



(10) 授权公告号 CN 110049970 B

(45) 授权公告日 2023.04.11

(21) 申请号 201780074911.0

(22) 申请日 2017.10.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110049970 A

(43) 申请公布日 2019.07.23

(30) 优先权数据
1617064.9 2016.10.07 GB(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.06.03(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/075567 2017.10.06(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/065611 EN 2018.04.12(73) 专利权人 牛津药物设计有限公司
地址 英国大伦敦(72) 发明人 保罗·威廉·芬 迈克尔·查尔顿
格雷·埃德蒙
艾加尔斯·吉尔格森斯
艾纳斯·洛萨(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 安佳宁(51) Int. Cl.
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 239/38 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 213/16 (2006.01)
C07D 307/64 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07C 15/04 (2006.01)(56) 对比文件
WO 2016129983 A1, 2016.08.18

审查员 府莹

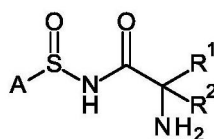
权利要求书11页 说明书94页

(54) 发明名称

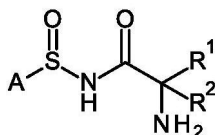
作为细菌氨酰-tRNA合成酶抑制剂的2-氨基-N-(芳基亚磺酰基)-乙酰胺化合物

(57) 摘要

本发明总体上涉及治疗化合物的领域。更具具体地,本发明涉及尤其抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,LeuRS)的某些2-氨基-N-(芳基亚磺酰基)-乙酰胺化合物。本发明还涉及包含此类化合物的药物组合物,以及此类化合物和组合物在体外和体内在以下方面中的用途:抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶,治疗通过抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶而得以改善的病症,治疗细菌感染,等等。



1. 化合物, 其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐:



其中:

-A独立地是-A^C或-A^H;

-A^C独立地是苯基或萘基, 并且被一个或多个取代基-R^X任选地取代;

-A^H是噻吩基, 并且被一个或多个取代基-R^X任选地取代;

每个-R^X独立地选自:

-R^{XX}、-R^{XXU}、-R^{XXV}、-R^{XXH},

-F、-Cl、-Br、-I,

-OR^{XX},

-L^{XX}-OR^{XX},

-CF₃、-OCF₃,

-NH₂、-NHR^{XX}、-NR^{XX}₂,

-C(=O)OR^{XX},

-SR^{XX}、-CN和-NO₂;

每个-R^X独立地选自-F和-Cl;

每个-L^{XX}-是-CH₂-;

每个-R^{XX}独立地是直链或支链的饱和C₁₋₄烷基或苯基;

每个-R^{XXU}是直链或支链的C₂₋₄烯基;

每个-R^{XXV}是直链或支链的C₂₋₄炔基;

每个-R^{XXH}是吡唑基, 并且被一个或多个基团-R^{XMM}任选地取代;

每个-R^{XN}是直链或支链的饱和C₁₋₄烷基;

每个-R^{XMM}是直链或支链的饱和C₁₋₄烷基;

-R¹是-R¹¹;

-R¹¹是-R^{11A};

-R^{11A}独立地是:

-R^{A1}、-R^{A4}或-L^A-R^{A4};

-R^{A1}是直链或支链的饱和C₁₋₆烷基, 并且被一个或多个基团-R^{AA2}任选地取代;

每个-R^{A4}是苯基;

-L^A-是-CH₂-;

每个-R^{AA2}独立地为-SR^{AA};

每个-R^{AA}是直链或支链的饱和C₁₋₄烷基;

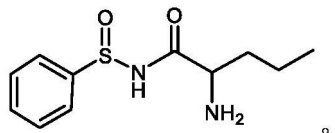
-R²独立地是-H或-R²²;

-R²²是-R^{22C};

-R^{22C}是-R^{C1}; 以及

-R^{C1}是直链或支链的饱和C₁₋₆烷基;

前提条件是：所述化合物不是下式的化合物或其药学上可接受的盐：

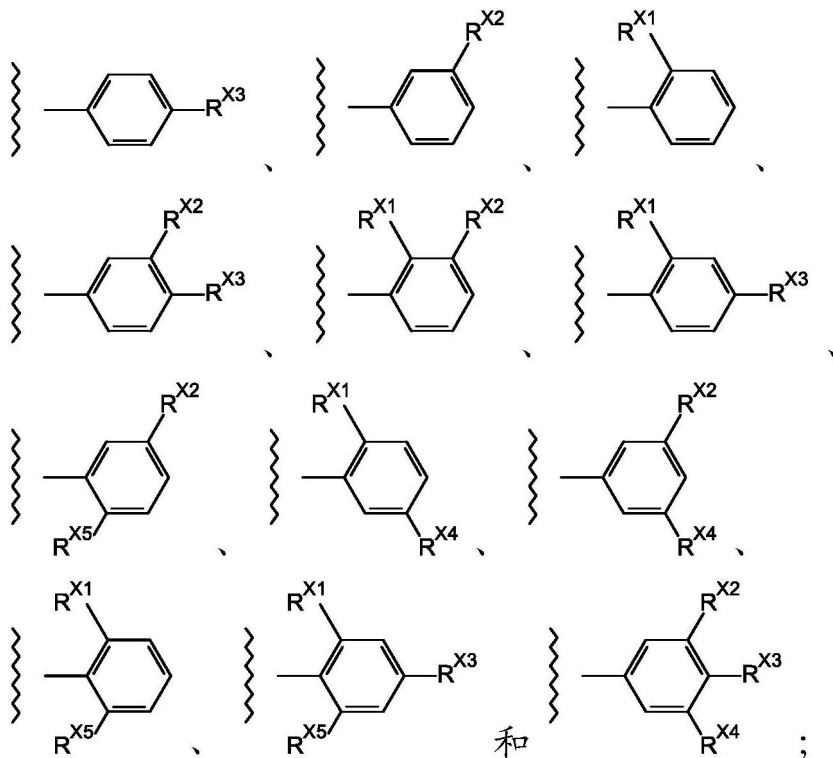


2. 根据权利要求1所述的化合物，其中-A是-A^C。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中-A是-A^H。

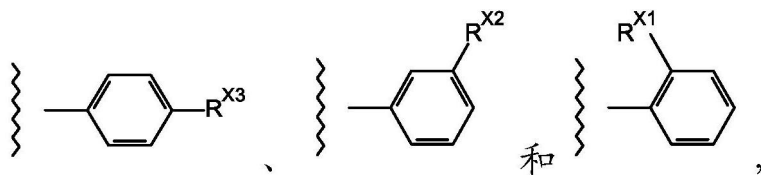
4. 根据权利要求2所述的化合物，其中-A^C是苯基，并且被一个或多个取代基-R^X任选地取代。

5. 根据权利要求2所述的化合物，其中-A^C独立地选自：



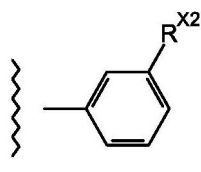
其中每个-R^{X1}、-R^{X2}、-R^{X3}、-R^{X4}、-R^{X5}和-R^{X6}独立地如针对-R^X所定义。

6. 根据权利要求2所述的化合物，其中-A^C独立地选自：



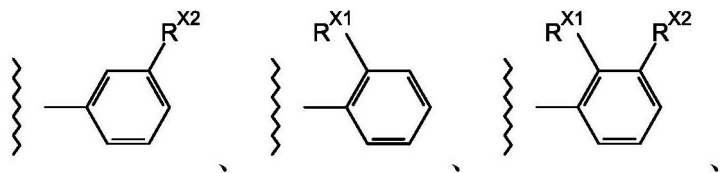
其中每个-R^{X1}、-R^{X2}和-R^{X3}独立地如针对-R^X所定义。

7. 根据权利要求2所述的化合物，其中-A^C是：



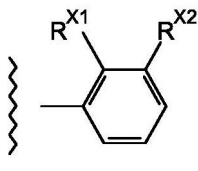
其中-R^{X2}独立地如针对-R^X所定义。

8. 根据权利要求2所述的化合物,其中 $-A^C$ 独立地选自:



其中每个 $-R^{X1}$ 和 $-R^{X2}$ 独立地如针对 $-R^X$ 所定义。

9. 根据权利要求2所述的化合物,其中 $-A^C$ 是:



其中每个 $-R^{X1}$ 和 $-R^{X2}$ 独立地如针对 $-R^X$ 所定义。

10. 根据权利要求2所述的化合物,其中每个 $-R^X$ 如果存在的话,独立地选自:

$-R^{XX}$ 、 $-R^{XXU}$ 、 $-R^{XXV}$ 、 $-R^{XXH}$,

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,

$-OR^{XX}$,

$-CF_3$ 、 $-OCF_3$,

$-NH_2$ 、 $-NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XX}_2$,

$-C(=O)OR^{XX}$,

$-SR^{XX}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 。

11. 根据权利要求2所述的化合物,其中每个 $-R^X$ 如果存在的话,独立地选自:

$-R^{XX}$ 、 $-R^{XXU}$ 、 $-R^{XXV}$,

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,

$-OR^{XX}$,

$-CF_3$ 、 $-OCF_3$,

$-NH_2$ 、 $-NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XX}_2$,

$-C(=O)OR^{XX}$,

$-SR^{XX}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 。

12. 根据权利要求2所述的化合物,其中每个 $-R^X$ 如果存在的话,独立地选自:

$-R^{XX}$,

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,

$-OR^{XX}$,

$-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 。

13. 根据权利要求3所述的化合物,其中每个 $-R^X$ 如果存在的话,为 $-F$ 。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其中 $-R^{11A}$ 是 $-R^{A1}$ 。

15. 根据权利要求14所述的化合物,其中 R^{A1} 是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-iBu$ 、 $-sBu$ 或 $-tBu$;并且被一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 任选地取代。

16. 根据权利要求14所述的化合物,其中 R^{A1} 是 $-iBu$;并且被一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 任选地取代。

17. 根据权利要求14所述的化合物, 其中 R^{A1} 是-iPr; 并且被一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 任选地取代。

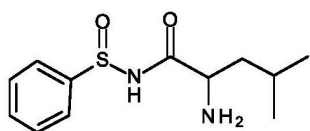
18. 根据权利要求14所述的化合物, 其中 R^{A1} 是-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu或-tBu。

19. 根据权利要求14所述的化合物, 其中 $-R^{A1}$ 是-iBu。

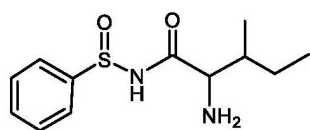
20. 根据权利要求14所述的化合物, 其中 $-R^{A1}$ 是-iPr。

21. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $-R^2$ 是-H。

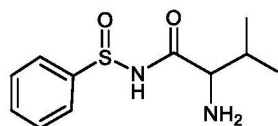
22. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐:



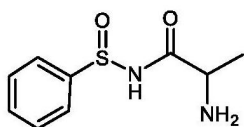
(ANASA-001)、



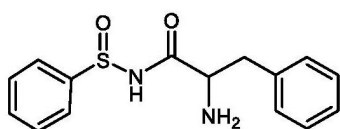
(ANASA-003)、



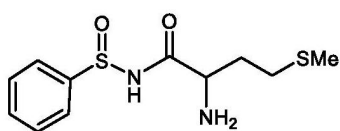
(ANASA-004)、



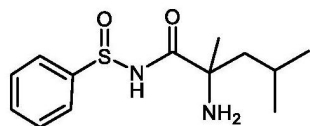
(ANASA-005)、



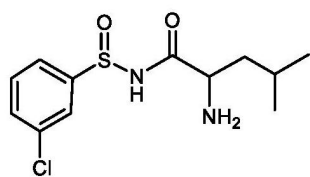
(ANASA-007)、



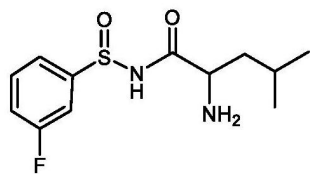
(ANASA-012)、



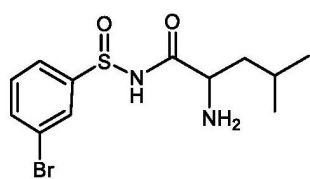
(ANASA-021)、



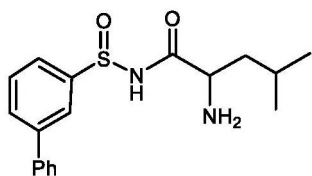
(ANASA-024)、



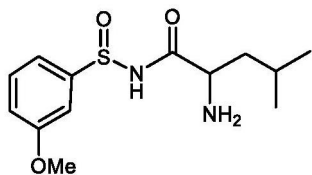
(ANASA-025)、



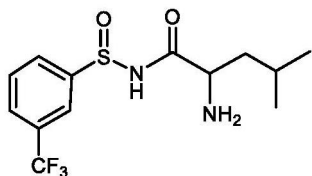
(ANASA-026)、



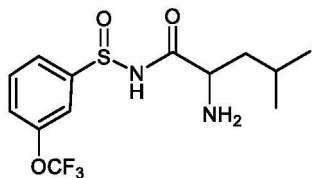
(ANASA-027)、



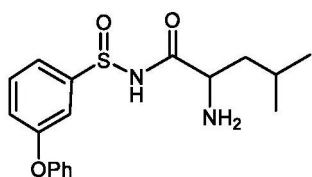
(ANASA-028)、



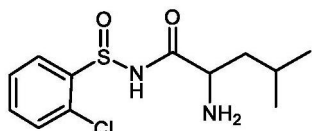
(ANASA-029)、



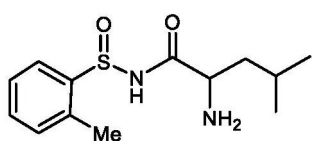
(ANASA-030)、



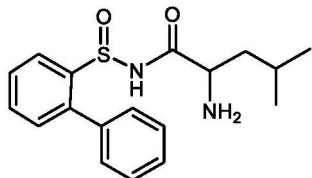
(ANASA-031)、



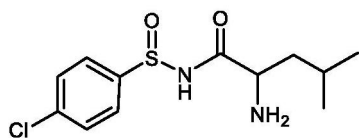
(ANASA-036)、



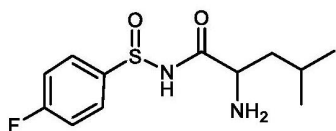
(ANASA-037)、



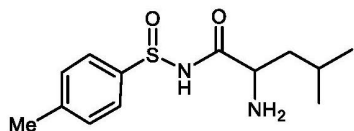
(ANASA-038)、



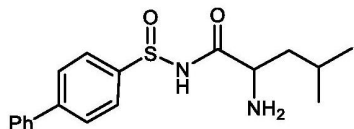
(ANASA-039)、



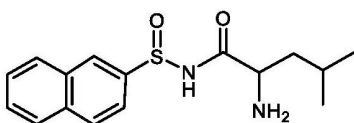
(ANASA-040)、



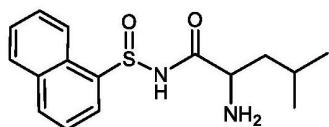
(ANASA-041)、



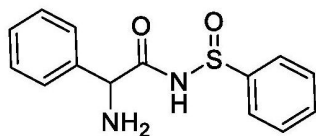
(ANASA-042)、



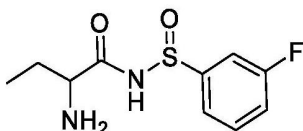
(ANASA-043)、



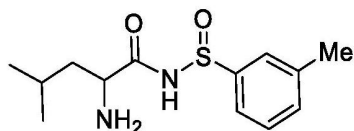
(ANASA-044)、



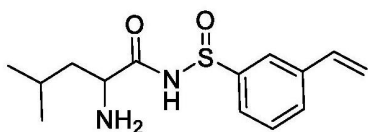
(ANASA-052)、



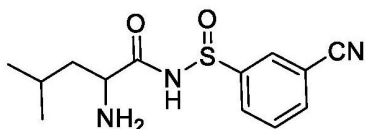
(ANASA-053)、



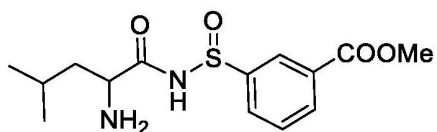
(ANASA-054)、



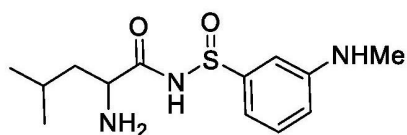
(ANASA-055)、



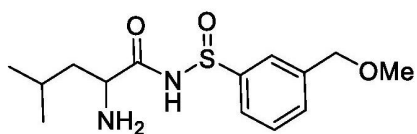
(ANASA-056)、



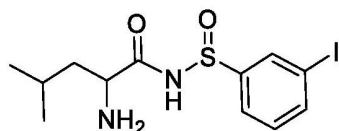
(ANASA-057)、



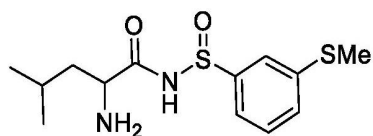
(ANASA-058)、



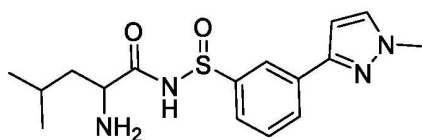
(ANASA-059)、



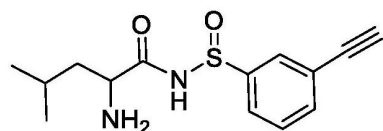
(ANASA-060)、



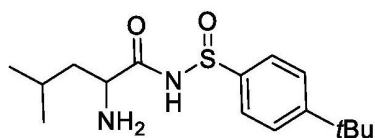
(ANASA-061)、



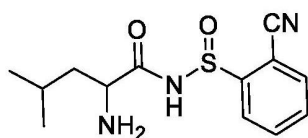
(ANASA-062)、



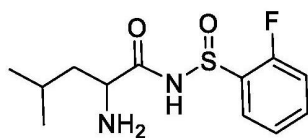
(ANASA-063)、



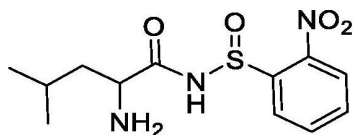
(ANASA-064)、



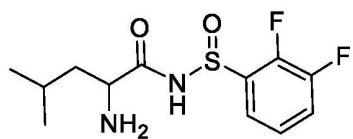
(ANASA-065)、



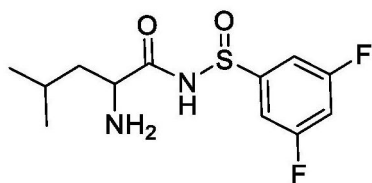
(ANASA-066)、



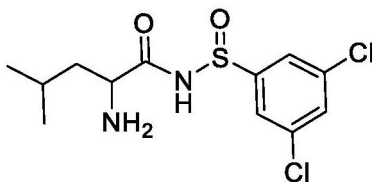
(ANASA-067)、



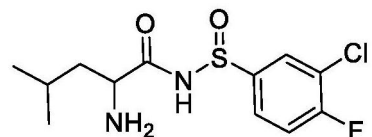
(ANASA-068)、



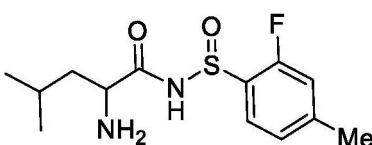
(ANASA-069)、



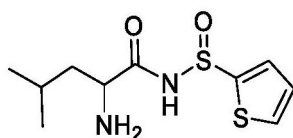
(ANASA-070)、



(ANASA-071)、

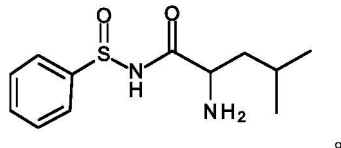


(ANASA-072) 和



(ANASA-073)。

23. 根据权利要求1所述的化合物,其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐:



24. 根据权利要求1所述的化合物,其中形成亚砷基团的一部分的硫原子呈(R)构型。

25. 根据权利要求1所述的化合物,其中形成亚砷基团的一部分的硫原子呈(S)构型。

26. 根据权利要求1所述的化合物,其中-R¹和-R²所连接的碳原子呈(R)构型。

27. 根据权利要求1所述的化合物,其中-R¹和-R²所连接的碳原子呈(S)构型。

28. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

形成亚砷基团的一部分的硫原子呈(R)构型;

并且

-R¹和-R²所连接的碳原子呈(S)构型。

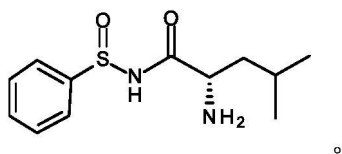
29. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

形成亚砷基团的一部分的硫原子呈(S)构型;

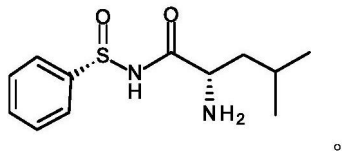
并且

-R¹和-R²所连接的碳原子呈(S)构型。

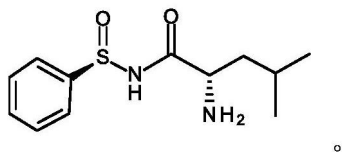
30. 根据权利要求1所述的化合物,其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐:



31. 根据权利要求1所述的化合物,其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐:



32. 根据权利要求1所述的化合物,其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐:



33. 药物组合物,其包含根据权利要求1至32中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

34. 制备药物组合物的方法,所述方法包括将根据权利要求1至32中任一项所述的化合物与药学上可接受的载体或稀释剂混合的步骤。

35. 根据权利要求1至32中任一项所述的化合物在制造用于治疗通过抑制细菌氨酰-tRNA合成酶而得以改善的人体或动物体的病症的药物中的用途。

36. 根据权利要求1至32中任一项所述的化合物在制造用于治疗细菌感染的药物中的用途。

37. 根据权利要求36所述的用途,其中所述细菌是革兰氏阳性细菌。

38. 根据权利要求36所述的用途,其中所述细菌是革兰氏阴性细菌。

39. 根据权利要求36所述的用途,其中所述细菌是需氧细菌。

40. 根据权利要求36所述的用途,其中所述细菌是厌氧细菌。

41. 根据权利要求36所述的用途,其中所述细菌是细胞内细菌。

42. 根据权利要求36所述的用途,其中所述细菌是:

葡萄球菌属;

肠球菌属;

链球菌属;

嗜血杆菌属;

莫拉菌属;

埃希氏菌属;

分枝杆菌属;

衣原体;

立克次体;或

支原体。

43. 根据权利要求42所述的用途,其中所述细菌是:

金黄色葡萄球菌;

粪肠球菌；
肺炎链球菌；
流感嗜血杆菌；
卡他莫拉菌；
大肠杆菌；
结核分枝杆菌；
沙眼衣原体；
普氏立克次体；或
肺炎支原体。

44. 根据权利要求36所述的用途，其中所述感染是：

中枢神经系统感染；
外耳感染；
中耳感染；
鼻窦感染；
眼部感染；
口腔感染；
上呼吸道感染；
下呼吸道感染；
泌尿生殖道感染；
尿道感染；
腹腔内感染；
胃肠道感染；
妇科感染；
败血病；
骨或关节感染
皮肤或皮肤结构感染；
细菌性心内膜炎；或
烧伤感染。

45. 根据权利要求44所述的用途，其中所述感染是：

急性中耳炎；或
牙齿、牙龈或粘膜的感染。

作为细菌氨酰-tRNA合成酶抑制剂的2-氨基-N-(芳基亚磺酰基)-乙酰胺化合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请涉及于2016年10月07日提交的英国专利申请号1617064.9,所述专利的内容以引用方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及治疗化合物的领域。更具体地,本发明涉及尤其抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,LeuRS)的某些2-氨基-N-(芳基亚磺酰基)-乙酰胺化合物。本发明还涉及包含此类化合物的药物组合物,以及此类化合物和组合物在体外和体内在以下方面中的用途:抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶,治疗通过抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶而得以改善的病症,治疗细菌感染,等等。

背景技术

[0004] 本文引用了许多出版物,以便更全面地描述和公开本发明以及本发明所属领域的现有技术。这些参考文献中的每一篇均以引用方式整体并入本公开,其程度如同每个单独的参考文献被具体和单独地指出以引用方式并入。

[0005] 在整个说明书,包括随后的权利要求书中,除非上下文另有要求,否则词语“包括”以及诸如“包含”和“含有”的变型将被理解为意指包括所述整体或步骤或者整体或步骤的组,但不排除任何其他整体或步骤或者整体或步骤的组。

[0006] 必须指出,除非上下文另外明确地规定,否则如在说明书和所附权利要求书中使用,单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括复数指示物。因此,例如,提到“药物载体”包括两种或更多种此类载体的混合物等等。

[0007] 在本文中,范围可以表示为从“约”一个具体值和/或至“约”另一个具体值。当表示这种范围时,另一个实施方案包括从一个具体值和/或至另一个具体值。类似地,在通过使用先行词“约”将值表示为近似值时,应理解具体值形成另一个实施方案。

[0008] 本公开包括可用于理解本发明的信息。并不承认本文提供的任何信息是现有技术,或与目前要求保护的发明有关,或并不承认明确地或隐含地引用的任何出版物是现有技术。

[0009] 细菌氨酰-tRNA合成酶

[0010] 对目前使用的抗菌药物存在的广泛抗性促使人们寻找能缓慢或完全阻断抗性发展的新型化学治疗剂。这可以通过靶向功能性细菌蛋白质来实现,功能性细菌蛋白质的突变导致细菌适应性的降低。

[0011] 称为氨酰-tRNA合成酶(aaRS)的细菌酶已被公认为药物开发的此类分子靶标。参见,例如Gadakh等人,2012;Vondenhoff等人,2011;和Pham等人,2014。

[0012] 氨酰-tRNA合成酶(aaRS)家族的酶催化蛋白质性氨基酸加入其同源tRNA。产物氨

酰-tRNA参与核糖体中信使RNA翻译成蛋白质这一过程。aaRS机制如下进行：它结合ATP和相应的氨基酸并形成氨酰-腺苷酸中间体，释放无机焦磷酸盐 (PPi)。腺苷酸-aaRS复合物结合适当的tRNA分子，并且氨基酸从氨酰-AMP转移至3'末端的最后tRNA核苷酸的2'-OH或3'-OH。

[0013] 该机制可归纳为以下反应系列：

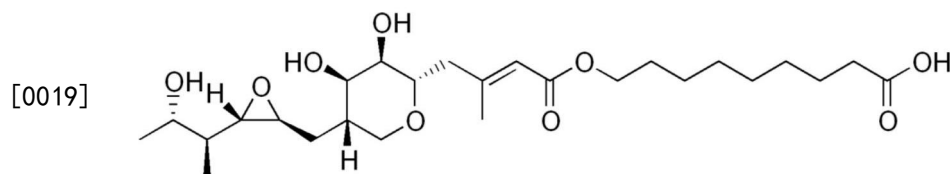
[0014] 氨基酸+ATP→氨酰-AMP+PPi

[0015] 氨酰-AMP+tRNA→氨酰-tRNA+AMP

[0016] 已知两类氨酰-tRNA合成酶 (aaRS)：“I类” (具有两个高度保守的序列基序，并且在tRNA上的末端腺苷核苷酸的2'-OH处氨酰化) 和“II类” (具有三个高度保守的序列基序，并且在tRNA上的末端腺苷的3'-OH处氨酰化)。已知的氨酰-tRNA合成酶包括：丙氨酰-tRNA合成酶；精氨酰-tRNA合成酶；天冬氨酰-tRNA合成酶；谷氨酰-tRNA合成酶；甘氨酰-tRNA合成酶；组氨酰-tRNA合成酶；异亮氨酰-tRNA合成酶；亮氨酰-tRNA合成酶；赖氨酰-tRNA合成酶；甲硫氨酰-tRNA合成酶；苯丙氨酰-tRNA合成酶；丝氨酰-tRNA合成酶；苏氨酰-tRNA合成酶；色氨酰-tRNA合成酶；酪氨酰-tRNA合成酶；和缬氨酰-tRNA合成酶。

[0017] 细菌氨酰-tRNA合成酶 (aaRS) 具有如下几个特征，使其成为有前景的广谱抗菌药物靶标：它们对于生存力是必需的，存在于所有细菌病原体中，并且在许多情况下与其真核生物对应物具有足够大的结构差别使得可以进行选择性靶向 (参见，例如Hurdle等人，2005；Ochsner等人，2007)。此外，在化学上和临床上都有验证表明这些酶可用作抗菌化学疗法的靶标。

[0018] 然而，尽管这一族靶标具有潜在的前景，但迄今为止只有一种具有相对有限的适应症的aaRS抑制剂被批准用于控制细菌感染。具体地，莫匹罗星 (mupirocin) (也称为百多邦 (Bactroban) 和Centany；如下所示) 是异亮氨酰-tRNA合成酶的抑制剂，其已被批准用作鼻部金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 去移生化的局部药物以及用于治疗浅表皮感染 (参见，例如Laupland等人，2003)。



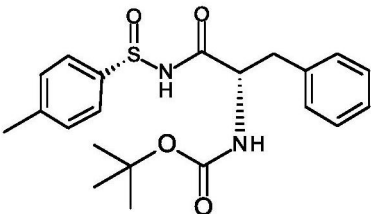
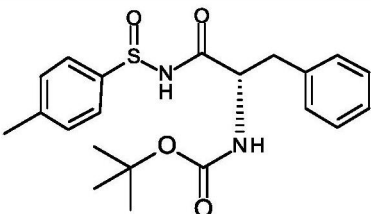
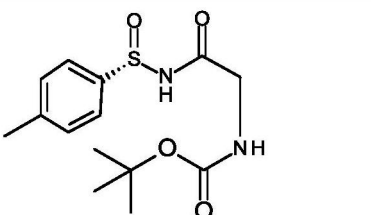
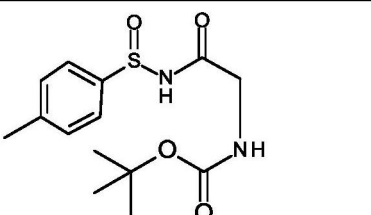
[0020] 已开发出几种针对其他细菌tRNA合成酶的抑制剂；然而，到目前为止，这些抑制剂还尚未被批准在医学中使用。

[0021] 本发明人已经鉴定出细菌氨酰-tRNA合成酶 (具体是细菌亮氨酰-tRNA合成酶) 的一类新型小分子抑制剂，这些抑制剂可用于治疗一系列疾患，包括细菌感染。

[0022] 已知化合物

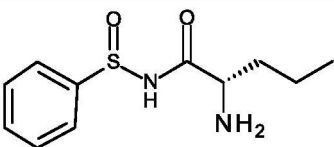
[0023] 看起来以下化合物是已知的 (参见，例如Savile等人，2005)。

[0024]

代码	结构	登记号
P01		847980-66-9
P02		847980-39-6
P03		847980-65-8
P04		847980-38-5

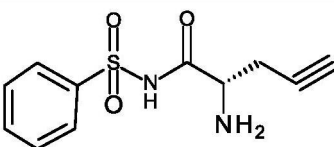
[0025] Cottrell等人,2005描述了作为用于合成某些丝氨酸蛋白酶抑制剂的化学中间体的以下化合物(参见,例如其中第87页的方案19)。

[0026]

代码	结构	登记号
P05		

[0027] Duron等人,2014描述了作为用于合成某些胱硫醚-γ-裂解酶(CSE)抑制剂的化学中间体的以下化合物(参见,例如其中第75页的实施例8中的化合物31) (砜(sulfone)化合物,非亚磺酰(sulfine)化合物)。

[0028]

代码	结构	登记号
P06		

发明内容

[0029] 本发明的一个方面涉及如本文所述的某些2-氨基-N-(芳基亚磺酰基)-乙酰胺化合物(在本文中称为ANASA化合物)。

[0030] 本发明的另一方面涉及一种组合物(例如药物组合物),所述组合物包含如本文所述的ANASA化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0031] 本发明的另一方面涉及一种制备组合物(例如药物组合物)的方法,所述方法包括混合如本文所述的ANASA化合物和药学上可接受的载体或稀释剂的步骤。

[0032] 本发明的另一方面涉及一种在体外或体内抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,LeuRS;等等)的方法,所述方法包括使所述合成酶与有效量的如本文所述的ANASA化合物接触。

[0033] 本发明的另一方面涉及一种在体外或体内抑制(例如选择性地抑制)细胞(例如细菌细胞)中的细菌氨酰-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,LeuRS;等等)功能的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的如本文所述的ANASA化合物接触。

[0034] 本发明的另一方面涉及一种如本文所述的ANASA化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体的方法,例如用于治疗如本文所述的病症(例如疾病)的方法。

[0035] 本发明的另一方面涉及如本文所述的ANASA化合物在制造例如用于治疗的方法,例如用于治疗如本文所述的病症(例如疾病)的方法的药物中的用途。

[0036] 本发明的另一方面涉及一种治疗方法,例如一种治疗如本文所述的病症(例如疾病)的方法,所述方法包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的如本文所述的ANASA化合物,所述ANASA化合物优选为药物组合物的形式。

[0037] 在一个实施方案中,所述治疗是对通过抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,LeuRS)而得以改善的人体或动物体病症的治疗。

[0038] 在一个实施方案中,所述治疗是对细菌感染的治疗。

[0039] 本发明的另一方面涉及一种药盒,所述药盒包括(a)如本文所述的ANASA化合物,其优选作为药物组合物提供并且提供于合适的容器中和/或具有合适的包装;(b)使用说明书,例如关于如何施用所述化合物的书面说明书。

[0040] 本发明的另一方面涉及一种通过如本文所述的合成方法或包括如本文所述的合成方法的方法可获得的ANASA化合物。

[0041] 本发明的另一方面涉及一种通过如本文所述的合成方法或包括如本文所述的合成方法的方法获得的ANASA化合物。

[0042] 本发明的另一方面涉及如本文所述的新型中间体,其适用于本文所述的合成方法。

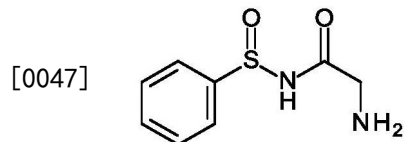
[0043] 本发明的另一方面涉及如本文所述的此类新型中间体在本文所述的合成方法中的用途。

[0044] 如本领域技术人员将理解的,本发明的一个方面的特征和优选实施方案还将涉及本发明的其他方面。

具体实施方式

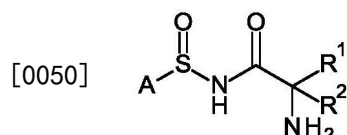
[0045] 化合物

[0046] 本发明的一个方面涉及可适宜地描述为2-氨基-N-(芳基亚磺酰基)-乙酰胺化合物的某些化合物。此类化合物的一个简单实例是2-氨基-N-(苯亚磺酰基)乙酰胺,如下所示。

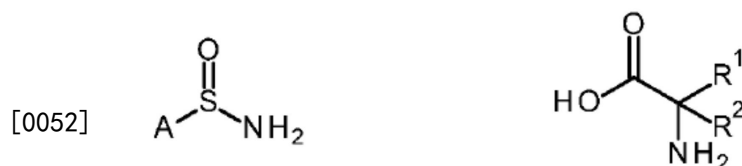


[0048] 这些化合物的特征在于-S(=O)-NH-C(=O)-C(NH₂)<键,其中芳基(在本文中称为-A)连接至硫原子(在最左边),且两个基团(在本文中称为-R¹和-R²)连接至α碳原子(在最右边)。

[0049] 因此,本发明的一个方面涉及下式的化合物及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物,其中-A、-R¹和-R²如本文所定义(为方便起见,在本文中统称为“2-氨基-N-(芳基亚磺酰基)-乙酰胺化合物”或“ANASA化合物”):



[0051] 左侧基团A-S(=O)-NH-可以适宜地认为是芳基-亚磺酰胺部分。右侧基团-C(=O)-CR¹R²-NH₂可以适宜地认为是α-氨基酸残基。

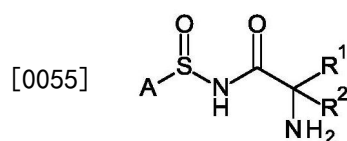


芳基亚磺酰胺

α-氨基酸

[0053] 本发明的一些实施方案包括以下内容:

[0054] (1) 一种化合物,其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物:



[0056] 其中:

[0057] -A独立地是-A^C或-A^H;

[0058] -A^C独立地是苯基或萘基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代;

[0059] -A^H独立地是C₅₋₁₂杂芳基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代;

[0060] 每个-R^X独立地选自:

[0061] -R^{XX}、-R^{XXU}、-R^{XXV}、-R^{XXH},

[0062] -F、-Cl、-Br、-I,

[0063] -OH、-OR^{XX},

- [0064] $-L^{XX}-OH$ 、 $-L^{XX}-OR^{XX}$ ，
- [0065] $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ ，
- [0066] $-NH_2$ 、 $-NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XX}_2$ 、 $-R^{XM}$ ，
- [0067] $-L^{XX}-NH_2$ 、 $-L^{XX}-NHR^{XX}$ 、 $-L^{XX}-NR^{XX}_2$ 、 $-L^{XX}-R^{XM}$ ，
- [0068] $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{XX}$ 、 $-OC(=O)R^{XX}$ ，
- [0069] $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{XX}$ 、 $-C(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-C(=O)R^{XM}$ ，
- [0070] $-NHC(=O)R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)R^{XX}$ ，
- [0071] $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR^{XX}$ 、 $-NHC(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-NHC(=O)R^{XM}$ ，
- [0072] $-NR^{XN}C(=O)NH_2$ 、 $-NR^{XN}C(=O)NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-NR^{XN}C(=O)R^{XM}$ ，
- [0073] $-NHC(=O)OR^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)OR^{XX}$ ，
- [0074] $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR^{XX}$ 、 $-OC(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-OC(=O)R^{XM}$ ，
- [0075] $-NHC(=NH)NH_2$ ，
- [0076] $-C(=O)R^{XX}$ ，
- [0077] $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NHR^{XX}$ 、 $-S(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-S(=O)R^{XM}$ ，
- [0078] $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{XX}$ 、 $-S(=O)_2NR^{XX}_2$ 、 $-S(=O)_2R^{XM}$ ，
- [0079] $-NHS(=O)R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}S(=O)R^{XX}$ ，
- [0080] $-NHS(=O)_2R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}S(=O)_2R^{XX}$ ，
- [0081] $-S(=O)R^{XX}$ 、 $-S(=O)_2R^{XX}$ ，
- [0082] $-SH$ 、 $-SR^{XX}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ ；
- [0083] 且另外地，两个相邻的基团- R^X 如果存在的话，可以一起形成：
- [0084] $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2CH_2-O-$ ；
- [0085] 其中：
- [0086] 每个- L^{XX} -是直链或支链的饱和 C_{1-4} 亚烷基；
- [0087] 每个- R^{XX} 独立地是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基；
- [0088] 每个- R^{XXU} 独立地是直链或支链的 C_{2-4} 烯基；
- [0089] 每个- R^{XXV} 独立地是直链或支链的 C_{2-4} 炔基；
- [0090] 每个- R^{XXH} 是 C_{5-10} 杂芳基，并且任选地被一个或多个基团- R^{XMM} 取代；
- [0091] 每个- R^{XN} 是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基；
- [0092] 每个- R^{XM} 独立地是氮杂环丁烷子基(azetidino)、吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代基、氮杂环庚烷子基(azepano)或二氮杂环庚烷子基，并且：
- [0093] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代：
- [0094] $-R^{XMM}$ 、 $-C(=O)R^{XMM}$ 、 $-C(=O)OR^{XMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{XMM}$ ；
- [0095] 其中每个- R^{XMM} 独立地是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基；
- [0096] $-R^1$ 独立地是 $-H$ 或 $-R^{11}$ ；
- [0097] $-R^{11}$ 独立地是 $-R^{11A}$ 或 $-R^{11B}$ ；
- [0098] $-R^{11A}$ 独立地是：
- [0099] $-R^{A1}$ 、 $-R^{A2}$ 、 $-R^{A3}$ 、 $-R^{A4}$ 、 $-R^{A5}$ 、 $-L^A-R^{A2}$ 、 $-L^A-R^{A3}$ 、 $-L^A-R^{A4}$ 或 $-L^A-R^{A5}$ ；
- [0100] 每个- R^{A1} 是直链或支链的饱和 C_{1-6} 烷基，并且任选地被一个或多个基团- R^{AA2} 取代；
- [0101] 每个- R^{A2} 是饱和的 C_{3-6} 环烷基，并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基

团- R^{AA2} 取代;

[0102] 每个- R^{A3} 是非芳族 C_{3-7} 杂环基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代;

[0103] 每个- R^{A4} 独立地是苯基或萘基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代;

[0104] 每个- R^{A5} 是 C_{5-10} 杂芳基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代;

[0105] 每个- L^A -是直链或支链的饱和 C_{1-4} 亚烷基;

[0106] 每个- R^{AA1} 独立地选自:

[0107] - R^{AA} ,

[0108] - L^{AA} -OH、- L^{AA} -OR AA ,

[0109] - L^{AA} -NH $_2$ 、- L^{AA} -NHR AA 、- L^{AA} -NR $^{AA}_2$ 和- L^{AA} -R AM ;

[0110] 每个- R^{AA2} 独立地选自:

[0111] -F、-Cl、-Br、-I,

[0112] -OH、-OR AA ,

[0113] -OCF $_3$,

[0114] -NH $_2$ 、-NHR AA 、-NR $^{AA}_2$ 、-R AM ,

[0115] -C(=O)OH、-C(=O)OR AA 、-OC(=O)R AA ,

[0116] -C(=O)NH $_2$ 、-C(=O)NHR AA 、-C(=O)NR $^{AA}_2$ 、-C(=O)R AM ,

[0117] -NHC(=O)R AA 、-NR AN C(=O)R AA ,

[0118] -NHC(=O)NH $_2$ 、-NHC(=O)NHR AA 、-NHC(=O)NR $^{AA}_2$ 、-NHC(=O)R AM ,

[0119] -NR AN C(=O)NH $_2$ 、-NR AN C(=O)NHR AA 、-NR AN C(=O)NR $^{AA}_2$ 、-NR AN C(=O)R AM ,

[0120] -NHC(=O)OR AA 、-NR AN C(=O)OR AA ,

[0121] -OC(=O)NH $_2$ 、-OC(=O)NHR AA 、-OC(=O)NR $^{AA}_2$ 、-OC(=O)R AM ,

[0122] -NHC(=NH)NH $_2$,

[0123] -C(=O)R AA ,

[0124] -S(=O)NH $_2$ 、-S(=O)NHR AA 、-S(=O)NR $^{AA}_2$ 、-S(=O)R AM ,

[0125] -S(=O) $_2$ NH $_2$ 、-S(=O) $_2$ NHR AA 、-S(=O) $_2$ NR $^{AA}_2$ 、-S(=O) $_2$ R AM ,

[0126] -NHS(=O)R AA 、-NR ANS S(=O)R AA ,

[0127] -NHS(=O) $_2$ R AA 、-NR ANS S(=O) $_2$ R AA ,

[0128] -S(=O)R AA 、-S(=O) $_2$ R AA ,

[0129] -SH、-SR AA 、-CN和-NO $_2$;

[0130] 其中:

[0131] 每个- L^{AA} -是直链或支链的饱和 C_{1-4} 亚烷基;

[0132] 每个- R^{AA} 独立地是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基;

[0133] 每个- R^{AN} 是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基;

[0134] 每个- R^{AM} 独立地是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代基、氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基,并且:

[0135] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:

- [0136] $-R^{AMM}$ 、 $-C(=O)R^{AMM}$ 、 $-C(=O)OR^{AMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{AMM}$ ；
- [0137] 其中每个 $-R^{AMM}$ 独立地是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基；
- [0138] $-R^{11B}$ 独立地选自：
- [0139] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ，
- [0140] $-OH$ 、 $-OR^{BB}$ ，
- [0141] $-OCF_3$ ，
- [0142] $-NH_2$ 、 $-NHR^{BB}$ 、 $-NR^{BB}_2$ 、 $-R^{BM}$ ，
- [0143] $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{BB}$ 、 $-OC(=O)R^{BB}$ ，
- [0144] $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{BB}$ 、 $-C(=O)NR^{BB}_2$ 、 $-C(=O)R^{BM}$ ，
- [0145] $-NHC(=O)R^{BB}$ 、 $-NR^{BN}C(=O)R^{BB}$ ，
- [0146] $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR^{BB}$ 、 $-NHC(=O)NR^{BB}_2$ 、 $-NHC(=O)R^{BM}$ ，
- [0147] $-NR^{BN}C(=O)NH_2$ 、 $-NR^{BN}C(=O)NHR^{BB}$ 、 $-NR^{BN}C(=O)NR^{BB}_2$ 、 $-NR^{BN}C(=O)R^{BM}$ ，
- [0148] $-NHC(=O)OR^{BB}$ 、 $-NR^{BN}C(=O)OR^{BB}$ ，
- [0149] $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR^{BB}$ 、 $-OC(=O)NR^{BB}_2$ 、 $-OC(=O)R^{BM}$ ，
- [0150] $-NHC(=NH)NH_2$ ，
- [0151] $-C(=O)R^{BB}$ ，
- [0152] $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NHR^{BB}$ 、 $-S(=O)NR^{BB}_2$ 、 $-S(=O)R^{BM}$ ，
- [0153] $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{BB}$ 、 $-S(=O)_2NR^{BB}_2$ 、 $-S(=O)_2R^{BM}$ ，
- [0154] $-NHS(=O)R^{BB}$ 、 $-NR^{BN}S(=O)R^{BB}$ ，
- [0155] $-NHS(=O)_2R^{BB}$ 、 $-NR^{BN}S(=O)_2R^{BB}$ ，
- [0156] $-S(=O)R^{BB}$ 、 $-S(=O)_2R^{BB}$ ，
- [0157] $-SH$ 、 $-SR^{BB}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ ；
- [0158] 其中：
- [0159] 每个 $-R^{BB}$ 独立地是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基；
- [0160] 每个 $-R^{BN}$ 是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基；
- [0161] 每个 $-R^{BM}$ 独立地是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代基、氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基，并且：
- [0162] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代：
- [0163] $-R^{BMM}$ 、 $-C(=O)R^{BMM}$ 、 $-C(=O)OR^{BMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{BMM}$ ；
- [0164] 其中每个 $-R^{BMM}$ 独立地是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基；
- [0165] R^2 独立地是 $-H$ 或 $-R^{22}$ ；
- [0166] $-R^{22}$ 独立地是 $-R^{22C}$ 或 $-R^{22D}$ ；
- [0167] $-R^{22C}$ 独立地是：
- [0168] $-R^{C1}$ 、 $-R^{C2}$ 、 $-R^{C3}$ 、 $-R^{C4}$ 、 $-R^{C5}$ 、 $-L^C-R^{C2}$ 、 $-L^C-R^{C3}$ 、 $-L^C-R^{C4}$ 或 $-L^C-R^{C5}$ ；
- [0169] 每个 $-R^{C1}$ 是直链或支链的饱和 C_{1-6} 烷基，并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代；
- [0170] 每个 $-R^{C2}$ 是饱和的 C_{3-6} 环烷基，并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代；
- [0171] 每个 $-R^{C3}$ 是非芳族 C_{3-7} 杂环基，并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代；

[0172] 每个- R^{C4} 独立地是苯基或萘基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代;

[0173] 每个- R^{C5} 是 C_{5-10} 杂芳基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代;

[0174] 每个- L^C -是直链或支链的饱和 C_{1-4} 亚烷基;

[0175] 每个- R^{CC1} 独立地选自:

[0176] - R^{CC} ,

[0177] - L^{CC} -OH、- L^{CC} -OR CC ,

[0178] - L^{CC} -NH $_2$ 、- L^{CC} -NHR CC 、- L^{CC} -NR $^{CC}_2$ 和- L^{CC} -R CM ;

[0179] 每个- R^{CC2} 独立地选自:

[0180] -F、-Cl、-Br、-I,

[0181] -OH、-OR CC ,

[0182] -OCF $_3$,

[0183] -NH $_2$ 、-NHR CC 、-NR $^{CC}_2$ 、-R CM ,

[0184] -C(=O)OH、-C(=O)OR CC 、-OC(=O)R CC ,

[0185] -C(=O)NH $_2$ 、-C(=O)NHR CC 、-C(=O)NR $^{CC}_2$ 、-C(=O)R CM ,

[0186] -NHC(=O)R CC 、-NR CN C(=O)R CC ,

[0187] -NHC(=O)NH $_2$ 、-NHC(=O)NHR CC 、-NHC(=O)NR $^{CC}_2$ 、-NHC(=O)R CM ,

[0188] -NR CN C(=O)NH $_2$ 、-NR CN C(=O)NHR CC 、-NR CN C(=O)NR $^{CC}_2$ 、-NR CN C(=O)R CM ,

[0189] -NHC(=O)OR CC 、-NR CN C(=O)OR CC ,

[0190] -OC(=O)NH $_2$ 、-OC(=O)NHR CC 、-OC(=O)NR $^{CC}_2$ 、-OC(=O)R CM ,

[0191] -NHC(=NH)NH $_2$,

[0192] -C(=O)R CC ,

[0193] -S(=O)NH $_2$ 、-S(=O)NHR CC 、-S(=O)NR $^{CC}_2$ 、-S(=O)R CM ,

[0194] -S(=O) $_2$ NH $_2$ 、-S(=O) $_2$ NHR CC 、-S(=O) $_2$ NR $^{CC}_2$ 、-S(=O) $_2$ R CM ,

[0195] -NHS(=O)R CC 、-NR CN S(=O)R CC ,

[0196] -NHS(=O) $_2$ R CC 、-NR CN S(=O) $_2$ R CC ,

[0197] -S(=O)R CC 、-S(=O) $_2$ R CC ,

[0198] -SH、-SR CC 、-CN和-NO $_2$;

[0199] 其中:

[0200] 每个- L^{CC} -是直链或支链的饱和 C_{1-4} 亚烷基;

[0201] 每个- R^{CC} 独立地是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基;

[0202] 每个- R^{CN} 是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基;

[0203] 每个- R^{CM} 独立地是氮杂环丁烷子基、吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪基、吗啉代基、氮杂环庚烷子基或二氮杂环庚烷子基,并且:

[0204] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:

[0205] -R CMM 、-C(=O)R CMM 、-C(=O)OR CMM 和-S(=O) $_2$ R CMM ;

[0206] 其中每个- R^{AMM} 独立地是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基;

[0207] -R 22D 独立地选自:

- [0208] -F、-Cl、-Br、-I，
- [0209] -OH、-OR^{DD}，
- [0210] -OCF₃，
- [0211] -NH₂、-NHR^{DD}、-NR^{DD}₂、-R^{DM}，
- [0212] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{DD}、-OC(=O)R^{DD}，
- [0213] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{DD}、-C(=O)NR^{DD}₂、-C(=O)R^{DM}，
- [0214] -NHC(=O)R^{DD}、-NR^{DN}C(=O)R^{DD}，
- [0215] -NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR^{DD}、-NHC(=O)NR^{DD}₂、-NHC(=O)R^{DM}，
- [0216] -NR^{DN}C(=O)NH₂、-NR^{DN}C(=O)NHR^{DD}、-NR^{DN}C(=O)NR^{DD}₂、-NR^{DN}C(=O)R^{DM}，
- [0217] -NHC(=O)OR^{DD}、-NR^{DN}C(=O)OR^{DD}，
- [0218] -OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR^{DD}、-OC(=O)NR^{DD}₂、-OC(=O)R^{DM}，
- [0219] -NHC(=NH)NH₂，
- [0220] -C(=O)R^{DD}，
- [0221] -S(=O)NH₂、-S(=O)NHR^{DD}、-S(=O)NR^{DD}₂、-S(=O)R^{DM}，
- [0222] -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{DD}、-S(=O)₂NR^{DD}₂、-S(=O)₂R^{DM}，
- [0223] -NHS(=O)R^{DD}、-NR^{DN}S(=O)R^{DD}，
- [0224] -NHS(=O)₂R^{DD}、-NR^{DN}S(=O)₂R^{DD}，
- [0225] -S(=O)R^{DD}、-S(=O)₂R^{DD}，
- [0226] -SH、-SR^{DD}、-CN和-NO₂；
- [0227] 其中：
- [0228] 每个-R^{DD}独立地是直链或支链的饱和C₁₋₄烷基、苯基或苄基；
- [0229] 每个-R^{DN}是直链或支链的饱和C₁₋₄烷基；
- [0230] 每个-R^{DM}独立地是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代基、氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基，并且：
- [0231] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代：
- [0232] -R^{DMM}、-C(=O)R^{DMM}、-C(=O)OR^{DMM}和-S(=O)₂R^{DMM}；
- [0233] 其中每个-R^{BMM}独立地是直链或支链的饱和C₁₋₄烷基、苯基或苄基；
- [0234] 或者-R¹和-R²与它们所连接的碳原子一起形成饱和C₃₋₆环烷基或非芳族C₃₋₇杂环基，并且任选地被一个或多个基团-R^{CC2}取代。
- [0235] 为方便起见，下表列出了上述各种基团。

[0236]

表 1 基团列表						
A	A ^C	R ^X	L ^{XX}			
	A ^H		R ^{XX}			
			R ^{XXU}			
			R ^{XXV}			
			R ^{XXH}	R ^{XXM}		
			R ^{XN}			
			R ^{XM}	R ^{XXM}		
R ^I	R ^{II}	R ^{IIA}	R ^{AI}	R ^{AAI}	L ^{AA}	

[0237]

表 1 基团列表						
			R ^{A2}	R ^{AA2}	R ^{AA}	
			R ^{A3}		R ^{AN}	
			R ^{A4}		R ^{AM}	R ^{AMM}
			R ^{A5}			
			L ^A			
		R ^{IIB}	R ^{BB}			
			R ^{BN}			
			R ^{BM}	R ^{BMM}		
R ²	R ²²	R ^{22C}	R ^{C1}	R ^{CC1}	L ^{CC}	
			R ^{C2}	R ^{CC2}	R ^{CC}	
			R ^{C3}		R ^{CN}	
			R ^{C4}		R ^{CM}	R ^{CMM}
			R ^{C5}			
			L ^C			
		R ^{22D}	R ^{DD}			
			R ^{DN}			
			R ^{DM}	R ^{DMM}		

[0238] 为避免疑义,意图-NH₂基团(其形成-S(=O)-NH-C(=O)-C(NH₂)<键的一部分)是未修饰的(例如,未取代的;未受保护的;等等)。

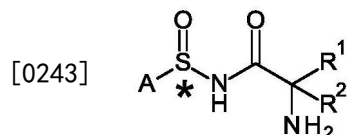
[0239] 此外,为避免疑义,意图-NH-基团(其形成-S(=O)-NH-C(=O)-C(NH₂)<键的一部分)是未修饰的(例如,未取代的;未受保护的;等等)。

[0240] 此外,为避免疑义,不意图-S(=O)-NH-C(=O)-C(NH₂)<键的任何部分形成环的一部分。

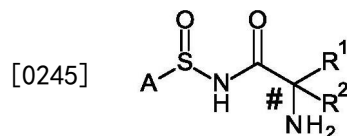
[0241] 此外,为避免疑义,不意图-A和-R¹一起或者-A和-R²一起形成环的一部分。例如,不意图-A和-R¹除了通过键-S(=O)-NH-C(=O)-CR²-之外另外连接。类似地,不意图-A和-R²除了通过键-S(=O)-NH-C(=O)-CR¹-之外另外连接。然而,在某些实施方案中,如本文所述,-R¹和-R²与它们所连接的碳原子一起可形成环。

[0242] 需注意,化合物具有至少一个手性中心,具体是形成亚砷基团的一部分的硫原子,

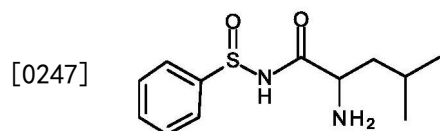
在下式中用星号(*)标记。除非另有说明,否则该位置的硫原子可以呈(R)构型或(S)构型。



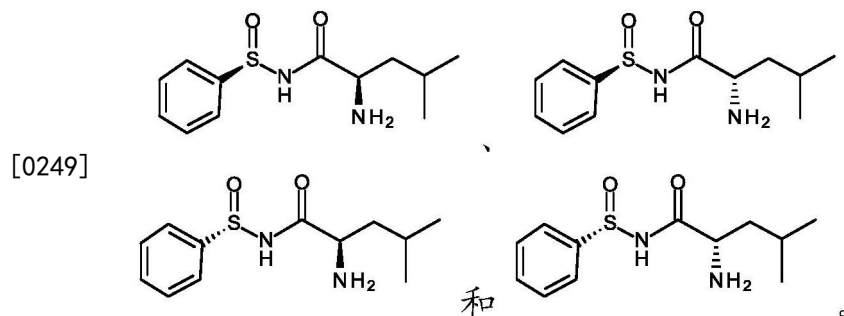
[0244] 还需注意的是,取决于基团-R¹和-R²的身份,化合物可具有第二手性中心,具体是-R¹和-R²所连接的碳原子,在下式中用井号(#)标记。除非另有说明,否则该位置的碳原子可以呈(R)构型或(S)构型。



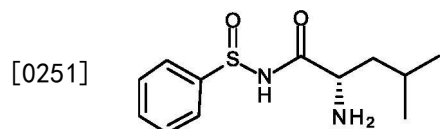
[0246] 为避免疑义,且除非另有说明,否则提及一种或多种化合物而不指定一个或两个手性中心的构型旨在涵盖所有可能的构型。例如,下式(对立体化学没有说明):



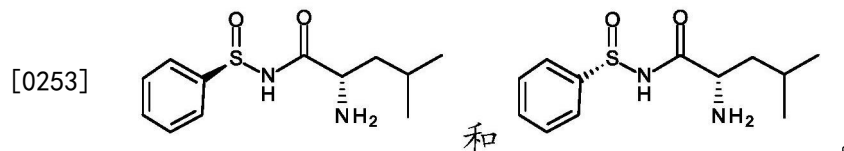
[0248] 旨在涵盖所有四种非对映体:



[0250] 类似地,下式(对硫原子的立体化学没有说明):



[0252] 旨在涵盖两种对映体:



[0254] 基团-A

[0255] (2) 根据(1)所述的化合物,其中-A是-A^C。

[0256] (3) 根据(1)所述的化合物,其中-A是-A^H。

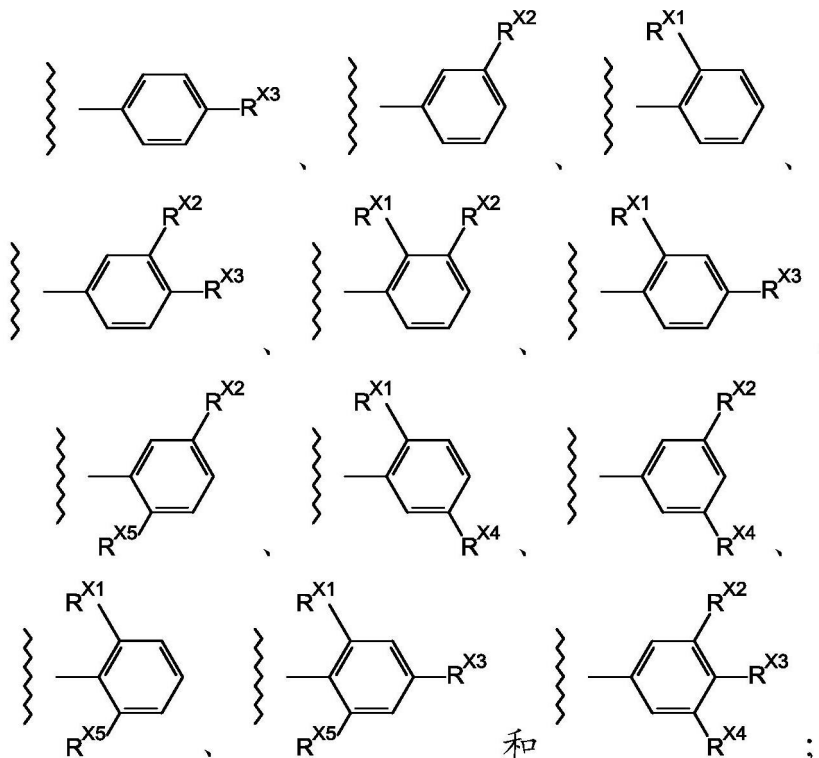
[0257] 基团-A^C

[0258] (4) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C如果存在的话,是苯基或萘基,并且任选地被1、2或3个取代基-R^x取代。

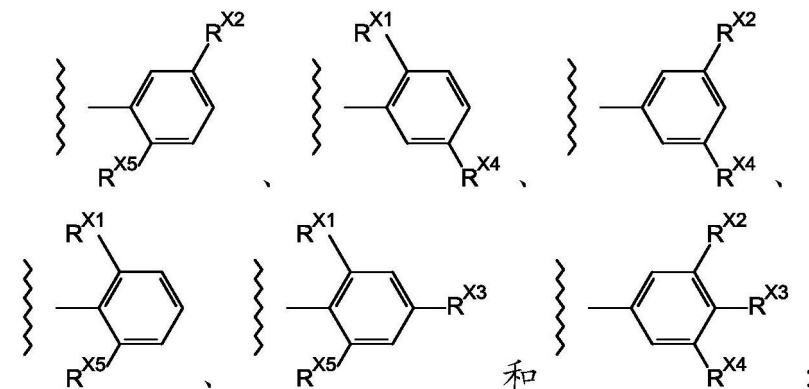
[0259] (5) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C如果存在的话,是苯基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

[0260] (6) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C如果存在的话,是苯基,并且任选地被1、2或3个取代基-R^X取代。

[0261] (7) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C如果存在的话,独立地选自:

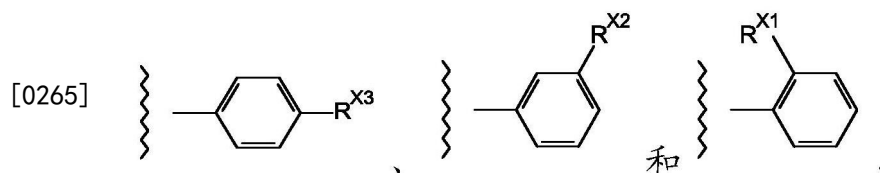


[0262]



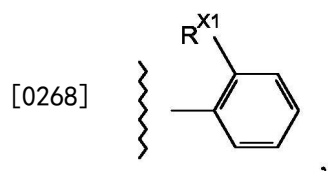
[0263] 其中每个-R^{X1}、-R^{X2}、-R^{X3}、-R^{X4}、-R^{X5}和-R^{X6}独立地如针对-R^X所定义。

[0264] (8) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C如果存在的话,独立地选自:



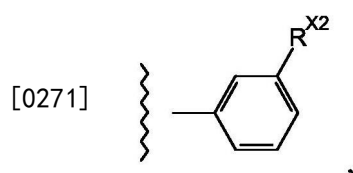
[0266] 其中每个-R^{X1}、-R^{X2}和-R^{X3}独立地如针对-R^X所定义。

[0267] (9) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C如果存在的话,是:



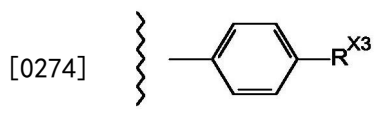
[0269] 其中-R^{X1}独立地如针对-R^X所定义。

[0270] (10) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C如果存在的话,是:



[0272] 其中 $-R^{X2}$ 独立地如针对 $-R^X$ 所定义。

[0273] (11) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中 $-A^C$ 如果存在的话,是:



[0275] 其中 $-R^{X3}$ 独立地如针对 $-R^X$ 所定义。

[0276] (12) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中 $-A^C$ 如果存在的话,是苯基。

[0277] (13) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中 $-A^C$ 如果存在的话,是萘基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0278] (14) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中 $-A^C$ 如果存在的话,是萘基,并且任选地被1、2或3个取代基 $-R^X$ 取代。

[0279] (15) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中 $-A^C$ 如果存在的话,是萘基。

[0280] 基团 $-A^H$

[0281] (16) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是 C_{5-10} 杂芳基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0282] (17) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是 C_{5-10} 杂芳基,并且任选地被1、2或3个取代基 $-R^X$ 取代。

[0283] (18) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是 C_{5-6} 杂芳基或 C_{9-10} 杂芳基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0284] (19) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基或苯并吡喃基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0285] (20) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0286] (21) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0287] (22) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是吡啶基、呋喃基或噻吩基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0288] (23) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是吡啶基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0289] (24) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是呋喃基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0290] (25) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是噻吩基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0291] (26) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 如果存在的话,是吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并

异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基或苯并吡喃基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0292] (27) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中- A^H 如果存在的话,是吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基或喹喔啉基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0293] (28) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中- A^H 如果存在的话,是喹啉基或异喹啉基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0294] (29) 根据(1)至(15)中任一项所述的化合物,其中如果存在的话,- A^H 是喹啉基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0295] 基团- R^X

[0296] (30) 根据(1)至(29)中任一项所述的化合物,其中每个- R^X 如果存在的话,独立地选自:

[0297] $-R^{XX}$,

[0298] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,

[0299] $-OH$ 、 $-OR^{XX}$,

[0300] $-L^{XX}-OH$ 、 $-L^{XX}-OR^{XX}$,

[0301] $-CF_3$ 、 $-OCF_3$,

[0302] $-NH_2$ 、 $-NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XX}_2$ 、 $-R^{XM}$,

[0303] $-L^{XX}-NH_2$ 、 $-L^{XX}-NHR^{XX}$ 、 $-L^{XX}-NR^{XX}_2$ 、 $-L^{XX}-R^{XM}$,

[0304] $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{XX}$ 、 $-OC(=O)R^{XX}$,

[0305] $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{XX}$ 、 $-C(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-C(=O)R^{XM}$,

[0306] $-NHC(=O)R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)R^{XX}$,

[0307] $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR^{XX}$ 、 $-NHC(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-NHC(=O)R^{XM}$,

[0308] $-NR^{XN}C(=O)NH_2$ 、 $-NR^{XN}C(=O)NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-NR^{XN}C(=O)R^{XM}$,

[0309] $-NHC(=O)OR^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)OR^{XX}$,

[0310] $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR^{XX}$ 、 $-OC(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-OC(=O)R^{XM}$,

[0311] $-NHC(=NH)NH_2$,

[0312] $-C(=O)R^{XX}$,

[0313] $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NHR^{XX}$ 、 $-S(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-S(=O)R^{XM}$,

[0314] $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{XX}$ 、 $-S(=O)_2NR^{XX}_2$ 、 $-S(=O)_2R^{XM}$,

[0315] $-NHS(=O)R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}S(=O)R^{XX}$,

[0316] $-NHS(=O)_2R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}S(=O)_2R^{XX}$,

[0317] $-S(=O)R^{XX}$ 、 $-S(=O)_2R^{XX}$,

[0318] $-SH$ 、 $-SR^{XX}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$;

[0319] 且另外地,两个相邻的基团- R^X 如果存在的话,可以一起形成:

[0320] $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2CH_2-O-$ 。

[0321] (31) 根据(1)至(29)中任一项所述的化合物,其中每个- R^X 如果存在的话,独立地选自:

[0322] $-R^{XX}$ 、 $-R^{XXU}$ 、 $-R^{XXV}$ 、 $-R^{XXH}$,

- [0323] -F、-Cl、-Br、-I，
[0324] -OH、-OR^{XX}，
[0325] -CF₃、-OCF₃，
[0326] -NH₂、-NHR^{XX}、-NR^{XX}₂、-R^{XM}，
[0327] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{XX}、-OC(=O)R^{XX}，
[0328] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{XX}、-C(=O)NR^{XX}₂、-C(=O)R^{XM}，
[0329] -NHC(=O)R^{XX}、-NR^{XX}C(=O)R^{XX}，
[0330] -C(=O)R^{XX}，
[0331] -S(=O)NH₂、-S(=O)NHR^{XX}、-S(=O)NR^{XX}₂、-S(=O)R^{XM}，
[0332] -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{XX}、-S(=O)₂NR^{XX}₂、-S(=O)₂R^{XM}，
[0333] -NHS(=O)R^{XX}、-NR^{XX}S(=O)R^{XX}，
[0334] -NHS(=O)₂R^{XX}、-NR^{XX}S(=O)₂R^{XX}，
[0335] -S(=O)R^{XX}、-S(=O)₂R^{XX}，
[0336] -SR^{XX}、-CN和-NO₂。
[0337] (32) 根据(1)至(29)中任一项所述的化合物，其中每个-R^X如果存在的话，独立地选自：
[0338] -R^{XX}，
[0339] -F、-Cl、-Br、-I，
[0340] -OH、-OR^{XX}，
[0341] -CF₃、-OCF₃，
[0342] -NH₂、-NHR^{XX}、-NR^{XX}₂、-R^{XM}，
[0343] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{XX}、-OC(=O)R^{XX}，
[0344] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{XX}、-C(=O)NR^{XX}₂、-C(=O)R^{XM}，
[0345] -NHC(=O)R^{XX}、-NR^{XX}C(=O)R^{XX}，
[0346] -C(=O)R^{XX}，
[0347] -S(=O)NH₂、-S(=O)NHR^{XX}、-S(=O)NR^{XX}₂、-S(=O)R^{XM}，
[0348] -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{XX}、-S(=O)₂NR^{XX}₂、-S(=O)₂R^{XM}，
[0349] -NHS(=O)R^{XX}、-NR^{XX}S(=O)R^{XX}，
[0350] -NHS(=O)₂R^{XX}、-NR^{XX}S(=O)₂R^{XX}，
[0351] -S(=O)R^{XX}、-S(=O)₂R^{XX}，
[0352] -SR^{XX}、-CN和-NO₂。
[0353] (33) 根据(1)至(29)中任一项所述的化合物，其中每个-R^X如果存在的话，独立地选自：
[0354] -R^{XX}、-R^{XXU}、-R^{XXV}，
[0355] -F、-Cl、-Br、-I，
[0356] -OH、-OR^{XX}，
[0357] -CF₃、-OCF₃，
[0358] -NH₂、-NHR^{XX}、-NR^{XX}₂、-R^{XM}，
[0359] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{XX}、-OC(=O)R^{XX}，

[0360] $-\text{SR}^{\text{XX}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ 。

[0361] (34) 根据 (1) 至 (29) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{\text{X}}$ 如果存在的话, 独立地选自:

[0362] $-\text{R}^{\text{XX}}$,

[0363] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$,

[0364] $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{XX}}$,

[0365] $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$,

[0366] $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{XX}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{XX}}_2$ 、 $-\text{R}^{\text{XM}}$, 以及

[0367] $-\text{CN}$ 。

[0368] (35) 根据 (1) 至 (29) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{\text{X}}$ 如果存在的话, 独立地选自:

[0369] $-\text{R}^{\text{XX}}$,

[0370] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$,

[0371] $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{XX}}$,

[0372] $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ 。

[0373] 基团 $-\text{L}^{\text{XX}}-$

[0374] (36) 根据 (1) 至 (35) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{L}^{\text{XX}}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CH}_2-$ 。

[0375] (37) 根据 (1) 至 (35) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{L}^{\text{XX}}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2-$ 。

[0376] (38) 根据 (1) 至 (35) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{L}^{\text{XX}}$ 如果存在的话, 是 $-\text{CH}_2-$ 。

[0377] 基团 $-\text{R}^{\text{XX}}$

[0378] (39) 根据 (1) 至 (38) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{\text{XX}}$ 如果存在的话, 是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基。

[0379] (40) 根据 (1) 至 (38) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{\text{XX}}$ 如果存在的话, 是 $-\text{Me}$ 。

[0380] 基团 $-\text{R}^{\text{XXU}}$

[0381] (41) 根据 (1) 至 (40) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{\text{XXU}}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

[0382] (42) 根据 (1) 至 (40) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{\text{XXU}}$ 如果存在的话, 是 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

[0383] 基团 $-\text{R}^{\text{XXV}}$

[0384] (43) 根据 (1) 至 (42) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{\text{XXV}}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{CH}\equiv\text{CH}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 。

[0385] (44) 根据 (1) 至 (42) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{\text{XXV}}$ 如果存在的话, 是 $-\text{CH}\equiv\text{CH}$ 。

[0386] 基团 $-\text{R}^{\text{XXH}}$

[0387] (45) 根据 (1) 至 (44) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{\text{XXH}}$ 如果存在的话, 是 C_{5-6} 杂芳基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-\text{R}^{\text{XMM}}$ 取代。

[0388] (46) 根据(1)至(44)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{XXH}$ 如果存在的话,独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^{XMM}$ 取代。

[0389] (47) 根据(1)至(44)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{XXH}$ 如果存在的话,独立地是吡唑基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^{XMM}$ 取代。

[0390] 基团 $-R^{XN}$

[0391] (48) 根据(1)至(47)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{XN}$ 如果存在的话,独立地是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 或 $-iPr$ 。

[0392] (49) 根据(1)至(47)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{XN}$ 如果存在的话,是 $-Me$ 。

[0393] 基团 $-R^{XM}$

[0394] (50) 根据(1)至(49)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{XM}$ 如果存在的话,独立地是吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代基,并且:

[0395] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:

[0396] $-R^{XMM}$ 、 $-C(=O)R^{XMM}$ 、 $-C(=O)OR^{XMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{XMM}$ 。

[0397] (51) 根据(1)至(49)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{XM}$ 如果存在的话,独立地是吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代基。

[0398] 基团 $-R^{XMM}$

[0399] (52) 根据(1)至(51)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{XMM}$ 如果存在的话,是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基。

[0400] (53) 根据(1)至(51)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{XMM}$ 如果存在的话,是 $-Me$ 。

[0401] 基团 $-R^1$

[0402] (54) 根据(1)至(53)中任一项所述的化合物,其中 $-R^1$ 是 $-R^{11}$ 。

[0403] (55) 根据(1)至(53)中任一项所述的化合物,其中 $-R^1$ 是 $-H$ 。

[0404] 基团 $-R^{11}$

[0405] (56) 根据(1)至(55)中任一项所述的化合物,其中 $-R^{11}$ 如果存在的话,是 $-R^{11A}$ 。

[0406] (57) 根据(1)至(55)中任一项所述的化合物,其中 $-R^{11}$ 如果存在的话,是 $-R^{11B}$ 。

[0407] 基团 $-R^{11A}$

[0408] (58) 根据(1)至(57)中任一项所述的化合物,其中 $-R^{11A}$ 如果存在的话,独立地是 $-R^{A1}$ 、 $-R^{A4}$ 、 $-L^A-R^{A4}$ 或 $-L^A-R^{A5}$ 。

[0409] (59) 根据(1)至(57)中任一项所述的化合物,其中 $-R^{11A}$ 如果存在的话,独立地是 $-R^{A1}$ 、 $-L^A-R^{A4}$ 或 $-L^A-R^{A5}$ 。

[0410] (60) 根据(1)至(57)中任一项所述的化合物,其中 $-R^{11A}$ 如果存在的话,独立地是 $-R^{A1}$ 或 $-L^A-R^{A4}$ 。

[0411] (61) 根据(1)至(57)中任一项所述的化合物,其中 $-R^{11A}$ 如果存在的话,是 $-R^{A1}$ 。

[0412] (62) 根据(1)至(57)中任一项所述的化合物,其中 $-R^{11A}$ 如果存在的话,是 $-L^A-R^{A4}$ 。

[0413] (63) 根据(1)至(57)中任一项所述的化合物,其中 $-R^{11A}$ 如果存在的话,是 $-L^A-R^{A5}$ 。

[0414] 基团 $-R^{A1}$

[0415] (64) 根据(1)至(63)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{A1}$ 如果存在的话,独立地是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-iBu$ 、 $-sBu$ 或 $-tBu$;并且任选地被一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 取代。

[0416] (65) 根据 (1) 至 (63) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A1}$ 如果存在的话, 是 $-iBu$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 取代。

[0417] (66) 根据 (1) 至 (63) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A1}$ 如果存在的话, 是 $-iPr$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 取代。

[0418] (67) 根据 (1) 至 (63) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A1}$ 如果存在的话, 是 $-Me$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 取代。

[0419] (68) 根据 (1) 至 (63) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A1}$ 如果存在的话, 独立地是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-iBu$ 、 $-sBu$ 或 $-tBu$ 。

[0420] (69) 根据 (1) 至 (63) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A1}$ 如果存在的话, 是 $-iBu$ 。

[0421] (70) 根据 (1) 至 (63) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A1}$ 如果存在的话, 是 $-iPr$ 。

[0422] (71) 根据 (1) 至 (63) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A1}$ 如果存在的话, 是 $-Me$ 。

[0423] 基团 $-R^{A2}$

[0424] (72) 根据 (1) 至 (71) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A2}$ 如果存在的话, 独立地是环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{AA1}$ 和一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 取代。

[0425] (73) 根据 (1) 至 (71) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A2}$ 如果存在的话, 独立地是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0426] 基团 $-R^{A3}$

[0427] (74) 根据 (1) 至 (73) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A3}$ 如果存在的话, 独立地是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{AA1}$ 和一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 取代。

[0428] (75) 根据 (1) 至 (73) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A3}$ 如果存在的话, 独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{AA1}$ 和一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 取代。

[0429] (76) 根据 (1) 至 (73) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A3}$ 如果存在的话, 独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基或二噁烷基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{AA1}$ 和一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 取代。

[0430] (77) 根据 (1) 至 (73) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A3}$ 如果存在的话, 独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{AA1}$ 和一个或多个基团 $-R^{AA2}$ 取代。

[0431] (78) 根据 (1) 至 (73) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A3}$ 如果存在的话, 独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[0432] (79) 根据 (1) 至 (73) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A3}$ 如果存在的话, 独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基或二噁烷基。

[0433] (80) 根据 (1) 至 (73) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A3}$ 如果存在的话, 独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[0434] 基团 $-R^{A4}$

[0435] (81) 根据 (1) 至 (80) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{A4}$ 如果存在的话, 是苯基,

并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0436] (82) 根据(1)至(80)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A4} 如果存在的话,是苯基。

[0437] 基团- R^{A5}

[0438] (83) 根据(1)至(82)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 如果存在的话,独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹啉基或酞嗪基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0439] (84) 根据(1)至(82)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 如果存在的话,独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0440] (85) 根据(1)至(82)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 如果存在的话,独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基或异噻唑基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0441] (86) 根据(1)至(82)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 如果存在的话,独立地是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0442] (87) 根据(1)至(82)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 如果存在的话,独立地是咪唑基或吡啶基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0443] (88) 根据(1)至(82)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 如果存在的话,独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0444] (89) 根据(1)至(82)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 如果存在的话,独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基或异噻唑基。

[0445] (90) 根据(1)至(82)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 如果存在的话,独立地是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0446] (91) 根据(1)至(82)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 如果存在的话,独立地是咪唑基或吡啶基。

[0447] 基团- L^A

[0448] (92) 根据(1)至(91)中任一项所述的化合物,其中每个- L^A 如果存在的话,独立地是- $CH_2CH_2CH_2$ -、- CH_2CH_2 -、- $CH(CH_3)CH_2$ -、- $CH(CH_3)$ -或- CH_2 -。

[0449] (93) 根据(1)至(91)中任一项所述的化合物,其中每个- L^A 如果存在的话,独立地是- CH_2CH_2 或- CH_2 -。

[0450] (94) 根据(1)至(91)中任一项所述的化合物,其中每个- L^A 如果存在的话,是- CH_2 -。

[0451] 基团- R^{AA1}

[0452] (95) 根据(1)至(94)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{AA1} 如果存在的话,是- R^{AA} 。

[0453] 基团- R^{AA2}

[0454] (96) 根据(1)至(95)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{AA2} 如果存在的话,独立地

选自：

- [0455] -F、-Cl、-Br、-I，
[0456] -OH、-OR^{AA}，
[0457] -OCF₃，
[0458] -NH₂、-NHR^{AA}、-NR^{AA}₂、-R^{AM}，
[0459] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{AA}、-OC(=O)R^{AA}，
[0460] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{AA}、-C(=O)NR^{AA}₂、-C(=O)R^{AM}，
[0461] -NHC(=O)R^{AA}、-NR^{AN}C(=O)R^{AA}，
[0462] -C(=O)R^{AA}，
[0463] -S(=O)NH₂、-S(=O)NHR^{AA}、-S(=O)NR^{AA}₂、-S(=O)R^{AM}，
[0464] -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{AA}、-S(=O)₂NR^{AA}₂、-S(=O)₂R^{AM}，
[0465] -NHS(=O)R^{AA}、-NR^{AN}S(=O)R^{AA}，
[0466] -NHS(=O)₂R^{AA}、-NR^{AN}S(=O)₂R^{AA}，
[0467] -S(=O)R^{AA}、-S(=O)₂R^{AA}，
[0468] -SH、-SR^{AA}、-CN和-NO₂。
[0469] (97) 根据(1)至(95)中任一项所述的化合物，其中每个-R^{AA2}如果存在的话，独立地

选自：

- [0470] -F、-Cl、-Br、-I，
[0471] -OH、-OR^{AA}，
[0472] -OCF₃，
[0473] -NH₂、-NHR^{AA}、-NR^{AA}₂、-R^{AM}，以及
[0474] -CN。
[0475] (98) 根据(1)至(95)中任一项所述的化合物，其中每个-R^{AA2}如果存在的话，独立地

选自：

- [0476] -F、-Cl、-Br、-I，
[0477] -OH、-OR^{AA}，以及
[0478] -OCF₃。
[0479] (99) 根据(1)至(95)中任一项所述的化合物，其中每个-R^{AA2}如果存在的话，独立地

选自：

- [0480] -OH、-OR^{AA}，
[0481] -NH₂、-NHR^{AA}、-NR^{AA}₂、-R^{AM}，
[0482] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{AA}，
[0483] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{AA}、-C(=O)NR^{AA}₂、-C(=O)R^{AM}，
[0484] -NHC(=NH)NH₂，
[0485] -SH和-SR^{AA}。
[0486] (100) 根据(1)至(95)中任一项所述的化合物，其中每个-R^{AA2}如果存在的话，独立地

地选自：

- [0487] -OH，
[0488] -NH₂，

[0489] $-C(=O)OH$,

[0490] $-C(=O)NH_2$,

[0491] $-NHC(=NH)NH_2$,

[0492] $-SH$ 和 $-SMe$ 。

[0493] 基团 $-L^{AA}-$

[0494] (101) 根据 (1) 至 (100) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-L^{AA}-$ 如果存在的话, 独立地是 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-CH_2-$ 。

[0495] (102) 根据 (1) 至 (100) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-L^{AA}-$ 如果存在的话, 独立地是 $-CH_2CH_2$ 或 $-CH_2-$ 。

[0496] 基团 $-R^{AA}$

[0497] (103) 根据 (1) 至 (102) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{AA}$ 如果存在的话, 是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基。

[0498] (104) 根据 (1) 至 (102) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{AA}$ 如果存在的话, 是 $-Me$ 。

[0499] 基团 $-R^{AN}$

[0500] (105) 根据 (1) 至 (104) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{AN}$ 如果存在的话, 独立地是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 或 $-iPr$ 。

[0501] (106) 根据 (1) 至 (104) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{AN}$ 如果存在的话, 是 $-Me$ 。

[0502] 基团 $-R^{AM}$

[0503] (107) 根据 (1) 至 (106) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{AM}$ 如果存在的话, 独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉代基, 并且:

[0504] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:

[0505] $-R^{AMM}$ 、 $-C(=O)R^{AMM}$ 、 $-C(=O)OR^{AMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{AMM}$ 。

[0506] (108) 根据 (1) 至 (106) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{AM}$ 如果存在的话, 独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉代基。

[0507] 基团 $-R^{AMM}$

[0508] (109) 根据 (1) 至 (108) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{AMM}$ 如果存在的话, 是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基。

[0509] (110) 根据 (1) 至 (108) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{AMM}$ 如果存在的话, 是 $-Me$ 。

[0510] 基团 $-R^{11A}$: 一些特定基团

[0511] (111) 根据 (1) 至 (57) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{11A}$ 如果存在的话, 独立地选自:

[0512] $-CH_3$ (例如在丙氨酸中),

[0513] $-CH_2CH_3$ (例如在异亮氨酸中),

[0514] $-CH_2CH(CH_3)_2$ (例如在亮氨酸中),

[0515] $-CH_2CH_2-S-CH_3$ (例如在甲硫氨酸中),

[0516] $-CH_2-$ (苯基) (例如在苯丙氨酸中),

- [0517] $-\text{CH}_2-$ (1H-吡啶-3-基) (例如在色氨酸中),
- [0518] $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (例如在缬氨酸中),
- [0519] $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ (例如在天冬酰胺中),
- [0520] $-\text{CH}_2-\text{SH}$ (例如在半胱氨酸中),
- [0521] $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ (例如在谷氨酰胺中),
- [0522] $-\text{CH}_2-\text{OH}$ (例如在丝氨酸中),
- [0523] $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ (例如在苏氨酸中),
- [0524] $-\text{CH}_2-$ (4-羟基-苯基) (例如在酪氨酸中),
- [0525] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ (例如在精氨酸中),
- [0526] $-\text{CH}_2-$ (1H-咪唑-4-基) (例如在组氨酸中),
- [0527] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ (例如在赖氨酸中),
- [0528] $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ (例如在天冬氨酸中), 以及
- [0529] $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ (例如在谷氨酸中)。
- [0530] 基团 $-\text{R}^{11\text{B}}$
- [0531] (112) 根据 (1) 至 (111) 中任一项所述的化合物, 其中 $-\text{R}^{11\text{B}}$ 如果存在的话, 独立地选自:
- [0532] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$,
- [0533] $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{BB}}$,
- [0534] $-\text{OCF}_3$,
- [0535] $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{R}^{\text{BM}}$,
- [0536] $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$,
- [0537] $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BM}}$,
- [0538] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$,
- [0539] $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$,
- [0540] $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{BM}}$,
- [0541] $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BM}}$,
- [0542] $-\text{NHS}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$,
- [0543] $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BB}}$,
- [0544] $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BB}}$,
- [0545] $-\text{SR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ 。
- [0546] (113) 根据 (1) 至 (111) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{11\text{B}}$ 如果存在的话, 独立地选自:
- [0547] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$,
- [0548] $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{BB}}$,
- [0549] $-\text{OCF}_3$,
- [0550] $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{R}^{\text{BM}}$, 以及
- [0551] $-\text{CN}$ 。
- [0552] (114) 根据 (1) 至 (111) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-\text{R}^{11\text{B}}$ 如果存在的话, 独立地选自:

[0553] -F、-Cl、-Br、-I,

[0554] -OH、-OR^{BB}, 以及

[0555] -OCF₃。

[0556] 基团 -R^{BB}

[0557] (115) 根据 (1) 至 (114) 中任一项所述的化合物, 其中每个 -R^{BB} 如果存在的话, 是直链或支链的饱和 C₁₋₄ 烷基。

[0558] (116) 根据 (1) 至 (114) 中任一项所述的化合物, 其中每个 -R^{BB} 如果存在的话, 是 -Me。

[0559] 基团 -R^{BN}

[0560] (117) 根据 (1) 至 (116) 中任一项所述的化合物, 其中每个 -R^{BN} 如果存在的话, 独立地是 -Me、-Et、-nPr 或 -iPr。

[0561] (118) 根据 (1) 至 (116) 中任一项所述的化合物, 其中每个 -R^{BN} 如果存在的话, 是 -Me。

[0562] 基团 -R^{BM}

[0563] (119) 根据 (1) 至 (118) 中任一项所述的化合物, 其中每个 -R^{BM} 如果存在的话, 独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉代基, 并且:

[0564] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:

[0565] -R^{BMM}、-C(=O)R^{BMM}、-C(=O)OR^{BMM} 和 -S(=O)₂R^{BMM}。

[0566] (120) 根据 (1) 至 (118) 中任一项所述的化合物, 其中每个 -R^{BM} 如果存在的话, 独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉代基。

[0567] 基团 -R^{BMM}

[0568] (121) 根据 (1) 至 (120) 中任一项所述的化合物, 其中每个 -R^{BMM} 如果存在的话, 是直链或支链的饱和 C₁₋₄ 烷基。

[0569] (122) 根据 (1) 至 (120) 中任一项所述的化合物, 其中每个 -R^{BMM} 如果存在的话, 是 -Me。

[0570] 基团 -R²

[0571] (123) 根据 (1) 至 (122) 中任一项所述的化合物, 其中 -R² 是 -H。

[0572] (124) 根据 (1) 至 (122) 中任一项所述的化合物, 其中 -R² 是 -R²²。

[0573] 基团 -R²²

[0574] (125) 根据 (1) 至 (124) 中任一项所述的化合物, 其中 -R²² 如果存在的话, 是 -R^{22C}。

[0575] (126) 根据 (1) 至 (124) 中任一项所述的化合物, 其中 -R²² 如果存在的话, 是 -R^{22D}。

[0576] 基团 -R^{22C}

[0577] (127) 根据 (1) 至 (126) 中任一项所述的化合物, 其中 -R^{22C} 如果存在的话, 独立地是 -R^{C1}、-R^{C4}、-L^C-R^{C4} 或 -L^C-R^{C5}。

[0578] (128) 根据 (1) 至 (126) 中任一项所述的化合物, 其中 -R^{22C} 如果存在的话, 独立地是 -R^{C1}、-L^C-R^{C4} 或 -L^C-R^{C5}。

[0579] (129) 根据 (1) 至 (126) 中任一项所述的化合物, 其中 -R^{22C} 如果存在的话, 独立地是 -R^{C1} 或 -L^C-R^{C4}。

[0580] (130) 根据 (1) 至 (126) 中任一项所述的化合物, 其中 -R^{11A} 如果存在的话, 是 -R^{C1}。

[0581] (131) 根据 (1) 至 (126) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{11A}$ 如果存在的话, 是 $-L^C-R^{C4}$ 。

[0582] (132) 根据 (1) 至 (126) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{11A}$ 如果存在的话, 是 $-L^C-R^{C5}$ 。

[0583] 基团 $-R^{C1}$

[0584] (132) 根据 (1) 至 (132) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{nPr}$ 、 $-\text{iPr}$ 、 $-\text{nBu}$ 、 $-\text{iBu}$ 、 $-\text{sBu}$ 或 $-\text{tBu}$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0585] (133) 根据 (1) 至 (132) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{Me}$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0586] (134) 根据 (1) 至 (132) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{iPr}$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0587] (135) 根据 (1) 至 (132) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{iBu}$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0588] (136) 根据 (1) 至 (132) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{nPr}$ 、 $-\text{iPr}$ 、 $-\text{nBu}$ 、 $-\text{iBu}$ 、 $-\text{sBu}$ 或 $-\text{tBu}$ 。

[0589] (137) 根据 (1) 至 (132) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{Me}$ 。

[0590] (138) 根据 (1) 至 (132) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{iPr}$ 。

[0591] (139) 根据 (1) 至 (132) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{iBu}$ 。

[0592] 基团 $-R^{C2}$

[0593] (140) 根据 (1) 至 (139) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C2}$ 如果存在的话, 独立地是环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0594] (141) 根据 (1) 至 (139) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C2}$ 如果存在的话, 独立地是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0595] 基团 $-R^{C3}$

[0596] (142) 根据 (1) 至 (141) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C3}$ 如果存在的话, 独立地是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0597] (143) 根据 (1) 至 (141) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C3}$ 如果存在的话, 独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0598] (144) 根据 (1) 至 (141) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C3}$ 如果存在的话, 独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基或二噁烷基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0599] (145) 根据 (1) 至 (141) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C3}$ 如果存在的话, 独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0600] (146) 根据 (1) 至 (141) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C3}$ 如果存在的话, 独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[0601] (147) 根据 (1) 至 (141) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C3}$ 如果存在的话, 独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基或二噁烷基。

[0602] (148) 根据 (1) 至 (141) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C3}$ 如果存在的话, 独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[0603] 基团 $-R^{C4}$

[0604] (149) 根据 (1) 至 (148) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C4}$ 如果存在的话, 是苯基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0605] (150) 根据 (1) 至 (148) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C4}$ 如果存在的话, 是苯基。

[0606] 基团 $-R^{C5}$

[0607] (151) 根据 (1) 至 (150) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C5}$ 如果存在的话, 独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、喹唑啉基或酞嗪基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0608] (152) 根据 (1) 至 (150) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C5}$ 如果存在的话, 独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0609] (153) 根据 (1) 至 (150) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C5}$ 如果存在的话, 独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基或异噻唑基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0610] (154) 根据 (1) 至 (150) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C5}$ 如果存在的话, 独立地是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0611] (155) 根据 (1) 至 (150) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C5}$ 如果存在的话, 独立地是咪唑基或吡啶基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC1}$ 和一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0612] (156) 根据 (1) 至 (150) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C5}$ 如果存在的话, 独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、156、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0613] (157) 根据 (1) 至 (150) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C5}$ 如果存在的话, 独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基或异噻唑基。

[0614] (158) 根据 (1) 至 (150) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C5}$ 如果存在的话, 独立地是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0615] (159) 根据 (1) 至 (150) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C5}$ 如果存在的话, 独立地是咪唑基或吡唑基。

[0616] 基团 $-L^C$

[0617] (160) 根据 (1) 至 (159) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-L^C$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CH}_2-$ 。

[0618] (161) 根据 (1) 至 (159) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-L^C$ 如果存在的话, 独立地是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2-$ 。

[0619] (162) 根据 (1) 至 (159) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-L^C$ 如果存在的话, 是 $-\text{CH}_2-$ 。

[0620] 基团 $-R^{CC1}$

[0621] (163) 根据 (1) 至 (162) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CC1}$ 如果存在的话, 是 $-R^{CC}$ 。

[0622] 基团 $-R^{CC2}$

[0623] (164) 根据 (1) 至 (163) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CC2}$ 如果存在的话, 独立地选自:

[0624] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$,

[0625] $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{CC}$,

[0626] $-\text{OCF}_3$,

[0627] $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{CC}$ 、 $-\text{NR}_2^{CC}$ 、 $-\text{R}^{CM}$,

[0628] $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{CC}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{CC}$,

[0629] $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{CC}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2^{CC}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{CM}$,

[0630] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{CC}$ 、 $-\text{NR}^{CN}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{CC}$,

[0631] $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{CC}$,

[0632] $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NHR}^{CC}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_2^{CC}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{CM}$,

[0633] $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{CC}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2^{CC}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{CM}$,

[0634] $-\text{NHS}(=\text{O})\text{R}^{CC}$ 、 $-\text{NR}^{CN}\text{S}(=\text{O})\text{R}^{CC}$,

[0635] $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{CC}$ 、 $-\text{NR}^{CN}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{CC}$,

[0636] $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{CC}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{CC}$,

[0637] $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{CC}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ 。

[0638] (165) 根据 (1) 至 (163) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CC2}$ 如果存在的话, 独立地选自:

[0639] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$,

[0640] $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{CC}$,

[0641] $-\text{OCF}_3$,

[0642] $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{CC}$ 、 $-\text{NR}_2^{CC}$ 、 $-\text{R}^{CM}$, 以及

[0643] $-\text{CN}$ 。

[0644] (166) 根据 (1) 至 (163) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CC2}$ 如果存在的话, 独立地选自:

[0645] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$,

[0646] -OH、-OR^{CC}，以及

[0647] -OCF₃。

[0648] (167) 根据 (1) 至 (163) 中任一项所述的化合物，其中每个-R^{CC2}如果存在的话，独立地选自：

[0649] -OH、-OR^{CC}，

[0650] -NH₂、-NHR^{CC}、-NR^{CC}₂、-R^{CM}，

[0651] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{CC}，

[0652] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{CC}、-C(=O)NR^{CC}₂、-C(=O)R^{CM}，

[0653] -NHC(=NH)NH₂，

[0654] -SH和-SR^{CC}。

[0655] (168) 根据 (1) 至 (163) 中任一项所述的化合物，其中每个-R^{CC2}如果存在的话，独立地选自：

[0656] -OH，

[0657] -NH₂，

[0658] -C(=O)OH，

[0659] -C(=O)NH₂，

[0660] -NHC(=NH)NH₂，

[0661] -SH和-SMe。

[0662] 基团-L^{CC}-

[0663] (169) 根据 (1) 至 (168) 中任一项所述的化合物，其中每个-L^{CC}-如果存在的话，独立地是-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-CH(CH₃)-或-CH₂-。

[0664] (170) 根据 (1) 至 (168) 中任一项所述的化合物，其中每个-L^{CC}-如果存在的话，独立地是-CH₂CH₂或-CH₂-。

[0665] (171) 根据 (1) 至 (168) 中任一项所述的化合物，其中每个-L^{CC}-如果存在的话，是-CH₂-。

[0666] 基团-R^{CC}

[0667] (172) 根据 (1) 至 (171) 中任一项所述的化合物，其中每个-R^{CC}如果存在的话，是直链或支链的饱和C₁₋₄烷基。

[0668] (173) 根据 (1) 至 (171) 中任一项所述的化合物，其中每个-R^{CC}如果存在的话，是-Me。

[0669] 基团-R^{CN}

[0670] (174) 根据 (1) 至 (173) 中任一项所述的化合物，其中每个-R^{CN}如果存在的话，独立地是-Me、-Et、-nPr或-iPr。

[0671] (175) 根据 (1) 至 (173) 中任一项所述的化合物，其中每个-R^{CN}如果存在的话，是-Me。

[0672] 基团-R^{CM}

[0673] (176) 根据 (1) 至 (175) 中任一项所述的化合物，其中每个-R^{CM}如果存在的话，独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉代基，并且：

[0674] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代：

[0675] $-R^{CMM}$ 、 $-C(=O)R^{CMM}$ 、 $-C(=O)OR^{CMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{CMM}$ 。

[0676] (177) 根据 (1) 至 (175) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CM}$ 如果存在的话, 独立地是吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代基。

[0677] 基团 $-R^{CMM}$

[0678] (178) 根据 (1) 至 (177) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CMM}$ 如果存在的话, 是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基。

[0679] (179) 根据 (1) 至 (177) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CMM}$ 如果存在的话, 是 -Me。

[0680] 基团 $-R^{22C}$: 一些特定基团

[0681] (180) 根据 (1) 至 (126) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22C}$ 如果存在的话, 独立地选自:

[0682] $-CH_3$ (例如在丙氨酸中),

[0683] $-CH_2CH_3$ (例如在异亮氨酸中),

[0684] $-CH_2CH(CH_3)_2$ (例如在亮氨酸中),

[0685] $-CH_2CH_2-S-CH_3$ (例如在甲硫氨酸中),

[0686] $-CH_2-$ (苯基) (例如在苯丙氨酸中),

[0687] $-CH_2-$ (1H-吡啶-3-基) (例如在色氨酸中),

[0688] $-CH(CH_3)_2$ (例如在缬氨酸中),

[0689] $-CH_2-C(=O)NH_2$ (例如在天冬酰胺中),

[0690] $-CH_2-SH$ (例如在半胱氨酸中),

[0691] $-CH_2CH_2-C(=O)NH_2$ (例如在谷氨酰胺中),

[0692] $-CH_2-OH$ (例如在丝氨酸中),

[0693] $-CH(OH)CH_3$ (例如在苏氨酸中),

[0694] $-CH_2-$ (4-羟基-苯基) (例如在酪氨酸中),

[0695] $-CH_2CH_2CH_2-NH-C(=NH)-NH_2$ (例如在精氨酸中),

[0696] $-CH_2-$ (1H-咪唑-4-基) (例如在组氨酸中),

[0697] $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$ (例如在赖氨酸中),

[0698] $-CH_2-C(=O)OH$ (例如在天冬氨酸中), 以及

[0699] $-CH_2CH_2-C(=O)OH$ (例如在谷氨酸中)。

[0700] 基团 $-R^{22D}$

[0701] (181) 根据 (1) 至 (180) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22D}$ 如果存在的话, 独立地选自:

[0702] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,

[0703] $-OH$ 、 $-OR^{DD}$,

[0704] $-OCF_3$,

[0705] $-NH_2$ 、 $-NHR^{DD}$ 、 $-NR^{DD}_2$ 、 $-R^{DM}$,

[0706] $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{DD}$ 、 $-OC(=O)R^{DD}$,

[0707] $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{DD}$ 、 $-C(=O)NR^{DD}_2$ 、 $-C(=O)R^{DM}$,

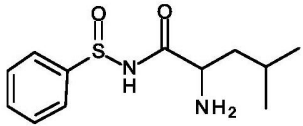
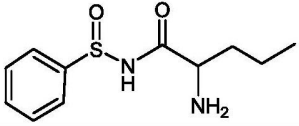
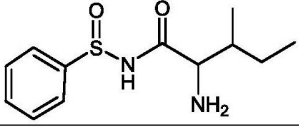
[0708] $-NHC(=O)R^{DD}$ 、 $-NR^{DN}C(=O)R^{DD}$,

- [0709] $-C(=O)R^{DD}$,
- [0710] $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NHR^{DD}$ 、 $-S(=O)NR_2^{DD}$ 、 $-S(=O)R^{DM}$,
- [0711] $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{DD}$ 、 $-S(=O)_2NR_2^{DD}$ 、 $-S(=O)_2R^{DM}$,
- [0712] $-NHS(=O)R^{DD}$ 、 $-NR^{DN}S(=O)R^{DD}$,
- [0713] $-NHS(=O)_2R^{DD}$ 、 $-NR^{DN}S(=O)_2R^{DD}$,
- [0714] $-S(=O)R^{DD}$ 、 $-S(=O)_2R^{DD}$,
- [0715] $-SR^{DD}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 。
- [0716] (182) 根据(1)至(180)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{22D}$ 如果存在的话,独立地选自:
- [0717] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,
- [0718] $-OH$ 、 $-OR^{DD}$,
- [0719] $-OCF_3$,
- [0720] $-NH_2$ 、 $-NHR^{DD}$ 、 $-NR_2^{DD}$ 、 $-R^{DM}$,以及
- [0721] $-CN$ 。
- [0722] (183) 根据(1)至(180)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{22D}$ 如果存在的话,独立地选自:
- [0723] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,
- [0724] $-OH$ 、 $-OR^{DD}$,以及
- [0725] $-OCF_3$ 。
- [0726] 基团 $-R^{DD}$
- [0727] (184) 根据(1)至(183)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{DD}$ 如果存在的话,是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基。
- [0728] (185) 根据(1)至(183)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{DD}$ 如果存在的话,是 $-Me$ 。
- [0729] 基团 $-R^{DN}$
- [0730] (186) 根据(1)至(185)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{DN}$ 如果存在的话,独立地是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 或 $-iPr$ 。
- [0731] (187) 根据(1)至(185)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{DN}$ 如果存在的话,是 $-Me$ 。
- [0732] 基团 $-R^{DM}$
- [0733] (188) 根据(1)至(187)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{DM}$ 如果存在的话,独立地是吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代基,并且:
- [0734] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:
- [0735] $-R^{DMM}$ 、 $-C(=O)R^{DMM}$ 、 $-C(=O)OR^{DMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{DMM}$ 。
- [0736] (189) 根据(1)至(187)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{DM}$ 如果存在的话,独立地是吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代基。
- [0737] 基团 $-R^{DMM}$
- [0738] (190) 根据(1)至(189)中任一项所述的化合物,其中每个 $-R^{DMM}$ 如果存在的话,是直链或支链的饱和 C_{1-4} 烷基。

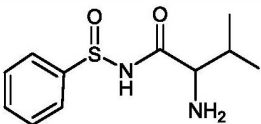
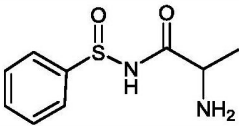
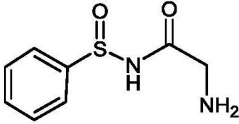
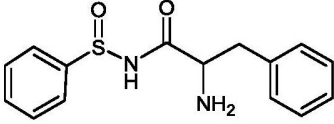
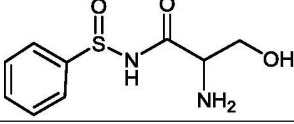
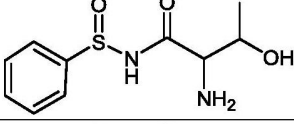
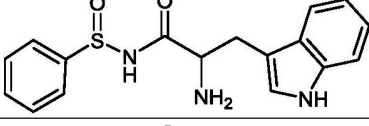
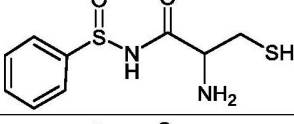
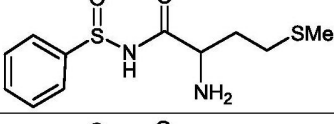
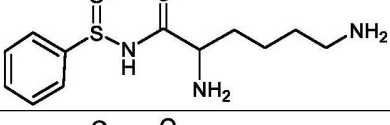
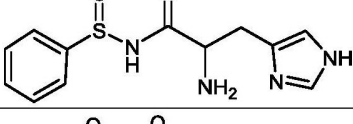
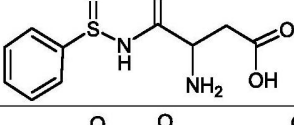
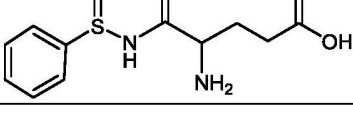
[0739] (191) 根据 (1) 至 (189) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{DM}$ 如果存在的话, 是 -Me。

[0740] 特定化合物

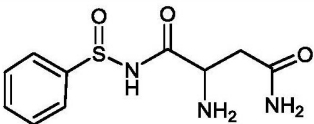
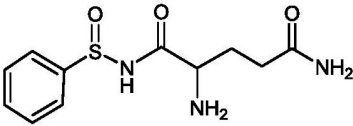
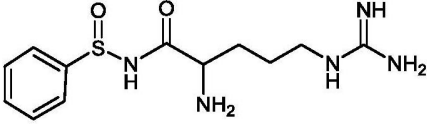
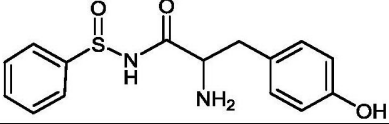
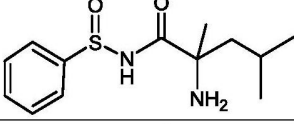
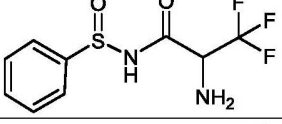
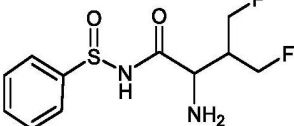
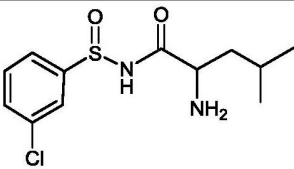
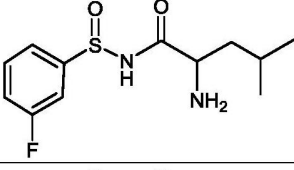
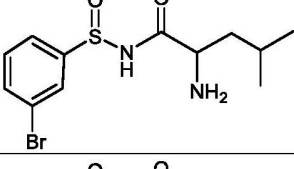
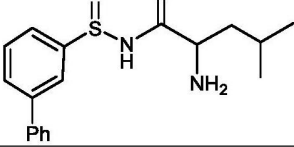
[0741] (192) 根据 (1) 所述的化合物, 其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物:

结构	代码
	ANASA-001
	ANASA-002
	ANASA-003

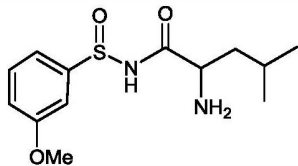
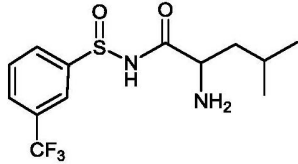
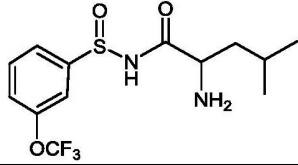
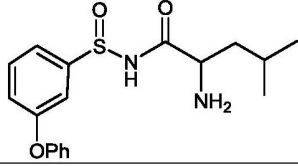
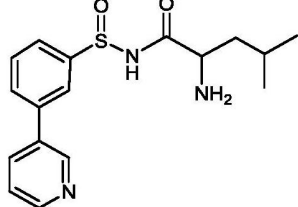
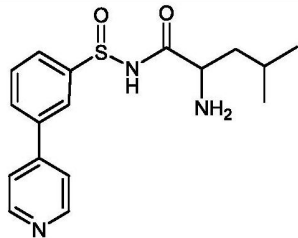
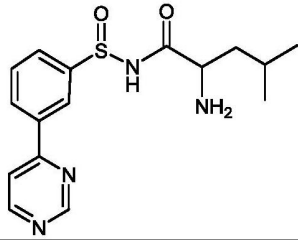
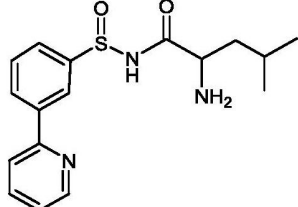
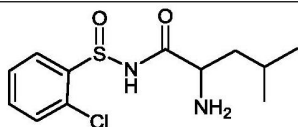
[0743]

结构	代码
	ANASA-004
	ANASA-005
	ANASA-006
	ANASA-007
	ANASA-008
	ANASA-009
	ANASA-010
	ANASA-011
	ANASA-012
	ANASA-013
	ANASA-014
	ANASA-015
	ANASA-016

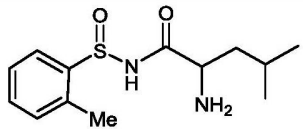
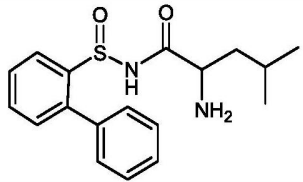
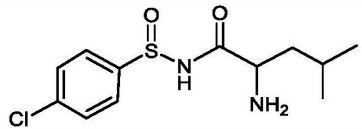
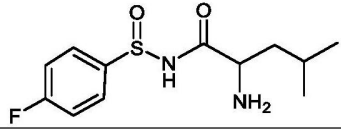
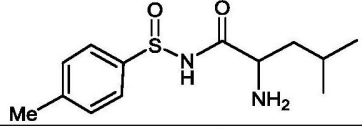
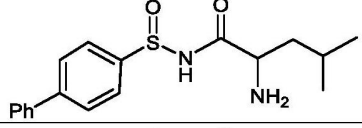
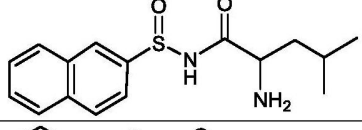
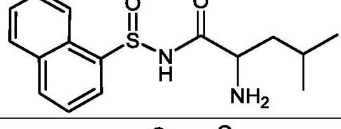
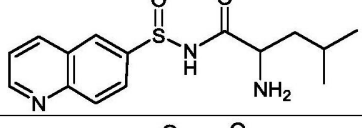
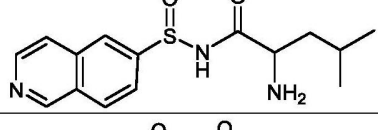
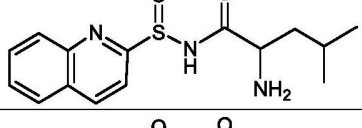
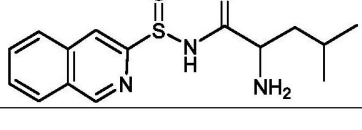
[0744]

结构	代码
	ANASA-017
	ANASA-018
	ANASA-019
	ANASA-020
	ANASA-021
	ANASA-022
	ANASA-023
	ANASA-024
	ANASA-025
	ANASA-026
	ANASA-027

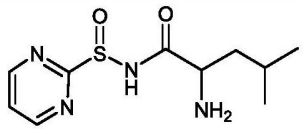
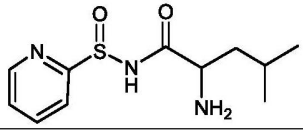
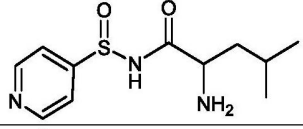
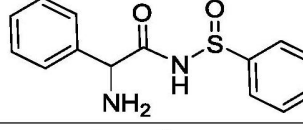
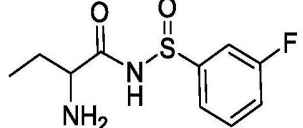
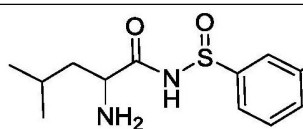
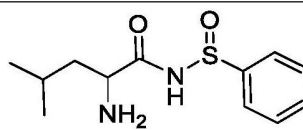
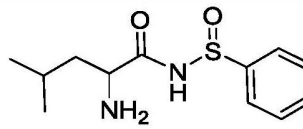
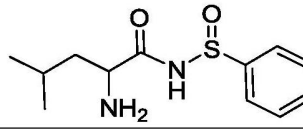
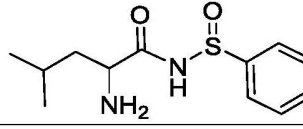
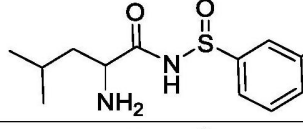
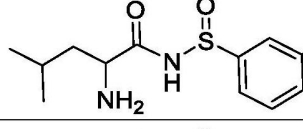
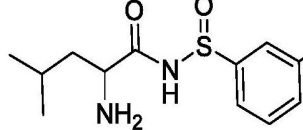
[0745]

结构	代码
	ANASA-028
	ANASA-029
	ANASA-030
	ANASA-031
	ANASA-032
	ANASA-033
	ANASA-034
	ANASA-035
	ANASA-036

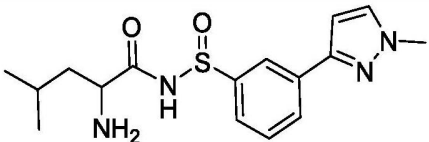
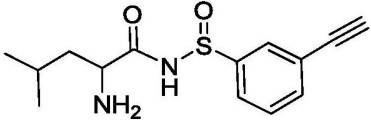
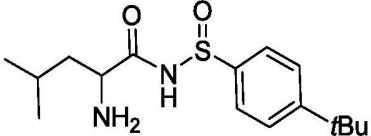
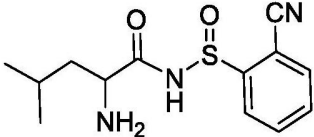
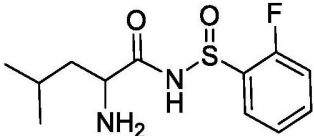
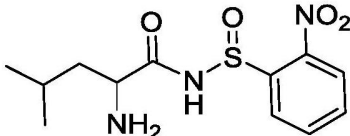
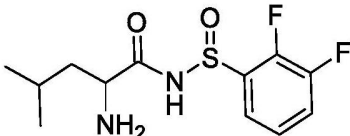
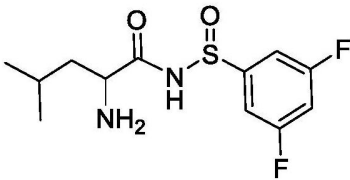
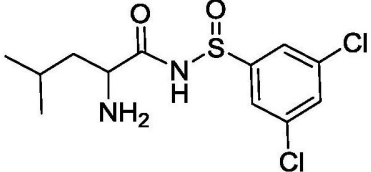
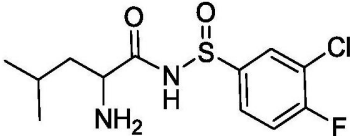
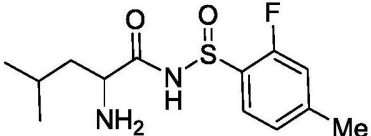
[0746]

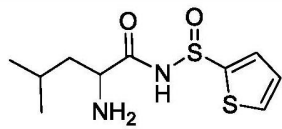
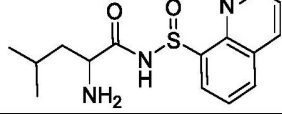
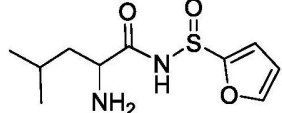
结构	代码
	ANASA-037
	ANASA-038
	ANASA-039
	ANASA-040
	ANASA-041
	ANASA-042
	ANASA-043
	ANASA-044
	ANASA-045
	ANASA-046
	ANASA-047
	ANASA-048

[0747]

结构	代码
	ANASA-049
	ANASA-050
	ANASA-051
	ANASA-052
	ANASA-053
	ANASA-054
	ANASA-055
	ANASA-056
	ANASA-057
	ANASA-058
	ANASA-059
	ANASA-060
	ANASA-061

[0748]

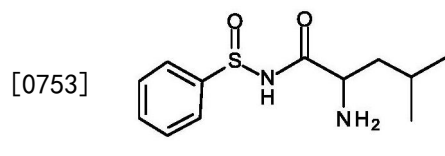
结构	代码
	ANASA-062
	ANASA-063
	ANASA-064
	ANASA-065
	ANASA-066
	ANASA-067
	ANASA-068
	ANASA-069
	ANASA-070
	ANASA-071
	ANASA-072

结构	代码
	ANASA-073
	ANASA-074
	ANASA-075

[0750] (193) 根据 (1) 所述的化合物,其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物:

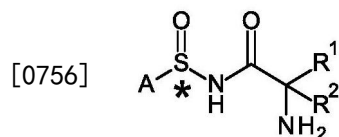
[0751] ANASA-001; ANASA-002; ANASA-003; ANASA-004; ANASA-007; ANASA-012; ANASA-021; ANASA-024; ANASA-025; ANASA-026; ANASA-027; ANASA-028; ANASA-029; ANASA-030; ANASA-036; ANASA-040; ANASA-043; ANASA-044; ANASA-050; ANASA-052; ANASA-053; ANASA-054; ANASA-055; ANASA-056; ANASA-057; ANASA-058; ANASA-059; ANASA-060; ANASA-061; ANASA-062; ANASA-063; ANASA-064; ANASA-065; ANASA-066; ANASA-067; ANASA-068; ANASA-069; ANASA-070; ANASA-071; ANASA-072; ANASA-073; ANASA-074; ANASA-075。

[0752] (194) 根据 (1) 所述的化合物,其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物:



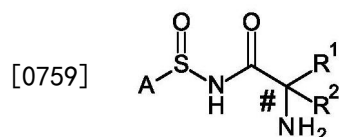
[0754] 手性中心

[0755] (195) 根据 (1) 至 (194) 中任一项所述的化合物,其中形成亚砷基团的一部分的硫原子(即,在下式中用星号(*)标记)呈(R)构型。



[0757] (196) 根据 (1) 至 (194) 中任一项所述的化合物,其中形成亚砷基团的一部分的硫原子(即,在前式中用星号(*)标记)呈(S)构型。

[0758] (197) 根据 (1) 至 (194) 中任一项所述的化合物,其中-R¹和-R²所连接的碳原子(即,在下式中用井号(#)标记)呈(R)构型。

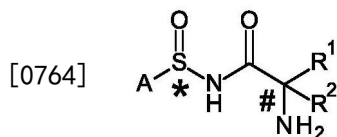


[0760] (198) 根据 (1) 至 (194) 中任一项所述的化合物,其中-R¹和-R²所连接的碳原子(即,在前式中用井号(#)标记)呈(S)构型。

[0761] (199) 根据 (1) 至 (194) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0762] 形成亚砷基团的一部分的硫原子(即, 在下式中用星号(*)标记)呈(R)构型; 并且

[0763] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子(即, 在下式中用井号(#)标记)呈(R)构型。



[0765] (200) 根据 (1) 至 (194) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0766] 形成亚砷基团的一部分的硫原子(即, 在上式中用星号(*)标记)呈(R)构型; 并且

[0767] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子(即, 在上式中用井号(#)标记)呈(S)构型。

[0768] (201) 根据 (1) 至 (194) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0769] 形成亚砷基团的一部分的硫原子(即, 在上式中用星号(*)标记)呈(S)构型; 并且

[0770] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子(即, 在上式中用井号(#)标记)呈(R)构型。

[0771] (202) 根据 (1) 至 (194) 中任一项所述的化合物, 其中:

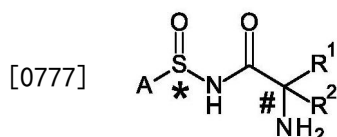
[0772] 形成亚砷基团的一部分的硫原子(即, 在上式中用星号(*)标记)呈(S)构型; 并且

[0773] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子(即, 在上式中用井号(#)标记)呈(S)构型。

[0774] (203) 根据 (1) 至 (194) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0775] 形成亚砷基团的一部分的硫原子(即, 在下式中用星号(*)标记)呈(R)构型; 并且

[0776] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子(即, 在下式中用井号(#)标记)不是手性的(即, $-R^1$ 和 $-R^2$ 是相同的)。

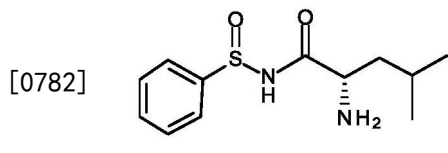


[0778] (204) 根据 (1) 至 (194) 中任一项所述的化合物, 其中:

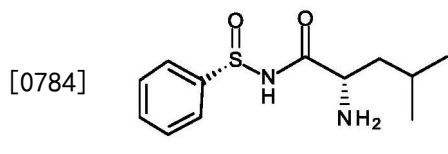
[0779] 形成亚砷基团的一部分的硫原子(即, 在上式中用星号(*)标记)呈(S)构型; 并且

[0780] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子(即, 在下式中用井号(#)标记)不是手性的(即, $-R^1$ 和 $-R^2$ 是相同的)。

[0781] (205) 根据 (1) 所述的化合物, 其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物:

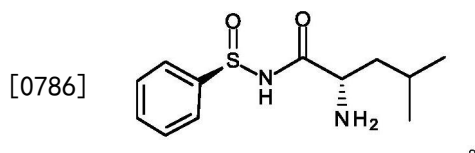


[0783] (206) 根据 (1) 所述的化合物, 其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物:



[0785] (207) 根据 (1) 所述的化合物, 其选自下式的化合物及其药学上可接受的盐、水合

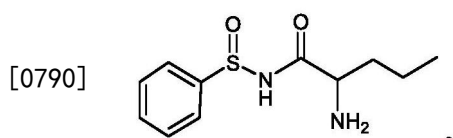
物和溶剂合物:



[0787] 任选的前提条件

[0788] 任选地,化合物如本文所定义,但进一步受如下所讨论的一种或多种前提条件的限制。

[0789] (208) 根据(1)至(207)中任一项所述的化合物,其前提条件是:所述化合物不是下式的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



[0791] (209) 根据(1)至(207)中任一项所述的化合物,其前提条件是:如果基团 $-C(NH_2)R^1R^2$ 是 $-CH(NH_2)CH_2CH_2CH_3$, 则-A是除未取代的苯基之外的基团。

[0792] (210) 根据(1)至(207)中任一项所述的化合物,其前提条件是:如果-A是未取代的苯基, 则基团 $-C(NH_2)R^1R^2$ 是除 $-CH(NH_2)CH_2CH_2CH_3$ 之外的基团。

[0793] (211) 根据(1)至(207)中任一项所述的化合物,其前提条件是:基团 $-C(NH_2)R^1R^2$ 是除 $-CH(NH_2)CH_2CH_2CH_3$ 之外的基团。

[0794] (212) 根据(1)至(207)中任一项所述的化合物,其前提条件是:-A是除未取代的苯基之外的基团。

[0795] 组合

[0796] 应当理解,为清楚起见而在单独的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反地,为简明起见而在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独提供或以任何合适的子组合提供。关于由变量(例如-A、 R^1 、 R^2 等等)表示的化学基团的实施方案的所有组合具体地涵盖在本发明中并且在本文中公开,就如同每个组合单独且明确地公开,其程度为此类组合涵盖为稳定化合物的化合物(即,可分离、表征和测试生物活性的化合物)。另外,描述此类变量的实施方案中列出的化学基团的所有子组合也具体地涵盖在本发明中并且在本文中公开,就如同化学基团的每个这样的子组合在本文中单独且明确地公开。

[0797] 基本上纯化的形式

[0798] 本发明的一个方面涉及纯化形式的ANASA化合物。

[0799] 在一个实施方案中,化合物为基本上纯化的形式和/或基本上不含污染物的形式。

[0800] 在一个实施方案中,化合物为基本上纯化的形式,其纯度为至少50重量%,例如至少60重量%、例如至少70重量%、例如至少80重量%、例如至少90重量%、例如至少95重量%、例如至少97重量%、例如至少98重量%、例如至少99重量%。

[0801] 除非另有说明,否则基本上纯化的形式是指任何立体异构或对映体形式的化合物。例如,在一个实施方案中,基本上纯化的形式是指立体异构体的混合物,即相对于其他化合物是纯化的。在一个实施方案中,基本上纯化的形式是指一种立体异构体,例如光学纯

的立体异构体。在一个实施方案中,基本上纯化的形式是指对映体的混合物。在一个实施方案中,基本上纯化的形式是指对映体的等摩尔混合物(即外消旋混合物,外消旋体)。在一个实施方案中,基本上纯化的形式是指一种对映异构体,例如光学纯的对映异构体。

[0802] 在一个实施方案中,化合物为基本上不含污染物的形式,其中污染物占不超过50重量%,例如不超过40重量%、例如不超过30重量%、例如不超过20重量%、例如不超过10重量%、例如不超过5重量%、例如不超过3重量%、例如不超过2重量%、例如不超过1重量%。

[0803] 除非另有说明,否则污染物是指其他化合物,即除立体异构体或对映异构体之外的化合物。在一个实施方案中,污染物是指其他化合物和其他立体异构体。在一个实施方案中,污染物是指其他化合物和另一种对映体。

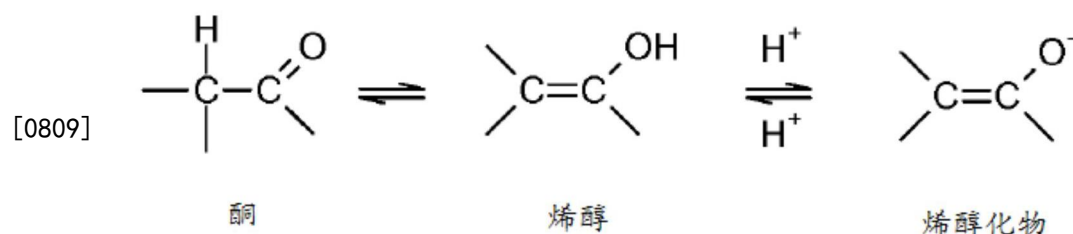
[0804] 在一个实施方案中,化合物为基本上纯化的形式,其光学纯度为至少60%(即,以摩尔计,化合物的60%是所需的立体异构体或对映体,40%是不需要的一种或多种立体异构体或对映异构体),例如至少70%、例如至少80%、例如至少90%、例如至少95%、例如至少97%、例如至少98%、例如至少99%。

[0805] 异构体

[0806] 某些化合物可以以一种或多种特定的几何、光学、对映体、非对映体、差向异构、阻转异构、立体异构、互变异构、构象异构或端基异构形式存在,这些形式包括但不限于顺式-(cis-)和反式-(trans-)形式;E-和Z-形式;c-、t-和r-形式;内向和外向形式;R-、S-和内消旋-形式;D-和L-形式;d-和l-形式;(+)和(-)形式;酮、烯醇和烯醇化物形式;顺式-(syn-)和反式-(anti-)形式;顺错和反错形式; α -和 β -形式;轴向和平伏形式;船式、椅式、扭式、信封式和半椅式形式;以及它们的组合,这些形式在下文总称为“异构体”(或“异构体形式”)。

[0807] 需注意,除如以下对互变异构形式的讨论外,如本文所用的术语“异构体”具体排除结构(或构造)异构体(即,原子间的连接不同而不是仅空间原子位置不同的异构体)。例如,提及甲氧基-OCH₃不应解释为提及其结构异构体羟甲基-CH₂OH。类似地,提及邻氯苯基不应解释为提及其结构异构体间氯苯基。然而,提及一类结构很可能包括属于该类别的结构异构形式(例如,C₁₋₃烷基包括正丙基和异丙基;丁基包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;甲氧基苯基包括邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基和对甲氧基苯基)。

[0808] 上述排除不涉及互变异构形式,例如酮、烯醇和烯醇化物形式,例如以下互变异构对:酮/烯醇(如下说明)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟基偶氮和硝基/酸式硝基。



[0810] 需注意,术语“异构体”中具体包括具有一个或多个同位素取代的化合物。例如,H可以是任何同位素形式,包括¹H、²H(D)和³H(T);C可以是任何同位素形式,包括¹²C、¹³C和¹⁴C;O可以是任何同位素形式,包括¹⁶O和¹⁸O;S可以是任何同位素形式,包括³²S、³³S、³⁴S、³⁵S和³⁶S;等等。

[0811] 除非另有说明,否则提及特定化合物包括所有此类异构形式,包括其混合物(例如外消旋混合物)。此类异构形式的制备(例如非对称合成)和分离(例如分级结晶和色谱方法)的方法是本领域已知的,或者很容易按照已知方式通过对本文所教导的方法或已知方法进行调整而得到。

[0812] 盐

[0813] 制备、纯化和/或处理化合物的相应盐(例如药学上可接受的盐)可能是适宜的或理想的。药学上可接受的盐的实例在Berge等人,1977,“Pharmaceutically Acceptable Salts,”*J.Pharm.Sci.*,第66卷,第1-19页中有所讨论。

[0814] 例如,如果化合物为阴离子型的,或具有可以为阴离子型的官能团(例如, $-\text{COOH}$ 可以为 $-\text{COO}^-$),则可以用合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子(诸如 Na^+ 和 K^+)、碱土金属阳离子(诸如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+})以及其他阳离子(诸如 Al^{3+})。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即 NH_4^+)和取代的铵离子(例如 NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。一些合适的取代的铵离子的实例是衍生自以下的那些:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇,以及氨基酸诸如赖氨酸和精氨酸。常见的季铵离子的实例是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[0815] 如果化合物为阳离子型的,或具有可以为阳离子型的官能团(例如, $-\text{NH}_2$ 可以为 $-\text{NH}_3^+$),则可以用合适的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[0816] 合适的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘羧酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘液酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸(pamoic)、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。合适的聚合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合酸的那些:鞣酸、羧甲基纤维素。

[0817] 除非另有说明,否则提及特定化合物也包括其盐形式。

[0818] 水合物和溶剂合物

[0819] 制备、纯化和/或处理化合物的相应溶剂合物可能是适宜的或理想的。术语“溶剂合物”在本文中以常规含义使用,是指溶质(例如化合物、化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂是水,则溶剂合物可以适宜地称为水合物,例如半水合物、单水合物、倍半水合物、二水合物、三水合物等等。

[0820] 除非另有说明,否则提及特定化合物也包括其溶剂合物和水合物形式。

[0821] 化学保护形式

[0822] 制备、纯化和/或处理化学保护形式的化合物可能是适宜的或理想的。术语“化学保护形式”在本文中以常规化学含义使用,并且涉及其中一个或多个反应性官能团被保护而避免在特定条件(例如pH、温度、辐射、溶剂等等)下发生不期望的化学反应的化合物。在实践中,可采用众所周知的化学方法可逆地使官能团在特定条件下不起反应,否则该官能团将起反应。在化学保护形式中,一个或多个反应性官能团为被保护的或保护基团(也称为被掩蔽的或掩蔽基团或封闭的或封闭基团)的形式。通过保护反应性官能团,可以进行涉及

其他未被保护的反应性官能团的反应,而不影响被保护的基团;通常在后续步骤中可以除去保护基团,而基本上不影响分子的其余部分。参见,例如 Protective Groups in Organic Synthesis (T.Greene和P.Wuts;第4版;John Wiley and Sons,2006)。

[0823] 多种这样的“保护”、“封闭”或“掩蔽”方法在有机合成中被广泛使用并且是众所周知的。例如,具有在特定条件下均具有反应性的两个非等价反应性官能团的化合物可以被衍生而使官能团之一“被保护”,并因此在特定条件下不起反应;被如此保护后,化合物可以用作实际上仅具有一个反应性官能团的反应物。在完成所需反应(涉及其他官能团)后,被保护基团可以被“脱保护”而使其回到其初始的官能度。

[0824] 例如,羟基可以被保护成醚(-OR)或酯(-OC(=O)R),例如保护成:叔丁基醚;苄基、二苯甲基(benzhydryl/diphenylmethyl)或三苯甲基(trityl/triphenylmethyl)醚;三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰酯(-OC(=O)CH₃, -OAc)。

[0825] 例如,胺基团可以被保护成例如酰胺(-NRCO-R)或氨基甲酸酯(-NRCO-OR),例如保护成:甲基酰胺(-NHCO-CH₃);苄氧基酰胺(-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz);叔丁氧基酰胺(-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc);2-联苯基-2-丙氧基酰胺(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc);9-芴基甲氧基酰胺(-NH-Fmoc);6-硝基藜芦基氧基酰胺(-NH-Nvoc);2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺(-NH-Teoc);2,2,2-三氯乙氧基酰胺(-NH-Troc);烯丙氧基酰胺(-NH-Alloc);2-(苯基磺酰基)乙氧基酰胺(-NH-Psec);或者在合适的情况下(例如环胺),保护成氮氧自由基(>N-O●)。

[0826] 前药

[0827] 制备、纯化和/或处理前药形式的化合物可能是适宜的或理想的。如本文所用,术语“前药”涉及当代谢(例如,在体内)时产生所需活性化合物的化合物。通常,前药是无活性的,或比所需活性化合物活性低,但可提供有利的处理、施用或代谢特性。

[0828] 例如,一些前药是活性化合物的酯(例如生理上可接受的代谢不稳定的酯)。在代谢过程中,酯基(-C(=O)OR)被裂解产生活性药物。这些酯可以通过如下方法形成:例如将母体化合物中的任何羧酸基团(-C(=O)OH)酯化,在适当时,预先保护母体化合物中存在的任何其他反应性基团,然后如果需要的话进行脱保护。

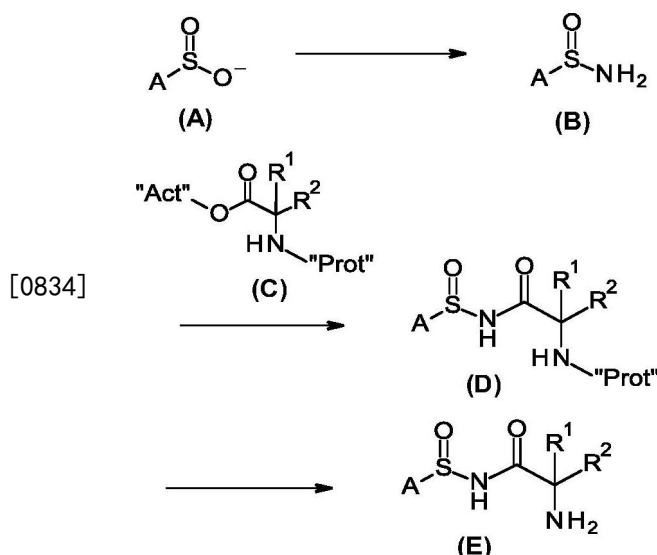
[0829] 此外,一些前药被酶活化而产生活性化合物,或产生经进一步化学反应产生活性化合物的化合物(例如,如在ADEPT、GDEPT、LIDEPT等等中)。例如,前药可以是糖衍生物或其他糖苷缀合物,或可以是氨基酸酯衍生物。

[0830] 一般化学合成

[0831] 本文描述了ANASA化合物的化学合成方法。可以以已知方式修改和/或调整这些和/或其他众所周知的方法,以便于本文所述的另外的化合物的合成。

[0832] 例如,如以下方案所示,可以例如通过与草酰氯反应,将适当的芳基磺酸盐(A)转化为相应的芳基亚磺酰胺(B)。然后可以通过与适当保护的(“Prot”)且适当活化的(“Act”)α-氨基酸(C)反应将产物(B)酰化,得到相应的被保护的2-氨基-N-(芳基亚磺酰基)-乙酰胺(D)。可以将产物(D)脱保护,得到目标2-氨基-N-(芳基亚磺酰基)-乙酰胺(E)。然后如果需要的话可以分离(E)的单个立体异构体(对映异构体、非对映体)。

[0833] 方案1



[0835] 组合物

[0836] 本发明的一个方面涉及一种组合物(例如药物组合物),所述组合物包含如本文所述的ANASA化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0837] 本发明的另一方面涉及一种制备组合物(例如药物组合物)的方法,所述方法包括将如本文所述的ANASA化合物与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合。

[0838] 用途

[0839] 如本文所述的ANASA化合物可用于例如治疗如本文所述的通过抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,LeuRS;等等)而得以改善的病症(例如疾病)。

[0840] 选择性

[0841] 在一个实施方案中,对细菌氨酰-tRNA合成酶(aaRS)的抑制例如相对于哺乳动物氨酰-tRNA合成酶(aaRS),例如相应的哺乳动物氨酰-tRNA合成酶而言,是选择性的抑制。

[0842] 在一个实施方案中,对细菌氨酰-tRNA合成酶(aaRS)的抑制例如相对于人氨酰-tRNA合成酶(aaRS),例如相应的人氨酰-tRNA合成酶而言,是选择性的抑制。

[0843] 例如,在一个实施方案中,与人亮氨酰-tRNA合成酶(LeuRS)相比,ANASA化合物选择性地抑制细菌亮氨酰-tRNA合成酶(LeuRS)。

[0844] 在抑制细菌氨酰-tRNA合成酶的方法中的用途

[0845] 本发明的一个方面涉及一种在体外或体内抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,LeuRS;等等)的方法,所述方法包括使所述合成酶与有效量的如本文所述的ANASA化合物接触。

[0846] 本发明的一个方面涉及一种在体外或体内抑制(例如选择性地抑制)细胞(例如细菌细胞)中的细菌氨酰-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,LeuRS;等等)功能的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的如本文所述的ANASA化合物接触。

[0847] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否抑制细菌氨酰-tRNA合成酶(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,等等)。例如,合适的测定在本文中加以描述或在本领域中是已知的。

[0848] 在一个实施方案中,所述方法在体外执行。

[0849] 在一个实施方案中,所述方法在体内执行。

[0850] 在一个实施方案中,ANASA化合物以药学上可接受的组合物的形式提供。

[0851] 本发明的一个方面涉及一种在体外或体内抑制细胞(例如细菌细胞)中的细菌氨酰-tRNA合成酶(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,等等)的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的如本文所述的ANASA化合物接触。

[0852] 例如,可以在体外培育细胞样品,使化合物与所述细胞接触,并观察化合物对这些细胞的作用。作为“作用”的实例,可以确定细胞的形态状态(例如,活的或死的,等等)。当发现化合物对细胞产生影响时,这可以用作化合物在治疗携带相同细胞类型细胞的患者的方法中的功效的预后或诊断标记物。

[0853] 在治疗方法中的用途

[0854] 本发明的另一方面涉及一种如本文所述的ANASA化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体的方法,例如用于治疗如本文所述的病症(例如疾病)的方法。

[0855] 在药物制造中的用途

[0856] 本发明的另一方面涉及如本文所述的ANASA化合物在制造例如用于治疗方法,例如用于治疗如本文所述的病症(例如疾病)的方法的药物中的用途。

[0857] 在一个实施方案中,药物包含ANASA化合物。

[0858] 治疗方法

[0859] 本发明的另一方面涉及一种治疗方法,例如一种治疗如本文所述的病症(例如疾病)的方法,所述方法包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的如本文所述的ANASA化合物,所述ANASA化合物优选为药物组合物的形式。

[0860] 治疗的病症-通过抑制细菌氨酰-tRNA合成酶而得以改善的病症

[0861] 在一个实施方案(例如,在治疗方法中的用途的实施方案、在药物制造中的用途的实施方案、治疗方法的实施方案)中,治疗是对通过抑制(例如选择性地抑制)细菌氨酰-tRNA合成酶(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,等等)而得以改善的病症(例如疾病)的治疗。

[0862] 治疗的病症-细菌感染

[0863] 在一个实施方案(例如,在治疗方法中的用途的实施方案、在药物制造中的用途的实施方案、治疗方法的实施方案)中,治疗是对细菌感染的治疗。

[0864] 在一个实施方案中,细菌是革兰氏阳性细菌(即,细菌感染是革兰氏阳性细菌的感染;细菌感染是革兰氏阳性细菌感染;等等)。

[0865] 在一个实施方案中,细菌是革兰氏阴性细菌。

[0866] 在一个实施方案中,细菌是需氧细菌。

[0867] 在一个实施方案中,细菌是厌氧细菌。

[0868] 在一个实施方案中,细菌是细胞内细菌。

[0869] 在一个实施方案中,细菌是:

[0870] 葡萄球菌属(*Staphylococci*),例如金黄色葡萄球菌;

[0871] 肠球菌属(*Enterococci*),例如粪肠球菌(*E.faecalis*);

[0872] 链球菌属(*Streptococci*),例如肺炎链球菌(*S.pneumoniae*);

[0873] 嗜血杆菌属(*Haemophilus*),例如流感嗜血杆菌(*H.influenza*);

[0874] 莫拉菌属(*Moraxella*),例如卡他莫拉菌(*M.catarrhalis*);或

[0875] 埃希氏菌属 (*Escherichia*) ,例如大肠杆菌 (*E.coli*) 。

[0876] 在一个实施方案中,细菌是:

[0877] 分枝杆菌属 (*Mycobacteria*) ,例如结核分枝杆菌 (*M.tuberculosis*) 。

[0878] 在一个实施方案中,细菌是:

[0879] 衣原体 (*Chlamydia*) ,例如沙眼衣原体 (*C.trachomatis*) ;

[0880] 立克次体 (*Rickettsiae*) ,例如普氏立克次体 (*R.prowazekii*) ;或

[0881] 支原体 (*Mycoplasma*) ,例如肺炎支原体 (*M.pneumoniae*) 。

[0882] 感染的类型/位置

[0883] 感染可能与特定的位置、器官等等有关。

[0884] 在一个实施方案中,感染是:

[0885] 中枢神经系统感染;

[0886] 外耳感染;

[0887] 中耳感染,包括急性中耳炎;

[0888] 鼻窦感染;

[0889] 眼部感染;

[0890] 口腔感染,包括牙齿、牙龈或粘膜感染;

[0891] 上呼吸道感染;

[0892] 下呼吸道感染;

[0893] 泌尿生殖道感染;

[0894] 尿道感染;

[0895] 腹腔内感染;

[0896] 胃肠道感染;

[0897] 妇科感染;

[0898] 败血病;

[0899] 骨或关节感染

[0900] 皮肤或皮肤结构感染;

[0901] 细菌性心内膜炎;或

[0902] 烧伤感染。

[0903] 预防

[0904] 治疗可以是作为预防的治疗,例如:手术中的抗菌预防;以及免疫抑制患者(包括接受癌症化疗的患者)或器官移植患者的抗菌预防。

[0905] 治疗

[0906] 如本文在治疗病症的上下文中所用的术语“治疗”总体上涉及如下对人或对动物(例如在兽医应用中)的治疗:其中获得了一些所需的治疗效果,例如抑制病症的进展,并且包括降低进展速率、终止进展速率、减轻病症症状、改善病症和治愈病症。还包括作为预防性措施的治疗(即预防)。例如,与尚未发展病症但有发展病症的风险的患者一起使用,涵盖在术语“治疗”中。

[0907] 例如,治疗细菌感染包括预防细菌感染、降低细菌感染的发生率、减轻细菌感染的症状,等等。

[0908] 如本文所用的术语“治疗有效量”涉及当根据所需的治疗方案施用时,有效产生与合理的益处/风险比相称的一些所需治疗效果的化合物,或包含化合物的材料、组合物或剂型的量。

[0909] 组合疗法

[0910] 术语“治疗”包括组合治疗和疗法,其中两种或更多种治疗或疗法例如顺序地或同时地组合。例如,本文所述的化合物还可以用于组合疗法,例如与其他剂联合使用。

[0911] 本发明的一个方面涉及如本文所述的化合物与一种或多种(例如1种、2种、3种、4种,等等)另外的治疗剂(例如其他抗菌剂)的组合。

[0912] 特定的组合将由医师酌定,医师将使用熟练的从业者已知的公知常识和给药方案来选择剂量。

[0913] 剂(即,本文所述的ANASA化合物,加上一种或多种其他剂)可以同时地或顺序地施用,并且可以以单独变化的剂量方案且通过不同的途径施用。例如,当顺序地施用时,可以以紧密时间间隔(例如,在5-10分钟时间内)或以更长的间隔(例如,相隔1小时、2小时、3小时、4小时或更多个小时,或甚至在需要时相隔更长时间)施用剂,精确的剂量方案与一种或多种治疗剂的特性相称。

[0914] 剂(即,本文所述的化合物,加上一种或多种其他剂)可以以单一剂型配制在一起,或者,可以将各剂分开配制并以药盒的形式一起提供,任选地与它们的使用说明书一起提供。

[0915] 其他用途

[0916] 本文所述的ANASA化合物也可用作细胞培养添加剂来抑制细菌氨酰-tRNA合成酶(例如细菌亮氨酰-tRNA合成酶,等等)。

[0917] 本文所述的ANASA化合物还可以用作体外测定的一部分,例如以便确定候选宿主是否可能受益于以所考虑化合物进行的治疗。

[0918] 本文所述的ANASA化合物还可以例如在测定中用作标准物,以便鉴定其他活性化合物、其他细菌氨酰-tRNA合成酶抑制剂,等等。

[0919] 药盒

[0920] 本发明的一个方面涉及一种药盒,所述药盒包含(a)如本文所述的ANASA化合物,或包含如本文所述的ANASA化合物的组合物,例如优选地提供于合适的容器中和/或具有合适的包装;以及(b)使用说明书,例如关于如何施用所述化合物或组合物的书面说明书。

[0921] 书面说明书还可以包括活性成分对其而言是合适治疗的适应症的清单。

[0922] 施用途径

[0923] ANASA化合物或包含ANASA化合物的药物组合物可以通过任何方便的施用途径施用于个体,无论是以全身方式/周围方式还是以局部方式(即,在所需的作用部位)都可。

[0924] 施用途径包括但不限于口服(例如通过摄入);颊面;舌下;透皮(包括例如通过贴片、膏药,等等);透粘膜(包括例如通过贴片、膏药,等等);鼻内(例如通过鼻喷剂);眼部(例如通过滴眼剂);肺部(例如通过使用例如气溶胶,例如经过口或鼻的吸入或吹入疗法);直肠(例如通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如通过阴道栓剂);肠胃外,例如通过注射,包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、包膜下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内注射;通过例如皮下或肌内植入贮库或贮器。

[0925] 个体/患者

[0926] 个体/患者可以是脊索动物、脊椎动物、哺乳动物、胎盘哺乳动物、有袋类动物(例如袋鼠、袋熊)、啮齿目动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠类(例如小鼠)、兔类动物(例如兔)、禽类(例如鸟)、犬科动物(例如狗)、猫科动物(例如猫)、马科动物(例如马)、猪(porcine)(例如猪(pig))、羊(例如绵羊)、牛科动物(例如奶牛)、灵长类动物、类人猿(例如猴或猿猴)、猴(例如狨猴、狒狒)、猿(例如大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)或人。

[0927] 此外,个体/患者可以是其任何发育形式,例如胎儿。

[0928] 在一个优选的实施方案中,个体/患者是人。

[0929] 制剂

[0930] 虽然可以单独施用ANASA化合物,但优选将其作为包含至少一种如本文所述的ANASA化合物的药物制剂(例如组合物、制剂、药物)提供,再加上本领域技术人员熟知的一种或多种其他药学上可接受的成分,包括但不限于药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。制剂还可包含其他活性剂,例如其他治疗剂或预防剂。

[0931] 因此,本发明还提供如上所定义的药物组合物,以及制备药物组合物的方法,所述方法包括将至少一种如本文所述的ANASA化合物与本领域技术人员熟知的一种或多种其他药学上可接受的成分(例如载体、稀释剂、赋形剂,等等)混合。如果配制成离散单位(例如片剂,等等),则每个单位含有预定量(剂量)的化合物。

[0932] 如本文所用的术语“药学上可接受的”涉及在合理医学判断范围内适用于与所考虑的个体(例如人)的组织接触地使用而没有过量毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症且与合理的益处/风险比相称的化合物、成分、材料、组合物、剂型等。每种载体、稀释剂、赋形剂等等在与制剂的其他成分相容的含义上也必须为“可接受的”。

[0933] 合适的载体、稀释剂、赋形剂等等可以在标准药学著作,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1990;和Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版,2005中找到。

[0934] 制剂可通过药学领域中众所周知的任何方法来制备。此类方法包括使化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般来讲,通过以下方式来制备制剂:使化合物与载体(例如液体载体、细分固体载体,等等)均匀且紧密地结合在一起,然后将产品成形(如果必要的话)。

[0935] 可以制备这样的制剂:用于提供快速或缓慢释放;立即、延迟、定时或持续释放;或它们的组合。

[0936] 制剂可以适当地为以下形式:液体、溶液(例如水性的、非水性的)、悬浮液(例如水性的、非水性的)、乳液(例如水包油、油包水)、酏剂、糖浆、糖饵剂、漱口水、滴剂、片剂(包括例如包衣片剂)、颗粒剂、散剂、锭剂(losenge)、软锭剂(pastille)、胶囊剂(包括例如硬明胶胶囊剂和软明胶胶囊剂)、扁囊剂、丸剂、安瓿、大丸剂、栓剂、阴道栓剂、酊剂、凝胶、糊剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、油、泡沫、喷雾剂、雾或气溶胶。

[0937] 制剂可以适当地作为贴剂、橡皮膏、绷带、敷料等等提供,这些材料浸渍有一种或多种化合物和任选的一种或多种其他药学上可接受的成分,包括例如渗透增强剂、浸透增

强剂和吸收增强剂。制剂还可以适当地以贮库或贮器的形式提供。

[0938] 合物可以溶解在、悬浮在一种或多种其他药学上可接受的成分中或与它们混合。化合物可以提供在设计用于将化合物靶向例如血液组分或一种或多种器官的脂质体或其他微粒中。

[0939] 适于口服施用(例如通过摄入)的制剂包括液体、溶液(例如水性的、非水性的)、悬浮液(例如水性的、非水性的)、乳液(例如水包油、油包水)、酏剂、糖浆、糖饵剂、片剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂、扁囊剂、丸剂、安瓿、大丸剂。

[0940] 适于颊面施用的制剂包括漱口水、锭剂、软锭剂,以及贴剂、橡皮膏、贮库和贮器。锭剂通常将化合物包含在调味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中。软锭剂通常将化合物包含在惰性基质,诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶中。漱口剂通常将化合物包含在合适的液体载体中。

[0941] 适于舌下施用的制剂包括片剂、锭剂、软锭剂、胶囊剂和丸剂。

[0942] 适于口腔透粘膜施用的制剂包括液体、溶液(例如水性的、非水性的)、悬浮液(例如水性的、非水性的)、乳液(例如水包油、油包水)、漱口水、锭剂、软锭剂,以及贴剂、橡皮膏、贮库和贮器。

[0943] 适于非口腔透粘膜施用的制剂包括液体、溶液(例如水性的、非水性的)、悬浮液(例如水性的、非水性的)、乳液(例如水包油、油包水)、栓剂、阴道栓剂、凝胶、糊剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、油,以及贴剂、橡皮膏、贮库和贮器。

[0944] 适于透皮施用的制剂包括凝胶、糊剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂和油,以及贴剂、橡皮膏、绷带、敷料、贮库和贮器。

[0945] 可以任选地与一种或多种辅助成分通过常规方法例如压制或模制来制备片剂。可通过在合适的机器中压制呈自由流动形式诸如粉末或颗粒剂的化合物,任选地混合一种或多种以下物质来制备压制片剂:粘合剂(例如聚维酮、明胶、阿拉伯胶、山梨糖醇、黄蓍胶、羟丙基甲基纤维素);填充剂或稀释剂(例如乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、二氧化硅);崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠);表面活性剂或分散剂或润湿剂(例如月桂基硫酸钠);防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸);调味剂、增味剂和甜味剂。可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备模制片剂。片剂可任选地包衣或刻痕并且可使用例如提供所需释放特征的不同比例的羟丙基甲基纤维素来配制以便提供其中化合物的缓慢释放或控制释放。片剂可任选地提供有例如影响释放的包衣例如肠溶包衣以在肠的部分而不是胃内提供释放。

[0946] 软膏剂通常由化合物和石蜡或水混溶性软膏基质制备。

[0947] 乳膏剂通常由化合物和水包油乳膏基质制备。如果需要,乳膏基质的水相可包括例如至少约30%w/w的多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇,诸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇以及它们的混合物。局部制剂可理想地包括增强化合物穿过皮肤或其他患病区域的吸收或渗透的化合物。此类皮肤渗透促进剂的实例包括二甲基亚砷和相关的类似物。

[0948] 乳液通常由化合物和油相制备,所述油相可任选地仅包含乳化剂(emulsifier)(也称为乳化剂(emulgent)),或者它可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者

的混合物。优选地,亲水性乳化剂可以与亲脂性乳化剂(充当稳定剂)一起被包含在内。还优选包含油和脂肪两者。同时,含有或不含有一种或多种稳定剂的一种或多种乳化剂组成所谓的乳化蜡,且所述蜡连同油和脂肪一起组成形成乳膏制剂的油性分散相的所谓乳化软膏基质。

[0949] 合适的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween 60、Span 80、十八十六醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。用于制剂的合适的油或脂肪的选择基于期望获得的化妆品特性,因为化合物在可能用于药物乳液制剂的大多数油中的溶解度可能非常低。因此,乳膏剂应优选为不油腻、无污染且可洗涤的产品,具有合适的稠度以避免从管或其他容器中渗漏。可以使用直链或支链的一元或二元烷基酯,诸如二异己二酸酯、硬脂酸异十六烷基酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或称为Crodamol CAP的支链酯的共混物,后三种是优选的酯。这些物质可以单独使用或组合使用,这取决于所需的特性。另选地,可以使用高熔点脂质,诸如白色软石蜡和/或液体石蜡或其他矿物油。

[0950] 适于鼻内施用的制剂(其中载体是液体)包括例如鼻喷剂、滴鼻剂;或者(通过喷雾器通过气溶胶施用)包括化合物的水性或油性溶液。

[0951] 适于鼻内施用的制剂(其中载体是固体)可以包括例如呈现为具有在例如约20至约500微米范围内的粒度的粗糙粉末的那些,所述粗糙粉末以其中采用鼻吸的方式来施用,即,从靠近鼻子的粉末的容器中通过鼻道快速吸入。

[0952] 适于肺部施用的制剂(例如,通过吸入或吹入疗法)包括呈现为来自加压包装的气溶胶喷雾的那些,所述气溶胶喷雾借助于合适的推进剂,诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。

[0953] 适于眼部施用的制剂包括滴眼剂,其中化合物溶解或悬浮在合适的载体中,尤其是化合物的水性溶剂中。

[0954] 适于直肠施用的制剂可以呈现为具有合适基质的栓剂,所述基质包括例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇,例如可可油或水杨酸盐;或呈现为用于通过灌肠剂进行的治疗的溶液或悬浮液。

[0955] 适于阴道施用的制剂可呈现为除化合物外还含有如本领域中已知为适当的载体的阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂。

[0956] 适于肠胃外施用(例如,通过注射)的制剂包括水性或非水性的、等渗的、无热原的、无菌液体(例如溶液、悬浮液),其中溶解、悬浮或以其他方式(例如,在脂质体或其他微粒中)提供了化合物。此类液体可以另外包含其他药学上可接受的成分,诸如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、悬浮剂、增稠剂以及溶质,所述药学上可接受的成分使制剂与预期接受者的血液(或其他相关体液)等渗。赋形剂的实例包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油,等等。用于此类制剂的合适等渗载体的实例包括氯化钠注射液、林格氏溶液或乳酸林格氏注射液。通常,化合物在液体中的浓度为约1ng/mL至约10μg/mL,例如约10ng/mL至约1μg/mL。制剂可存在于单位剂量或多剂量密封容器(例如安瓿和小瓶)中,并且可存储于冷冻干燥(冻干)条件下,只需要在使用前即时添加无菌液体载体(例如注射用水)即可。临时注射溶液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒剂和片剂制备。

[0957] 剂量

[0958] 本领域技术人员将理解,ANASA化合物和包含ANASA化合物的组合物的适当剂量可因患者而异。确定最优剂量总体上将涉及在治疗益处的水平和任何风险或有害副作用之间进行平衡。所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括但不限于特定ANASA化合物的活性、施用途径、施用时间、ANASA化合物的排泄速率、治疗持续时间;组合使用的其他药物、化合物和/或材料;病症的严重性;以及患者的种类、性别、年龄、体重、状态、一般健康状况和先前病史。ANASA化合物的量和施用途径将最终由医师、兽医或临床医生酌定,但是总体上将剂量选择成在作用部位获得局部浓度,其实现所需效果而不导致实质上有害或有毒的副作用。

[0959] 施用可在整个治疗过程中以一次剂量、连续地或间歇地(例如在适当的时间间隔下,以分剂量)实现。确定施用的最有效手段和剂量的方法是本领域技术人员熟知的,并且将随用于治疗制剂、治疗目的、所治疗的靶细胞和所治疗的个体而变化。可以利用由治疗医师、兽医或临床医生所选择的剂量水平和模式来执行单个或多个施用。

[0960] 一般来讲,ANASA化合物的合适剂量范围为每天每千克个体体重约0.1mg至约5000mg(更典型地为约10mg至约3000mg)。当化合物是盐、酯、酰胺、前药等等时,施用的量是基于母体化合物计算的,因此待使用的实际重量按比例增加。

[0961] 实施例

[0962] 化学合成

[0963] 提供以下实施例仅用于说明本发明,而无意限制如本文所述的本发明的范围。

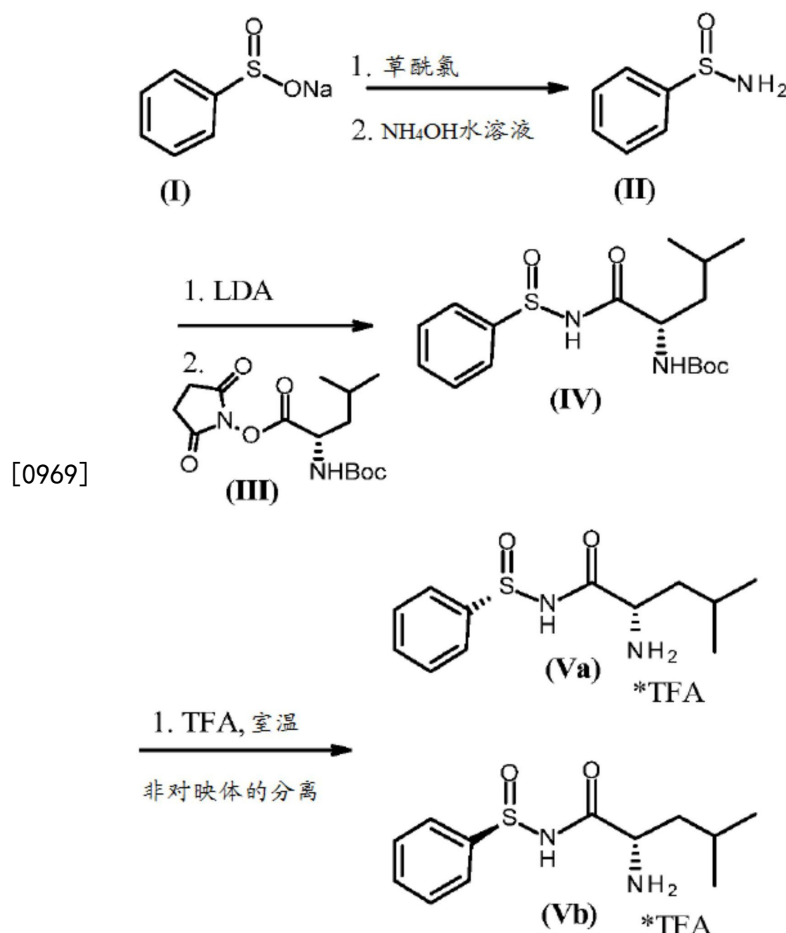
[0964] 合成1

[0965] (2S)-2-氨基-4-甲基-N-[(S)-苯基亚磺酰基]戊酰胺(Va)

[0966] (2S)-2-氨基-4-甲基-N-[(R)-苯基亚磺酰基]戊酰胺(Vb)

[0967] 使用以下方案中说明的方法来制备标题化合物。将磺酸钠(I)转化为亚磺酰胺(II),所述亚磺酰胺(II)用Boc-L-亮氨酸N-羟基琥珀酰亚胺酯(III)酰化。将所得中间体(IV)脱保护,得到作为非对映体的混合物的产物(Va)和(Vb),将所述产物用反相色谱法分离。

[0968] 方案2



[0970] 第1步-制备中间体 (II)

[0971] 在氩气氛下将苯亚磺酸钠 (I) (1.0g, 6.1mmol) 溶解在无水甲苯 (20mL) 中, 并将溶液在冰浴中冷却。在5分钟内逐滴添加草酰氯 (0.45mL, 5.2mmol)。将混合物加热至室温, 然后在室温下搅拌2小时。添加浓缩的 NH_4OH 水溶液 (20mL) 和EtOAc (15mL) 的混合物, 并将所得悬浮液搅拌1小时。将混合物用EtOAc (3x 10mL) 萃取, 并将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥。从萃取物中蒸发溶剂, 并将残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 用轻质石油醚和EtOAc (1:1) 的混合物洗脱, 得到中间体 (II) (0.40g, 46.5%)。

[0972] 第2步-制备中间体 (IV)

[0973] 通过在氩气氛下在 -40°C 下将1.6M正丁基锂 (1.2mL, 1.96mmol) 的己烷溶液添加到二异丙基胺 (0.28mL, 1.96mmol) 的四氢呋喃 (THF, 10mL) 溶液中来新鲜制备二异丙基氨基锂 (LDA) 的溶液。向此溶液中添加亚磺酰胺 (II) (251mg, 1.78mmol) 的THF (5mL) 溶液, 并将混合物搅拌10分钟。添加Boc-L-亮氨酸N-苄基氧羰基酯 (III) (585mg, 1.78mmol) 的THF (5mL) 溶液, 并将混合物温热至室温并搅拌48小时。将混合物在冰浴中冷却, 用5% KHSO_4 水溶液淬灭, 并用EtOAc (3x 15mL) 萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机相, 并蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 用轻质石油醚和EtOAc (2:1) 的混合物洗脱, 得到中间体 (IV) (177mg, 28%)。

[0974] 第3步-制备和分离目标化合物 (Va) 和 (Vb)

[0975] 将中间体 (IV) 溶解在纯三氟乙酸 (TFA) 中, 并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩, 并将非对映体通过C18硅胶上的反相色谱法分离, 用乙腈和水的混合物 (乙腈

梯度5%-35%)洗脱,得到作为快速洗脱下来的非对映体的第一非对映体(V-i)和作为缓慢洗脱下来的非对映体的第二非对映体(V-ii)。

[0976] 第一非对映体(V-i): $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.28 (1H, brs); 7.71-7.68 (2H, m); 7.65-7.62 (3H, m); 3.81 (1H, dd, $J=5.6, 8.5\text{Hz}$); 1.70-1.50 (3H, m); 0.86 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$); 0.84ppm (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。LC/MS 255 (M+1)。

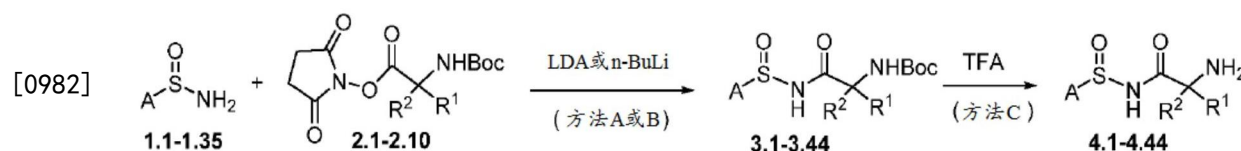
[0977] 第二非对映体(V-ii): $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.92 (1H, br s); 7.73-7.71 (2H, m); 7.67-7.62 (3H, m); 3.79 (1H, broad t, $J=6.3\text{Hz}$); 1.73-1.50 (3H, m); 0.87 (3H, d, $J=5.7\text{Hz}$); 0.85ppm (3H, d, $J=5.6\text{Hz}$)。LC/MS 255 (M+1)。

[0978] 另外的化学合成

[0979] 一般合成

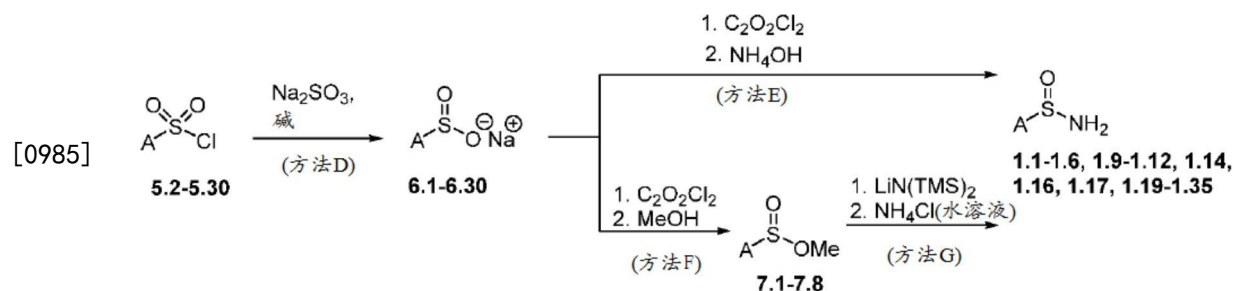
[0980] 根据以下一般方案制备本文所述的化合物。将亚磺酰胺1.1-1.35用Boc保护的氨基酸N-羧基琥珀酰亚胺酯2.1-2.10酰化。将所得中间体3.1-3.44脱保护,得到目标化合物4.1-4.44。

[0981] 方案1



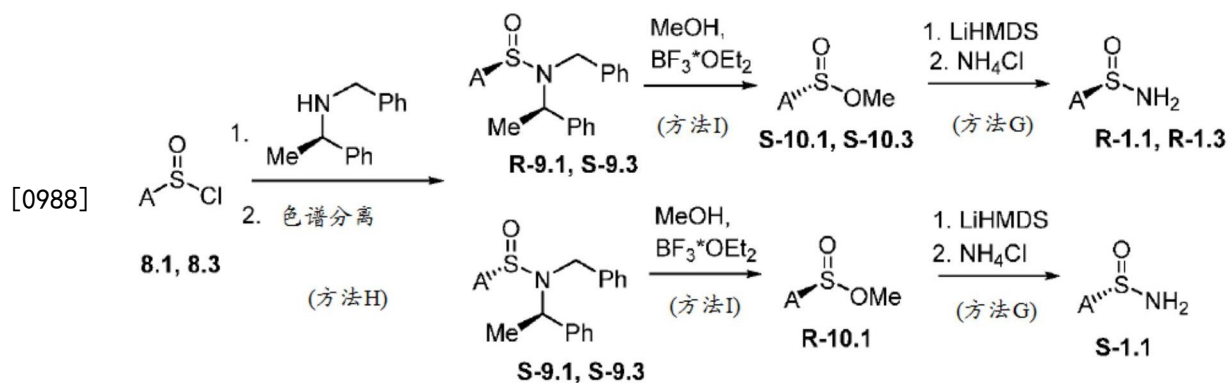
[0983] 在一种方法中,根据以下一般方案制备亚磺酰胺1。苯亚磺酸钠6.1可商购获得。通过用亚硫酸钠还原磺酰氯5.2-5.30来制备其他苯亚磺酸盐衍生物6.2-6.30。将一些苯亚磺酸盐衍生物用草酰氯处理,得到中间体亚磺酰氯,其与氨反应得到苯亚磺酰胺1.1、1.2、1.4-1.6、1.9、1.10、1.12、1.16、1.17、1.19-1.23、1.25-1.27、1.30-1.32。将其他苯亚磺酸盐衍生物转化为亚磺酸甲酯7.1-7.8,用六甲基二硅基氨基锂进行氨解,经处理后得到亚磺酰胺1.3、1.11、1.24、1.28、1.29、1.33-1.35。

[0984] 方案2



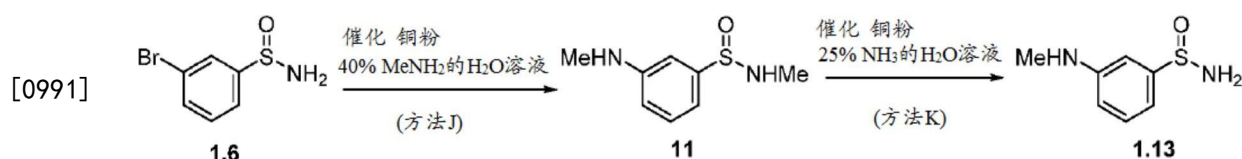
[0986] 根据以下一般方案,由亚磺酰氯制备富含对映体的亚磺酰胺R-1.1、R-1.3和S-1.1。该合成涉及(R)-N-苄基-1-苯基乙-1-胺的亚磺酰化,产生非对映体亚磺酰胺R-9.1/S-9.1和R-9.3/S-9.3。通过柱色谱法分离产物。对化合物R-9.1、R-9.3、S-9.1进行甲醇分解,得到亚磺酸甲酯S-10.1、S-10.3、R-10.1。对这些亚磺酸甲酯进行酰胺解,产生亚磺酰胺R-1.1、R-1.3、S-1.1。

[0987] 方案3



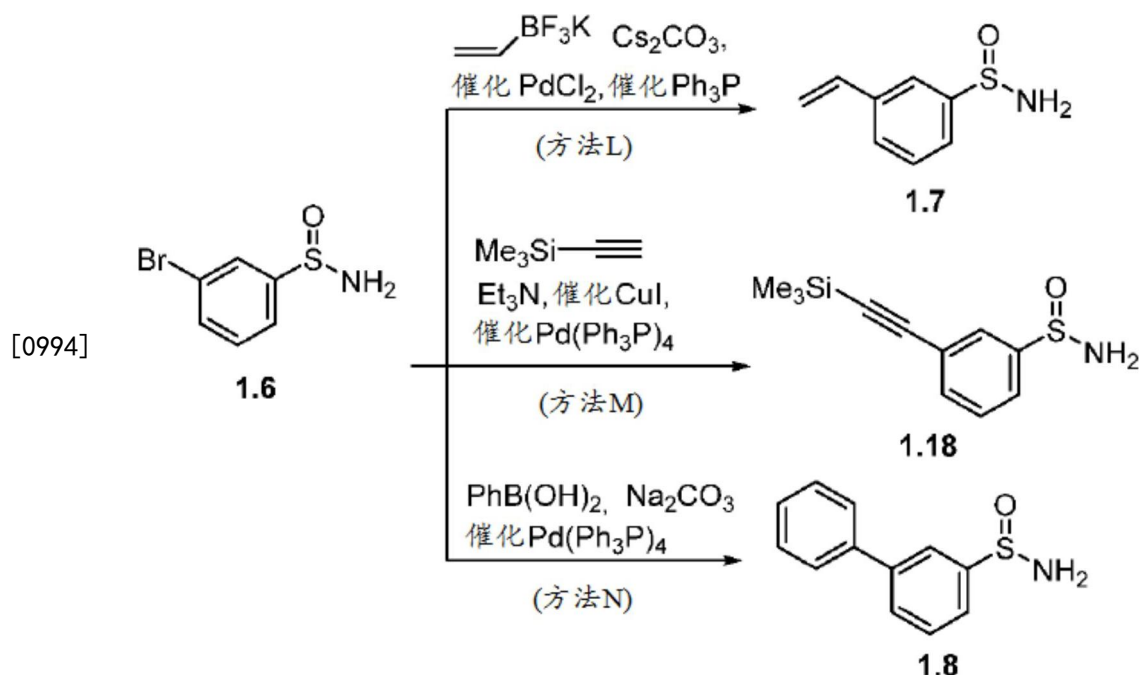
[0989] 根据以下一般方案制备亚磺酰胺1.13。将3-溴苯亚磺酰胺(1.6)用甲胺进行铜催化胺化,得到N-甲基-3-(甲基氨基)苯亚磺酰胺(11),然后通过与氨的氨解反应将其转化为亚磺酰胺1.13。

[0990] 方案4



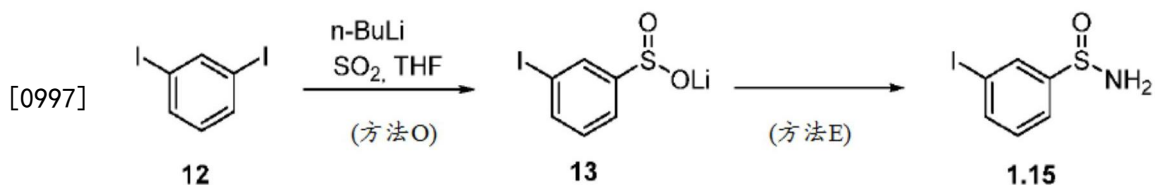
[0992] 根据以下一般方案制备亚磺酰胺1.7、1.18、1.8。通过与乙烯基三氟硼酸钾进行Pd催化的Suzuki-Miyaura偶联,得到亚磺酰胺1.7。通过与TMS乙炔进行Sonogashira偶联,得到亚磺酰胺1.18。通过与苯基硼酸进行Suzuki-Miyaura偶联,得到亚磺酰胺1.8。

[0993] 方案5



[0995] 根据以下一般方案制备亚磺酰胺1.15。对二碘苯12进行锂化,然后添加二氧化硫,得到亚磺酸锂13。通过一罐两步法(包括氯化 and 后续的胺化)将亚磺酸锂13转化为亚磺酰胺1.15。

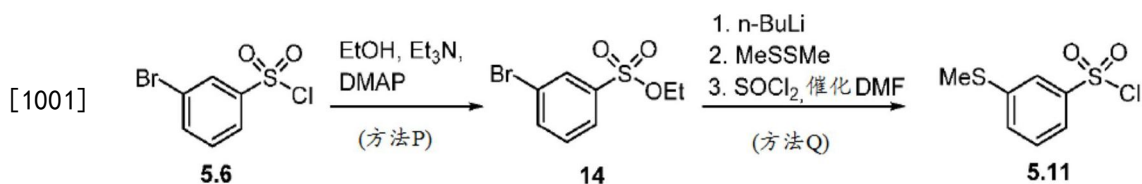
[0996] 方案6



[0998] 用于合成亚磺酰胺1的大多数磺酰氯5可商购获得。

[0999] 根据以下一般方案,由溴类似物5.6制备3-甲基硫基苯磺酰氯5.11。首先,将磺酰氯5.6转化为亚磺酸乙酯14,然后通过锂卤交换将其转化为中间体3-(甲基硫基)苯磺酸盐,随后与二甲基二硫醚反应,然后氯化。

[1000] 方案7



[1002] 根据以下一般方案,由相应的氨基酸制备活化酯2.1-2.10。

[1003] 方案8



[1005] 详细合成

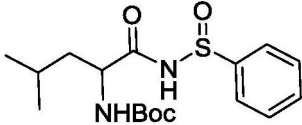
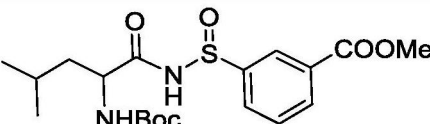
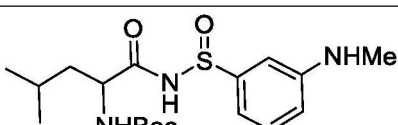
[1006] 一般方法A:

[1007] 以(4-甲基-1-氧代-1-((苯基亚磺酰基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.1)的合成为例

[1008] 通过在氩气氛下在-40℃下将1.6M正丁基锂(1.2mL,1.96mmol)的己烷溶液添加到二异丙基胺(0.28mL,1.96mmol)的四氢呋喃(THF,10mL)溶液中来新鲜制备二异丙基氨基锂(LDA)的溶液。向此溶液中添加苯亚磺酰胺(1.1)(251mg,1.78mmol)的THF(5mL)溶液,并将混合物搅拌10分钟。添加Boc-L-亮氨酸N-羟基琥珀酰亚胺酯(2.1)(585mg,1.78mmol)的THF(5mL)溶液,并将混合物温热至室温并搅拌48小时。将混合物在冰浴中冷却,用5%KHSO₄水溶液淬灭,并用EtOAc(3x 15mL)萃取。经Na₂SO₄干燥有机相,并蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,用轻质石油醚和EtOAc(2:1)的混合物洗脱,得到作为非对映体的混合物的中间体(3.1)(177mg,28%)。

[1009] ¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ :7.77-7.69(m,2H),7.57-7.49(m,3H),4.77(s,1H),4.10(s,1H),1.83-1.60(m,2H),1.58-1.42(m,1H,与H₂O信号重叠),1.36(d,J=12.0Hz,9H),0.98-0.86(m,6H)。

[1010] 使用与方法A类似的方法获得以下化合物:

表 2				
化合物编号	方法	前体 1	前体 2	结构
3.1	A	1.1	2.1	
3.21	A	1.12	2.1	
3.22	A	1.13	2.1	

[1012] 一般方法B:

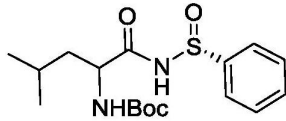
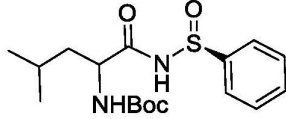
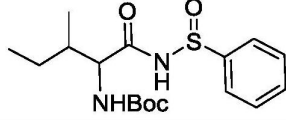
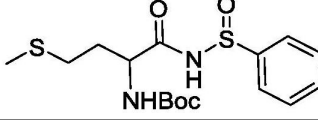
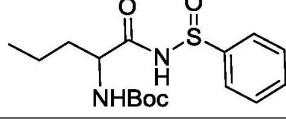
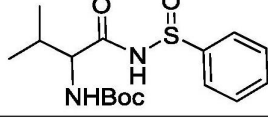
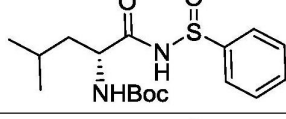
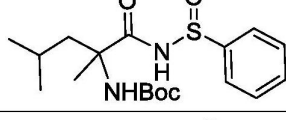
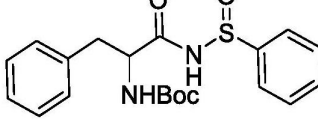
[1013] 以((S)-4-甲基-1-氧代-1-(((R)-苯基亚磺酰基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(S-3.1)的合成为例

[1014] 将(R)-苯亚磺酰胺苯亚磺酰胺R-1.1 (251mg, 1.8mmol) 溶解在无水THF (30mL) 中, 在氩气氛下将溶液冷却至-78℃。逐滴添加0.9MnBuLi的己烷溶液(2.0mL, 1.8mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌10分钟, 然后逐滴添加Boc-L-亮氨酸N-羟基琥珀酰亚胺酯(2.1) (450mg, 1.4mmol) 的THF (5mL) 溶液, 然后将混合物温热至室温并搅拌16小时。将硅胶(~20g) 添加到反应混合物中, 将溶液蒸发至干, 并通过硅胶快速色谱法纯化, 用轻质石油醚和丙酮(4:1至2:1) 的梯度混合物洗脱, 得到标题化合物S-3.1 (361mg, 74%)。

[1015] ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.77-7.69 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 1.83-1.60 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 1H, 与H₂O信号重叠), 1.36 (d, J=12.0Hz, 9H), 0.98-0.86 (m, 6H)。

[1016] 使用与方法B类似的方法获得以下化合物:

表 3

化合物 编号	方法	前体 1	前体 2	结构
R-3.1	B	R-1.1	2.1	
S-3.1	B	S-1.1	2.1	
3.2	B	1.1	2.2	
3.3	B	1.1	2.3	
3.4	B	1.1	2.4	
3.5	B	1.1	2.5	
3.6	B	1.1	2.6	
3.7	B	1.1	2.7	
3.8	B	1.1	2.8	

[1017]

表 3

化合物 编号	方法	前体 1	前体 2	结构
3.9	B	1.1	2.9	
3.10	B	1.2	2.10	
3.11	B	1.2	2.1	
3.12	B	1.3	2.1	
R-3.12	B	R-1.3	2.1	
3.13	B	1.4	2.1	
3.14	B	1.5	2.1	
3.15	B	1.6	2.1	
3.16	B	1.7	2.1	
3.17	B	1.8	2.1	
3.18	B	1.9	2.1	
3.19	B	1.10	2.1	

[1018]

表 3

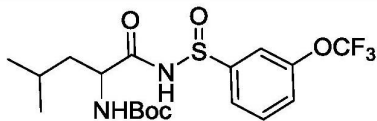
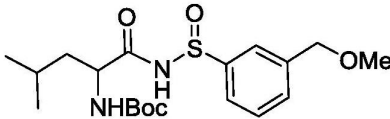
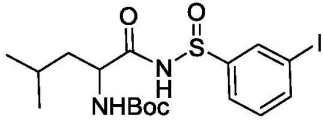
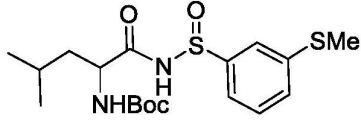
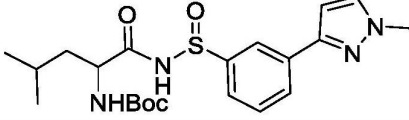
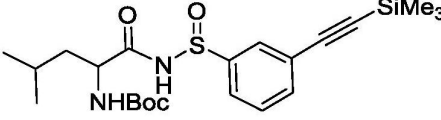
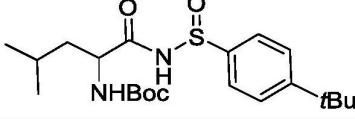
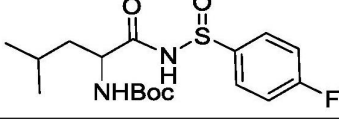
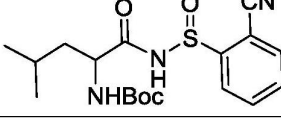
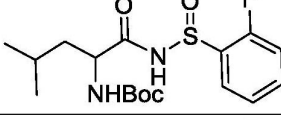
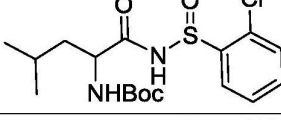
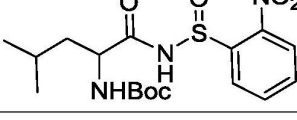
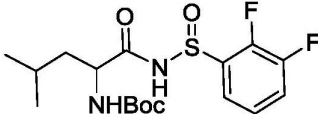
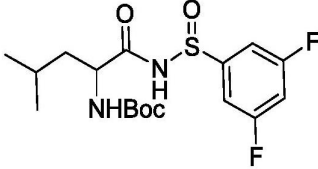
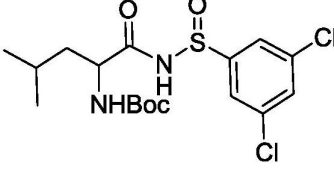
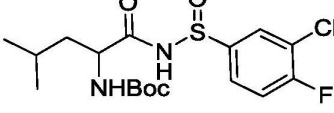
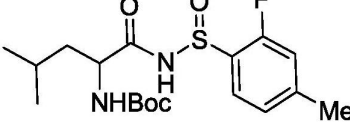
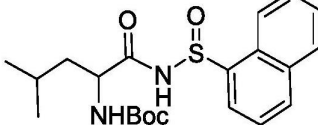
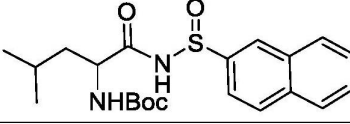
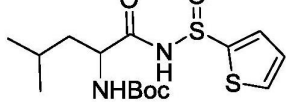
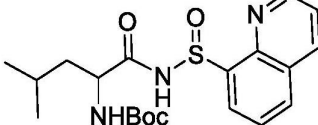
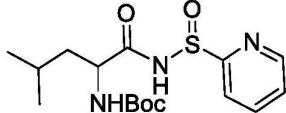
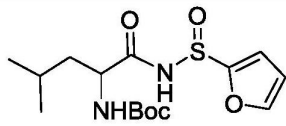
化合物 编号	方法	前体 1	前体 2	结构
3.20	B	1.11	2.1	
3.23	B	1.14	2.1	
3.24	B	1.15	2.1	
3.25	B	1.16	2.1	
3.26	B	1.17	2.1	
[1019] 3.27	B	1.18	2.1	
3.28	B	1.19	2.1	
3.29	B	1.20	2.1	
3.30	B	1.21	2.1	
3.31	B	1.22	2.1	
3.32	B	1.23	2.1	
3.33	B	1.24	2.1	

表 3

化合物 编号	方法	前体 1	前体 2	结构
3.34	B	1.25	2.1	
3.35	B	1.26	2.1	
3.36	B	1.27	2.1	
3.37	B	1.28	2.1	
3.38	B	1.29	2.1	
3.39	B	1.30	2.1	
3.40	B	1.31	2.1	
3.41	B	1.32	2.1	
3.42	B	1.33	2.1	
3.43	B	1.34	2.1	

[1020]

[1021]	表 3				结构
	化合物编号	方法	前体 1	前体 2	
	3.44	B	1.35	2.1	

[1022] 一般方法C:

[1023] 以2-氨基-4-甲基-N-苯基亚磺酰基)戊酰胺非对映体R-4.1和S-4.1的合成例

[1024] 将中间体3.1溶解在纯三氟乙酸(TFA)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并将非对映体通过C18硅胶上的反相色谱法分离,用乙腈和水的混合物(乙腈梯度5%-35%)洗脱,得到作为快速洗脱下来的非对映体的第一非对映体R-4.1和作为缓慢洗脱下来的非对映体的第二非对映体S-4.1。

[1025] 第一非对映体(R-4.1):¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:8.28(1H,br s);7.71-7.68(2H,m);7.65-7.62(3H,m);3.81(1H,dd,J=5.6,8.5Hz);1.70-1.50(3H,m);0.86(3H,d,J=6.4Hz);0.84ppm(3H,d,J=6.4Hz)。LC/MS 255(M+1)。

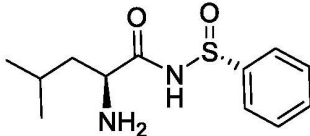
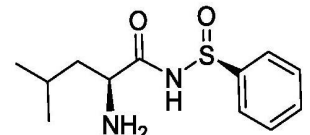
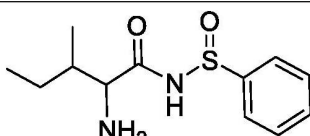
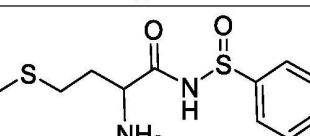
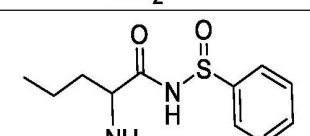
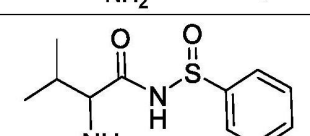
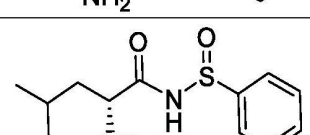
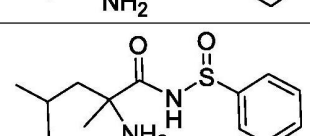
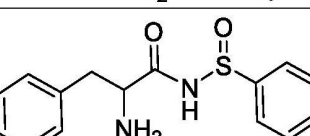
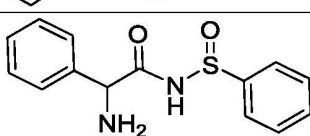
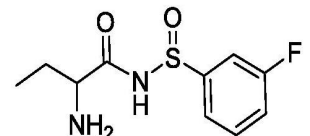
[1026] 第二非对映体(S-4.1):¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:8.92(1H,br s);7.73-7.71(2H,m);7.67-7.62(3H,m);3.79(1H,broad t,J=6.3Hz);1.73-1.50(3H,m);0.87(3H,d,J=5.7Hz);0.85ppm(3H,d,J=5.6Hz)。LC/MS 255(M+1)。

[1027] 通过与如以(S)-4-甲基-1-氧代-1-((R)-苯基亚磺酰基)氨基)戊-2-胺2,2,2-三氟乙酸盐(R-4.1)的合成例由非对映异构纯的中间体R-3.1和S-3.1制备的样品进行比较来指定异构体的构型。

[1028] 将((S)-4-甲基-1-氧代-1-((R)-苯基亚磺酰基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(R-3.1)(361mg,1.0mmol)溶解在TFA(3mL)中。将所得溶液在室温下搅拌2小时(TLC显示完全转换)。将反应混合物蒸发至干。将残余物用Et₂O(10mL)处理,并过滤所得固体,用冷Et₂O(5mL)洗涤,得到251mg(67%)的作为白色固体的(S)-4-甲基-1-氧代-1-((R)-苯基亚磺酰基)氨基)戊-2-胺2,2,2-三氟乙酸盐(R-4.1)。

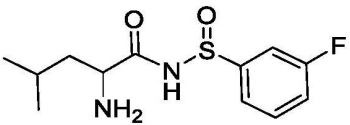
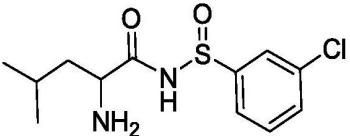
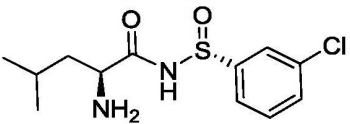
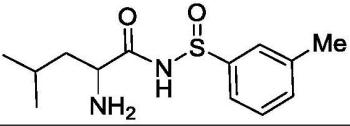
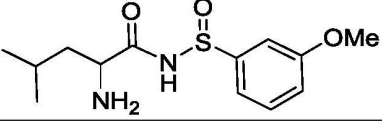
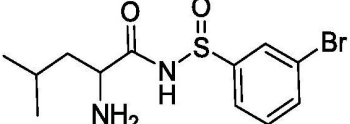
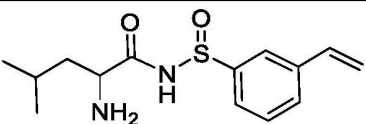
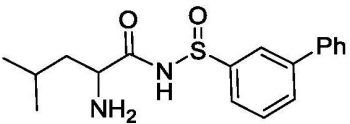
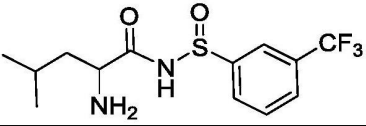
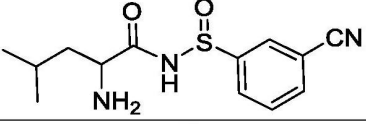
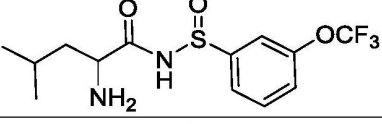
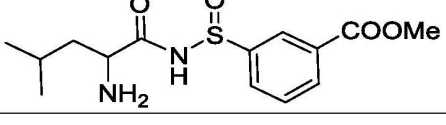
[1029] 使用与方法C类似的方法获得以下化合物(以TFA盐的形式):

表 4

化合物编号	方法	前体	结构
R-4.1	C	3.1, R-3.1	
S-4.1	C	3.1, S-3.1	
4.2	C	3.2	
4.3	C	3.3	
4.4	C	3.4	
4.5	C	3.5	
4.6	C	3.6	
4.7	C	3.7	
4.8	C	3.8	
4.9	C	3.9	
4.10	C	3.10	

[1030]

表 4

化合物编号	方法	前体	结构
4.11	C	3.11	
4.12	C	3.12	
R-4.12	C	R-3.12	
4.13	C	3.13	
4.14	C	3.14	
4.15	C	3.15	
4.16	C	3.16	
4.17	C	3.17	
4.18	C	3.18	
4.19	C	3.19	
4.20	C	3.20	
4.21	C	3.21	

[1031]

表 4

化合物编号	方法	前体	结构
4.22	C	3.22	
4.23	C	3.23	
4.24	C	3.24	
4.25	C	3.25	
4.26	C	3.26	
4.27	C	3.27	
4.28	C	3.28	
4.29	C	3.29	
4.30	C	3.30	
4.31	C	3.31	
4.32	C	3.32	

[1032]

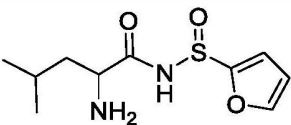
表 4

化合物编号	方法	前体	结构
4.33	C	3.33	
4.34	C	3.34	
4.35	C	3.35	
4.36	C	3.36	
4.37	C	3.37	
4.38	C	3.38	
4.39	C	3.39	
4.40	C	3.40	
4.41	C	3.41	
4.42	C	3.42	
4.43	C	3.43	

[1033]

表 4

[1034]

化合物编号	方法	前体	结构
4.44	C	3.44	

[1035] 一般方法D:

[1036] 以3-氟苯亚磺酸钠(6.2)的合成为例

[1037] 将亚硫酸钠(2.84g, 22.5mmol)的H₂O(30mL)溶液在室温下搅拌10分钟。将碱诸如碳酸钠(3.18g, 30.0mmol)添加到搅拌的溶液中。将所得溶液在升高的温度下搅拌, 诸如在50℃下搅拌10分钟。将3-氟苯磺酰氯5.2(2.0mL, 15.0mmol)逐滴添加到该溶液中, 并在50℃下搅拌2小时。将反应混合物蒸发至干, 并重新溶解在EtOH(50mL)中。将悬浮液在室温下搅拌20分钟。过滤悬浮液并蒸发滤液, 得到白色固体, 将其与MeCN(20mL)一起搅拌, 然后过滤, 得到作为白色固体的3-氟苯亚磺酸钠6.2(2.68g, 98%)。

[1038] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.36(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.21(m, 1H) and 7.03(m, 1H)。

[1039] 使用与方法D类似的方法(在指定温度下使用指定的碱)获得以下化合物:

表 5

[1040]

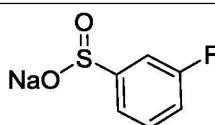
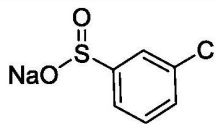
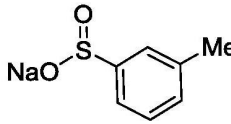
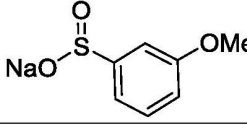
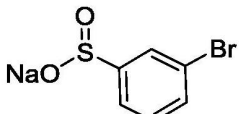
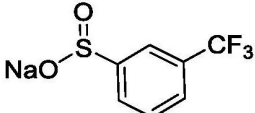
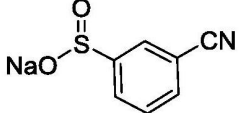
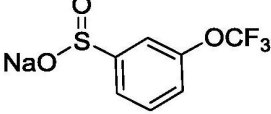
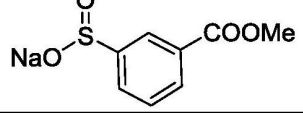
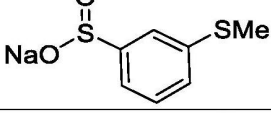
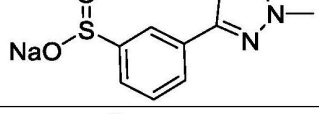
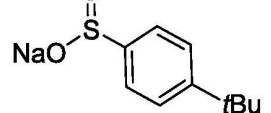
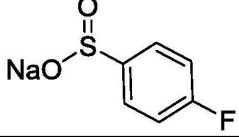
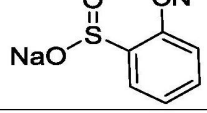
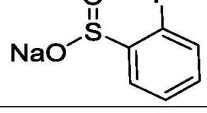
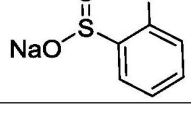
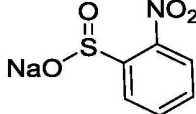
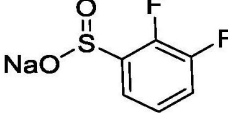
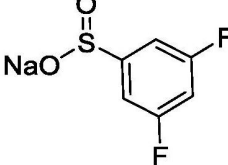
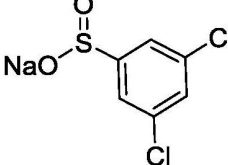
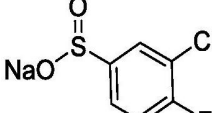
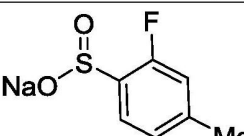
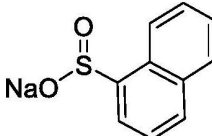
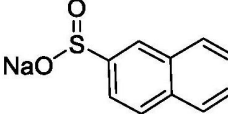
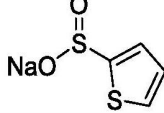
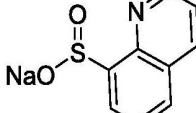
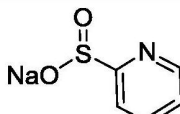
化合物编号	方法	碱	温度(℃)	前体	结构
6.2	D	Na ₂ CO ₃	50	5.2	
6.3	D	Na ₂ CO ₃	50	5.3	
6.4	D	Na ₂ CO ₃	50	5.4	
6.5	D	Na ₂ CO ₃	50	5.5	

表 5

化合物 编号	方法	碱	温度(°C)	前体	结构
6.6	D	Na ₂ CO ₃	50	5.6	
6.7	D	Na ₂ CO ₃	50	5.7	
6.8	D	Na ₂ CO ₃	50	5.8	
6.9	D	Na ₂ CO ₃	70	5.9	
6.10	D	Na ₂ CO ₃	50	5.10	
6.11	D	Na ₂ CO ₃	50	5.11	
6.12	D	Na ₂ CO ₃	50	5.12	
6.13	D	Na ₂ CO ₃	50	5.13	
6.14	D	Na ₂ CO ₃	50	5.14	
6.15	D	NaHCO ₃	80	5.15	
6.16	D	Na ₂ CO ₃	50	5.16	
6.17	D	Na ₂ CO ₃	50	5.17	

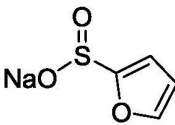
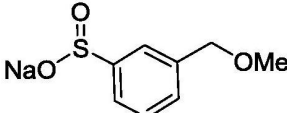
[1041]

表 5

化合物 编号	方法	碱	温度(°C)	前体	结构
6.18	D	Na ₂ CO ₃	50	5.18	
6.19	D	Na ₂ CO ₃	50	5.19	
6.20	D	Na ₂ CO ₃	50	5.20	
6.21	D	Na ₂ CO ₃	50	5.21	
6.22	D	Na ₂ CO ₃	70	5.22	
6.23	D	Na ₂ CO ₃	70	5.23	
6.24	D	Na ₂ CO ₃	50	5.24	
6.25	D	Na ₂ CO ₃	50	5.25	
6.26	D	Na ₂ CO ₃	50	5.26	
6.27	D	Na ₂ CO ₃	70	5.27	
6.28	D	Na ₂ CO ₃	70	5.28	

[1042]

表 5

化合物编号	方法	碱	温度(°C)	前体	结构
[1043] 6.29	D	Na ₂ CO ₃	50	5.29	
6.30	D	Na ₂ CO ₃	50	5.30	

[1044] 一般方法E:

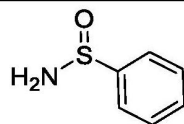
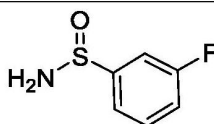
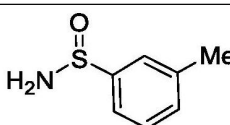
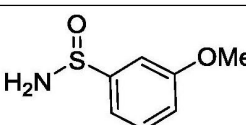
[1045] 以苯亚磺酰胺(1.1)的合成作为例

[1046] 在氩气氛下将苯亚磺酸钠6.1 (1.0g, 6.1mmol) 溶解在无水甲苯 (20mL) 中, 并将溶液在冰浴中冷却。在5分钟内逐滴添加草酰氯 (0.45mL, 5.2mmol)。将混合物加热至室温, 然后在室温下搅拌2小时。添加浓缩的NH₄OH水溶液 (20mL) 和EtOAc (15mL) 的混合物, 并将所得悬浮液搅拌1小时。将混合物用EtOAc (3x 10mL) 萃取, 并将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。从萃取物中蒸发溶剂, 并将残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 用轻质石油醚和EtOAc (1:1) 的混合物洗脱, 得到中间体1.1 (0.40g, 46.5%)。

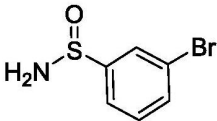
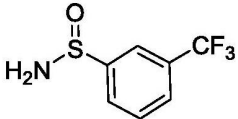
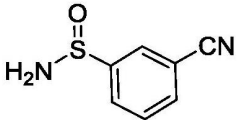
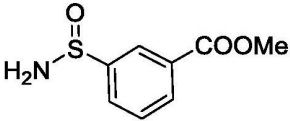
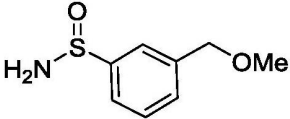
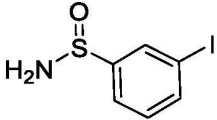
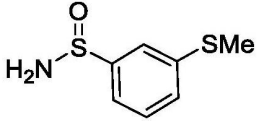
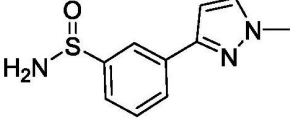
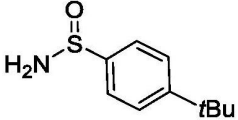
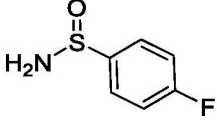
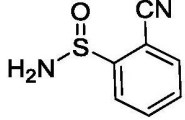
[1047] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.64-7.67 (2H, m), 7.48-7.56 (3H, m), 6.24 (2H, brs)。

[1048] 使用与方法E类似的方法获得以下化合物:

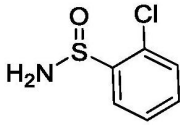
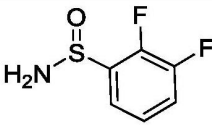
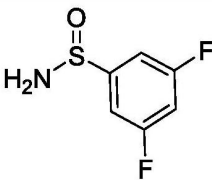
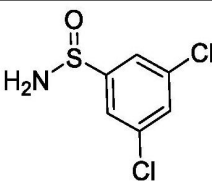
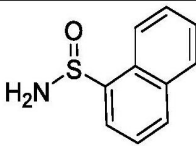
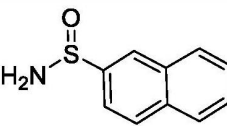
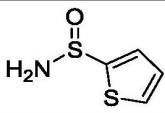
表 6

化合物编号	方法	前体	结构
1.1	E	6.1	
[1049] 1.2	E	6.2	
1.4	E	6.4	
1.5	E	6.5	

[1050]

表 6			
化合物编号	方法	前体	结构
1.6	E	6.6	
1.9	E	6.7	
1.10	E	6.8	
1.12	E	6.10	
1.14	E	6.30	
1.15	E	13	
1.16	E	6.11	
1.17	E	6.12	
1.19	E	6.13	
1.20	E	6.14	
1.21	E	6.15	
1.22	E	6.16	

[1051]

表 6			
化合物编号	方法	前体	结构
1.23	E	6.18	
1.25	E	6.19	
1.26	E	6.20	
1.27	E	6.23	
1.30	E	6.24	
1.31	E	6.25	
1.32	E	6.26	

[1052] 一般方法F:

[1053] 以3-氯苯亚磺酸甲酯(7.1)的合成为例

[1054] 在氩气氛下将3-氯苯亚磺酸钠6.3 (941mg, 4.7mmol) 溶解在无水甲苯 (20mL) 中, 并将溶液在冰浴中冷却。逐滴添加草酰氯 (0.44mL, 5.0mmol)。将混合物温热至室温, 然后在室温下搅拌1小时。向混合物中添加MeOH (1.5mL, 47.0mmol), 并将所得悬浮液搅拌1小时。将混合物用EtOAc (3x 20mL) 萃取, 并将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。蒸发溶剂, 得到898mg (99%) 的作为无色油状物的3-氯苯亚磺酸甲酯7.1。产物无需进一步纯化直接使用。

[1055] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.60-7.47 (m, 3H), 3.51 (s, 3H)。

[1056] 使用与方法F类似的方法获得以下化合物:

[1057]

表 7			
化合物编号	方法	前体	结构
7.1	F	6.3	
7.2	F	6.9	
7.3	F	6.18	
7.4	F	6.22	
7.5	F	6.23	
7.6	F	6.27	
7.7	F	6.28	
7.8	F	6.29	

[1058] 一般方法G:

[1059] 以2-硝基苯亚磺酰胺(1.24)的合成为例

[1060] 将2-硝基苯亚磺酸甲酯7.3 (908mg, 4.5mmol) 的无水THF (30mL) 溶液在氩气氛下通过干冰浴冷却至78℃。通过注射器注入LiN(SiMe₃)₂的甲苯溶液 (6.8mL, 1M, 6.8mmol)。将混合物在78℃下搅拌约2小时。反应完成后, 添加饱和NH₄Cl水溶液 (19.0mL), 并除去干冰浴。继续搅拌2小时, 同时使温度逐渐升至室温。添加乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL)。分离两相, 并将水相用乙酸乙酯 (2x 30mL) 萃取两次。将萃取物合并, 并依次用饱和NaHCO₃水溶液 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。将有机相经无水MgSO₄干燥, 并蒸发溶剂。将产物用Et₂O (30mL) 处理, 过滤, 并减压干燥, 得到566mg (67%) 的作为淡黄色粉末的2-硝基苯亚磺酰胺1.24。

[1061] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.22 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.92 (td, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 4.84 (s, 2H, 与H₂O重叠)。

[1062] 使用与方法G类似的方法获得以下化合物:

[1063]

表 8			
化合物编号	方法	前体	结构
1.3	G	7.1	
1.11	G	7.2	
1.24	G	7.3	
1.28	G	7.4	
1.29	G	7.5	
R-1.1	G	S-10.1	
S-1.1	G	R-10.1	
R-1.3	G	S-10.3	

[1064]

表 8			
化合物编号	方法	前体	结构
1.33	G	7.6	
1.34	G	7.7	
1.35	G	7.8	

[1065] 一般方法H:

[1066] 以N-苄基-N-(1-苯基乙基)-苯亚磺酰胺(R-9.1和S-9.1)的合成为例

[1067] 在0℃下在15分钟内将新鲜制备的苯亚磺酰氯8.1(1.28g,8mmol)在甲苯(20mL)中

的混合物添加到(R)-N-苄基-1-苯基乙胺(2.03g,9.6mmol)和三乙胺(2.2mL,16mmol)在甲苯(20mL)中的冷却溶液中。添加完成后,除去冰浴,将混合物再搅拌约2小时,同时使温度逐渐升至室温。添加柠檬酸水溶液(30mL,15%w/v),并将混合物剧烈搅拌5分钟。分离两相,并将水相用甲苯(2x 20mL)萃取两次。将萃取物合并,并依次用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机相经无水Na₂SO₄干燥,减压除去溶剂,得到残余物,通过色谱法纯化残余物(洗脱液:EtOAc/己烷=1:16),得到(R,S)-N-苄基-N-(1-苯基乙基)苯亚磺酰胺S-9.1(1.31g,49%)及其非对映体(R,R)-N-苄基-N-(1-苯基乙基)苯亚磺酰胺R-9.1(1.0g,37%)。

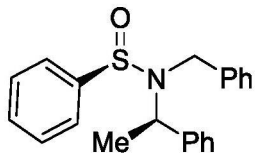
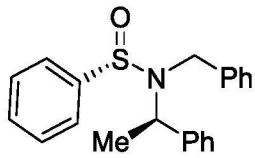
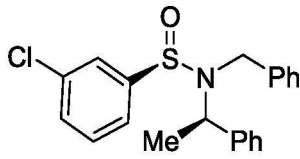
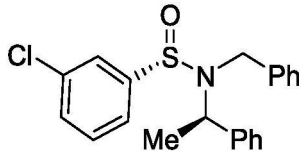
[1068] (R,S)-N-苄基-N-(1-苯基乙基)苯亚磺酰胺(S-9.1):

[1069] ¹H NMR(丙酮-d₆) 7.82(dd,J=7.1,1.4Hz,2H),7.55-7.61(m,2H),7.47-7.54(m,3H),7.37(t,J=7.7Hz,2H),7.29(t,J=7.3Hz,1H),7.15-7.24(m,3H),7.01(dd,J=7.8,1.8Hz,2H),4.47(q,J=7.2Hz,1H),4.07(d,J=15.2Hz,1H),3.70(d,J=15.2Hz,1H),1.56(d,J=7.2Hz,3H)。

[1070] (R,R)-N-苄基-N-(1-苯基乙基)苯亚磺酰胺(R-9.1):

[1071] ¹H NMR(丙酮-d₆) 7.63(dd,J=8.1,1.3Hz,2H),7.47-7.58(m,3H),7.20-7.37(m,8H),7.16(dd,J=8.0,1.5Hz,2H),4.44(q,J=7.0Hz,1H),4.05(d,J=14.8Hz,1H),3.98(d,J=14.8Hz,1H),1.74(d,J=7.0Hz,3H)。

[1072] 使用与方法H类似的方法获得以下化合物:

表 9			
化合物编号	方法	前体	结构
R-9.1	H	8.1	
S-9.1	H	8.1	
R-9.3	H	8.3	
S-9.3	H	8.3	

[1074] 一般方法I:

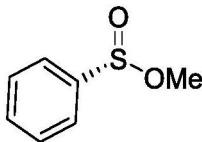
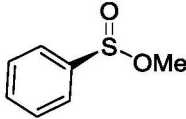
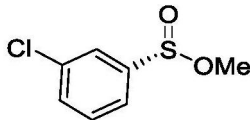
[1075] 以(R)-苯亚磺酸甲酯(R-10.1)的合成为例

[1076] 将(R,S)-N-苄基-N-(1-苯基乙基)苯亚磺酰胺S-9.1(1.0g,3.0mmol)溶解在甲苯(20mL)中,然后添加甲醇(0.36mL,9.0mmol),并用盐冰浴将混合物冷却至5℃。在5分钟内逐

滴添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.56mL, 4.5mmol) 的甲苯 (5mL) 溶液, 并将混合物在 5°C 下搅拌约2.5小时。通过TLC (EtOAc/己烷=1:6) 监测反应。将混合物用甲苯 (20mL) 稀释后, 通过添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 淬灭反应。分离有机相, 然后依次用柠檬酸水溶液 (20mL, 15% w/v) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (5mL) 洗涤。有机相经无水 MgSO_4 干燥。减压除去溶剂, 得到作为无色油状物的(R)-苯亚磺酸甲酯R-10.1 (401mg, 86%)。

[1077] ^1H NMR (CDCl_3) 7.68-7.74 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 3H), 3.48 (s, 3H)。

[1078] 使用与方法I类似的方法获得以下化合物:

表 10			
化合物编号	方法	前体	结构
S-10.1	I	R-9.1	
R-10.1	I	S-9.1	
S-10.3	I	R-9.3	

[1080] 方法J:

[1081] N-甲基-3-(甲基氨基)苯亚磺酰胺(11)的合成

[1082] 向3-溴苯亚磺酰胺1.6 (500mg, 2.27mmol) 和铜粉 (11.6mg, 0.182mmol) 的混合物中添加40%甲胺水溶液 (4mL, 24mmol)。将反应混合物在压力管中加热至 110°C 并保持18小时。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc (4x 20mL) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压蒸发挥发物, 得到粗中间体11 (362mg, 75%)。

[1083] LCMS ESI (m/z): 183.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[1084] 方法K:

[1085] 3-(甲基氨基)苯亚磺酰胺(1.13)的合成

[1086] 向N-甲基-3-(甲基氨基)苯亚磺酰胺 (319mg, 1.73mmol) 和铜粉 (5.5mg, 0.086mmol) 的混合物中添加25%氨水 (4mL)。将反应混合物在压力管中加热至 110°C 并保持3天。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc (4x 20mL) 萃取。将合并的有机层直接在硅胶上蒸发。产物通过硅胶柱色谱法纯化 (梯度PE:EtOAc 1:1至EtOAc 100%)。获得作为黄色油状物的中间体1.13 (40.5mg, 14%)。

[1087] ^1H NMR (400MHz, C 氯仿-d) δ 7.29-7.22 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.85 (s, 3H)。

[1088] 方法L:

[1089] 3-(乙烯基)苯亚磺酰胺(1.7)的合成

[1090] 将乙烯基三氟硼酸钾 (125mg, 0.936mmol)、 PdCl_2 (3.32mg, 0.019mmol)、 PPh_3 (14.73mg, 0.056mmol)、 Cs_2CO_3 (914mg, 2.808mmol) 和3-溴苯亚磺酰胺1.6 (206mg, 0.936mmol) 在THF/ H_2O (9:1) (4mL) 中的溶液在氮气气氛下在密封管中于 85°C 加热22小时。将

反应混合物冷却至室温,用H₂O (10mL) 稀释,并用CH₂Cl₂ (10mL x 3) 萃取。真空除去溶剂,并将粗产物通过硅胶色谱法纯化(用2:1石油醚:丙酮洗脱),得到亚磺酰胺1.7 (90mg, 57.5%)。

[1091] ¹H-NMR (300MHz, 氯仿-d) δ: 7.81 (s, 1H), 7.62 (dt, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 6.76 (dd, J=17.6, 10.9Hz, 1H), 5.86 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.36 (d, J=10.9Hz, 1H), 4.29 (宽s, 2H)。

[1092] 方法M:

[1093] 3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯亚磺酰胺(1.18)的合成

[1094] 反应在压力瓶中进行。将原料1.6 (0.372g, 1.69mmol) 溶解在三乙胺 (5mL) / 甲苯 (5mL) 混合物中。将氩气鼓泡通过溶液持续20分钟,然后添加CuI (0.048g, 0.25mmol) 和 (PPh₃)₄Pd (0.293g, 0.25mmol),接着用氩气处理悬浮液持续另外5分钟。添加乙烯基三氟硼酸钾 (0.830g; 1.203mL, 8.45mmol), 将小瓶关闭并在80℃下加热3小时(使用油浴)。将深色混合物冷却,用EtOAc (60mL) 稀释,并通过细滤器过滤。蒸发滤液,并将残余物通过硅胶快速色谱法纯化(洗脱液:PE/EtOAc梯度为100/0至100/50),得到产物1.18 (0.277g, 69%)。

[1095] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (td, J=1.7; 0.5Hz, 1H), 7.68 (ddd, J=7.9, 1.8, 1.2Hz, 1H), 7.57 (ddd, J=7.7; 1.5; 1.2Hz, 1H); 7.44 (td, J=7.8; 0.5Hz; 1H); 4.40 (s, 2H); 0.25 (s, 9H)。LCMS ESI (m/z): 238.598 [M+H]⁺。

[1096] 方法N:

[1097] 3-苯基苯亚磺酰胺(1.8)的合成

[1098] 将苯基硼酸 (252mg, 2.07mmol)、Na₂CO₃ (798mg, 7.53mmol) 和3-溴苯亚磺酰胺1.6 (206mg, .0936mmol) 在PhMe/EtOH/H₂O=2/1/1 (20mL) 中的溶液用氩气流脱气20分钟。添加四(三苯基膦)钯(0) (152.31mg, 0.13mmol), 并将反应混合物在氩气氛下在密封管中于90℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,用H₂O (10mL) 稀释,并用EtOAc (10mL x 3) 萃取。真空除去溶剂,并将粗产物通过硅胶色谱法纯化(用2:1石油醚:丙酮洗脱),得到亚磺酰胺1.8 (320mg, 78.2%)。

[1099] ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ: 8.05-7.95 (m, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.66-7.53 (m, 3H), 7.52-7.33 (m, 3H), 4.34 (宽s, 2H)。LCMS ESI (m/z): 218.33 [M+H]⁺。

[1100] 一般方法O:

[1101] 以3-碘苯亚磺酸锂(13)的合成为例

[1102] 在氩气氛下在-78℃下向1,3-二碘苯12 (4.00g, 12.12mmol) 的无水THF (100mL) 溶液中添加2.5M正丁基锂 (4.85mL, 12.12mmol) 的己烷溶液。将反应混合物在该温度下搅拌30分钟。然后,将二氧化硫气体鼓入混合物中持续10分钟。使反应混合物温热至室温,并减压蒸发溶剂。将粗产物用己烷处理并过滤,得到中间体(13) (3.322g, 定量)。

[1103] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ: 7.85-7.81 (m, 1H), 7.71 (ddd, J=7.8, 1.8, 1.0Hz, 1H), 7.48 (ddd, J=7.7, 1.6, 1.0Hz, 1H), 7.15 (td, J=7.8, 0.4Hz, 1H)。

[1104] 一般方法P:

[1105] 以3-溴苯磺酸乙酯(14)的合成为例

[1106] 向3-溴苯磺酰氯(5.6) (5.640mL, 39.13mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液中添加乙醇 (3.98mL, 117mmol)、三乙胺 (10.9mL, 78.3mmol) 和4-二甲基氨基吡啶 (48mg, 0.39mmol)。将

反应混合物在室温下搅拌2小时。将水(50mL)添加到反应混合物中。分离各相。将有机相用水(2x 50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,减压蒸发溶剂,得到中间体(14)(10.37g,定量)。

[1107] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.04(td,J=1.8,0.4Hz,1H),7.83(ddd,J=7.9,1.8,1.0Hz,1H),7.76(ddd,J=8.1,2.0,1.0Hz,1H),7.42(td,J=8.0,0.4Hz,1H),4.15(q,J=7.1Hz,2H),1.32(t,J=7.1Hz,3H)。

[1108] 方法Q:

[1109] 3-(甲基硫基)苯磺酰氯(5.11)的合成

[1110] 氩气氛下在-78℃下向3-溴苯磺酸乙酯(2.19g,8.26mmol)的无水THF(12mL)溶液中添加2.5M正丁基锂(4.96mL,9.91mmol)。将反应混合物搅拌20分钟。在-78℃下向反应混合物中逐滴添加二甲基二硫醚(1.83mL,20.6mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,然后在1小时内温热至室温。将反应混合物用水(3mL)淬灭,并将溶剂减压蒸发。将所得粘性油状物用Et₂O(50mL)洗涤。粗3-(甲基硫基)苯磺酸锂用于下一步骤。向中间体(~6.071mmol)中添加亚硫酸氯(40mL)和DMF(0.20mL)。将反应混合物在回流下搅拌3.5小时。减压蒸发挥发物,得到黄色固体,并添加DCM(50mL)。将粗产物在硅胶上蒸发并通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EtOAc 2:1)。得到作为淡黄色无定形固体的标题化合物(5.11)(635mg,47%)。

[1111] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.08(ddd,J=8.1,1.5,0.4Hz,1H),7.63(ddd,J=8.1,7.4,1.5Hz,1H),7.49-7.40(m,1H),7.31(ddd,J=8.1,7.3,1.2Hz,1H),2.60(s,3H)。

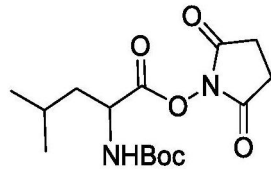
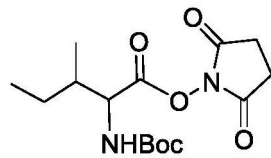
[1112] 一般方法R:

[1113] 以2,5-二氧代吡咯烷-1-基2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸酯(2.10)的合成例

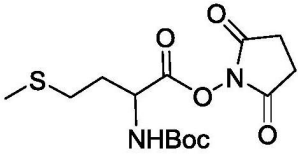
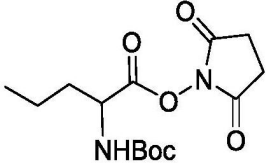
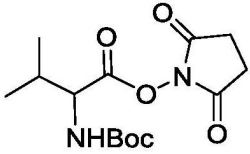
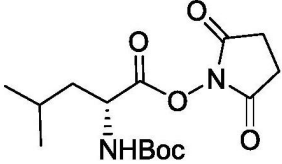
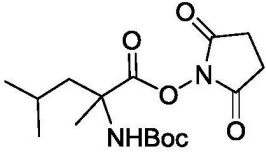
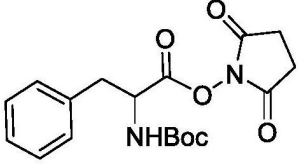
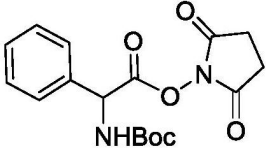
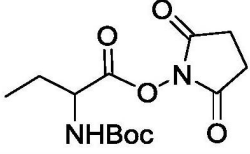
[1114] 在氩气氛下将氨基酸15.10(394mg,1.93mmol)溶解在THF(15mL)中。将溶液在冰浴中冷却,添加N-羟基琥珀酰亚胺(334.7mg,2.91mmol),然后添加DCC(600mg,2.91mmol)。将混合物在室温下搅拌90分钟。真空除去溶剂,将残余物溶于丙酮中并在冷冻机中冷却。过滤除去沉淀物,并真空除去溶剂。将粗活化酯2.10(450mg,77%)不经另外纯化用于下一步骤。

[1115] 使用与方法R类似的方法获得以下化合物:

[1116]

表 11			
化合物编号	方法	前体	结构
2.1	R	15.1	
2.2	R	15.2	

[1117]

表 11			
化合物编号	方法	前体	结构
2.3	R	15.3	
2.4	R	15.4	
2.5	R	15.5	
2.6	R	15.6	
2.7	R	15.7	
2.8	R	15.8	
2.9	R	15.9	
2.10	R	15.10	

[1118] 所有化合物均通过在Varian Mercury光谱仪(400MHz)上进行的¹H-NMR光谱来表征(其中化学位移值(δ)相对于内标物以ppm表示),偶尔还通过¹³C-NMR光谱、MS或HRMS来表征。

[1119]

表 12	
化合物编号	物理化学表征

表 12

化合物编号	物理化学表征
R-4.1	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 3H), 4.52 (s, 3H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ 光谱(100 MHz, 甲醇- d_4): 172.3, 143.7, 133.5, 130.6, 125.9, 53.24.52, 40.9, 25.3, 23.4, 21.4. LCMS ESI $^+$ (m/z): 255 [M+H] $^+$.
S-4.1	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 3H), 4.84 (s, 3H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 3H), 0.97 (dd, $J = 7.3, 6.2$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ 光谱(100 MHz, 甲醇- d_4) δ : 172.8, 143.9, 133.4, 130.7, 125.8, 53.4, 41.3, 25.4, 23.2, 21.6. LCMS ESI $^+$ (m/z): 255 [M+H] $^+$.
4.2	$^1\text{H-NMR}$ 光谱(400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 4.86 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 1H), 1.32 - 1.12 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ 光谱(100 MHz, 甲醇- d_4) δ : 171.3, 143.7, 133.5, 130.6, 125.9, 59.2, 37.8, 24.9, 15.3, 11.6. UPLC-MS (m/z): 255 [M+H] $^+$; HRMS (ESI): m/z: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ 计算值: 255.1167, 实测值: 255.1167.
4.3	$^1\text{H-NMR}$ 光谱(400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.35 (m, 4H), 4.88 (s, 3H), 4.12 - 3.87 (m, 1H), 2.67 - 2.42 (m, 2H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 2.07 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ 光谱(100 MHz, 甲醇- d_4) δ : 172.0, 144.1, 133.4, 130.6, 129.5, 125.8, 125.2, 54.1, 31.8, 29.7, 15.2.
4.4	$^1\text{H-NMR}$ 光谱(400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.88 - 7.70 (m, 2H), 7.73 - 7.49 (m, 3H), 4.86 (s, 4H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.53 - 1.35 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ 光谱(100 MHz, 甲醇- d_4) δ : 171.8, 143.7, 133.5, 130.6, 125.9, 54.6, 34.0, 18.9, 13.9. HRMS (ESI): m/z: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ 计算值: 241.1011, 实测值: 241.1004.
4.5	$^1\text{H-NMR}$ 光谱(400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 4.86 (s, 3H, 与 MeOH 重叠), 3.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.34 - 2.16 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ 光谱(100 MHz, 甲醇- d_4) δ : 171.2, 143.7, 133.5, 130.7, 125.9, 59.7, 31.3, 19.0, 17.2. UPLC-MS (m/z): 241[M+H] $^+$.
4.6	$^1\text{H-NMR}$ 光谱(400 MHz, 甲醇- d_4): 7.88 - 7.70 (m, 2H), 7.72 - 7.52 (m, 3H), 4.86 (s, 3H, 与 MeOH 重叠), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 1.86 - 1.58 (m, 3H), 0.98 (dd, $J = 15.0, 6.1$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ 光谱(100 MHz, 甲醇- d_4): 172.4, 143.7, 133.5, 130.6, 125.9, 53.2, 40.9, 25.3, 23.4, 21.4. UPLC-MS (m/z): 255 [M+H] $^+$.

[1120]

表 12

化合物编号	物理化学表征
4.7	¹ H-NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 3H), 2.02 – 1.71 (m, 3H), 1.53 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 1.01 – 0.88 (m, 6H)。 ¹³ C-NMR (101 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 173.1, 173.1, 142.3, 142.0, 132.0, 131.8, 129.1, 129.1, 124.6, 124.4, 60.3, 44.8, 44.8, 23.5, 23.48 23.4, 23.3, 22.6, 22.5, 21.6, 21.5。 UPLC-MS (m/z): 268.49 [M+H] ⁺
4.8	¹ H-NMR 光谱(400 MHz 甲醇-d ₄)非对映体混合物(~1:1) δ: 7.82-7.73 (m, 2H), 7.68-7.52 (m, 6H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 6H), 7.31-7.23 (m, 4H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.28 (dd, J=14.4, 5.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=14.0, 6.6 Hz, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.06 (dd, 14.4, 8.6 Hz, 1H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 甲醇-d ₄)非对映体混合物(~1:1) δ: 171.5, 171.2, 143.8, 143.4, 135.1, 134.8, 133.5, 133.3, 130.6, 130.6, 130.5, 130.3, 130.2, 129.1, 125.9, 125.8, 116.8, 56.0, 55.9, 38.5, 37.8。 HRMS (ESI) m/z: C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ 计算值 289.1005, 实测值 289.1004。
4.9	¹ H-NMR 光谱(甲醇-d ₄) δ: 7.74-7.44 (m, 10H), 5.11-4.95 (m, 1H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 170.1, 143.6, 133.4, 132.7, 131.5, 130.7, 130.5, 130.5, 129.8, 125.8, 58.2。 LCMS ESI (m/z): 275.3 [M+H] ⁺ 。 HRMS (ESI) m/z: C ₁₄ H ₁₅ N ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ 计算值 275.0849, 实测值 275.0865。
4.10	¹ H-NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.71 (td, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 1.95 (qq, J = 14.7, 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 4H)。 ¹³ C-NMR (101 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 171.90, 171.62, 165.66, 163.17, 146.65, 146.59, 132.82, 132.74, 132.67, 132.56, 121.97, 121.94, 121.88, 121.85, 120.46, 120.24, 113.16, 113.05, 112.91, 112.80, 55.92, 55.70, 25.48, 25.25, 9.31, 9.09。(峰列表, C-F 偶联未解决)。 UPLC-MS (m/z): 245.47 [M+H] ⁺ 。
4.11	¹ H-NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 4.86 (s, 3H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 3H), 0.98 (dd, J = 14.1, 6.1 Hz, 6H)。 ¹³ C-NMR (100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.4, 164.4 (d, J = 250.3 Hz), 146.6 (d, J = 5.9 Hz), 132.7 (d, J = 7.8 Hz), 122.0 (d, J = 3.3 Hz), 120.3 (d, J = 21.8 Hz), 113.0 (d, J = 24.8 Hz), 53.3, 40.9, 25.3, 23.4, 21.4。 HRMS (ESI): m/z: C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ SF [M+H] ⁺ 计算值: 273.1073, 实测值: 273.1072。

[1121]

表 12

化合物编号	物理化学表征
4.12	¹ H-NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.80 (s, 1H), 7.76 - 7.50 (m, 3H), 4.85 (s, 3H), 与 MeOH 重叠), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 3H), 0.98 (dd, J = 14.0, 5.9 Hz, 6H)。 ¹³ C-NMR (100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.3, 146.1, 136.6, 133.4, 132.1, 125.9, 124.4, 53.3, 49.6, 49.4, 49.2, 40.89, 25.3, 23.4, 21.4。 UPLC-MS (m/z): 289 [M+H] ⁺
R-4.12	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.80 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 3H), 4.83 (s, 3H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。 ¹³ C-NMR 光谱 (100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.3, 146.2, 136.6, 133.4, 132.1, 125.9, 124.4, 53.3, 40.9, 25.3, 23.4, 21.4。
4.13	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.69 - 7.39 (m, 4H), 4.86 (s, 3H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 3H), 0.98 (dd, J = 15.1, 6.1 Hz, 6H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.3, 143.5, 141.1, 134.2, 130.5, 126.0, 123.0, 53.2, 41.0, 25.3, 23.4, 21.4。 HRMS (ESI): m/z: C ₁₃ H ₂₁ N ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ 计算值: 269.1324, 实测值: 269.1324。
4.14	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (ddd, J = 8.3, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.82 - 1.64 (m, 3H), 0.98 (dd, J = 14.6, 6.2 Hz, 6H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.4, 162.0, 145.0, 131.7, 119.3, 117.8, 110.7, 56.2, 53.2, 40.9, 25.3, 23.4, 21.4。 UPLC-MS (m/z): 285 [M+H] ⁺ 。 HRMS (ESI) m/z: C ₁₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ S [M+H] ⁺ 计算值: 285.1273 实测值: 285.1273。
4.15	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.94 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 7.8, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 3H, 与 MeOH 重叠), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 3H), 0.99 (dd, J = 14.2, 6.1 Hz, 6H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.3, 146.4, 136.4, 132.4, 128.8, 124.8, 124.3, 53.3, 40.9, 25.3, 23.4, 21.3。 UPLC-MS (m/z): 333 [M] ⁺ , HRMS (ESI): m/z: C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ SBr [M+H] ⁺ 计算值: 333.0272, 实测值: 333.0269。
4.16	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.85 (s, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 3H), 0.98 (dd, J = 15.8, 5.9 Hz, 6H)。 ¹³ C NMR (101 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.3, 144.2, 140.6, 136.7, 131.0, 130.8, 124.9, 123.1, 116.6, 53.2, 40.9, 25.3, 23.4, 21.3。 UPLC-MS = 281.55 [M+H] ⁺

[1122]

表 12

化合物编号	物理化学表征
4.17	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.02 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 4H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 3H), 0.98 (dd, J = 16.9, 6.1 Hz, 6H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.3, 144.5, 144.0, 140.7, 131.9, 131.1, 130.2, 129.3, 128.0, 124.6, 124.0, 53.2, 40.9, 25.3, 23.4, 21.3。
4.18	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 3H), 4.00 - 3.78 (m, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.4, 145.8, 132.8 (q, J = 33.1 Hz), 131.6, 130.0 (q, J = 3.8 Hz), 129.9, 125.0 (q, J = 271.9 Hz), 122.9 (q, J = 4.0 Hz), 53.3, 40.8, 25.3, 23.4, 21.3。
4.19	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 1.81 - 1.64 (m, 3H), 0.98 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 6H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.4, 146.2, 136.6, 131.6, 130.5, 129.8, 118.5, 114.8, 53.3, 40.8, 25.3, 23.4, 21.4。 HRMS (ESI): m/z: C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ NaS [M+Na] ⁺ 计算值: 302.0939, 实测值: 302.0927。
4.20	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.86 - 7.65 (m, 3H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.4, 151.0, 146.7, 132.6, 125.8, 124.9, 121.8 (q, J = 257.1 Hz), 118.6, 53.3, 40.9, 25.3, 23.4, 21.3。
4.21	¹ H-NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.17 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.96 (tdd, J = 7.6, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 3H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。 ¹³ C-NMR (101 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.6, 165.8, 144.9, 132.1, 131.1, 129.3, 129.0, 125.5, 52.4, 51.6, 39.9, 24.0, 21.9, 20.2。 UPLC-MS (m/z): 313 [M+H] ⁺ 。 HRMS (ESI): m/z: C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₄ S [M+H] ⁺ 计算值: 313.1222, 实测值: 313.1223。

[1123]

表 12

化合物编号	物理化学表征
4.22	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.35 - 7.26 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.90 - 1.53 (m, 3H), 1.01 - 0.92 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, 甲醇- d_4)非对映体的 1:1 混合物 δ : 171.10, 170.85*, 151.06, 151.03*, 142.68, 142.60*, 129.71, 129.64*, 115.65, 115.63*, 111.20, 111.05*, 106.04, 105.91*, 51.86, 51.72*, 39.81, 39.54*, 28.81, 23.95, 23.86*, 21.98, 21.74*, 20.17, 19.90*. UPLC-MS (m/z): 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI): m/z: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 284.1433, 实测值: 284.1441。
4.23	^1H -NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 3H), 0.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, 甲醇- d_4) δ : 172.32, 143.89, 141.81, 132.39, 130.60, 125.04, 124.62, 74.68, 58.75, 53.22, 40.93, 25.30, 23.40, 21.37. UPLC-MS (m/z): 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$
[1124] 4.24	^1H -NMR 光谱(400 MHz, 甲醇- d_4) δ : (8.09 (s, 1H), 7.98 (ddd, $J = 7.8, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 7.9, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 3H), 0.96- 0.94 (d & d, $J = 6.1$ Hz, 6H). ^{13}C -NMR 光谱(100 MHz, 甲醇- d_4) δ : 172.3, 146.0, 142.4, 134.5, 132.2, 125.3, 95.3, 53.3 40.9, 25.3, 23.4, 21.3。
4.25	^1H -NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 3H), 1.01 - 0.90 (m, 6H). ^{13}C -NMR (101 MHz, 甲醇- d_4) δ : 170.91, 170.88, 139.88, 139.81, 137.36, 137.18, 132.42, 127.96, 127.92, 125.91, 125.86, 124.65, 124.48, 51.92, 51.54, 39.60, 39.37, 23.96, 23.78, 22.03, 21.86, 19.95, 19.82, 15.33, 15.30. UPLC-MS (m/z): 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HRMS (ESI): m/z: $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 301.1044, 实测值: 301.1050。
4.26	^1H -NMR 光谱(400 MHz, 甲醇- d_4)非对映体混合物(~1:1) δ : 8.19-8.17 (m, 2H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.72-7.63 (m, 4H), 7.66 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.96-3.85 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 6H), 1.03-0.92 (m, 12H). ^{13}C -NMR 光谱(100 MHz 甲醇- d_4)非对映体混合物(~1:1) δ : 172.7, 172.4, 151.2, 144.5, 136.4, 136.3, 133.9, 131.0, 131.0, 130.2, 124.7, 124.6, 122.5, 122.4, 104.3, 104.3, 53.4, 53.3, 41.3, 41.0, 39.1. LCMS ESI (m/z): 335.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI) m/z: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 355.1536, 实测值 355.1549。

表 12

化合物编号	物理化学表征
4.27	^1H -NMR 光谱(400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.86 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 1.82 - 1.59 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR 光谱(100 MHz, 甲醇- d_4) δ : 172.3, 144.5, 136.6, 130.8, 129.1, 126.1, 125.3, 82.8, 81.1, 53.3, 40.9, 25.3, 23.4, 21.3。
4.28	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.71 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.99 (dd, $J = 14.9, 5.8$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, 甲醇- d_4) δ : (非对映体的外消旋混合物, 给出峰列表) 172.97, 172.59, 172.28, 157.51, 140.43, 127.76, 127.66, 125.73, 125.64, 53.35, 53.18, 52.80, 41.74, 41.18, 40.96, 36.02, 31.62, 31.52, 31.40, 25.48, 25.38, 25.29, 23.39, 23.21, 23.09, 21.97, 21.52, 21.40。
4.29	^1H -NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.91 - 7.70 (m, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 2H), 4.86 (s, 3H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (100 MHz, 甲醇- d_4) δ : 172.2, 166.5 (d, $J = 251.5$ Hz), 139.5 (d, $J = 3.0$ Hz), 128.6 (d, $J = 9.3$ Hz), 117.7 (d, $J = 23.2$ Hz), 53.2, 40.9, 25.3, 23.4, 21.3。
4.30	^1H -NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 7.99 (ddd, $J = 8.0, 1.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (dt, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 10.4, 3.0$ Hz, 1H), 1.87 - 1.63 (m, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 6H)。
4.31	^1H -NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.01 - 7.86 (m, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 1H), 7.51 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 4.85 (s, 3H), 4.00 - 3.81 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (100 MHz, 甲醇- d_4) δ : 172.3, 160.0 (d, $J = 249.1$ Hz), 135.8 (d, $J = 7.8$ Hz), 130.8 (d, $J = 14.6$ Hz), 127.6 (d, $J = 1.2$ Hz), 126.5 (d, $J = 3.3$ Hz), 117.4 (d, $J = 20.0$ Hz), 53.2, 41.0, 25.3, 23.4, 21.3。
4.32	^1H -NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 4.86 (s, 3H), 3.91 (dd, $J = 9.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 3H), 0.99 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (100 MHz, 甲醇- d_4) δ : 172.1, 141.1, 134.9, 132.5, 131.6, 129.1, 127.7, 53.0, 41.0, 25.3, 23.5, 21.2。

[1125]

表 12

化合物编号	物理化学表征
4.33	¹ H-NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.41 (q, J = 7.5, 6.4 Hz, 2H), 8.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 5.6 Hz, 1), 1.86 – 1.53 (m, 3H), 1.11 – 0.81 (m, 6H)。 ¹³ C-NMR (101 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.52, 172.16, 146.50, 146.42, 140.98, 140.88, 136.39, 134.32, 128.07, 128.01, 126.96, 126.76, 53.27, 52.99, 49.00, 41.44, 41.11, 25.33, 25.22, 23.34, 23.07, 21.51, 21.37. UPLC/ESI (m/z) - 300.53 [M+H] ⁺
4.34	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 1H), 7.47 (ttd, J = 8.3, 4.3, 1.6 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 1.79 – 1.61 (m, 3H), 0.96 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 6H)。 ¹³ C NMR (101 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.64, 172.26, 152.87, 152.84, 152.75, 152.72, 150.37, 150.34, 150.25, 150.23, 150.19, 149.14, 149.00, 146.65, 146.55, 146.51, 146.41, 133.70, 133.58, 133.45, 126.86, 126.79, 126.75, 126.68, 122.78, 122.72, 122.60, 122.55, 122.51, 122.48, 53.40, 53.15, 41.23, 40.97, 25.35, 25.27, 23.39, 23.08, 21.60, 21.35。(峰列表, C-F 偶联未解决)。
4.35	¹ H-NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.86 (s, 3H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。 ¹³ C-NMR (100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.4, 166.0 (d, JC-F = 11.5 Hz), 163.5 (d, JC-F = 11.5 Hz), 148.7 (t, JC-F = 7.4 Hz), 109.6 (d, JC-F = 8.3 Hz), 109.4 (d, JC-F = 8.3 Hz), 108.5 (t, JC-F = 26.0 Hz), 53.3, 40.8, 25.3, 23.4, 21.3。
4.36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.93 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.76 - 1.51 (m, 3H), 0.93 - 0.84 (m, 6H)。 ¹³ C NMR (101 MHz, D ₂ O) δ: 172.0, 143.4, 135.7, 132.4, 123.3, 52.1, 39.0, 23.6, 21.8, 20.4。 UPLC-MS/ESI m/z = 269.51 [M+H] ⁺
4.37	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.92 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.53 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.3, 161.6 (d, J = 253.7 Hz), 141.1 (d, J = 3.6 Hz), 128.7, 126.9 (d, J = 8.5 Hz), 123.5 (d, J = 19.0 Hz), 118.9 (d, J = 22.9 Hz), 53.3, 40.8, 25.3, 23.4, 21.3。

[1126]

表 12

化合物编号	物理化学表征
4.38	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 7.80 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.81 - 1.65 (m, 3H), 1.00 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 5.7 Hz, 3H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.1, 159.8 (d, J = 248.6 Hz), 158.2, 147.9 (d, J = 8.0 Hz), 127.3 (d, J = 1.6 Hz), 127.1 (d, J = 2.9 Hz), 117.8 (d, J = 19.8 Hz), 53.1, 41.0, 25.3, 23.4, 21.4 (d, J = 1.6 Hz), 21.3。
4.39	¹ H-NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.24 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 4.87 (s, 3H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 1.82 - 1.63 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。 ¹³ C-NMR (100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.3, 138.3, 135.3, 134.1, 130.2, 130.0, 129.0, 128.2, 126.4, 124.9, 122.8, 53.1, 41.0, 25.2, 23.4, 21.3。 HRMS (ESI): m/z: C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ 计算值 305.1324, 实测值 305.1317。
4.40	¹ H-NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 9.94 (s, 1H), 9.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.63 - 9.53 (m, 2H), 9.29 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 9.26 - 9.16 (m, 2H), 6.42 (s, 3H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 3.41 - 3.20 (m, 3H), 2.53 (dd, J = 19.0, 6.0 Hz, 6H)。 ¹³ C-NMR (100 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 172.3, 140.7, 136.4, 134.1, 130.8, 129.8, 129.6, 129.2, 128.7, 126.8, 121.4, 53.2, 40.9, 25.3, 23.4, 21.4。
4.41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.08 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.68 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.65 (dp, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.55 (td, J = 6.9, 2.2 Hz, 2H), 0.90 (dd, J = 6.4, 4.2 Hz, 6H)。 ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO-d ₆) δ: 170.86, 126.01, 125.88, 125.52, 50.84, 23.64, 22.59, 21.83。 HRMS (ESI) m/z: C ₁₀ H ₁₇ N ₂ O ₂ S ₂ [M+H] ⁺ 计算值 261.0731, 实测值 261.0734。
4.42	¹ H-NMR 光谱(400 MHz, 甲醇-d ₄): δ 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 3H), 0.92 (m, 3H), 0.82 (m, 3H)。 ¹³ C-NMR 光谱(100 MHz, 甲醇-d ₄): δ 172.1, 172.0, 152.3, 152.2, 145.4, 140.0, 138.0, 133.8, 130.2, 130.1, 128.7, 128.5, 127.6, 123.8, 53.0, 41.5, 41.1, 25.2, 23.4, 22.9, 21.7, 21.3。 UPLC-MS (m/z): 306.5 [M+H] ⁺ 。

[1127]

表 12

化合物编号	物理化学表征
4.43	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 10.27 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 9.73 – 9.64 (m, 2H), 9.19 (ddd, $J = 7.3, 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 5.59 – 5.43 (m, 1H), 3.36 – 3.23 (m, 3H), 2.56 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 2.53 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, 甲醇- d_4) δ 172.4, 163.1, 151.3, 140.0, 127.7, 122.0, 53.3, 40.9, 25.3, 23.4, 21.4。 UPLC-MS (m/z): 256.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
4.44	^1H NMR (800 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 – 7.08 (m, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 3H), 1.09 – 0.98 (m, 6H)。 ^{13}C NMR (201 MHz, 甲醇- d_4) δ 171.3, 170.9, 150.6, 150.5, 147.8, 147.8, 115.1, 115.1, 111.5, 111.5, 52.0, 51.8, 39.8, 39.6, 24.0, 23.9, 22.0, 21.8, 20.2, 20.0。 UPLC-MS (m/z): 245.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1129] 生物学方法

[1130] 研究1-等温滴定量热法 (ITC)

[1131] 通过等温滴定量热法 (ITC) 测定分离的非对映体 (V-i) 和 (V-ii) 与大肠杆菌LeuRS结合的解离常数 (KD)。

[1132] 在37°C下将用含有一个靶向aaRS (即LeuRS) 的开放阅读框序列的质粒pQE-60转化的大肠杆菌BL21 (DE3) 细胞用1mM IPTG (异丙基 β -D-1-硫代半乳糖苷) 诱导3小时。收获细菌细胞并用20mM HEPES (4- (2-羟乙基) -1-哌嗪乙烷-磺酸) (pH 7.5)、300mM NaCl、15mM咪唑和1mM DTT (1,4-二硫代-D-苏糖醇) 裂解。首先通过镍亲和标准色谱法纯化病原性aaRS。将洗脱的蛋白质浓缩,然后通过凝胶过滤使用50mM HEPES (pH 7.5), 150mM NaCl缓冲液进一步纯化。

[1133] 使用Microcal ITC₂₀₀ 仪器 (GE Healthcare) 进行ITC研究。通过分光光度法,使用理论摩尔消光系数169,140M⁻¹cm⁻¹测量280nm处的吸光度来测定蛋白质浓度。在DMSO中以62.5mM浓度制备配体储备溶液。在25°C下用在含有1%DMSO (v/v) 的50mM HEPES, 150mM NaCl, pH 7.5缓冲液中的10-30 μ M大肠杆菌LeuRS进行滴定。用抑制剂溶液 (在与蛋白质相同的缓冲液中稀释至100-300 μ M) 滴定200 μ L样品池中的蛋白质溶液,每140秒注射1-2 μ L。所有滴定重复至少三次。为了校正稀释和混合的热量,减去在每个实验结束时由相同大小的小峰组成的最终基线。使用MicroCal Origin 7软件将实验数据拟合至理论滴定曲线 (一位点模型)。来自至少三次实验的K、 ΔH 、 ΔS 值的算术平均值 $\pm$ 标准偏差 (SD) 显示在下表中。

表 13
等温滴定量热法(ITC)

非对映体	平行测定	K (M ⁻¹)	ΔH (cal/mol)	ΔS (cal/mol/°C)
[1134] (V-i)	1	1.54 x 10 ⁸ ± 1.91 x 10 ⁷	+ 1.489 x 10 ⁴ ± 68.80	- 12.5
	2	3.18 x 10 ⁸ ± 4.92 x 10 ⁷	+ 1.370 x 10 ⁴ ± 64.49	- 7.03
	3	2.40 x 10 ⁸ ± 3.27 x 10 ⁷	+ 1.381 x 10 ⁴ ± 63.33	- 7.96
	1	8.35 x 10 ⁴ ± 8.11 x 10 ³	- 5690 ± 169.5	+ 3.44
	2	6.65 x 10 ⁴ ± 7.70 x 10 ³	- 5899 ± 283.8	+ 2.28
	3	7.70 x 10 ⁴ ± 6.71 x 10 ³	- 6200 ± 208.8	+ 1.56

[1135] 在上表中,结合常数(K)计算如下:

[1136] $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$

[1137] $K = \exp(-\Delta H/RT + \Delta S/R)$

[1138] 其中R是气体常数(1.9858775cal/mol/°C),并且T是25°C。

[1139] 解离常数(K_D)计算如下:

[1140] $K_D = 1/K$

[1141] 计算的解离常数(K_D)显示在下表中。

表 14 非对映体的解离常数(K _D)	
[1142] 非对映体	K _D (nM)
第一非对映体(V-i)	4.6
第二非对映体(V-ii)	13000

[1143] 数据表明,第一非对映体(V-i)以高亲和力结合大肠杆菌LeuRS。

[1144] 研究2-等温滴定量热法(ITC)

[1145] 在37°C下将用含有一个靶向aaRS(即LeuRS)的开放阅读框序列的质粒pQE-60转化的大肠杆菌BL21(DE3)细胞用1mM IPTG(异丙基β-D-1-硫代半乳糖苷)诱导3小时。收获细菌细胞并用20mM HEPES(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷-磺酸)(pH 7.5)、300mM NaCl、15mM咪唑和1mM DTT(1,4-二硫代-D-苏糖醇)裂解。首先通过镍亲和标准色谱法纯化病原性aaRS。将洗脱的蛋白质浓缩,然后通过凝胶过滤使用50mM HEPES(pH 7.5),150mM NaCl缓冲液进一步纯化。

[1146] 使用Microcal ITC₂₀₀仪器(GE Healthcare)进行ITC研究。通过分光光度法,使用理论摩尔消光系数169,140M⁻¹cm⁻¹测量280nm处的吸光度来测定蛋白质浓度。在DMSO中以62.5mM浓度制备配体储备溶液。在25°C下用在含有1%DMSO(v/v)的50mM HEPES,150mM NaCl,pH 7.5缓冲液中的7.5-100μM大肠杆菌LeuRS进行滴定。用抑制剂溶液(在与蛋白质相

同的缓冲液中稀释至75-3000 μ M) 滴定280 μ L样品池中的蛋白质溶液,每120-140秒注射1-2 μ L。所有滴定重复至少两次。为了校正稀释和混合的热量,减去在每个实验结束时由相同大小的小峰组成的最终基线。使用MicroCal Origin 7SR4软件将实验数据拟合至理论滴定曲线(一位点模型)。来自至少三次实验的K、 ΔH 、 ΔS 值的算术平均值 $\pm$ 标准偏差(SD)显示在下表中。

[1147] 数据总结在下表中。需注意,化合物R-4.1和S-4.1(在下表15中)分别对应于化合物V-i和V-ii(在上表13和表14中)。

表 15 等温滴定量热法(ITC)			
化合物编号	K _d (nM)	ΔG (kcal/mol)	ΔH (kcal/mol)
R-4.1	3.86 $\pm$ 0.24	-11.48 $\pm$ 0.04	-11.92 $\pm$ 0.34
S-4.1	9130 $\pm$ 2720	-6.89 $\pm$ 0.16	-2.33 $\pm$ 0.13
4.4	159.07 $\pm$ 29.41	-9.28 $\pm$ 0.11	-9.06 $\pm$ 0.28
4.7	1823.42 $\pm$ 255.53	-7.84 $\pm$ 0.09	-1.66 $\pm$ 0.75
4.11	2.17 $\pm$ 0.08	-11.82 $\pm$ 0.04	-16.22 $\pm$ 0.60
R-4.12	1.48 $\pm$ 0.08	-11.96 $\pm$ 0.12	-10.75 $\pm$ 1.06
4.13	6.62 $\pm$ 1.36	-11.16 $\pm$ 0.12	-8.69 $\pm$ 1.09
4.14	4.02 $\pm$ 0.38	-11.45 $\pm$ 0.06	-12.35 $\pm$ 0.04
4.15	10.56 $\pm$ 0.39	-10.88 $\pm$ 0.03	-10.74 $\pm$ 0.16
4.16	27.25 $\pm$ 8.44	-10.34 $\pm$ 0.19	-4.89 $\pm$ 0.08
4.17	4.47 $\pm$ 0.04	-11.39 $\pm$ 0.01	-9.72 $\pm$ 0.22
4.18	6.06 $\pm$ 0.49	-11.20 $\pm$ 0.06	-7.03 $\pm$ 0.14
4.19	3.35 $\pm$ 0.48	-11.56 $\pm$ 0.09	-8.49 $\pm$ 0.38
4.20	1.39 $\pm$ 0.07	-12.08 $\pm$ 0.03	-11.64 $\pm$ 0.45
4.21	6.61 $\pm$ 0.83	-11.16 $\pm$ 0.07	-8.23 $\pm$ 0.43

表 15 等温滴定量热法(ITC)			
化合物编号	K _d (nM)	ΔG (kcal/mol)	ΔH (kcal/mol)
4.22	34.55 $\pm$ 0.76	-10.17 $\pm$ 0.02	-4.27 $\pm$ 0.19
4.23	17.47 $\pm$ 1.10	-10.58 $\pm$ 0.03	-7.06 $\pm$ 0.75
4.27	3.69 $\pm$ 0.05	-11.50 $\pm$ 0.00	-8.71 $\pm$ 1.08
4.29	9.14 $\pm$ 0.30	-10.96 $\pm$ 0.01	-10.95 $\pm$ 0.18
4.31	6.78 $\pm$ 1.73	-11.15 $\pm$ 0.16	-12.97 $\pm$ 2.04
4.32	4.61 $\pm$ 0.06	-11.37 $\pm$ 0.01	-10.62 $\pm$ 0.25
4.34	287.86 $\pm$ 42.88	-8.93 $\pm$ 0.08	-9.90 $\pm$ 0.40
4.35	16.43 $\pm$ 2.72	-10.63 $\pm$ 0.10	-9.97 $\pm$ 0.10
4.39	12.80 $\pm$ 1.60	-10.77 $\pm$ 0.08	-9.29 $\pm$ 0.62

[1150] 研究3-抗菌活性

[1151] 分离的非对映体(V-i)和(V-ii)的抗菌活性是针对野生型大肠杆菌菌株BW25113测定的。

[1152] 使用了在“Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically;Approved Standard-Ninth Edition”(M07-A9;第32卷,第2期)中描述的方法。

[1153] 结果总结在下表中。

[1154]	表 16 非对映体的抗菌 EC50 (大肠杆菌 BW25113)	
	非对映体	EC ₅₀ (mg/L)
	第一非对映体(快速) (V-i)	4
	第二非对映体(缓慢) (V-ii)	>128

[1155] 数据表明,第一非对映体 (V-i) 是有效的抗菌剂。

[1156] 研究4-抗菌活性

[1157] 通过根据临床实验室标准研究所指南进行的肉汤微量稀释法测定最小抑制浓度 (MIC)。为了测试,通过将固体溶解在DMSO中来制备5mg/mL DMSO溶液。根据CLSI指南将标准抗生素制备为5mg/mL储备溶液。制备DMSO储备溶液后,通过将38.4μL储备溶液添加到1461.6μL MH培养基中来制备在MH培养基中的工作溶液。从这些工作溶液中,取100μL转移至96孔测定板的第三列的孔中。除了第三列的孔之外,将测定板的所有的孔预先用50μL MH培养基填充。添加化合物和抗生素后,将50μL从第三列转移至第四列,然后从第四列转移至第五列,依此类推。以这种方式,将化合物和抗生素以连续两倍稀释的方式铺展在96孔测定板中,得到最终浓度范围为64-0.125μg/mL。

[1158] 测试的细菌菌株是大肠杆菌ATCC 25922、大肠杆菌ATCC 25922To1C缺陷型突变体、流感嗜血杆菌ATCC 49247、阴沟肠杆菌 (Enterobacter cloacae) B1966临床分离株、肺炎克雷伯氏菌 (Enterobacter cloacae) ATCC 700603、铜绿假单胞菌 (Pseudomonas aeruginosa) ATCC 27853、鲍氏不动杆菌 (Acinetobacter baumannii) B1931临床分离株。

[1159] 通过目视检查96孔板内的细菌生长来确定MIC值。将没有可见的细菌生长的第一列确定为在该特定行中测试的化合物或抗生素的MIC值。使用ATCC菌株作为参考菌株,对于这些参考菌株存在对于标准抗生素的确定的MIC值。当标准抗生素的MIC值在测试的ATCC菌株的CLSI指定范围内时,认为该测定是有效的。

[1160]

表 17 抗菌活性(MIC, mg/L)							
化合物编号	细胞系(参见下文关键)						
	A	B	C	D	E	F	G
S-4.1	64	64	>64	>64	>64	>64	>64
R-4.1	2	2	4	8	32	8	16
4.11	1		4	2	64	8	4
4.12	2		8	4	16	16	4
R-4.12	2	2	8	32	>64	32	8
4.13	8		32	16	>64	32	16
4.14	8		32	16	64	32	8
4.15	8		32	16	64	64	8
4.16	8	8	32	>64	>64	32	32
4.17	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64
4.18	64	16	>64	>64	>64	>64	>64
4.19	2		8	4	>64	64	8
4.20	8	8	>64	>64	>64	>64	64
4.21	32	32	>64	>64	>64	>64	>64
4.22	16	16	32	64	>64	32	>64
4.26	64	64	>64	>64	>64	>64	>64
4.27	4	2	8	32	>64	>64	16
4.29	8	16	16	64	>64	16	32

[1161]

表 17 抗菌活性(MIC, mg/L)							
化合物编号	细胞系(参见下文关键)						
	A	B	C	D	E	F	G
4.30	16	16	32	32	32	8	8
4.31	2	2	4	2	32	4	8
4.32	4	8	16	16	>64	16	32
4.34	0.5	0.25	1	1	32	2	4
4.35	16	16	64	>64	>64	>64	>64
4.36	64	64	>64	>64	>64	>64	>64
4.37	8	8	64	>64	>64	64	32
4.39	16		64	64	>64	64	8
阿奇霉素	4	0.5	16	32	32	16	2
头孢他啶	0.25	0.25	0.5	>64	>64	2	16
环丙沙星	<0.125	<0.125	<0.125	1	64	<0.125	<0.125
美罗培南	0.5	0.5	0.5	0.5	>64	8	4

[1162] 关键:

- [1163] A=大肠杆菌ATCC 25922
- [1164] B=大肠杆菌EFLUX del
- [1165] C=阴沟肠杆菌B1966
- [1166] D=肺炎克雷伯氏菌ATCC 700603
- [1167] E=铜绿假单胞菌ATCC 27853
- [1168] F=鲍氏不动杆菌B1931
- [1169] G=流感嗜血杆菌ATCC 49247
- [1170] 研究4-人细胞生存力

[1171] 评估化合物对人肝细胞系 (HepG2ATCC HB-8065) 的潜在非特异性细胞毒性作用。在补有1%NEAA和1%丙酮酸钠的100μL MEM生长培养基中,将HepG2细胞以每孔15,000个细胞的浓度接种在96孔板上。边界孔用100μL无菌PBS填充。细胞孵育两天后,添加化合物。在96孔V型底板中在纯DMSO中制备化合物稀释液。从5个板中吸出生长培养基并用98.7μL的新鲜生长培养基替换。用多通道移液管将在V型底板中制备的1.28μL化合物转移到测试板中(78.1倍稀释液)。最终DMSO浓度为每孔1.28%。在对照孔中,在98.7μL培养基中添加1.28μL DMSO。一式两份地测试化合物。将细胞与化合物一起孵育24小时,此时通过测量ATP水平评定细胞生存力。通过向每个孔中添加50μL的CellTiter-Glo试剂来测量ATP水平,并且在孵育5分钟后,用SpectraMax i3测量发光。通过比较在不同浓度的化合物存在下获得的信号与仅在DMSO存在下获得的信号,确定测试化合物对细胞生存力的潜在影响。然后计算潜在影响并以IC₅₀值(μg/mL)表示。

[1172]

表 18 HepG2 ATCC HB-8065 细胞系的细胞毒性	
化合物编号	IC ₅₀ (μg/mL)
S-4.1	>64
R-4.1	>64
4.2	>32
4.3	>64
4.4	>64
4.5	>32
4.6	>32
4.7	>64
4.8	>64
4.9	>64
4.10	>64
4.11	>64
4.12	>64
R-4.12	>64
4.13	>64
4.14	>64
4.15	>64
4.16	>64
4.17	47.7
4.18	>64
4.19	>64
4.20	>64
4.21	>64
4.22	>64
4.26	>64
4.27	>64
4.28	>64
4.29	>64
4.30	32.5
4.31	>64
4.32	>64
4.34	>64
4.35	>64
4.36	44.0

[1173]

表 18 HepG2 ATCC HB-8065 细胞系的细胞毒性	
化合物编号	IC ₅₀ (μg/mL)
4.37	>64
4.38	>64
4.39	46
4.40	>64
4.41	>64

[1174] 前面已经描述了本发明的原理、优选实施方案和操作模式。然而,本发明不应当被

解释为限制于所讨论的特定实施方案。相反,上述实施方案应被视为说明性的而非限制性的。应当理解,本领域技术人员可以在不脱离本发明的范围的情况下对那些实施方案做出改变。

[1175] 参考文献

[1176] 本文引用了许多出版物,以便更全面地描述和公开本发明以及本发明所属领域的现有技术。下面提供这些参考文献的完整引用。这些参考文献中的每一篇均以引用方式整体并入本公开,其程度如同每个单独的参考文献被具体和单独地指出以引用方式并入。

[1177] Cottrell et al.,2005,“Inhibitors of Serine Proteases,Particularly HCV NS3-NS4A Protease”,international (PCT) patent publication number WO 2005/037860 A2published 28April 2005.

[1178] Duron et al.,2014,“Cystathionine-Y-Gamma-Lyase (CSE) Inhibitors”, international (PCT) patent publication number W02014/018569A1published 30January 2014.

[1179] Hurdle et al.,2005,“Prospects for aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors as new antimicrobial agents”,Antimicrobial Agents and Chemotherapy,Vol.49,pp.4821-4833.

[1180] Jirgensons et al.,2016,“Novel N-acyl-sulfonamide derivatives as aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors”,international (PCT) patent publication number WO 2016/129983A1published 18August 2016.

[1181] Laupland et al.,2003,“Treatment of staphylococcus aureus colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin:An evidence-based review”,Clinical Infectious Diseases,Vol.37,pp.933-938.

[1182] Ochsner et al.,2007,“Aminoacyl-tRNA synthetases:essential and still promising targets for new anti-infective agents”,Expert Opinion on Investigational Drugs,Vol.16,pp.573-593.

[1183] Pham et al.,2014,“Aminoacyl-tRNA synthetases as drug targets in eukaryotic parasites”,Int.J.Parasitol.Drugs Drug Resist.,Vol.4,Issue 1,pp.1-13.

[1184] Savile et al.,2005,“Subtilisin-catalyzed resolution of N-acyl arylsulfonamides”,J.Amer.Chem.Soc.,Vol.127,No.7,pp.2104-2113.

[1185] Vondenhoff et al.,2011,“Aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors as potential antibiotics”,Eur.J.Med.Chem.,Vol.46,pp.5227-5236.

[1186] Zhang et al.,2013,“Discovery of N-(4-sulfamoylphenyl)thioureas as *Typanosoma brucei* leucyl-tRNA synthetase inhibitors”,Organic&Biomolecular Chemistry,Vol.11,pp.5310-5324.