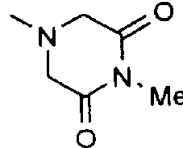
| Q                                                                                   | G=X                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
|  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                          |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                          |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                          |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                          |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                          |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                          |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                          |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                          |

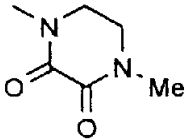
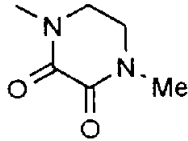
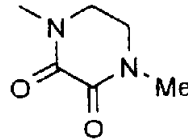
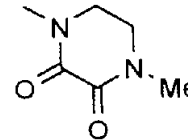
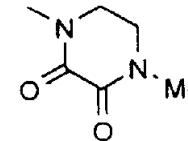
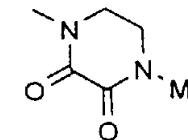
| Q                                                                                 | G=X                                                                               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                                  |
|  | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) <sub>2</sub>                                                  |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                         | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                       | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                           | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                       | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                           | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                          | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |

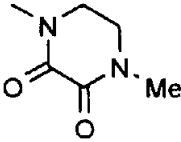
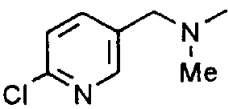
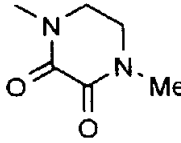
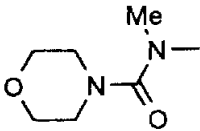
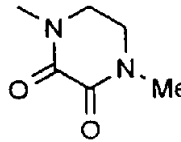
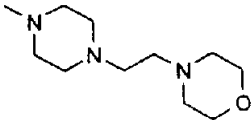
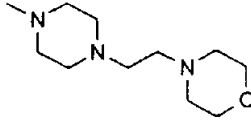
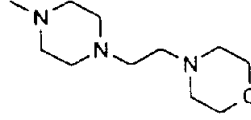
| Q                                                                                 | G=X                                                                               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |
|  | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH] <sub>2</sub> |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                         | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |                    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                       | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |                   |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                           | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |                   |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                       | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |                   |

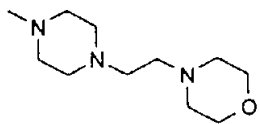
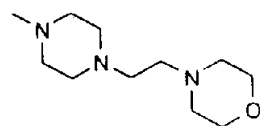
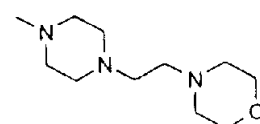
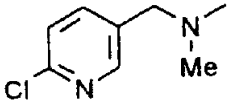
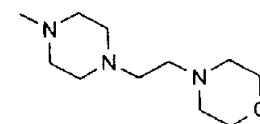
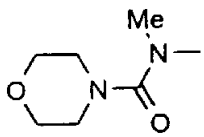
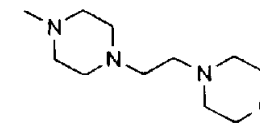
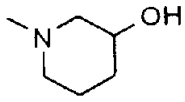
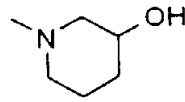
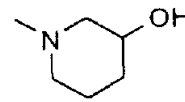
| Q                                                                                   | G=X                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

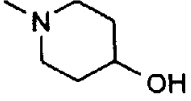
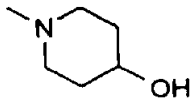
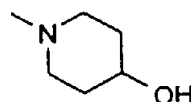
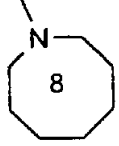
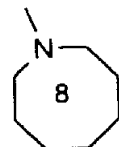
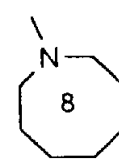
| Q                                       | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                 | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

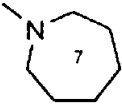
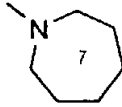
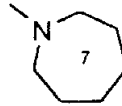
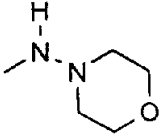
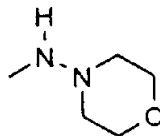
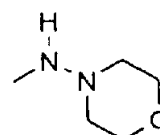
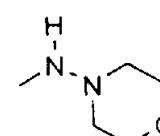
| Q                                                                                   | G=X                                                                                | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Et <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|   |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
|  | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O                                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

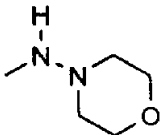
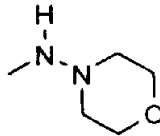
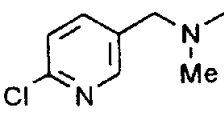
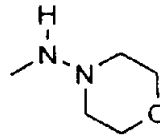
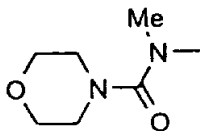
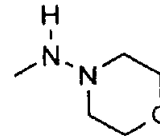
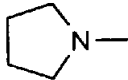
| Q                                       | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                 | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-                      | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

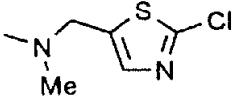
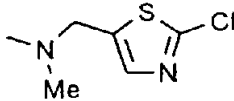
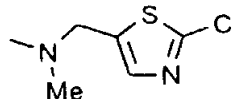
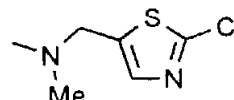
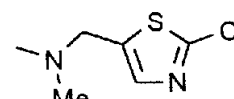
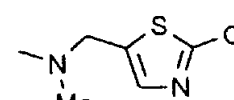
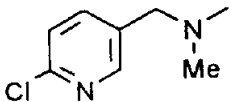
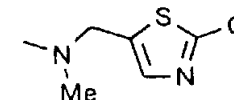
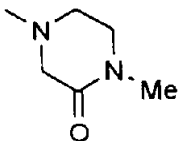
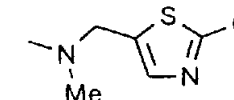
| Q                                                                                  | G=X                                                                               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Et <sub>2</sub> N-                                                                 | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|   |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|  | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                          | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                        | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                        | C=O                                                                               | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

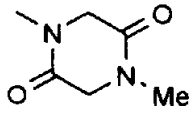
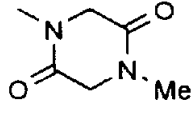
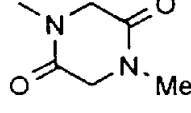
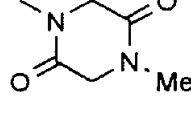
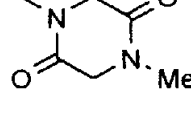
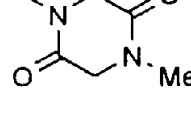
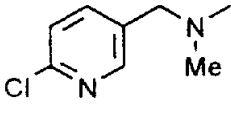
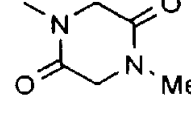
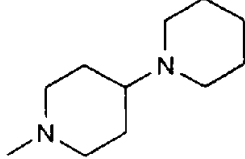
| Q                                                                                   | G=X                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

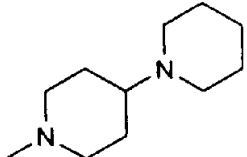
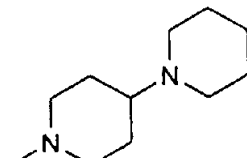
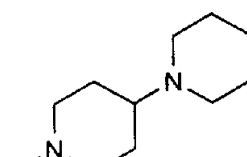
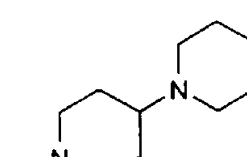
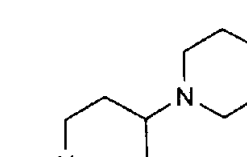
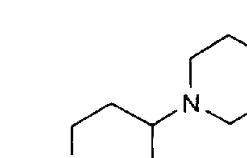
| Q                           | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-   | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-   | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

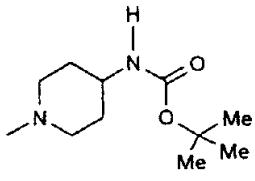
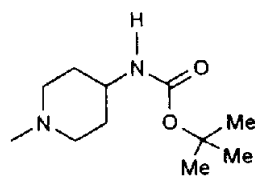
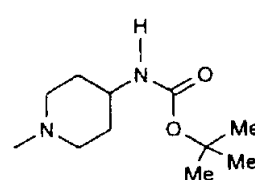
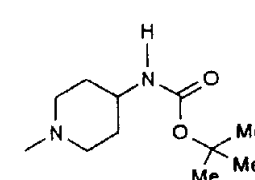
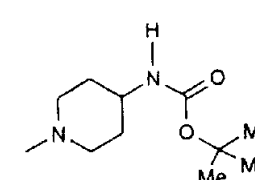
| Q                           | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-   | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-   | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-     | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

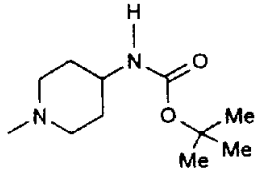
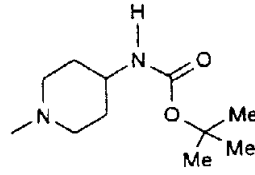
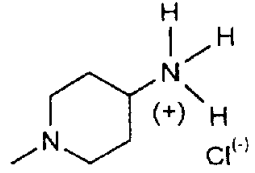
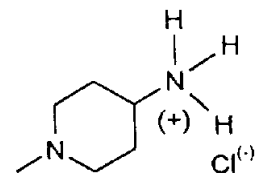
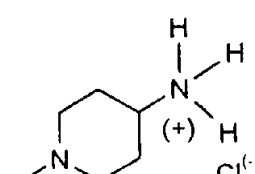
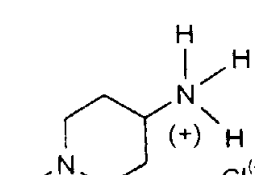
| Q                                                                                   | G=X                                                                                | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$                                     | $\text{C}=\text{O}$                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| $\text{Me}_2\text{N}-$                                                              | $\text{C}=\text{O}$                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|    |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
|  | $\text{C}=\text{O}$                                                                | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | $\text{SO}_2$                                                                      | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 |
| $\text{Et}_2\text{N}$                                                               | $\text{SO}_2$                                                                      | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 |

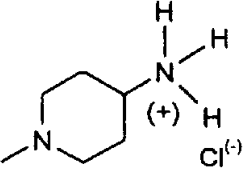
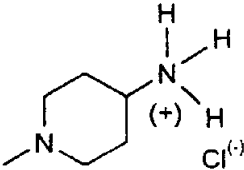
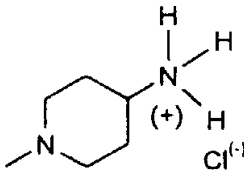
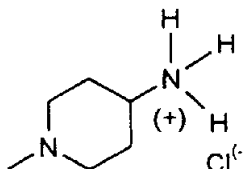
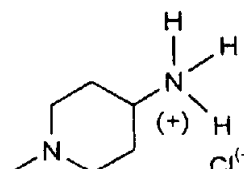
| Q                                                                                   | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  |     | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

| Q                                                                                   | G=X                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O-                                                         | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                                             | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                                                            | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
|  |  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Et <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O                                                                                 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

| Q                           | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O- | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O- | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-     | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-    | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-          | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N-          | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

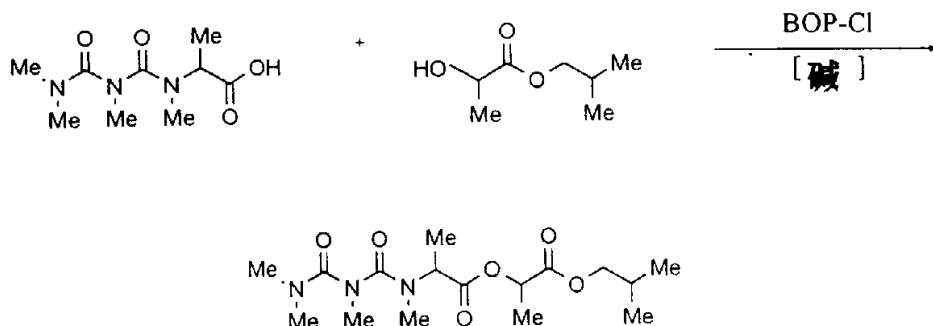
| Q                           | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Et <sub>2</sub> N-CO-NMe-   | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-     | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-    | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

| Q                           | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Me <sub>2</sub> N-          | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me <sub>2</sub> N-          | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-   | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| Et <sub>2</sub> N-CO-NMe    | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me-CH <sub>2</sub> -MeCH-O- | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| H <sub>2</sub> C=CH-CHMe-O- | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

| Q                                       | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     |
|-----------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| H <sub>2</sub> C=CMe-O-                 | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |
| HC≡C-CH <sub>2</sub> -O-                | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   |
| Me <sub>2</sub> N                       | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |
| Me <sub>2</sub> N                       | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |

缩写: Me:甲基; Et:乙基; Pr:丙基; Bu:丁基; i-,s-和 t-:异-、仲-和叔-。

如果在制备新的二缩酚酸酐(Ia)的方法 3a 中使用 N-甲基-N-三甲基脲基甲酰-L-丙氨酸作为通式(II)化合物和 D-乳酸异丁酯作为通式(III)化合物, 则该方法可用下反应式表示:



式(II)提供了需作为实现本发明方法 3a 的原料的 N-末端乙酰化的 N-烷基氨基酸的一般定义。在该式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、G、Q 和 X 优选表示那些已列举作为与本发明通式(II)物质的描述有关的优选取代基的基团。

在某些情况下, 用作原料的通式(II)的 N-酰化的 N-烷基氨基酸是公知的 (参见例如: N-甲基氨基酸: R. Bowmann 等, 化学会志(1950), 第 1346 页; J.R. McDermott 等, Can. J. Chem. 51(1973), 第 1915 页; H. Wurziger 等, Kontakte(Merck, Darmstadt) 3(1987)第 8 页) 或可采用其中描述的方法获得。

式(III)提供了也用作实现本发明方法 3a 的原料的羧酸衍生物的一般定义。

在式(III)中,  $R^4$ 、 $R^5$ 、B 和 Z 的含义为已列举的与本发明通式(Ia)物质的描述有关的优选取代基。

式(III)化合物通常是公知的有机化合物或可通过文献公知的方法获得 (如: 2-羟基羧酸衍生物: 参见 Houben-Weyl, 有机化学方法, 第 VIII 卷; 2-卤代羧酸衍生物: S. M. Birnbaum 等, 美国化学会志, 76(1954), 第 6054 页; C. S. Rondestvedt, Jr.等, 有机反应 11(1960), 第 189 页[综述])或可通过其中描述的方法获得。

N-酰化的 N-烷基氨基酸(II)与 2-羟基羧酸衍生物(III)的反应优选在偶联试剂的存在下和在碱性反应助剂的存在下用稀释剂进行。

用于进行方法 3a 的偶联试剂是所有适于制备酰胺键的那些物质(参见例如: Houben-Weyl, 有机化学方法, 第 15/2 卷; Bodanszky 等, 肽合成, 第 2 版(Wiley & Sons, 纽约 1976)或 Gross, Meienhofer, 肽:分析合成和生物学(Academic Press, 纽约 1979)。优选采用下述方法: 使用五氯苯酚(Pcp)和五氯苯酚(Pfp)的活泼酯方法, N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二甲酰胺(HONB)、1-羟基-苯并三唑(HOBT)或 3-羟基-4-氧代-3,4-二氢-1,2,3-苯并三嗪为醇组分, 按照 DCC 加成方法, 使用碳化二亚胺如二环己基碳化二亚胺(DCC)偶联; 或者使用正丙烷膦酸酐(PPA)和使用新戊酰氯、氯甲酸乙酯(EEDQ)和氯甲酸异丁酯(IDQ)的混合酸酐方法或者使用磷鎓试剂偶联, 如苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基-磷鎓)六氟磷酸酯(BOP)、二(2-氧代-3-噁唑烷基)磷鎓酰氯(BOP-Cl)或使用膦酸酯试剂, 如氰基膦酸二乙酯(DEPC)和二苯基膦酰叠氮(DPPA)或 uronium 试剂, 如 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基 uronium 四氟硼酸酯(TBTU)。

偶联优选使用磷鎓试剂, 例如二(2-氧代-3-噁唑烷基)磷鎓酰氯(BOP-Cl)、苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基-磷鎓)六氟磷酸酯(BOP)和膦酸酯试剂, 如氰基膦酸二乙酯(DEPC)和二苯基膦酰叠氮(DPPA)。

用于实现本发明方法 3a 的碱性反应助剂是所有适宜的酸结合剂, 如胺, 尤其是叔胺及碱金属和碱土金属化合物。

可列举的实例是氢氧化物、氧化物和碳酸盐(锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐和钡盐), 以及其它碱性化合物例如胂碱或胲碱, 例如 7-甲基-1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯(MTBD)、二氮杂双环(4.3.0)壬烯(DBN)、二氮杂双环(2.2.2)-辛烷(DABCO)、1,8-二氮杂-双环(5.4.0)十一碳烯(DBU)、环己基-四丁基胲(CyTGB)、环己基四甲基胲(CyTMG)、N,N,N,N-四甲基-1,8-萘二胺、五甲基胍; 叔胺, 如三乙胺、三甲胺、三苄胺、三异丙基胺、三丁基胺、三苈胺、三环己基胺、三戊基胺、三己基胺、N,N-二甲基苄胺、N,N-二甲基甲苄胺、N,N-二甲基对氨基吡啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基哌啶、N-甲基咪唑、N-甲基吡咯、N-甲基吗啉、N-甲基六亚甲基亚胺、吡啶、4-吡咯烷并吡啶、4-二甲氨基吡啶、喹啉、 $\alpha$ -甲基吡啶、 $\alpha$ -甲基吡啶、异喹啉、嘧啶、吡啶、N,N,N',N'-四亚甲基二胺、N,N',N'-四亚乙基二胺、喹噁啉、N-丙基二异丙基胺、N-乙基二异丙基胺、N,N'-二甲基环己基胺、2,6-二甲基吡啶、2,4-二甲基吡啶或三亚乙基二胺。

优选使用叔胺, 尤其是三烷基胺, 如三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺、

N-丙基二异丙基胺、N,N'-二甲基环己基胺或N-甲基吗啉。

通常，在有稀释剂的存在下进行本发明的方法 3a 是有益的。使用例如使反应混合物在整个反应过程中保持易于搅拌量的稀释剂是有益的。适用于本发明方法 3a 的稀释剂是所有惰性有机溶剂。

5 可列举的实例是：卤代烃，尤其是氯代烃，如四氯乙烯、四氯乙烷、二氯丙烷、二氯甲烷、二氯丁烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烷、三氯乙烯、五氯乙烷、二氟苯、1,2-二氯乙烷、氯苯、二氯苯、氯甲苯、三氯苯；醇类，如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇；醚类，如乙醚、丙醚、甲基叔丁基醚、正丁基醚、茴香醚、苯乙醚、环己基甲基醚、二甲醚、二乙醚、二丙基醚、二异丙基醚、二正丁基醚、二异丁基醚、二异戊基醚、乙二醇二甲醚、四氢呋喃、二噁烷、二氯二乙基醚及环氧乙烷和/或环氧丙烷的聚醚；胺类，如三甲胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、N-甲基吗啉、吡啶和四亚甲基二胺；硝基烃，如硝基甲烷、硝基乙烷、硝基丙烷、硝基苯、氯硝基苯、邻硝基甲苯；腈类，如乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、苄腈、间氯苄腈；及化合物，如四氢噻吩和二甲亚砜、四亚甲基亚砜、二丙基亚砜、苄基甲基亚砜、二异丁基亚砜、二丁基亚砜、二异戊基亚砜；砜类如二甲砜、二乙砜、二丙基砜、二丁基砜、二苯基砜、二己基砜、甲基乙基砜、乙基丙基砜、乙基异丁基砜和五亚甲基砜；脂族、环脂族或芳族烃，如戊烷、己烷、庚烷、辛烷和工业烃，如所谓含沸点在例如 40 - 250 °C 组分的石油溶剂、伞花烃、沸点介于 70 - 190 °C 之间的汽油馏分、环己烷、甲基环己烷、石油醚、ligroin、辛烷、苯、甲苯、二甲苯；酯类，如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯和碳酸二甲酯、碳酸二丁酯、亚乙基碳酸酯；酰胺类，如六亚甲基磷酰胺、甲酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二丙基甲酰胺、N,N-二丁基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基己内酰胺、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶、辛基吡咯烷酮、辛基己内酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑啉二酮、N-甲酰基哌啶、N,N'-1,4-二甲酰基哌嗪；酮类，如丙酮、甲基乙基酮、甲基丁基酮。

15 20 25

当然，本发明的方法也可使用所列举的溶剂和稀释剂的混合物。

优选的稀释剂是氯代烃，尤其是氯代烃，如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷及它们与所列举的其它稀释剂的混合物。

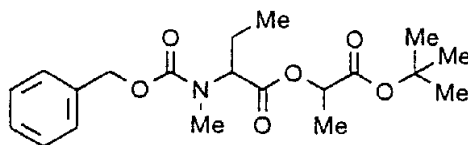
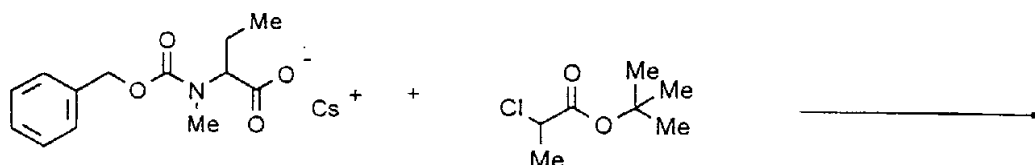
30 方法 3a 一般通过式(II)化合物与通式(III)化合物在一种给定稀释剂中、在一种给定偶联试剂的存在下和在一种给定的碱性助剂存在下反应实现。该反应时间为 4 - 72 小时。该反应在 -10 - +120 °C 进行，优选在 -5 - +50 °C、

尤其优选在 0℃ 至室温下进行。该反应在常压下进行。

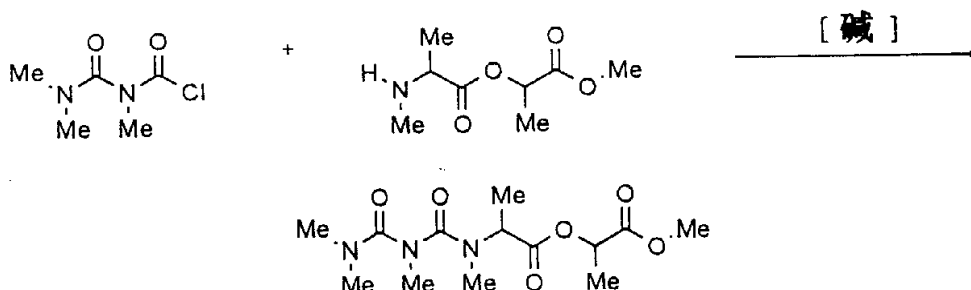
为实现本发明方法 3a，对于每摩尔式(II)的 N-酰化的 N-烷基氨基酸通常使用 1.0-3.0 摩尔、优选 1.0-1.5 摩尔的偶联试剂。

反应完成后，将反应溶液洗涤，将有机相分离、干燥并真空浓缩。所生成的产物可用常规方法，通过重结晶、真空蒸馏或柱色谱纯化(也参见制备实施例)。

另外，本发明的二缩酚酸肽还可按照传统方法，例如 H.-G. Lerchen 和 H. Kunz 描述的方法（四面体通讯，26(43) (1985)第 5257-5260 页；28(17) (1987)第 1873-1876 页）及利用 B. F. Gisin 的酯化方法(Helv. Chim. Acta 56(1973)第 1476 页)制备。



如果在制备新的二缩酚酸肽(Ia)的方法 3b 中使用 N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸甲酯为通式(Ib)化合物和三甲基脲基甲酰氯为通式(IV)化合物，则该方法可用下反应式表示：



式(Ib)提供了需用作本发明方法 3b 原料的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽的一般定义。在该式中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和 B 优选表示已经列举的作为与本发明通式(Ia)物质描述有关的优选取代基的那些基团。

在某些情况下，用作原料的通式(Ib)的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽是公

知的(参见 DE-OS[德国公开说明书]4341991 ; DE-OS[德国公开说明书]4341992 ; DE-OS[德国公开说明书]4341992)或可通过其中描述的方法, 由 N-末端保护的二缩酚酸肽获得。

式(IV)提供了也用作实现本发明方法 3b 原料的化合物的一般定义。

5 在式(IV)中, G、X、Y 和 W 具有已经所述的与本发明通式(Ia)物质的描述有关的作为优选取代基的含义。

式(IV)化合物通常是公知的有机化合物或可通过文献公知的方法获得(如:全取代的脲基甲酰氯 DE-OS[德国公开说明书]2008116 ;氨基甲酰氯类: Liebig's Ann. 299, 第 85 页; 氨基甲酸酯类: Houben-Weyl, 有机化学方法, 10 第 E4 卷)。

化合物(Ib)与(IV)的反应优选使用稀释剂、在碱性反应助剂的存在下进行。

用于进行本发明方法 3b 的稀释剂是方法 3a 中所述的情性非质子溶剂, 如二噁烷、乙腈或四氢呋喃, 但也可以使用卤代烃, 尤其是氯代烃, 如二氯 15 甲烷。

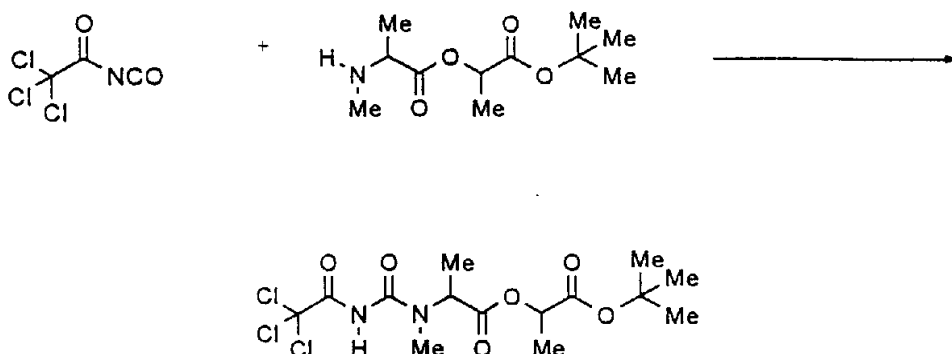
可用于进行本发明方法 3b 的碱性反应助剂是方法 3a 中所述的所有酸结合剂, 但优选叔胺, 尤其是三烷基胺, 例如三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺、N-丙基二异丙基胺、N,N'-二甲基环己基胺或 N-甲基吗啉。

方法 3b 通过通式(Ib)化合物在碱性反应助剂的存在下与通式(IV)化合物 20 在一种给定的稀释剂中反应进行。

反应时间为 4 - 72 小时。该反应在-10 - +150 °C 的温度下进行, 优选在-5 - +80 °C、尤其优选在 0 °C 至室温下进行。反应在常压下进行。为实现本发明的方法 3b, 对于每摩尔式(Ib)的 N-烷基氨基酸通常使用 1.0-3.0 摩尔、 25 优选 1.0-1.5 摩尔的酰化试剂。

反应完成后, 将反应溶液洗涤, 将有机相分离、干燥并真空浓缩。所生成的产物可用常规方法, 通过重结晶、真空蒸馏或柱色谱纯化(也参见制备 30 实施例)。

如果在制备新的二缩酚酸肽(Ia)的方法 3c 中使用 N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯作为通式(Ib)化合物和三氯乙酰基异氰酸酯作为通式(V)化合物, 则该方法可用下反应式表示:



式(Ib)提供了需用作本发明方法 3c 原料的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽的一般定义。在该式中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和 B 优选表示已经列举的  
10 作为与本发明通式(Ia)物质描述有关的优选取代基的那些基团。

在某些情况下，用作原料的通式(Ib)的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽是公知的(参见 DE-OS[德国公开说明书]4341991；DE-OS[德国公开说明书]4341992；DE-OS[德国公开说明书]4341992)或可通过其中描述的方法，  
由 N-末端保护的二缩酚酸肽获得。

式(V)和(VI)提供了也用作实现本发明方法 3c 原料的化合物的一般定义。

在式(VI)中， $R^8$ 、Y、 $G^1$ 、 $X^1$  和 X 具有已经所述的与本发明通式(Ia)物质的描述有关的作为优选取代基的含义。

式(VI)化合物通常是公知的有机化合物或可通过文献公知的方法获得  
20 (如：Houben-Weyl, 有机化学方法, 第 E4 卷)。

本发明方法 3c 的化合物(Ib)与(VI)的反应优选在稀释剂的存在下，如果合适可在碱性反应助剂的存在下进行。

用于实现本发明方法 3c 的稀释剂是在方法 3a 中所述的溶剂，例如腈类，如乙腈、丙腈、丁腈，尤其是乙腈，和醚类，如乙基丙基醚、正丁基醚、  
25 二乙基醚、二丙基醚、二异丙基醚、二正丁基醚、二异丁基醚、二异戊基醚、四氢呋喃、二噁烷，尤其是四氢呋喃和二噁烷。

方法 3c 也可在碱性反应助剂的存在下进行。可用于实现本发明方法 3c 的那些碱性反应助剂是方法 3a 中所述的所有酸结合剂，但优选叔胺，尤其是三烷基胺，如三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺或 N-甲基吗啉，和胍碱或胍碱，  
30 如二氮杂双环-(4.3.0)壬烯(DBN)、二氮杂双环(2.2.2)-辛烷(DABCO)、1,8-二氮杂双环(5.4.0)-十一碳烯(DBU)，尤其是使用 1,8-二氮杂双环(5.4.0)-十一碳烯(DBU)。

方法 3c 可通过将通式(Ib)化合物与等摩尔量的式(VI)化合物在一种上述给定的稀释剂中，如果合适在碱性反应助剂的存在下混合来实现。反应时间为 1 - 72 小时。该反应在 -50 - +200 °C 下进行，优选在 -20 - +150 °C，尤其是在 -10 - +120 °C 的温度范围内进行。

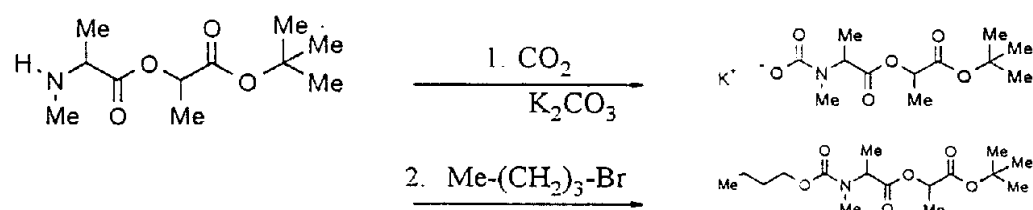
通常，该反应可在常压下进行，但也可在升高或降低的压力下进行。该方法优选在常压或不高于 15 巴的压力下进行。在较高的温度下，在升高的压力下进行是有益的，如果合适甚至可超过 15 巴。

反应完毕后，该反应混合物可采用常规方法进行后处理(也参见制备实施例)。

由碱性胺、二氧化碳和烷基化试剂在碱性碱金属、碱土金属或铵盐的存在下制备有机氨基甲酸酯的方法是公知的 ( 参见 EP-OS[欧洲公开说明书]511948，EP-OS[欧洲公开说明书]628542 和其中引述的文献 )。

现已发现，甚至使用本发明式(Ib)的弱碱 N-末端未阻断的二缩酚酸肽作为氨基化合物，与二氧化碳和烷基化试剂在金属氨基甲酸盐的存在下反应也可得到通式(Ia)的氨基甲酸酯。

如果在制备新的二缩酚酸肽(Ia)的方法 3d 中使用 N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯作为通式(Ib)化合物、二氧化碳、碳酸钾和丁基溴作为通式(IX)化合物，则该方法可用下反应式表示：



在方法 3d 中，优选使用式(Ib)二缩酚酸肽，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 B 表示在通式(Ia)化合物中优选和特别优选的含义。

在某些情况下，用作原料的通式(Ib)的 N-末端未阻断的二缩酚酸肽是公知的 ( 参见 DE-OS[德国公开说明书]4341991；DE-OS[德国公开说明书]4341992；DE-OS[德国公开说明书]4341992 ) 或可通过其中描述的方法，由 N-末端保护的二缩酚酸肽获得。

在本发明的方法中，就二氧化碳而言，可使用通常市售的产品，适当的话也可使用所谓“干冰”。

也用作实现本发明方法 3d 原料的式(IX)的烷基化试剂通常是公知的有

机化合物。在式(IX)中,  $R^8$  意指所述的与本发明通式(Ia)物质的描述有关的优选的取代基并且 Hal 意指吸电子离去基团。

合适的离去基团是例如卤素, 如氟、氯、溴和碘; 磷酸酯, 如芳基和全氟烷基磷酸酯; 一取代重氮基和一取代硝基以及另外 J. March 在高等有机化学 (第 3 版, John Wiley & Sons, 纽约 1985, 第 310 - 316 页) 中所述的基团。

可用于本发明的碱性化合物是一种或多种碱性锂、钠、镁、钾、钙、铷、铯、钡元素和/或铵离子的化合物。合适的碱性化合物是例如碱性的盐、氧化物、氢化物和氢氧化物。可列举的实例是: 氢化锂、氢化钠、氢化钾、氢化钙、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铷、氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化铯、氢氧化钡、氧化锂、过氧化钠、氧化钾、过氧化钾、氧化钙、氧化钡、氧化镁、氧化铯、碳酸锂、碳酸氢锂、碳酸铷、碳酸氢铷、碳酸氢铯、碳酸铯、氰化锂、氰化钠、氰化钾、氰化铷、碳酸氢铵、碳酸铯、氨基甲酸铵、硫化钾、硫化氢钾、硫化钠、硫化氢钠和/或它们天然存在的或合成得到的混合物, 例如白云矿或氧化碳酸镁和/或在相应的碳酸盐中含分散形式的钠或钾金属的化合物。

然而, 碱金属碳酸盐和/或碳酸氢盐是优选的, 更优选碳酸铯或碳酸钾。

可使用无水形式的碱性化合物, 或者如果它们是与水的水合结晶, 也可使用水合形式的。但优选使用无水化合物。

用于实现本发明方法 3d 的稀释剂是方法 3a 中所述的溶剂, 例如酰胺, 如六亚甲基磷酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二丙基甲酰胺、N,N-二丁基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或 N-甲基己内酰胺, 尤其是 N,N-二烷基甲酰胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺; 以及亚砷, 如二甲亚砷、四亚甲基亚砷、二丙基亚砷、苄基甲基亚砷、二异丁基亚砷、二丁基亚砷、二异戊基亚砷, 尤其是二甲基亚砷。

或者, 方法 3d 也可在碱性反应助剂的存在下进行, 即在例如少于 0.5 摩尔量 (基于使用的碱) 的其它碱的存在下进行。

可用于实现本发明方法 3d 的碱性反应助剂是方法 3a 中所述的所有酸结合剂, 但优选叔胺, 尤其是三烷基胺, 如三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺或 N-甲基吗啉; 以及胍碱或胍碱, 如 7-甲基-1,5,7-三氮杂双环 (4.4.0) 癸-5-烯 (MTBD)、二氮杂双环 (4.3.0) 壬烯 (DBN)、二氮杂双环 (2.2.2)-辛烷 (DABCO)、1,8-二氮杂双环 (5.4.0) 十一碳烯 (DBU)、环己基四丁基胍 (CyTBG)、环己基四

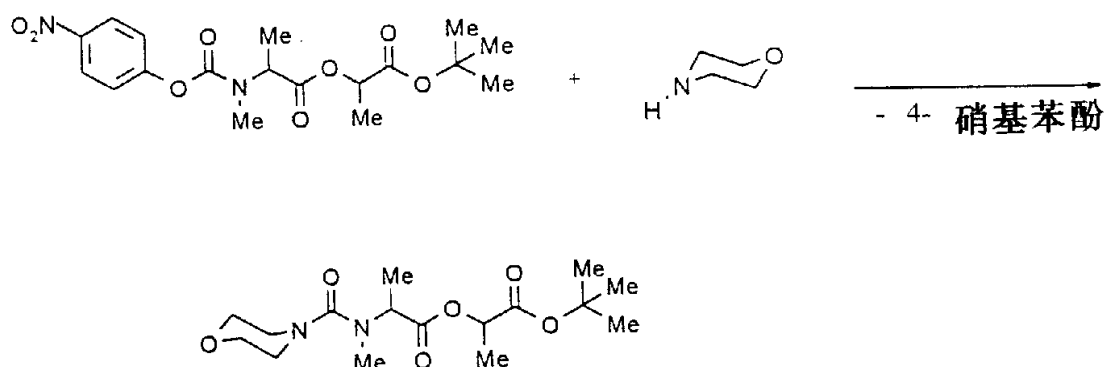
甲基胍(CyTMG)、环己基四丁基胍、N,N,N,N-四甲基-1,8-萘二胺,尤其是环己基四甲基胍(CyTMG)和环己基四丁基胍(CyTBG)。

方法 3d 可通过通式(Ib)化合物在室温下在二氧化碳存在下、与 2 至 3 倍过量的式(VII)的碱金属碳酸盐和式(IX)的烷基化试剂在一种上述给定的稀释剂中混合进行,如果合适可在碱性反应助剂的存在下进行。在第二步反应中,就地生成的式(VIII)碱金属盐与式(IX)化合物进行烷基化 1 - 72 小时,反应温度在 -50 - +180 °C; 反应温度优选在 -30 - +150 °C 之间,尤其是 -10 - +100 °C 之间。

通常,该反应可在常压下进行,但也可在升高或降低的压力下进行。该方法优选在常压或不高于 15 巴的压力下进行。在较高的温度下,在升高的压力下进行是有益的,如果合适甚至可超过 15 巴。

反应完毕后,该反应混合物可采用常规方法进行后分离(也参见制备实施例)。

如果在制备新的二缩酚酸肽(Ia)的方法 3e 中,使用 N-甲基-N-(4-硝基苯氧羰基)-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯作为通式(Ic)化合物和吗啉作为通式(X)亲核试剂,则该方法可用下反应式表示:



式(Ie)提供了需用作实现本发明方法 3e 原料的 N-末端酰化的二缩酚酸肽的一般定义。在该式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、G、W、X 和 B 优选表示所述的作为与本发明通式(Ia)物质描述有关的优选取代基的那些基团。

在某些情况下,用作原料的通式(Ib)的 N-末端酰化的二缩酚酸肽是公知的(参见 DE-OS[德国公开说明书]4341991; DE-OS[德国公开说明书]4341992; DE-OS[德国公开说明书]4341992)或者可通过其中描述的方法或采用上述的本发明方法 3b 获得。

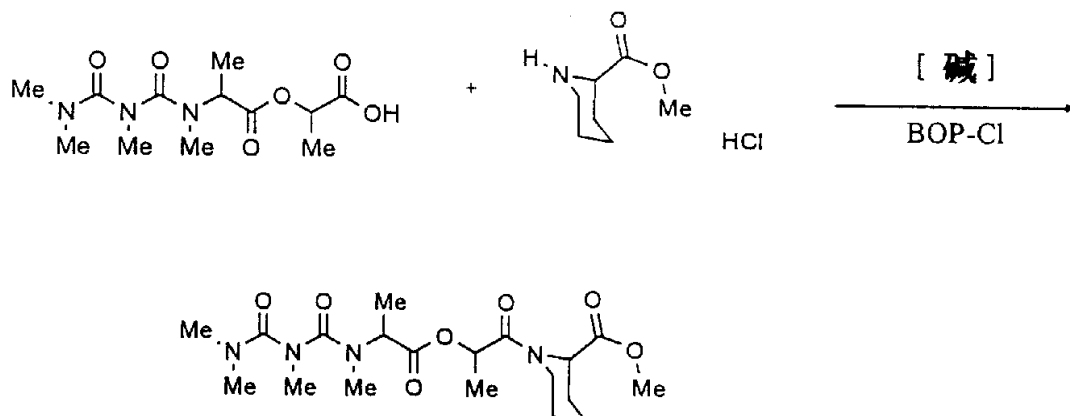
也用作实现本发明方法 3e 原料的式(X)的亲核试剂通常是公知的有机化合物。在式(X)中,  $R^8$  和 Y 一种所述的作为与本发明通式(Ia)物质描述有关的优选取代基的基团。

方法 3e 可通过通式(Ie)化合物在式(X)亲核试剂的存在下在一种给定的稀释剂中反应实现。该反应时间为 4 - 72 小时。反应在 +10 - +200 °C 下, 优选在 +20 - +150 °C 下进行, 尤其优选在稀释剂的沸点温度下进行。

通常, 该反应可在常压下进行, 但也可在升高或降低的压力下进行。该方法优选在常压或不高于 15 巴的压力下进行。在较高的温度下, 在升高的压力下进行是有益的, 如果合适甚至可超过 15 巴。

该反应完成后, 将反应溶液洗涤, 将有机相分离、干燥并真空浓缩。生成的产物可采用常规方法, 通过重结晶、真空蒸馏或柱色谱纯化(也参见制备实施例)。

在制备新的二缩酚酸酐(Ia)的方法 3f 中, 如果使用 N-甲基-N-三甲基脒基甲酰-L-丙氨酰-D-乳酸作为通式(Id)化合物和 L-高脯氨酸甲酯盐酸盐 (H-Pec-OME-HCl) 作为通式(XI)化合物, 则该方法可用下反应式表示:

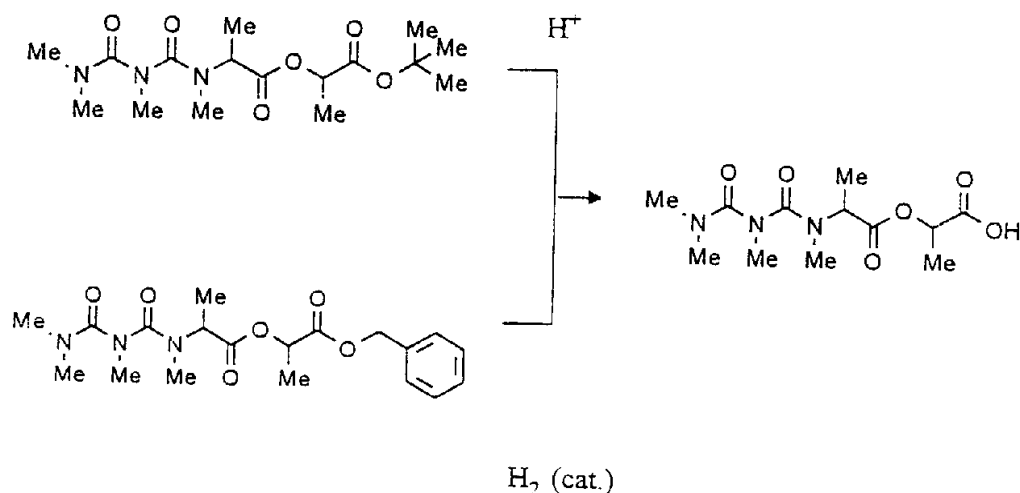


式(Id)提供了需用作实现本发明方法 3e 原料的 C-末端未阻断的二缩酚酸酐的一般定义。在该式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、G、X 和 Q 优选表示所述的作为与本发明通式(Ia)物质描述有关的优选取代基的那些基团。

在某些情况下, 用作原料的通式(Id)的 C-末端未阻断的二缩酚酸酐是公知的(参见 DE-OS[德国公开说明书]4341991; DE-OS[德国公开说明书]4341992; DE-OS[德国公开说明书]4341992)或者可通过其中描述的方法获得。

用作原料的 C-末端未阻断的二缩酚酸酐(Id)可采用例如 C-末端脱保护(如在叔丁酯的情况下采用酸水解或者在苄基酯的情况下采用催化氢化)的

常规方法制备。



式(XI)提供了也用作实现本发明方法 3e 的亲核试剂的一般定义。

在式(XI)中， B 一种所述的与本发明通式(Ia)物质的描述有关的优选取代基。

式(XI)化合物通常是公知的有机化合物，在某些情况下可购得或通过文献公知的方法获得。

式(Id)的 C-末端未阻断的二缩酚酸肽与式(XI)化合物的反应优选使用稀释剂、在偶联试剂的存在下和在碱性反应助剂的存在下进行。

用于实现方法 3f 的偶联试剂是适于制备酰胺键的所有偶联试剂，它们已用于上述方法 3a 中。

优选的偶联试剂是磷鎓试剂，如二(2-氧代-3-噁唑烷基)磷鎓酰氯(BOP-Cl)、苯并三唑-1-基氧-三(二甲氨基-磷鎓)六氟磷酸酯(BOP)和膦酸酯试剂，如氰基膦酸二乙酯(DEPC)或二苯基膦酰叠氮 (DPPA)。

可用于实现本发明方法 3f 的碱性反应助剂也是适用于方法 3a 的所有酸结合剂。

合适的酸结合剂优选叔胺，尤其是三烷基胺，例如三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺、N-丙基二异丙基胺、N,N'-二甲基环己基胺或 N-甲基吗啉。

用于实现本发明方法 3f 的稀释剂是方法 3e 中所述的溶剂，如卤代烃，尤其是氯代烃，如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷以及它们与所述的其它稀释剂的混合物。

方法 3j 一般通过式(Id)化合物与通式(XI)化合物在一种给定的稀释剂中、在一种给定的偶联试剂的存在下和在一种碱性反应助剂的存在下反应实

现。反应时间为 4-72 小时。该反应可在-10-+120 ℃ 下，优选在-5 - +50 ℃ 下，尤其优选在 0 ℃ 至室温下进行。该反应在常压下进行。

为实现本发明方法 3f，对于每摩尔式(Id)的 C-末端未阻断的二缩酚酸肽通常使用 1.0-3.0 摩尔，优选使用 1.0-1.5 摩尔的偶联试剂。

5 该反应完成后，将反应溶液洗涤，将有机相分离、干燥并真空浓缩。生成的产物可采用常规方法，通过重结晶、真空蒸馏或柱色谱纯化（也参见制备实施例）。

使用本发明方法 3a-3f，由单一组分保持原有构型，但也可转变原料的构型可获得 L-构型和 D-构型的二缩酚酸肽。

10 上述方法中所述的“惰性溶剂”在 3a - 3f 方法中各不相同，在各种情况下，溶剂意指在各自反应条件下是惰性的，但并非在所有反应条件下都是惰性的溶剂。

15 所述的活性化合物对温血动物具有有利的毒性，适于控制发生于人类和生产、繁殖、动物园、实验室、实验性动物和爱畜的饲养和繁殖中的病原性内寄生虫。因此，它们可对抗害虫发育的所有或各阶段并对抗通常是敏感的菌株。通过控制内寄生虫，降低动物的发病和死亡率（如在肉类、牛奶、羊毛、皮革、蛋类、蜂蜜的生产中），才能使活性化合物的使用效果更经济并且动物的饲养也更简单。病原性内寄生虫包括绦虫、吸虫、线虫、Acantocephalae，尤其是：

假叶目，如：二叶槽虫属种、迭宫绦虫属种、裂头绦虫属种、舌绦虫种、裂片绦虫属种、*Diphlogonoporus* spp.。

圆叶目，如：中殖孔绦虫属种、裸头绦虫属种、*Paranoplocephala* spp.、蒙尼绦虫属种、缨体绦虫属种、遂体绦虫属种、无卵黄腺绦虫属种、*Stilesia* spp.、鸣绦虫属种、*Andyra* spp.、伯特绦虫属种、带绦虫属种、棘球绦虫属种、泡属绦虫属种、斧钩绦虫属种、瑞立绦虫属种、膜壳绦虫属种、*Echinolepis* spp.、*Echinocotyle* spp.、两睾绦虫属种、复孔绦虫属种、*Joyeuxiella* spp.、双孔绦虫属种。

单殖亚纲，如：三代虫属种、指球虫属种、多盘吸虫属种。

10 复殖亚纲，如：双口吸虫属种(*Diplostomum* spp.)、茎双穴吸虫属种、

血吸虫属种、毛睾吸虫属种、鸟毕吸虫属种、澳毕吸虫属种、巨毕吸虫属种、彩蚴吸虫属种、短咽吸虫属种、棘口吸虫属种(*Echinostoma* spp.)、棘缘吸虫属种、棘隙吸虫属种、低颈吸虫属种、片吸虫属种、拟片吸虫属种、姜片虫属种、环腔吸虫属种、

15 盲腔属种、同口属种、杯殖吸虫属种、殖盘吸虫属种、巨孔吸虫属种、菲策吸虫属种、*Gastrothylacus* spp.、背孔吸虫属种、下弯吸虫属种、斜睾吸虫属种、前殖吸虫属种、双腔吸虫属种、阔盘吸虫属种、隐孔吸虫属种、并殖吸虫属种、瘤吸虫属种(*Collyriclum* spp.)、隐孔吸虫属种、后睾吸虫属种、支睾吸虫属种、次睾吸虫属种、异形吸虫属种、后殖吸虫属种。

20 嘴刺目，如：鞭虫属种、毛细线虫属种、*Trichomosoides* spp.、毛线虫属种。

小杆线虫目，如：短丝线虫属(*Micronema* spp.)、类圆线虫属。

圆线虫科目，如：十二直肠圆线虫属种、三齿圆线虫属种、*Oesophagodontus* spp.、毛线线虫属种、*Gyaloccephalus* spp.、*Cylindropharynx* spp.、*Poteriostomum* spp.、*Cyclococercus* spp.、*Cylicostephanus* spp.、结节线虫属种、夏氏线虫属种(*Chabertia* spp.)、肾线虫属种、钩虫属种(*Ancylostoma* spp.)、钩虫属(*Uncinaria* spp.)、*Bunostomum* spp.、球头线虫属种、比翼线虫属种、*Cyathostoma* spp.、后圆线虫属种、网尾线虫属种、米勒线虫属种、原线虫属种、新圆线虫属种(*neostrongylus* spp.)、囊尾线虫属种(*Cystocaulus* spp.)、肺圆线虫属种(*Pneumoststrongylus* spp.)、*Spicocaulus* spp.、*Elaphoststrongylus* spp.、*Parelaphoststrongylus*



spp.、Crenosoma spp. Paracrenosoma spp.、血管圆线虫属种 (Angiostrongylus spp.)、猫圆虫属种 (Aelurostrongylus spp.)、丝虫属种 (Filaroides spp.)、Parafilaroides spp.、毛圆线虫属种、血矛线虫属种、奥氏线虫属种、马歇尔线虫属种、点状库伯线虫属种、细颈线虫属种、猪圆虫属种、Obeliscoides spp.、裂口线虫属、Ollulanus spp.。

尖尾科目，如：尖尾线虫属种、栓尾线虫属种、管状线虫属种、无刺线虫属种、异刺线虫属种。

蛔虫科目，如：蛔虫属种 (Ascaris spp.)、弓蛔虫属种 (Toxascaris spp.)、弓蛔虫属种 (Tosocara spp.)、副蛔虫属种、复管线虫属种、蛔虫科 (Ascaridia spp.)。

旋尾科目，如：颚口丝虫属种、泡翼丝虫属种、吸吮丝虫属种、筒丝虫属种、丽丝虫属种、Parabronema spp.、德斯线虫属种、龙丝虫属种。

丝虫目，如：冠丝虫属种、副丝虫属种、腹腔丝虫属种、罗阿丝虫属种、噁丝虫属种、鼠丝虫属种 (Litomosoides spp.)、布氏丝虫属种、吴策线虫属种、盘尾属种。

巨吻棘头虫目，如：Filicollis spp.、念珠棘虫属种、巨吻棘头虫属种。

生产性和繁殖性动物包括哺乳动物，如牛、马、绵羊、猪、山羊、骆驼、水牛、猴、兔、黄占鹿、驯鹿；毛皮动物，如水貂、栗鼠、浣熊；禽类，如鸡、鹅、火鸡、鸭；淡水和咸水鱼，如鲢鱼、鲤鱼、鳊鲰；蛇类；昆虫，如蜜蜂和蚕。

实验室和实验性动物包括小鼠、大鼠、豚鼠、金仓鼠、狗和猫。

爱畜包括狗和猫。

可采取预防性和治疗性给药。

活性化合物可直接给药，或者通过包封或借助含活性化合物的成形制品如纸条、圆盘、圈、耳标记、四肢绷带、标记物以合适的制剂形式给药，给药途径为内服、非胃肠、经皮、经鼻。

内服活性化合物可通过例如以粉末、片剂、胶囊、糊剂、饮料、颗粒、口服溶液、混悬液和乳液、巨丸剂、药物饲料或饮用水形式口服进行。经皮给药可以例如浸渍、喷雾或倾洒和点涂形式进行。非胃肠给药可以例如注射

(肌内、皮下、静脉内、腹膜内) 或植入形式进行。

合适的制剂是：

溶液，如注射液、口服溶液、稀释后口服的浓缩物、皮肤或体腔用溶液、

点涂制剂、凝胶；

口服或皮肤给药和注射用的乳液和混悬液；半固体制剂；

将其中活性化合物加到软膏基质或者水包油或油包水基质中的制剂；

固体制剂，如粉末、预混物或浓缩物、颗粒、丸剂、片剂、巨丸剂、胶

5 囊；气雾剂和吸入剂，含活性化合物的成形制品。

注射溶液可经静脉内、肌内和皮下给药。

注射溶液可通过将活性化合物溶于适宜溶剂中制备，并可加入添加剂，如增溶剂、酸、碱、缓冲盐、抗氧化剂、防腐剂。该溶液经无菌过滤并装瓶。

可列举的溶剂是：生理可耐受的溶剂，例如水、醇如乙醇、丁醇、苄醇、  
10 甘油、丙二醇、聚乙二醇、N-甲基吡咯烷酮和它们的混合物。

还任选将活性化合物溶于生理可耐受的适于注射的植物油或合成油中。

可列举的增溶剂是：促进活性化合物在主溶剂中溶解或防止其沉淀的溶剂。实例是聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯化蓖麻油、聚氧乙烯化山梨醇酯。

15 防腐剂是：苄醇、三氯丁醇、对羟基苯甲酸酯、正丁醇。

口服溶液可直接给药。浓缩物可在稀释后给药。口服溶液和浓缩物可按照上述在注射液情况下的那样制备，其中的灭菌操作可免除。

用于皮肤的溶液被滴、敷、擦、洒或喷到皮肤上。这些溶液可以如在上述注射液的情况下那样制备。

20 在制备过程中加入增稠剂是有益的。增稠剂是：无机增稠剂，如膨润土、胶态硅酸、单硬脂酸铝；有机增稠剂，如纤维素衍生物、聚乙烯醇和它们的共聚物、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。

凝胶剂可敷于皮肤或引入体腔。凝胶剂可将如上述注射液那样制备的溶液用足量的增稠剂处理制备，可得到软膏样均匀的透明物质。使用的增稠剂  
25 是上面给出的增稠剂。

倾洒制剂是倾洒或喷涂于有限的皮肤表面，活性化合物渗透皮肤并产生系统作用。

倾洒制剂可通过将活性化合物溶解、悬浮或乳化于适宜的皮肤可相容的溶剂或溶剂混合物中来制备。如果合适，可加入其它辅剂，如着色剂、吸收  
30 促进剂、抗氧化剂、防晒剂、粘合剂。

可列举的溶剂是：水、链烷醇类、甘醇类、聚乙二醇类、聚丙二醇类、甘油、芳族醇类（如苄醇、苯乙醇、苯氧乙醇）、酯（如乙酸乙酯、乙酸

丁酯、苯甲酸苄酯)、醚类如烷二醇烷基醚(如二丙二醇单甲基醚、二乙二醇单丁基醚)、酮类(如丙酮、甲基乙基酮)、芳族和/或脂族烃、植物油或合成油、DMF、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、2,2-二甲基-4-氧亚甲基-1,3-二氧戊环。

5 着色剂是许可用于动物的所有着色剂,可将着色剂溶解或悬浮。

吸收促进物质是例如 DMSO、扩散油,如肉豆蔻酸异丙酯、二丙二醇壬酸酯、硅油、脂肪酸酯、甘油三酯、脂肪醇。

抗氧剂是亚硫酸盐或偏亚硫酸氢盐,如偏亚硫酸氢钾、抗坏血酸、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、生育酚。

10 防晒剂是例如 novantisolic acid。

粘合剂是例如纤维素衍生物、淀粉衍生物、聚丙烯酸酯、天然聚合物如藻酸盐和明胶。

乳液可口服、经皮或注射给药。

乳液可以是油包水型或水包油型。

15 它们可通过将活性化合物溶于疏水相或亲水相制备,借助合适的乳化剂用其它相的溶剂使其均匀化,如果合适,可加入其它辅剂,如着色剂、吸收促进物质、防腐剂、抗氧剂、防晒剂、增稠物质。

可列举的疏水相(油)是:液体石蜡、硅油、天然植物油(如芝麻油、杏仁油、蓖麻油)、合成甘油三酯(如癸酸/辛酸酯甘油二酯、甘油三酯与链长  $C_{8-12}$  的植物脂肪酸或其它特别选择的天然脂肪酸的混合物、可含有羟基的饱和或不饱和脂肪酸的部分甘油酯混合物、一或二  $C_8/C_{10}$  脂肪酸甘油酯)。

20 脂肪酸酯(例如硬脂酸乙酯、己二酸二正丁基酯、月桂酸己基酯、二丙二醇 perlargonate)、中等长度链的支链脂肪酸与链长  $C_{16}-C_{18}$  的饱和脂肪醇的酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、链长  $C_{12}-C_{18}$  的饱和脂肪醇的辛酸/癸酸酯、硬脂酸异丙酯、油酸油基酯、油酸癸基酯、油酸乙酯、乳酸乙酯、蜡质脂肪酸酯如合成鸭 coccygeal gland fat、邻苯二甲酸二丁酯、己二酸二异丙酯,尤其是与后者有关的酯混合物。

脂肪醇,如异十三烷醇、2-辛基十二烷醇、鲸蜡基硬脂醇、油醇。

脂肪酸是例如油酸和其混合物。

30 可列举的亲水相是:水、醇如丙二醇、甘油、山梨醇和其混合物。

可列举的乳化剂是:非离子表面活性剂,如聚氧乙烯化蓖麻油、聚氧乙烯化山梨醇单油酸酯、山梨醇单硬脂酸酯、甘油单硬脂酸酯、聚氧乙烯硬脂

酸酯、烷基苯酚聚二醇醚；

两性表面活性剂，例如 N-月桂基- $\beta$ -亚氨基二丙酸二钠或卵磷脂；

阴离子表面活性剂，例如月桂基硫酸钠、脂肪醇醚硫酸酯、一/二烷基聚二醇醚正磷酸酯单乙醇胺盐。

- 5 可例举的其它辅剂是：增加粘度和稳定乳液的物质，如羧甲基纤维素、甲基纤维素和其它纤维素及淀粉衍生物，聚丙烯酸酯、藻酸盐、明胶、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基乙烯基醚和马来酐的共聚物、聚乙二醇、蜡、胶态硅酸或所述物质的混合物。

10 混悬液可口服、经皮或作为注射剂给药。它们可通过将活性化合物悬浮在悬浮剂中来制备，如果合适，可加入其它辅剂，如润湿剂、着色剂、吸收促进剂、防腐剂、抗氧剂、遮光剂。

可例举的悬浮剂是所有均匀的溶剂和溶剂混合物。

可例举的润湿剂（分散剂）是上面给出的表面活性剂。

其它可例举的辅剂是那些上面给出的物质。

- 15 半固体制剂可口服或经皮给药。它们不同于上述混悬液和乳液的是，它们具有更高的粘度。

为了生产固体制剂，将活性化合物与合适的赋形剂混合，适当的话加入辅剂，制成所希望的形式。

- 20 可例举的赋形剂是所有生理可耐受的固体惰性物质。使用的有无机物和有机物。无机物是例如氯化钠、碳酸盐（如碳酸钙）、碳酸氢盐、氧化铝、硅酸、泥土、沉淀或胶态硅石、磷酸盐。

有机物是例如糖、纤维素、食品和饲料（如奶粉、动物肉、谷物和麸、淀粉）。

辅剂是上述例举的防腐剂、抗氧剂、着色剂。

- 25 其它合适的辅剂是润滑剂和助流剂，如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、膨润土；崩解促进物质，如淀粉或交联聚乙烯吡咯烷酮；粘合剂，如淀粉、明胶或线性聚乙烯吡咯烷酮；以及干粘合剂，如微晶纤维素。

- 30 本发明的活性化合物还可作为与协同药物或对抗病原性内寄生虫的其它活性化合物的混合物存在于制剂中。这类活性化合物是，例如 L-2,3,5,6-四氢-6-苯基咪唑并噻唑、苯并咪唑氨基甲酸酯、吡嗪酮、噻吩嘧啶、非班太尔。

即时用制剂含有重量百分比为 10ppm - 20 %，优选为 0.1 - 10% 的活

性化合物。

使用前稀释的制剂含有重量百分比为 0.5 - 90 %，优选为 5 - 50 % 的活性化合物。

为获得有效结果，对于每千克体重而言，通常每天施用约 1 - 100 毫克活性化合物是有益的。

#### 实施例 1

体内线虫试验

蛇形毛圆线虫 ( *Trichostrongylus colubriformis* ) / 绵羊

在寄生虫显露期满后，对实验性感染蛇形毛圆线虫的绵羊进行治疗。活性化合物可以纯活性化合物形式口服和/或静脉给药。

通过治疗前后定性计数粪便排除的虫卵测定有效程度。

治疗后完全停止产卵是指虫被排出或受到损伤以致不再能产卵（有效剂量）。

下表给出了所试验的活性化合物和有效剂量。

| 活性化合物<br>实施例序号 | 有效剂量<br>[mg/kg] |
|----------------|-----------------|
| 2              | 5               |
| 9              | 5               |
| 11             | 5               |
| 12             | 5               |
| 13             | 5               |
| 18             | 5               |
| I - 7          | 5               |
| 46             | 5               |
| 68             | 5               |

#### 实施例 B

体内线虫试验

弯曲血矛线虫 ( *Haemonchus contortus* ) / 绵羊

在寄生虫显露期满后，对实验性感染弯曲血矛线虫的绵羊进行治疗。活性化合物可以纯活性化合物形式口服和/或静脉给药。

通过治疗前后定性计数粪便排除的虫卵测定有效程度。

治疗后完全停止产卵是指虫被排出或受到损伤以致不再能产卵（有效

剂量 )。

下表给出了所试验的活性化合物和有效剂量。

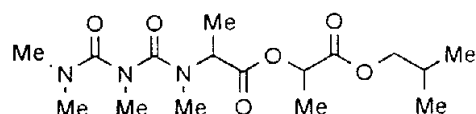
| 活性化合物<br>实施例序号 | 有效剂量<br>[mg/kg] | 活性化合物<br>实施例序号 | 有效剂量<br>[mg/kg] |
|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <u>2</u>       | 5               | <u>34</u>      | 5               |
| <u>8</u>       | 5               | <u>35</u>      | 5               |
| <u>9</u>       | 5               | <u>36</u>      | 5               |
| <u>10</u>      | 5               | <u>38</u>      | 5               |
| <u>11</u>      | 5               | <u>47</u>      | 5               |
| <u>12</u>      | 5               | <u>49</u>      | 5               |
| <u>19</u>      | 5               | <u>50</u>      | 5               |
| <u>20</u>      | 5               | <u>68</u>      | 5               |
| <u>30</u>      | 5               | <u>61</u>      | 5               |
| <u>31</u>      | 5               | <u>1 - 4</u>   | 5               |
|                |                 | <u>1 - 5</u>   | 5               |
|                |                 | <u>1 - 7</u>   | 5               |

### 5 制备实施例

通过方法 3a 制备

#### 实施例 1

N-甲基-N-三甲基脲基甲酰-L-丙氨酰-D-乳酸异丁酯



在 0℃下，将 2.9g ( 22.9mmol ) N,N-二异丙基乙基胺 ( “Hünig 氏碱” ) 和 2.9g (11.4mmol) 双 ( 2-氧代-3-咪唑烷基 ) -磷酰氯(BOP-Cl)加到 2.4g (10.4mmol)N-甲基-N-三甲基脲基甲酰-L-丙氨酸和 1.5g (10.4mmol)D-乳酸异丁酯在 20ml 二氯甲烷中的溶液中并将该混合物在室温搅拌 18 小时。该反应溶液用水振摇两次，分离有机相并经硫酸钠干燥后真空浓缩。残余粗产物经硅胶柱色谱纯化 ( 硅胶 60-Merck , 粒径 0.04-0.063mm ) , 用环己烷:丙酮(4:1)洗脱。获得 1.6g ( 收率理论量的 57.2% ) N-甲基-N-三甲基脲基甲酰-L-丙氨酰-D-乳酸异丁酯。

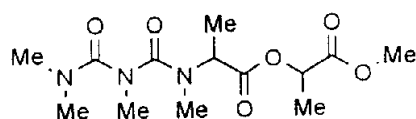
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.92; 0.94 (d, 6H, 2 x  $-\text{CH}_3$ ;  $J=6.7$  Hz); 2.91; 2.92; 2.94 (3s, 9H, 3 x  $\text{N-CH}_3$ ); 3.06 (s, 3H,  $-\text{N-CH}_3$ ); 3.92 (m, 3H,  $-\text{O-CH}_2$ ); 5.14 (m, 1H, CH) ppm

GC-MS  $m/z$  (%): 360 ( $\text{MH}^+$ , 100); 271 (38); 214 (62).

通过方法 3b 制备

### 实施例 2

N-甲基-N-三甲基脲基甲酰-L-丙氨酰-D-乳酸甲酯



在 0 °C 下, 将 3.8g (29.1mmol) N,N-二异丙基乙基胺 ( “Hünig 氏碱” ) 和 2.1g (12.7mmol) 三甲基脲基甲酰氯加到 2.0g (10.6mmol) N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸甲酯在 100ml 二氯甲烷中的溶液中, 并将该混合物在 0 °C 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌约 18 小时。该反应溶液用水振摇两次, 分离有机相并经硫酸钠干燥后真空浓缩。残余粗产物经硅胶柱色谱纯化 ( 硅胶 60-Merck , 粒径 0.04-0.063mm ) , 用环己烷:乙酸乙酯(3:1)洗脱。获得 1.35g ( 收率理论量的 40.2% ) N-甲基-N-三甲基脲基甲酰-L-丙氨酰-D-乳酸甲酯。

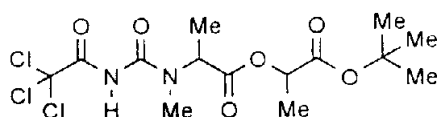
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.46; 1.49 (2d, 6H, 2 x  $-\text{CH}_3$ ;  $J=7.2$  Hz); 2.91; 2.92; 2.94 (3s, 9H, 3 x  $\text{N-CH}_3$ ); 3.06 (s, 3H,  $-\text{N-CH}_3$ ); 3.75 (s, 3H,  $-\text{O-CH}_3$ ); 4.49; 5.13 (2q, 2H, 2 x CH;  $J=7.2$  Hz) ppm

EI-MS  $m/z$  (%): 317 ( $\text{M}^+$ , 1); 286 ( $\text{M}^+-\text{OMe}$ , 1); 273 ( $\text{M}^+-\text{CO}_2$ , 7); 214 (3); 186 (40); 72 (100).

通过方法 3c 制备

### 实施例 3

N-甲基-N-三氯乙酰氨基羰基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯



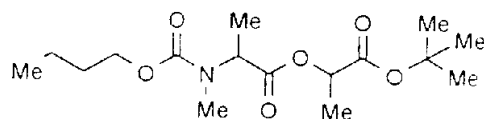
在 0 ℃ 下，将 2.4g (12.9mmol) 三氯乙酰基异氰酸酯加到 3.0g (12.9mmol) N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯在 30ml 乙腈中的溶液中，并将该混合物在 0 ℃ 搅拌 2 小时，然后在室温搅拌约 18 小时。该反应溶液用水振摇两次，分离有机相并经硫酸钠干燥后真空浓缩。残余粗产物经硅胶柱色谱纯化（硅胶 60-Merck，粒径 0.04-0.063mm），用环己烷:丙酮(4:1)洗脱。获得 4.2g (收率理论量的 77.2%) N-甲基-N-三氯乙酰基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.49; (s, 9H, -O-tBu); 1.40; 1.47; (2d, 6H, 2 x -CH<sub>3</sub>; J=6.9 Hz); 2.95 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>); 3.98; 4.22(2q, 2H, 2 x CH; J=6.9 Hz); 9.05 (br., 1H, -CO-NH-CO-) ppm

通过方法 3d 制备

#### 实施例 4

N-丁氧基羰基-N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯



往 2.0g (8.6mmol) N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯、2.1g (15.2mmol) 碳酸钾和 30ml 二甲亚砜中通入二氧化碳气 1 小时，然后用 1.2g (8.6mmol) 丁基溴处理。将该反应混合物在室温搅拌 48 小时，然后分离出固体，并减压蒸除挥发性成分，残余物用氯仿-水萃取，分离有机相。然后有机相经硫酸钠干燥并真空浓缩，残余油经硅胶柱色谱纯化（硅胶 60-Merck，粒径 0.04-0.063mm）。

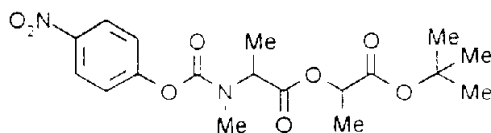
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.46; (s, 9H, -O-tBu) ppm

EI-MS  $m/z$  %: 331 ( $\text{M}^+$ , 0.5); 275 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{CMe}_2$ , 5); 158 (100).

通过方法 3e 制备

#### 实施例 5

N-甲基-N-(4-硝基苯氧基)羰基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯



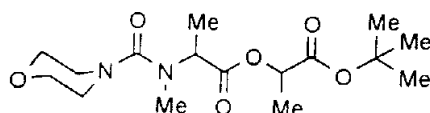
在 0 °C 下, 将 6.15g (47.5mmol) N,N-二异丙基乙基胺 ( “Hünig 氏碱” ) 和 4.4g (21.6mmol) 4-硝基苯基氯甲酸酯加到 5.0g (21.6mmol) N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯在 150ml 二氯甲烷中的溶液中, 并将该混合物在 0 °C 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌约 18 小时。该反应溶液用水振摇两次, 分离有机相并经硫酸钠干燥后真空浓缩。残余粗产物经硅胶柱色谱纯化 ( 硅胶 60-Merck , 粒径 0.04-0.063mm ) , 用环己烷:丙酮(10:1)洗脱。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.31; 8.24 (2d, 4H, 4- $\text{NO}_2$ -p-nenoxy) ppm

EI-MS  $m/z$  (%): 340 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{CMe}_2$ , 2); 202 (100).

### 实施例 6

N-甲基-N-吗啉代羰基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯



在室温下, 将 0.65g (5.0mmol) N,N-二异丙基乙基胺 ( “Hünig 氏碱” ) 和 0.45g (5.0mmol) 吗啉加到 2.0g (5.0mmol) N-甲基 N- ( 4-硝基苯氧基 ) 羰基-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯在 40ml 二氯甲烷中的溶液中, 并将该混合物在回流温度下搅拌 18 小时。期间, 反应混合物变成明显的黄颜色。该反应溶液用水振摇两次, 分离有机相并经硫酸钠干燥后真空浓缩。残余粗产物经硅胶柱色谱纯化 ( 硅胶 60-Merck , 粒径 0.04-0.063mm ) , 用环己烷:乙酸乙酯(1:1)洗脱。

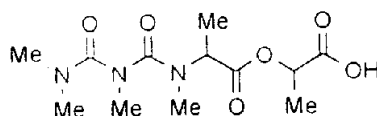
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.42; 1.46 (s/2d, 15H, -O-tBu/-CH<sub>3</sub>); 2.90 (s, 3H, -N-Me) 3.25 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-); 3.68 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-); 4.69; 4.96 (2q, 2H, -2 x -CH-) ppm

EI-MS  $m/z$  (%): 344 ( $\text{M}^+$ , 4); 171 (100).

通过方法 3f 制备

### 实施例 7

N-甲基-N-三甲基脒基甲酰-L-丙氨酰-D-乳酸

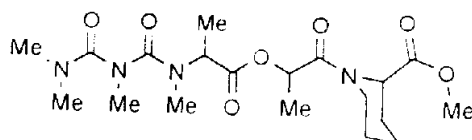


将干燥氯化氢气通入冷却到 0 ℃ 的 11.8g(32.8mmol)N-甲基-N-三甲基脲基甲酰-L-丙氨酰-D-乳酸叔丁酯在 250ml 无水二氯甲烷中的溶液中 20 分钟。然后将该混合物在室温搅拌约 16 小时并将全部反应混合物真空浓缩。获得 10.0g (收率理论量的 100%) N-甲基-N-三甲基脲基甲酰-L-丙氨酰-D-乳酸, 该产物无需纯化即可用于下步反应。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.46; 1.51 (2d, 2H, 2 x  $-\text{CH}_3$ ;  $J=7.2$  Hz); 2.91; 2.94; 3.05 (3s, 12H, 4 x N-Me); 4.84; 5.17 (2q, 2H,  $-\text{CH}-$ ,  $J=7.2$  Hz) ppm  
EI-MS  $m/z$  (%): 304 ( $\text{MH}^+$ , 0.1); 259 (2); 214 (1); 186 (15); 129 (15); 72 (52); 58 (100).

### 实施例 8

N-甲基-N-三甲基脲基甲酰-L-丙氨酰-D-乳酰-L-高脯氨酸甲酯



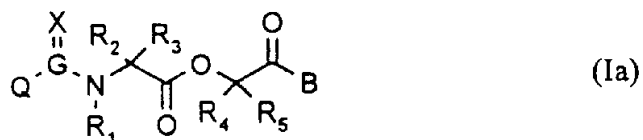
在 0 ℃ 下, 将 2.8g (21.8mmol) N,N-二异丙基乙基胺 (“Hünig 氏碱”) 和 1.85g (7.25mmol) 双 (2-氧代-3-噁唑烷基) 磷酰氯 (BOP-Cl) 加到 2.0g (6.6mmol) N-甲基 N-三甲基脲基甲酰-L-丙氨酰-D-乳酸和 1.3g (7.25mmol) L-高脯氨酸甲酯盐酸盐 (H-Pec-OMe·HCl) 在 100ml 二氯甲烷中的溶液中, 并将该混合物在 0 ℃ 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 18 小时。该反应溶液用水振摇两次, 分离有机相并经硫酸钠干燥后真空浓缩。残余粗产物经 LiChroprep RP-18 柱色谱纯化 (LiChroprep RP-18-Merck, 粒径 0.04-0.063mm), 用乙腈:水(3:7)洗脱。获得 0.32g (收率理论量的 11.3%) 产物。

EI-MS  $m/z$  (%): 428 ( $\text{M}^+$ , 2); 397 (2); 352 (17); 186 (38); 72 (100).

下表 1 中所示通式(Ia)化合物可采用类似于方法 3a-f 进行制备。

表 1

式(Ia)化合物实例



| Ex. No. | Q                                                      | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                   | 物理数据 <sup>2)</sup>                                                                          |
|---------|--------------------------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2       | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 316 (MH <sup>+</sup> , 9); 260 (MH <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> C=CMe <sub>2</sub> , 100)  |
| 10      | Me <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -O-                 | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 331 (M <sup>+</sup> , 1); 158 (100)                                                         |
| 11      | (Me-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 430 (M <sup>+</sup> , 0.2); 100 (100)                                                       |
| 12      | Me-O-                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 290 (MH <sup>+</sup> , 11); 234 (MH <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> C=CMe <sub>2</sub> , 100) |
| 13      | Me-CH <sub>2</sub> -O-                                 | C=O | -Me            | -Me            | -H             |                | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 303 (M <sup>+</sup> , 0.2); 247 (M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> C=CMe <sub>2</sub> , 8)    |
| 14      | Me-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-                 | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 317 (M <sup>+</sup> , 0.2); 261 (M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> C=CMe <sub>2</sub> , 8)    |
| 15      | H <sub>2</sub> C=CMe-O-                                | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 315 (M <sup>+</sup> , 0.2)                                                                  |
| 16      | Cyclohexyl-CH <sub>2</sub> -O-                         | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 371 (M <sup>+</sup> , 0.5); 198 (100)                                                       |
| 17      | Me <sub>2</sub> CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 345 (M <sup>+</sup> , 1); 172 (100)                                                         |
| 18      | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                              | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 359 (M <sup>+</sup> , 0.6); 72 (100)                                                        |
| 19      | Me <sub>2</sub> CH-O-                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 317 (M <sup>+</sup> , 0.5); 144 (100)                                                       |
| 20      | Me-CH <sub>2</sub> -CHMe-O-                            | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 331 (M <sup>+</sup> , 0.5); 158 (100)                                                       |
| 21      | Me <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -O-                 | C=O | -Me            | -Et            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 345 (M <sup>+</sup> , 0.5); 172 (100)                                                       |
| 22      | Me <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -O-                 | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nBu            | 358 (M <sup>+</sup> , 9); 116 (100)                                                         |
| 23      | Me <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -O-                 | C=O | -Me            | -sBu           | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 373 (M <sup>+</sup> , 0.5); 200 (100)                                                       |
| 24      | Me-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -S-                 | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 347 (M <sup>+</sup> , 3); 174 (100)                                                         |
| 25      | Me <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -O-                 | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -H             | -O- <sup>i</sup> Bu | 317 (M <sup>+</sup> , 0.5); 158 (100)                                                       |
| 26      | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                              | C=O | -Me            | -H             | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 345 (M <sup>+</sup> , 0.1); 72 (100)                                                        |
| 27      | Me <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -O-                 | C=O | -Me            | -H             | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 1.46 (s, 9H, tBu) <sup>b)</sup>                                                             |
| 28      | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                              | C=O | -Me            | -nPr           | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 387 (M <sup>+</sup> , 0.2); 72 (100)                                                        |
| 29      | Me <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -O-                 | C=O | -Me            | -nPr           | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>i</sup> Bu | 304 (M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> C=CMe <sub>2</sub> , 100)                              |

表 1 - ( 续 )

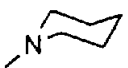
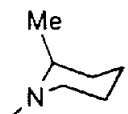
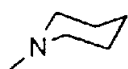
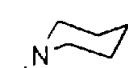
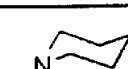
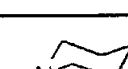
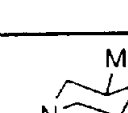
| Ex. No. | Q                                       | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     | 物理数据 <sup>a)</sup>                                                               |
|---------|-----------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 30      | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O             | -Me            | -nPr           | -H             | -H             | -Me            | -NMe-sBu                                                                              |                                                                                  |
| 31      | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 370 (M <sup>+</sup> , 0.2); 72 (100)                                             |
| 32      | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 384 (M <sup>+</sup> , 0.2); 340 (M <sup>+</sup> -CO <sub>2</sub> , 26); 72 (100) |
| 33      | Me <sub>2</sub> N-CO-NPr-               | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 398 (M <sup>+</sup> , 0.5); 72 (100)                                             |
| 34      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 376 (M <sup>+</sup> , 12); 72 (100)                                              |
| 35      | Et <sub>2</sub> N-                      | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 341 (M <sup>+</sup> , 6); 100 (100)                                              |
| 36      | Et <sub>2</sub> N-                      | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 349 (M <sup>+</sup> , 0.5); 165 (100)                                            |
| 37      | Me-CH <sub>2</sub> -CHMe-O-             | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 342 (M <sup>+</sup> , 10); 102 (100)                                             |
| 38      | Et <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 326 (M <sup>+</sup> -72, 28); 100 (100)                                          |
| 39      | Et <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 385 (M <sup>+</sup> ; 0.5); 384 (M <sup>+</sup> , 1); 72 (100)                   |

表 1 - ( 续 )

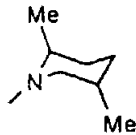
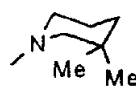
| Ex. No.   | Q                                                      | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                   | 物理数据 <sup>a)</sup>                                              |
|-----------|--------------------------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <u>40</u> | Et <sub>2</sub> N-CO-NMe-                              | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 399 (MH <sup>+</sup> ; 0.5); 398 (M <sup>+</sup> ; 1); 72 (100) |
| <u>41</u> | Et <sub>2</sub> N-CO-NMe-                              | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 398 (M <sup>+</sup> ; 0.5); 72 (100)                            |
| <u>42</u> | (H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu                                                                 | 358 (M <sup>+</sup> ; 13); 128 (100)                            |
| <u>43</u> | (Me <sub>2</sub> CH) <sub>2</sub> N-                   | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu                                                                 |                                                                 |
| <u>44</u> | Me <sub>2</sub> N-                                     | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu                                                                 | 302 (M <sup>+</sup> ; 3); 129 (100)                             |
| <u>45</u> | Me-CH <sub>2</sub> -CHMe-O-                            | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                               | 289 (M <sup>+</sup> ; 8); 102 (100)                             |
| <u>46</u> | Me-O-                                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                               | 247 (M <sup>+</sup> ; 1); 116 (100)                             |
| <u>47</u> | Me <sub>2</sub> N-CO-NPr-                              | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                               | 345 (M <sup>+</sup> ; 0.5); 72 (100)                            |
| <u>48</u> | Et <sub>2</sub> N-CO-NMe-                              | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                               | 346 (M <sup>+</sup> +H; 44); 100 (100)                          |

表 1 - ( 续 )

| Ex. No. | Q                                                        | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>    | B                                                                                     | 物理数据 <sup>a)</sup>                                                      |
|---------|----------------------------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 49      | Et <sub>2</sub> N-                                       | C=O             | -Me            | -Me               | -H             | -H             | -Me               | -O-Me                                                                                 | 288 (M <sup>+</sup> ; 2); 100 (100)                                     |
| 50      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                  | C=O             | -Me            | -Me               | -H             | -H             | -Me               | -O-Me                                                                                 | 273 (M <sup>+</sup> ; 12); 142 (100)                                    |
| 51      | Phenyl-O-                                                | C=O             | -Me            | -Me               | -H             | -H             | -Me               | -O- <sup>i</sup> Bu                                                                   | 295 (M <sup>+</sup> ; H <sub>2</sub> C=CMe <sub>2</sub> ; 3); 202 (100) |
| 52      | H <sub>2</sub> C=CMe-CH <sub>2</sub> -                   | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me               | -H             | -H             | -Me               | -O- <sup>i</sup> Bu                                                                   | 350 (M <sup>+</sup> +H; 5); 294 (71); 176 (100)                         |
| 53      | F <sub>2</sub> C=CF-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O- | C=O             | -Me            | -Me               | -H             | -H             | -Me               | -O- <sup>i</sup> Bu                                                                   | 383 (M <sup>+</sup> + 5); 210 (100)                                     |
| 54      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                  | C=O             | -Me            | - <sup>i</sup> Bu | -H             | -H             | -Me               | -O- <sup>i</sup> Bu                                                                   | 358 (M <sup>+</sup> + H, 10); 184 (100)                                 |
| 55      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                  | C=O             | -Me            | - <sup>i</sup> Bu | -H             | -H             | -Bn               | -O- <sup>i</sup> Bu                                                                   | 434 (M <sup>+</sup> + H, 8); 184 (100)                                  |
| 56      | Benzyl-O-                                                | C=O             | -Me            | -Bn               | -H             | -H             | - <sup>i</sup> Bu | -O-Me                                                                                 |                                                                         |
| 57      | <sup>t</sup> Bu-O-                                       | C=O             | -H             | -Bn               | -H             | -H             | - <sup>i</sup> Pr |  | 232 (M <sup>+</sup> + H, 38); 100 (100)                                 |
| 58      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                  | C=O             | -Me            | -Me               | -H             | -H             | -Me               |  | 328 (m <sup>+</sup> ; 5); 142 (100)                                     |
| 59      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                  | C=O             | -Me            | -Me               | -H             | -H             | -Me               |  | 341 (M <sup>+</sup> ; 22); 70 (100)                                     |
| 60      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                  | C=O             | -Me            | -Me               | -H             | -H             | -Me               |  | 440 (M <sup>+</sup> ; 2); 340 (100)                                     |
| 61      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                  | C=O             | -Me            | -Me               | -H             | -H             | -Me               |  | 454 (M <sup>+</sup> ; 12); 340 (100)                                    |

表 1 - ( 续 )

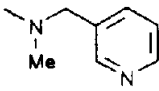
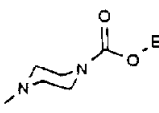
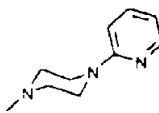
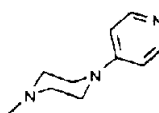
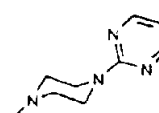
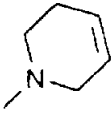
| Ex. No. | Q                                       | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     | 物理数据 <sup>a)</sup>                          |
|---------|-----------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 62      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-O-Me                                                                             | 302 (M <sup>+</sup> ; 0.5);<br>142 (100)    |
| 63      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>                                 | 343 (M <sup>+</sup> ; 0.5);<br>58 (100)     |
| 64      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 363 (M <sup>+</sup> ; 32);<br>142 (100)     |
| 65      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 399 (M <sup>+</sup> ; 2);<br>142 (100)      |
| 66      | H <sub>2</sub> C=CH-CH-O-               | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 404 (M <sup>+</sup> ; 52);<br>107 (100)=    |
| 67      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 404 (M <sup>+</sup> ; 7);<br>133 (100)      |
| 68      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> O-  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 405 (M <sup>+</sup> ; 33);<br>142 (100)     |
| 69      | tBu-O-                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Bn                                                                                 | 365 (M <sup>+</sup> ; 0.5);<br>58 (100)     |
| 70      | tBu-O-                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -OH                                                                                   | 275 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>58 (100)       |
| 71      | tBu-O-                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 341 (MH <sup>+</sup> ;<br>100);<br>141 (38) |

表 1 - ( 续 )

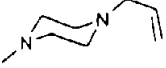
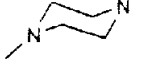
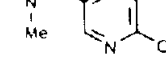
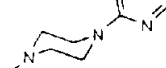
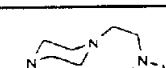
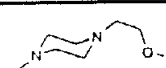
| Ex. No. | Q                                       | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     | 物理数据 <sup>a)</sup>                                          |
|---------|-----------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 72      | tBu-O-                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 384 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>141 (41)                    |
| 73      | tBu-O-                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 434 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>141 (59)                    |
| 74      | tBu-O-                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 414 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>141 (43)                    |
| 75      | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 449 (M <sup>+</sup> ; 22);<br>79 (100)                      |
| 76      | tBu-O-                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 344 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>244 (44)                    |
| 77      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |                                                             |
| 78      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 369 (M <sup>+</sup> ; 19);<br>354 (M <sup>+</sup> -Me, 100) |
| 79      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 385 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>340 (100)                      |
| 80      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 461 (M <sup>+</sup> ; 12);<br>135 (100)                     |
| 81      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 438 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>340 (100)                      |

表 1 - ( 续 )

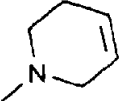
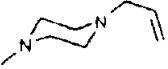
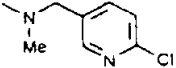
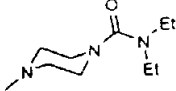
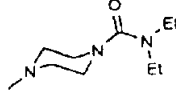
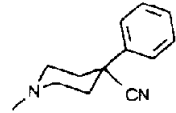
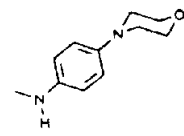
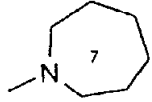
| Ex. No. | Q                                       | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     | 物理数据 <sup>a)</sup>                      |
|---------|-----------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 82      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |     |                                         |
| 83      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |     |                                         |
| 84      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |     |                                         |
| 85      | tBu-O-                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |                                         |
| 86      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 426 (M <sup>+</sup> ; 5);<br>100 (100)  |
| 87      | tBu-O-                                  | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 443 (M <sup>+</sup> ; 4);<br>58 (100)   |
| 88      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 419 (M <sup>+</sup> ; 100);<br>204 (22) |
| 89      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 340 (M <sup>+</sup> ; 8);<br>142 (100)  |

表 1 - ( 续 )

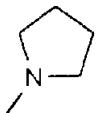
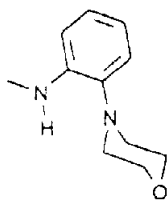
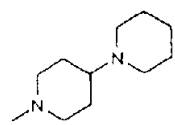
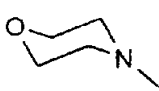
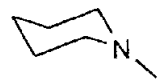
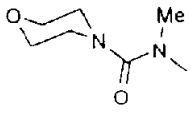
| Ex. No. | Q                                                                                   | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     | 物理数据 <sup>a)</sup>                      |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 90      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 312 (M <sup>+</sup> ; 9);<br>142 (100)  |
| 91      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 419 (M <sup>+</sup> ; 17);<br>141 (4)   |
| 92      | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 409 (M <sup>+</sup> ; 25);<br>124 (100) |
| 93      | Me <sub>2</sub> N-                                                                  | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 | 261 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>72 (100)   |
| 94      | Me <sub>2</sub> N-                                                                  | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 | 296 (M <sup>+</sup> ; 2);<br>165 (100)  |
| 95      |  | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 | 302 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>114 (100)  |
| 96      | Me-O-CO-                                                                            | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 | 275 (M <sup>+</sup> ; 3);<br>144 (100)  |
| 97      | H <sub>2</sub> C=CMe-CH <sub>2</sub> -                                              | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 |                                         |
| 98      |  | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 | 336 (M <sup>+</sup> ; 2);<br>205 (100)  |
| 99      |  | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 | 359 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>114 (100)  |

表 1 - ( 续 )

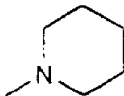
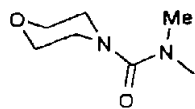
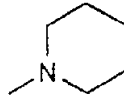
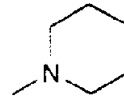
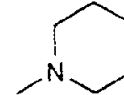
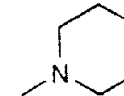
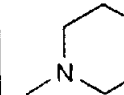
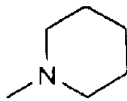
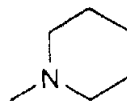
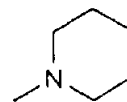
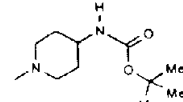
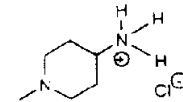
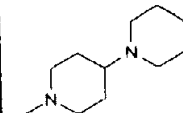
| Ex. No. | Q                                                                                   | G=X             | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                       | 物理数据 <sup>a)</sup>                             |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 100     | Me <sub>2</sub> N-CO-NEt-                                                           | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                   | 331 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>72 (100)          |
| 101     |    | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                   | 338 (M <sup>+</sup> ; 3);<br>217 (100)         |
| 102     | Me <sub>2</sub> N-CO-NEt-                                                           | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |      | 385 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>72 (100)          |
| 103     |   | C=O             | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  412 | 412 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>114 (100)         |
| 104     |  | SO <sub>2</sub> | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 392 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>100);<br>207 (28) |
| 105     | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O             | -Me            | -iPr           | -H             | -H             | -Me            |    | 354 (M <sup>+</sup> ; 2);<br>170 (100)         |
| 106     | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-                                                           | C=O             | -Me            | -iPr           | -H             | -H             | -Me            |    | 399 (M <sup>+</sup> ; 0.5);<br>72 (100)        |
| 107     | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O-                                             | C=O             | -Me            | -Bn            | -H             | -H             | -Me            |    | 402 (M <sup>+</sup> ; 16);<br>139 (100)        |

表 1 - ( 续 )

| Ex. No. | Q                                       | G=X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                     | 物理数据 <sup>a)</sup>                    |
|---------|-----------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 108     | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O | -Me            | -Bn            | -H             | -H             | -Me            |    | 446 (M <sup>+</sup> 0.5);<br>72 (100) |
| 109     | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -O- | C=O | -Me            | -sBU           | -H             | -H             | -iPr           |    | 396 (M <sup>+</sup> 2);<br>184 (100)  |
| 110     | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O | -Me            | -sBU           | -H             | -H             | -iPr           |    |                                       |
| 111     | Cl-CHMe-O-                              | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 | 295 (M <sup>+</sup> 2);<br>164 (100)  |
| 112     | Ac-O-CHMe-O-                            | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                                 |                                       |
| 113     | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 485 (M <sup>+</sup> 2);<br>72 (100)   |
| 114     | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |                                       |
| 115     | Me <sub>2</sub> N-CO-NMe-               | C=O | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |                                       |

缩写: Ac:乙酰基; Me:甲基; Et:乙基; Pr:丙基; Bu:丁基; Bn:苄基; i-,s-和 t-:异-、仲-和叔-。

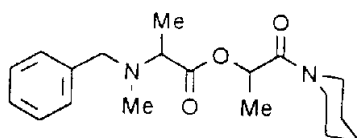
a) FAB-MS, MS-APCI 或 EI-MS  $m/z$ (%);

b)  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ), 单位为 ppm。

式(I)的原料

实施例(I-1)

N-苄基-N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酰哌啶



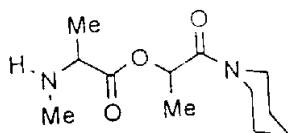
在 0℃ 下, 将 5.4g (41.4mmol)N,N-二异丙基乙基胺 (“Hünig 氏碱”) 和 5.3g (20.7mmol)双 (2-氧代-3-噁唑烷基) 磷鎓酰氯(BOP-Cl)加到 5.0g (18.8mmol) N-苄基-N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸和 1.6g (20.7mmol)哌啶在 150ml 二氯甲烷中的溶液中, 并将该混合物在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌 18 小时。残余粗产物经硅胶柱色谱纯化 (硅胶 60-Merck, 粒径 0.04-0.063mm), 用环己烷:乙酸乙酯(3:1)洗脱。获得 3.5g (收率,理论量的 55.8%) N-苄基-N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酰哌啶。

EI-MS  $m/z$  (%): 332 ( $\text{M}^+$ , 1); 213 (2); 192 (2); 148 (100); 120 (35); 91

(55)

实施例(I-2)

甲基-L-丙氨酰-D-乳酰哌啶

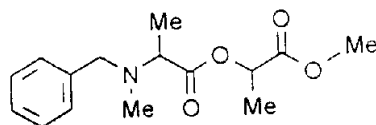


将 3.3g(9.9mmol)N-苄基-N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酰哌啶在 100ml 乙醇中在 0.35g  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ -碳[Pd 含量为 20%]的存在下进行氢化, 直至不再吸收氢气 (约 4 小时)。滤除催化剂后, 将全部反应溶液真空浓缩。获得 2.4g (收率,理论量的 100%) N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酰哌啶。

GC-MS  $m/z$  (%): 243 ( $\text{MH}^+$ , 100); 158 (32)

实施例(I-3)

# N-苄基-N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸甲酯



5

类似于实施例 1 的反应过程进行偶联反应，使用：

18.5g(95.7mmol)N-苄基-N-甲基-L-丙氨酸，

10.0g(95.7mmol)(R)-(+)-乳酸甲酯，

300ml 无水二氯甲烷，

10

36.7g(284.5mmol)N,N-二异丙基乙基胺(“Hünig 氏碱”)，

29.0g 双 ( 2-氧代-3-噁唑烷基 ) -磷鎓酰氯(BOP-Cl)。

残余粗产物经硅胶柱色谱 ( 硅胶 60-Merck, 粒径: 0.04-0.063mm ) , 使用环己烷:乙酸乙酯(3:1)为洗脱剂。获得 5.6g ( 收率:理论量的 20% ) N-苄基-N-甲基-L-丙氨酰-D-乳酸甲酯。

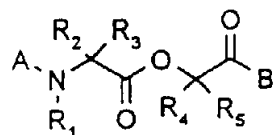
15

EI-MS  $m/z$  (%): 279 ( $M^+$ , 11); 148 ( $\text{Ph-CH}_2\text{-NMe-CHMe}$ , 100); 91 ( $\text{Ph-CH}_2\text{-}$ , 99).

下表 2 中所示通式(I)化合物可采用与类似于实施例(I-1)至(I-3)的方法制备。

表 2

式 (I) 的化合物实例



| Ex. No. | A                      | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                   | 物理数据 <sup>a)</sup>                   |
|---------|------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------------------------|
| I-4     | -CO-O-苄基               | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu |                                      |
| I-5     | -CO-O-苄基               | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            | -OH                 |                                      |
| I-6     | -CO-O-苄基               | -Me            | -H              | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu |                                      |
| I-7     | -CO-O-苄基               | -Me            | -H              | -H             | -H             | -Me            | -OH                 |                                      |
| I-8     | -CO-O- <sup>t</sup> Bu | -Me            | -CHMe<br>(O-Bu) | -H             | -H             | -Me            | -O-Bu               |                                      |
| I-9     | -苄基                    | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nBu            | 334 (M <sup>+</sup> , 7); 148 (100)  |
| I-10    | -H                     | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            | -NMe-nBu            | 244 (M <sup>+</sup> , 0.5); 58 (100) |
| I-11    | -苄基                    | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            | -O-iBu              | 448 (M <sup>+</sup> , 1); 148 (100)  |
| I-12    | -H                     | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            | -O-iBu              | 232 (MH <sup>+</sup> , 100)          |
| I-13    | -苄基                    | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            | -NMe-sBu            | 334 (M <sup>+</sup> , 1); 148 (100)  |
| I-14    | -H                     | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            | -NMe-sBu            |                                      |
| I-15    | -苄基                    | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            |                     | 346 (M <sup>+</sup> , 1); 148 (100)  |
| I-16    | -H                     | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            |                     | 257 (MH <sup>+</sup> , 100)          |
| I-17    | -H                     | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            | -O-Me               | 3,76 (s, 3H, -O-Me) <sup>b)</sup>    |
| I-18    | -苄基                    | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            |                     | 360 (M <sup>+</sup> , 4); 148 (100)  |
| I-19    | -H                     | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            |                     |                                      |
| I-20    | -苄基                    | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            |                     | 360 (M <sup>+</sup> , 3); 148 (100)  |
| I-21    | -H                     | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            |                     | 271 (MH <sup>+</sup> , 2); 58 (100)  |
| I-22    | -苄基                    | -Me            | -Me             | -H             | -H             | -Me            |                     | 346 (M <sup>+</sup> , 2); 148 (100)  |

表 2 (续)

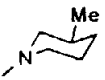
| Ex. No. | A   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                  | 物理数据 <sup>a)</sup>                                                    |
|---------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| I-23    | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |                                                                       |
| I-24    | -苄基 | -Me            | -iBu           | -H             | -H             | -H             | -O- <sup>t</sup> Bu                                                                | 350 (M <sup>+</sup> + H, 16); 190 (100)                               |
| I-25    | -苄基 | -Me            | -iBu           | -H             | -H             | -H             | -OH                                                                                | 272 (M <sup>+</sup> -21); 100 (100)                                   |
| I-26    | -H  | -Me            | -iBu           | -H             | -H             | -H             | -O- <sup>t</sup> Bu                                                                | 260 (M <sup>+</sup> + H, 100); 204 (74)                               |
| I-27    | -苄基 | -Me            | -iBu           | -H             | -H             | -H             | -O-Me                                                                              | 306 (M <sup>+</sup> - H, 20); 307 (M <sup>+</sup> , 16); 91 (100)     |
| I-28    | -苄基 | -Me            | -iBu           | -H             | -H             | -H             | -O-Et                                                                              |                                                                       |
| I-29    | -苄基 | -Me            | -iBu           | -H             | -H             | -Bn            | -OH                                                                                | 384 (M <sup>+</sup> + H, 42); 91 (100)                                |
| I-30    | -苄基 | -H             | -iBu           | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu                                                                | 350 (M <sup>+</sup> + H, 100); 348 (20)                               |
| I-31    | -苄基 | -Me            | -iBu           | -H             | -H             | -Bn            | -O-Me                                                                              | 348 (M <sup>+</sup> + H, 17); 396 (M <sup>+</sup> - H, 18); 190 (100) |
| I-32    | -苄基 | -H             | -iBu           | -H             | -H             | -Me            | -OH                                                                                | 294 (M <sup>+</sup> + H, 36);                                         |
| I-33    | -H  | -Me            | -iBu           | -H             | -H             | -Bn            | -O-Me                                                                              | 308 (M <sup>+</sup> + H, 100)                                         |
| I-34    | -H  | -H             | -iBu           | -H             | -H             | -Bn            | -O-Me                                                                              |                                                                       |
| I-35    | -苄基 | -Me            | -iBu           | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                              | 322 (M <sup>+</sup> + H, 16); 320 (M <sup>+</sup> - H, 26); 190 (100) |
| I-36    | -H  | -Me            | -iBu           | -H             | -H             | -Me            | -O-Me                                                                              | 232 (M <sup>+</sup> + H, 38); 100 (100)                               |
| I-37    | -苄基 | -H             | -nPr           | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu                                                                | 336 (M <sup>+</sup> + H, 100)                                         |
| I-38    | -苄基 | -H             | -nPr           | -H             | -H             | -Me            | -OH                                                                                | 280 (M <sup>+</sup> + H, 100); 91 (62)                                |
| I-39    | -H  | -H             | -nPr           | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu                                                                | 199 (M <sup>+</sup> - 46, 96); 72 (100)                               |
| I-40    | -苄基 | -Me            | -nPr           | -H             | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu                                                                | 350 (M <sup>+</sup> + H, 16); 348 (20); 176 (100)                     |
| I-41    | -苄基 | -Me            | -nPr           | -H             | -H             | -Bn            | -O- <sup>t</sup> Bu                                                                | 426 (M <sup>+</sup> + H, 17); 414 (M <sup>+</sup> - H, 19); 179 (100) |

表 2 (续)

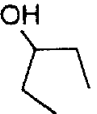
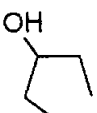
| Ex. No. | A                      | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                                                     | R  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                   | 物理数据 <sup>a)</sup>                                                    |
|---------|------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------|----------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| I-42    | -CO-O- <sup>t</sup> Bu |                |   | -H | -H             | -H             | -O- <sup>t</sup> Bu | 348 (M <sup>+</sup> + H, 17); 346 (M <sup>+</sup> - H, 16); 236 (100) |
| I-43    | -H                     |                |   | -H | -H             | -H             | -OH                 | 192 (M <sup>+</sup> + H, 90); 134 (100)                               |
| I-44    | -CO-O- <sup>t</sup> Bu |                |   | -H | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu | 360 (M <sup>+</sup> + H, 92); 304 (100)                               |
| I-45    | -H                     |                |  | -H | -H             | -Me            | -OH                 | 204 (M <sup>+</sup> + H, 100); 190 (32)                               |
| I-46    | -CO-O- <sup>t</sup> Bu |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -                                                 | -H | -H             | -Bn            | -O- <sup>t</sup> Bu | 420 (M <sup>+</sup> + H, 94); 364 (100)                               |
| I-47    | -H                     |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -                                                 | -H | -H             | -Me            | -OH                 | 188 (M <sup>+</sup> + H, 100)                                         |
| I-48    | -CO-O- <sup>t</sup> Bu |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -                                                 | -H | -H             | -Me            | -O- <sup>t</sup> Bu | 344 (M <sup>+</sup> + H, 100); 288 (76)                               |
| I-49    | -CO-O- <sup>t</sup> Bu |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                                 | -H | -H             | -Bn            | -O- <sup>t</sup> Bu | 434 (M <sup>+</sup> + H, 20); 334 (100)                               |
| I-50    | -H                     |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                                 | -H | -H             | -Bn            | -OH                 | 278 (M <sup>+</sup> + H, 100)                                         |
| I-51    | -CO-O-苄基               | -H             | -iBu                                                                               | -H | -H             | -H             | -OH                 | 322 (M <sup>+</sup> - H, 40); 156 (100)                               |

表 2 (续)

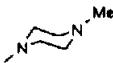
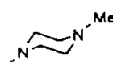
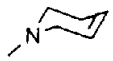
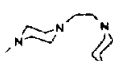
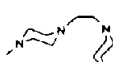
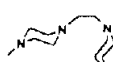
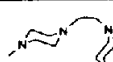
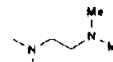
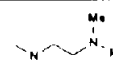
| Ex. No. | A    | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                    | 物理数据 <sup>a)</sup>                                               |
|---------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| I-52    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 334 (M <sup>+</sup> ; 1); 148 (100)                              |
| I-53    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    |                                                                  |
| I-54    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 347 (M <sup>+</sup> ; 0.66);<br>148 (100)                        |
| I-55    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 257 (M <sup>+</sup> ; 5); 58 (100)                               |
| I-56    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 330 (M <sup>+</sup> ; 1); 148 (100)                              |
| I-57    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 446 (M <sup>+</sup> ; 1.14); 346<br>(70); 148 (100); 100<br>(92) |
| I-58    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 356 (M <sup>+</sup> ; 1); 256 (35);<br>100 (100); 58 (66)        |
| I-59    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 460 (M <sup>+</sup> ; 0.45); 341<br>(38); 148 (100); 91 (53)     |
| I-60    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 370 (M <sup>+</sup> ; 20); 256 (41);<br>148 (40); 58 (100)       |
| I-61    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-OMe                                                                             | 308 (M <sup>+</sup> ; 2); 148 (100)                              |
| I-62    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -NMe-OMe                                                                             | 218 (M; 0.5);<br>58 (100)                                        |
| I-63    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 349 (M <sup>+</sup> ; 0.24);<br>148 (100)                        |
| I-64    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |                                                                  |

表 2 (续)

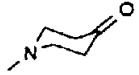
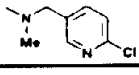
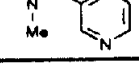
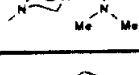
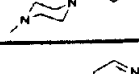
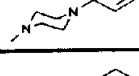
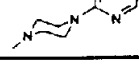
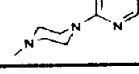
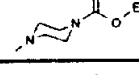
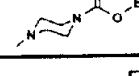
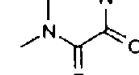
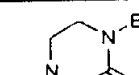
| Ex. No. | A    | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                    | 物理数据 <sup>a)</sup>                                                                                                                   |
|---------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-65    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 346 (M <sup>+</sup> , 0.5);<br>148 (100)                                                                                             |
| I-66    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 256 (M, S);<br>58 (100)                                                                                                              |
| I-67    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 403 (M <sup>+</sup> , 0.5); 148 (100);<br>91 (52)                                                                                    |
| I-68    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 279 (M <sup>+</sup> , 0.5);<br>121(32); 58(100)                                                                                      |
| I-69    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 404 (M <sup>+</sup> , 0.28); 346<br>(M <sup>+</sup> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> , 62); 285<br>(60); 148 (100) |
| I-70    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 314 (M <sup>+</sup> , 0.5);<br>58 (100)                                                                                              |
| I-71    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 410 (M <sup>+</sup> , 1); 291 (50); 148<br>(100); 91 (55)                                                                            |
| I-72    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |                                                                                                                                      |
| I-73    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 410 (M <sup>+</sup> , 0.24); 291 (32);<br>148 (100); 91 (42)                                                                         |
| I-74    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |                                                                                                                                      |
| I-75    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 405 (M <sup>+</sup> , 1); 148 (100); 91<br>(41)                                                                                      |
| I-76    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 315 (M <sup>+</sup> , 0.5);<br>58 (100)                                                                                              |
| I-77    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 489 (M <sup>+</sup> , 1); 148 (100); 91<br>(40)                                                                                      |
| I-78    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  |                                                                                                                                      |

表 2 (续)

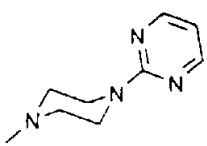
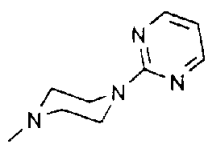
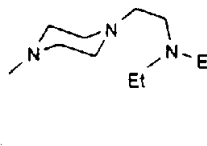
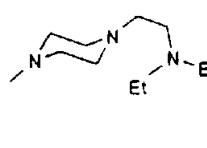
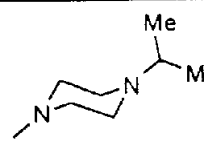
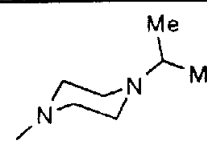
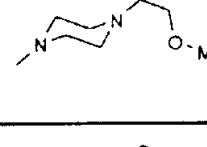
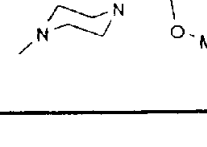
| Ex. No. | A   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                    | 物理数据 <sup>a)</sup>                       |
|---------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| I-79    | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 411 (M <sup>+</sup> ; 0.5);<br>148 (100) |
| I-80    | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 321 (M <sup>+</sup> ; 8);<br>58 (100)    |
| I-81    | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 433 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>141 (12) |
| I-82    | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 343 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>141 (11) |
| I-83    | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 376 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>141 (14) |
| I-84    | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 286 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>201 (22) |
| I-85    | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 392 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>141 (22) |
| I-86    | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 302 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>217 (20) |

表 2 (续)

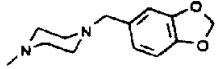
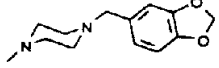
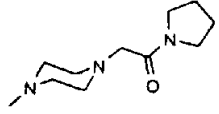
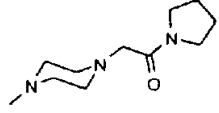
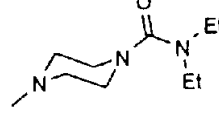
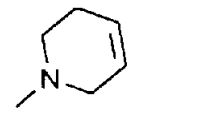
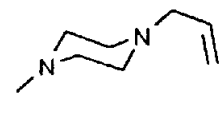
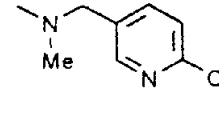
| Ex. No.     | A   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                    | 物理数据 <sup>a)</sup>                       |
|-------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <u>I-87</u> | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 468 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>141 (19) |
| <u>I-88</u> | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 378 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>244 (42) |
| <u>I-89</u> | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 445 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>141 (18) |
| <u>I-90</u> | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 355 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>141 (4)  |
| <u>I-91</u> | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 342 (MH <sup>+</sup> ; 1);<br>58 (100)   |
| <u>I-92</u> | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 241 (MH <sup>+</sup> ; 100)<br>141 (4)   |
| <u>I-93</u> | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 284 (MH <sup>+</sup> ; 100);             |
| <u>I-94</u> | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 314 (MH <sup>+</sup> ; 100);             |

表 2 (续)

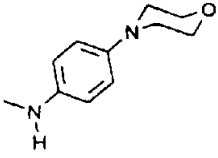
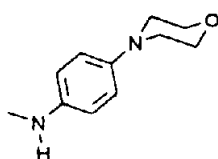
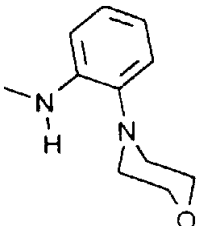
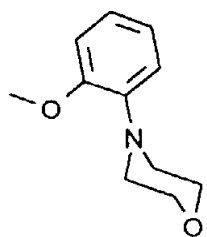
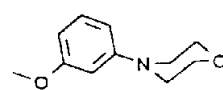
| Ex. No. | A    | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                    | 物理数据 <sup>a)</sup>                      |
|---------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| I-95    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 425 (M <sup>+</sup> ; 13);<br>148 (100) |
| I-96    | -H   | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |    | 335 (M <sup>+</sup> ; 60);<br>250 (100) |
| I-97    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 425 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>148 (100)  |
| I-98    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 426 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>148 (100)  |
| I-99    | - 苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 426 (M <sup>+</sup> ; 4);<br>148 (100)  |

表 2 ( 续 )

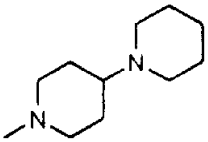
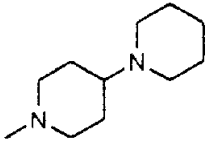
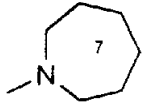
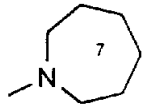
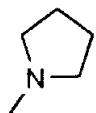
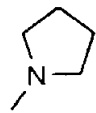
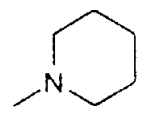
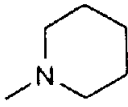
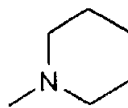
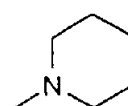
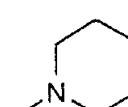
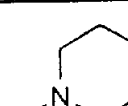
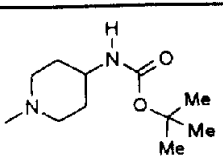
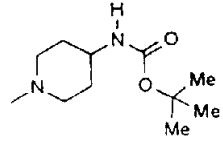
| Ex. No. | A   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                   | 物理数据 <sup>a)</sup>                       |
|---------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| I-100   | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 415 (M <sup>+</sup> ; 0.5);<br>148 (100) |
| I-101   | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 325 (M <sup>+</sup> ; 6);<br>124 (100)   |
| I-102   | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |   | 346 (M <sup>+</sup> ; 2);<br>148 (100)   |
| I-103   | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 257 (MH <sup>+</sup> ; 98);<br>172 (100) |
| I-104   | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 318 (M <sup>+</sup> ; 2);<br>148 (100)   |
| I-105   | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 229 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>144 (34) |
| I-106   | -苄基 | -Me            | -iPr           | -H             | -H             | -Me            |  | 360 (M <sup>+</sup> ; 2);<br>176 (100)   |

表 2 - ( 续 )

| Ex. No. | A   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | B                                                                                    | 物理数据 <sup>a)</sup>                       |
|---------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| I-107   | -H  | -Me            | -iPr           | -H             | -H             | -Me            |     |                                          |
| I-108   | -苄基 | -Me            | -Bn            | -H             | -H             | -Me            |     | 408 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>91 (100)    |
| I-109   | -H  | -Me            | -Bn            | -H             | -H             | -Me            |     | 318 (M <sup>+</sup> ; 0.5);<br>134 (100) |
| I-110   | -苄基 | -Me            | -sBu           | -H             | -H             | -iPr           |   | 402 (M <sup>+</sup> ; 3);<br>190 (100)   |
| I-111   | -H  | -Me            | -sBu           | -H             | -H             | -iPr           |   | 313 (MH <sup>+</sup> ; 1);<br>112 (100)  |
| I-112   | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 447 (M <sup>+</sup> ; 3);<br>148 (100)   |
| I-113   | -H  | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            |  | 358 (MH <sup>+</sup> ; 100);<br>302 (55) |
| I-114   | -苄基 | -Me            | -Me            | -H             | -H             | -Me            | -O-Et                                                                                | 293 (M <sup>+</sup> ; 1);<br>148 (100)   |

缩写: **Me**:甲基; **Et**:乙基; **Pr**:丙基; **Bu**:丁基; **Bn**:苄基; **i-,s-**和 **t-**:  
异-、仲-和叔-。

a) **FAB-MS, MS-APCI 或 EI-MS m/z(%)**;

b) **<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ), 单位为 ppm** 。