



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102149673 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 09

(21) 申请号 200980135113. X

(22) 申请日 2009. 07. 08

(30) 优先权数据

61/078, 983 2008. 07. 08 US

61/104, 364 2008. 10. 10 US

61/104, 363 2008. 10. 10 US

61/104, 366 2008. 10. 10 US

61/148, 658 2009. 01. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 03. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/049982 2009. 07. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/006085 EN 2010. 01. 14

(73) 专利权人 凯特贝希制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 吉尔·C·米尔恩

迈克尔·R·伊劳谢克

琼·E·比米斯 杰西·J·史密斯

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

责任公司 11287

代理人 刘国伟

(51) Int. Cl.

C07C 233/18 (2006. 01)

C07C 233/49 (2006. 01)

C07C 233/55 (2006. 01)

C07C 235/60 (2006. 01)

C07C 237/22 (2006. 01)

C07C 271/28 (2006. 01)

C07C 275/42 (2006. 01)

C07D 295/192 (2006. 01)

C07C 69/90 (2006. 01)

C07C 69/94 (2006. 01)

C07C 69/587 (2006. 01)

A61K 31/165 (2006. 01)

A61K 31/17 (2006. 01)

A61K 31/232 (2006. 01)

A61K 31/235 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 4264517 A, 1981. 04. 28, 第5栏实施例4.

US 4036951 A, 1977. 07. 19, 第8栏表2.

CN 1187813 A, 1998. 07. 15, 说明书第1页第5行-第10页实施例18.

CN 1117484 A, 1996. 02. 28, 说明书第1页第5行-第10页实施例.

WO 01/45744 A2, 2001. 06. 28, 摘要, 权利要求1-25.

审查员 薛建强

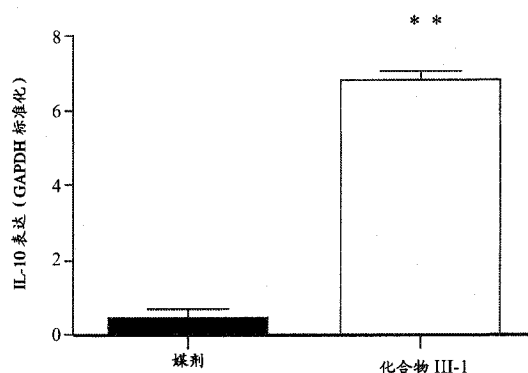
权利要求书5页 说明书245页 附图3页

(54) 发明名称

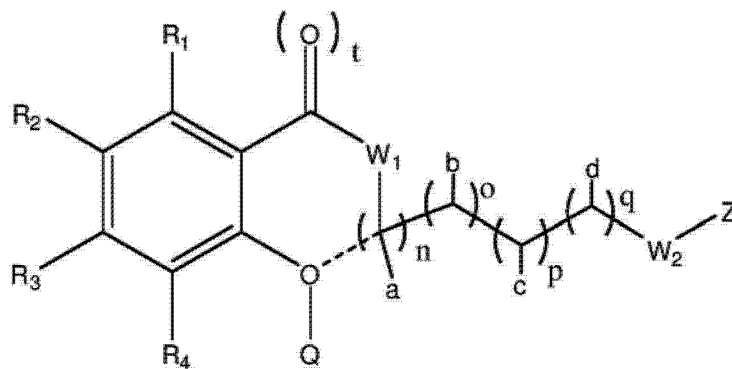
脂肪酸乙酰化的水杨酸酯及其用途

(57) 摘要

本发明涉及脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物;包含有效量的脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物的组合物;和用于治疗或预防炎症性病症的方法,所述方法包含投与有效量的脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物。



1. 一种式 I 化合物,



式 I

或其药学上可接受的盐或立体异构体,

其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_3 \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 烷基})_2$ 、和 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ 烷基}$;

W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分;

—— 不存在;

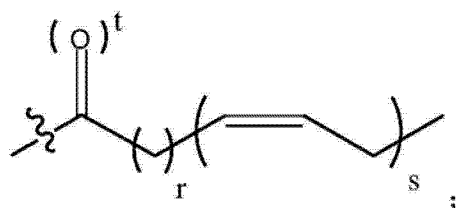
a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

b 是 H、 CH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $\text{O}-\text{Z}$;

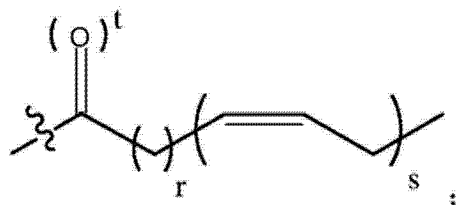
d 是 H 或 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

各 Z 是 H 或



条件是所述化合物中存在至少一个

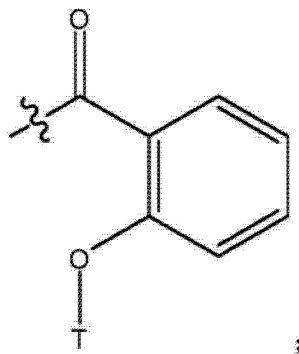
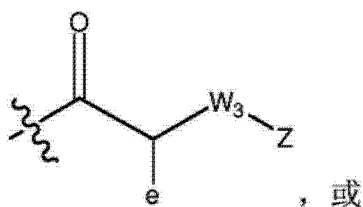


各 r 独立地是 2 或 3;

各 s 独立地是 5 或 6;

各 t 独立地是 0 或 1;

Q 是 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、Z、



e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;

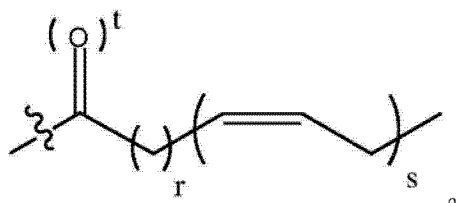
W_3 是不存在、-O- 或 -N(R)- ;

R 是 H 或 C_1-C_3 烷基 ; 且

T 是 H、 $C(O)CH_3$ 或 Z。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 W_1 或 W_2 是 NH。

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 r 是 2, s 是 6, t 是 1, 且 Z 是

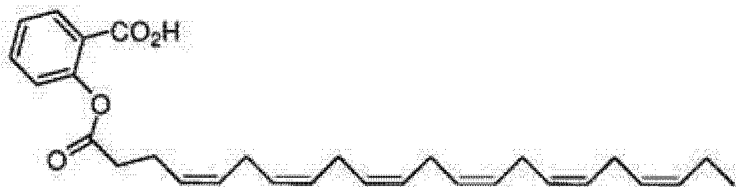


4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中所述化合物是

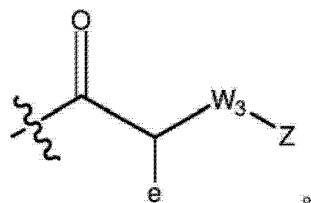


5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Q 是 Z。

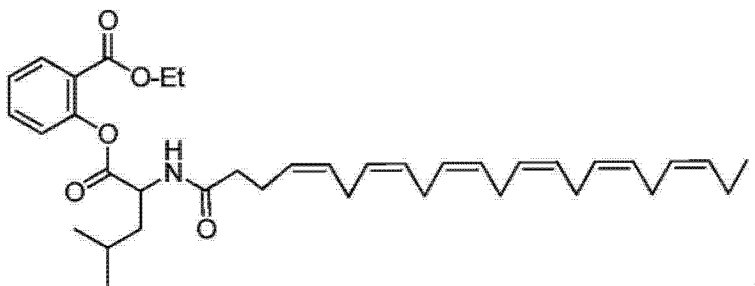
6. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中所述化合物是



7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Q 是



8. 如权利要求 5 所述的化合物,其中所述化合物是

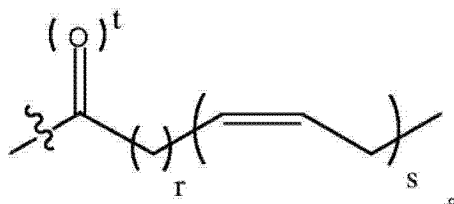


9. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 Q 是 Z 且 Z 是 H。

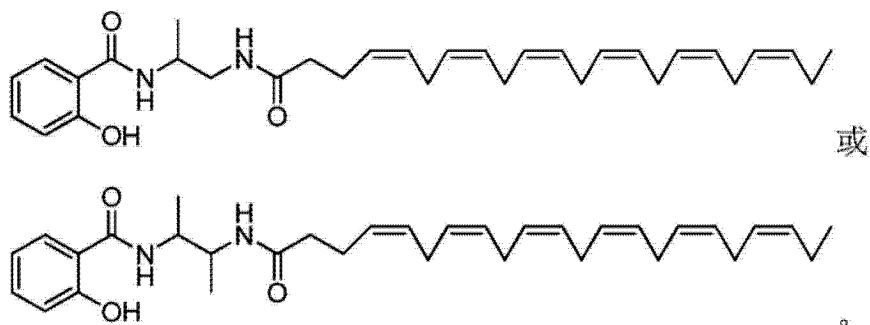
10. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 n、o、p 和 q 的两者各自是 1。

11. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 W₁ 和 W₂ 各自是 NH。

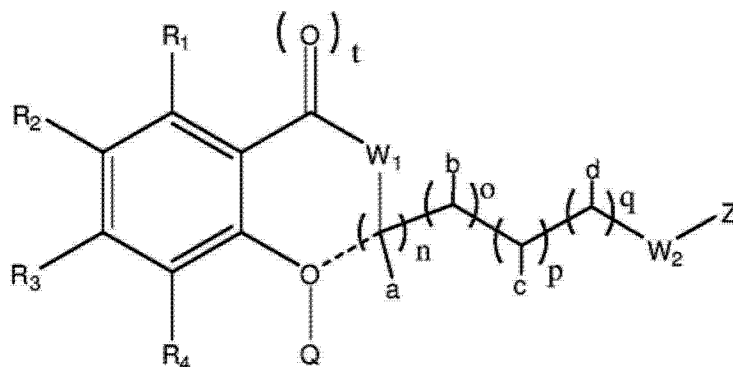
12. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 r 是 3, s 是 5, t 是 1, 且 Z 是



13. 如权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物是



14. 一种药物组合物,其包含式 I 化合物,



式 I

或其药学上可接受的盐或立体异构体,

其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(=O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(=O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(=O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、和 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$;

W_1 是 NH 且 W_2 是不存在、O 或 NH;

----- 不存在;

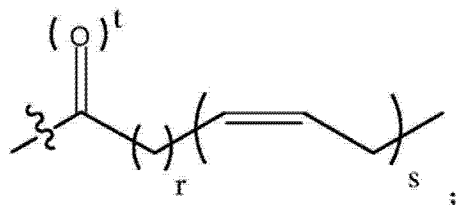
a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(=O)OH$;

b 是 H、 CH_3 、 $C(=O)OH$ 或 $O-Z$;

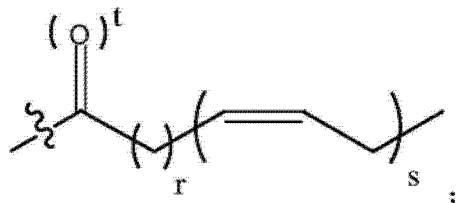
d 是 H 或 $C(=O)OH$;

n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

各 Z 是 H 或



条件是所述化合物中存在至少一个

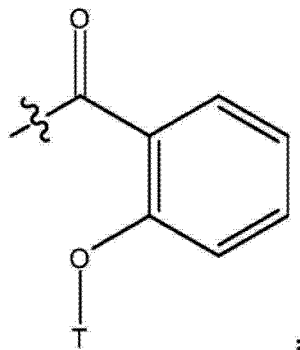
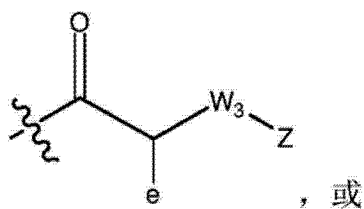


各 r 独立地是 2 或 3;

各 s 独立地是 5 或 6;

各 t 独立地是 0 或 1;

Q 是 $C(=O)CH_3$ 、Z、



e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;

W₃ 是不存在、-O- 或 -N(R)- ;

R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基 ; 且

T 是 H、C(O)CH₃ 或 Z ;

和药学上可接受的载剂。

脂肪酸乙酰化的水杨酸酯及其用途

[0001] 优先权

[0002] 本申请案要求 2009 年 1 月 30 日提交的美国临时申请案第 61/148,658 号,2008 年 10 月 10 日提交的美国临时申请案第 61/104,363 号,2008 年 10 月 10 日提交的美国临时申请案第 61/104,364 号,2008 年 10 月 10 日提交的美国临时申请案第 61/104,366 号和 2008 年 7 月 8 日提交的美国临时申请案第 61/078,983 号的权益。本申请案依赖于这些申请案的全部揭示内容,并以引用的方式将其并入本申请案中。

技术领域

[0003] 本发明涉及脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物,脂肪酸乙酰化的二氟尼柳衍生物,和脂肪酸乙酰化的三氟柳衍生物(“本发明化合物”);包含有效量的脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物,脂肪酸乙酰化的二氟尼柳衍生物和/或脂肪酸乙酰化的三氟柳衍生物(“本发明化合物”)的组合物;和用于治疗或预防炎症性疾病的方法,其包含投与有效量的本发明化合物。本文提到的所有的专利、专利申请案和出版物据此以引用的方式全部并入。

背景技术

[0004] 炎症途径成为许多慢性和急性疾病的关键的病理生理学的基础。在许多慢性病症中未解决的炎症是重要的,慢性病症包括但不限于心脏病、动脉粥样硬化、1 型和 2 型糖尿病、血脂障碍、哮喘、关节炎(包括类风湿性关节炎(RA))、骨关节炎、囊性纤维化、肌肉萎缩病(包括肌营养不良)、疼痛、胰岛素抵抗性、氧化应激、炎症肠病(IBD)(包括结肠炎和克罗恩病)和神经变性疾病(包括阿尔兹海默病)。

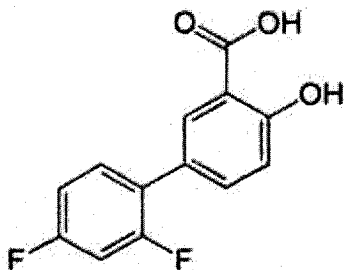
[0005] 在近几年中,炎症的研究已经深入到细胞。已经鉴定了调节控制包括促炎症应答和抗炎症应答在内的炎症应答的基因表达的细胞信号传导分子。平衡编码抗炎因子和促炎症因子的基因的中枢调节子之一是核因子 Kappa Beta(NF κ B)。NF κ B 是包括 p50(NF κ B1)、p52(NF κ B2)、p65(RelA)、c-Rel 和 RelB 的转录因子家族。由于 NF κ B 抑制因子 I κ B 的复合,这些核因子保持为细胞质中无活性的状态的复合物或二聚体对。I κ B 蛋白包括 I κ B α 、I κ B β 和 I κ B ϵ ,但也存在其它类型。无活性的 NF κ B 复合物通过利用激酶如 IKK β 磷酸化 I κ B 蛋白从细胞质释放。调节 NF κ B 活性的激酶通过免疫应答或细胞应激活化。因而,在细胞质 NF κ B 复合物如 I κ B/p65/p50 中,I κ B 通过激酶如 IKK β 磷酸化并向细胞核释放 NF κ B 的二聚体对,如 p65/p50。在细胞核中,NF κ B 调节促炎症因子的基因表达,促炎症因子如像 TNF α 、IL-6 和 IL-1 β 的细胞因子,以及如环氧化酶-2(COX-2)的酶,环氧化酶-2 是将花生四烯酸转化成前列腺素 H₂(PGH₂)的酶之一。这些因子在多个组织中诱导炎症。此外,取决于细胞环境和 NF κ B,核因子释放的 NF κ B 可以引起抗炎基因的表达。

[0006] 水杨酸酯和其它非甾体抗炎药(NSAID)可以影响 NF κ B 途径,使人利用这些药物缓解和减轻炎症。阿司匹林和 COX 抑制剂通过经丝氨酸 530(COX-1)或丝氨酸 516(COX-2)的乙酰化可逆地或不可逆地阻断疏水通道的通路用以减轻炎症。对于具有羧酸酯基团的一些选择性 NSAID,与精氨酸 120 存在显著的电荷-电荷相互作用。这一结合或相互作用阻断

了形成 PGH_2 的环氧化酶。水杨酸酯不会不可逆地抑制环氧化酶, 因为其缺乏酰化 COX 酶的能力, 且如果有的话在体内有关的浓度下很少对 COX 酶产生直接抑制作用。已经显示水杨酸酯抑制 IKK β 的活性, 从而抑制 NF κ B, 导致已诱导 COX-2 表达的炎性状态中 COX-2 的表达减少。

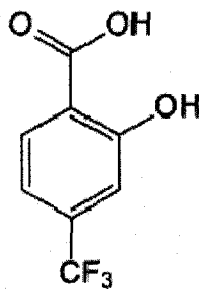
[0007] NSAID 的另一实例是二氟尼柳:

[0008]



[0009] NSAID 的又一实例是三氟柳:

[0010]



[0011] 二氟尼柳和三氟柳通常用于减轻由骨关节炎和类风湿性关节炎引起的疼痛、触痛、肿胀和僵硬, 并一般用于减轻轻度至中度疼痛。

[0012] 由于副作用, 水杨酸酯治疗中出现问题, 其意味着需要开发并寻求降低 NF κ B 活性的替代方法。当口服给予时, 一些水杨酸酯具有在长时间的长期投与后引起胃溃疡的主要缺点。此外, 水杨酸酯可以是强的刺激剂, 认为这是由这些 COX 抑制剂的高的局部浓度引起。阿司匹林的许多不期望的作用由 COX 或 NF κ B 途径的不适当的抑制引起。虽然 NSAID 抑制 COX 且是有效的抗炎剂, 但是不良作用限制了它们的用途。

[0013] 调节 NF κ B 活性的其它抗炎剂是 Ω -3 多不饱和脂肪酸 (PUFA)。 Ω -3 脂肪酸也减少 NF κ B 的激活子 IL-1, 且增加抗炎的细胞因子, 如 IL-10 和脂肪因子 (adipokine) 如脂联素。含油的冷水性鱼如鲑鱼、鳟鱼、鲱鱼和鲭鱼是饮食性海洋 Ω -3 脂肪酸的来源, 其中二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 是主要的海洋来源的 Ω -3 脂肪酸。多叶绿色蔬菜和一些豆类、坚果或油, 如大豆油、核桃油、亚麻子油和菜籽油也是 Ω -3 脂肪酸的丰富的饮食来源。

[0014] Ω -3 脂肪酸的抗炎效果已经广泛地研究, 在几种慢性炎性疾病中具有阳性结果。TNF α 和 IL-6 是在炎性过程中显著增加的细胞因子, 且通常作为炎症的标志物测量。已经显示 Ω -3PUFA 的更大的摄取与较低水平的循环 TNF α 和 IL-6 强烈相关 (费鲁奇 (Ferrucci) 等, 2006)。此外, Ω -3PUFA 的较高的摄取也与抗炎标志物的增加的水平相关, 所述抗炎标志物包括良好表征的抗炎细胞因子 IL-10 (费鲁奇 (Ferrucci) 等, 2006)。结

肠炎的动物模型表明鱼油降低结肠损伤和炎症、体重下降和死亡率。IBD 患者中鱼油补充已经显示调节炎性介体的水平且可有利于诱导和维持溃疡性结肠炎的减轻。

[0015] 在 RA 和其它炎性病况的治疗中,副作用限制了 NSAID 的使用。临床试验显示 39% 的补充鱼肝油的 RA 患者能够将他们的日 NSAID 需要量减少大于 30%。 Ω -3 脂肪酸已经用于降低由心律失常引起的猝死的风险,已经用作饮食补充剂,并且 Ω -3 脂肪酸的乙酯作为联合治疗用于治疗血脂障碍。

[0016] 此外,已经显示 Ω -3 脂肪酸在血糖正常的人和肥胖个体中改善胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性。还已经显示 Ω -3 脂肪酸在具有炎性表型的肥胖和非肥胖的患者中改善胰岛素抵抗。已经显示在超重的高血压个体中通过用 Ω -3 脂肪酸治疗,改善了脂质、葡萄糖和胰岛素代谢。

[0017] DHA 或 EPA, C22 和 C20 Ω -3 脂肪酸代谢成活性的抗炎代谢物,其中一些包括消散素(resolving)和保护素,并激活多种抗炎途径。

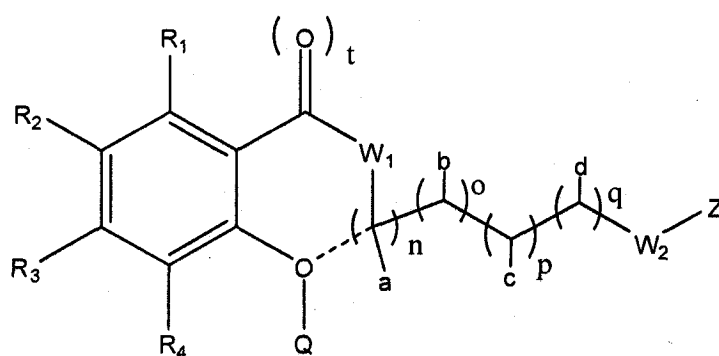
[0018] 在治疗上述疾病中以下能力将是非常有益的:钝化促炎途径,例如影响 C-反应性蛋白(CRP)、TNF α 和 IL-6 细胞因子的水平的那些途径,同时通过分流 Ω -3 脂肪酸如 DHA 和 EPA 进入代谢途径刺激抗炎途径,其最终产生消退炎症的消散素、保护素和其它代谢物。炎症可能特别易受抑制促炎途径和上调抗炎途径的两面攻击影响。

发明内容

[0019] 本发明部分地基于发现脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物和其经过证实的同时上调抗炎途径和下调促炎途径的效果。本发明还部分地基于发现脂肪酸乙酰化的二氟尼柳衍生物和其上调抗炎途径和下调促炎途径。此外,本发明部分地基于发现脂肪酸乙酰化的三氟尼柳衍生物和其上调抗炎途径和下调促炎途径。这些新的化合物用于与炎症相关的疾病的治疗或预防。

[0020] 因此,一方面,描述了式 I 化合物:

[0021]



式 I

[0022] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[0023] 其中

[0024] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$

基、 $-O-C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基和 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[0025] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[0026] ----- 表示任选的键, 当存在时其要求 Q 是不存在；

[0027] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

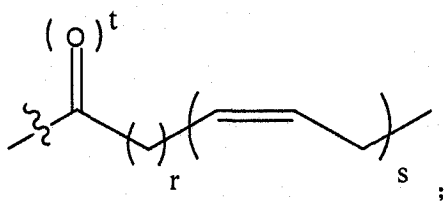
[0028] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0029] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0030] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

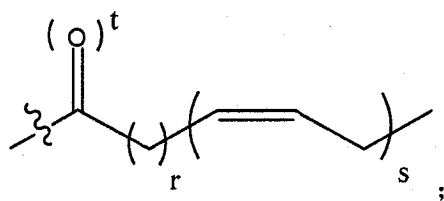
[0031] 各 Z 是 H 或

[0032]



[0033] 条件是化合物中存在至少一个

[0034]



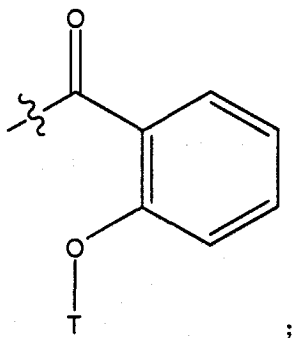
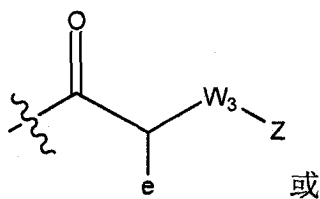
[0035] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0036] 各 s 独立地是 5 或 6；

[0037] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0038] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、Z、

[0039]



[0040] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者；

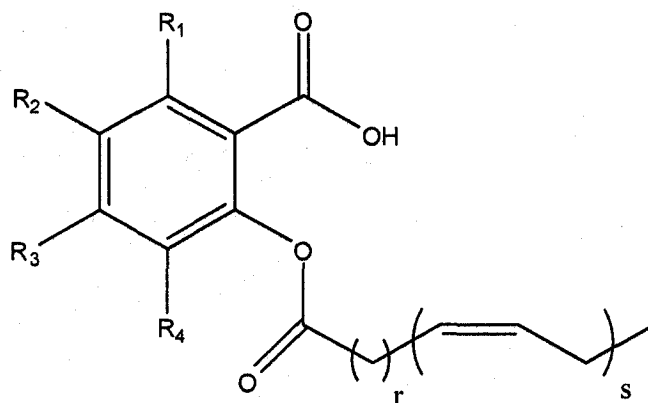
[0041] W_3 是不存在、-O- 或 -N(R)-;

[0042] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基;且

[0043] T 是 H、 $C(O)CH_3$ 或 Z。

[0044] 另一方面,描述了式 Ia 化合物:

[0045]



式 Ia

[0046] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体:

[0047] 其中

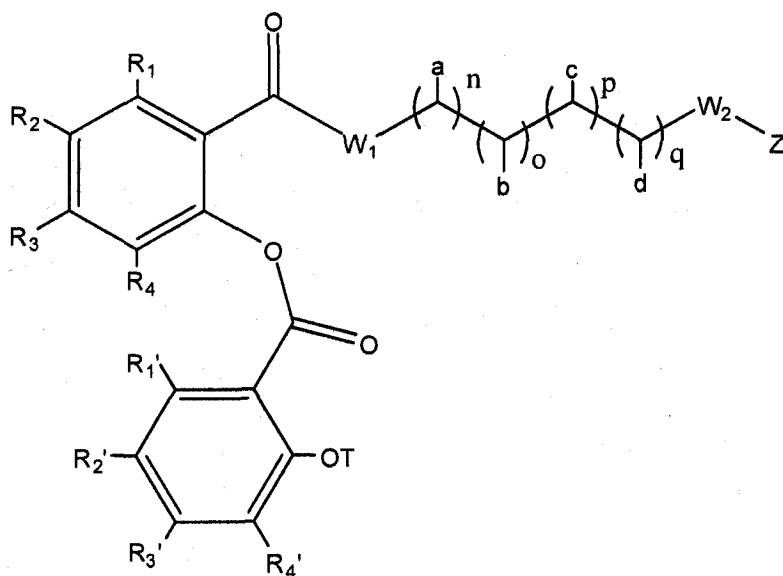
[0048] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$;

[0049] r 是 2 或 3;且

[0050] s 是 5 或 6。

[0051] 另一方面,描述了式 Ib 化合物:

[0052]



式 Ib

[0053] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[0054] 其中

[0055] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 和 R_4' 各自独立地选自由以下组成的群组：H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[0056] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH，或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时，那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[0057] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

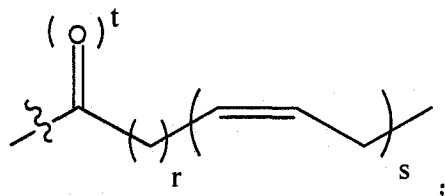
[0058] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0059] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0060] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

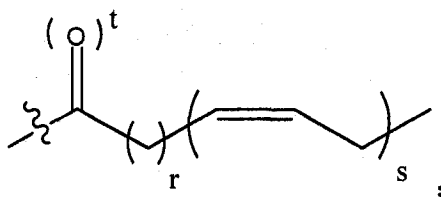
[0061] 各 Z 是 H 或

[0062]



[0063] 条件是化合物中存在至少一个

[0064]



[0065] 各 r 独立地是 2 或 3；

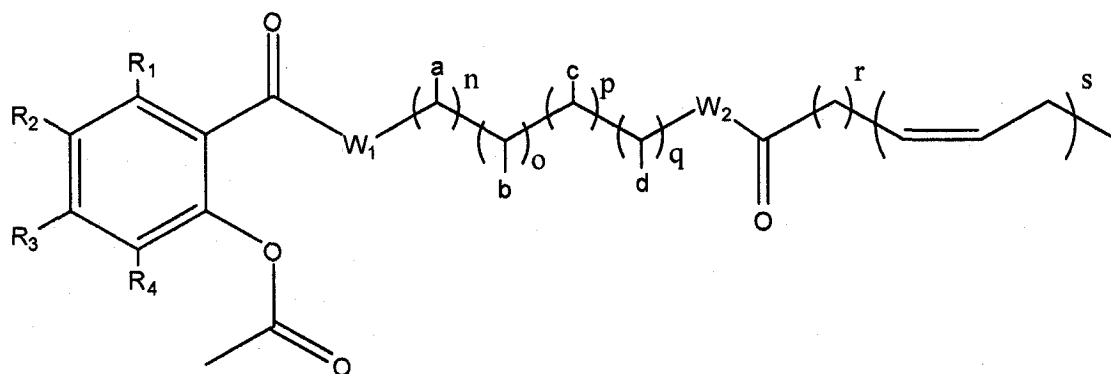
[0066] 各 s 独立地是 5 或 6；

[0067] 各 t 是 0 或 1；且

[0068] T 是 H、 $C(O)CH_3$ 或 Z。

[0069] 另一方面，描述了式 Ic 化合物：

[0070]



式 Ic

[0071] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、对映体和立体异构体，

[0072] 其中

[0073] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自以下组成的群组： H 、 Cl 、 F 、 CN 、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[0074] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、 O 或 NH ，或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时，那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[0075] a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

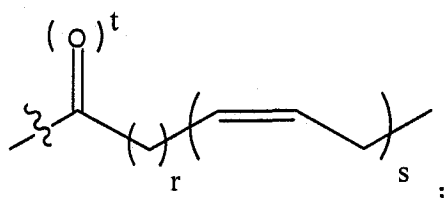
[0076] b 是 H 、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0077] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0078] n 、 o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

[0079] Z 是 H ，或

[0080]



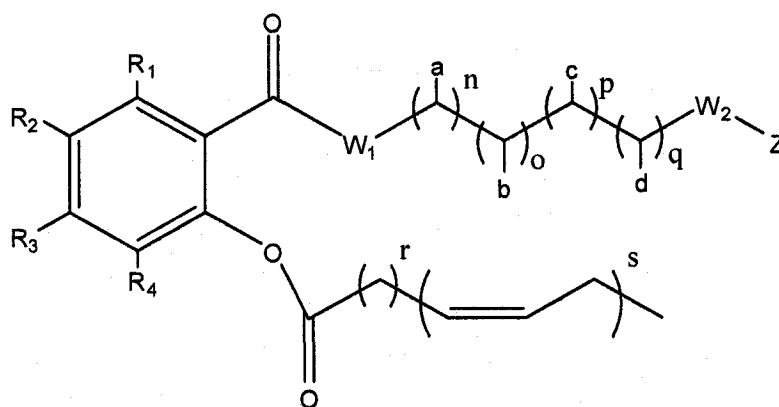
[0081] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0082] 各 s 独立地是 5 或 6；且

[0083] t 是 0 或 1。

[0084] 另一方面，描述了式 Id 化合物：

[0085]



式 Id

[0086] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0087] 其中

[0088] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自以下组成的群组： H 、 Cl 、 F 、 CN 、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[0089] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分;

[0090] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

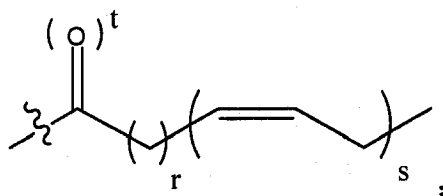
[0091] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;

[0092] d 是 H 或 $C(O)OH$;

[0093] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

[0094] Z 是 H, 或

[0095]



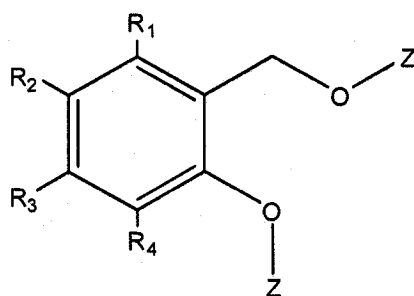
[0096] 各 r 独立地是 2 或 3;

[0097] 各 s 独立地是 5 或 6; 且

[0098] 各 t 独立地是 0 或 1。

[0099] 另一方面, 描述了式 Ie 化合物:

[0100]



式 Ie

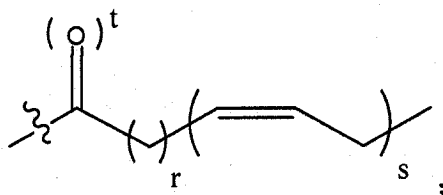
[0101] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[0102] 其中

[0103] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$;

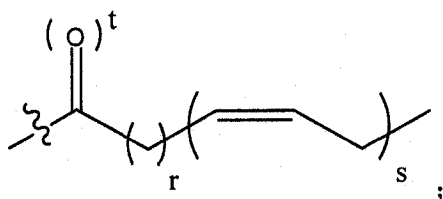
[0104] 各 Z 独立地是 H、 $-C(O)CH_3$ 或

[0105]



[0106] 条件是化合物中存在至少一个

[0107]



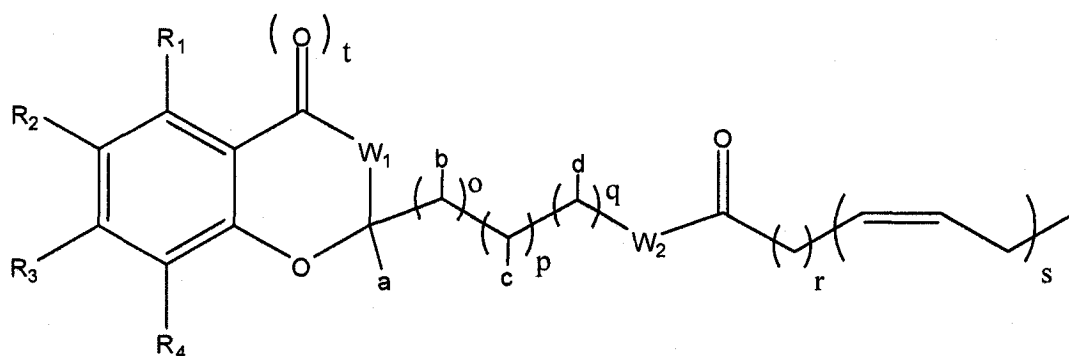
[0108] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0109] 各 s 独立地是 5 或 6；且

[0110] 各 t 独立地是 0 或 1。

[0111] 另一方面，描述了式 If 化合物：

[0112]



式 If

[0113] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0114] 其中

[0115] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组：H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[0116] W_1 是 O 或 NH；

[0117] W_2 是不存在、O 或 NH；

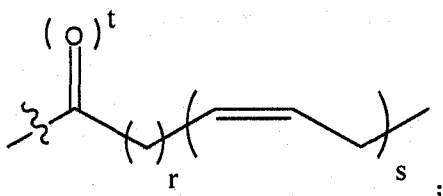
[0118] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

[0119] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0120] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0121] Z 是 H，或

[0122]



[0123] o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

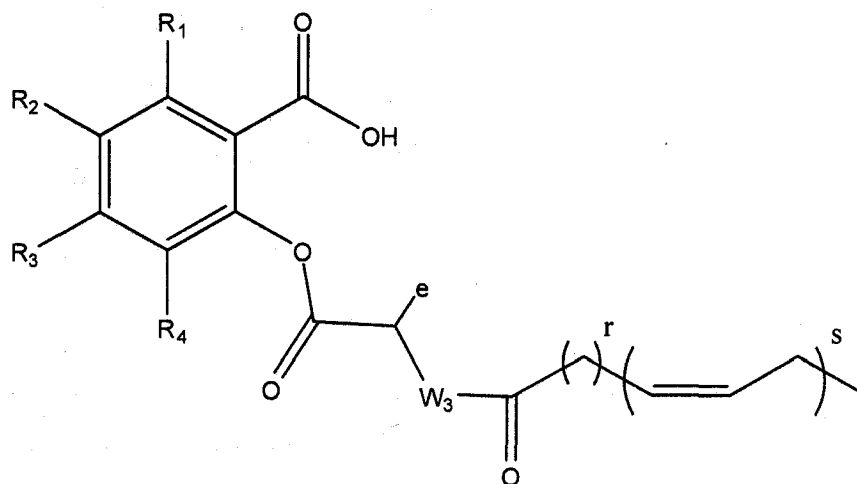
[0124] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0125] 各 s 独立地是 5 或 6；且

[0126] 各 t 独立地是 0 或 1。

[0127] 另一方面,描述了式 Ig 化合物:

[0128]



式 Ig

[0129] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[0130] 其中

[0131] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$;

[0132] W_3 是不存在、O 或 NR;

[0133] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基;

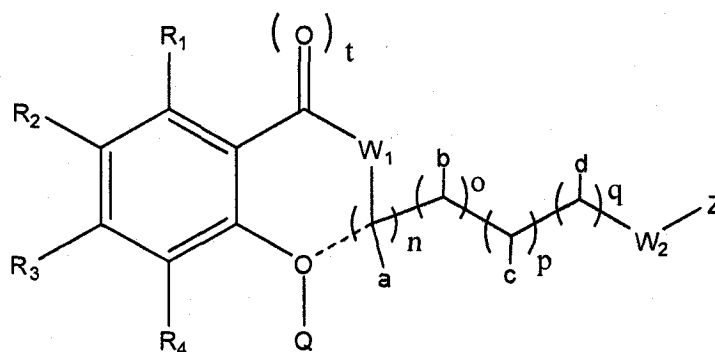
[0134] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者;

[0135] r 是 2 或 3; 且

[0136] s 是 5 或 6。

[0137] 另一方面,描述了式 II 化合物:

[0138]



式 II

[0139] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[0140] 其中

[0141] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$

基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_3\text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基}$ ；

[0142] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[0143] ----- 表示任选的键, 当存在时则其要求 Q 是不存在；

[0144] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ；

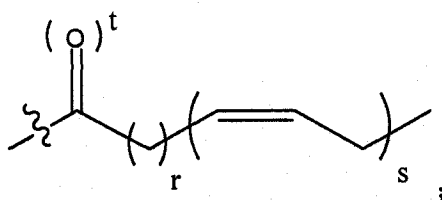
[0145] b 是 H、 CH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $\text{O}-\text{Z}$ ；

[0146] d 是 H 或 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ；

[0147] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

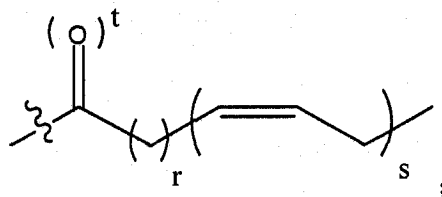
[0148] 各 Z 是 H 或

[0149]



[0150] 条件是化合物中存在至少一个

[0151]



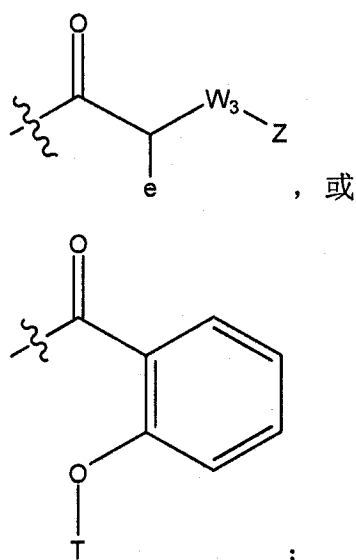
[0152] 各 r 独立地是 7；

[0153] 各 s 独立地是 3；

[0154] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0155] Q 是不存在、H、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、Z、

[0156]



[0157] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者;

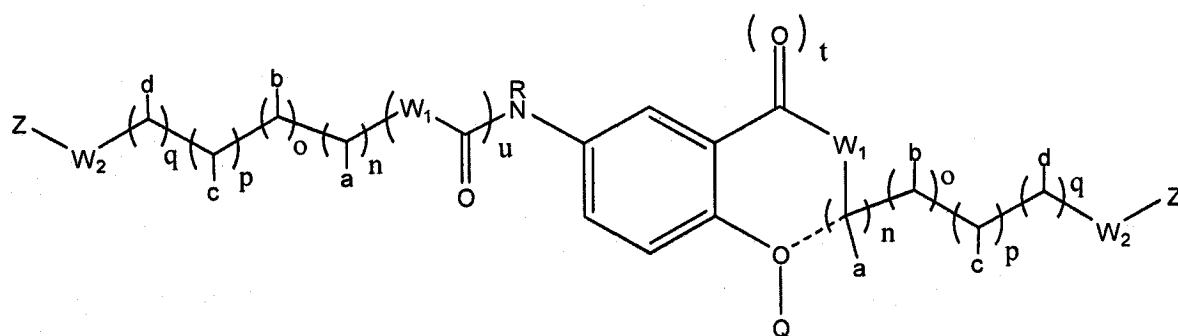
[0158] W_3 是不存在、-0- 或 $-N(R)-$;

[0159] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基 ; 且

[0160] T 是 H、C(O)CH₃ 或 Z。

[0161] 另一方面,描述了式 III 化合物:

[0162]



式 III

[0163] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0164] 其中

[0165] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、0 或 NH, 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分;

[0166] ----- 表示任选的键,当存在时其要求 Q 是不存在;

[0167] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；

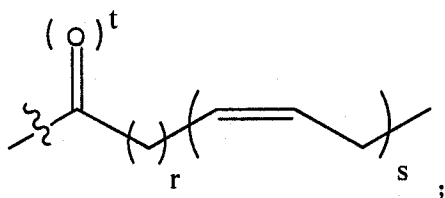
[0168] 各 b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[0169] 各 d 是 H 或 C(O)OH;

[0170] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

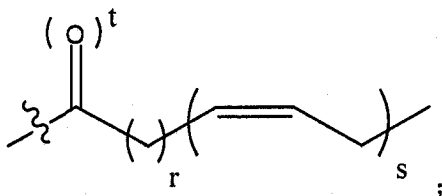
[0171] 各 Z 是 H 或

[0172]



[0173] 条件是化合物中存在至少一个

[0174]



[0175] 各 r 独立地是 2、3 或 7；

[0176] 各 s 独立地是 3、5 或 6；

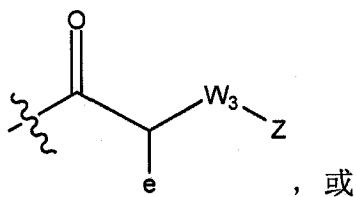
[0177] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0178] u 是 0 或 1；

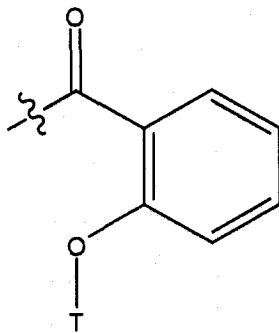
[0179] 条件是当 r 是 7 时, s 是 3；

[0180] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、 Z 、

[0181]



, 或



[0182] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者；

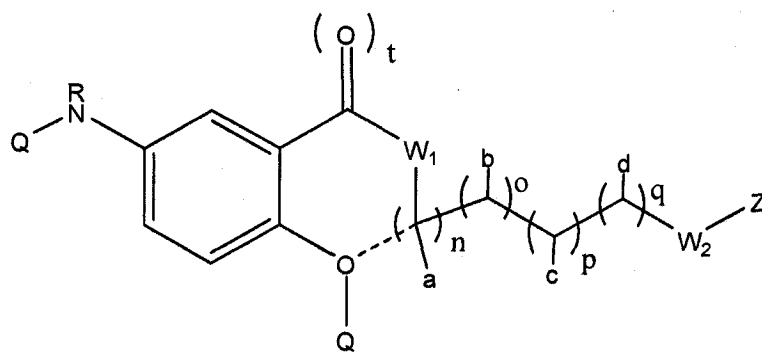
[0183] W_3 是不存在、 $-O-$ 或 $-N(R)-$ ；

[0184] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基；且

[0185] T 是 H、 $C(O)CH_3$ 或 Z 。

[0186] 另一方面, 描述了式 IIIa 化合物：

[0187]



式 IIIa

[0188] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0189] 其中

[0190] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[0191] ——— 表示任选的键, 当存在时其要求 Q 是不存在；

[0192] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

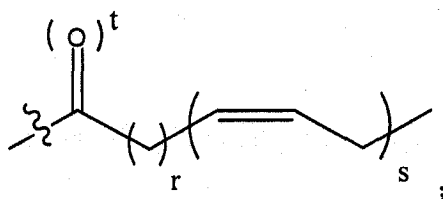
[0193] 各 b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0194] 各 d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0195] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

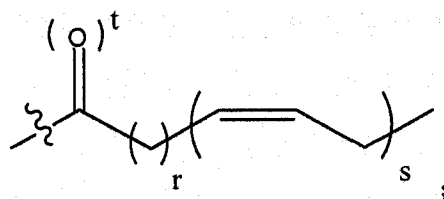
[0196] 各 Z 是 H 或

[0197]



[0198] 条件是化合物中存在至少一个

[0199]



[0200] 各 r 独立地是 2、3 或 7；

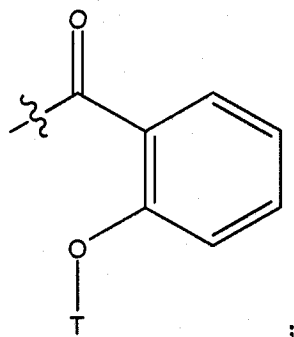
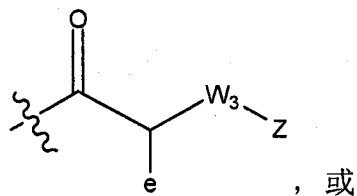
[0201] 各 s 独立地是 3、5 或 6；

[0202] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0203] 条件是当 r 是 7 时, s 是 3；

[0204] 各 Q 是不存在、H、 $C(O)CH_3$ 、Z、

[0205]



[0206] 各 e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;

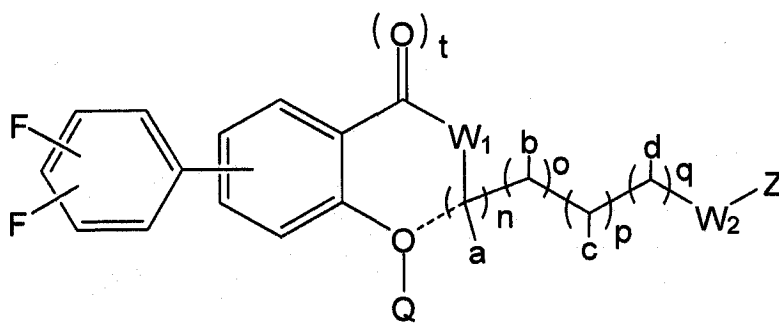
[0207] W_3 是不存在、-O- 或 -N(R)- ;

[0208] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基 ; 且

[0209] T 是 H、C(O)CH₃ 或 Z。

[0210] 另一方面, 本文描述了式 IV 化合物 :

[0211]



式 IV

[0212] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;

[0213] 其中

[0214] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH ;

[0215] ----- 表示任选的键, 当存在时其要求 Q 是不存在 ;

[0216] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH ;

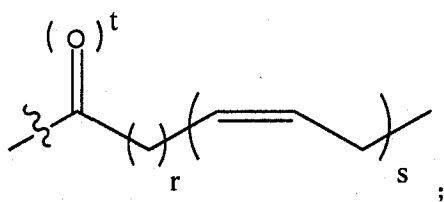
[0217] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z ;

[0218] d 是 H 或 C(O)OH ;

[0219] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;

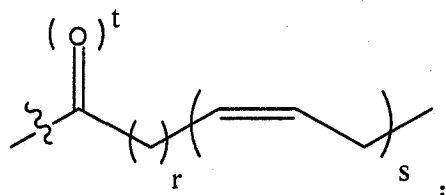
[0220] 各 Z 是 H 或

[0221]



[0222] 条件是化合物中存在至少一个

[0223]



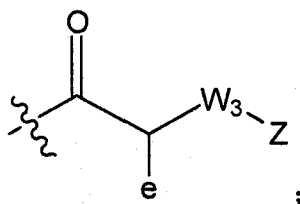
[0224] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0225] 各 s 独立地是 5 或 6；

[0226] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0227] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、 Z ，或

[0228]



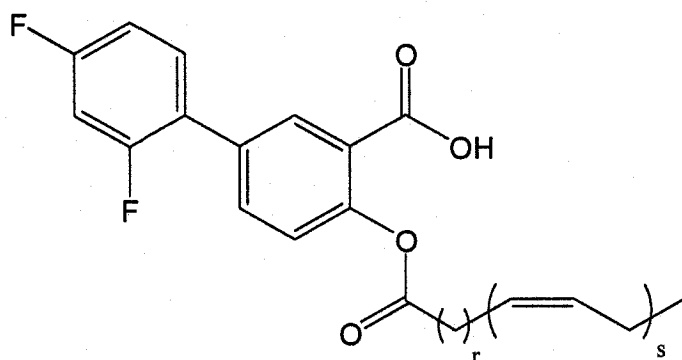
[0229] e 是 H 、 $-C(O)OH$ ，或天然存在的氨基酸侧链中的任一者；

[0230] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ ；且

[0231] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基。

[0232] 另一方面，描述了式 IVa 化合物：

[0233]



式 IVa

[0234] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

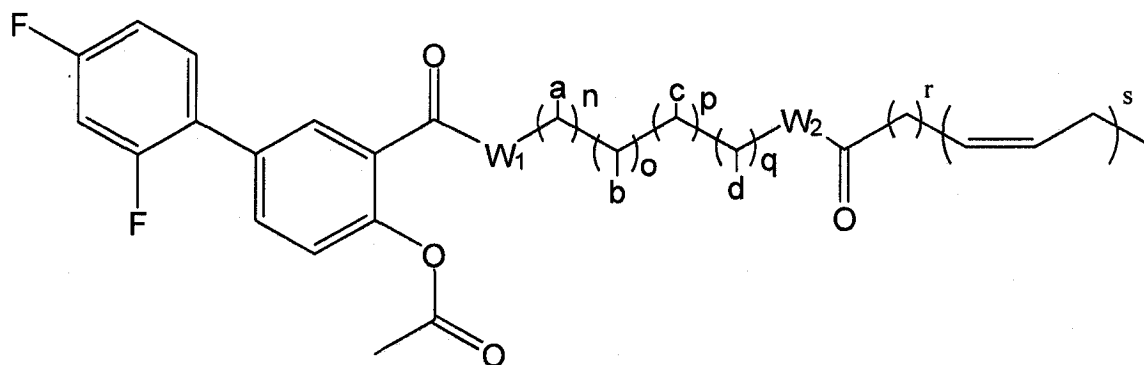
[0235] 其中

[0236] r 是 2 或 3；且

[0237] s 是 5 或 6。

[0238] 另一方面,描述了式 IVb 化合物:

[0239]



式 IVb

[0240] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、对映体和立体异构体,

[0241] 其中

[0242] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH;

[0243] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

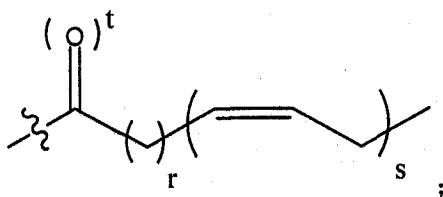
[0244] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;

[0245] d 是 H 或 $C(O)OH$;

[0246] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

[0247] Z 是 H 或

[0248]



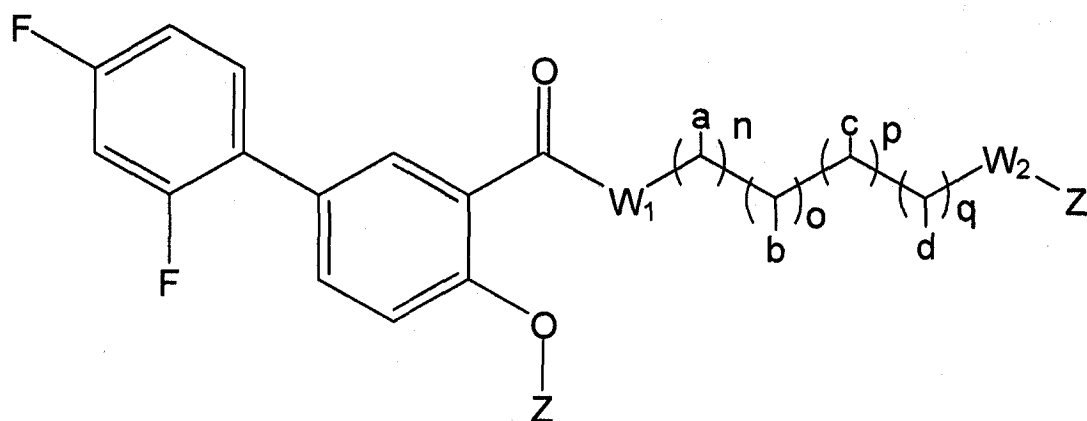
[0249] 各 r 独立地是 2 或 3;

[0250] 各 s 独立地是 5 或 6;且

[0251] t 是 0 或 1。

[0252] 另一方面,描述了式 IVc 化合物:

[0253]



式 IVc

[0254] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0255] 其中

[0256] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH；

[0257] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

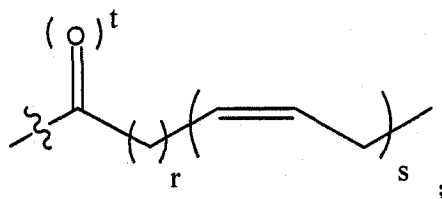
[0258] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0259] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0260] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

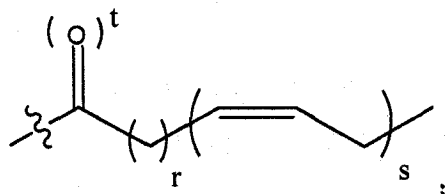
[0261] 各 Z 独立地是不存在、H、或

[0262]



[0263] 条件是化合物中存在至少一个

[0264]



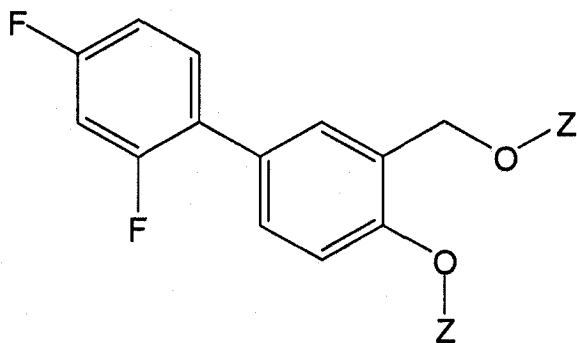
[0265] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0266] 各 s 独立地是 5 或 6；且

[0267] 各 t 独立地是 0 或 1。

[0268] 另一方面，描述了式 IVd 化合物：

[0269]



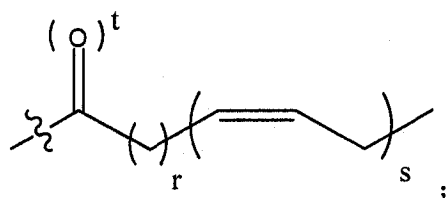
式 IVd

[0270] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0271] 其中

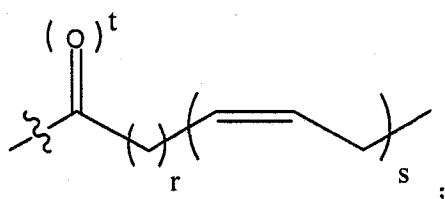
[0272] 各 Z 独立地是不存在、H、或

[0273]



[0274] 条件是化合物中存在至少一个

[0275]



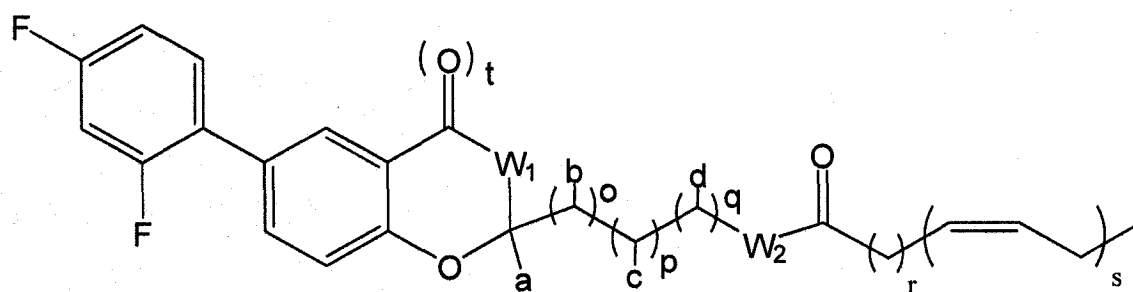
[0276] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0277] 各 s 独立地是 5 或 6；且

[0278] 各 t 独立地是 0 或 1。

[0279] 另一方面，描述了式 IVe 化合物：

[0280]

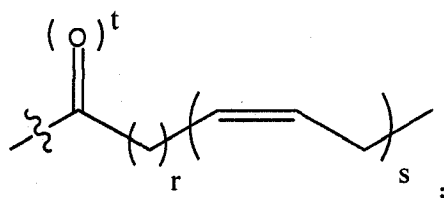


式 IVe

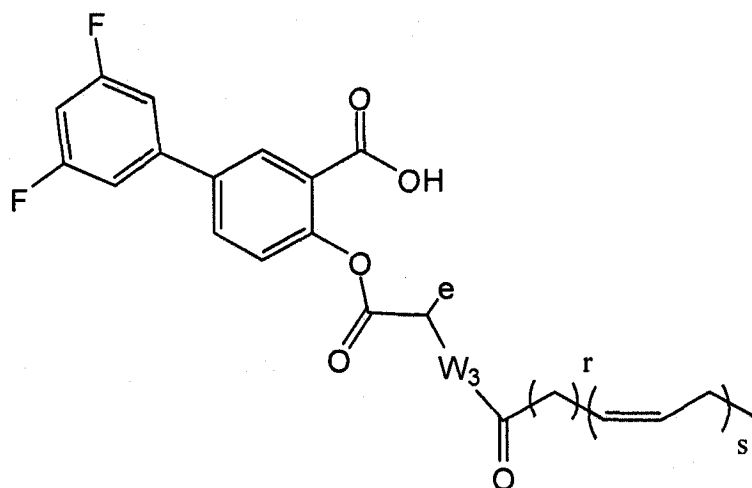
[0281] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0282] 其中

- [0283] W_1 是 O 或 NH ;
 [0284] W_2 是不存在、O 或 NH ;
 [0285] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;
 [0286] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;
 [0287] d 是 H 或 $C(O)OH$;
 [0288] o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;
 [0289] Z 是 H 或
 [0290]



- [0291] 各 r 独立地是 2 或 3 ;
 [0292] 各 s 独立地是 5 或 6 ;且
 [0293] 各 t 独立地是 0 或 1。
 [0294] 另一方面,描述了式 IVf 化合物 :
 [0295]

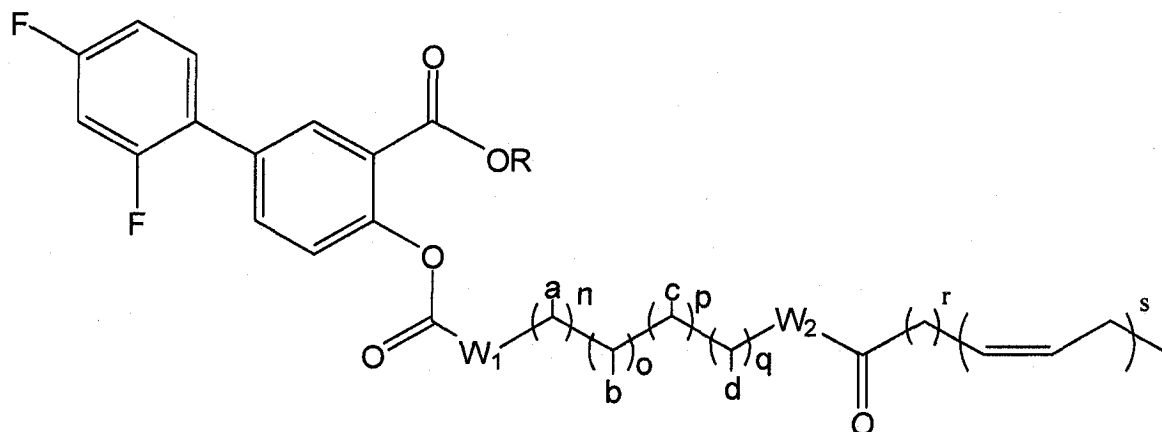


式 IVf

- [0296] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;
 [0297] 其中
 [0298] e 是 H、 $-C(O)OH$, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;
 [0299] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$;且
 [0300] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基,
 [0301] r 是 2 或 3 ;且
 [0302] s 是 5 或 6。

[0303] 另一方面,描述了式 IVg 化合物:

[0304]



式 IVg

[0305] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[0306] 其中

[0307] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

[0308] W₁ 和 W₂ 各自独立地是不存在、O 或 NH;

[0309] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH;

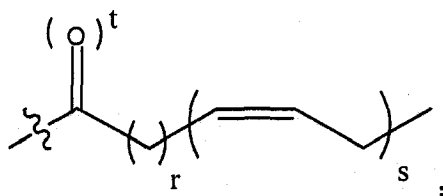
[0310] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z;

[0311] d 是 H 或 C(O)OH;

[0312] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

[0313] Z 是 H 或

[0314]



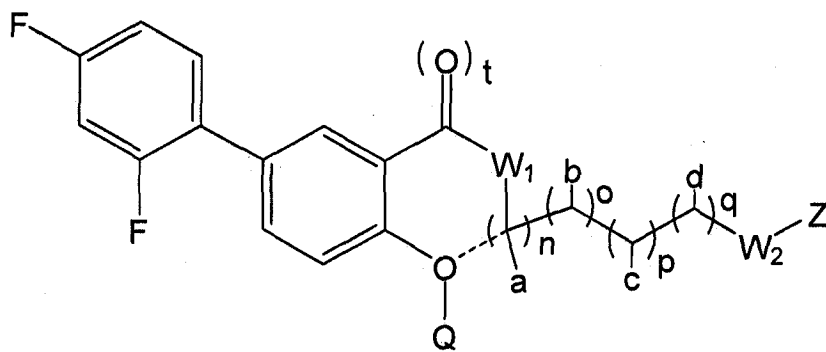
[0315] 各 r 独立地是 2 或 3;

[0316] 各 s 独立地是 5 或 6;且

[0317] 各 t 独立地是 0 或 1。

[0318] 另一方面,描述了式 V 化合物:

[0319]



式 V

[0320] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0321] 其中

[0322] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH；

[0323] ——— 表示任选的键，当存在时则其要求 Q 是不存在；

[0324] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

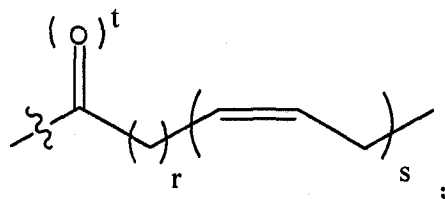
[0325] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0326] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0327] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

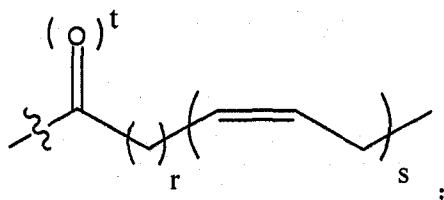
[0328] 各 Z 独立地是不存在、H、或

[0329]



[0330] 条件是化合物中存在至少一个

[0331]

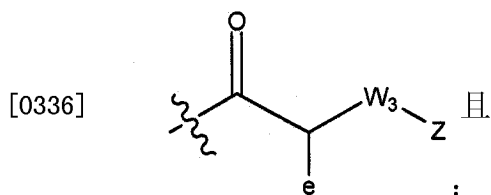


[0332] 各 r 独立地是 7；

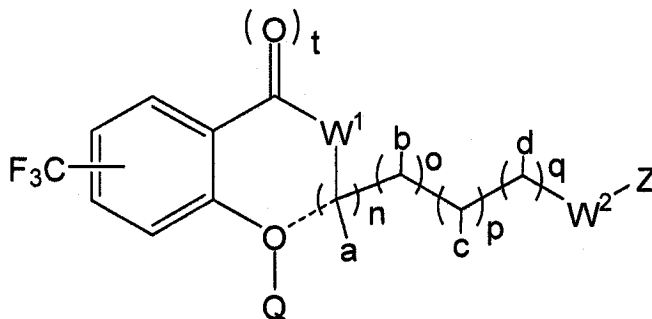
[0333] 各 s 独立地是 3；

[0334] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0335] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、Z，或

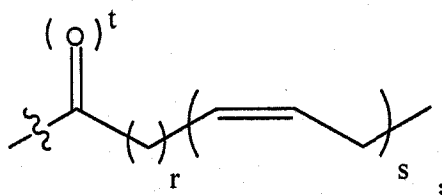


- [0337] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ ；
 [0338] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基，且
 [0339] e 是 H、 $-C(O)OH$ ，或天然存在的氨基酸侧链中的任一者。
 [0340] 另一方面，描述了式 VI 化合物：
 [0341]

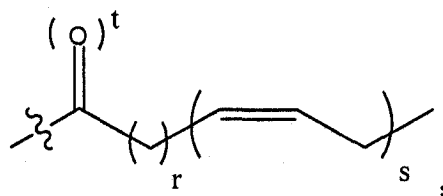


式 VI

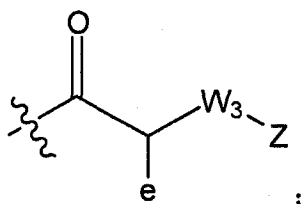
- [0342] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；
 [0343] 其中
 [0344] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH；
 [0345] ----- 表示任选的键，当存在时其要求 Q 是不存在；
 [0346] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；
 [0347] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；
 [0348] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；
 [0349] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；
 [0350] 各 Z 是 H 或
 [0351]



- [0352] 条件是化合物中存在至少一个
 [0353]



- [0354] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3；
 [0355] 各 s 独立地是从 1 至 10 的整数；
 [0356] 各 t 独立地是 0 或 1；
 [0357] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、Z，或
 [0358]



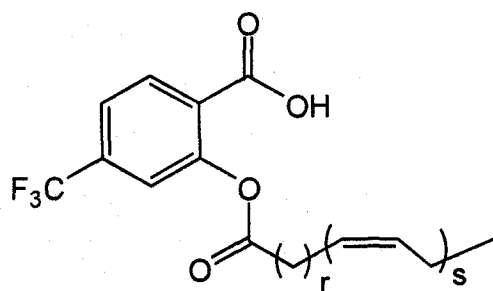
[0359] e 是 H、-C(O)OH, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;

[0360] W₃ 是不存在、-O-、-N(R)- ; 且

[0361] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基。

[0362] 另一方面, 描述了式 VIa 化合物 :

[0363]



式 VIa

[0364] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;

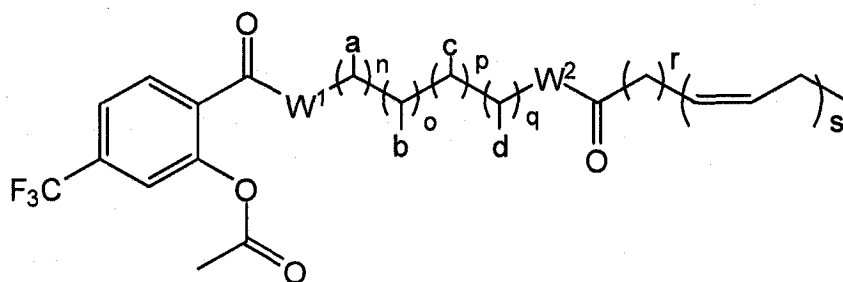
[0365] 其中

[0366] r 是 2 或 3 ; 且

[0367] s 独立地是 5 或 6。

[0368] 另一方面, 描述了式 VIb 化合物 :

[0369]



式 VIb

[0370] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、对映体和立体异构体,

[0371] 其中

[0372] W₁ 和 W₂ 各自独立地是不存在、O 或 NH ;

[0373] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH ;

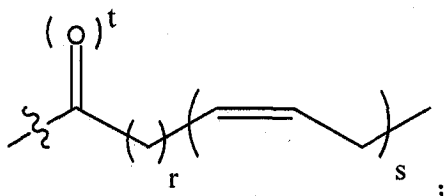
[0374] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z ;

[0375] d 是 H 或 C(O)OH ;

[0376] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;

[0377] Z 是 H 或

[0378]



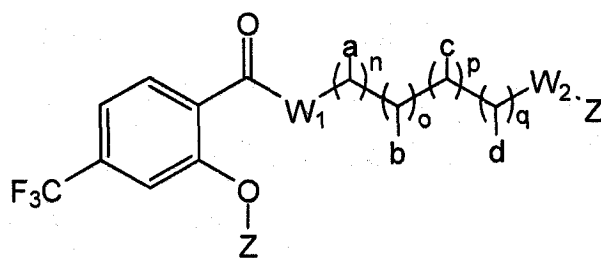
[0379] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0380] 各 s 独立地是 5 或 6；且

[0381] 各 t 独立地是 0 或 1。

[0382] 另一方面，描述了式 VIc 化合物：

[0383]



式 VIc

[0384] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0385] 其中

[0386] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、0 或 NH；

[0387] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；

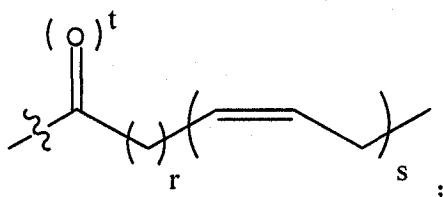
[0388] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[0389] d 是 H 或 C(O)OH；

[0390] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

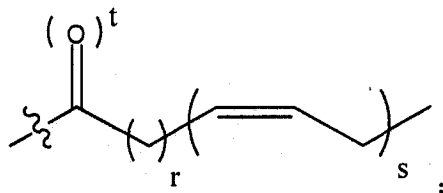
[0391] 各 Z 独立地是不存在、H、或

[0392]



[0393] 条件是至少一个 Z 是

[0394]



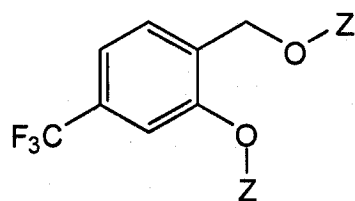
[0395] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0396] 各 s 独立地是 5 或 6；且

[0397] 各 t 独立地是 0 或 1。

[0398] 另一方面,描述了式 VIId 化合物:

[0399]



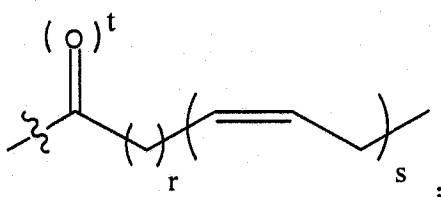
式 VIId

[0400] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[0401] 其中

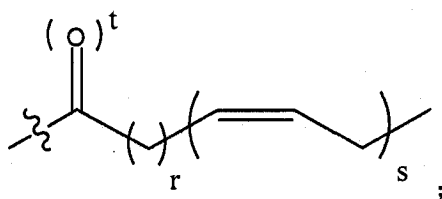
[0402] 各 Z 独立地是 H、-C(O)CH₃ 或

[0403]



[0404] 条件是至少一个 Z 是

[0405]



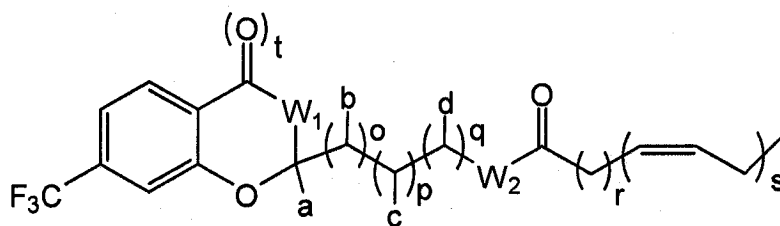
[0406] 各 r 独立地是 2 或 3;

[0407] 各 s 独立地是 5 或 6;且

[0408] 各 t 独立地是 0 或 1。

[0409] 另一方面,描述了式 VIe 化合物:

[0410]



式 VIe

[0411] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[0412] 其中

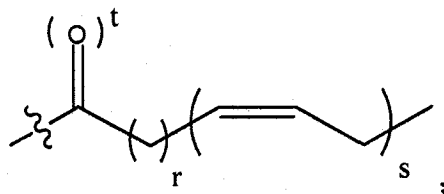
[0413] W₁ 是 0 或 NH;

[0414] W₂ 是不存在、0 或 NH;

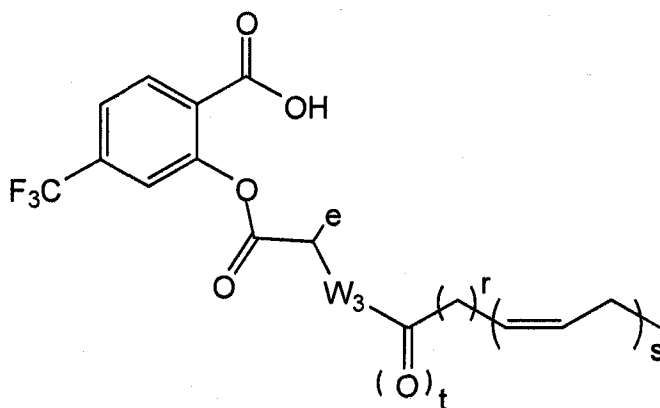
[0415] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH;

[0416] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z;

- [0417] d 是 H 或 C(O)OH ;
 [0418] o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;
 [0419] Z 是 H 或
 [0420]

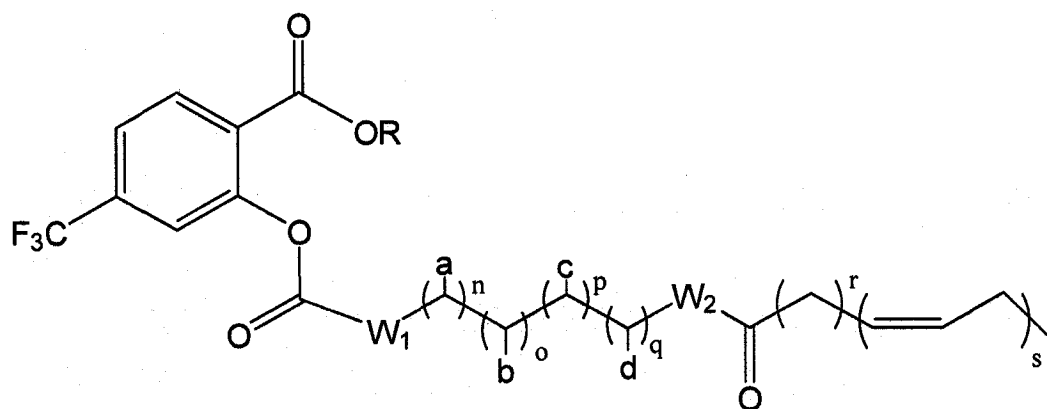


- [0421] 各 r 独立地是 2 或 3 ;
 [0422] 各 s 独立地是 5 或 6 ;且
 [0423] t 独立地是 0 或 1。
 [0424] 另一方面,描述了式 VI f 化合物 :
 [0425]



式 VI f

- [0426] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;
 [0427] 其中
 [0428] e 是 H、-C(O)OH, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;
 [0429] W₃ 是不存在、-O-、-N(R)- ;且
 [0430] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基,
 [0431] r 是 2 或 3 ;
 [0432] s 是 5 或 6 ;且
 [0433] t 是 0 或 1。
 [0434] 另一方面,描述了式 VI g 化合物 :
 [0435]



式 VIg

[0436] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0437] 其中

[0438] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基；

[0439] W₁ 和 W₂ 各自独立地是不存在、O 或 NH；

[0440] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；

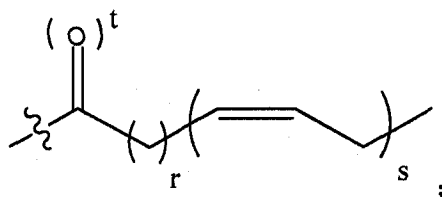
[0441] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[0442] d 是 H 或 C(O)OH；

[0443] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

[0444] Z 是 H 或

[0445]



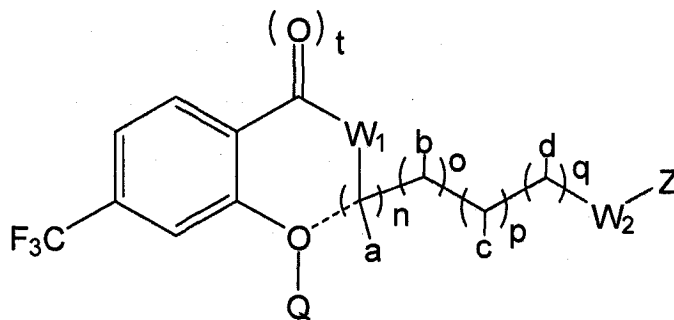
[0446] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0447] 各 s 独立地是 5 或 6；且

[0448] 各 t 独立地是 0 或 1。

[0449] 另一方面，描述了式 VII 化合物：

[0450]

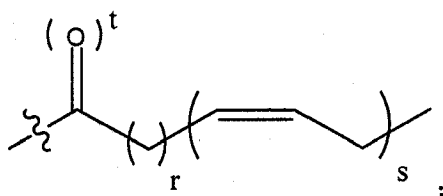


式 VII

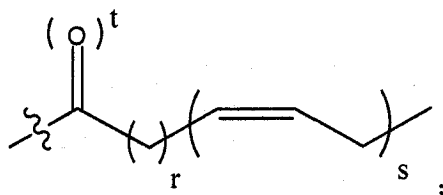
[0451] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0452] 其中

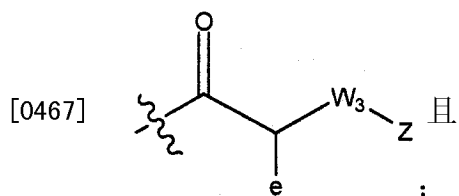
- [0453] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH；
 [0454] ----- 表示任选的键，当存在时则其要求 Q 是不存在；
 [0455] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；
 [0456] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；
 [0457] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；
 [0458] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；
 [0459] 各 Z 是 H 或
 [0460]



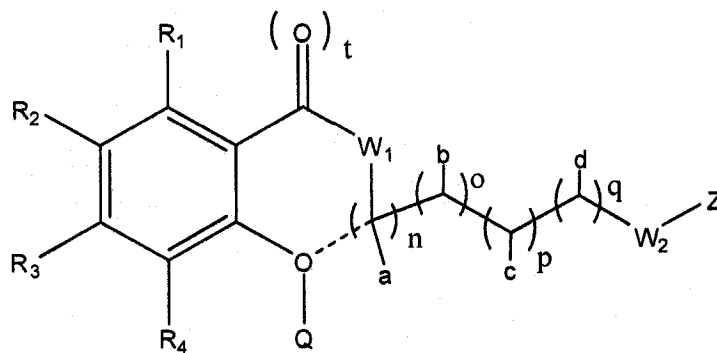
- [0461] 条件是化合物中存在至少一个
 [0462]



- [0463] 各 r 独立地是 7；
 [0464] 各 s 独立地是 3；
 [0465] 各 t 独立地是 0 或 1；
 [0466] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、Z，或



- [0468] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ ；
 [0469] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基；且
 [0470] e 是 H、 $-C(O)OH$ ，或天然存在的氨基酸侧链中的任一者。
 [0471] 另一方面，描述了式 I' 化合物：
 [0472]



式 I'

[0473] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0474] 其中

[0475] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组：H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[0476] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH，或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时，那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[0477] ----- 表示任选的键，当存在时其要求 Q 是不存在；

[0478] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

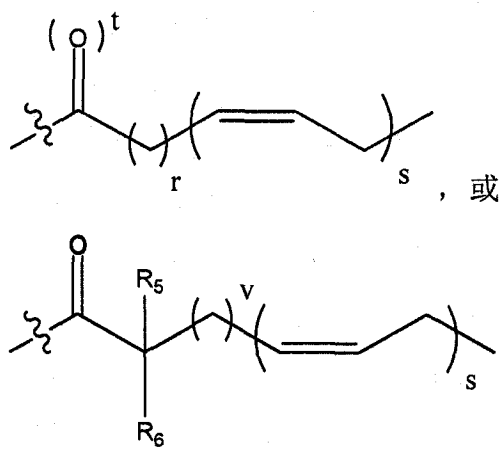
[0479] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0480] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0481] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

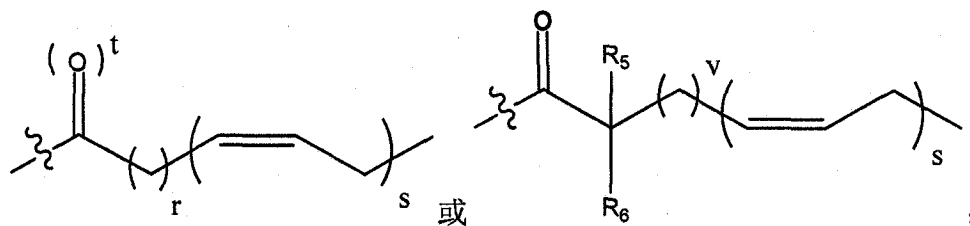
[0482] 各 Z 是 H、

[0483]



[0484] 条件是化合物中存在至少一个

[0485]



[0486] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0487] 各 s 独立地是 5 或 6；

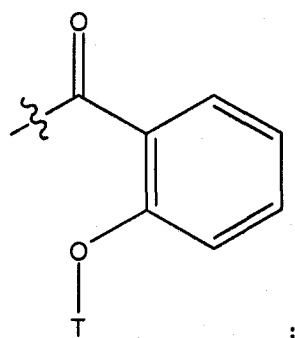
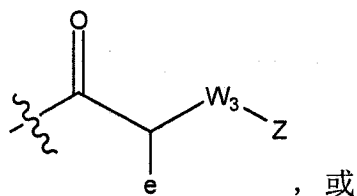
[0488] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0489] 各 v 是 1 或 2；

[0490] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[0491] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、 Z 、

[0492]



[0493] e 是 H ，或天然存在的氨基酸侧链中的任一者；

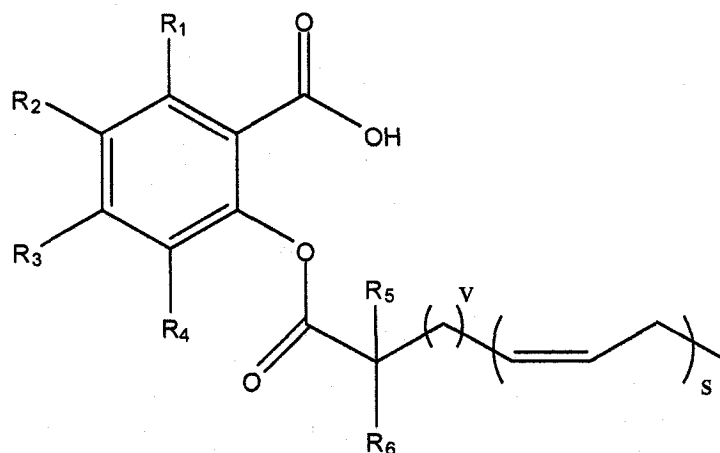
[0494] W_3 是不存在、 $-O-$ 或 $-N(R)-$ ；

[0495] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基；且

[0496] T 是 H 、 $C(O)CH_3$ 或 Z 。

[0497] 另一方面，描述了式 Ia' 化合物：

[0498]



式 Ia'

[0499] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0500] 其中

[0501] R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地选自由以下组成的群组：H、Cl、F、CN、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-C(O)H、-C(O)C₁-C₃ 烷基、-C(O)OC₁-C₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₃ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₃ 烷基)₂、-C₁-C₃ 烷基、-O-C₁-C₃ 烷基、-S(O)C₁-C₃ 烷基和 -S(O)₂C₁-C₃ 烷基；

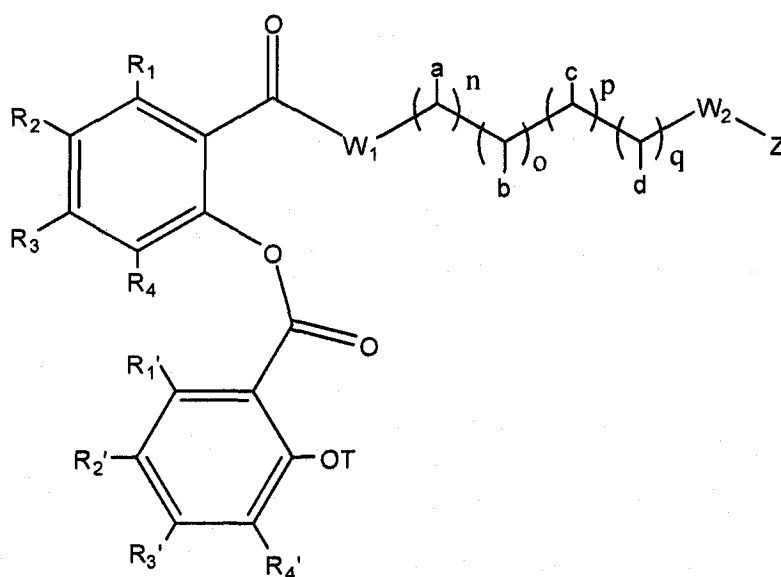
[0502] s 是 5 或 6；

[0503] v 是 1 或 2；且

[0504] R₅ 和 R₆ 各自独立地是氢、氘、C₁-C₄ 烷基、卤素、-OH、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-O- 芳基、-O- 苄基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₃ 烯、-C₁-C₃ 炔、-C(O)C₁-C₄ 烷基、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₃ 烷基)、-S(O)C₁-C₃ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基。

[0505] 另一方面，描述了式 Ib' 化合物：

[0506]



式 Ib'

[0507] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0508] 其中

[0509] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 和 R_4' 各自独立地选自由以下组成的群组：H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[0510] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH，或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时，那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[0511] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

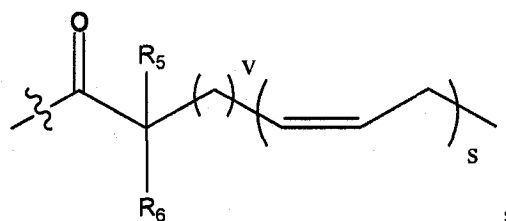
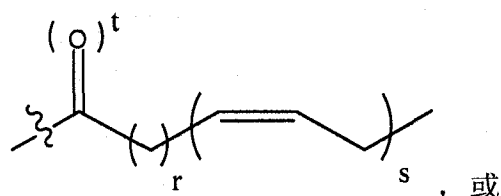
[0512] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0513] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0514] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

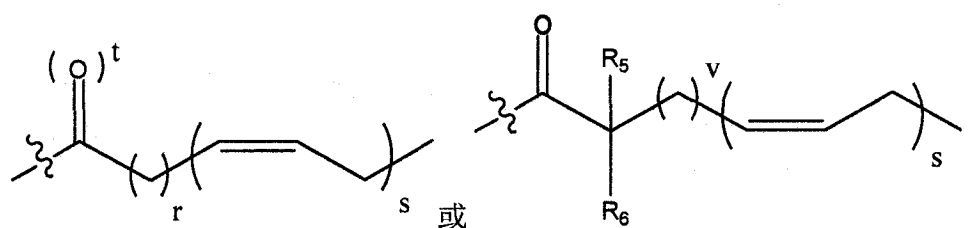
[0515] 各 Z 是 H、

[0516]



[0517] 条件是化合物中存在至少一个

[0518]



[0519] 各 r 独立地是 2 或 3；

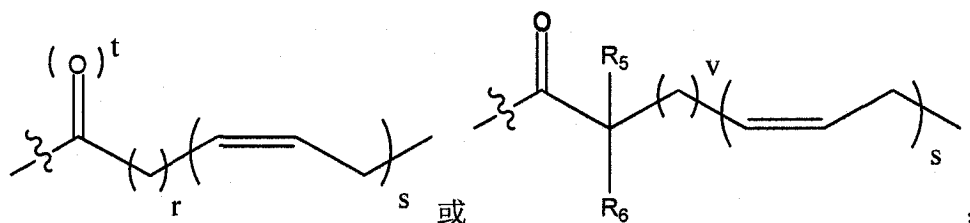
[0520] 各 s 独立地是 5 或 6；

[0521] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0522] 各 v 是 1 或 2；

[0523] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；且

[0524] T 是 H、 $C(O)CH_3$ 或 Z。



[0539] 各 r 独立地是 2 或 3 ;

[0540] 各 s 独立地是 5 或 6 ;

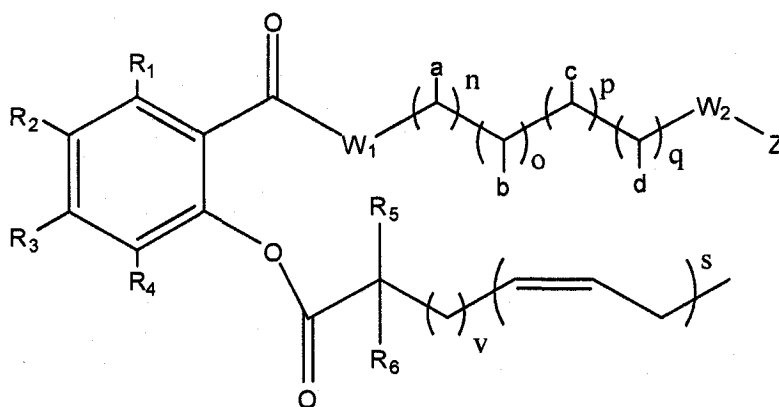
[0541] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[0542] 各 v 是 1 或 2 ;且

[0543] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1 - C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1$ - C_4 烷基、 $-C_1$ - C_3 烯、 $-C_1$ - C_3 炔、 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

[0544] 另一方面,描述了式 Id' 化合物 :

[0545]



式 Id'

[0546] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;

[0547] 其中

[0548] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组 :H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-C(O)OC_1-C_3$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-O-C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基和 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基 ;

[0549] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分 ;

[0550] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

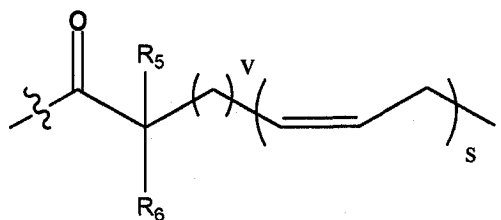
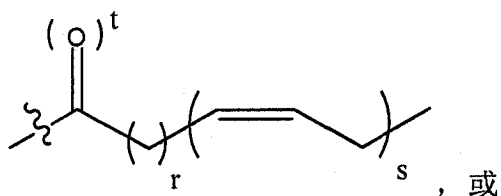
[0551] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;

[0552] d 是 H 或 $C(O)OH$;

[0553] n 、 o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;

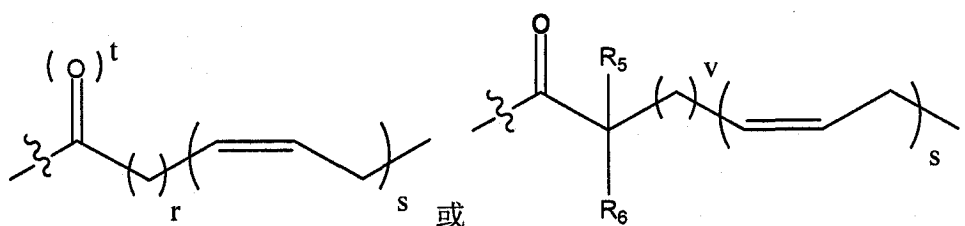
[0554] 各 Z 是 H、

[0555]



[0556] 条件是化合物中存在至少一个

[0557]



[0558] 各 r 独立地是 2 或 3 ;

[0559] 各 s 独立地是 5 或 6 ;

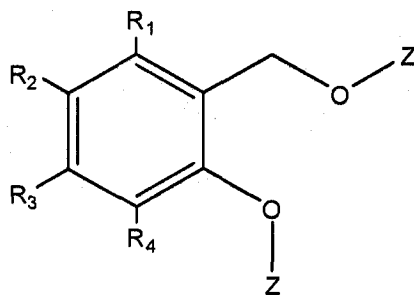
[0560] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[0561] 各 v 是 1 或 2 ;且

[0562] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1 - C_4 烷基、卤素、-OH、-C(O) C_1 - C_4 烷基、-O-芳基、-O-苄基、-OC(O) C_1 - C_4 烷基、- C_1 - C_3 烯、- C_1 - C_3 炔、-C(O) C_1 - C_4 烷基、 NH_2 、-NH(C_1 - C_3 烷基)、-N(C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-NH(C(O) C_1 - C_3 烷基)、-N(C(O) C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-SH、-S(C_1 - C_3 烷基)、-S(O) C_1 - C_3 烷基、-S(O) $_2$ C_1 - C_3 烷基。

[0563] 另一方面,描述了式 Ie' 化合物 :

[0564]



式 Ie'

[0565] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;

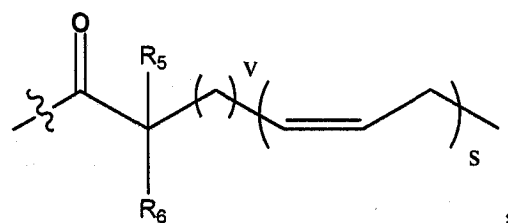
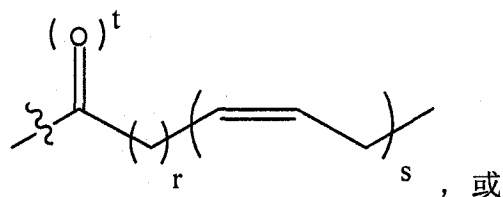
[0566] 其中

[0567] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组 :H、Cl、F、CN、 NH_2 、-NH(C_1 - C_3 烷基)、-N(C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-NH(C(O) C_1 - C_3 烷基)、-N(C(O) C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-C(O)H、-C(O) C_1 - C_3 烷基、-C(O)OC $_1$ - C_3 烷基、-C(O) NH_2 、-C(O)NH(C_1 - C_3 烷基)、-C(O)N(C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、- C_1 - C_3 烷

基、 $-O-C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基和 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

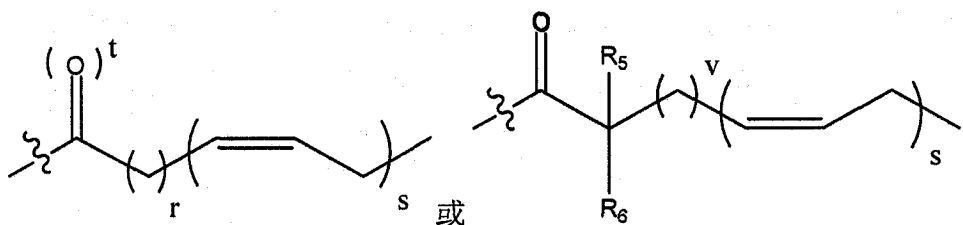
[0568] 各 Z 独立地是 H 、 $-C(O)CH_3$ 、

[0569]



[0570] 条件是化合物中存在至少一个

[0571]



[0572] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0573] 各 s 独立地是 5 或 6；且

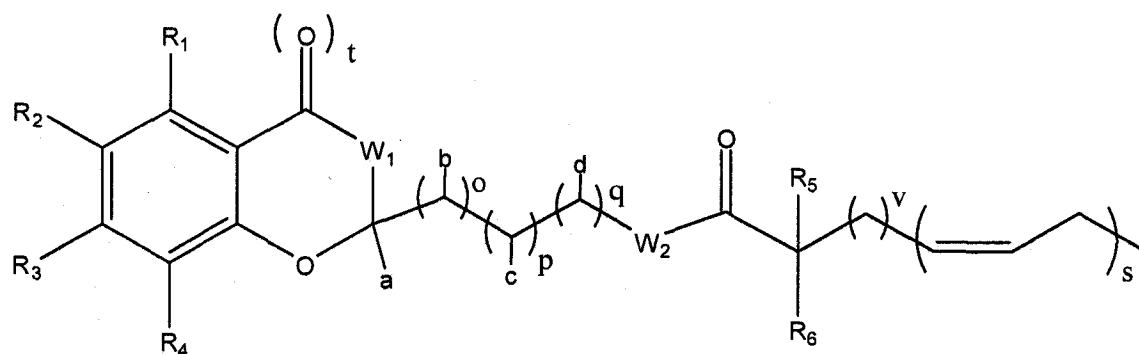
[0574] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0575] 各 v 是 1 或 2；且

[0576] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

[0577] 另一方面,描述了式 If' 化合物：

[0578]



式 If'

[0579] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0580] 其中

[0581] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组： H 、 Cl 、 F 、 CN 、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[0582] W_1 是 O 或 NH ；

[0583] W_2 是不存在、 O 或 NH ；

[0584] a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

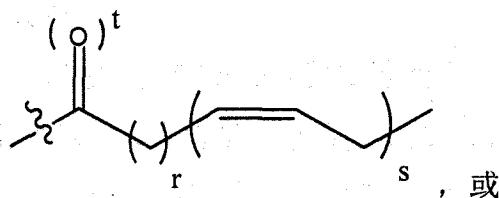
[0585] b 是 H 、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0586] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

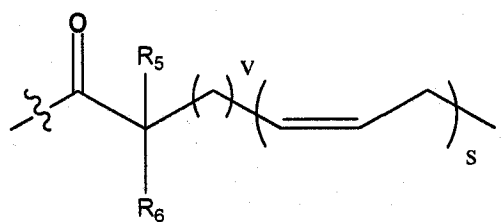
[0587] o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ；

[0588] 各 Z 是 H 、

[0589]

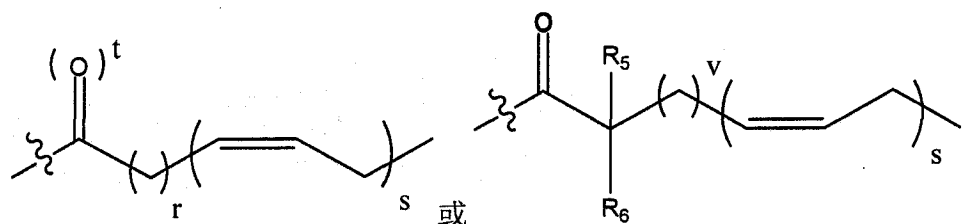


[0590]



[0591] 条件是化合物中存在至少一个

[0592]



[0593] 各 r 独立地是 2 或 3 ；

[0594] 各 s 独立地是 5 或 6 ；

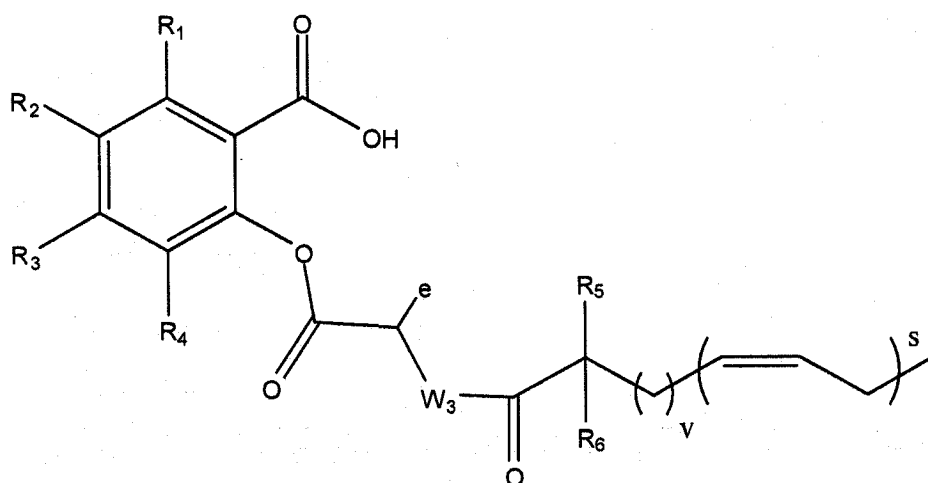
[0595] 各 t 独立地是 0 或 1 ；

[0596] 各 v 是 1 或 2 ；

[0597] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 。

[0598] 另一方面,描述了式 Ig' 化合物:

[0599]



式 Ig'

[0600] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0601] 其中

[0602] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组：H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-C(O)OC_1-C_3$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-O-C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基和 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[0603] W_3 是不存在、0 或 NH ;

[0604] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者;

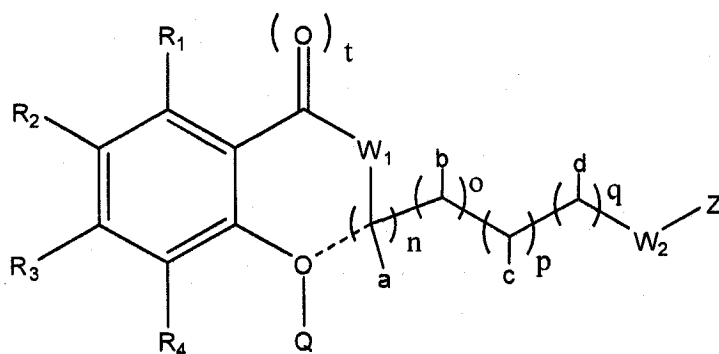
[0605] v 是 1 或 2；

[0606] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1 - C_4 烷基、卤素、-OH、-C(O) C_1 - C_4 烷基、-O-芳基、-O-苄基、-OC(O) C_1 - C_4 烷基、- C_1 - C_3 烯、- C_1 - C_3 炔、-C(O) C_1 - C_4 烷基、 NH_2 、-NH(C_1 - C_3 烷基)、-N(C_1 - C_3 烷基)₂、-NH(C(O) C_1 - C_3 烷基)、-N(C(O) C_1 - C_3 烷基)₂、-SH、-S(C_1 - C_3 烷基)、-S(O) C_1 - C_3 烷基、-S(O)₂ C_1 - C_3 烷基；且

[0607] s 是 5 或 6。

[0608] 另一方面,描述了式 II' 化合物:

[0609]



式 II'

[0610] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0611] 其中

[0612] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组：H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[0613] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH，或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时，那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[0614] ----- 表示任选的键，当存在时则其要求 Q 是不存在；

[0615] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

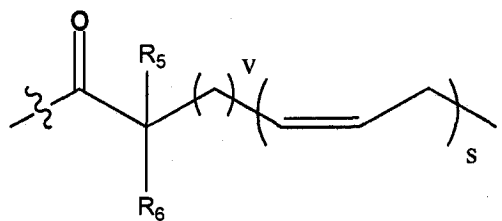
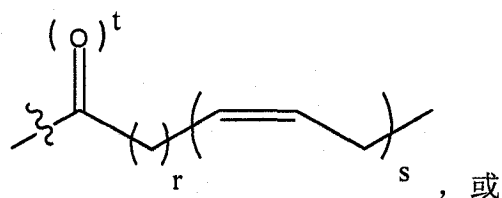
[0616] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0617] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0618] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

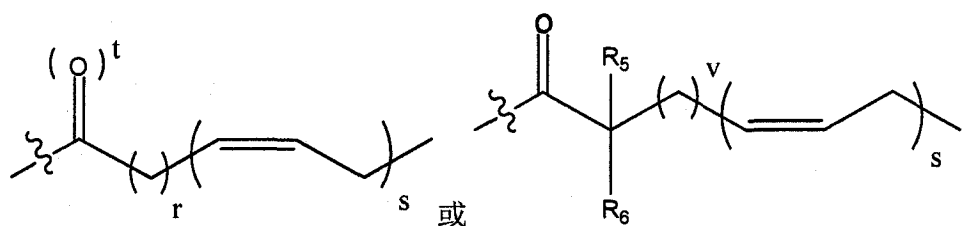
[0619] 各 Z 是 H、

[0620]



[0621] 条件是化合物中存在至少一个

[0622]



[0623] 各 r 是 7；

[0624] 各 s 是 3；

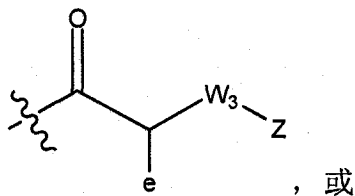
[0625] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0626] 各 v 是 1 或 2；

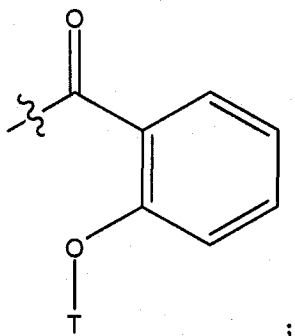
[0627] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烯}$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 炔}$ 、 $-C(O)C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[0628] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、Z、

[0629]



[0630]

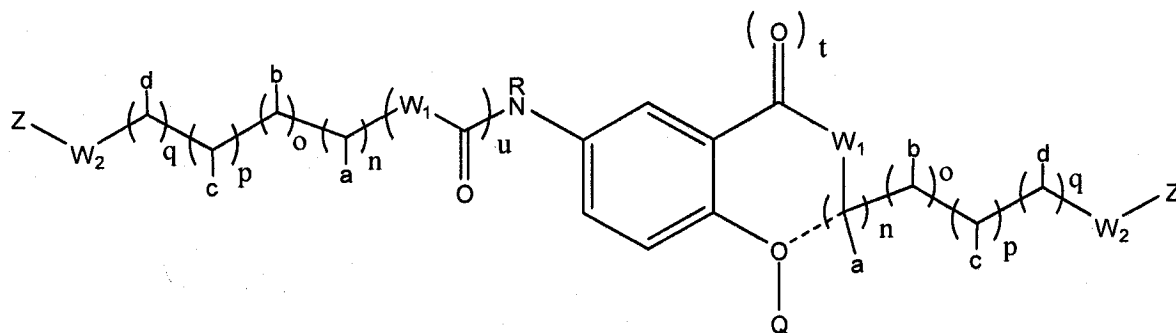


[0631] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;

[0632] W_3 是不存在、-O- 或 -N(R)- ;[0633] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基 ; 且[0634] T 是 H、C(O)CH₃ 或 Z。

[0635] 另一方面, 描述了式 III' 化合物 :

[0636]



式 III'

[0637] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;

[0638] 其中

[0639] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分 ;

[0640] ——— 表示任选的键, 当存在时其要求 Q 是不存在 ;

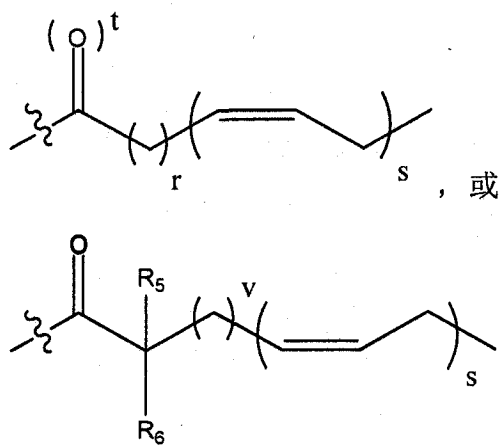
[0641] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH ;[0642] 各 b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z ;

[0643] 各 d 是 H 或 C(O)OH ;

[0644] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;

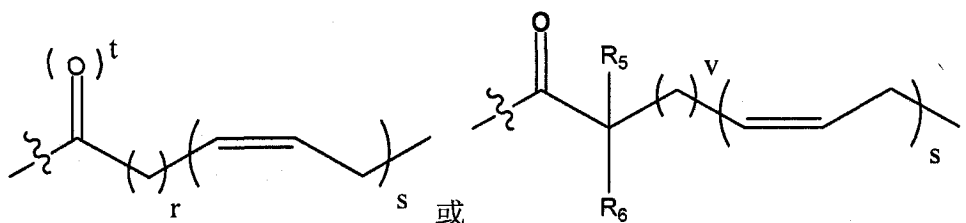
[0645] 各 Z 是 H、

[0646]



[0647] 条件是化合物中存在至少一个

[0648]



[0649] 各 r 独立地是 2、3 或 7；

[0650] 各 s 独立地是 3、5 或 6；

[0651] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0652] 各 v 是 1 或 2；

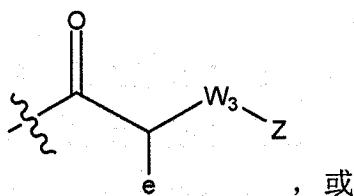
[0653] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[0654] u 是 0 或 1；

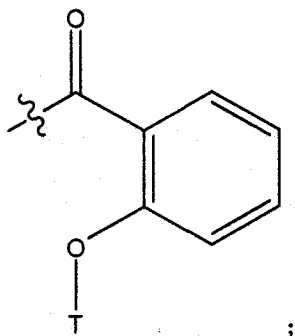
[0655] 条件是当 r 是 7 时， s 是 3；

[0656] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、 Z 、

[0657]



[0658]



[0659] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;

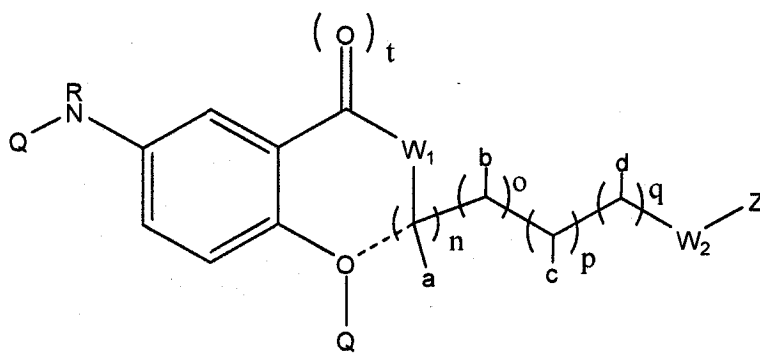
[0660] W_3 是不存在、-O- 或 -N(R)- ;

[0661] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基 ; 且

[0662] T 是 H、C(O)CH₃ 或 Z。

[0663] 另一方面, 描述了式 IIIa' 化合物 :

[0664]



式 IIIa'

[0665] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;

[0666] 其中

[0667] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分 ;

[0668] ——— 表示任选的键, 当存在时其要求 Q 是不存在 ;

[0669] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH ;

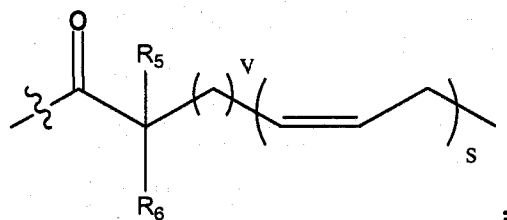
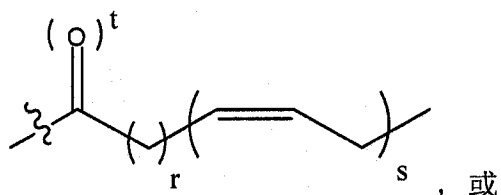
[0670] 各 b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z ;

[0671] 各 d 是 H 或 C(O)OH ;

[0672] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;

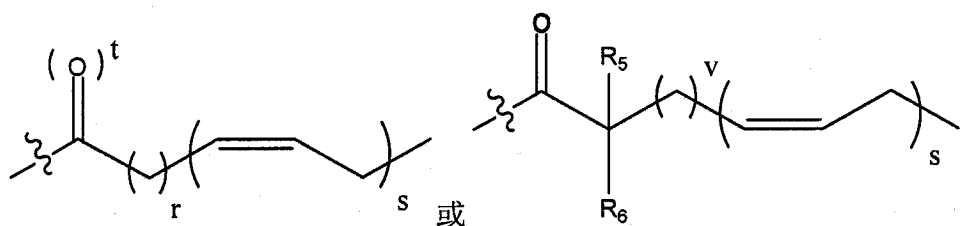
[0673] 各 Z 是 H、

[0674]



[0675] 条件是化合物中存在至少一个

[0676]



[0677] 各 r 独立地是 2、3 或 7；

[0678] 各 s 独立地是 3、5 或 6；

[0679] 各 t 独立地是 0 或 1；

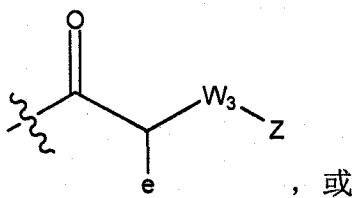
[0680] 各 v 是 1 或 2；

[0681] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

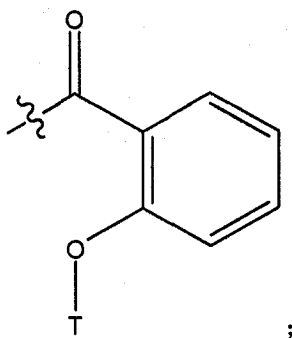
[0682] 条件是当 r 是 7 时, s 是 3；

[0683] 各 Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、Z、

[0684]



[0685]



[0686] 各 e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者;

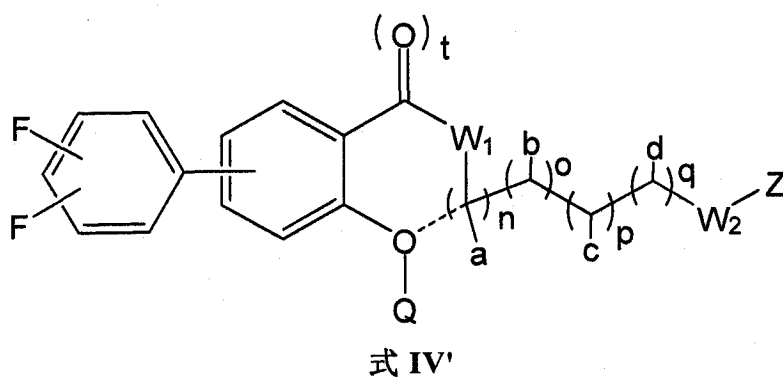
[0687] W_3 是不存在、-0- 或 $-N(R)-$;

[0688] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;且

[0689] T 是 H、C(O)CH₃ 或 Z。

[0690] 另一方面,本文描述了式 IV' 化合物:

[0691]



[0692] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0693] 其中

[0694] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、0 或 NH;

[0695] -----表示任选的键,当存在时其要求 Q 是不存在;

[0696] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；

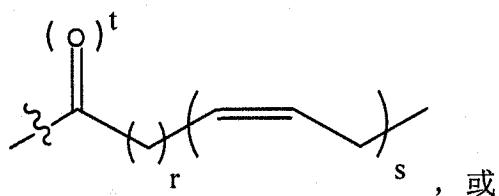
[0697] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[0698] d 是 H 或 C(O)OH;

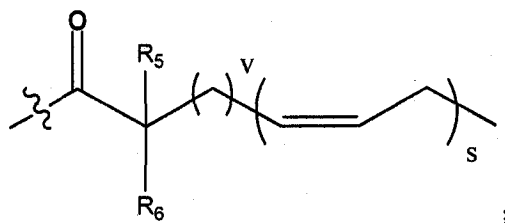
[0699] n, o, p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

[0700] 各 Z 是 H、

[0701]

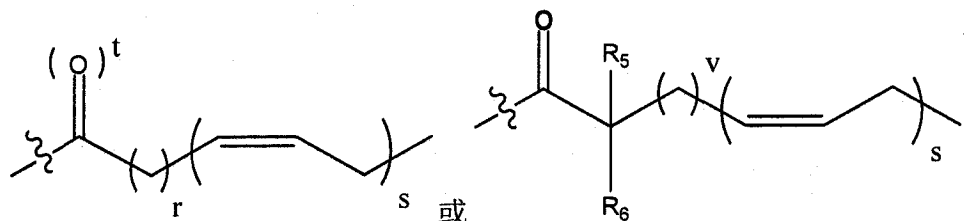


[0702]



[0703] 条件是化合物中存在至少一个

[0704]



[0705] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0706] 各 s 独立地是 5 或 6；

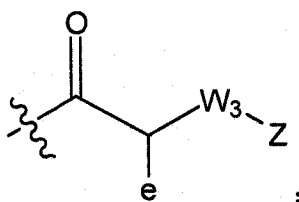
[0707] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0708] 各 v 是 1 或 2；

[0709] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[0710] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、 Z ，或

[0711]



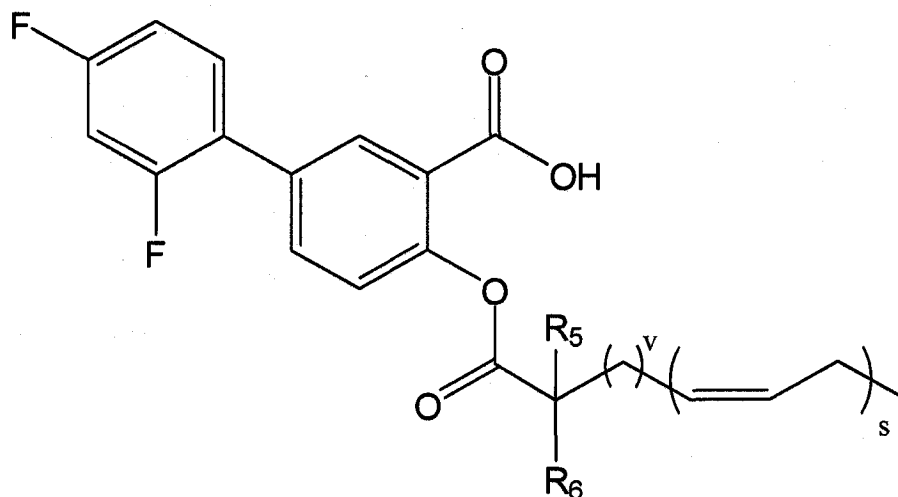
[0712] e 是 H 、 $-C(O)OH$ ，或天然存在的氨基酸侧链中的任一者；

[0713] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ ；且

[0714] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基。

[0715] 另一方面，描述了式 IVa' 化合物：

[0716]



式 IVa'

[0717] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0718] 其中

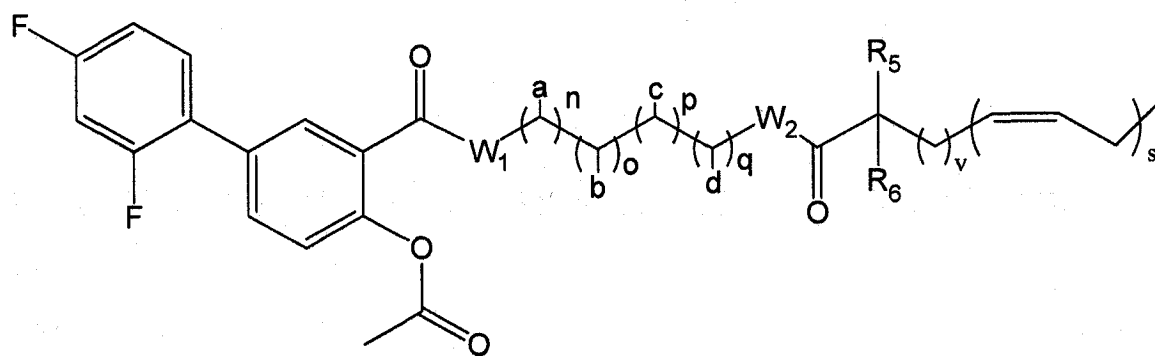
[0719] v 是 1 或 2；

[0720] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1 - C_4 烷基、卤素、-OH、-C(O) C_1 - C_4 烷基、-O-芳基、-O-苄基、-OC(O) C_1 - C_4 烷基、- C_1 - C_3 烯、- C_1 - C_3 炔、-C(O) C_1 - C_4 烷基、 NH_2 、-NH(C_1 - C_3 烷基)、-N(C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-NH(C(O) C_1 - C_3 烷基)、-N(C(O) C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-SH、-S(C_1 - C_3 烷基)、-S(O) C_1 - C_3 烷基、-S(O) $_2$ C_1 - C_3 烷基；且

[0721] s 是 5 或 6。

[0722] 另一方面，描述了式 IVb' 化合物：

[0723]



式 IVb'

[0724] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、对映体和立体异构体，

[0725] 其中

[0726] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH；

[0727] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、-O CH_3 、-O CH_2CH_3 或 C(O)OH；

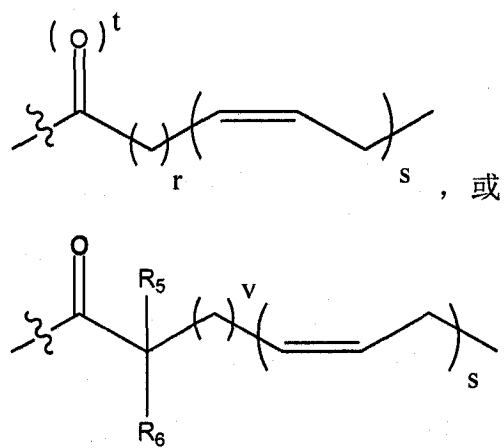
[0728] b 是 H、 CH_3 、C(O)OH 或 O-Z；

[0729] d 是 H 或 C(O)OH；

[0730] n 、 o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

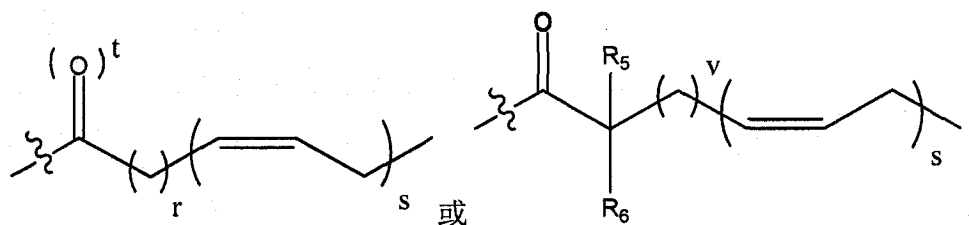
[0731] 各 Z 是 H、

[0732]



[0733] 条件是化合物中存在至少一个

[0734]



[0735] 各 r 独立地是 2 或 3 ;

[0736] 各 s 独立地是 5 或 6 ;

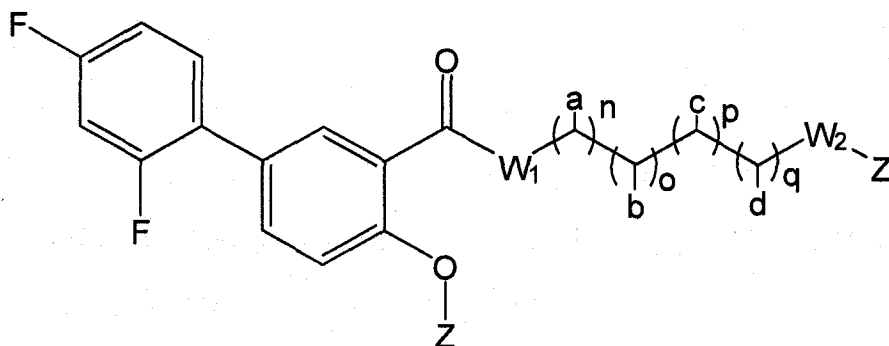
[0737] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[0738] 各 v 是 1 或 2 ;

[0739] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-C(O) C_1-C_4 烷基、-O- 芳基、-O- 苄基、-OC(O) C_1-C_4 烷基、- C_1-C_3 烯、- C_1-C_3 炔、-C(O) C_1-C_4 烷基、 NH_2 、-NH(C_1-C_3 烷基)、-N(C_1-C_3 烷基) $_2$ 、-NH(C(O) C_1-C_3 烷基)、-N(C(O) C_1-C_3 烷基) $_2$ 、-SH、-S(C_1-C_3 烷基)、-S(O) C_1-C_3 烷基、-S(O) $_2C_1-C_3$ 烷基。

[0740] 另一方面,描述了式 IVc' 化合物 :

[0741]

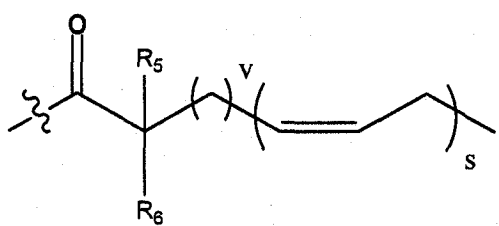
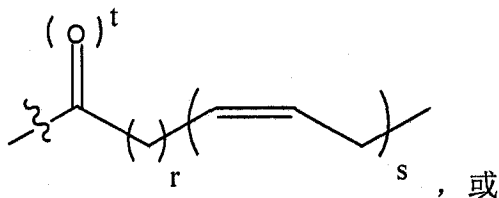


式 IVc'

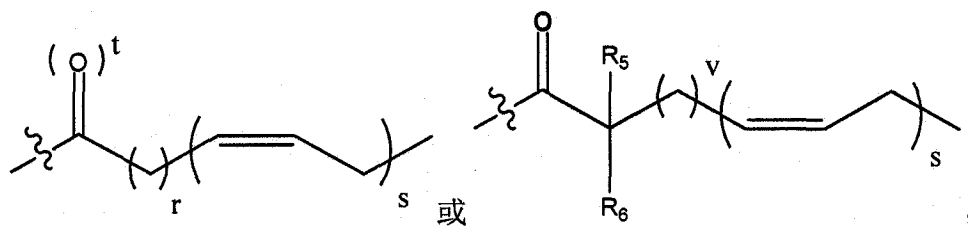
[0742] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;

[0743] 其中

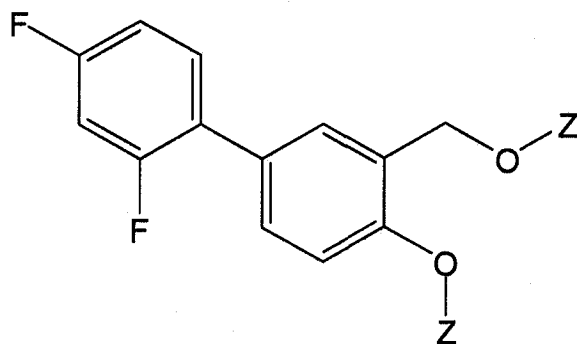
- [0744] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH；
 [0745] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ；
 [0746] b 是 H、 CH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $\text{O}-Z$ ；
 [0747] d 是 H 或 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ；
 [0748] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；
 [0749] 各 Z 是不存在、H、
 [0750]



- [0751] 条件是化合物中存在至少一个
 [0752]



- [0753] 各 r 独立地是 2 或 3；
 [0754] 各 s 独立地是 5 或 6；
 [0755] 各 t 独立地是 0 或 1；
 [0756] 各 v 是 1 或 2；
 [0757] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{O}-$ 芳基、 $-\text{O}-$ 苄基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{C}_1\text{-C}_3$ 烯、 $-\text{C}_1\text{-C}_3$ 炔、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 NH_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基)、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。
 [0758] 另一方面，描述了式 IVd' 化合物：
 [0759]



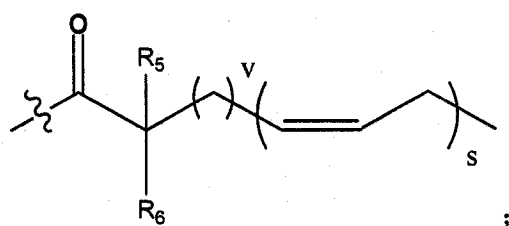
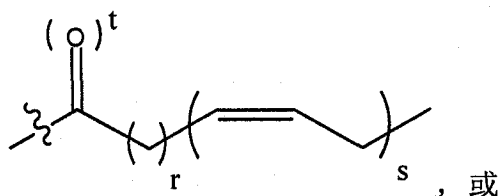
式 IVd'

[0760] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0761] 其中

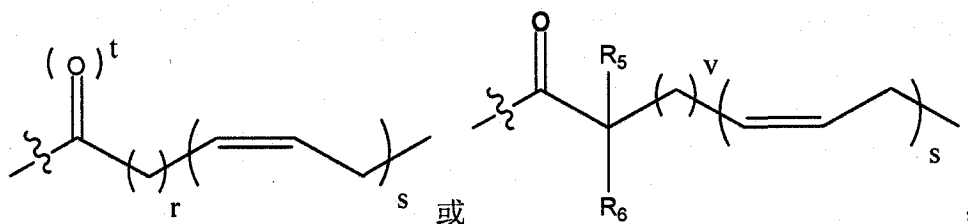
[0762] 各 Z 是不存在、H、

[0763]



[0764] 条件是化合物中存在至少一个

[0765]



[0766] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0767] 各 s 独立地是 5 或 6；

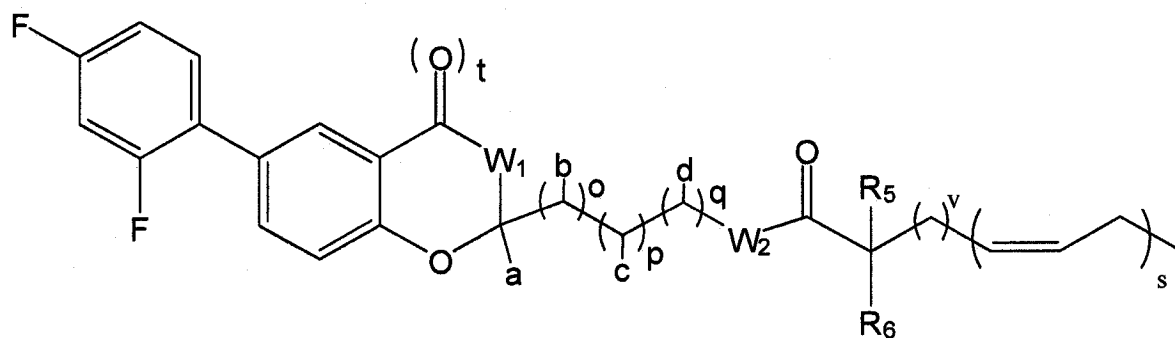
[0768] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0769] 各 v 是 1 或 2；

[0770] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1 - C_4 烷基、卤素、-OH、-C(O) C_1 - C_4 烷基、-O- 芳基、-O- 苄基、-OC(O) C_1 - C_4 烷基、- C_1 - C_3 烯、- C_1 - C_3 炔、-C(O) C_1 - C_4 烷基、 NH_2 、-NH(C_1 - C_3 烷基)、-N(C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-NH(C(O) C_1 - C_3 烷基)、-N(C(O) C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-SH、-S(C_1 - C_3 烷基)、-S(O) C_1 - C_3 烷基、-S(O) $_2$ C_1 - C_3 烷基。

[0771] 另一方面，描述了式 IVe' 化合物：

[0772]



式 IVe'

[0773] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

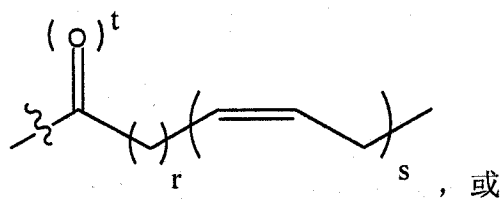
[0774] 其中

[0775] W_1 是 O 或 NH；[0776] W_2 是不存在、O 或 NH；[0777] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；[0778] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；[0779] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[0780] o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

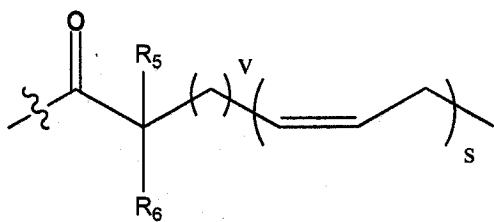
[0781] 各 Z 是 H、

[0782]



, 或

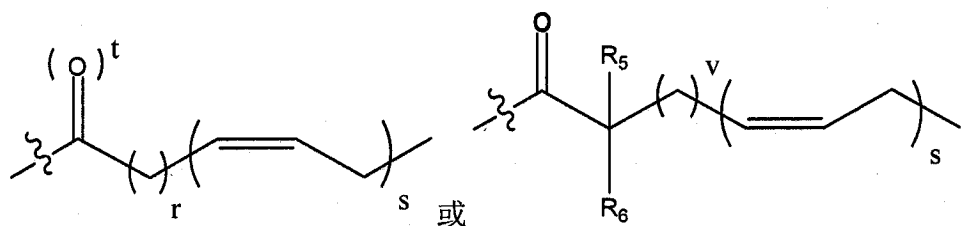
[0783]



;

[0784] 条件是化合物中存在至少一个

[0785]



;

[0786] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0787] 各 s 独立地是 5 或 6；

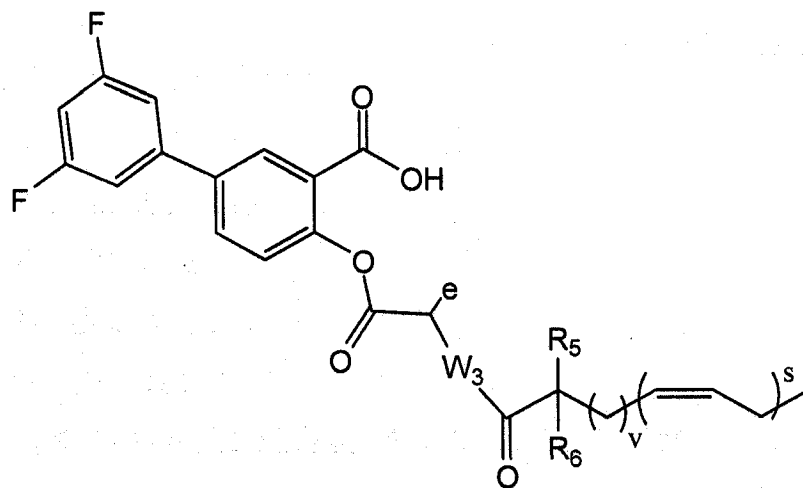
[0788] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0789] 各 v 是 1 或 2；

[0790] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

[0791] 另一方面,描述了式 IVf' 化合物：

[0792]



式 IVf'

[0793] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0794] 其中

[0795] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、

[0796] $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[0797] e 是 H 、 $-C(O)OH$, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者；

[0798] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ ；且

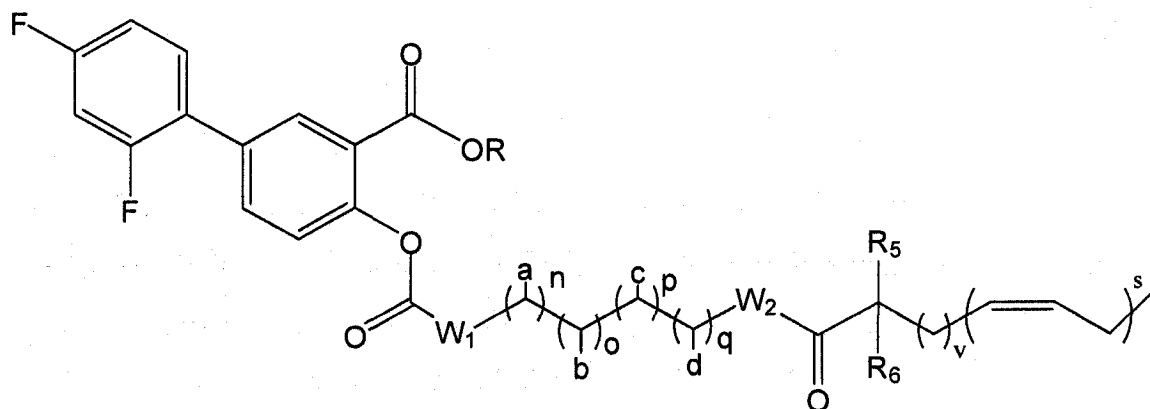
[0799] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基，

[0800] v 是 1 或 2；

[0801] s 是 5 或 6。

[0802] 另一方面,描述了式 IVg' 化合物：

[0803]



式 IVg'

[0804] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0805] 其中

[0806] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基；

[0807] W₁ 和 W₂ 各自独立地是不存在、O 或 NH；

[0808] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；

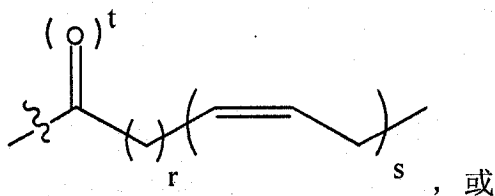
[0809] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[0810] d 是 H 或 C(O)OH；

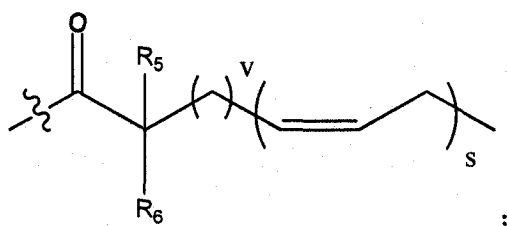
[0811] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

[0812] 各 Z 是 H、

[0813]

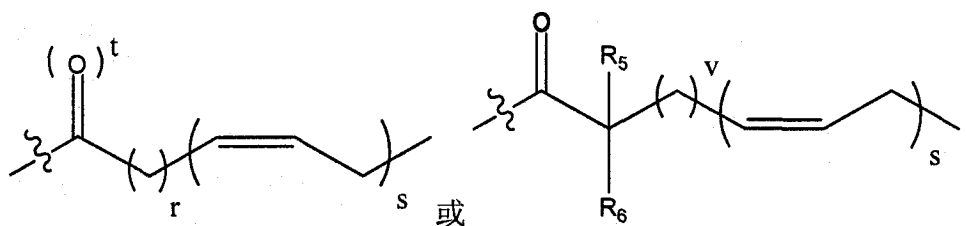


[0814]



[0815] 条件是化合物中存在至少一个

[0816]



[0817] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0818] 各 s 独立地是 5 或 6 ;

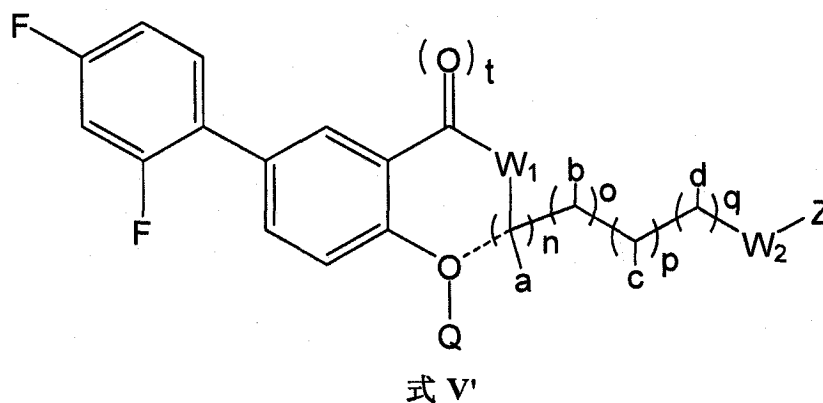
[0819] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[0820] 各 v 是 1 或 2 ;

[0821] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

[0822] 另一方面,描述了式 V' 化合物:

[0823]



[0824] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;

[0825] 其中

[0826] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、 O 或 NH ;

[0827] ----- 表示任选的键,当存在时则其要求 Q 是不存在 ;

[0828] a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

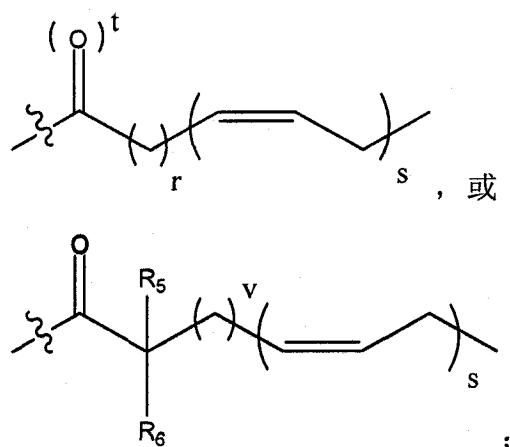
[0829] b 是 H 、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;

[0830] d 是 H 或 $C(O)OH$;

[0831] n 、 o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;

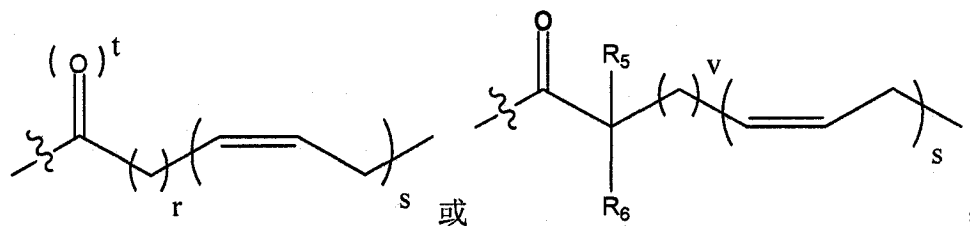
[0832] 各 Z 独立地是不存在、 H 、

[0833]



[0834] 条件是化合物中存在至少一个

[0835]



[0836] 各 r 独立地是 7；

[0837] 各 s 独立地是 3；

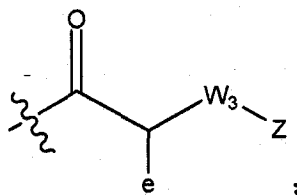
[0838] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0839] 各 v 是 1 或 2；

[0840] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[0841] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、 Z 或

[0842]



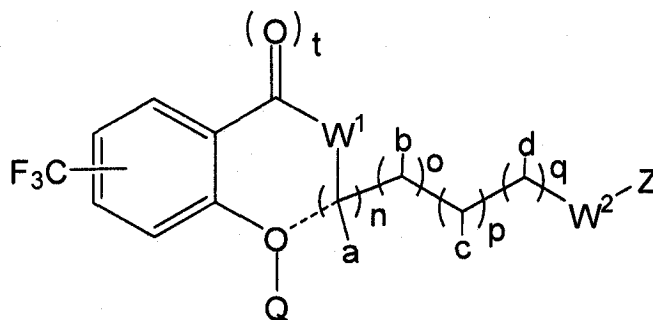
[0843] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ ；

[0844] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基；且

[0845] e 是 H 、 $-C(O)OH$ ，或天然存在的氨基酸侧链中的任一者。

[0846] 另一方面，描述了式 VI' 化合物：

[0847]



式 VI'

[0848] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0849] 其中

[0850] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、 O 或 NH ；

[0851] ----- 表示任选的键，当存在时其要求 Q 是不存在；

[0852] a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

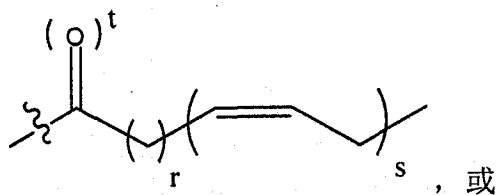
[0853] b 是 H 、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[0854] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

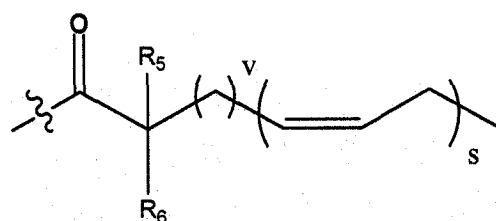
[0855] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

[0856] 各 Z 是 H、

[0857]



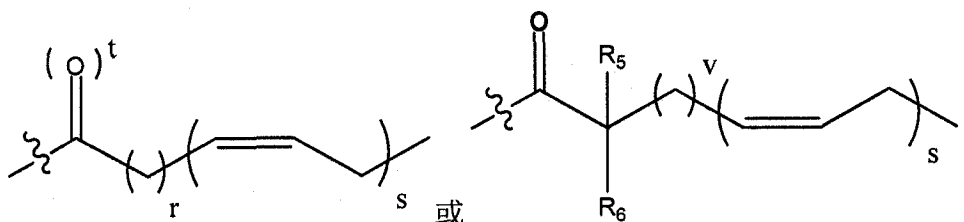
, 或



;

[0858] 条件是化合物中存在至少一个

[0859]



或

;

[0860] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3；

[0861] 各 s 独立地是从 1 至 10 的整数；

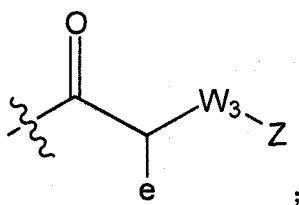
[0862] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0863] 各 v 是 1 或 2；

[0864] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[0865] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、Z 或

[0866]



;

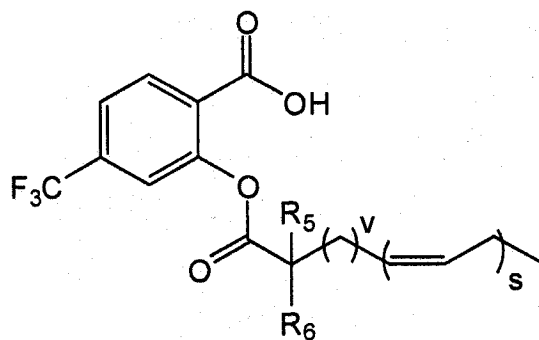
[0867] e 是 H、 $-C(O)OH$ ，或天然存在的氨基酸侧链中的任一者；

[0868] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ ；且

[0869] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基。

[0870] 另一方面，描述了式 VIa' 化合物：

[0871]



式 VIa'

[0872] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

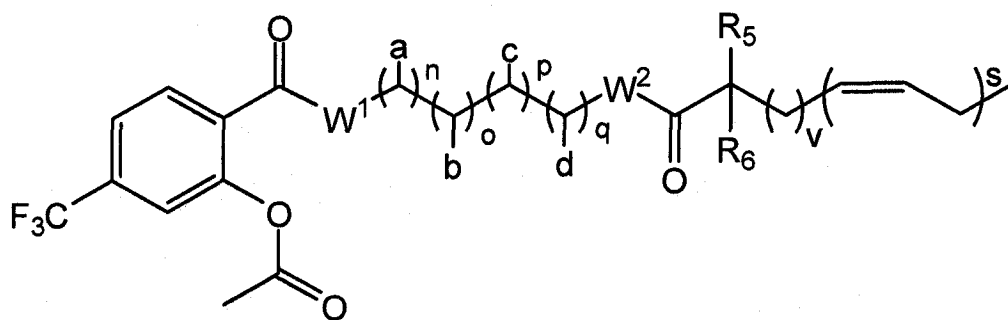
[0873] 其中

[0874] v 是 1 或 2；R₅ 和 R₆ 各自独立地是氢、氘、C₁-C₄ 烷基、卤素、-OH、-C(=O)C₁-C₄ 烷基、-O-芳基、-O-苄基、-OC(=O)C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₃ 烯、-C₁-C₃ 炔、-C(=O)C₁-C₄ 烷基、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(=O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(=O)C₁-C₃ 烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₃ 烷基)、-S(=O)C₁-C₃ 烷基、-S(=O)₂C₁-C₃ 烷基；且

[0875] s 独立地是 5 或 6。

[0876] 另一方面，描述了式 VIb' 化合物：

[0877]



式 VIb'

[0878] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、对映体和立体异构体，

[0879] 其中

[0880] W₁ 和 W₂ 各自独立地是不存在、O 或 NH；

[0881] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(=O)OH；

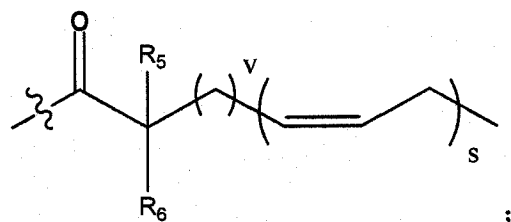
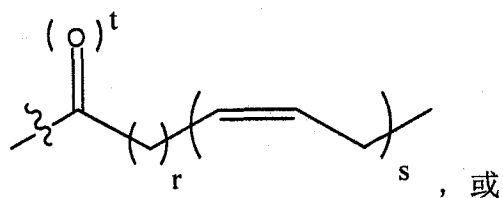
[0882] b 是 H、CH₃、C(=O)OH 或 O-Z；

[0883] d 是 H 或 C(=O)OH；

[0884] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

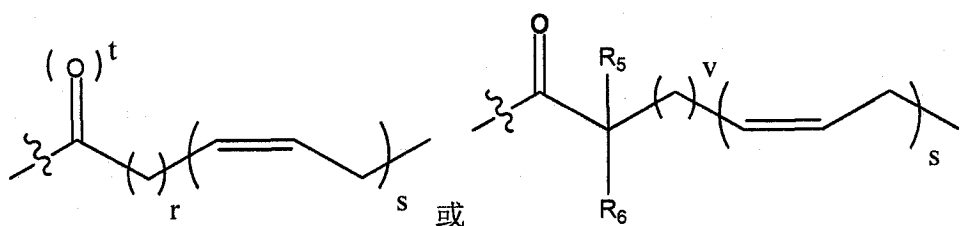
[0885] 各 Z 是 H、

[0886]



[0887] 条件是化合物中存在至少一个

[0888]



[0889] 各 r 独立地是 2 或 3 ;

[0890] 各 s 独立地是 5 或 6 ;

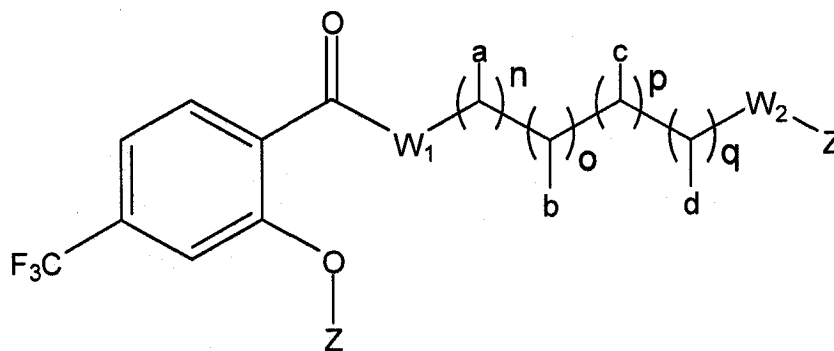
[0891] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[0892] 各 v 是 1 或 2 ;

[0893] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

[0894] 另一方面,描述了式 VIc' 化合物 :

[0895]



式 VIc'

[0896] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体 ;

[0897] 其中

[0898] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH ;

[0899] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

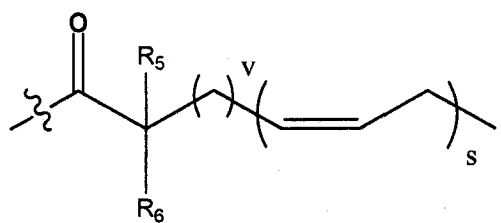
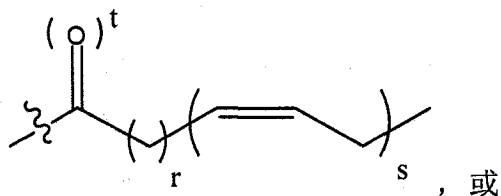
[0900] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[0901] d 是 H 或 C(O)OH；

[0902] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

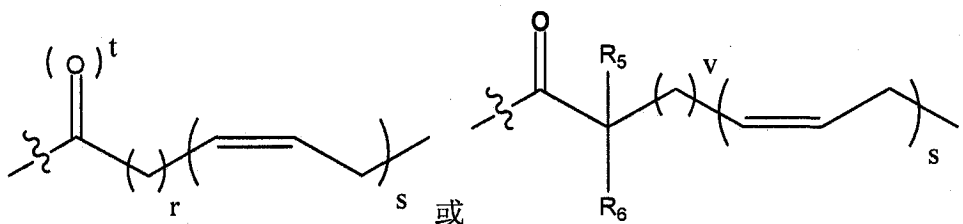
[0903] 各 Z 独立地是不存在、H、

[0904]



[0905] 条件是化合物中存在至少一个

[0906]



[0907] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0908] 各 s 独立地是 5 或 6；

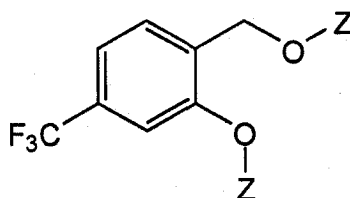
[0909] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0910] 各 v 是 1 或 2；

[0911] R₅ 和 R₆ 各自独立地是氢、氘、C₁-C₄ 烷基、卤素、-OH、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-O- 芳基、-O- 苄基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₃ 烯、-C₁-C₃ 炔、-C(O)C₁-C₄ 烷基、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₃ 烷基)、-S(O)C₁-C₃ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基。

[0912] 另一方面,描述了式 VIId' 化合物：

[0913]



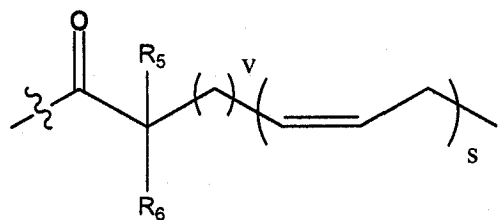
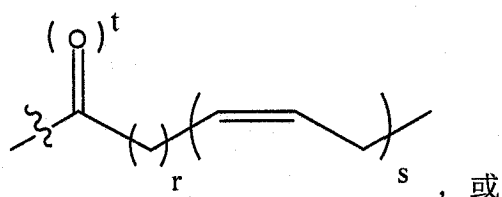
式 VIId'

[0914] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0915] 其中

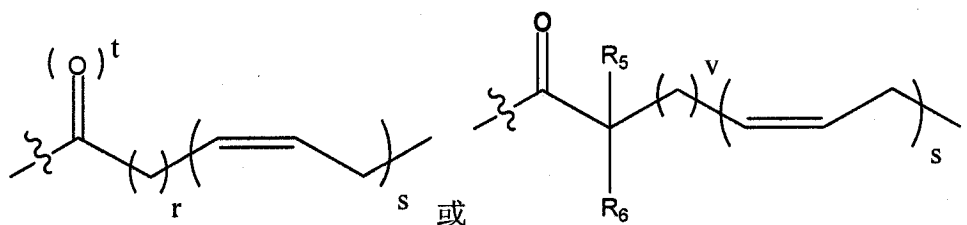
[0916] 各 Z 独立地是 H、

[0917]



[0918] 条件是化合物中存在至少一个

[0919]



[0920] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0921] 各 s 独立地是 5 或 6；

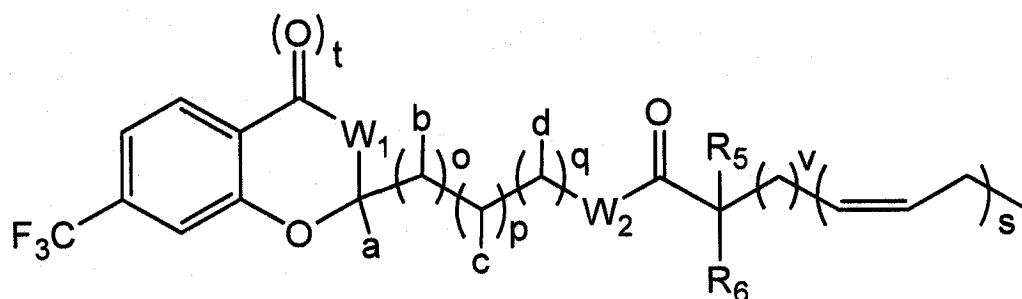
[0922] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0923] 各 v 是 1 或 2；

[0924] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-C(O) C_1-C_4 烷基、-O-芳基、-O-苄基、-OC(O) C_1-C_4 烷基、- C_1-C_3 烯、- C_1-C_3 炔、-C(O) C_1-C_4 烷基、 NH_2 、-NH(C_1-C_3 烷基)、-N(C_1-C_3 烷基) $_2$ 、-NH(C(O) C_1-C_3 烷基)、-N(C(O) C_1-C_3 烷基) $_2$ 、-SH、-S(C_1-C_3 烷基)、-S(O) C_1-C_3 烷基、-S(O) $_2C_1-C_3$ 烷基。

[0925] 另一方面，描述了式 VIe' 化合物：

[0926]



式 VIe'

[0927] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0928] 其中

[0929] W_1 是 O 或 NH ;

[0930] W_2 是不存在、O 或 NH ;

[0931] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

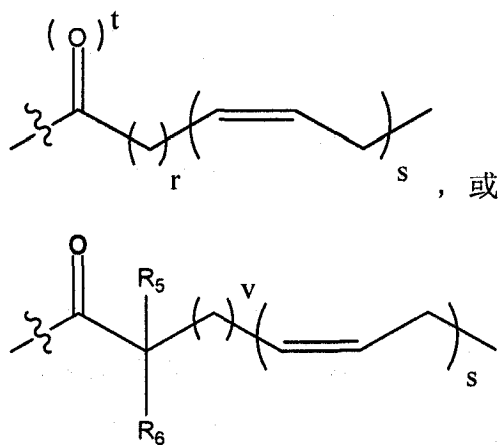
[0932] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;

[0933] d 是 H 或 $C(O)OH$;

[0934] o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;

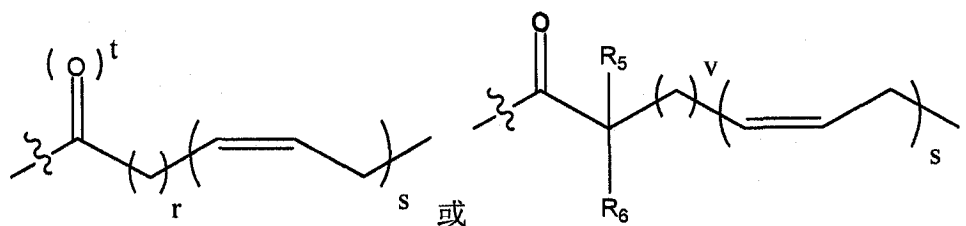
[0935] 各 Z 是 H、

[0936]



[0937] 条件是化合物中存在至少一个

[0938]



[0939] 各 r 独立地是 2 或 3 ;

[0940] 各 s 独立地是 5 或 6 ;

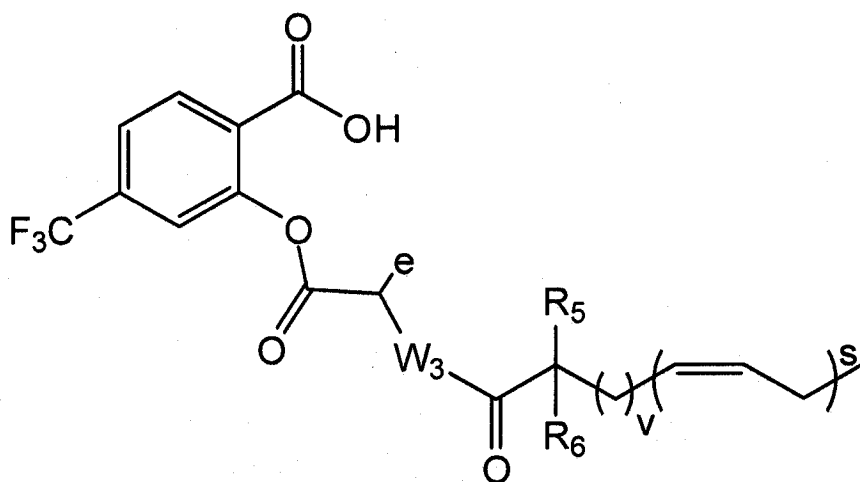
[0941] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[0942] 各 v 是 1 或 2 ;

[0943] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

[0944] 另一方面,描述了式 VI f' 化合物 :

[0945]



式 VI f'

[0946] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0947] 其中

[0948] e 是 H、-C(O)OH, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者；

[0949] W₃ 是不存在、-O-、-N(R)-；且

[0950] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基，

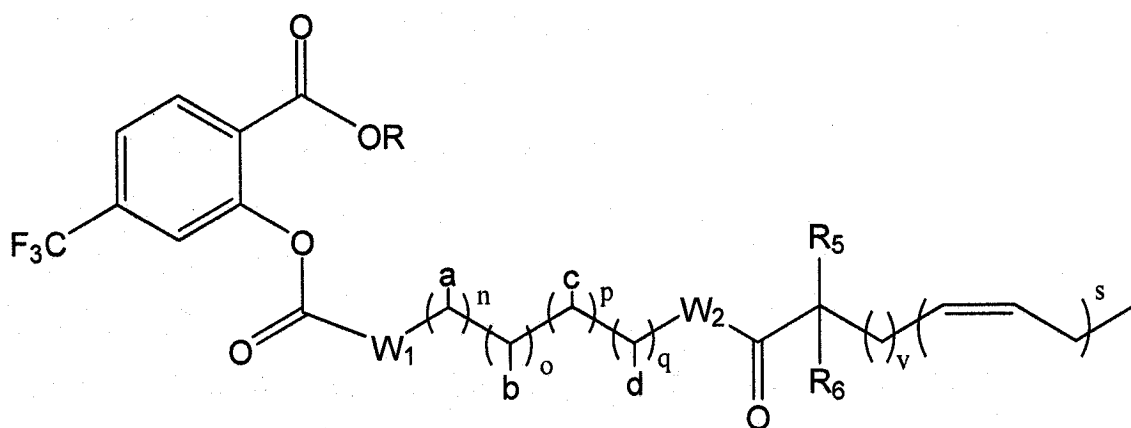
[0951] 各 v 是 1 或 2；

[0952] R₅ 和 R₆ 各自独立地是氢、氘、C₁-C₄ 烷基、卤素、-OH、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-O-芳基、-O-苄基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₃ 烯、-C₁-C₃ 炔、-C(O)C₁-C₄ 烷基、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₃ 烷基)、-S(O)C₁-C₃ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基；

[0953] s 是 5 或 6。

[0954] 另一方面,描述了式 VIg' 化合物：

[0955]



式 VIg'

[0956] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0957] 其中

[0958] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基；

[0959] W₁ 和 W₂ 各自独立地是不存在、O 或 NH；

[0960] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；

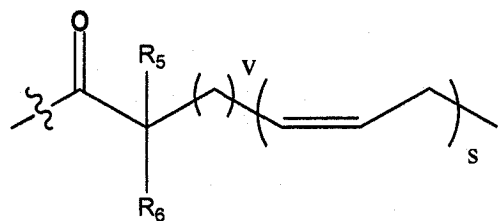
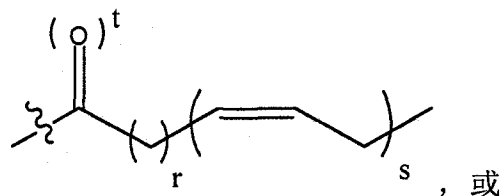
[0961] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[0962] d 是 H 或 C(O)OH；

[0963] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

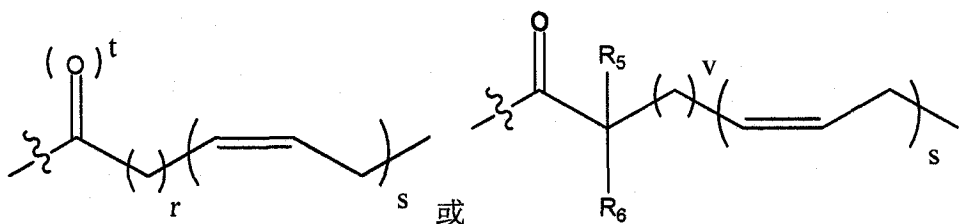
[0964] 各 Z 是 H、

[0965]



[0966] 条件是化合物中存在至少一个

[0967]



[0968] 各 r 独立地是 2 或 3；

[0969] 各 s 独立地是 5 或 6；

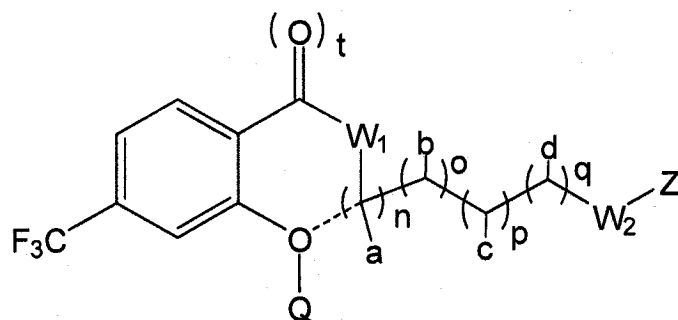
[0970] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0971] 各 v 是 1 或 2；

[0972] R₅ 和 R₆ 各自独立地是氢、氘、C₁-C₄ 烷基、卤素、-OH、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-O- 芳基、-O- 苄基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₃ 烯、-C₁-C₃ 炔、-C(O)C₁-C₄ 烷基、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₃ 烷基)、-S(O)C₁-C₃ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基。

[0973] 另一方面，描述了式 VII' 化合物：

[0974]



式 VII'

[0975] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[0976] 其中

[0977] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH；

[0978] ----- 表示任选的键，当存在时则其要求 Q 是不存在；

[0979] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；

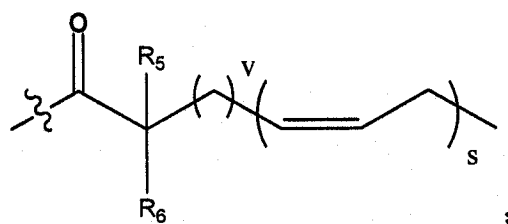
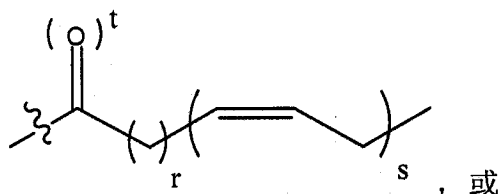
[0980] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[0981] d 是 H 或 C(O)OH；

[0982] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

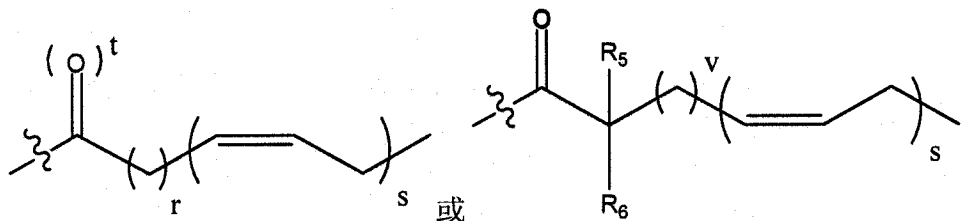
[0983] 各 Z 是 H、

[0984]



[0985] 条件是化合物中存在至少一个

[0986]



[0987] 各 r 独立地是 7；

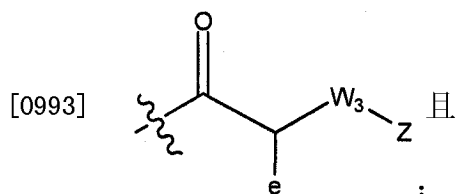
[0988] 各 s 独立地是 3；

[0989] 各 t 独立地是 0 或 1；

[0990] 各 v 是 1 或 2；

[0991] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[0992] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、 Z 或



[0994] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ ；

[0995] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基；且

[0996] e 是 H 、 $-C(O)OH$ ，或天然存在的氨基酸侧链中的任一者。

[0997] 在任一以上各式中，任何一个或多个 H 可以用氘取代。还应当理解，在任一以上各式中甲基取代基可以用 C_1-C_6 烷基取代。

[0998] 还描述了包含至少一种本发明化合物的药物制剂。

[0999] 本文还描述了通过向细胞投与本发明化合物在细胞中同时上调抗炎症途径和下调促炎症途径的方法。

[1000] 本文还描述了通过向患者投与有效量的本发明化合物在有需要的患者中同时上调抗炎症途径和下调促炎症途径的方法。

[1001] 本文还描述了通过向患者投与有效量的本发明化合物在有需要的患者中治疗对用本发明化合物治疗敏感的疾病的方法。

[1002] 本文还描述了通过向有需要的患者投与有效量的本发明化合物治疗与炎症相关的疾病的方法。

[1003] 本发明还包括包含有效量的本发明化合物和药学上可接受的载剂的药物组合物。所述组合物用于治疗或预防炎症性疾病。本发明包括以药学上可接受的前药、水合物、盐（例如药学上可接受的盐）、对映体、立体异构体或其混合物形式提供的本发明化合物。

[1004] 本发明的细节陈述于下文附随的描述内容中。尽管类似于或相当于本文所描述的任何方法和材料都可以用于本发明的实践或试验，现在描述说明性方法和材料。依据描述内容和权利要求书，本发明的其它特征、目标和优势将是明显的。在说明书和所附的权利要求书中，除非上下文另外清楚地要求，否则单数形式也包括复数。除非另外定义，否则本文使用的所有技术术语和科学术语都具有本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。本说明书中引用的所有专利和出版物都以引用的方式全部并入本文。

附图说明

[1005] 图 1 是显示本发明化合物对 3T3-L1 脂肪细胞中 IL-10 水平的影响的数据的图示。

[1006] 图 2 是显示本发明化合物对 $TNF\alpha$ 释放的影响的数据的图示。

[1007] 图 3 是显示在 LPS 攻击的 $TNF\alpha$ 小鼠模型中本发明化合物的体内影响的数据的图示。

具体实施方式

[1008] 炎症是许多慢性疾病的潜在原因和病理学贡献者,这些慢性疾病包括 2 型糖尿病、类风湿性关节炎、银屑病、炎性肠病、帕金森病、阿尔兹海默病、多发性硬化、癫痫和癌症等。炎症是机体对创伤、损伤和感染的自然的保护性应答。正常的炎性过程受到高度调节。所述过程由导致诱导促炎途径的刺激物启动。当存在刺激物时应答持续,且在炎症消退阶段期间应答停止。在这些炎性应答阶段的每一阶段期间,不同的酶、受体和效应物被激活和灭活。如果刺激物持续,那么慢性炎症跟着发生且导致促炎途径和抗炎途径不平衡。当前的靶向炎症的治疗已经大体上指向单个途径中的单个分子靶或效应物。例如, TNF α 抗体、TNF α 可溶性受体、COX-2 抑制剂、CCR2 拮抗剂、p38 抑制剂等仅靶向炎症的促炎分支。大体上,这些方法不是改善疾病的,且与由不平衡的炎性应答产生的副作用相关。同时靶向正常的炎性应答中的促炎途径和抗炎途径提供优良的靶向炎症的活性、改善疾病的活性和降低的副作用特征。本发明化合物具有抑制促炎途径同时激活抗炎途径的能力。同时靶向这些途径会产生协同效力,因而这两种活性必须一起递送到靶细胞和 / 或组织。

[1009] 已经设计本发明化合物将水杨酸酯类似物和 Ω 3 脂肪酸结合为单个分子结合物。水杨酸酯类似物通过抑制 NF κ B, 抑制促炎途径。包括 DHA、EPA 和 ALA 在内的 Ω 3 脂肪酸激活抗炎途径。因而本发明化合物具有两种活性 - 钝化促炎活性的能力和激活抗炎活性的能力。本发明化合物在小鼠巨噬细胞系 RAW264. 7 中展现了强效的 NF κ B 和 TNF α 抑制活性, 而个别组分, 水杨酸酯类似物和 EFA, 单独或联合在一起不具有所述活性。本发明化合物的活性实质上大于组分的总和, 表明本发明化合物诱导的活性是协同的。

[1010] 定义

[1011] 关于脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物、脂肪酸乙酰化的二氟尼柳衍生物和脂肪酸乙酰化的三氟柳衍生物, 使用以下定义。

[1012] 术语“本发明化合物”指本文描述的脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物, 其中水杨酸酯衍生物包括但不限于水杨酸和取代的水杨酸酯, 如氨基水杨酸, 本文描述的脂肪酸乙酰化的二氟尼柳衍生物或本文描述的脂肪酸乙酰化的三氟柳衍生物。术语“本发明化合物”指多于一种本发明化合物, 且可以是脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物、脂肪酸乙酰化的二氟尼柳衍生物、脂肪酸乙酰化的三氟柳衍生物, 或其某些组合。本发明化合物包括其任何和所有可能的异构体、立体异构体、对映体、非对映体、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物和前药。

[1013] 本揭示内容中使用“一个 (a/an)”指一个或多于一个 (即, 至少一个) 语法目标。例如, “一种元素”意指一种元素或多于一种元素。

[1014] 除非另外表明, 否则本揭示内容中使用术语“和 / 或”意指“和”或“或”。

[1015] 除非另外特别定义, 否则术语“芳基”指具有 1 至 2 个芳族环的环状、芳族烃基, 包括单环或双环基团, 如苯基、联苯基或萘基。当含有两个芳族环 (双环等) 时, 芳基的芳族环可以在单个点处结合 (例如, 联苯基), 或稠合 (例如萘基)。芳基可以在任何连接点处经一个或多个取代基 (例如 1 至 5 个取代基) 任选地取代。取代基本身可以任选地经取代。

[1016] “C₁-C₃ 烷基”指含有 1-3 个碳原子的直链的或支链的饱和烃。C₁-C₃ 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基和异丙基。

[1017] “C₁-C₄ 烷基”指含有 1-4 个碳原子的直链的或支链的饱和烃。C₁-C₄ 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[1018] “C₁-C₅ 烷基”指含有 1-5 个碳原子的直链的或支链的饱和烃。C₁-C₅ 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基、异戊基和新戊基。

[1019] “C₁-C₆ 烷基”指含有 1-6 个碳原子的直链的或支链的饱和烃。C₁-C₆ 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基和新戊基。

[1020] 本文使用的术语“天然存在的氨基酸侧链中的任一者”意指以下氨基酸中任一者的侧链：异亮氨酸、丙氨酸、亮氨酸、天冬酰胺、赖氨酸、天冬氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、色氨酸、甘氨酸、缬氨酸、脯氨酸、精氨酸、丝氨酸、组氨酸和酪氨酸。

[1021] 本文使用的术语“脂肪酸”意指 Ω -3 脂肪酸和体内代谢成 Ω -3 脂肪酸的脂肪酸。脂肪酸的非限制性实例是全部顺式-7,10,13-十六碳三烯酸、 α -亚麻酸 (ALA 或全部顺式-9,12,15-十八碳三烯酸)、十八碳四烯酸 (STD 或全部顺式-6,9,12,15-十八碳四烯酸)、二十碳三烯酸 (ETE 或全部顺式-11,14,17-二十碳三烯酸)、二十碳四烯酸 (ETA 或全部顺式-8,11,14,17-二十碳四烯酸)、二十碳五烯酸 (EPA 或全部顺式-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸)、二十二碳五烯酸 (DPA、鱼泡酸或全部顺式-7,10,13,16,19-二十二碳五烯酸)、二十二碳六烯酸 (DHA 或全部顺式-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸)、二十四碳五烯酸 (全部顺式-9,12,15,18,21-二十二碳六烯酸),或二十四碳六烯酸 (尼生酸或全部顺式-6,9,12,15,18,21-二十四碳烯酸)。

[1022] “个体”是哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪、或非人灵长类动物如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[1023] 本发明还包括包含有效量的本发明化合物和药学上可接受的载剂的药物组合物。本发明包括以药学上可接受的前药、水合物、盐 (例如药学上可接受的盐)、对映体、立体异构体或其混合物形式提供的本发明化合物。

[1024] 代表性的“药学上可接受的盐”包括例如水溶性和水不溶性盐,例如乙酸盐、氨基磺酸盐 (4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙盐、乙二胺四乙酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐 (clavulinate)、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐 (fiunarate)、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯基砷酸盐 (glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明 (hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐 (1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐,双羟萘酸盐 (einbonate))、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次醋酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、suramate、单宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘和戊酸盐。

[1025] 当结合本发明化合物使用时,“有效量”是有效治疗或预防炎症性疾病的量。

[1026] 如本发明所使用,术语“载剂”包括载剂、赋形剂和稀释剂,且意指材料、组合物或媒介,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料,其涉及从身体的一个器官或一部分携带或运输药剂到身体的另一器官或另一部分。

[1027] 关于个体,术语“治疗”指改善个体的病症的至少一个症状。治疗可以是治愈、改善或至少部分地减轻病症。

[1028] 除非另外表明,否则在本发明中使用术语“病症”意指术语疾病(disease)、病况或病(illness),且两者可互换使用。

[1029] 如本发明所使用,术语“投与(administer/administering/administration)”指向个体直接投与化合物或化合物的药学上可接受的盐或组合物,或向个体投与化合物的前药衍生物或类似物或化合物的药学上可接受的盐或组合物,其可以在个体体内形成等量的活性化合物。

[1030] 如本发明所使用,术语“前药”意指在体内通过代谢方式(例如,通过水解)可转化为本发明化合物的化合物。

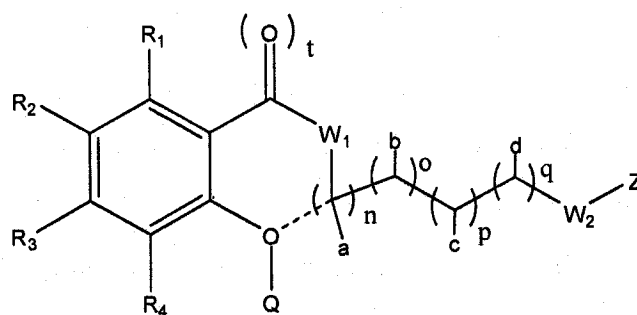
[1031] 本文使用以下缩写且这些缩写具有指示的定义:DCC是二环己基碳二亚胺,CDI是1,1'-羰基二咪唑,EDC是1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐,HEPES是4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸,SA是水杨酸,5-ASA是5-氨基水杨酸,SDS是十二烷基硫酸盐(钠盐),TNF是肿瘤坏死因子,TRIS是三(羟基甲基)氨基甲烷,Ts是甲苯磺酰基(对甲苯磺酰基),RT是室温,且h是小时。

[1032] 化合物

[1033] 本发明提供如下所述的根据式 I、式 Ia、式 Ib、式 Ic、式 Id、式 Ie、式 If、式 Ig、式 II 和式 III 的脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物。本发明还提供如下所述的根据式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 IVd、式 IVe、式 IVf、式 IVg 和式 V 的脂肪酸乙酰化的二氟尼柳衍生物。本发明另外提供如下所述的根据式 VI、式 VIa、式 VIb、式 VIc、式 VId、式 VIf、式 VIg 和式 VII 的脂肪酸乙酰化的三氟柳衍生物。

[1034] 本文描述了式 I 化合物:

[1035]



式 I

[1036] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1037] 其中

[1038] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 W_1 、 W_2 、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、符号——、 Z 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 Q 和 T 如上文对式 I 化合物所定义。

[1039] 在一些实施例中, R_2 是 Cl 或 F。

[1040] 在其它实施例中, R_3 是 Cl 或 F。

[1041] 在一些实施例中, W_1 是 O。

[1042] 在一些实施例中, W_2 是 O。

[1043] 在一些实施例中, W_1 是 N。在其它实施例中, W_1 是经 C_1-C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_1 是氧化的 N。

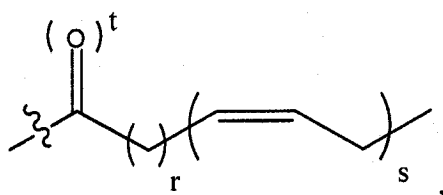
[1044] 在一些实施例中, W_2 是 N。在其它实施例中, W_2 是经 C_1-C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_2 是氧化的 N。

[1045] 在一些实施例中, ----- 表示一键。

[1046] 在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

[1047] 在一些实施例中, b 是 O-Z, Z 是

[1048]



[1049] 且 t 是 1。

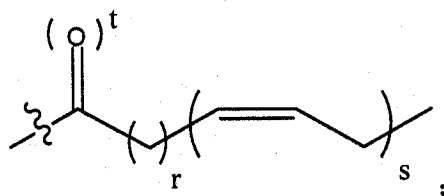
[1050] 在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。

[1051] 在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。

[1052] 在一些实施例中, n 是 0。

[1053] 在一些实施例中, Z 是

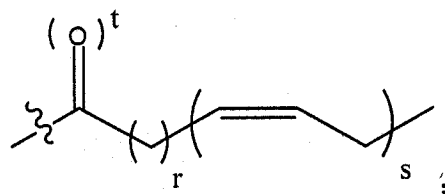
[1054]



[1055] 且 r 是 2。

[1056] 在一些实施例中, Z 是

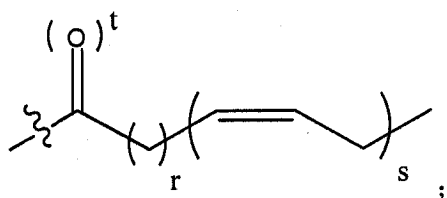
[1057]



[1058] 且 r 是 3。

[1059] 在一些实施例中, Z 是

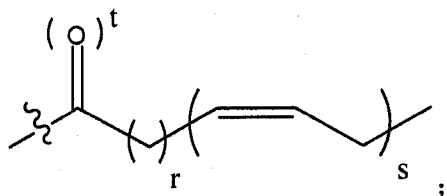
[1060]



[1061] 且 s 是 5。

[1062] 在一些实施例中, Z 是

[1063]



[1064] 且 s 是 6。

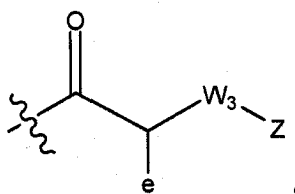
[1065] 在一些实施例中, t 是 1。

[1066] 在一些实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。

[1067] 在一些实施例中, Q 是 Z 。

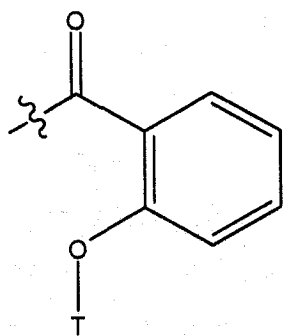
[1068] 在一些实施例中, Q 是

[1069]



[1070] 在一些实施例中, Q 是

[1071]



[1072] 在一些实施例中, T 是 H 。

[1073] 在一些实施例中, T 是 $C(O)CH_3$ 。

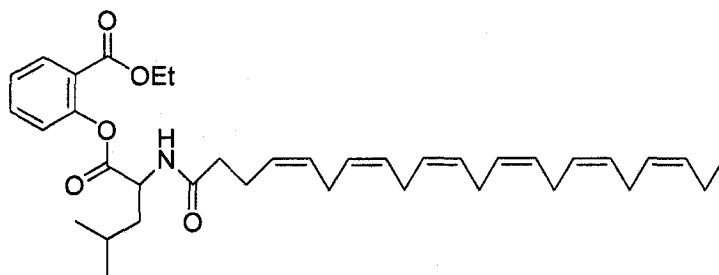
[1074] 在一些实施例中, T 是 Z 。

[1075] 在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。

[1076] 在一些实施例中, e 是 H 。

[1077] 在其它说明性实施例中, 式 I 化合物如下文所述：

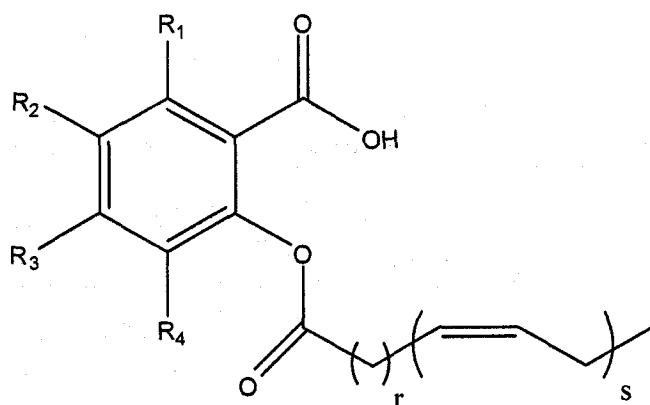
[1078]



I-1

[1079] 本文描述了式 Ia 化合物：

[1080]



式 Ia

[1081] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1082] 其中

[1083] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 r 和 s 如上文对式 Ia 化合物所定义。

[1084] 在一些实施例中， R_2 是 Cl 或 F。

[1085] 在其它实施例中， R_3 是 Cl 或 F。

[1086] 在一些实施例中， r 是 2。

[1087] 在一些实施例中， r 是 3。

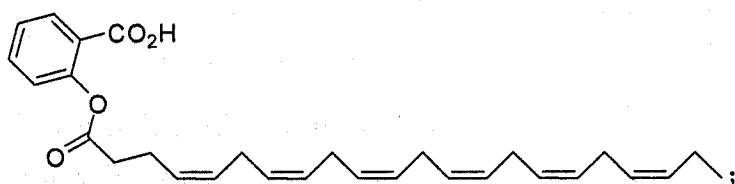
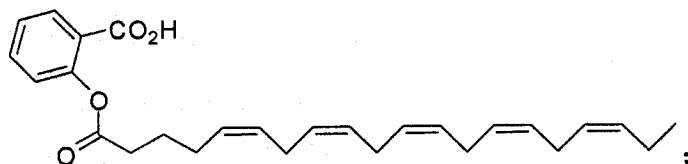
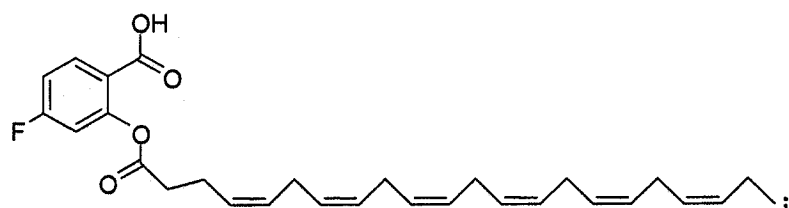
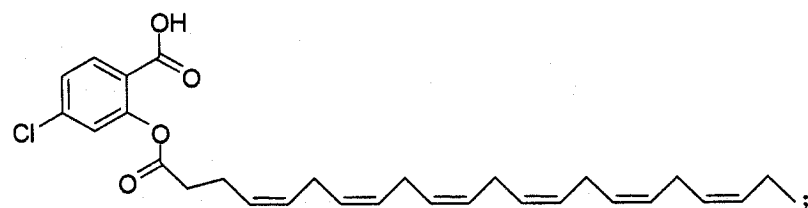
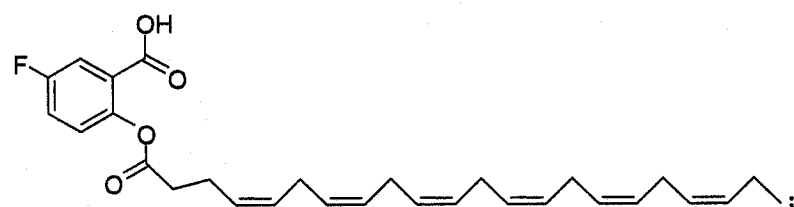
[1088] 在一些实施例中， s 是 5。

[1089] 在一些实施例中， s 是 6。

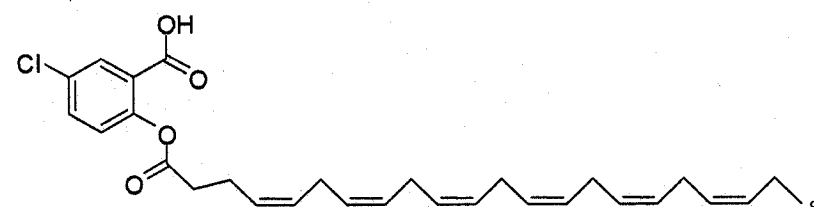
[1090] 在一些实施例中， t 是 1。

[1091] 在其它说明性实施例中，式 Ia 化合物如下文所述：

[1092]

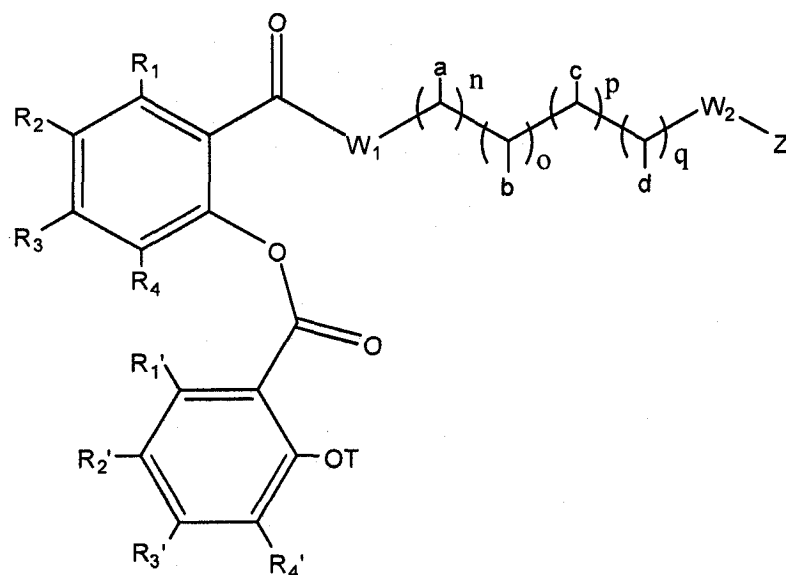
**Ia-1****Ia-2****Ia-3****Ia-4****Ia-5**

和

**Ia-6**

[1093] 本文描述了式 Ib 化合物：

[1094]



式 Ib

[1095] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1096] 其中

[1097] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 和 W_1 、 W_2 、 a 、 c 、 b 、 d 、 n 、 o 、 p 、 q 、 Z 、 r 、 s 、 t 和 T 如上文对式 Ib 化合物所定义。

[1098] 在一些实施例中， R_2 是 Cl 或 F。

[1099] 在其它实施例中， R_3 是 Cl 或 F。

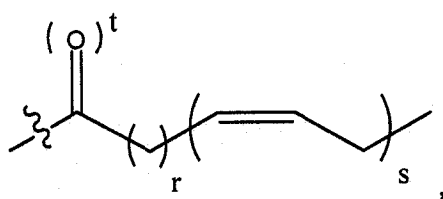
[1100] 在一些实施例中， W_1 是 O。

[1101] 在一些实施例中， W_2 是 O。

[1102] 在一些实施例中， a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

[1103] 在一些实施例中， b 是 O-Z， Z 是

[1104]



[1105] 且 t 是 1。

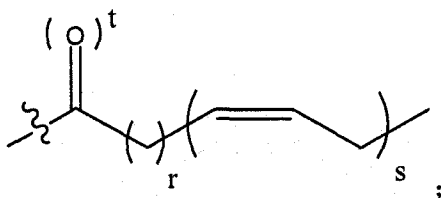
[1106] 在一些实施例中， d 是 $C(O)OH$ 。

[1107] 在一些实施例中， n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。

[1108] 在一些实施例中， n 是 0。

[1109] 在一些实施例中， Z 是

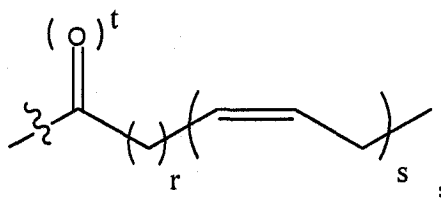
[1110]



[1111] 且 r 是 2。

[1112] 在一些实施例中, Z 是

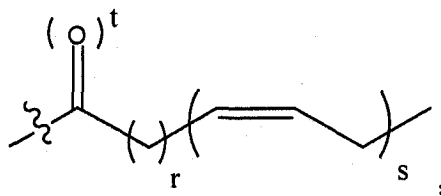
[1113]



[1114] 且 r 是 3。

[1115] 在一些实施例中, Z 是

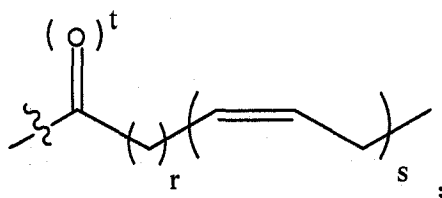
[1116]



[1117] 且 s 是 5。

[1118] 在一些实施例中, Z 是

[1119]



[1120] 且 s 是 6。

[1121] 在一些实施例中, t 是 1。

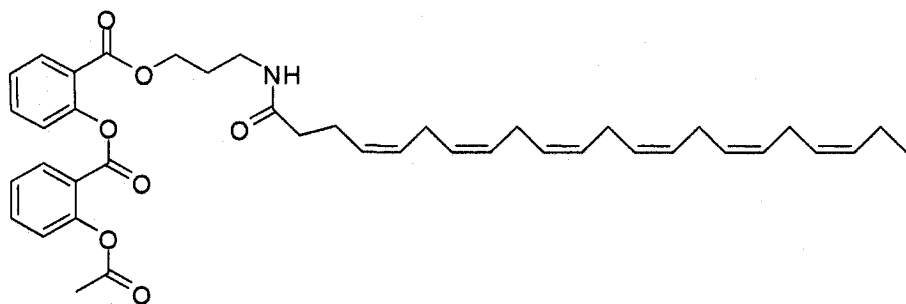
[1122] 在一些实施例中, T 是 H。

[1123] 在一些实施例中, T 是 $C(O)CH_3$ 。

[1124] 在一些实施例中, T 是 Z 。

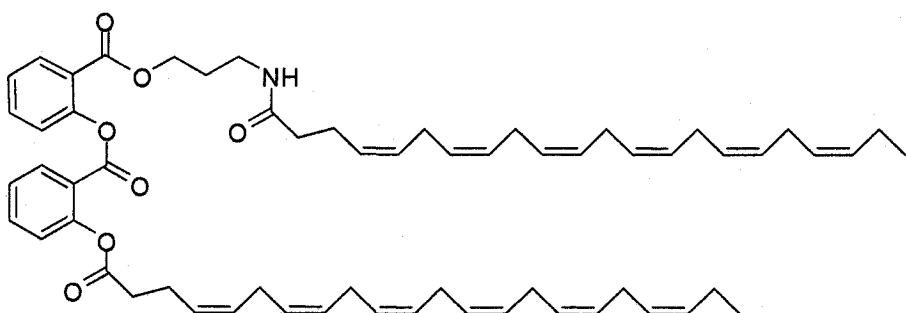
[1125] 在其它说明性实施例中, 式 Ib 化合物如下文所述:

[1126]



Ib-1

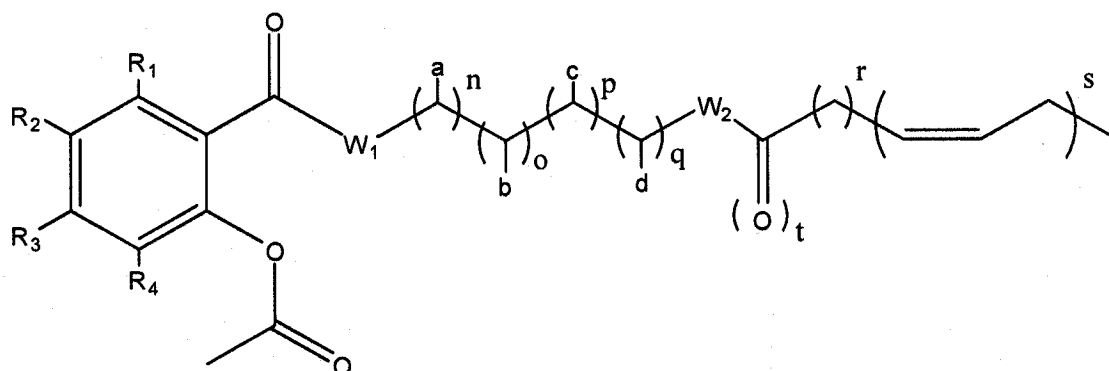
和



Ib-2

[1127] 另一方面,描述了式 Ic 化合物:

[1128]



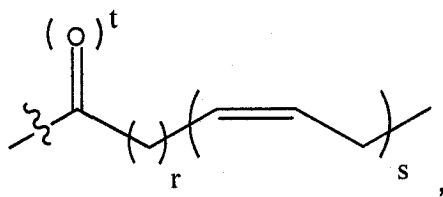
式 Ic

[1129] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

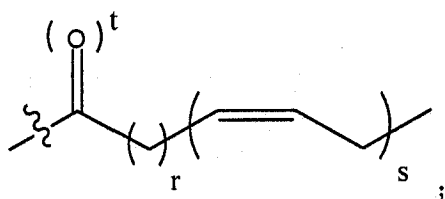
[1130] 其中

[1131] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 W_1 、 W_2 、 a 、 c 、 b 、 d 、 n 、 o 、 p 、 q 、 Z 、 r 、 s 和 t 如上文对式 Ic 化合物所定义。[1132] 在一些实施例中, R_2 是 Cl 或 F。[1133] 在其它实施例中, R_3 是 Cl 或 F。[1134] 在一些实施例中, W_1 是 O。[1135] 在一些实施例中, W_2 是 O。[1136] 在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。[1137] 在一些实施例中, b 是 $O-Z$, Z 是

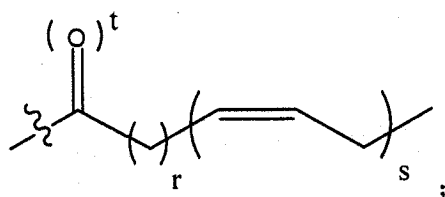
[1138]

[1139] 且 t 是 1。[1140] 在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。[1141] 在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。[1142] 在一些实施例中, n 是 0。[1143] 在一些实施例中, Z 是

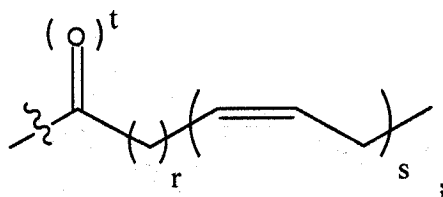
[1144]

[1145] 且 r 是 2。[1146] 在一些实施例中, Z 是

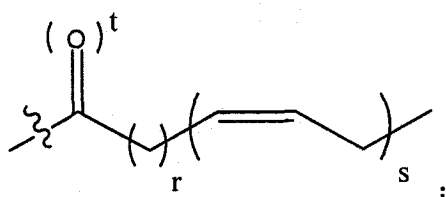
[1147]

[1148] 且 r 是 3。[1149] 在一些实施例中, Z 是

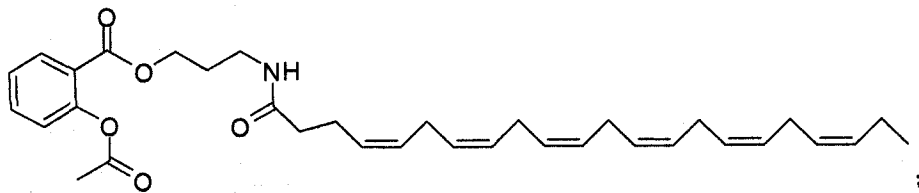
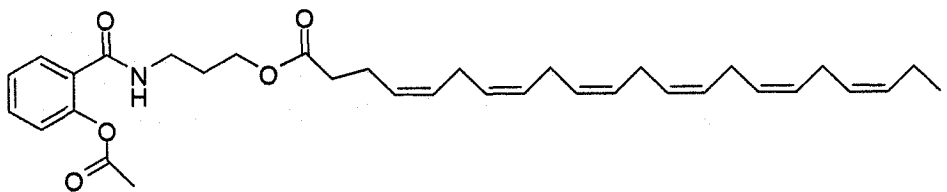
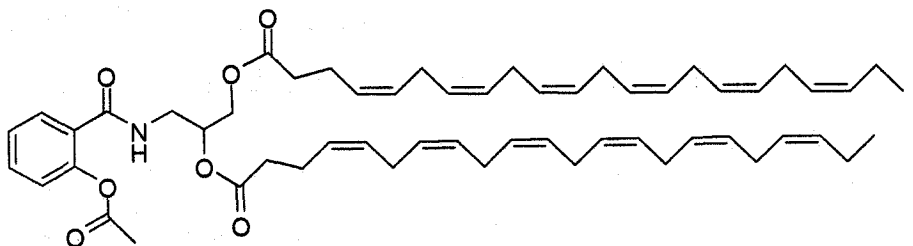
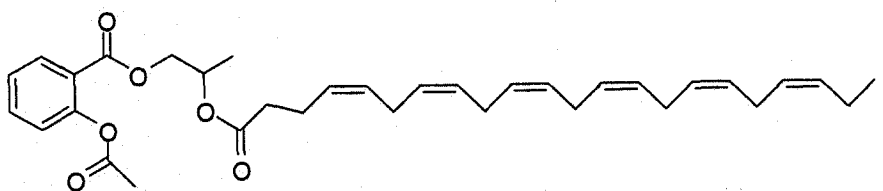
[1150]

[1151] 且 s 是 5。[1152] 在一些实施例中, Z 是

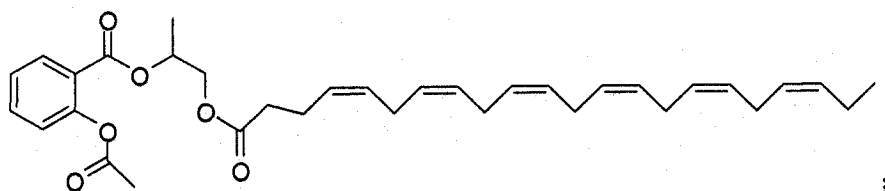
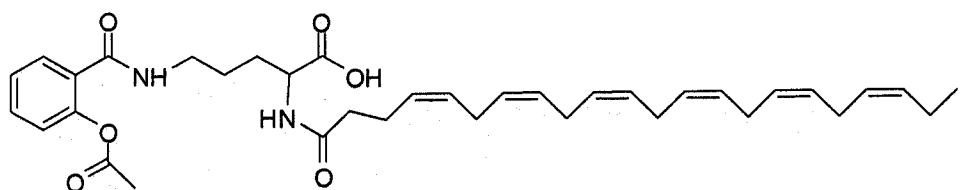
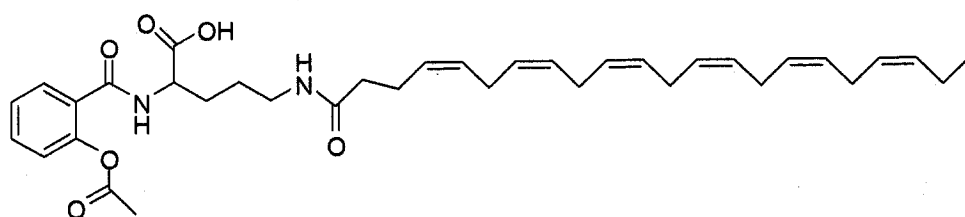
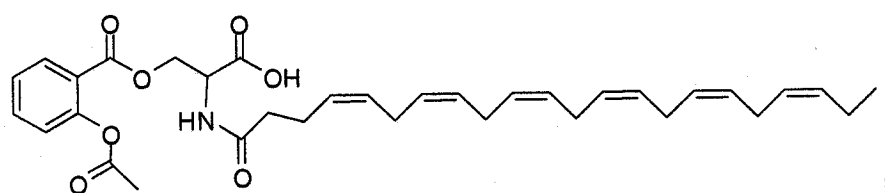
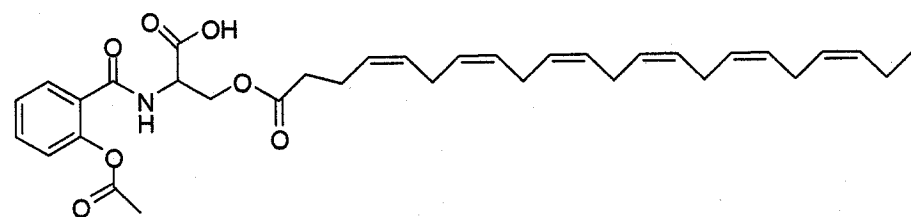
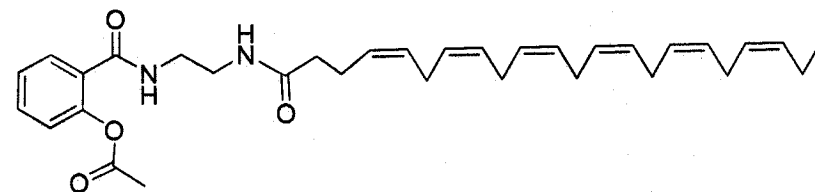
[1153]

[1154] 且 s 是 6。[1155] 在一些实施例中, t 是 1。

- [1156] 在一些实施例中, T 是 H。
- [1157] 在一些实施例中, T 是 C(O)CH₃。
- [1158] 在一些实施例中, T 是 Z。
- [1159] 在其它说明性实施例中, 式 Ic 化合物如下文所述:
- [1160]

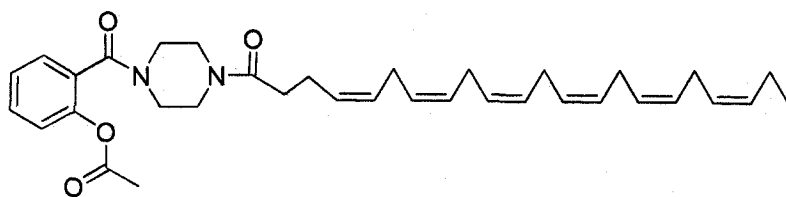
**Ic-1****Ic-2****Ic-3****Ic-4**

[1161]

**Ic-5****Ic-6****Ic-7****Ic-8****Ic-9****Ic-10**

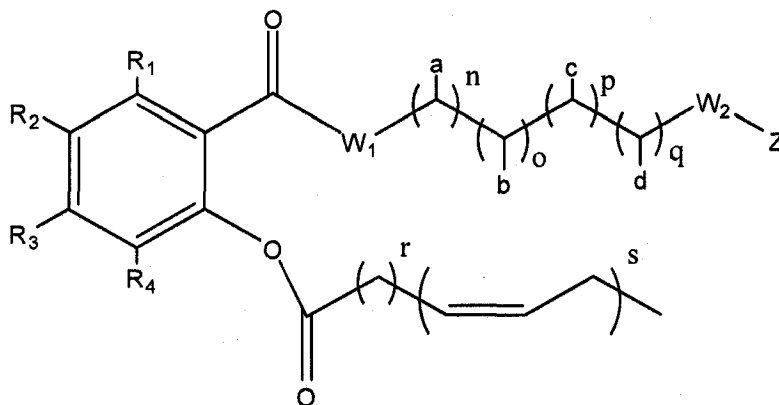
和

[1162]

**Ic-11**

[1163] 另一方面,描述了式 Id 化合物:

[1164]

**式 Id**

[1165] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1166] 其中

[1167] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 W_1 、 W_2 、 a 、 b 、 c 、 d 、 n 、 o 、 p 、 q 、 Z 、 r 、 s 和 t 如上文对式 Id 化合物所定义。

[1168] 在一些实施例中, R_2 是 Cl 或 F。

[1169] 在其它实施例中, R_3 是 Cl 或 F。

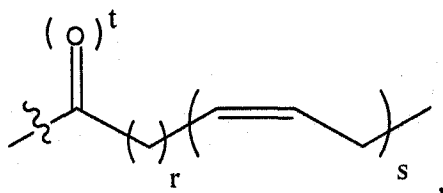
[1170] 在一些实施例中, W_1 是 O。

[1171] 在一些实施例中, W_2 是 O。

[1172] 在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

[1173] 在一些实施例中, b 是 O-Z, Z 是

[1174]



[1175] 且 t 是 1。

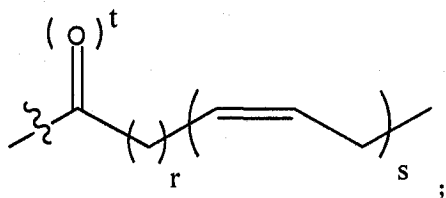
[1176] 在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。

[1177] 在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。

[1178] 在一些实施例中, n 是 0。

[1179] 在一些实施例中, Z 是

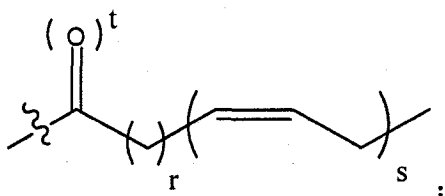
[1180]



[1181] 且 r 是 2。

[1182] 在一些实施例中, Z 是

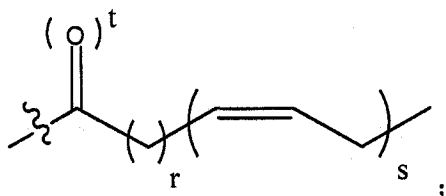
[1183]



[1184] 且 r 是 3。

[1185] 在一些实施例中, Z 是

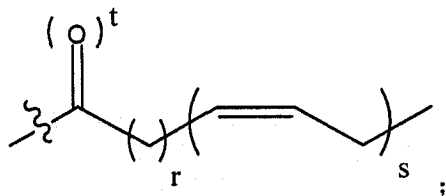
[1186]



[1187] 且 s 是 5。

[1188] 在一些实施例中, Z 是

[1189]



[1190] 且 s 是 6。

[1191] 在一些实施例中, t 是 1。

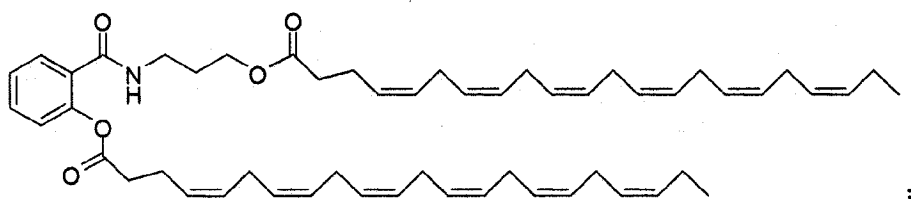
[1192] 在一些实施例中, T 是 H 。

[1193] 在一些实施例中, T 是 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

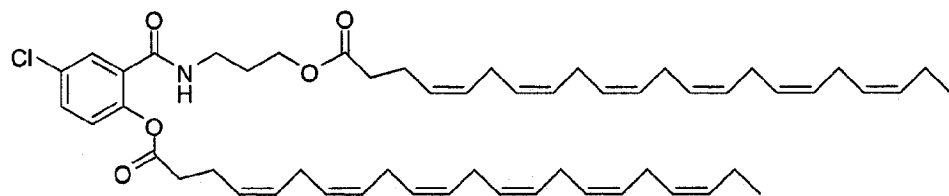
[1194] 在一些实施例中, T 是 Z 。

[1195] 在其它说明性实施例中, 式 Id 化合物如下文所述：

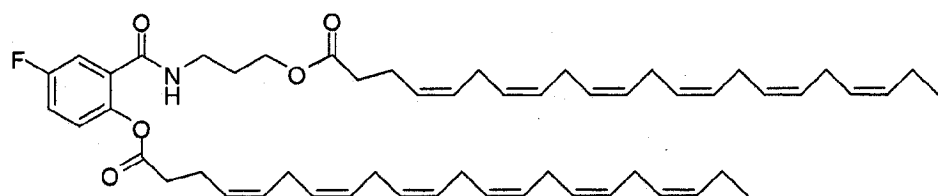
[1196]



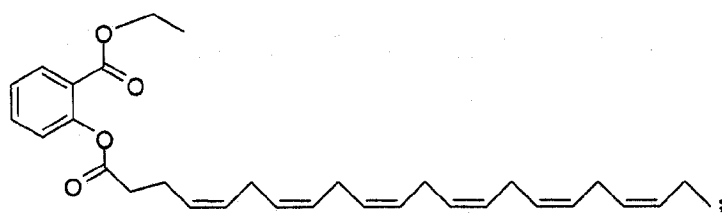
Id-1



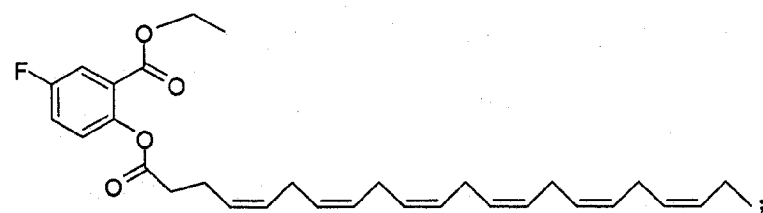
Id-2



Id-3

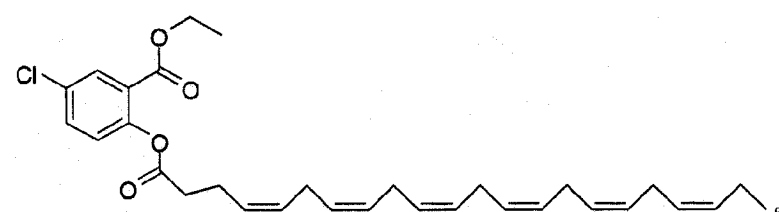


Id-4



Id-5

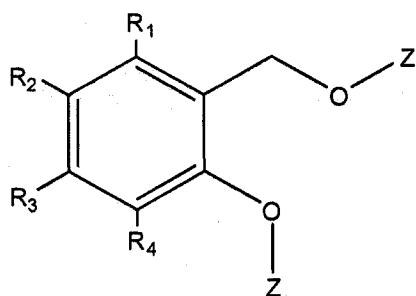
和



Id-6

[1197] 另一方面,描述了式 Ie 化合物:

[1198]



式 1e

[1199] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1200] 其中

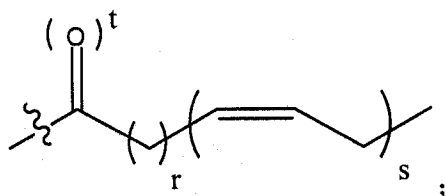
[1201] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Z 、 r 、 s 和 t 如上文对式 1e 化合物所定义。

[1202] 在一些实施例中， R_2 是 Cl 或 F。

[1203] 在其它实施例中， R_3 是 Cl 或 F。

[1204] 在一些实施例中， Z 是

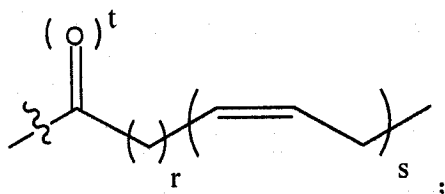
[1205]



[1206] 且 r 是 2。

[1207] 在一些实施例中， Z 是

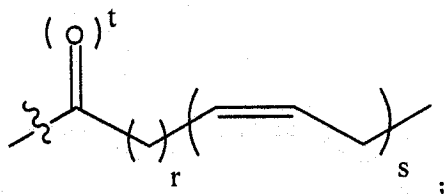
[1208]



[1209] 且 r 是 3。

[1210] 在一些实施例中， Z 是

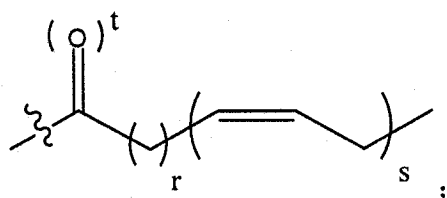
[1211]



[1212] 且 s 是 5。

[1213] 在一些实施例中， Z 是

[1214]

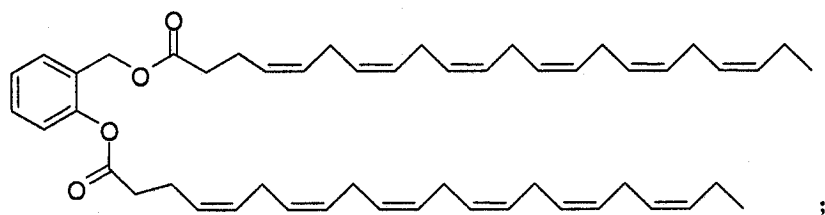


[1215] 且 s 是 6。

[1216] 在一些实施例中, t 是 1。

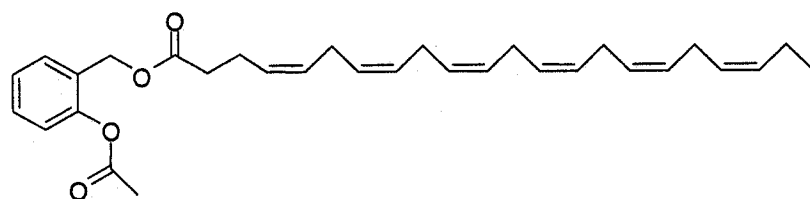
[1217] 在其它说明性实施例中, 式 Ie 化合物如下文所述:

[1218]



Ie-1

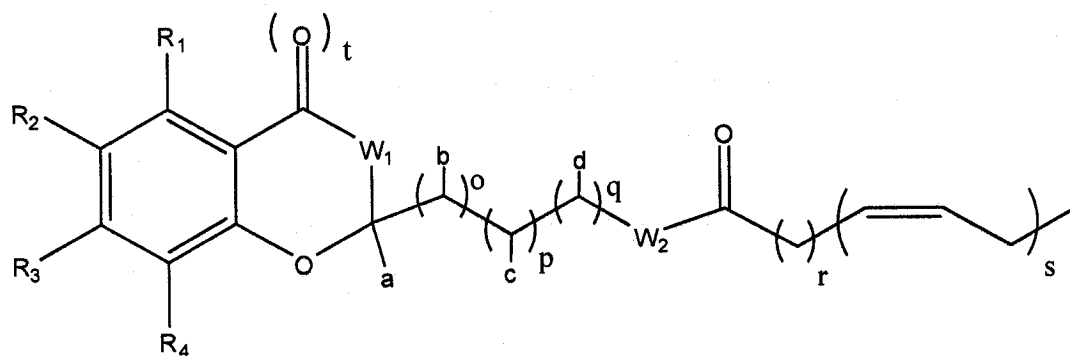
和



Ie-2

[1219] 另一方面, 描述了式 If 化合物:

[1220]



式 If

[1221] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1222] 其中

[1223] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 W_1 、 W_2 、 a 、 b 、 c 、 d 、 Z 、 o 、 p 、 q 、 r 、 s 和 t 如上文对式 If 化合物所定义。

[1224] 在一些实施例中, R_2 是 Cl 或 F。

[1225] 在其它实施例中, R_3 是 Cl 或 F。

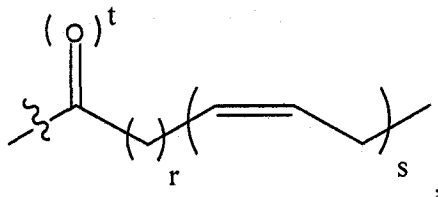
[1226] 在一些实施例中, W_1 是 0。

[1227] 在一些实施例中, W_2 是 0。

[1228] 在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH;

[1229] 在一些实施例中, b 是 0-Z, Z 是

[1230]



[1231] 且 t 是 1。

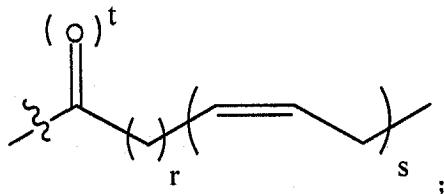
[1232] 在一些实施例中, d 是 C(O)OH。

[1233] 在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。

[1234] 在一些实施例中, n 是 0。

[1235] 在一些实施例中, Z 是

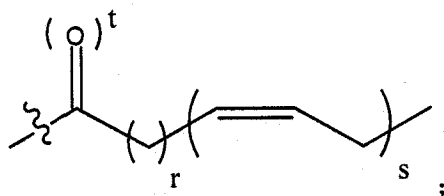
[1236]



[1237] 且 r 是 2。

[1238] 在一些实施例中, Z 是

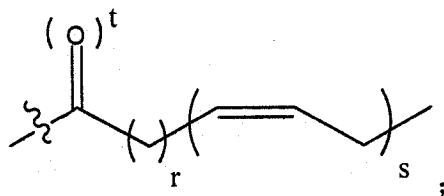
[1239]



[1240] 且 r 是 3。

[1241] 在一些实施例中, Z 是

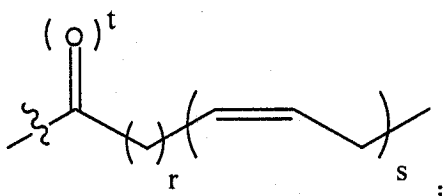
[1242]



[1243] 且 s 是 5。

[1244] 在一些实施例中, Z 是

[1245]

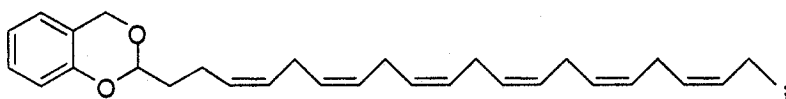


[1246] 且 s 是 6。

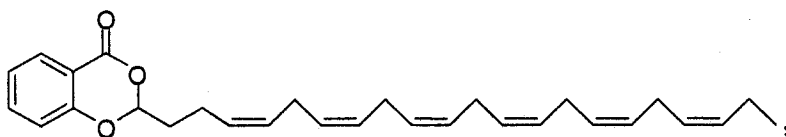
[1247] 在一些实施例中, t 是 1。

[1248] 在其它说明性实施例中, 式 If 化合物如下文所述:

[1249]

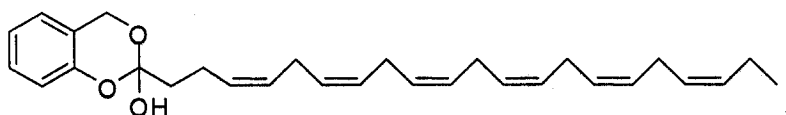


If-1



If-2

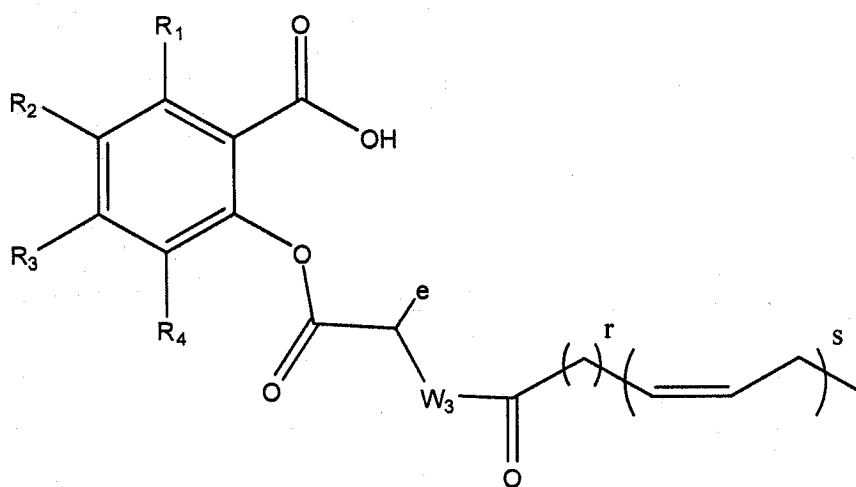
和



If-3

[1250] 另一方面, 描述了式 Ig 化合物:

[1251]



式 Ig

[1252] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1253] 其中

[1254] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 W_3 、 R 、 e 、 r 和 s 如上文对式 Ig 化合物所述。

[1255] 在一些实施例中, W_3 是 0。

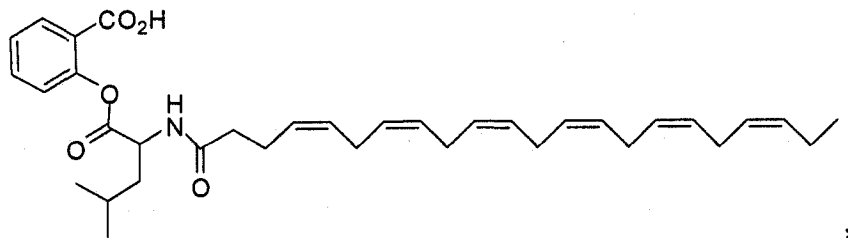
[1256] 在一些实施例中, e 是仲丁基。

[1257] 在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。

[1258] 在一些实施例中, r 是 2。

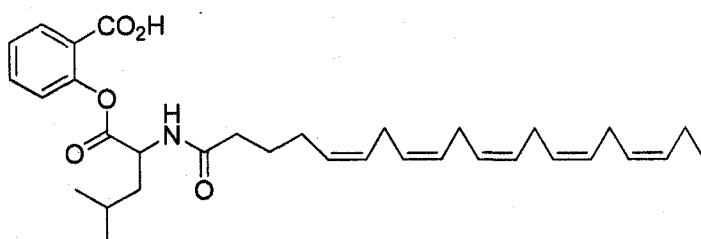
[1259] 在一些实施例中, r 是 3。

- [1260] 在一些实施例中, s 是 5。
 [1261] 在一些实施例中, s 是 6。
 [1262] 在一些实施例中, t 是 1。
 [1263] 在其它说明性实施例中, 式 Ig 化合物如下文所述:
 [1264]



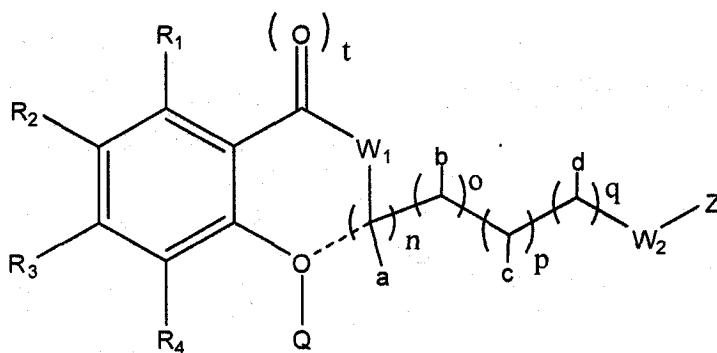
Ig-1

和



Ig-2

- [1265] 另一方面, 描述了式 II 化合物:
 [1266]



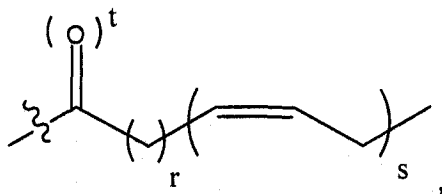
式 II

- [1267] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;
 [1268] 其中
 [1269] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 W_1 、 W_2 、a、b、c、d、e、符号 ———、Z、n、o、p、q、r、s、t、Q 和 T 如上文对式 II 化合物所定义。
 [1270] 在一些实施例中, R_2 是 Cl 或 F。在其它实施例中, R_3 是 Cl 或 F。在一些实施例中, W_1 是 O。在一些实施例中, W_2 是 O。
 [1271] 在一些实施例中, W_1 是 N。在其它实施例中, W_1 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_1 是氧化的 N。
 [1272] 在一些实施例中, W_2 是 N。在其它实施例中, W_2 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它

实施例中, W_2 是氧化的 N。

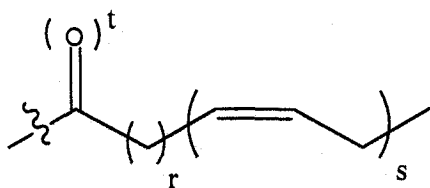
[1273] 在一些实施例中, ——— 表示一键。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, b 是 $O-Z$ 且 Z 是

[1274]



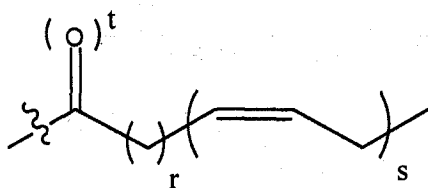
[1275] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[1276]



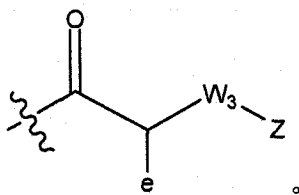
[1277] 且 R 是 7。在其它实施例中, Z 是

[1278]



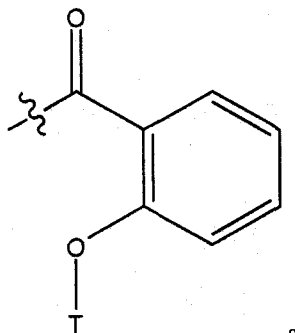
[1279] 且 S 是 3。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z。在一些实施例中, Q 是

[1280]



[1281] 在一些实施例中, Q 是

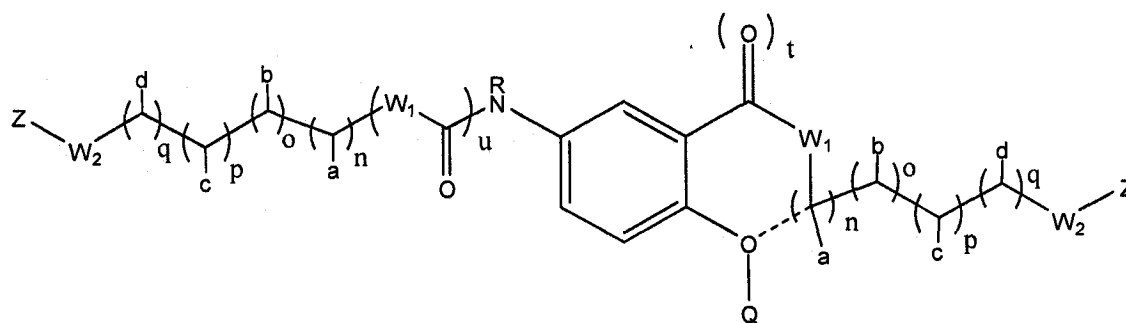
[1282]



[1283] 在一些实施例中, T 是 H。在一些实施例中, T 是 C(O)CH₃。在一些实施例中, T 是 Z。在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。

[1284] 另一方面, 描述了式 III 化合物:

[1285]



式 III

[1286] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1287] 其中

[1288] W₁、W₂、-----、a、b、c、d、n、o、p、q、Z、r、s、t、u、Q、T、e、W₃、R 如上文对式 III 化合物所定义。

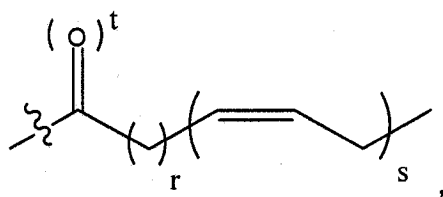
[1289] 在一些实施例中, R₂ 是 Cl 或 F。在其它实施例中, R₃ 是 Cl 或 F。在一些实施例中, W₁ 是 O。在一些实施例中, W₂ 是 O。

[1290] 在一些实施例中, W₁ 是 N。在其它实施例中, W₁ 是经 C₁-C₆ 烷基取代的 N。在其它实施例中, W₁ 是氧化的 N。

[1291] 在一些实施例中, W₂ 是 N。在其它实施例中, W₂ 是经 C₁-C₆ 烷基取代的 N。在其它实施例中, W₂ 是氧化的 N。

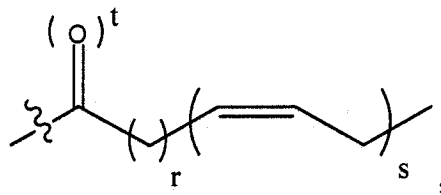
[1292] 在一些实施例中, ----- 表示一键。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH。在一些实施例中, b 是 O-Z 且 Z 是

[1293]



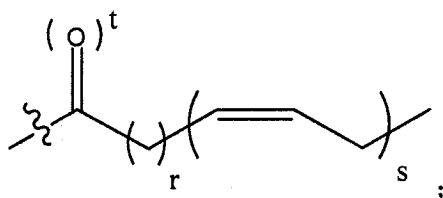
[1294] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 C(O)OH。在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[1295]



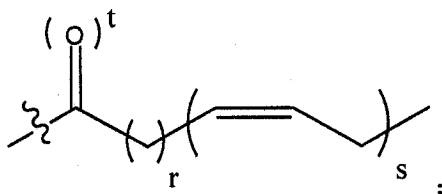
[1296] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1297]



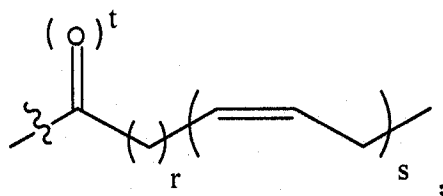
[1298] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1299]



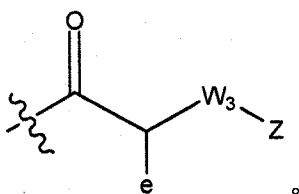
[1300] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[1301]



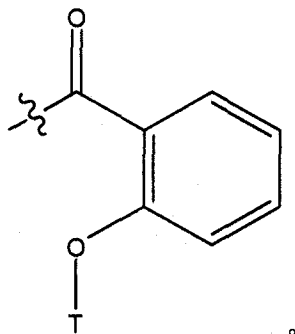
[1302] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z 。在一些实施例中, Q 是

[1303]



[1304] 在一些实施例中, Q 是

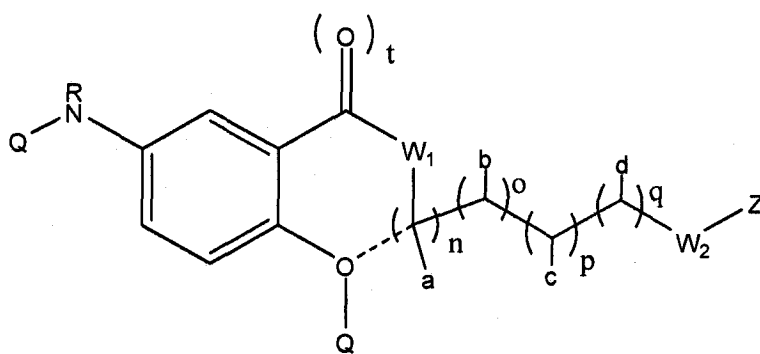
[1305]



[1306] 在一些实施例中, T 是 H 。在一些实施例中, T 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, T 是 Z 。在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H 。

[1307] 另一方面,描述了式 IIIa 化合物:

[1308]



式 IIIa

[1309] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1310] 其中

[1311] W_1 、 W_2 、——、a、b、c、d、n、o、p、q、Z、r、s、t、Q、T、e、 W_3 、R 如上文对式 IIIa 化合物所定义。

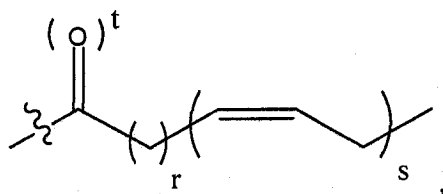
[1312] 在一些实施例中， W_1 是 O。在一些实施例中， W_2 是 O。

[1313] 在一些实施例中， W_1 是 N。在其它实施例中， W_1 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中， W_1 是氧化的 N。

[1314] 在一些实施例中， W_2 是 N。在其它实施例中， W_2 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中， W_2 是氧化的 N。

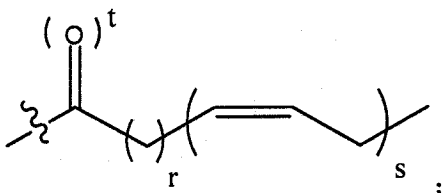
[1315] 在一些实施例中，——表示一键。在一些实施例中，a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中，b 是 O-Z，Z 是

[1316]



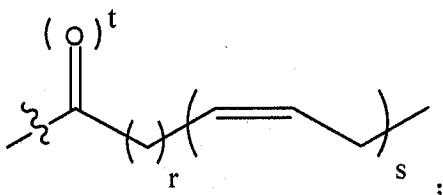
[1317] 且 t 是 1。在一些实施例中，d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中，n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中，n 是 0。在一些实施例中，Z 是

[1318]



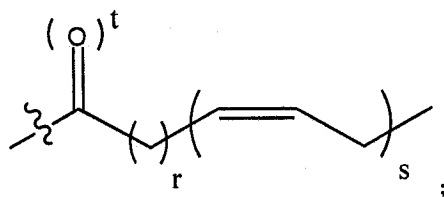
[1319] 且 r 是 2。在一些实施例中，Z 是

[1320]

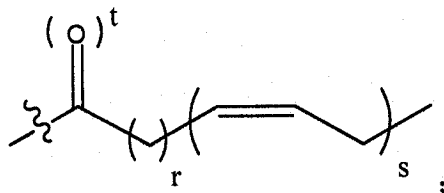


[1321] 且 r 是 3。在一些实施例中，Z 是

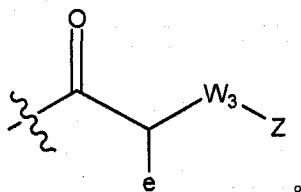
[1322]

[1323] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

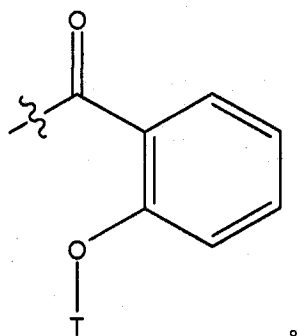
[1324]

[1325] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 $C(=O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z 。在一些实施例中, Q 是

[1326]

[1327] 在一些实施例中, W_3 是 O。在其它实施例中, W_3 是 $N(R)$ 。在其它实施例中, W_3 是 NH。在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。[1328] 在一些实施例中, Q 是

[1329]

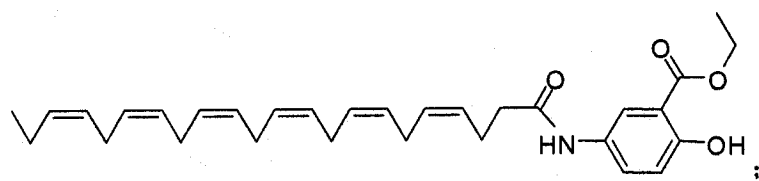
[1330] 在一些实施例中, T 是 H。在一些实施例中, T 是 $C(=O)CH_3$ 。在一些实施例中, T 是 Z 。在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。

[1331] 在其它说明性实施例中, 式 III 和 IIIa 的化合物如下文所述:

[1332]



III-1



III-2

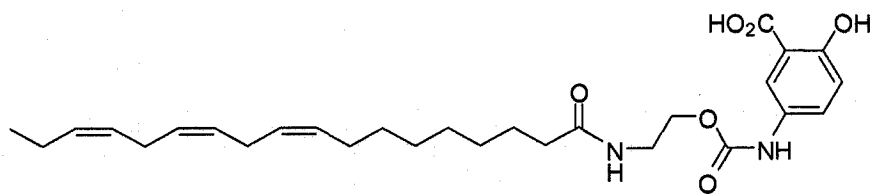


III-3

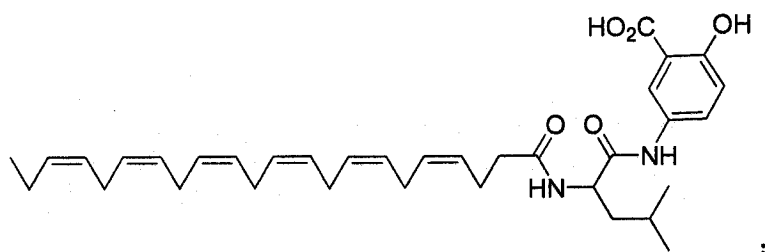


III-4

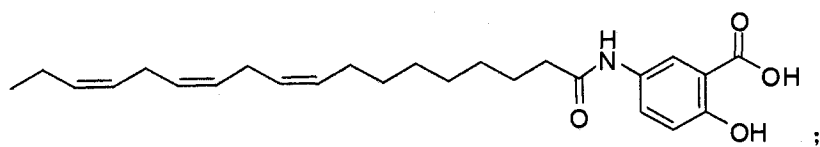
[1333]



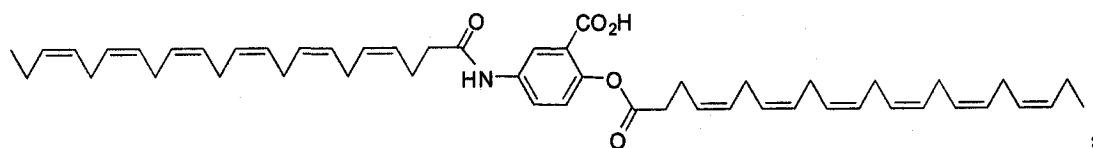
III-5



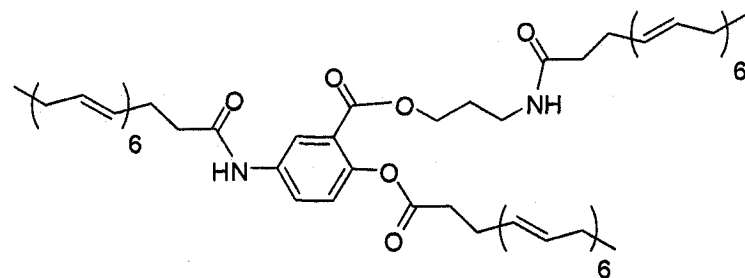
III-6



III-7



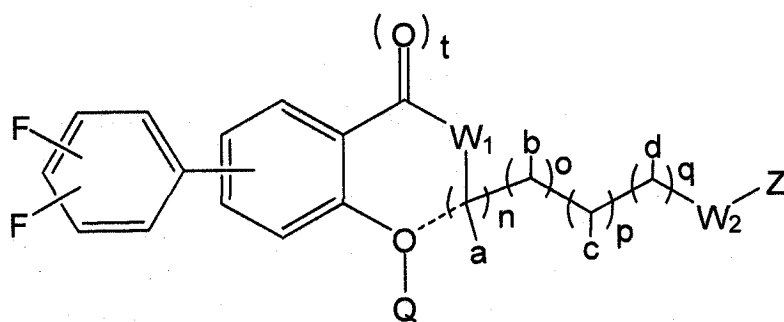
III-8



III-9

[1334] 本文还描述了式 IV 化合物：

[1335]



式 IV

[1336] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1337] 其中 W_1 、 W_2 、-----、 a 、 b 、 c 、 d 、 n 、 o 、 p 、 q 、 Z 、 r 、 s 、 t 、 u 、 Q 、 e 、 W_3 和 R 如上文对式 IV 所定义。

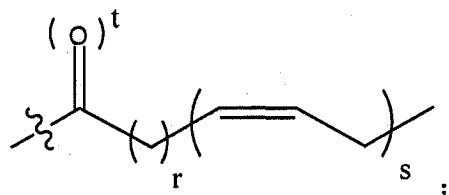
[1338] 在一些实施例中， W_1 是 O。在其它实施例中， W_1 是 NH。在一些实施例中， W_2 是 O。在其它实施例中， W_2 是 NH。

[1339] 在一些实施例中， W_1 是 N。在其它实施例中， W_1 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中， W_1 是氧化的 N。

[1340] 在一些实施例中， W_2 是 N。在其它实施例中， W_2 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中， W_2 是氧化的 N。

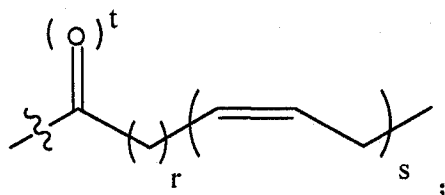
[1341] 在一些实施例中，----- 表示一键。在一些实施例中， a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， b 是 $O-Z$ ， Z 是

[1342]



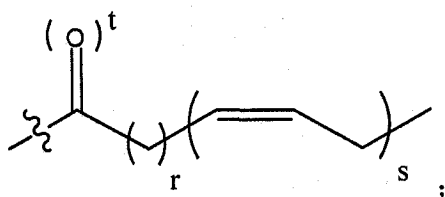
[1343] 且 t 是 1。在一些实施例中， d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中， n 是 0。在一些实施例中， Z 是

[1344]



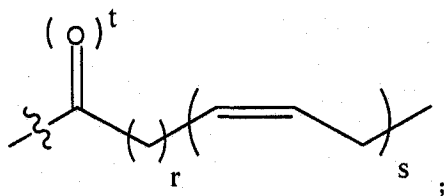
[1345] 且 r 是 2。在一些实施例中， Z 是

[1346]

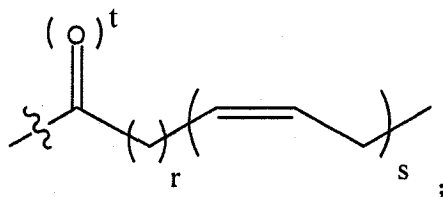


[1347] 且 r 是 3。在一些实施例中， Z 是

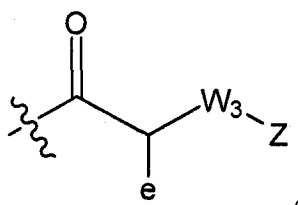
[1348]

[1349] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[1350]

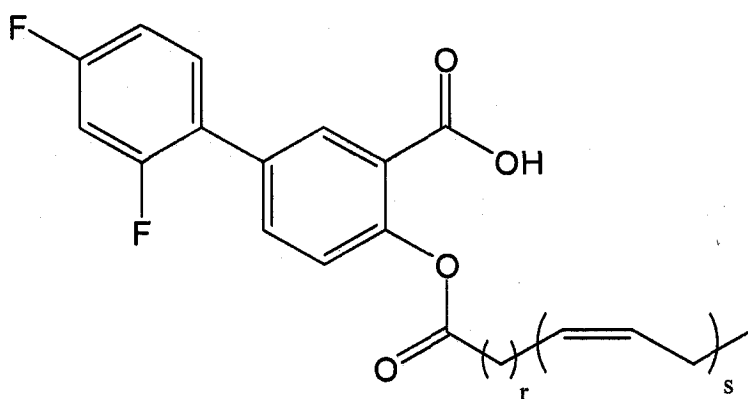
[1351] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 H。在其它实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z 。在一些实施例中, Q 是

[1352]

[1353] 在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。在其它实施例中, e 是 $-C(O)OH$ 。在一些实施例中, W_3 是 $-NR-$ 。在一些实施例中, W_3 是 O。

[1354] 另一方面,描述了式 IVa 化合物:

[1355]



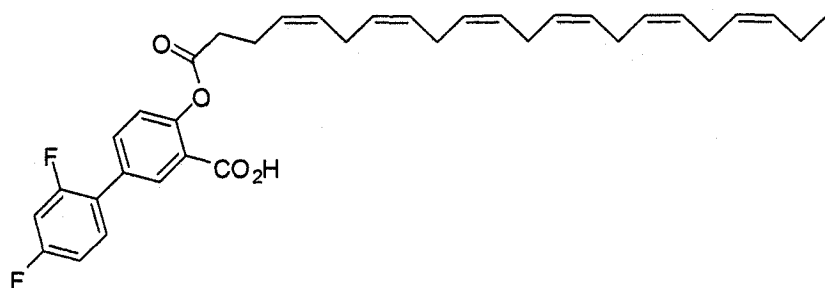
式 IVa

[1356] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1357] 其中 r 和如上文对式 IVa 所定义。[1358] 在一些实施例中, r 是 2。在一些实施例中, r 是 3。在一些实施例中, s 是 5。在一些实施例中, s 是 6。

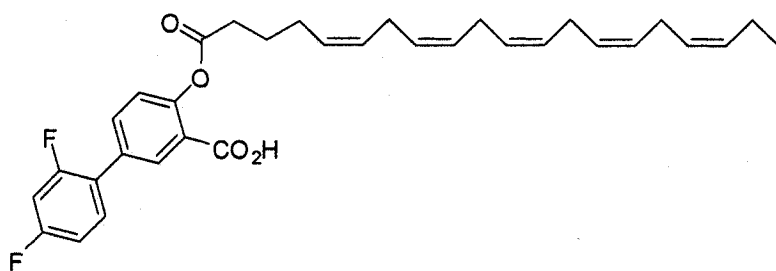
[1359] 式 IVa 的说明性化合物包括：

[1360]



， 和

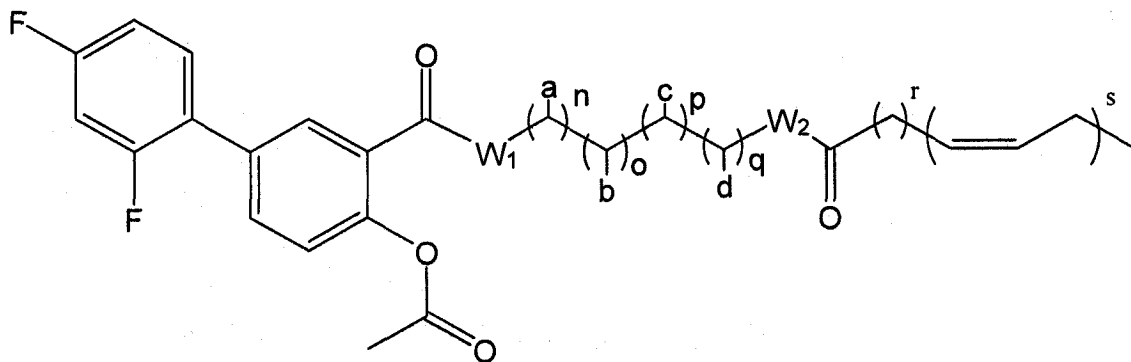
IVa-1



IVa-2

[1361] 另一方面，描述了式 IVb 化合物：

[1362]



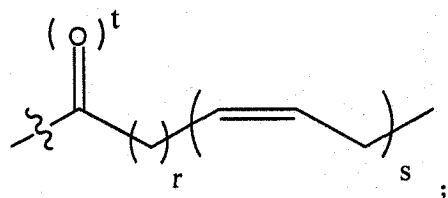
式 IVb

[1363] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、对映体和立体异构体，

[1364] 其中 W_1 、 W_2 、a、b、c、d、n、o、p、q、Z、r、s 和 t 如上文对式 IVb 所定义。

[1365] 在一些实施例中， W_1 是 O。在其它实施例中， W_1 是 NH。在一些实施例中， W_2 是 O。在其它实施例中， W_2 是 NH。在一些实施例中，a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；在一些实施例中，b 是 O-Z，Z 是

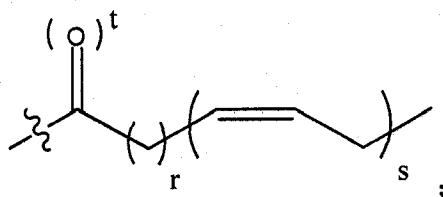
[1366]



[1367] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。

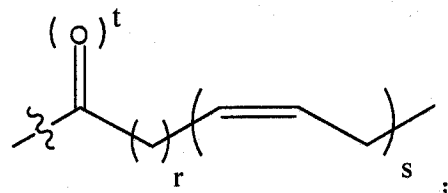
[1368] 在一些实施例中, Z 是

[1369]



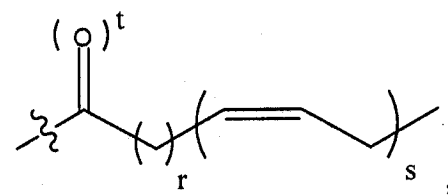
[1370] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1371]



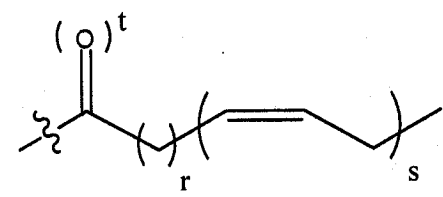
[1372] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1373]



[1374] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

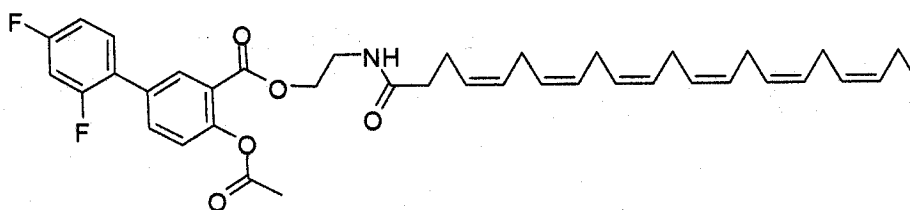
[1375]



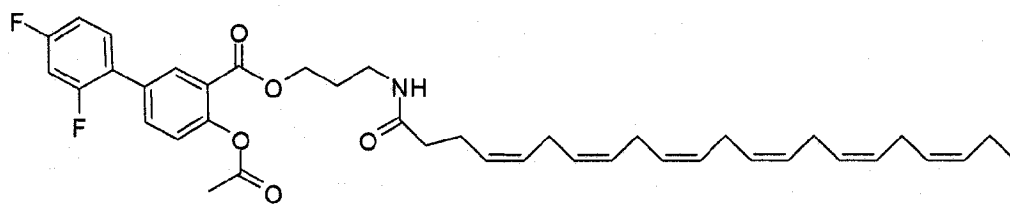
[1376] 且 s 是 6。在其它实施例中, Z 不是 H。在一些实施例中, t 是 1。

[1377] 式 IVb 的说明性化合物包括:

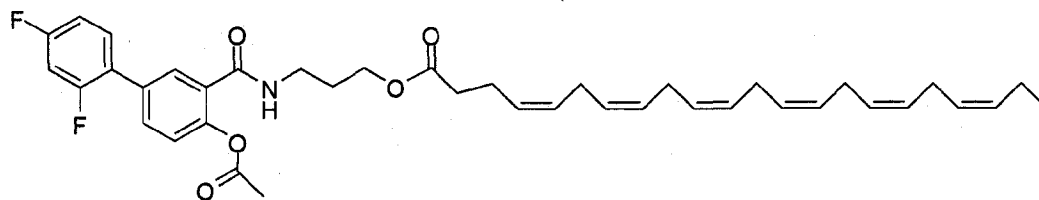
[1378]

**IVb-1**

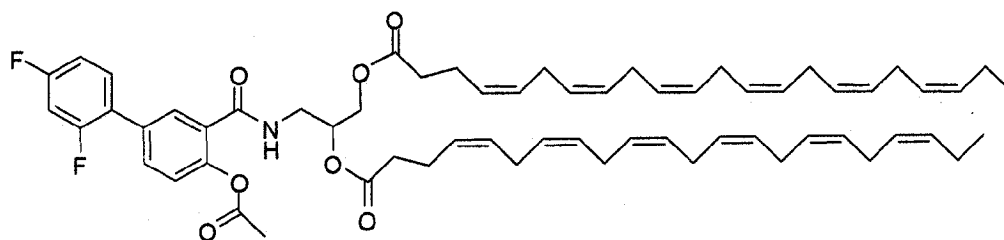
[1379]



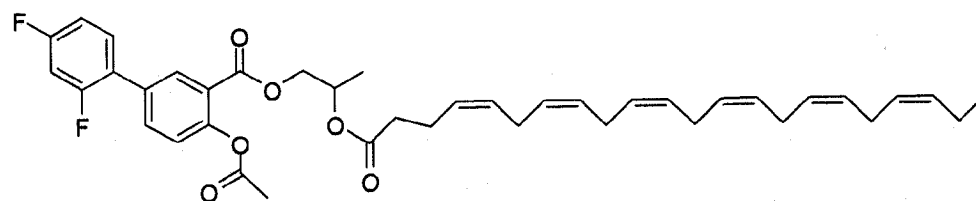
IVb-2



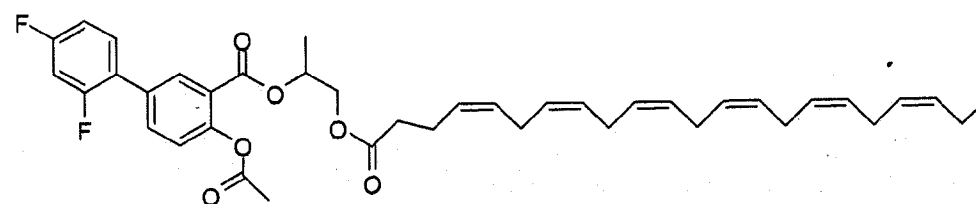
IVb-3



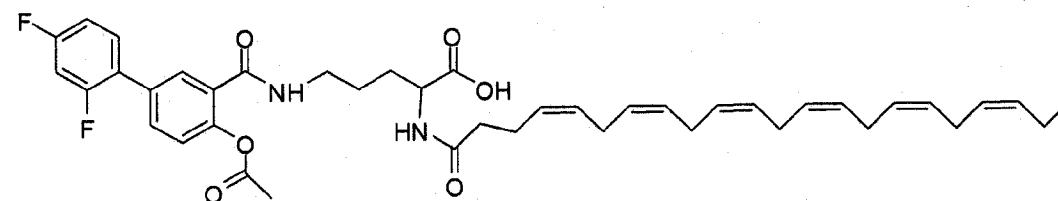
IVb-4



IVb-5

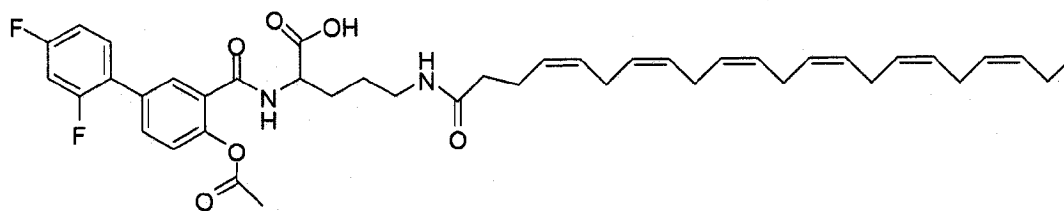


IVb-6

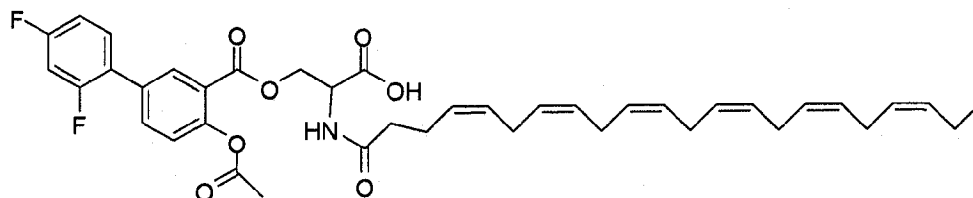


IVb-7

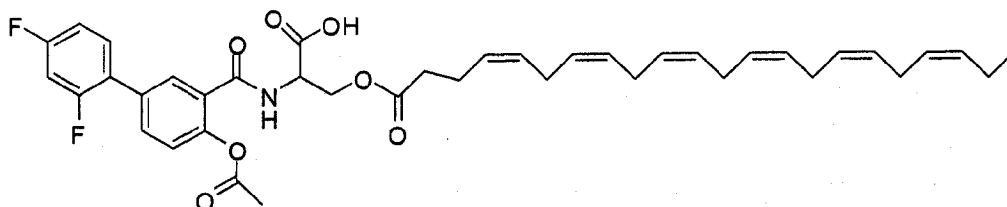
[1380]



IVb-8

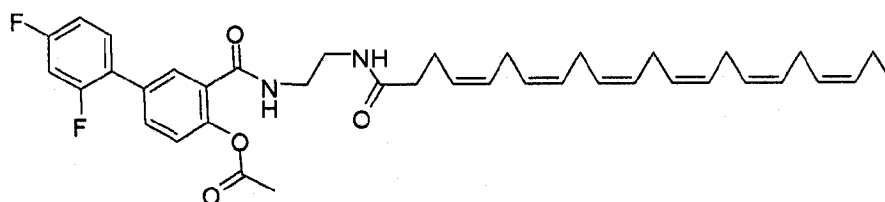


IVb-9



IVb-10

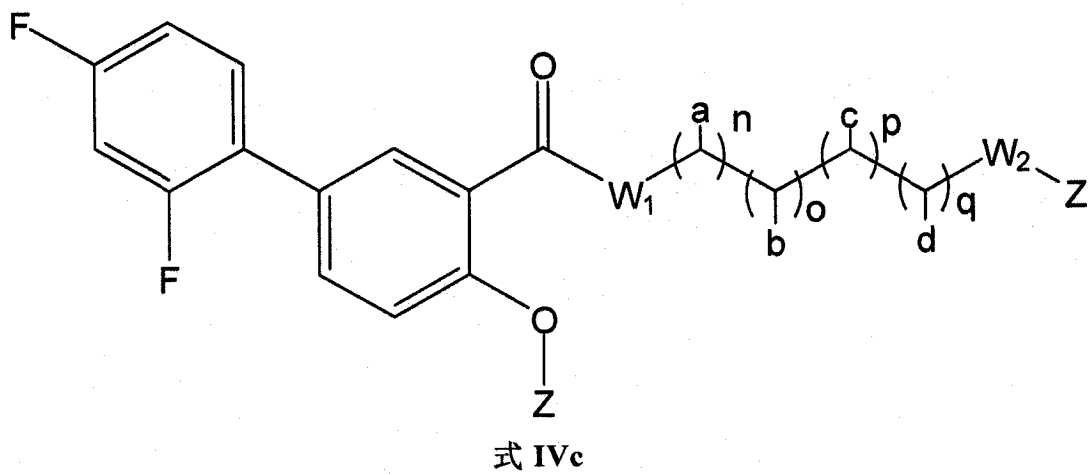
和



IVb-11

[1381] 另一方面,描述了式 IVc 化合物:

[1382]

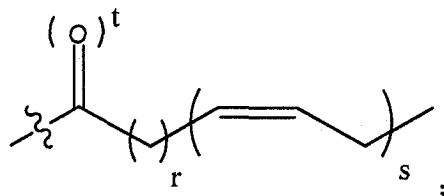


[1383] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1384] 其中 W_1 、 W_2 、a、b、c、d、n、o、p、q、Z、r、s 和 t 如上文对式 IVc 所定义。

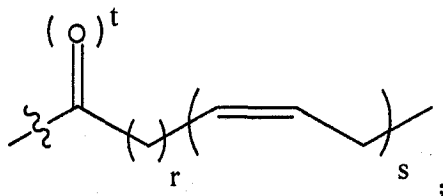
[1385] 在一些实施例中， W_1 是 O。在其它实施例中， W_1 是 NH。在一些实施例中， W_2 是 O。在其它实施例中， W_2 是 NH。在一些实施例中，a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；在一些实施例中，b 是 O-Z，Z 是

[1386]



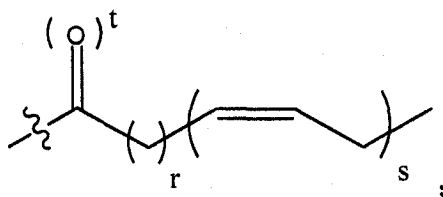
[1387] 且 t 是 1。在一些实施例中，d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中，n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中，n 是 0。在一些实施例中，Z 是

[1388]



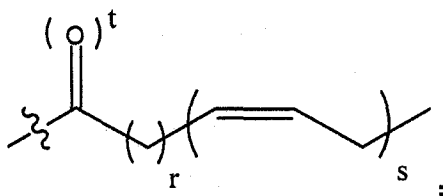
[1389] 且 r 是 2。在一些实施例中，Z 是

[1390]



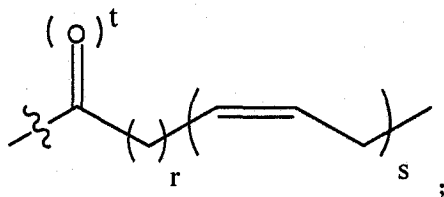
[1391] 且 r 是 3。在一些实施例中，Z 是

[1392]



[1393] 且 s 是 5。在一些实施例中，Z 是

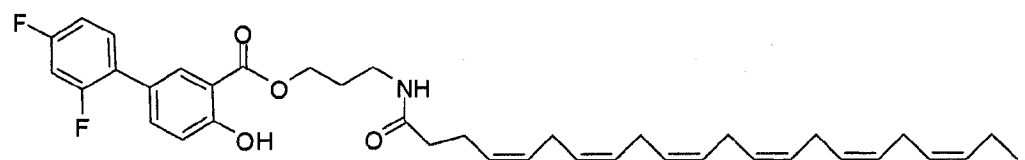
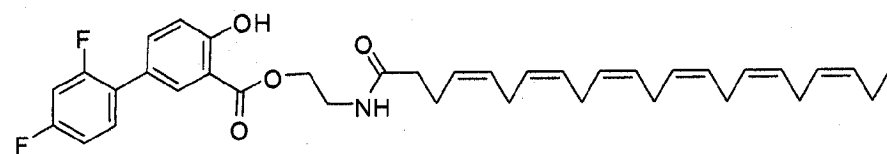
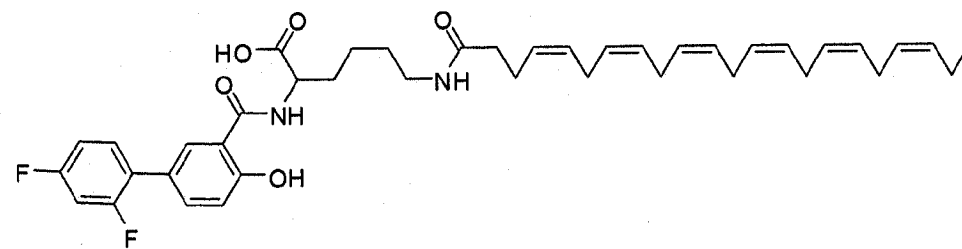
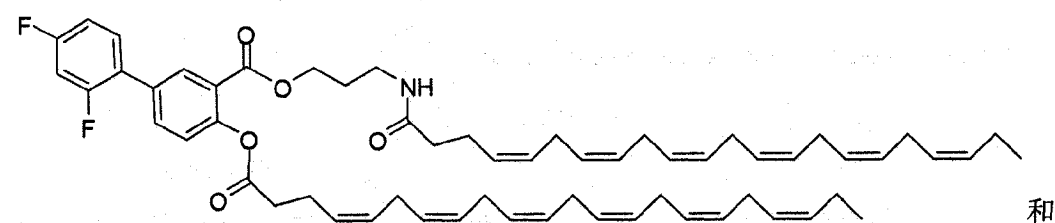
[1394]



[1395] 且 s 是 6。在一些实施例中，至多一个 Z 是 H。在一些实施例中，Z 不是 H。在其它实施例中，Z 不是 $-C(O)CH_3$ 。在一些实施例中，t 是 1。

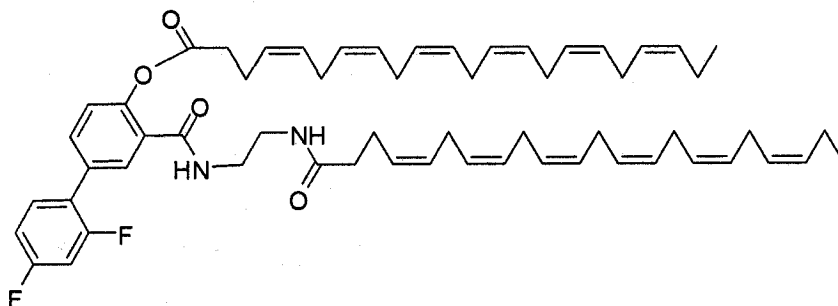
[1396] 式 IVc 的说明性化合物包括：

[1397]

**IVc-1****IVc-2****IVc-3****IVc-4****IVc-5****IVc-6**

和

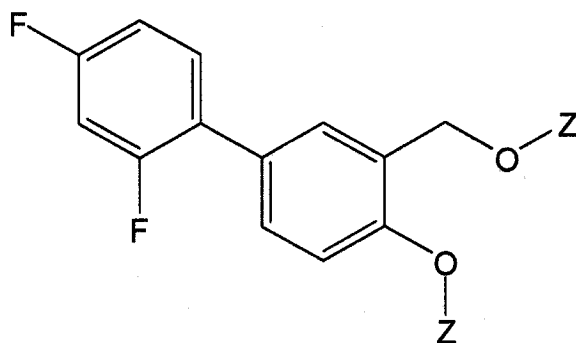
[1398]



IVc-7

[1399] 另一方面,描述了式 IVd 化合物:

[1400]



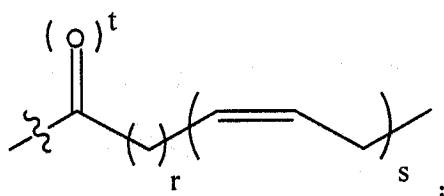
式 IVd

[1401] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1402] 其中 Z、r、s 和 t 如上文对式 IVd 所定义。

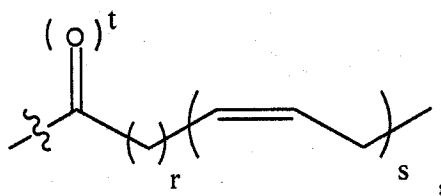
[1403] 在一些实施例中, Z 是

[1404]



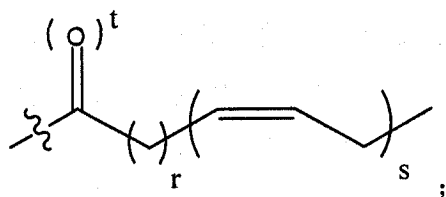
[1405] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1406]



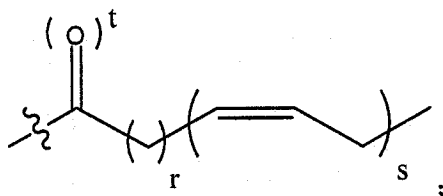
[1407] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1408]



[1409] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

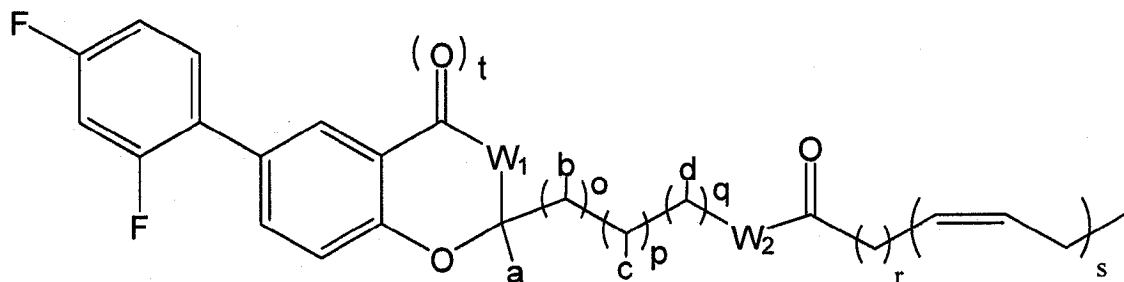
[1410]



[1411] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[1412] 另一方面, 描述了式 IVe 化合物:

[1413]



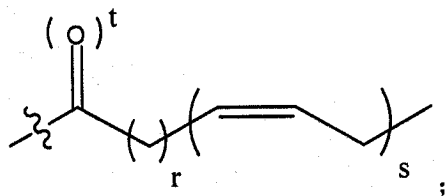
式 IVe

[1414] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1415] 其中 W_1 、 W_2 、 a 、 b 、 c 、 d 、 o 、 p 、 q 、 Z 、 r 、 s 、 t 和 u 如上文对式 IVe 所定义。

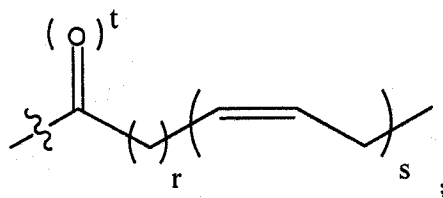
[1416] 在一些实施例中, W_1 是 O。在其它实施例中, W_1 是 NH。在一些实施例中, W_2 是 O。在其它实施例中, W_2 是 NH。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, b 是 O-Z, Z 是

[1417]



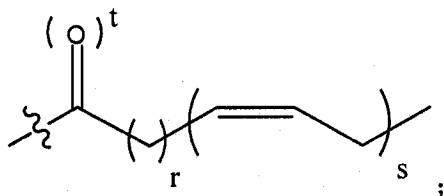
[1418] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[1419]



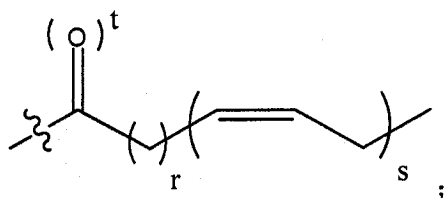
[1420] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1421]



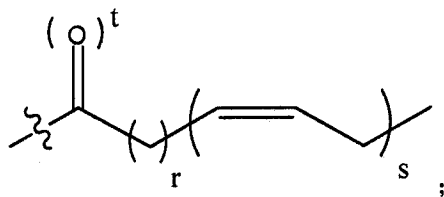
[1422] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1423]



[1424] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

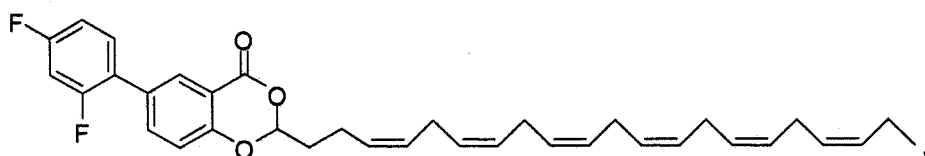
[1425]



[1426] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

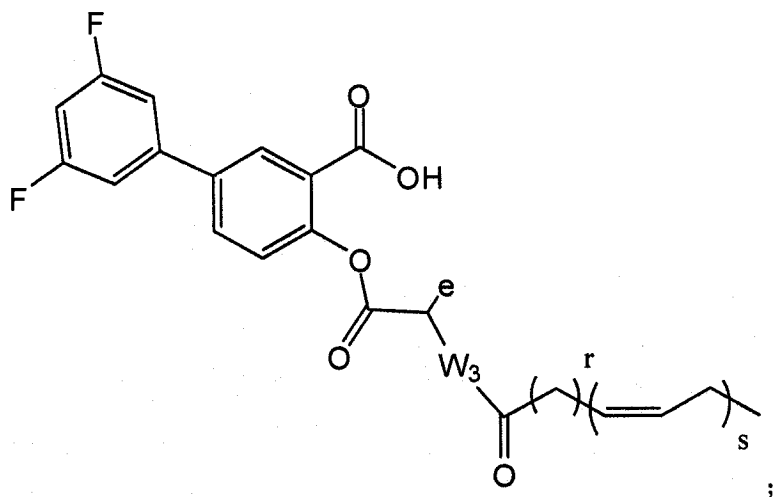
[1427] 式 IVe 的说明性化合物是:

[1428]



[1429] 另一方面, 描述了式 IVf 化合物:

[1430]



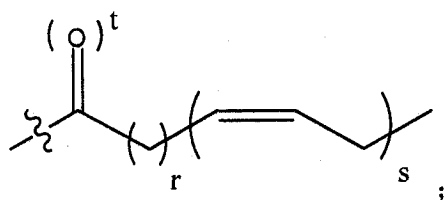
式 IVf

[1431] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1432] 其中 e、W₃、R、r 和 s 如上文对式 IVf 所定义。

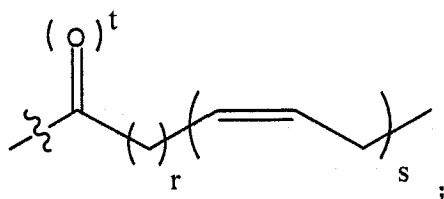
[1433] 在一些实施例中，W₃ 是 O。在一些实施例中，e 是仲丁基。在其它实施例中，e 是 -C(O)OH。在其它实施例中，e 是 H。在一些实施例中，W₃ 是 -NR-。在一些实施例中，W₃ 是 O。在一些实施例中，Z 是

[1434]



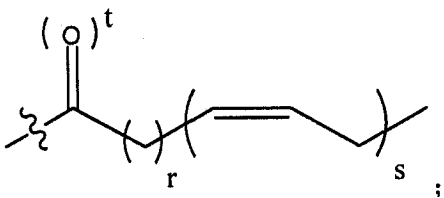
[1435] 且 r 是 2。在一些实施例中，Z 是

[1436]



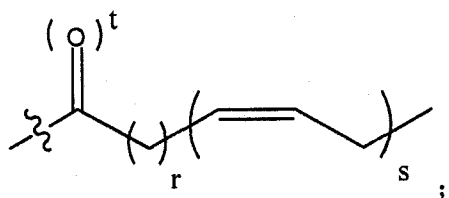
[1437] 且 r 是 3。在一些实施例中，Z 是

[1438]



[1439] 且 s 是 5。在一些实施例中，Z 是

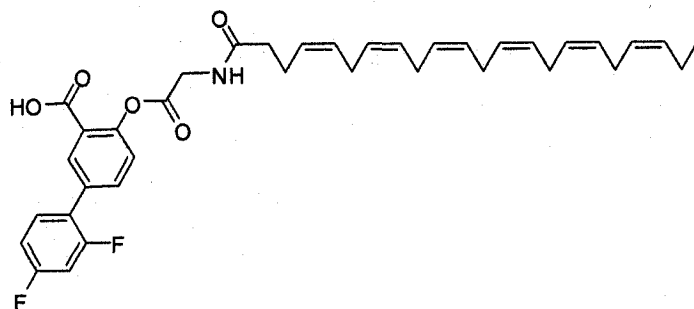
[1440]



[1441] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

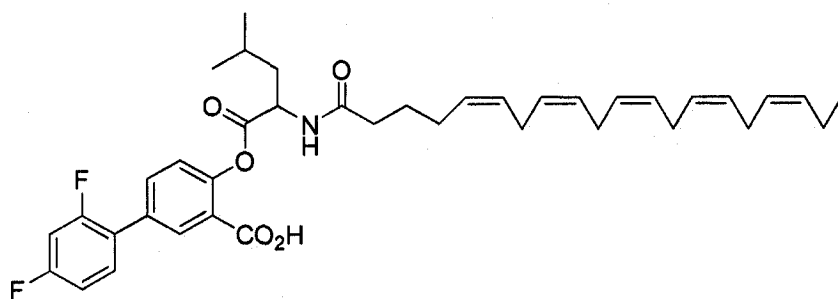
[1442] 式 IVf 的说明性化合物包括:

[1443]

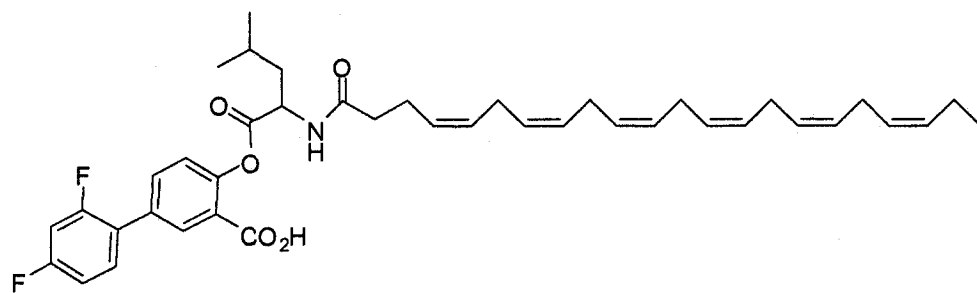


IVf-1

[1444]

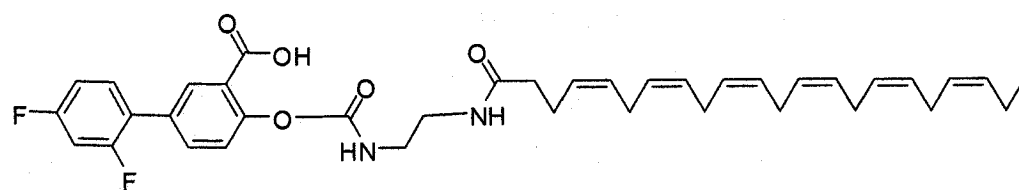


IVf-2



IVf-3

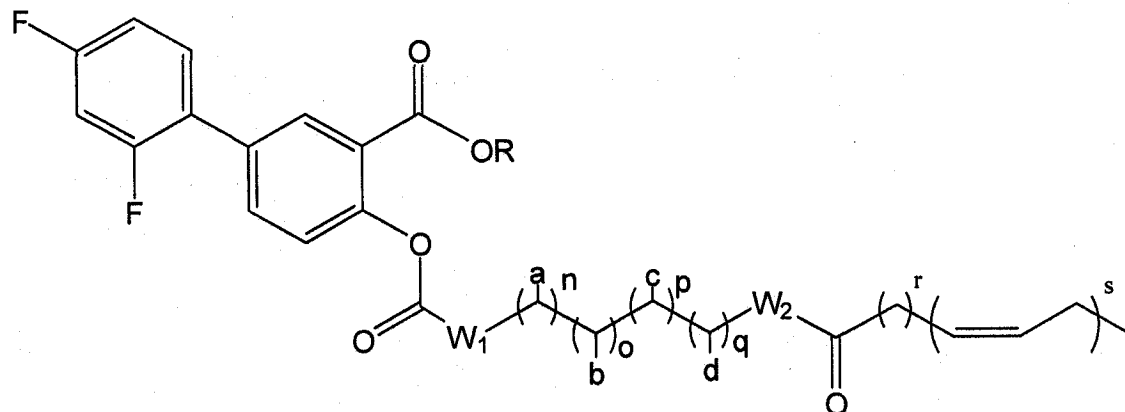
和



IVf-4

[1445] 另一方面,描述了式 IVg 化合物:

[1446]



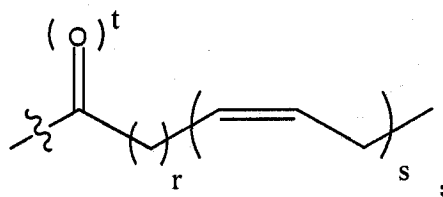
式 IVg

[1447] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1448] 其中 R、W₁、W₂、a、b、c、d、n、o、p、q、Z、r、s 和 t 如上文对式 IVg 所定义。

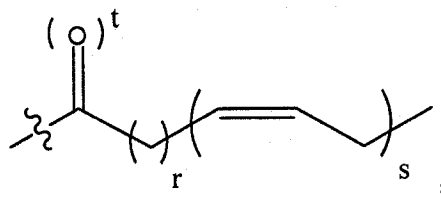
[1449] 在一些实施例中，W₁ 是 O。在其它实施例中，W₁ 是 NH。在一些实施例中，W₂ 是 O。在其它实施例中，W₂ 是 NH。在一些实施例中，a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；在一些实施例中，b 是 O-Z，Z 是

[1450]



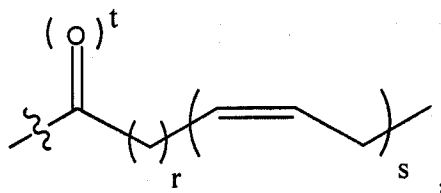
[1451] 且 t 是 1。在一些实施例中，d 是 C(O)OH。在一些实施例中，n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中，n 是 0。在一些实施例中，Z 是

[1452]



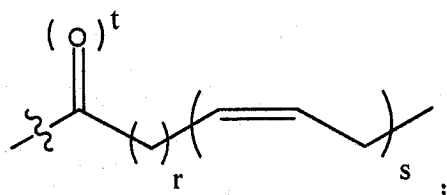
[1453] 且 r 是 2。在一些实施例中，Z 是

[1454]



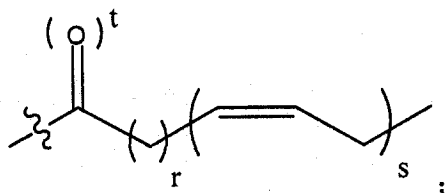
[1455] 且 r 是 3。在一些实施例中，Z 是

[1456]



[1457] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

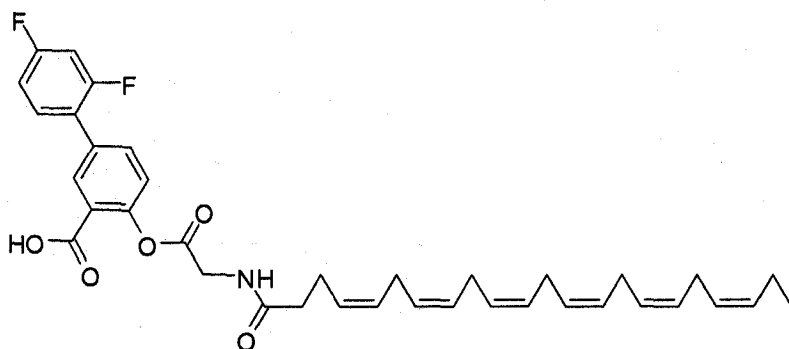
[1458]



[1459] 且 s 是 6。在一些实施例中, 至多一个 Z 是 H。在一些实施例中, Z 不是 H。在其它实施例中, Z 不是 $-C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, t 是 1。

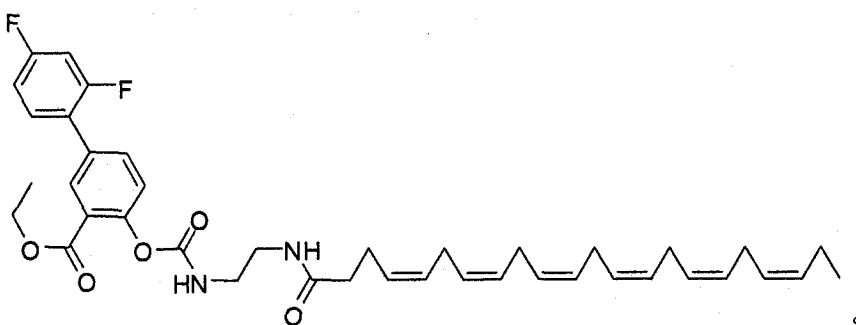
[1460] 式 IVg 的说明性化合物包括:

[1461]



IVg-1

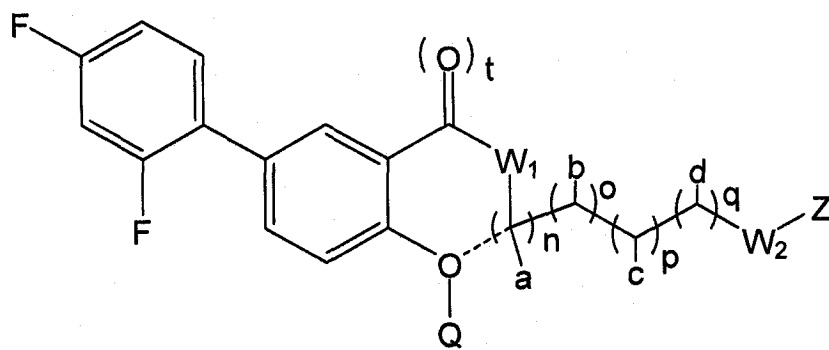
和



IVg-2

[1462] 另一方面, 描述了式 V 化合物:

[1463]



式 V

[1464] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1465] 其中 W_1 、 W_2 、-----、Q、a、b、c、d、e、 W_3 、n、o、p、q、Z、r、s 和 t 如上文对式 V 所定义。

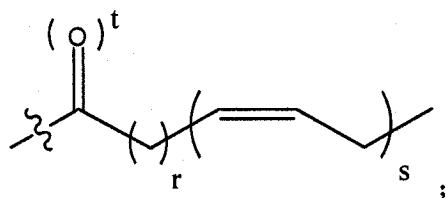
[1466] 在一些实施例中， W_1 是 O。在一些实施例中， W_1 是 NH。在一些实施例中， W_2 是 O。在一些实施例中， W_2 是 NH。

[1467] 在一些实施例中， W_1 是 N。在其它实施例中， W_1 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中， W_1 是氧化的 N。

[1468] 在一些实施例中， W_2 是 N。在其它实施例中， W_2 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中， W_2 是氧化的 N。

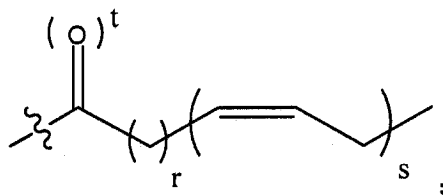
[1469] 在一些实施例中，----- 表示一键。在一些实施例中，a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中，b 是 O-Z，Z 是

[1470]



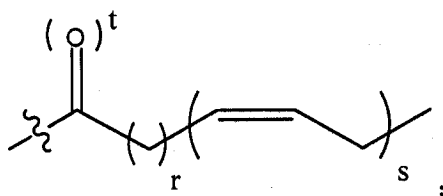
[1471] 且 t 是 1。在一些实施例中，d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中，n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中，n 是 0。在一些实施例中，Z 是

[1472]



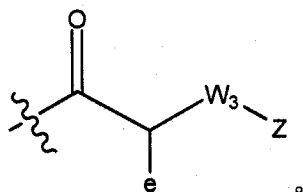
[1473] 且 r 是 7。在一些实施例中，Z 是

[1474]



[1475] 且 s 是 3。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 $C(0)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z。在一些实施例中, Q 是

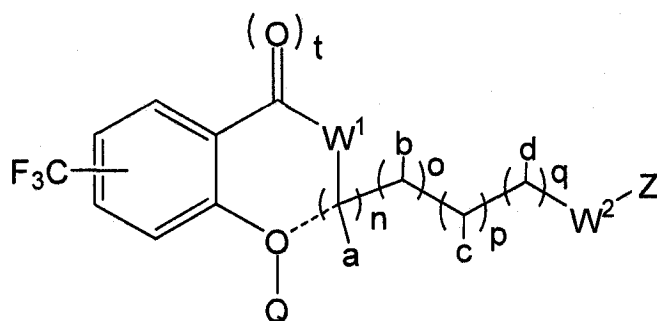
[1476]



[1477] 在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。在其它实施例中, e 是 $-C(O)OH$ 。在一些实施例中, W_3 是 $-NR-$ 。在一些实施例中, W_3 是 O。

[1478] 本文还描述了式 VI 化合物：

[1479]



式 VI

[1480] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1481] 其中 W_1 、 W_2 、-----、 a 、 b 、 c 、 d 、 n 、 o 、 p 、 q 、 Z 、 r 、 s 、 t 、 u 、 Q 、 e 、 W_3 和 R 如上文对式 VI 所定义。

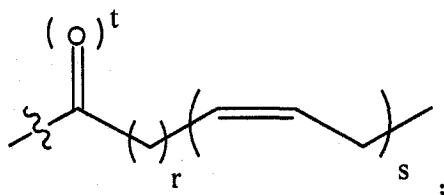
[1482] 在一些实施例中, W_1 是 O。在其它实施例中, W_1 是 NH。在一些实施例中, W_2 是 O。在其它实施例中, W_2 是 NH。

[1483] 在一些实施例中, W_1 是 N。在其它实施例中, W_1 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_1 是氧化的 N。

[1484] 在一些实施例中, W_2 是 N。在其它实施例中, W_2 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_2 是氧化的 N。

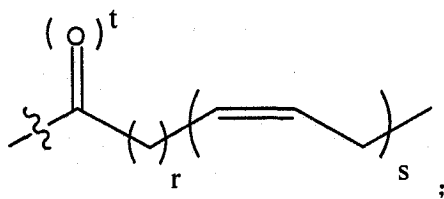
[1485] 在一些实施例中, ——— 表示一键。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH。在一些实施例中, b 是 O-Z, Z 是

[1486]

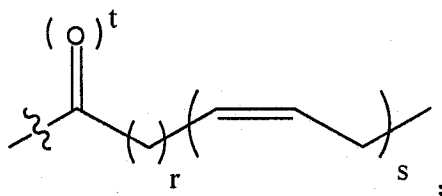


[1487] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 C(O)OH。在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

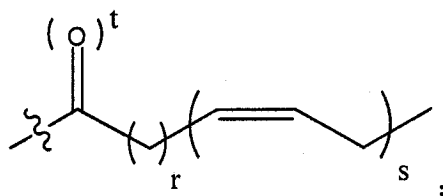
[1488]

[1489] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

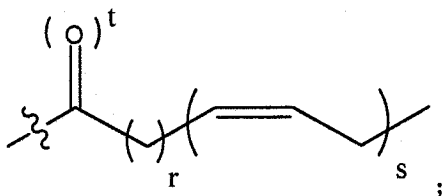
[1490]

[1491] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1492]

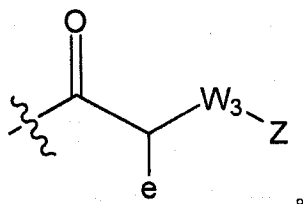
[1493] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[1494]



[1495] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 H。在其它实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z 。在一些实施例中, Q 是

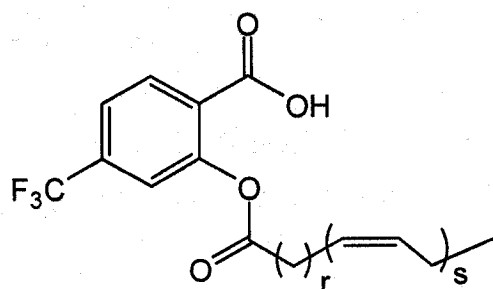
[1496]



[1497] 在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。在其它实施例中, e 是 $-C(O)OH$ 。在一些实施例中, W_3 是 $-NH-$ 。在一些实施例中, W_3 是 O。

[1498] 另一方面, 描述了式 VIa 化合物:

[1499]



式 VIa

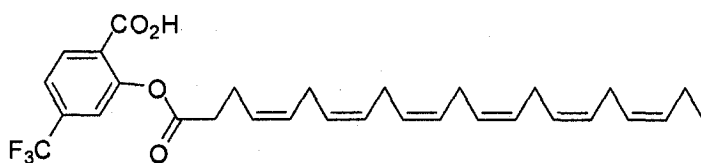
[1500] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1501] 其中 r 和 s 如上文对式 VIa 所定义。

[1502] 在一些实施例中，r 是 2。在一些实施例中，r 是 3。在一些实施例中，s 是 5。在一些实施例中，s 是 6。

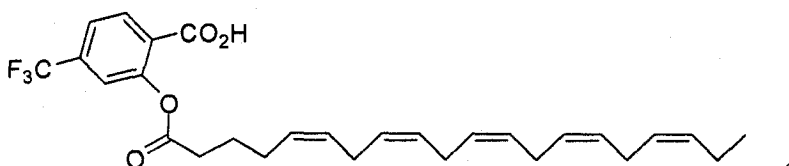
[1503] 式 VIa 的说明性化合物包括：

[1504]



VIa-1

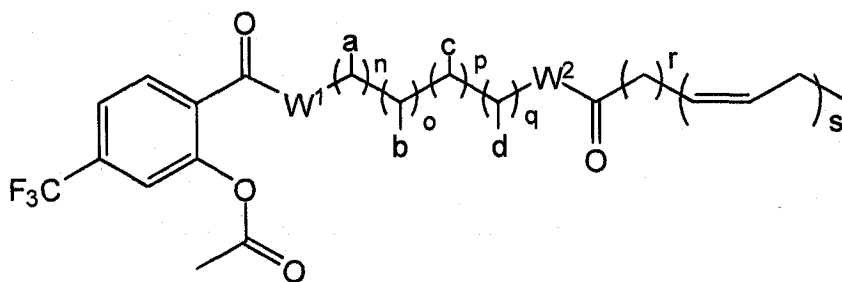
和



VIa-2

[1505] 另一方面，描述了式 VIb 化合物：

[1506]



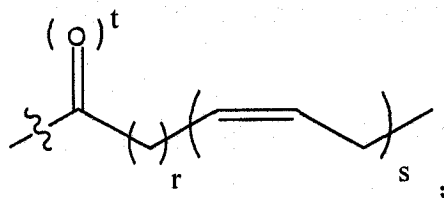
式 VIb

[1507] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、对映体和立体异构体，

[1508] 其中 W₁、W₂、a、b、c、d、n、o、p、q、Z、r、s 和 t 如上文对式 VIb 所定义。

[1509] 在一些实施例中，W₁ 是 O。在其它实施例中，W₁ 是 NH。在一些实施例中，W₂ 是 O。在其它实施例中，W₂ 是 NH。在一些实施例中，a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；在一些实施例中，b 是 O-Z，Z 是

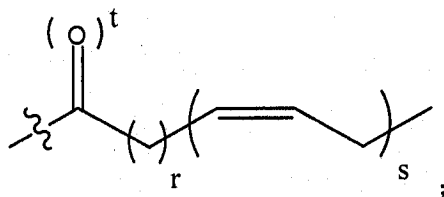
[1510]



[1511] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。

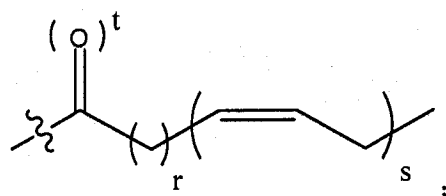
[1512] 在一些实施例中, Z 是

[1513]



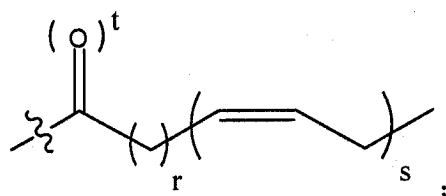
[1514] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1515]



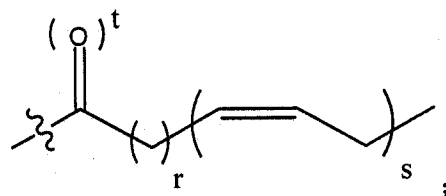
[1516] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1517]



[1518] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

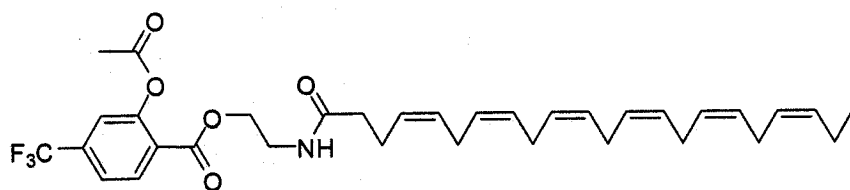
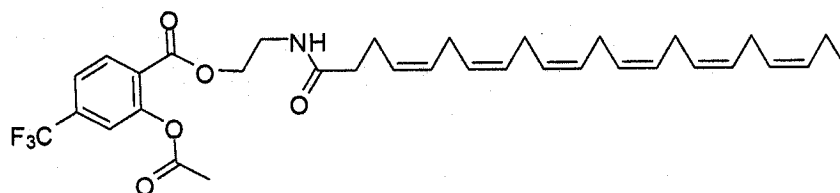
[1519]



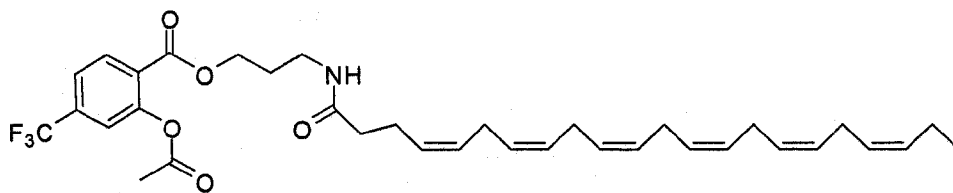
[1520] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[1521] 式 VIb 的说明性化合物包括:

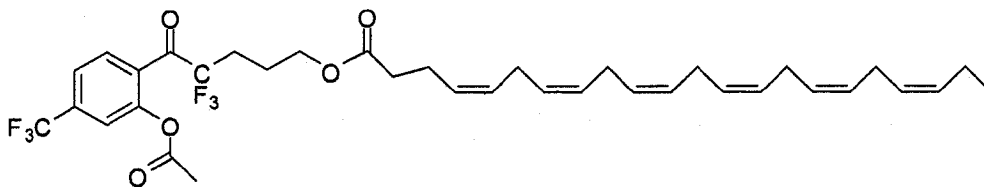
[1522]

**VIb-1****VIb-2**

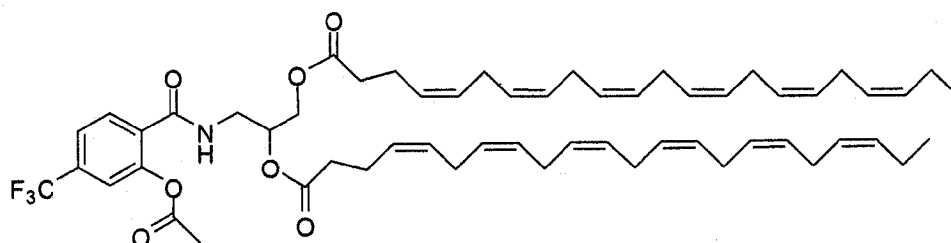
[1523]



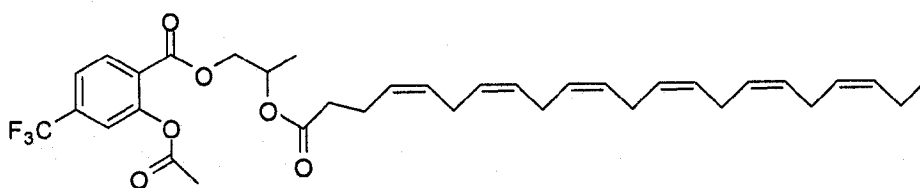
VIb-3



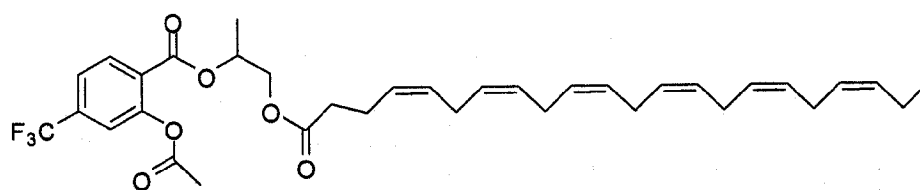
VIb-4



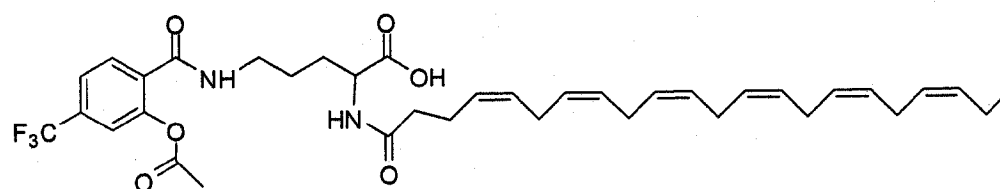
VIb-5



VIb-6

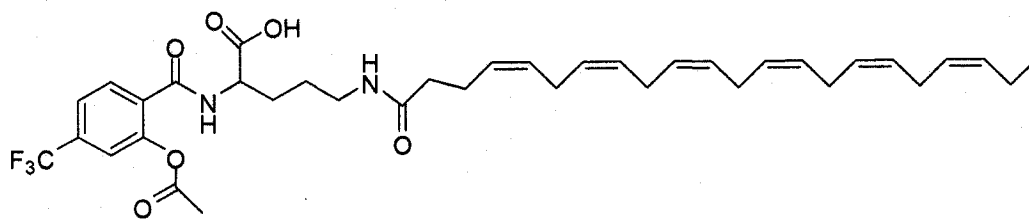


VIb-7

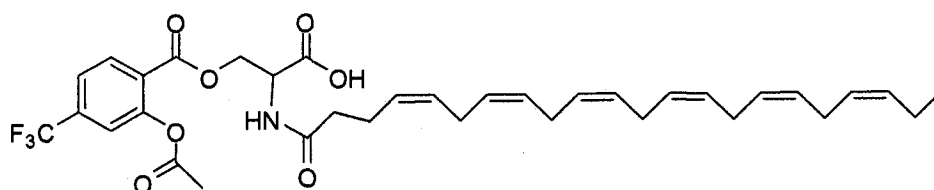


VIb-8

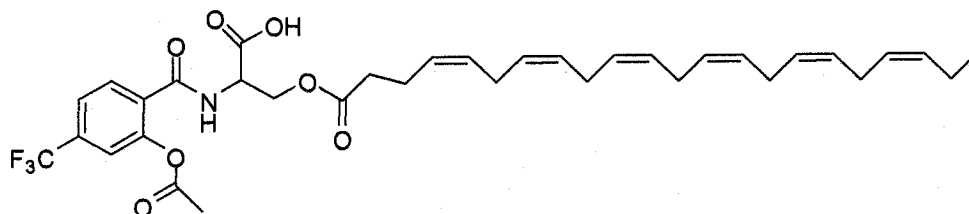
[1524]



VIb-9

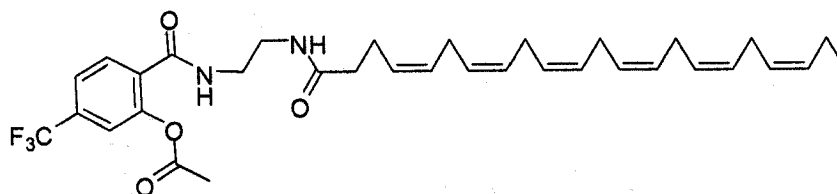


VIb-10



VIb-11

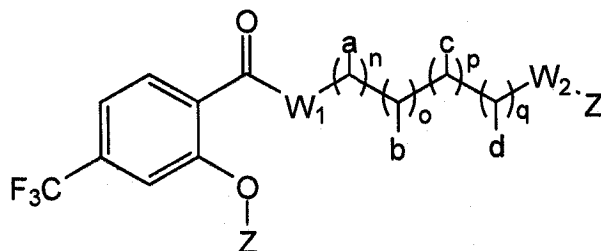
和



VIb-12

[1525] 另一方面,描述了式 VIc 化合物:

[1526]



式 VIc

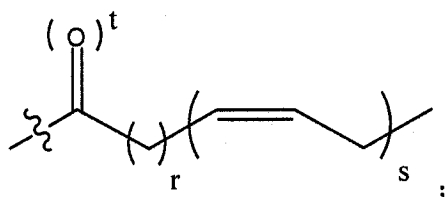
[1527] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1528] 其中 W_1 、 W_2 、 a 、 b 、 c 、 d 、 n 、 o 、 p 、 q 、 Z 、 r 、 s 和 t 如上文对式 VIc 所定义。

[1529] 在一些实施例中, W_1 是 O。在其它实施例中, W_1 是 NH。在一些实施例中, W_2 是 O。在其它实施例中, W_2 是 NH。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$

或 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$; 在一些实施例中, b 是 $\text{O}-\text{Z}$, Z 是

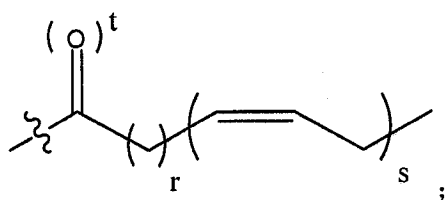
[1530]



[1531] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。

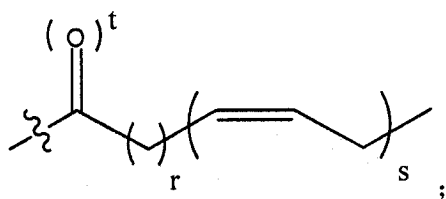
[1532] 在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[1533]



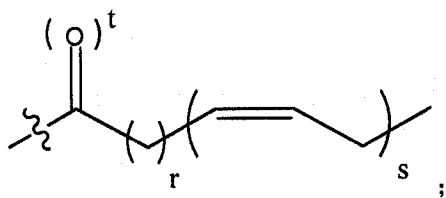
[1534] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1535]



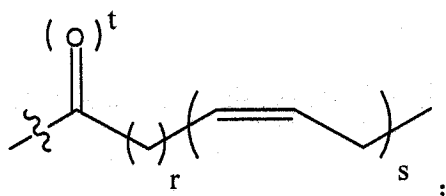
[1536] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1537]



[1538] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

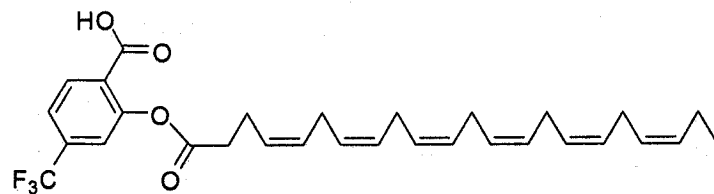
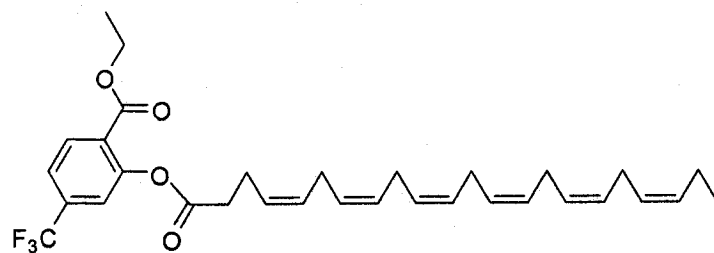
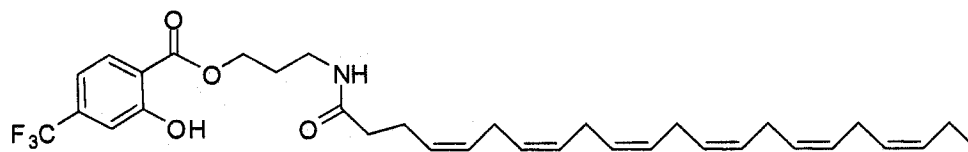
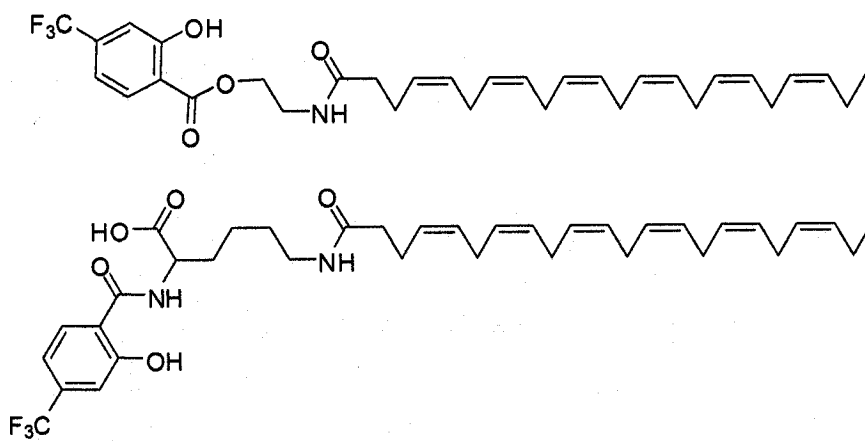
[1539]



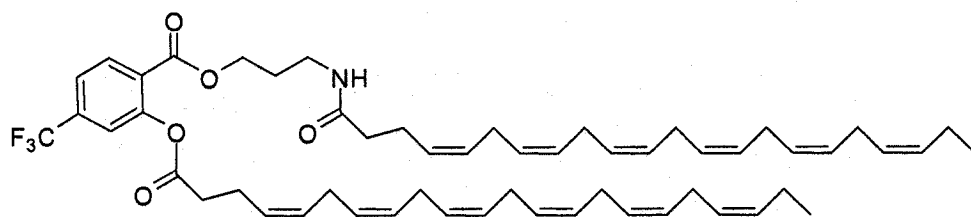
[1540] 且 s 是 6。在一些实施例中, 至多一个 Z 是 H 。在一些实施例中, Z 不是 H 。在其它实施例中, Z 不是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。在一些实施例中, t 是 1。

[1541] 式 VIc 的说明性化合物是:

[1542]

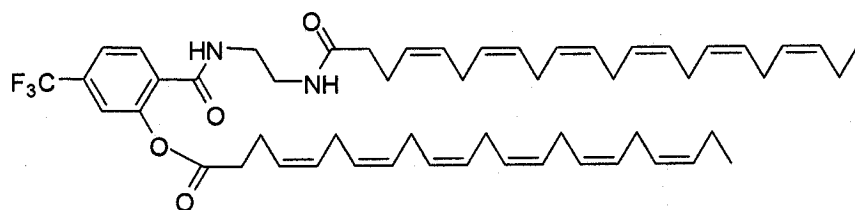
**VIc-1****VIc-2****VIc-3****VIc-4****VIc-5**

[1543]



VIc-6

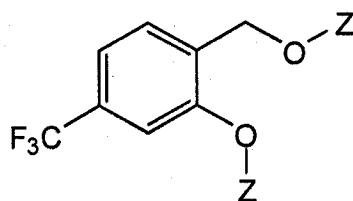
和



VIc-7

[1544] 另一方面,描述了式 VIId 化合物:

[1545]



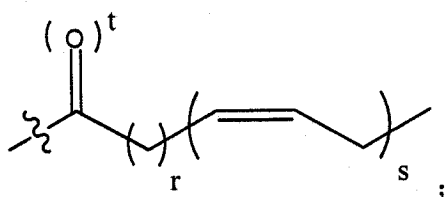
式 VIId

[1546] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1547] 其中 Z 、 r 、 s 和 t 如上文对式 VIId 所定义。

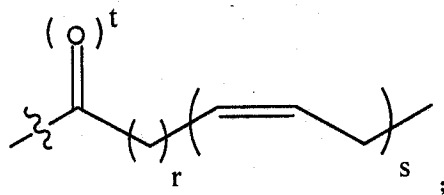
[1548] 在一些实施例中, Z 是

[1549]



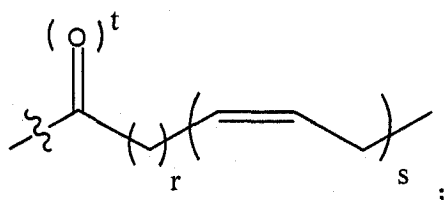
[1550] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1551]



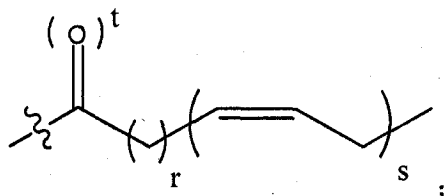
[1552] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1553]



[1554] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

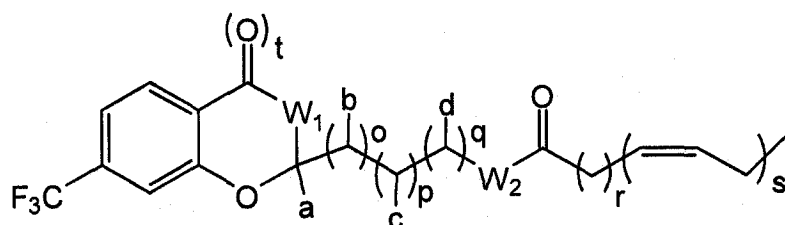
[1555]



[1556] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[1557] 另一方面, 描述了式 VIe 化合物:

[1558]



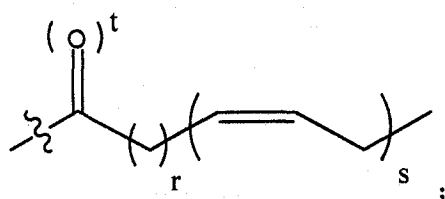
式 VIe

[1559] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1560] 其中 W_1 、 W_2 、 a 、 b 、 c 、 d 、 o 、 p 、 q 、 Z 、 r 、 s 和 t 如上文对式 VIe 所定义。

[1561] 在一些实施例中, W_1 是 O。在其它实施例中, W_1 是 NH。在一些实施例中, W_2 是 O。在其它实施例中, W_2 是 NH。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, b 是 O-Z, Z 是

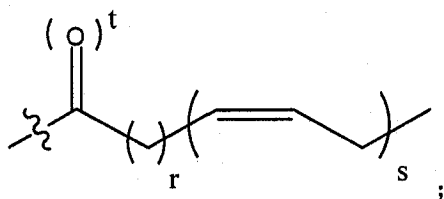
[1562]



[1563] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。

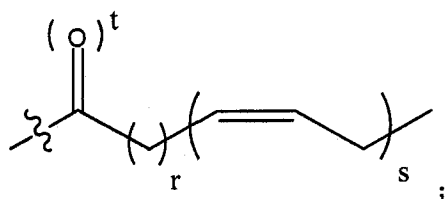
[1564] 在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[1565]



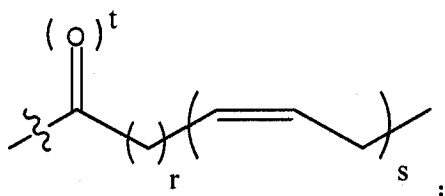
[1566] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1567]



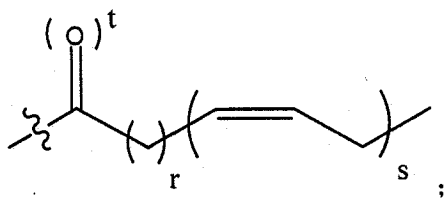
[1568] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1569]



[1570] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

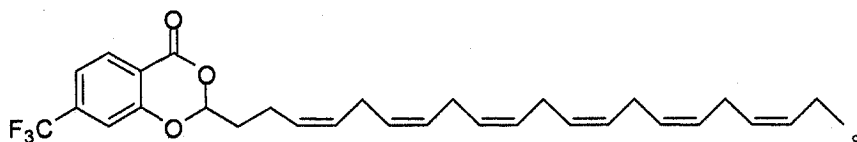
[1571]



[1572] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

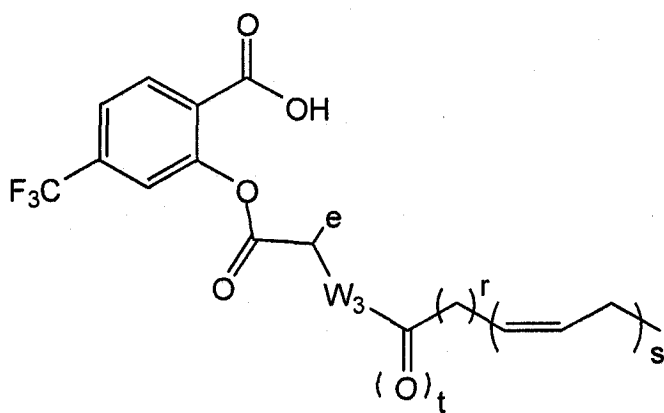
[1573] 式 VIe 的说明性化合物是:

[1574]



[1575] 另一方面, 描述了式 VIIf 化合物:

[1576]



式 VIIf

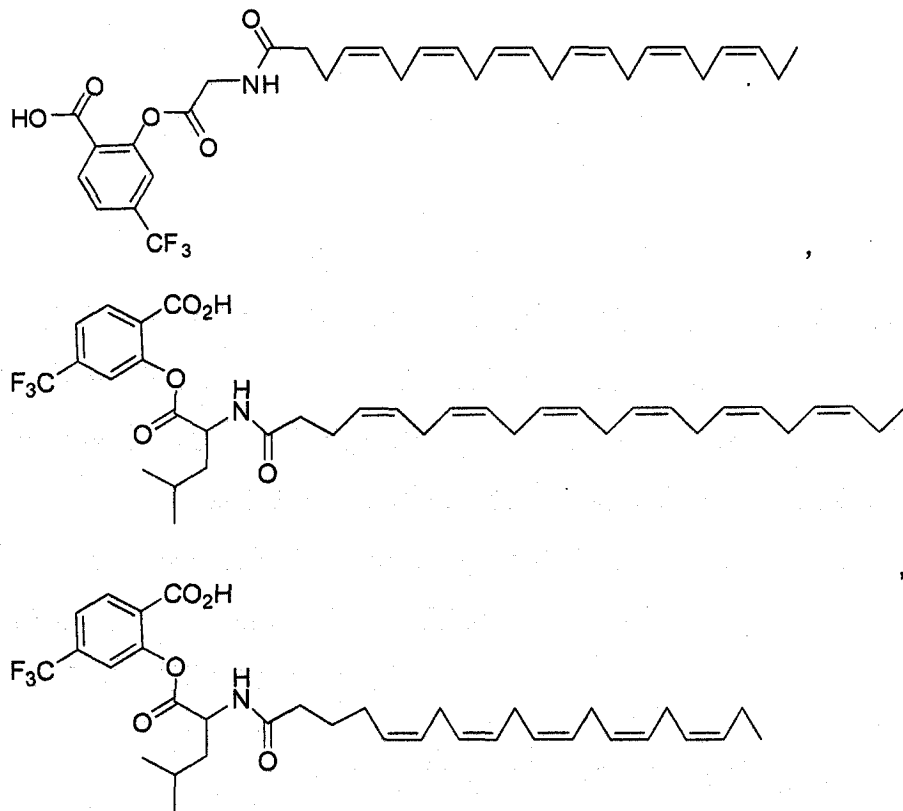
[1577] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1578] 其中 e 、 W_3 、 R 、 r 、 s 和 t 如上文对式 VIIf 所定义。

[1579] 在一些实施例中, W_3 是 0。在一些实施例中, e 是仲丁基。在其它实施例中, e 是 $-C(O)OH$ 。在其它实施例中, e 是 H。在一些实施例中, W_3 是 $-NR-$ 。在一些实施例中, W_3 是 0。在一些实施例中, r 是 2。在一些实施例中, r 是 3。在一些实施例中, s 是 5。在一些实施例中, s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

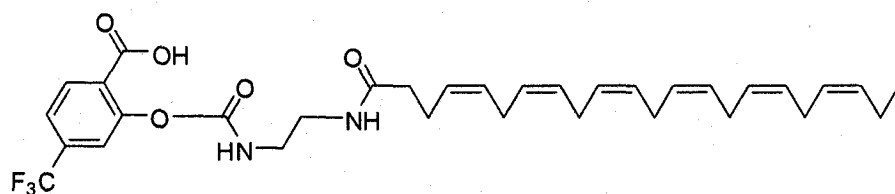
[1580] 式 VI f 的说明性化合物包括:

[1581]



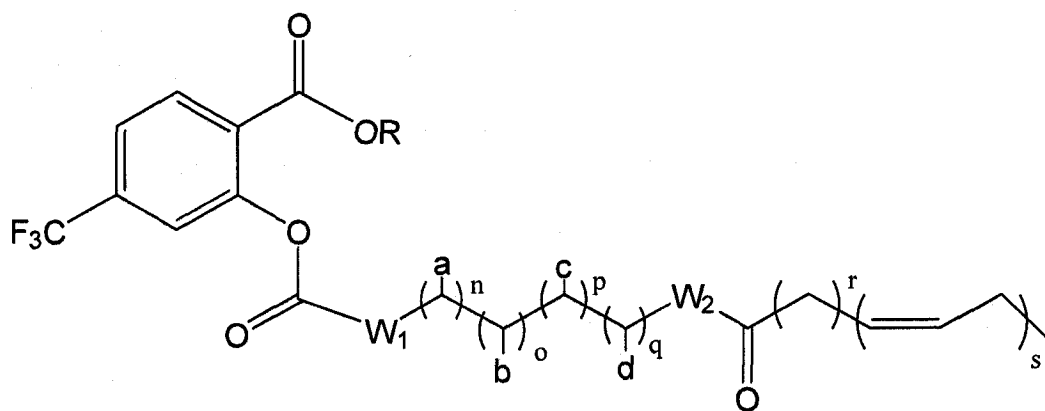
和

[1582]



[1583] 另一方面, 描述了式 VI g 化合物:

[1584]



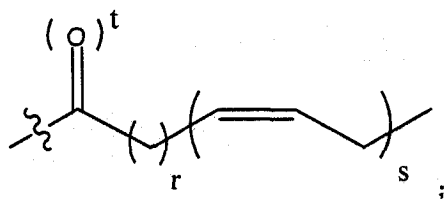
式 VIg

[1585] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1586] 其中 R、W¹、W²、a、b、c、d、n、o、p、q、Z、r、s 和 t 如上文对式 VIg 所定义。

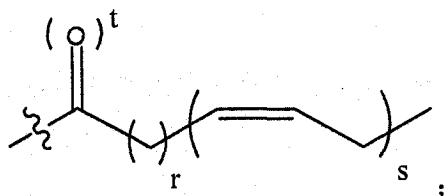
[1587] 在一些实施例中，W₁ 是 O。在其它实施例中，W₁ 是 NH。在一些实施例中，W₂ 是 O。在其它实施例中，W₂ 是 NH。在一些实施例中，a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-O CH₂CH₃ 或 C(O)OH；在一些实施例中，b 是 O-Z，Z 是

[1588]



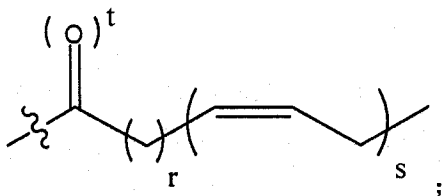
[1589] 且 t 是 1。在一些实施例中，d 是 C(O)OH。在一些实施例中，n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中，n 是 0。在一些实施例中，Z 是

[1590]



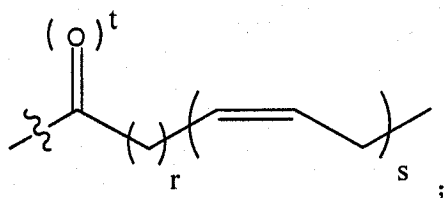
[1591] 且 r 是 2。在一些实施例中，Z 是

[1592]



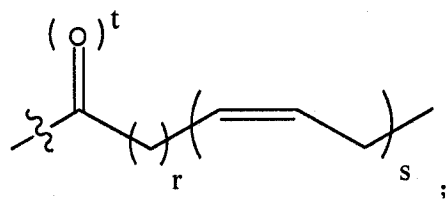
[1593] 且 r 是 3。在一些实施例中，Z 是

[1594]



[1595] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

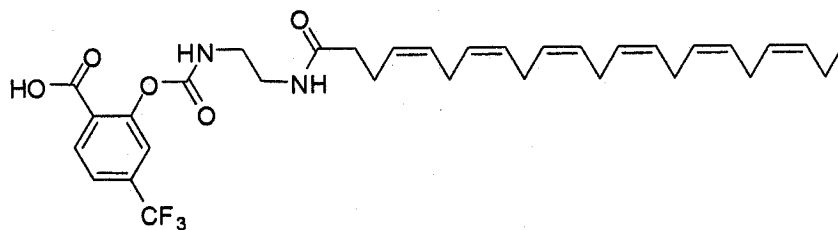
[1596]



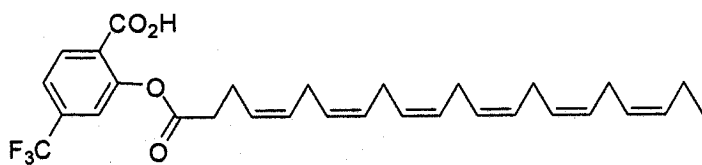
[1597] 且 s 是 6。在一些实施例中, 至多一个 Z 是 H。在一些实施例中, Z 不是 H。在其它实施例中, Z 不是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。在一些实施例中, t 是 1。

[1598] 式 VIg 的说明性化合物包括:

[1599]

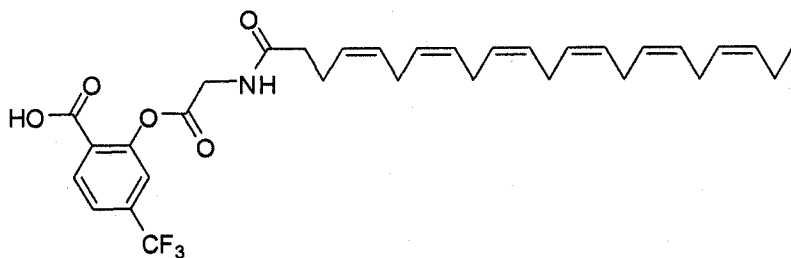


VIg-1

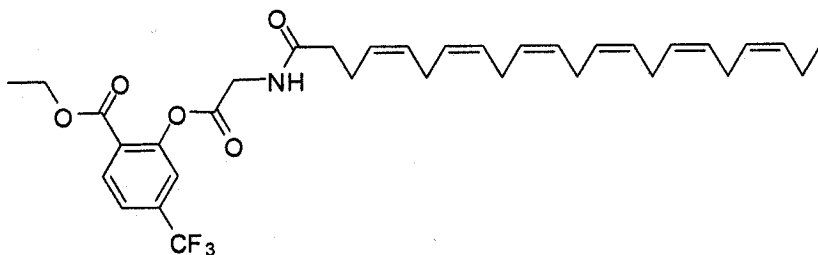


VIg-2

[1600]

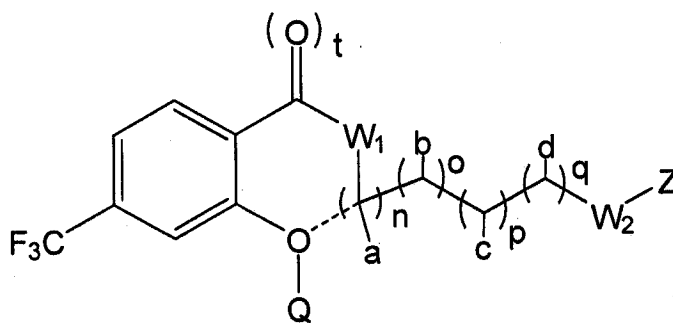
**VIg-3**

和

**VIg-4**

[1601] 另一方面,描述了式 VII 化合物:

[1602]



式 VII

[1603] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1604] 其中 W_1 、 W_2 、-----、 Q 、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 W_3 、 n 、 o 、 p 、 q 、 Z 、 r 、 s 和 t 如上文对式 VII 所定义。

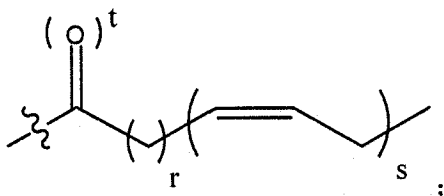
[1605] 在一些实施例中, w_1 是 0。在一些实施例中, w_1 是 NH。在一些实施例中, w_2 是 0。在一些实施例中, w_3 是 NH。

[1606] 在一些实施例中, W_1 是 N。在其它实施例中, W_1 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_1 是氧化的 N。

[1607] 在一些实施例中, W_2 是 N。在其它实施例中, W_2 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_2 是氧化的 N。

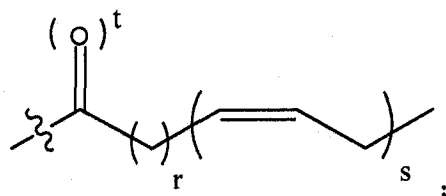
[1608] 在一些实施例中,-----表示一键。在一些实施例中,a和c各自独立地是H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃或C(O)OH。在一些实施例中,b是O-Z,Z是

[1609]



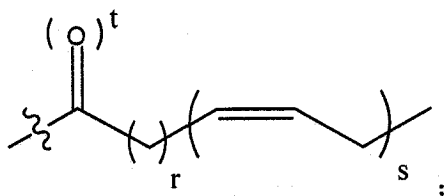
[1610] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[1611]



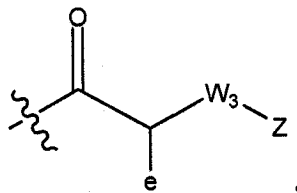
[1612] 且 r 是 7。在一些实施例中, Z 是

[1613]



[1614] 且 s 是 3。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z 。在一些实施例中, Q 是

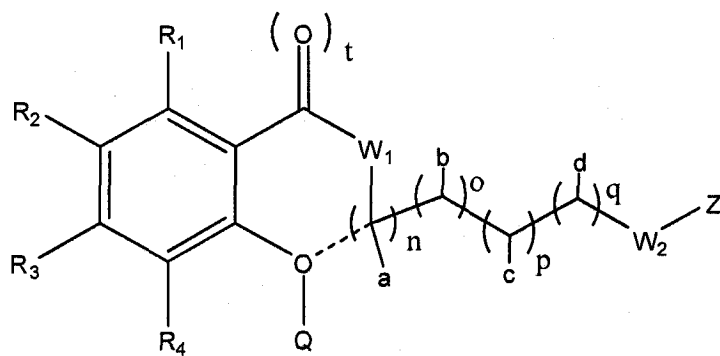
[1615]



[1616] 在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H 。在其它实施例中, e 是 $-C(O)OH$ 。在一些实施例中, W_3 是 $-NR-$ 。在一些实施例中, W_3 是 O 。

[1617] 另一方面, 描述了式 I' 化合物:

[1618]



式 I'

[1619] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1620] 其中

[1621] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组： H 、 Cl 、 F 、 CN 、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[1622] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、 O 或 NH ，或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时，那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[1623] ----- 表示任选的键，当存在时其要求 Q 是不存在；

[1624] a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

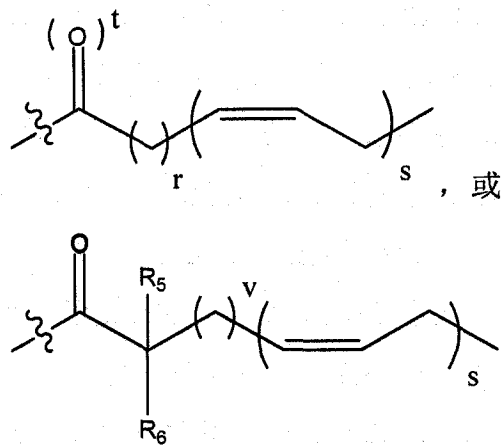
[1625] b 是 H 、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[1626] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[1627] n 、 o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ；

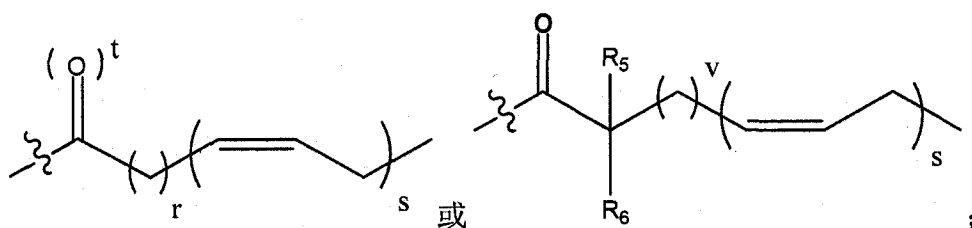
[1628] 各 Z 是 H 、

[1629]



[1630] 条件是化合物中存在至少一个

[1631]



[1632] 各 r 独立地是 2 或 3 ；

[1633] 各 s 独立地是 5 或 6 ；

[1634] 各 t 独立地是 0 或 1 ；

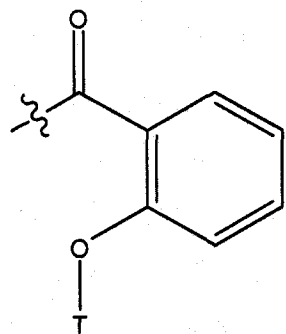
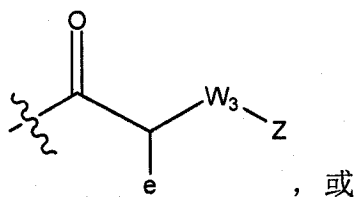
[1635] 各 v 是 1 或 2 ；

[1636] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$

基)、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基}$;

[1637] Q 是不存在、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、Z、

[1638]



[1639] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者;

[1640] W_3 是不存在、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{R})-$;

[1641] R 是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基; 且

[1642] T 是 H、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 Z。

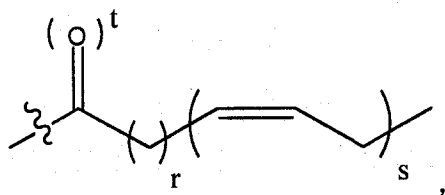
[1643] 在一些实施例中, R_2 是 Cl 或 F。在其它实施例中, R_3 是 Cl 或 F。在一些实施例中, W_1 是 O。在一些实施例中, W_2 是 O。

[1644] 在一些实施例中, W_1 是 N。在其它实施例中, W_1 是经 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_1 是氧化的 N。

[1645] 在一些实施例中, W_2 是 N。在其它实施例中, W_2 是经 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_2 是氧化的 N。

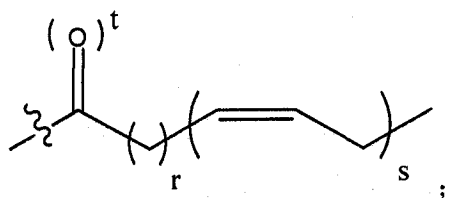
[1646] 在一些实施例中, ----- 表示一键。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一些实施例中, b 是 O-Z , Z 是

[1647]



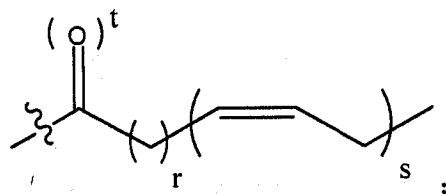
[1648] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[1649]



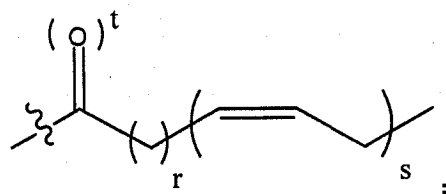
[1650] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1651]



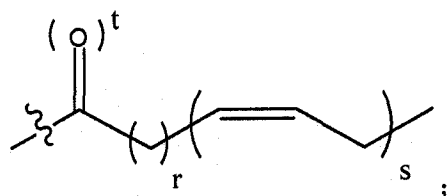
[1652] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1653]



[1654] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

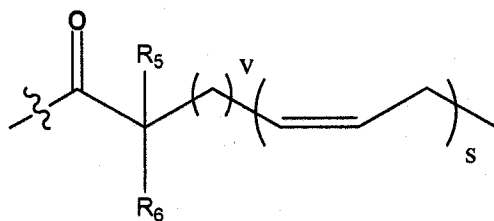
[1655]



[1656] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

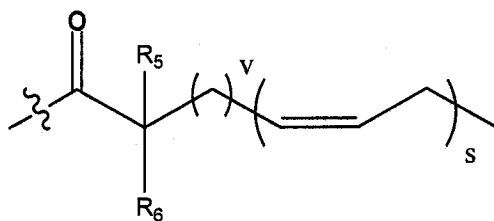
[1657] 在一些实施例中, Z 是

[1658]



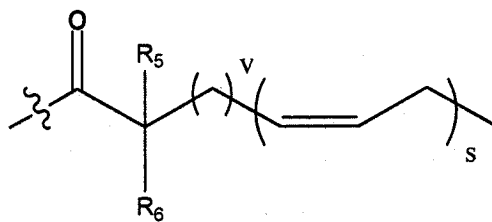
[1659] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[1660]



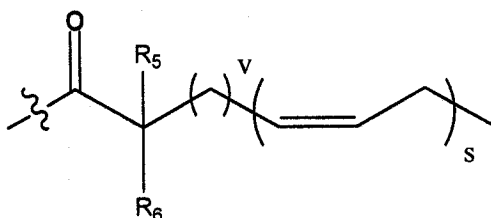
[1661] 且 s 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1662]

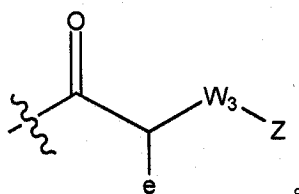


[1663] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

[1664]

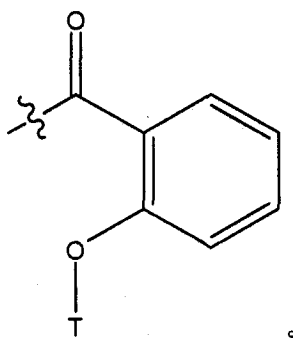
[1665] 且 s 是 6。在一些实施例中, Q 是 C(O)CH₃。在一些实施例中, Q 是 Z。在一些实施例中, Q 是

[1666]



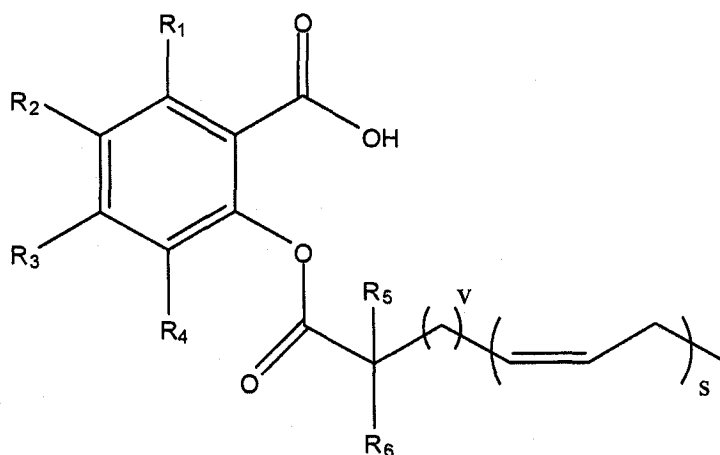
[1667] 在一些实施例中, Q 是

[1668]

[1669] 在一些实施例中, T 是 H。在一些实施例中, T 是 C(O)CH₃。在一些实施例中, T 是 Z。在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。

[1670] 另一方面,描述了式 Ia' 化合物:

[1671]



式 Ia'

[1672] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1673] 其中

[1674] R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地选自由以下组成的群组：H、Cl、F、CN、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-C(O)H、-C(O)C₁-C₃ 烷基、-C(O)OC₁-C₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₃ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₃ 烷基)₂、-C₁-C₃ 烷基、-O-C₁-C₃ 烷基、-S(O)C₁-C₃ 烷基和 -S(O)₂C₁-C₃ 烷基；

[1675] r 是 2 或 3；

[1676] s 是 5 或 6；

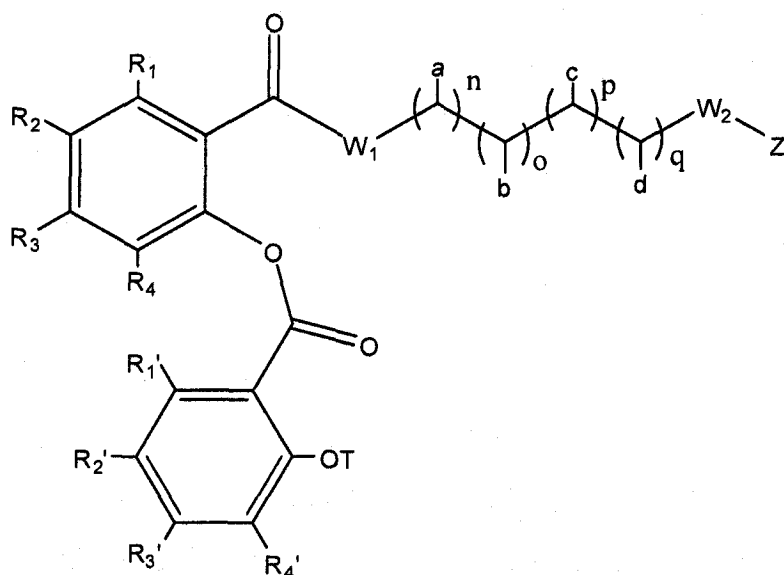
[1677] 各 v 是 1 或 2；且

[1678] R₅ 和 R₆ 各自独立地是氢、氘、C₁-C₄ 烷基、卤素、-OH、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-O- 芳基、-O- 苄基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₃ 烯、-C₁-C₃ 炔、-C(O)C₁-C₄ 烷基、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₃ 烷基)、-S(O)C₁-C₃ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基。

[1679] 在一些实施例中，R₂ 是 Cl 或 F。在其它实施例中，R₃ 是 Cl 或 F。在一些实施例中，r 是 2。在一些实施例中，r 是 3。在一些实施例中，s 是 5。在一些实施例中，s 是 6。在一些实施例中，t 是 1。在一些实施例中，v 是 2。

[1680] 另一方面，描述了式 Ib' 化合物：

[1681]



式 Ib'

[1682] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1683] 其中

[1684] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 和 R_4' 各自独立地选自由以下组成的群组：H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[1685] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH，或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时，那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[1686] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

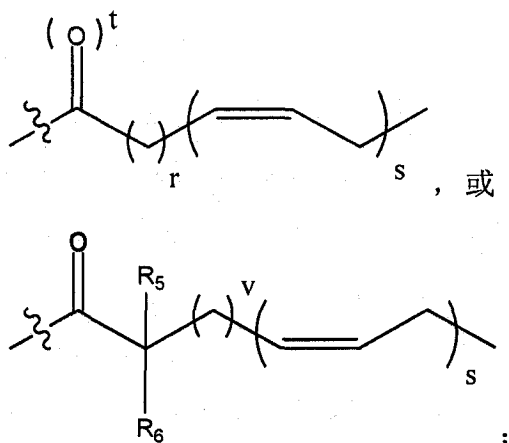
[1687] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[1688] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[1689] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

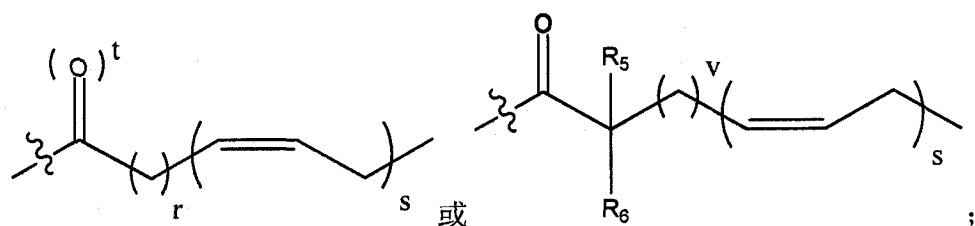
[1690] 各 Z 是 H、

[1691]



[1692] 条件是化合物中存在至少一个

[1693]



[1694] 各 r 独立地是 2 或 3；

[1695] 各 s 独立地是 5 或 6；

[1696] 各 t 独立地是 0 或 1；

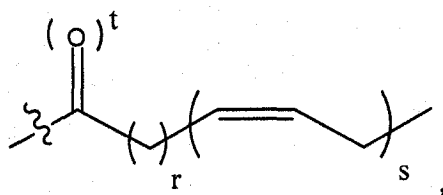
[1697] 各 v 是 1 或 2；

[1698] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；且

[1699] T 是 H 、 $C(O)CH_3$ 或 Z 。

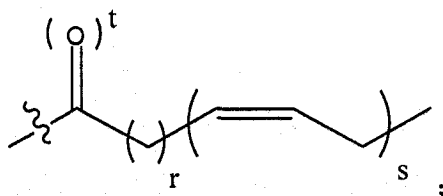
[1700] 在一些实施例中， R_2 是 Cl 或 F 。在其它实施例中， R_3 是 Cl 或 F 。在一些实施例中， W_1 是 O 。在一些实施例中， W_2 是 O 。在一些实施例中， a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；在一些实施例中， b 是 $O-Z$ ， Z 是

[1701]



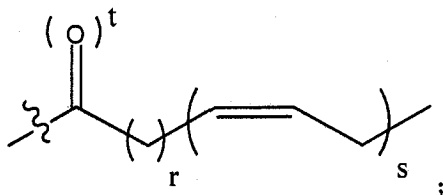
[1702] 且 t 是 1。在一些实施例中， d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中， n 是 0。在一些实施例中， Z 是

[1703]



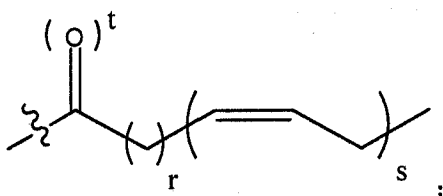
[1704] 且 r 是 2。在一些实施例中， Z 是

[1705]



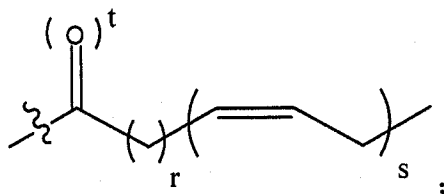
[1706] 且 r 是 3。在一些实施例中， Z 是

[1707]



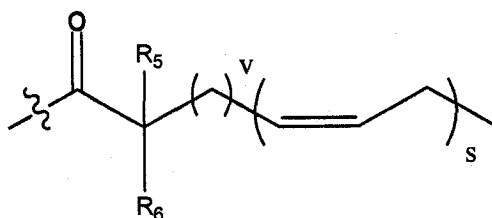
[1708] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[1709]



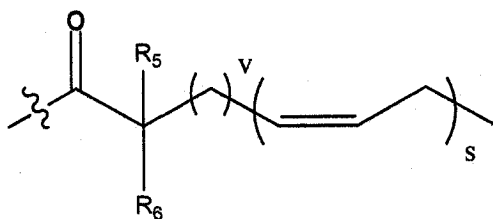
[1710] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Z 是

[1711]



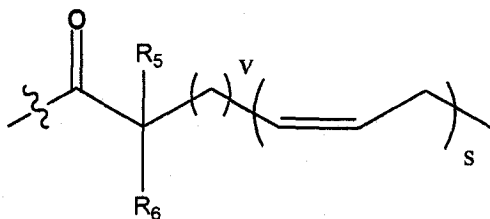
[1712] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[1713]



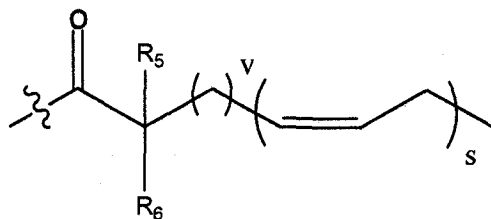
[1714] 且 s 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1715]



[1716] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

[1717]

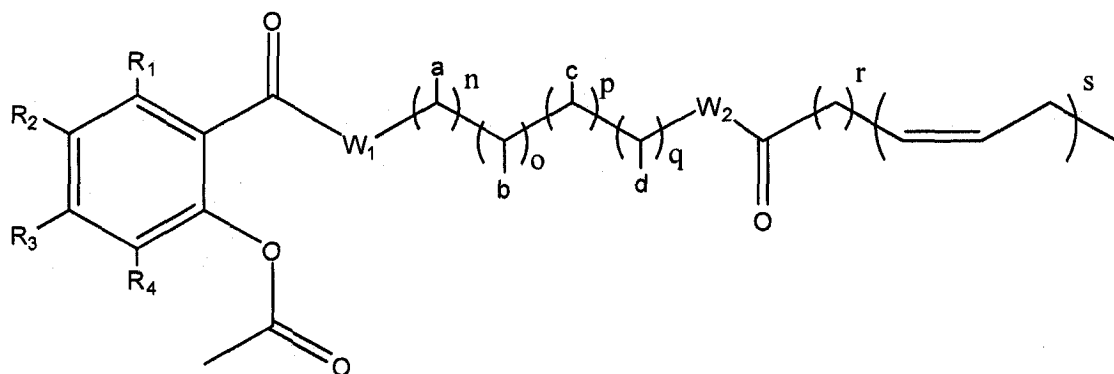


[1718] 且 s 是 6。在一些实施例中, T 是 H。在一些实施例中, T 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施

例中, T 是 Z。

[1719] 另一方面, 描述了式 Ic' 化合物:

[1720]



式 Ic'

[1721] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、对映体和立体异构体,

[1722] 其中

[1723] R₁, R₂, R₃ 和 R₄ 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-C(O)H、-C(O)C₁-C₃ 烷基、-C(O)OC₁-C₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₃ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₃ 烷基)₂、-C₁-C₃ 烷基、-O-C₁-C₃ 烷基、-S(O)C₁-C₃ 烷基和 -S(O)₂C₁-C₃ 烷基;

[1724] W₁ 和 W₂ 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W₁ 和 W₂ 都是 NH 时, 那么 W₁ 和 W₂ 两者可以合在一起形成哌啶部分;

[1725] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH;

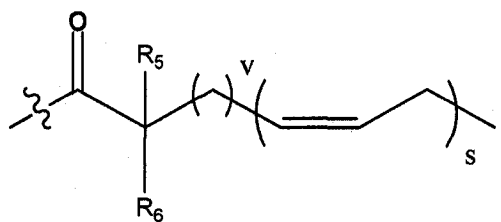
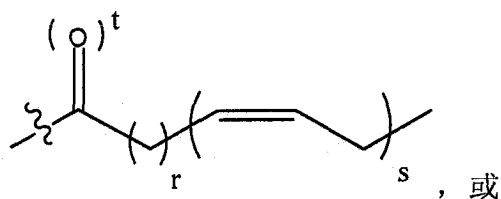
[1726] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z;

[1727] d 是 H 或 C(O)OH;

[1728] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

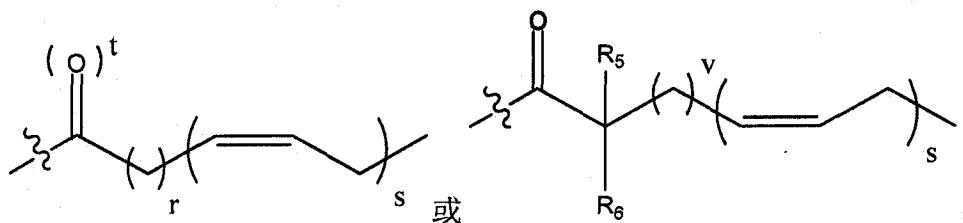
[1729] 各 Z 是 H、

[1730]



[1731] 条件是化合物中存在至少一个

[1732]



[1733] 各 r 独立地是 2 或 3；

[1734] 各 s 独立地是 5 或 6；

[1735] 各 t 独立地是 0 或 1；

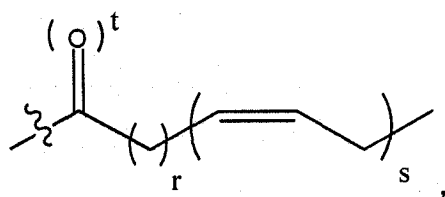
[1736] 各 v 是 1 或 2；且

[1737] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

[1738] 在一些实施例中， R_2 是 Cl 或 F 。在其它实施例中， R_3 是 Cl 或 F 。

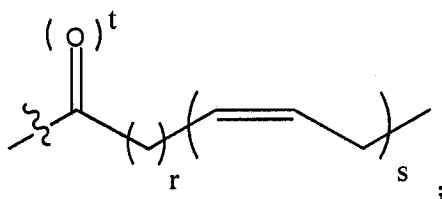
[1739] 在一些实施例中， W_1 是 O 。在一些实施例中， W_2 是 O 。在一些实施例中， a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；在一些实施例中， b 是 $O-Z$ ， Z 是

[1740]



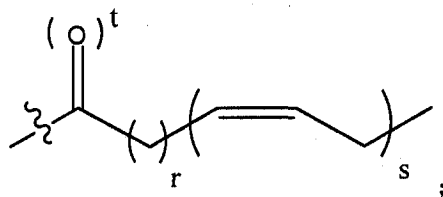
[1741] 且 t 是 1。在一些实施例中， d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中， n 是 0。在一些实施例中， Z 是

[1742]



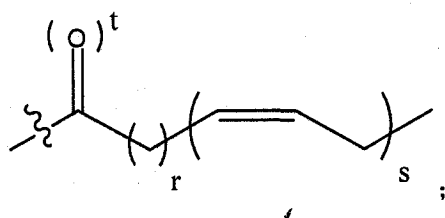
[1743] 且 r 是 2。在一些实施例中， Z 是

[1744]



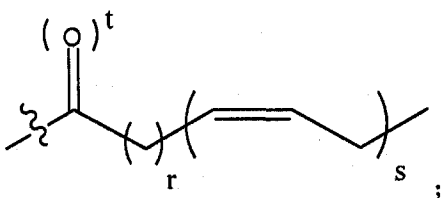
[1745] 且 r 是 3。在一些实施例中， Z 是

[1746]



[1747] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

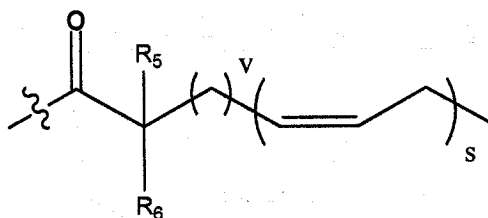
[1748]



[1749] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

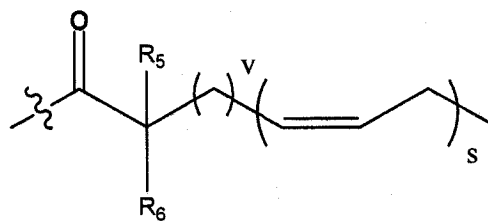
[1750] 在一些实施例中, Z 是

[1751]



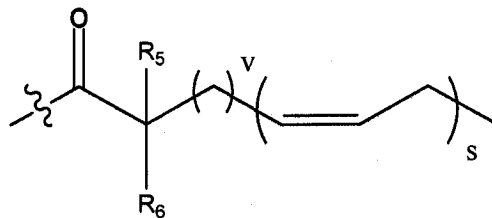
[1752] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[1753]



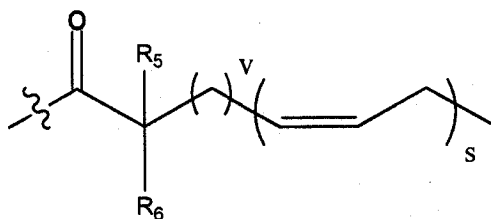
[1754] 且 s 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1755]



[1756] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

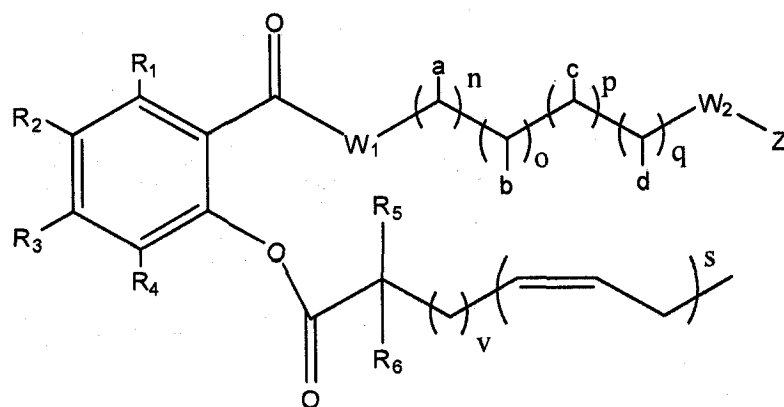
[1757]



[1758] 且 s 是 6。

[1759] 另一方面,描述了式 Id' 化合物:

[1760]



式 Id'

[1761] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1762] 其中

[1763] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-C(O)H、-C(O)C₁-C₃ 烷基、-C(O)OC₁-C₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₃ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₃ 烷基)₂、-C₁-C₃ 烷基、-O-C₁-C₃ 烷基、-S(O)C₁-C₃ 烷基和 -S(O)₂C₁-C₃ 烷基;

[1764] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分;

[1765] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH;

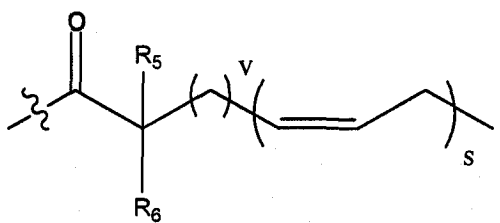
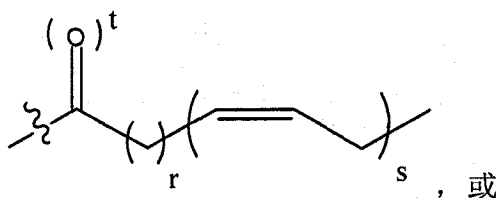
[1766] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z;

[1767] d 是 H 或 C(O)OH;

[1768] n 、 o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

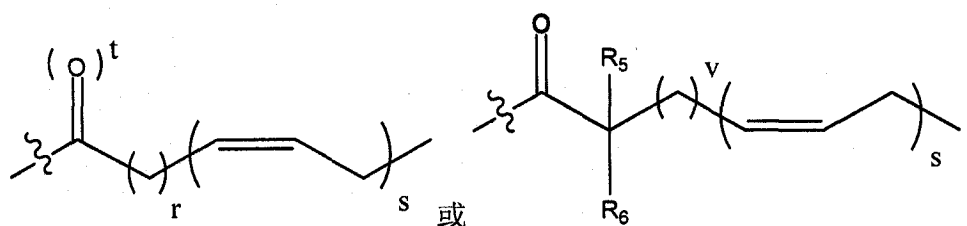
[1769] 各 Z 是 H、

[1770]



[1771] 条件是化合物中存在至少一个

[1772]



[1773] 各 r 独立地是 2 或 3 ;

[1774] 各 s 独立地是 5 或 6 ;

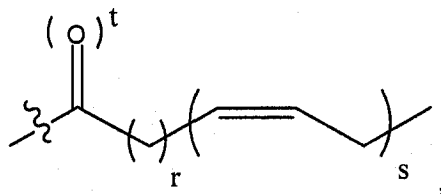
[1775] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[1776] 各 v 是 1 或 2 ;且

[1777] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1 - C_4 烷基、卤素、-OH、-C(O) C_1 - C_4 烷基、-O-芳基、-O-苄基、-OC(O) C_1 - C_4 烷基、- C_1 - C_3 烯、- C_1 - C_3 炔、-C(O) C_1 - C_4 烷基、 NH_2 、-NH(C_1 - C_3 烷基)、-N(C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-NH(C(O) C_1 - C_3 烷基)、-N(C(O) C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-SH、-S(C_1 - C_3 烷基)、-S(O) C_1 - C_3 烷基、-S(O) $_2$ C_1 - C_3 烷基。

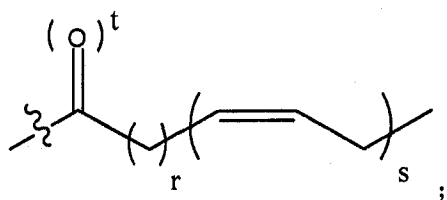
[1778] 在一些实施例中, R_2 是 Cl 或 F。在其它实施例中, R_3 是 Cl 或 F。在一些实施例中, W_1 是 O。在一些实施例中, W_2 是 O。在一些实施例中,a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、-O CH_3 、-O CH_2CH_3 或 C(O)OH;在一些实施例中,b 是 O-Z,Z 是

[1779]



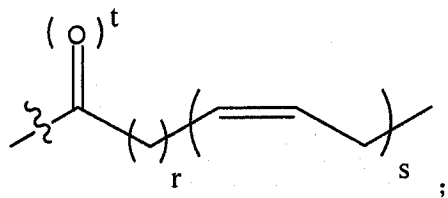
[1780] 且 t 是 1。在一些实施例中,d 是 C(O)OH。在一些实施例中,n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中,n 是 0。在一些实施例中,Z 是

[1781]



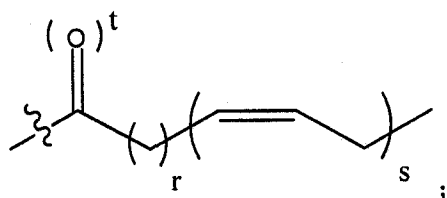
[1782] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1783]



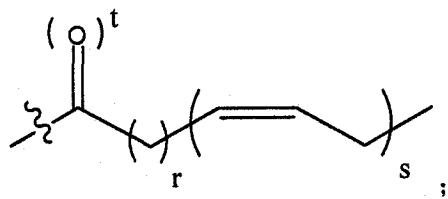
[1784] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1785]



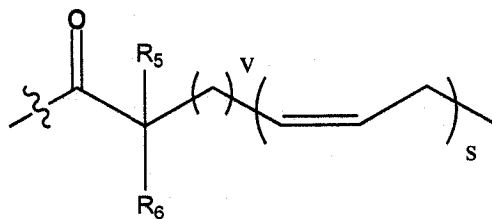
[1786] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[1787]



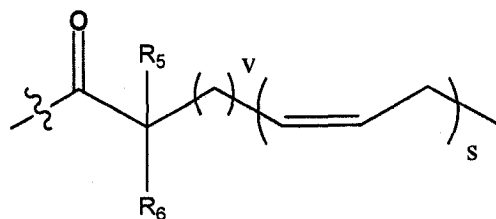
[1788] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[1789]



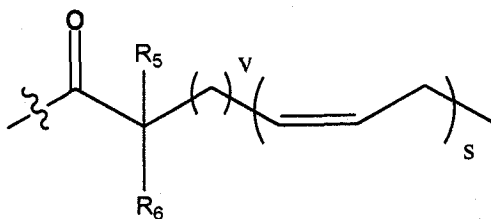
[1790] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[1791]



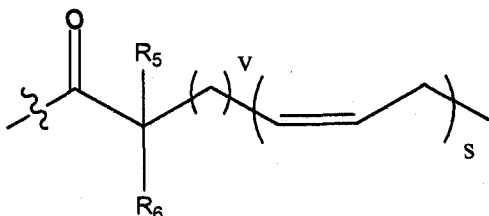
[1792] 且 s 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1793]



[1794] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

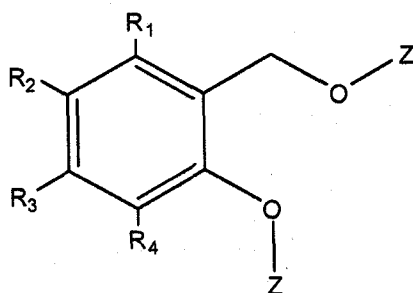
[1795]



[1796] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, T 是 H。在一些实施例中, T 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, T 是 Z 。

[1797] 另一方面,描述了式 Ie' 化合物:

[1798]



式 Ie'

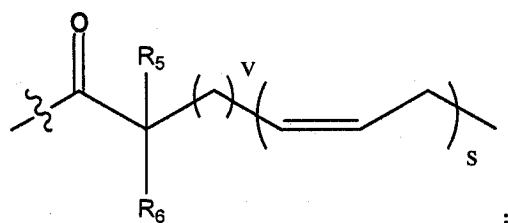
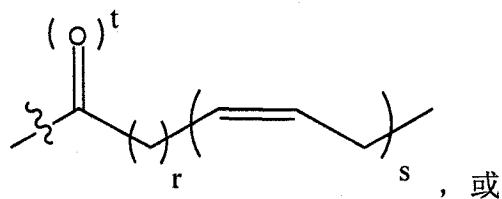
[1799] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1800] 其中

[1801] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$;

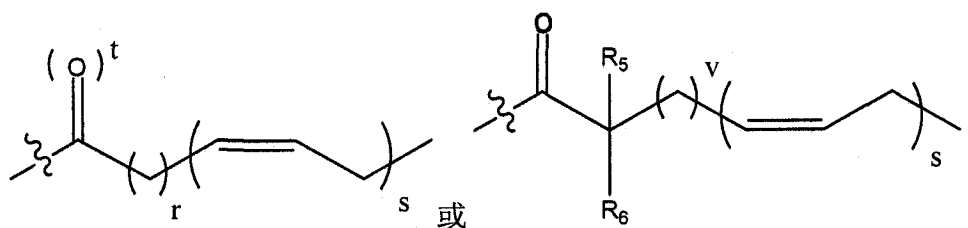
[1802] 各 Z 独立地是 H、 $-C(O)CH_3$ 、

[1803]



[1804] 条件是化合物中存在至少一个

[1805]



[1806] 各 r 独立地是 2 或 3 ;

[1807] 各 s 独立地是 5 或 6 ;且

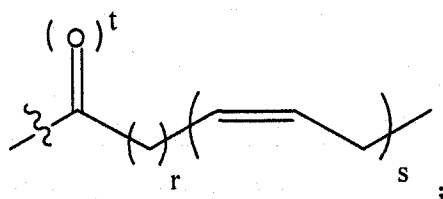
[1808] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[1809] 各 v 是 1 或 2 ;且

[1810] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

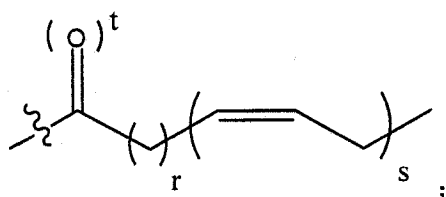
[1811] 在一些实施例中, R_2 是 Cl 或 F。在其它实施例中, R_3 是 Cl 或 F。在一些实施例中, Z 是

[1812]



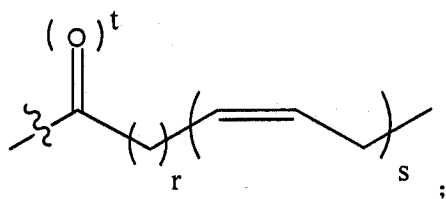
[1813] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1814]



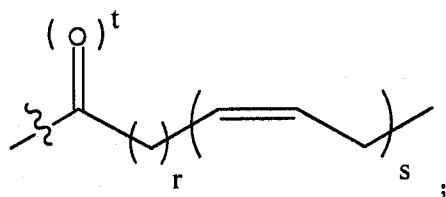
[1815] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1816]



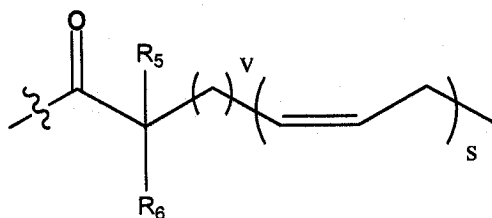
[1817] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[1818]



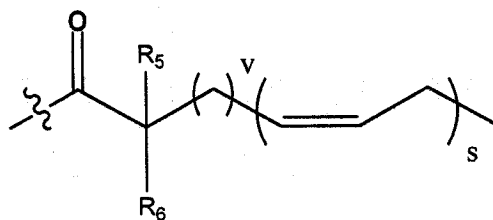
[1819] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[1820]



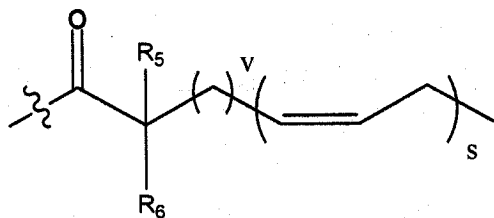
[1821] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[1822]



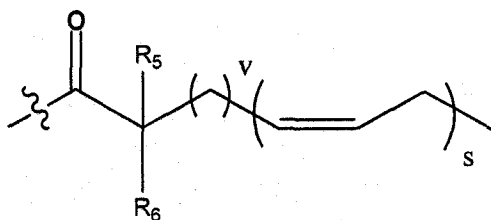
[1823] 且 s 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1824]



[1825] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

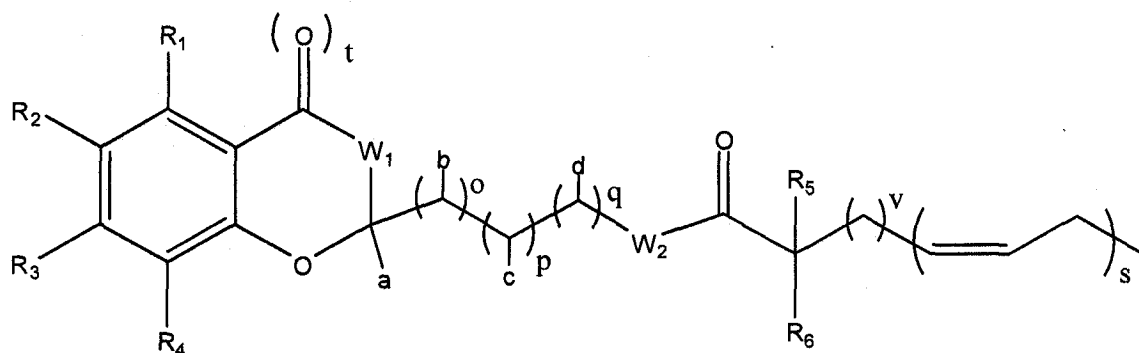
[1826]



[1827] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[1828] 另一方面, 描述了式 If' 化合物:

[1829]



式 If'

[1830] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1831] 其中

[1832] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(=O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(=O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(=O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(=O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(=O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$;

[1833] W_1 是 O 或 NH;

[1834] W_2 是不存在、O 或 NH;

[1835] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(=O)OH$;

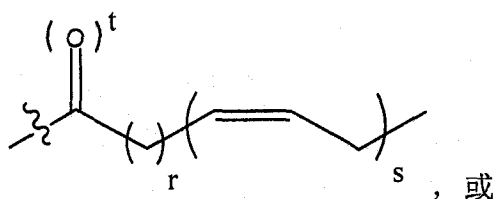
[1836] b 是 H、 CH_3 、 $C(=O)OH$ 或 $O-Z$;

[1837] d 是 H 或 $C(=O)OH$;

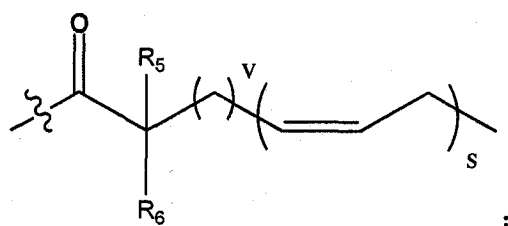
[1838] o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

[1839] 各 Z 是 H、

[1840]

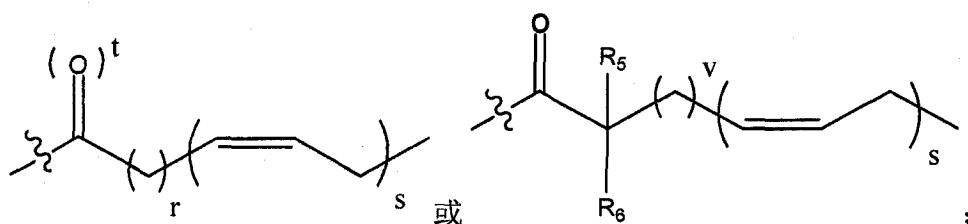


[1841]



[1842] 条件是化合物中存在至少一个

[1843]



[1844] 各 r 独立地是 2 或 3；

[1845] 各 s 独立地是 5 或 6；

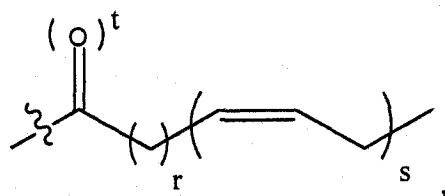
[1846] 各 t 独立地是 0 或 1；

[1847] 各 v 是 1 或 2；

[1848] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

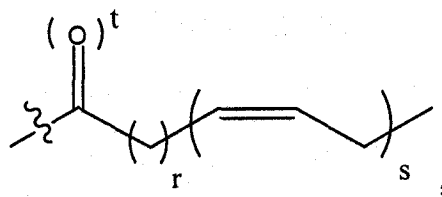
[1849] 在一些实施例中, R_2 是 Cl 或 F。在其它实施例中, R_3 是 Cl 或 F。在一些实施例中, W_1 是 0。在一些实施例中, W_2 是 0。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, b 是 $O-Z$, Z 是

[1850]



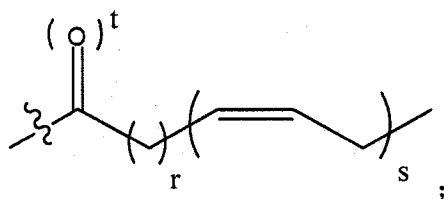
[1851] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[1852]



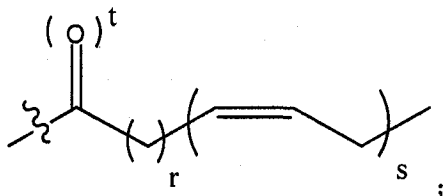
[1853] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1854]



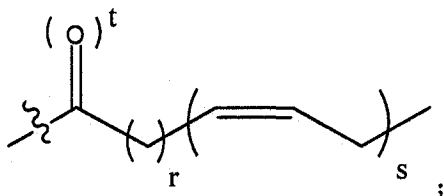
[1855] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1856]



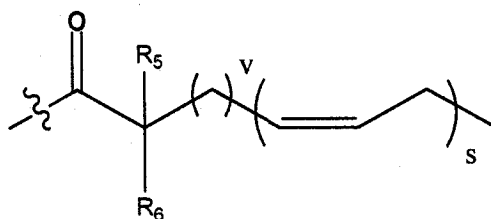
[1857] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[1858]



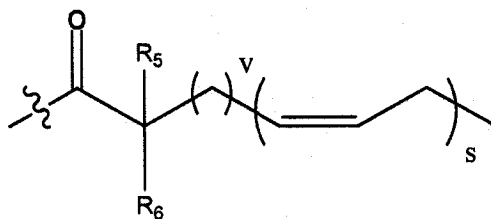
[1859] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[1860]



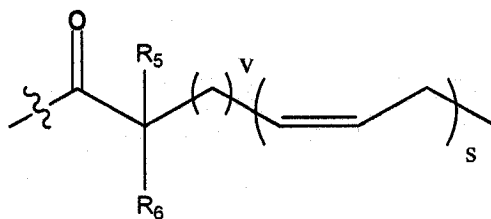
[1861] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[1862]



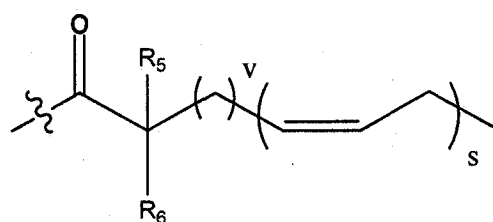
[1863] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1864]



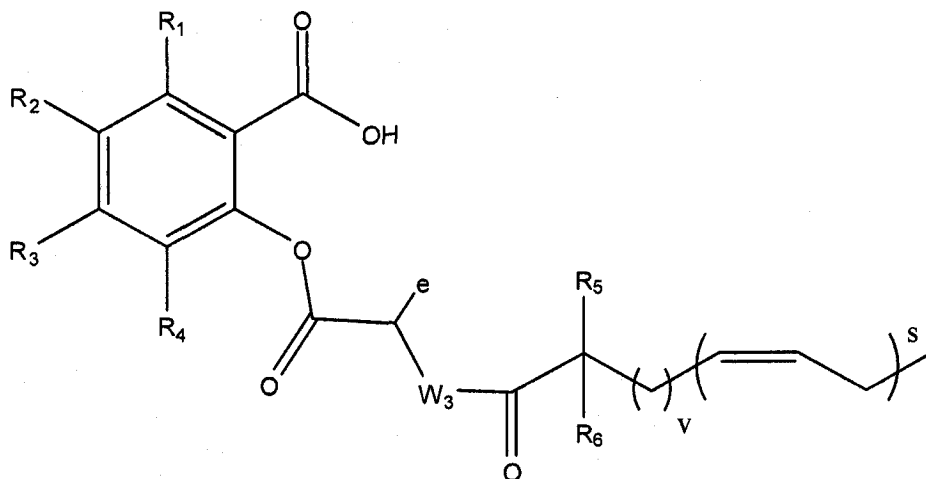
[1865] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

[1866]

[1867] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[1868] 另一方面,描述了式 Ig' 化合物:

[1869]



式 Ig'

[1870] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1871] 其中

[1872] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组: H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$;

[1873] W_3 是不存在、O 或 NH;[1874] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者;[1875] 各 v 是 1 或 2;

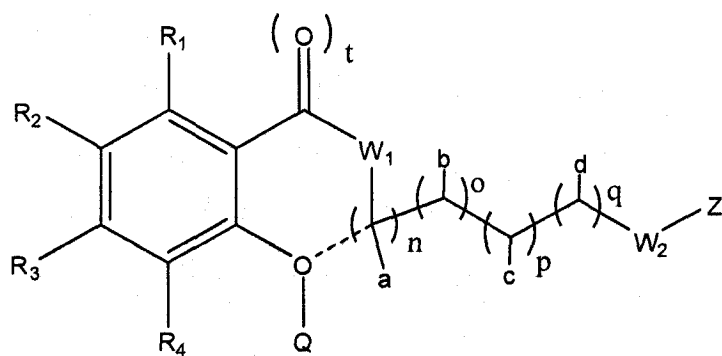
[1876] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$; 且

[1877] s 是 5 或 6。

[1878] 在一些实施例中, W_3 是 O。在一些实施例中, e 是仲丁基。在一些实施例中, r 是 2。在一些实施例中, r 是 3。在一些实施例中, s 是 5。在一些实施例中, s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[1879] 另一方面,描述了式 II' 化合物:

[1880]



式 II'

[1881] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[1882] 其中

[1883] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由以下组成的群组：H、Cl、F、CN、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)OC_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_3 \text{ 烷基}$ 和 $-S(O)_2C_1-C_3 \text{ 烷基}$ ；

[1884] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH，或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时，那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分；

[1885] ——— 表示任选的键，当存在时则其要求 Q 是不存在；

[1886] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

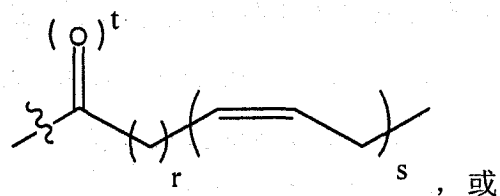
[1887] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[1888] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

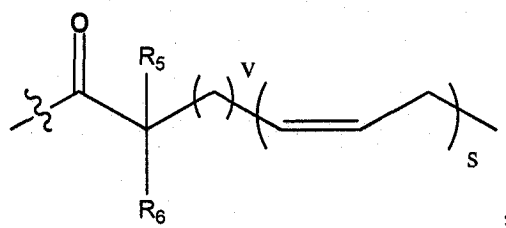
[1889] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

[1890] 各 Z 是 H、

[1891]

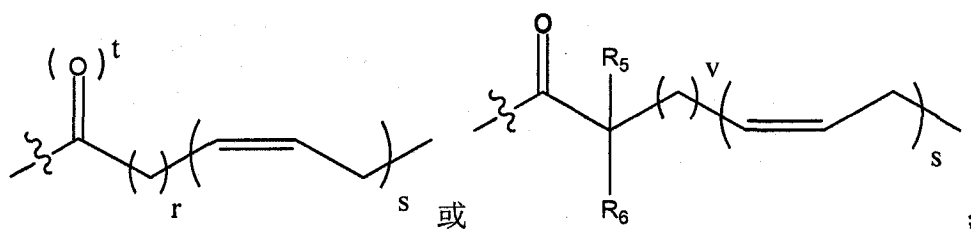


[1892]



[1893] 条件是化合物中存在至少一个

[1894]



[1895] 各 r 是 7 ;

[1896] 各 s 是 3 ;

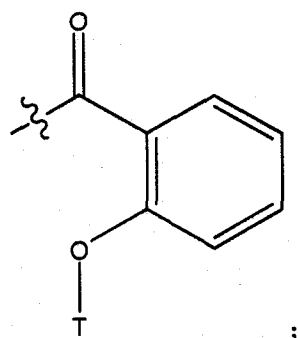
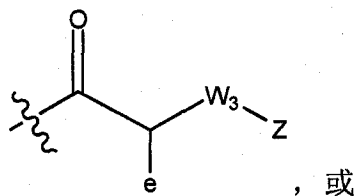
[1897] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[1898] 各 v 是 1 或 2 ;

[1899] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基 ;

[1900] Q 是不存在、 H 、 $C(O)CH_3$ 、 Z 、

[1901]



[1902] e 是 H 、或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;

[1903] W_3 是不存在、 $-O-$ 或 $-N(R)-$;

[1904] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基 ; 且

[1905] T 是 H 、 $C(O)CH_3$ 或 Z 。

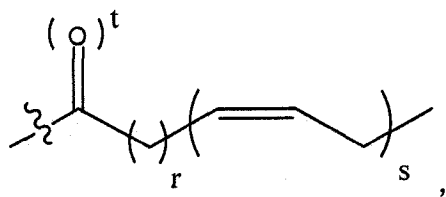
[1906] 在一些实施例中, R_2 是 Cl 或 F 。在其它实施例中, R_3 是 Cl 或 F 。在一些实施例中, W_1 是 O 。在一些实施例中, W_2 是 O 。

[1907] 在一些实施例中, W_1 是 N 。在其它实施例中, W_1 是经 C_1-C_6 烷基取代的 N 。在其它实施例中, W_1 是氧化的 N 。

[1908] 在一些实施例中, W_2 是 N 。在其它实施例中, W_2 是经 C_1-C_6 烷基取代的 N 。在其它实施例中, W_2 是氧化的 N 。

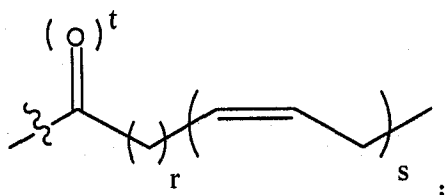
[1909] 在一些实施例中, ----- 表示一键。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, b 是 $O-Z$, Z 是

[1910]



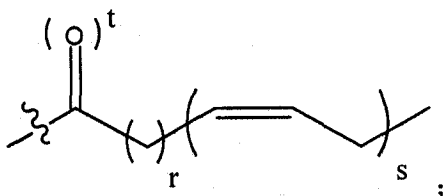
[1911] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[1912]



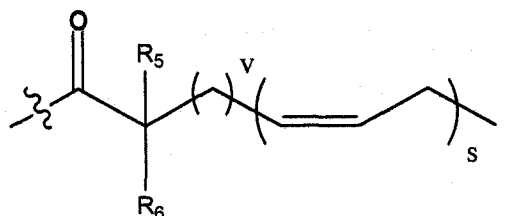
[1913] 且 r 是 7。在一些实施例中, Z 是

[1914]



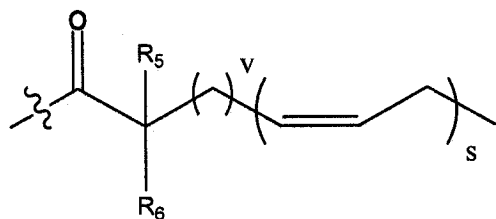
[1915] 且 s 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1916]



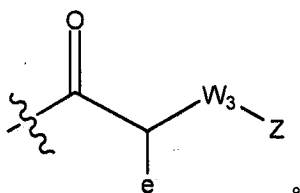
[1917] 且 r 是 7。在一些实施例中, Z 是

[1918]



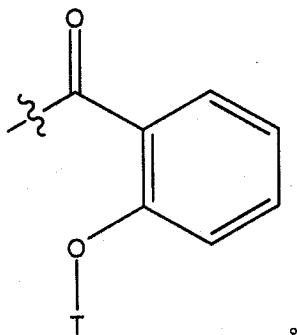
[1919] 且 s 是 3。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z 。在一些实施例中, Q 是

[1920]



[1921] 在一些实施例中, Q 是

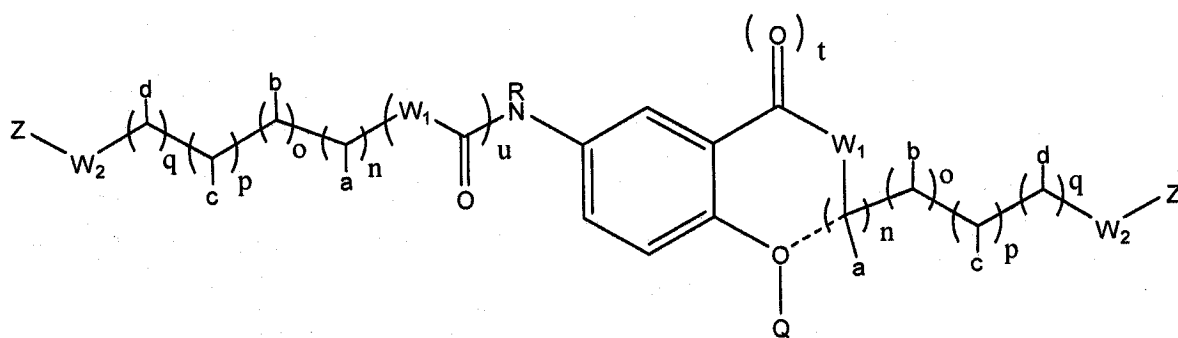
[1922]



[1923] 在一些实施例中, T 是 H。在一些实施例中, T 是 C(O)CH₃。在一些实施例中, T 是 Z。在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。

[1924] 另一方面, 描述了式 III' 化合物:

[1925]



式 III'

[1926] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1927] 其中

[1928] W₁ 和 W₂ 各自独立地是不存在、O 或 NH, 或当 W₁ 和 W₂ 都是 NH 时, 那么 W₁ 和 W₂ 两者可以合在一起形成哌啶部分;

[1929] ----- 表示任选的键, 当存在时其要求 Q 是不存在;

[1930] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH;

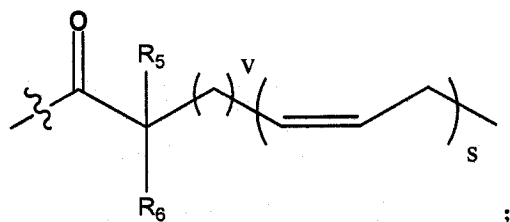
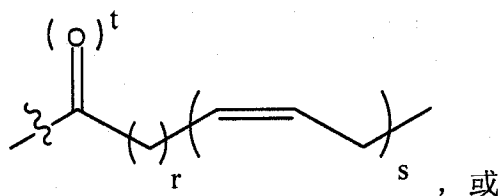
[1931] 各 b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z;

[1932] 各 d 是 H 或 C(O)OH;

[1933] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

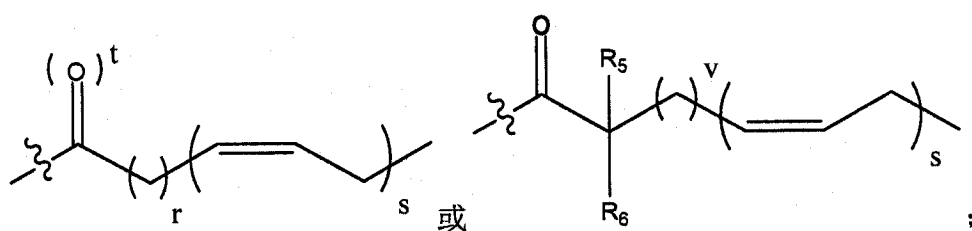
[1934] 各 Z 是 H、

[1935]



[1936] 条件是化合物中存在至少一个

[1937]



[1938] 各 r 独立地是 2、3 或 7 ;

[1939] 各 s 独立地是 3、5 或 6 ;

[1940] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[1941] 各 v 是 1 或 2 ;

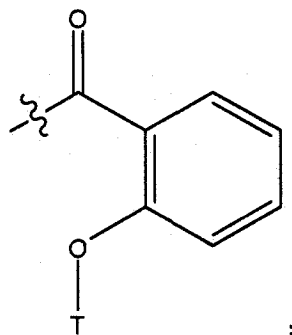
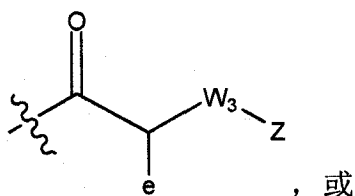
[1942] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基 ;

[1943] u 是 0 或 1 ;

[1944] 条件是当 r 是 7 时, s 是 3 ;

[1945] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、 Z 、

[1946]



[1947] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;

[1948] W_3 是不存在、-O- 或 -N(R)- ;

[1949] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基 ; 且

[1950] T 是 H、 $C(O)CH_3$ 或 Z。

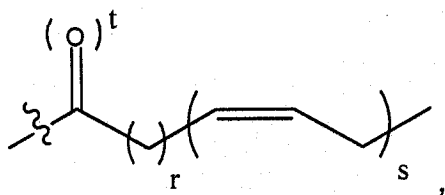
[1951] 在一些实施例中, W_1 是 O。在一些实施例中, W_2 是 O。

[1952] 在一些实施例中, W_1 是 N。在其它实施例中, W_1 是经 C_1-C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_1 是氧化的 N。

[1953] 在一些实施例中, W_2 是 N。在其它实施例中, W_2 是经 C_1-C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_2 是氧化的 N。

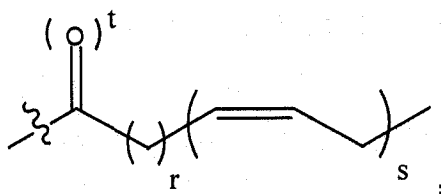
[1954] 在一些实施例中, ----- 表示一键。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, b 是 O-Z, Z 是

[1955]



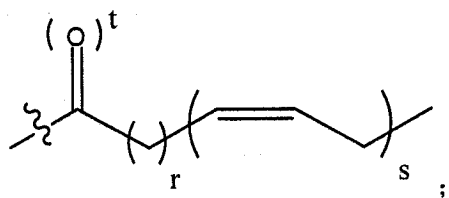
[1956] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[1957]



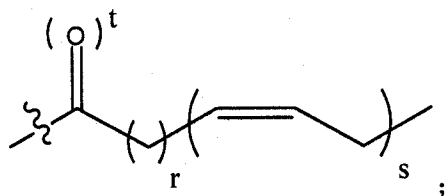
[1958] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[1959]



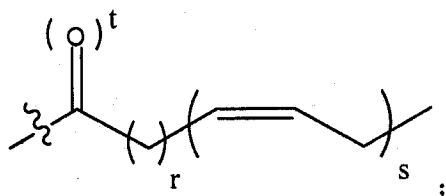
[1960] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1961]



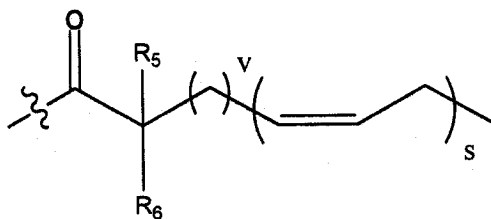
[1962] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[1963]



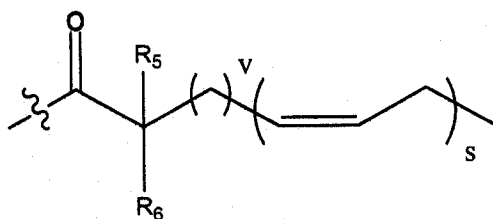
[1964] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[1965]



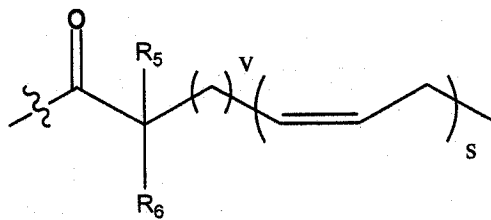
[1966] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[1967]



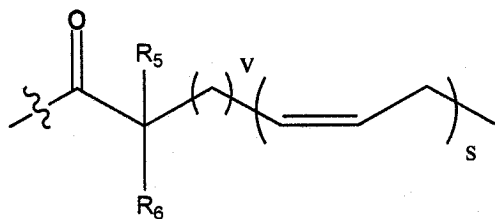
[1968] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[1969]



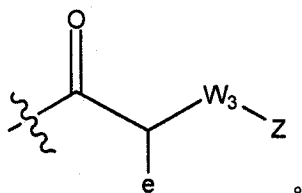
[1970] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

[1971]



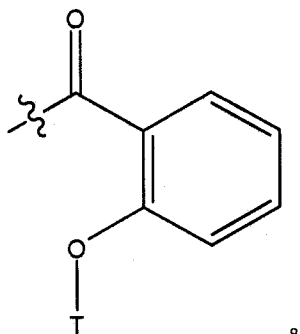
[1972] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z 。在一些实施例中, Q 是

[1973]



[1974] 在一些实施例中, Q 是

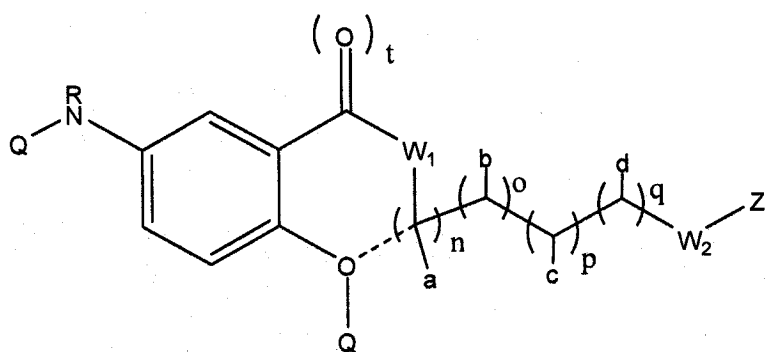
[1975]



[1976] 在一些实施例中, T 是 H 。在一些实施例中, T 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, T 是 Z 。在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H 。

[1977] 另一方面, 描述了式 IIIa' 化合物:

[1978]



式 IIIa'

[1979] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[1980] 其中

[1981] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、 O 或 NH , 或当 W_1 和 W_2 都是 NH 时, 那么 W_1 和 W_2 两者可以合在一起形成哌啶部分;

[1982] ----- 表示任选的键, 当存在时其要求 Q 是不存在;

[1983] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；

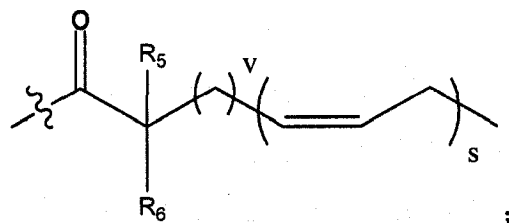
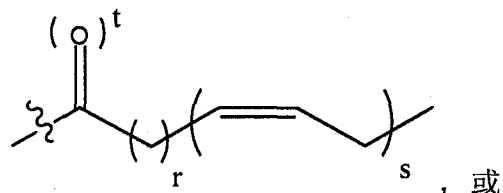
[1984] 各 b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[1985] 各 d 是 H 或 C(O)OH；

[1986] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

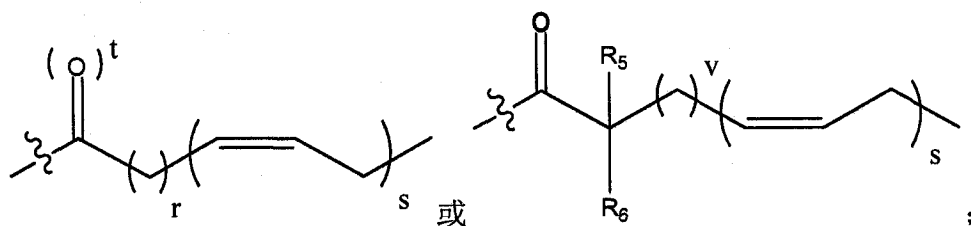
[1987] 各 Z 是 H、

[1988]



[1989] 条件是化合物中存在至少一个

[1990]



[1991] 各 r 独立地是 2、3 或 7；

[1992] 各 s 独立地是 3、5 或 6；

[1993] 各 t 独立地是 0 或 1；

[1994] 各 v 是 1 或 2；

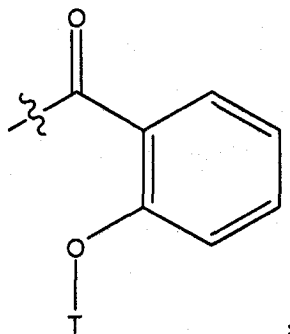
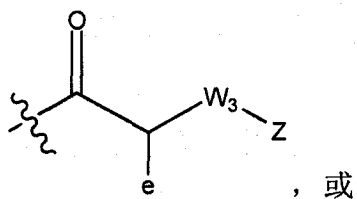
[1995] R₅ 和 R₆ 各自独立地是氢、氘、C₁-C₄ 烷基、卤素、-OH、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-O- 芳基、-O- 苄基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₃ 烯、-C₁-C₃ 炔、-C(O)C₁-C₄ 烷基、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₃ 烷基)、-S(O)C₁-C₃ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基；

[1996] u 是 0 或 1；

[1997] 条件是当 r 是 7 时, s 是 3；

[1998] Q 是不存在、C(O)CH₃、Z、

[1999]



[2000] e 是 H, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;

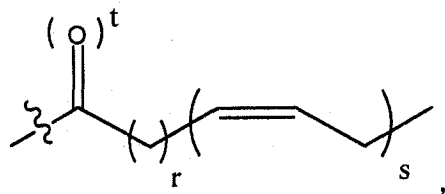
[2001] W_3 是不存在、-O- 或 -N(R)- ;

[2002] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基 ; 且

[2003] T 是 H、 $C(O)CH_3$ 或 Z。

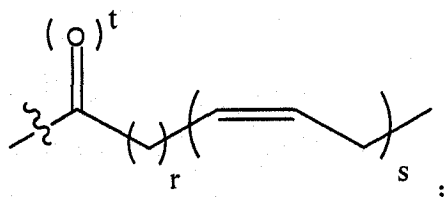
[2004] 在一些实施例中, W_1 是 O。在一些实施例中, W_2 是 O。在一些实施例中, ----- 表示一横键。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, b 是 O-Z, Z 是

[2005]



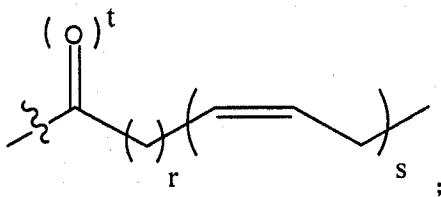
[2006] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[2007]



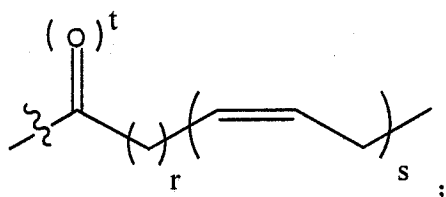
[2008] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[2009]



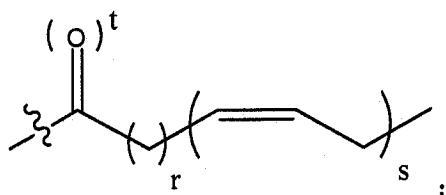
[2010] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2011]



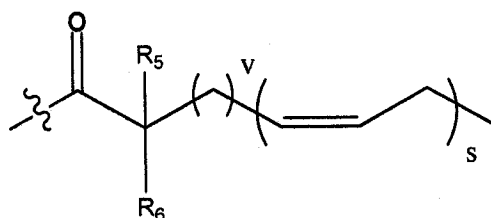
[2012] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2013]



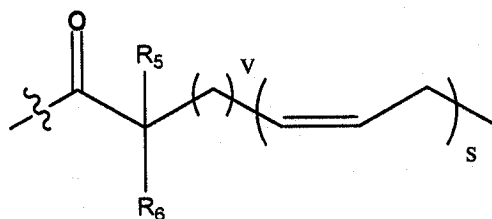
[2014] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2015]



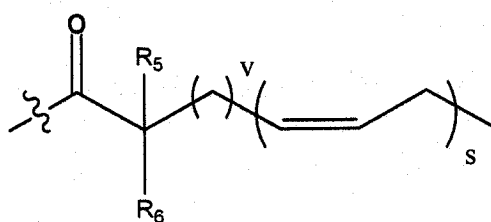
[2016] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2017]



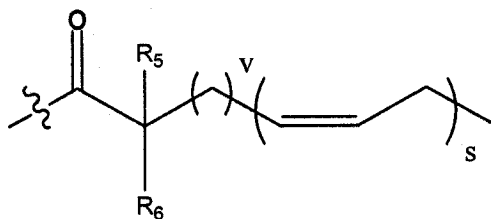
[2018] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2019]



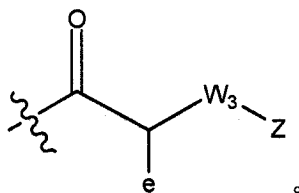
[2020] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

[2021]



[2022] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z 。在一些实施例中, Q 是

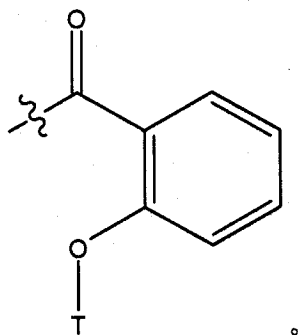
[2023]



[2024] 在一些实施例中, W_3 是 O 。在其它实施例中, W_3 是 $N(R)$ 。在其它实施例中, W_3 是 NH 。在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H 。

[2025] 在一些实施例中, Q 是

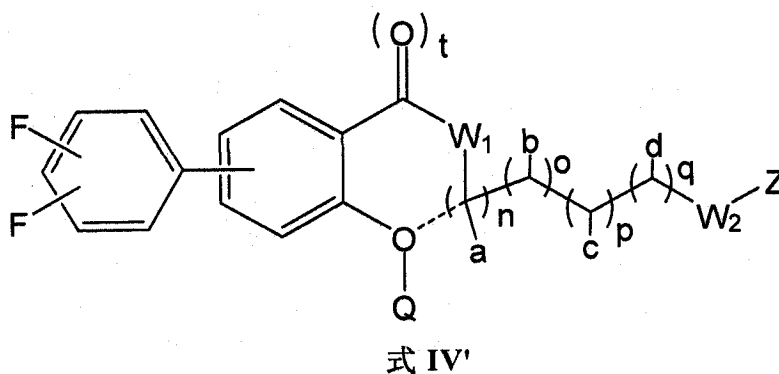
[2026]



[2027] 在一些实施例中, T 是 H 。在一些实施例中, T 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, T 是 Z 。在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H 。

[2028] 另一方面, 本文描述了式 IV' 化合物:

[2029]

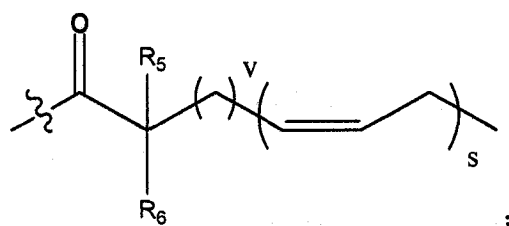
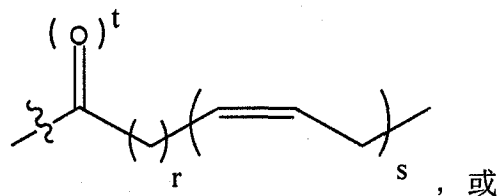


[2030] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[2031] 其中

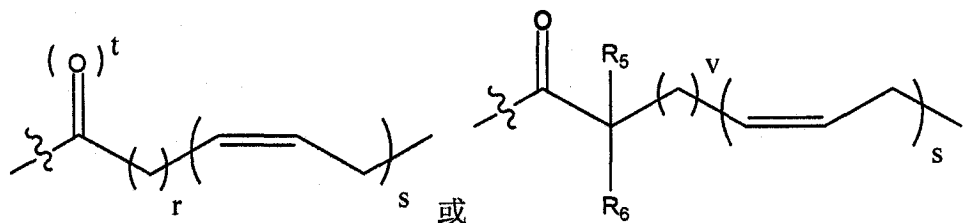
[2032] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、 O 或 NH ;

- [2033] ----- 表示任选的键, 当存在时其要求 Q 是不存在 ;
 [2034] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH ;
 [2035] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z ;
 [2036] d 是 H 或 C(O)OH ;
 [2037] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;
 [2038] 各 Z 是 H、
 [2039]

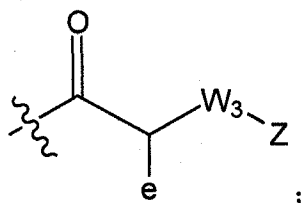


- [2040] 条件是化合物中存在至少一个

[2041]



- [2042] 各 r 独立地是 2 或 3 ;
 [2043] 各 s 独立地是 5 或 6 ;
 [2044] 各 t 独立地是 0 或 1 ;
 [2045] 各 v 是 1 或 2 ;
 [2046] R₅ 和 R₆ 各自独立地是氢、氘、C₁-C₄ 烷基、卤素、-OH、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-O- 芳基、-O- 苄基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₃ 烯、-C₁-C₃ 炔、-C(O)C₁-C₄ 烷基、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₃ 烷基)、-S(O)C₁-C₃ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基 ;
 [2047] Q 是不存在、C(O)CH₃、Z 或
 [2048]



[2049] e 是 H、-C(O)OH, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者 ;

[2050] W_3 是不存在、-O-、-N(R)- ; 且

[2051] R 是 H 或 C_1 - C_3 烷基。

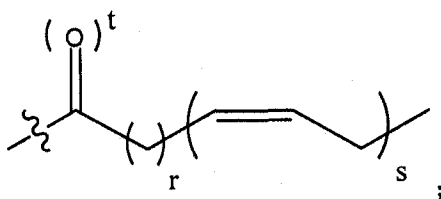
[2052] 在一些实施例中, W_1 是 O。在其它实施例中, W_1 是 NH。在一些实施例中, W_2 是 O。在其它实施例中, W_2 是 NH。

[2053] 在一些实施例中, W_1 是 N。在其它实施例中, W_1 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_1 是氧化的 N。

[2054] 在一些实施例中, W_2 是 N。在其它实施例中, W_2 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_2 是氧化的 N。

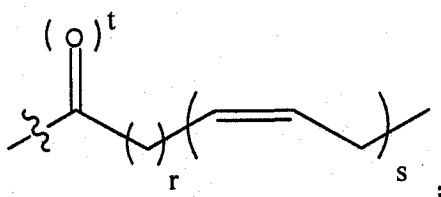
[2055] 在一些实施例中, ----- 表示一键。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、-O CH_3 、-O CH_2CH_3 或 C(O)OH。在一些实施例中, b 是 O-Z, Z 是

[2056]



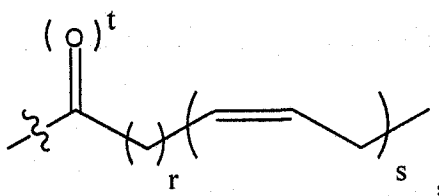
[2057] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 C(O)OH。在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[2058]



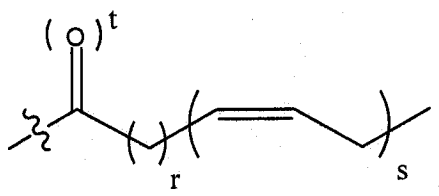
[2059] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[2060]



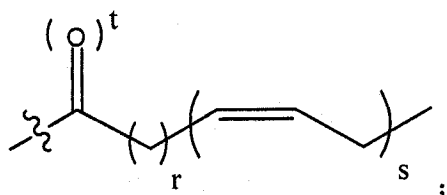
[2061] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2062]



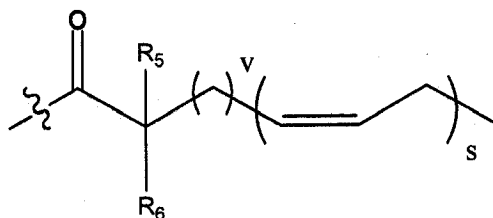
[2063] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2064]



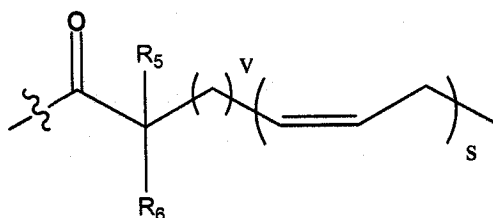
[2065] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2066]



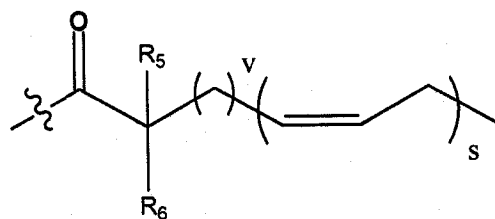
[2067] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2068]



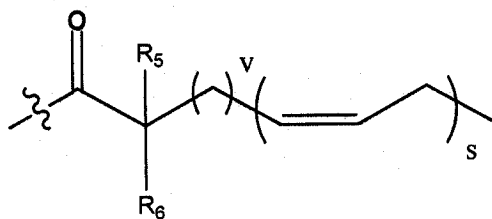
[2069] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2070]



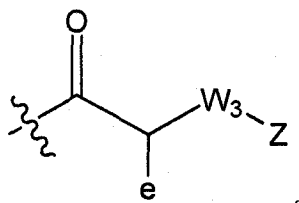
[2071] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

[2072]



[2073] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 H。在其它实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z 。在一些实施例中, Q 是

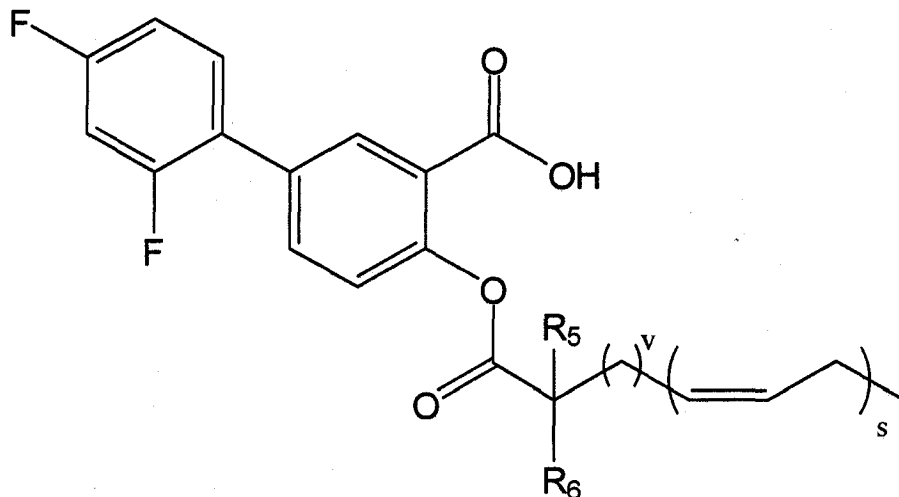
[2074]



[2075] 在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。在其它实施例中, e 是 $-C(O)OH$ 。在一些实施例中, W_3 是 $-NH-$ 。在一些实施例中, W_3 是 O。

[2076] 另一方面, 描述了式 IVa' 化合物:

[2077]



式 IVa'

[2078] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[2079] 其中

[2080] v 是 1 或 2;

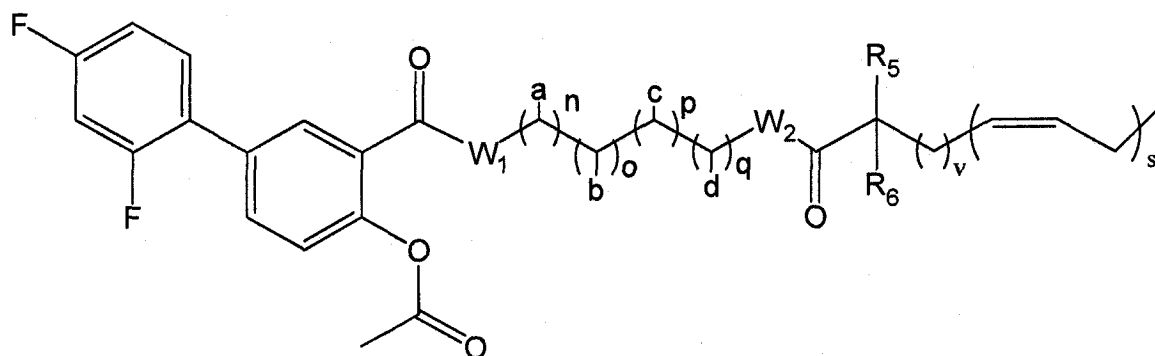
[2081] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基; 且

[2082] s 是 5 或 6。

[2083] 在一些实施例中, r 是 2。在一些实施例中, r 是 3。在一些实施例中, s 是 5。在一些实施例中, s 是 6。

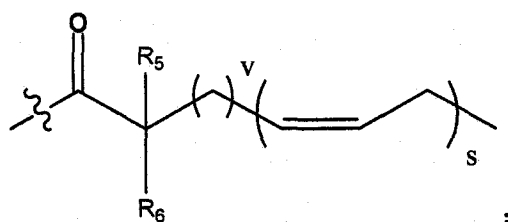
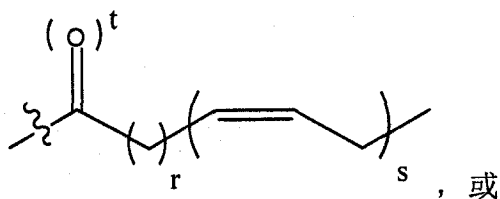
[2084] 另一方面, 描述了式 IVb' 化合物:

[2085]

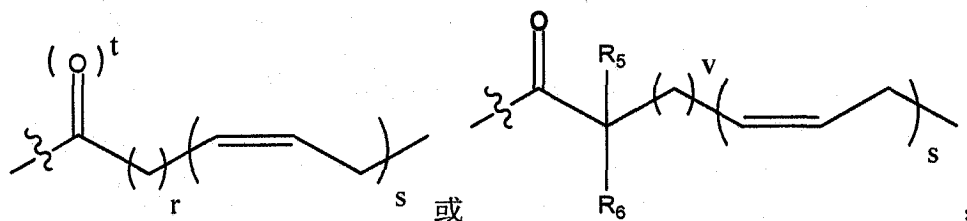


式 IVb'

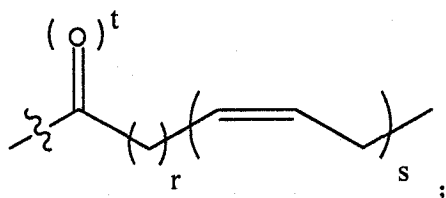
- [2086] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、对映体和立体异构体，
 [2087] 其中
 [2088] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、0 或 NH；
 [2089] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；
 [2090] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；
 [2091] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；
 [2092] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；
 [2093] 各 Z 是 H、
 [2094]



- [2095] 条件是化合物中存在至少一个
 [2096]



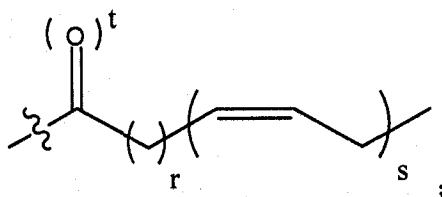
- [2097] 各 r 独立地是 2 或 3；
 [2098] 各 s 独立地是 5 或 6；
 [2099] 各 t 独立地是 0 或 1；
 [2100] 各 v 是 1 或 2；
 [2101] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。
 [2102] 在一些实施例中， W_1 是 0。在其它实施例中， W_1 是 NH。在一些实施例中， W_2 是 0。在其它实施例中， W_2 是 NH。在一些实施例中，a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；在一些实施例中，b 是 $O-Z$ ，Z 是
 [2103]



[2104] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。

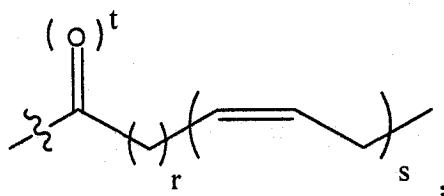
[2105] 在一些实施例中, Z 是

[2106]



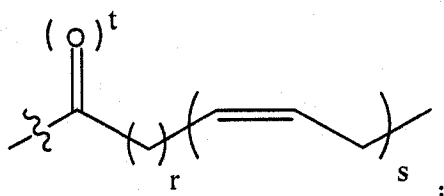
[2107] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[2108]



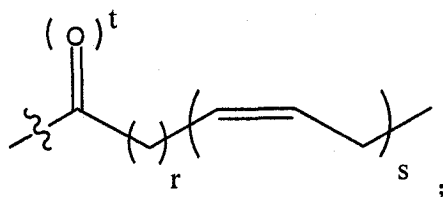
[2109] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2110]



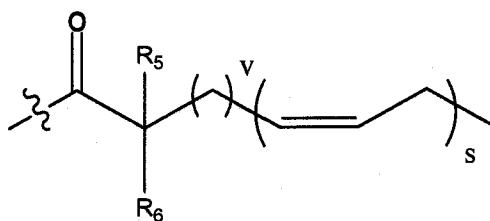
[2111] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2112]



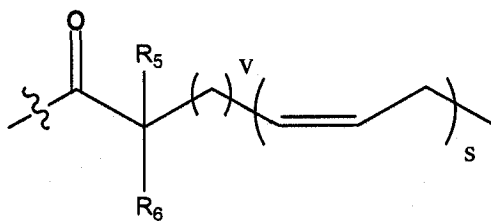
[2113] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2114]

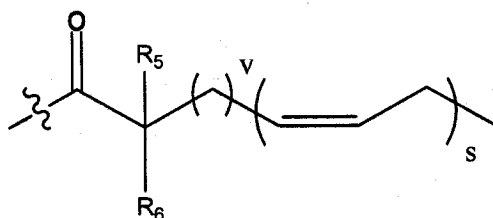


[2115] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

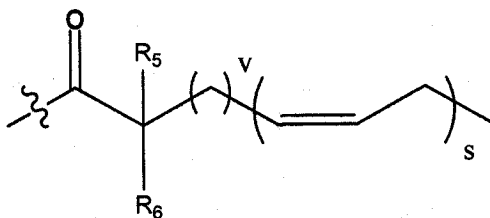
[2116]

[2117] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2118]

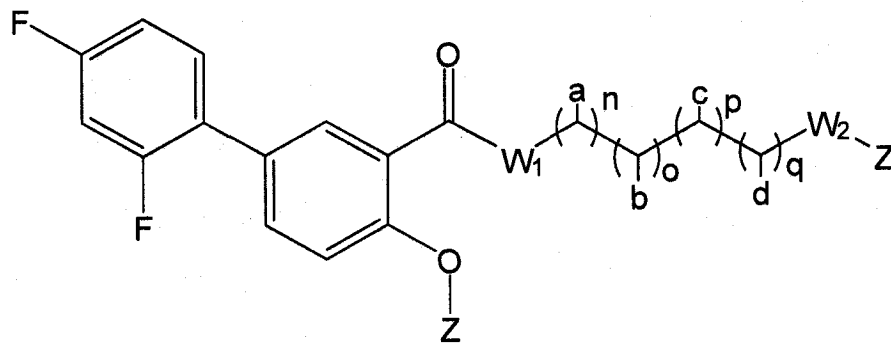
[2119] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

[2120]

[2121] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 不是 H。在一些实施例中, t 是 1。

[2122] 另一方面,描述了式 IVc' 化合物:

[2123]



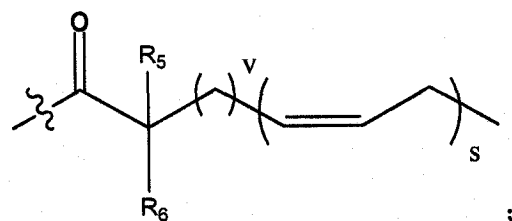
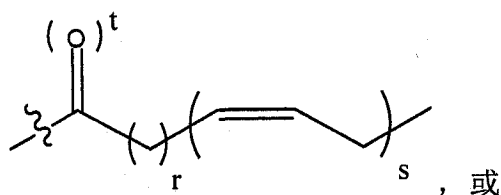
式 IVc'

[2124] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[2125] 其中

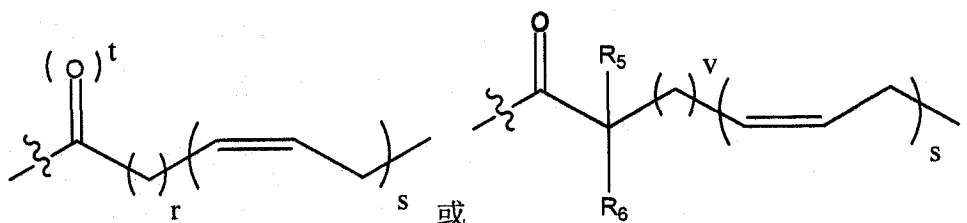
[2126] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH;[2127] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;[2128] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;[2129] d 是 H 或 $C(O)OH$;[2130] n 、 o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1;[2131] 各 Z 是不存在、H、

[2132]



[2133] 条件是化合物中存在至少一个

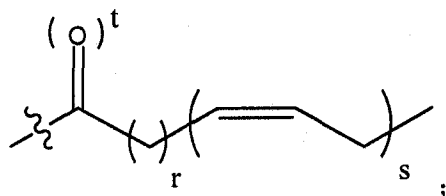
[2134]

[2135] 各 r 独立地是 2 或 3 ;[2136] 各 s 独立地是 5 或 6 ;[2137] 各 t 独立地是 0 或 1 ;[2138] 各 v 是 1 或 2 ;

[2139] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1 - C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1$ - C_4 烷基、 $-C_1$ - C_3 烯、 $-C_1$ - C_3 炔、 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1$ - C_3 烷基)、 $-N(C_1$ - C_3 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1$ - C_3 烷基)、 $-N(C(O)C_1$ - C_3 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1$ - C_3 烷基)、 $-S(O)C_1$ - C_3 烷基、 $-S(O)_2C_1$ - C_3 烷基。

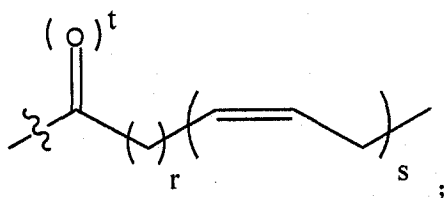
[2140] 在一些实施例中, W_1 是 O 。在其它实施例中, W_1 是 NH 。在一些实施例中, W_2 是 O 。在其它实施例中, W_2 是 NH 。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$; 在一些实施例中, b 是 $O-Z$, Z 是

[2141]



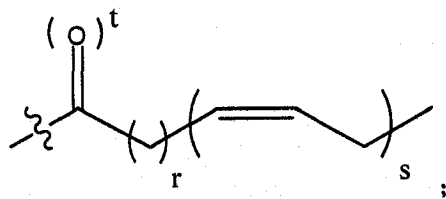
[2142] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[2143]



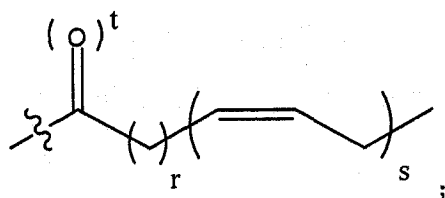
[2144] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[2145]



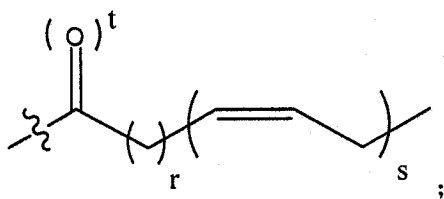
[2146] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2147]



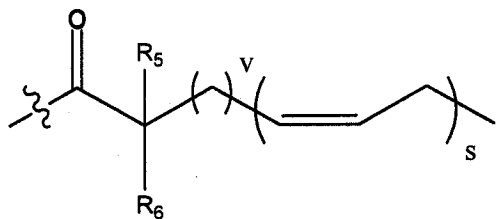
[2148] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2149]



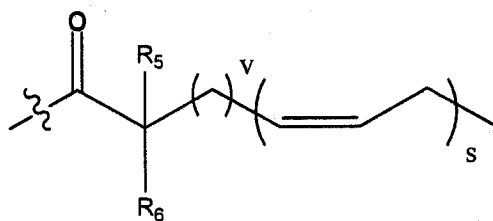
[2150] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2151]



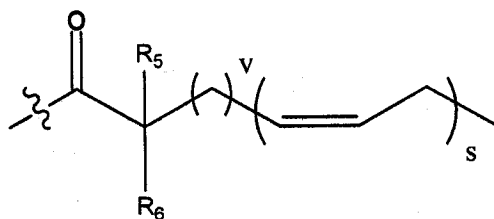
[2152] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2153]



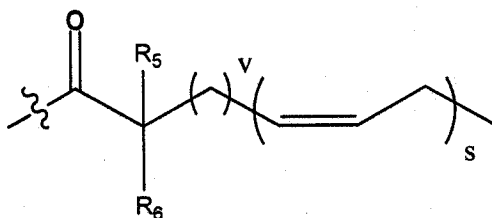
[2154] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2155]



[2156] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

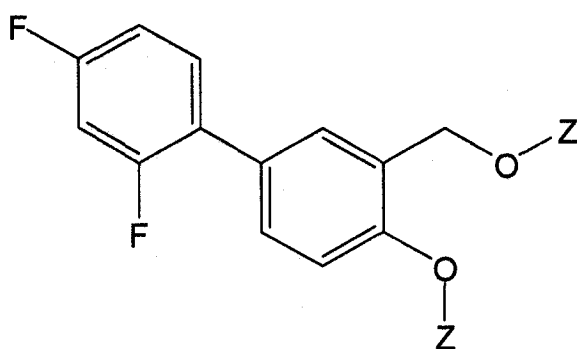
[2157]



[2158] 且 s 是 6。在一些实施例中, 至多一个 Z 是 H。在一些实施例中, Z 不是 H。在其它实施例中, Z 不是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。在一些实施例中, t 是 1。

[2159] 另一方面, 描述了式 IVd' 化合物:

[2160]



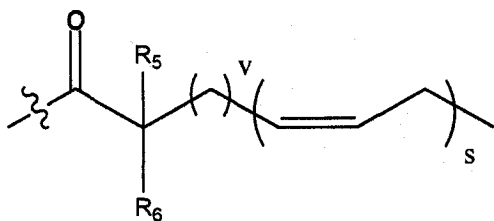
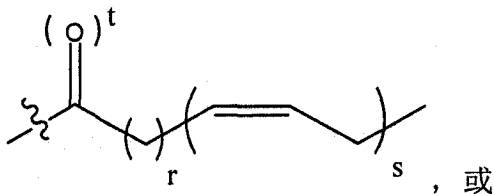
式 IVd'

[2161] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[2162] 其中

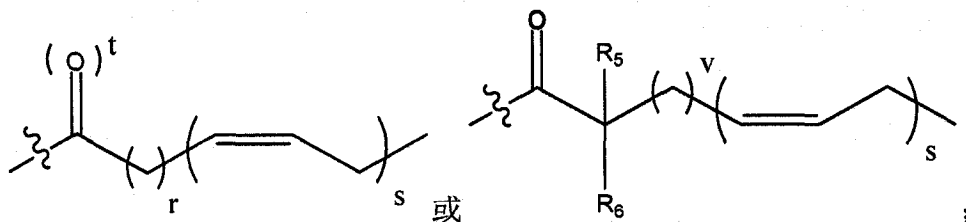
[2163] 各 Z 是不存在、H、

[2164]



[2165] 条件是化合物中存在至少一个

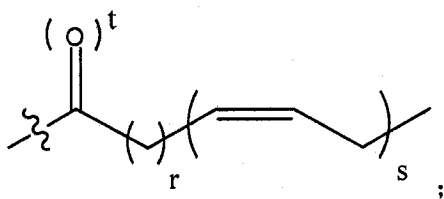
[2166]

[2167] 各 r 独立地是 2 或 3 ;[2168] 各 s 独立地是 5 或 6 ;[2169] 各 t 独立地是 0 或 1 ;[2170] 各 v 是 1 或 2 ;

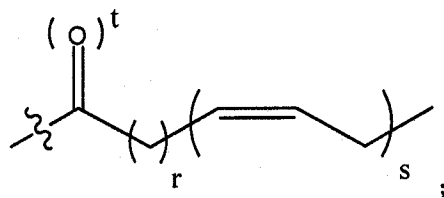
[2171] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1 - C_4 烷基、卤素、-OH、-C(O) C_1 - C_4 烷基、-O- 芳基、-O- 苄基、-OC(O) C_1 - C_4 烷基、- C_1 - C_3 烯、- C_1 - C_3 炔、-C(O) C_1 - C_4 烷基、 NH_2 、-NH(C_1 - C_3 烷基)、-N(C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-NH(C(O) C_1 - C_3 烷基)、-N(C(O) C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-SH、-S(C_1 - C_3 烷基)、-S(O) C_1 - C_3 烷基、-S(O) $_2$ C_1 - C_3 烷基。

[2172] 在一些实施例中, Z 是

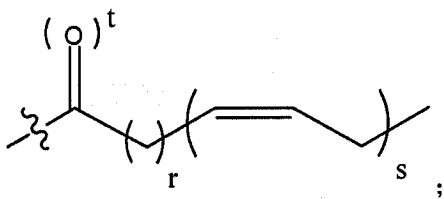
[2173]

[2174] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

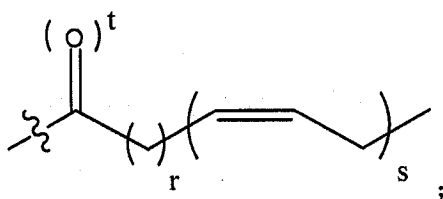
[2175]

[2176] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2177]

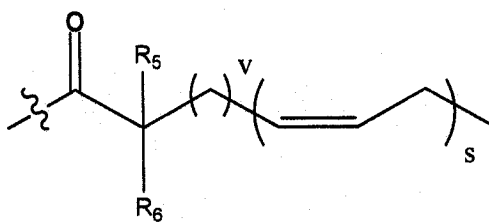
[2178] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2179]



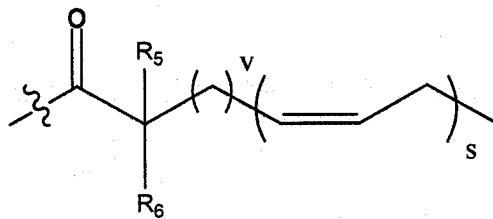
[2180] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2181]



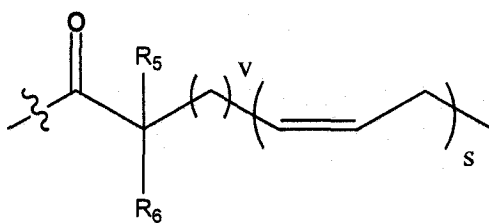
[2182] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2183]



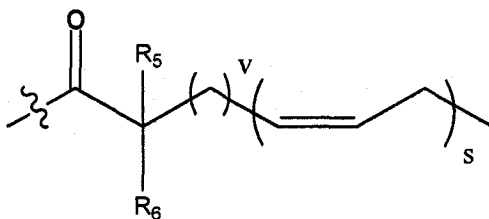
[2184] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2185]



[2186] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

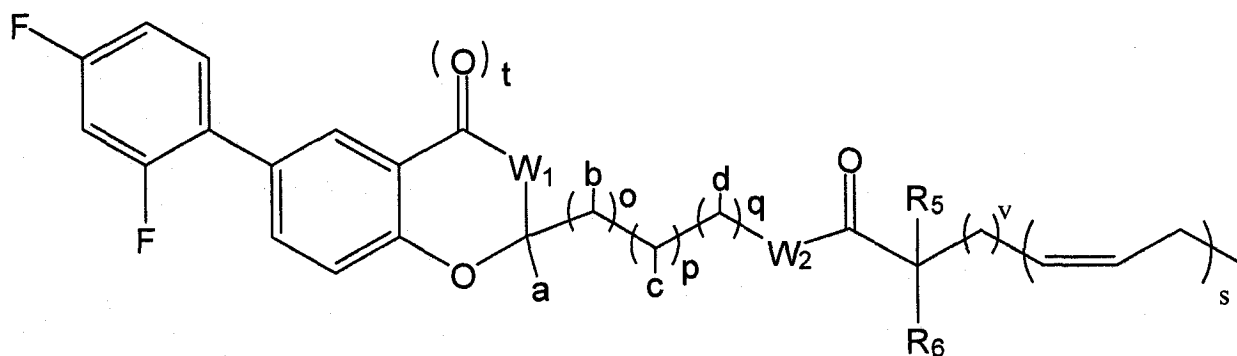
[2187]



[2188] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[2189] 另一方面,描述了式 IVe' 化合物:

[2190]



式 IVe'

[2191] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[2192] 其中

[2193] W_1 是 O 或 NH；

[2194] W_2 是不存在、O 或 NH；

[2195] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

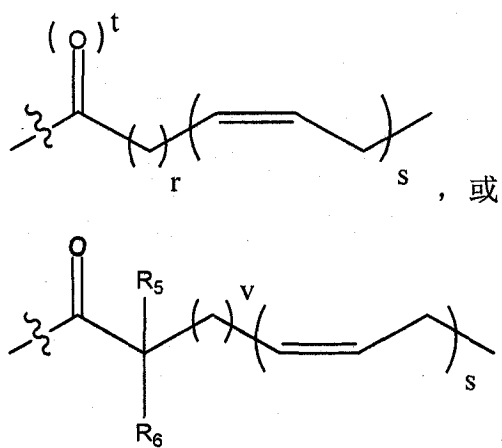
[2196] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[2197] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[2198] o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

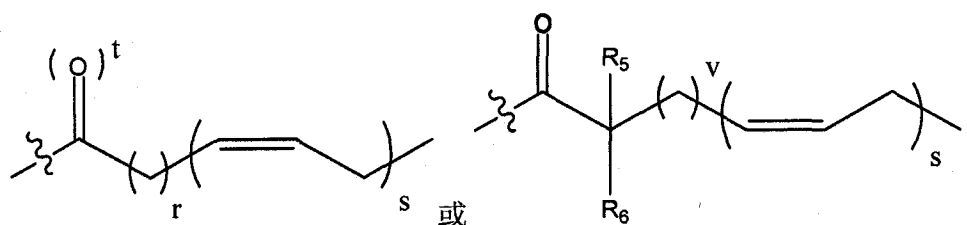
[2199] 各 Z 是 H、

[2200]



[2201] 条件是化合物中存在至少一个

[2202]



[2203] 各 r 独立地是 2 或 3；

[2204] 各 s 独立地是 5 或 6；

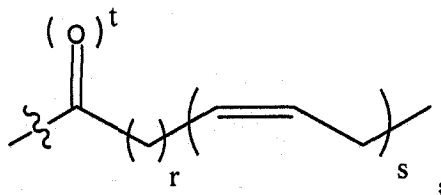
[2205] 各 t 独立地是 0 或 1；

[2206] 各 v 是 1 或 2；

[2207] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

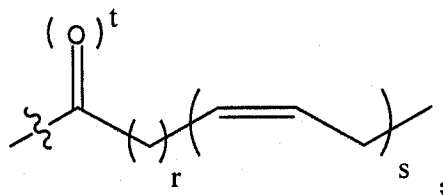
[2208] 在一些实施例中， W_1 是 O 。在其它实施例中， W_1 是 NH 。在一些实施例中， W_2 是 O 。在其它实施例中， W_2 是 NH 。在一些实施例中， a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， b 是 $O-Z$ ， Z 是

[2209]



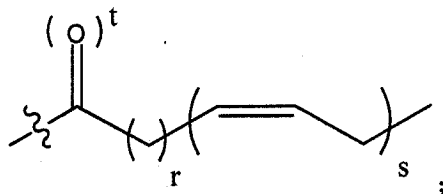
[2210] 且 t 是 1。在一些实施例中， d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中， n 是 0。在一些实施例中， Z 是

[2211]



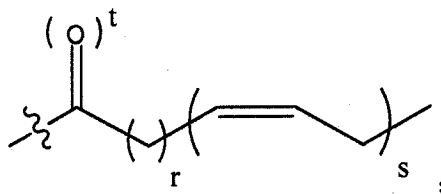
[2212] 且 r 是 2。在一些实施例中， Z 是

[2213]



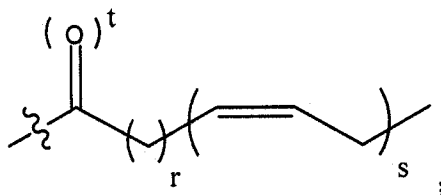
[2214] 且 r 是 3。在一些实施例中， Z 是

[2215]



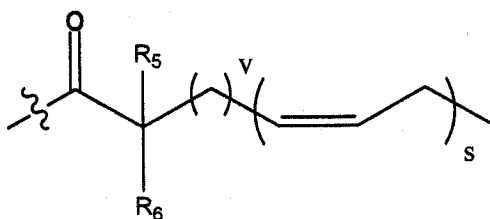
[2216] 且 s 是 5。在一些实施例中， Z 是

[2217]



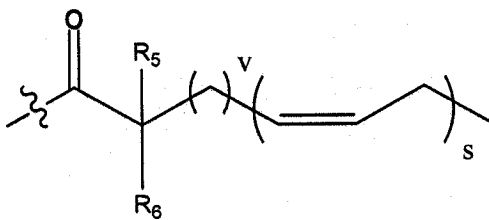
[2218] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2219]



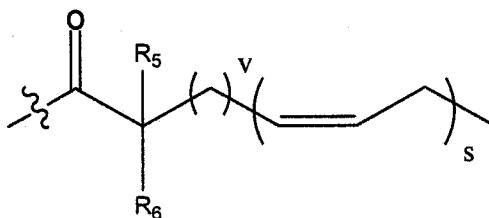
[2220] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2221]



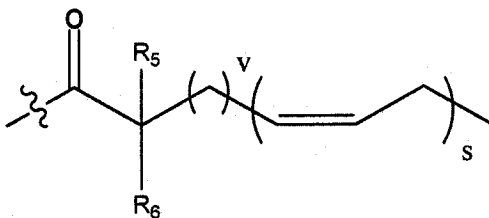
[2222] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2223]



[2224] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

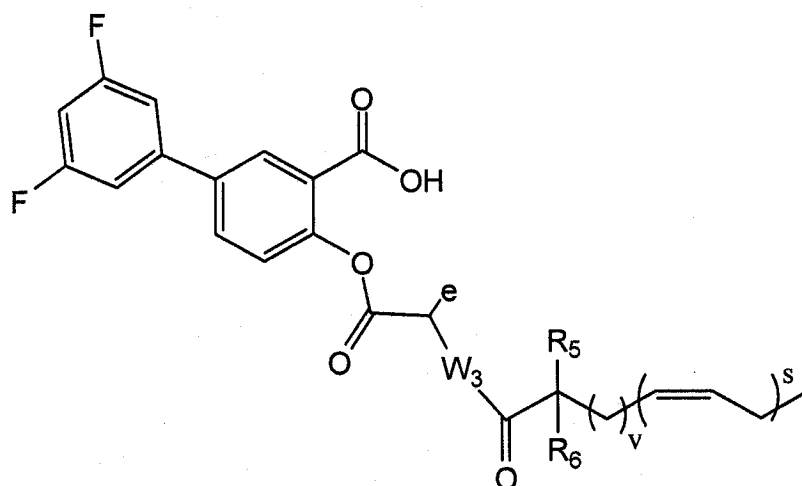
[2225]



[2226] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[2227] 另一方面,描述了式 IVf' 化合物:

[2228]



式 IVf'

[2229] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[2230] 其中

[2231] e 是 H、-C(O)OH, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者；

[2232] W₃ 是不存在、-O-、-N(R)-；且

[2233] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基，

[2234] v 是 1 或 2；

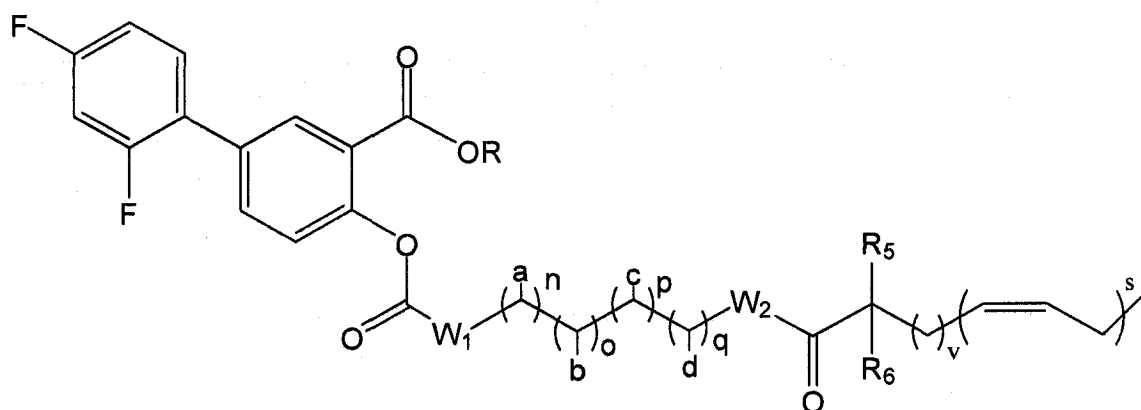
[2235] s 是 5 或 6；且

[2236] t 是 0 或 1。

[2237] 在一些实施例中，W₃ 是 O。在一些实施例中，e 是仲丁基。在其它实施例中，e 是 -C(O)OH。在其它实施例中，e 是 H。在一些实施例中，W₃ 是 -NR-。在一些实施例中，r 是 2。在一些实施例中，r 是 3。在一些实施例中，s 是 5。在一些实施例中，s 是 6。在一些实施例中，v 是 1。在其它实施例中，v 是 2。在一些实施例中，t 是 1。

[2238] 另一方面，描述了式 IVg' 化合物：

[2239]



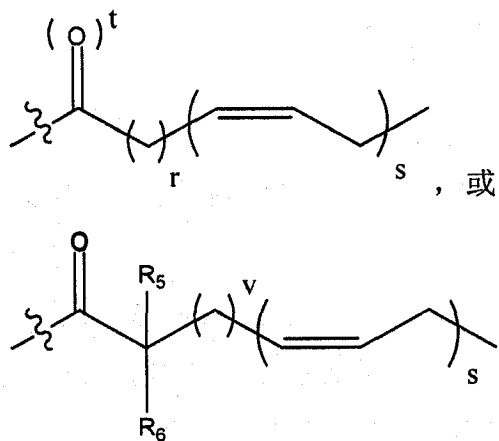
式 IVg'

[2240] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

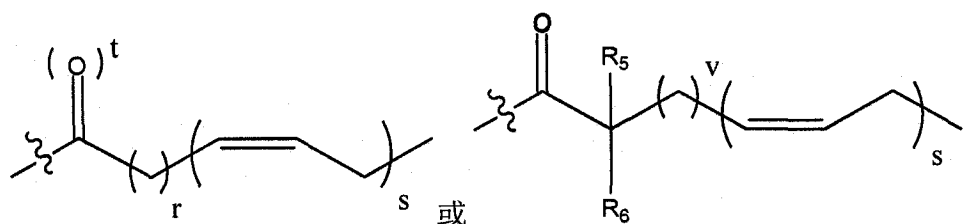
[2241] 其中

[2242] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基；

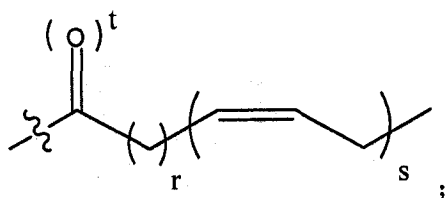
- [2243] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH；
 [2244] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；
 [2245] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；
 [2246] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；
 [2247] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；
 [2248] 各 Z 是 H、
 [2249]



- [2250] 条件是化合物中存在至少一个
 [2251]

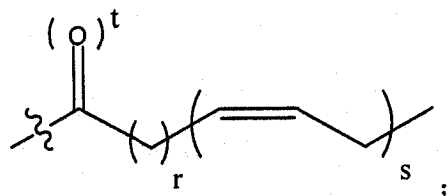


- [2252] 各 r 独立地是 2 或 3；
 [2253] 各 s 独立地是 5 或 6；
 [2254] 各 t 独立地是 0 或 1；
 [2255] 各 v 是 1 或 2；
 [2256] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。
 [2257] 在一些实施例中， W_1 是 O。在其它实施例中， W_1 是 NH。在一些实施例中， W_2 是 O。在其它实施例中， W_2 是 NH。在一些实施例中，a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；在一些实施例中，b 是 $O-Z$ ，Z 是
 [2258]



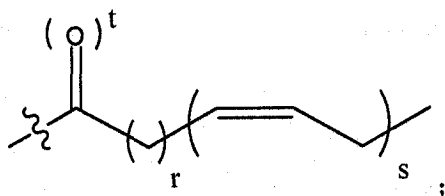
[2259] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 C(O)OH。在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[2260]



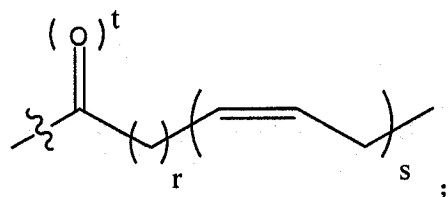
[2261] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[2262]



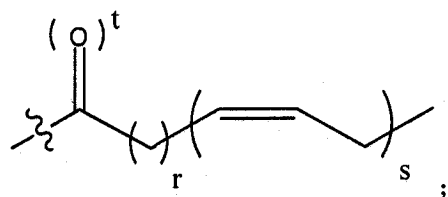
[2263] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2264]



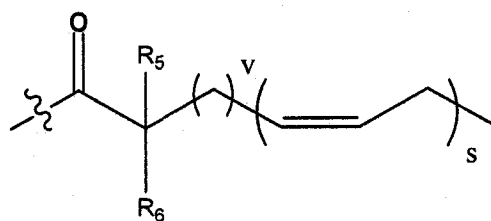
[2265] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2266]



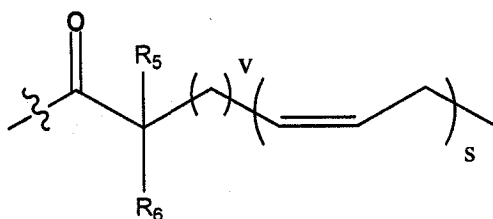
[2267] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2268]



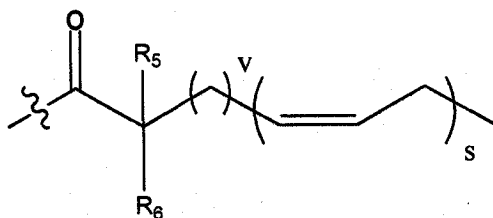
[2269] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2270]



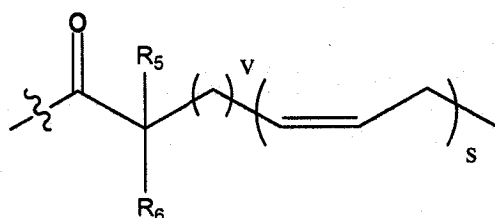
[2271] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2272]



[2273] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

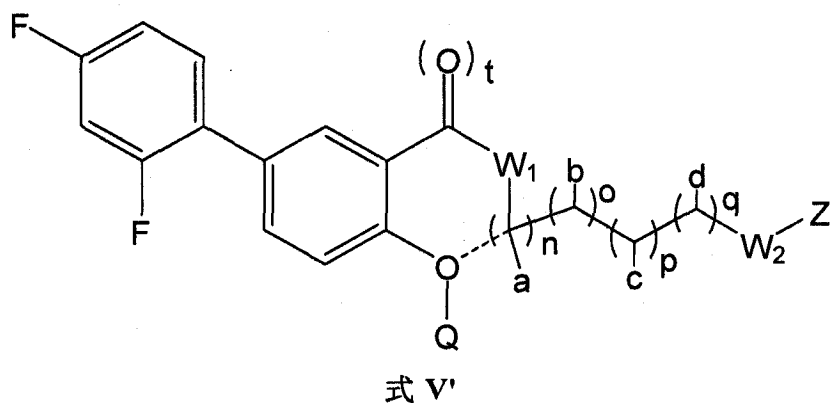
[2274]



[2275] 且 s 是 6。在一些实施例中, 至多一个 Z 是 H。在一些实施例中, Z 不是 H。在其它实施例中, Z 不是 $-C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, t 是 1。

[2276] 另一方面, 描述了式 V' 化合物:

[2277]



[2278] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[2279] 其中

[2280] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH;

[2281] ——— 表示任选的键, 当存在时则其要求 Q 是不存在;

[2282] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

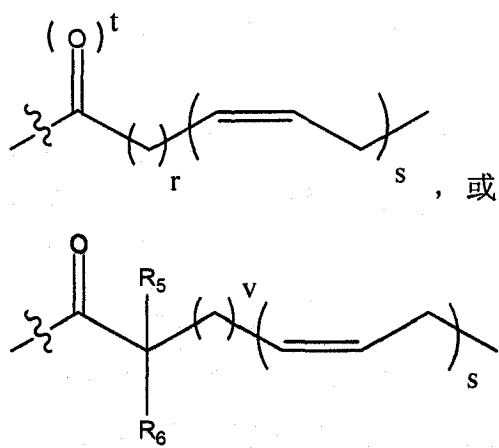
[2283] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;

[2284] d 是 H 或 $C(O)OH$;

[2285] n 、 o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

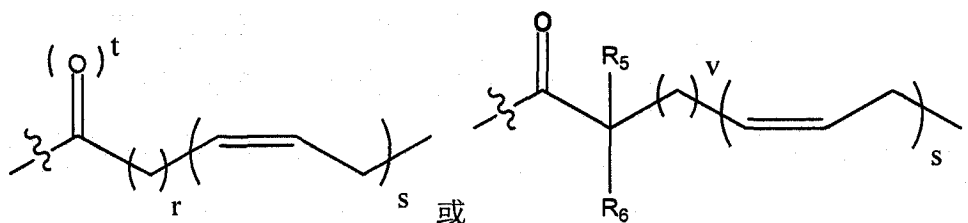
[2286] 各 Z 独立地是不存在、H、

[2287]



[2288] 条件是化合物中存在至少一个

[2289]



[2290] 各 r 独立地是 7；

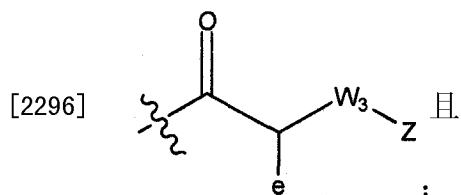
[2291] 各 s 独立地是 3；

[2292] 各 t 独立地是 0 或 1；

[2293] 各 v 是 1 或 2；

[2294] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1 - C_4 烷基、卤素、-OH、-C(O) C_1 - C_4 烷基、-O-芳基、-O-苄基、-OC(O) C_1 - C_4 烷基、- C_1 - C_3 烯、- C_1 - C_3 炔、-C(O) C_1 - C_4 烷基、 NH_2 、-NH(C_1 - C_3 烷基)、-N(C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-NH(C(O) C_1 - C_3 烷基)、-N(C(O) C_1 - C_3 烷基) $_2$ 、-SH、-S(C_1 - C_3 烷基)、-S(O) C_1 - C_3 烷基、-S(O) $_2$ C_1 - C_3 烷基；

[2295] Q 是不存在、C(O)CH $_3$ 、Z 或



[2297] e 是 H、-C(O)OH, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者。

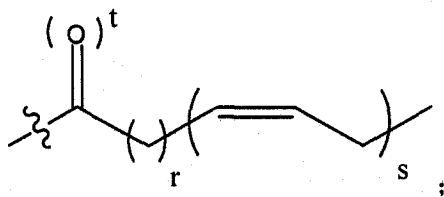
[2298] 在一些实施例中, W_1 是 O。在一些实施例中, W_1 是 NH。在一些实施例中, W_2 是 O。在一些实施例中, W_2 是 NH。

[2299] 在一些实施例中, W_1 是 N。在其它实施例中, W_1 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_1 是氧化的 N。

[2300] 在一些实施例中, W_2 是 N。在其它实施例中, W_2 是经 C_1 - C_6 烷基取代的 N。在其它实施例中, W_2 是氧化的 N。

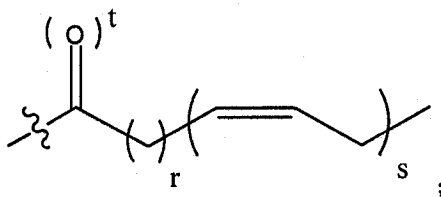
[2301] 在一些实施例中, ——— 表示一键。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH。在一些实施例中, b 是 O-Z, Z 是

[2302]



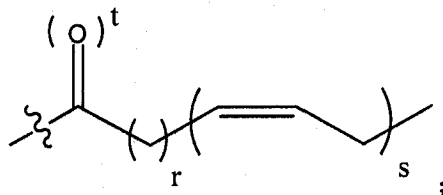
[2303] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 C(O)OH。在一些实施例中, n、o、p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[2304]



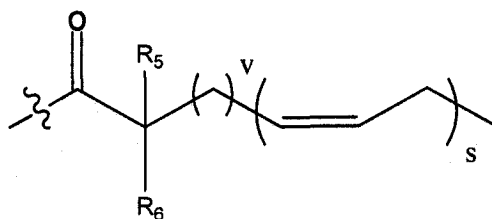
[2305] 且 r 是 7。在一些实施例中, Z 是

[2306]



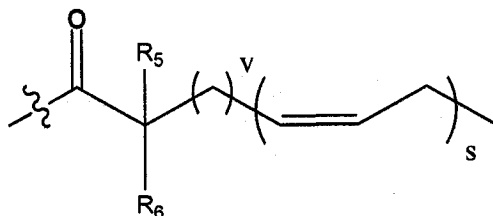
[2307] 且 s 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2308]



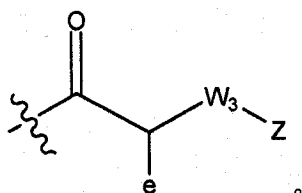
[2309] 且 r 是 7。在其它实施例中, Z 是

[2310]



[2311] 且 s 是 3。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 C(O)CH₃。在一些实施例中, Q 是 Z。在一些实施例中, Q 是

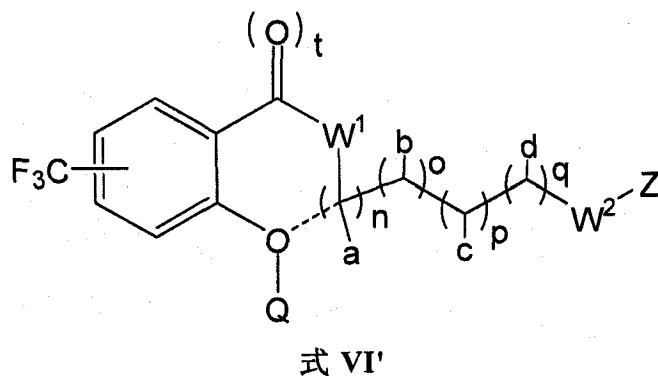
[2312]



[2313] 在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。在其它实施例中, e 是 $-C(O)OH$ 。在一些实施例中, W_3 是 $-NR-$ 。在一些实施例中, W_3 是 O。

[2314] 另一方面, 描述了式 VI' 化合物:

[2315]



[2316] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[2317] 其中

[2318] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH;

[2319] —— 表示任选的键, 当存在时其要求 Q 是不存在;

[2320] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

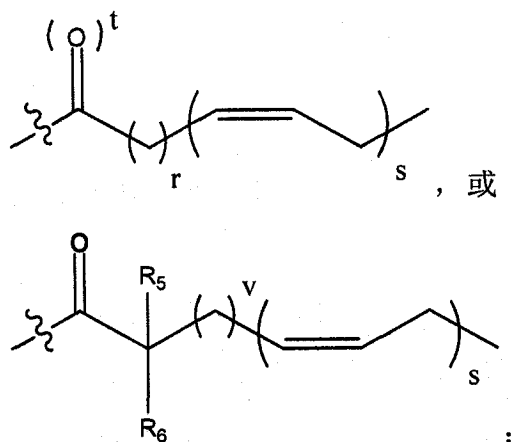
[2321] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;

[2322] d 是 H 或 $C(O)OH$;

[2323] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

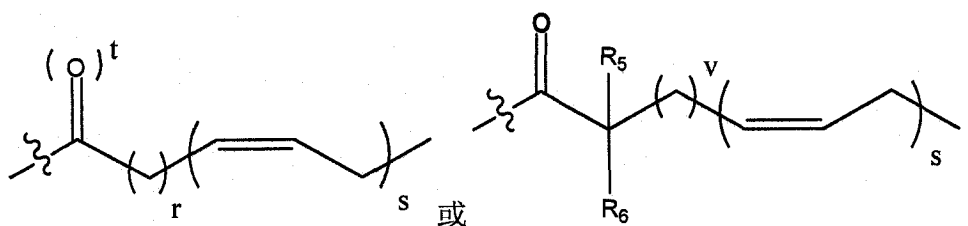
[2324] 各 Z 是 H、

[2325]



[2326] 条件是化合物中存在至少一个

[2327]



[2328] 各 r 独立地是 0、1、2 或 3；

[2329] 各 s 独立地是从 1 至 10 的整数；

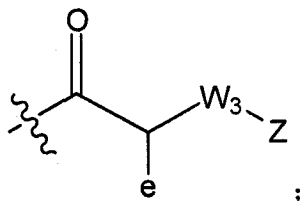
[2330] 各 t 独立地是 0 或 1；

[2331] 各 v 是 1 或 2；

[2332] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[2333] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、 Z 或

[2334]



[2335] e 是 H 、 $-C(O)OH$ ，或天然存在的氨基酸侧链中的任一者；

[2336] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ ；且

[2337] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基。

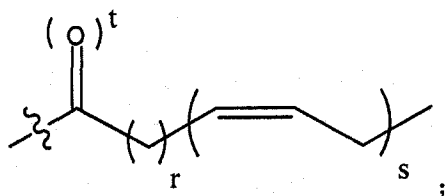
[2338] 在一些实施例中， W_1 是 O 。在其它实施例中， W_1 是 NH 。在一些实施例中， W_2 是 O 。在其它实施例中， W_2 是 NH 。

[2339] 在一些实施例中， W_1 是 N 。在其它实施例中， W_1 是经 C_1-C_6 烷基取代的 N 。在其它实施例中， W_1 是氧化的 N 。

[2340] 在一些实施例中， W_2 是 N 。在其它实施例中， W_2 是经 C_1-C_6 烷基取代的 N 。在其它实施例中， W_2 是氧化的 N 。

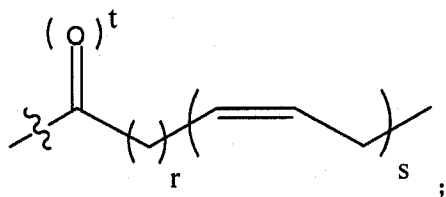
[2341] 在一些实施例中，----- 表示一键。在一些实施例中， a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， b 是 $O-Z$ ， Z 是

[2342]



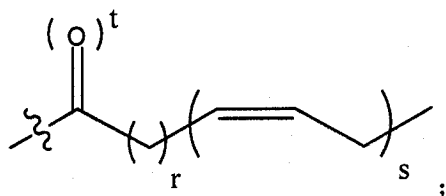
[2343] 且 t 是 1。在一些实施例中， d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中， n 是 0。在一些实施例中， Z 是

[2344]



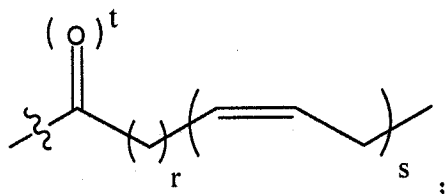
[2345] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[2346]



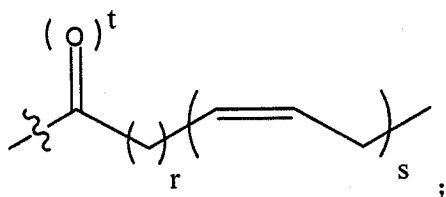
[2347] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2348]



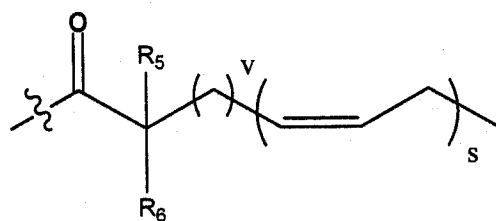
[2349] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2350]



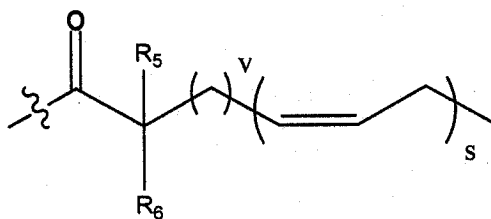
[2351] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2352]



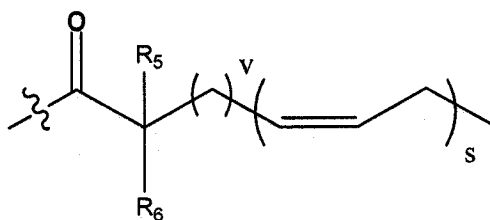
[2353] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2354]



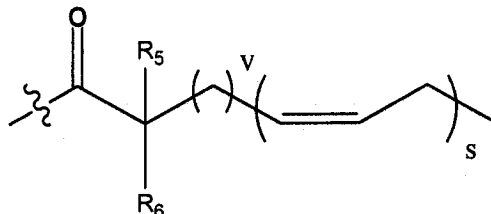
[2355] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2356]



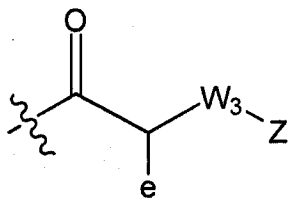
[2357] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

[2358]



[2359] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 H。在其它实施例中, Q 是 $C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, Q 是 Z 。在一些实施例中, Q 是

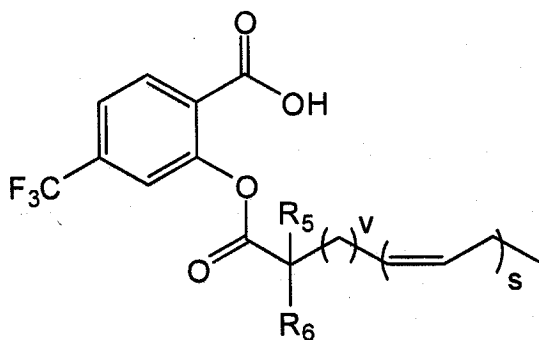
[2360]



[2361] 在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。在其它实施例中, e 是 $-C(O)OH$ 。在一些实施例中, W_3 是 $-NR-$ 。在一些实施例中, W_3 是 O。

[2362] 另一方面, 描述了式 VIa' 化合物:

[2363]



式 VIa'

[2364] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[2365] 其中

[2366] v 是 1 或 2;

[2367] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)

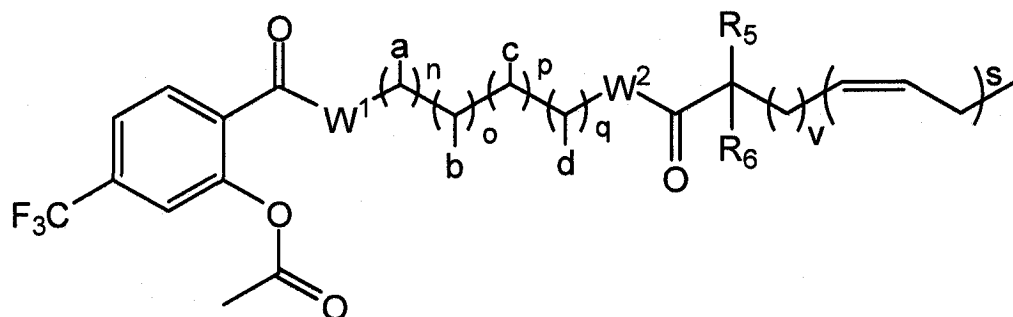
基)、 $-S(0)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(0)_2C_1-C_3$ 烷基;且

[2368] s 独立地是 5 或 6。

[2369] 在一些实施例中, r 是 2。在一些实施例中, r 是 3。在一些实施例中, s 是 5。在一些实施例中, s 是 6。

[2370] 另一方面,描述了式 VIb' 化合物:

[2371]



式 VIb'

[2372] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、对映体和立体异构体,

[2373] 其中

[2374] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、0 或 NH ;

[2375] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；

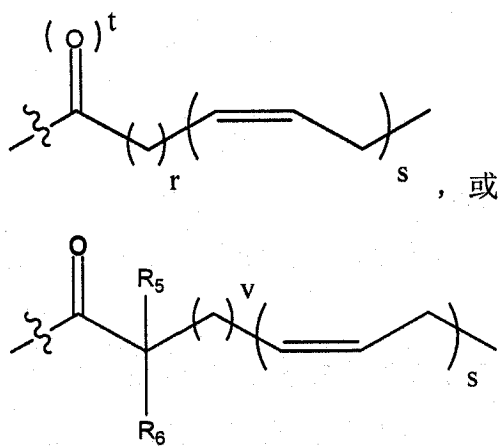
[2376] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[2377] d 是 H 或 C(O)OH;

[2378] n, o, p 和 q 各自独立地是 0 或 1 ;

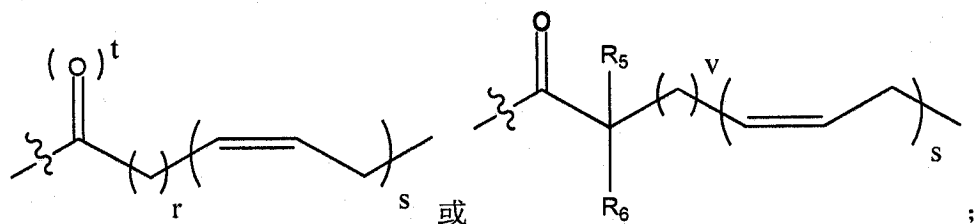
[2379] 各 Z 是 H、

[2380]



[2381] 条件是化合物中存在至少一个

[2382]



[2383] 各 r 独立地是 2 或 3；

[2384] 各 s 独立地是 5 或 6；

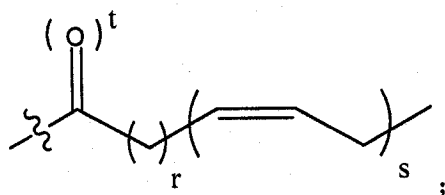
[2385] 各 t 独立地是 0 或 1；

[2386] 各 v 是 1 或 2；

[2387] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

[2388] 在一些实施例中， W_1 是 O 。在其它实施例中， W_1 是 NH 。在一些实施例中， W_2 是 O 。在其它实施例中， W_2 是 NH 。在一些实施例中， a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；在一些实施例中， b 是 $O-Z$ ， Z 是

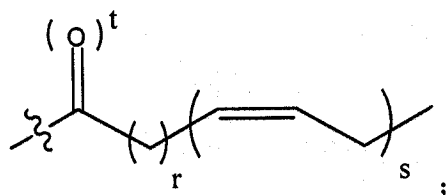
[2389]



[2390] 且 t 是 1。在一些实施例中， d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中， n 是 0。

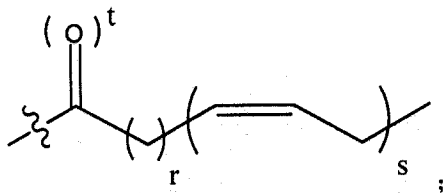
[2391] 在一些实施例中， Z 是

[2392]



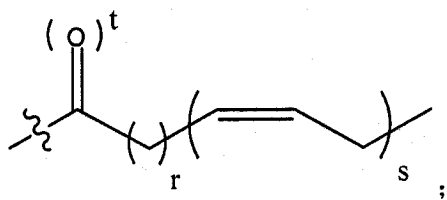
[2393] 且 r 是 2。在一些实施例中， Z 是

[2394]



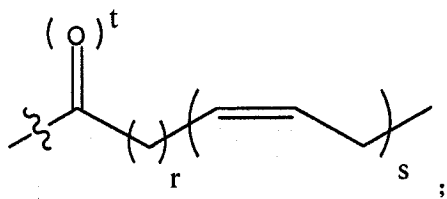
[2395] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2396]



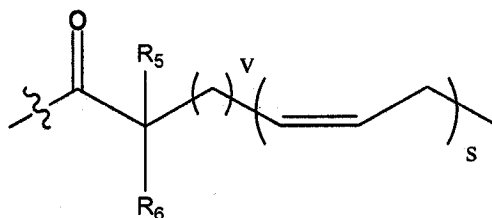
[2397] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2398]



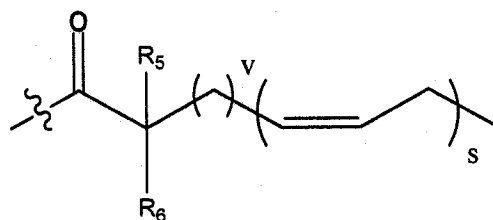
[2399] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2400]



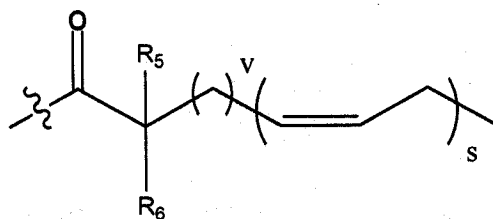
[2401] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2402]



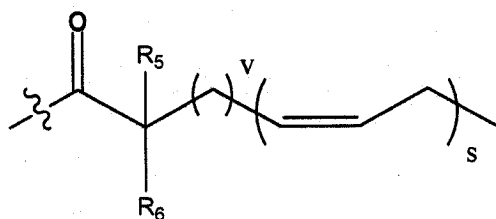
[2403] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2404]



[2405] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

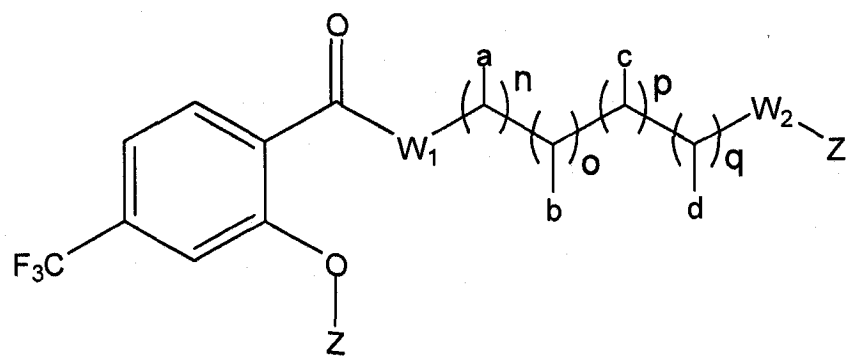
[2406]



[2407] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 不是 H。在一些实施例中, t 是 1。

[2408] 另一方面, 描述了式 VIc' 化合物:

[2409]



式 VIc'

[2410] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[2411] 其中

[2412] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH;

[2413] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

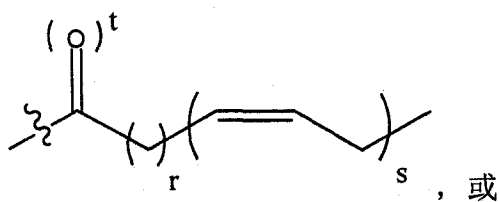
[2414] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;

[2415] d 是 H 或 $C(O)OH$;

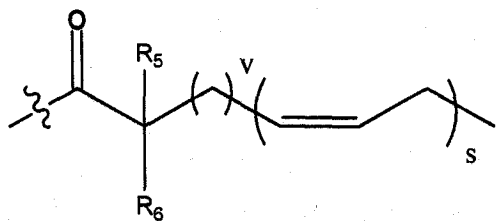
[2416] n 、 o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

[2417] 各 Z 独立地是不存在、H、

[2418]



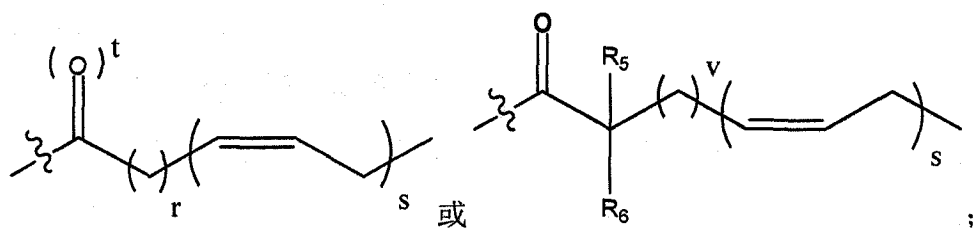
, 或



;

[2419] 条件是化合物中存在至少一个

[2420]



[2421] 各 r 独立地是 2 或 3；

[2422] 各 s 独立地是 5 或 6；

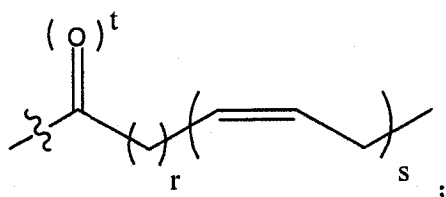
[2423] 各 t 独立地是 0 或 1；

[2424] 各 v 是 1 或 2；

[2425] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

[2426] 在一些实施例中， W_1 是 O 。在其它实施例中， W_1 是 NH 。在一些实施例中， W_2 是 O 。在其它实施例中， W_2 是 NH 。在一些实施例中， a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；在一些实施例中， b 是 $O-Z$ ， Z 是

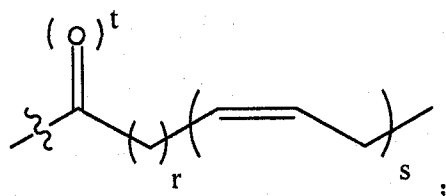
[2427]



[2428] 且 t 是 1。在一些实施例中， d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。

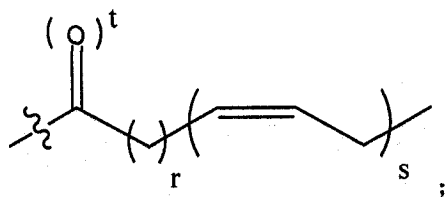
[2429] 在一些实施例中， n 是 0。在一些实施例中， Z 是

[2430]



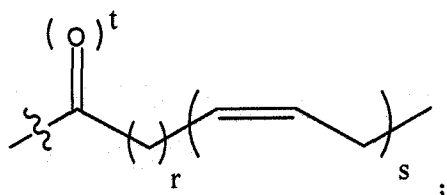
[2431] 且 r 是 2。在一些实施例中， Z 是

[2432]



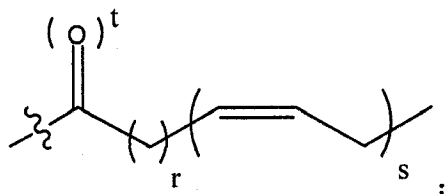
[2433] 且 r 是 3。在一些实施例中， Z 是

[2434]



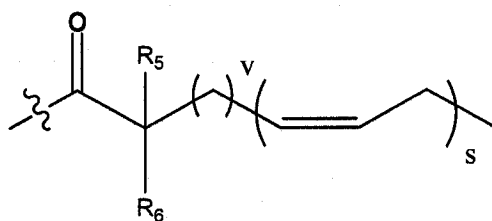
[2435] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2436]



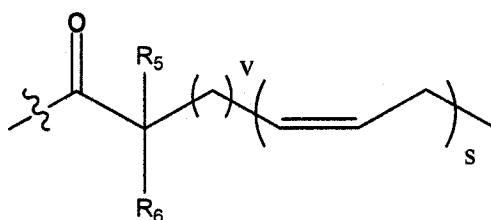
[2437] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2438]



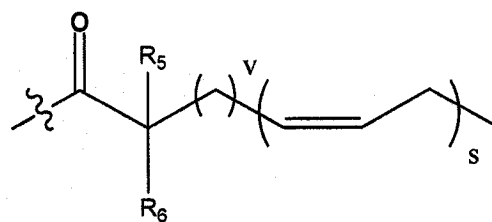
[2439] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2440]



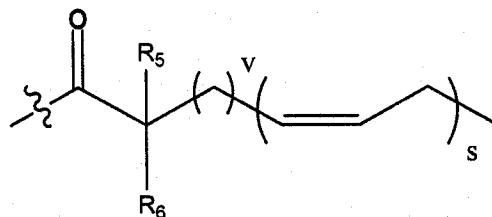
[2441] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2442]



[2443] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

[2444]

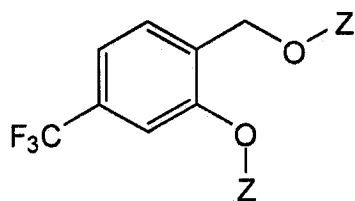


[2445] 且 s 是 6。在一些实施例中, 至多一个 Z 是 H。在一些实施例中, Z 不是 H。

[2446] 在其它实施例中, Z 不是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。在一些实施例中, t 是 1。

[2447] 另一方面,描述了式 VIId' 化合物:

[2448]



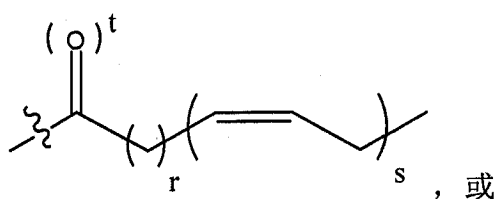
式 VIId'

[2449] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

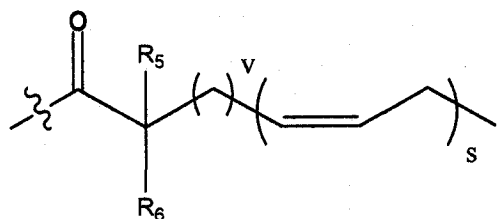
[2450] 其中

[2451] 各 Z 独立地是 H、

[2452]



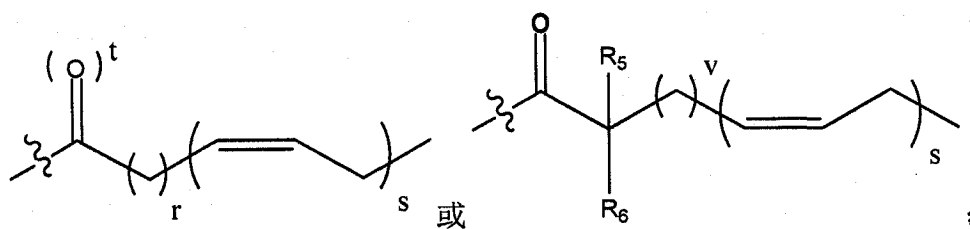
, 或



;

[2453] 条件是化合物中存在至少一个

[2454]



;

[2455] 各 r 独立地是 2 或 3;

[2456] 各 s 独立地是 5 或 6;

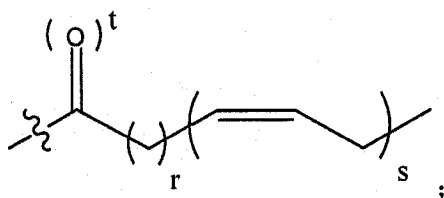
[2457] 各 t 独立地是 0 或 1;

[2458] 各 v 是 1 或 2;

[2459] R₅ 和 R₆ 各自独立地是氢、氘、C₁-C₄ 烷基、卤素、-OH、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-O- 芳基、-O- 苄基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-C₁-C₃ 烯、-C₁-C₃ 炔、-C(O)C₁-C₄ 烷基、NH₂、-NH(C₁-C₃ 烷基)、-N(C₁-C₃ 烷基)₂、-NH(C(O)C₁-C₃ 烷基)、-N(C(O)C₁-C₃ 烷基)₂、-SH、-S(C₁-C₃ 烷基)、-S(O)C₁-C₃ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基。

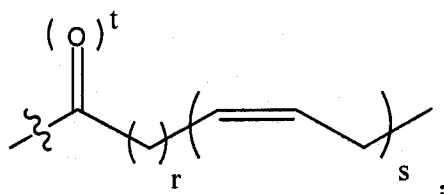
[2460] 在一些实施例中, Z 是

[2461]



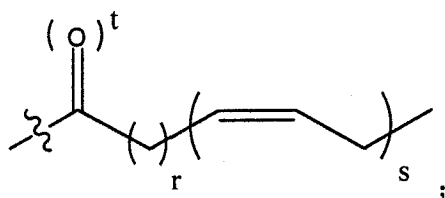
[2462] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[2463]



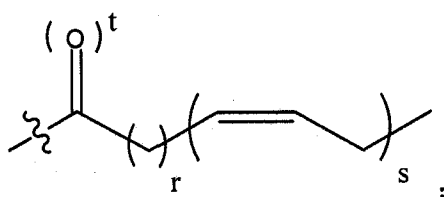
[2464] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2465]



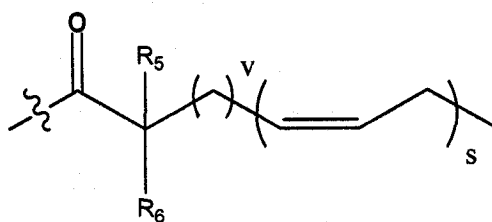
[2466] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2467]



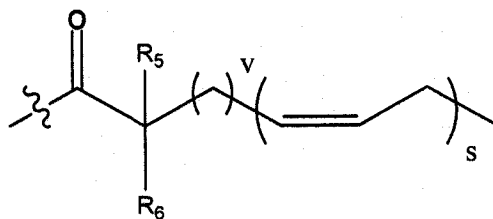
[2468] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2469]



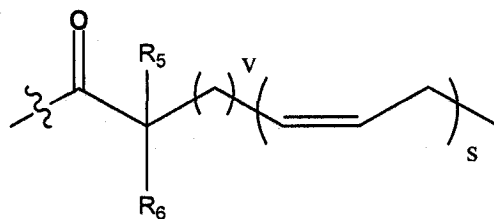
[2470] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2471]



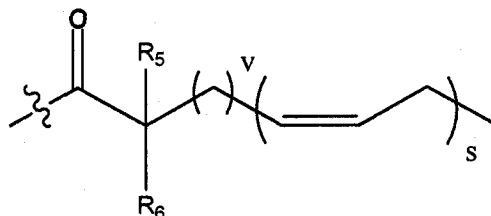
[2472] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2473]



[2474] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

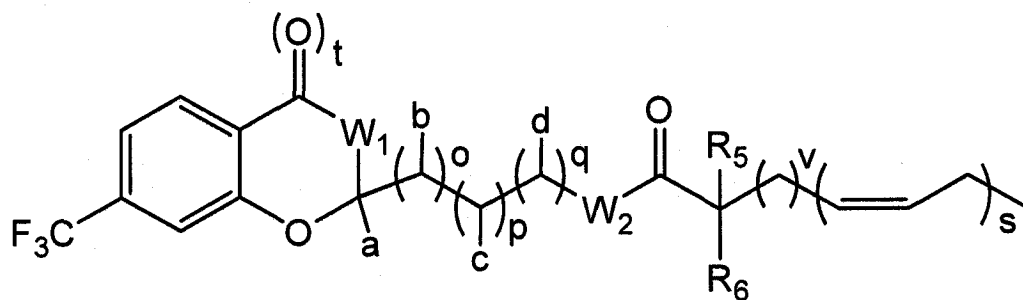
[2475]



[2476] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[2477] 另一方面, 描述了式 VIe' 化合物:

[2478]



式 VIe'

[2479] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[2480] 其中

[2481] W_1 是 O 或 NH;

[2482] W_2 是不存在、O 或 NH;

[2483] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$;

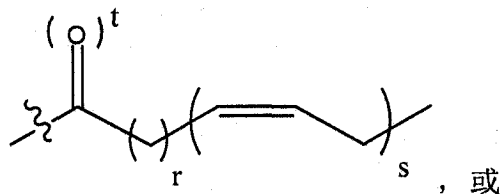
[2484] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$;

[2485] d 是 H 或 $C(O)OH$;

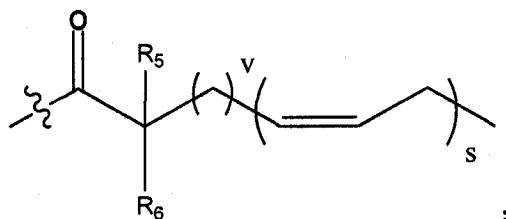
[2486] o 、 p 和 q 各自独立地是 0 或 1;

[2487] 各 Z 是 H、

[2488]

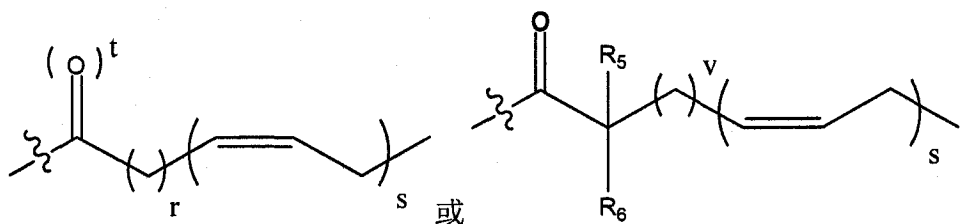


[2489]



[2490] 条件是化合物中存在至少一个

[2491]



[2492] 各 r 独立地是 2 或 3 ;

[2493] 各 s 独立地是 5 或 6 ;

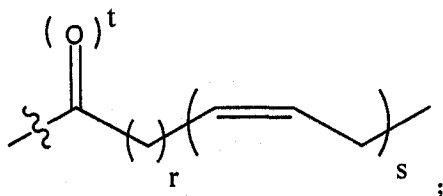
[2494] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[2495] 各 v 是 1 或 2 ;

[2496] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

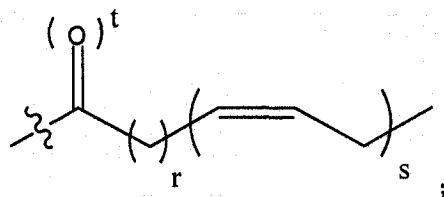
[2497] 在一些实施例中, W_1 是 O 。在其它实施例中, W_1 是 NH 。在一些实施例中, W_2 是 O 。在其它实施例中, W_2 是 NH 。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, b 是 $O-Z$, Z 是

[2498]



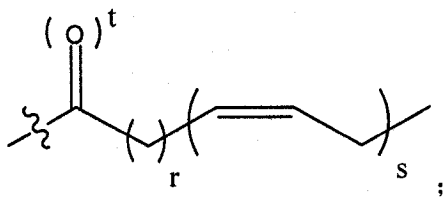
[2499] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[2500]



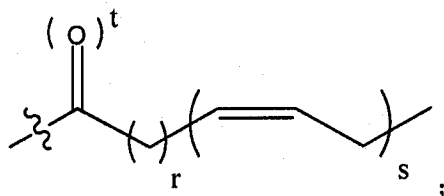
[2501] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[2502]



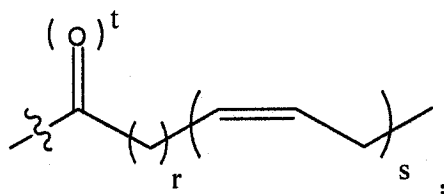
[2503] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2504]



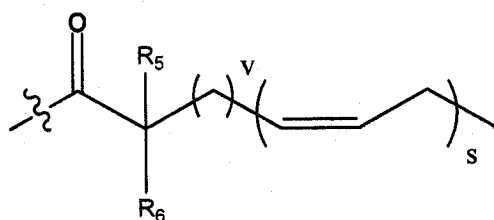
[2505] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

[2506]



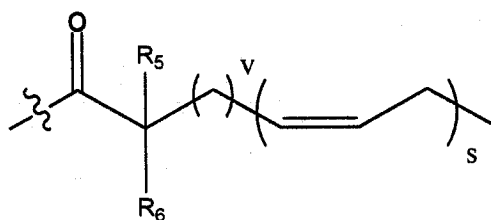
[2507] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

[2508]



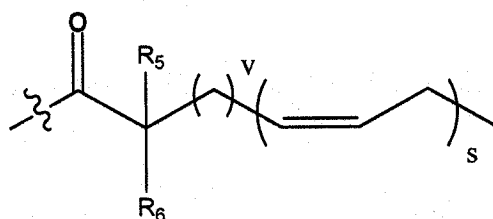
[2509] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

[2510]



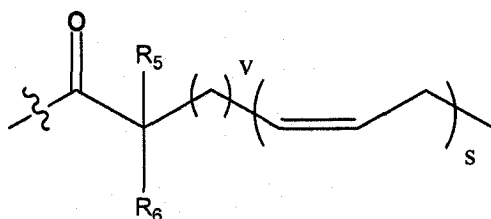
[2511] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2512]



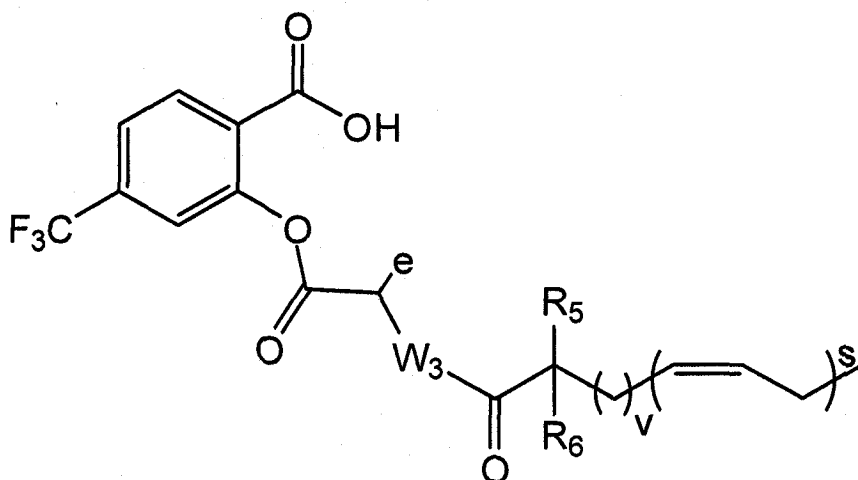
[2513] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

[2514]

[2515] 且 s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[2516] 另一方面,描述了式 VI f' 化合物:

[2517]



式 VI f'

[2518] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体;

[2519] 其中

[2520] e 是 H、 $-C(O)OH$, 或天然存在的氨基酸侧链中的任一者;[2521] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$; 且[2522] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基,[2523] 各 v 是 1 或 2;

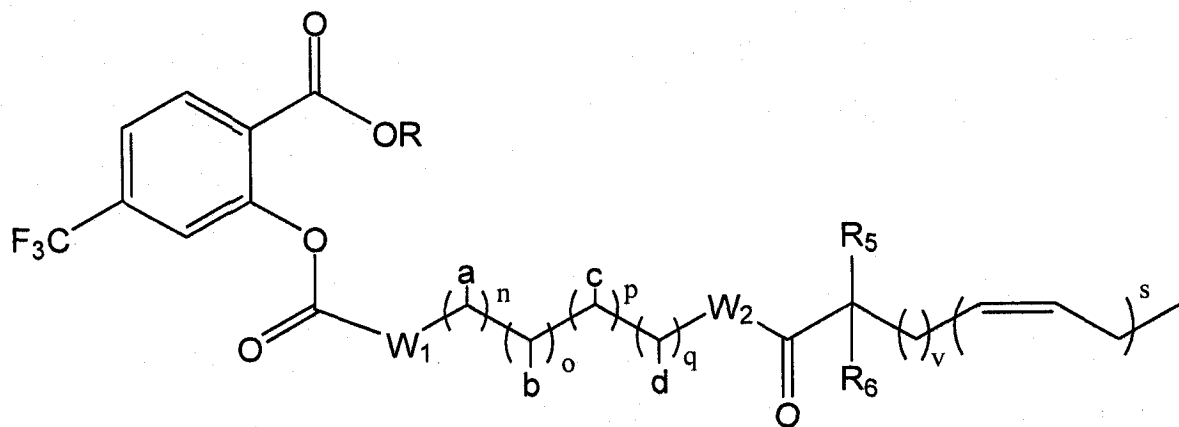
[2524] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O-$ 芳基、 $-O-$ 苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基; 且

[2525] s 是 5 或 6。

[2526] 在一些实施例中, W_3 是 O 。在一些实施例中, e 是仲丁基。在其它实施例中, e 是 $-C(O)OH$ 。在其它实施例中, e 是 H。在一些实施例中, W_3 是 $-NR-$ 。在一些实施例中, W_3 是 O 。在一些实施例中, r 是 2。在一些实施例中, r 是 3。在一些实施例中, s 是 5。在一些实施例中, s 是 6。在一些实施例中, t 是 1。

[2527] 另一方面,描述了式 VI g' 化合物:

[2528]



式 VIg'

[2529] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[2530] 其中

[2531] R 是 H 或 C₁-C₃ 烷基；

[2532] W₁ 和 W₂ 各自独立地是不存在、O 或 NH；

[2533] a 和 c 各自独立地是 H、CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 或 C(O)OH；

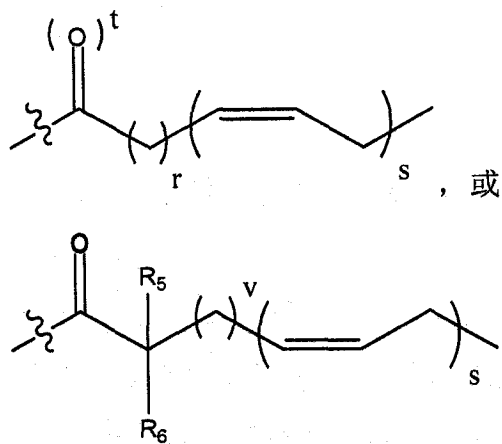
[2534] b 是 H、CH₃、C(O)OH 或 O-Z；

[2535] d 是 H 或 C(O)OH；

[2536] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

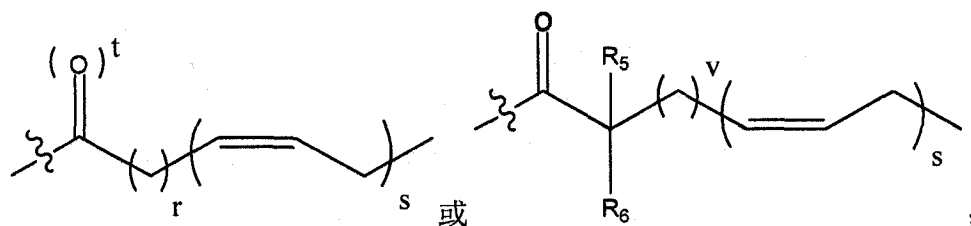
[2537] 各 Z 是 H、

[2538]



[2539] 条件是化合物中存在至少一个

[2540]



[2541] 各 r 独立地是 2 或 3 ;

[2542] 各 s 独立地是 5 或 6 ;

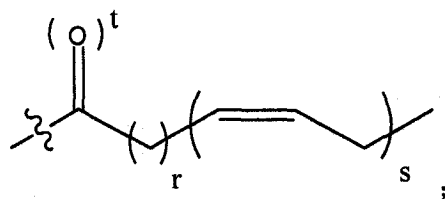
[2543] 各 t 独立地是 0 或 1 ;

[2544] 各 v 是 1 或 2 ;

[2545] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基。

[2546] 在一些实施例中, W_1 是 O 。在其它实施例中, W_1 是 NH 。在一些实施例中, W_2 是 O 。在其它实施例中, W_2 是 NH 。在一些实施例中, a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$; 在一些实施例中, b 是 $O-Z$, Z 是

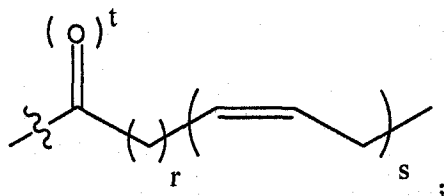
[2547]



[2548] 且 t 是 1。在一些实施例中, d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中, n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。

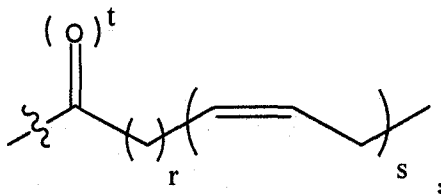
[2549] 在一些实施例中, n 是 0。在一些实施例中, Z 是

[2550]



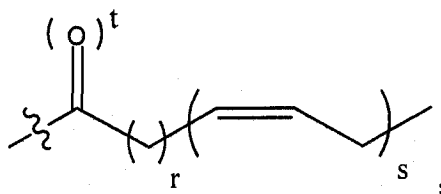
[2551] 且 r 是 2。在一些实施例中, Z 是

[2552]



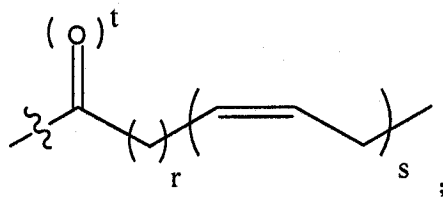
[2553] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2554]

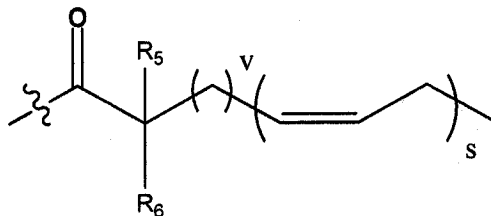


[2555] 且 s 是 5。在一些实施例中, Z 是

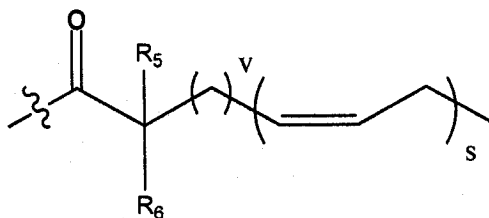
[2556]

[2557] 且 s 是 6。在一些实施例中, Z 是

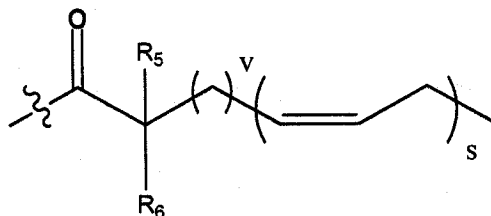
[2558]

[2559] 且 r 是 2。在其它实施例中, Z 是

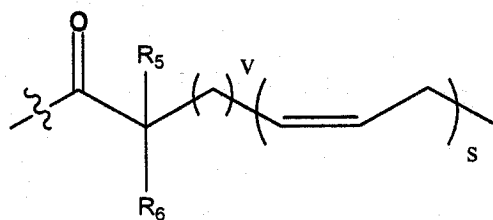
[2560]

[2561] 且 r 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2562]

[2563] 且 s 是 5。在其它实施例中, Z 是

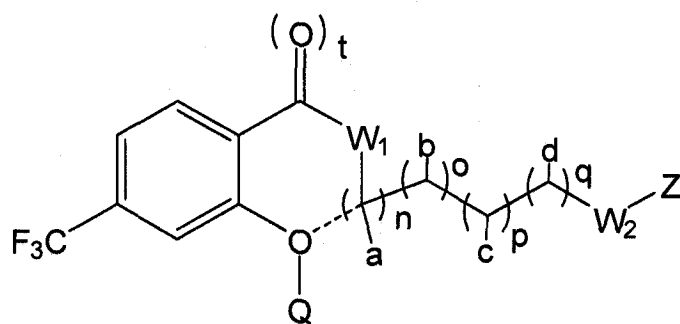
[2564]



[2565] 且 s 是 6。在一些实施例中, 至多一个 Z 是 H。在一些实施例中, Z 不是 H。在其它实施例中, Z 不是 $-C(O)CH_3$ 。在一些实施例中, t 是 1。

[2566] 另一方面, 描述了式 VII' 化合物:

[2567]



式 VII'

[2568] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、对映体和立体异构体；

[2569] 其中

[2570] W_1 和 W_2 各自独立地是不存在、O 或 NH；

[2571] —— 表示任选的键，当存在时则其要求 Q 是不存在；

[2572] a 和 c 各自独立地是 H、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ ；

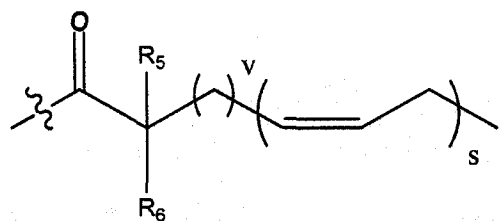
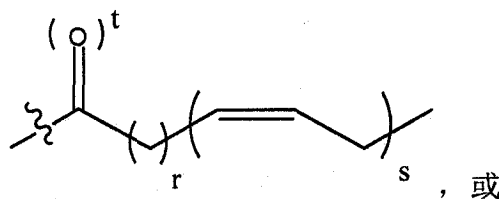
[2573] b 是 H、 CH_3 、 $C(O)OH$ 或 $O-Z$ ；

[2574] d 是 H 或 $C(O)OH$ ；

[2575] n、o、p 和 q 各自独立地是 0 或 1；

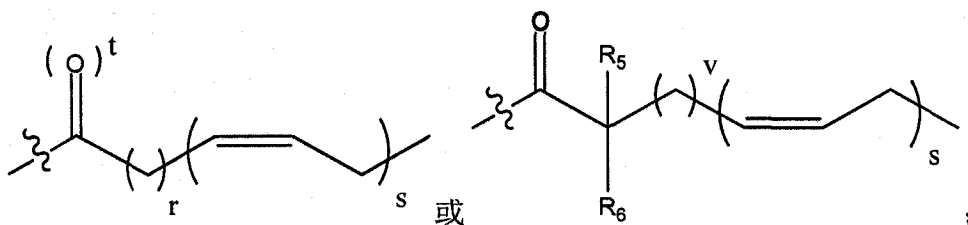
[2576] 各 Z 是 H、

[2577]



[2578] 条件是化合物中存在至少一个

[2579]



[2580] 各 r 独立地是 7；

[2581] 各 s 独立地是 3；

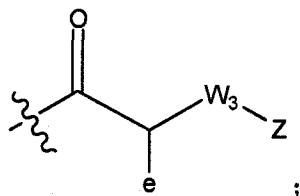
[2582] 各 t 独立地是 0 或 1；

[2583] 各 v 是 1 或 2；

[2584] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、氘、 C_1-C_4 烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -苄基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烯、 $-C_1-C_3$ 炔、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1-C_3$ 烷基)、 $-N(C(O)C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_3$ 烷基)、 $-S(O)C_1-C_3$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_3$ 烷基；

[2585] Q 是不存在、 $C(O)CH_3$ 、 Z 或

[2586]



[2587] W_3 是不存在、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ ；

[2588] R 是 H 或 C_1-C_3 烷基；且

[2589] e 是 H 、 $-C(O)OH$ ，或天然存在的氨基酸侧链中的任一者。

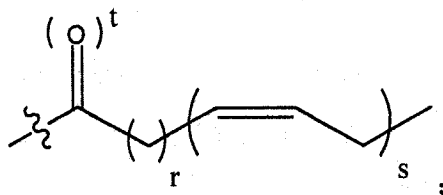
[2590] 在一些实施例中， W_1 是 O 。在一些实施例中， W_1 是 NH 。在一些实施例中， W_2 是 O 。在一些实施例中， W_2 是 NH 。

[2591] 在一些实施例中， W_1 是 N 。在其它实施例中， W_1 是经 C_1-C_6 烷基取代的 N 。在其它实施例中， W_1 是氧化的 N 。

[2592] 在一些实施例中， W_2 是 N 。在其它实施例中， W_2 是经 C_1-C_6 烷基取代的 N 。在其它实施例中， W_2 是氧化的 N 。

[2593] 在一些实施例中， $-----$ 表示一键。在一些实施例中， a 和 c 各自独立地是 H 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， b 是 $O-Z$ ， Z 是

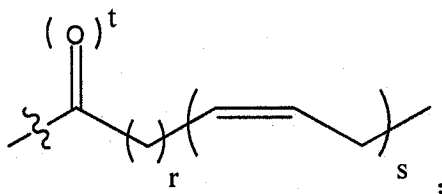
[2594]



[2595] 且 t 是 1。在一些实施例中， d 是 $C(O)OH$ 。在一些实施例中， n 、 o 、 p 和 q 各自是 1。

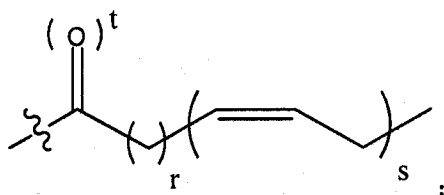
[2596] 在一些实施例中， n 是 0。在一些实施例中， Z 是

[2597]



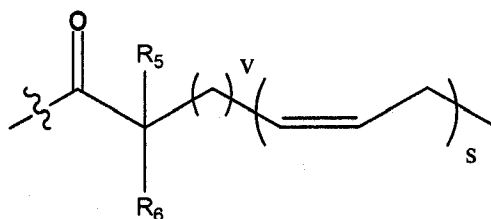
[2598] 且 r 是 7。在一些实施例中， Z 是

[2599]



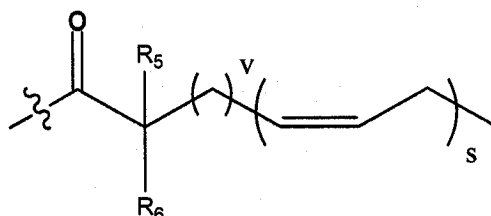
[2600] 且 s 是 3。在一些实施例中, Z 是

[2601]



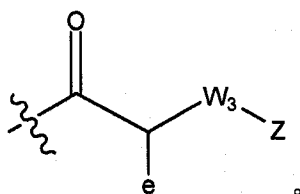
[2602] 且 r 是 7。在其它实施例中, Z 是

[2603]



[2604] 且 s 是 3。在一些实施例中, t 是 1。在一些实施例中, Q 是 C(O)CH₃。在一些实施例中, Q 是 Z。在一些实施例中, Q 是

[2605]



[2606] 在一些实施例中, e 是天然存在的氨基酸侧链中的任一者。在一些实施例中, e 是 H。在其它实施例中, e 是 -C(O)OH。在一些实施例中, W₃ 是 -NR-。在一些实施例中, W₃ 是 O。

[2607] 在任一以上各式中, 任何一个或多个 H 可以用氘取代。还应当理解, 在任一以上各式中甲基取代基可以用 C₁-C₆ 烷基取代。

[2608] 使用本发明化合物的方法

[2609] 本发明也包括用于在细胞中上调抗炎途径和下调促炎途径的方法。

[2610] 在一个实施例中, 所述方法包括使细胞与足以在细胞中上调抗炎途径和下调促炎途径的量的本发明化合物接触。总的来说, 可以使用具有或能够具有炎性活性或能够表达 NF-κB 的任何细胞。细胞可以任何形式提供。例如, 可以在体外、离体或体内提供细胞。可以使用本领域已知的任何方法测量炎性活性, 例如, 如描述在陈 (Tran P. O.) 等, 糖尿病 (Diabetes), 51;1772-8, 2002 中的方法。能够具有炎性活性的细胞的说明性实例包括但不限于: 包括单核细胞、巨噬细胞、T-细胞、Th-1、Th-2、Th-17、Treg、淋巴细胞在内的免疫细胞, 脾细胞、肌肉细胞、脂肪 (adipose/fat) 细胞, 血管细胞 (例如内皮细胞或周细胞)、骨细

胞、牙龈细胞、神经细胞、脑细胞、神经胶质细胞、星形细胞、神经细胞、肝细胞、肾细胞、包括胰岛细胞的胰腺细胞（例如 β 细胞）、肺细胞、心细胞、乳腺细胞、膀胱细胞、胃细胞、结肠细胞、直肠细胞、小肠细胞、皮肤细胞、食管细胞、眼细胞、喉细胞、子宫细胞、卵巢细胞、前列腺细胞、腱细胞、骨髓细胞、血液细胞、淋巴细胞、睾丸细胞、阴道细胞和赘生性细胞。

[2611] 本发明还提供用于抑制、预防或治疗个体的炎症或炎性疾病的方法。炎症可以与炎性疾病或炎症所促成的疾病相关。炎性疾病可以在身体组织出现炎症之处产生。这些疾病包括局部炎性应答和全身性炎症。这种疾病的实例包括但不限于：器官移植排斥；器官移植所致的再氧化损伤（参见格鲁普 (Grupp) 等，分子与细胞心脏病学杂志 (J. Mol. Cell Cardiol.) 31:297-303(1999))，包括但不限于以下器官移植：心、肺、肝和肾；慢性关节炎性疾病，包括关节炎、类风湿性关节炎、与增加的骨吸收相关的骨关节炎和骨疾病；炎性肠病，例如回肠炎、溃疡性结肠炎、巴雷特综合征和克罗恩病；炎性肺病，例如哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性气道疾病、和囊性纤维化；眼部炎性疾病，包括角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、葡萄膜炎、交感性眼炎和眼内炎；慢性牙龈炎性疾病，包括龈炎和牙周炎；肾部炎性疾病，包括尿毒症并发症、肾小球肾炎和肾病；皮肤炎性疾病，包括硬皮病、银屑病和湿疹；中枢神经系统炎性疾病，包括慢性神经系统脱髓鞘病、多发性硬化、AIDS 相关的神经变性和阿尔兹海默病、感染性脑膜炎、脑脊髓炎、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化和病毒性脑炎或自身免疫性脑炎。代谢疾病，例如 II 型糖尿病；I 型糖尿病的预防；血脂障碍；高甘油三酯血症；糖尿病并发症，包括但不限于青光眼、视网膜病、黄斑水肿 (macula edema)、肾病（例如微白蛋白尿和进行性糖尿病肾病）、多发性神经病、糖尿病神经病、动脉粥样硬化冠状动脉病、外周动脉病、非酮症高血糖性高渗性昏迷 (nonketotic hyperglycemic hyperosmolar coma)、单神经病、自主神经病、关节问题和皮肤或粘膜并发症，例如感染、胫斑 (shin spot)、念珠菌感染或糖尿病脂性渐进性坏死 (necrobiosis lipoidica diabetorum)；免疫复合物血管炎、全身性红斑狼疮；心脏炎性疾病，例如心肌病、缺血性心脏病、高胆固醇血症和动脉粥样硬化；以及可以具有重要的炎性组分的各种其它疾病，包括先兆子痫；慢性肝衰竭、脑和脊髓创伤和癌症。炎性疾病也可以是身体的全身性炎症，例示为革兰氏阳性或革兰氏阴性休克 (shock)、出血性或过敏性休克或在对促炎细胞因子的应答中由癌症化疗诱导的休克，例如与促炎细胞因子相关的休克。这些休克可以例如由作为癌症治疗投与的化疗剂诱导。其它病症包括抑郁、肥胖症、变应性疾病、急性心血管事件、心律不齐、猝死的预防、肌肉萎缩疾病（例如杜氏肌营养不良）、炎性肌病（例如皮肌炎、包涵体肌炎和多发性肌炎）和癌性恶病质 (cancer cachexia)。手术和创伤所致的炎症也可以用本发明化合物治疗。

[2612] 在一些实施例中，投与个体有效量的本发明化合物。

[2613] 本发明也包括用于治疗或预防炎性疾病的药物组合物，或用于抑制炎症活性或这些活性中的多于一种活性的药物组合物。所述组合物可适于内用，且包含有效量的本发明化合物和药学上可接受的载剂。本发明化合物是特别有用的，因为它们显示了非常低的外周毒性或无外周毒性。

[2614] 本发明化合物可各自以足以在个体中治疗或预防炎性疾病或再灌注疾病和 / 或预防其发展的量投与。

[2615] 本发明化合物的投与可以经用于治疗剂的任何投与模式完成。这些模式包括全身

投与或局部投与,例如口服、鼻、肠胃外、透皮、皮下、阴道、颊、直肠或局部投与模式。

[2616] 取决于意欲的投与模式,组合物可以是固体、半固体或液体剂型,例如,注射剂、片剂、栓剂、丸剂、定时释放胶囊、酞剂、酞剂、乳剂、糖浆、粉剂、液体、悬浮液等,有时是以单位剂量投与且与常规药物规范一致。同样,它们也可以静脉内(推注和输注)、腹膜内、皮下或肌肉形式投与,均使用药物领域技术人员熟知的形式。

[2617] 说明性药物组合物是片剂和明胶胶囊,其包含本发明化合物和药学上可接受的载剂,例如 a) 稀释剂,例如纯净水、甘油三酯油(例如氢化的或部分氢化的植物油或其混合物)、玉米油、橄榄油、葵花油、红花油、鱼油(例如 EPA 或 DHA)、或它们的酯或甘油三酯或其混合物、 Ω -3 脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和 / 或甘氨酸;b) 润滑剂,例如硅石、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和 / 或聚乙二醇;也用于片剂;c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖(例如葡萄糖或 β 乳糖)、玉米增甜剂、天然的和合成的胶(例如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、蜡和 / 或聚乙烯吡咯烷酮,如果需要的话;d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸(algiic acid)或其钠盐,或泡腾合剂;e) 吸收剂、着色剂、增味剂和增甜剂;f) 乳化剂或分散剂,例如吐温 80、聚乙二醇-8-甘油辛酸/癸酸酯(Labrasol)、HPMC、DOSS、己酰 909、中链甘油三酯(labrafac)、油酸聚乙二醇甘油酯(labrafil)、油酸甘油酯(peceol)、二乙二醇单乙基醚(transcutol)、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、月桂酸聚乙二醇甘油酯(gelucire)、维生素 E TGPS 或其它可接受的乳化剂;和 / 或 g) 增强化合物的吸收的试剂,例如环糊精、羟丙基环糊精、PEG400、PEG200。

[2618] 液体组合物,特别是可注射的组合物可以例如通过溶解、分散等来制备。例如,将本发明化合物溶解于药学上可接受的溶剂中或与药学上可接受的溶剂混合,从而形成可注射的等渗溶液或悬浮液,所述药学上可接受的溶剂例如水、生理盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等。蛋白如白蛋白、乳糜微粒颗粒或血清蛋白可以用于溶解本发明化合物。

[2619] 本发明化合物也可以配制为栓剂,其可以使用聚亚烷基二醇如丙二醇作为载剂由脂肪乳剂或悬浮液制备。

[2620] 本发明化合物也可以脂质体递送系统的形式投与,例如小型单层脂囊、大型单层脂囊和多层脂囊。脂质体可以由多种磷脂形成,所述磷脂含有胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱。在一些实施例中,脂质组分的膜用药物水溶液水合以形成包封药物的脂质层,如美国专利第 5,262,564 号中所描述。

[2621] 本发明化合物也可以通过使用单克隆抗体作为与本发明化合物偶合的个别载剂来递送。本发明化合物也可以与作为可靶向的药物载剂的可溶聚合物偶合。这些聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺(aspanamide)苯酚、或经棕榈酰基残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,本发明化合物也可以偶合到一类生物可降解的聚合物,用于达到药物的控制释放,所述聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯、和水凝胶的交联的或两亲性嵌段共聚物。在一个实施例中,本发明化合物不共价地连接到聚合物,例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯。

[2622] 肠胃外可注射投与通常用于皮下、肌肉或静脉内注射和输注。注射剂可以常规形

式制备为液体溶液或悬浮液,或适合在注射前溶解于液体中的固体形式。

[2623] 组合物可以分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备,且本发明药物组合物可以含有按重量计或体积计约 0.1%至约 99%,约 5%至约 90%,或约 1%至约 20%的本发明化合物。

[2624] 使用本发明化合物的给药方案根据多种因素选择,所述因素包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和药物状况;欲治疗的病况的严重性;投与途径;患者的肾功能或肝功能;和使用的本发明的具体化合物。具有本领域普通技术的医生或兽医可以容易地确定预防病况、消除病况或停止病况进展所需要的药物的有效量,并开出处方。

[2625] 当用于指定效应时,本发明的有效剂量的范围是每天约 20mg 至约 5000mg 的本发明化合物。用于体内或体外使用的组合物可以含有约 20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500 或 5000mg 的本发明化合物。在一个实施例中,组合物是呈可以压痕的片剂形式。本发明化合物的有效血浆水平可以在每天约 0.002mg 至约 100mg/kg 体重的范围内。本发明化合物的合适的剂量可以如古德曼 (L. S. Goodman) 等,治疗的药理学基础 (The Pharmacological Basis of Therapeutics),201-26 (第 5 版,1975) 中所陈述来确定。

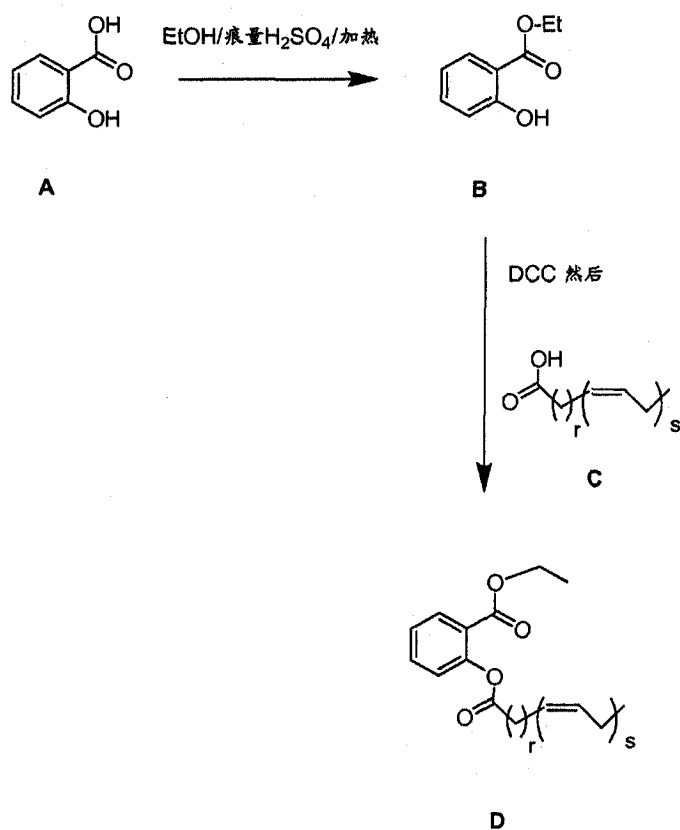
[2626] 本发明化合物可以单一日剂量投与,或总的日剂量可以每日两次、三次或四次的分开的剂量来投与。此外,本发明化合物可以鼻内形式经合适的鼻内媒剂的局部使用来投与,或经透皮途径使用本领域普通技术人员熟知的透皮贴片的那些形式来投与。为了以透皮递送系统的形式投与,在整个给药方案中,剂量投与可以是连续的而不是间断的。其它说明性局部制剂包括乳膏、软膏、洗剂、气溶胶喷雾剂和凝胶,其中本发明化合物的浓度在约 0.1%至约 15% (w/w 或 w/v) 的范围内。

[2627] 制备脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物的方法

[2628] 用于制备式 I、式 Ia、式 Ib、式 Ic、式 Id、式 Ie、式 If、式 Ig 和式 II 的脂肪酸乙酰化的水杨酸酯衍生物的合成路径的实例陈述在以下实例中并概括在方案 1-4 中。

[2629] 方案 1

[2630]

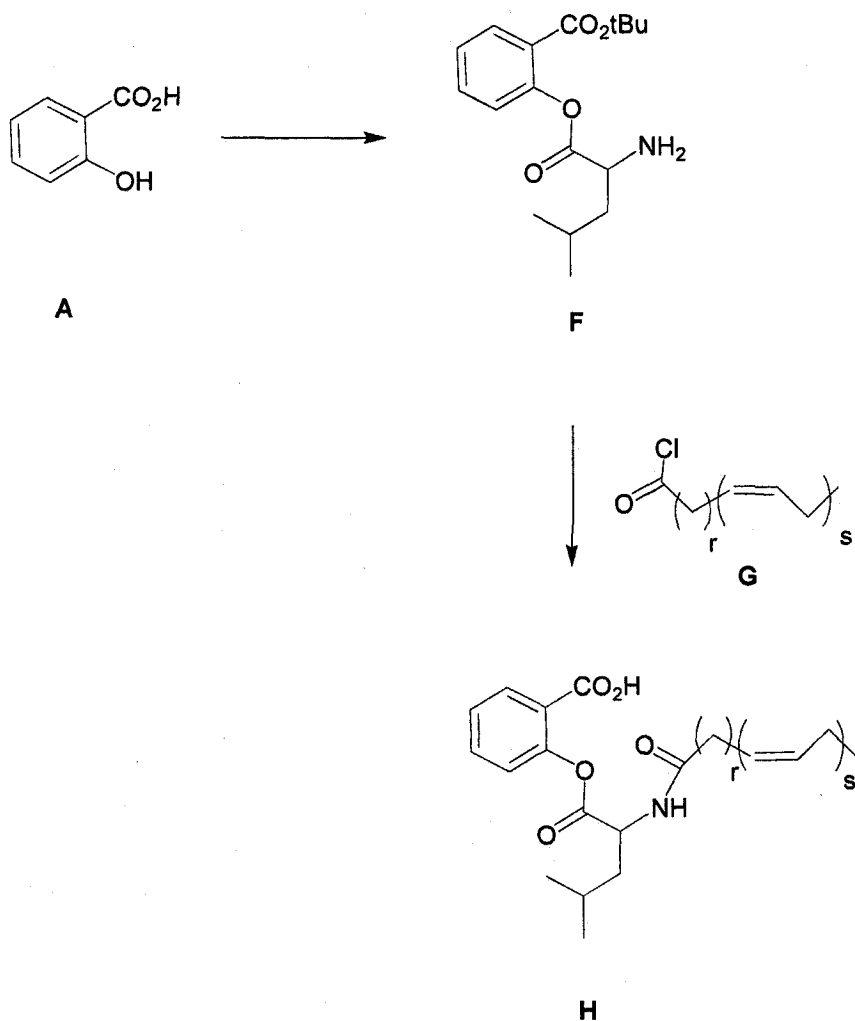


[2631] 其中 r 和 s 如上文对式 I、式 Ia、式 Ib、式 Ic、式 Id、式 Ie、式 If、式 Ig 和式 II 所定义。

[2632] 化合物 A 可以在酸催化剂和合适的醇如乙醇的存在下酯化以得到酯 B。用偶合试剂如 DCC、CDI 或 EDC，任选地用叔胺碱和 / 或催化剂如 DMAP 活化化合物 B，随后加入式 C 的脂肪酸得到式 D 化合物。或者，化合物 A 可以用苄基溴在碱如 CsCO_3 的存在下酯化，然后接受方案 1 的剩余步骤。例如使用 Pd/C 和 H_2 氢解从 A 衍生的苄基酯，可以得到式 D 化合物的游离酸。

[2633] 方案 2

[2634]

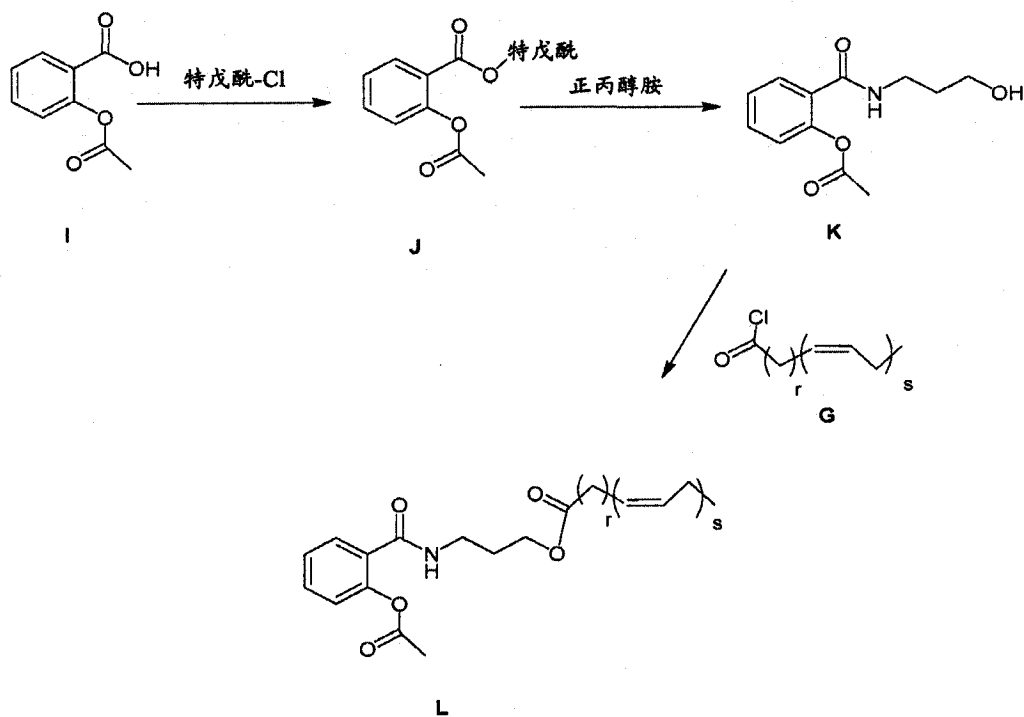


[2635] 其中 r 和 s 如上文对式 I、式 Ia、式 Ib、式 Ic、式 Id、式 Ie、式 If、式 Ig、式 II 和式 III 的化合物所定义。

[2636] 化合物 A 可以在酸催化剂和合适的保护性醇如叔丁醇的存在下酯化,随后偶合到活化的氨基酸上以得到化合物 F。氨基化合物 F 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 H 化合物。使用以下揭示的方法可以脱除酯的保护基:格林 (Greene) 等,有机化学中的保护基 (Protecting Groups in Organic Chemistry),第 4 版,约翰威立父子出版公司 (Wiley & Sons),新泽西州霍波肯 (Hoboken, NJ) (2007)。参见例如本书第 5 章。

[2637] 方案 3

[2638]

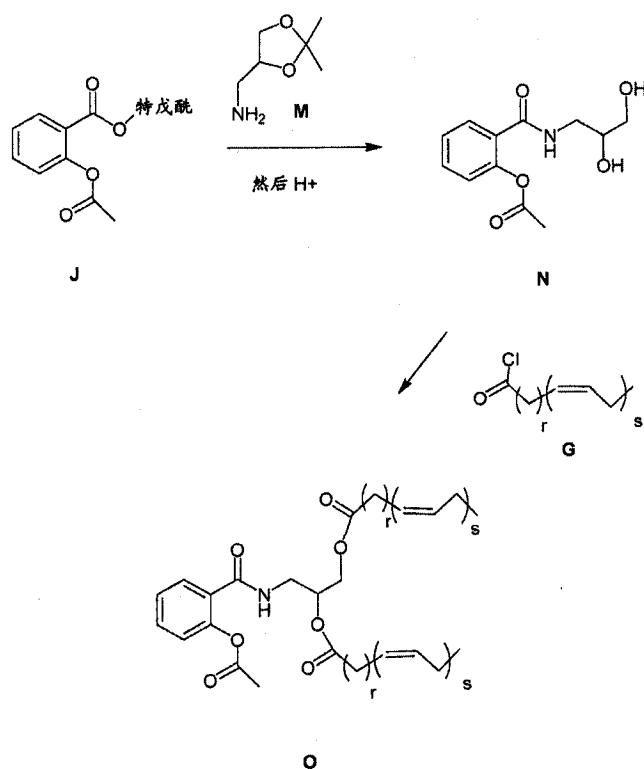


[2639] 其中 r 和 s 如上文对式 I、式 Ia、式 Ib、式 Ic、式 Id、式 Ie、式 If、式 Ig 和式 II 所定义。

[2640] 通过用合适的活化剂如特戊酰氯 (pivoyl chloride) 酯化活化酸 I, 随后与氨基醇如正丙醇胺缩合以得到化合物 K。醇化合物 K 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 L 化合物。本发明的二酰化化合物可以通过使化合物 A 接受上述程序制备。

[2641] 方案 4

[2642]



[2643] 其中 r 和 s 如上文对式 I、式 Ia、式 Ib、式 Ic、式 Id、式 Ie、式 If、式 Ig 和式 II 所定义。

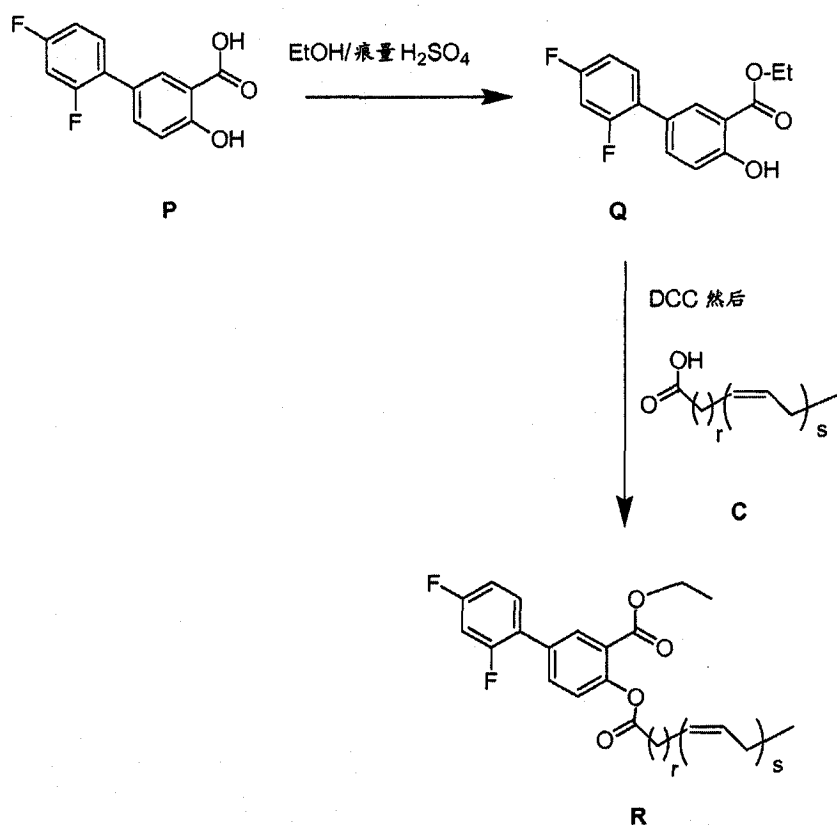
[2644] 可以将活化的酯 J (参见方案 3) 与氨基掩蔽的二醇 M 缩合, 在酸处理之后得到未掩蔽的二醇化合物 N。二醇化合物 N 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 O 化合物。

[2645] 制备脂肪酸乙酰化的二氟尼柳衍生物的方法

[2646] 用于制备式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 IVd、式 IVe、式 IVf、式 IVg 和式 V 的脂肪酸乙酰化的二氟尼柳衍生物的合成路径的实例陈述在本文中并概括在方案 5-9 中。

[2647] 方案 5

[2648]

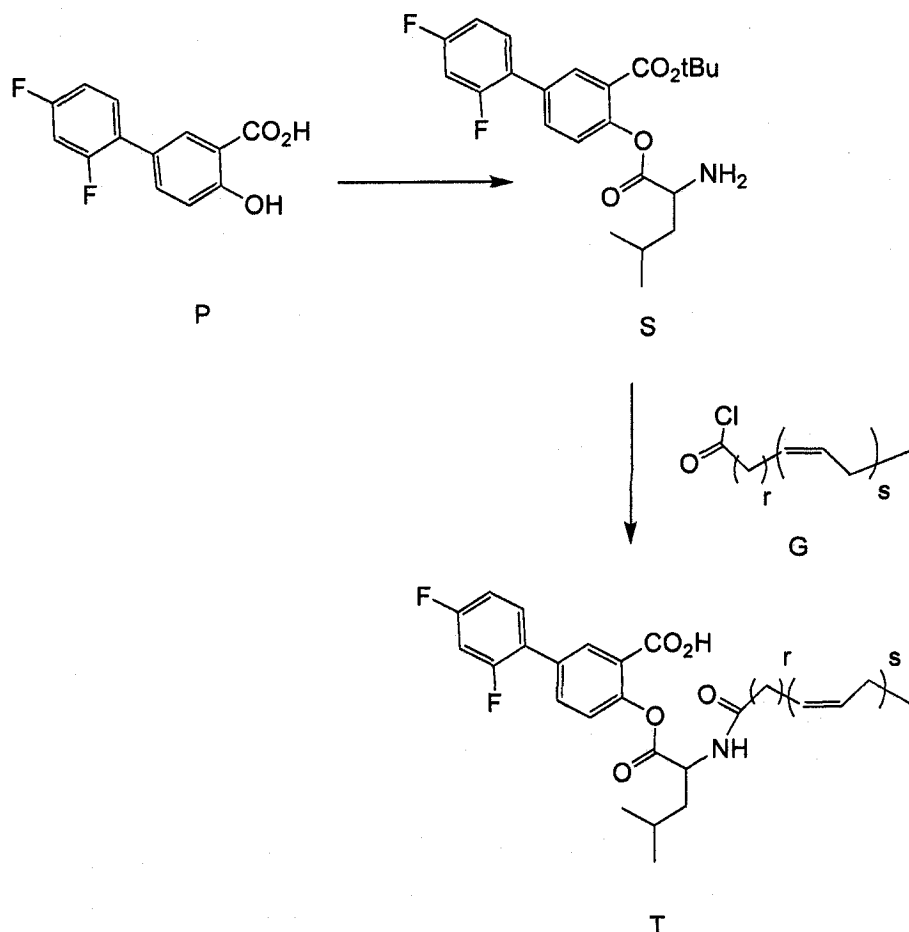


[2649] 其中 r 和 s 如对式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 IVd、式 IVe、式 IVf、式 IVg 和式 V 所定义。

[2650] 化合物 P 可以在酸催化剂和合适的醇如乙醇的存在下酯化以得到酯 Q。用偶合试剂如 DCC、CDI 或 EDC，任选地用叔胺碱和 / 或催化剂如 DMAP 活化化合物 Q，随后加入式 C 的脂肪酸得到式 R 化合物。或者，化合物 P 可以用苄基溴在碱如 CsCO_3 的存在下酯化，然后接受方案 5 的剩余步骤。例如使用 Pd/C 和 H_2 氢解从 P 衍生的苄基酯，可以得到式 R 化合物的游离酸。

[2651] 方案 6

[2652]

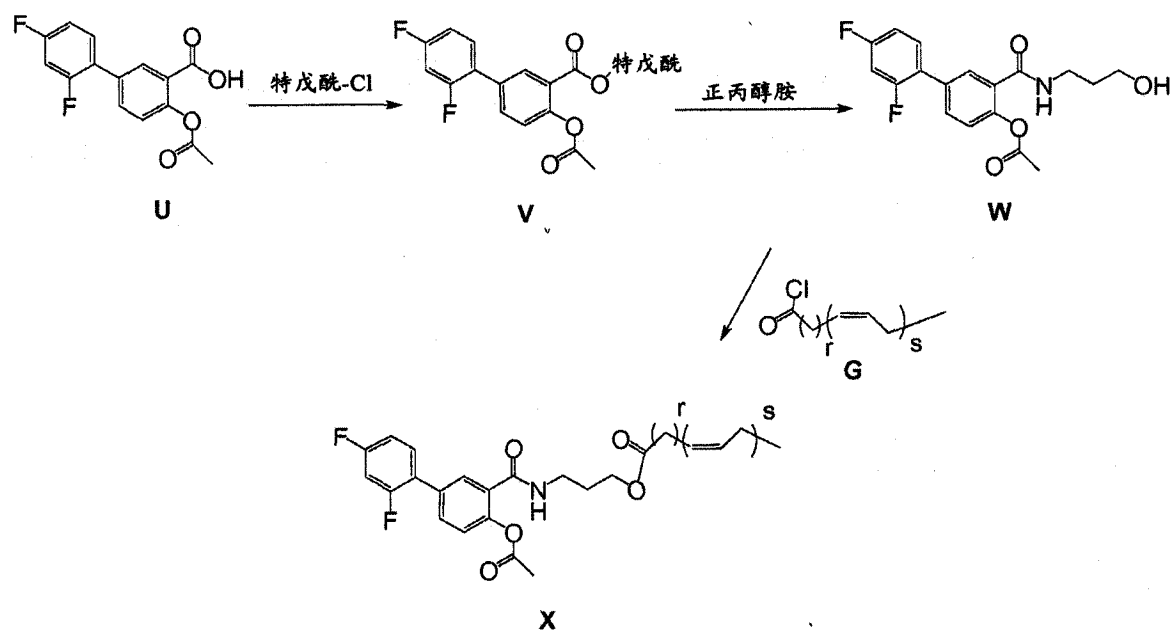


[2653] 其中 r 和 s 如式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 IVd、式 IVe、式 IVf、式 IVg 和式 V 所定义。

[2654] 化合物 P 可以在酸催化剂和合适的保护性醇如叔丁醇的存在下酯化, 随后偶合到活化的氨基酸上以得到化合物 S。氨基化合物 S 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 T 化合物。使用以下揭示的方法可以脱除酯的保护基: 格林 (Greene) 等, 有机化学中的保护基 (Protecting Groups in Organic Chemistry), 第 4 版, 约翰威立父子出版公司 (Wiley&Sons), 新泽西州霍波肯 (Hoboken, NJ) (2007)。参见例如本书第 5 章。

[2655] 方案 7

[2656]

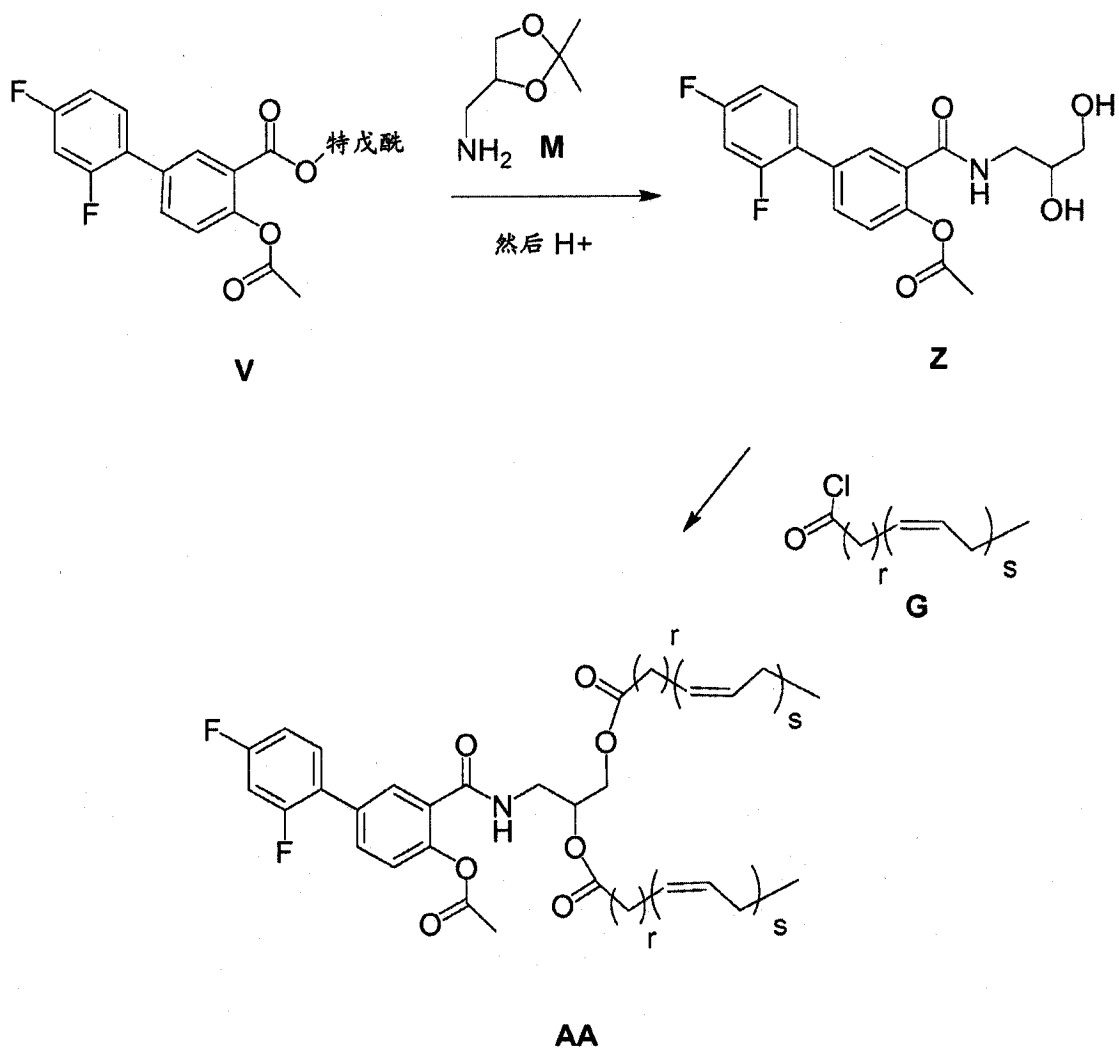


[2657] 其中 r 和 s 如上文对式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 IVd、式 IVe、式 IVf、式 IVg 和式 V 所定义。

[2658] 通过用合适的活化剂如特戊酰氯酯化活化酸 U，随后与氨基醇如正丙醇胺缩合以得到化合物 W。醇化合物 W 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 X 化合物。本发明的二酰化化合物可以通过使化合物 P 接受上述程序制备。

[2659] 方案 8

[2660]

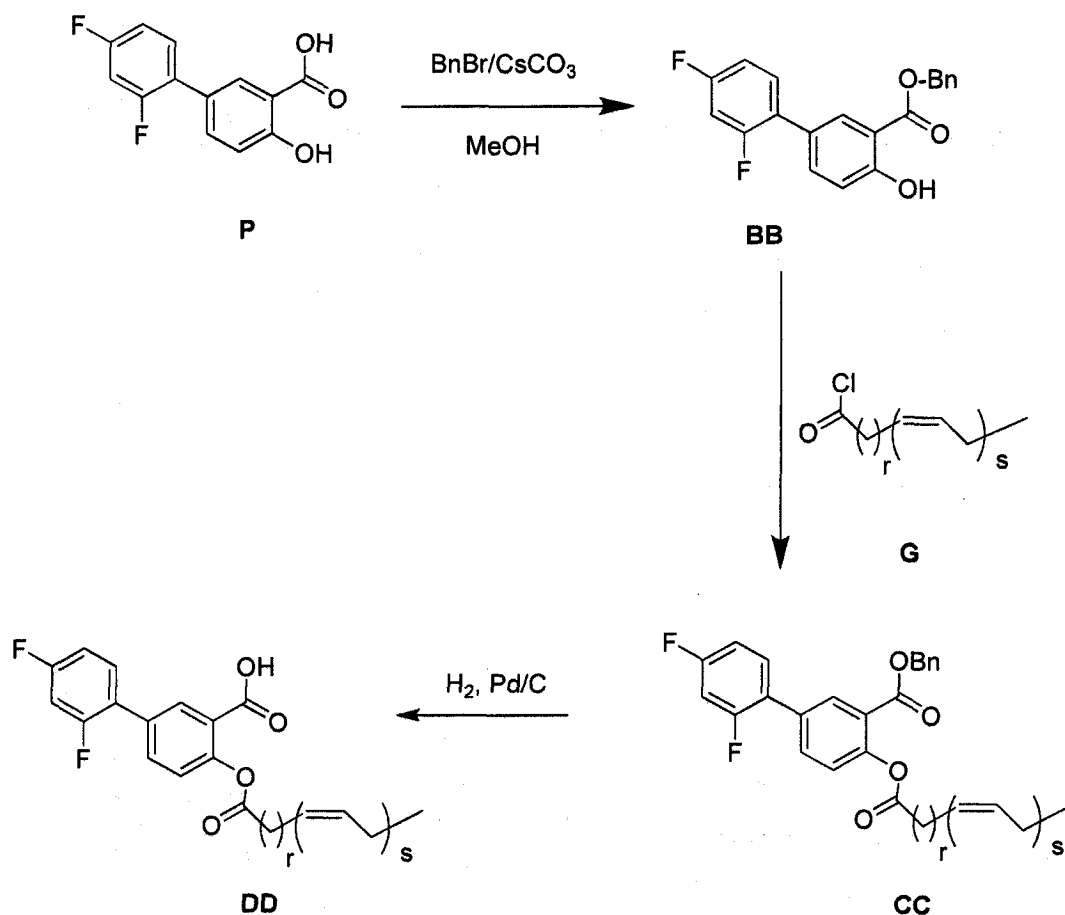


[2661] 其中 r 和 s 如上文对式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 IVd、式 IVe、式 IVf、式 IVg 和式 V 所定义。

[2662] 可以将活化的酯 V (参见方案 7) 与氨基掩蔽的二醇 M 缩合, 在酸处理之后得到未掩蔽的二醇化合物 Z。二醇化合物 Z 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 AA 化合物。

[2663] 方案 9

[2664]



[2665] 其中 r 和 s 如对式 IV、式 IVa、式 IVb、式 IVc、式 IVd、式 IVe、式 IVf、式 IVg 和式 V 所定义。

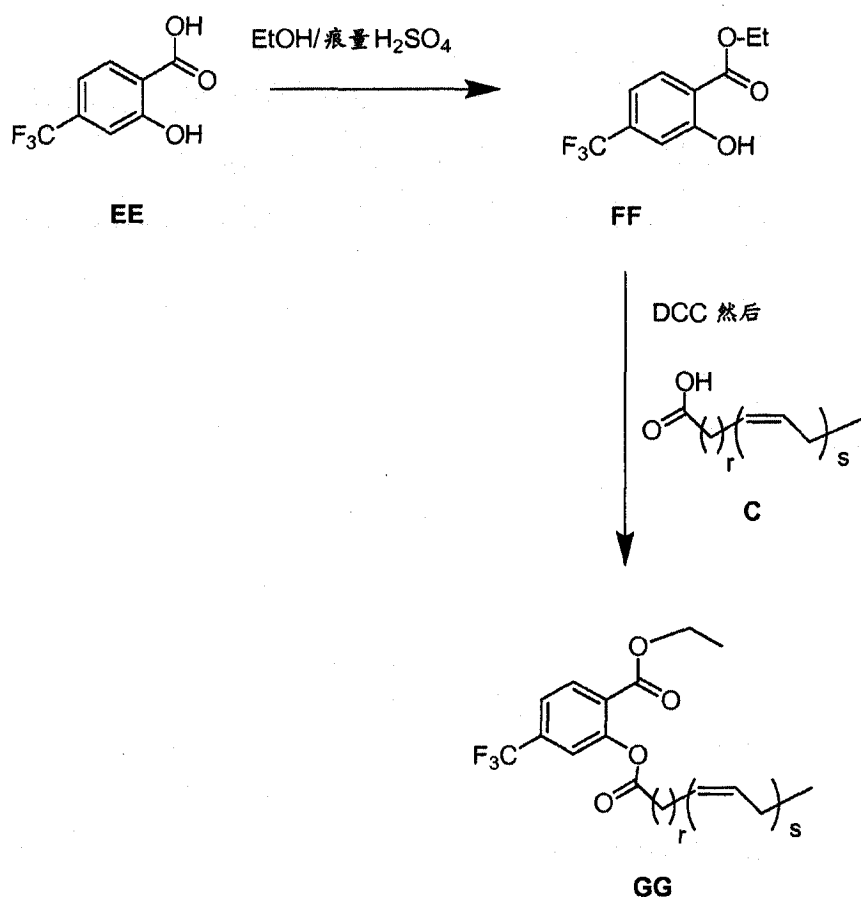
[2666] 化合物 P 可以用苄基溴在碱如 CsCO₃ 的存在下酯化, 得到化合物 BB。化合物 BB 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 CC 化合物。例如使用 Pd/C 和 H₂ 氢解式 CC 化合物的苄基酯, 得到式 DD 化合物。

[2667] 制备脂肪酸乙酰化的三氟柳衍生物的方法

[2668] 用于制备式 VI、式 VIa、式 VIb、式 VIc、式 VId、式 VIf、式 VIg 和式 VII 的脂肪酸乙酰化的三氟柳衍生物的合成路径的实例陈述在本文中并概括在方案 10-14 中。

[2669] 方案 10

[2670]



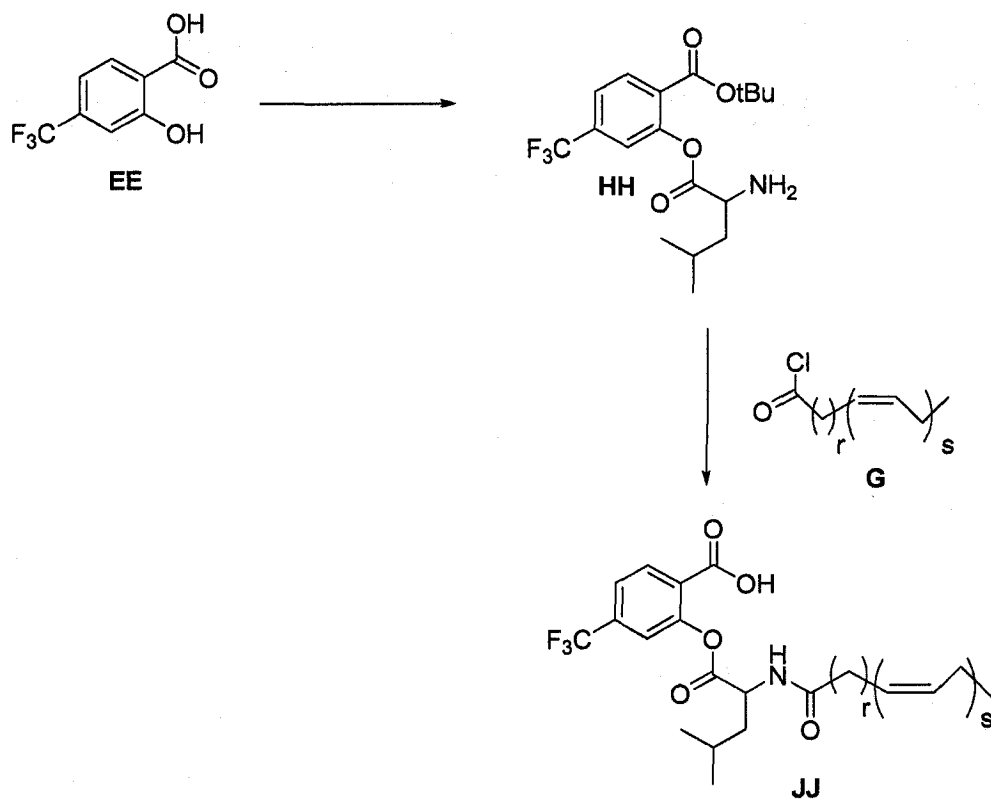
[2671] 其中 r 和 s 如上文对式 VI、式 VIa、式 VIb、式 VIc、式 VId、式 VId、式 VIe、式 VIg 和式 VII 所定义。

[2672] 化合物 EE 可以在酸催化剂和合适的醇如乙醇的存在下酯化以得到酯 FF。用偶合试剂如 DCC、CDI 或 EDC, 任选地用叔胺碱和 / 或催化剂如 DMAP 活化化合物 FF, 随后加入式 C 的脂肪酸得到式 GG 化合物。

[2673] 或者, 化合物 EE 可以用苄基溴在碱如 $CsCO_3$ 的存在下酯化, 然后接受方案 1 的剩余步骤。例如使用 Pd/C 和 H_2 氢解从 EE 衍生的苄基酯, 可以得到式 GG 化合物的游离酸。

[2674] 方案 11

[2675]

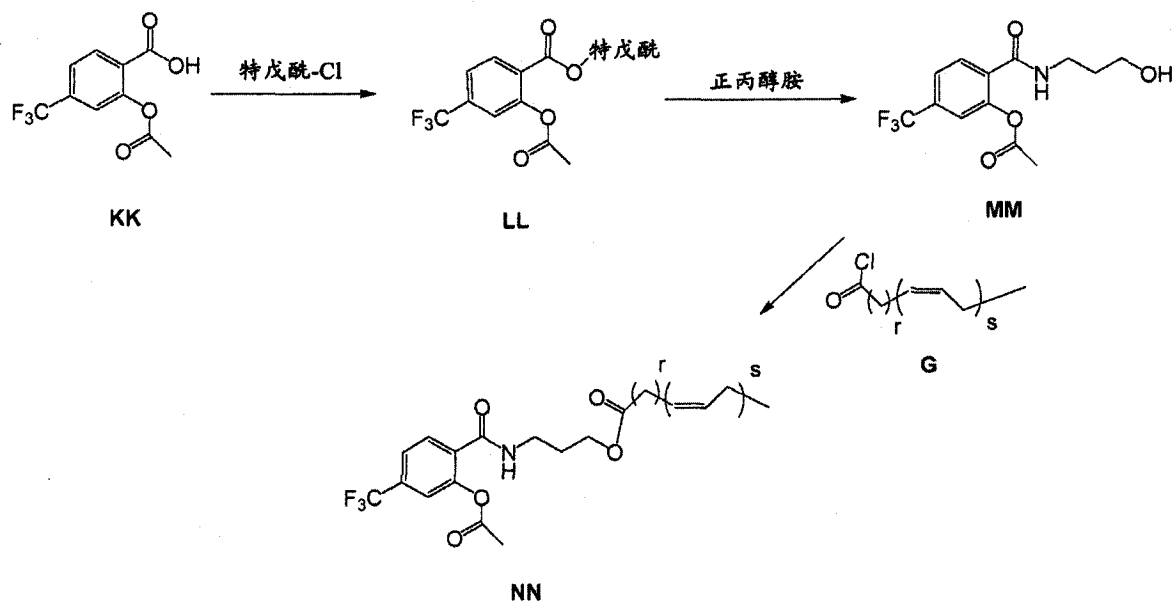


[2676] 其中 r 、 s 和 u 可以如式 VI、式 VIa、式 VIb、式 VIc、式 VId、式 VIf、式 VIg 和式 VII 所述。

[2677] 化合物 EE 可以在酸催化剂和合适的保护性醇如叔丁醇的存在下酯化, 随后偶合到活化的氨基酸上以得到化合物 HH。氨基化合物 HH 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 JJ 化合物。使用以下揭示的方法可以脱除酯的保护基: 格林 (Greene) 等, 有机化学中的保护基 (Protecting Groups in Organic Chemistry), 第 4 版, 约翰威立父子出版公司 (Wiley&Sons), 新泽西州霍波肯 (Hoboken, NJ) (2007)。参见例如本书第 5 章。

[2678] 方案 12

[2679]

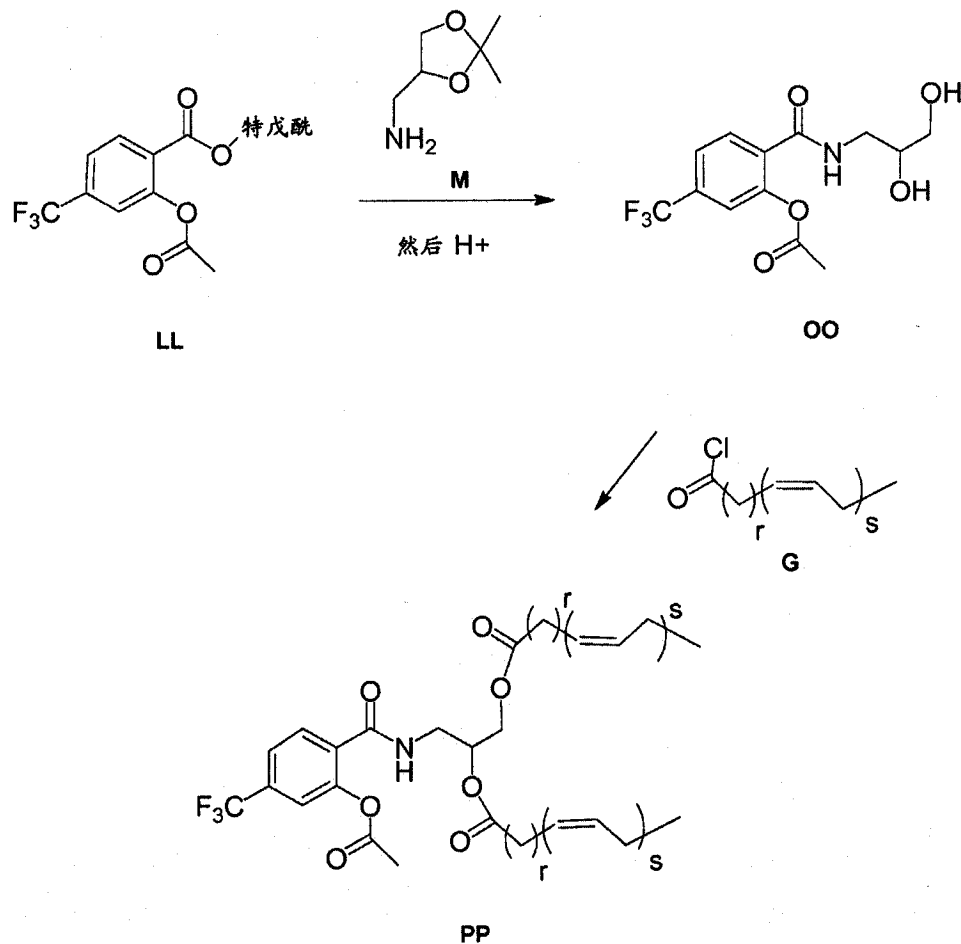


[2680] 其中 r 和 s 如上文对式 VI、式 VIa、式 VIb、式 VIc、式 VId、式 VId、式 VIe、式 VIe、式 VIe、式 VIe 和式 VII 所定义。

[2681] 通过用合适的活化剂如特戊酰氯酯化活化酸 KK，随后与氨基醇如正丙醇胺缩合以得到化合物 MM。醇化合物 MM 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 NN 化合物。本发明的二酰化合物可以通过使化合物 EE 接受上述程序制备。

[2682] 方案 13

[2683]

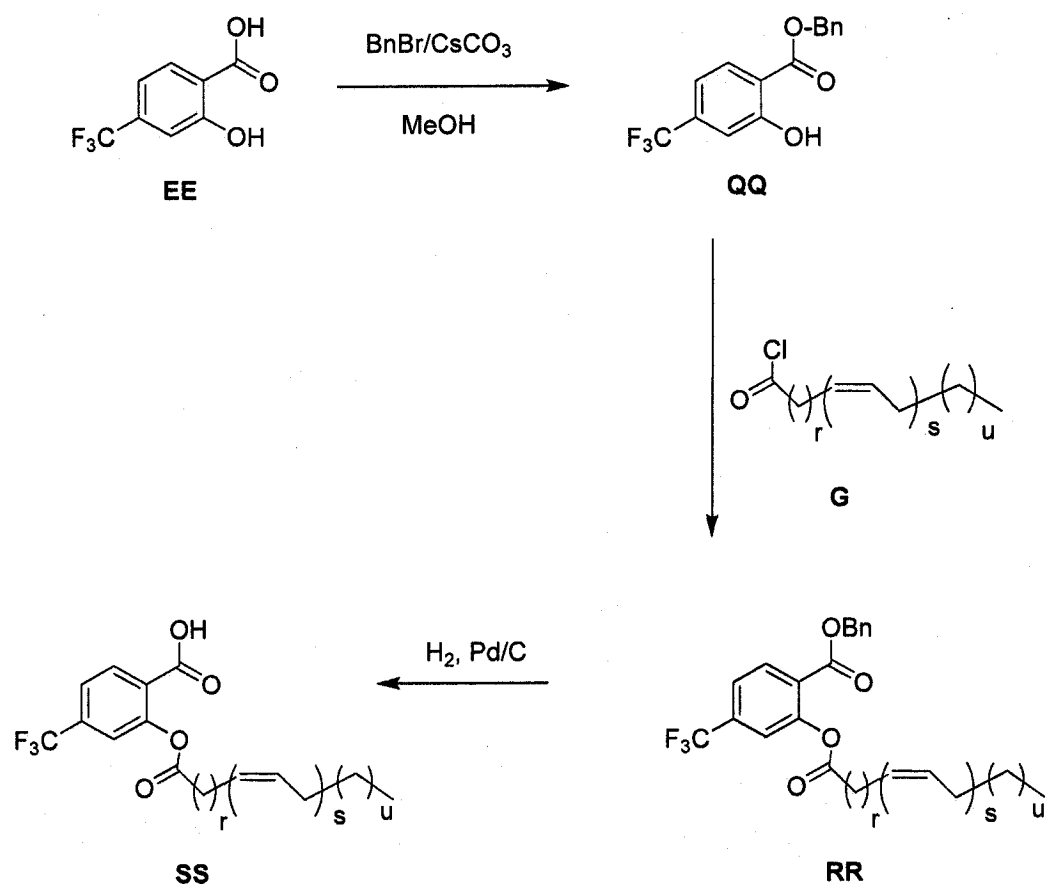


[2684] 其中 r 和 s 如上文对式 VI、式 VIa、式 VIb、式 VIc、式 VId、式 VId、式 VIe、式 VIe、式 VIe、式 VIe 和式 VII 所定义。

[2685] 可以将活化的酯 LL (参见方案 12) 与氨基掩蔽的二醇 M 缩合，在酸处理之后得到未掩蔽的二醇化合物 OO。二醇化合物 OO 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 PP 化合物。

[2686] 方案 14

[2687]



[2688] 其中 r 和 s 如上文对式 VI、式 VIa、式 VIb、式 VIc、式 VId、式 VIf、式 VIg 和式 VII 所定义。

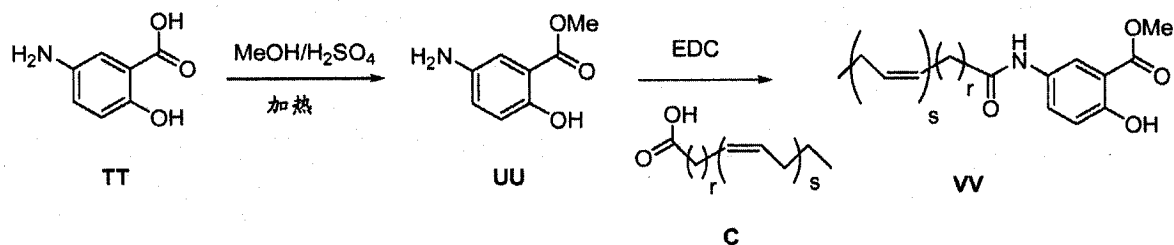
[2689] 化合物 EE 可以用苄基溴在碱如 CsCO₃ 的存在下酯化, 得到化合物 QQ。化合物 QQ 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 RR 化合物。例如使用 Pd/C 和 H₂ 氢解式 RR 化合物的苄基酯, 得到式 SS 化合物。

[2690] 制备脂肪酸乙酰化的氨基水杨酸酯衍生物的方法

[2691] 用于制备式 III 的脂肪酸乙酰化的氨基水杨酸酯衍生物的合成路径的实例陈述在下文实例中并概括在方案 15-18 中。

[2692] 方案 15

[2693]



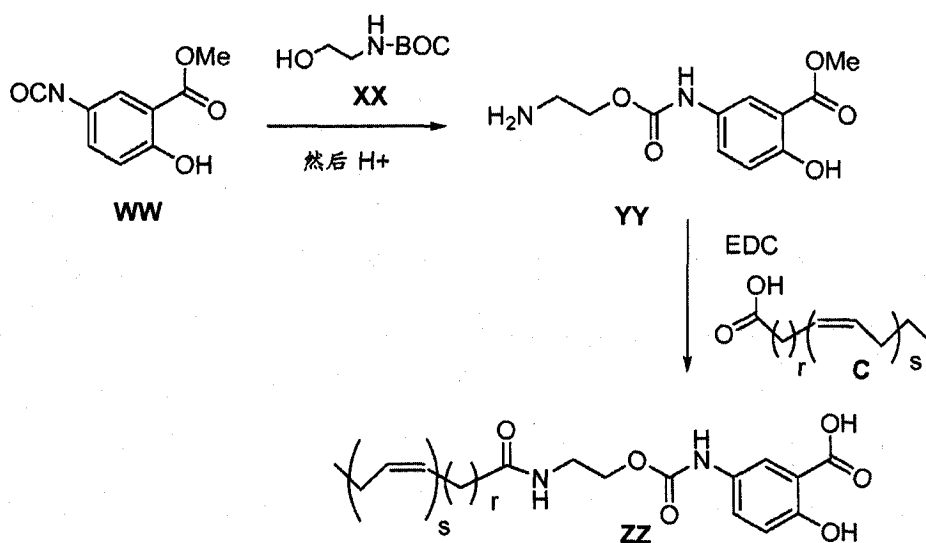
[2694] 其中 r 和 s 是如对式 III 所定义。

[2695] 化合物 TT 可以在酸催化剂和合适的醇如甲醇的存在下酯化以得到酯 UU。用偶合试剂如 DCC、CDI 或 EDC, 任选地用叔胺碱和 / 或催化剂如 DMAP 活化化合物 UU, 随后加入式 C 的脂肪酸得到式 VV 化合物。用合适的碱如 NaOH 皂化式 VV 的酯, 可以得到式 VV 化合物的游离酸。或者, 化合物 TT 可以用苄基溴在碱如 CsCO₃ 的存在下酯化, 然后接受方案 1 的

剩余步骤。例如使用 Pd/C 和 H₂ 氢解从 TT 衍生的苄基酯,可以得到式 VV 化合物的游离酸。本发明的二酰化化合物可以通过使化合物 TT 接受上述程序制备。

[2696] 方案 16

[2697]

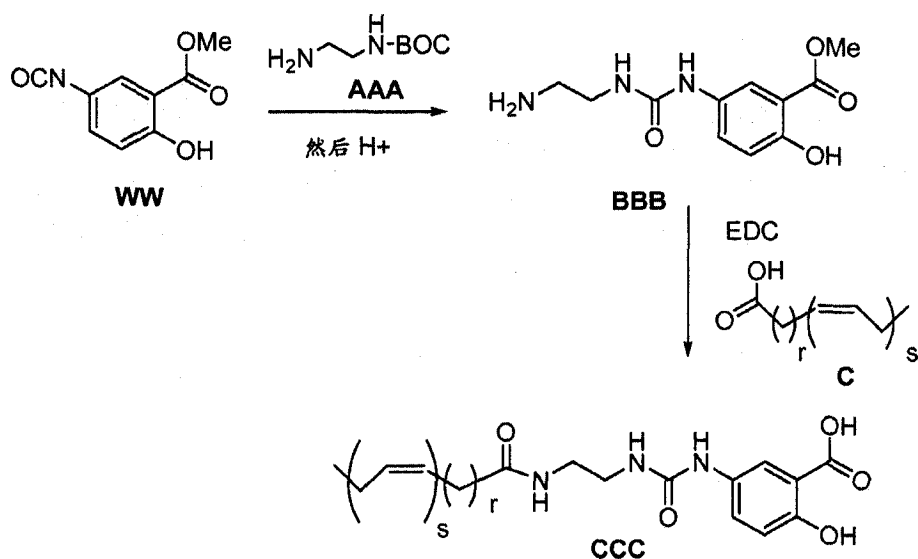


[2698] 其中 r 和 s 如对式 III 所定义。

[2699] 异氰化物 WW 可以与氨基掩蔽的乙醇胺 XX 缩合,在酸处理之后得到未掩蔽的氨基氨基甲酸酯化合物 YY。用偶合试剂如 DCC、CDI 或 EDC,任选地用叔胺碱和 / 或催化剂如 DMAP 活化化合物 YY,随后加入式 C 的脂肪酸得到式 ZZ 化合物。使用以下揭示的方法可以脱除酯的保护基:格林 (Greene) 等,有机化学中的保护基 (Protecting Groups in Organic Chemistry),第 4 版,约翰威立父子出版公司 (Wiley&Sons),新泽西州霍波肯 (Hoboken,NJ) (2007)。参见例如本书第 5 章。

[2700] 方案 17

[2701]



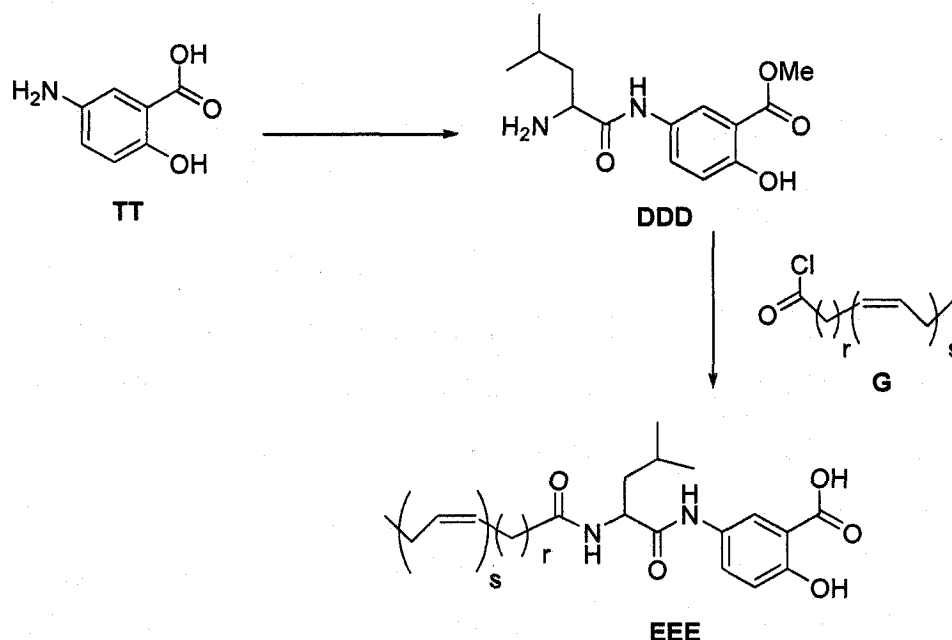
[2702] 其中 r 和 s 如对式 III 所定义。

[2703] 异氰化物 WW 可以与单氨基掩蔽的乙二醇胺 AAA 缩合,在酸处理之后得到未掩蔽的脲化合物 BBB。用偶合试剂如 DCC、CDI 或 EDC,任选地用叔胺碱和 / 或催化剂如 DMAP 活化化合

物 BBB, 随后加入式 C 的脂肪酸得到式 CCC 化合物。使用以下揭示的方法可以脱除酯的保护基: 格林 (Greene) 等, 有机化学中的保护基 (Protecting Groups in Organic Chemistry), 第 4 版, 约翰威立父子出版公司 (Wiley&Sons), 新泽西州霍波肯 (Hoboken, NJ) (2007)。参见例如本书第 5 章。

[2704] 方案 18

[2705]



[2706] 其中 r 和 s 如对式 III 所定义。

[2707] 化合物 TT 可以在酸催化剂和合适的保护性醇如甲醇的存在下酯化, 随后偶合到活化的氨基酸上以得到化合物 DDD。氨基化合物 DDD 与式 G 的脂肪酰氯的缩合得到式 EEE 化合物。使用以下揭示的方法可以脱除酯的保护基: 格林 (Greene) 等, 有机化学中的保护基 (Protecting Groups in Organic Chemistry), 第 4 版, 约翰威立父子出版公司 (Wiley&Sons), 新泽西州霍波肯 (Hoboken, NJ) (2007)。参见例如本书第 5 章。

[2708] 实例

[2709] 本发明通过以下实例进一步说明, 这些实例不应解释为限制本发明的范围或精神于本文描述的详细程序中。应理解, 提供实例是为了说明某些实施例, 且据此并非意欲限制本发明的范围。应进一步理解, 可以向本领域技术人员表明多种其它实施例、修改和其等效物, 而不偏离本发明的精神和 / 或所附权利要求书的范围。

[2710] 实例 1: 本发明的说明性化合物对小鼠脂肪组织中炎性活性的影响

[2711] 本发明的说明性化合物在啮齿动物肥胖症模型中调节血清脂连蛋白浓度的能力的证明使用以下文献描述的方法显示: 伊藤 (Itoh, M.) 等, 动脉硬化、血栓形成与血管生物学 (Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.) 2007 27 (9): 1918-25。雄性 C57BL/6J ob/ob 小鼠和它们的野生型 (WT) 同窝小鼠从查尔斯河实验室 (Charles River Laboratories) (马萨诸塞州威尔明顿 (Wilmington, MA)) 购买。将动物圈养在控制温度、湿度和光 (12 小时亮和 12 小时暗循环) 的单个笼中, 并允许自由取用水和无鱼餐饮食 (无鱼餐 F1 (船桥农场 (Funabashi Farm), 日本千叶 (Chiba, Japan)) 补充有: 362 千卡 / 100g, 4.4% 能量作为脂

肪)。

[2712] 允许六周龄的雄性 ob/ob 小鼠和 WT 同窝小鼠无限制地取用无鱼餐饮食(对照组)或补充 5% EPA(wt/wt) 的无鱼餐饮食(EPA- 处理组)持续 4 周(n = 10 至 14)。在短期投与方案中,8 周龄的雄性 ob/ob 小鼠用本发明化合物处理 2 周(n = 7 至 8)。所有饮食每天变化且用非金属喂食器提供以防止脂肪酸氧化。在实验末期,将小鼠在 5 小时饥饿之后在腹膜内戊巴比妥麻醉(30mg/kg)下处死。甘油三酯(TG)和游离脂肪酸(FFA)的血糖和血清浓度如以下文献的描述来测量:神山(Kouyama R)等,内分泌学(Endocrinology),146: 3481-3489,2005。血清脂肪酸和水杨酸酯浓度通过气相色谱法测量。

[2713] 实例 2:本发明化合物在 Zucker 肥胖大鼠和 ob/ob 小鼠中的体内影响

[2714] 使十二周龄雄性 Zucker fa/fa 大鼠和 8 周龄 ob/ob(Lepob/ob) 和 ob/1 小鼠自由取用食物和水。本发明化合物(120mg/kg/d)通过强饲法每天一次口服给药。对于葡萄糖耐受性试验,葡萄糖(2.0g/kg)在整夜禁食之后通过口服强饲法(大鼠)或腹膜内注射(小鼠)投与。在口服葡萄糖耐受性试验过程中,在 Zucker fa/fa 大鼠或 fa/1 大鼠中测定血糖和血清胰岛素浓度。对于胰岛素耐受性试验,在整夜禁食之后腹膜内注射胰岛素(2.0U/kg)。胆固醇、甘油三酯、长链 FFA 和 ALT 浓度在来自禁食的 Zucker fa/fa 大鼠的血清中测量。

[2715] 实例 3:本发明化合物对 3T3-L1 脂肪细胞中胰岛素信号传导的影响

[2716] 将 3T3-L1 脂肪细胞血清饥饿 16 小时,用 5mM 阿司匹林处理 2 小时并用 6.0nM mTNF α (20min) 或磷酸酶抑制剂花萼海绵诱癌素 A(calyculin A)(Axxora,美国圣地亚哥(San Diego, USA))(在 2.0nM 下持续 30min) 处理,或不加处理,如袁(Yuan, M.) 等,科学(Science),293,1673-1677,2001 中所描述。用 10nM 胰岛素刺激 5 分钟之后,将细胞冷却并溶解,并且蛋白用抗 IR 或抗 IRS1 免疫沉淀。通过 SDS-PAGE 分离蛋白,并用抗 pY、抗 IR 或抗 IRS1 通过蛋白质印迹(Western blotting) 鉴别。

[2717] 实例 4:本发明化合物对 3T3-L1 脂肪细胞中 IL-10 水平的影响

[2718] 3T3-L1 脂肪细胞中的 IL-10 产量使用由布拉德利(Bradley) 等,肥胖症(Obesity) (2008) 16,938-944 描述的方法的修改来测量。将完全分化的 3T3-L1 脂肪细胞在含有 0.2% 无脂肪酸的牛血清白蛋白(BSA) 和 0.1mM 丙酮酸盐的 DMEM 中血清饥饿 18 小时。在 100% 乙醇中制备 5mM 试验化合物的原液,然后在 DMEM(含 0.1mM 丙酮酸盐) 中的 2% 无脂肪酸 BSA 中 1 : 100 稀释,得到化合物的 50 μ M 溶液。将饥饿培养基从细胞除去,并由化合物在 DMEM 或媒介中的 50 μ M 溶液替换(0.1% 乙醇,含 0.1mM 丙酮酸盐的 DMEM 中 0.2% 无脂肪酸 BSA)。将试验化合物或媒介与细胞一起培育 48 小时。随后,从细胞纯化 RNA 并逆转录成 cDNA。然后使用基因特异性寡核苷酸引物和荧光标记的探针通过定量实时 PCR(Applied Biosystems Step-one) 测量 IL-10 信息水平。将 IL-10 水平标准化到管家基因 GAPDH,使用相同的方法测量。将本发明化合物处理的样品中 IL-10 水平表示为媒介处理的样品中 IL-10 水平的增加倍数。(**p < 0.005, 2 尾 t- 检验)。显示通过在实例 4 中使用上述本发明化合物之一获得的数据的样品图在图 1 中显示。

[2719] 实例 5:本发明化合物在 Fao 肝癌细胞中的影响

[2720] 根据袁(Yuan, M.) 等,科学(Science),293,1673-1677,2001 中描述的方法,将 Fao 细胞血清饥饿 16 小时,随后在 37 $^{\circ}$ C 下用 5mM-25mM 本发明化合物培育 2 小时。然后依序用

6. 0nM mTNF α 刺激细胞 20min 和用 10nM 胰岛素刺激细胞 5min。将细胞冷却并溶解,然后蛋白用抗 IR 免疫沉淀并使用抗 pY 通过蛋白质印迹法检测。通过密度测定法定量磷酸化。

[2721] 实例 6 :RAW 264.7 巨噬细胞中 TNF α 释放的检验

[2722] 这一检验的目的是测量在培养的用脂多糖 (LPS) 刺激的巨噬细胞中小分子抑制 TNF α 分泌的能力。用 LPS 处理巨噬细胞活化了主要通过 TLR4-NF κ B 信号传导轴的炎性细胞因子路径。本发明化合物抑制 NF κ B 的转录激活且因此降低 TNF α 的产生和释放。糖皮质激素受体的强效激动剂地塞米松用作抑制 TNF α 释放的阳性对照。

[2723] 第一天 :将 RAW 264.7 巨噬细胞接种到 96 孔培养板上。从在 75mm² 组织培养瓶 (细胞应处于约 70% 融合) 中生长的 RAW 264.7 细胞除去培养基并加入 10ml 温热的完全生长培养基 (DMEM+10% FBS+1X 青霉素 (pen)/链霉素)。使用无菌的板式刮具将细胞刮进悬浮液中,并通过用 10ml 血清移液管上下移液均质化。使用临床血细胞计数器测定细胞浓度。然后将细胞于生长培养基中稀释到 150,000 个细胞 /ml。然后将稀释的细胞转移到无菌试剂贮器中并使用多通道移液管将 100 μ l 细胞悬浮液移取到 96 孔培养板的各孔中 (15,000 个细胞 /孔)。然后在正常组织培养生长条件下 (37°C, 潮湿的 CO₂ 室) 在 37°C 下培育板。

[2724] 第二天 :准备试验化合物样品板。在生长培养基中准备试验化合物。将化合物从 100% DMSO 中的 1000X 原液递送到培养基 (例如,对于 10 μ M 最终浓度的试验化合物,递送 2 μ l 的 10mM 试验化合物到 2ml 的培养基)。至少 150 μ l 的培养基中的 1X 化合物加入 96 孔样品板。注意 :不使用 96 孔板的周边孔以避免边缘效应。12 个样品孔用培养基加 0.1% DMSO 作准备 (这些样品将用作媒介对照 ;LPS- 刺激的和未刺激的。10 μ M 地塞米松用作阳性对照)。然后将培养板返回到生长培育器中持续 2 小时。之后通过向每个孔 (除了 6 个未刺激的媒介对照孔 :10ng/ml LPS 的最终浓度) 加入 25 μ l 的 50ng/ml LPS 刺激细胞。将板返回到生长培育器中持续 3 小时。之后,除去 100 μ l 的培养基上清液并转移到 96 孔 v 底样品板中。将培养基上清液板以 1000rpm 在摇摆桶式离心机中离心 5 分钟,使可留在上清液中的任何细胞碎片集结成粒。从样品板移出 80 μ l 的上清液并转移到新的 v 底 96 孔板。使用 Celltiter-glo 试剂盒测量细胞活力。通过测量细胞活力,可以确定给定化合物对 TNF α 分泌的影响,而无论影响是由于细胞毒性或是由于真实的炎性信号传导的抑制。向细胞培养板的各孔加入 100 μ l 的 Celltiter-glo 试剂且之后使用 Victor 5 读板器测量板的荧光信号 (CPS) (0.3 秒读数 ;读数前,60 秒板振荡)。如下计算给定浓度的给定化合物的细胞活力 :

[2725] 细胞活力 = CPS 样品 / (平均 CPS 未刺激的对照) * 100

[2726] 对于 TNF α ELISA,每孔使用 20 μ l 的培养基上清液。对于小鼠 TNF α ELISA,按照 Invitrogen/Biosource 制造商的方案。如制造商的方案所描述,通常进行色原体显色 20-30 分钟。加入停止溶液之后,使用 Victor 5 读板器测量 OD 450nm (0.1 秒 / 孔扫描)。确定对照的 TNF α 分泌百分数。使用下式确定对照的 TNF α 分泌百分数 :

[2727] $100 \times (\text{OD } 450\text{nm 样品 } X) - (\text{平均 OD } 450\text{nm 未刺激的媒介对照})$

[2728] $(\text{平均 OD } 450\text{nm LPS 刺激的媒介对照}) - (\text{平均 OD } 450\text{nm 未刺激的媒介对照})$

[2729] 对于各试验化合物,对照的 TNF α 分泌百分数可以使用四参数剂量 - 应答曲线拟合方程 (XLFIT 模型 #205) 标绘为化合物浓度的函数 :

[2730] $\text{fit} = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$

[2731] $\text{inv} = (C / (((B-A) / (y-A)) - 1) ^ (1/D))$

[2732] $\text{res} = (y\text{-fit})$

[2733] 对于引起 TNF α 分泌的大于 50% 抑制的化合物, 确定 IC₅₀ (引起 TNF α 分泌的 50% 抑制的化合物的浓度)。显示通过在实例 6 中的上述程序中使用本发明化合物之一获得的数据的样品图在图 2 中显示。

[2734] 如参见图 2, 水杨酸酯单独投与, 脂肪酸单独投与, 和水杨酸酯与脂肪酸的简单组合一起投与都不会明显抑制 TNF α 的产量。相反, 脂肪酸乙酰化的水杨酸酯显著地抑制了 TNF α 的产量。这表明, 脂肪酸乙酰化的水杨酸酯是负责抑制 TNF α 产生的物质, 并非单独个别组分或其简单组合。

[2735] 显示通过在实例 6 中的上述程序中使用本发明的额外化合物获得的数据的样品表在下表 1 中显示:

[2736] 表 1

[2737]

化合物编号	TNF α 分泌, IC ₅₀ μ M
Ia-1	69.2
III-1	145.6
Ic-1	NT
31	15.0
5ASA	> 100
32	NT
DHA	> 100
III-6	65.3
I-1	在 6.2 μ M 下, 24.4% 抑制

[2738] 实例 7: 本发明化合物在 LPS 攻击的 TNF α 小鼠模型中的体内效应

[2739] 为了测量化合物在体内对 TNF α 分泌的影响, 通过用各试验化合物口服强饲对雄性 Swiss Webster 小鼠 (每组 n = 10 只动物) 给药。在 0.5% 羧甲基纤维素和 0.05% 吐温 -80 (媒剂) 的水溶液中配制所有化合物。化合物给药之后一小时, 通过腹膜内 (IP) 注射用 0.2mg/kg LPS (脂多糖) 处理动物。LPS 攻击之后的九十分钟, 将小鼠麻醉并通过心脏穿刺放血, 进入血清分离导管 (含肝素钠)。使放出的血在室温下凝块 2 小时, 然后以 2000xg 将导管旋转 20 分钟。从导管收集血清 (每只动物 100-150 μ l) 并在 -70°C 下冷冻。使用商业上可获得的 TNF α ELISA 试剂盒测量 TNF α 血浆水平。(*p < 0.05, 使用 2 尾 t-检验)。显示通过在实例 7 中的上述程序中使用一些本发明化合物获得的数据的样品图显示在图 3 中。

[2740] 实例 8: 本发明化合物对 RAW264.7 巨噬细胞中 NF κ B 水平的影响

[2741] 将用 NF κ B 驱动的荧光素酶报道基因转染的 RAW264.7 细胞涂于 96 孔板上。用媒剂 (0.1% 乙醇) 或试验化合物处理细胞 2 小时。作为抑制 NF κ B 信号传导的阳性对照, 将 6 个孔用 10 μ M 地塞米松处理。然后在试验化合物存在下用 200ng/ml LPS 攻击细胞 3 小时。用媒剂处理的孔的亚组应保持为未用 LPS 刺激以测定检验的底信号。NF κ B 驱动的荧光素酶活性通过加入 BriteLite 荧光素酶试剂盒 (Perkin-Elmer) 显色, 并使用 Victor V 读板器测量。将用于各种处理的 NF κ B 活性 (荧光素酶活性) 标准化到用 LPS 处理的媒剂孔 (% NF κ B 应答)。使用 AlamarBlue 监测细胞活力以保证荧光素酶信号的抑制不是化合物细胞毒性的结果。

[2742] 显示通过在实例 8 中的上述程序中使用本发明的额外化合物获得的数据的样品表在下表 2 中显示：

[2743] 表 2

[2744]

化合物编号	NF κ B 抑制活性, IC ₅₀ μ M
Ia-1	-
III-1	++++
3	+++
Ic-1	-
31	++++
32	-
III-6	++
I-1	++++
9	+++
10	++
11	+++
12	+++
13	++++
14	++++
15	+++
16	-
17	++
18	-
19	-
20	-
21	-
22	+++
23	-
24	++
5-ASA	-
DHA	-
DHA+SA	-
SA	-

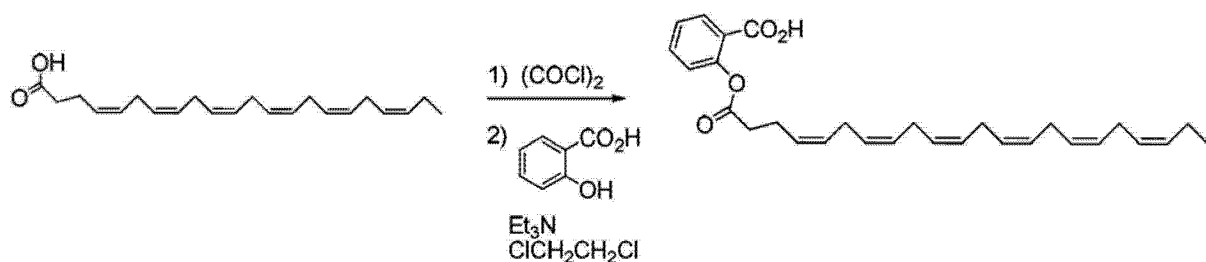
[2745] - 表明化合物显示无抑制活性。+ 表明化合物显示抑制活性。许多的 + 表明更高水平的抑制活性。

[2746] 化合物

[2747] 以下非限制性的化合物实例用于说明本发明化合物的其它实施例。应进一步理解, 实例部分列出的任何实施例都是本发明化合物的实施例, 且因而适合用于上文描述的方法和组合物。

[2748] 实例 9 : 2-((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰氧基) 苯甲酸 (Ia-1) 的制备

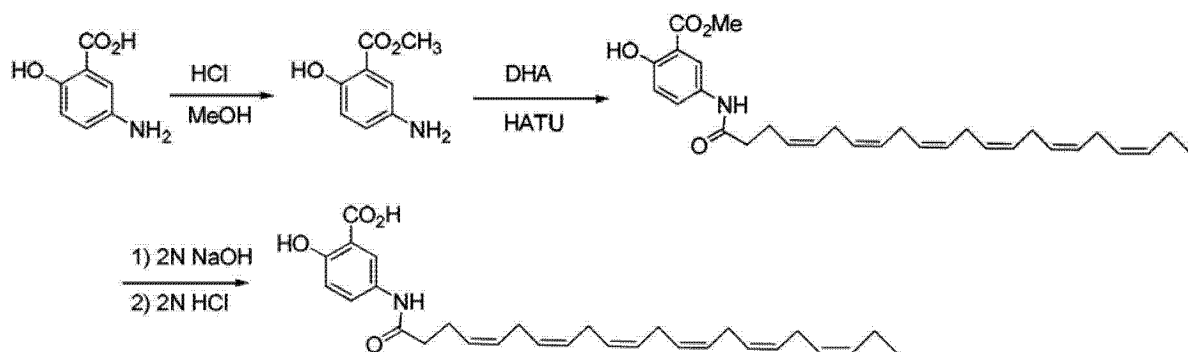
[2749]



[2750] 向 DHA (6.0g, 18.3mmol) 在二氯乙烷 (30mL) 和 DMF (0.05mL) 中的混合物中缓慢加入草酰氯 (5.0mL, 56.9mmol)。搅拌反应混合物 (RT, 2h) 并在减压下浓缩以获得黄色液体状 DHA-Cl。在 0℃ 下向水杨酸 (3.78g, 27.4mmol) 和 NEt₃ (3.80mL, 27.5mmol) 在二氯乙烷 (35mL) 中的混合物中缓慢加入二氯乙烷 (35mL) 中的 DHA-Cl。搅拌反应混合物 (RT, 16h), 用 1N HCl 和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法 (PE-EtOAc, 19 : 1) 纯化粗物质以得到浅黄色油状的 2-(二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰氧基) 苯甲酸 (5.83g, 71%)。C₂₉H₃₆O₄ 的质量计算值 = 448.59; 实测值: [M-H]⁺ = 447.7。

[2751] 实例 10: 5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-2-羟基苯甲酸 (III-1) 的制备

[2752]



[2753] 在 RT 下向饱和的 HCl 的 CH₃OH (20mL) 溶液中缓慢加入 5-氨基-2-羟基苯甲酸 (2g, 13.06mmol)。搅拌产生的混合物 (RT, 16h), 然后加热 (回流, 24h)。冷却混合物且在减压下除去溶剂。将残余物用 EtOAc (50mL) 稀释并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液洗涤。有机溶液经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 在减压下浓缩以得到浅黄色固体状 5-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯 (1.72g, 78.5%)。C₈H₉NO₃ 的质量计算值 = 167.16; 实测值: [M+H]⁺ = 168.2。

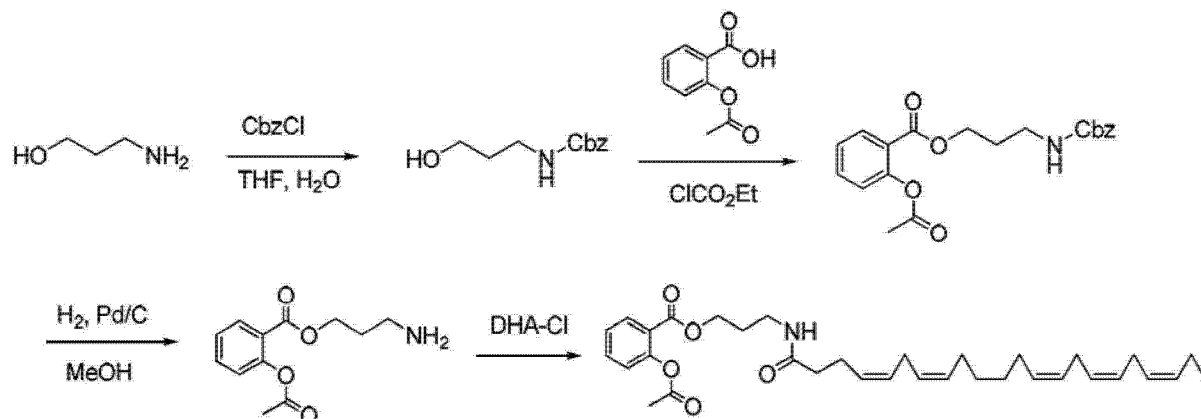
[2754] 向 5-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯 (52.9mg, 0.317mmol)、DHA (100mg, 0.305mmol) 和 Et₃N (61.7mg, 0.61mmol) 在 CH₃CN (2mL) 中的混合物中加入 HATU (120mg, 0.260mmol)。搅拌混合物 (RT, 4.5h)。在减压下除去溶剂并将残余物用 EtOAc (4×20mL) 萃取。将合并的有机层用 1N HCl 水溶液、水、5% NaHCO₃、水洗涤并经 MgSO₄ 干燥。在减压下除去溶剂。通过硅胶色谱法 (EtOAc : PE, 1 : 10 至 2 : 3) 纯化粗产物以得到浅黄色油状 5-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-2-羟基苯甲酸甲酯 (3) (104.5mg, 72.1%)。C₃₀H₃₉NO₄ 的质量计算值 = 477.63; 实测值: [M+H]⁺ = 478.5。

[2755] 搅拌 5-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-2-羟基苯甲酸甲酯 (0.1g, 0.2mmol) 在 2N NaOH (5mL) 和 CH₃OH (2.5mL) 中的混合物 (50℃, 24h)。用 2N HCl 水溶液将混合物冷却并酸化至 pH1, 然后用 EtOAc (3×10mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法 (CH₂Cl₂-EtOAc, 20 : 1 至 1 : 1) 纯化残余物以

得到白色固体状 5-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-2-羟基苯甲酸 (90.4mg, 产率: 90%)。C₂₉H₃₇NO₄ 的质量计算值 = 463.61; 实测值: [M+H]⁺ = 464.3。

[2756] 实例 11: 2-乙酰氧基苯甲酸 3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基丙酯 (Ic-1) 的制备

[2757]



[2758] 在 0℃ 下向 3-氨基丙-1-醇 (5.0g, 67mmol)、Na₂CO₃ (8.8g, 83mmol) 在 THF (40mL) 和 H₂O (130mL) 中的混合物中加入 Cbz-Cl (14.8g, 87mmol)。搅拌反应混合物 (RT, 1h)。加入水 (500mL) 和 CH₂Cl₂ (500mL) 并分离各层。有机层经 MgSO₄ 干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法 (PE:EA, 5:1) 纯化残余物以得到白色固体状 3-羟基丙基氨基甲酸苄酯 (12.6g, 90.5%)。

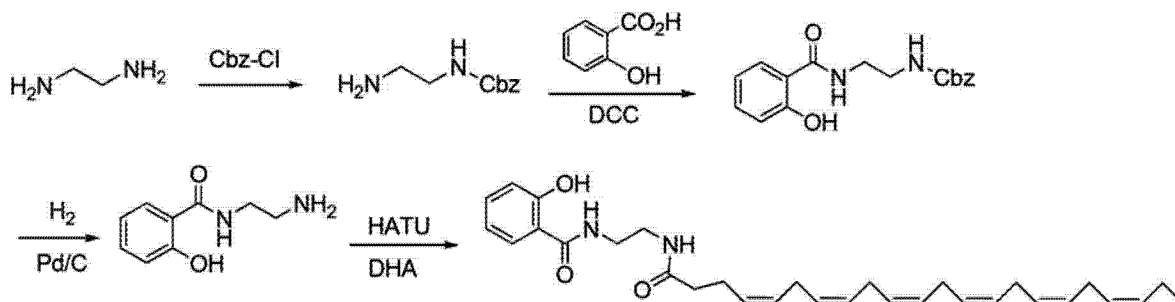
[2759] 在 0℃ 下向 2-乙酰氧基苯甲酸 (2.0g, 11.1mmol) 和三乙胺 (1.8mL, 11.1mmol) 在 CH₂Cl₂ (40mL) 中的溶液中缓慢加入 ClCO₂Et (1.1mL, 167mmol)。搅拌反应混合物 (0℃, 2h) 并过滤。将滤液加入 3-羟基丙基氨基甲酸苄酯 (2.1g, 10.0mmol) 和三乙胺 (15mL) 在 CH₂Cl₂ (40mL) 中的溶液中。搅拌反应混合物 (RT, 4h) 并用 H₂O (50mL) 猝灭。将有机层用 1M HCl/饱和 Na₂CO₃ (30mL) 和 H₂O (50mL) 洗涤。有机溶液经 MgSO₄ 干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法 (PE-EtOAc, 5:1) 纯化残余物以得到无色油状 2-乙酰氧基苯甲酸 3-(苄氧基羰基氨基)丙酯 (2.0g, 54%)。C₂₀H₂₁NO₆ 的质量计算值 = 371.38; 实测值: [M+H]⁺ = 372.3。

[2760] 在 H₂ 氛围下搅拌 2-乙酰氧基苯甲酸 3-(苄氧基羰基氨基)丙酯 (2.0g, 5.4mmol)、10% Pd/C (0.2g) 和 CH₃OH (50mL) 的混合物 (RT, 16h)。将混合物过滤并在减压下浓缩以得到无色油。通过硅胶色谱法纯化得到无色油状 2-乙酰氧基苯甲酸 3-氨基丙酯。C₁₂H₁₅NO₄ 的质量计算值 = 237.25; 实测值: [M+H]⁺ = 238.3。

[2761] 在 0℃ 下向 DHA (500mg, 1.52mmol) 在 ClCH₂CH₂Cl (10mL) 和一滴 DMF 中的溶液中缓慢加入草酰氯 (0.3mL, 3.42mmol)。搅拌反应混合物 (RT, 2h) 并在减压下浓缩。用甲苯 (5mL) 处理残余物并在减压下除去溶剂以获得黄色液体状 DHA 酸氯化物。在 0℃ 下向 2-乙酰氧基苯甲酸 3-氨基丙酯 (360mg, 1.52mmol) 和 NEt₃ (0.36g, 3.56mmol) 在 ClCH₂CH₂Cl (10mL) 中的溶液中加入 DHA-酸氯化物在 ClCH₂CH₂Cl 中的溶液。搅拌反应混合物 (0℃, 2h, 然后升温至 RT, 12h)。通过硅胶色谱法纯化得到 2-乙酰氧基苯甲酸 3-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基丙酯。C₃₄H₄₅NO₅ 的质量计算值 = 547.72; 实测值: [M+H]⁺ = 548.3。

[2762] 实例 12: N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基乙基)-2-羟基苯甲酰胺 (31) 的制备

[2763]



[2764] 将乙二胺 (1.0g, 16.7mmol) 溶解在含有溴甲酚绿 (bromoaresal green) 作为指示剂的水 (3.0mL) 中。加入在水 (3.0mL) 中的甲烷磺酸 (2.8g, 31mmol) 直到刚达到蓝色向浅黄色的转变。用乙醇 (8.0mL) 稀释溶液并剧烈搅拌。在 20℃ 下同时向混合物中加入 Cbz-Cl (2.8g, 16.7mmol) 在二甲氧基乙烷 (4mL) 中的溶液和 50% w/v 的 AcOK 水溶液 (10mL) 以保持指示剂的浅黄绿色。完成加入之后, 搅拌混合物 (RT, 1h) 并在真空下低温浓缩以除去挥发物。将残余物与水 (20mL) 一起振荡并过滤。然后将滤液用甲苯 (3×50mL) 洗涤, 用过量的 40% NaOH 水溶液碱化并用甲苯 (3×50mL) 萃取。将有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发以得到油状 2-氨基乙基氨基甲酸苄酯 (1.65g, 51%)。C₁₀H₁₄N₂O₂ 的质量计算值 = 194.23; 实测值: [M-H]⁺ = 193.3。

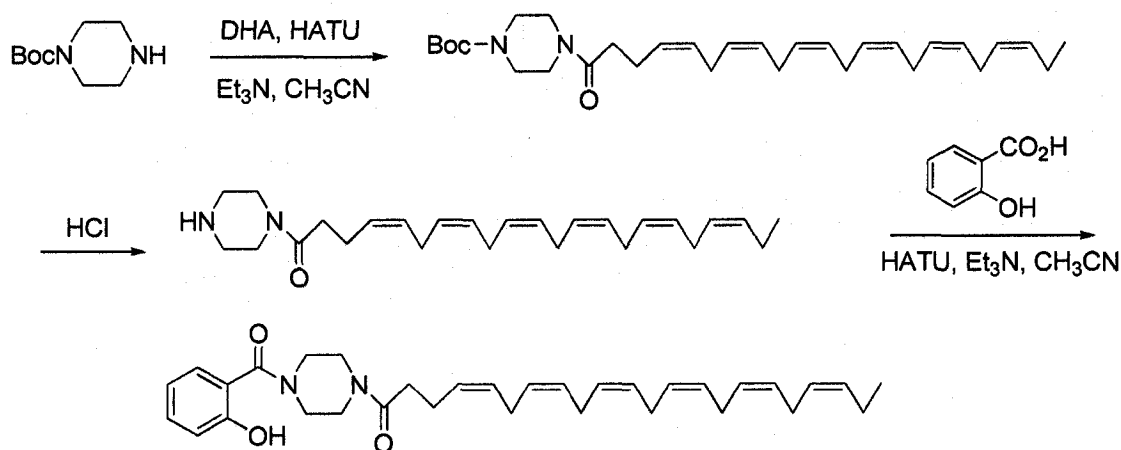
[2765] 向 2-氨基乙基氨基甲酸苄酯 (1.65g, 8.5mmol)、咪唑 (0.58g, 8.5mmol)、水杨酸 (1.73g, 8.5mmol) 在乙酸乙酯 (30mL) 中的混合物中加入 DCC (1.75g, 8.5mmol) 在乙酸乙酯 (50mL) 中的溶液。搅拌混合物 (RT, 16h) 并过滤。在减压下浓缩溶液并将粗产物通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc : PE, 0-50%) 以得到白色固体状 2-(2-羟基苯甲酰胺基) 乙基氨基甲酸苄酯 (1.84g, 66%)。C₁₇H₁₈N₂O₄ 的质量计算值 = 314.34; 实测值: [M+H]⁺ = 315.2。

[2766] 在 H₂ 氛围下搅拌 2-(2-羟基苯甲酰胺基) 乙基氨基甲酸苄酯 (1.84g, 5.86mmol) 和 Pd/C (0.18g) 在 MeOH (30mL) 中的混合物 (16h)。将混合物过滤并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc-MeOH-NH₃OH (5 : 1 : 0.01)) 以得到白色粉末状 N-2-(氨基乙基) 2-羟基苯甲酰胺 (0.68g, 65%)。C₆H₁₂N₂O₂ 的质量计算值 = 180.20; 实测值: [M+H]⁺ = 181.2。

[2767] 向 N-2-(氨基乙基) 2-羟基苯甲酰胺 (58mg, 0.32mmol)、DHA (100mg, 0.3mmol) 和 Et₃N (0.1mL, 0.7mmol) 在 CH₃CN (2mL) 中的混合物中加入 HATU (115mg, 0.3mmol)。搅拌混合物 (RT, 24h) 并在减压下浓缩。将残余物用盐水 (15mL) 处理并用 EtOAc (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用 1M HCl、盐水、5% NaHCO₃ 和盐水洗涤。有机溶液经 MgSO₄ 干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc : PE, 1 : 1) 粗产物以得到浅黄色油状 N-(2-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基乙基)-2-羟基苯甲酰胺 (94mg, 64%)。C₃₁H₄₂N₂O₃ 的质量计算值 = 490.68; 实测值: [M+H]⁺ = 491.4。

[2768] 实例 13 : (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-1-(4-(2-羟基苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯-1-酮 (32) 的制备

[2769]



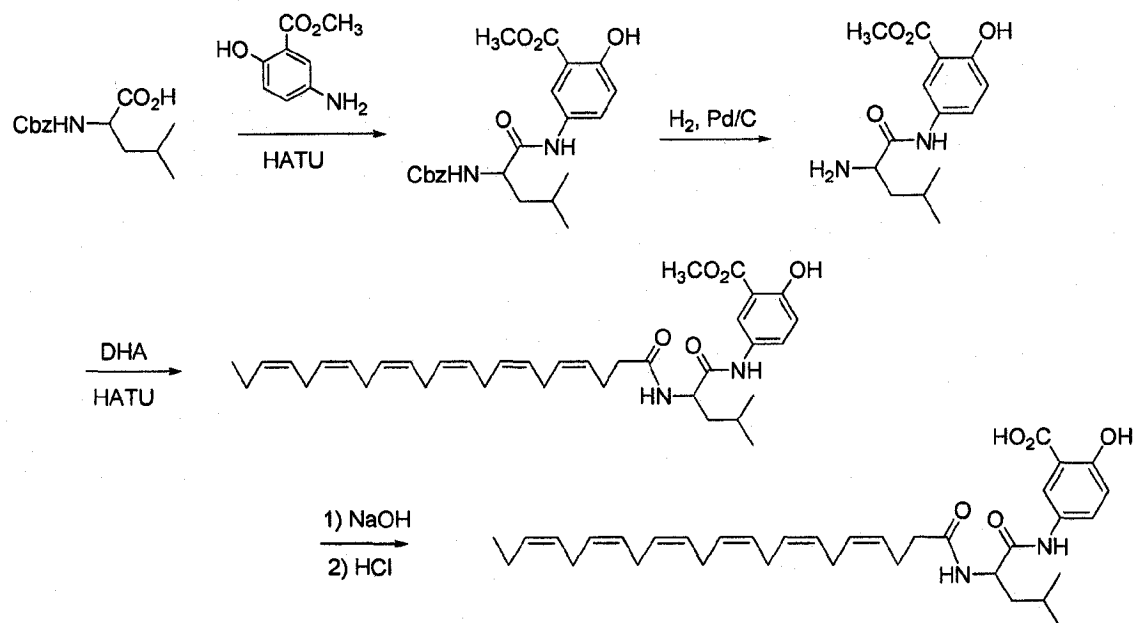
[2770] 向哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.57g, 3.05mmol)、DHA (1g, 3.05mmol) 和 Et_3N (0.61g, 6.1mmol) 在 CH_3CN (20mL) 中的混合物中加入 HATU (1.16g, 3.05mmol)。搅拌混合物 (RT, 16h)。在减压下除去溶剂并将残余物用 EtOAc (4×30mL) 萃取。将合并的有机层用 1N HCl 水溶液、水、5% NaHCO_3 和水连续洗涤并经 MgSO_4 干燥。在减压下除去溶剂并将粗产物通过硅胶色谱法纯化 (EA-PE, 1 : 10 至 1 : 1) 以得到无色油状 4-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.5g, 99%)。 $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_3$ 的质量计算值 = 496.72 ; 实测值 : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497.6$ 。

[2771] 在 0℃ 下向 4-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.5g, 3mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的混合物中加入 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (7mL, 91mmol)。搅拌混合物溶液 (0℃, 2h), 然后加入 10% Na_2CO_3 以调节 pH = 10。用 CH_2Cl_2 (3×30mL) 萃取混合物。合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化 (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 20 : 1) 粗产物以得到无色油状 1-(哌嗪-1-基)二十二-4,7,10,13,16,19-己烯-1-酮 (1.17g, 97.5%)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}$ 的质量计算值 = 396.61 ; 实测值 : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396.7, 398.2$ 。

[2772] 向 1-(哌嗪-1-基)二十二-4,7,10,13,16,19-己烯-1-酮 (1.17g, 2.95mmol)、水杨酸 (0.61g, 4.43mmol) 和 Et_3N (0.89g, 8.85mmol) 在 CH_3CN (10mL) 中的混合物中加入 HATU (1.68g, 4.43mmol)。搅拌混合物 (RT, 16h)。在减压下除去溶剂并用 EtOAc (4×50mL) 萃取残余物。合并的有机层用 1N HCl 水溶液、水、5% NaHCO_3 和水连续洗涤并经 MgSO_4 干燥。在减压下除去溶剂。通过制备型 HPLC 纯化粗产物以得到浅黄色油状 1-(4-(2-羟基苯甲酰基)哌嗪-1-基)二十二-4,7,10,13,16,19-己烯-1-酮 (300mg, 19.6%)。 $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$ 的质量计算值 = 516.71 ; 实测值 : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517.6$ 。

[2773] 实例 14 : 5-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基)-2-羟基苯甲酸 (III-6) 的制备

[2774]



[2775] 将 2-(苄氧基羰基氨基)-4-甲基戊酸 (1g, 3.8mmol)、5-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯 (0.66g, 3.95mmol) 和 Et_3N (0.76g, 7.6mmol) 的混合物溶解在 CH_3CN (10mL) 中并加入 HATU (1.503g, 3.95mmol)。搅拌混合物 (RT, 16h)。在减压下除去溶剂。向所得残余物中加入盐水 (50mL)，并用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取混合物。将合并的有机层用 2N HCl 水溶液 ($3 \times 50\text{mL}$)、盐水 (50mL)、5% NaHCO_3 (50mL $\times 3$)、盐水 (50mL) 连续洗涤，经 MgSO_4 干燥，过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化 (CH_2Cl_2) 粗物质以得到白色固体状 5-(2-(苄氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯 (0.81g, 51.8%)。

[2776] 在 H_2 下搅拌 5-(2-(苄氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基)-2-羟基苯甲酸酯 (0.81g, 1.9mmol) 和 0.1g Pd/C 在 MeOH (15mL) 中的混合物 (RT, 16h)。过滤混合物并在减压下浓缩滤液。将粗产物通过硅胶色谱法纯化 (MeOH/DCM , 0 至 5%) 以得到白色固体状 5-(2-氨基-4-甲基戊酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯 (0.53g, 90%)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 的质量计算值 = 280.32；实测值： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281.2$ 。

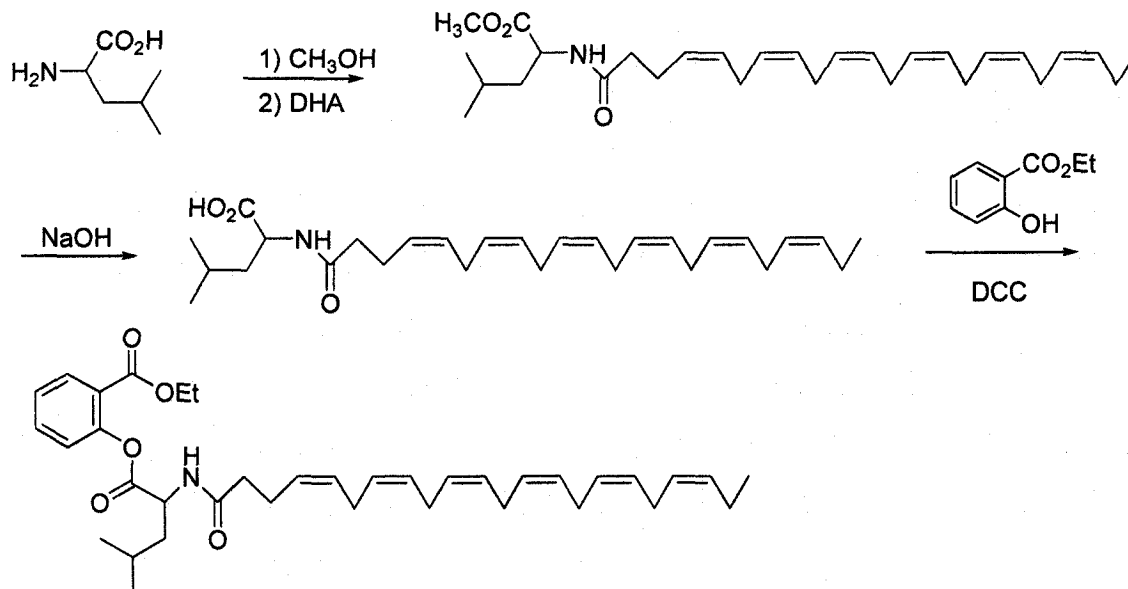
[2777] 向 5-(2-氨基-4-甲基戊酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯 (85mg, 0.30mmol)、DHA (100mg, 0.30mmol)、 Et_3N (0.1mL, 0.71mmol) 在 CH_3CN (2mL) 中的溶液中加入 HATU (114mg, 0.30mmol)。搅拌混合物 (RT, 16h) 并在减压下除去溶剂。将残余物用盐水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50mL) 萃取。将合并的有机层用 1M HCl (20mL)、盐水 (20mL)、5% NaHCO_3 水溶液 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤，经 MgSO_4 干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法 (EtOAc/DCM , 0 至 10%) 纯化粗产物以得到浅黄色油状 5-(2-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯 (155mg, 87%)。 $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_5$ 的质量计算值 = 590.79；实测值： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 591.6$ 。

[2778] 向 5-(2-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯 (155mg, 0.26mmol) 在 MeOH (3mL) 中的溶液中加入 2M NaOH (5mL)。将混合物加热 (45-50°C, 16h)，然后冷却至 RT。逐滴加入 2M HCl 以调节 $\text{pH} = 1$ 。然后通过 EA ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法 (MeOH/DCM , 0-10%) 纯化粗产物以得到浅黄色油状 5-(2-二十二-4,7,10,13,16,19-己

烯酰胺基-4-甲基戊酰胺基)-2-羟基苯甲酸 (92mg, 61%)。C₃₅H₄₈N₂O₅ 的质量计算值 = 576.77; 实测值: [M+H]⁺ = 577.3。

[2779] 实例 15: 2-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰基氧基)苯甲酸乙酯 (I-1) 的制备

[2780]



[2781] 将 2-氨基-4-甲基戊酸 (5.0g, 38.2mmol) 缓慢加入饱和 HCl/MeOH (50mL) 中。搅拌混合物 (RT, 5h), 然后加热至回流 (16h)。反应之后, 在减压下除去溶剂。用水 (50mL) 稀释残余物, 然后加入 NaHCO₃ 以调节 pH = 7。然后用 DCM (3×50mL) 萃取混合物, 合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 在减压下浓缩以得到无色液体状 2-氨基-4-甲基戊酸甲酯 (5.3g, 96%)。C₇H₁₅NO₂ 的质量计算值 = 145.20; 实测值: [M+H]⁺ = 145.9。产物不经进一步纯化用于下一步骤。

[2782] 在 RT 下向 2-氨基-4-甲基戊酸甲酯 (250mg, 1.6mmol)、DHA (510mg, 1.5mmol)、Et₃N (0.42mL, 3mmol) 在 CH₃CN (20mL) 中的溶液中加入 HATU (570mg, 1.5mmol)。搅拌混合物 (RT, 16h) 并在减压下除去溶剂。将残余物用盐水稀释并用 EtOAc 萃取。将有机层用 1M HCl (50mL)、盐水 (50mL)、5% NaHCO₃ (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机溶液经 MgSO₄ 干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc:PE, 0-25%) 粗产物以得到浅黄色油状 2-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基-4-甲基戊酸甲酯 (0.61g, 85%)。C₂₉H₄₅NO₃ 的质量计算值 = 455.67; 实测值: [M+H]⁺ = 456.2。

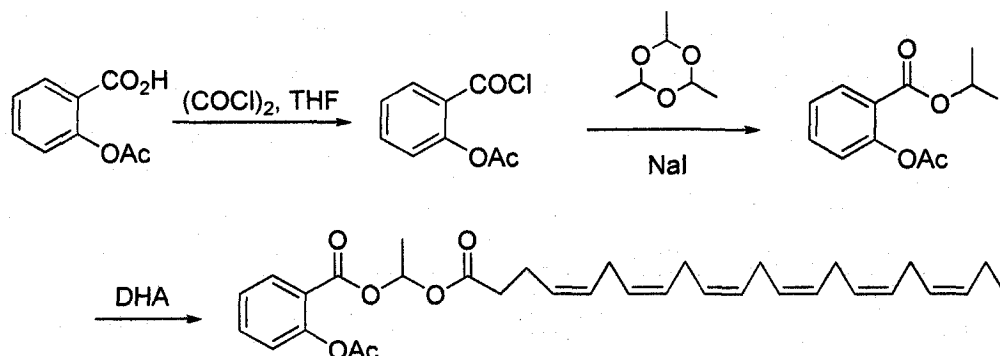
[2783] 向 2-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基-4-甲基戊酸甲酯 (610mg, 1.34mmol) 在 MeOH (15mL) 中的溶液中加入 2M NaOH (30mL)。将反应混合物加热 (50°C, 16h), 冷却 (RT) 并用 2M HCl 酸化至 pH = 1。用 EtOAc (3×50mL) 萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化 (MeOH:DCM, 0-10%) 粗产物以得到浅黄色固体状 2-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基-4-甲基戊酸 (0.51g, 89%)。C₂₈H₄₃NO₃ 的质量计算值 = 441.65; 实测值: [M+H]⁺ = 442.1。

[2784] 在 -10°C 下向 2-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基-4-甲基戊酸 (50mg, 0.11mmol) 和 2-羟基苯甲酸乙酯 (19mg, 0.11mmol) 在 CH₃CN/THF (1:1, 0.5mL) 中的溶液中加入 DCC (12mg, 0.11mmol) 和 DMAP (1mg)。搅拌混合物 (RT, 16h), 过滤并在减压下浓缩。

通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc : PE, 0-20%) 粗产物以得到无色油状 2-(2-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰基氧基) 苯甲酸乙酯 (40mg, 67%)。C₃₇H₅₁NO₅ 的质量计算值 = 589.80 ; 实测值 : [M+H]⁺ = 590.4。

[2785] 实例 16 : 2-乙酰氧基苯甲酸 1-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰氧基) 乙酯 (9) 的制备

[2786]



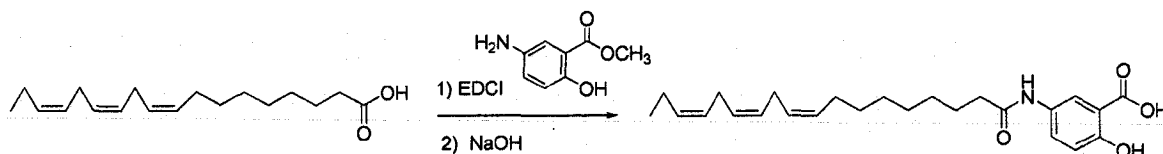
[2787] 在 0℃ 下向化合物 2-乙酰氧基苯甲酸 (1.0g, 5.5mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液中加入 (COCl)₂ (0.8mL, 9.1mmol)。将混合物加热 (回流, 1.5h) 并在减压下浓缩以得到乙酸 2-(氯羰基) 苯酯。

[2788] 向 2,4,6-三甲基-1,3,5-三噁烷 (245mg, 1.85mmol) 和 NaI (0.972g, 6.48mmol) 在 DCM (15mL) 中的混合物中加入乙酸 2-(氯羰基) 苯酯在 DCM (5mL, 0℃) 中的溶液。搅拌所得混合物 (RT, 16h)。将混合物过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc-PE, 0-10%) 粗产物以得到浅黄色油状 2-乙酰氧基苯甲酸 1-碘代乙酯 (0.75g, 40%)。

[2789] 向 DHA (0.1g, 0.3mmol) 在 CH₃CN (1mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃ (41.4mg, 0.3 mmol), 随后加入 Bu₄NBr (96.6mg, 0.3mmol)。搅拌混合物 (RT, 0.5h) 并冷却至 0℃。向其中加入 2-乙酰氧基苯甲酸 1-碘代乙酯 (0.1g, 0.3mmol) 并搅拌混合物 (RT, 16h)。将混合物过滤, 用盐水洗涤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法 (PE : EtOAc, 20 : 1-15 : 1) 纯化粗物质以得到浅黄色油状 2-乙酰氧基苯甲酸 1-(二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰氧基) 乙酯 (85.3mg, 53.3%)。C₃₃H₄₂O₆ 的质量计算值 = 534.68 ; 实测值 : [M+Na]⁺ = 557.2。

[2790] 实例 17 : 2-羟基-5-(9Z,12Z,15Z)-十八-9,12,15-三烯酰胺基苯甲酸 (III-7) 的制备

[2791]



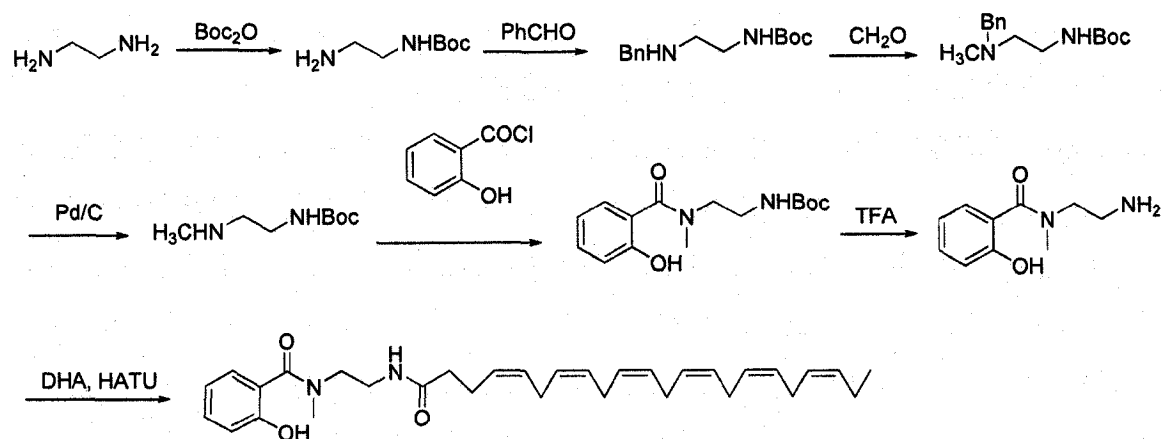
[2792] 向 (9Z,12Z,15Z)-十八-9,12,15-三烯酸 (1.66g, 5.98mmol) 和 5-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯 (1g, 5.98mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (1.16g, 6.0mmol) 和二甲基氨基吡啶 (100mg)。在 N₂ 下搅拌混合物 (14h), 然后用二氯甲烷 (100mL) 稀释并用 3N HCl、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液连续洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以得到相应的酰胺 2.0 克。

[2793] 向酰胺中加入 2N NaOH (100mL) 和甲醇 (100mL) 且将产生的浆状物加热至 40℃ 且

在 12 小时之后加入另外 500mg NaOH, 并将反应在 40℃ 下搅拌 (12 小时)。将反应混合物冷却至室温, 用 3N HCl 酸化并用乙酸乙酯 (300mL) 萃取。将有机相用水和饱和氯化钠连续洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以得到产物 2- 羟基 -5-(9Z, 12Z, 15Z)- 十八 -9, 12, 15- 三烯酰胺基苯甲酸 (1.5 克, 61%)。C₂₅H₃₅NO₄ 的质量计算值 = 413.55; 实测值: [M-H]⁺ = 412.3。

[2794] 实例 18 :N-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)- 二十二 -4, 7, 10, 13, 16, 19- 己烯酰胺基乙基)-2- 羟基 -N- 甲基苯甲酰胺 (11) 的制备

[2795]



[2796] 在 0℃ 下向乙二胺 (20mL, 0.28mol) 在 CHCl₃ (300mL) 中的溶液中缓慢加入 Boc₂O (6.2g, 0.028mol) 在 CHCl₃ (150mL) 中的溶液。使混合物升温至室温。16h 之后, 将溶液过滤并用盐水 (6×100mL) 和水 (100mL) 洗涤。有机溶液经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到无色油状 2- 氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (3.7g, 78%)。

[2797] 在 RT 下向 2- 氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (3.7g, 22.3mmol)、苯甲醛 (2.36g, 22.3mmol) 和 MgSO₄ (1.33g) 在 1,2- 二氯乙烷 (300mL) 和 Et₃N (3.1mL, 22.3mmol) 中的溶液中加入 NaHB(AcO)₃。搅拌混合物 (RT, 16h) 并过滤。将溶液用饱和 NaHCO₃ (200mL) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用 MeOH-DCM (0-10%) 洗脱以得到 2-(苄基氨基) 乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.4g, 23%)。C₁₄H₂₂N₂O₂ 的质量计算值 = 250.34; 实测值: [M+H]⁺ = 251.3。

[2798] 在 RT 下向 2-(苄基氨基) 乙基氨基甲酸叔丁酯 (2.8g, 11.2mmol) 和 37% CH₂O 水溶液 (1.0mL, 11.2mmol) 在 1,2- 二氯乙烷 (35mL) 中的混合物中加入 NaHB(AcO)₃ (3.7g, 11.2mmol)。搅拌混合物 (RT, 16h), 用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (400mL) 稀释并用 EA (3×300mL) 萃取。有机层经 MgSO₄ 干燥并在减压下浓缩以得到 2-(苄基(甲基)氨基) 乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.38g, 46.8%)。¹HNMR(CDC13): δ 7.25(m, 5H, CH), 3.5(s, 2H, CH₂), 3.3(m, 2H, CH₂), 2.48(m, 2H, CH₂), 2.2(s, 3H, CH₃), 1.4(s, 9H, CH₃)。

[2799] 在 H₂ 氛围下搅拌 2-(苄基(甲基)氨基) 乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.20g, 4.54mmol)、10% Pd/C (0.90g) 和 MeOH (60mL) 的混合物 (0.8MPa, RT, 16h)。将混合物过滤并在减压下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化, 用 MeOH-DCM (0-10%) 中饱和的 NH₃ 洗脱以得到无色油状 2-(甲基氨基) 乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.54g, 68.3%)。¹HNMR(CDC13): δ 3.25(m, 2H, CH₂), 2.7(m, 2H, CH₂), 2.49(s, 3H, CH₃), 1.49(s, 9H, CH₃)。

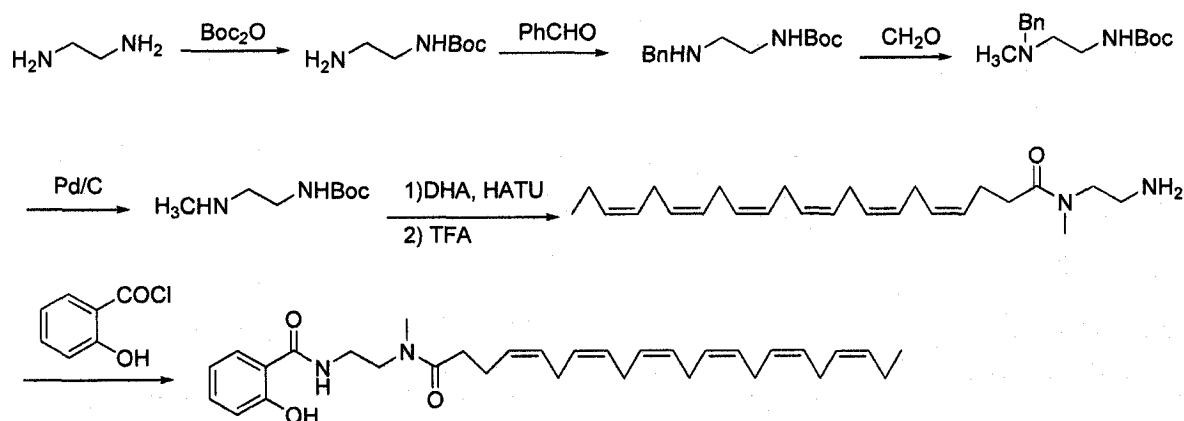
[2800] 在 0℃ 下向 2-(甲基氨基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.348g, 2mmol)、2-羟基苯甲酰氯 (0.276g, 2mmol) 和咪唑 (0.136g, 2mmol) 在乙酸乙酯 (8mL) 中的混合物中缓慢加入 DCC (0.412g, 2mmol) 在乙酸乙酯 (2mL) 中的溶液。搅拌混合物 (RT, 16h), 过滤并在减压下浓缩。粗物质通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯/石油醚 (20-50%) 洗脱以得到无色油状 2-(2-羟基-N-甲基苯甲酰胺基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.2g, 34%)。¹HMR(CDC13): δ 7.5(m, 2H, CH), 7.0(d, 1H, CH), 6.8(d, 1H, CH), 3.7(m, 2H, CH₂), 3.48(m, 2H, CH₂), 3.2(m, 3H, CH₃), 1.5(s, 9H, CH₃)。

[2801] 在 0℃ 下向 2-(2-羟基-N-甲基苯甲酰胺基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.2g, 0.68mmol) 在 CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (1.8mL, 23.4mmol)。搅拌混合物 (0℃, 16h), 在减压下浓缩并用 CH₃OH 中的饱和 NH₃ 中和。混合物在减压下浓缩以得到无色油状 N-(2-氨基乙基)-2-羟基-N-甲基苯甲酰胺 (0.5g)。这一化合物不经进一步纯化用于下一步骤。C₁₀H₁₄N₂O₂ 的质量计算值 = 194.23; 实测值: [M+H]⁺ = 195.1。

[2802] 在 RT 下向粗制 N-(2-氨基乙基)-2-羟基-N-甲基苯甲酰胺、DHA (100mg, 0.3mmol) 和 Et₃N (92.3mg, 0.9mmol) 在 CH₃CN (2mL) 中的混合物中加入 HATU (115.8mg, 0.3mmol)。搅拌混合物 (RT, 16h) 并在减压下浓缩。将残余物用 50mL 乙酸乙酯稀释, 用盐水、1N HCl、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 CH₂Cl₂-EA (1:1) 洗脱以得到浅黄色油状 N-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基乙基)-2-羟基-N-甲基苯甲酰胺 (40mg, 26%)。C₃₂H₄₄N₂O₃ 的质量计算值 = 504.70; 实测值: [M+H]⁺ = 505.5。

[2803] 实例 19: 2-羟基-N-(2-((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-N-甲基二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基)乙基)苯甲酰胺 (12) 的制备

[2804]



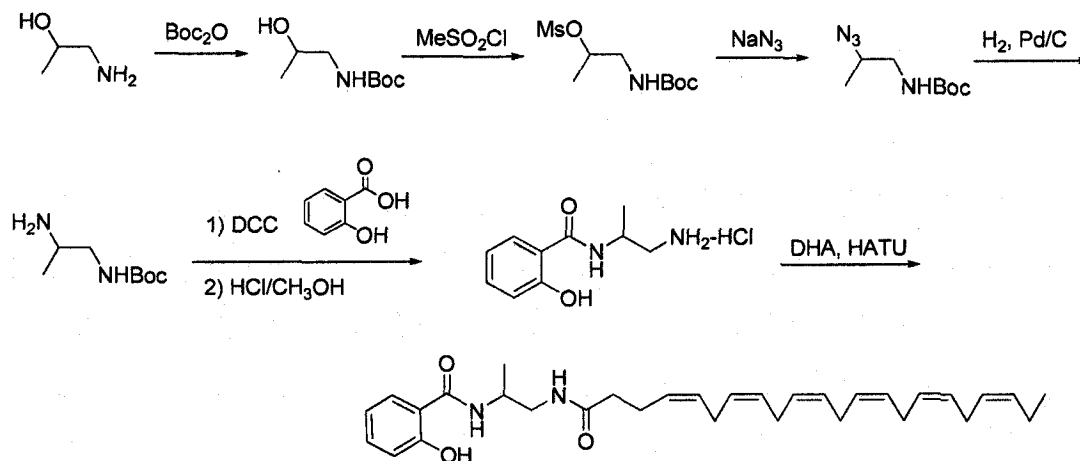
[2805] 向如先前描述制备的 2-(甲基氨基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.82g, 4.7mmol)、DHA (1.55g, 4.7mmol) 和 Et₃N (1.32mL, 9.4mmol) 在 CH₃CN (40mL) 中的溶液中加入 HATU (1.79g, 4.7mmol)。搅拌混合物 (RT, 16h) 并在减压下浓缩。将残余物用盐水 (150mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×150mL) 萃取。合并的有机层用饱和 NaHCO₃ (150mL) 和盐水 (150mL) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用 EA-PE (0-50%) 洗脱以得到浅黄色油状 2-((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-N-甲基二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.71g, 77%)。C₃₀H₄₈N₂O₃ 的质量计算值 = 484.71; 实测值: [M+H]⁺ = 485.6。

[2806] 在 0℃ 下向 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-甲基二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.71g, 3.5mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中缓慢加入 TFA (17mL)。搅拌混合物 (0℃, 2h), 用饱和 Na₂CO₃ 水溶液碱化至 pH 10 并用 EA (3×150mL) 萃取。合并的有机层经 MgSO₄ 干燥并在减压下浓缩以得到浅黄色油状 (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-氨基乙基)-N-甲基二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺 (1.31g, 97%)。

[2807] 在 0℃ 下向 (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-氨基乙基)-N-甲基二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺 (104mg, 0.27mmol)、2-羟基苯甲酰氯 (37mg, 0.27mmol) 和咪唑 (19mg, 0.27mmol) 在 EA (4mL) 中的溶液中逐滴加入 DCC (0.57g, 0.27mmol) 在 EA (4mL) 中的溶液。搅拌混合物 (RT, 16h), 过滤并在减压下浓缩。粗物质通过硅胶色谱法纯化, 用 EA-PE (1 : 3) 洗脱以得到无色油状 2-羟基-N-(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-甲基二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基)乙基)苯甲酰胺 (100mg, 73%)。C₃₂H₄₄N₂O₃ 的质量计算值 = 504.70; 实测值: [M+H]⁺ = 505.5。

[2808] 实例 20 : N-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基丙-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (13) 的制备

[2809]



[2810] 在 RT 下向 1-氨基丙-2-醇 (7.5g, 0.1mol) 在 THF-H₂O (1 : 1, 150mL) 中的溶液中缓慢加入 Boc₂O (21.8g, 0.1mol) 在 THF (50mL) 中的溶液。搅拌混合物 (RT, 2h) 并在减压下浓缩。用 EA (2×100mL) 萃取残余物, 且将合并的有机层用柠檬酸 (0.5M, 2×50mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。有机溶液经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到无色油状 2-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯 (15.3g, 87.4%)。C₈H₁₇NO₃ 的质量计算值 = 175.23; 实测值: [M+H]⁺ = 176.3。

[2811] 在 0℃ 下向 2-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯 (14.3g, 81.7mmol) 和 Et₃N (35.6mL, 245.1mmol) 在 CH₂Cl₂ (250mL) 中的溶液中缓慢加入 甲烷磺酰氯 (9.5mL, 122.6mmol) 在 CH₂Cl₂ (250mL) 中的溶液。将混合物在 0℃ 下搅拌 2h, 用 CH₂Cl₂ (300mL) 稀释并用水、1N HCl、5% NaHCO₃ 和盐水洗涤。有机层经 MgSO₄ 干燥并在减压下浓缩以得到浅黄色油状 甲烷磺酸 1-(叔丁氧羰基氨基)丙-2-基酯 (19.5g, 94%)。C₉H₁₉NO₅S 的质量计算值 = 253.32; 实测值: [M+H]⁺ = 254.2。

[2812] 在 RT 下向 甲烷磺酸 1-(叔丁氧羰基氨基)丙-2-基酯 (10.0g, 39.5mmol) 在 DMF (100 mL) 中的溶液中加入 NaN₃ (7.7g, 118.5mmol)。将反应混合物在 85℃ 下搅拌 24h,

冷却至 RT, 用冷水 (300mL) 稀释并用乙醚 (3×300mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 (2×200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到浅黄色油状 2-叠氨基丙基氨基甲酸叔丁酯 (7.0g, 88.6%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.6(m, 1H, CH), 3.25(m, 1H, CH_2), 2.9(m, 1H, CH_2), 1.49(s, 9H, CH_3), 1.2(d, 3H, CH_3)。

[2813] 在 H_2 (1 大气压) 氛围下搅拌 2-叠氨基丙基氨基甲酸叔丁酯 (7.0g, 3.6mmol) 和 Pd/C (0.7g) 在 MeOH (250mL) 中的混合物 (RT, 16h)。将混合物过滤并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用 MeOH-DCM (0-10%) 中饱和的 NH_3 洗脱以得到浅黄色油状 2-氨基丙基氨基甲酸叔丁酯 (5.1g, 83.7%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.9(bs, 1H, NH), 3.15(m, 1H, CH), 3.0(m, 1H, CH_2), 2.8(m, 1H, CH_2), 1.7(bs, 2H, NH_2), 1.5(s, 9H, CH_3), 1.0(d, 3H, CH_3)。

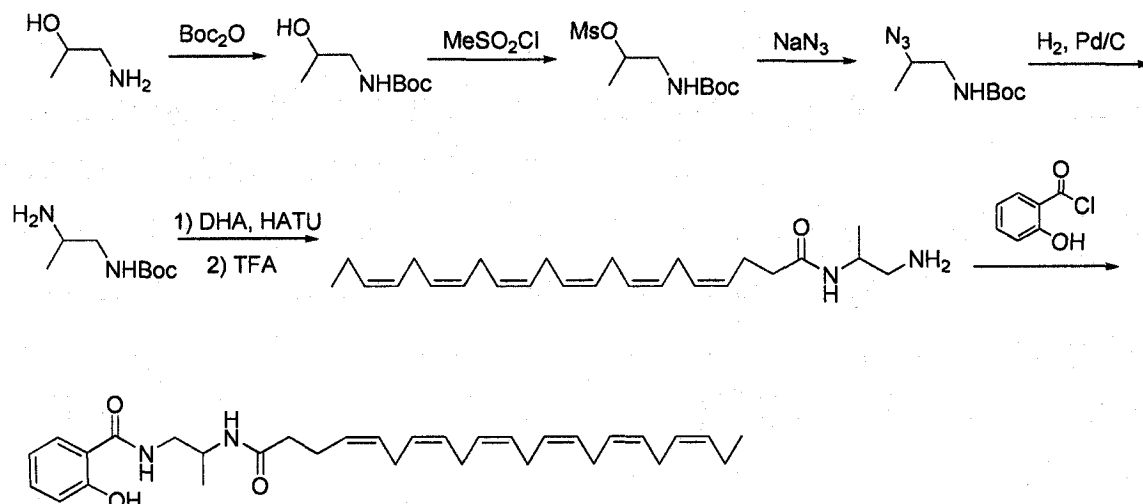
[2814] 在 0℃ 下向 2-氨基丙基氨基甲酸叔丁酯 (3.6g, 20.6mmol)、2-羟基苯甲酸 (2.79g, 20.6mmol) 和咪唑 (1.41g, 20.6mmol) 在 EtOAc (100mL) 中的溶液中缓慢加入 DCC (4.26g, 20.6mmol) 在 EtOAc (50mL) 中的溶液。搅拌反应混合物 (RT, 16h), 过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法, EtOAc/石油醚 (0-20%) 纯化以得到白色固体状 2-(2-羟基苯甲酰胺基)丙基氨基甲酸叔丁酯 (2.4g, 40%)。

[2815] 将 2-(2-羟基苯甲酰胺基)丙基氨基甲酸叔丁酯 (2.4g, 8.16mmol) 在饱和 HCl-MeOH (50mL) 中的混合物搅拌 (RT, 2h) 并在减压下浓缩以得到白色固体状 N-(1-氨基丙-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (1.8g, 96%)。 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 的质量计算值 = 194.23; 实测值: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 195.2$ 。

[2816] 在 0℃ 下向 N-(1-氨基丙-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (1.7g, 7.3mmol)、DHA (2.0g, 6.1mmol) 和 Et_3N (3.1mL, 21.9mmol) 在 CH_3CN (50mL) 中的溶液中加入 HATU (2.77g, 7.3mmol)。使混合物升温至 RT, 搅拌 16h 并在减压下浓缩。将残余物用盐水 (150mL) 稀释并用 EA (2×200mL) 萃取。将合并的有机层用 1N HCl (2×150mL)、饱和 NaHCO_3 (2×150mL) 和盐水 (150mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 EA-PE (0-25%) 洗脱以得到粗产物, 其通过制备型 HPLC 进一步纯化以得到浅黄色油状 N-(1-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基丙-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (1.31g, 42.6%)。 $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$ 的质量计算值 = 504.70; 实测值: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 505.5$ 。

[2817] 实例 21: N-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基丙基)-2-羟基苯甲酰胺 (14) 的制备

[2818]



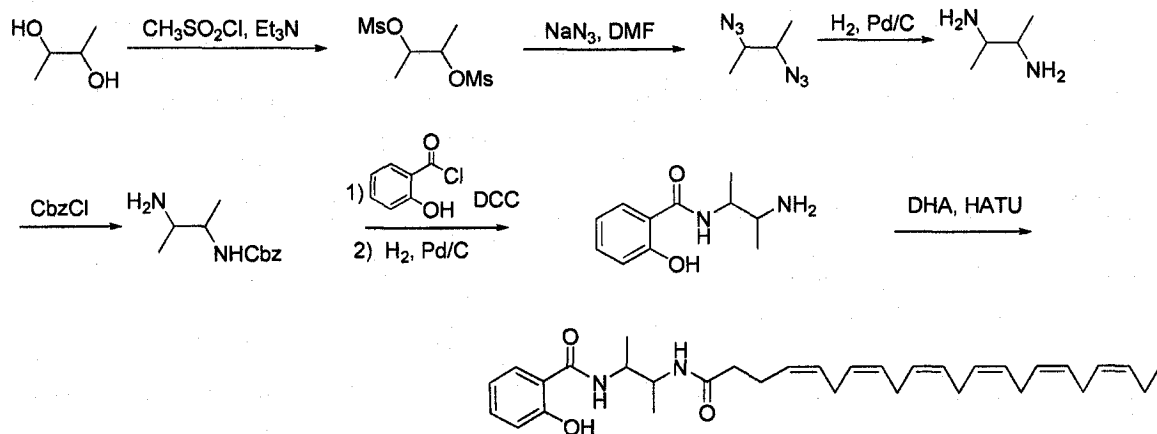
[2819] 在 0℃ 下向 2-氨基丙基氨基甲酸叔丁酯 (1.06g, 6.09mmol, 如先前描述制备)、DHA (2.0g, 6.09mmol) 和 Et₃N (1.7mL, 12.8mmol) 在 CH₃CN (40mL) 中的溶液中加入 HATU (2.31g, 6.09mmol)。搅拌混合物 (RT, 16h) 并在减压下浓缩。将残余物用盐水 (100mL) 稀释并用 EA (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用 EA-PE (0-25%) 洗脱以得到浅黄色油状 2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基丙基氨基甲酸叔丁酯 (2.1g, 70%)。C₃₀H₄₈N₂O₃ 的质量计算值 = 484.71; 实测值: [M+H]⁺ = 485.6。

[2820] 在 0℃ 下向 2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基丙基氨基甲酸叔丁酯 (2.10g, 4.34mmol) 在 DCM (100mL) 中的溶液中缓慢加入 TFA (30mL)。搅拌混合物 (0℃, 2h), 升温至 RT 并搅拌 (16h)。将混合物用饱和 Na₂CO₃ 水溶液碱化至 pH = 10, 并用 EA (2×200mL) 萃取。合并的有机层经 MgSO₄ 干燥、过滤并在减压下浓缩以得到浅黄色油状 (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-N-(1-氨基丙-2-基) 二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺 (1.60g, 98%)。C₂₅H₄₀N₂O 的质量计算值 = 384.6; 实测值: [M+H]⁺ = 385.2。

[2821] 在 0℃ 下向 (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-N-(1-氨基丙-2-基) 二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺 (1.60g, 4.2mmol)、2-羟基苯甲酸 (0.57g, 4.2mmol) 和咪唑 (0.29g, 4.2mmol) 在 EA (40mL) 中的溶液中加入 DCC (0.87g, 4.2mmol) 在 EA (40mL) 中的溶液。使混合物升温至 RT, 搅拌 (16h) 并过滤。在减压下除去溶剂并将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用 EA-PE (0-50%) 洗脱以得到浅黄色油状 N-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基丙基)-2-羟基苯甲酰胺 (1.07g, 50.5%)。C₃₂H₄₄N₂O₃ 的质量计算值 = 504.70; 实测值: [M+H]⁺ = 505.5。

[2822] 实例 22 : N-(3-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基丁-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (15) 的制备

[2823]



[2824] 在 0℃ 下向丁烷 2,3-二醇 (15g, 0.166mol) 和 Et₃N (57.7mL, 0.415mol) 在 CH₂Cl₂ (150mL) 中的溶液中缓慢加入 CH₃SO₂Cl (32.1mL, 0.415mol) 在 CH₂Cl₂ (75mL) 中的溶液。将混合物在 0℃ 下搅拌 2h 并用 CH₂Cl₂ 稀释。将混合物用水、1N HCl、5% NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到浅黄色油状二甲烷磺酸丁-2,3-二基酯 (40g, 98%)。¹HNMR(CDC13): δ 4.9 (m, 2H, CH), 3.05 (s, 6H, CH₃), 1.4 (m, 6H, CH₃)。

[2825] 在 RT 下向二甲烷磺酸丁-2,3-二基酯 (15.0g, 63.7mmol) 在 DMF (150mL) 中的溶液中加入 NaN₃ (19.6g, 301.5mmol)。将反应混合物在 85℃ 下搅拌 24h, 冷却至 RT, 用冷水 (100mL) 稀释并用乙醚 (4×100mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ (2×100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法纯化, 用 PE:EA (5:1) 洗脱以得到无色油状 2,3-二叠氮基丁烷 (6.10g, 68%)。

[2826] 在 H₂ 氛围下搅拌 2,3-叠氮基丁烷 (9.0g, 64.3mmol) 和 10% Pd/C (0.90g) 在 MeOH (300mL) 中的混合物 (RT, 16h)。将混合物过滤并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 MeOH-DCM (0-20%) 中饱和的 NH₃ 洗脱以得到黄色油状丁-2,3-二胺 (4.8g, 85%)。¹HNMR(CDC13): δ 2.8 (m, 1H, CH), 2.6 (m, 1H, CH), 1.65 (s, 4H, NH₂), 1.0 (d, 6H, CH₃)。

[2827] 向丁-2,3-二胺 (4.8g, 54.5mmol) 在含有溴甲酚绿作为指示剂的水 (50mL) 中的混合物中缓慢加入甲磺酸 (10.46g) 在水 (50mL) 中的溶液直到观察到蓝色向黄色的转变。将混合物用乙醇 (100mL) 稀释并向其中加入 Cbz-Cl (7.61g, 45.5mmol) 在 DME (50mL) 中的溶液和 AcOK 水溶液 (w/v = 50%) 以保持灰绿色。搅拌反应混合物 (RT, 1h), 在减压下浓缩, 用水处理并过滤。将溶液用甲苯洗涤, 用 40% NaOH 水溶液碱化并用甲苯 (4×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到无色油状 3-氨基丁-2-基氨基甲酸苄酯 (4.2g, 35%)。C₁₂H₁₈N₂O₂ 的质量计算值 = 222.28; 实测值: [M-H]⁺ = 221.2。

[2828] 在 0℃ 下向 3-氨基丁-2-基氨基甲酸苄酯 (5.3g, 23.8mmol)、2-羟基苯甲酸 (3.28g, 23.8mmol) 和咪唑 (1.62g, 23.8mmol) 在 EtOAc (180mL) 中的混合物中缓慢加入 DCC (4.90g, 23.8mmol) 在 EtOAc (20mL) 中的溶液。搅拌反应混合物 (RT, 16h), 过滤并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 PE-EA (5:1) 洗脱以得到无色油状 3-(2-羟基苯甲酰胺基)丁-2-基氨基甲酸苄酯 (3.2g, 40%)。C₁₉H₂₂N₂O₄ 的质量计算值 = 342.39; 实测值: [M+H]⁺ = 343.2。

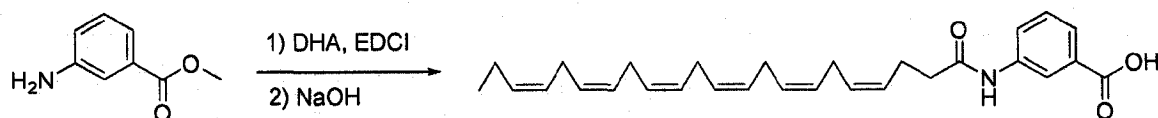
[2829] 在 H₂ (1 大气压) 氛围下搅拌 3-(2-羟基苯甲酰胺基)丁-2-基氨基甲酸苄酯

(3.2g, 9.36mmol) 和 10% Pd/C (0.32g) 在 MeOH (120mL) 中的混合物 (RT, 16h)。将混合物过滤并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 MeOH-DCM (0-20%) 洗脱以得到黄色油状 N-(3-氨基丁-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (1.67g, 86%)。

[2830] 在 0℃ 下向 N-(3-氨基丁-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (1.52g, 7.3mmol)、DHA (2g, 6.0mmol) 和 Et₃N (1.21g, 12.0mmol) 在 CH₃CN (50mL) 中的溶液中加入 HATU (2.37g, 6.24mmol)。搅拌混合物 (RT, 16h) 并在减压下浓缩。将残余物用盐水 (50mL) 稀释并用 EA (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用 1N HCl (2×50mL)、饱和 NaHCO₃ (2×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用 EA-PE (0-25%) 洗脱以得到浅黄色油状 N-(3-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基丁-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (1.08g, 34.3%)。C₃₃H₄₆N₂O₃ 的质量计算值 = 518.73; 实测值: [M+H]⁺ = 519.6。

[2831] 实例 23: 3-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基苯甲酸 (17) 的制备

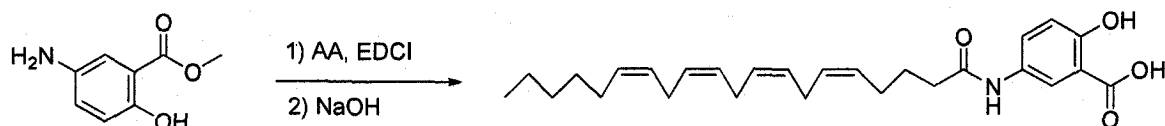
[2832]



[2833] 向 DHA (0.10g, 0.3mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中加入 3-氨基苯甲酸甲酯 (0.046g, 0.3mmol)、EDCI (0.064g, 0.3mmol) 和二甲基氨基吡啶 (4mg, 0.03mmol)。搅拌反应混合物 (RT, 2h), 然后在 CH₂Cl₂ 和水之间分配。水层用 CH₂Cl₂ 萃取, 并将合并的有机萃取物用 10% HCl、盐水洗涤并经 MgSO₄ 干燥。粗物质通过硅胶色谱法 (0-30% 乙酸乙酯/戊烷) 纯化以得到 3-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基苯甲酸甲酯。C₃₀₂H₃₉N₃O₃ 的质量计算值 = 461.64; 实测值: [M+H]⁺ = 462.3。然后将其溶解在 MeOH (10mL) 和 5N NaOH (2mL) 中。将混合物在回流下搅拌 (4h), 然后浓缩。用 HCl 将水溶液酸化至 pH 3 并用乙酸乙酯萃取产物。将有机层用水、盐水洗涤并经 MgSO₄ 干燥。将粗产物通过硅胶色谱法 (0-30% 乙酸乙酯/戊烷) 纯化以得到 0.066g 灰白色固体状 3-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基苯甲酸。C₂₉H₃₇N₃O₃ 的质量计算值 = 447.61; 实测值: [M-H]⁺ = 446.2。

[2834] 实例 24: 2-羟基-5-(5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-二十-5, 8, 11, 14-四烯酰胺基苯甲酸 (18) 的制备

[2835]



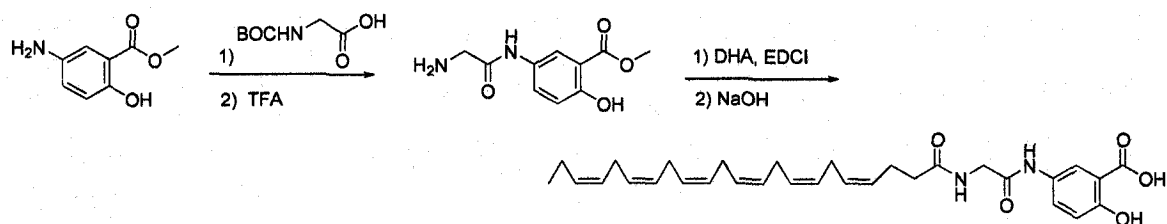
[2836] 向 5-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯 (0.27g, 1.6mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入花生四烯酸 (0.5g, 1.6mmol)、EDCI (0.32g, 1.7mmol) 和二甲基氨基吡啶 (0.020g, 0.2mmol)。搅拌反应物 (RT, 2h), 然后在 CH₂Cl₂ 和盐水之间分配。水层用 CH₂Cl₂ 萃取, 并将合并的有机层用 1N HCl、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和水洗涤并经 MgSO₄ 干燥。将粗产物通过硅胶色谱法纯化 (0-5% MeOH/CH₂Cl₂) 以得到 0.6g 棕色油状 2-羟基-5-(5Z, 8Z, 11Z,

14Z)-二十-5,8,11,14-四烯酰胺基苯甲酸甲酯。 $C_{28}H_{39}NO_4$ 的质量计算值 = 453.61; 实测值: $[M+H]^+ = 454.3$ 。

[2837] 然后将 2-羟基-5-(5Z,8Z,11Z,14Z)-二十-5,8,11,14-四烯酰胺基苯甲酸甲酯溶解在 THF (15mL) 和 3N NaOH (5mL) 中。将混合物加热 (60°C, 2h), 然后浓缩并用 2N HCl 酸化到 pH 3。产物用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤并经 $MgSO_4$ 干燥。将粗产物通过硅胶色谱法纯化 (0-15% MeOH/ CH_2Cl_2) 以得到 0.3g 橙色固体状 2-羟基-5-(5Z,8Z,11Z,14Z)-二十-5,8,11,14-四烯酰胺基苯甲酸。 $C_{27}H_{37}NO_4$ 的质量计算值 = 439.59; 实测值: $[M-H]^+ = 438.3$ 。

[2838] 实例 25: 5-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基乙酰胺基)-2-羟基苯甲酸 (19) 的制备

[2839]



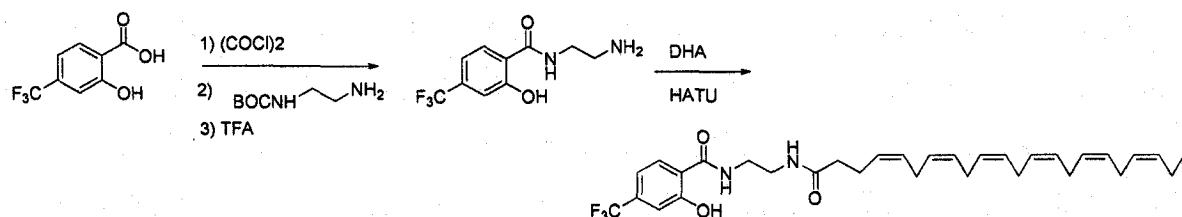
[2840] 向 5-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯 (1.5g, 9.0mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中加入 BOC-甘氨酸 (1.57g, 9.0mmol)、EDCI (1.89g, 9.9mmol) 和二甲基氨基吡啶 (0.11g, 0.9mmol)。搅拌反应物 (RT, 2.5h), 然后在 CH_2Cl_2 和盐水之间分配。水层用 CH_2Cl_2 萃取, 并将合并的有机层用盐水洗涤并经 $MgSO_4$ 干燥。将粗产物通过硅胶色谱法纯化 (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2) 以得到 1.37g 的 5-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯。 $C_{15}H_{20}N_2O_6$ 的质量计算值 = 324.33; 实测值: $[M+Na]^+ = 347.2$ 。

[2841] 将 5-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯 (1.3g, 4.0mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (15mL) 和 TFA (8mL) 中。搅拌反应物 (RT, 2.5h), 然后浓缩以得到澄清油状 5-(2-氨基乙酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯。 $[M+H]^+ = 225.1$ 。将油溶解在 CH_2Cl_2 (20mL) 中并向其中加入 DHA (1.3g, 4.0mmol)、EDCI (0.84g, 4.4mmol) 和三乙胺 (2.0g, 20.0mmol)。搅拌反应物 (RT, 4h), 然后在 CH_2Cl_2 和盐水之间分配。水层用 CH_2Cl_2 萃取, 合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥。将粗物质通过硅胶色谱法 (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化以得到 0.9g 褐色固体状 5-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基乙酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯。 $C_{10}H_{12}N_2O_4$ 的质量计算值 = 534.69; 实测值: $[M+H]^+ = 535.4$ 。

[2842] 将 5-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基乙酰胺基)-2-羟基苯甲酸甲酯 (0.9g, 1.7mmol) 溶解在 THF (15mL) 和 1N NaOH (8mL) 中。搅拌反应物 (50°C, 5h), 然后用 2N HCl 酸化至 pH 3。产物用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤并经 $MgSO_4$ 干燥。将粗物质通过硅胶色谱法 (0-5% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化以得到 0.40g 黄色固体状 5-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基乙酰胺基)-2-羟基苯甲酸。 $[M+H]^+ = 521.3$ 。 $C_{31}H_{40}N_2O_5$ 的质量计算值 = 520.66; 实测值: $[M-H]^+ = 519.2$ 。

[2843] 实例 26: N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基乙基)-2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (21) 的制备

[2844]

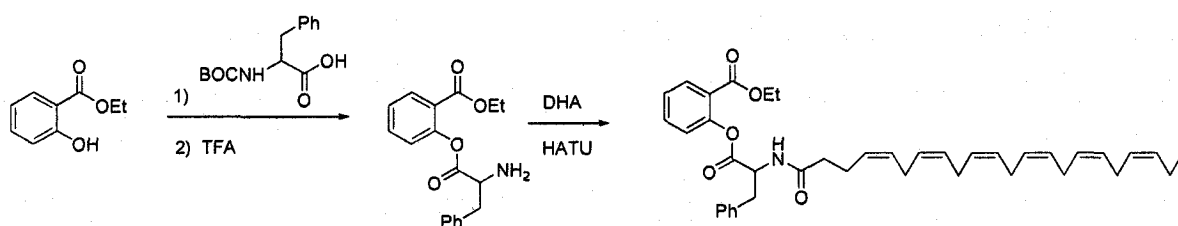


[2845] 向 2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酸 (0.5g, 2.4mmol) 在 CH_2Cl_2 (8mL) 中的溶液中加入草酰氯 (0.46g, 3.6mmol) 和 2 滴 DMF。搅拌反应物 (RT, 2h), 然后浓缩。将所得残余物溶解在 CH_2Cl_2 (8mL) 中并加入 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.39g, 2.4mmol) 和二异丙基乙胺 (0.41g, 3.2mmol)。搅拌反应物 (RT, 16h), 然后在 CH_2Cl_2 和盐水之间分配。水层用 CH_2Cl_2 萃取, 合并的有机萃取物经 MgSO_4 干燥。将粗物质通过硅胶色谱法 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化以得到 0.55g 的 2-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)乙基氨基甲酸叔丁酯。C₁₅H₁₉F₃N₂O₄ 的质量计算值 = 348.32; 实测值: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 371.1$ 。然后将其溶解在 CH_2Cl_2 (10mL) 和 TFA (4mL) 中。搅拌反应物 (RT, 3h) 并浓缩和干燥以得到 0.7g 澄清油状 N-(2-氨基乙基)-2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。C₁₀H₁₁F₃N₂O₂ 的质量计算值 = 248.20; 实测值: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 249.1$ 。

[2846] 将 N-(2-氨基乙基)-2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (0.7g, 1.5mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (10mL) 中并向其中加入 DHA (0.48g, 1.5mmol)、HATU (0.67g, 1.8mmol) 和三乙胺 (0.59g, 5.9mmol)。搅拌反应物 (RT, 16h), 然后在 CH_2Cl_2 和盐水之间分配。水层用 CH_2Cl_2 萃取, 合并的有机萃取物经 MgSO_4 干燥。将粗物质通过硅胶色谱法 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化以得到 0.28g 黄色油状 N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基)-2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。C₃₂H₄₁F₃N₂O₃ 的质量计算值 = 558.67; 实测值: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 559.3$ 。

[2847] 实例 27: 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-3-苯基丙酰氧基)苯甲酸乙酯 (22) 的制备

[2848]



[2849] 向 2-羟基苯甲酸乙酯 (0.5g, 3.0mmol) 在 CH_2Cl_2 (8mL) 中的溶液中加入 2-(叔丁氧羰基氨基)-3-苯基丙酸 (0.8g, 3.0mmol)、EDCI (0.63g, 3.3mmol) 和二甲基氨基吡啶 (0.037g, 0.3mmol)。搅拌反应物 (RT, 3h), 然后在 CH_2Cl_2 和盐水之间分配。水层用 CH_2Cl_2 萃取, 合并的有机萃取物经 MgSO_4 干燥。将粗物质通过硅胶色谱法 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化以得到 1.2g 的 2-(2-(叔丁氧羰基氨基)-3-苯基丙酰氧基)苯甲酸乙酯。C₂₃₅H₂₇NO₆ 的质量计算值 = 413.46; 实测值: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 437.1$ 。

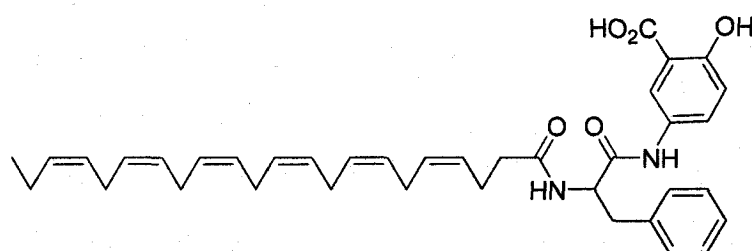
[2850] 将 2-(2-(叔丁氧羰基氨基)-3-苯基丙酰氧基)苯甲酸乙酯 (1.2g, 2.9mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (10mL) 和 TFA (4mL) 中。搅拌反应物 (RT, 3h), 然后浓缩。将粗物质通过硅胶色

谱法 (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化以得到 0.63g 的 2-(2-氨基-3-苯基丙酰氧基)苯甲酸乙酯。C₁₈H₁₉NO₄ 的质量计算值 = 313.35; 实测值: [M+H]⁺ = 314.1。

[2851] 在 CH₂Cl₂ (10mL) 中组合 2-(2-氨基-3-苯基丙酰氧基)苯甲酸乙酯 (0.24g, 0.8mmol) 和 DHA (0.25g, 0.8mmol), 并向其中加入 HATU (0.35g, 0.9mmol) 和二异丙基乙胺 (0.30g, 2.3mmol)。搅拌反应物 (RT, 3h), 然后在 CH₂Cl₂ 和盐水之间分配。水层用 CH₂Cl₂ 萃取, 合并的有机萃取物经 MgSO₄ 干燥。将粗物质通过硅胶色谱法 (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化以得到褐色固体状 2-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-羟基苯甲酸 (23) 的制备

[2852] 实例 28 : 5-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-羟基苯甲酸 (23) 的制备

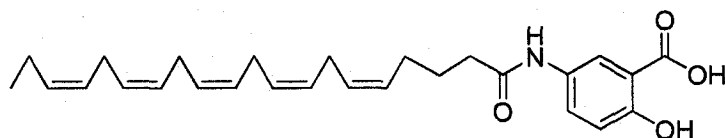
[2853]



[2854] 使用合适的苯丙氨酸起始物质, 以与 5-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰胺基)-2-羟基苯甲酸相似的方式制备 5-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-羟基苯甲酸。C₃₈H₄₆N₂O₅ 的质量计算值 = 610.78; 实测值: [M-H]⁺ = 609.3。

[2855] 实例 29 : 2-羟基-5-(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-二十-5, 8, 11, 14, 17-戊烯酰胺基苯甲酸 (24) 的制备

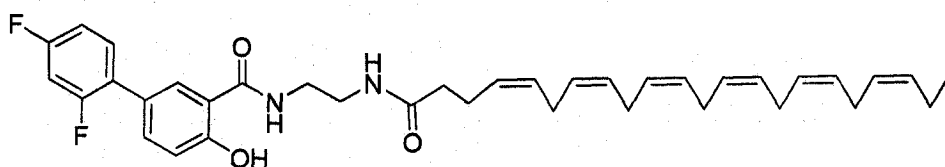
[2856]



[2857] 使用合适的 EPA 起始物质, 以与 5-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基-2-羟基苯甲酸相似的方式制备 2-羟基-5-(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-二十-5, 8, 11, 14, 17-戊烯酰胺基苯甲酸。C₂₇H₃₅NO₄ 的质量计算值 = 437.57; 实测值: [M-H]⁺ = 436.2。

[2858] 实例 30 : N-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19-己烯酰胺基乙基)-2', 4'-二氟-4-羟基联苯基-3-甲酰胺 (25) 的制备

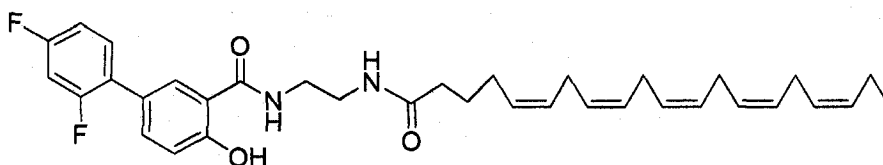
[2859]



[2860] 使用合适的 2', 4' - 二氟 -4- 羟基联苯基 -3- 甲酸起始物质, 以与 N-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19- 己烯酰胺基乙基)-2- 羟基苯甲酰胺相似的方式制备 N-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19- 己烯酰胺基乙基)-2', 4' - 二氟 -4- 羟基联苯基 -3- 甲酰胺。C₃₇H₄₄F₂N₂O₃ 的质量计算值 = 602.75; 实测值: [M+H]⁺ = 603.3。

[2861] 实例 31: 2', 4' - 二氟 -4- 羟基 -N-(2-(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-二十-5, 8, 11, 14, 17- 戊烯酰胺基乙基) 联苯基 -3- 甲酰胺 (26) 的制备

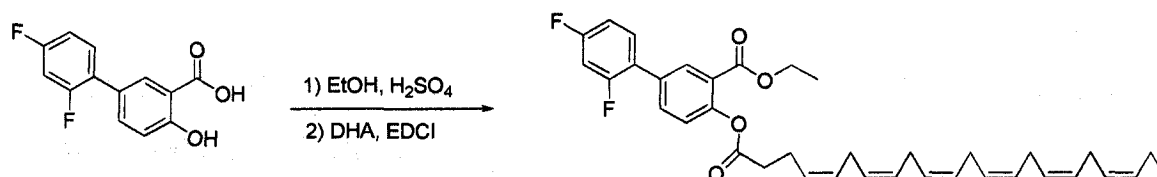
[2862]



[2863] 使用合适的 2', 4' - 二氟 -4- 羟基联苯基 -3- 甲酸和 EPA 起始物质, 以与 N-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19- 己烯酰胺基乙基)-2- 羟基苯甲酰胺相似的方式制备 2', 4' - 二氟 -4- 羟基 -N-(2-(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-二十-5, 8, 11, 14, 17- 戊烯酰胺基乙基) 联苯基 -3- 甲酰胺。C₃₅H₄₂F₂N₂O₃ = 576.72; 实测值: [M+H]⁺ = 577.3。

[2864] 实例 32: 4-((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19- 己烯酰氧基)-2', 4' - 二氟联苯基 -3- 甲酸乙酯 (27) 的制备

[2865]

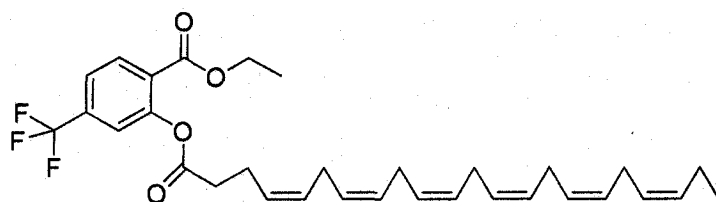


[2866] 将 2', 4' - 二氟 -4- 羟基联苯基 -3- 甲酸 (1.0g, 4.0mmol) 溶解在乙醇 (30mL) 和硫酸 (8mL) 中。搅拌溶液 (80°C, 18h), 然后浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中并用水、盐水洗涤并经 MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂得到 1.0g 的 2', 4' - 二氟 -4- 羟基联苯基 -3- 甲酸乙酯。C₁₅H₁₂F₂O₃ 的质量计算值 = 278.25; 实测值: [M+H]⁺ = 279.1。

[2867] 将 2', 4' - 二氟 -4- 羟基联苯基 -3- 甲酸乙酯 (0.3g, 1.1mmol) 溶解在 CH₂Cl₂ (10mL) 中并向其中加入 DHA (0.35g, 1.1mmol)、EDCI (0.23g, 1.2mmol) 和二甲基氨基吡啶 (0.13g, 0.1mmol)。搅拌反应物 (RT, 3h), 然后在 CH₂Cl₂ 和盐水之间分配。水层用 CH₂Cl₂ 萃取, 合并的有机萃取物经 MgSO₄ 干燥。将粗物质通过硅胶色谱法 (0-40% 乙酸乙酯 / 戊烷) 纯化以得到 0.1g 的 4-((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19- 己烯酰氧基)-2', 4' - 二氟联苯基 -3- 甲酸乙酯。C₃₇H₄₂F₂O₄ 的质量计算值 = 588.72; 实测值: [M+H]⁺ = 589.3。

[2868] 实例 33: 2-((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-二十二-4, 7, 10, 13, 16, 19- 己烯酰氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酸乙酯 (28) 的制备

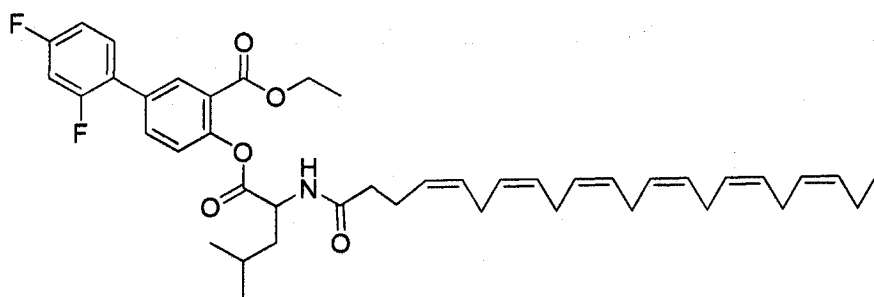
[2869]



[2870] 使用合适的 2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酸起始物质, 以与 4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰氧基)-2',4'-二氟联苯基-3-甲酸乙酯相似的方式制备 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。C₃₂H₃₉F₃O₄ 的质量计算值 = 544.64; 实测值: [M+Na]⁺ = 567.3。

[2871] 实例 34: 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰氧基)-2',4'-二氟联苯基-3-甲酸乙酯 (29) 的制备

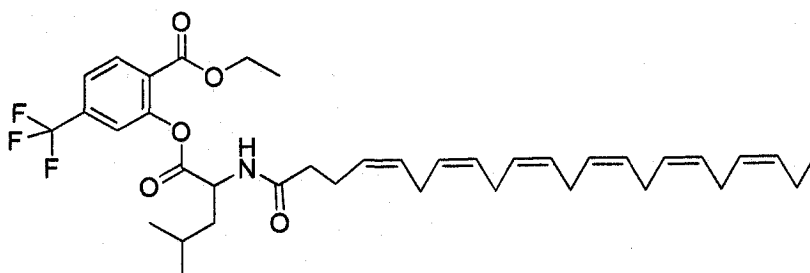
[2872]



[2873] 使用合适的 2',4'-二氟-4-羟基联苯基-3-甲酸起始物质, 如对 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰氧基)苯甲酸乙酯所描述制备 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰氧基)-2',4'-二氟联苯基-3-甲酸乙酯。C₄₃H₅₃F₂NO₅ 的质量计算值 = 701.88; 实测值: [M+H]⁺ = 702.4。

[2874] 实例 35: 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯 (30) 的制备

[2875]



[2876] 使用合适的 2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酸起始物质, 如对 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰氧基)苯甲酸乙酯所描述制备 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二-4,7,10,13,16,19-己烯酰胺基-4-甲基戊酰氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。C₃₈H₅₀F₃NO₅ 的质量计算值 = 657.80; 实测值: [M+H]⁺ = 658.4。

[2877] 本发明不欲限制在意欲作为本发明的一些方面的说明的实例中揭示的具体实施

例的范围,且功能上等同的任何实施例都在本发明的范围内。实际上,除了本文所显示和描述之外,本发明的各种修改对于本领域技术人员将是显然的,且意欲属于所附权利要求书的范围内。

[2878] 等效物

[2879] 仅使用常规的实验,本领域的技术人员将会了解或能够确定本文具体地描述的具体实施例的许多等效物。这些等效物意欲包涵在以下权利要求的范围中。

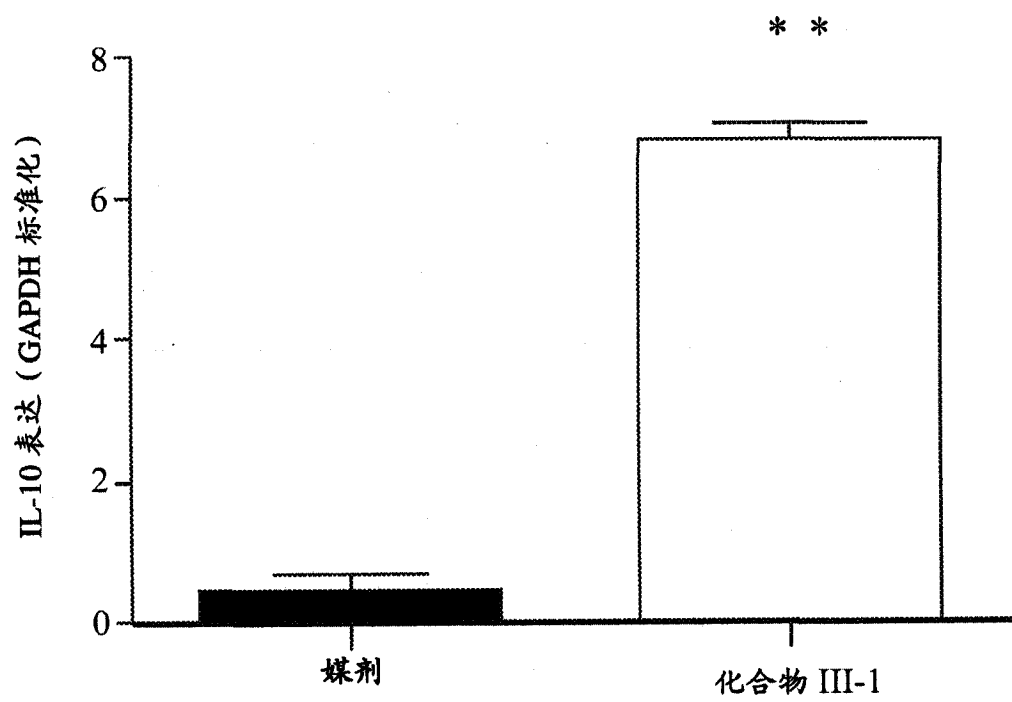


图 1

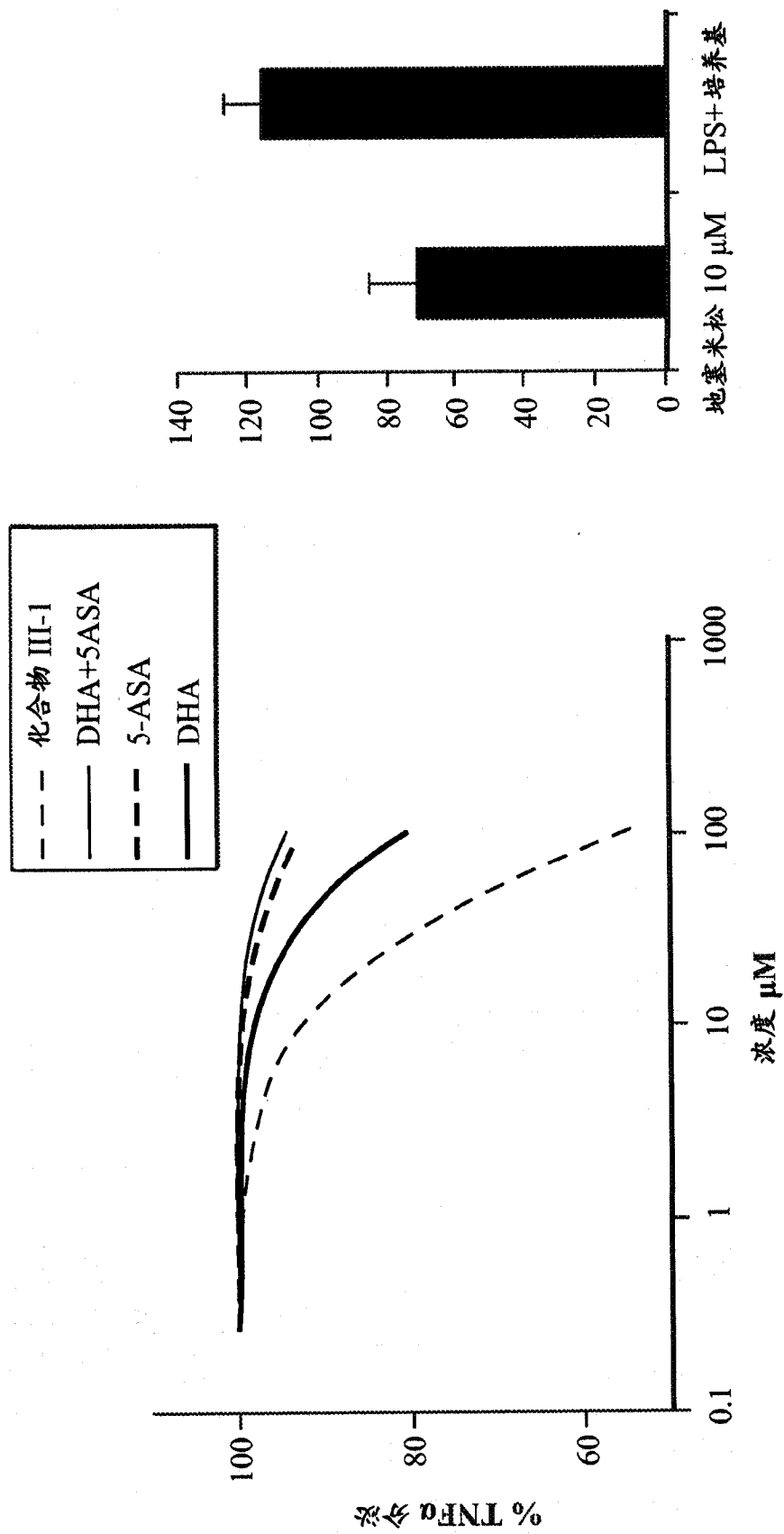


图 2

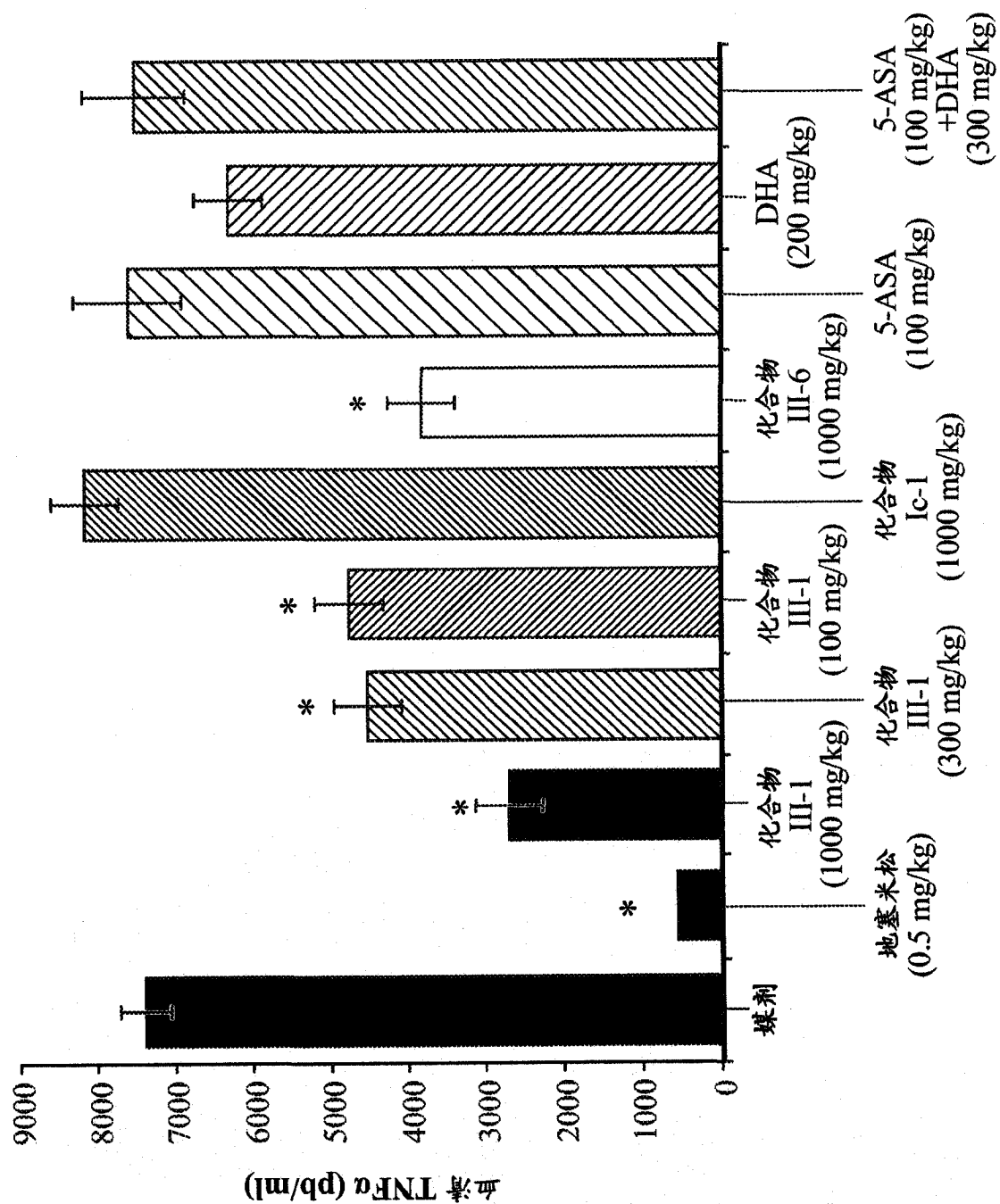


图 3