



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110072844 B

(45) 授权公告日 2023.06.02

(21) 申请号 201780079642.7

C07D 267/10 (2006.01)

(22) 申请日 2017.12.22

C07D 277/28 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 295/155 (2006.01)

申请公布号 CN 110072844 A

C07D 307/52 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.07.30

C07D 333/20 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 409/12 (2006.01)

16206790.4 2016.12.23 EP

A61K 31/165 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 11/00 (2006.01)

2019.06.21

(56) 对比文件

CN 105777464 A, 2016.07.20

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2014165075 A1, 2014.10.09

PCT/EP2017/084346 2017.12.22

CN 1777577 A, 2006.05.24

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2012031298 A2, 2012.03.08

W02018/115421 EN 2018.06.28

CN 101765585 A, 2010.06.30

(73) 专利权人 英特维特国际股份有限公司

CN 103003233 A, 2013.03.27

地址 荷兰博克斯梅尔

WO 2015024010 A2, 2015.02.19

(72) 发明人 M.贝格 T.梅耶 J.尤里奇

Marie Titecat 等.High susceptibility
of MDR and XDR Gram-negative pathogens to
biphenyl-diacetylene-based
difluoromethyl-allo-threonyl-hydroxamate
LpxC inhibitors.《J Antimicrob Chemother》
.2016, 第71卷(第10期), 第2876页图1.

R.瓦拉斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

张剑.新型抗生素UDP-3-O-(R-羟基十四
酰)-N-乙酰氨基葡萄糖脱乙酰酶(LpxC)抑制剂的
设计、合成及活性研究.《中国博士学位论文全文
数据库 医药卫生科技辑》.2014, (第12期), 第
E079-5页.

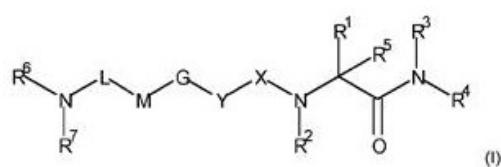
专利代理人 郭慧 李志强

审查员 王化邦

(51) Int.Cl.

权利要求书9页 说明书105页

C07C 259/06 (2006.01)



C07D 205/04 (2006.01)

C07D 207/14 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

C07D 217/18 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

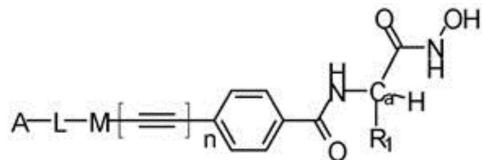
(54) 发明名称

用于治疗溶血曼海姆菌或睡眠嗜组织菌感染的化合物

(57) 摘要

本发明公开了可用于治疗动物呼吸道疾病，尤其是牛或猪呼吸道疾病(BRD和SRD)的化合物。

1. 根据式(A)的化合物：



或其立体异构体、药学上可接受的盐，其中所述化合物选自下表：

编号	A	L	M	n	R ₁	C _a
1	环丙基胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
2	(CH ₃) ₂ CHNH-	CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
3	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
4	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
5	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
6	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
7	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
8	(C ₂ H ₅) ₂ N-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
9	吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
10	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
11	4-苯基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
12	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
13	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
14	1,2,3,4-四氢-异喹啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
15	半日花胺(heliamine)	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
16	苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
17	N-甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
18	4-氯苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
19	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
20	4-二甲基氨基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
21	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
22	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
23	3,4-二甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
24	环丙基胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
25	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
26	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
27	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
28	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
29	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
30	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
31	(C ₂ H ₅) ₂ N-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
32	吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
33	1,1-二氧代-硫代吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
34	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
35	4-苯基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
36	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
37	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
38	1,2,3,4-四氢-异喹啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
39	半日花胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)

编号	A	L	M	n	R ₁	C _a
40	苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
41	N-甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
42	4-氯苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
43	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
44	4-二甲基氨基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
45	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
46	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
47	3,4-二甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
48	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
49	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
50	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
51	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
52	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
53	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
54	(C ₂ H ₅) ₂ N-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
55	吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
56	1,1-二氧代-硫代吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
57	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
58	4-苯基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
59	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
60	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
61	1,2,3,4-四氢-异喹啉	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
62	半日花胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
63	苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
64	N-甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
65	4-氯苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
66	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
67	4-二甲基氨基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
68	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
69	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
70	3,4-二甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
71	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
72	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
73	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
74	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
75	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
76	(C ₂ H ₅) ₂ N-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
77	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
78	1,1-二氧代-硫代吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
79	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
80	4-苯基-哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
81	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
82	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
83	1,2,3,4-四氢-异喹啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
84	半日花胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
85	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
86	N-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
87	4-氯苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)

编号	A	L	M	n	R ₁	C _a
88	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
89	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
90	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
91	3,4-二甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
92	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
93	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
94	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
95	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
96	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
97	(C ₂ H ₅) ₂ N-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
98	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
99	1,1-二氧化硫代吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
100	4-苯基-哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
101	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
102	1,2,3,4-四氢-异喹啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
103	半日花胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
104	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
105	N-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
106	4-氯苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
107	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
108	4-二甲基氨基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
109	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
110	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
111	3,4-二甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
112	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
113	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
114	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
115	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
116	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
117	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
118	(C ₂ H ₅) ₂ N-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
119	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
120	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
121	4-苯基-哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
122	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
123	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
124	1,2,3,4-四氢-异喹啉	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
125	半日花胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
126	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
127	N-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
128	4-氯苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
129	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
130	4-二甲基氨基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
131	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
132	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
133	3,4-二甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
134	4-二甲基氨基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
135	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)

编号	A	L	M	n	R ₁	C _a
136	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
137	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
138	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
139	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
140	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
141	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
142	1,1-二氧化-硫代吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
143	1,1-二氧化-硫代吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
144	环丙基胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
145	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
146	N-甲基哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
147	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
148	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
149	环己基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
150	CH ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
151	C ₂ H ₅ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
152	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
153	CH ₃ O(CH ₂) ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
154	CH ₃ O(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
155	2,6-二甲基吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
156	哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
157	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
158	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
159	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
160	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
161	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
162	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
163	咪唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
164	CH ₃ OCH ₂ CH(CH ₃)NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
165	2,6-二甲基吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
166	哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
167	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
168	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
169	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
170	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
171	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
172	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
173	咪唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
174	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
175	N-甲基哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
176	C ₂ H ₅ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
177	CH ₃ O(CH ₂) ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
178	CH ₃ O(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
179	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
180	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
181	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
182	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
183	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)

权 利 要 求 书

CN 110072844 B

5/9 页

编号	A	L	M	n	R ₁	C _a
184	咪唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
185	CH ₃ OCH ₂ CH(CH ₃)NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
186	1,4-氧杂氮杂环庚烷	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
187	哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
188	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
189	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
190	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
191	2,6-二甲基吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
192	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
193	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
194	CH ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
195	环己基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
196	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
197	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
198	CH ₃ OCH ₂ CH(CH ₃)NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
199	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
200	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
201	C ₂ H ₅ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
202	1,4-氧杂氮杂环庚烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
203	CH ₃ O(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
204	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
205	CH ₃ O(CH ₂) ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
206	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
207	CH ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
208	环己基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
209	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
210	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
211	N-甲基哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
212	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
213	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
214	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
215	1,4-氧杂氮杂环庚烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
216	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
217	吗啉	-CH ₂ -	乙烯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
218	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
219	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
220	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
221	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
222	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
223	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
224	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
225	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
226	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
227	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
228	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
229	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
230	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
231	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)

权 利 要 求 书

CN 110072844 B

6/9 页

编号	A	L	M	n	R ₁	C _a
232	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
233	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
234	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
235	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
236	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
237	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
238	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
239	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
240	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
241	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
242	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
243	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
244	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
245	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
246	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
247	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
248	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
249	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
250	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
251	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
252	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
253	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
254	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
255	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
256	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
257	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
258	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
259	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
260	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
261	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
262	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
263	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
264	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
265	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
266	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
267	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
268	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
269	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
270	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
271	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
272	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
273	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
274	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
275	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
276	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
277	4-氯苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
278	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
279	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	

编号	A	L	M	n	R ₁	C _a
280	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
281	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
282	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
283	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
284	4-氟苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
285	CH ₃ O(CH ₂) ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
286	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
287	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
288	CF ₃ CH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
289	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-C(CH ₃) ₂ NO ₂	
290	环丙基胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
291	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
292	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
293	吗啉	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
294	苄胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
295	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
296	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
297	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
298	糠胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
299	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
300	环丙基胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
301	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
302	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
303	吗啉	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
304	苄胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
305	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
306	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
307	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
308	糠胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
309	CF ₃ CH ₂ NH-	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
310	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
311	环丙基胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
312	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
313	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
314	吗啉	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
315	苄胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
316	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
317	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
318	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
319	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
320	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
321	糠胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
322	2-嘧啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
323	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
324	环丙基胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
325	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
326	吗啉	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
327	苄胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)

编号	A	L	M	n	R ₁	C _a
328	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
329	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
330	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
331	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
332	糠胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
333	CF ₃ CH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
334	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
335	环丙基胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
336	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
337	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
338	吗啉	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
339	苄胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
340	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
341	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
342	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
343	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
344	糠胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
345	CF ₃ CH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
346	2-噁啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
347	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
348	环丙基胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
349	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
350	吗啉	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
351	苄胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
352	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
353	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
354	糠胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
355	CF ₃ CH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
356	2-噁啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
357	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
358	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
359	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
360	2-噁啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
361	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
362	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
363	2-噁啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
364	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
365	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
366	2-噁啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
367	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
368	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
369	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
370	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
371	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
372	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
373	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
374	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
375	NO ₂	-	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)

编号	A	L	M	n	R ₁	C _a
376	NH ₂	-	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
377	NO ₂	-	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
378	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
379	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
380	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
381	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
382	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
383	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
384	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
385	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
386	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
387	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
388	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
389	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
390	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
391	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
392	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
393	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
394	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
395	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
396	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
397	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
398	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
399	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
400	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
401	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
402	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
403	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
404	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
405	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
406	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
407	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
408	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
409	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
410	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
411	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
412	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
413	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
414	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
415	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)

2. 药物组合物,其包含根据权利要求1的化合物和药学上可接受的载体。

3. 根据权利要求1的化合物在制备用于治疗牛呼吸道疾病或猪呼吸道疾病的药物中的用途。

4. 根据权利要求1的化合物在制备用于在动物中治疗由细菌引起的感染的药物中的用途,其中所述细菌是选自多杀性巴氏杆菌、溶血曼海姆菌和睡眠嗜组织菌中的至少一种,包括将有效量的根据权利要求1的化合物施用于有需要的动物。

用于治疗溶血曼海姆菌或睡眠嗜组织菌感染的化合物

[0001] 本发明涉及用于治疗动物的呼吸道疾病,特别是牛或猪呼吸道疾病(BRD或SRD)的化合物领域。

背景技术

[0002] 牛呼吸道疾病(BRD)是世界上影响肉用牛的最常见和最昂贵的疾病。它是一种复杂的细菌感染,其引起小牛的肺炎并可能致命。该感染通常是三个相互依赖的因素的总和:压力、潜在的病毒感染和新的细菌感染。该疾病的诊断是复杂的,因为存在多种可能的原因。这种疾病最常显现在断奶四周内的小牛中,此时小牛被分类并经常被出售给不同的农场。这给它一个常见的绰号,“运输热”。

[0003] BRD对北美和全球养牛业具有重要的经济意义。美国饲养场行业(The United States feedlot industry)估计高达10亿美元的年度损失应归于因为牛呼吸道疾病(BRD)而造成的生产损失、劳动耗费增加、药品费用和死亡。

[0004] 溶血曼海姆菌(*Mannheimia haemolytica*)、多杀性巴氏杆菌(*Pasteurella multocida*)、睡眠嗜组织菌(*Histophilus somni*)和牛支原体(*Mycoplasma bovis*)是最一贯地牵涉到BRD病毒病原体的细菌病原体,包括牛病毒性腹泻(BVD)、牛传染性鼻气管炎(IBR)、牛呼吸道合胞体病毒(BRSV)和副流感3-型病毒(PI-3)。

[0005] 巴氏杆菌(*Pasteurella*)是革兰氏阴性兼性厌氧菌的一个属。多杀性巴氏杆菌是哺乳动物和鸟类中的一系列疾病(包括家禽中的禽霍乱、猪中的萎缩性鼻炎以及牛和水牛中的牛出血性败血症)的原因。

[0006] 睡眠嗜组织菌也被称为阿古尼嗜血杆菌(*Haemophilus agni*)、羊嗜组菌(*Histophilus ovis*)、睡眠嗜血杆菌(*Haemophilus somnus*)和*Haemophilus somnifer*。

[0007] 睡眠嗜组织菌是一种生活在牛的鼻腔通道中的细菌。一般而言,*H. somni*感染血管组织(血管)和器官的内皮,引起炎症、中断血液供应的血栓形成(形成血管阻塞),并引起局部细胞死亡。

[0008] *H. somni*通常在许多兽群动物(如牛、绵羊和美洲野牛)的呼吸道、生殖道和循环系统中定居。如果*H. somni*感染肺部,肺炎可导致快速死亡。如果*H. somni*进入体内循环的血液,它在全身传播一种被称为败血症的病症。

[0009] 溶血曼海姆菌是曼海姆属的一种。溶血曼海姆菌是一种革兰氏阴性细菌,常见于健康的牛、绵羊和野绵羊的上呼吸道中。溶血曼海姆菌以前被称为:溶血性巴氏杆菌(*Pasteurella haemolytica*)。当牛经受压力如运输、断奶、过度拥挤或病毒感染时,溶血曼海姆菌深入到肺部中,并引起纤维蛋白的和坏死性的支气管肺炎,这是牛呼吸道疾病(BRD)的主要组成部分。溶血曼海姆菌是在美国最常从患有BRD的牛的肺中分离的细菌。

[0010] 对于几种生物BRD前体存在疫苗接种,但是大量可能的前体使选择疫苗方案的过程复杂化。细菌可以用普通抗生素治疗。对抗生素耐药性的担心使得人们谨慎使用广谱抗生素,反而优选选择性杀死细菌的化合物。

[0011] 存在对治疗与溶血曼海姆菌、多杀性巴氏杆菌和睡眠嗜组织菌相关的牛呼吸道疾

病(BRD)的化合物的需求。

[0012] 优选地,这些化合物对引起BRD的细菌有效。优选地,这些化合物对溶血曼海姆菌、多杀性巴氏杆菌和睡眠嗜组织菌有效。优选地,这些化合物还对这些细菌的耐药(例如大环内酯类)菌株有效。

[0013] 这种用于溶血曼海姆菌和多杀性巴氏杆菌的菌株例如描述在Rose S等人:“Multiplex PCR to identify macrolide resistance determinants in *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*”Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 56, 7 (2012)第3664-3669页中。

[0014] 目前,对于养猪者而言,猪的呼吸道疾病可以说是最重要的健康问题。与人类和其它物种的呼吸道疾病一样,猪的呼吸道疾病通常是原发性和机会性感染因子(agents)的组合。此外,不利的环境和管理条件在猪的呼吸道疾病的多因素性质中起重要作用。

[0015] 术语猪呼吸道疾病(SRD)用于描述引起临床疾病并且在育肥过程中的后期(15至20周龄)未能增重的多病因肺炎。

[0016] 胸膜肺炎放线杆菌(*Actinobacillus pleuropneumoniae*)是一种革兰氏阴性细菌,其是猪胸膜肺炎的最常见病因。胸膜肺炎放线杆菌的爆发通常是由压力、环境变化或病毒或支原体感染引起的。所述疾病可能在临幊上表现为猝死的特急性形式;具有临幊症状的急性形式,其特征为发烧、嗜睡、呼吸困难、紫绀、倒卧(recumbency)和鼻出泡沫(froth from the nose);或急性症状消失后发展的亚急性/慢性形式,伴有间歇性咳嗽、生长缓慢和运动不耐受。

[0017] 多杀性巴氏杆菌是一种革兰氏阴性细菌,其是猪的萎缩性鼻炎和肺炎的病因。支气管败血波氏杆菌(*Bordetella bronchiseptica*)是一种革兰氏阴性细菌,其引起鼻炎和轻度至中度的鼻甲萎缩(turbinate atrophy),并易于感染多杀性巴氏杆菌的产毒菌株,引起萎缩性鼻炎的进行性形式。

[0018] 猪肺炎支原体(*Mycoplasma hyopneumoniae*)是与地方性肺炎相关的主要病原体,当猪肺炎支原体与条件致病性细菌如多杀性巴氏杆菌结合时发生。

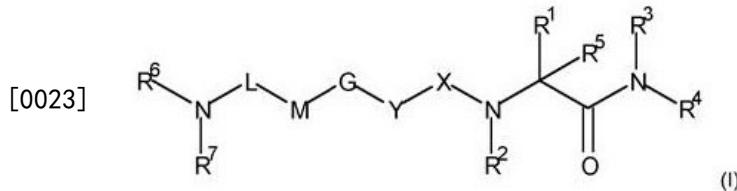
[0019] 副猪嗜血杆菌(*Haemophilus parasuis*)是一种革兰氏阴性细菌,其引起猪的多发性浆膜炎(polyserositis)(格拉瑟氏病(Glässer's disease))和肺炎。临幊症状包括发烧、厌食、伴有跛足的关节肿胀、呼吸困难和中枢神经系统症状。由于疫苗的功效不完全,需要抗菌药来治疗副猪嗜血杆菌感染。

[0020] 因此,需要用于治疗和控制猪呼吸道疾病(SRD)的化合物,特别是在与多杀性巴氏杆菌、胸膜肺炎放线杆菌、支气管败血波氏杆菌或副猪嗜血杆菌相关时。优选地,这些化合物对SRD的细菌性病因有效。优选地,这些化合物对多杀性巴氏杆菌和胸膜肺炎放线杆菌有效。优选地,这些化合物也对支气管败血波氏杆菌有效。在一个实施方案中,它们对支原体属(*Mycoplasma* spp)有效。因此,期望这种抗细菌的化合物对参与BRD和/或SRD的这些细菌病原体具有作用,但对对人类健康重要的病原体(特别是多重耐药的)无效,如葡萄球菌属(*Staphylococcus* spp.)和链球菌属(*Streptococcus* spp.),不动杆菌属(*Acinetobacter* species),特别是鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumanii*)。

[0021] 发明概述

[0022] 令人惊奇地已发现,通过提供根据式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受

的盐、酯、溶剂化物或前药，可以满足至少一个所述目的：



[0024] 其中

[0025] R^1 选自H、 $C(R^{11}R^{12}R^{13})$ 、 $C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=NR^{14})R^{11}$ ；

[0026] R^{11} 选自H和 C_{1-6} -烷基；

[0027] R^{12} 选自

[0028] H、 C_{1-6} -烷基和被选自下述的取代基取代的 C_{1-6} -烷基： $-SR^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^8$ ；

[0029] R^{13} 选自

[0030] H、 C_{1-6} -烷基、芳基、 $-SR^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^8$ 、硝基、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 和被选自下述的取代基取代的 C_{1-6} -烷基： $-SR^8$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、硝基、氰基、 $-OR^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-NR^9C(=NR^{14})NR^9R^{10}$ ；

[0031] 或者 R^{13} 和 R^2 与 R^2 连接的N原子一起形成具有3至6个环原子的饱和或不饱和的杂环，其中1个环原子是N并且0、1或2个另外的环原子选自N、S和O，和其余的环原子是C；

[0032] 其中当 R^{13} 为OH或 NH_2 和 R^{12} 为甲基时，则 R^{11} 不能为H，或者当 R^{13} 为 NH_2 时则 R^{11} 不能为甲基；

[0033] R^{14} 选自H、 C_{1-6} -烷基、 $-OR^9$ ；

[0034] R^2 、 R^3 选自

[0035] H、 C_{1-6} -烷基和被选自下述的取代基取代的 C_{1-6} -烷基：卤素、羟基、 C_{1-6} -烷氧基、芳基、杂芳基、酯、巯基、 C_{1-6} -烷基、羧基、 $-SR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、芳基、杂芳基、杂环、 C_{3-8} -环烷基；

[0036] R^4 选自：

[0037] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、 $-OR^9$ 、 $C(=O)OR^9$ 、 $C(=O)R^8$ 、芳基、杂环基、杂芳基、芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、杂芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、杂环基取代的 C_{1-C_6} -烷基

[0038] 其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

[0039] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 NR^9R^{10} 、羧基、硝基、 $C(=O)OR^9$ 、卤素、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、氰基、羟基、 $-SR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $C(=O)NR^9R^{10}$ ；

[0040] R^5 选自H和 C_{1-6} -烷基；

[0041] R^6 、 R^7 独立地选自：

[0042] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、杂芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、杂环基取代的 C_{1-C_6} -烷基，或 NR^6R^7 是 NO_2 或者

[0043] R^6 、 R^7 与它们所连接的N原子一起可形成具有3至12个环原子的饱和或不饱和杂环，其中1个环原子是N并且0、1、2或者3个另外的环原子选自N、S和O，其余的环原子是C；

[0044] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、烷基氧基或由R6、R7与

它们所连接的N原子一起形成的杂环任选被选自下述的取代基取代：

[0045] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 $-NR^9R^{10}$ 、羰基、 $-C(=O)OR^9$ 、卤素原子、卤素取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基-C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、氰基、羟基、 $-SR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、羟基取代的C₁₋₆-烷基；

[0046] R^8 选自H、C₁₋₆-烷基；

[0047] R^9 、 R^{10} 独立地选自H和C₁₋₆-烷基；

[0048] L选自

[0049] C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、 $-(NR^{L3})_{0-1}-$ (CH₂)₀₋₄-NR^{L3}-
(CH₂)₀₋₄-、 $-(NR^{L3})_{0-1}-(CR^{L1}R^{L2})_{0-4}-NR^{L3}-(CR^{L1}R^{L2})-$ 、 $-(CR^{L1}R^{L2})_{0-4}-O-(CR^{L1}R^{L2})-$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-$
NR^{L3}- $(CR^{L1}R^{L2})-C(=O)NH-(CH_2)_{0-4}-$ 、 $-C(=O)-(CR^{L1}R^{L2})-NR^{L3}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L3}-$ 、 $-NR^{L3}C(=$
0)-、 $-NR^{L3}-$ 、 $-SO_2NR^{L3}-$ 、 $-NR^{L3}-C(=O)-NR^{L3}-$ ；

[0050] 其中

[0051] R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L3} 独立地选自：

[0052] H、C₁₋₆-烷基、卤代-C₁₋₆-烷基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、杂芳基取代的C₁-C₆-烷基、杂环基取代的C₁-C₆-烷基；或

[0053] R^{L1} 、 R^{L3} 与它们所连接的原子一起可形成具有3至8个环原子的饱和或不饱和杂环，其中1、2或3个环原子选自N、S和O；

[0054] M选自

[0055] C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-$ ，

[0056] 其中各环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

[0057] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 $NR^{M2}R^{M3}$ 、羰基、 $-C(=O)OR^{M2}$ 、卤素、卤代-C₁₋₆-烷基、 C_{1-6} -烷基氧基-C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、氰基、羟基、 $-SR^{M2}$ 、 $-SO_2R^{M4}$ 、 $-OSO_2R^{M4}$ 、 $-SO_2NR^{M2}R^{M3}$ 、 $-C(=O)NR^{M2}R^{M3}$ 、羟基-C₁₋₆-烷基；

[0058] 其中 R^{M1} 选自H、C₁₋₆-烷基、卤素、羟基和氨基；

[0059] 其中 R^{M2} 、 R^{M3} 独立地选自H和C₁₋₆-烷基；

[0060] 其中 R^{M4} 选自H、C₁₋₆-烷基和氨基；

[0061] G选自：

[0062] $-C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-O-(C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-$ 、 $-(C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-S-(C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-$ 、 $-(C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-$
 $NR^{G1}-(C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{G1}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{G1}-$ 、 $-(C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-NR^{G1}-C(R^{G2}R^{G3})-C(=$
 $O)NR^{G1}-$ 、 $-CR^{G2}=CR^{G2}-$ 、 $-CR^{G2}=CR^{G2}-CR^{G2}=CR^{G2}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-CR^{G2}=CR^{G2}-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv$
 $C-CR^{G2}=CR^{G2}-$ 、 $-C(=O)-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)C(R^{G2}R^{G3})-$ 、 $-C(R^{G2}R^{G3})S$
 $(=O)-$ 、 $-C(R^{G2}R^{G3})-SO_2-$ 、 $-SO_2C(R^{G2}R^{G3})-$ ；

[0063] 其中

[0064] R^{G1} 为H或C₁₋₆-烷基

[0065] 各R^{G2}、R^{G3}独立地选自

[0066] H、卤素原子或C₁₋₆-烷基；

[0067] Y选自：

[0068] C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基，

- [0069] 其中各环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：
- [0070] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、羰基、 $-C(=O)-OR^{Y1}$ 、卤素、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、氰基、羟基、 $-SR^{Y2}$ 、 $-SO_2R^{Y3}$ 、 $-OSO_2R^{Y3}$ 、 $-SO_2NR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $-C(=O)NR^{M2}R^{M3}$ 、羟基- C_{1-6} -烷基；
- [0071] 其中 R^{Y1} 、 R^{Y2} 独立地选自 H 和 C_{1-6} -烷基；
- [0072] 其中 R^{Y3} 选自 H、 C_{1-6} -烷基和氨基；
- [0073] X 选自
- [0074] $-C(=O)-$ 、 $-C_{1-6}$ -烷基- $C(=O)-$ 、 $-C_{2-6}$ -烯基- $C(=O)-$ 、 $-C_{2-6}$ -炔基- $C(=O)-$ 、和- $(C(R^{X1}R^{X2})-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ ；
- [0075] 其中
- [0076] 各 R^{X1} 、 R^{X2} 选自
- [0077] H、卤素原子、取代的 C_{1-6} -烷基或未取代的 C_{1-6} -烷基；
- [0078] 其中在所述取代的 C_{1-6} -烷基上的取代基可以选自卤素、羟基、烷氧基、芳基氧基、酯、疏基、 C_{1-6} -烷基、羰基、 $-SR^{X3}$ 、 $-SO_2R^{X5}$ 、 $-C(=O)NR^{X3}R^{X4}$ 、氰基、 $-NR^{X3}R^{X4}$ 、 $-C(=O)-OR^{X3}$ 、芳基、杂芳基、杂环、 C_{3-8} -环烷基；
- [0079] 其中 R^{X3} 、 R^{X4} 独立地选自 H 或 C_{1-6} -烷基；
- [0080] 其中 R^{X5} 选自 H、 C_{1-6} -烷基和胺。
- [0081] 合适地，在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中， R^6 、 R^7 独立地选自：
- [0082] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂环基取代的 C_1-C_6 -烷基、或 NR^6R^7 为 NO_2 或者
- [0083] R^6 、 R^7 与它们所连接的 N 原子一起可形成具有 3 至 12 个环原子的饱和或不饱和杂环，其中 1 个环原子是 N 并且其中 0、1、2 或 3 个另外的环原子选自 N、S 和 O，其余的环原子为 C；
- [0084] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、烷基氧基或由 R6、R7 与它们所连接的 N 原子一起形成的杂环任选被选自下述的取代基取代：
- [0085] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 $-NR^9R^{10}$ 、羰基、 $-C(=O)-OR^9$ 、卤素原子、卤素取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、氰基、羟基、 $-SR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、羟基取代的 C_{1-6} -烷基；
- [0086] 其中
- [0087] R^8 选自 H、 C_{1-6} -烷基；
- [0088] R^9 、 R^{10} 独立地选自 H 和 C_{1-6} -烷基。
- [0089] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中， R^6 、 R^7 独立地选自
- [0090] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂环基取代的 C_1-C_6 -烷基、或 NR^6R^7 为 NO_2 或者
- [0091] R^6 、 R^7 与它们所连接的 N 原子一起可形成具有 3 至 12 个环原子的饱和或不饱和杂环，其中 1 个环原子是 N 并且其中 0、1、2 或 3 个另外的环原子选自 N、S 和 O。
- [0092] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中， R^6 、 R^7 独立地选自
- [0093] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{3-10} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基，或 NR^6R^7 为 NO_2 或者

[0094] R^6, R^7 与它们所连接的N原子一起可形成具有3至12个环原子的饱和或不饱和杂环，其中1个环原子是N并且其中0、1、2或3个另外的环原子选自N、S和O。

[0095] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中，L选自

[0096] C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、 $-(NR^{L3})_{0-1}-$ $(CH_2)_{0-4}-NR^{L3}-$ $(CH_2)_{0-4}-$ 、 $-(NR^{L3})_{0-1}-$ $(CR^{L1}R^{L2})_{0-4}-NR^{L3}-$ $(CR^{L1}R^{L2})-$ 、 $-(CR^{L1}R^{L2})_{0-4}-O-$ $(CR^{L1}R^{L2})-$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-$ $NR^{L3}-$ $(CR^{L1}R^{L2})-C(=O)NH-$ $(CH_2)_{0-4}-$ 、 $-C(=O)-$ $(CR^{L1}R^{L2})-NR^{L3}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L3}-$ 、 $-NR^{L3}C(=O)-$ 、 $-NR^{L3}-$ 、 $-SO_2NR^{L3}-$ 、 $NR^{L3}-C(=O)-NR^{L3}-$

[0097] 其中

[0098] R^{L1}, R^{L2}, R^{L3} 独立地选自

[0099] H、 C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、杂芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、杂环基取代的 C_{1-C_6} -烷基；或

[0100] R^{L1}, R^{L3} 与它们所连接的原子一起可形成具有3至8个环原子的饱和或不饱和杂环，其中1、2或3个环原子选自N、S和O。

[0101] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中，L选自

[0102] C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、 $-NR^{L3}-$ ，

[0103] 其中

[0104] R^{L3} 选自

[0105] H、 C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、杂芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、杂环基取代的 C_{1-C_6} -烷基。

[0106] 合适地，L选自 C_{1-6} -烷基或 C_{2-6} -烯基。优选地，L为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ，更优选地，L为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$ ，更优选地，L为 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。

[0107] 在本发明的另一个实施方案和/或其多个实施方案中，M选自

[0108] C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-$ ，

[0109] 其中各环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

[0110] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 $NR^{M2}R^{M3}$ 、羰基、 $-C(=O)-OR^{M2}$ 、卤素、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、氰基、羟基、 $-SR^{M2}$ 、 $-SO_2R^{M4}$ 、 $-OSO_2R^{M4}$ 、 $-SO_2NR^{M2}R^{M3}$ 、 $-C(=O)NR^{M2}R^{M3}-$ 、羟基- C_{1-6} -烷基；

[0111] 其中 R^{M1} 选自H、 C_{1-6} -烷基、卤素、羟基和氨基；

[0112] 其中 R^{M2}, R^{M3} 独立地选自H和 C_{1-6} -烷基；

[0113] 其中 R^{M4} 选自H、 C_{1-6} -烷基和氨基。

[0114] 合适地，M选自 C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-$ 。更合适地，M选自芳基、杂环基、杂芳基、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-$ 。更合适地，M选自芳基、杂芳基、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-$ 。

[0115] 在本发明的另一个实施方案和/或其多个实施方案中，G选自

[0116] $- (C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-O- (C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-$ 、 $- (C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-S- (C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-$ 、 $- (C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-$ 、 $NR^{G1}- (C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{G1}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{G1}-$ 、 $- (C(R^{G2}R^{G3})_{0-4}-NR^{G1}-C(R^{G2}R^{G3})-C(=$

0) $\text{NR}^{\text{G}1}-\text{-CR}^{\text{G}2}=\text{CR}^{\text{G}2}-\text{-CR}^{\text{G}2}=\text{CR}^{\text{G}2}-\text{CR}^{\text{G}2}=\text{CR}^{\text{G}2}-\text{-C}\equiv\text{C}-\text{-C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{-CR}^{\text{G}2}=\text{CR}^{\text{G}2}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{-C}\equiv\text{C}-\text{CR}^{\text{G}2}=\text{CR}^{\text{G}2}-\text{-C(=0)-C}\equiv\text{C}-\text{-C}\equiv\text{C-C(=0)-SO}_2-\text{-S(=0)-S(=0)C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3})-\text{-C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3)\text{S(=0)-C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3)-SO}_2-\text{-SO}_2\text{C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3)-};$

[0117] 其中

[0118] $\text{R}^{\text{G}1}$ 为 H 或 C_{1-6} -烷基

[0119] 各 $\text{R}^{\text{G}2}$ 、 $\text{R}^{\text{G}3}$ 独立地选自

[0120] H、卤素原子或 C_{1-6} -烷基。

[0121] 在合适的实施方案中, G 选自 - $(\text{C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3})_{0-4}-\text{O}-\text{(C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3})_{0-4}-\text{-})(\text{C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3})_{0-4}-\text{S-}(\text{C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3})_{0-4}-\text{-})(\text{C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3})_{0-4}-\text{NR}^{\text{G}1}-\text{(C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3})_{0-4}-\text{-C(=0)-NR}^{\text{G}1}\text{C(=0)-C(=0)NR}^{\text{G}1}-\text{-})(\text{C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3})_{0-4}-\text{NR}^{\text{G}1}\text{-C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3})-\text{C(=0)NR}^{\text{G}1}-\text{-CR}^{\text{G}2}=\text{CR}^{\text{G}2}-\text{-C}\equiv\text{C}-\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C}-\text{-C}\equiv\text{C-C(=0)-SO}_2-\text{-S(=0)-S(=0)C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3)-C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3)\text{S(=0)-C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3)-SO}_2-\text{-SO}_2\text{C(R}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3)-};$

[0122] 其中

[0123] $\text{R}^{\text{G}1}$ 为 H 或 C_{1-6} -烷基

[0124] 各 $\text{R}^{\text{G}2}$ 、 $\text{R}^{\text{G}3}$ 独立地选自

[0125] H、卤素原子或 C_{1-6} -烷基。

[0126] 在合适的实施方案中, G 选自 - $\text{C}\equiv\text{C}-\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C}-\text{-CR}^{\text{G}2}=\text{CR}^{\text{G}2}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{-C}\equiv\text{C-CR}^{\text{G}2}$, 其中 $\text{R}^{\text{G}2}$ 选自 H、卤素原子或 C_{1-6} -烷基。

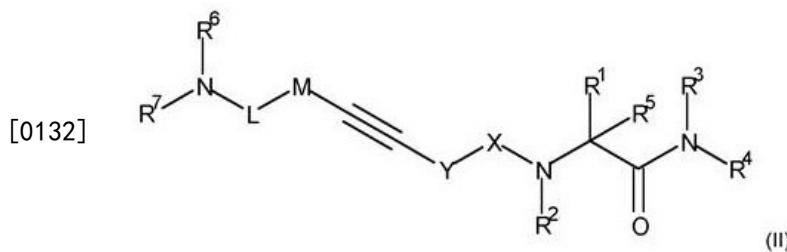
[0127] 在另外的合适的实施方案中, G 选自 $\text{CR}^{\text{G}2}=\text{CR}^{\text{G}2}-\text{-C}\equiv\text{C}-\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C}-\text{-C}\equiv\text{C-C(=0)-}$ 。

[0128] 其中

[0129] $\text{R}^{\text{G}2}$ 选自

[0130] H、卤素原子或 C_{1-6} -烷基。

[0131] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中, 所述化合物是根据式 (II) 的化合物



[0133] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药, 其中 L、M、Y、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如在此描述的任一实施方案中定义。

[0134] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中, Y 选自

[0135] C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基,

[0136] 其中各环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代:

[0137] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 $\text{NR}^{\text{Y}1}\text{R}^{\text{Y}2}$ 、羧基、 $-\text{C(=0)-OR}^{\text{Y}1}$ 、卤素、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的 C_{1-6} -烷基、氰基、羟基、 $-\text{SR}^{\text{Y}2}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{Y}3}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{Y}3}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{Y}1}\text{R}^{\text{Y}2}$ 、 $-\text{C(=0)NR}^{\text{M}2}\text{R}^{\text{M}3}$ 、羟基- C_{1-6} -烷基;

[0138] 其中 $\text{R}^{\text{Y}1}$ 、 $\text{R}^{\text{Y}2}$ 独立地选自 H 和 C_{1-6} -烷基;

[0139] 其中 R^{Y3} 选自 H 、 C_{1-6} -烷基和氨基。

[0140] 在本发明的实施方案和/或其实施方案中, Y 选自

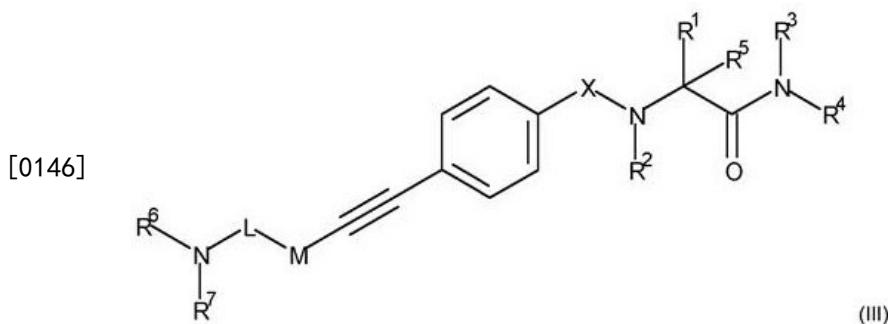
[0141] 芳基或杂芳基。合适地, Y 为芳基。合适地, Y 为苯基。合适地, Y 为对-苯基。

[0142] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中, Y 的所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代:

[0143] C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、羰基、 $-C(=O)-OR^{Y1}$ 、卤素、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_{1-6} -烷基、氰基、羟基、 $-SR^{Y2}$ 、 $-SO_2R^{Y3}$ 、 $-OSO_2R^{Y3}$ 、 $-SO_2NR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $-C(=O)NR^{M2}R^{M3}$ 、羟基- C_{1-6} -烷基。

[0144] 合适地, Y 的所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被选自下述的取代基取代: C_{1-6} -烷基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基。合适地, Y 的所述环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基未被取代。

[0145] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中, 所述化合物是根据式 (III) 的化合物



[0147] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药, 其中 L 、 M 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如在此描述的任一实施方案中定义。

[0148] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中, X 选自

[0149] $-C(=O)-$ 、 $-C_{1-6}$ -烷基- $C(=O)-$ 、 $-C_{2-6}$ -烯基- $C(=O)-$ 、 $-C_{2-6}$ -炔基- $C(=O)-$ 、和- $(C(R^{X1})_2-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$;

[0150] 其中

[0151] R^{X1} 、 R^{X2} 选自

[0152] H 、卤素原子、取代的 C_{1-6} -烷基或未取代的 C_{1-6} -烷基;

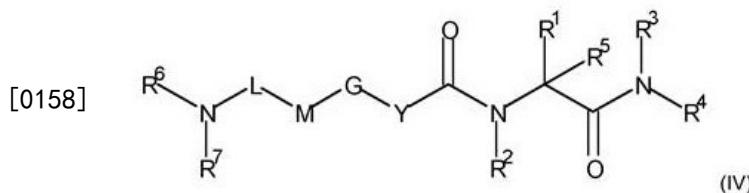
[0153] 其中在所述取代的 C_{1-6} -烷基上的取代基可以选自卤素、羟基、烷氧基、芳基氧基、酯、巯基、 C_{1-6} -烷基、羰基、 $-SR^{X3}$ 、 $-SO_2R^{X5}$ 、 $-C(=O)NR^{X3}R^{X4}$ 、氰基、 $-NR^{X3}R^{X4}$ 、 $-C(=O)OR^{X3}$ 、芳基、杂芳基、杂环、 C_{3-8} -环烷基;

[0154] 其中 R^{X3} 、 R^{X4} 独立地选自 H 或 C_{1-6} -烷基;

[0155] 其中 R^{X5} 选自 H 、 C_{1-6} -烷基和胺。

[0156] 合适地, X 选自 $-C(=O)-$ 、 $-C_{1-6}$ -烷基- $C(=O)-$ 、 $S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 。合适地, X 选自 $-C(=O)-$ 和 $S(=O)-$ 。

[0157] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中, 所述化合物是根据式 (IV) 的化合物



[0159] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0160] 在本发明的另一些实施方案和/或其实实施方案中，R²、R³独立地选自H、取代的C₁₋₆-烷基或未取代的C₁₋₆-烷基。合适地，R²和R³为H。

[0161] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁴ 选自H、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₁₀-环烷基、-OR⁸、C(=O)OR⁸、C(=O)R⁸、芳基、杂环基、杂芳基、芳基取代的C_{1-C6}-烷基、杂芳基取代的C_{1-C6}-烷基、杂环基取代的C_{1-C6}-烷基

[0162] 其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

[0163] C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-环烷基、C₁₋₆-烷基氨基、NR⁹R¹⁰、羧基、硝基、C(=O)OR⁶、卤素、卤代-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氨基-C₁₋₆-烷基、氰基、羟基、-SR⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、C(=O)NR⁹R¹⁰。

[0164] 合适地，在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁴ 选自H、C₁₋₆-烷基、-OR⁸、C(=O)OR⁸、C(=O)R⁸。更合适地，R⁴ 选自H、-OR⁸。合适地，R⁴为-OR⁸，更合适地，R⁸为OH。

[0165] 合适地，R¹ 选自C(R¹¹R¹²R¹³)、C(=O)R¹¹、-C(=NR¹⁴)R¹¹。合适地，R¹为C(R¹¹R¹²R¹³)。合适地，R¹为C(=O)R¹¹。合适地，R¹为-C(=NR¹⁴)R¹¹。

[0166] 在本发明的另一合适的实施方案和/或其多个实施方案中，R¹² 选自

[0167] H、C₁₋₆-烷基和被选自下述的取代基取代的C₁₋₆-烷基：-SR⁸、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸。

[0168] 合适地，在本发明的某些实施方案和/或其实实施方案中，R¹²中的取代的C₁₋₆-烷基被选自下述的取代基取代：

[0169] -SR⁸、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸。

[0170] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，R¹³ 选自

[0171] H、C₁₋₆-烷基、-SR⁸、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、硝基、-C(=O)NR⁹R¹⁰和被选自下述的取代基取代的C₁₋₆-烷基：-SR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、硝基、氰基、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹C(=NR¹⁴)NR⁹R¹⁰。

[0172] 合适地，在本发明的某些实施方案和/或其实实施方案中，R¹³中的取代的C₁₋₆-烷基被选自下述的取代基取代：-SR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、硝基、氰基、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹C(=NR¹⁴)NR⁹R¹⁰。

[0173] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，R¹³中的芳基为苯基或羟基苯基。

[0174] 合适地，在本发明的某些实施方案和/或其实实施方案中，R¹³和R²与R²连接的N原子一起形成选自下述的杂环：

[0175] 氮丙啶、氮环丙烯、氮杂环丁烷、氮杂环丁烯、氮杂环丁二烯、二氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、吡咯、吡唑烷、咪唑烷、吡唑啉、咪唑啉、吡唑、咪唑、三唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、噻唑、噁二唑、噻二唑、哌啶、哌啶、哌嗪、嘧啶、嘧啶、吡嗪、三嗪、吗啉、噁嗪、硫代吗啉、噻嗪。

[0176] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,当R¹³为OH或NH₂和R¹²为甲基时,则R¹¹不能为H。

[0177] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,当R¹³为NH₂和R¹²为甲基时,则R¹¹不能为甲基。

[0178] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,当R¹³为OH和R¹²为甲基时,则R¹¹不能为甲基。

[0179] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,当R¹³为NH₂和R¹²为H时,则R¹¹不能为H。

[0180] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,当R¹³为OH和R¹²为H时,则R¹¹不能为H。

[0181] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,当R¹³为CH₃和R¹²为CH₃时,则R¹¹不能为H。

[0182] 本发明也涉及治疗被细菌感染的动物的方法,该方法包括对有此需要的对象施用有效量的本发明化合物和/或其具有药学上可接受的载体的实施方案,其中所述细菌是至少一种选自多杀性巴氏杆菌、溶血曼海姆菌和睡眠嗜组织菌的细菌。合适地,所述对象是哺乳动物,在一些实施方案中,是反刍动物或猪。

[0183] 在另一方面中,本发明涉及根据本发明的化合物和/或其具有药学上可接受的载体的实施方案,其用于治疗牛呼吸道疾病或猪呼吸道疾病。

[0184] 本发明进一步提供药物组合物,其包含有效量的根据本发明的化合物和/或其具有药学上可接受的载体的实施方案。

[0185] 详细说明

[0186] 发现根据式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药可用于治疗引起牛呼吸道疾病的细菌的感染,所述细菌例如溶血曼海姆菌、睡眠嗜组织菌和多杀性巴氏杆菌,特别是根据本发明的化合物和/或其任何实施方案可用于治疗溶血曼海姆菌和/或睡眠嗜组织菌的感染。任选地,根据本发明的化合物和/或其任何实施方案可用于治疗多杀性巴氏杆菌的感染。有利地,根据本发明的化合物和/或其任何实施方案可用于治疗溶血曼海姆菌、睡眠嗜组织菌和多杀性巴氏杆菌的感染。

[0187] 对多重耐药细菌的恐惧不断增加。因此,对可用于特定细菌的感染的特定抗生素存在需要。有利地,根据本发明的化合物和/或其任何实施方案对于溶血曼海姆菌、睡眠嗜组织菌(*Histophilus somni*)和/或多杀性巴氏杆菌是有效的,但对于其它细菌无效,例如那些对人类健康重要的细菌,例如葡萄球菌属和链球菌属、不动杆菌属,特别是鲍曼不动杆菌。

[0188] 本申请中使用以下缩写和定义:

[0189] 通常,提及某些元素如氢或H意味着包括该元素的所有同位素。例如,如果R基团被定义为包括氢或H,则它还包括氘和氚。

[0190] 短语“烷基”指不含杂原子的烷基。因此,该短语包括直链烷基,例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。该短语还包括直链烷基的支链异构体,包括但不限于通过实例的方式提供的以下基团:-CH(CH3)2、-CH(CH3)(CH2CH3)、-CH(CH2CH3)2、-C(CH3)3、-C(CH2CH3)3、-CH2CH(CH3)2、-CH2CH(CH3)(CH2CH3)、-CH2CH

$(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等等。因此，所述短语烷基包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。优选的烷基包括具有1至12个碳原子的直链和支链烷基。

[0191] 短语“取代的烷基”指如上定义的烷基，其中与碳或氢连接的一个或多个键被与非氢和非碳原子连接的键替代。如果没有进一步定义，所述“取代的烷基”可以被例如但不限于下述的基团取代：卤素原子如F、Cl、Br和I；在例如下述基团中的氧原子：羟基、烷氧基、芳基氧基和酯基；在例如下述基团中的硫原子：巯基、烷基和芳基硫醚基、砜基、磺酰基和亚砜基；在例如下述基团中的氮原子：胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺；在例如下述基团中的硅原子：三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基；和在各种其它基团中的其它杂原子。取代的烷基还包括其中与碳或氢原子连接的一个或多个键被更高级的键（例如，双键或三键）替代成杂原子的基团，如氧代、羰基、羧基和酯基中的氧；基团如亚胺、肟、腙和腈中的氮。取代的烷基进一步包括其中与碳或氢原子连接的一个或多个键被与芳基、杂环基或环烷基连接的键替代的烷基。示例性的取代的烷基尤其包括其中一个或多个与碳或氢原子连接的键被一个或多个与氟原子连接的键替代的烷基。

[0192] 另一个示例性的取代的烷基是三氟甲基和含有三氟甲基的其它烷基。其它的示例性的取代的烷基包括其中与碳或氢原子连接的一个或多个键被与氧原子连接的键替代的那些，使得取代的烷基含有羟基、烷氧基或芳基氧基。其它示例性的取代的烷基还包括这样的烷基，其具有胺，或取代或未取代的烷基胺、二烷基胺、芳基胺，（烷基）（芳基）胺、二芳基胺、杂环基胺、二杂环基胺、（烷基）（杂环基）胺或（芳基）（杂环基）胺基团。

[0193] 短语“烯基”指直链和支链的和环状的基团，如关于如上定义的烷基基团所述的那些，除了在两个碳原子之间存在至少一个双键。实例包括，但不限于其中的乙烯基、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基。

[0194] 短语“取代的烯基”对于烯基与取代的烷基对于未取代的烷基具有相同的含义。取代的烯基包括其中非碳原子或非氢原子键合到与另一个碳双键键合的碳上的烯基基团，和其中非碳原子或非氢原子中的一个键合到不涉及与另一碳双键键合的碳上的烯基基团。

[0195] 短语“炔基”指关于如上定义的烷基基团所述的那些直链和支链基团，除了在两个碳原子之间存在至少一个三键。实例包括，但不限于其中的 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 和 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。

[0196] 短语“取代的炔基”对于炔基与取代的烷基对于未取代的烷基具有相同的含义。取代的炔基基团包括其中非碳原子或非氢原子键合到与另一个碳三键键合的碳上的炔基基团，和其中非碳原子或非氢原子中键合到不涉及与另一碳三键键合的碳上的炔基基团。

[0197] 短语“环烷基”指仅由碳和氢原子构成的非芳族单环或多环烷基，并且其可以是饱和的或不饱和的。环烷基可包括稠合或桥接的环体系，具有三至十五个碳原子，优选地，具有三至十个碳原子($\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -环烷基)，并且其可以是饱和的或不饱和的。单环基团包括，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。多环基团包括，例如，金刚烷

(adamantine)、降冰片烷、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。如果没有进一步定义,环烷基可以被如上所示对取代的烷基的取代基所取代。

[0198] 短语“杂环”指芳族“杂芳基”和非芳族“杂环基”的环化合物,包括单环、双环或多环的环化合物,例如但不限于奎宁环基,含有3个或更多个环成员,其中一个或多个是杂原子,例如但不限于N、O和S。

[0199] 杂环基指3至18元非芳族环基团,其由二至十七个碳原子和一至十个选自氮、氧和硫的杂原子构成。除非在本说明书中另外特别指出,否则所述杂环基可以是单环、双环或多环的环体系,其可包括稠合或桥接的环体系;并且所述杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选被氧化;所述氮原子可任选被季铵化;并且所述杂环基可以是部分或完全饱和的。尽管短语“未取代的杂环基”包括稠合的杂环如苯并咪唑基,但它不包括具有与环成员之一键合的其它基团如烷基或卤素基团的杂环基,因为诸如2-甲基苯并咪唑基的化合物是取代的杂环基。杂环基的实例包括但不限于:含有1至4个氮原子的不饱和3至8元环,例如但不限于吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基(例如4H-1,2,4-三唑基、1u-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基(例如1H-四唑基、2H四唑基等);含有1至4个氮原子的饱和的3至8元环,例如但不限于吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基;含有1至4个氮原子的稠合不饱和杂环基,例如但不限于吗啉基、异吗啉基、二氢吗啉基、中氮茚基,苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并三唑基;含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和3至8元环,例如但不限于噁唑基、异噁唑基、噁二唑基(例如1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等);含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的饱和3至8元环,例如但不限于吗啉基;含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和稠合杂环基,例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基(例如2H-1,4-苯并噁嗪基等);含有1至3个硫原子和1至3个氮原子的不饱和3至8元环,例如但不限于噻唑基、异噻唑基、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等);含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的饱和3至8元环,例如但不限于噻唑烷基(thiazolodinyl);含有1至2个硫原子的饱和以及不饱和的3至8元环,例如但不限于噻吩基、二氢二硫杂环己二烯基(dihydrodithiinyl)、dihydrodithionyl、四氢噻吩、四氢噻喃;含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和稠合杂环,例如但不限于苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻嗪基(例如2H-1,4-苯并噻嗪基等)、二氢苯并噻嗪基(例如2H-3,4-二氢苯并噻嗪基等);含有氧原子的不饱和3至8元环,例如但不限于呋喃基;含有1至2个氧原子的不饱和稠合杂环,例如苯并二氧杂环戊烯基(1,3-苯并二氧杂环戊烯基等);含有一个氧原子和1至2个硫原子的不饱和3至8元环,例如但不限于,二氢氧硫杂环己二烯基(dihydrooxathiinyl);含有1至2个氧原子和1至2个硫原子的饱和3至8元环,例如1,4-氧硫杂环己烷;含有1至2个硫原子的不饱和稠合环,例如苯并噻吩基、苯并二硫杂环己二烯基(benzodithiinyl);和含有一个氧原子和1至2个氧原子的不饱和稠合杂环,例如苯并氧杂硫杂环己二烯基(benzoxathiinyl)。杂环基团也包括上面描述的那些,其中一个或多个环上的S原子与一个或两个氧原子以双键键合(亚砜和砜)。例如,杂环基包括四氢噻吩、四氢噻吩氧化物和四氢噻吩1,1-二氧化物。示例性的杂环基团含有5或6个环成员。其它示例性的杂环基团包括吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、硫代吗啉、其中硫代吗啉的S原子与一个或多个O原子键合的硫代吗啉、吡咯、高哌嗪、噁唑烷-2-酮、吡咯烷-2-酮、噁唑、奎宁环、噻唑、异噁

唑、呋喃和四氢呋喃。

[0200] 短语“取代的杂环”指如上定义的杂环基团，其中环成员之一与例如上述关于取代的烷基和取代的芳基的一个非-氢原子键合。实例包括但不限于其中的2-甲基苯并咪唑基、5-甲基苯并咪唑基、5-氯苯并噻唑基、1-甲基哌嗪基和2-氯吡啶基。

[0201] 短语“芳基”指不含有杂原子的芳基。因此，该短语包括但不限于基团例如苯基、联苯基、蒽基、萘基。尽管短语“未取代的芳基”包括含有稠合环的基团如萘，但它不包括具有与环成员之一键合的其它基团如烷基或卤素基团的芳基，因为芳基如甲苯基在本文中被认为如下所述的取代的芳基。示例性的未取代的芳基是苯基。然而，未取代的芳基可以与母体化合物中的一个或多个碳原子、氧原子、氮原子和/或硫原子键合。

[0202] 短语“取代的芳基”对于未取代的芳基与取代的烷基对于未取代的烷基具有相同的含义。然而，取代的芳基还包括其中芳族碳之一与上述非碳或非氢原子之一键合的芳基，并且还包括其中芳基中的一个或多个芳族碳与本文定义的取代和/或未取代的烷基、烯基或炔基键合的芳基。这包括其中芳基的两个碳原子与烷基、烯基或炔基的两个原子键合以定义稠环体系(例如二氢萘基或四氢萘基)的键合排列。因此，短语“取代的芳基”包括但不限于其中的甲苯基和羟基苯基。如果没有进一步定义，所述“取代的芳基”可以被基团取代，所述基团例如直链和支链烷基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 Br 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 。

[0203] 本文所用的术语“杂芳基”指具有五至十个环原子的环状的或双环的芳族基团，在其各环中，环或双环的一个原子选自S、O和N；零、一或二个环原子是独立地选自S、O和N的另外的杂原子；并且剩下的环原子是碳，所述通过任何环原子与该分子的剩余部分相连的基团，比如，例如为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基和二氮杂萘基(naphthyridinyl)等。

[0204] 本文所使用的术语“取代的杂芳基”指通过将其上的一、二或三个氢原子独立替代而被取代的本文定义的杂芳基。示例性的取代基可以包括 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 OH 、 CN 、 $\text{C}_{1-3}-\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}-\text{烷氧基}$ 、芳基取代的 $\text{C}_{1-6}-\text{烷氧基}$ 、卤代烷基、硫代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基(mercapto)、硝基、甲醛基(carboxaldehyde)、羧基、烷氧基羰基和甲酰胺基。另外，任何一个取代基可以为芳基、杂芳基或杂环烷基。

[0205] 示例性的取代基包括直链和支链的烷基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 。

[0206] 术语“联芳基”指连接两个没有彼此稠合的芳基的基团或取代基。示例性的联芳基化合物包括，例如，联苯、二苯基二氮烯、4-甲硫基-1-联苯、苯氧基苯、(2-苯基乙炔基)苯、二苯甲酮、(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯、苯基苄胺、(苯基甲氧基)苯等。优选的任选取代的联芳基包括：2-(苯基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、1,4-二联苯、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[苄基氨基]乙酰胺、2-氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙酰胺、2-氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(乙基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-[(2-甲基丙基) 氨基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、5-苯基-2H-苯并[d]1, 3-二氧杂环戊烯、2-氯-1-甲氧

基4-联苯、2-[(咪唑基甲基) 氨基]-N-[4-(2-苯基乙炔基) 苯基]乙酰胺、4-苯基-1-苯氧基苯、N-(2-氨基乙基) [4-(2-苯基乙炔基) 苯基] 甲酰胺、2-{[(4-氟苯基) 甲基] 氨基}-N-[4-(2-苯基乙炔基) 苯基]乙酰胺、2-{[(4-甲基苯基) 甲基] 氨基}-N-[4-(2-苯基乙炔基) 苯基]乙酰胺、4-苯基-1-(三氟甲基) 苯、1-丁基-4-联苯、2-(环己基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基) 苯基]乙酰胺、2-(乙基甲基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基) 苯基]乙酰胺、2-(丁基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基) 苯基]乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-2-(4-吡啶基氨基)乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基) 苟基]-2-(奎宁环-3-基氨基)乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基) 苟基] 吡咯烷-2-基甲酰胺、2-氨基-3-甲基-N-[4-(2-苯基乙炔基) 苟基] 丁酰胺、4-(4-苯基丁-1, 3-二炔基) 苟基胺、2-(二甲基氨基)-N-[4-(4-苯基丁-1, 3-二炔基) 苟基]乙酰胺、2-(乙基氨基)-N-[4-(4-苯基丁-1, 3-二炔基) 苟基]乙酰胺、4-乙基-1-联苯、1-[4-(2-苯基乙炔基) 苟基]乙-1-酮、N-(1-氨基甲酰基-2-羟基丙基) [4-(4-苯基丁-1, 3-二炔基) 苟基] 甲酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基) 苟基]丙酰胺、4-甲氧基苯基苯基酮、苯基-N-苯甲酰胺、(叔丁氧基)-N-[(4-苯基苯基) 甲基] 甲酰胺、2-(3-苯基苯氧基) 乙烷异羟肟酸、3-苯基苯基丙酸酯、1-(4-乙氧基苯基)-4-甲氧基苯和[4-(2-苯基乙炔基) 苟基] 吡咯。

[0207] 术语“杂芳基芳基”指其中一个芳基是杂芳基的联芳基。示例性的杂芳基芳基包括,例如,2-苯基吡啶、苯基吡咯、3-(2-苯基乙炔基) 吡啶、苯基咪唑、5-(2-苯基乙炔基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮、4-苯基-1,2,3-噻二唑、2-(2-苯基乙炔基) 吡嗪、2-苯基噻吩、苯基咪唑、3-(2-哌嗪基苯基) 呋喃、3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基吡咯等。任选取代的杂芳基芳基包括:5-(2-苯基乙炔基) 嘧啶-2-基胺、1-甲氧基-4-(2-噻吩基) 苟、1-甲氧基-3-(2-噻吩基) 苟、5-甲基-2-苯基吡啶、5-甲基-3-苯基异噁唑、2-[3-(三氟甲基) 苟基] 呋喃、3-氟-5-(2-呋喃基)-2-甲氧基-1-丙-2-烯基苯、(羟基亚氨基) (5-苯基 (2-噻吩基)) 甲烷、5-[(4-甲基哌嗪基) 甲基]-2-苯基噻吩、2-(4-乙基苯基) 噻吩、4-甲硫基-1-(2-噻吩基) 苟、2-(3-硝基苯基) 噻吩、(叔丁氧基)-N-[(5-苯基 (3-吡啶基)) 甲基] 甲酰胺、羟基-N-[(5-苯基 (3-吡啶基)) 甲基] 酰胺、2-(苯基甲硫基(phenylmethylothio)) 吡啶和苯基咪唑。

[0208] 术语“杂芳基”指其中两个芳基均为杂芳基的联芳基。示例性的杂芳基包括,例如,3-吡啶基咪唑、2-咪唑基吡嗪等。优选的任选取代的杂芳基包括:2-(4-哌嗪基-3-吡啶基) 呋喃、二乙基 (3-吡嗪-2-基 (4-吡啶基)) 胺和二甲基 {2-[2-(5-甲基吡嗪-2-基) 乙炔基] (4-吡啶基)} 胺。

[0209] “任选取代的”指用一个或多个单价或二价基任选地替代氢。任选取代的基团包括本文描述的那些,对于各基团在其中提供了不同的取代定义。另外,合适的取代基包括,例如,羟基、硝基、氨基、亚氨基、氰基、卤素、硫代、硫代酰氨基、脒基、亚脒基(imidino)、氧代、氧杂脒基(oxamidino)、甲氧基脒基(methoxamidino)、亚脒基(imidino)、胍基、磺酰氨基、羧基、甲酰基、烷基、取代的烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羧基、芳基羧基、芳烷基羧基、杂芳基羧基、杂芳烷基羧基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、苄基、吡啶基、吡唑基、吡咯、噻吩、咪唑基等。

[0210] 关于羟基、胺基和巯基(sulphydryl groups)的术语“受保护的”指这些官能团用本领域技术人员已知的保护基团保护免于不希望的反应的形式,所述已知的保护基团例如

为在Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (第三版, 1999) 中所述的那些, 可以使用其中所述的步骤添加或移除它们。受保护的羟基的实例包括但不限于, 甲硅烷基醚, 例如通过羟基与例如但不限于下述的试剂反应获得的那些: 叔丁基二甲基氯硅烷、三甲基氯硅烷、三异丙基氯硅烷、三乙基氯硅烷; 取代的甲基和乙基醚, 例如但不限于甲氧基甲基醚、甲基硫代甲基醚、苄氧基甲基醚、叔丁氧基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、四氢吡喃基醚、1-乙氧基乙基醚、烯丙基醚、苄基醚; 酯, 例如但不限于, 苯甲酰基甲酸酯、甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯和三氟乙酸酯。

[0211] 受保护的氨基的例子包括但不限于, 酰胺, 例如甲酰胺、乙酰胺、三氟乙酰胺和苯甲酰胺; 酰亚胺, 例如邻苯二甲酰亚胺和二硫代琥珀酰亚胺; 等。受保护的巯基的例子包括但不限于, 硫醚, 例如S-苄基硫醚和S-4-吡啶甲基硫醚; 取代的S-甲基衍生物, 例如半硫代、二硫代和氨基硫代缩醛; 等。

[0212] “药学上可接受的盐”包括与无机碱、有机碱、无机酸、有机酸、或碱性或酸性的氨基酸的盐。作为无机碱的盐, 本发明包括, 例如碱金属如钠或钾; 碱土金属如钙和镁或铝; 和氨。作为有机碱的盐, 本发明包括, 例如, 三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺。作为无机酸的盐, 本发明包括, 例如, 盐酸、氢硼酸、硝酸、硫酸和磷酸。作为有机酸的盐, 本发明包括, 例如, 甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对-甲苯磺酸。作为碱性氨基酸的盐, 本发明包括, 例如, 精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸。酸性氨基酸包括, 例如, 天冬氨酸和谷氨酸。

[0213] 如本文所使用的, 术语“药学上可接受的酯”指在体内水解的酯, 并且包括在人体中容易地分解而留下母体化合物或其盐的酯。合适的酯基包括, 例如, 衍生自药学上可接受的脂族羧酸的那些, 所述脂族羧酸尤其是链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烷双酸, 其中各烷基或烯基部分有利地含有不超过6个碳原子。

[0214] 特定酯的代表性实例包括但不限于甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

[0215] 术语“前药”指在体内快速转化以产生上文所述化学式的母体化合物的化合物, 例如通过在血液中的水解。在T. Higuchi和V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, the A. C. S. Symposium Series的第14卷中和在Edward B. Roche编辑的, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中均提供了彻底的讨论, 通过引用将两者都并入本文中。

[0216] 如本文所用的术语“药学上可接受的前药”指本发明化合物的那些前药, 其在合理的医学判断范围内, 适合用于与人和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等, 与合理的益处/风险比率相称, 并且对于它们的预期用途有效, 以及可能的话, 也指本发明化合物的两性离子形式。

[0217] 术语“抗菌剂”指在实验室中合成或修饰的具有杀菌或抑菌活性的试剂。

[0218] 在本上下文中, “活性”试剂将抑制溶血曼海姆菌、睡眠嗜组织菌和/或多杀性巴氏杆菌的生长。

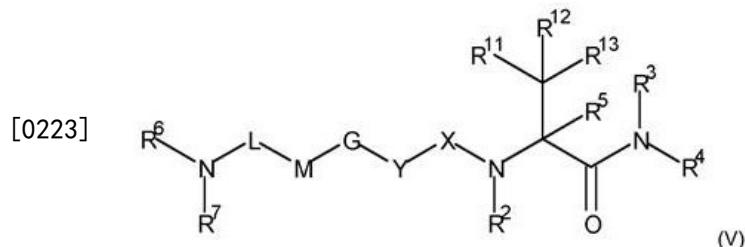
[0219] 术语“抑制生长”表示特定细菌的种群数量的增加速率降低。因此, 该术语包括细菌种群增加但速率降低的情况, 以及种群生长停止的情况, 以及种群中细菌数量减少或种

群甚至被消除的情况。如果使用酶活性实验来筛选抑制剂,可以对化合物的摄取/流出、溶解度、半衰期等进行修饰,以使酶抑制与生长抑制相关联。抗菌剂的活性不一定限于细菌,而是还可以包括抗寄生虫、病毒和真菌的活性。

[0220] 本发明提供用于治疗被溶血曼海姆菌、和/或睡眠嗜组织菌和/或多杀性巴氏杆菌感染的化合物,包含所述化合物的药物制剂和治疗由溶血曼海姆菌和/或睡眠嗜组织菌引起的感染的方法。

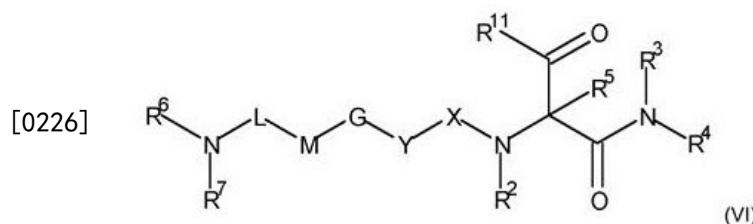
[0221] 本发明提供了根据本发明的化合物和/或其实实施方案,其中 R^1 选自 $C(R^{11}R^{12}R^{13})$ 、 $C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=NR^{14})R^{11}$ 。合适地, R^1 为 $C(R^{11}R^{12}R^{13})$ 。合适地, R^1 为 $C(=O)R^{11}$ 。合适地, R^1 为 $-C(=NR^{14})R^{11}$ 。

[0222] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(V)的化合物



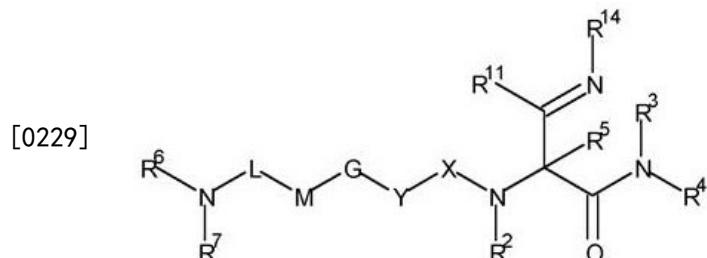
[0224] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L 、 M 、 G 、 Y 、 X 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 如在此描述的任一实施方案中定义。

[0225] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(VI)的化合物



[0227] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L 、 M 、 G 、 Y 、 X 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^{11} 如在此描述的任一实施方案中定义。

[0228] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(VII)的化合物



[0230] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L 、 M 、 G 、 Y 、 X 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^{11} 、 R^{14} 如在此描述的任一实施方案中定义。

[0231] 合适地, R^{11} 选自 H 和 C_{1-6} -烷基,更合适地,为 C_{1-6} -烷基。

[0232] 在本发明的另一个合适的实施方案和/或其多个实施方案中, R^{12} 选自

[0233] H、C₁₋₆-烷基和被选自下述的取代基取代的C₁₋₆-烷基：-SR⁸、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸。

[0234] 在本发明的另一个合适的实施方案和/或其多个实施方案中，R¹² 选自

[0235] H、C₁₋₆-烷基和被选自下述的取代基取代的C₁₋₆-烷基：-SR⁸、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸。

[0236] 合适地，在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中，R¹²中的所述取代的C₁₋₆-烷基被选自下述的取代基取代：

[0237] -SR⁸、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸。

[0238] 合适地，在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中，R¹²中的所述取代的C₁₋₆-烷基被选自下述的取代基取代的：

[0239] -SCH₃、-OH、-NH₂、-SO₂CH₃。

[0240] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中，R¹³选自

[0241] H、C₁₋₆-烷基、芳基、-SR⁸、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、硝基、-C(=O)NR⁹R¹⁰和被选自下述的取代基取代的C₁₋₆-烷基：-SR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、硝基、氰基、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹C(=NR¹⁴)NR⁹R¹⁰。

[0242] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中，R¹³选自

[0243] H、C₁₋₆-烷基、芳基、-SR⁸、-SO₂R⁸、硝基、-C(=O)NR⁹R¹⁰和被选自下述的取代基取代的C₁₋₆-烷基：-SR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、硝基、氰基、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹C(=NR¹⁴)NR⁹R¹⁰。

[0244] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中，R¹³选自

[0245] H、C₁₋₆-烷基、-SR⁸、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、硝基、-C(=O)NR⁹R¹⁰和被选自下述的取代基取代的C₁₋₆-烷基：-SR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、硝基、氰基、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹C(=NR¹⁴)NR⁹R¹⁰。

[0246] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中，R¹³选自

[0247] H、C₁₋₆-烷基、-SR⁸、-SO₂R⁸、硝基、-C(=O)NR⁹R¹⁰和被选自下述的取代基取代的 C₁₋₆-烷基：-SR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、硝基、氰基、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹C(=NR¹⁴)NR⁹R¹⁰。

[0248] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中，R¹³选自

[0249] H、C₁₋₆-烷基、-SR⁸、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸和被选自下述的取代基取代的C₁₋₆-烷基：-SR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、硝基、氰基、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹C(=NR¹⁴)NR⁹R¹⁰。

[0250] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中，R¹³选自

[0251] H、C₁₋₆-烷基、-SR⁸、-SO₂R⁸和被选自下述的取代基取代的C₁₋₆-烷基：-SR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、硝基、氰基、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹C(=NR¹⁴)NR⁹R¹⁰。

[0252] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中，R¹³选自

[0253] H、C₁₋₆-烷基、-SR⁸、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸。

[0254] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中，R¹³选自

[0255] H、C₁₋₆-烷基、-SR⁸、-SO₂R⁸。

[0256] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中，R¹³选自

[0257] C₁₋₆-烷基、-SR⁸、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸。

- [0258] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,R¹³选自
- [0259] C₁₋₆-烷基、-SR⁸、-SO₂R⁸。
- [0260] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,R¹³选自
- [0261] -SR⁸、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸。
- [0262] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,R¹³选自
- [0263] -SR⁸、-OR⁹、-SO₂R⁸。
- [0264] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,R¹³选自
- [0265] -SR⁸和-SO₂R⁸。
- [0266] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,R¹³选自
- [0267] -SR⁸和-SO₂R⁸
- [0268] 并且其中R¹¹和R¹²为甲基。
- [0269] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,R¹³不是OH或NH₂。
- [0270] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,R¹³中的所述取代的C₁₋₆-烷基被选自下述的取代基取代:-SR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、硝基、氰基、-OR⁹、-C(=O)OR⁹、-NR⁹C(=NR¹⁴)NR⁹R¹⁰。
- [0271] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,R¹³中的所述取代的C₁₋₆-烷基被选自下述的取代基取代:-SR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、硝基、-OR⁹、-C(=O)OR⁹。
- [0272] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,R¹³中的所述取代的C₁₋₆-烷基被选自下述的取代基取代:-SR⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R⁸、-OR⁹。
- [0273] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,R¹³中的所述取代的C₁₋₆-烷基被选自下述的取代基取代:-SCH₃、-SO₂CH₃、-OH。
- [0274] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,R¹³和R²与R²连接的N原子一起形成具有3至6个环原子的饱和或不饱和的杂环,其中1个环原子是N并且0、1或2个另外的环原子选自N、S和O,其余的环原子是C。
- [0275] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,R¹³和R²与R²连接的N原子一起形成选自下述的杂环:
- [0276] 氮丙啶、氮环丙烯、氮杂环丁烷、氮环丁烯、氮杂环丁二烯、二氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、吡咯、吡唑烷、咪唑烷、吡唑啉、咪唑啉、吡唑、咪唑、三唑、噁唑、异噁唑、异噁唑、噁二唑、噻二唑、哌啶、吡啶、哌嗪、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、吗啉、噁嗪、硫代吗啉、噻嗪。
- [0277] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,R¹³和R²与R²连接的N原子一起形成选自下述的杂环:
- [0278] 吡咯烷、吡咯啉、吡咯、吡唑烷、咪唑烷、吡唑啉、咪唑啉、吡唑、咪唑、三唑、噁唑、异噁唑、异噁唑、噁二唑、噻二唑、哌啶、吡啶、哌嗪、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、吗啉、噁嗪、硫代吗啉、噻嗪。
- [0279] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,R¹³和R²与R²连接的N原子一起形成选自下述的杂环:
- [0280] 吡咯烷、吡咯啉、吡咯、吡唑烷、咪唑烷、吡唑啉、咪唑啉、吡唑、咪唑、三唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、哌啶、吡啶、哌嗪、嘧啶、吡嗪、吗啉、硫代吗啉。
- [0281] 合适地,在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中,R¹³和R²与R²连接的N原子

一起形成选自下述的杂环：

[0282] 吡咯烷、吡咯啉、吡咯、咪唑、噁唑、噻唑、哌啶、哌嗪、嘧啶、吗啉。

[0283] 合适地，在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中， R^{13} 和 R^2 与 R^2 连接的N原子一起形成选自下述的杂环：

[0284] 吡咯烷、咪唑啉、噁唑、噻唑、哌啶、吡啶、吗啉。

[0285] 合适地，在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中， R^{13} 和 R^2 与 R^2 连接的N原子一起形成选自下述的杂环：

[0286] 吡咯烷、吡咯啉、吡咯、咪唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、噻二唑、哌啶、吡啶、哌嗪、嘧啶、吡嗪、吗啉、硫代吗啉。

[0287] 合适地，当 R^{13} 为OH或 NH_2 和 R^{12} 为甲基时，则 R^{11} 不能为H。

[0288] 合适地，当 R^{13} 为 NH_2 和 R^{12} 为甲基时，则 R^{11} 不能为甲基。

[0289] 合适地，当 R^{13} 为OH和 R^{12} 为甲基时，则 R^{11} 不能为甲基。

[0290] 合适地，当 R^{13} 为 NH_2 和 R^{12} 为H时，则 R^{11} 不能为H。

[0291] 合适地，当 R^{13} 为OH和 R^{12} 为H时，则 R^{11} 不能为H。

[0292] 合适地，当 R^{13} 为 CH_3 和 R^{12} 为 CH_3 时，则 R^{11} 不能为H。

[0293] 合适地，在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中， R^{14} 选自H、 C_{1-6} -烷基、-OR⁹。合适地，在本发明的某些实施方案和/或其实施方案中， R^{14} 选自H、 C_{1-6} -烷基、-OH。

[0294] 任选地，在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中， R^6 、 R^7 独立地选自：

[0295] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂环基取代的 C_1-C_6 -烷基，或NR⁶R⁷为NO₂或者

[0296] R^6 、 R^7 与它们所连接的N原子一起可形成具有3至12个环原子的饱和或不饱和杂环，其中 1个环原子是N并且其中0、1、2或3个另外的环原子选自N、S和O；

[0297] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、烷基氧基或由 R^6 、 R^7 与它们所连接的N原子一起形成的杂环任选被选自下述的取代基取代：

[0298] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、-NR⁹R¹⁰、羧基、-C(=O)-OR⁹、卤素原子、卤素取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、氰基、羟基、-SR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、羟基取代的 C_{1-6} -烷基；

[0299] 其中

[0300] R⁸ 选自H和 C_{1-6} -烷基；

[0301] R⁹、R¹⁰ 独立地选自 H和 C_{1-6} -烷基。

[0302] 任选地，在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中， R^6 、 R^7 独立地选自：

[0303] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂环基取代的 C_1-C_6 -烷基，或NR⁶R⁷为NO₂ 或者

[0304] R^6 、 R^7 与它们所连接的N原子一起可形成具有3至12个环原子的饱和或不饱和杂环，其中 1个环原子是N并且其中0、1、2或3个另外的环原子选自N、S和O；

[0305] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、烷基氧基或由 R^6 、 R^7 与它们所连接的N原子一起形成的杂环任选被选自下述的取代基取代：

[0306] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、-NR⁹R¹⁰、羰基、卤素、卤素取代的 C_{1-6} -烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、氰基、羟基、-SR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、羟基取代的 C_{1-6} -烷基；

[0307] 其中

[0308] R⁸ 选自H、 C_{1-6} -烷基；

[0309] R⁹、R¹⁰ 独立地选自H和 C_{1-6} -烷基。

[0310] 任选地，在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中，R⁶、R⁷独立地选自：

[0311] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂环基取代的 C_1-C_6 -烷基，或NR⁶R⁷为NO₂ 或者

[0312] R⁶、R⁷与它们所连接的N原子一起可形成具有3至12个环原子的饱和或不饱和杂环，其中 1个环原子是N并且其中0、1、2或3个另外的环原子选自N、S和O；

[0313] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、烷基氧基或由R⁶、R⁷与它们所连接的N原子一起形成的杂环任选被选自下述的取代基取代：

[0314] C_{1-6} -烷基、-NR⁹R¹⁰、羰基、卤素、氰基、羟基、-SR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰；

[0315] 其中

[0316] R⁸选自H、 C_{1-6} -烷基；

[0317] R⁹、R¹⁰独立地选自H和 C_{1-6} -烷基。

[0318] 任选地，在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中，R⁶、R⁷独立地选自：

[0319] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂环基取代的 C_1-C_6 -烷基，或NR⁶R⁷为NO₂或者

[0320] R⁶、R⁷与它们所连接的N原子一起可形成具有3至12个环原子的饱和或不饱和杂环，其中 1个环原子是N并且其中0、1、2或3个另外的环原子选自N、S和O；

[0321] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、烷基氧基或由R⁶、R⁷与它们所连接的N原子一起形成的杂环任选被选自下述的取代基取代：

[0322] C_{1-6} -烷基、羰基、卤素、氨基、氰基、羟基。

[0323] 任选地，在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中，R⁶、R⁷独立地选自

[0324] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂环基取代的 C_1-C_6 -烷基，或NR⁶R⁷为NO₂或者

[0325] R⁶、R⁷与它们所连接的N原子一起可形成具有3至12个环原子的饱和或不饱和杂环，其中 1个环原子是N并且其中0、1、2或3个另外的环原子选自N、S和O；

[0326] 合适地，在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中，R⁶、R⁷独立地选自：

[0327] H、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂环基取代的 C_1-C_6 -烷基，或NR⁶R⁷为NO₂或者

[0328] R⁶、R⁷与它们所连接的N原子一起可形成具有3至12个环原子的饱和或不饱和杂环，其中 1个环原子是N并且其中0、1、2或3个另外的环原子选自N、S和O；

[0329] 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、烷基氧基或由R⁶、R⁷与它

们所连接的N原子一起形成的杂环任选被选自下述的取代基取代：

[0330] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、-NR⁹R¹⁰、羰基、-C(=O)-OR⁹、卤素原子、卤素取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基-C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、氰基、羟基、-SR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、羟基取代的C₁₋₆-烷基；

[0331] 其中

[0332] R⁸ 选自H、C₁₋₆-烷基；

[0333] R⁹、R¹⁰ 独立地选自H和C₁₋₆-烷基。

[0334] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中，R⁶、R⁷与它们连接的N原子一起可以形成具有3至10个环原子的饱和或不饱和的杂环，其中 1个环原子是N并且其中0、1、2或3个另外的环原子选自N、S和O。

[0335] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中，R⁶、R⁷与它们连接的N原子一起可以形成具有3至8个环原子的饱和或不饱和的杂环，其中 1个环原子是N并且其中0、1、2或3个另外的环原子选自N、S和O。

[0336] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中，R⁶、R⁷与它们连接的N原子一起可以形成选自下述的饱和或不饱和的杂环：氮杂环丁烷基、氮杂环丁二烯基、二氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、吡唑烷基、咪唑烷基、吡唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基(oxoadiazolyl)、噻二唑基、噁唑烷酮基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基、噁嗪基、硫代吗啉基、噁嗪基、硫代吗啉基二氧化物、吲哚基、二氢吲哚基、异吲哚基、苯并咪唑基、氮杂吲哚基、氮杂环庚烷基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、十氢异喹啉基、十氢喹啉基、喹诺酮基、异喹啉基。

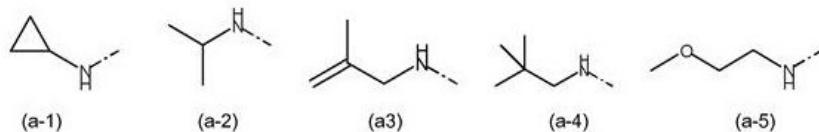
[0337] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中，R⁶、R⁷与它们连接的N原子一起可以形成选自下述的饱和或不饱和的杂环：吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、吡唑烷基、咪唑烷基、吡唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑烷酮基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噁嗪基、硫代吗啉基二氧化物、吲哚基、二氢吲哚基、苯并咪唑基、氮杂环庚烷基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、十氢异喹啉基、十氢喹啉基、喹诺酮基、异喹啉基。

[0338] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中，R⁶、R⁷与它们连接的N原子一起可以形成选自下述的饱和或不饱和的杂环：吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噁唑基、噻二唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基二氧化物、二氢吲哚基、苯并咪唑基、氮杂环庚烷基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、十氢异喹啉基、十氢喹啉基、喹诺酮基、异喹啉基。

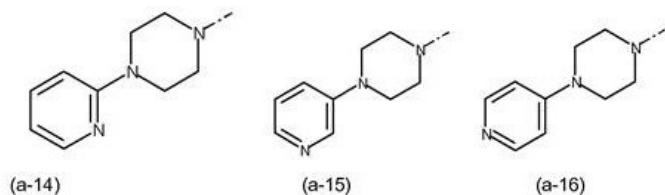
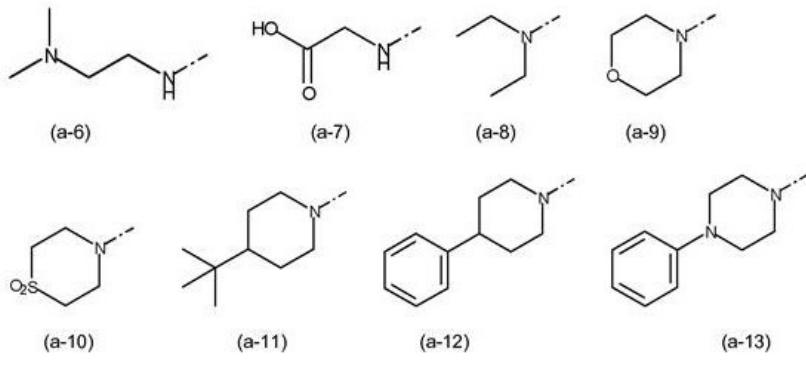
[0339] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中，R⁶、R⁷与它们连接的N原子一起可以形成选自下述的饱和或不饱和的杂环：吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、咪唑烷基、吡唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噁唑基、噻二唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基二氧化物、二氢吲哚基、苯并咪唑基、氮杂环庚烷基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、十氢异喹啉基、十氢喹啉基、喹诺酮基、异喹啉基。

[0340] 在本发明的又一个实施方案和/或其多个实施方案中, R^6 、 R^7 与它们连接的N原子一起可以形成选自下述的饱和或不饱和的杂环: 吡咯啉基、硫代吗啉基二氧化物、哌啶基、哌嗪基、四氢异喹啉基、吡咯烷基、氮杂环庚烷基、吡咯啉基,

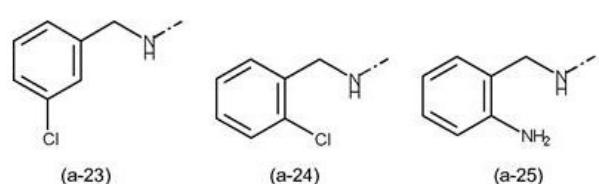
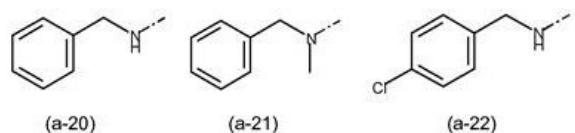
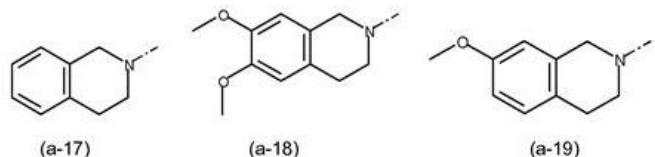
[0341] 合适地, 在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中, $-NR^6R^7$ 选自:

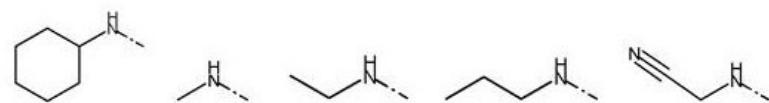
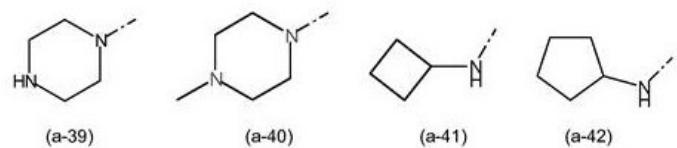
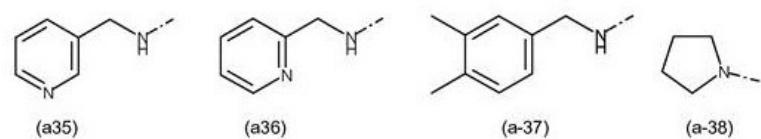
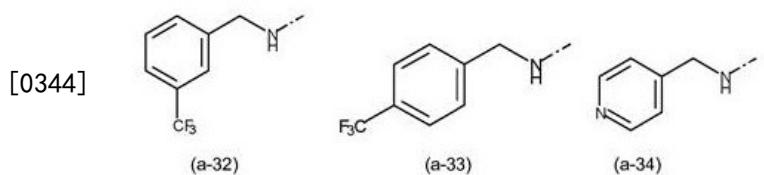
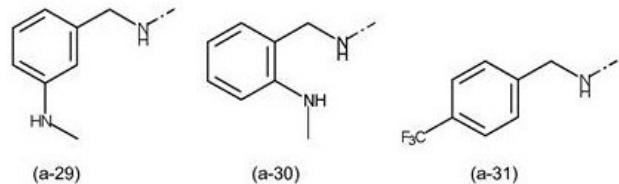
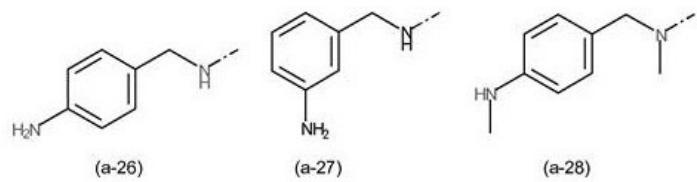


[0342]



[0343]





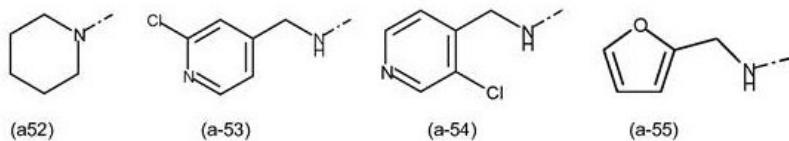
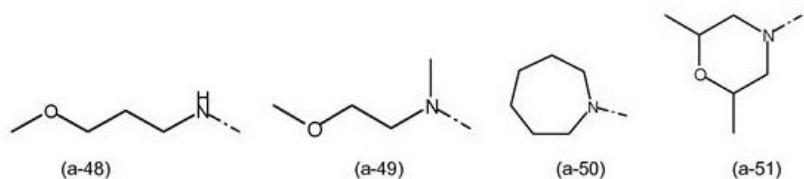
(a-43)

(a-44)

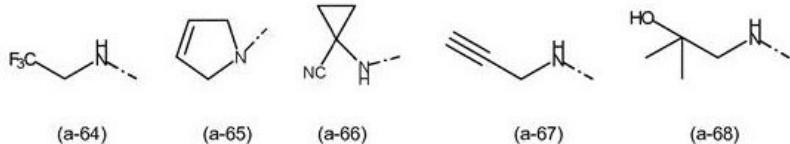
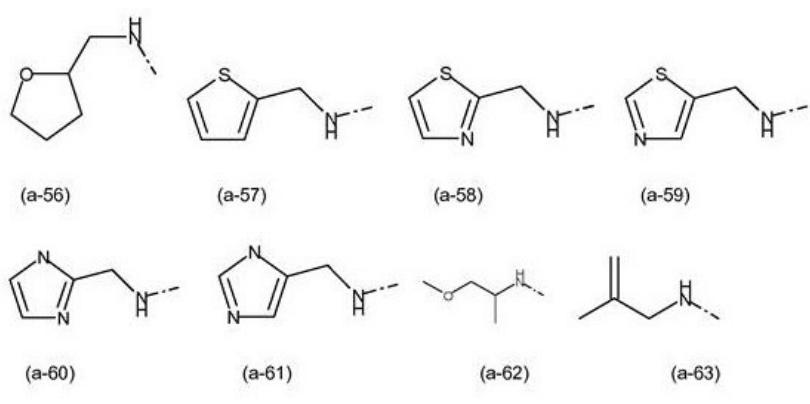
(a-45)

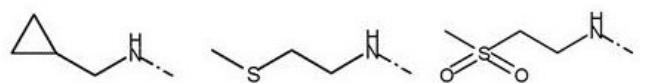
(a-46)

(a-47)



[0345]

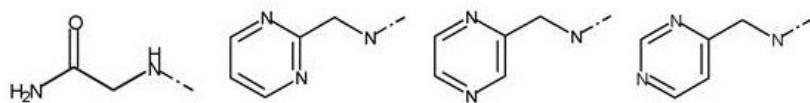




(a-69)

(a-70)

(a-71)

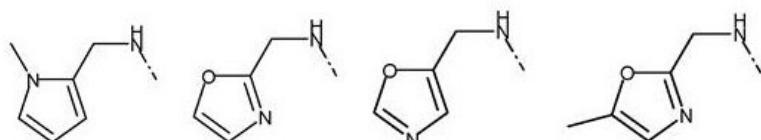


(a-72)

(a-73)

(a-74)

(a-75)



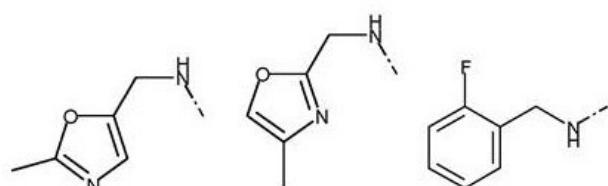
[0346]

(a-76)

(a-77)

(a-78)

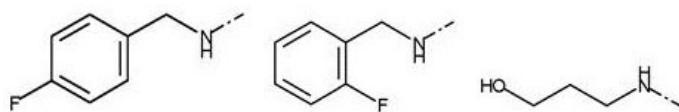
(a-79)



(a-80)

(a-81)

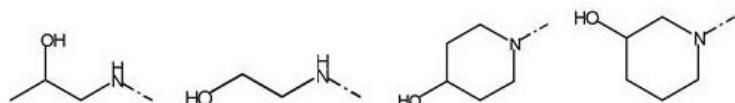
(a-82)



(a-83)

(a-84)

(a-85)

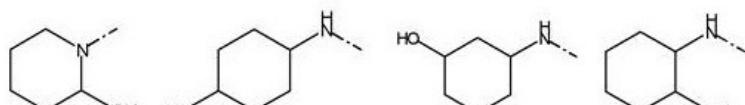


(a-86)

(a-87)

(a-88)

(a-89)



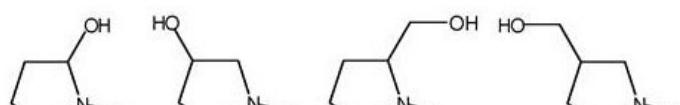
(a-90)

(a-91)

(a-92)

(a-93)

[0347]

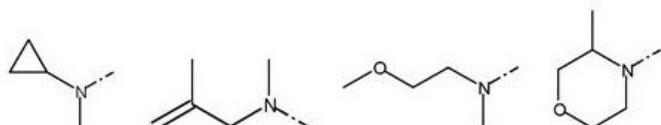


(a-94)

(a-95)

(a-96)

(a-97)

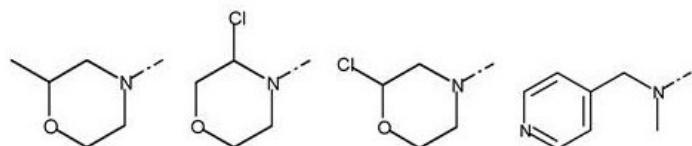


(a-98)

(a-99)

(a-100)

(a-101)

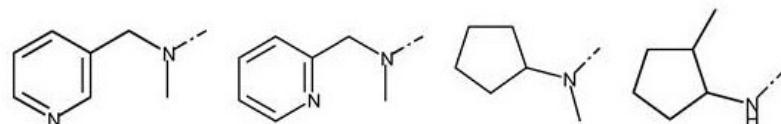


(a-102)

(a-103)

(a-104)

(a-105)

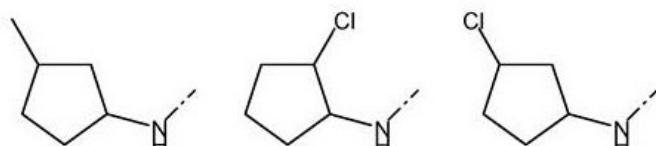


(a-106)

(a-107)

(a-108)

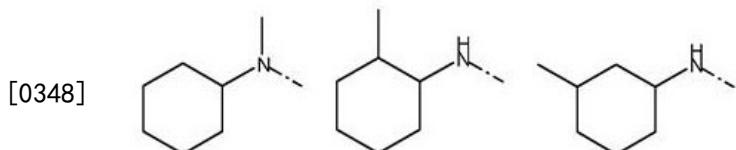
(a-109)



(a-110)

(a-111)

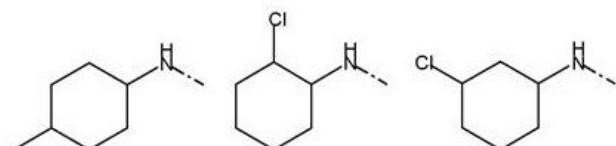
(a-112)



(a-113)

(a-114)

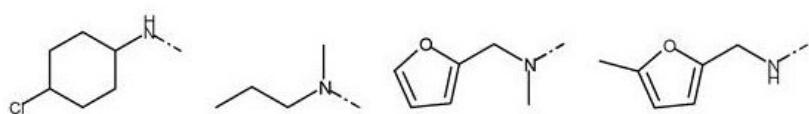
(a-115)



(a-116)

(a-117)

(a-118)

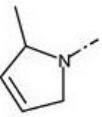
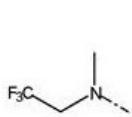
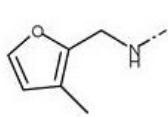
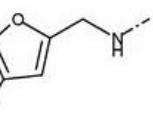


(a-119)

(a-120)

(a-121)

(a-122)

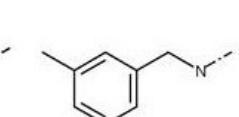
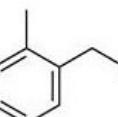
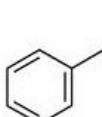
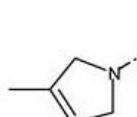


(a-123)

(a-124)

(a-125)

(a-126)



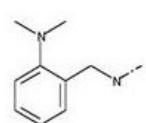
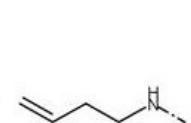
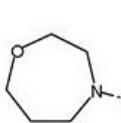
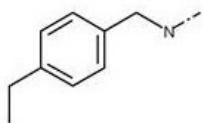
(a-127)

(a-128)

(a-129)

(a-130)

[0349]

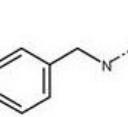
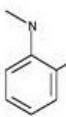
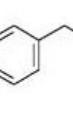
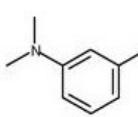


(a-131)

(a-132)

(a-133)

(a-134)

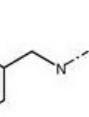
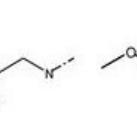
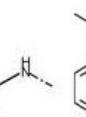
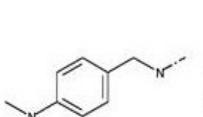


(a-135)

(a-136)

(a-137)

(a-138)



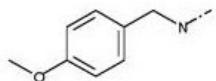
(a-139)

(a-140)

(a-141)

(a-142)

[0350]



(a-143)

[0351] 合适地,在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中,-NR⁶R⁷ 选自(a-1)、(a-3)、(a-5)、(a-9)、(a-20)、(a-21)、(a-22)、(a-23)、(a-24)、(a-25)、(a-26)、(a-27)、(a-28)、(a-29)、(a-30)、(a-31)、(a-33)、(a-34)、(a-35)、(a-36)、(a-42)、(a-43)、(a-46)、(a-55)、(a-64)、(a-65)、(a-82)、(a-83)、(a-84)、(a-98)、(a-99)、(a-100)、(a-101)、(a-102)、(a-103)、(a-104)、(a-105)、(a-106)、(a-107)、(a-108)、(a-109)、(a-110)、(a-111)、(a-112)、(a-113)、(a-114)、(a-115)、(a-116)、(a-117)、(a-118)、(a-119)、(a-120)、(a-121)、(a-122)、(a-123)、(a-124)、(a-125)、(a-126)、(a-127)、(a-128)、(a-129)、(a-130) 和(a-131)。

131)。

[0352] 合适地,在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中,-NR⁶R⁷选自(a-1)、(a-3)、(a-5)、(a-9)、(a-20)、(a-34)、(a-35)、(a-36)、(a-42)、(a-46)、(a-55)、(a-64)、(a-65)、(a-98)、(a-99)、(a-100)、(a-103)、(a-104)、(a-105)、(a-106)、(a-107)、(a-108)、(a-120)、(a-121)、(a-125)、(a-126)和(a-128)。

[0353] 合适地,在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中,-NR⁶R⁷选自(a-1)、(a-3)、(a-5)、(a-9)、(a-20)、(a-34)、(a-35)、(a-36)、(a-42)、(a-46)、(a-55)、(a-64)和(a-65)。

[0354] 合适地,在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中,NR⁶R⁷选自(a-1)、(a-3)、(a-5)、(a-20)、(a-34)、(a-35)、(a-36)、(a-46)、(a-55)和(a-65)。

[0355] 合适地,在本发明的一个实施方案和/或其多个实施方案中,当R⁶为H时,则R⁷不为H。

[0356] 在实施方案中,L选自:

[0357] C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₁₀-环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-(NR^{L3})₀₋₁-(CH₂)₀₋₄-NR^{L3}-(CH₂)₀₋₄-、-(NR^{L3})₀₋₁-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-NR^{L3}-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-、-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-、-(CH₂)₀₋₄-NR^{L3}-(CR^{L1}R^{L2})-C(=O)NH-(CH₂)₀₋₄-、-C(=O)-(CR^{L1}R^{L2})-NR^{L3}C(=O)-、-C(=O)NR^{L3}-、-NR^{L3}C(=O)-、-NR^{L3}-、-SO₂NR^{L3}-、NR^{L3}-C(=O)-NR^{L3}-

[0358] 其中

[0359] R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}独立地选自:

[0360] H、C₁₋₆-烷基、卤代-C₁₋₆-烷基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、杂芳基取代的C₁-C₆-烷基、杂环基取代的C₁-C₆-烷基;或

[0361] R^{L1}、R^{L3}与它们所连接的原子一起可形成具有3至8个环原子的饱和或不饱和杂环,其中1、2或3个环原子选自N、S和O。

[0362] 在实施方案中,L选自:

[0363] C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₁₀-环烷基、-(NR^{L3})₀₋₁-(CH₂)₀₋₄-NR^{L3}-(CH₂)₀₋₄-、-(NR^{L3})₀₋₁-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-NR^{L3}-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-、-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-O-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-、-(CH₂)₀₋₄-NR^{L3}-(CR^{L1}R^{L2})-C(=O)NH-(CH₂)₀₋₄-、-C(=O)-(CR^{L1}R^{L2})-NR^{L3}C(=O)-、-C(=O)NR^{L3}-、-NR^{L3}C(=O)-、-NR^{L3}-、-NR^{L3}-SO₂NR^{L3}-、NR^{L3}-C(=O)-NR^{L3}-

[0364] 其中

[0365] R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}独立地选自:

[0366] H、C₁₋₆-烷基、卤代-C₁₋₆-烷基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、杂芳基取代的C₁-C₆-烷基、杂环基取代的C₁-C₆-烷基;或

[0367] R^{L1}、R^{L3}与它们所连接的原子一起可形成具有3至8个环原子的饱和或不饱和杂环,其中1、2或3个环原子选自N、S和O。

[0368] 在实施方案中,L选自:

[0369] C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₁₀-环烷基、-(NR^{L3})₀₋₁-(CH₂)₀₋₄-NR^{L3}-(CH₂)₀₋₄-、-(NR^{L3})₀₋₁-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-NR^{L3}-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-、-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-O-(CR^{L1}R^{L2})₀₋₄-、-NR^{L3}-、-SO₂NR^{L3}-,

[0370] 其中

[0371] R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L3} 独立地选自：

[0372] H、 C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂环基取代的 C_1-C_6 -烷基；或

[0373] R^{L1} 、 R^{L3} 与它们所连接的原子一起可形成具有3至8个环原子的饱和或不饱和杂环，其中1、2或3个环原子选自N、S和O。

[0374] 在实施方案中，L选自：

[0375] C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-10} -环烷基、-NR^{L3}-，

[0376] 其中

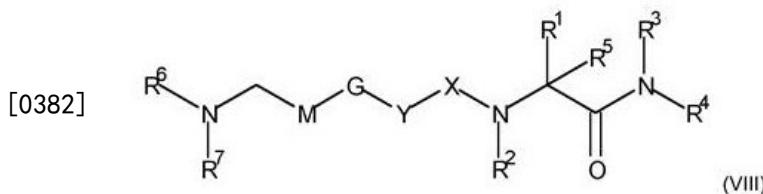
[0377] R^{L3}选自：

[0378] H、 C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、杂环基取代的 C_1-C_6 -烷基。

[0379] 合适地，L选自 C_{1-6} -烷基或 C_{2-6} -烯基。

[0380] 合适地，L为 C_{1-6} -烷基。合适地，L为-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。合适地，L为-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-。合适地，L为-CH₂-或-CH₂CH₂-。

[0381] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中，所述化合物是根据式(VIII)的化合物



[0383] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中M、G、Y、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0384] 在一些实施方案中，M选自：

[0385] C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C≡C-、-C(R^{M1})=C(R^{M1})-，

[0386] 其中各环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

[0387] C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、NR^{M2}R^{M3}、羰基、-C(=O)-OR^{M2}、卤素、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基-C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的 C_1-C_6 -烷基、氰基、羟基、-SR^{M2}、-SO₂R^{M4}、-OSO₂R^{M4}、-SO₂NR^{M2}R^{M3}、-C(=O)NR^{M2}R^{M3}-、羟基-C₁₋₆-烷基；

[0388] 其中 R^{M1}选自H、 C_{1-6} -烷基、卤素、羟基和氨基；

[0389] 其中 R^{M2}、R^{M3}独立地选自H和 C_{1-6} -烷基；

[0390] 其中 R^{M4}选自H、 C_{1-6} -烷基和氨基。

[0391] 在一些实施方案中，M选自：

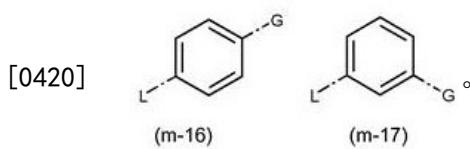
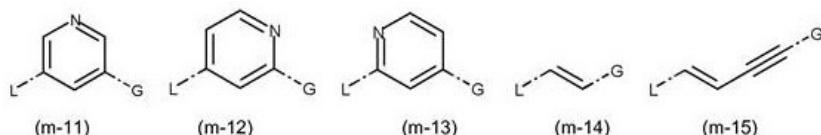
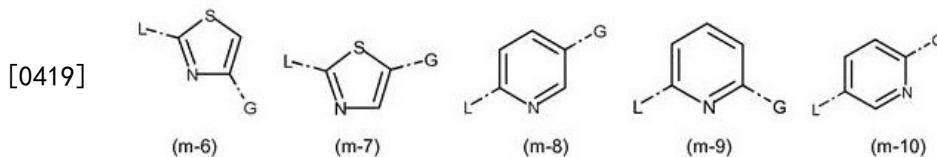
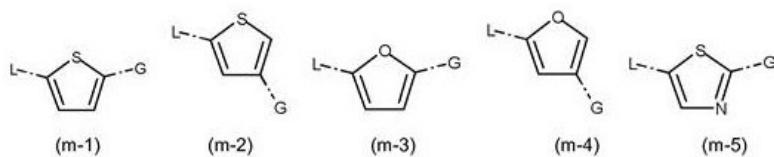
[0392] C_{3-10} -环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C≡C-、-C(R^{M1})=C(R^{M1})-。

[0393] 合适地，M选自

[0394] 芳基、杂环基、杂芳基、-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C≡C-、-C(R^{M1})=C(R^{M1})-。

[0395] 合适地，M选自

- [0396] 芳基、杂芳基、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-$ 。
- [0397] 合适地，M选自
- [0398] 芳基和杂芳基。
- [0399] 合适地，M选自
- [0400] 苯基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡嗪基、吡喃基、硫代吡喃基、噁嗪基、噻嗪基(thiazynyl)、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-$ 。
- [0401] 合适地，M选自
- [0402] 苯基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、吡嗪基、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-$ 。
- [0403] 合适地，M选自
- [0404] 苯基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^{M1})=C(R^{M1})-$ 。
- [0405] 合适地，M选自
- [0406] 苯基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、 $-C(H)=C(H)-C\equiv C-$ 、 $-C(H)=C(H)-$ 。
- [0407] 合适地，M的环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：
- [0408] C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 $NR^{M2}R^{M3}$ 、羰基、 $-C(=O)-OR^{M2}$ 、卤素、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、氰基、羟基、 $-SR^{M2}$ 、 $-SO_2R^{M4}$ 、 $-OSO_2R^{M4}$ 、 $-SO_2NR^{M2}R^{M3}$ 、 $-C(=O)NR^{M2}R^{M3}$ 、羟基- C_{1-6} -烷基。
- [0409] 合适地，M的环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：
- [0410] C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基、 $NR^{M2}R^{M3}$ 、羰基、 $-C(=O)-OR^{M2}$ 、卤素、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、氰基、羟基、 $-SR^{M2}$ 、 $-SO_2R^{M4}$ 、 $-OSO_2R^{M4}$ 、 $-SO_2NR^{M2}R^{M3}$ 、 $-C(=O)NR^{M2}R^{M3}$ 、羟基- C_{1-6} -烷基。
- [0411] 合适地，M的环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：
- [0412] C_{1-6} -烷基、卤素、氨基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基氧基- C_{1-6} -烷基、芳基取代的 C_{1-C_6} -烷基、氰基、羟基、 $-SR^{M2}$ 、 $-SO_2R^{M4}$ 、 $-OSO_2R^{M4}$ 、 $-SO_2NR^{M2}R^{M3}$ 、羟基- C_{1-6} -烷基。
- [0413] 合适地，M的环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：
- [0414] C_{1-6} -烷基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基。
- [0415] 合适地， R^{M1} 选自H、 C_{1-6} -烷基、卤素、羟基和氨基。合适地， R^{M1} 选自H、 C_{1-6} -烷基和卤素。合适地， R^{M1} 选自H和 C_{1-6} -烷基。
- [0416] 合适地， R^{M2} 、 R^{M3} 独立地选自H和 C_{1-6} -烷基。
- [0417] 合适地， R^{M4} 选自H、 C_{1-6} -烷基和氨基。合适地， R^{M4} 选自H和 C_{1-6} -烷基。
- [0418] M的特别合适的基团选自



[0421] M的特别合适的基团选自

[0422] (m-1)、(m-3)、(m-5)、(m-8)、(m-14)、(m-15)、(m-16)、(m-17)。

[0423] M的特别合适的基团选自

[0424] (m-1)、(m-8)、(m-16)。

[0425] 在本发明的另一个实施方案和/或其多个实施方案中,G选自:

[0426] - (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-O- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-、- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-S- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-、- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-NR^{G1}- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-、-C(=O)-、-NR^{G1}C(=O)-、-C(=O)NR^{G1}-、- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-NR^{G1}-C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-C(=O)NR^{G1}-、-CR^{G2}=CR^{G2}-、-CR^{G2}=CR^{G2}-、-C≡C-、-C≡C-C≡C-、-CR^{G2}=CR^{G2}-C≡C-、-C≡C-CR^{G2}=CR^{G2}-、-C(=O)-C≡C-、-C≡C-C(=O)-、-SO₂-、-S(=O)-、-S(=O)C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-、-C(R^{G2}R^{G3})S(=O)-、-C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-SO₂-、-SO₂C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-；

[0427] 其中

[0428] R^{G1}为H或C₁₋₆-烷基

[0429] 各R^{G2}、R^{G3}独立地选自

[0430] H、卤素原子或C₁₋₆-烷基。

[0431] 在合适的实施方案中,G 选自 - (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-O- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-、- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-S- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-、- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-NR^{G1}- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-、-C(=O)-、-NR^{G1}C(=O)-、-C(=O)NR^{G1}-、- (C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-NR^{G1}-C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-C(=O)NR^{G1}-、-CR^{G2}=CR^{G2}-、-C≡C-、-C≡C-C≡C-、-C≡C-C(=O)-、-SO₂-、-S(=O)-、-S(=O)C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-、-C(R^{G2}R^{G3})S(=O)-、-C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-SO₂-、-SO₂C(R^{G2}R^{G3})₀₋₄-；

[0432] 其中

[0433] R^{G1}为H或C₁₋₆-烷基

[0434] 各R^{G2}、R^{G3}独立地选自

[0435] H、卤素原子或C₁₋₆-烷基。

[0436] 合适地,G 选自CR^{G2}=CR^{G2}-、-CR^{G2}=CR^{G2}-、-CR^{G2}=CR^{G2}-、-C≡C-、-C≡C-C≡C-、-CR^{G2}=CR^{G2}-C≡C-、-C≡C-CR^{G2}=CR^{G2}、-C(=O)-C≡C-、-C≡C-C(=O)-、其中R^{G2} 选自 H、卤素原子或

C_{1-6} -烷基。

[0437] 在合适的实施方案中, G 选自 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-CR^{G2}=CR^{G2}-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CR^{G2}=CR^{G2}$, 其中 R^{G2} 选自H、卤素原子或 C_{1-6} -烷基。

[0438] 在另外的合适的实施方案中, G 选自 $CR^{G2}=CR^{G2}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C(=O)-$,

[0439] 其中

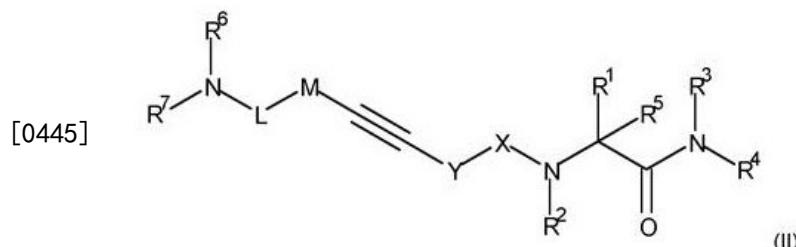
[0440] R^{G2} 选自

[0441] H、卤素原子或 C_{1-6} -烷基。

[0442] 在另外的合适的实施方案中, G 选自 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 。

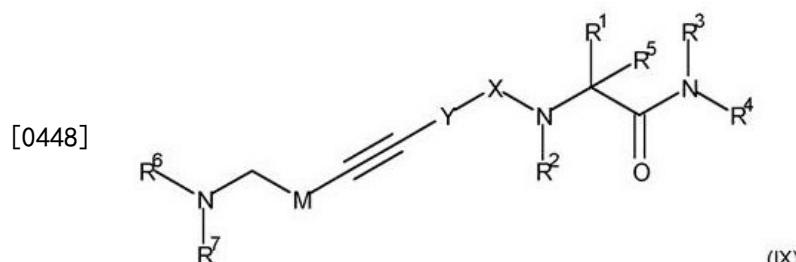
[0443] 在另外的合适的实施方案中, G为 $-C\equiv C-$ 。

[0444] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中, 所述化合物是根据式 (II) 的化合物



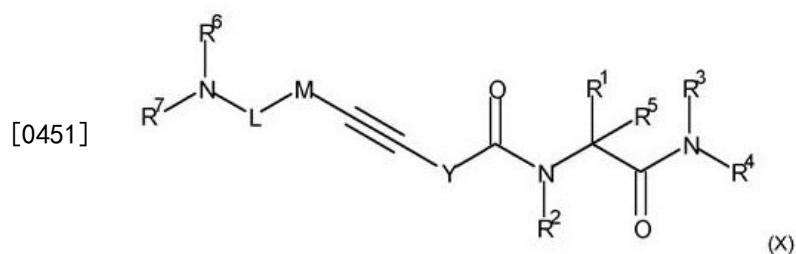
[0446] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药, 其中 L、M、Y、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0447] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中, 所述化合物是根据式 (IX) 的化合物



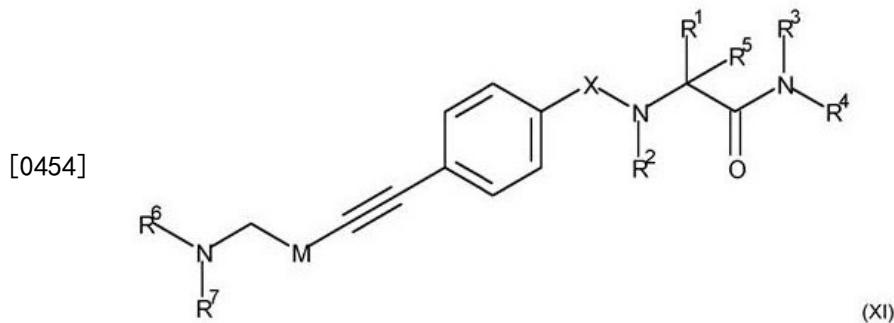
[0449] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药, 其中 M、Y、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0450] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中, 所述化合物是根据式 (X) 的化合物



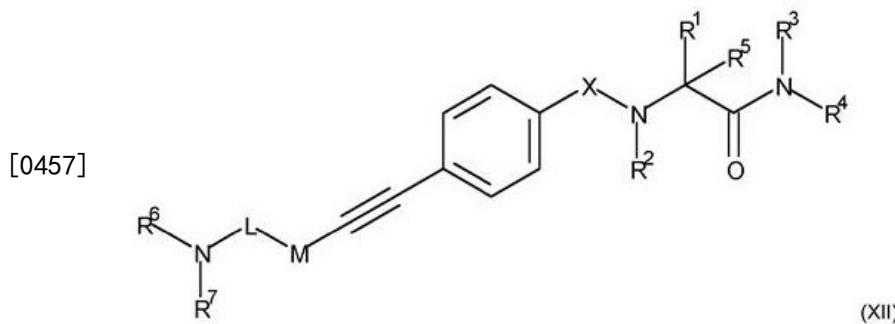
[0452] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药, 其中 L、M、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0453] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,所述化合物是根据式(XI)的化合物



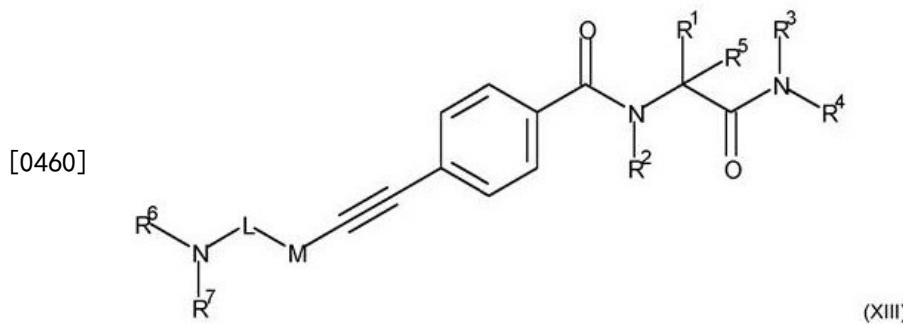
[0455] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 M、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0456] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,所述化合物是根据式(XII)的化合物



[0458] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

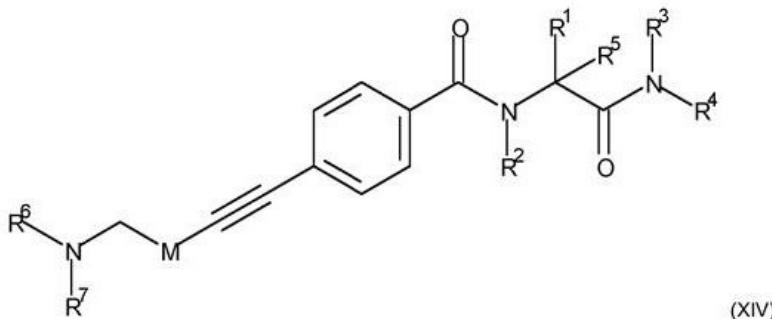
[0459] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,所述化合物是根据式(XIII)的化合物



[0461] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0462] 在本发明的一些实施方案和/或其实施方案中,所述化合物是根据式(XIV)的化合物

[0463]



[0464] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 M、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0465] 在本发明的实施方案及其实实施方案中，Y选自：

[0466] C₃₋₁₀-环烷基、芳基、杂环基、杂芳基，

[0467] 其中各环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

[0468] C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-环烷基、C₁₋₆-烷基氧基、NR^{Y1}R^{Y2}、羰基、-C(=O)-OR^{Y1}、卤素、卤代-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基-C₁₋₆-烷基、芳基、杂芳基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、氰基、羟基、-SR^{Y2}、-SO₂R^{Y3}、-OSO₂R^{Y3}、-SO₂NR^{Y1}R^{Y2}、-C(=O)NR^{Y1}R^{Y2}、羟基-C₁₋₆-烷基；

[0469] 其中 R^{Y1}、R^{Y2}独立地选自H和C₁₋₆-烷基；

[0470] 其中 R^{Y3}选自H、C₁₋₆-烷基和氨基。

[0471] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，Y选自

[0472] 芳基或杂芳基。

[0473] 合适地，Y为芳基。合适地，Y为苯基。合适地，Y为对-苯基。

[0474] 合适地，Y的所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

[0475] C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基、NR^{Y1}R^{Y2}、羰基、-C(=O)-OR^{Y1}、卤素、卤代-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基-C₁₋₆-烷基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、氰基、羟基、-SR^{Y2}、-SO₂R^{Y3}、-OSO₂R^{Y3}、-SO₂NR^{Y1}R^{Y2}、-C(=O)NR^{Y1}R^{Y2}、羟基-C₁₋₆-烷基。

[0476] 合适地，Y的所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

[0477] C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基、NR^{Y1}R^{Y2}、羰基、-C(=O)-OR^{Y1}、卤素、卤代-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基-C₁₋₆-烷基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、氰基、羟基、-SR^{Y2}、-SO₂R^{Y3}、-OSO₂R^{Y3}、-SO₂NR^{Y1}R^{Y2}、-C(=O)NR^{Y1}R^{Y2}、羟基-C₁₋₆-烷基。

[0478] 合适地，Y的所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

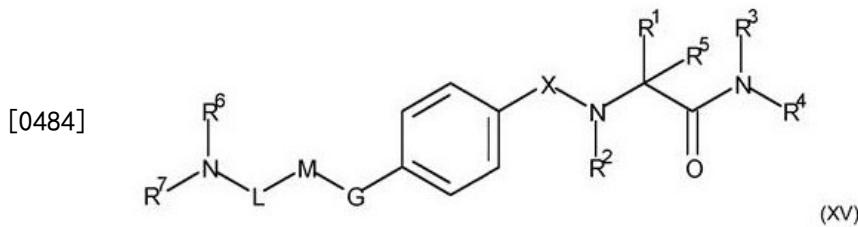
[0479] C₁₋₆-烷基、NR^{Y1}R^{Y2}、卤素、卤代-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基-C₁₋₆-烷基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、氰基、羟基-C₁₋₆-烷基。

[0480] 合适地，Y的所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

[0481] C₁₋₆-烷基、卤素、卤代-C₁₋₆-烷基、羟基-C₁₋₆-烷基。

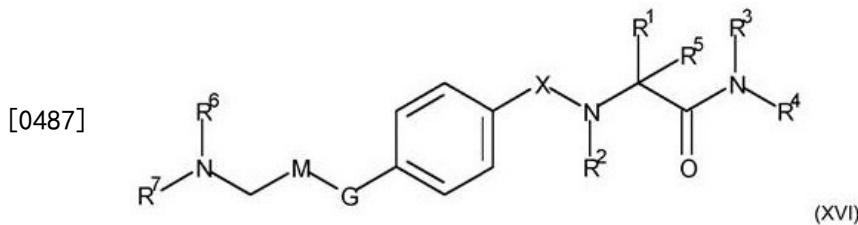
[0482] 合适地，Y的所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基是未被取代的。

[0483] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XV)的化合物



[0485] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0486] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XVI)的化合物



[0488] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 M、G、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0489] 在本发明的实施方案及其实实施方案中，X 选自

[0490] -C(=O)-、-C₁₋₆-烷基-C(=O)-、-C₂₋₆-烯基-C(=O)-、-C₂₋₆-炔基-C(=O)-、和-(C(R^{X1})₂-、-S(=O)-、-SO₂-；

[0491] 其中

[0492] R^{X1}、R^{X2}选自

[0493] H、卤素原子、取代的C₁₋₆-烷基或未取代的C₁₋₆-烷基；

[0494] 其中在取代的C₁₋₆-烷基上的取代基可以选自卤素、羟基、烷氧基、芳基氨基、酯、巯基、C₁₋₆-烷基、羰基、-SR^{X3}、-SO₂R^{X5}、-C(=O)NR^{X3}R^{X4}、氰基、-NR^{X3}R^{X4}、-C(=O)-OR^{X3}、芳基、杂芳基、杂环、C₃₋₈-环烷基；

[0495] 其中 R^{X3}、R^{X4} 独立地选自 H或C₁₋₆-烷基；

[0496] 其中 R^{X5} 选自H、C₁₋₆-烷基和胺。

[0497] 合适地，X 选自-C(=O)-、-C₁₋₆-烷基-C(=O)-、S(=O)-、-SO₂-。合适地，X选自-C(=O)-和S(=O)-。

[0498] 合适地，R^{X1}、R^{X2}独立地选自 H、卤素原子、取代的C₁₋₆-烷基或未取代的C₁₋₆-烷基；

[0499] 其中在取代的C₁₋₆-烷基上的取代基可以选自卤素、羟基、烷氧基、羰基、-SR^{X3}、-SO₂R^{X5}、-C(=O)NR^{X3}R^{X4}、氰基、-NR^{X3}R^{X4}、-C(=O)-OR^{X3}。

[0500] 合适地，X 的在取代的C₁₋₆-烷基上的取代基选自卤素、羟基、羰基、-SR^{X3}、-SO₂R^{X5}、-C(=O)NR^{X3}R^{X4}、-NR^{X3}R^{X4}。

[0501] 合适地，X 的在取代的C₁₋₆-烷基上的取代基选自卤素或氨基。

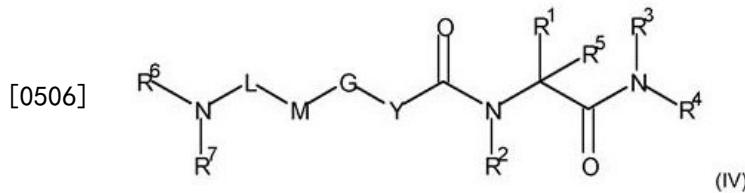
[0502] 合适地，R^{X1}、R^{X2}独立地选自H、卤素原子或未取代的C₁₋₆-烷基。

[0503] 合适地，R^{X3}、R^{X4}独立地选自 H或C₁₋₆-烷基；

[0504] 合适地，R^{X5} 选自H、C₁₋₆-烷基和胺。

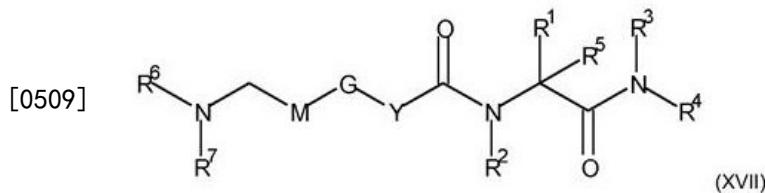
[0505] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(IV)的化合

物



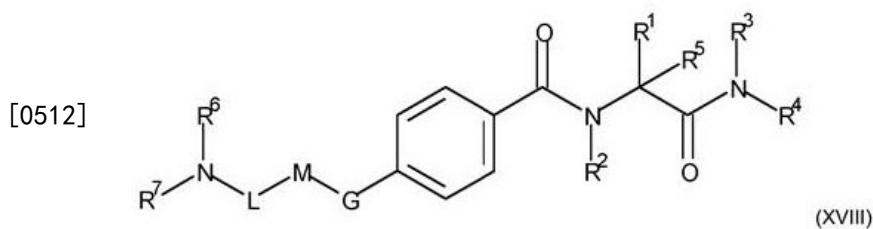
[0507] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0508] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XVII)的化合物



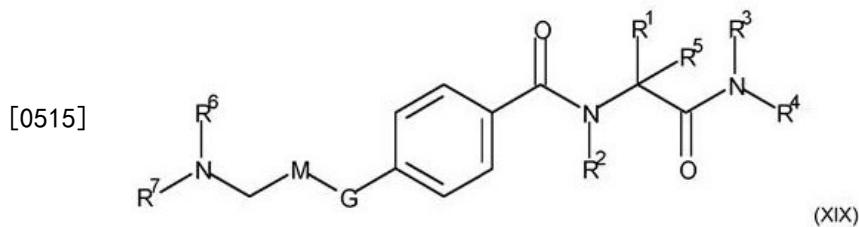
[0510] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 M、G、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0511] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XVIII)的化合物



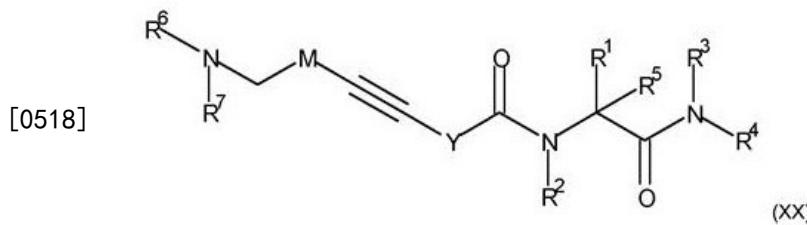
[0513] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0514] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XIX)的化合物



[0516] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 M、G、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

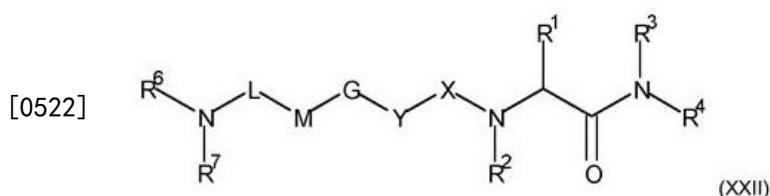
[0517] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XX)的化合物



[0519] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 M、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0520] 在本发明的合适的实施方案和/或其实实施方案中，R⁵ 选自H和C₁₋₆-烷基。合适地，R⁵为H。

[0521] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式 (XXII) 的化合物



[0523] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0524] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R²、R³独立地选自

[0525] H、取代的C₁₋₆-烷基或未取代的C₁₋₆-烷基；

[0526] 其中在所述取代的C₁₋₆-烷基上的取代基可以选自卤素、羟基、烷氧基、芳基氧基、酯、巯基、C₁₋₆-烷基、羰基、-SR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、氰基、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)-OR⁹、芳基、杂芳基、杂环、C₃₋₈-环烷基。

[0527] 合适地，R²、R³独立地选自H、取代的C₁₋₆-烷基或未取代的C₁₋₆-烷基。合适地，R²和R³为H。

[0528] 在一些实施方案中，R²和/或R³的在所述取代的C₁₋₆-烷基上的取代基可以选自羟基、烷氧基、芳基氧基、酯、巯基、C₁₋₆-烷基、羰基、-SR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、氰基、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)-OR⁹、芳基、杂芳基、杂环、C₃₋₈-环烷基。

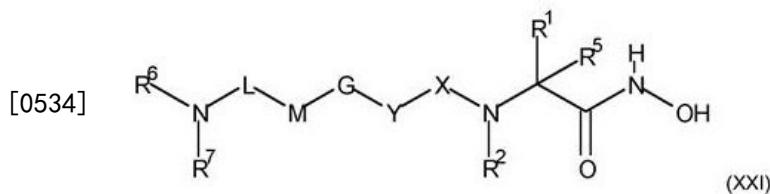
[0529] 在一些实施方案中，R²和/或R³的在所述取代的C₁₋₆-烷基上的取代基可以选自羟基、C₁₋₆-烷基、羰基、-SR⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、氰基、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)-OR⁹。

[0530] R⁸ 选自H、C₁₋₆-烷基和胺。

[0531] R⁹、R¹⁰ 独立地选自H和C₁₋₆-烷基。

[0532] 在一些实施方案中，R²和/或R³的在所述取代的C₁₋₆-烷基上的取代基可以选自羟基、C₁₋₆-烷基、-NR⁹R¹⁰。

[0533] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式 (XXI) 的化合物



[0535] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、X、R¹、R²、R⁵、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0536] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁴ 选自H、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₁₀-环烷基、-OR⁸、C(=O)OR⁸、芳基、杂环基、杂芳基、芳基取代的C₁-C₆-烷基、杂芳基取代的C₁-C₆-烷基、杂环基取代的C₁-C₆-烷基

[0537] 其中各烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被选自下述的取代基取代：

[0538] C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-环烷基、C₁₋₆-烷基氧基、NR⁹R¹⁰、羧基、硝基、C(=O)OR⁹、卤素、卤代-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基-C₁₋₆-烷基、氰基、羟基、-SR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰。

[0539] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁴ 选自H、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、-OR⁹、C(=O)OR⁹、C(=O)R⁹、芳基取代的C₁-C₆-烷基、杂芳基取代的C₁-C₆-烷基、杂环基取代的C₁-C₆-烷基。

[0540] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁴ 选自H、C₁₋₆-烷基、-OR⁹、C(=O)OR⁹、C(=O)R⁹。

[0541] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁴ 选自H、-OR⁹。合适地，R⁴ 为-OR⁹，更合适地，R⁹为OH。

[0542] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁴的所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选地被选自下述的取代基取代：C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-环烷基、C₁₋₆-烷基氧基、NR⁹R¹⁰、羧基、硝基、C(=O)OR⁹、卤素、卤代-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基-C₁₋₆-烷基、氰基、羟基、-SR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰。

[0543] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁴的所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选地被选自下述的取代基取代：C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-环烷基、NR⁹R¹⁰、羧基、硝基、卤素、卤代-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基氧基-C₁₋₆-烷基、氰基、羟基。

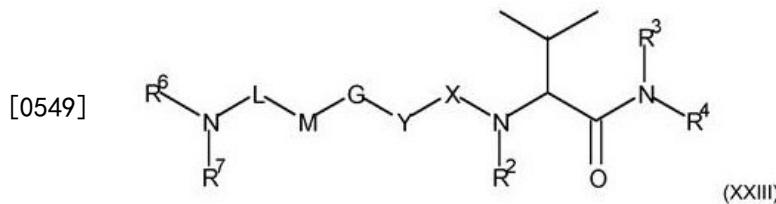
[0544] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁴的所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选地被选自下述的取代基取代：C₁₋₆-烷基、NR⁹R¹⁰、卤素、氰基、羟基。

[0545] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁴的所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选地被选自下述的取代基取代：C₁₋₆-烷基、NR⁹R¹⁰、卤素。

[0546] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁸ 选自H、C₁₋₆-烷基和胺。合适地，R⁸为H或C₁₋₆-烷基。

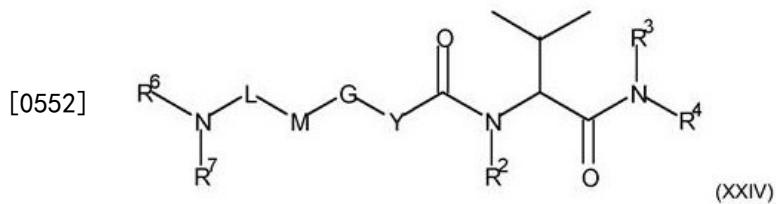
[0547] 在本发明的实施方案和/或其实实施方案中，R⁹、R¹⁰独立地选自H和C₁₋₆-烷基。

[0548] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XXIII)的化合物



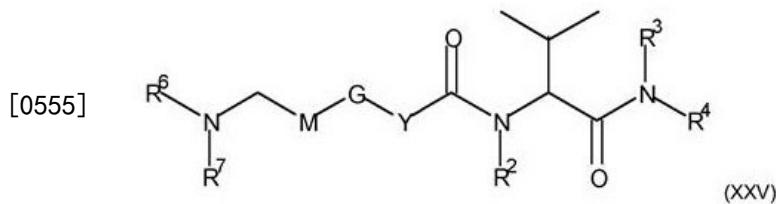
[0550] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、G、Y、X、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0551] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXIV)的化合物



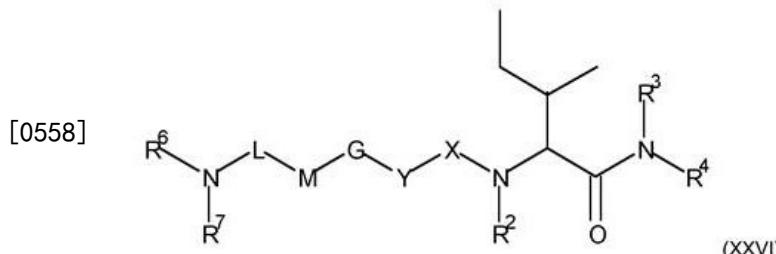
[0553] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 M、G、Y、X、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0554] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXV)的化合物



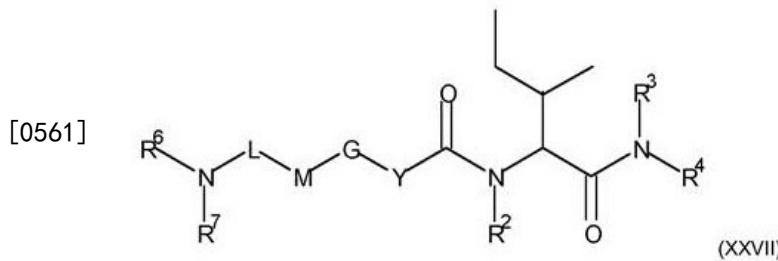
[0556] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0557] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXVI)的化合物



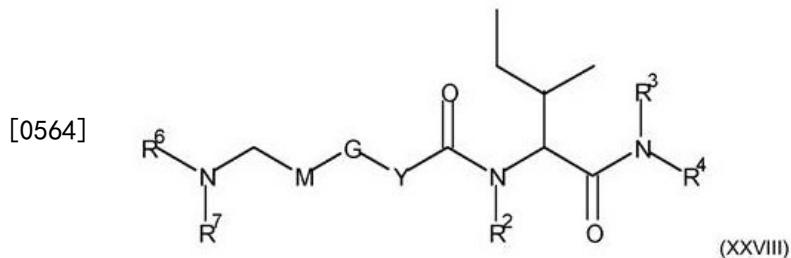
[0559] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、G、Y、X、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0560] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXVII)的化合物



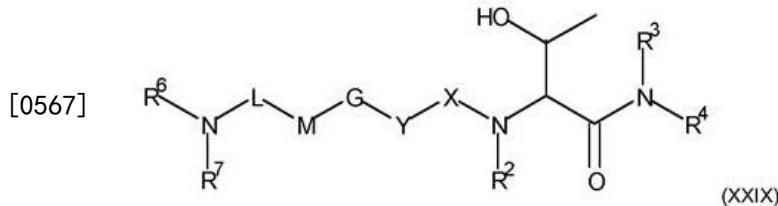
[0562] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0563] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXVIII)的化合物



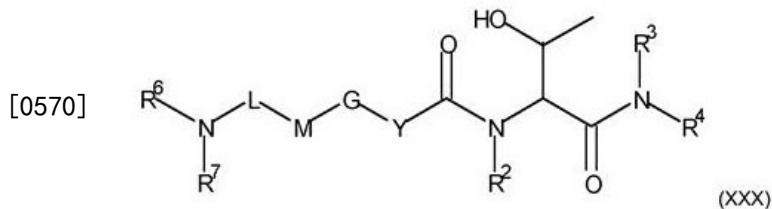
[0565] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0566] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXIX)的化合物



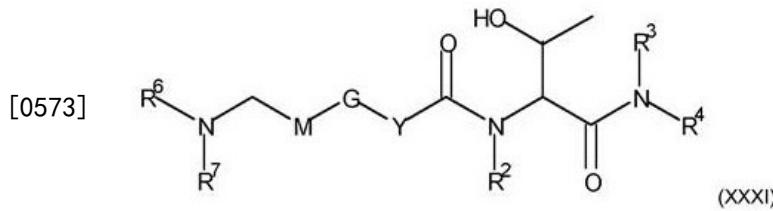
[0568] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、G、Y、X、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0569] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXX)的化合物



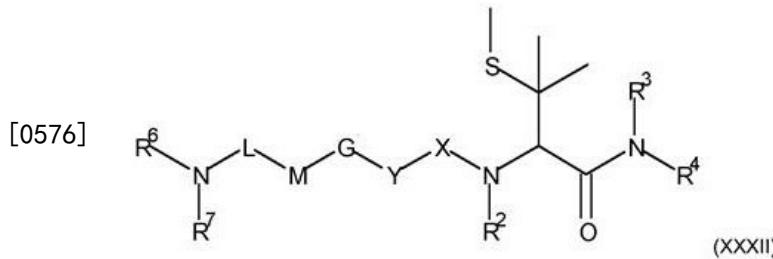
[0571] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0572] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXXI)的化合物



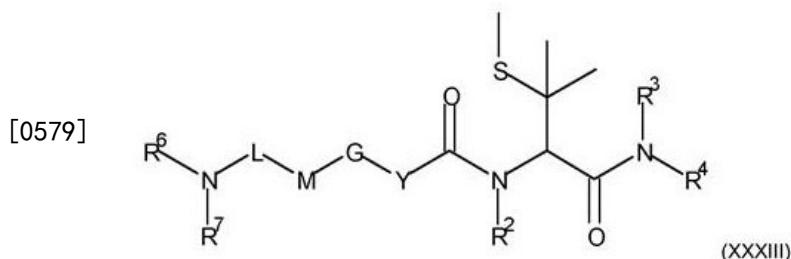
[0574] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0575] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式 (XXXII) 的化合物



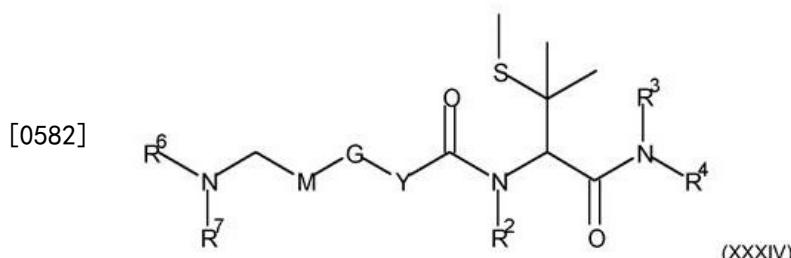
[0577] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、X、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0578] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式 (XXXIII) 的化合物



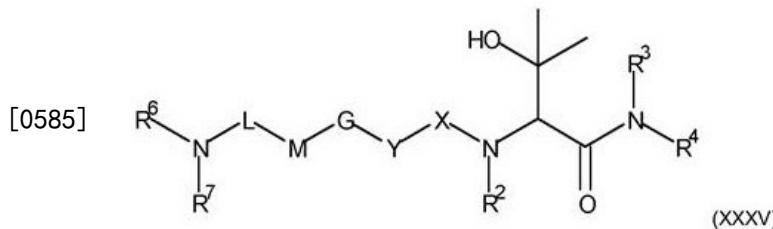
[0580] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0581] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式 (XXXIV) 的化合物



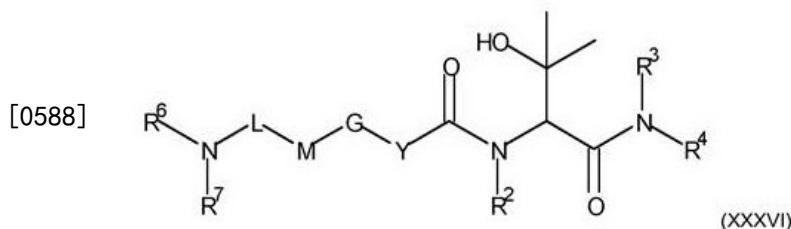
[0583] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0584] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式 (XXXV) 的化合物



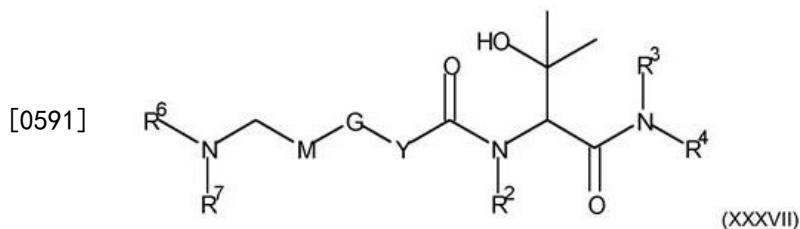
[0586] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、G、Y、X、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0587] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXXVI)的化合物



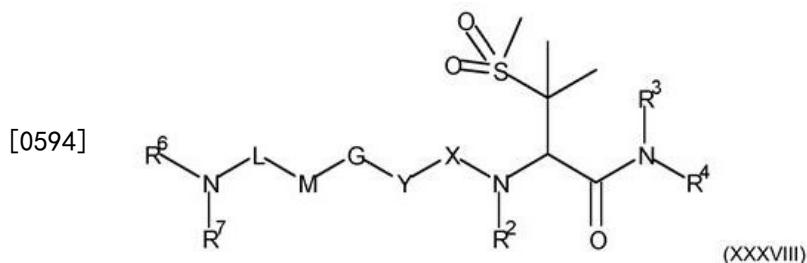
[0589] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0590] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXXVII)的化合物



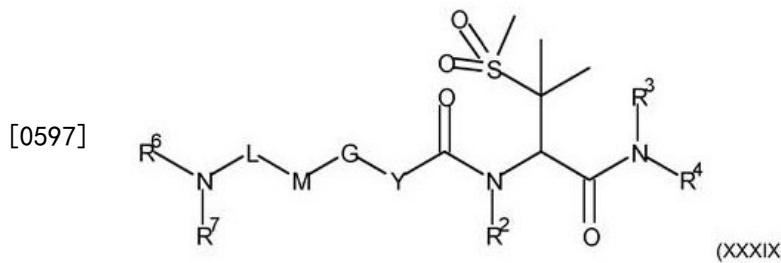
[0592] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0593] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXXVIII)的化合物



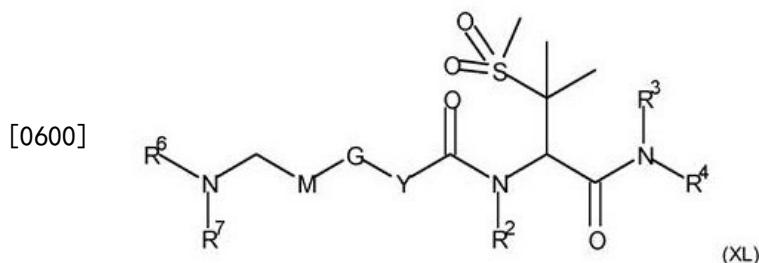
[0595] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、G、Y、X、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0596] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式(XXXIX)的化合物



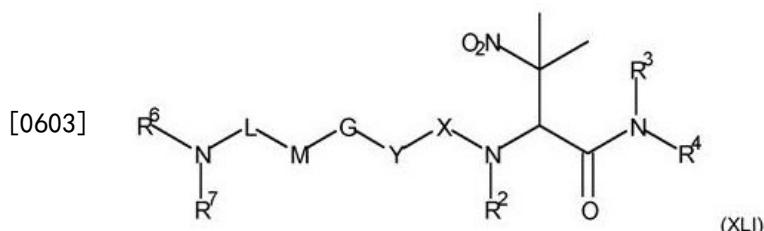
[0598] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0599] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XL)的化合物



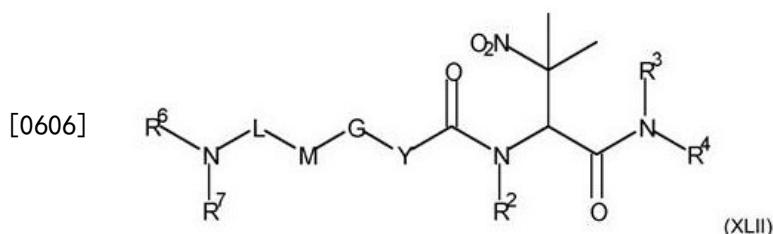
[0601] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0602] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XLI)的化合物



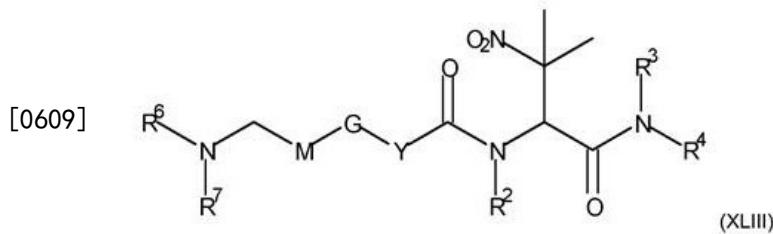
[0604] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、X、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0605] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XLII)的化合物



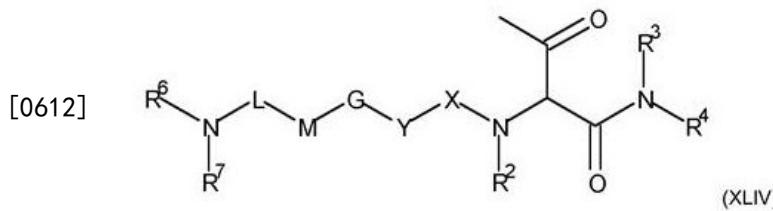
[0607] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0608] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XLIII)的化合物



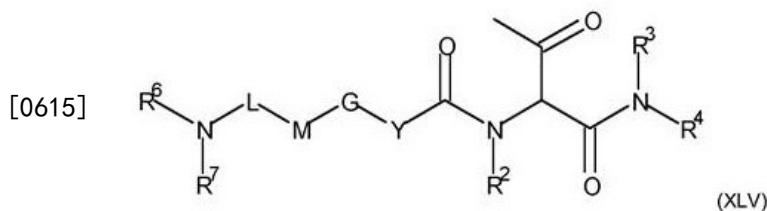
[0610] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0611] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XLIV)的化合物



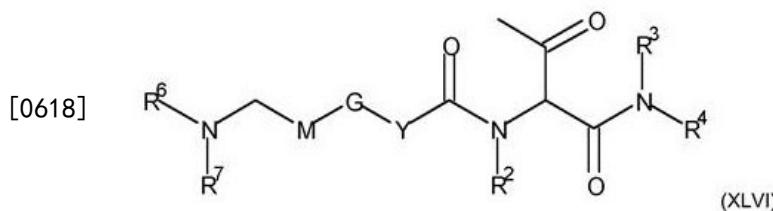
[0613] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、X、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0614] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XLV)的化合物



[0616] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 L、M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

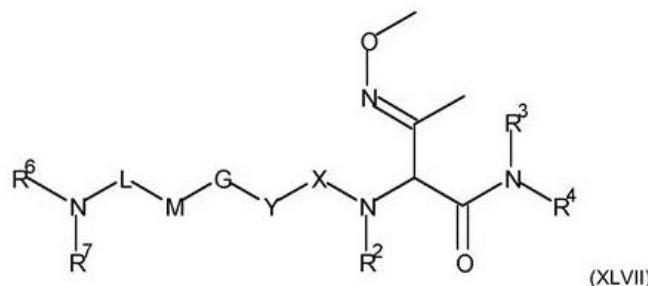
[0617] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XLVI)的化合物



[0619] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0620] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式(XLVII)的化合物

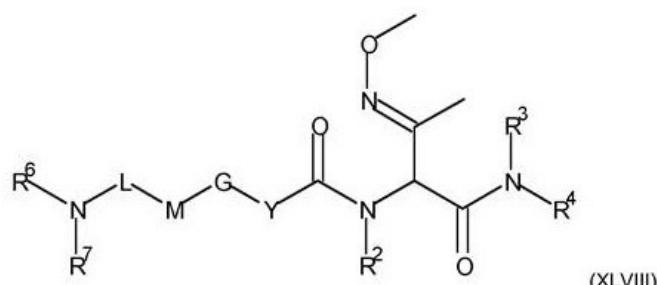
[0621]



[0622] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、G、Y、X、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0623] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式 (XLVIII) 的化合物

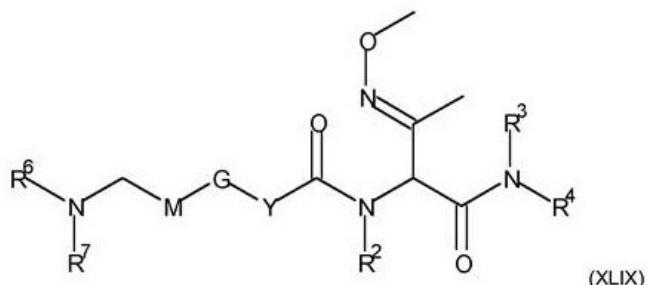
[0624]



[0625] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 L、M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0626] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式 (XLIX) 的化合物

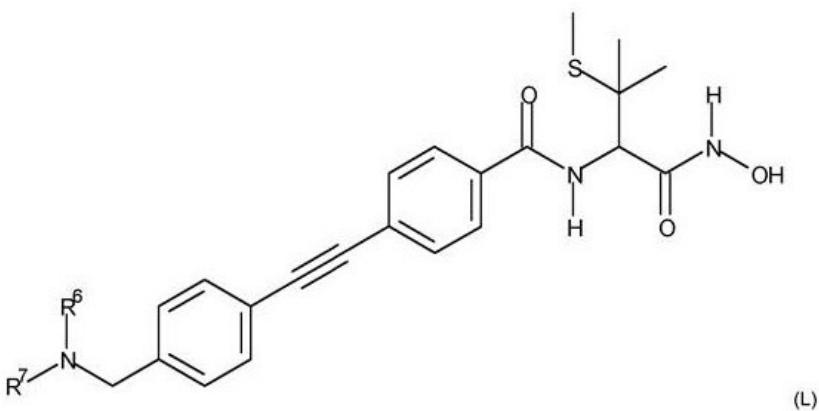
[0627]



[0628] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药,其中 M、G、Y、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0629] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中,所述化合物是根据式 (L) 的化合物

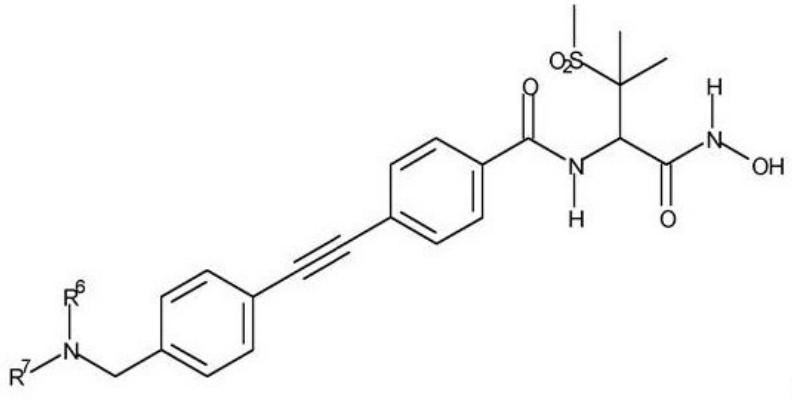
[0630]



[0631] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0632] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式 (LI) 的化合物

[0633]

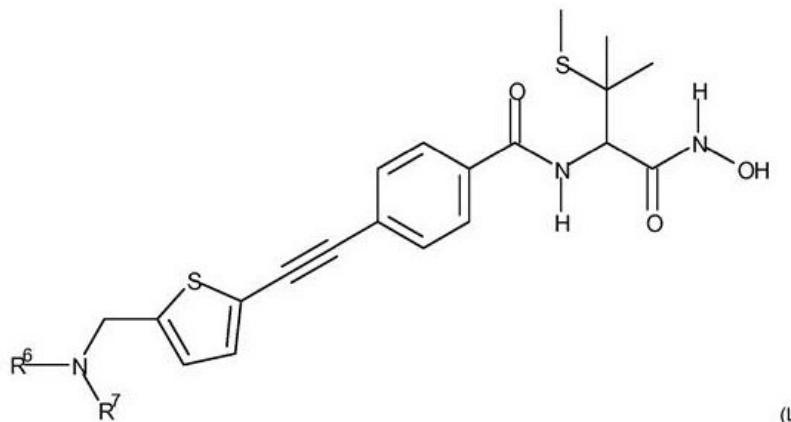


(LI)

[0634] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0635] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式 (LII) 的化合物

[0636]

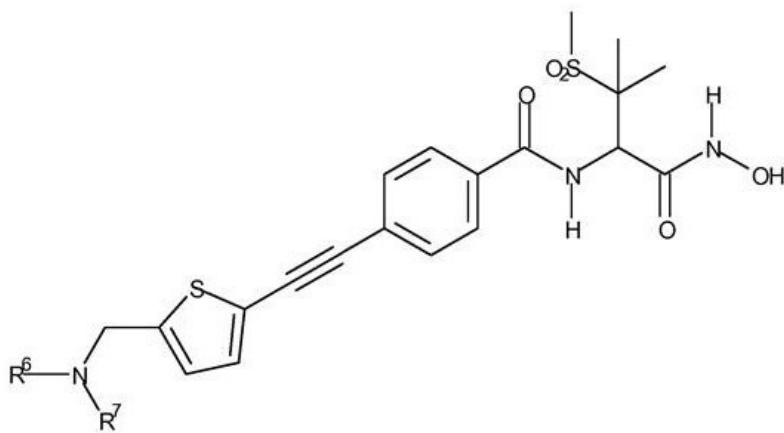


(LII)

[0637] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中 R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0638] 在本发明的一些实施方案和/或其实实施方案中，所述化合物是根据式 (LIII) 的化合物

[0639]



[0640] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药，其中R⁶和R⁷如在此描述的任一实施方案中定义。

[0641] 本发明也涉及治疗被细菌感染的动物的方法，该方法包括给有此需要的对象施用有效量的本发明化合物和/或其具有药学上可接受的载体的实施方案，其中所述细菌是选自下述的至少一种细菌：溶血曼海姆菌和睡眠嗜组织菌。合适地，所述对象是哺乳动物，并且在一些实施方案中，是反刍动物或猪。

[0642] 此外，本发明涉及用于在对象中治疗细菌感染的根据本发明的化合物和/或其具有药学上可接受的载体的实施方案，其中所述细菌是选自下述的至少一种细菌：溶血曼海姆菌和睡眠嗜组织菌。合适地，所述对象是哺乳动物，并且在一些实施方案中，是反刍动物或猪。

[0643] 本发明进一步提供药物组合物，其包含有效量的根据本发明的化合物和/或其具有药学上可接受的载体的实施方案。

[0644] 合适地，本发明的化合物和/或其实实施方案与其它治疗剂共同施用，所述治疗剂针对其治疗的疾病的特定用途来选择。

[0645] 如本文所用，术语“治疗(treating)”指逆转、减轻、抑制该术语所适用的病症或疾病或者这种病症或疾病的一种或多种症状的进程，或预防该术语所适用的病症或疾病或者这种病症或疾病的一种或多种症状。如本文所用，术语“治疗(treatment)”指治疗的行为，如上文刚刚定义的“治疗(treating)”。

[0646] 本发明的化合物和/或其实实施方案也可以用于治疗牛呼吸道疾病和/或猪呼吸道疾病。

[0647] 药物组合物

[0648] 本发明的药物组合物和/或其实实施方案包含治疗有效量的本发明的化合物和/或其实实施方案，其与一种或多种药学上可接受的载体一起配制。

[0649] 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”指无毒的、惰性固体、半固体或液体的填充剂、稀释剂、包封材料或任何类型的制剂助剂。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例是糖类，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉类，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉末化黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，如可可脂和栓剂蜡；油类，如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇类，如丙二醇；酯类，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂类，如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水、等渗盐水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇和磷酸盐缓冲液，

以及根据配制者的判断,其它无毒的相容的润滑剂(如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于所述组合物中。可将本发明药物组合物和/或其实施方案经口、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏剂或滴剂)、颊或作为口腔或鼻腔喷雾,或用于吸入的液体气溶胶或干粉制剂施用于动物。

[0650] 术语“药学上可接受的盐”包括与无机碱、有机碱、无机酸、有机酸或者碱性或酸性的氨基酸的盐。

[0651] 用于制备(药学上可接受的)盐的通常合适的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。用于制备(药学上可接受的)盐的通常合适的有机酸的实例一般包括,例如,脂族类、脂环族类、芳族类、芳脂族类、杂环类、羧酸类和磺酸类的有机酸。通常合适的有机酸的具体实例包括胆酸、山梨酸、月桂酸、乙酸、三氟乙酸、甲酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、二葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、芳基羧酸(例如,苯甲酸)、邻氨基苯甲酸、甲基磺酸(mesylic acid)、硬脂酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(embonic acid)(帕莫酸(pamoic acid))、烷基磺酸(例如乙磺酸)、芳基磺酸(例如苯磺酸)、泛酸、2-羟基乙磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、 β -羟基丁酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、己二酸、藻酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、环戊烷丙酸、十二烷基硫酸(dodecylsulfic acid)、葡萄糖酸(glycoheptanoic acid)、甘油磷酸(glycerophosphoric acid)、庚酸、己酸、烟酸、2-萘磺酸、草酸、棕榈酸(palmoic acid)、果胶酯酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、硫氰酸、对甲苯磺酸和十一酸。在一些这样的实施方案中,例如,所述盐包括三氟乙酸盐、甲磺酸盐或甲苯磺酸盐。在其它实施方案中,所述盐包括盐酸盐。通常,碱加成盐可以通过使游离酸化合物与大约化学计量量的无机或有机碱反应来制备。碱加成盐的实例可包括,例如,金属盐和有机盐。金属盐,例如,包括碱金属(Ia族)盐、碱土金属(IIa族)盐,以及其它生理学上可接受的金属盐。这样的盐可以从铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备。例如,可以将游离酸化合物与氢氧化钠混合以形成这样的碱加成盐。有机盐可以从胺类,如三甲胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因制备。可以将碱性含氮基团用诸如C1-C6-烷基卤化物(例如,甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基脂(例如,硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳基烷基卤化物(例如,苄基和苯乙基的溴化物)等试剂季铵化。

[0652] 作为碱性氨基酸的盐,本发明包括例如精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸。酸性氨基酸包括,例如,天冬氨酸和谷氨酸。

[0653] 术语“药学上可接受的酯”指在体内水解的酯,并且包括在人体中容易分解而留下母体化合物或其盐的酯。合适的酯基包括,例如,衍生自药学上可接受的脂族羧酸的那些,所述脂族羧酸尤其是链烷酸、链烯酸、环烷基酸(cycloalkanoic acids)和链烷双酸,其中各烷基或烯基部分有利地具有不超过6个碳原子。具体酯的代表性实例包括,但不限于,甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

[0654] 如本文所用的术语“药学上可接受的前药”指本发明化合物的那些前药,其在合理的医学判断范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、变

态反应等,与合理的益处/风险比率相称,并且对于它们的预期用途有效,以及可能的话,也指本发明化合物的两性离子形式。术语“前药”指在体内快速转化以产生上式的母体化合物的化合物,例如通过在血液中的水解。在T. Higuchi和V. Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,A. C. S. Symposium Series的第14卷中和在Edward B. Roche编辑的,Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中均提供了彻底的讨论,通过引用将两者都并入本文中。

[0655] 术语“抗菌剂”指在实验室中合成或修饰的具有杀菌或抑菌活性的试剂。在本上下文中,“活性”试剂将抑制铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)和其它革兰氏阴性细菌的生长。术语“抑制生长”表示特定细菌的种群数量的增加速率降低。因此,该术语包括细菌种群增加但速率降低的情况,以及种群生长停止的情况,以及种群中细菌数量减少或种群甚至被消除的情况。如果使用酶活性试验来筛选抑制剂,可以对化合物的摄取/流出、溶解度、半衰期等进行修饰,以使酶抑制与生长抑制相关联。抗菌剂的活性不一定限于细菌,而是还可以包括抗寄生虫、病毒和真菌的活性。

[0656] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除所述活性化合物外,所述液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇,聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除所述惰性稀释剂外,所述口服组合物还可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0657] 可以使用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂根据已知技术配制可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬剂。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬剂或乳剂,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂中包括水、林格氏溶液,U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,将脂肪酸如油酸用于制备可注射剂。

[0658] 可注射制剂可以例如通过细菌截留过滤器过滤,或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述灭菌剂可以在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0659] 为了延长药物的作用,通常希望减慢来自皮下或肌内注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形物质的液体混悬剂来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率又取决于晶体大小和晶形。或者,可以通过将药物溶解或悬浮在油性载体中来实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙醇酸交酯中形成药物的微胶囊基质来制备可注射的储库形式。取决于药物与聚合物的比例和所用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可以通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备储库可注射制剂。

[0660] 用于直肠或阴道施用的组合物可以通过将本发明的化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下是

固体但在体温下是液体，并因此在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

[0661] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在此类固体剂型中，活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或下述各种物质混合：a) 填充剂或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸；b) 粘合剂，如，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c) 保湿剂如甘油，d) 崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e) 溶液阻滞剂如石蜡，f) 吸收促进剂如季铵化合物，g) 润湿剂，如，例如乙酰基醇（acetyl alcohol）和甘油单硬脂酸酯，h) 吸收剂如高岭土和膨润土，和i) 润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固态聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，所述剂型也可以包含缓冲剂。

[0662] 在使用例如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中，还可以使用类似类型的固体组合物作为填充剂。

[0663] 片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳制备，如肠溶包衣和药物制剂领域熟知的其它包衣。它们可以任选地含有遮光剂，并且还可以是这样的组合物：它们任选以延迟的方式，仅或优选在肠道的某个部分释放一种或多种活性成分。可用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0664] 在使用例如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中，还可以使用类似类型的固体组合物作为填充剂。

[0665] 活性化合物也可以是具有一种或多种上述赋形剂的微胶囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳制备，如肠溶包衣、控制释放包衣和药物制剂领域熟知的其它包衣。在这样的固体剂型中，可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合，所述惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉。正常情况下，这种剂型还可以包含除惰性稀释剂之外的其它物质，例如压片润滑剂和其它压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，所述剂型还可包含缓冲剂。它们可以任选地含有遮光剂，并且还可以是这样的组合物：其任选以延迟的方式，仅或优选在肠道的某个部分释放一种或多种活性成分。可用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0666] 用于局部或透皮施用本发明化合物的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下将活性组分与药学上可接受的载体和任何所需的防腐剂或可能需要的缓冲剂混合。眼科制剂、滴耳剂等也考虑在本发明的范围内。

[0667] 除了本发明的活性化合物之外，软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂可以含有赋形剂，如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、二氧化硅(silicic acid)、滑石和氧化锌，或其混合物。

[0668] 还可以配制本发明的组合物，用于作为液体气溶胶或可吸入的干粉来递送。液体气溶胶制剂可以主要雾化成可以递送到终末和呼吸细支气管的粒度，在患有支气管感染（例如慢性支气管炎和肺炎）的患者中细菌存在于终末和呼吸细支气管中。致病菌通常存在于气道中直至支气管、细支气管和肺实质(parenchyma)，特别是在终末和呼吸细支气管中。在感染恶化期间，细菌也可存在于肺泡中。

[0669] 液体气溶胶和可吸入的干粉制剂优选在整个支气管树内递送至终末细支气管并

最终递送至实质组织。

[0670] 本发明的气雾化制剂可以使用气溶胶形成装置来递送,所述气溶胶形成装置例如喷射器(jet)、振动多孔板或超声雾化器,优选选择以允许形成质量中值平均直径(mass medium average diameter)主要在1至5 pm之间的气溶胶颗粒。

[0671] 此外,所述制剂优选具有平衡的渗透压离子强度和氯化物浓度,和能够将有效剂量的本发明化合物递送至感染部位的最小可气雾化体积。另外,雾化制剂优选不负面影响气道的功能并且不引起不希望的副作用。

[0672] 适用于施用本发明的气溶胶制剂的雾化装置包括,例如喷射器、振动多孔板、超声雾化器和通电干粉吸入器,它们能够将本发明的制剂雾化成尺寸范围主要在1-5 um内的气溶胶粒度。在本申请中,主要意指所有产生的气溶胶颗粒的至少70%,但优选多于90%在1至5pm范围内。喷射雾化器通过空气压力来工作,以将液体溶液破碎成气溶胶液滴。振动多孔板雾化器通过使用由快速振动的多孔板产生的声波真空来工作,以将溶剂液滴挤出通过多孔板。超声波雾化器通过压电晶体来工作,将液体剪切成小的气溶胶液滴。

[0673] 本发明的化合物也可以配制用作局部粉末和喷雾剂,除了本发明化合物外,还可以含有赋形剂,如乳糖、滑石、二氧化硅、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。

[0674] 喷雾剂可另外含有常规喷射剂,例如氯氟烃。

[0675] 透皮贴剂具有提供将化合物控制递送至身体的附加优点。这种剂型可以通过将化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加化合物透过皮肤的通量。

[0676] 可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制所述速率。

[0677] 根据通过本发明的化合物和/或其实施方案的治疗,通过以达到所希望的效果所需要的量和时间给动物施用治疗有效量的本发明化合物,在动物中治疗或预防细菌感染。

[0678] 本发明化合物和/或其实施方案的“治疗有效量”指以可用于任何医疗,在合理的益处/风险比率下,所述化合物的足以治疗细菌感染的量。然而,应该理解,本发明化合物和组合物的每日总用量将由主治医师或兽医在合理的医学判断范围内决定。对于任何特定动物的具体的治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;所用具体化合物的活性;所用的具体组合物;动物的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;施用时间、施用途径、和所用具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所用具体化合物组合或同时使用的药物;以及在医学领域中熟知的类似因素。

[0679] 配制的方法是本领域熟知的,并公开在,例如,Remington : The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995)中。用于本发明中的药物组合物可以是无菌、无热原液体溶液或混悬剂、包衣胶囊、栓剂、冻干粉末、透皮贴剂形式或本领域已知的其它形式。

[0680] 本申请中使用的“试剂盒”包括用于容纳药物组合物的容器,并且还可以包括分开的容器,例如分开的瓶子或分开的箔包装。

[0681] 所述容器可以是本领域已知的任何常规形状或形式,其由药学上可接受的材料制成,例如纸或纸板盒,玻璃或塑料瓶或罐,可再密封袋(例如,为容纳片剂的“重新填充”以放

入不同的容器中),或用于根据治疗方案压出包装的具有单独剂量的泡罩包装。

[0682] 使用的容器可取决于所涉及的确切剂型,例如通常不使用常规纸板箱来容纳液体混悬剂。可行的是,可以在单个包装中一起使用多于一个容器用于销售单一剂型。例如,多个片剂可以包含在一个瓶子中,而瓶子又包含在一个盒子中。

[0683] 这种试剂盒的一个实例是所谓的泡罩包装。泡罩包装在包装工业中是公知的,并且广泛用于药物单位剂型(片剂,胶囊等)的包装。泡罩包装通常由一片覆盖有优选透明的塑料材料的箔的相对硬的材料的薄片构成。在包装工艺期间,在塑料箔中形成凹槽。该凹槽具有待包装的单个片剂或胶囊的尺寸和形状,或者可具有用于容纳待包装的多个片剂和/或胶囊的尺寸和形状。接下来,将片剂或胶囊相应地放置在凹槽中,并且在箔的与形成凹槽的方向相反的面上将相对硬的材料薄片密封在塑料箔上。结果,将片剂或胶囊根据需要单独密封或共同密封在塑料箔和薄片之间的凹槽中。优选地,薄片的强度使得可以通过在凹槽上手动施加压力,从而在凹槽的位置处在薄片中形成开口,以从泡罩包装中移除片剂或胶囊。然后可以通过所述开口移除片剂或胶囊。

[0684] 本发明化合物的组合物还可以与其它类似谱的已知抗菌剂组合使用,以(1)协同增强该化合物谱所涵盖的严重革兰氏阴性菌感染的治疗或(2)增加在除了所述化合物外还可能需要另一种不同谱的药剂的怀疑有多种生物的严重感染中的覆盖度。潜在的药剂包括氨基糖苷类、青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类、大环内酯类、糖肽类、脂肽类和噁唑烷酮类的成员。治疗可涉及施用具有活性药剂的组合物或施用本发明化合物,然后施用或之前施用另外的活性抗菌剂。

[0685] 可受益于本发明的实践的动物类型包括易受牛呼吸道疾病(BRD)或替代地,猪呼吸道疾病(SRD)的病原体感染的任何动物。

[0686] 示例性动物包括但不限于:生物亚科牛亚科(Bovinae)的成员,其包括中型至大型的有蹄类动物,例如家养乳牛和肉牛、野牛、非洲水牛、水牛等。所述动物可以是所谓的在农业环境中饲养的用于生产乳制品或肉的家畜;或者可以饲养以进行工作;或者可以在另一种环境中饲养,例如在动物园、动物保护区等中,或由于某些其它原因而饲养的,例如作为宠物、展示动物、用于繁殖目的等。

[0687] 特别优选的是本发明的化合物在肉牛中的用途。肉牛是为生产肉而饲养的牛(与奶牛不同,奶牛用于产奶)。牛肉生产有三个主要阶段:母牛带犊饲养(cow-calf operations),肉用犊牛预饲期(backgrounding)和饲养场饲养。特别优选的是在饲养场饲养中使用本发明的化合物。本发明的化合物可用于各种年龄的肉牛(和奶牛),用于牛犊(calf)、小母牛/heifers)、阉牛(steer)、母牛(cows)。本发明化合物可用于不同重量的动物,包括重量高于350kg的重型动物。

[0688] 可以用本发明的化合物和组合物治疗的其它示例性动物是小的反刍动物,如绵羊或山羊或假性反刍动物(pseudoruminants),例如骆驼或驼羊(lama)。在一个实施方案中,本发明的化合物用于治疗呼吸道疾病,例如保存用于肉或作为种畜的羊羔和/或成年绵羊(母羊,公羊)的地方性肺炎。地方性肺炎是一种绵羊的急性传染病,其特征为发烧、流鼻涕、肺炎和胸膜炎。

[0689] 本发明的化合物可以替代地用于治疗猪呼吸道疾病(SRD),即猪科动物的疾病。猪科(Suidae)通常被称为猪(pigs)、猪(swine)、生猪(hogs)或未阉的公猪(boars)。本发明的

化合物通常可以施用于所有猪动物；施用于乳猪(sucker)、断奶猪(weaner)、未阉的公猪(boars)、阉公猪(barrows)、后备母猪(gilts)或经产母猪(sows)。它可用于肉用猪养殖的一个或多个阶段：乳猪、待肥育猪(feeder pigs)、生长猪(grower)和肥育猪(finisher pigs)，或用于backfatter猪。或者，它可用于种畜，即用于种母猪、后备母猪或未阉的公猪或作为替代种畜的这样的动物的后代。

[0690] 在一个实施方案中，所治疗的动物是牛科动物，并且所治疗的疾病是BRD。

[0691] 在另一个实施方案中，所述动物为猪科(猪)动物，并且所治疗的疾病是SRD。

[0692] 本发明的化合物可用于治疗表现出牛呼吸道疾病或猪呼吸道疾病的临床症状的患病动物。

[0693] 本发明的化合物可另外或替代地用于治疗被巴氏杆菌属(*Pasteurella spp.*)、曼海姆菌属(*Mannheimia spp.*)和嗜组织菌属(*Histophilus spp.*)亚临床感染的动物。亚临床感染几乎或完全无症状(无病症体征或症状)。因此，在BRD或SRD病程中早期识别受感染的动物是困难的，并且亚临床感染主要是在屠宰场在检查肺部的病变时检测到的。然而，亚临床BRD或SRD感染导致较低的平均日增重(ADG)。

[0694] 除治疗目的而外，本发明的组合物和方法也适用于补救性预防(*metaphylactic*)用途。例如，在牛呼吸道疾病或猪呼吸道疾病爆发的情况下，将本发明的化合物施用于未感染(或亚临床感染)的动物，特别是与显示疾病临床症状的动物密切接触的那些动物，可以防止感染的传播。

[0695] 此外，可以在被认为易受感染和/或感染可能具有严重后果的牛中进行预防性治疗，例如牛犊、展示牛(show cattle)、怀孕的雌性、公牛(prize bulls)或未阉的公猪等，无论是否已知发生过该疾病的爆发。另一种选择是在运输和其它应激诱导事件(stress inducing events)之前在动物中预防性地施用根据本发明的化合物，以预防这些动物中所述疾病的爆发。

[0696] 如本文所述的早期预防(*prophylaxis*)或补救性预防(*metaphylactic*)治疗的相同的概念适用于具有SRD风险的猪动物。

[0697] 在一些实施方案中，将一种或多种，优选一种根据本发明的化合物用于治疗对一种或多种其它抗菌剂具有耐药性的病原体的感染。在一些实施方案中，根据本发明的化合物对对于一种或多种下述抗菌剂具有耐药性的病原体有效：大环内酯类抗生素、氨基糖苷类、氟喹诺酮类或头孢菌素类，尤其是一种或多种选自下述的抗菌剂：泰乐菌素(tylosin)、红霉素、泰地罗新(tildipirosin)、替米考星(timicosin)、泰拉霉素(tulathromycin)、加米霉素(gamithromycin)、庆大霉素、新霉素、恩诺沙星、环丙沙星达氟沙星(ciprofloxacin/danafloxacin)、土霉素、金霉素、头孢喹肟、头孢噻呋或氟苯尼考、磺胺类药物或青霉素。

[0698] 根据本发明的化合物可以以各种剂型施用。术语“剂型”指将根据本发明的化合物配制成为适于通过设想的剂量途径施用于动物的产品。这种剂型有时在本文中称为制剂或药物组合物。

[0699] 可用于本发明的剂型可以是液体、半固体或固体的剂型。

[0700] 所述化合物的液体剂型通常是溶液、混悬剂或乳剂。溶液是两种或更多种组分的混合物，其形成单相，其在分子水平下是均匀的。混悬剂由分散在液体介质中的不溶性固体

颗粒组成，固体颗粒占混悬剂的约0.5%至约30%。所述液体可以是水性的、油性的或两者。乳剂是一种不混溶液体在另一种中的非均相分散体；它的稳定性依赖于乳化剂。将用于重构的干燥粉末(或颗粒)混合并用稀释剂(例如水)重构为溶液，或在注射前才重构为混悬剂。该剂型的主要优点是它克服了溶液或混悬剂中不稳定的问题。

[0701] 一种剂量途径(施用途径)是肠胃外施用，尤其是注射施用(例如皮下注射、静脉内注射、肌内注射等)。用于非口服途径的肠胃外制剂和递送系统包括液体(例如溶液、混悬剂、乳剂和用于重构的干粉)，半固体和固体(例如植入物)。用于兽药中的大多数植入物是压缩片剂或分散的基质系统(其中药物均匀地分散在不可降解的聚合物中)或替代地挤出产品。在一个实施方案中，皮下施用本发明的化合物。

[0702] 另一种可能的剂量途径是口服剂量途径，其中根据本发明的化合物通过口施用。适于口服施用的口服剂型包括液体(例如可注射、灌饲(drench)、喂料或饮用水制剂)、半固体(例如糊剂、凝胶剂)和固体(例如片剂、胶囊、粉末、颗粒、可咀嚼的食物、预混物和药块(medicated blocks))。

[0703] 灌饲剂是一种液体口服制剂，其借助于“灌饲枪”或灌注器(syringe)或其它合适的装置直接施用至动物(尤其是家畜)的口腔/喉咙中。当组合物在动物受体的饮用水中施用或作为灌饲剂施用时，使用溶液或混悬剂制剂可能是方便的。该制剂可以是，例如，与水混合的浓缩混悬剂或混合并悬浮在水中的干燥制剂。

[0704] 半固体口服制剂(糊剂或凝胶剂)通常通过涂药器直接施用于动物的口腔中或与饲料混合。

[0705] 固体口服制剂直接施用于动物(片剂、胶囊)或与饲料混合或通过加药的饲料块来施用。

[0706] 当口服制剂通过非人类的动物饲料施用时，它可以，例如，作为离散饲料或作为可咀嚼食物喂养。或者(或另外地)，它可以，例如，密切分散在动物受体的常规饲料中，用作追肥，或者以添加到成品饲料中的固体颗粒、糊剂或液体的形式。当口服制剂作为饲料添加剂施用时，可以方便地制备“预混物”，其中所述口服制剂分散在少量液体或固体载体中。该“预混物”又使用例如常规混合器分散在动物的常规饲料中。

[0707] 已经开发了几种改良释放递送系统，其利用反刍动物前胃的独特解剖结构，即用于瘤胃内施用。瘤胃内大丸药是用于反刍动物和假性反刍动物(牛、绵羊、山羊、水牛、骆驼科动物、鹿等)的具体制剂。它是兽用延迟释放递送系统，其在延长的时间段内保留在反刍动物的瘤胃-网状囊中，并且其中治疗活性物质具有可预测和延迟的释放模式。这种瘤胃内大丸药通常使用投丸器(balling gun)或其它合适的装置施用。

[0708] 预期的是，根据本发明的化合物可以替代地局部施用(例如，通过点涂、浇泼或喷雾透皮，或者替代地作为鼻喷雾或通过吸入)。

[0709] 例如，根据本发明的化合物可以使用透皮制剂(即透过皮肤的制剂)局部施用。或者，根据本发明的化合物可以通过粘膜局部施用，例如，作为鼻喷雾。

[0710] 关于药物制剂和各种赋形剂的其它方面可见于例如Gennaro, A.R.等人，编辑，Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins, 20th Ed., 2000)。

[0711] 在实施本发明的方法时，将根据本发明的具体化合物优选肠胃外施用于感染或易

感动物。

[0712] 在另一个实施方案中,将所述化合物口服施用(特别是在SRD的情况下)。

[0713] 当将根据本发明的化合物口服施用或通过皮下注射肠胃外施用时,总剂量通常大于约0.01mg/kg(即,毫克根据本发明的化合物每千克被治疗动物的体重)。在一些这样的实施方案中,总剂量为约0.01至约100mg/kg,约0.01至约50mg/kg,约0.1至约25mg/kg,或约1至约20。对于BRD或SRD而言,例如,该剂量通常为约0.5至约15mg/kg,约1至约10mg/kg。相同的剂量范围可适用于其它剂量途径。然而,在静脉内施用根据本发明的化合物的一些情况下,所需剂量可能较少。

[0714] 用于控制多杀性巴氏杆菌、溶血曼海姆菌或睡眠嗜组织菌感染或尤其是BRD的剂量将随化合物、感染的严重程度和动物的年龄、体重和状况而变化。然而,几天保护所需的总剂量通常在约1至约40mg/kg体重的范围,优选地在约2.5至约35 mg/kg的范围。类似的剂量施用于猪以治疗SRD。通过单次注射可提供高达约七天的保护;保护时长将取决于所给的剂量。总剂量也可以分成间隔给予的较小剂量,例如每天一次,持续二至七天。显然,可以构建其它合适的剂量方案。

[0715] 单次施用包含根据本发明的化合物的组合物可足以治疗感染并临床和/或细菌学上治愈BRD或SRD,或至少减少患病动物的临床症状;这被称为“一次性(one shot)”施用。虽然这种“一次性”单剂量的施用是非常合适的,但预期的是可以使用多剂量,例如,间隔12-24小时两次施用或者间隔48-72小时两次施用。

[0716] 影响优选剂量的因素可包括,例如,待治疗的感染、类型(例如,物种和品种)、年龄、大小、性别、饮食、活动和受感染动物的状况;剂量途径;药理学上的考虑因素,例如所施用的本发明的特定化合物和组合物的活性、功效、药代动力学和毒理学特征;和根据本发明的化合物是否作为活性成分组合的一部分施用。因此,根据本发明的化合物的优选量可以变化,和,因此,可以偏离上述典型剂量。这样的剂量调整的确定通常在本领域技术人员的技能范围之内。有效剂量将变化;例如对于预防性治疗,将在延长的时间内施用相对低的剂量。

[0717] 本发明化合物可以通过兽药学领域公认的方法配制用于肠胃外施用。含有这些化合物的有效可注射组合物可以是混悬剂或溶液形式的。在制备合适的制剂时,应该认识到,通常,酸加成盐的水溶解度大于相应的游离碱的水溶解度。类似地,游离碱在稀酸或酸性溶液中比在中性或碱性溶液中更易溶。

[0718] 在溶液形式中,将化合物溶解在生理学上可接受的载体中。这样的载体包含合适的溶剂,防腐剂如苯醇,如果需要,和缓冲剂。有用的溶剂包括,例如,水和含水醇、二醇和碳酸酯(如碳酸二乙酯)。

[0719] 可注射的混悬剂组合物使用含有或不含佐剂的液体悬浮介质作为载体。所述悬浮介质可以是水性或非水性的,例如水、聚乙二醇、苯醇、N-甲基吡咯烷酮、三醋精、惰性油如植物油或高度精炼的矿物油。

[0720] 合适的生理学上可接受的佐剂是使化合物悬浮在混悬剂组合物中所必需的。所述佐剂可选自增稠剂,例如羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、明胶和藻酸盐。许多表面活性剂也可用作悬浮剂。卵磷脂、烷基酚聚氧化乙烯加合物、萘磺酸盐,烷基苯磺酸盐和聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯是有用的悬浮剂。许多影响液体悬浮介质的亲水性、密度和表面张力的物

质可在个别情况下有助于制备可注射的混悬剂。例如，硅酮消泡剂、山梨糖醇和糖可以是有用的悬浮剂。其它常规的成分如防腐剂、缓冲剂、表面活性剂或增稠剂可以存在于可注射制剂中。

[0721] 本发明的化合物对溶血曼海姆菌和多杀性巴氏杆菌表现出未曾预料到的高抗菌活性。例如，使用常规肉汤稀释试验，针对***、溶血曼海姆菌和多杀性巴氏杆菌测试代表性化合物。表C中汇总了代表性化合物对这些物种的最小抑制浓度(MIC)。

[0722] 根据本发明的化合物在所应用的剂型中的浓度可以根据例如剂量途径而广泛变化。通常，用于可注射或口服施用的浓度为约1至约70% (按重量计)。在一些这样的实施方案中，例如，该浓度为约1至约50% (按重量计)，或约10至约50% (按重量计)。在其它实施方案中，该浓度为约35至约65% (按重量计)，约40至约60% (按重量计)，约45至约55% (按重量计)，或约50% (按重量计)。

[0723] 饮用水中的优选浓度为按体积计0.01至0.05%重量，特别是0.01至0.025%，并且喂料为100至400ppm(g / 公吨)，特别是100至200ppm。

[0724] 因此，在另一方面中，本发明提供了将药物组合物施用于动物，尤其是牛动物或者替代地猪动物，特别是用于治疗BRD或SRD，所述药物组合物包含抗细菌有效量的一种或多种，优选一种，根据本发明的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0725] 在任何情况下为剂型选择的制剂类型将取决于所设想的特定目的和根据本发明的化合物的物理、化学和生物学性质。

[0726] 如果根据本发明的化合物通过注射肠胃外施用，则根据本发明的化合物在所述组合物/制剂/剂型中的浓度优选地足以在对于肠胃外(皮下)施用而言可接受的并允许每个注射部位的注射体积小于20ml的体积中提供所需的根据本发明的化合物的治疗有效量。

[0727] 在一个实施方案中，将根据本发明的化合物的组合物施用在动物的不可食用的组织中，所述不可食用的组织在屠宰时被移除并且不进入人类食物链，例如，在耳朵中或在耳朵的底部(在耳廓与颅骨的连接处)，或在耳后，例如如在W01998041207或W02003079923中所述，其内容通过引用并入本文。还设想了注射在生产食物的动物的替代动物组织中，所述替代动物组织在动物屠宰后不进入(人类)食物链。

[0728] 预期的组合疗法的实例

[0729] 本发明的方法和药物组合物包括其中根据本发明的化合物是施用于受体动物的唯一活性成分的方法。然而，预期的是，所述方法和药物组合物还包括组合疗法，其中将化合物与一种或多种其它药学上可接受的活性成分组合施用。所述其它活性成分可以是，例如，一种或多种根据本发明的其它化合物。替代地(或另外地)，其它活性成分可以是一种或多种不是根据本发明的化合物的药学上可接受的化合物。其它活性成分可以针对相同和/或不同的疾病或病症。

[0730] 可以与本发明化合物组合施用的一种或多种预期活性成分包括，例如，抗菌剂、抗炎药、药学上可接受的驱虫药、杀昆虫剂和杀螨剂、昆虫生长调节剂、激素、免疫刺激剂、皮肤病制剂(例如杀菌剂和消毒剂)和用于疾病预防的免疫生物学剂(例如疫苗和抗血清)。

[0731] 因此，本发明还涉及作为组合的药物的用途，所述组合包含a)一种或多种根据本发明的化合物与b)一种或多种药学上可接受的活性化合物，其在结构上不同于组分a)。活性化合物b)优选地是抗炎化合物，更优选选自非甾体抗炎药(NSAID)，例如，氟尼辛葡甲胺

(flunixin meglumine)、美洛昔康、卡洛芬、酮洛芬、保泰松或阿司匹林。在一个实施方案中,将根据本发明的一种化合物与氟尼辛组合。在另一个实施方案中,将本发明的一种化合物与美洛昔康组合。优选地,将这种组合用于治疗牛的BRD。

[0732] 组合指本发明的化合物与一种或多种结构不同的药学上可接受的活性化合物在共同的制剂中一起施用。替代地,将根据本发明的化合物与一种或多种结构不同的药学上可接受的活性化合物并联(间隔不超过约30分钟)施用于动物。

[0733] 在另一个实施方案中,一种或多种结构不同的药学上可接受的活性化合物b)是抗菌剂,尤其是一种或多种选自下组的抗菌剂:泰乐菌素、红霉素、泰地罗新、替米考星、泰拉霉素、加米霉素、庆大霉素、新霉素、恩诺沙星、环丙沙星达氟沙星、土霉素、金霉素、头孢喹肟、头孢噻呋或氟苯尼考、磺胺类药物或青霉素。

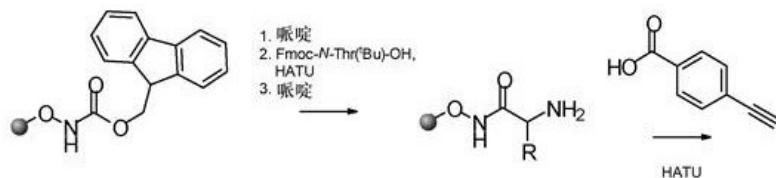
[0734] 用于本发明的兽用制剂可以通过以所需比例混合各成分来制备。然后将所述制剂包装到合适的容器中,该容器含有单剂量或多剂量以备施用(即用型-RTU),或者替代地,可以在施用前与稀释剂混合。

[0735] 已经在本申请的实施方案中描述了本发明的特征;然而,为了简洁起见,并未完全书面描述这些特征的所有组合。然而,如上所述的特征组合明确地被认为是本发明的一部分。

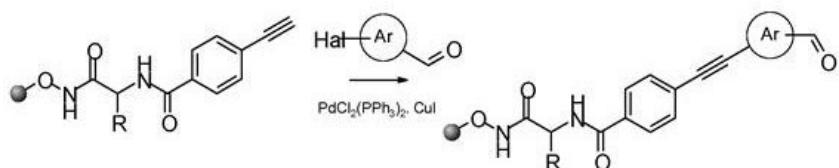
[0736] 现在通过以下的非限制性实施例进一步描述本发明:

[0737] 合成实施例

[0738] 实施例 1: 用于合成含醛树脂的通用程序:



[0739]



[0740] 将N-Fmoc-羟胺2-氯三苯甲基树脂(12.0 g, 6.0 mmol)在二氯甲烷(160mL)中的悬浮液振摇2小时并排干。将树脂用20% v/v在DMF中的哌啶(150mL)处理30分钟,用DMF(5×80mL)洗涤并完全排干。在单独的烧瓶中,将N-Fmoc保护的氨基酸(18.0mmol)、HATU(6.5g, 17.1mmol)和DIEA(6.3mL,36.0mmol)溶解在DMF(50mL)中,搅拌三分钟,然后加入到树脂中。在氮气气氛下混合2小时后,排干混合物,用DMF(3×80mL)洗涤,再次用N-Fmoc-保护的氨基酸(18.0 mmol)、HATU (6.5 g, 17.1 mmol)和DIEA (6.3 mL, 36.0 mmol)处理。继续混合2小时,当排干树脂时,用DMF(5×80mL)洗涤并再次排干。然后将树脂用20% v/v 在DMF中的哌啶(150mL)处理30分钟,排干并用DMF(5×80mL)洗涤并再次排干。然后将4-乙炔基苯甲酸(2.63 g,18 mmol)、HATU (6.5 g,17.1 mmol) 和DIEA (6.3 ml, 36.0 mmol) 在DMF (50 mL) 中的溶液加入到树脂中并在氮气气氛下继续混合2小时。然后排干混合物,用DMF(5×

80mL)洗涤并排干。将卤代-芳基-或卤代-杂芳基醛(24.0mmol)和DIEA(10.5mL,60.0mmol)在DMF(150mL)中的溶液用氮气流净化两分钟并加入到树脂中。混合5分钟后,加入PdCl₂(PPh₃)₂(842 mg, 1.2 mmol)和CuI(571 mg, 3.0 mmol),并将混合物在氮气气氛下混合48小时。排干树脂,用DMF(4 x 100 mL)、DCM(4 x 100 mL)洗涤并真空干燥,得到含醛树脂,将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0741] 使用该程序,使用Fmoc-N-(S)-Val-OH、Fmoc-N-(S)-Ser(^tBu)-OH、Fmoc-N-(S)-Ile-OH、Fmoc-N-3-OTBS-(S)-Val-OH和Fmoc-N-3-MeS-(S)-Val-OH、Fmoc-N-2-氨基-3-甲氧基亚氨基-(2S)-丁酸和(2S)-Fmoc-N-2-氨基-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)乙酸获得相应的含氨基酸的醛树脂。

[0742] 使用该程序,使用4-碘苯甲醛、3-碘苯甲醛、5-溴吡啶甲醛和5-溴噻吩-2-甲醛获得所有含醛树脂。

[0743] 实施例 2: 用于氧化由Fmoc-N-3-MeS-(S)-Val-OH和N-Fmoc-羟胺2-氯三苯甲基树脂制备的含甲基砜(sulfon)树脂的通用程序:

[0744] 将N-Fmoc-羟胺2-氯三苯甲基树脂(20.0g,10mmol)在二氯甲烷(200mL)中的悬浮液振摇2小时并排干。将树脂用20%在DMF中的哌啶(320mL)处理30分钟,用DMF(5×200mL)洗涤并完全排干。在单独的烧瓶中,将(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-甲基-3-(甲基硫代)丁酸(7.71 g, 20 mmol)、HATU(72 g, 19 mmol)和DIEA(10.5 mL, 60 mmol)在DMF(40 mL)中的溶液搅拌3分钟,然后加入树脂中,并在氮气气氛下继续混合2小时。排干树脂,用DMF(3×200mL)洗涤并再次排干。然后将树脂用在DCM(200mL)中的3-氯过氧苯甲酸(6.9g,40mmol)处理3小时。将树脂用DMF(3×200mL)洗涤,排干,然后用20% v / v 在DMF中的哌啶(320mL)处理30分钟。再次排干并用DMF(5×200mL)洗涤后,将树脂完全排干并将溶解在DMF(40mL)中的4-乙炔基苯甲酸(4.38 g, 30 mmol)、HATU(10.5 g, 28.5 mmol)和DIEA(10. 5ml, 60 mmol)加入到树脂中。在氮气气氛下继续混合2小时,然后排干树脂,用DMF(5×200mL)洗涤并再次排干。将卤代-芳基-或卤代-杂芳基醛(40mmol)各自与DIEA(17.5mL,100mmol)在DMF(400mL)中的溶液用氮气流净化两分钟然后加入到树脂中。混合5分钟后,加入PdCl₂(PPh₃)₂(1.40 g,2.0 mmol)和CuI(950 mg, 5.0 mmol),并将混合物在氮气气氛下继续混合48小时。排干树脂,用DMF(4 x 200 mL)和 MeOH(3 x 200 mL)洗涤并真空干燥。

[0745] 使用该程序,使用4-碘苯甲醛、5-溴吡啶甲醛和5-溴噻吩-2-甲醛获得所有醛树脂。

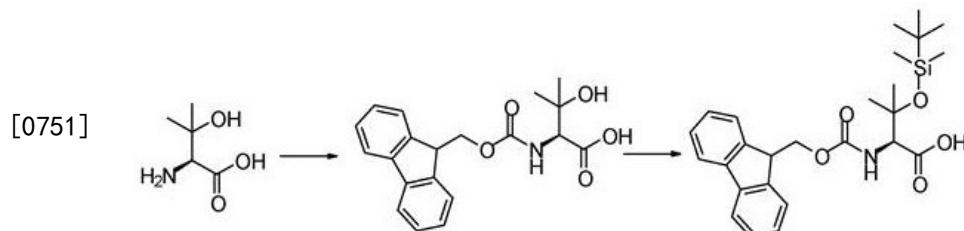
[0746] 实施例 3: 用伯胺和仲胺还原胺化含醛树脂的通用程序:

[0747] 将胺(1.5mmol)和原甲酸三甲酯(180 μL, 1.625 mmol)在THF(20mL)中的溶液加入到含醛树脂(105mg,0.25mmol)中。建立氮气气氛,并在混合5分钟后,加入乙酸(180μL, 3.08mmol),接着加入NaBH₃CN(71 mg, 1.125 mmol)在甲醇(1mL)中的溶液。继续混合44小时,然后过滤树脂,排干并用DMF(2×10mL)和甲醇(3×10mL)洗涤,再次排干并真空干燥。通过用三氟乙酸(10mL)处理30分钟来实现从树脂裂解。收集溶液并浓缩至干,得到粗残余物,将其通过制备型HPLC纯化,使用例如配备有Luna 200 x 25 mm(C18,10μ)或Gemini 150 x 30 mm(C18,5μ)柱的Gilson GX-281半制备型HPLC系统,施加由0.1%TFA /水和乙腈组成的梯度。

[0748] 收集含有产物的级分,通过冷冻干燥浓缩,并通过另一个反相色谱使用由碳酸氢铵水溶液(7.5mmol/L)和乙腈组成的梯度除去残留的三氟乙酸。

[0749] 使用该程序,可以合成下列化合物:化合物编号:1-216, 219-275, 289-374, 378- 415。

[0750] 实施例 4: (2S)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲基-丁酸的合成



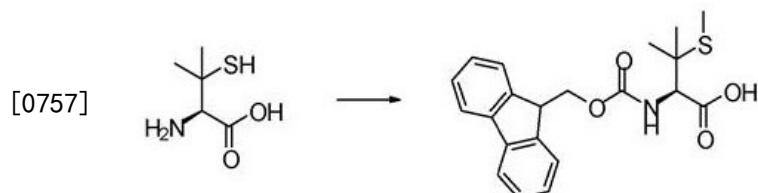
[0752] 步骤1: (S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸

[0753] 在20°C下,向(S)-2-氨基-3-羟基-3-甲基丁酸盐酸盐(30.1 g, 177 mmol)在二噁烷(500mL)和水(250mL)的混合物中的溶液中加入NaHCO₃水溶液(44.7 g, 在500mL水中)。将反应混合物在该温度下搅拌30分钟。然后加入(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸(9H-芴-9-基)甲酯(59.9g,177mmol)在二噁烷(625mL)中的溶液。然后将所得混合物在室温下搅拌3小时。在真空中除去二噁烷,剩余溶液用甲基-叔丁基醚(3×1000mL)洗涤。然后将水相用1.0M盐酸酸化,直至达到pH 2-3,然后用乙酸乙酯(4×800mL)萃取。合并有机相,用盐水洗涤,干燥,过滤并浓缩,提供标题化合物。

[0754] 步骤2: (2S)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲基-丁酸

[0755] 在0°C下,经20分钟,将N,N-二异丙基乙胺(36.4g,281mmol)加入到(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸(20 g, 56.3 mmol)在二氯甲烷(500 mL)中的溶液中。然后,将三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯(59.5g,225mmol)滴加到该混合物中,并在0°C下搅拌4小时。在真空中除去所有挥发物,并向残余物中加入乙酸乙酯(400mL)。加入1.0M盐酸,直至达到pH2-3,水层用乙酸乙酯(4×300mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯),提供标题化合物,为固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.61 (dd, J = 6.8 Hz, J = 6.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 4H), 5.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.2 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.23 - 4.30 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H)。

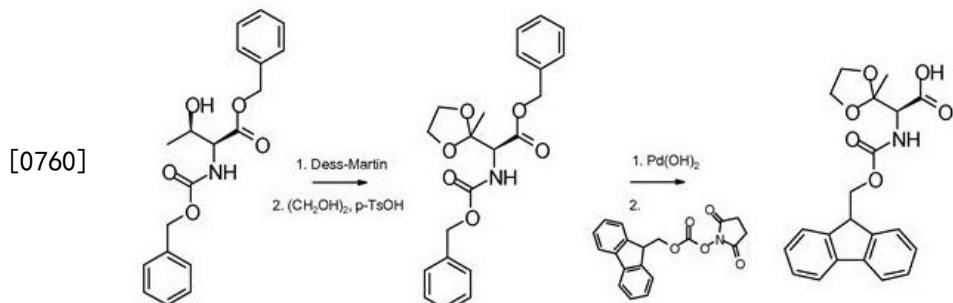
[0756] 实施例 5: (2R)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲基-3-甲硫基-丁酸的合成:



[0758] 向(R)-2-氨基-3-巯基-3-甲基丁酸在甲醇中的溶液中加入钠(3.08g,134mmol),

然后加入碘甲烷(5g, 35.2mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌3小时, 然后在真空中浓缩。将残余物用1M盐酸处理, 直至达到pH 7, 然后将混合物用水(50mL)稀释。加入NaHCO₃ (5.6 g, 67 mmol) 和(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸(9H-芴-9-基)甲酯在丙酮中的溶液。在25℃下搅拌3小时后, 将溶液在真空中浓缩, 并用1M盐酸处理, 直至达到pH4。然后将混合物用乙酸乙酯(4×50mL)萃取, 将合并的有机层蒸发至干, 并将残余物进行在硅胶上的柱色谱(乙酸乙酯/石油醚 1:100至1:10), 提供标题化合物, 为固体。MS: 385.8 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 4 H), 5.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.3 - 4.5 (m, 3 H), 4.25 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3 H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)。

[0759] 实施例 6: (2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)乙酸的合成:



[0761] 步骤1: (2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-氧化-丁酸苄酯的合成

[0762] 在0℃下, 向(2S,3R)-2-(苄氧羰基氨基)-3-羟基-丁酸苄酯(20 g, 58.2 mmol)在二氯甲烷(300mL)中的混合物中加入Dess-Martin过碘烷(37.1g, 87mmol)和NaHCO₃(0.489 g, 5.82mmol)。然后将混合物在室温下搅拌16小时, 减压浓缩除去所有挥发物。然后向混合物中加入饱和Na₂SO₃(400 mL)和乙酸乙酯(400 mL), 并将两个层剧烈振摇。分离水相, 并用乙酸乙酯(1×400mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×400mL)洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 提供粗制标题化合物, 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0763] 步骤2: (2S)-2-(苄氧羰基氨基)-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)乙酸苄酯的合成

[0764] 在环境温度下, 将(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-氧化-丁酸苄酯(40 g, 117 mmol)、4-甲基苯磺酸水合物(22.29 g, 117 mmol)在乙烷-1,2-二醇(400mL)和四氢呋喃(50mL)中的溶液搅拌16小时。然后将反应混合物减压浓缩, 并将残余物通过反相制备型HPLC纯化, 施加不含添加剂的水/乙腈梯度, 提供标题化合物。

[0765] 步骤3: (2S)-2-氨基-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)乙酸

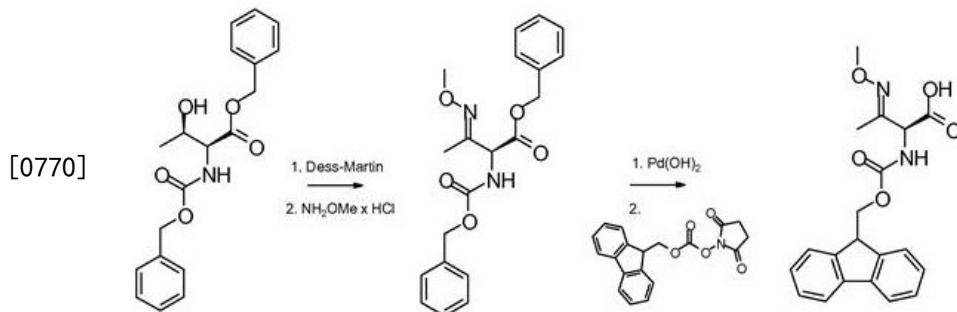
[0766] 在环境温度, 在氢气气氛(50psi)下, 将(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)乙酸苄酯(8 g, 20.76 mmol)和碳载Pd(OH)₂(1 g, 20%纯度)在甲醇(200mL)中的混合物搅拌16小时。将混合物过滤并减压浓缩, 提供粗制标题化合物, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0767] 步骤4: (2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)乙酸

[0768] 在环境温度, 在搅拌下, 向(S)-2-氨基-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)乙酸(4

g, 24.82 mmol) 和 NaHCO_3 (6.26 g, 74.5 mmol) 在丙酮(50mL)和水(50mL)中的混合物中加入(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸(9H-芴-9-基)甲酯(9.21 g, 27.3 mmol)在丙酮(20mL)中的溶液，并继续搅拌2小时。然后，在减压下除去所有挥发物，将残余物与水(20mL)合并。将得到的混合物用乙酸乙酯(50mL)洗涤，将水层用3M HCl酸化至pH = 4。通过过滤收集沉淀物并用水(30mL)洗涤，并在冷冻干燥条件下干燥，提供标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 7.6 Hz, 2H) 4.1 - 4.4 (m, 4H), 3.7 - 4.0 (m, 4 H), 1.38 (s, 3H)。

[0769] 实施例 7: (2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲氧基亚氨基-丁酸的合成:



[0771] 步骤1: (2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-氧代-丁酸苄酯的合成

[0772] 在0℃下，向((2S,3R)-2-(苄氧羰基氨基)-3-羟基-丁酸苄酯(20 g, 58.2 mmol)在二氯甲烷(300 mL)中的混合物中加入Dess-Martin过碘烷(37.1 g, 87 mmol)和 NaHCO_3 (0.489 g, 5.82 mmol)。然后将混合物在室温下搅拌16小时，并减压浓缩除去所有挥发物。然后向混合物中加入饱和 Na_2SO_3 (400 mL)和乙酸乙酯(400 mL)，并将两个层剧烈振摇。分离水相，用乙酸乙酯(1×400mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×400mL)洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并减压浓缩，提供粗制标题化合物，其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0773] 步骤2: (2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-甲氧基亚氨基-丁酸苄酯的合成

[0774] 在20℃下，将(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-氧代-丁酸苄酯(0.5 g, 1.46 mmol)加入到甲氧基胺盐酸盐(183mg, 2.197mmol)和异丙醇钛(IV)(83 mg, 0.29 mmol)在DIEA(0.767 mL)和四氢呋喃(10 mL)中的溶液中。将反应混合物在72℃下加热12小时，然后用水(10mL)稀释。水层用二氯甲烷萃取，且合并的有机萃取物用10%HCl水溶液(50mL)、饱和 NaHCO_3 (50 mL)和盐水(50mL)洗涤，然后经 Na_2SO_4 干燥。然后将其过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过柱色谱在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯)，提供标题化合物。

[0775] 步骤3: (2S)-2-氨基-3-甲氧基亚氨基-丁酸

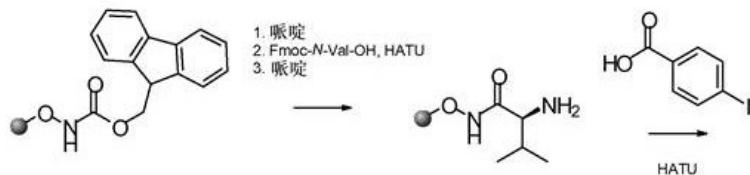
[0776] 向(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-甲氧基亚氨基-丁酸苄酯(50 g, 135 mmol)在甲醇(1000mL)中的溶液中加入碳载钯(15%，10 g)，并建立氮气气氛(15 psi)。然后将反应混合物在20℃下搅拌90分钟并通过过滤除去所有固体。收集溶液并浓缩，提供标题化合物。

[0777] 步骤4: (2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲氧基亚氨基-丁酸的合成

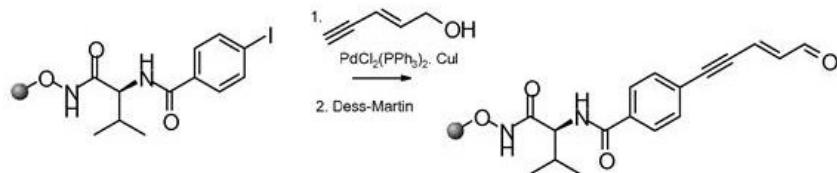
[0778] 将(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸(9H-芴-9-基)甲酯(69.2 g, 205 mmol)加入到(S)-2-氨基-3-(甲氧基亚氨基)-丁酸(20 g, 137 mmol)在丙酮(400mL)和饱和 NaHCO_3 水溶液(400mL)的混合物中的溶液中。将所述溶液在环境温度下搅拌10小时。然后将水加入

反应混合物中，并通过过滤收集形成的沉淀。然后通过快速C18反相色谱纯化滤饼，施加水/乙腈梯度，提供标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 7.6 Hz, 2H), 6.7 (b, 1H), 4.1 - 4.4 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

[0779] 实施例 8: 合成含巴豆醛树脂的通用程序:



[0780]



[0781] 将N-Fmoc-羟胺2-氯三苯甲基树脂(50.0g, 25mmol)在二氯甲烷(500mL)中的悬浮液振摇2小时并排干。然后将树脂用20%在DMF中的哌啶(500mL)处理30分钟,用DMF(5×200mL)洗涤并完全排干。在单独的烧瓶中,将Fmoc-N-Val-OH(75mmol)、HATU(27g, 71.3mmol)和DIEA(26.0mL, 150mmol)溶解在DMF(100mL)中,搅拌三分钟,然后加入树脂。在氮气气氛下混合2小时后,排干混合物,用DMF(3×200mL)洗涤,第二次用Fmoc-N-Thr(^tBu)-OH(30g, 75mmol)、HATU(27g, 71.3mmol)和DIEA(26.0mL, 150mmol)的DMF溶液处理。将混合物再振摇另外2小时,用DMF(5×200mL)洗涤并排干。然后将树脂用20%在DMF中的哌啶(500mL)处理30分钟,用DMF(5×200mL)洗涤并完全排干。然后将溶解在DMF(100mL)中的4-碘苯甲酸(19g, 75mmol)、HATU(27g, 71.3mmol)和DIEA(26mL, 150mmol)加入到树脂中,并将混合物在氮气气氛下混合1小时。排干混合物,用DMF(3×200mL)、MeOH(3×200mL)洗涤并排干,真空干燥。

[0782] 将(E)-戊-2-烯-4-炔-1-醇(8.21g, 100mmol)和DIEA(44mL, 250mmol)在DMF(250mL)中的溶液用氮气流净化两分钟,然后加入树脂中。混合5分钟后,加入PdCl₂(PPh₃)₂(3.51 g, 5.0 mmol)和CuI(2.38 g, 12.5 mmol),将混合物在氮气气氛下振摇48小时。排干树脂,用DMF(4×150mL)、二氯甲烷(4×100mL)洗涤并再次排干。然后将树脂用在二氯甲烷中的Dess-Martin过碘烷(21.2g, 50mmol)和Na₂CO₃(10.6 g, 100 mmol)处理1小时,并完全排干。用DMF(3×150mL)和MeOH(3 x 150 mL)洗涤树脂,并真空干燥。

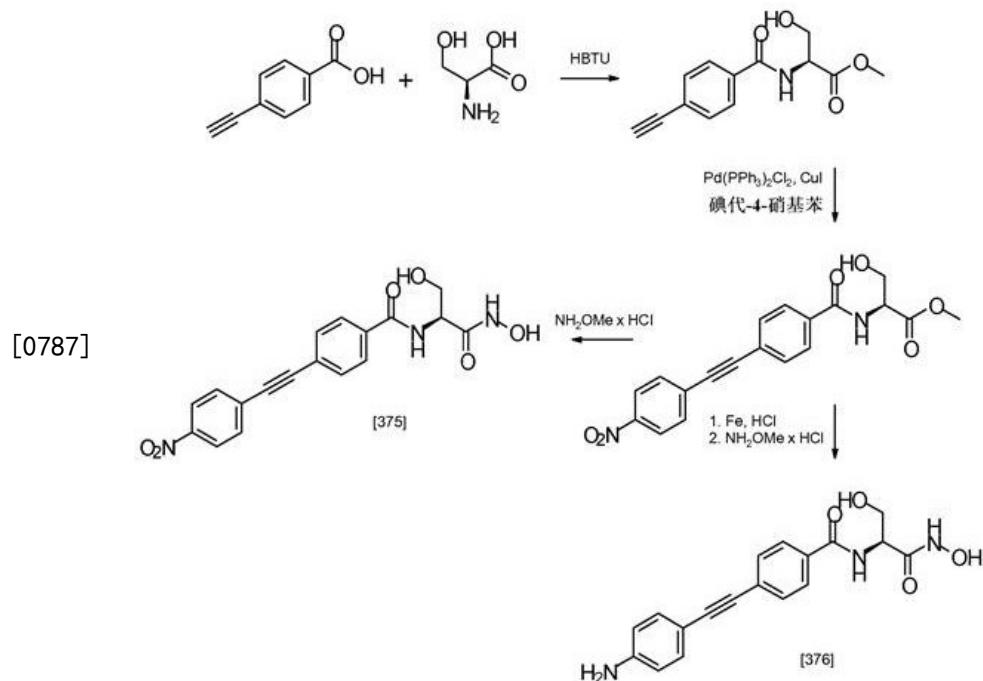
[0783] 实施例 9: 用伯胺和仲胺还原胺化含巴豆醛的树脂的通用方法:

[0784] 将胺(2.4mmol)和原甲酸三甲酯(287μL, 2.6mmol)在THF(20mL)中的溶液加入到含有树脂(186mg)的小瓶中。用氮气吹扫容器5分钟后,用乙酸(282μL, 4.92mmol)处理,然后用NaBH₃CN(113 mg, 1.8 mmol)在MeOH(1.0mL)中的溶液处理,并在氮气气氛下继续混合48小时。排干树脂,用DMF(2×10mL)和MeOH(3×10mL)洗涤并再次排干,并减压干燥。通过用30% v/v TFA/DCM(20mL)处理30分钟实现从树脂上的解离。收集溶液并浓缩至干,得到粗残余物,通过制备型HPLC纯化,使用配备有Luna 200x25mm(C18, 10μ, 100A)或Gemini

150x30mm(C18, 5um, 110A)柱的Gilson GX-281半制备型HPLC系统, 施加由0.1%TFA /水和乙腈组成的梯度。收集含有产物的级分, 通过冷冻干燥浓缩, 并通过另一个反相色谱使用由碳酸氢铵水溶液(7.5mmol/L)和乙腈组成的梯度除去残留的三氟乙酸。

[0785] 使用该程序, 可以合成下述化合物: 化合物编号: 217。

[0786] 实施例 10: N-[(1S)-2-(羟基氨基)-1-(羟基甲基)-2-氧化-乙基]-4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰胺 [375]和4-[2-(4-氨基苯基)乙炔基]-N-[(1S)-2-(羟基氨基)-1-(羟基甲基)-2-氧化-乙基]苯甲酰胺 [376]的合成。



[0788] 步骤1: (2S)-2-[(4-乙炔基苯甲酰基)氨基]-3-羟基-丙酸甲酯的合成

[0789] 将4-乙炔基苯甲酸(300mg, 2.05mmol)和HBTU(779mg, 2.0mmol)溶解在DMF(1mL)中并在环境温度下搅拌。5分钟后, 加入(S)-2-氨基-3-羟基丙酸甲酯盐酸盐(351 mg, 2.26 mmol)、四氢呋喃(4 mL)和三乙胺(0.658mL, 4.7mmol)并在环境温度下继续搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用NaHCO₃溶液洗涤两次。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并减压浓缩。通过柱色谱(硅胶, 戊烷/乙酸乙酯)纯化残余物, 提供标题化合物。

[0790] 步骤2: (2S)-3-羟基-2-[[4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]丙酸甲酯的合成

[0791] 在氮气气氛下, 将碘代-4-硝基苯(528mg, 2.12mmol)和三乙胺(0.34mL, 2.44mmol)加入到Pd(PPh₃)₄Cl₂(29.8 mg, 0.042 mmol)和CuI(12.1 mg, 0.064 mmol)在四氢呋喃(5 mL)中的溶液中。然后向该混合物中滴加(S)-2-(4-乙炔基苯甲酰氨基)-3-羟基丙酸甲酯(262 mg, 1.06 mmol)在四氢呋喃(2 mL)中的溶液。将反应混合物吸附到硅胶上, 并通过柱色谱在硅胶上纯化(戊烷/乙酸乙酯), 提供标题化合物。

[0792] 步骤3: N-[(1S)-2-(羟基氨基)-1-(羟基甲基)-2-氧化-乙基]-4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰胺 [375]的合成

[0793] 将钠(14mg, 0.61mmol)加入到干燥甲醇(1mL)中并将混合物搅拌20分钟。然后加入羟胺盐酸盐(40.6mg, 0.58mmol)并在环境温度下继续搅拌45分钟。然后, 加入(2S)-3-羟基-

2-[[4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]丙酸甲酯(50mg, 0.14mmol)在甲醇/四氢呋喃 1:1 (1 mL) 中的溶液, 并将反应混合物搅拌过夜。然后在减压下除去所有挥发物, 并通过反相制备型HPLC纯化得到的残余物, 使用Atlantis[®] C18柱, 施加由0.1% 甲酸水溶液和乙腈组成的梯度, 提供标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.71 (b, 1H), 8.86 (b, 1H), 8.45 (d, J=7.96 Hz, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.98 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.69 (m, 2H)。

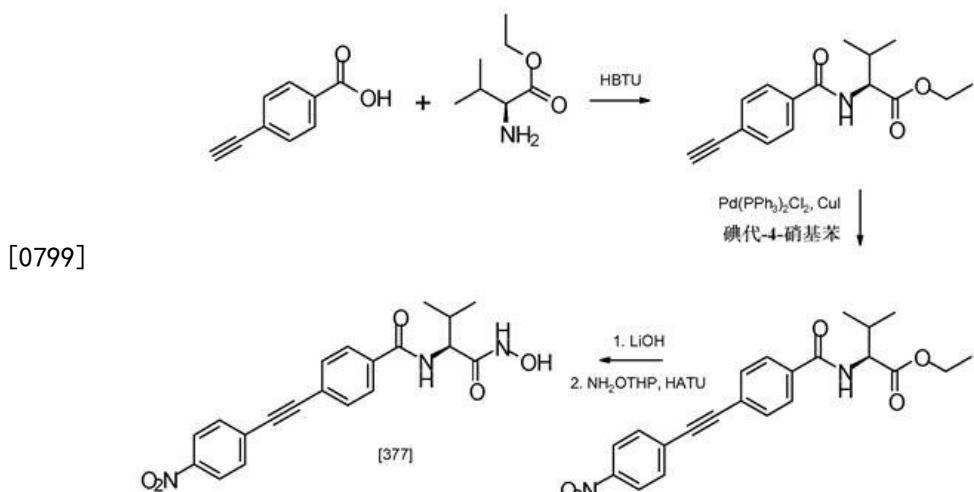
[0794] 步骤4: (2S)-2-[[4-[2-(4-氨基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]-3-羟基-丙酸甲酯的合成

[0795] 在80℃下, 将(2S)-3-羟基-2-[[4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]丙酸甲酯(100mg, 0.27mmol)、2M盐酸(0.54mL, 1.1mmol)和铁(106mg, 1.9mmol)在乙醇(2.5mL)中搅拌3.5小时。然后将反应混合物减压浓缩, 将所得残余物摄取入水中, 用二氯甲烷(2x)萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 减压浓缩, 提供标题化合物, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0796] 步骤5: 4-[2-(4-氨基苯基)乙炔基]-N-[(1S)-2-(羟基氨基)-1-(羟基甲基)-2-氧化-乙基]苯甲酰胺 [376]的合成

[0797] 将钠(11.6mg, 0.5mmol)加入到干燥甲醇(1mL)中并搅拌20分钟。然后加入羟胺盐酸盐(33.6mg, 0.48mmol)并在环境温度下继续搅拌45分钟。然后, 加入(2S)-2-[[4-[2-(4-氨基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]-3-羟基-丙酸甲酯(38mg, 0.11mmol)在甲醇/四氢呋喃 1:1 (1 mL) 中的溶液, 并将反应混合物搅拌2小时。然后, 将由钠(11.6mg, 0.5mmol)、羟胺盐酸盐(33.6mg, 0.48mmol)和甲醇(1mL)制备的另一种羟胺的甲醇溶液加入到反应混合物中, 并在40℃下加热过夜。使反应混合物达到室温, 然后在减压下除去所有挥发物, 并通过反相制备型HPLC纯化所得残余物, 使用Atlantis[®] C18柱, 施加0.1% 的梯度¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H)。

[0798] 实施例 11: N-[(1S,2R)-2-羟基-1-(羟基氨基甲酰基)丙基]-4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰胺 [377]的合成



[0800] 步骤1：(2S)-乙基-2-[(4-乙炔基苯甲酰基)氨基]-3-甲基-丁酸酯的合成

[0801] 将4-乙炔基苯甲酸(600mg, 4.11mmol)和HBTU(1557mg, 4.11mmol)溶解在DMF(3mL)中并在环境温度下搅拌5分钟。然后加入(S)-2-氨基-3-甲基丁酸乙酯盐酸盐(820 mg, 4.52 mmol)、四氢呋喃(7 mL)和三乙胺(1.316 mL, 9.44 mmol), 并将所得反应混合物在环境温度下搅拌1小时。然后将混合物用乙酸乙酯稀释, 并用NaHCO₃溶液萃取两次。用盐水洗涤有机层, 经MgSO₄干燥并浓缩。所得残余物通过柱色谱在硅胶上纯化(戊烷/乙酸乙酯), 提供标题化合物。

[0802] 步骤2：(2S)-3-甲基-2-[[4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]丁酸乙酯的合成

[0803] 在氩气下, 将三乙胺(0.235 mL, 1.683 mmol)在四氢呋喃(5 mL)中的溶液加入到Pd(PPh₃)₂Cl₂(20.54 mg, 0.029 mmol)、CuI(8.36 mg, 0.044 mmol)、(2S)-2-[(4-乙炔基苯甲酰基)氨基]-3-甲基-丁酸乙酯(200 mg, 0.732 mmol)和碘代-4-硝基苯(364 mg, 1.463 mmol)中, 并将所得反应混合物搅拌30分钟。浓缩反应混合物, 残余物通过柱色谱在硅胶上纯化(戊烷/乙酸乙酯), 提供标题化合物。

[0804] 步骤3：(2S)-3-甲基-2-[[4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]丁酸的合成

[0805] 向(2S)-3-甲基-2-[[4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]丁酸乙酯(133mg, 0.337mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液中加入LiOH(48.5mg, 2.023mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌1小时。加入水(1滴), 并将混合物搅拌过夜。酸化反应混合物, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 并在减压下浓缩, 提供标题化合物, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

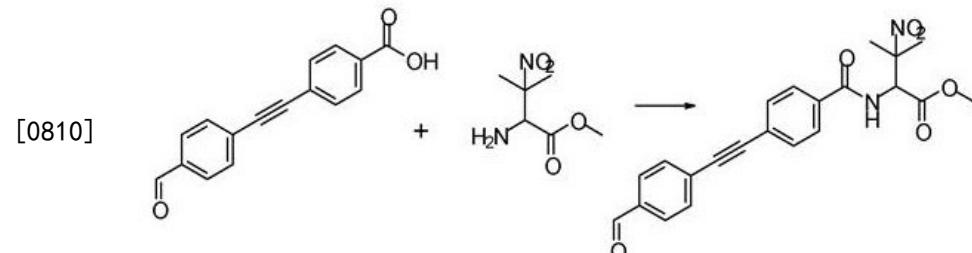
[0806] 步骤4: N-[(1S)-1-(羟基氨基甲酰基)-2-甲基-丙基]-4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰胺[377]的合成

[0807] 在环境温度下, 将(2S)-3-甲基-2-[[4-[2-(4-硝基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]丁酸(33 mg, 0.09 mmol)和HATU(37.7 mg, 0.1 mmol)在四氢呋喃和DMF的1:1混合物中搅拌3分钟。加入O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟胺(11.6 mg, 0.1 mmol)和三乙胺(0.025 mL, 0.18 mmol), 将混合物搅拌另外1小时。

[0808] 然后在减压下除去所有挥发物, 并通过反相制备型HPLC纯化得到的残余物, 使用

Atlantis[®] C18, 施加由0.1%甲酸水溶液和乙腈组成的梯度, 提供标题化合物。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.08 (td, J = 8.0, 17.3 Hz, 1H), 2.03 (m, J = 5.9 Hz, 1H), 0.86 (m, J = 3.5 Hz, 3H)。

[0809] 实施例12: 2-[[4-[2-(4-甲酰基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]-3-甲基-3-硝基-丁酸甲酯的合成



[0811] 将4-((4-甲酰基苯基)乙炔基)苯甲酸 (1316 mg, 5.26 mmol) 与四氢呋喃(20mL) 和2滴DMF混合。然后滴加草酰氯(0.506mL, 5.8mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌4小时。向浆液中加入更多的四氢呋喃(100mL), 1小时后, 将2-氨基-3-甲基-3-硝基丁酸甲酯(927mg, 5.26mmol)加入到该黄色溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机相, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压蒸发, 提供标题化合物, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。MS: 409.1 (M+1)。

[0812] 实施例 13: 在含有硝基缬氨酸作为氨基酸的溶液相中合成化合物的通用程序。

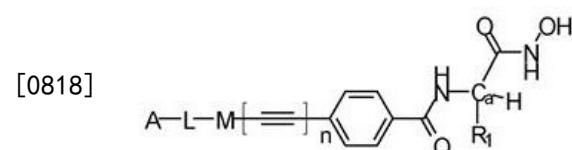
[0813] 向2-[[4-[2-(4-甲酰基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]-3-甲基-3-硝基-丁酸甲酯(65 mg, 0.16 mmol)在四氢呋喃(1 mL)中的混合物中加入各自的胺(0.16mmol), 并将该溶液在室温下搅拌30分钟。然后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(135mg, 0.64mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌直至消耗了所有的2-[[4-[2-(4-甲酰基苯基)乙炔基]苯甲酰基]氨基]-3-甲基-3-硝基-丁酸甲酯。然后加入二氯甲烷, 并用0.1N HCl洗涤混合物。分离有机相, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压蒸发至干。将所得残余物溶于甲醇和四氢呋喃的1:1混合物(1 mL)中, 并加入羟胺(50%在水中, 0.3mL, 4.9mmol)和KCN(1.8mg, 0.028mmol)。搅拌所得反应混合物直至所有起始材料均被消耗或直至反应不再进行。然后通过制备型反相HPLC纯化该混合物, 使用XBridge[®]柱和由乙腈/水+ 0.1%甲酸组成的梯度, 或者对于碱性更强的化合物, 使用由乙腈/水+ 0.1%氨组成的梯度, 提供标题化合物。

[0814] 使用该程序, 可以合成下述化合物: 化合物编号: 218、276 - 288。

[0815] 具体化合物

[0816] 表A提供了根据下式1的结构的各示例化合物。

[0817] 式A化合物:



[0819] 式A

[0820] 表A中的残基A以分子式形式或以化学名称形式来描述,在后一种情况下,A是以其氮原子与残基L连接的胺。

[0821] 在列C_a中显示了原子C_a的立体化学。如果列C_a中没有条目,则对于C_a的两种立体异构体都存在。

[0822] 表A中M的值具有以下含义:

[0823]

对苯基	
间苯基	
噻唑	
吡啶	
噻吩	
呋喃	
乙烯基	

[0824] 关于式1的残基的取向如所绘出的。

[0825] 表A:

[0826]

编号	A	L	M	n	R ₁	C _a
1	环丙基胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
2	(CH ₃) ₂ CHNH-	CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
3	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
4	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
5	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
6	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
7	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
8	(C ₂ H ₅) ₂ N-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
9	吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
10	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
11	4-苯基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
12	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
13	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
14	1,2,3,4-四氢-异喹啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
15	半日花胺(heliamine)	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
16	苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
17	N-甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)

18	4-氯苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
19	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
20	4-二甲基氨基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
21	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
22	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
23	3,4-二甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
24	环丙基胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
25	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
26	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
27	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
28	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
29	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
30	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
31	(C ₂ H ₅) ₂ N-	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
32	吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
33	1,1-二氧化硫代吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
34	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
35	4-苯基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
36	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
37	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
38	1,2,3,4-四氢-异喹啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
39	半日花胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
40	苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
41	N-甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
42	4-氯苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
43	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
44	4-二甲基氨基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
45	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
46	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
47	3,4-二甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
48	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
49	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
50	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
51	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
52	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
53	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
54	(C ₂ H ₅) ₂ N-	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
55	吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
56	1,1-二氧化硫代吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)

57	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
58	4-苯基-哌啶	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
59	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
60	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
61	1,2,3,4-四氢-异喹啉	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
62	半日花胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
63	苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
64	N-甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
65	4-氯苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
66	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
67	4-二甲基氨基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
68	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
69	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
70	3,4-二甲基苄胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
71	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
72	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
73	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
74	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
75	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
76	(C ₂ H ₅) ₂ N-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
77	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
78	1,1-二氧化硫代吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
79	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
80	4-苯基-哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
81	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
82	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
83	1,2,3,4-四氢-异喹啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
84	半日花胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
85	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
86	N-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
87	4-氯苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
88	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
89	4-三氟甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
90	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
91	3,4-二甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
92	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
93	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
94	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
95	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)

96	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}^-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
97	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}^-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
98	吗啉	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
99	1,1-二氧代-硫代吗啉	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
100	4-苯基-哌啶	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
101	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
102	1,2,3,4-四氢-异喹啉	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
103	半日花胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
104	苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
105	N-甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
106	4-氯苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
107	4-甲氧基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
108	4-二甲基氨基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
109	4-三氟甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
110	4-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
111	3,4-二甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
112	环丙基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
113	$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}^-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
114	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{NH}^-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
115	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}^-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
116	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}^-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
117	$\text{CO}_2\text{HCH}_2\text{NH}^-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
118	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}^-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
119	吗啉	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
120	4-叔丁基-哌啶	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
121	4-苯基-哌啶	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
122	4-苯基-哌嗪	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
123	1-(吡啶-2-基)-哌嗪	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
124	1,2,3,4-四氢-异喹啉	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
125	半日花胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
126	苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
127	N-甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
128	4-氯苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
129	4-甲氧基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
130	4-二甲基氨基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
131	4-三氟甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
132	4-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
133	3,4-二甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	(S)
134	4-二甲基氨基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}_2\text{OH}$	(S)

135	4-苯基-哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
136	(CH ₃) ₃ CCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
137	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
138	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
139	CO ₂ HCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
140	4-叔丁基-哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
141	(CH ₃) ₂ CHNH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
142	1,1-二氧化-硫代吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
143	1,1-二氧化-硫代吗啉	-CH ₂ -	间苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
144	环丙基胺	-CH ₂ -	间苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
145	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
146	N-甲基哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
147	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
148	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
149	环己基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
150	CH ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
151	C ₂ H ₅ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
152	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
153	CH ₃ O(CH ₂) ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
154	CH ₃ O(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
155	2,6-二甲基吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
156	哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
157	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
158	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
159	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
160	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
161	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
162	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
163	咪唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
164	CH ₃ OCH ₂ CH(CH ₃)NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
165	2,6-二甲基吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
166	哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
167	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
168	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
169	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
170	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
171	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
172	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
173	咪唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)

174	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
175	N-甲基哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
176	C ₂ H ₅ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
177	CH ₃ O(CH ₂) ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
178	CH ₃ O(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
179	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
180	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
181	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
182	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
183	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
184	咪唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
185	CH ₃ OCH ₂ CH(CH ₃)NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
186	1,4-氧杂氮杂环庚烷	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
187	哌啶	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
188	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
189	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
190	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
191	2,6-二甲基吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
192	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
193	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
194	CH ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
195	环己基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
196	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
197	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	(S)-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	(S)
198	CH ₃ OCH ₂ CH(CH ₃)NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
199	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
200	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
201	C ₂ H ₅ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
202	1,4-氧杂氮杂环庚烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
203	CH ₃ O(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
204	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
205	CH ₃ O(CH ₂) ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
206	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
207	CH ₃ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
208	环己基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
209	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
210	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
211	N-甲基哌嗪	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
212	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)

213	噻唑-2-基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}_2\text{OH}$	(S)
214	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}_2\text{OH}$	(S)
215	1,4-氧杂氮杂环庚烷	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}_2\text{OH}$	(S)
216	$\text{NCCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{CH}_2\text{OH}$	(S)
217	吗啉	$-\text{CH}_2-$	乙烯基	1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(S)
218	环丙基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
219	环丙基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
220	$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
221	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
222	吗啉	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
223	苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
224	4-甲氧基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
225	吡咯烷	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
226	环丁基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
227	环戊基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
228	3-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
229	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
230	2-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
231	糠胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
232	2-噻吩基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
233	4-甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
234	四氢糠胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
235	环丙基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
236	$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
237	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
238	吗啉	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
239	苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
240	4-甲氧基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
241	4-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
242	吡咯烷	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
243	环丁基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
244	环戊基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
245	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
246	$\text{NCCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
247	3-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
248	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
249	2-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
250	糠胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
251	2-噻吩基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)

252	4-甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
253	四氢糠胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
254	噻唑-2-基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
255	环丙基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
256	$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
257	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
258	吗啉	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
259	苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
260	4-甲氧基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
261	4-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
262	吡咯烷	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
263	环丁基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
264	环戊基胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
265	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
266	$\text{NCCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
267	3-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
268	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
269	2-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
270	糠胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
271	2-噻吩基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
272	4-甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
273	四氢糠胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
274	噻唑-2-基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
275	4-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
276	苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
277	4-氯苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
278	4-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
279	4-三氟甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
280	$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
281	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
282	2-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
283	4-甲基苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
284	4-氟苄胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
285	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
286	3-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
287	糠胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
288	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
289	2-噻吩基甲胺	$-\text{CH}_2-$	对苯基	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$	
290	环丙基胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)

291	$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
292	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
293	吗啉	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
294	苄胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
295	4-甲氧基苄胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
296	3-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
297	2-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
298	糠胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
299	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
300	环丙基胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
301	$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
302	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
303	吗啉	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
304	苄胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
305	4-甲氧基苄胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
306	3-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
307	2-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
308	糠胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
309	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
310	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$	(R)
311	环丙基胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
312	$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
313	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
314	吗啉	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
315	苄胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
316	4-甲氧基苄胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
317	4-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
318	$\text{NCCH}_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
319	3-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
320	2-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
321	糠胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
322	2-嘧啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
323	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	$-\text{CH}_2-$	噻吩	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	(R)
324	环丙基胺	$-\text{CH}_2-$	吡啶	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
325	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$	$-\text{CH}_2-$	吡啶	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
326	吗啉	$-\text{CH}_2-$	吡啶	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
327	苄胺	$-\text{CH}_2-$	吡啶	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
328	4-甲氧基苄胺	$-\text{CH}_2-$	吡啶	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)
329	4-吡啶基甲胺	$-\text{CH}_2-$	吡啶	1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	(S)

330	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
331	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
332	糠胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
333	CF ₃ CH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
334	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
335	环丙基胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
336	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
337	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
338	吗啉	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
339	苄胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
340	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
341	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
342	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
343	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
344	糠胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
345	CF ₃ CH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
346	2-嘧啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
347	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
348	环丙基胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
349	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
350	吗啉	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
351	苄胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
352	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
353	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
354	糠胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
355	CF ₃ CH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
356	2-嘧啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
357	(5-甲基噁唑-2-基)甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
358	NCCH ₂ NH-	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
359	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
360	2-嘧啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
361	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
362	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
363	2-嘧啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ OH	(S)
364	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
365	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
366	2-嘧啶基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
367	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)
368	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SCH ₃	(R)

369	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	噻吩	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
370	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
371	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
372	NCC ₂ NH-	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
373	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
374	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	吡啶	1	-C(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	(R)
375	NO ₂	-	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
376	NH ₂	-	对苯基	1	-CH ₂ OH	(S)
377	NO ₂	-	对苯基	1	-CH(CH ₃) ₂	(S)
378	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
379	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
380	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
381	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
382	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
383	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
384	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
385	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
386	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
387	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
388	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
389	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
390	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
391	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
392	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
393	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
394	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
395	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)
396	环丙基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
397	CH ₂ CHCH ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
398	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
399	吗啉	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
400	苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
401	4-甲氧基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
402	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
403	吡咯烷	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
404	环丁基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
405	环戊基胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
406	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH-	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
407	3-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)

408	(2-氯-4-吡啶基)甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
409	2-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
410	糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
411	2-噻吩基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
412	4-甲基苄胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
413	四氢糠胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
414	噻唑-2-基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	-COCH ₃	(S)
415	4-吡啶基甲胺	-CH ₂ -	对苯基	1	C=N-OCH ₃	(S)

[0827] 实施例 8：分析-HPLC方法

[0828] 方法1

[0829] 色谱系统：

[0830] 柱: Chromolith FastGradient RP-18e, 得自Merck, 2*50mm

[0831] 柱温箱:35℃

[0832] 洗脱液:溶剂A:水/ HCO₂H (0.1%) ;溶剂B: 乙腈/ HCO₂H (0.1%)

[0833] 流速:1.2 ml / min

[0834] 梯度:

[0835]	时间 [min]	溶剂A [%]	溶剂B [%]
0.0	90	10	
2.0	0	100	
2.7	0	100	

[0836] 运行时间:3.5分钟(包括平衡)

[0837] 方法2

[0838] 色谱系统：

[0839] 柱: Chromolith FastGradient RP-18e, 得自 Merck, 2*50mm

[0840] 柱温箱:30℃

[0841] 洗脱液:溶剂A:水/ HCO₂H (0.1%) ;溶剂B: 乙腈/ HCO₂H (0.1%)

[0842] 流速:1.2 ml / min

[0843] 梯度:

[0844]	时间 [min]	溶剂A [%]	溶剂B [%]
0.0	98	2	
0.2	98	2	
2.2	2	98	
2.7	2	98	

[0845] 运行时间:3.5分钟(包括平衡)

[0846] 方法-3

[0847] 色谱系统：

[0848] 柱: Xbridge BEH C18 Waters, 2.1x50 mm, 2.5μ

[0849] 柱温箱:40℃

[0850] 洗脱液:溶剂A:水/ HCO₂H (0.05%) ; 溶剂B: 乙腈/ HCO₂H (0.05%)

[0851] 流速:0.8 ml / min

[0852] 梯度:

[0853]	时间 [min]	溶剂A [%]	溶剂B [%]
0.0	98	2	
1.2	0	100	
1.7	0	100	
1.8	98	2	

[0854] 运行时间:2.2 min + 0.5 min 平衡时间

[0855] 方法-4

[0856] 色谱系统:

[0857] 柱: Phenomenex Jupiter Proteo C18 90A, 4.6x50 mm, 4μ

[0858] 柱温箱:30℃

[0859] 洗脱液:溶剂A:水/ TFA (0.1%) ;溶剂B: 乙腈/ TFA (0.1%)

[0860] 流速:1.0 ml / min

[0861] 梯度:

[0862]	时间 [min]	溶剂A [%]	溶剂B [%]
0.0	98	2	
3.0	0	100	
4.0	0	100	
4.5	98	2	
5	98	2	

[0863] 运行时间:5 min

[0864] 表B为表A的每种示例性化合物提供了计算的分子量(MW)、观察到的质量信号(m/z)、以分钟给出的HPLC保留时间(Rt)和如上所述的HPLC方法的编号(“HPLC方法”)。

表B:

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
1	2.15	394.1	393.4	4
2	2.17	396.2	395.5	4
3	2.17	394.1	393.4	4
4	2.37	424.2	423.5	4
5	2.14	412.3	411.5	4

[0866]

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
6	1.99	425.2	424.5	4
7	2.04	412.0	411.4	4
8	2.18	410.2	409.5	4
9	2.10	424.2	423.5	4
10	2.63	478.3	477.6	4
11	2.60	498.2	497.6	4
12	2.53	499.3	498.6	4
13	2.04	500.3	499.6	4
14	2.42	470.2	469.5	4
15	2.37	530.2	529.6	4
16	2.39	444.1	443.5	4
17	2.42	458.2	457.5	4
18	2.52	478.2	477.9	4
19	2.43	474.1	473.5	4
20	2.12	487.2	486.6	4
21	2.62	512.2	511.5	4
22	1.99	445.2	444.5	4
23	2.58	472.2	471.6	4
24	2.41	406.2	405.5	4
25	2.43	408.3	407.5	4
26	2.43	407.2	405.5	4
27	2.60	436.3	435.6	4
28	2.40	424.3	423.5	4
29	2.21	437.2	436.6	4
30	2.31	424.2	423.5	4
31	2.44	422.3	421.5	4
32	2.36	436.3	435.5	4
33	2.47	484.1	483.6	4
34	2.84	490.4	489.7	4
35	2.81	510.2	509.6	4
36	2.72	511.3	510.6	4
37	2.27	512.3	511.6	4
38	2.65	482.2	481.6	4
39	2.60	542.2	541.6	4
40	2.61	456.3	455.6	4
41	2.65	470.2	469.6	4
42	2.74	490.1	490.0	4
43	2.66	486.2	485.6	4
44	2.34	499.2	498.6	4

[0867]

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
45	2.81	524.3	523.6	4
46	2.22	457.2	456.5	4
47	2.79	484.3	483.6	4
48	2.53	422.3	421.5	4
49	2.53	420.2	419.5	4
50	2.70	450.3	449.6	4
51	2.50	438.3	437.5	4
52	2.31	451.2	450.6	4
53	2.42	438.2	437.5	4
54	2.56	436.2	435.6	4
55	2.48	450.2	449.5	4
56	2.58	498.1	497.6	4
57	2.94	504.4	503.7	4
58	2.88	524.4	523.7	4
59	2.83	525.3	524.7	4
60	2.38	526.3	525.6	4
61	2.75	496.3	495.6	4
62	2.69	556.2	555.7	4
63	2.71	470.3	469.6	4
64	2.74	484.3	483.6	4
65	2.82	504.2	504.0	4
66	2.74	500.3	499.6	4
67	2.44	513.2	512.7	4
68	2.89	538.2	537.6	4
69	2.32	471.2	470.6	4
70	2.88	499.3	497.6	4
71	2.10	394.2	393.4	4
72	2.13	396.2	395.5	4
73	2.13	394.1	393.4	4
74	2.08	412.2	411.5	4
75	1.93	425.2	424.5	4
76	2.13	410.2	409.5	4
77	2.04	424.2	423.5	4
78	2.13	472.1	471.5	4
79	2.62	478.2	477.6	4
80	2.57	498.2	497.6	4
81	2.50	499.7	498.6	4
82	1.98	500.2	499.6	4
83	2.40	470.2	469.5	4

[0868]

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
84	2.34	530.2	529.6	4
85	2.36	444.1	443.5	4
86	2.39	458.2	457.5	4
87	2.51	478.1	477.9	4
88	2.41	474.1	473.5	4
89	2.61	512.2	511.5	4
90	1.93	445.1	444.5	4
91	2.57	472.3	471.6	4
92	2.37	406.1	405.5	4
93	2.40	408.1	407.5	4
94	2.40	406.1	405.5	4
95	2.57	436.1	435.6	4
96	2.35	424.1	423.5	4
97	2.41	422.1	421.5	4
98	2.32	436.2	435.5	4
99	2.41	484.1	483.6	4
100	2.77	510.2	509.6	4
101	2.23	512.2	511.6	4
102	2.61	482.2	481.6	4
103	2.57	542.2	541.6	4
104	2.59	456.2	455.6	4
105	2.63	470.2	469.6	4
106	2.72	490.1	490.0	4
107	2.63	486.1	485.6	4
108	2.31	499.2	498.6	4
109	2.79	524.3	523.6	4
110	2.18	457.1	456.5	4
111	2.80	484.2	483.6	4
112	2.48	420.2	419.5	4
113	2.49	420.2	419.5	4
114	2.66	450.3	449.6	4
115	2.46	438.2	437.5	4
116	2.27	451.2	450.6	4
117	2.37	438.1	437.5	4
118	2.51	436.3	435.6	4
119	2.43	450.3	449.5	4
120	2.91	504.4	503.7	4
121	2.85	524.3	523.7	4
122	2.82	525.4	524.7	4

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
123	2.33	526.3	525.6	4
124	2.71	496.2	495.6	4
125	2.66	556.2	555.7	4
126	2.66	470.2	469.6	4
127	2.71	484.3	483.6	4
128	2.80	504.1	504.0	4
129	2.71	500.2	499.6	4
130	2.39	513.2	512.7	4
131	2.88	538.3	537.6	4
132	2.29	471.2	470.6	4
133	2.87	498.2	497.6	4
134	2.08	487.2	486.6	4
135	2.72	511.2	510.6	4
136	2.32	424.2	423.5	4
137	1.94	412.1	411.4	4
138	2.20	438.2	436.6	4
139	2.26	424.1	423.5	4
140	2.84	490.3	489.7	4
141	2.50	422.2	421.5	4
142	2.57	498.2	497.6	4
143	2.21	472.1	471.5	4
144	2.51	420.2	419.5	4
145	2.25	408.0	407.5	4
146	2.14	437.1	436.5	4
147	2.33	408.0	407.5	4
148	2.41	422.1	421.5	4
149	2.51	436.1	435.5	4
150	2.16	368.1	367.4	4
151	2.21	382.0	381.4	4
152	2.30	396.0	395.5	4
153	2.29	426.0	425.5	4
154	2.26	426.1	425.5	4
155	2.35	452.1	451.5	4
156	2.31	422.1	421.5	4
157	2.11	445.0	444.5	4
158	2.32	445.0	444.5	4
159	2.35	434.0	433.5	4
160	2.43	450.0	449.5	4
161	2.61	458.0	457.5	4

[0869]

[0870]

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
162	2.31	438.1	437.5	4
163	2.08	434.1	433.5	4
164	2.30	426.1	425.5	4
165	2.60	464.1	463.6	4
166	2.58	434.1	433.5	4
167	2.36	457.1	456.5	4
168	2.61	491.1	491.0	4
169	2.58	457.1	456.5	4
170	2.61	446.1	445.5	4
171	2.66	462.0	461.6	4
172	2.80	470.1	469.6	4
173	2.33	446.0	445.5	4
174	2.63	434.1	433.5	4
175	2.50	463.1	462.6	4
176	2.59	408.1	407.5	4
177	2.65	452.1	451.6	4
178	2.64	452.1	451.6	4
179	2.47	471.1	470.6	4
180	2.67	471.1	470.6	4
181	2.69	460.1	459.5	4
182	2.76	476.0	475.6	4
183	2.66	464.0	463.6	4
184	2.43	460.0	459.6	4
185	2.66	452.1	451.6	4
186	2.60	464.1	463.6	4
187	2.68	448.1	447.6	4
188	2.49	477.2	476.6	4
189	2.78	484.2	483.6	4
190	2.57	505.2	505.0	4
191	2.56	478.2	477.6	4
192	2.46	419.2	418.5	4
193	2.51	422.2	421.5	4
194	2.40	394.2	393.5	4
195	2.67	462.2	461.6	4
196	2.60	448.2	447.6	4
197	2.53	434.2	433.5	4
198	2.41	438.2	437.5	4
199	2.38	463.1	462.6	4
200	2.40	450.2	449.5	4

[0871]

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
201	2.32	394.2	393.5	4
202	2.34	450.2	449.5	4
203	2.37	438.2	437.5	4
204	2.35	405.2	404.5	4
205	2.40	438.2	437.5	4
206	2.42	408.2	407.5	4
207	2.28	380.2	379.5	4
208	2.59	448.2	447.6	4
209	2.49	434.2	433.5	4
210	2.41	420.2	419.5	4
211	2.19	449.2	448.6	4
212	2.37	420.2	419.5	4
213	2.13	451.1	450.5	4
214	2.22	479.1	478.9	4
215	2.06	438.2	437.5	4
216	2.06	393.1	392.4	4
217	1.32	386	385.4568	2
218	0.75	451	450.487	3
219	2.15	422.2	421.5	4
220	2.17	422.2	421.5	4
221	2.14	440.2	439.5	4
222	2.10	452.2	451.5	4
223	2.40	472.2	471.5	4
224	2.44	502.2	501.6	4
225	2.15	436.2	435.5	4
226	2.22	436.2	435.5	4
227	2.31	450.2	449.5	4
228	1.99	473.2	472.5	4
229	2.27	507.1	507.0	4
230	2.20	473.2	472.5	4
231	2.27	462.1	461.5	4
232	2.34	478.2	477.6	4
233	2.51	486.2	485.6	4
234	2.21	466.2	465.5	4
235	2.44	452.2	451.6	4
236	2.46	452.2	451.6	4
237	2.42	470.2	469.6	4
238	2.39	482.2	481.6	4
239	2.64	502.2	501.6	4

[0872]

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
240	2.68	532.2	531.7	4
241	2.22	503.2	502.6	4
242	2.45	466.2	465.6	4
243	2.50	466.2	465.6	4
244	2.57	480.2	479.6	4
245	2.48	454.2	453.6	4
246	2.42	473.1	450.6	4
247	2.24	503.2	502.6	4
248	2.52	537.2	537.1	4
249	2.48	503.2	502.6	4
250	2.53	492.2	491.6	4
251	2.59	508.2	507.7	4
252	2.74	516.2	515.7	4
253	2.48	496.2	495.6	4
254	2.46	509.2	508.7	4
255	2.21	484.2	483.6	4
256	2.24	484.1	483.6	4
257	2.19	502.2	501.6	4
258	2.16	514.2	513.6	4
259	2.46	534.2	533.6	4
260	2.50	564.2	563.7	4
261	2.02	535.2	534.6	4
262	2.22	498.2	497.6	4
263	2.29	498.2	497.6	4
264	2.38	512.2	511.6	4
265	2.26	486.2	485.6	4
266	2.19	483.1	482.6	4
267	2.04	535.2	534.6	4
268	2.33	569.1	569.1	4
269	2.27	535.2	534.6	4
270	2.33	524.2	523.6	4
271	2.41	540.1	539.7	4
272	2.57	548.2	547.7	4
273	2.27	528.2	527.6	4
274	2.24	541.1	540.7	4
275	2.00	473.2	472.5	4
276	0.774	501	500.5457	3
277	0.816	535	534.9908	3
278	0.67	502	501.5338	3

[0873]

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
279	0.871	569	568.5437	3
280	0.714	451	450.487	3
281	0.717	453	452.5029	3
282	0.75	502	501.5338	3
283	0.84	515	514.5723	3
284	0.805	519	518.5362	3
285	0.719	483	482.5289	3
286	0.753	502	501.5338	3
287	0.763	491	490.5078	3
288	0.988	491	492.4477	3
289	0.785	507	506.5734	3
290	2.24	450.1	427.5	4
291	2.19	428.1	427.5	4
292	2.15	446.1	445.5	4
293	2.20	458.2	457.5	4
294	2.42	478.2	477.6	4
295	2.45	508.1	507.6	4
296	2.09	479.1	478.6	4
297	2.22	479.1	478.6	4
298	2.28	468.1	467.5	4
299	2.39	482.1	481.6	4
300	2.45	458.2	457.6	4
301	2.47	458.2	457.6	4
302	2.43	476.2	475.6	4
303	2.40	488.1	487.6	4
304	2.65	508.2	507.7	4
305	2.67	538.2	537.7	4
306	2.26	509.1	508.7	4
307	2.49	509.1	508.7	4
308	2.53	498.2	497.6	4
309	2.73	500.1	499.6	4
310	2.62	512.2	511.7	4
311	2.23	490.2	489.6	4
312	2.25	490.2	489.6	4
313	2.21	508.1	507.6	4
314	2.17	520.1	519.6	4
315	2.45	540.2	539.7	4
316	2.50	570.1	569.7	4
317	2.04	541.1	540.7	4

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
318	2.28	489.1	488.6	4
319	2.05	541.2	540.7	4
320	2.28	541.1	540.7	4
321	2.33	530.2	529.6	4
322	2.18	542.1	541.6	4
323	2.43	544.2	543.7	4
324	2.09	423.2	422.5	4
325	2.06	441.2	440.5	4
326	2.03	453.2	452.5	4
327	2.34	473.2	472.5	4
328	2.37	503.2	502.6	4
329	1.92	474.2	473.5	4
330	1.94	474.2	473.5	4
331	2.14	474.2	473.5	4
332	2.20	463.2	462.5	4
333	2.20	465.2	464.4	4
334	2.30	477.3	476.5	4
335	2.35	453.2	452.6	4
336	2.38	453.2	452.6	4
337	2.36	471.1	470.6	4
338	2.31	483.3	482.6	4
339	2.58	503.2	502.6	4
340	2.61	533.2	532.7	4
341	2.18	504.2	503.6	4
342	2.35	452.1	451.5	4
343	2.41	504.2	503.6	4
344	2.46	493.2	492.6	4
345	2.48	495.2	494.5	4
346	2.33	505.2	504.6	4
347	2.56	507.2	506.6	4
348	2.13	485.2	484.6	4
349	2.12	503.2	502.6	4
350	2.08	515.2	514.6	4
351	2.39	535.2	534.6	4
352	2.43	565.2	564.7	4
353	2.19	536.2	535.6	4
354	2.25	525.2	524.6	4
355	2.26	527.1	526.5	4
356	2.10	537.2	536.6	4

[0874]

[0875]

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
357	2.36	539.2	538.6	4
358	2.03	427.2	426.5	4
359	2.19	485.2	484.6	4
360	2.13	480.2	479.6	4
361	2.10	423.3	422.5	4
362	2.11	480.2	479.6	4
363	2.06	475.2	474.5	4
364	2.24	509.2	508.7	4
365	2.47	515.2	514.7	4
366	2.40	510.2	509.6	4
367	2.19	504.2	503.6	4
368	2.39	510.2	509.6	4
369	2.25	547.2	546.7	4
370	2.16	485.2	484.6	4
371	1.98	536.3	535.6	4
372	2.10	484.1	483.5	4
373	1.99	536.3	535.6	4
374	2.16	542.2	541.6	4
375	1.443	370.1	369.33	1
376	1.389	340	339.349	2
377	1.864	382.1	381.386	1
378	2.38	435.2	434.5	5
379	2.40	435.2	434.5	5
380	2.37	453.2	452.5	5
381	2.34	465.2	464.5	5
382	2.60	485.2	484.5	5
383	2.63	515.2	514.6	5
384	2.39	449.2	448.5	5
385	2.44	449.2	448.5	5
386	2.52	463.2	462.5	5
387	2.43	437.2	436.5	5
388	2.20	486.2	485.5	5
389	2.48	520.2	520.0	5
390	2.42	486.2	485.5	5
391	2.48	475.2	474.5	5
392	2.55	491.2	490.6	5
393	2.70	499.3	498.6	5
394	2.43	479.2	478.5	5
395	2.40	492.2	491.6	5

编号	Rt	m/z	MW	HPLC 方法
396	2.24	406.2	405.4	5
397	2.26	406.2	405.4	5
398	2.22	424.2	423.5	5
399	2.20	436.2	435.5	5
400	2.49	456.2	455.5	5
401	2.53	486.2	485.5	5
402	2.05	457.2	456.5	5
403	2.25	420.3	419.5	5
404	2.31	420.3	419.5	5
405	2.41	434.2	433.5	5
406	2.30	408.1	407.5	5
407	2.07	457.1	456.5	5
408	2.36	491.1	490.9	5
409	2.29	457.2	456.5	5
410	2.35	446.2	445.5	5
411	2.43	462.2	461.5	5
412	2.59	470.2	469.5	5
413	2.29	450.3	449.5	5
414	2.27	463.2	462.5	5
415	2.18	486.1	485.5	5

[0877] 生物实施例

[0878] 实施例13

[0879] 代表性化合物的体外药敏试验

[0880] 根据CLSI文件VET01-A4,通过微量肉汤稀释法测定根据本发明的化合物对许多兽医细菌病原体的最小抑制浓度(MIC)。

[0881] 使用含有试验化合物的二倍稀释系列的微量稀释盘用于试验。根据CLSI文件VET01-S3解释MIC结果。将通过肉眼检测没有可见生长(即无浊度)的化合物的最低浓度记录为MIC。

[0882] 结果

[0883] 代表性化合物的MIC数据显示在下表1中。

[0884] 测试了以下病原体/菌株:

ID	物种	Ext. 参考编号	备注
MH 6357	溶血曼海姆菌	M7/2	参考菌株 (牛感染菌株)
MH 6374	溶血曼海姆菌	ATCC 33396	参考菌株
MH 10720	溶血曼海姆菌	154	BRD 区域分离菌株
MH 12587	溶血曼海姆菌	1071	BRD 区域分离菌株 大环内酯类耐药性: erm+, E+
MH 13065	溶血曼海姆菌	XB0446-6003.9	BRD 区域分离 菌株
MH 13093	溶血曼海姆菌	XB0472-6014.1	BRD 区域分离 菌株
PM 6267	多杀性巴氏杆菌	P 2225 (L386)	参考菌株 (小鼠感染菌株)
PM 6391	多杀性巴氏杆菌	ATCC 43137	参考菌株
PM 10775	多杀性巴氏杆菌	080130003051	BRD 区域分离 菌株
PM 12080	多杀性巴氏杆菌	IV102277-0093	BRD 区域分离 菌株

编 号	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
26	12.5	6.3	3.1	25	12.5	12.5	3.1	NT	0.8	6.3
27	12.5	12.5	3.1	25	25	25	3.1	NT	0.8	6.3
32	6.3	6.3	3.1	12.5	6.3	6.3	1.6	NT	0.4	3.1
40	6.3	3.1	6.3	12.5	6.3	6.3	3.1	NT	0.8	6.3
43	6.3	6.3	1.6	12.5	6.3	12.5	3.1	NT	0.4	3.1
46	6.3	6.3	1.6	12.5	6.3	6.3	1.6	NT	0.2	6.3
49	12.5	12.5	6.3	25	12.5	12.5	3.1	NT	0.8	12.5
71	1.6	0.8	0.4	1.6	0.8	3.1	0.2	NT	<= 0.1	0.4
72	12.5	12.5	6.3	25	12.5	12.5	1.6	NT	0.8	12.5
73	3.1	3.1	3.1	6.3	3.1	3.1	0.4	NT	<= 0.1	1.6
74	3.1	3.1	3.1	12.5	6.3	12.5	0.8	NT	<= 0.1	3.1
76	12.5	25	6.3	25	12.5	25	0.4	NT	0.2	3.1
77	6.3	1.6	0.8	3.1	3.1	3.1	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.8
78	6.3	6.3	3.1	12.5	6.3	6.3	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.8
79	12.5	25	3.1	25	12.5	25	0.4	NT	<= 0.1	1.6
80	1.6	1.6	0.8	3.1	1.6	6.3	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.8
81	3.1	3.1	0.8	25	3.1	6.3	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.8
82	1.6	0.8	0.4	3.1	6.3	3.1	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.8
83	25	0.8	0.4	1.6	0.8	1.6	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.8
84	3.1	3.1	0.8	3.1	3.1	3.1	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.4

[0886]

编 号	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
85	3.1	0.8	1.6	3.1	1.6	3.1	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.8
86	1.6	0.8	0.4	3.1	1.6	3.1	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.8
87	3.1	0.8	1.6	6.3	3.1	3.1	0.2	NT	<= 0.1	1.6
88	6.3	1.6	1.6	6.3	3.1	12.5	0.2	NT	<= 0.1	1.6
89	6.3	3.1	1.6	12.5	6.3	6.3	0.4	NT	<= 0.1	1.6
90	3.1	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.8
91	6.3	3.1	1.6	12.5	6.3	12.5	0.4	NT	<= 0.1	1.6
92	0.8	<= 0.1	<= 0.1	0.2	<= 0.1	0.2	<= 0.1	NT	<= 0.1	<= 0.1
93	6.3	6.3	3.1	12.5	6.3	12.5	<= 0.1	NT	<= 0.1	1.6
94	12.5	0.8	0.8	1.6	0.8	1.6	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.8
95	1.6	3.1	0.8	6.3	3.1	3.1	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.4
96	3.1	0.8	0.8	12.5	1.6	3.1	0.2	NT	<= 0.1	0.8
97	12.5	12.5	3.1	12.5	12.5	12.5	0.2	NT	<= 0.1	0.8
98	0.8	1.6	0.4	1.6	1.6	1.6	<= 0.1	NT	<= 0.1	<= 0.1
99	3.1	6.3	0.8	12.5	6.3	6.3	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.2
100	3.1	6.3	0.8	12.5	3.1	6.3	0.4	NT	<= 0.1	0.8
101	3.1	3.1	0.8	12.5	3.1	3.1	0.4	NT	<= 0.1	0.8
102	3.1	3.1	0.8	12.5	3.1	6.3	0.4	NT	<= 0.1	0.8
104	0.4	0.4	<= 0.1	1.6	0.4	0.8	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.4
105	6.3	3.1	0.8	6.3	3.1	3.1	0.2	NT	<= 0.1	0.8
106	0.8	0.8	0.2	1.6	0.8	1.6	0.2	NT	<= 0.1	0.8
107	3.1	0.8	0.4	3.1	0.8	0.8	0.2	NT	<= 0.1	0.4
108	3.1	1.6	1.6	3.1	1.6	3.1	0.4	NT	<= 0.1	1.6
110	1.6	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.2
111	3.1	3.1	0.8	12.5	3.1	3.1	0.8	NT	0.4	1.6
112	1.6	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.2
113	3.1	0.8	0.4	3.1	1.6	3.1	0.4	NT	<= 0.1	0.8
114	6.3	12.5	1.6	12.5	6.3	6.3	0.2	NT	<= 0.1	0.8
115	6.3	1.6	0.8	6.3	3.1	3.1	0.4	NT	<= 0.1	1.6
116	25	25	3.1	1	25	25	0.8	NT	0.4	3.1
118	6.3	12.5	3.1	25	12.5	12.5	0.4	NT	0.2	1.6
119	1.6	1.6	0.4	3.1	1.6	3.1	<= 0.1	NT	<= 0.1	<= 0.1

[0887]

[0888]

编 号	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
124	6.3	12.5	3.1	25	12.5	12.5	3.1	NT	0.8	3.1
126	3.1	1.6	0.4	1.6	1.6	1.6	0.4	NT	<= 0.1	0.8
127	3.1	6.3	1.6	25	6.3	12.5	1.6	NT	0.4	1.6
128	3.1	3.1	0.8	12.5	3.1	6.3	3.1	NT	0.4	3.1
129	1.6	1.6	0.4	3.1	1.6	3.1	0.8	NT	<= 0.1	1.6
130	3.1	3.1	1.6	12.5	6.3	6.3	3.1	NT	0.4	3.1
132	1.6	0.8	0.2	0.8	0.8	0.8	<= 0.1	NT	<= 0.1	0.4
134	25	6.3	6.3	12.5	12.5	25	0.8	NT	<= 0.1	3.1
135	3.1	6.3	0.8	1	25	25	0.8	NT	<= 0.1	0.8
136	3.1	12.5	1.6	25	12.5	25	0.4	0.8	<= 0.1	0.8
141	6.3	12.5	1.6	12.5	6.3	12.5	1.6	3.1	0.2	3.1
142	6.3	12.5	3.1	25	12.5	12.5	0.2	0.4	<= 0.1	0.4
144	6.3	12.5	1.6	25	12.5	12.5	3.1	12.5	0.4	3.1
145	6.3	25	3.1	25	12.5	12.5	3.1	6.3	0.2	6.3
146	6.3	25	1.6	25	12.5	25	0.8	1.6	<= 0.1	<= 0.1
147	3.1	6.3	3.1	6.3	6.3	6.3	0.4	1.6	<= 0.1	1.6
148	6.3	25	1.6	25	12.5	12.5	0.8	1.6	<= 0.1	1.6
149	12.5	25	3.1	25	25	25	0.8	1.6	<= 0.1	1.6
150	6.3	25	3.1	25	12.5	25	6.3	25	<= 0.1	<= 0.1
151	6.3	25	3.1	25	12.5	25	3.1	12.5	<= 0.1	6.3
152	3.1	25	3.1	12.5	12.5	12.5	1.6	6.3	0.2	3.1
153	12.5	25	6.3	25	12.5	25	1.6	6.3	<= 0.1	0.8
154	3.1	12.5	1.6	12.5	6.3	6.3	0.2	1.6	<= 0.1	0.8
155	12.5	12.5	1.6	25	12.5	25	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4
156	6.3	6.3	1.6	12.5	12.5	12.5	0.8	1.6	<= 0.1	1.6
157	1.6	1.6	0.8	6.3	3.1	6.3	0.4	0.8	<= 0.1	0.8
158	1.6	3.1	0.8	6.3	6.3	6.3	0.4	0.8	<= 0.1	0.8
159	1.6	1.6	0.4	3.1	3.1	3.1	0.2	0.8	<= 0.1	0.4
160	0.8	0.8	0.4	3.1	1.6	3.1	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
161	1.6	1.6	0.8	6.3	3.1	6.3	0.2	0.8	<= 0.1	0.2
162	6.3	12.5	3.1	12.5	12.5	12.5	0.8	3.1	<= 0.1	1.6
164	6.3	12.5	1.6	25	12.5	25	0.4	1.6	<= 0.1	1.6

[0889]

編號	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
165	6.3	12.5	3.1	25	12.5	12.5	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
166	3.1	6.3	0.8	6.3	6.3	6.3	0.2	0.8	<= 0.1	0.4
167	0.4	0.4	<= 0.1	0.8	0.8	0.8	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
168	0.4	0.8	0.2	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
169	0.4	0.8	0.2	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4
170	0.2	0.4	<= 0.1	0.4	0.4	0.4	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
171	0.2	0.4	<= 0.1	0.8	0.2	0.4	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
172	0.4	0.8	0.4	1.6	0.8	0.8	0.2	0.4	<= 0.1	0.4
173	3.1	3.1	0.8	6.3	6.3	6.3	<= 0.1	0.8	<= 0.1	0.4
174	3.1	6.3	0.8	6.3	6.3	6.3	0.4	1.6	<= 0.1	1.6
175	6.3	12.5	3.1	25	12.5	12.5	0.4	1.6	<= 0.1	0.8
176	3.1	6.3	3.1	12.5	6.3	12.5	0.8	3.1	<= 0.1	1.6
177	3.1	6.3	1.6	12.5	6.3	6.3	0.8	3.1	<= 0.1	1.6
178	1.6	3.1	0.8	6.3	1.6	3.1	0.2	0.8	<= 0.1	0.4
179	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	0.2	1.6	<= 0.1	0.4
180	0.8	1.6	0.2	3.1	1.6	1.6	0.4	1.6	<= 0.1	0.8
181	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	0.4	0.8	<= 0.1	0.4
182	0.4	1.6	0.2	1.6	0.8	0.8	0.2	0.8	<= 0.1	0.2
183	1.6	3.1	0.8	1.6	3.1	3.1	0.4	1.6	<= 0.1	0.8
184	12.5	6.3	0.8	12.5	6.3	6.3	0.4	3.1	<= 0.1	1.6
185	3.1	6.3	0.8	6.3	3.1	6.3	<= 0.1	0.8	<= 0.1	0.4
186	1.6	6.3	1.6	6.3	3.1	3.1	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
187	3.1	12.5	1.6	12.5	6.3	6.3	0.4	1.6	<= 0.1	0.8
188	0.8	1.6	<= 0.1	3.1	0.8	0.8	<= 0.1	NT	<= 0.1	<= 0.1
189	1.6	3.1	NT	3.1	1.6	3.1	0.2	NT	<= 0.1	0.4
190	1.6	3.1	0.4	3.1	1.6	1.6	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
191	6.3	25	1.6	25	6.3	12.5	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
192	0.8	1.6	0.2	3.1	0.8	0.8	<= 0.1	NT	<= 0.1	<= 0.1
193	6.3	6.3	0.8	6.3	3.1	3.1	0.4	0.8	<= 0.1	0.4
194	6.3	25	NT	25	6.3	12.5	0.4	1.6	<= 0.1	1.6
195	6.3	12.5	1.6	12.5	6.3	12.5	0.2	0.8	<= 0.1	0.4
196	6.3	12.5	1.6	12.5	6.3	12.5	0.2	0.8	<= 0.1	0.4

[0890]

编 号	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
197	1.6	3.1	0.4	6.3	1.6	3.1	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
198	3.1	6.3	0.8	12.5	3.1	6.3	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
199	0.2	0.4	<= 0.1	0.4	0.2	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
200	6.3	3.1	0.8	6.3	1.6	3.1	<= 0.1	0.2	<= 0.1	0.2
201	12.5	6.3	3.1	12.5	6.3	6.3	0.4	0.8	<= 0.1	0.4
202	0.8	3.1	0.2	3.1	1.6	1.6	<= 0.1	NT	<= 0.1	<= 0.1
203	1.6	1.6	0.2	3.1	0.8	1.6	<= 0.1	NT	<= 0.1	<= 0.1
204	0.4	0.4	<= 0.1	0.8	0.2	0.4	<= 0.1	NT	<= 0.1	<= 0.1
205	1.6	3.1	0.8	6.3	1.6	3.1	0.2	0.4	<= 0.1	0.4
206	3.1	3.1	0.8	6.3	3.1	6.3	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
207	12.5	12.5	3.1	12.5	6.3	12.5	0.2	0.8	<= 0.1	0.8
208	12.5	12.5	3.1	25	12.5	12.5	0.2	0.4	<= 0.1	0.2
209	3.1	6.3	1.6	12.5	6.3	12.5	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
210	1.6	3.1	0.8	6.3	1.6	3.1	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
211	3.1	12.5	1.6	12.5	6.3	6.3	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
212	3.1	6.3	0.8	12.5	3.1	12.5	0.2	0.4	<= 0.1	0.2
213	1.6	1.6	0.8	3.1	1.6	3.1	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
214	1.6	1.6	0.8	6.3	3.1	3.1	0.2	0.4	<= 0.1	0.4
215	3.1	3.1	0.8	6.3	3.1	6.3	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
216	1.6	3.1	0.8	3.1	1.6	3.1	<= 0.1	0.2	<= 0.1	0.2
218	0.4	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	0.4	NT	NT	<= 0.1
219	1.6	0.4	<= 0.1	1.6	0.4	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
220	3.1	0.8	<= 0.1	3.1	0.8	1.6	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4
221	0.8	0.8	<= 0.1	3.1	1.6	1.6	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4
222	0.8	1.6	0.2	1.6	1.6	1.6	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	0.2
223	0.8	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
224	0.8	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	0.4	<= 0.1	<= 0.1
225	12.5	6.3	1.6	12.5	12.5	12.5	<= 0.1	0.8	NT	0.8
226	3.1	3.1	0.8	12.5	3.1	6.3	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4
227	12.5	12.5	1.6	25	6.3	12.5	0.4	0.8	0.2	0.8
228	0.8	0.4	<= 0.1	1.6	0.4	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
229	0.4	0.4	<= 0.1	0.4	0.2	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1

编 号	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
230	0.8	0.4	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
231	0.4	0.2	<= 0.1	0.8	0.2	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
232	0.4	<= 0.1	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
233	0.8	0.4	<= 0.1	1.6	0.4	0.8	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
234	6.3	3.1	0.4	6.3	3.1	6.3	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
235	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
236	0.8	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4
237	1.6	1.6	0.2	3.1	1.6	1.6	0.2	0.8	<= 0.1	0.4
238	1.6	3.1	0.8	3.1	1.6	1.6	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
239	0.8	1.6	0.2	1.6	0.8	0.8	0.2	0.4	<= 0.1	0.4
240	1.6	1.6	0.4	1.6	1.6	1.6	0.2	0.8	0.2	0.4
241	0.4	0.8	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
242	6.3	6.3	0.8	6.3	3.1	3.1	0.4	1.6	0.2	0.8
243	3.1	3.1	0.4	3.1	1.6	1.6	0.2	0.8	<= 0.1	0.4
244	3.1	6.3	1.6	6.3	3.1	6.3	0.4	1.6	0.2	0.8
245	3.1	3.1	0.4	3.1	1.6	3.1	0.4	0.8	<= 0.1	0.8
246	0.4	0.8	<= 0.1	0.8	0.8	0.4	<= 0.1	0.2	<= 0.1	0.2
247	0.4	0.8	0.2	0.8	0.4	0.8	<= 0.1	0.8	<= 0.1	0.2
248	1.6	1.6	0.4	1.6	1.6	1.6	0.4	0.8	0.2	0.8
249	0.8	1.6	0.2	1.6	0.8	0.8	0.2	0.8	<= 0.1	0.4
250	0.4	0.8	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
251	0.8	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
252	1.6	3.1	0.4	3.1	1.6	1.6	0.4	0.8	0.4	0.8
253	3.1	3.1	0.8	3.1	1.6	3.1	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4
254	0.8	1.6	0.2	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	0.4	<= 0.1	<= 0.1
255	0.8	0.4	<= 0.1	1.6	0.4	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
256	1.6	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
257	3.1	1.6	0.4	3.1	1.6	1.6	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
258	1.6	1.6	0.2	1.6	0.8	1.6	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
259	0.8	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
260	1.6	0.4	<= 0.1	1.6	0.4	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
261	0.4	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1

[0891]

编号	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
262	12.5	6.3	1.6	12.5	6.3	6.3	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4
263	6.3	3.1	0.8	6.3	3.1	3.1	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
264	12.5	12.5	1.6	12.5	6.3	6.3	0.2	0.8	<= 0.1	0.4
265	6.3	6.3	0.8	6.3	3.1	3.1	<= 0.1	0.8	<= 0.1	0.4
266	0.8	0.4	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
267	0.8	0.4	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
268	0.4	0.4	<= 0.1	0.8	0.2	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
269	1.6	0.4	<= 0.1	1.6	1.6	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
270	0.8	0.2	<= 0.1	0.8	0.2	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
271	0.4	0.2	<= 0.1	0.8	0.2	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
272	0.8	0.4	<= 0.1	1.6	0.2	0.8	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
273	6.3	3.1	0.8	6.3	3.1	6.3	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
274	0.2	0.2	<= 0.1	0.4	0.2	0.2	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
275	0.4	0.2	<= 0.1	0.4	0.2	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
276	0.8	0.8	<= 0.1	0.8	0.4	0.8	<= 0.1	0.4	<= 0.1	<= 0.1
277	1.6	1.6	0.4	3.1	1.6	1.6	0.4	0.8	<= 0.1	0.4
278	0.4	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
279	3.1	6.3	1.6	6.3	6.3	6.3	0.4	1.6	0.4	1.6
280	1.6	0.8	<= 0.1	3.1	1.6	1.6	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2
282	0.8	0.8	<= 0.1	1.6	0.4	1.6	0.8	0.4	0.4	0.2
283	3.1	3.1	0.2	6.3	1.6	3.1	3.1	1.6	0.2	0.8
284	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.2	0.8	0.8	0.4	<= 0.1	<= 0.1
285	1.6	3.1	<= 0.1	6.3	1.6	3.1	3.1	1.6	<= 0.1	0.8
286	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.4	0.8	0.8	0.8	<= 0.1	<= 0.1
287	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	0.8	0.4	<= 0.1	<= 0.1
288	0.4	0.8	<= 0.1	0.8	0.4	0.8	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
289	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	0.8	0.4	0.4	<= 0.1
290	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.2	<= 0.1	0.2	<= 0.1	<= 0.1
291	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	0.8	0.4	<= 0.1	<= 0.1
292	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	1.6	0.8	<= 0.1	0.4
293	0.4	0.8	<= 0.1	0.8	0.4	0.8	1.6	0.2	<= 0.1	<= 0.1
294	<= 0.1	0.2	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4	0.8	0.2	<= 0.1	<= 0.1

[0892]

编 号	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
295	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.8	0.2	0.4	0.8	0.4	<= 0.1	<= 0.1
296	<= 0.1	0.2	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
297	0.2	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1	0.2
298	<= 0.1	0.2	<= 0.1	0.4	0.2	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
299	0.2	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1	0.4
300	0.4	0.8	<= 0.1	0.8	0.4	0.8	0.4	<= 0.1	<= 0.1	0.4
301	0.4	0.8	<= 0.1	0.8	0.4	0.8	0.4	1.6	<= 0.1	0.4
302	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	<= 0.1	0.4
303	0.2	1.6	0.4	1.6	1.6	1.6	1.6	0.4	<= 0.1	0.4
304	0.8	1.6	<= 0.1	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6	<= 0.1	0.4
305	0.8	0.8	0.2	3.1	0.8	1.6	0.8	0.4	<= 0.1	0.4
306	0.8	0.8	0.2	3.1	0.8	0.8	0.8	0.4	<= 0.1	0.4
307	0.8	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.8	0.4	<= 0.1	0.4
308	0.8	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.8	0.4	<= 0.1	0.4
309	0.8	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	1.6	0.4	<= 0.1	0.4
310	1.6	0.8	0.4	3.1	1.6	1.6	1.6	0.4	0.4	0.8
311	0.2	<= 0.1	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
312	0.4	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.8	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
313	0.4	1.6	<= 0.1	1.6	0.4	0.8	0.2	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
314	0.4	1.6	<= 0.1	0.8	0.4	0.8	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
315	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	0.4	<= 0.1	0.4	0.2	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
316	<= 0.1	0.2	<= 0.1	0.8	0.2	0.4	0.2	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
317	0.2	0.4	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	0.2	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
318	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	0.2
319	0.2	0.2	<= 0.1	0.8	0.4	0.4	0.2	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
320	0.2	<= 0.1	<= 0.1	0.8	0.2	0.4	0.2	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
321	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	0.4	0.2	0.2	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
322	0.4	1.6	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	0.4	0.2	<= 0.1	<= 0.1
323	0.2	0.2	<= 0.1	0.8	0.4	0.8	0.2	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
324	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.4	0.4	<= 0.1	0.2
325	0.8	1.6	0.4	3.1	1.6	3.1	1.6	0.8	<= 0.1	0.8
326	3.1	6.3	0.8	12.5	3.1	6.3	3.1	0.4	<= 0.1	0.4

[0893]

编号	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
327	0.8	0.8	<= 0.1	1.6	0.4	0.8	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
328	0.8	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
329	0.8	1.6	<= 0.1	3.1	0.8	1.6	0.8	0.4	<= 0.1	0.4
330	0.8	0.8	0.2	3.1	1.6	1.6	1.6	0.8	<= 0.1	0.4
331	1.6	3.1	0.4	6.3	3.1	6.3	3.1	1.6	0.4	1.6
332	0.4	0.4	<= 0.1	1.6	0.8	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	0.2
333	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.4	0.4	<= 0.1	0.2
334	0.4	0.4	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.4	0.4	<= 0.1	0.2
335	0.4	0.8	<= 0.1	3.1	0.4	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	0.2
336	0.8	0.8	0.2	3.1	1.6	1.6	0.8	1.6	<= 0.1	0.8
337	3.1	3.1	0.8	6.3	6.3	3.1	3.1	1.6	0.2	0.8
338	3.1	6.3	0.8	6.3	3.1	6.3	3.1	0.8	<= 0.1	0.4
339	0.8	1.6	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	0.2
340	0.8	1.6	0.4	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	0.2	0.8
341	0.8	1.6	0.2	3.1	1.6	1.6	1.6	0.8	0.2	0.4
342	1.6	3.1	0.4	6.3	3.1	3.1	1.6	1.6	0.2	0.8
343	3.1	3.1	0.4	6.3	3.1	6.3	3.1	6.3	0.4	1.6
344	0.4	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	0.4
345	0.8	1.6	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.8	0.8	<= 0.1	0.4
346	6.3	6.3	0.8	12.5	6.3	12.5	6.3	3.1	0.4	1.6
347	0.8	1.6	0.2	3.1	1.6	1.6	1.6	0.8	<= 0.1	0.8
348	0.8	0.8	<= 0.1	3.1	0.8	0.8	0.8	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
349	1.6	3.1	0.8	6.3	6.3	3.1	1.6	0.8	<= 0.1	0.4
350	6.3	6.3	1.6	12.5	6.3	6.3	6.3	0.8	<= 0.1	0.4
351	0.4	0.4	<= 0.1	1.6	1.6	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1
352	0.8	0.8	0.2	3.1	1.6	1.6	0.8	0.4	<= 0.1	0.2
353	3.1	6.3	0.8	12.5	6.3	6.3	3.1	1.6	0.4	0.8
354	0.4	0.8	0.2	1.6	1.6	0.8	0.8	0.4	<= 0.1	0.2
355	0.8	1.6	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.8	0.2	<= 0.1	<= 0.1
356	6.3	6.3	3.1	12.5	6.3	12.5	6.3	3.1	0.2	1.6
357	0.8	0.8	<= 0.1	1.6	0.8	1.6	0.8	0.4	<= 0.1	0.2
358	3.1	1.6	0.8	6.3	6.3	6.3	0.8	1.6	0.2	0.8

[0894]

编 号	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
359	0.4	0.2	<= 0.1	0.4	0.2	0.4	<= 0.1	<= 0.1	0.2	<= 0.1
360	0.8	1.6	0.8	6.3	1.6	6.3	0.4	1.6	<= 0.1	0.4
361	3.1	0.8	0.4	3.1	1.6	3.1	0.4	0.4	<= 0.1	0.2
362	3.1	0.8	0.4	3.1	1.6	3.1	0.2	0.4	<= 0.1	0.2
363	6.3	6.3	3.1	25	12.5	25	1.6	3.1	0.4	1.6
364	0.8	0.8	0.2	1.6	0.8	0.8	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1
365	0.8	0.8	0.2	3.1	1.6	1.6	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1
366	0.8	0.8	0.2	1.6	0.8	1.6	0.4	0.4	<= 0.1	0.2
367	0.8	0.8	0.4	3.1	1.6	3.1	0.4	0.4	<= 0.1	0.2
368	0.8	0.8	0.4	1.6	0.8	1.6	0.4	0.4	<= 0.1	0.2
369	0.4	0.2	<= 0.1	0.4	0.4	0.4	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1	<= 0.1
370	0.8	1.6	0.8	3.1	1.6	3.1	0.2	0.4	<= 0.1	0.2
371	1.6	1.6	0.8	3.1	1.6	3.1	0.2	0.2	<= 0.1	0.2
372	6.3	12.5	3.1	25	12.5	25	1.6	1.6	0.4	0.8
373	1.6	3.1	0.4	6.3	3.1	3.1	0.4	0.8	<= 0.1	0.4
374	0.8	0.8	0.4	3.1	1.6	3.1	0.2	0.2	<= 0.1	<= 0.1
375	1.6	3.1	0.8	6.3	3.1	6.3	0.8	1.6	<= 0.1	3.1
376	1.6	3.1	0.8	6.3	3.1	6.3	0.8	1.6	<= 0.1	1.6
378	0.8	0.8	0.4	0.2	0.8	0.8	1.6	<= 0.1	0.4	0.2
379	0.8	1.6	0.8	0.4	1.6	1.6	3.1	<= 0.1	0.4	0.4
380	3.1	6.3	3.1	0.8	3.1	6.3	6.3	0.2	1.6	0.8
381	1.6	3.1	0.4	1.6	1.6	1.6	1.6	<= 0.1	0.2	0.2
382	0.8	1.6	0.8	0.2	0.8	0.8	0.8	<= 0.1	0.4	0.4
383	0.8	1.6	0.8	0.4	1.6	1.6	6.3	<= 0.1	0.8	0.4
384	6.3	12.5	3.1	1.6	6.3	6.3	12.5	0.4	3.1	1.6
385	3.1	6.3	1.6	1.6	3.1	6.3	25	0.2	0.8	0.4
386	12.5	12.5	1.6	1.6	12.5	12.5	50	0.4	1.6	0.4
387	6.3	6.3	3.1	1.6	6.3	3.1	25	0.4	1.6	0.2
388	0.4	0.8	0.8	0.2	0.8	0.8	3.1	<= 0.1	0.2	<= 0.1
389	0.8	1.6	0.8	0.4	1.6	1.6	3.1	<= 0.1	0.4	0.4
390	0.4	1.6	0.8	0.2	0.8	0.8	3.1	<= 0.1	0.4	0.2
391	0.4	0.4	0.4	<= 0.1	0.4	0.4	1.6	<= 0.1	0.4	<= 0.1
392	0.4	0.4	0.4	<= 0.1	0.4	0.4	1.6	<= 0.1	0.4	<= 0.1
393	0.8	1.6	0.8	0.4	6.3	6.3	6.3	0.2	0.8	0.4
394	3.1	6.3	1.6	0.8	3.1	3.1	6.3	0.2	0.8	0.4

[0895]

编 号	MH 6357	MH 6374	MH 10720	MH 12587	MH 13065	MH 13093	PM 6267	PM 6391	PM 10775	PM 12080
395	0.4	0.8	0.4	0.2	0.8	0.8	3.1	<=0.1	0.2	0.2
396	1.6	1.6	1.6	0.4	3.1	3.1	12.5	<=0.1	0.8	0.4
398	6.3	6.3	6.3	1.6	12.5	25	25	0.2	3.1	1.6
399	3.1	6.3	1.6	1.6	6.3	6.3	25	<=0.1	0.8	0.4
400	0.8	1.6	1.6	0.2	1.6	1.6	3.1	<=0.1	0.8	0.4
401	1.6	1.6	3.1	0.4	1.6	1.6	6.3	0.2	1.6	0.8
402	6.3	12.5	6.3	1.6	6.3	6.3	50	0.8	3.1	1.6
403	25	12.5	12.5	6.3	25	25	100	0.8	6.3	3.1
404	12.5	12.5	6.3	3.1	25	50	25	0.4	3.1	1.6
405	25	50	6.3	12.5	0.8	25	100	0.8	3.1	0.8
406	12.5	25	6.3	1.6	25	12.5	25	0.2	3.1	3.1
407	3.1	6.3	6.3	1.6	6.3	6.3	25	0.2	1.6	0.8
408	1.6	1.6	1.6	0.4	1.6	1.6	6.3	<=0.1	0.8	0.4
410	0.8	1.6	1.6	0.4	1.6	1.6	6.3	<=0.1	0.8	0.4
411	0.4	0.8	0.8	0.2	0.8	0.8	3.1	<=0.1	0.4	0.2
412	1.6	1.6	1.6	0.4	1.6	1.6	6.3	<=0.1	0.4	0.2
413	12.5	12.5	3.1	6.3	6.3	25	50	0.2	0.4	0.4
414	0.8	1.6	0.8	0.4	0.8	1.6	6.3	<=0.1	0.4	<=0.1
415	0.4	0.8	0.4	0.2	0.4	0.4	1.6	<=0.1	<=0.1	<=0.1

[0896]

[0897] NT=未测试。

[0898] 实施例14

[0899] 代表性化合物的体外药敏试验

[0900] 针对不同物种的细菌分离物测试本发明的代表性化合物的体外活性：

[0901] 根据CLSI文件VET01-A4,通过微量肉汤稀释法测定根据本发明的化合物的最小抑制浓度(MIC)。

[0902] 使用含有试验化合物的二倍稀释系列的微量稀释盘用于试验。

[0903] 根据CLSI文件VET01-S3解释MIC结果。将通过肉眼检测没有可见生长(即无浊度)的化合物的最低浓度记录为MIC。

[0904] 测试以下病原体/菌株：

ID	物种	Ext. 参考编号	备注
MH 6357	溶血曼海姆菌	M7/2	参考菌株 (牛感染菌株)
MH 6374	溶血曼海姆菌	ATCC 33396	参考菌株
PM 6267	多杀性巴氏杆菌	P 2225 (L386)	参考菌株 (小鼠感染菌株)
PM 6391	多杀性巴氏杆菌	ATCC 43137	参考菌株
SA 5816	金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	2139	乳腺炎区域分离菌株
[0905]	SA 6114	金黄色葡萄球菌	ATCC 29213 参考菌株
	MH 10720	溶血曼海姆菌	154 BRD 区域分离菌株
	MH 12180	溶血曼海姆菌	KLI-02944 BRD 区域分离菌株
	MH 12587	溶血曼海姆菌	1071 BRD 区域分离菌株, 大环内酯类耐药性: erm+, E+
	PM 10775	多杀性巴氏杆菌	080130003051 BRD 区域分离菌株
	PM 12080	多杀性巴氏杆菌	IV102277-0093 BRD 区域分离菌株
	PM 14426	多杀性巴氏杆菌	0006-439 BRD 区域分离菌株 大环内酯类耐药的
	AB 15919	鲍曼不动杆菌	IV369-2012 皮炎区域分离菌株
	AB 16496	鲍曼不动杆菌	ATCC 19606 参考菌株

[0906] 实施例15

[0907] 在不同的欧洲国家收集的对从罹患呼吸道疾病的猪和牛的呼吸道分离的细菌的体外活性

[0908] 测定了化合物对在不同的欧洲国家收集的 20 株胸膜肺炎放线杆菌 (*Actinobacillus (A.) pleuropneumoniae*) 的分离菌株、20 株支气管败血波氏杆菌 (*Bordetella (B.) bronchiseptica*)、20 株睡眠嗜组织菌 (*Histophilus (H.) somni*)、40 株溶血曼海姆菌 (*Mannheimia (M.) haemolytica*) 和 40 株多杀性巴氏杆菌 (*Pasteurella (P.) multocida*) 的体外活性。所有细菌均分离自罹患呼吸道疾病的猪和牛的呼吸道。按照不同供应商的说明,所有分离菌株在流行病学上不相关。

[0909] 根据 CLSI 文件 VET01-A4, 通过微量肉汤稀释法测定根据本发明的化合物的最小抑制浓度 (MIC)。

[0910] 使用含有试验化合物的二倍稀释系列的微量稀释盘用于试验。

[0911] 根据 CLSI 文件 VET01-S3 解释 MIC 结果。将通过肉眼检测没有可见生长 (即无浊度) 的化合物的最低浓度记录为 MIC。MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 表示最少 50% 或 90% 的分离菌株被抑制的浓度。

[0912] 实施例16

[0913] 分离自罹患呼吸道疾病的猪的呼吸道的副猪嗜血杆菌的体外活性

[0914] 测定了本发明的代表性化合物对副猪嗜血杆菌的 15 株分离菌株的体外活性。所有菌株均分离自不同欧洲国家的猪的呼吸道。

[0915] 通过使用具有如下修改的根据 CLSI 文件 VET01-A4 [1] 的琼脂稀释方法测定所有分离菌株的 MIC: 使用 GC 琼脂基础代替 Mueller-Hinton 琼脂基础用于制备琼脂稀释板。

[0916] 根据 CLSI 文件 VET01-S3 解释结果。MIC 是抗微生物剂的完全抑制集落形成的最低

浓度,忽略单个菌落或由接种物引起的薄雾。

[0917] 实施例17:

[0918] 测定在具有多杀性巴氏杆菌的小鼠败血症模型中的体内效力

[0919] 该研究的目的在于确定在具有多杀性巴氏杆菌的败血症小鼠模型中皮下(SC)施用后抗菌化合物的体内功效。

[0920] 材料和方法

[0921] 将BALB/c小鼠分配为由6只小鼠组成的组。所有组(不包括未感染的对照组)的小鼠用 3.2×10^2 CFU(集落形成单位)多杀性巴氏杆菌L386, 血清型A:14, 每只动物以0.2mL PBS, 腹膜内(IP)感染。

[0922] 未感染的对照组小鼠腹膜内接受0.2mL无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0923] 感染后1小时, 用本发明化合物的1mg/mL溶液(在Captisol®在PBS中的10%溶液中)以10 mg/kg体重皮下治疗小鼠。阴性对照组仅用0.2mL盖伦稀释剂SC治疗。在阳性对照组中, 将恩诺沙星用于商业制剂*ad usum veterinarium* (Baytril® 2.5 %, Bayer Animal Health)中, 将其用用于注射的生理盐水稀释以达到1mg/mL的浓度, 并且以10 mg/kg 体重的剂量施用。观察感染的临床时间进程。

[0924] 在动物期(D+2)结束时记录小鼠的存活。在此时间点, 对所有剩余的小鼠实施安乐死。从该研究的所有动物中, 取出肝组织样品用于细菌的定量再分离。

[0925] 结果:

[0926] “小鼠存活”表示在体内期(D+2)结束时存活的动物的数目(x / 6)

[0927] “细菌学治愈”表示没有细菌被从肝组织中再分离出来(LOQ = 100CFU/g组织)。下表5-1显示了本发明代表性化合物的结果。

表5-1:

	存活动物的数目			细菌学治愈的动物的数目				
	6只中4只	6只中5只	6只中6只	6只中2只	6只中3只	6只中4只	6只中5只	6只中6只
[0928]	C.236				C.236			
	C.237			C.237				
	C.255					C.255		
		C.256						
		C.259					C.259	
		C.267					C.267	
	C.269			C.269				
		C.270				C.270		
		C.274			C.274			
	C.261				C.261			
	C.292				C.292			
	C.311				C.311			
	C.313					C.313		
	C.319				C.319			

[0929] 实施例18

[0930] 在溶血曼海姆菌牛肺部感染模型中皮下治疗的抗感染功效

[0931] 材料和方法

[0932] 将15只大约4个月大的雄性荷斯坦黑色花斑牛犊随机分配到研究组中, 确保体重分布均等。在D-1, 动物体重约为98-133.5 kg。

[0933] 在第0天,通过气管内滴注约300mL的溶血曼海姆菌 PBS悬浮液来感染牛犊,该悬浮液含有约 3×10^9 CFU 的在对数晚期阶段的溶血曼海姆菌。

[0934]	物种	参考 编号	血清 类型	ID	来源/描述
	溶血曼海姆菌	M7/2	A:1	6357	分离自牛, 英国

[0935] 感染后1小时,对三只动物各自以10 mg/kg BW的剂量,通过皮下(SC)施用在用于注射的30 % (w/v) Captisol®水溶液中的本发明的化合物进行治疗。

[0936] 将各自的剂量体积注射到胸壁的侧面。超过10mL的注射体积被分成一份10mL施用于左侧,其余部分施用于另一侧上的不同注射部位。一个对照组中的动物用商购可得的恩诺沙星溶液((Baytril ® 10%, Bayer Animal Health)以10mg / kg BW的推荐剂量进行治疗。第二对照组用盖伦稀释剂(30 % (w/v) Captisol®, 溶于水中)作为安慰剂进行治疗。

[0937] 观察动物的临床参数两天。测量食物消耗量。在以下时间点从12只动物收集单个个体血液样品: D-1(给药前)、施用后30分钟、2、4、6、24小时和D2(约45小时)。第2天采血后,将感染牛屠宰。称重肺部。从形态上观察肺状态和肺部评分。

[0938] 在尸体剖检用测试项目或阳性对照治疗的动物时,收集上皮内衬液体(ELF)、肺组织和另外的肝和肾组织的样品。从各肺部的左和右支气管提取两个细菌学拭子(swabs)。

[0939] 通过将无菌纸条尾部在气管分叉后面直接插入左和右支气管中的支气管粘膜上并使其被支气管流体润湿来收集上皮内衬液。将纸条留在原位(放在支气管粘膜上)约1分钟,然后放回塑料容器中。

[0940] 从每个肺部通过从至少两个位置裁剪,一个来自形态上未改变的组织,一个来自病理形态变化的区域的边缘,来收集两个组织样本。

[0941] 使用HPLC-MS/MS方法分别分析血浆、ELF、肺组织和其它组织样品的本发明化合物和恩诺沙星/环丙沙星的浓度。

[0942] 实施例 19

[0943] 在溶血曼海姆菌牛肺部感染模型中皮下治疗的抗感染功效

[0944] 除非另有说明,否则如实施例16中所述进行研究。

[0945] 在第0天,通过气管内滴注约300mL溶血曼海姆菌PBS悬浮液感染牛犊,所述悬浮液含有约 4×10^9 CFU在对数晚期阶段的溶血曼海姆菌。

[0946] 感染后1小时,对3只动物各自通过单次皮下注射10mg/kg本发明化合物,F40 (80mg/mL,在10%泊洛沙姆188中)进行治疗。

[0947] 实施例 20

[0948] 在溶血曼海姆菌牛肺部感染模型中皮下治疗的抗感染功效

[0949] 材料和方法

[0950] 除非另有说明,否则如实施例15中所述进行研究。

[0951] 在第0天,通过气管内滴注约300mL溶血曼海姆菌 PBS悬浮液感染牛犊,所述悬浮液含有约 4×10^9 CFU在对数晚期阶段的溶血曼海姆菌。

[0952] 1小时后,对3只动物各自用10mg/kg本发明化合物(80mg/mL,在10%泊洛沙姆188中)进行治疗。