



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I636036 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：102130781

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*C07C311/15 (2006.01)**C07C311/51 (2006.01)**C07D205/04 (2006.01)**C07D207/02 (2006.01)**C07D211/06 (2006.01)**C07D213/04 (2006.01)**C07D233/90 (2006.01)**C07D277/56 (2006.01)**C07D295/13 (2006.01)**C07D295/26 (2006.01)**C07D305/08 (2006.01)**C07D307/02 (2006.01)**C07D309/14 (2006.01)**C07D333/02 (2006.01)**C07D491/10 (2006.01)**C07D493/08 (2006.01)**A61K31/18 (2006.01)**A61K31/335 (2006.01)**A61K31/381 (2006.01)**A61K31/395 (2006.01)*

(30)優先權：2012/08/28

歐洲專利局

12182076.5

2012/09/19

歐洲專利局

12185055.6

2012/10/31

歐洲專利局

12190837.0

2013/02/28

歐洲專利局

13157230.7

2013/05/28

歐洲專利局

13169574.4

(71)申請人：健生科學愛爾蘭無限公司(愛爾蘭) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)  
愛爾蘭

(72)發明人：拉斯特 史黛芬安 LAST, STEFAAN JULIEN (BE)；羅伯森 皮耶 RABOISSON,  
PIERRE JEAN-MARIE BERNARD (FR)；魯伯茲 吉爾特 ROMBOUTS, GEERT  
(BE)；梵迪克 柯恩 VANDYCK, KOEN (BE)；維舒倫 偉恩 VERSCHUEREN,  
WIM GASTON (BE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW 201336814A

US 2005/0239833A1

US 2010/0016310A1

US 2011/0009622A1

WO 02/064618A2

WO 2010/123139A1

Kim, Nam Doo, et al. "Discovery of novel HCV polymerase inhibitors using pharmacophore-based virtual screening." Bioorganic & medicinal chemistry letters 21.11 (2011): 3329-3334.

Zhang, Xiaoqian, et al. "A potent small molecule inhibits polyglutamine aggregation in Huntington's disease neurons and suppresses neurodegeneration in vivo." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102.3 (2005): 892-897.

Lambeng, N., et al. "Arylsulfonamides as a new class of cannabinoid CB 1 receptor ligands: Identification of a lead and initial SAR

studies." Bioorganic & medicinal chemistry letters 17.1 (2007): 272-277.

Cai, Dawei, et al. "Identification of disubstituted sulfonamide compounds as specific inhibitors of hepatitis B virus covalently closed circular DNA formation." Antimicrobial agents and chemotherapy 56.8 (2012): 4277-4288.

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 239 頁

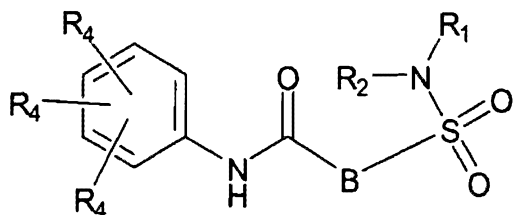
#### (54)名稱

胺磺醯基-芳基醯胺類及其作為用於治療B型肝炎的藥物之用途

SULFAMOYL-ARYLAMIDES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS B

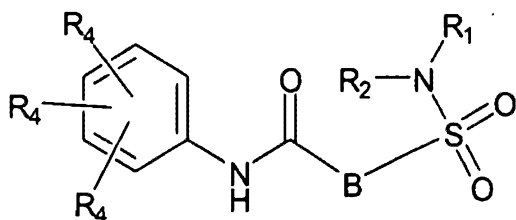
#### (57)摘要

具有式(I)之HBV複製抑制劑



包括其立體化學同分異構形式，以及鹽、水合物、溶劑化物，其中B、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>具有如在此定義的含義。本發明還涉及用於製備所述化合物、包含它們的醫藥組成物之方法以及在HBV療法中它們單獨的或與其他HBV抑制劑組合之用途。

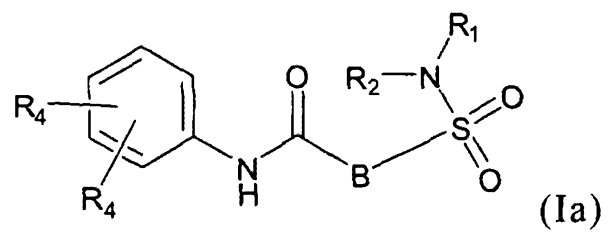
Inhibitors of HBV replication of Formula (I)



including stereochemically isomeric forms, and salts, hydrates, solvates thereof, wherein B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> have the meaning as defined herein.

The present invention also relates to processes for preparing said compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use, alone or in combination with other HBV inhibitors, in HBV therapy.

特徵化學式：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

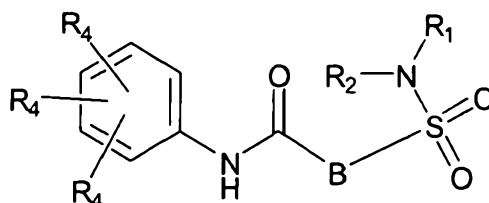
## 【發明名稱】(中文/英文)

胺磺醯基-芳基醯胺類及其作為用於治療B型肝炎的藥物之用途

SULFAMOYL-ARYLAMIDES AND THE USE THEREOF AS  
MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS B

## 【技術領域】

具有式(I)之HBV複製抑制劑



包括其立體化學同分異構形式，以及鹽、水合物、溶劑化物，其中B、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>具有如在此定義的含義。本發明還涉及用於製備所述化合物、包含它們的醫藥組成物之方法以及在HBV療法中它們單獨的或與其他HBV抑制劑組合之用途。

## 【先前技術】

B型肝炎病毒（HBV）係一種有包膜的、部分雙股DNA（dsDNA）的、嗜肝病毒DNA家族（肝病毒科（*Hepadnaviridae*））的病毒。它的基因組包含4個重疊閱讀框：前核/核基因；聚合酶基因；L、M和S基因（它們編碼三個包膜蛋白質）；以及X



基因。

在感染前時，該部分雙股DNA基因組在宿主細胞核中（開環DNA；rcDNA）轉變為共價閉合環狀DNA（cccDNA）並且該病毒mRNA進行轉錄。一旦被殼體化，該前基因組RNA

（pgRNA）（其還為核心蛋白和Pol編碼）作為模板用於逆轉錄，這種逆轉錄在核衣殼中再生該部分dsDNA基因組（rcDNA）。

HBV在亞洲和非洲的部分地區造成了流行病，並且它在中國是地方性的。HBV已經在全球感染了大約20億人，其中大約3.5億人發展成了慢性傳染病。該病毒造成了B型肝炎疾病並且慢性傳染病與肝硬化和肝癌的發展的高增加風險相關聯。

B型肝炎病毒的傳播來源於暴露於傳染性的血液或體液，同時在血清中具有高效價DNA的慢性攜帶者的唾液、淚液以及尿液中檢測到了病毒DNA。

存在一種有效的並且具有良好耐受性的疫苗，但是直接治療的選擇目前還限於干擾素以及以下的抗病毒藥；替諾福韋（tenofovir）、拉米夫定（lamivudine）、阿德福韋（adefovir）、恩替卡韋（entecavir）以及替比夫定（telbivudine）。

此外，雜芳基二氫嘧啶（HAPs）在組織培養以及動物模型中被鑒別作為的一類HBV抑制劑（Weber et al.（韋伯等人），Antiviral Res.（《抗病毒研究》）54: 69–78）。

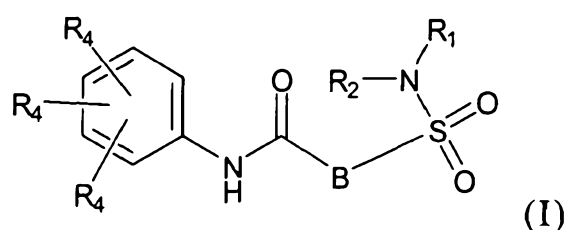
WO2013/006394（公開於2013年1月10日），和WO2013/096744（公開於2013年6月27日），涉及抗HBV活性的胺磺醯基-芳基醯胺。

在該等直接的HBV抗病毒藥的問題中可能遇到的是毒性、致突變性、缺乏選擇性、療效差、生物利用度差以及合成困難。

針對另外的HBV抑制劑有一種需要，該抑制劑可以克服至少一種該等不利條件或者該抑制劑具有另外的優勢，例如增加的效價或者一增加的安全窗。

## 【發明內容】

本發明涉及具有化學式(I)之化合物



或其一立體異構物或互變異構形式，其中：

B 代表一單環的 5 至 6 員芳族環，該芳族環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5 至 6 員芳族環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

R<sub>1</sub> 代表氫或 C<sub>1-3</sub> 烷基；

R<sub>2</sub> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-R<sub>5</sub>、C(=O)-R<sub>5</sub>、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>、一可任選地被 OH 取代的二氫-茚基或者四氫萘基部分、或一個 3-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該

等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環、 $C_1-C_6$  烷基- $R_5$  或  $C_1-C_6$  烷基可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷氧基羰基、側氧 (oxo)、 $C(=O)-C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

或  $R_1$  和  $R_2$  與它們附接其上的氮一起形成一個 6-10 員二環或橋環或 5-7 員飽和環，這種二環、橋環或 5-7 員飽和環部分可任選地包含一或多個另外的雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷氧基羰基、側氧、 $C(=O)-C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

每個  $R_4$  獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烯基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $HC\equiv C$  或一個 3-5 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組，這種  $C_1-C_4$  烷基可任選地被 OH 取代；

$R_5$  代表  $C_1-C_6$  烷基、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、苯基、吡啶基或一個 3-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷氧基羰基、側氧、 $C(=O)-C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

或其一藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

本發明進一步涉及一種醫藥組成物，該醫藥組成物包括一具有化

學式 (I) 之化合物，以及一藥學上可接受的載體。

本發明還涉及具有化學式 (I) 的化合物用於作為一種藥物，較佳的是用於在哺乳動物中在 HBV 感染的預防和治療中使用。

在一另外的方面，本發明涉及一種具有化學式 (I) 的化合物的組合，以及另外的 HBV 抑制劑。

## 定義

術語“ $C_{1-3}$  烷基”作為一基團或基團的部分，是指具有化學式  $C_nH_{2n+1}$  的烴基殘基，其中  $n$  係範圍為從 1 至 3 的數字。在  $C_{1-3}$  烷基偶聯至一另外的殘基的情況下，它係指一化學式  $C_nH_{2n}$ 。 $C_{1-3}$  烷基基團包含 1 至 3 個碳原子，更佳的是 1 至 2 個碳原子。 $C_{1-3}$  烷基包括具有 1 和 3 個碳原子之間的所有線性的、或支鏈的烷基基團，並且因此包括例如像甲基、乙基、正丙基和異丙基。

作為基團或基團的部分的  $C_{1-4}$  烷基定義了具有從 1 至 4 個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基，例如針對  $C_{1-3}$  烷基和丁基以及類似物定義的基團。

作為基團或基團的部分的  $C_{1-6}$  烷基定義了具有從 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基，例如針對  $C_{1-4}$  烷基和戊基、己基、2-甲基丁基以及類似物定義的基團。

作為基團或基團的部分的  $C_{1-4}$  烯基定義了具有從 1 至 4 個碳原子的在任何可能位置具有至少一個雙鍵的直鏈或支鏈烴基。此類烯基的實例係乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基。作為基團或基團的部分的  $C_{1-6}$  烯基定義了具有從 1 至 6 個碳原子的具有至少一個雙鍵的直鏈或支鏈烴基。

術語“C<sub>1-3</sub> 烷氧基”作為一基團或基團的部分，是指具有化學式 --OR<sup>c</sup> 的基團，其中 R<sup>c</sup> 係 C<sub>1-3</sub> 烷基。合適的 C<sub>1-3</sub> 烷氧基的非限制實例包括甲氧基 (methyloxy) (也作甲氧基 (methoxy)、乙氧基 (ethyloxy) (也作乙氧基 (ethoxy)，丙氧基以及異丙氧基。

術語側氧、C(=O)、或羰基係指一由雙鍵鍵合至氧原子的碳原子構成的基團。

如在此使用的，術語“3-7 員飽和環”意思係具有 3、4、5、6 或 7 個碳原子的飽和環烴，並且對於環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基是通用的。

此類飽和環可任選地包含一或多個雜原子，例如至少一個碳原子被雜原子取代，該雜原子選自 N、O 和 S，尤其是來自 N 和 O。實例包括氧雜環丁烷、氮雜環丁烷、四氫-2H-吡喃基、哌啶基、四氫呋喃基、嗎啉基和吡咯啶基。較佳的是具有 3 或 4 個碳原子以及 1 個氧原子的飽和環烴。實例包括氧雜環丁烷以及四氫呋喃基。

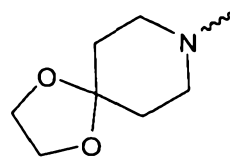
如在此使用的，術語單環的 5 至 6 員芳族環 (“芳基”)，意思係一具有 5 或 6 個碳原子的芳族環烴。芳基基團的較佳的實例係苯基。

此類飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N (“雜芳基”) 組成之群組，針對本發明的目的，一雜芳基基團需要僅僅具有一些程度的芳族特徵。雜芳基基團的說明性實例包括，但不限於，吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3,)-三唑基以及(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噻唑基、噻唑基、異噻唑基、和噻唑基。一雜芳基基團可以不被取代或被一或多個合適的取代基取代。

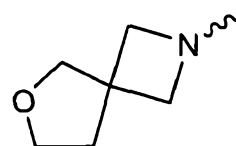
如在此使用的，術語 6-10 員二環指示一具有 6-7-8-9 個或者 10 個原子的飽和二環。此類飽和二環可任選地包含一或多個雜原子，例如至少一個碳原子被雜原子取代，該雜原子選自 N、O 和 S，尤其是來自 N 和 O。

如在此使用的此類 6-10 員二環的實例係 1,4-二氧雜-8-氮雜螺

[4.5]癸基部分，指示了具有結構式



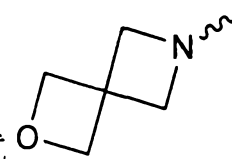
的基團，6-氧雜-2-



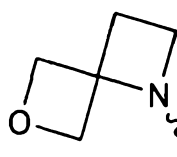
氮雜螺[3.4]辛烷部分，指示了具有結構式  
團，

的基

2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基部分，指示了具有結構式  
的基團，



或具有結構式

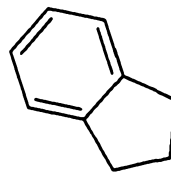


的 6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基部分。

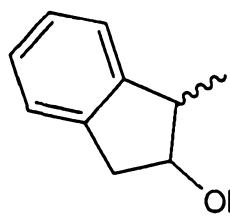
如在此使用的，術語 6-10 員橋環指示一具有 6-7-8-9 個或者 10 個原子的飽和橋環。此類飽和二環可任選地包含一或多個雜原子，例如至少一個碳原子被雜原子取代，該雜原子選自 N、O 和 S，具體地來自 N 和 O。如在此使用的此類 6-10 員橋環的實例係由結構



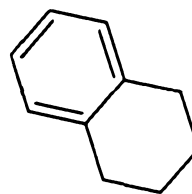
代表的-喹二環[2.2.1]庚烷。



如在此使用的，二氫茛基部分代表具有結構式 的基團。此類二氫茛基部分可以可任選地被 OH 取代。如在此使用的一個實例，2-羥基-2,3-二氫-1H-茛基部分指示了一具有結構式



OH的基團。



如在此使用的，四氫萘基部分代表具有結構式 的基團。

如果沒有指示，對於以上任何部分，只要它係化學穩定的，那麼主結構上的附接可以位於此類部分地任何位置。

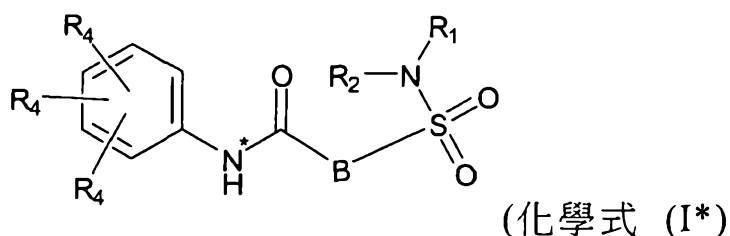
應該注意的是不同雜環的不同異構物可以存在於如貫穿本說明使用的定義中。例如，吡咯基可以是 1H-吡咯基或者 2H-吡咯基。

術語鹵素（halo）和鹵素（halogen）對於氟、氯、溴或碘是通用的。較佳的鹵素係氟和氯。

還應該注意的是在定義中使用的任何分子部分上的殘基位置可以是在此類部分上的任何位置，只要它係化學穩定的。例如，吡啶

基包括 2-吡啶基，3-吡啶基和 4-吡啶基；戊基包括 1-戊基，2-戊基和 3-戊基。

在苯基上指示的位置（例如鄰位、間位和/或對位）係相對於將該苯基連接到主結構上的鍵所指示的。關於  $R_4$  位置的一實例，指示了相對於連接到主結構上的氮（\*）的任何位置。



當任一變數（例如鹵素或  $C_{1-4}$  烷基）在任何構成中出現多於一次時，每個定義是獨立的。

為了治療使用，具有化學式 (I) 之化合物的鹽係其中反離子係藥學上或生理學上可接受的那些。然而，例如在藥學上可接受的具有化學式 (I) 之化合物的製備或純化中，還可以發現具有非藥學上可接受的反離子的鹽的用途。所有的鹽，不論是藥學上可接受的還是不可接受的，均被包括在本發明的範圍內。

本發明的化合物能夠形成的藥學上可接受的或生理學上可耐受的加成鹽形式可以使用合適的酸方便地進行製備，該等酸例如像，無機酸例如氫鹵酸（諸如鹽酸或氫溴酸）、硫酸、半硫酸、硝酸、磷酸以及類似酸；或者有機酸例如像，乙酸、天冬胺酸、十二烷基硫酸、庚酸、己酸、煙酸、丙酸、羥乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺基磺酸、水楊



酸、對胺基水楊酸、撲酸和類似酸。

相反地，可以藉由用合適的鹼的處理將所述酸加成鹽形式轉化為游離鹼形式。

術語“鹽”還包括本發明的化合物能夠形成的水合物和溶劑加成形式。此類形式的實例係例如水合物、醇化物以及類似物。

本發明的化合物還可以它們的互變異構形式存在，例如醯胺(-C(=O)-NH-)基團的互變異構形式係亞胺基醇(-C(OH)=N-)。互變異構形式，雖然沒有在此處代表的結構式中明確指出，也旨在包括在本發明的範圍之內。

如在上文中使用的術語“本發明的化合物的立體化學同分異構形式”定義了由藉由相同順序的鍵鍵合的相同原子組成的但具有不可互換的不同三維結構的所有可能化合物，本發明的化合物可以具有該等特徵。除非另外提到或指示，化合物的化學指定包括所述化合物可以具有的所有可能立體化學同分異構形式的混合物。所述混合物可以包含具有所述化合物的基本分子結構的所有非鏡像異構物和/或鏡像異構物。處於純態的或與彼此混合的本發明的化合物的所有立體化學同分異構形式都旨在被包含在本發明的範圍之內。

在此提到的化合物和中間體的純的立體異構形式被定義為基本上沒有具有所述化合物或中間體的相同基本分子結構的其他鏡像異構或非鏡像異構形式的異構物。具體地說，術語“立體異構純”涉及具有至少 80%立體異構超額（即，最小 90%的異構物以及最大 10%的其他可能異構物）達至 100%超額（即，100%的異構物並且沒有其他的）的化合物或中間體，更尤其是，具有 90%達至 100%立體異構超額的化合物或中間體，甚至更尤其是具有 94%達至 100%立

體異構超額並且最尤其是具有 97%達至 100%立體異構超額。應當以類似的方式理解術語“鏡像異構純”和“非鏡像異構純”，但是討論中的分別是關於混合物中的鏡像異構超額以及非鏡像異構超額。

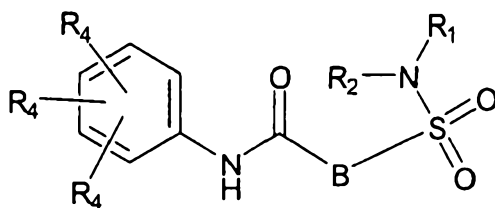
可以藉由領域已知的程序的應用來獲得本發明的化合物和中間體的純的立體異構形式。例如，鏡像異構物可以藉由用旋光酸或旋光鹼使它們的非鏡像異構鹽進行選擇性結晶而得以彼此分離。其實例係酒石酸、二苯甲醯酒石酸（dibenzoyltartaric acid）、二甲苯醯酒石酸（ditoluoyltartaric acid）以及樟腦磺酸。可替代地，可以藉由使用手性固定相的層析技術分離鏡像異構物。所述純的立體化學同分異構形式還可以衍生自適當的起始材料的相應的純的立體化學同分異構形式，其條件係該反應立體定向地發生。較佳的是，如果一具體的立體異構物係所希望的，所述化合物將藉由製備的立體定向方法得以合成。該等方法將有利地採用鏡像異構純的起始材料。

可以藉由常規方法分別地獲得具有化學式 (I) 的非對映異構外消旋體。可以有利地被採用的合適的物理分離方法係例如選擇性結晶和層析法（例如柱層析）。

本發明還旨在包括在此類化合物上出現的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但具有不同質量數的那些原子。藉由大體舉例並且沒有限制，氫的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 C-13 和 C-14。

## 發明詳細說明

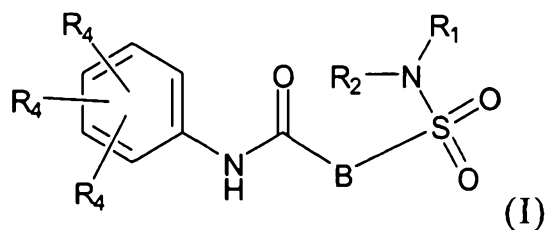
每當在下文中使用，術語“具有化學式 (I) 的化合物”，



或“本發明的化合物”或相似的術語意思係包括具有通式 (I)、(I\*)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 的化合物、它們的鹽、立體異構形式和外消旋混合物或任何亞組。

在哺乳動物中用於在 HBV 感染的預防和治療中使用的化合物作為化合物本身進行揭露並且除非受限於本申請專利範圍而不限於這類使用。

本發明涉及具有化學式 (I) 之化合物



或其一立體異構物或互變異構形式，其中：

B 代表一單環的 5 至 6 員芳族環，該芳族環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5 至 6 員芳族環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

R<sub>1</sub> 代表氫或 C<sub>1-3</sub> 烷基；

$R_2$  代表  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烯基、 $C_1$ - $C_6$  炔基- $R_5$ 、 $C(=O)$ - $R_5$ 、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、一可任選地被 OH 取代的二氫-茛基或者四氫萘基部分、或一個 3-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環、 $C_1$ - $C_6$  烷基- $R_5$  或  $C_1$ - $C_6$  炔基可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、側氧、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

或  $R_1$  和  $R_2$  與它們附接其上的氮一起形成一個 6-10 員二環或橋環或一個 5-7 員飽和環，這種二環、橋環或 5-7 員飽和環部分可任選地包含一或多個另外的雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、側氧、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

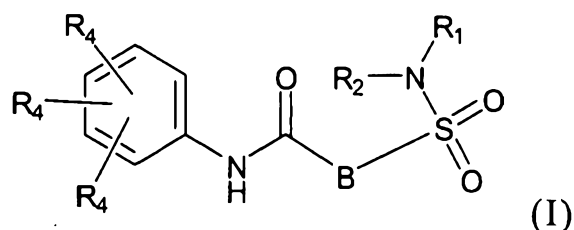
每個  $R_4$  獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  炔基、 $C_1$ - $C_4$  烯基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $HC\equiv C$  或一個 3-5 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組，這種  $C_1$ - $C_4$  炔基可任選地被 OH 取代；

$R_5$  代表  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、苯基、吡啶基或一個 3-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、側氧、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、

$C_1C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

或其一藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

在第一方面，本發明進一步提供了具有化學式 (I) 之化合物



或其一立體異構物或互變異構形式，其中：

B 代表一單環的 5 至 6 員芳族環，該芳族環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5 至 6 員芳族環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

$R_1$  代表氫或  $C_{1-3}$  烷基；

$R_2$  代表  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烯基、 $C_1$ - $C_6$  烷基- $R_5$ 、 $C(=O)$ - $R_5$ 、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、一個 2-羥基-2,3-二氫-1H-茛基部分或一個 3-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環、 $C_1$ - $C_6$  烷基- $R_5$  或  $C_1$ - $C_6$  烷基可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、側氧、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

或  $R_1$  和  $R_2$  與它們附接其上的氮一起形成一個 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基部分、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基部分或 5-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個另外的雜原子，該等雜原子各自獨

立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基、側氧、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

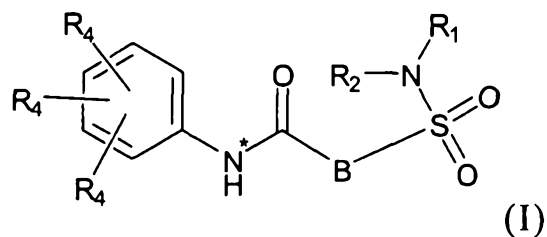
每個 R<sub>4</sub> 獨立地選自氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>、HC≡C 或一個 3-5 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組，這種 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基可任選地被 OH 取代；

R<sub>5</sub> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>、苯基、吡啶基或一個 3-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基、側氧、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

或其一藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

在一個實施方式中，至少一個 R<sub>4</sub> 代表氟，並且一個其他的 R<sub>4</sub> 選自由 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烯基、CHF<sub>2</sub> 或環丙基組成之群組。

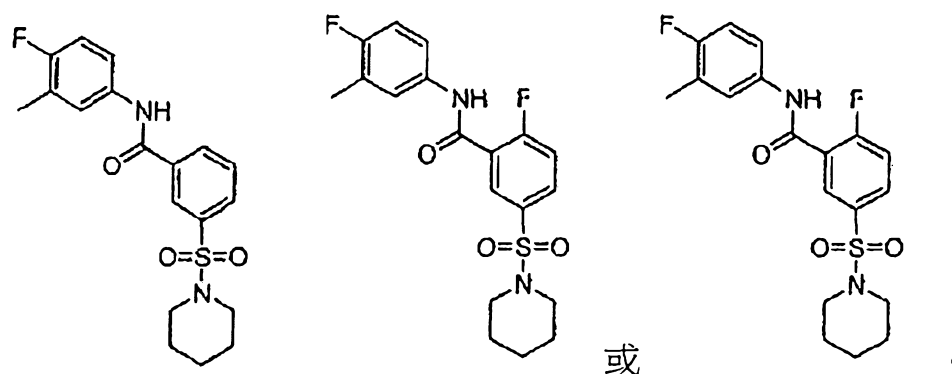
在一亞實施方式中，一個 R<sub>4</sub> 代表氟並且一個其他的 R<sub>4</sub> 選自由甲基或 CHF<sub>2</sub> 組成之群組，較佳的是甲基，並且其中相對於如在以下化學式 (I) 中所指示的氮 (\*) 所述氟位於對位的位置並且所述甲基或者 CHF<sub>2</sub> 位於間位的位置。



在又另一實施方式中，本發明提供了具有化學式 (I) 的化合物，其中至少一個  $R_4$  代表氟，並且一其他的  $R_4$  選自由  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烯基、 $CHF_2$  或環丙基組成之群組；更佳的是，一個  $R_4$  代表氟，並且一個其他的  $R_4$  選自由甲基或  $CHF_2$  組成之群組並且其中相對於氮(\*)所述氟位於對位的位置並且所述甲基或  $CHF_2$  位於間位的位置，並且  $R_2$  代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環包含碳和一或多個氧原子，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。

在又另一實施方式中，本發明提供了具有化學式 (I) 之化合物，其中至少一個  $R_4$  代表氟，並且一個其他的  $R_4$  選自由  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烯基、 $CHF_2$  或環丙基組成之群組；更佳的是，一個  $R_4$  代表氟，並且一個其他的  $R_4$  選自由甲基或  $CHF_2$  組成之群組並且其中相對於氮(\*)所述氟位於對位的位置並且所述甲基或  $CHF_2$  位於間位的位置，並且  $R_2$  代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環包含碳和一或多個氮原子，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。在又另一實施方式中，揭露了化合物，其中一個位於對位

的  $R_4$  代表氟並且另一個位於間位的  $R_4$  的代表甲基並且這種化合物不是

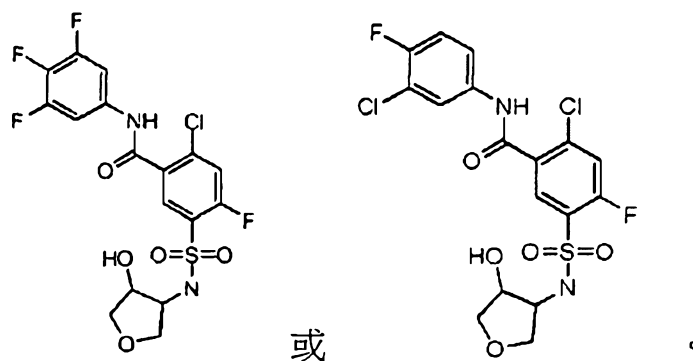


在本發明的另一實施方式中，提供了根據化學式 1 的化合物，其中  $R_2$  代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環包含碳和一或多個氧原子，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。對於此類包含碳和一或多個氧原子的 4-7 員飽和環的較佳的取代基係  $C_1$ - $C_4$  烷基。在一亞實施方式中，該飽和環係 4、5 或 6 員環。

在本發明的另一實施方式中，提供了根據化學式 (I) 之化合物，其中  $R_2$  代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環包含碳和一或多個氮原子，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。在一另外的實施方式中， $R_2$  代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環包含碳和一或多個氧原子，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$



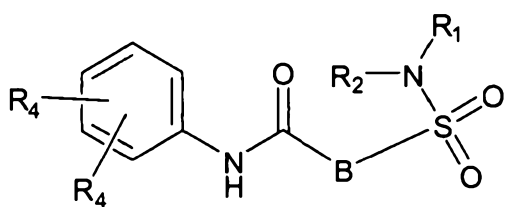
烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組，其中此種化合物不是



較佳的是，位於此類 3-7、4-7 和 5-7 員飽和環、6-10 員二環或橋環、 $C_1$ - $C_6$  烷基- $R_5$  或  $C_1$ - $C_6$  烷基的任何可任選的取代基獨立地選自由氫、氟、OH、 $C_1$ - $C_3$  烷基和  $CF_3$  組成之群組，最佳的是選自由氫、 $C_1$ - $C_3$  烷基、氟和  $CF_3$  組成之群組。

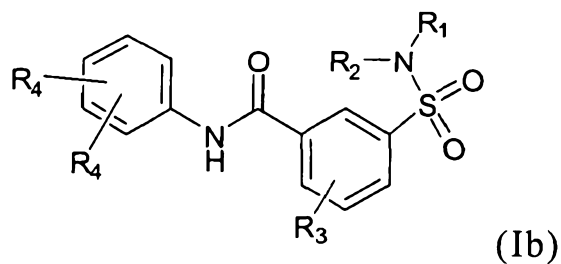
在本發明的另一實施方式中，提供了根據化學式 1 的化合物，其中 B 代表苯基或噻吩，可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。

在一個亞實施方式中，根據本發明的化合物藉由化學式 (Ia) 代表



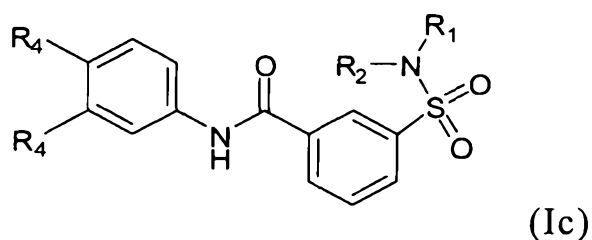
(Ia)，其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_4$  係如在描述的任何一個實施方式中所定義的。

在一亞實施方式中，此類化合物藉由化學式 (Ib) 代表



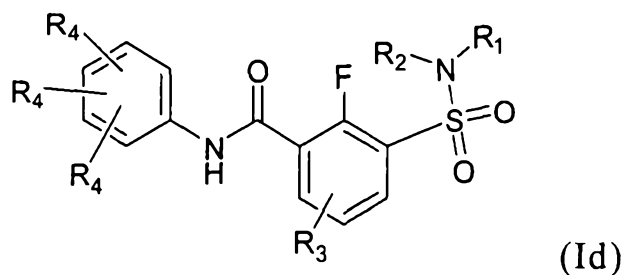
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  係如在描述的任何一個實施方式中所定義的並且  $R_3$  選自包括以下項之群組：氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 。在一較佳的實施方式中， $R_3$  代表氟或氫，更佳的是氫。

在又另一亞實施方式中，化合物藉由化學式 (Ic) 代表：



其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_4$  係如在描述的任何一個實施方式中所定義的。

在一個亞實施方式中，根據本發明的化合物藉由化學式 (Id) 代表

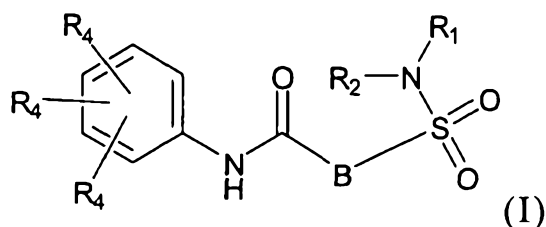


其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_4$  係如在描述的任何一個實施方式中所定義的並且  $R_3$  選自包括以下項之群組：氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、

$\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{CF}_3$ 。

在一較佳的實施方式中，構思了根據本發明化合物用於在哺乳動物中在預防或治療 HBV 感染中使用。

在一個另外的方面，本發明提供了可以藉由化學式 (I) 代表的化合物：



或其一立體異構物或互變異構形式，其中：

B 代表一單環的 5 至 6 員芳族環，該芳族環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5 至 6 員芳族環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基、CN、 $\text{CFH}_2$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$  和  $\text{CF}_3$  組成之群組；

$\text{R}_1$  代表氫或  $\text{C}_{1-3}$  烷基；

$\text{R}_2$  代表  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基- $\text{R}_5$ 、苄基、 $\text{C}(=\text{O})$ - $\text{R}_5$ 、 $\text{CFH}_2$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{CF}_3$  或一個 3-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷氧基、側氧、 $\text{C}(=\text{O})$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、OH、CN、 $\text{CFH}_2$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$  和  $\text{CF}_3$  組成之群組；

或  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  與它們附接其上的氮一起形成一個 1,4-二氧雜-8-氮雜

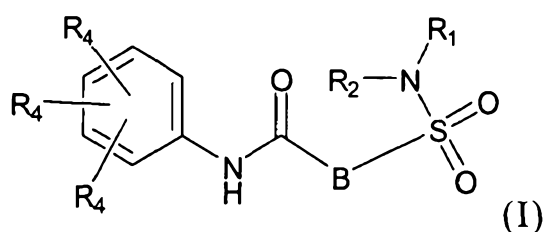
螺[4.5]部分或 5-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個另外的雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、N 和 S 組成之群組，這種 5-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、側氧、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

每個 R<sub>4</sub> 獨立地選自氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>、HC≡C 或一個 3-5 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組；

R<sub>5</sub> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub> 或一個 3-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、側氧、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

或其一藥學上可接受的鹽或溶劑化物。該等化合物尤其適合用於在哺乳動物中在預防或治療 HBV 感染中使用。

在又另外的方面，本發明涉及根據化學式 (I) 之化合物



或其一立體異構物或互變異構形式，其中：

B 代表一單環的 5 至 6 員芳族環，該芳族環可任選地包含一或多

個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5 至 6 員芳族環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

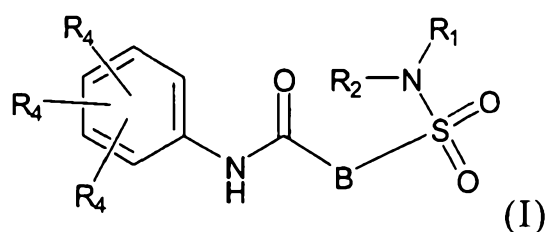
R<sub>1</sub> 代表氫或 C<sub>1-3</sub> 烷基；

R<sub>2</sub> 代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環由碳原子和一或多個雜原子組成，該等雜原子各自獨立地選自由 O 或 S 組成之群組，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、側氧、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

每個 R<sub>4</sub> 獨立地選自氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>、HC≡C 或一個 3-5 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組；

或其一藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

本發明另外地涉及具有化學式 (I) 之化合物



或其一立體異構物或互變異構形式，或其一藥學上可接受的鹽或溶劑化物

其中：

B 代表一個單環的 5 至 6 員芳族環，該芳族環可任選地包含一或

多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5 至 6 員芳族環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

$R_1$  代表氫或  $C_{1-3}$  烷基；

$R_2$  代表  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷基- $R_5$ 、苄基、 $C(=O)-R_5$ 、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$  或一個 3-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環或  $C_1$ - $C_6$  烷基可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、側氧、 $C(=O)-C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

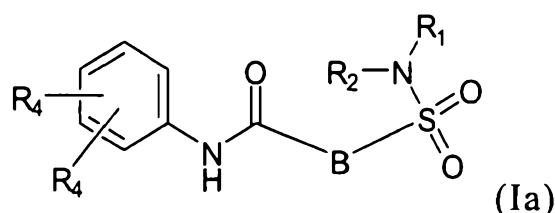
或  $R_1$  和  $R_2$  與它們附接其上的氮一起形成一個 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]部分或 5-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個另外的雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、N 和 S 組成之群組，這種 5-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、側氧、 $C(=O)-C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

每個  $R_4$  獨立地選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $HC\equiv C$  或一個 3-5 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組；

$R_5$  代表  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$  或一個 3-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自

由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、側氧、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

本發明的一個亞實施方式提供了可以藉由化學式 (Ia) 代表的化合物



其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、B 係如上所定義的，並且每個 R<sub>4</sub> 獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub> 或一個 3-5 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組。

在一個實施方式中，R<sub>2</sub> 代表一個 3-7 員飽和環，該飽和環包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 3-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、側氧、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組。

在又另一實施方式中，R<sub>2</sub> 代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環包含碳和一或多個氧原子，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組。

在另一實施方式中， $R_1$  和  $R_2$  與它們附接其上的氮一起形成一個 5-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個另外的雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、側氧、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。

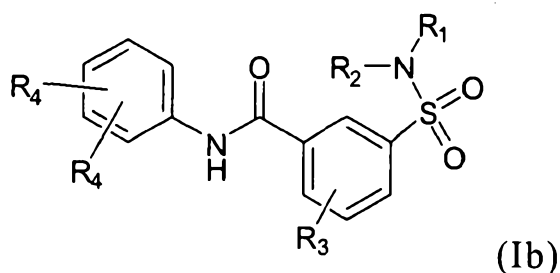
在本發明的一較佳的實施方式中，B 代表苯基或噻吩，可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。

在根據本發明的化合物的一選擇中，或在哺乳動物中用於在預防或治療 HBV 感染中使用的化合物中，至少一個  $R_4$  代表氟、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $CHF_2$  或環丙基。

較佳的是，至少一個  $R_4$  代表甲基、異丙基或環丙基。在另一實施方式中，一個  $R_4$  代表甲基、異丙基或環丙基並且其他的  $R_4$  代表氟或氫。 $R_4$  的位置較佳的是間位和/或對位（從-N~所指示的位置）。

一個具體的實施方式係具有化學式 (I) 之化合物，其中一個位於對位的  $R_4$  代表氟並且另一個位於間位的  $R_4$  代表氟或甲基（從-N~所指示的位置）。

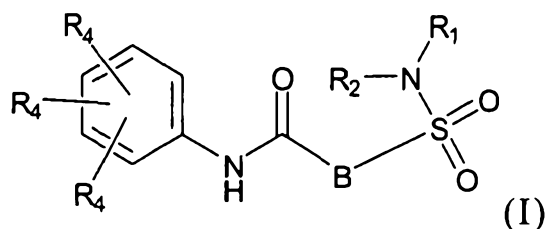
本發明的一個亞實施方式提供了可以藉由化學式 (Ib) 代表的化合物。





其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  係如以上所定義的並且  $R_3$  選自包括以下項之群組：氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 。在一較佳的實施方式中， $R_3$  代表氟或氫。

本發明進一步涉及根據化學式 (I) 之化合物



或其一立體異構物或互變異構形式，其中：

$B$  代表一單環的 5 至 6 員芳族環，該芳族環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5 至 6 員芳族環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

$R_1$  代表氫或  $C_{1-3}$  烷基；

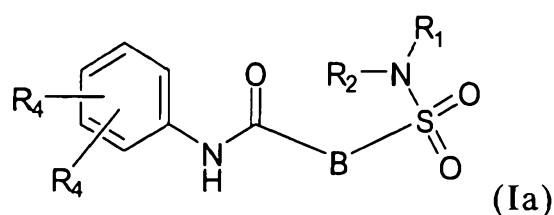
$R_2$  代表  $C_1$ - $C_3$  烷基- $R_6$  或一個 4-7 員飽和環，該飽和環由碳原子和一或多個雜原子組成，該等雜原子各自獨立地選自由 O 或 S 組成之群組，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、側氧、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

每個  $R_4$  獨立地選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $HC\equiv C$  或一個 3-5 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組；

$R_6$  代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 或 S 組成之群組，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、側氧、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

或其一藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

本發明的一個亞實施方式提供了可以藉由化學式 (Ia) 代表的化合物



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、B 係如上所定義的，並且每個  $R_4$  獨立地選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$  或一個 3-5 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組。

在一個實施方式中， $R_2$  代表  $C_1$ - $C_3$  烷基- $R_6$  或一個 4-7 員飽和環，該飽和環由碳原子和一或多個雜原子組成，該等雜原子各自獨立地選自由 O 或 S 組成之群組，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、側氧、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。

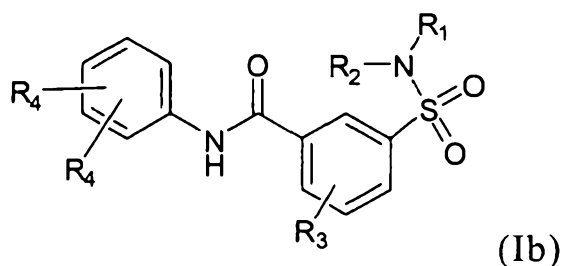
在一針對本發明的化合物的較佳的實施方式中，B 代表苯基或噻吩，可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自

由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。

在根據本發明化合物的一選擇中，至少一個  $R_4$  代表氟、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $CHF_2$  或環丙基。較佳的是，至少一個  $R_4$  代表甲基、異丙基或環丙基。在另一實施方式中，一個  $R_4$  代表甲基、異丙基或環丙基並且其他的  $R_4$  代表氟或氫。 $R_4$  的位置較佳的是間位和/或對位。

一個具體的實施方式係具有化學式 (I) 之化合物，其中一個位於對位的  $R_4$  代表氟並且另一個其他的位於間位  $R_4$  代表氟或甲基。

本發明化合物的一個亞實施方式涉及根據化學式 (Ib) 之化合物



其中  $R_1$  代表氫或  $C_{1-3}$  烷基；

$R_2$  代表  $C_1$ - $C_3$  烷基- $R_6$  或一個 4-7 員飽和環，該飽和環由碳原子和一或多個雜原子組成，該等雜原子各自獨立地選自由 O 或 S 組成之群組，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、側氧、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

每個  $R_4$  獨立地選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$  或一個 3-5 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組；

$R_6$  代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環可任選地包含一或多個雜原

子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 或 S 組成之群組，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、側氧、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

R<sub>3</sub> 選自包括以下項之群組：氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>。在一較佳的實施方式中，R<sub>3</sub> 代表氟或氫。

在一個實施方式中，R<sub>6</sub> 代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環由碳原子和一或多個雜原子組成，該等雜原子各自獨立地選自由 O 或 S 組成之群組，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、側氧、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組。

任何亞實施方式或較佳的實施方式的另外的組合也構思在本發明範圍內。

根據本發明的較佳的化合物係以下這樣的化合物或其立體異構物或互變異構形式：它們具有針對選自下表 1 和 2 的化學式的化學式或參考。

表 2

化 合 物 編 號	化 合 物 編 號	化 合 物 編 號	化 合 物 編 號	化 合 物 編 號	化 合 物 編 號	化 合 物 編 號	化 合 物 編 號
1	64	94	120	146	172	196	222
2	65	95	121	147	173	197	223
3	66	96	122	148	174	198	224
4	67	97	123	149	175	199	225
5	68	98	124	150	176	200	226
6	69	99	125	151	177	201	227
7	70	100	126	152	178	202	228
8	71	101	127	153	179	203	229
9	72	102	128	154	180	204	230
10	73	103	129	155	181	205	231
11	74	104	130	156	182	206	232
12	76	105	131	157	183	207	233
14	77	106	132	158	184	208	234
16	79	107	133	159	184a	209	235
17	81	108	134	160	184b	210	236
18	82	109	135	161	185	211	237
19	83	110	136	162	186	212	238
38	84	111	137	163	187	213	239
39	85	112	138	164	188	214	240
42	86	113	139	165	189	215	241
43	87	114	140	166	190	216	242
45	89	115	141	167	191	217	243
46	90	116	142	168	192	218	
48	91	117	143	169	193	219	
56	92	118	144	170	194	220	
63	93	119	145	171	195	221	

或其一藥學上可接受的鹽或溶劑化物。

在一另外的方面，本發明關注一種醫藥組成物，該醫藥組成物包括如在此指定的治療上或預防上有效量的具有化學式 (I) 的化合物，以及藥學上可接受的載體。在這種背景下，一預防上的有效量係一在有被感染風險的受試者中足以預防 HBV 感染的量。在這種背景下，一治療上的有效量係一在已被感染的受試者中足以穩定 HBV 感染、減輕 HBV 感染、或根除 HBV 感染的量。仍然在一另外的方面，本發明涉及製備如在此指定的醫藥組成物的方法，其包括緊密地將藥學上可接受的載體與如在此指定的治療上有效量的或預防上有效量的具有化學式 (I) 的化合物混合。

因此，可以將本發明的化合物或其任何亞組配製為用於給藥目的的不同的藥用形式。可以引用所有通常用於全身給藥藥物的組成物作為合適的組成物。為了製備本發明的藥用組成物，將作為活性成分的有效量的特定化合物（可任選地處於加成鹽形式）與藥學上可接受的載體以緊密混合進行組合，該載體可以取決於用於給藥的所希望的製品形式而採取各種各樣的形式。令人希望的是該等藥用組成物處於特別適合用於經口服、直腸、經皮、或腸胃外注射給藥的單元劑型。例如，在製備處於口服劑型的組成物中，可以採用任何通常的藥用介質，例如，像在口服液體製品（例如懸浮劑、糖漿劑、酏劑、乳劑以及溶液）的情況中的水、二醇類、油類、醇類以及類似物；或者在粉劑、丸劑、膠囊以及片劑的情況中的固體載體，例如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、粘合劑、崩解劑等等。因為它們易於給藥，片劑和膠囊代表最有利的口服單位劑型，在這種情況中採用固體藥物載體。對於腸胃外組成物，載體通常至少大部分包括無

菌水，雖然可以包括例如幫助溶解的其他成分。例如可以製備注射溶液，其中載體包括鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液的混合物。也可以製備注射混懸液，在此情況下可以採用合適的液體載體、懸浮劑以及類似物。還包括預期在使用之前不久將其轉化為液體形式製品的固體形式製品。在適用於經皮給藥的組成物中，載體可任選地包括滲透增強劑和/或適合的潤濕劑，可任選地與占較小比例的具有任何性質的適合的添加劑組合，該等添加劑不對皮膚引入顯著的有毒作用。本發明的化合物還可以按溶液、混懸液或乾粉形式，使用任何本領域已知的遞送系統經由口腔吸入或吹入而給藥。

尤其有利的是配製處於單位劑型的前述的藥用組成物，以便於給藥和劑量的一致性。如在此使用的單位劑型係指適合作為單位劑量的物理上的離散單元，每個單位包含預定量的活性成分，該預定量的活性成分經計算與所需藥物載體相關聯而產生所希望的治療效果。此類單位劑型的實例係片劑（包括刻痕片劑或包衣片劑）、膠囊、丸劑、栓劑、粉劑包、晶片、可注射的溶液或懸浮劑以及類似物、以及它們的隔離的多重體。

具有化學式 (I) 之化合物作為 HBV 複製循環的抑制劑是有活性的並且可以用於治療和預防 HBV 感染或與 HBV 相關的疾病。後者包括進展性肝纖維化、導致肝硬化的炎症和壞死、末期肝病、以及肝癌。

由於它們的抗病毒特性，特別是它們抗-HBV 特性，具有化學式 (I) 的化合物或其任何亞組在 HBV 複製循環的抑制中是有用的，具體地在感染 HBV 的溫血動物的治療中（具體地人類）以及用於 HBV

感染的預防方面是有用的。此外本發明涉及治療被 HBV 感染或處於被 HBV 感染的風險的溫血動物（具體地人類）的方法，所述方法包括給予治療上有效量的具有化學式 (I) 之化合物。

如在此指定的具有化學式 (I) 的化合物，可以因此被作為一種藥物，具體地作為治療或預防 HBV 感染的藥物。作為藥物的所述用途或治療方法包括將有效對抗 HBV 感染相關病症的量或有效預防 HBV 感染的量全身性給藥至 HBV 感染的受試者或易受 HBV 感染的受試者。

本發明還涉及本發明的化合物在製造用於治療或預防 HBV 感染的藥劑中的用途。總體上，考慮的是抗病毒有效的日量將是從約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg 體重，或從約 0.01 mg/kg 至約 30 mg/kg 體重。可以合適的是將所要求的劑量以在全天中的合適的間隔作為兩個、三個、四個或更多個亞劑量給予。所述亞劑量可以配製為單位劑型，例如每單位劑型包含大約 1 mg 至大約 500 mg、或大約 1 mg 至大約 300 mg、或大約 1 mg 至大約 100 mg、或大約 2 mg 至大約 50 mg 的活性成分。

本發明還關注如在此指定的具有化學式 (I) 之化合物或其任何亞組與抗-HBV 製劑的組合。術語“組合”還涉及一種產品或試劑盒，該產品和試劑盒包含 (a) 如以上指定的具有化學式 (I) 之化合物，以及 (b) 至少一種能夠治療 HBV 感染的其他的化合物（在此指作為抗-HBV 劑），作為用於同時、分開或順序地用於 HBV 感染治療的組合製劑。在一實施方式中，本發明關注具有化學式 (I) 之化合物或其任何亞組與至少一種抗-HBV 劑的組合。在一具體實施方式中，本發明關注具有化學式 (I) 之化合物或其任何亞組與至少兩種抗



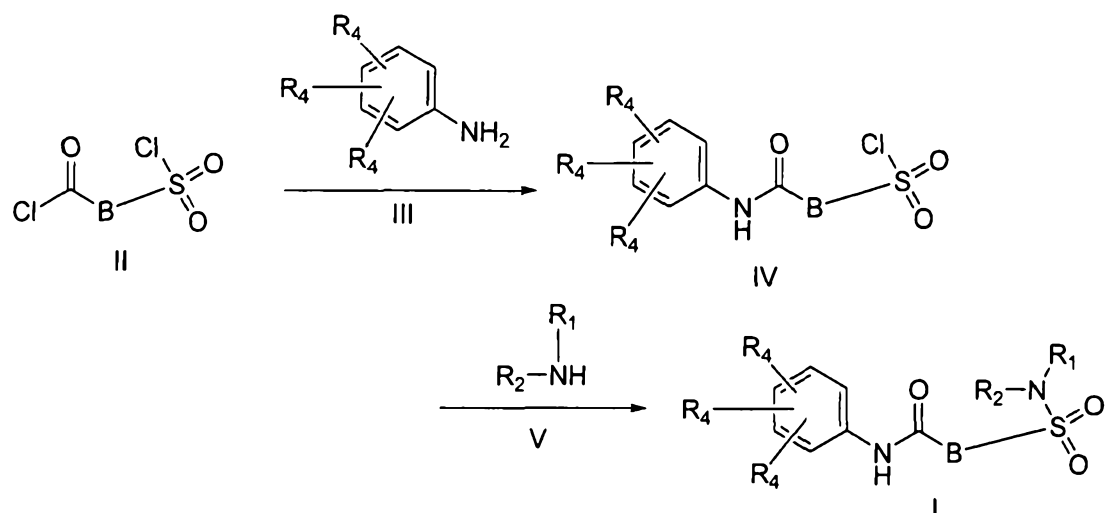
-HBV 劑的組合。在一具體實施方式中，本發明關注具有化學式 (I) 之化合物或其任何亞組與至少三種抗-HBV 劑的組合。在一具體實施方式中，本發明關注具有化學式 (I) 之化合物或其任何亞組與至少四種抗-HBV 劑的組合。

預先已知的抗-HBV 劑的組合（例如干擾素- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )、聚乙二醇化干擾素- $\alpha$ 、3TC、阿德福韋或其組合）以及具有化學式 (I) 的化合物或其任何亞組可以在組合療法中用作一種藥物。

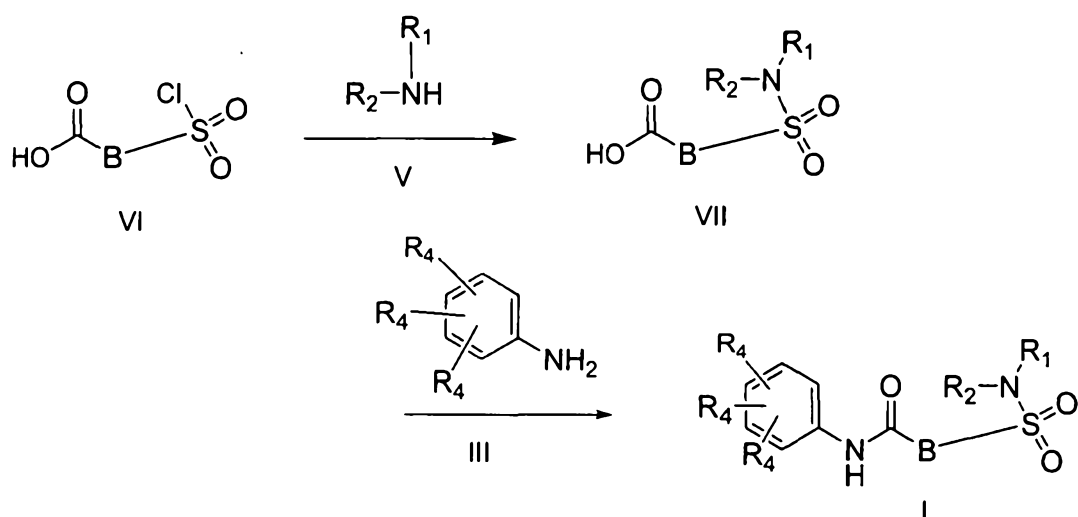
### 通用合成：

根據化學式 (I) 之化合物可以如在通用方案 1 至 7 中所描述的進行合成。

一具有通式 II 的羧酸氯可以選擇性地例如在有機溶劑（像  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）中，在有機鹼（像三乙胺或 DIPEA (N,N-二異丙基乙胺)）存在下與具有通式 III 之苯胺反應，或者作為另一實例，藉由將苯胺 III 添加至化合物 II 之回流甲苯溶液，產生化合物 IV。化合物 IV 中的殘餘的磺醯氯官能度可以進一步與具有通式 V 之胺進行反應，產生具有化學式 (I) 之化合物。可替代地，具有通式 (I) 之化合物可以如在方案 2 中所描述的獲得。這次磺醯氯 VI 與具有通式 V 之胺進行反應，例如在有機溶劑中（像  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）在有機鹼（像三乙胺或 DIPEA）的存在下，或者作為另一實例，在  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  的存在下在  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  的混合物中。在一活化試劑（像例如 HATU）和一有機鹼（像三乙胺或 DIPEA）存在下，將形成的化合物 VII 與具有通式 III 之苯胺進行偶聯。



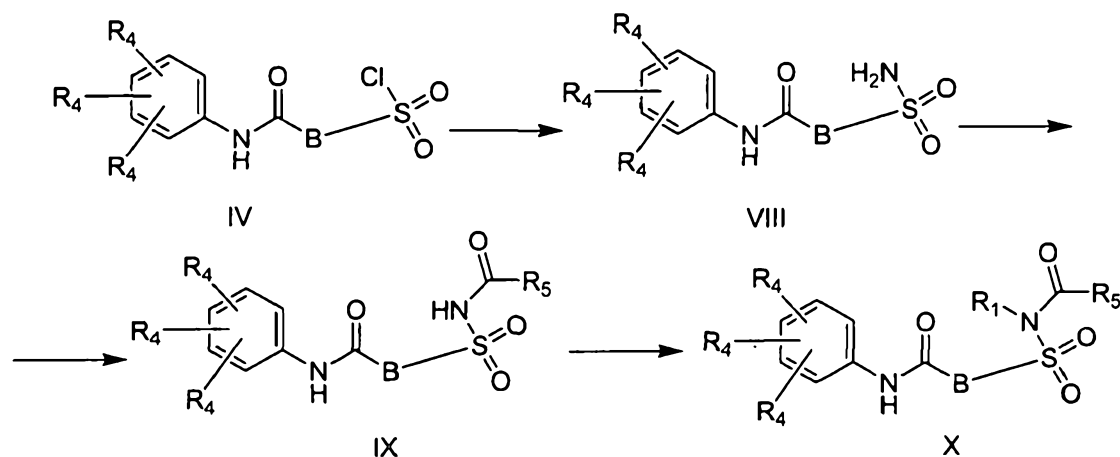
### 方案 1



### 方案 2

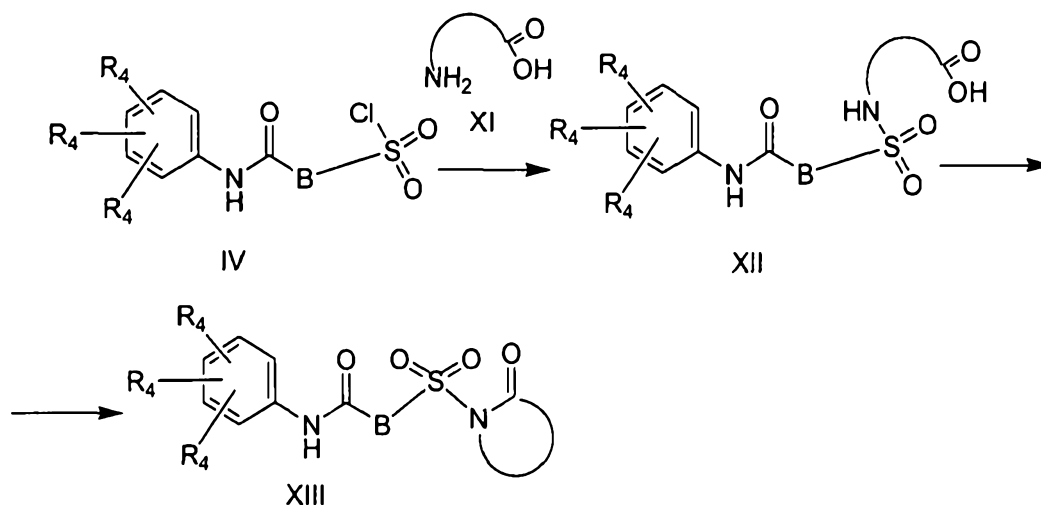
具有化學式 IX 和 X 之化合物的通用合成描述在方案 3 中。中間體 IV 與氨進行反應，產生具有化學式 VIII 之化合物。在  $\text{CHCl}_3$  的回流中在  $\text{SiO}_2$  和  $\text{H}_2\text{SO}_4$  的存在下，這個中間體可以藉由與碳醯氯（例如環己烷碳醯氯）反應進一步轉化為具有化學式 IX 之化合物。具有通式 IX 的化合物可以進一步轉化為具有化學式 X 的化合物。在  $\text{R}_1$  等於 Me 的情況下，這可以藉由在  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 IX 與  $\text{TMSCHN}_2$

反應來完成

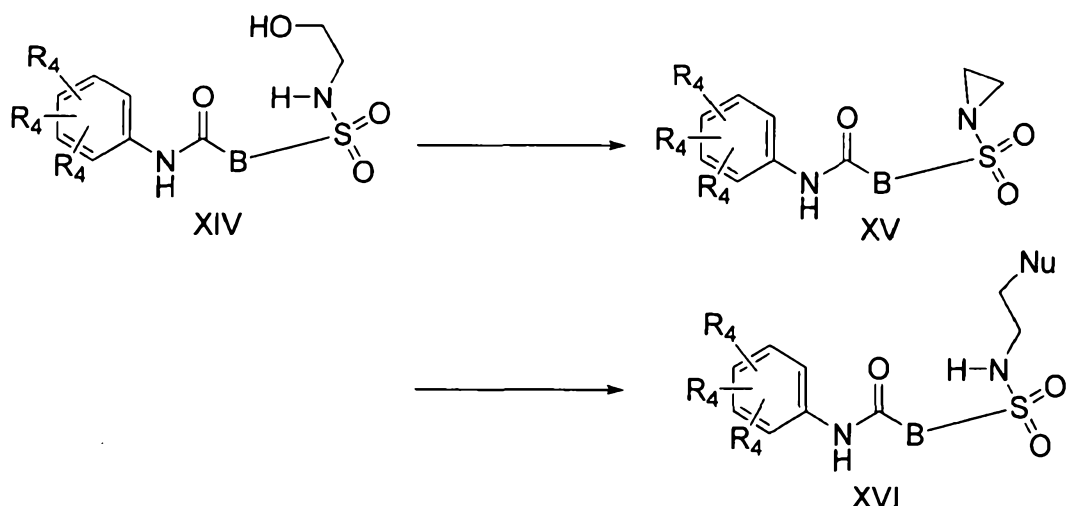


### 方案 3

在另一實例中，在一鹼（像 NaOH）存在下，化合物 IV 可以與胺基酸 XI 反應，產生如在方案 4 中描述的化合物 XII。然後這個中間體 XII 可以可任選地環化為化合物 XIII，例如藉由在甲苯中將乙酸酐與 KOAc 進行加熱，或者在鹼（像三乙胺）存在下將羧酸轉變為酯基氯接著環化。具有結構 XI 之胺基酸的合適的實例係具有 5-胺基戊酸或 4-胺基丁酸的衍生物。

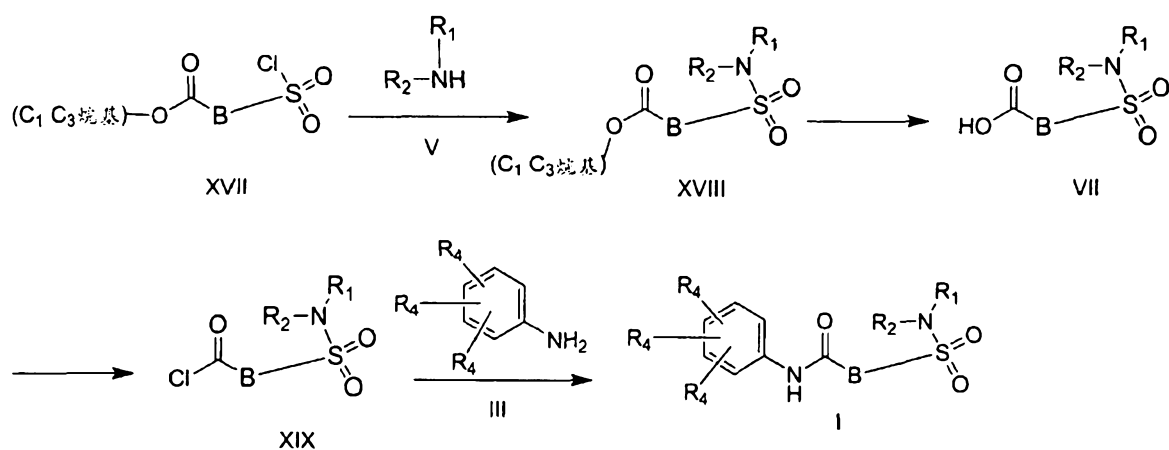


### 方案 4



### 方案 5

具有通式 XVI 之化合物的合成途徑描述在方案 5 中所。在 THF 中，藉由用二氮烯-1,2-二羧酸二乙酯和  $\text{PPh}_3$  進行處理，胺基乙醇衍生物 XIV（如在方案 1 中針對具有通式 (I) 的化合物所描述的製備）被轉化為氮丙啶衍生物 XV。具有通式 XV 之氮丙啶與親核體 Nu 進行反應，產生具有通式 XVI 之化合物。此類親核體 (Nu) 之實例係，但不限於嗎啉和 1-甲基哌啶。根據在方案 5 中描述的途徑而合成的化合物的實例係化合物 116 和 117。

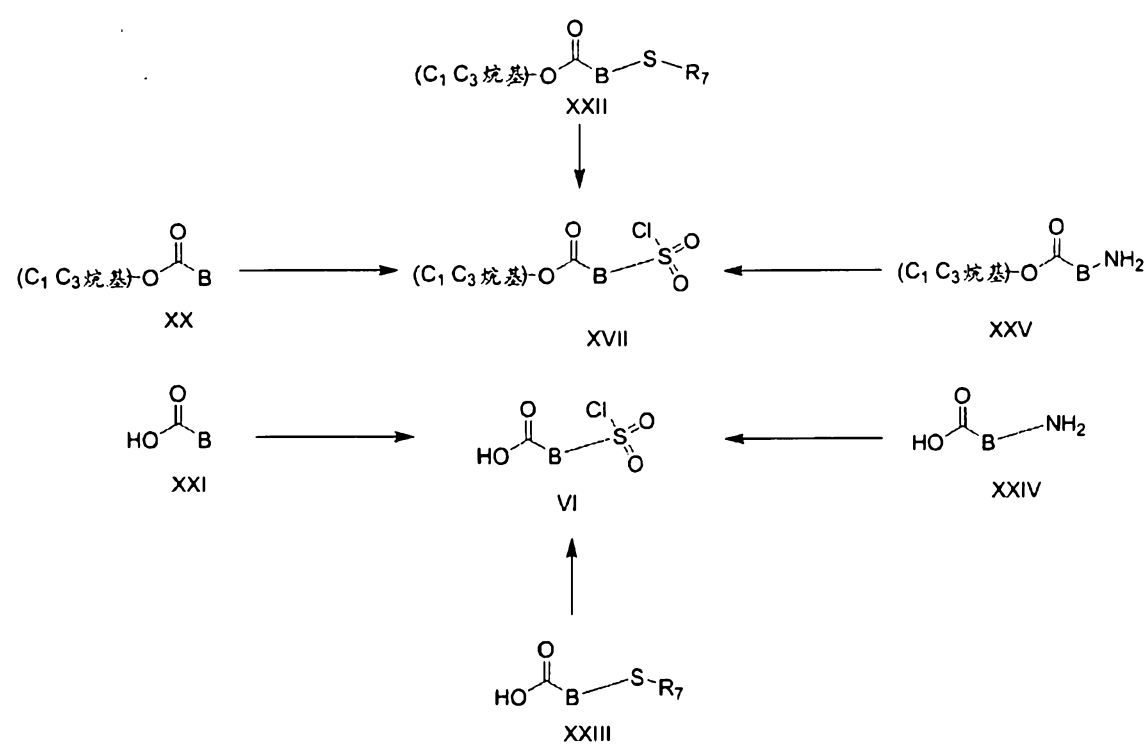


### 方案 6

一用於具有通式 VII 之化合物的合成的可替代的方法係如在方案 6

中描述的經由酯 XVII。將 XVII 與胺 V 進行反應（例如在有機溶劑（像 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 或 THF）中在有機鹼（像例如三乙胺或 DIPEA）存在下，接著將該酯進行水解（例如用在 THF/H<sub>2</sub>O 中的 LiOH），接著進行酸化，產生具有通式 VII 之化合物。具有通式 VII 之化合物（經由方案 2 或方案 6 中的途徑獲得），可以轉化為具有化學式 XIX 之醯基氯（例如藉由用草醯氯或亞硫醯二氯進行處理）。然後具有通式 XIX 之化合物可以藉由與具有通式 III 的苯胺進行反應轉化為具有通式 (I) 之化合物。

具有通式 VI 之化合物可以例如藉由在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中使用草醯氯進行處理轉變為具有通式 II 之化合物。



方案 7

針對具有通式 XVII 或 VI 的化合物的可能合成途徑描述於方案 7 中，並且在實驗部分進一步舉例說明。羧酸 XXI 或羧酸酯 XX 的氯磺化可以分別產生具有通式 VI 或 XVII 的化合物，例如藉由使用氯磺酸

進行處理（例如在 *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*（《磷、硫以及矽和相關元素》）Vol. 56, Iss. 1-4, 1991 中所綜述的）。可替代地，具有通式 XXV 或 XXIV 的化合物可以分別轉變為具有通式 XVII 和 VI 之化合物，這係藉由轉變為相應的重氮鹽（例如藉由  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}$ ），接著將該重氮鹽轉變為磺醯氯（例如藉由  $\text{SO}_2/\text{CuCl}$ ）（例如如在 *Organic Process Research & Development*（《有機方法研究&進展》）13(5), 875-879; 2009 中描述的）。可替代地，具有通式 XXII 和 XXIII 之化合物（其中  $\text{R}_7$  等於 H、苄基或甲基）可以分別轉變為具有通式 XVII 和 VI 之化合物，例如藉由在  $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$  中用  $\text{Cl}_2$  或 N-氯代琥珀醯亞胺進行處理。

在這個通用合成部分中由  $\text{R}_4$  代表的取代基係指包括熟習該項技術者沒有額外負擔下適合用於轉變為根據本發明任何  $\text{R}_4$  取代基的任何取代基或反應性組分。

在以下化合物合成部分中沒有特別描述的化合物可以根據以上方案 1-7 進行合成以及商購獲得。

### 【圖式簡單說明】

無

**【實施方式】**

化合物合成：

**LC-MS 方法：**

方法 A：流動相 A：H<sub>2</sub>O（0.1% TFA）；B：CH<sub>3</sub>CN（0.05% TFA）停止時間：10 min；梯度時間（min）[%A/%B]0.0[100/0]至 1[100/0]至 5[40/60]至 7.5[40/60]至 8.0[100/0]；流速：0.8 mL/min；柱溫：50°C，YMC-PACK ODS-AQ，50 × 2.0 mm 5μm

方法 B：流動相 A：H<sub>2</sub>O（0.1% TFA）；B：CH<sub>3</sub>CN（0.05% TFA）停止時間：10 min；梯度時間（min）[%A/%B]0.0[90/10]至 0.8[90/10]至 4.5[20/80]至 7.5[20/80]至 8.0[90/10]；流速：0.8 mL/min；柱溫：50°C，YMC-PACK ODS-AQ，50 × 2.0 mm 5μm

方法 C：流動相 A：H<sub>2</sub>O（0.1% TFA）；B：CH<sub>3</sub>CN（0.05% TFA）停止時間：10 min；梯度時間（min）[%A/%B]0.0[90/10]至 0.8[90/10]至 4.5[20/80]至 7.5[20/80]；9.5[90/10]流速：0.8 mL/min；柱溫：50°C；安捷倫公司（Agilent）TC-C18，50 × 2.1 mm，5 μm

方法 D：流動相 A：H<sub>2</sub>O（0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O）；B：CH<sub>3</sub>CN 停止時間：10 分鐘；梯度時間（min）[%A/%B]0.0[100/0]至 1[100/0]至 5[40/60]至 7.5[40/60]；8[100/0]流速：0.8 mL/min；柱溫：40°C，XBridge Shield-RP18，50\*2.1 mm 5μm

方法 E：流動相 A：H<sub>2</sub>O（0.1% TFA）；B：CH<sub>3</sub>CN（0.05% TFA）停止時間：10 min；駐留時間（Post Time）：0.5 min；梯度時間（min）[%A/%B]0[100/0]至 1[100/0]至 5[40/60]至 7.5[15/85]至 9.5[100/0]；流速：0.8 mL/min；柱溫：50°C，安捷倫公司（Agilent）TC-C18，50 × 2.1 mm，5 μm，

方法 F：使用具有柱加熱器（設定在 55°C）的 Acquity UPLC（沃特斯公司）系統進行 LC 測量。在橋聯的乙基矽氧烷/矽石混合體(BEH) C18 柱（1.7  $\mu\text{m}$ ，2.1  $\times$  50 mm；沃特斯公司（Waters）Acquity）上進行反相 UPLC（超高效液相層析），流速為 0.8 ml/min。使用兩種流動相（在 H<sub>2</sub>O/乙腈 95/5 中的 10 mM 乙酸銨；流動相 B：乙腈）運行梯度條件：在 1.3 分鐘內從 95% A 和 5% B 到 5% A 和 95% B，並且保持 0.3 分鐘。使用 0.5  $\mu\text{l}$  的注射體積。錐孔電壓，對於正離子模式是 10 V，而對於負離子模式是 20 V。

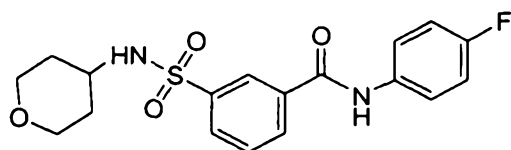
方法 G：使用具有柱加熱器（設定在 55°C）的 Acquity UPLC（沃特斯公司）進行 LC 測量。在 Acquity UPLC HSS T3 柱（1.8  $\mu\text{m}$ ，2.1  $\times$  100 mm；沃特斯公司（Waters）Acquity）上進行反相 UPLC（超高效液相層析），流速為 0.8 ml/min。使用兩種流動相（A：在 H<sub>2</sub>O/乙腈 95/5 中的 10 mM 乙酸銨；流動相 B：乙腈）運行梯度條件：在 2.1 分鐘內從 100% A 和 0% B 到 5% A 和 95% B 並且隨後在 0.9 分鐘內到 0% A 和 100% B 在 0.5 分鐘內到 5% A 和 95% B。使用 1  $\mu\text{l}$  的注射體積。錐孔電壓，對於正離子模式是 30 V，而對於負離子模式是 30 V。

方法 H：在一 Atlantis C18 柱（3.5  $\mu\text{m}$ ，4.6  $\times$  100 mm）上，進行反相 HPLC，伴隨 1.6 ml/min 的流速。柱加熱器設定在 45°C。採用兩個流動相（流動相 A：70%甲醇 + 30% H<sub>2</sub>O；流動相 B：在 H<sub>2</sub>O/甲醇 95/5 中的 0.1%甲酸）來運行一梯度條件：在 9 分鐘內從 100% B 到 5% B+ 95% A，並且保持該等條件 3 分鐘。使用 10  $\mu\text{l}$  的注射體積。錐孔電壓，對於正離子模式是 10 V，而對於負離子模式是 20 V。

化合物 **21**、**49-55**、**57-62** 從奧羅拉精細化學品公司（Aurora Fine



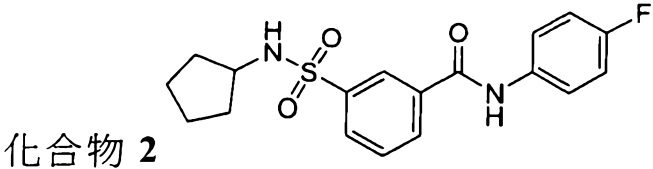
Chemicals) 購得。



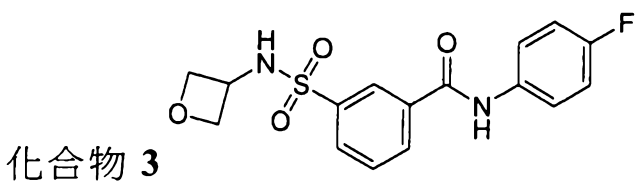
化合物 1

將 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯( 207 mg ,1 mmol)溶解在二氯甲烷( 3 mL )中並且在 0°C 將在二氯甲烷( 2 mL )中的 4-氟苯胺( 111 mg ,1.0 mmol )和三乙胺 ( 112 mg , 1.0 mmol ) 添加到該混合物中。接著將該混合物在 20°C 下攪拌 1 小時。在 0°C , 向這種包含 3-(4-氟苯基胺基甲醯基)苯-1-磺醯氯的反應混合物添加三乙胺 ( 121 mg , 1.2 mmol ) 和 4-胺基四氫吡喃 ( 88 mg , 0.861 mmol ) 在二氯甲烷 ( 3 mL ) 中的溶液。將該混合物在 20°C 攪拌 1 小時。將溶劑在真空中去除。將該殘餘物藉由高效液相層析(柱：菲羅門公司 ( Phenomenex ) Synergi C18 150\*20 mm\*5 um. A : H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA ; B : MeCN)進行純化。將產物部分進行收集並且將該有機溶劑進行蒸發。將該部分用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 進行中和。將該混合物用二氯甲烷進行萃取。將有機層用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並且濃縮,產生化合物 1( 85.4 mg )方法 A ; Rt : 4.88 min. m/z : 379.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 378.1

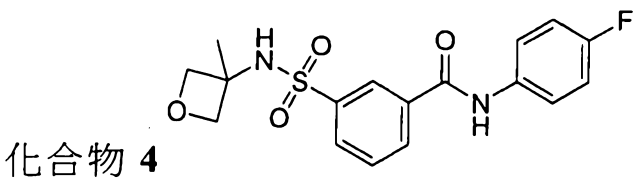
接下來的化合物如化合物 1 進行類似製備,使用相應的胺代替 4-胺基四氫吡喃:



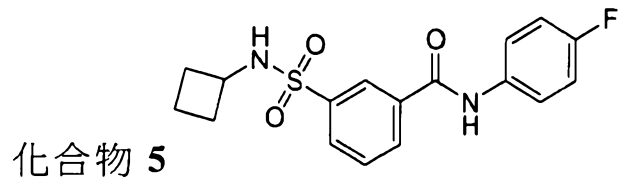
方法 B ; Rt: 4.27 min. m/z : 363.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 362.1



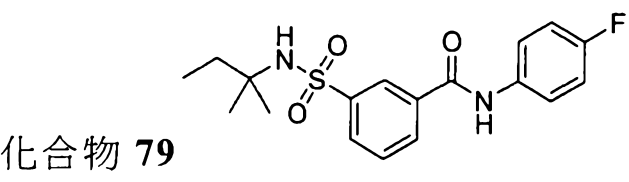
方法 A ; Rt: 4.64 min. m/z : 351.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 350.1



方法 A ; Rt: 4.87 min. m/z : 365.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 364.1

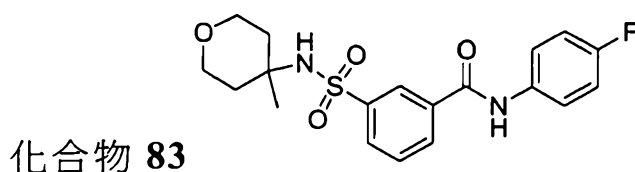


方法 A ; Rt: 5.32 min. m/z : 349.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 348.1



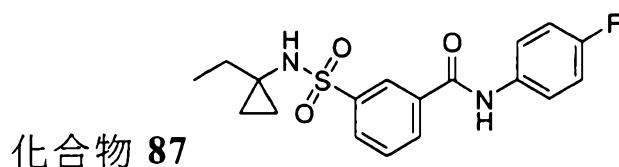
方法 A ; Rt: 5.39 min. m/z : 365.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 364.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) ppm 8.37 (1 H, t, J=1.5 Hz), 8.16 (1 H, br. s.), 8.11 (1 H, dm, J=8.0 Hz), 8.05 (1 H, dm, J=8.0 Hz), 7.57 - 7.70 (3 H, m), 7.08 (2 H, t, J=8.7 Hz), 4.78 (1 H, s), 1.55 (2 H, q, J=7.5 Hz), 1.18 (6 H, s), 0.84 (3 H, t, J=7.5 Hz)。



方法 A ; Rt : 4.20 min. m/z : 415.0 (M+Na)<sup>+</sup> 精確質量: 392.1

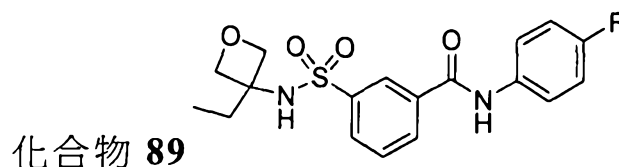
藉由矽膠層析法（梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/1 至 1/1）進行純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.57 (1 H, br. s), 8.33 - 8.47 (1 H, m), 8.19 (1 H, dm, J=7.5 Hz), 8.06 (1 H, dm, J=7.5 Hz), 7.72 - 7.85 (3 H, m), 7.66 - 7.73 (1 H, br. s), 7.12 - 7.31 (2 H, m), 3.42 - 3.58 (4 H, m), 1.71 - 1.92 (2 H, m), 1.27 - 1.50 (2 H, m), 1.06 (3 H, s)。



方法 B ; Rt: 3.94 min. m/z : 363.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 362.1

藉由高效液相層析使用 RP-18(洗脫液:在水(0.1% TFA)中的 CH<sub>3</sub>CN 從 25 到 55, v/v) 進行純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm 0.34-0.42 (m, 2 H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.75(t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.28 (q,

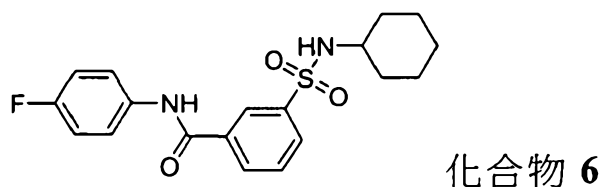
$J=7.3$  Hz, 2 H), 7.15-7.25 (m, 2 H) 7.67-7.83 (m, 3 H), 7.97 (d,  $J=8.3$  Hz; 1 H), 8.14-8.25 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H)。



方法 E ; Rt: 4.83 min.  $m/z$  : 379.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量: 378.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm 10.60 (s, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.04 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.74-7.87 (m, 3 H), 7.23 (t,  $J=9.0$  Hz, 2 H), 4.51(d,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 4.20(d,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 1.84 (q,  $J=7.3$  Hz, 2 H), 0.64(t,  $J=7.3$  Hz, 3 H)。如針對化合物 **1** 描述的類似地製備，使用 3-乙基氧雜環丁-3-胺代替 4-胺基四氫吡喃。3-乙基氧雜環丁-3-胺的合成：將 3-乙基氧雜環丁烷-3-羧酸 (3.0 g, 23.1 mmol)、DPPA (疊氮化磷酸二苯酯, 7.61 g, 27.7 mmol)、三乙胺 (3.0 g, 23.1 mmol) 和 BnOH (2.99 g, 27.7 mmol) 溶解在甲苯 (50 mL) 中。將該混合物在 110°C 攪拌過夜。將溶劑在真空中去除。添加二氯甲烷 (50 mL)。將該混合物用 1N HCl (20 mL) 進行洗滌。將水層用二氯甲烷 (20 mL) 萃取。將該合併的有機層用鹽水進行洗滌並且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。將該溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由矽膠柱層析 (洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/1 至 60/40) 進行純化，產生了 3-乙基氧雜環丁-3-基胺基甲酸苄酯 (4.0 g)。在 N<sub>2</sub> 下，向 3-乙基氧雜環丁-3-基胺基甲酸苄酯 (2.0 g, 8.5 mmol) 和環己-1,4-二烯 (1.02 g, 12.75 mmol) 在 MeOH (20 mL) 中的溶液裡添加 Pd-C (10%, 0.2 g)。將該混合物在 H<sub>2</sub> 球形燒瓶中在 25°C 攪拌 4 小時過

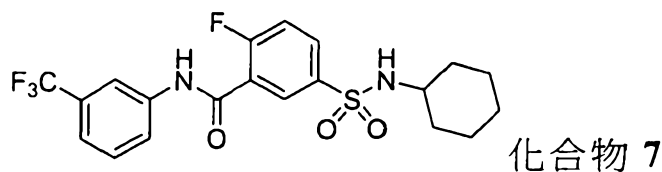
濾後，將濾液進行濃縮產生 3-乙基氧雜環丁-3-胺（860 mg），其本身在下一反應中使用。

化合物 **6** 之合成：



在 5°C 向 3-(氯磺醯基)苯甲酸（1 g，4.53 mmol）在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（20 mL）中的溶液相繼逐滴添加環己胺（0.899 g，9.06 mmol）和三乙胺（1.38 g，13.60 mmol）。將該溶液在室溫下攪拌過夜。將該混合物用 1N HCl（50 mL）進行洗滌。將該有機相用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥並濃縮，產生作為白色固體（1.2 g）的 3-(N-環己基胺磺醯基)苯甲酸，其不經純化在下一步使用。在 5°C 向 3-(N-環己基胺磺醯基)苯甲酸（1.2 g，4.24 mmol）在 DMF（15 mL）中的溶液相繼添加 4-氟苯胺（0.52 g，4.66 mmol）和 DIPEA（1.64 g，12.71 mmol）。將該混合物攪拌 20 分鐘然後添加 HATU（1.93 g，5.08 mmol）。將該溶液在室溫下攪拌過夜。隨後向該反應混合物中添加水性 NaHCO<sub>3</sub>（50 mL）接著是 EtOAc（50 mL）。將該有機層用 HCl（5%；50 mL）和鹽水進行洗滌。將該有機層用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥並且濃縮，產生一殘餘物。將獲得的殘餘物藉由矽膠層析柱（石油醚：EtOAc = 2：1）進行純化，以產生作為白色固體（850 mg）的化合物 **6**。方法 B；Rt: 4.50 min. m/z：377.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 376.1

## 化合物 7 的合成

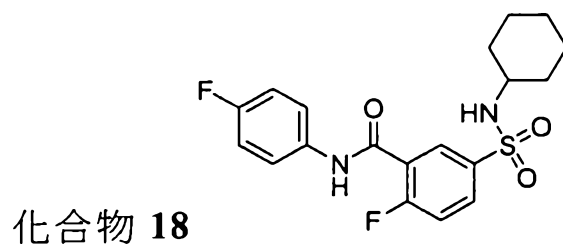


在室溫下向在 EtOAc (150 mL) 中的 5-(氯磺醯基)-2-氟苯甲酸 (10 g, 41.91 mmol) 添加環己胺 (12.47 g, 125.72 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌 10 分鐘並且用 1N HCl (100 mL) 進行洗滌。將該有機相用  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥並濃縮，產生作為白色固體 (10.9 g) 的 5-(N-環己基胺磺醯基)-2-氟苯甲酸，其不經進一步純化在下一步使用。在 5°C 向 5-(N-環己基胺磺醯基)-2-氟苯甲酸 (1 g, 3.32 mmol) 在 DMF (15 mL) 中的溶液裡相繼添加 3-(三氟甲基)苯胺 (0.54 g, 3.32 mmol) 和 DIPEA (1.29 g, 9.96 mmol)。將該混合物攪拌 20 分鐘然後添加 HATU (1.51 g, 3.98 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌過夜。隨後向該反應混合物中添加水性  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL)，接著添加 EtOAc (50 mL)。將該有機層用 HCl (5%) 和鹽水進行洗滌。將有機層用  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥，在真空中濃縮，並且將獲得的殘餘物用製備型 HPLC 進行純化，產生作為白色固體的化合物 7 (902 mg)。

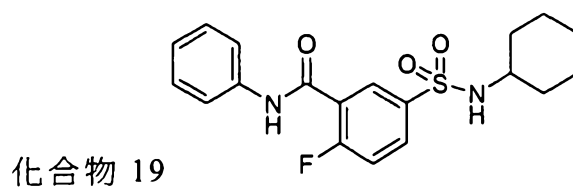
方法 B ; Rt: 4.85 min.  $m/z$  : 445.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量: 444.1 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 10.94 (1 H, br. s), 8.15 - 8.22 (1 H, m), 8.12 (1 H, dd,  $J=6.5, 2.5$  Hz), 8.03 (1 H, ddd,  $J=9.0, 4.5, 2.5$  Hz), 7.88 - 7.97 (1 H, m), 7.83 (1 H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.58 - 7.67 (2 H, m), 7.46 - 7.54 (1 H, m), 2.90 - 3.07 (1 H, m), 1.51 - 1.67 (4 H, m), 1.38 - 1.51 (1 H, m), 0.96 - 1.27 (5 H, m)

如化合物 7 製備的類似化合物的實例，使用相應的苯胺代替 3-(三氟

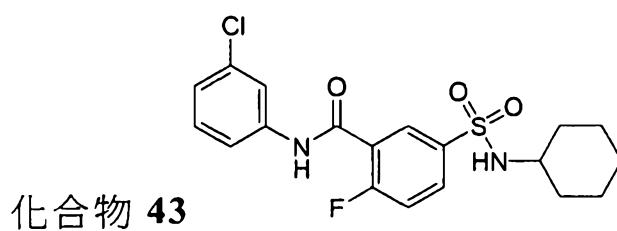
甲基)苯胺：



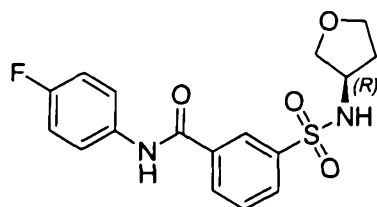
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.68 (1 H, br. s), 8.08 (1 H, dd,  $J=6.0, 2.5$  Hz), 8.01 (1 H, ddd,  $J= 8.5, 4.5, 2.5$  Hz), 7.83 (1 H, br. s), 7.70 - 7.77 (2 H, m), 7.60 (1 H, app. t,  $J= 9.0$  Hz), 7.18 - 7.27 (2H, m), 2.90 - 3.07 (1 H, m), 1.53 - 1.67 (4 H, m), 1.40 - 1.53 (1 H, m), 0.96 - 1.25 (5 H, m)。方法 C ; Rt : 4.21 min.  $m/z$  : 395.1 ( $M+H$ ) $^+$  精確質量 : 394.1



方法 C ; Rt : 4.17 min.  $m/z$  : 377.1 ( $M+H$ ) $^+$  精確質量 : 376.1



方法 C ; Rt : 4.53 min.  $m/z$  : 411.1 ( $M+H$ ) $^+$  精確質量 : 410.1

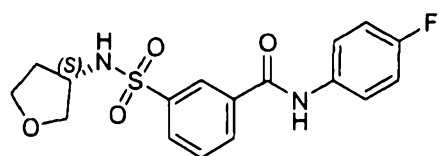


化合物 8

在冰浴中，向 (*R*)-四氫呋喃-3-胺 (0.87 g, 9.97 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液裡添加水性氫氧化鈉 (4 mL, 5 N)，隨後添加 3-(氯磺基)苯甲酸 (2.2 g, 9.97 mmol)。在 25°C 攪拌 3 小時後，將該反應混合物用 H<sub>2</sub>O (20 mL) 稀釋並且用 EtOAc (20 mL) 進行萃取。將該水層藉由 HCl (2 N) 水溶液調整至 pH = 3 然後將產生的混合物用 EtOAc (3 × 20 mL) 進行萃取。將該合併的有機層用鹽水進行洗滌，用無水 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥並且在真空中濃縮，產生化合物 (*R*)-3-(N-(四氫呋喃-3-基)胺磺基)苯甲酸 (900 mg)。在 N<sub>2</sub> 氣氛下，向化合物 (*R*)-3-(N-(四氫呋喃-3-基)胺磺基)苯甲酸 (0.80 g, 2.95 mmol)、4-氟苯胺 (0.39 g, 3.54 mmol) 和 HATU (3.36 g, 8.85 mmol) 在冰浴冷卻的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中的溶液裡添加 DIPEA (0.57 g, 0.44 mmol)。將產生的混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 稀釋並且用飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) 和鹽水 (10 mL) 進行洗滌。在用無水 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥後，將該溶劑在真空中去除。將獲得的殘餘物藉由製備型高效液相層析使用 RP-18 (洗脫液: CH<sub>3</sub>CN 在 H<sub>2</sub>O 中: 從 40% 到 80%, v/v; 0.05% TFA 作為添加物) 進行純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將該水層用安伯萊特 IRA-900 離子交換樹脂 (OH 型) 調整至 PH = 7，過濾並且凍乾。將獲得的殘餘物進一步藉由製備型 SFC (柱: 大賽璐公司 (Chiralpak) AD-3150 × 4.6 mm I.D., 3 μm 流動相: 在 CO<sub>2</sub> 中 40% 的甲醇 (0.05% 二乙胺) 流速: 2.5 mL/min)



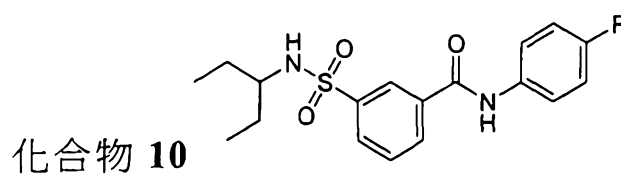
進行純化，產生化合物 **8** (370 mg)。方法 A；Rt: 4.6 min. m/z : 365.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量 : 364.1 ;  $[\alpha]_D^{20} = -13.60 (c=0.11, \text{MeOH})$  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.57 (1 H, br. s), 8.34 - 8.40 (1 H, m), 8.18 - 8.27 (1 H, m), 8.09 (1 H, br. s), 7.99 - 8.06 (1 H, m), 7.74 - 7.84 (3 H, m), 7.13 - 7.33 (2 H, m), 3.64 - 3.83 (2 H, m), 3.50 - 3.64 (2 H, m), 3.35 - 3.39 (1 H, m), 1.80 - 1.99 (1 H, m), 1.51 - 1.68 (1 H, m)。

化合物 **9**

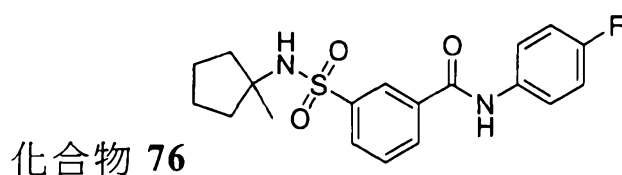
向(S)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽 (0.500 g, 4.41 mmol) 和 NaOH (0.485 g, 12.138 mmol) 在 H<sub>2</sub>O (5 mL) 和 THF (5 mL) 中的冰冷卻的混合物裡分數份添加 3-(氯磺醯基)苯甲酸 (0.893 g, 4.406 mmol)。然後在 20°C，將該反應混合物攪拌 2 小時。將產生的混合物用 H<sub>2</sub>O (10 mL) 稀釋並且用乙酸乙酯 (10 mL) 進行萃取。藉由添加 1N HCl 將該水層的 pH 值調整至 3 並且然後將該混合物用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 進行萃取。將該合併的有機層用鹽水 (10 mL) 進行洗滌，用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥並且在減壓下濃縮，產生(S)-3-(N-(四氫呋喃-3-基)胺磺醯基)苯甲酸 (0.60 g)。在 N<sub>2</sub> 氣氛下，向(S)-3-(N-(四氫呋喃-3-基)胺磺醯基)苯甲酸 (600 mg, 2.212 mmol)、4-氟苯胺 (270 mg, 2.433 mmol) 和 HATU (1.01 g, 2.654 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的冰冷卻的混合物裡添加 DIPEA (1.15 mL, 6.636 mmol)。將產生的混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將該溶劑在真空中去除。將該混合物用飽和水性檸檬酸 (10 mL)、鹽水進行洗滌並且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾

燥。將該溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由矽膠柱層析（梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 10/90）進行純化。收集純的部分並且將溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由製備型高效液相層析使用 RP-18（洗脫液：CH<sub>3</sub>CN 在 H<sub>2</sub>O 中從 40%到 80%，v/v；0.06% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 作為添加物）進行進一步純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將該水層凍乾至乾燥，產生化合物 **9**（0.48 g）。方法 A； Rt: 4.6 min. m/z : 365.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量:364.1；[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +15.56 (c 0.10, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.35 (1 H, br. s), 8.32 - 8.48 (1 H, m), 8.15 - 8.32 (1 H, m), 8.03 (1 H, br. s), 7.83 - 7.94 (1 H, m), 7.68 - 7.83 (3 H, m), 7.06 - 7.31 (2 H, m), 3.70 - 3.87 (2 H, m), 3.51 - 3.70 (2 H, m), 3.32 - 3.48 (1 H, m), 1.85 - 2.04 (1 H, m), 1.59 - 1.78 (1 H, m)

如針對化合物 **8** 和 **9** 描述的從相應的胺（代替四氫呋喃-3-胺）類似地製備的化合物：



方法 B； Rt: 4.24 min. m/z : 365.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 364.1



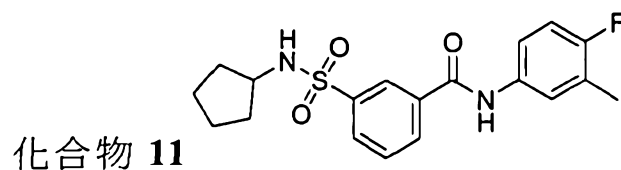
使用 1-甲基環戊胺代替四氫呋喃

-3-胺，使用 Gemini 250\*20 mm\*5 um（洗脫液：CH<sub>3</sub>CN 在 H<sub>2</sub>O（0.1%

TFA) 中從 40% 到 70% (v/v)。方法 B; Rt: 4.24 min. m/z : 377.2 (M+H)<sup>+</sup>  
精確質量: 376.1 ;

### 3-(N-環戊基胺磺醯基)苯甲酸之合成：

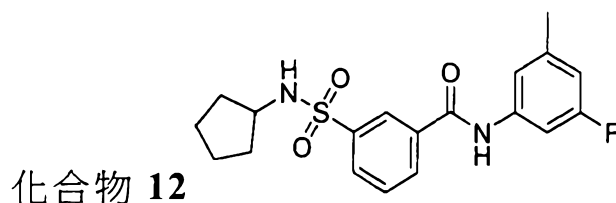
向環戊胺 (1.93 g, 22.66 mmol) 和 NaOH (1.81 g, 45.32 mmol) 在 H<sub>2</sub>O (25 mL) 與 THF (25 mL) 中的溶液的冰冷卻混合物裡分部分添加 3-(氯磺醯基)苯甲酸 (5.0 g, 22.66 mmol)。將反應混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將產生的混合物用 H<sub>2</sub>O (20 mL) 稀釋並且用乙酸乙酯 (30 mL) 進行萃取。將水層分離並且藉由 4 N HCl 調整至 pH = 2 並且用二氯甲烷 (3 × 30 mL) 進行萃取。將該合併的有機層用鹽水 (15 mL) 進行洗滌，用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥並且在減壓下濃縮，以產生 3-(N-環戊基胺磺醯基)苯甲酸 (4.5 g)。



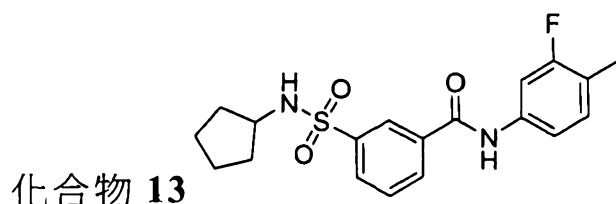
在 N<sub>2</sub> 氣氛下，向 3-(N-環戊基胺磺醯基)苯甲酸 (250 mg, 0.928 mmol)、4-氟-3-甲基苯胺 (116.2 mg, 0.928 mmol)、HATU (388.2 mg, 1.021 mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 中冰冷卻的混合物裡添加 DIPEA (359.8 mg, 2.784 mmol)。將產生的混合物在 20°C 攪拌 16 小時。將該溶劑在真空中去除。將該混合物用飽和水性檸檬酸 (10 mL)、鹽水進行洗滌並且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥。將該溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由矽膠柱層析 (梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 10/90) 進行純化。收集純的部分並且將溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由

製備型高效液相層析使用 RP-18 (洗脫液: CH<sub>3</sub>CN 在 H<sub>2</sub>O 中從 45% 到 75%, v/v; 0.01% HCl 作為添加物) 進行進一步純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將該水層用安伯萊特 IRA-900 離子交換樹脂 (OH 型) 調整至 Ph = 7, 過濾並且凍乾至乾燥以產生化合物 **11** (170.0 mg)。方法 B; Rt: 4.31 min. m/z : 377.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 376.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.47 (1 H, br. s), 8.33-8.35 (1 H, m), 8.17 (1 H, dm, J=8.0), 7.98 (1 H, dm, J=8.0), 7.78 (1 H, d, J=7.0 Hz), 7.74 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.62 - 7.68 (1 H, m), 7.53 - 7.61 (1 H, m), 7.13 (1 H, t, J=9.0 Hz), 3.37 - 3.48 (1 H, m), 2.23 (3 H, d, J=1.8 Hz), 1.44 - 1.69 (4 H, m), 1.12 - 1.45 (4 H, m)

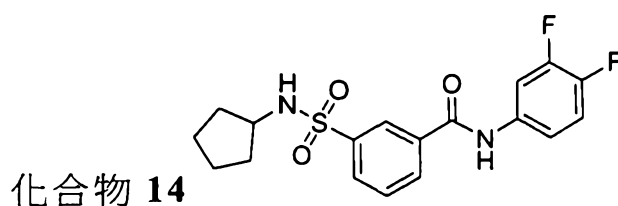
如化合物 **11** 從相應的苯胺 (代替 4-氟-3-甲基苯胺) 起始的類似地製備:



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.60 (1 H, bs), 8.36 (1 H, t, J=1.5 Hz), 8.19 (1 H, dm, J=7.5 Hz), 8.02 (1 H, dm, J=7.5 Hz), 7.81 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.78 (1 H, t, J=7.5 Hz), 7.55 (1 H, dm, J=11.0 Hz), 7.38 - 7.46 (1 H, m), 6.82 (1 H, dm, J=9.5 Hz), 3.41 - 3.54 (1 H, m), 2.34 (3 H, s), 1.45 - 1.70 (4 H, m), 1.19 - 1.45 (4 H, m); 方法 B; Rt : 4.41 min. m/z : 377.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量 : 376.1

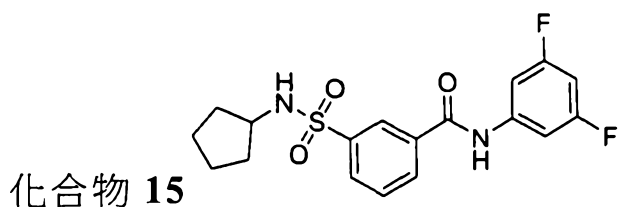


將殘餘物藉由矽膠柱層析（梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 40/60）進行純化。方法 B； Rt: 4.41 min.  $m/z$  : 377.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量: 376.1

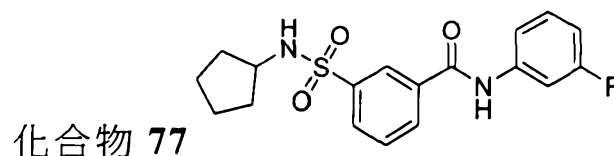


方法 B； Rt: 4.34 min.  $m/z$  : 381.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量：380.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1.20 - 1.44 (m, 4 H), 1.44 - 1.68 (m, 4 H), 3.44 (sxt,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 7.45 (dt,  $J=10.6, 9.0$  Hz, 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 1 H), 7.77 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 7.93 (ddd,  $J=13.2, 7.5, 2.5$  Hz, 1 H), 8.02 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.19 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 8.35 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.70 (s, 1 H)

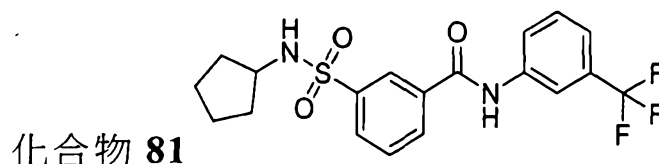


方法 B； Rt: 4.43 min.  $m/z$  : 381.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量: 380.1



化合物 77

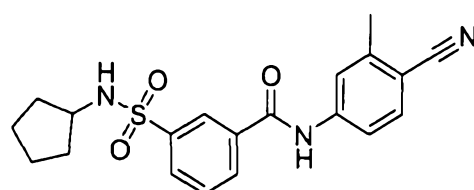
方法 B ; Rt : 5.45 min. m/z : 363.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量 : 362.1



化合物 81

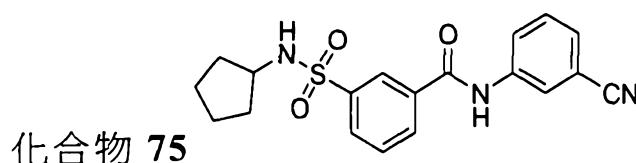
藉由製備型高效液相層析 (柱 : Phenomenex Synergi 200 mm\*77 mm, 10 um ; 流動相 : CH<sub>3</sub>CN 在水 (0.1% TFA) 中從 45%到 75%, ) 進行純化。方法 A ; Rt : 5.87 min. m/z : 413.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量 : 412.1

## 化合物 16

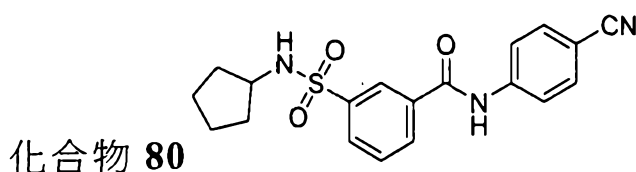


將 3-(N-環戊基胺磺醯基)苯甲酸 (500 mg, 1.73 mmol) 在草醯二氯 (10 mL) 中的溶液在 45°C 攪拌 5 小時。將該溶劑在真空中去除。將粗制 3-(N-環戊基胺磺醯基)苯甲醯氯 (600 mg) 按照這樣用於下一步驟中。在 N<sub>2</sub> 氣氛下, 向 3-(N-環戊基胺磺醯基)苯甲醯氯 (600 mg, 1.74 mmol) 和 4-胺基-2-甲苯甲腈 (230 mg, 1.74 mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中冰冷卻的混合物裡添加吡啶 (10 mL)。將產生的混合物在 20°C 攪拌 16 小時。將該溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由製備

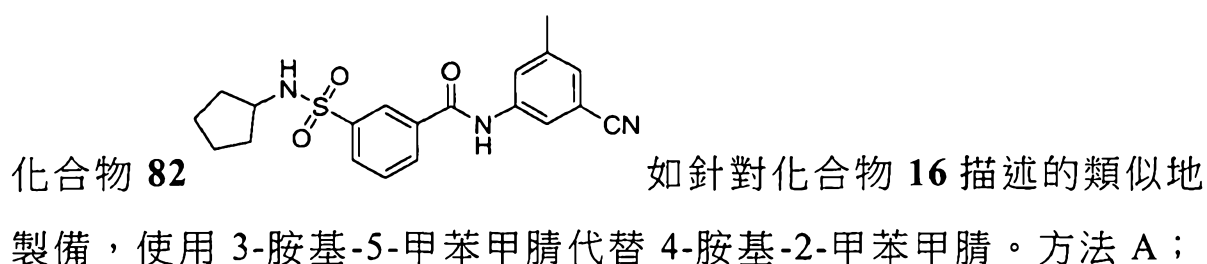
型高效液相層析使用 RP-18 (洗脫液：在 H<sub>2</sub>O 中的 CH<sub>3</sub>CN：從 50% 到 80%，v/v；0.05% TFA 作為添加物) 進行純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將該水層用安伯萊特 IRA-900 離子交換樹脂(OH 型)調整至 PH = 7，過濾並且凍乾產生化合物 **16**(250 mg)。  
方法 B；Rt：4.23 min. m/z：384.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：383.1。



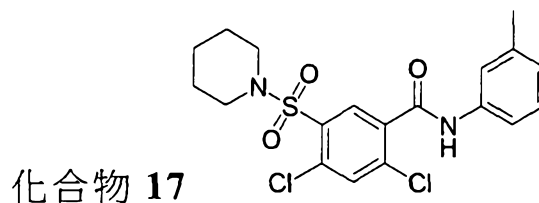
如針對化合物 **16** 描述的類似地製備，使用 3-胺基苄腈代替 4-胺基-2-甲苯甲腈。方法 A；Rt：5.24 min. m/z：370.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：369.1。



如針對化合物 **16** 描述的類似地製備，使用 4-胺基苄腈代替 4-胺基-2-甲苯甲腈。方法 A；Rt：5.32 min. m/z：370.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：369.1。

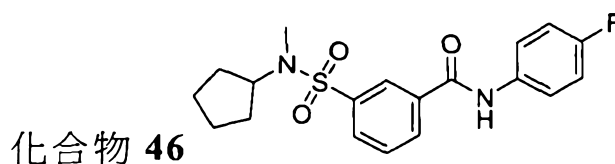


Rt : 5.52 min. m/z : 384.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量 : 383.1。



在 N<sub>2</sub> 氣氛下，向化合物 2,4-二氯-5-(哌啶-1-基磺醯基)苯甲酸 (1.0 g, 2.96 mmol)、間甲苯胺 (0.38 g, 3.55 mmol)，和 HATU (1.69 g, 4.44 mmol) 在冰浴冷卻的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中的溶液裡添加 DIPEA (1.15g, 8.88 mmol)。將產生的混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 稀釋並且用飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) 和鹽水 (10 mL) 進行洗滌，用無水 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥並且將溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由矽膠柱層析 (梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 40/60) 進行純化。收集純的部分並且將溶劑在真空中去除，產生化合物 **17** (0.65 g)。

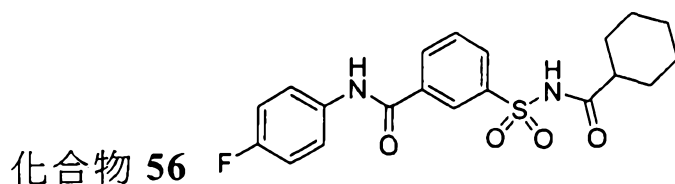
方法 B ; Rt : 4.70 min. m/z : 427.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量 : 426.1



在冰浴中，向 3-(氯磺醯基)苯甲酸 (1.10 g, 4.97 mmol) 在 THF (60 mL) 中的溶液裡添加氫氧化鈉 (水性的, 2 mL, 5N)，隨後添加 N-甲基環戊胺 (0.50 g, 4.97 mmol)。在 25°C 攪拌 3 小時後，將該反應混合物用 H<sub>2</sub>O (50 mL) 稀釋並且用 EtOAc (50 mL) 進行萃取。將水層藉由 HCl (2 N) 調整至 pH = 3 並且用 EtOAc (3 × 50 mL)



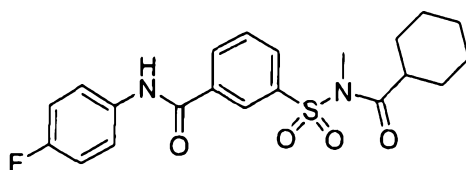
進行萃取。將該合併的有機層用鹽水進行洗滌，用無水  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥並且在真空中濃縮，產生 3-(N-環戊基-N-甲基胺磺醯基)苯甲酸 (0.8 g)。在  $\text{N}_2$  氣氛下，向 3-(N-環戊基-N-甲基胺磺醯基)苯甲酸 (0.80 g, 2.82 mmol)、4-氟苯胺 (0.31 g, 2.82 mmol) 和 HATU (1.61 g, 4.24 mmol) 在冰浴冷卻的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中的溶液裡添加 DIPEA (1.09 g, 8.47 mmol)。將產生的混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) 稀釋並且用飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL) 和鹽水 (10 mL) 進行洗滌，用無水  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥並且將溶劑在真空中去除。將獲得的殘餘物藉由製備型高效液相層析使用 RP-18 (洗脫液： $\text{CH}_3\text{CN}$  在  $\text{H}_2\text{O}$  中：從 30% 到 80%，v/v；0.05% TFA 作為添加物) 進行純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將該水層用安伯萊特 IRA-900 離子交換樹脂 (OH 型) 調整至  $\text{pH} = 7$ ，過濾並且凍乾至乾燥，產生化合物 **46** (0.73 g)。方法 B；Rt：4.43 min. m/z：377.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量：376.1



將 4-氟苯胺 (0.93 g, 8.366 mmol) 和 DIPEA (2.91 mL, 16.732 mmol) 溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 中。在  $0^\circ\text{C}$  將在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 中的 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯 (2 g, 8.366 mmol) 進行一次性添加。將該混合物在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時。包含 3-(4-氟苯基胺基甲醯基)苯-1-磺醯氯的該反應混合物 (40 mL) 不經進一步純化而用於下一步驟中。在  $0^\circ\text{C}$ ，將氨 (2.52 g, 18 mmol, 25-28 %wt) 添加到 3-(4-氟苯基胺基甲醯

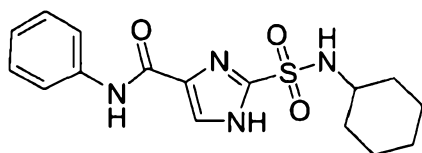
基)苯-1-磺醯氯(如以上獲得的, 6 mmol)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 中的溶液。將該混合物在  $20^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時。將 1 N HCl (30 mL) 添加到該反應混合物中並且將該揮發物在真空中部分地去除。將形成的沈澱進行過濾並且與甲苯 (10 mL) 共同蒸發, 產生 N-(4-氟苯基)-3-胺磺醯基苯甲醯胺 (1.6 g)。N-(4-氟苯基)-3-胺磺醯基苯甲醯胺 (1.8 g, 6.12 mmol) 和環己烷羧醯氯 (1.79 g, 12.23 mmol) 在氯仿 (40 mL) 中的溶液連同  $\text{SiO}_2$  (180 mg) 和  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.5 mL) 進行回流 1 小時。添加二氯甲烷 (20 mL) 並且將該固體過濾出。將濾液用水 (10 mL) 洗滌並且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  進行乾燥。將該溶劑在真空中去除。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析(梯度洗脫液: 石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 70/30) 進行純化。將獲得的產物 (1.2 g, 純度 95%) 用甲基三級丁基醚 (10 mL) 進一步進行洗滌, 產生化合物 **56** (500 mg, 純度 99.7%)。方法 A;  $R_t$ : 5.51 min.  $m/z$ : 405.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量: 404.1;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 12.16 (1 H, br. s), 10.62 (1 H, br. s), 8.41 (1 H, t,  $J=2.0$  Hz), 8.27 (1 H, dm,  $J=7.5$  Hz), 8.09 (1 H, dm,  $J=7.5$  Hz), 7.73 - 7.82 (3 H, m), 7.07 - 7.33 (2 H, m), 2.11 - 2.31 (1 H, m), 1.43 - 1.80 (5 H, m), 0.94 - 1.32 (5 H, m)

#### 化合物 48



在  $20^\circ\text{C}$ , 將化合物 **56** (600 mg) 溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) 中, 並且逐滴添加 MeOH (2 mL) 和  $\text{TMSCHN}_2$  (3.7 mL, 7.415 mmol, 在己

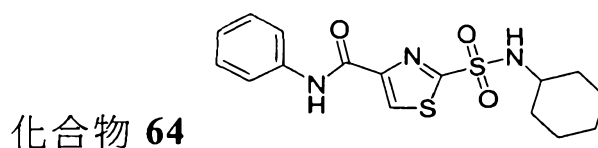
烷中 2 M)。將該混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將該溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由快速柱（梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 70/30）進行純化，產生一殘餘物（0.41 g）。將獲得的產物藉由製備型高效液相層析使用 RP-18（洗脫液：CH<sub>3</sub>CN 在 H<sub>2</sub>O 中(0.1% TFA)：從 20%到 50%，v/v）進一步純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將沈澱過濾並且將殘留水藉由凍乾法進行去除，產生化合物 **48**（300 mg）。方法 B；Rt：4.60 min. m/z：419.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：418.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.62 (1 H, br. s), 8.40 - 8.45 (1 H, m), 8.28 (1 H, dm, J=7.5 Hz), 8.13 (1 H, dm, J=7.5 Hz), 7.66 - 7.95 (3 H, m), 7.07 - 7.33 (2 H, m), 3.40 (3 H, s), 2.73 - 2.92 (1 H, m), 1.42 - 1.77 (5 H, m), 0.90 - 1.35 (5 H, m).



### 化合物 63

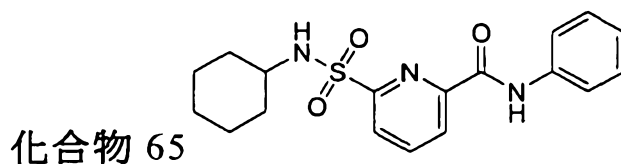
將乙基 2-(氯磺醯基)-1H-咪唑-4-羧酸鹽（1 g, 4.19 mmol）、Et<sub>3</sub>N（1.27 g, 12.55 mmol）和環己胺（0.623 g, 6.28 mmol）在 THF（25 mL）中的混合物在室溫下攪拌 15 小時。將該混合物濃縮並且藉由製備型 HPLC（柱：C18；流動相 A：淨化水（0.075% TFA，V/V）；流動相 B：乙腈；流速：80 mL/min；梯度：25%-55%，30 min）進行純化，產生呈淺黃色固體的 2-(N-環己基胺磺醯基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯（0.6 g）。向 2-(N-環己基胺磺醯基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯（0.6 g, 1.99 mmol）在 EtOH-H<sub>2</sub>O（3/1；20 mL）中的溶液裡添加 LiOH（0.145 g，

6.055 mmol)。將該混合物在室溫下攪拌 15 小時。將該反應混合物用 HCl (2 M) 進行中和，用水稀釋然後將其萃取到 EtOAc，用  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥，過濾並且濃縮，產生呈白色固體的 2-(N-環己基胺磺醯基)-1H-咪唑-4-羧酸 (400 mg)。將 2-(N-環己基胺磺醯基)-1H-咪唑-4-羧酸 (0.3 g, 1.098 mmol)、苯胺 (0.102 g, 1.098 mmol)、DIPEA (0.284 g, 2.196 mmol) 和 HATU (0.501 g, 1.317 mmol) 在 DMF (25 mL) 中的混合物在室溫下攪拌 15 小時。將該混合物用製備型 HPLC (柱: YMC 150x30mm, 流動相 A: 淨化的水 (0.075% TFA, V/V); 流動相 B: 乙腈; 流速: 30 mL/min; 梯度: 40-70%, 8 min) 進行純化，產生化合物 63 (218 mg)。方法 B; Rt: 3.98 min. m/z: 349.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 348.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) ppm 1.26 (s, 5 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H) 1.65 - 1.80 (m, 4 H) 3.23 - 3.29 (m, 1 H) 7.10 - 7.18 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 2 H) 7.67-7.74 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H);



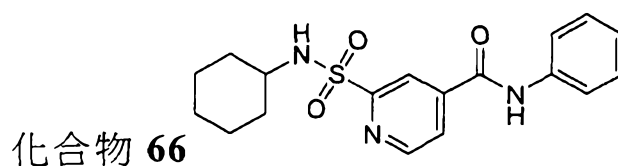
將 2-(氯磺醯基)噁唑-4-羧酸乙酯 (3 g, 11.73 mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (3.56 g, 35.2 mmol) 和環己胺 (1.75 g, 17.65 mmol) 在 THF (100 mL) 中的混合物在室溫下攪拌 15 小時。將該混合物濃縮並且藉由製備型 HPLC 進行純化，產生呈白色固體的 2-(N-環己基胺磺醯基)噁唑-4-羧酸乙酯 (2 g)。向 2-(N-環己基胺磺醯基)噁唑-4-羧酸乙酯 (2 g) 在 EtOH-THF (1/1, 60 mL) 中的溶液裡添加 LiOH (0.451 g, 18.83 mmol)。將該混合物在室溫下攪拌 15 小時。將該反應混合物用 HCl

(2 M) 進行中和，用水稀釋然後將其萃取到 EtOAc，用  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥，過濾並且在真空中濃縮，產生呈白色固體的 2-(N-環己基胺磺基)噻唑-4-羧酸 (1.7 g)。將 2-(N-環己基胺磺基)噻唑-4-羧酸 (1 g)、苯胺 (0.321 g, 3.44 mmol)、DIPEA (1.33 g, 10.29 mmol) 和 HATU (1.57 g, 4.13 mmol) 在 DMF (40 mL) 中的混合物在室溫下攪拌 15 小時。將該混合物濃縮並且藉由製備型 HPLC (柱：SYNERGI 250\*50 10  $\mu\text{m}$ ；流動相 A：淨化水 (0.075% TFA, V/V)；流動相 B：乙腈；流速：80 mL/min；梯度：35-65%，30 min) 進行純化，產生呈白色固體的化合物 **64** (895 mg)。方法 B；Rt：4.45 min.  $m/z$ ：366.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量：365.1



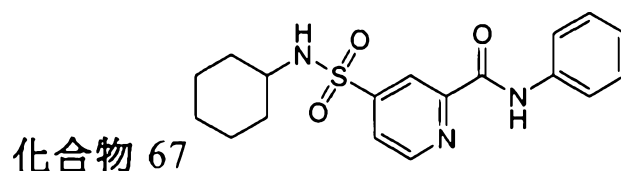
將 6-氯-N-苯基吡啶磺胺 (4 g, 17.19 mmol)、苯甲硫醇 (3.23 g, 25.79 mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.75 g, 34.38 mmol) 在 DMF 中的混合物在 80°C 攪拌 18 小時。將該反應混合物用 EtOAc (150 mL) 稀釋，並且用鹽水 (2 × 200 mL) 進行洗滌。將有機層用  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥，進行過濾並且進行濃縮。將該殘餘物藉由快速矽膠層析 (在石油醚中 20% 的 EtOAc) 進行純化以獲得 6-(苄基硫)-N-苯基吡啶磺胺 (2.8 g)。將 N-氯代琥珀磺胺 (3.42 g, 25.6 mmol) 添加到 6-(苄基硫)-N-苯基吡啶磺胺 (2 g, 6.24 mmol) 在乙酸 (60 mL) 和水 (40 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

(100 mL) 稀釋。用水洗滌後，將該有機層添加到環己胺 (12.4 g, 125 mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (50 mL) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 中的混合物裡。將所得混合物在室溫下攪拌 4 小時。將該反應混合物用 NH<sub>4</sub>Cl (飽和的)、鹽水進行洗滌，用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮。將獲得的殘餘物藉由製備型 HPLC (柱：Synergi 150\*30 mm\*5 μm；流動相 A：淨化水 (0.075% TFA, V/V)；流動相 B：乙腈；流速：30 mL/min；梯度：46%-76% (溶劑 B)，8 min) 進行純化，產生化合物 **65** (330 mg)。方法 B；R<sub>t</sub>：4.46 min. m/z：360.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：359.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.00 - 1.31 (m, 5 H) 1.34 - 1.47 (m, 1 H) 1.51 - 1.71 (m, 4 H) 3.02 - 3.13 (m, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 7.82 - 7.88 (m, 2 H) 8.15 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H) 8.23 - 8.28 (m, 1 H) 8.29-8.36 (m, 2 H) 10.47 (s, 1 H)



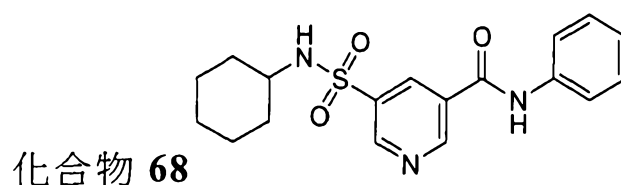
將 2-氯-N-苯基異煙醯胺 (2 g, 8.6 mmol)、苯甲硫醇 (2.11 g, 17 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.35 g, 17 mmol) 在 DMF 中的混合物在 80°C 攪拌 18 小時。將該反應用水 (200 mL) 稀釋並且用 EtOAc (2 × 100 mL) 進行萃取。將該合併的有機層用鹽水洗滌，用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮。將獲得的殘餘物藉由矽膠層析法 (在石油醚中 0-20% 的 EtOAc) 進行純化以產生 2-(苄基硫)-N-苯基異煙醯胺 (1.7 g)。將 N-氯代琥珀醯亞胺 (2.56 g, 19.2 mmol) 添加到 2-(苄基硫)-N-苯基異煙醯胺

(1.5 g, 4.68 mmol) 在乙酸 (20 mL) 和水 (10 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。將反應用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 稀釋。用水洗滌後，將該有機層添加到環己胺 (4.641 g, 46.8 mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mL, 71.74 mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 中的混合物裡。將所得混合物在室溫下攪拌 4 小時。將該反應混合物用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (飽和的)、鹽水進行洗滌，用  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。將獲得的殘餘物藉由製備型 HPLC (柱：C18-10  $\mu\text{m}$ ；流動相 A：淨化水 (0.075% TFA, V/V)；流動相 B：乙腈；流速：80 mL/min；梯度：40%-70% (溶劑 B)，25 min) 進行純化，產生化合物 **66** (250 mg)。方法 B； $R_t$ ：4.22 min.  $m/z$ ：360.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 精確質量：359.1。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.96 - 1.08 (m, 1 H) 1.08 - 1.24 (m, 4 H) 1.40 - 1.52 (m, 1 H) 1.53 - 1.67 (m, 4 H) 3.11 - 3.22 (m, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 2 H) 7.78 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H) 7.97 (br. s, 1 H) 8.12 (dd,  $J=5.0, 1.5$  Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.94 (d,  $J=5.0$  Hz, 1 H) 10.75 (s, 1 H)



在  $\text{CO}$  (50 Psi) 氣氛下，將在甲醇 (50 mL) 中的 2-氯-N-環己基吡啶-4-磺醯胺 (540 mg, 1.965 mmol)、 $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (100 mg, 0.137 mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.89 mmol) 在  $50^\circ\text{C}$  攪拌 18 小時。在減壓下去除該溶劑。包含 4-(N-環己基胺磺醯基)-吡啶甲酸甲酯的獲得的殘餘物 (700 mg) 不經進一步純化而用於下一步驟中。將  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (421 mg, 3.05 mmol)

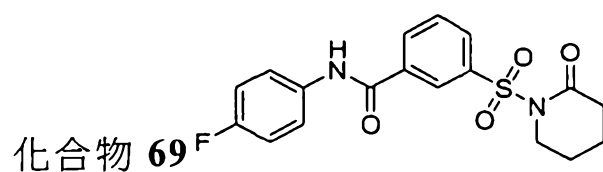
添加到 4-(N-環己基胺磺醯基)-吡啶甲酸甲酯在甲醇和水中的混合物裡。將該混合物在 20°C 攪拌 18 小時。將溶劑去除，將殘餘物用水 (50 mL) 稀釋並且用 EtOAc (2 × 50 mL) 進行洗滌。然後將水層用 1 M HCl 酸化至 pH = 3 並且用 EtOAc (2 × 50 mL) 進行萃取。將合併的有機層用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥，過濾並且濃縮，產生 4-(N-環己基胺磺醯基)-吡啶甲酸 (380 mg)。然後在室溫下將 HATU (0.76 g, 2.0 mmol) 添加到 4-(N-環己基胺磺醯基)-吡啶甲酸 (380 mg, 1.34 mmol)、苯胺 (251 mg, 2.7 mmol) 和 DIPEA (0.517 g, 4.0 mmol) 在 DMF (50 mL) 中的混合物裡。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將該混合物用水 (200 mL) 稀釋，並且用 EtOAc 進行萃取。將該有機層用鹽水洗滌，用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將獲得的殘餘物藉由矽膠層析法 (在石油醚中 10%-20% 的 EtOAc) 進行純化，產生呈白色固體 (330 mg) 的化合物 **67**。方法 B; Rt: 4.58 min. m/z : 360.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 359.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.93 - 1.26 (m, 5 H) 1.37 - 1.50 (m, 1 H) 1.50 - 1.69 (m, 4 H) 2.98-3.12 (m, 1 H) 7.15 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 7.32-7.45 (m, 2 H) 7.86-7.97 (m, 2 H) 8.03 (dd, J=5.0, 1.5 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=1.5 Hz, 1 H) 9.00 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 10.78 (s, 1 H)



在 0-5°C 將亞硫醯氯 (10 mL, 137 mmol) 逐滴添加到水 (60 mL) 中。將該混合物在室溫下攪拌 16 小時。添加 CuCl (40 mg, 0.4 mmol)，

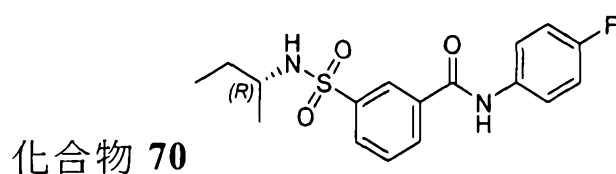


並且將該混合物（混合物 A）冷卻至  $-5^{\circ}\text{C}$ 。在  $-5^{\circ}\text{C}$  至  $0^{\circ}\text{C}$ ，向 5-氨基-煙酸在濃 HCl (35 mL) 中的混合物裡添加  $\text{NaNO}_2$  (2.76 g, 40 mmol) 在水 (40 mL) 中的溶液（混合物 B）。經 30 分鐘將混合物 B 分部分地添加到混合物 A，溫度保持在  $-5^{\circ}\text{C}$  至  $0^{\circ}\text{C}$ 。在  $0^{\circ}\text{C}$  攪拌 1 小時後，將該固體藉由過濾收集，用水洗滌，並且在真空中乾燥，產生 5-(氯磺醯基)煙酸 (1.05 g)。將 5-(氯磺醯基)煙酸 (1 g, 4.5 mmol)、環己胺 (0.893 g, 9 mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.37 mmol, 13.5 mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 中的混合物在室溫下攪拌 18 小時。在減壓下去除該溶劑。將殘餘物藉由 HPLC (柱: C18 10  $\mu\text{m}$ ; 流動相 A: 淨化水 (0.075% TFA, V/V); 流動相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 30%-60% (溶劑 B), 30 min) 進行純化，產生呈白色固體 (1 g) 的 5-(N-環己基胺磺醯基)煙酸。在室溫下將 HATU (2.6 g, 7 mmol) 添加到 5-(N-環己基胺磺醯基)-煙酸 (1 g, 3.5 mmol)、苯胺 (391 mg, 4.2 mmol) 和 DIPEA (1.36 g, 10.5 mmol) 在 DMF (50 mL) 中的混合物裡。將所得混合物在室溫下攪拌 18 小時。將該混合物用水 (200 mL) 稀釋，並且用 EtOAc 進行萃取。將該有機層用鹽水洗滌，用  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法 (在石油醚中 10%-100% 的 EtOAc) 進行純化，產生呈白色固體 (708 mg) 的化合物 **68**。方法 B; Rt: 4.58 min.  $m/z$ : 360.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量: 359.1



向 5-氨基戊酸 (1.2 g, 3.44 mmol) 和 1N NaOH (8 mL) 在 THF (16

mL)) 中冰冷卻的溶液裡添加 3-(4-氟苯基胺基甲醯基)苯-1-磺醯氯 (0.444 g, 3.78 mmol)。然後將反應混合物在 25°C 攪拌過夜。將產生的混合物用 1N HCl (10 mL) 稀釋並且用乙酸乙酯 (2 × 30 mL) 進行萃取。將該合併的有機層用鹽水洗滌，用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，並且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析(梯度洗脫液：石油醚：乙酸乙酯：從 100 : 0 至 65 : 35) 進行純化，產生 5-(3-(4-氟苯基胺基甲醯基)苯磺醯胺基)戊酸 (0.9 g)。將 5-(3-(4-氟苯基胺基甲醯基)苯磺醯胺基)戊酸 (400 mg, 0.913 mmol)、乙酸酐 (0.466 g, 4.57 mmol) 和 AcOK (1.79 g, 18.3 mmol) 在甲苯 (25 mL) 中的混合物用微波輻射在 150°C 加熱 30 分鐘。將形成的沈澱過濾出並且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型高效液相層析 (洗脫液：在 H<sub>2</sub>O 中 (0.05% HCl) 的 CH<sub>3</sub>CN：從 0% 到 35%, v/v) 進行純化。收集純的部分並且使用安伯萊特 IRA-900 (OH) 陰離子交換樹脂調整至 pH = 7。將樹脂過濾出並且將濾液凍乾至乾燥，產生化合物 **69** (200 mg)。方法 A；Rt: 4.97 min. m/z : 377.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 376.1；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.78 - 1.87 (m, 2 H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 2.44 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.95 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 7.08 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 7.55 - 7.70 (m, 3 H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.26 (br. s., 1 H), 8.49 (s, 1 H)

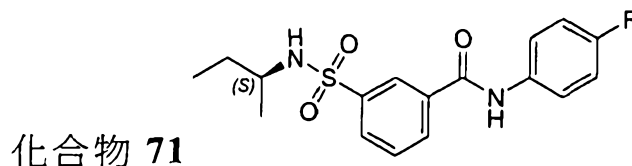


向(R)-丁-2-胺 (0.500 g, 6.837 mmol) 和 NaOH (0.547 g, 13.67 mmol)

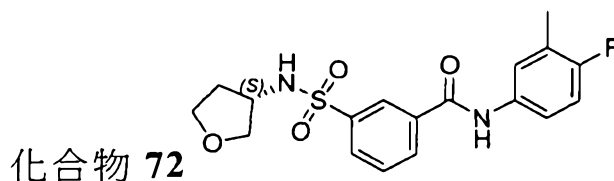
在 H<sub>2</sub>O (15 mL) 和 THF (15 mL) 中冰冷卻的混合物裡分部分添加 3-(氯磺醯基)苯甲酸 (1.508 g, 6.84 mmol)。將反應混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將產生的混合物用 H<sub>2</sub>O (15 mL) 稀釋並且用乙酸乙酯 (15 mL) 進行萃取。將水層分離並且藉由 1 N HCl 調整 pH 至 3 並且用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 進行萃取。將該合併的有機層用鹽水 (10 mL) 進行洗滌，用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥並且在減壓下濃縮，產生 (R)-3-(N-二級丁基胺磺醯基)苯甲酸 (0.73 g)。

在 N<sub>2</sub> 氣氛下，向 (R)-3-(N-二級丁基胺磺醯基)苯甲酸 (730 mg)、4-氟苯胺 (347 mg, 3.121 mmol)、HATU (1.294 g, 3.404 mmol) 在 DMF (10 mL) 中冰冷卻的混合物裡添加 DIPEA (1.48 mL, 8.51 mmol)。將產生的混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將該溶劑在真空中去除。將該混合物用飽和水性檸檬酸 (10 mL)、鹽水進行洗滌並且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥。將該溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由矽膠柱層析 (梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 55/45) 進行純化。收集純的部分並且將溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由 SFC 分離 (大賽璐公司 (Chiralcel) OJ, 20 μm; 超臨界 CO<sub>2</sub>: MeOH (0.2% 二乙胺)) 進行純化。收集純的部分並且將溶劑在真空中去除，產生化合物 **70** (300 mg)。方法 A; Rt: 5.25 min. m/z : 351.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 350.1。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - (c = 0.2, MeOH). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 9.9 (c 0.435 w/v %, DMF); 柱: 大賽璐公司 (Chiralpak) AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 流動相: 在 CO<sub>2</sub> 中的甲醇 (0.05% 二乙胺) 從 5% 到 40%; 流速: 2.5 mL/min; Rt: 7.58 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.70 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.88 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 1.30 (quin, J=7.2 Hz, 2 H), 3.01 - 3.18 (m, 1 H), 7.21 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 7.67 (br. d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.75 (t,

$J=7.8$  Hz, 1 H), 7.78 (dd,  $J=8.8$ , 5.1 Hz, 2 H), 8.00 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.19 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H)。

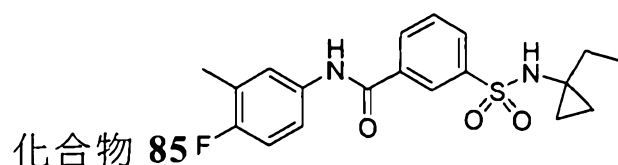


如針對化合物 **70** 描述的類似地製備，從(*S*)-丁-2-胺（代替(*R*)-丁-2-胺）起始。方法 B；Rt: 4.03 min.  $m/z$  : 351.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量: 350.1 ( $[\alpha]_D^{20} = +$  ( $c = 0.2$ , MeOH).  $[\alpha]_D^{20} = + 9.49$ ( $c$  0.611 w/v%, DMF)，柱：大賽璐公司（Chiralpak）AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3  $\mu$ m；流動相：在 CO<sub>2</sub> 中的甲醇（0.05%二乙胺）從 5%到 40%；流速：2.5 mL/min；Rt；7.73 min.  $[\alpha]_{589}^{20} +9.49^\circ$  ( $c$  0.61 w/v%, MeOH)



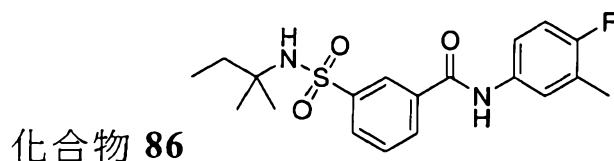
將 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯（1200 mg，5.0 mmol）溶解在二氯甲烷（15 mL）中。在 0°C 將 4-氟-3-甲基苯胺（625 mg，5.0 mmol）和三乙胺（606 mg，6.0 mmol）在二氯甲烷（15 mL）中的溶液添加到該混合物中。將該混合物在 25°C 攪拌 1 小時。該反應混合物不經進一步純化而用於下一步中。在 0°C，將三乙胺（606 mg，6.0 mmol）和(*S*)-四氫呋喃-3-胺（460.0 mg，5.3 mmol）在二氯甲烷（15 mL）中的溶液添加到以上反應混合物裡。將該混合物在 25°C 攪拌 1 小時。將該

溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由反相高效液相層析（洗脫液：在水中（0.1% TFA）的  $\text{CH}_3\text{CN}$ ：從 25 到 55，v/v）進行純化。將純的部分進行收集並且將該有機溶劑進行蒸發。將水層用飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  中和至  $\text{pH} = 7-8$ 。將混合物用二氯甲烷（ $3 \times 15 \text{ mL}$ ）進行萃取。將該等合併的有機層用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  進行乾燥並且在真空中濃縮，產生化合物 **72**（620 mg）。方法 A； $R_t$ ：4.88 min.  $m/z$ ：379.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量：378.1。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.56 - 1.65 (m, 1 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 2.22 - 2.28 (m, 3 H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.52 - 3.65 (m, 2 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.73 - 3.79 (m, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.67 (dd,  $J=7.0, 2.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.78 (t,  $J=7.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.02 (d,  $J=7.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.10 (d,  $J=4.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.21 (d,  $J=7.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.37 (s, 1 H), 10.49 (s, 1 H)



如針對化合物 **72** 描述的類似地製備，使用 1-乙基環丙胺鹽酸鹽代替(S)-四氫呋喃-3-胺。化合物 **85** 藉由製備型高效液相層析使用 RP-18(洗脫液： $\text{CH}_3\text{CN}$  在  $\text{H}_2\text{O}$  中(0.5%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ):從 43%到 73%，v/v) 進行純化。方法 B； $R_t$ ：4.17 min.  $m/z$ ：377.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量：376.1。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.35-0.45 (m, 2 H), 0.49-0.58 (m, 2 H), 0.77 (t,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 3 H), 1.31 (q,  $J=7.1 \text{ Hz}$ , 2 H), 2.26 (s, 3 H), 7.15 (t,  $J=9.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.69 (d,  $J=7.0 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.76 (t,  $J=7.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.98 (d,  $J=7.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.16 -

8.25 (m, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H)。

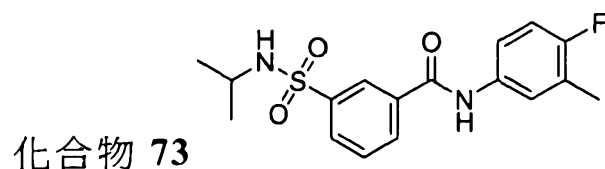


如針對化合物 **72** 描述的類似地製備，使用 2-甲基丁-2-胺鹽酸鹽代替(S)-四氫呋喃-3-胺。藉由高效液相層析使用 RP-18(洗脫液:CH<sub>3</sub>CN 在水中:從 47%到 77%, v/v)進行純化。方法 D; Rt: 5.97 min. m/z: 379.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 378.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 0.73 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.02 (s, 6 H), 1.44 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 2.23 (d, J=1.0 Hz, 3 H), 7.12 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 2 H), 7.64 - 7.77 (m, 2 H), 8.01 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H). 10.45 (s, 1 H)。

化合物 **72** 之替代合成法:

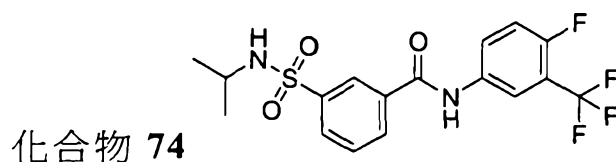
將 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯 (4.61 g, 19.28 mmol) 在甲苯 (45 mL) 中的混合物在溫和的氮流下進行回流。將在甲苯 (15 mL) 中的 4-氟-3-甲基苯胺 (2.19 g, 17.53 mmol) 逐滴添加到該回流溶液中。添加後，將該混合物另作回流 30 分鐘。下一步將該混合物冷卻至室溫，並且逐滴添加(S)-3-胺基四氫呋喃甲苯磺酸酯 (5 g, 19.28 mmol) 和二異丙基乙胺 (15 mL) 在甲苯 (15 mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中的混合物。添加後，將該混合物在室溫下攪拌 4 小時。將產生的混合物用 HCl (2 × 100 mL, 1 M 水性的)、水 (2 × 100 mL) 和 NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 mL, 飽和水性的) 進行洗滌。將有機層用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾

燥，過濾並且在減壓下進行濃縮。使用矽膠層析法（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 100 : 0 到 95 : 5）在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脫液中將獲得的殘餘物進行純化，產生 3-(4-氟-3-甲基苯基胺基甲醯基)苯-1-磺醯氯（1.07 g），隨後在去除該溶劑（在  $55^\circ\text{C}$  在真空烘箱中乾燥 20 小時）後得到呈白色固體的化合物 **72**（2.85 g）。 $[\alpha]_D^{20} = -5.21$  (c 0.67 w/v%, MeOH), 方法: Rt : 0.88 min. m/z : 379.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量 : 378.1。該化合物從  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  結晶 : DSC（在  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  從  $30^\circ\text{C}$  到  $300^\circ\text{C}$ ）:  $149^\circ\text{C}$ 。  $[\alpha]_D^{20} = +3.21$  (c 0.65 w/v %, DMF)。



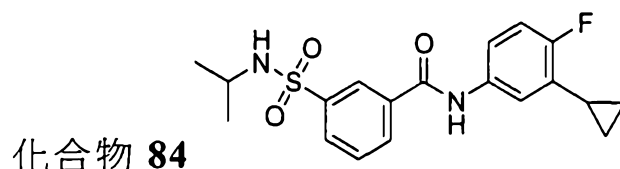
向 3-(氯磺醯基)苯甲酸（50.0 g, 226.6 mmol）在乙酸乙酯（1000 mL）中冰冷卻的溶液裡一次性添加異丙胺（67.0 g, 1.13 mol）。將反應混合物在  $25^\circ\text{C}$  攪拌 3 小時。將產生的混合物用 1 N HCl（500 mL）稀釋並且用乙酸乙酯（ $2 \times 500$  mL）進行萃取。將該合併的有機層用鹽水（400 mL）進行洗滌，用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  進行乾燥並且在減壓下濃縮，產生 3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲酸（46 g）。在  $\text{N}_2$  氣氛下，向 3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲酸（7.0 g, 28.77 mmol）、4-氟-3-甲基苯胺（3.6 g, 28.77 mmol）和 DIPEA（18.6 g, 143.91 mmol）在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （70 mL）中冰冷卻的混合物裡添加 HATU（12.0 g, 31.56 mmol）。將產生的混合物在  $20^\circ$  攪拌 16 小時。將該溶劑在真空中去除。將該混合物用飽和水性檸檬酸（30 mL）、鹽水（20 mL）進行洗滌並且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  進行乾燥。將該溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由製備型

高效液相層析在 SYNERGI 250\*50 10  $\mu\text{m}$  上（洗脫液：在  $\text{H}_2\text{O}$  中（0.05% TFA）的  $\text{CH}_3\text{CN}$ ：從 35%到 65%，v/v）進行純化。收集純的部分並且使用安伯萊特 IRA-900(OH)陰離子交換樹脂調整至  $\text{pH} = 7$ 。將樹脂過濾出。將濾液凍乾至乾燥，產生化合物 **73** (7.5 g)。  
 方法 B； $R_t$ : 3.44 min.  $m/z$ : 351.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量：350.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.49 (1 H, br. s), 8.36 (1 H, t,  $J=1.5$  Hz), 8.19 (1 H, ddd,  $J=7.8, 1.5, 1.0$  Hz), 8.01 (1 H, ddd,  $J=7.8, 1.5, 1.0$  Hz), 7.76 (1 H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.68 (1 H, dd,  $J=7.0, 3.0$  Hz), 7.75 (1 H, bs), 7.59 (1 H, ddd,  $J=9.0, 4.5, 3.0$  Hz), 7.15 (1 H, t,  $J=9.0$  Hz), 3.14 - 3.33 (1 H, m), 2.25 (3 H, d,  $J=1.5$  Hz), 0.96 (6 H, d,  $J=6.5$  Hz)。



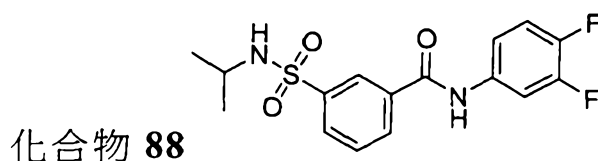
如針對化合物 **73** 描述的類似地製備，使用 4-氟-3-(三氟甲基)-苯胺代替 4-氟-3-甲基苯胺。在 HPLC Synergi 150  $\times$  30 mm $\times$ 5  $\mu$  上（洗脫液：在  $\text{H}_2\text{O}$  中（0.05% HCl）的  $\text{CH}_3\text{CN}$ ：從 45%到 75%，v/v）進行純化。方法 A； $R_t$ : 5.62 min.  $m/z$ : 405.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量：404.1。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.82 (1 H, s), 8.39 (1 H, t,  $J=1.5$  Hz), 8.17 - 8.30 (2 H, m), 8.07 - 8.17 (1 H, m), 8.03 (1 H, d,  $J=7.8$ ), 7.73-7.83 (2 H, m), 7.55 (1 H, t,  $J=10.0$  Hz), 3.20 - 3.33 (1 H, m), 0.95 (6 H, d,  $J=6.5$  Hz)。



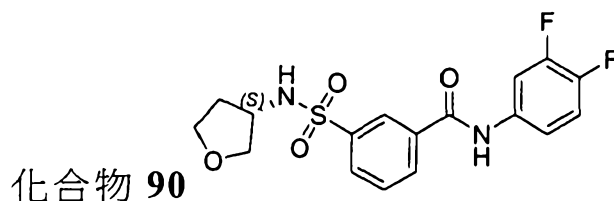


在  $N_2$  下在  $100^\circ C$ ，將 N-(3-溴-4-氟苯基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺（如針對化合物 **73** 描述的類似地製備，使用 3-溴-4-氟苯胺代替 4-氟-3-甲基苯胺並且經由製備型高效液相層析使用 RP-18（洗脫液： $CH_3CN$  在  $H_2O$  中（0.05%  $NH_4HCO_3$ ）從 40%到 70%，v/v）進行純化；700 mg，1.69 mmol）、環丙基硼酸（0.22 g，2.529 mmol）、 $Pd(PPh_3)_4$ （0.20 g，0.169 mmol）和  $Na_2CO_3$ （1.43 g，13.49 mmol）在水（7 mL）、EtOH（7 mL）和甲苯（7 mL）中的混合物藉由微波輻射加熱 40 分鐘。將反應混合物藉由矽藻土進行過濾。將水（10 mL）添加到該濾液，並且將該混合物用乙酸乙酯（ $2 \times 10$  mL）進行萃取。將該合併的有機層用鹽水進行洗滌並且用  $Na_2SO_4$  乾燥。將該溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由製備型高效液相層析使用 RP-18（洗脫液： $CH_3CN$  在  $H_2O$  中（0.1% TFA）：從 20%到 50%，v/v）進行純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。使用飽和水性  $NaHCO_3$  將該水層調整至  $pH = 7$  並且用乙酸乙酯（ $2 \times 20$  mL）進行萃取。將合併的有機層用  $Na_2SO_4$  乾燥。將溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物進一步藉由超臨界流體層析（柱：大賽璐公司（Chiralpak）AD-3150  $\times$  4.6 mm I.D.，3  $\mu m$  流動相：在  $CO_2$  中的甲醇（0.05% 二乙胺）：從 5%到 40%，流速：2.5 mL/min）進行純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將殘餘物在水（5 mL）中懸浮並且凍乾至乾燥，產生化合物 **84**（35 mg）。方法 B； $R_t$ ：4.18 min.  $m/z$ ：377.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量：376.1； $^1H$  NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm

8.34 (s, 1 H), 8.12 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.97 - 8.07 (m, 2 H), 7.65 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.36 - 7.46 (m, 1 H), 7.15-7.22 (m, 1 H), 7.01 (t,  $J=9.3$  Hz, 1 H), 4.65 (d,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 3.44-3.58 (m, 1 H), 2.04 - 2.16 (m, 1 H), 1.10 (d,  $J=6.5$  Hz, 6 H), 0.96 - 1.06 (m, 2 H), 0.71 - 0.82 (m, 2 H)。

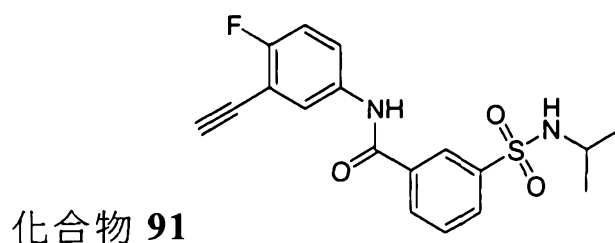


如針對化合物 **73** 描述的類似地製備，使用 3,4-二氟苯胺代替 4-氟-3-甲基苯胺。方法 E；Rt：5.31 min.  $m/z$ ：355.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量：354.1；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10.71 (s, 1 H), 8.36 (t,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 8.19 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.98 - 8.08 (m, 1 H), 7.94 (ddd,  $J=13.2, 7.5, 2.4$  Hz, 1 H), 7.71 - 7.83 (m, 2 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H), 7.42 - 7.51 (m, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 0.96 (d,  $J=6.5$  Hz, 6 H)。



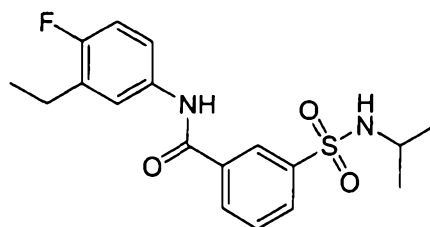
將 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯 (1200 mg, 5.0 mmol) 溶解在二氯甲烷 (15 mL) 中。在 0°C 將 3,4-二氟苯胺 (650 mg, 5.0 mmol) 和三乙胺 (606 mg, 6.0 mmol) 在二氯甲烷 (15 mL) 中的溶液添加到該混合物中。將該混合物在 25°C 攪拌 1 小時。在 0°C，將三乙胺 (606 mg, 6.0 mmol) 和 (S)-四氫呋喃-3-胺 (460.0 mg, 5.3 mmol) 在二氯甲烷 (15 mL) 中的溶液添加到獲得的反應混合物裡。將該混合物在 25°C 攪拌 1

小時。將該溶劑在真空中去除。將獲得的殘餘物藉由高效液相層析使用 RP-18 (洗脫液: CH<sub>3</sub>CN 在水 (0.1% TFA) 中的從 30 到 60, v/v) 進行純化。將純的部分進行收集並且將該有機溶劑進行蒸發。將水層用飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 中和至 pH = 7-8。將混合物用二氯甲烷 (3 × 15 mL) 進行萃取。將該等合併的有機層用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥並且在真空中濃縮, 產生化合物 **90** (710 mg)。方法 A; Rt: 4.16 min. m/z: 383.0 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 382.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.83 - 1.93 (m, 1 H), 3.32 - 3.38 (m, 1 H), 3.52 - 3.63 (m, 2 H), 3.63 - 3.77 (m, 2 H), 7.45 (dt, J=10.5, 9.0 Hz, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.78 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J=13.3, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=6.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H)。SFC: 柱: 大賽璐公司 (Chiralcel) OJ-H 250 × 4.6 mm I.D., 5 μm; 流速 2.35 mL/min; 流動相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在 CO<sub>2</sub> 中: 從 5% 到 40%; Rt: 5.61 Min。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 3.21 (c 0.624 w/v%, DMF)



將 N-(3-溴-4-氟苯基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺 (1.5 g, 3.61 mmol) 乙炔基三甲基矽烷 (1.77 g, 18.06 mmol) · Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.127 g, 0.181 mmol) 和碘化亞銅 (34.4 mg, 0.181 mmol) 溶解在二異丙胺 (10 mL) 中。將該混合物在 80°C 在高壓滅菌鍋中攪拌 24 小時。

將該溶劑在真空中去除並且添加二氯甲烷 (30 mL)。將該混合物用水 (20 mL) 洗滌並且將該水層用二氯甲烷 (20 mL) 進行萃取。將該合併的有機層用鹽水進行洗滌並且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。將該溶劑在真空中去除。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析 (洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/1 至 60/40) 進行純化，產生 N-(4-氟-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺 (0.8 g)。將 N-(4-氟-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺 (0.8 g, 1.66 mmol) 和 TFA (4 mL) 溶解在無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) 中。將該混合物在 25°C 攪拌過夜並且下一步在真空中濃縮。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析 (梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 75/25) 進行純化，產生化合物 **91** (220 mg)。方法 A; Rt: 5.12 min.  $m/z$ : 361.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量: 360.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10.60 (1 H, s), 8.35 (1 H, t,  $J=1.5$  Hz), 8.18 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.00 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.97 (1 H, dd,  $J=6.5, 3.0$  Hz), 7.77 - 7.84 (1 H, m), 7.70 - 7.79 (2 H, m), 7.32 (1 H, t,  $J=9.0$  Hz), 4.52 (1H, s) 3.22 - 3.31 (1 H, m), 0.94 (6 H, d,  $J=6.5$  Hz)。

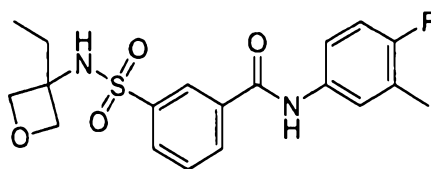


化合物 **92**

將 N-(4-氟-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺 (0.8 g, 1.66 mmol) 和 TFA (4 mL) 溶解在無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) 中。將該混合物在 25°C 攪拌過夜。將混合物濃縮產生了

粗制 N-(3-乙炔基-4-氟苯基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺 (650 mg)，其按照這樣在下一步中使用。在  $N_2$  氣氛下，向 N-(3-乙炔基-4-氟苯基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺 (0.6 g) 在 MeOH (20 mL) 中的溶液裡添加 Pd-C (10%，0.2 g)。將該混合物在氫氣氛 (50 psi) 下在 25°C 攪拌 4 小時。在矽藻土上過濾後，將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由製備型高效液相層析在反相 C-18 上 (洗脫液：在  $H_2O$  中 (0.05% HCl) 的  $CH_3CN$ ：從 42% 到 72%，v/v) 進行純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將該水層用安伯萊特 IRA-900 陰離子交換樹脂 (OH 型) 調整至  $PH = 7$ ，過濾並且凍乾至乾燥，產生化合物 **92** (160 mg)。方法 B；Rt：4.13 min. m/z：365.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量：364.1；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10.48 (1 H, s), 8.35 (1 H, t,  $J=1.5$  Hz), 8.18 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.99 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.70 - 7.78 (2 H, m), 7.65 - 7.70 (1 H, m), 7.57 - 7.65 (1 H, m), 7.13 (1 H, t,  $J=9.0$  Hz), 3.21 - 3.32 (1 H, m), 2.62 (2 H, q,  $J=7.5$  Hz), 1.18 (3 H, t,  $J=7.5$  Hz), 0.94 (6 H, d,  $J=6.5$  Hz)。

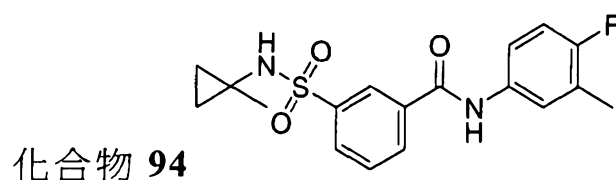
化合物 93



向 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯 (0.50 g, 2.09 mmol) 在  $CH_2Cl_2$  (10 mL) 中的溶液裡添加 DIPEA (1.35 g, 10.45 mmol) 隨後緩慢添加 4-氟-3-甲基苯胺 (0.25 g, 1.99 mmol)。在 25°C 攪拌 0.5 小時後，添加 3-乙基氧雜環丁-3-胺 (0.21 g, 2.09 mmol)。1 小時後，將產生的混合物用  $CH_2Cl_2$  (15 mL) 稀釋，用飽和水性  $NaHCO_3$  (15 mL) 和鹽水

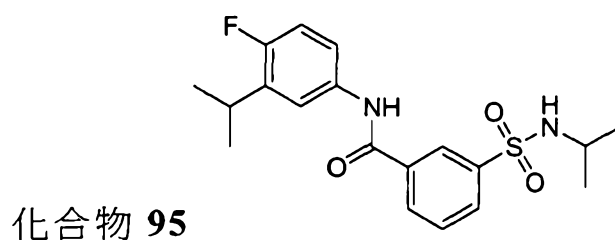
(10 mL) 進行洗滌，並且用無水  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥。將溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析（梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 80/20）進行純化，產生化合物 **93** (70 mg)。

方法 B；Rt：3.79 min.  $m/z$ ：393.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量：392.1；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10.50 (1 H, s), 8.47 (1 H, br. s), 8.38 (1 H, t,  $J=1.5$  Hz), 8.22 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.03 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.78 (1 H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.68 (1 H, dd,  $J=7.5, 2.5$  Hz), 7.56 - 7.64 (1 H, m), 7.15 (1 H, t,  $J=9.0$  Hz), 4.51 (2 H, d,  $J=6.5$  Hz), 4.19 (2 H, d,  $J=6.5$  Hz), 2.25 (3 H, d,  $J=1.5$  Hz), 1.84 (2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 0.64 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz)。



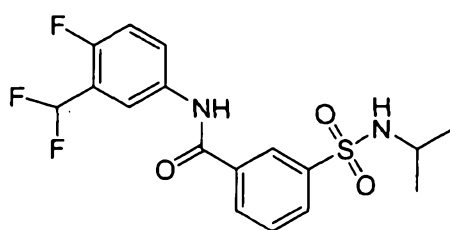
將 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯 (1200 mg, 5.0 mmol) 溶解在二氯甲烷 (15 mL) 中。在 0°C 將 4-氟-3-甲基苯胺 (625 mg, 5.0 mmol) 和三乙胺 (606 mg, 6.0 mmol) 在二氯甲烷 (15 mL) 中的溶液添加到該混合物中。將該混合物在 25°C 攪拌 1 小時。該反應混合物不經進一步純化而用於下一步中（粗制，30 mL）。在 0°C，將三乙胺 (606 mg, 6.0 mmol) 和 1-甲基環丙胺 (425.0 mg, 5.9 mmol) 在二氯甲烷 (15 mL) 中的溶液添加到以上反應混合物裡。將該混合物在 25°C 攪拌 1 小時。將該溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由反相高效液相層析（洗脫液：在水中的  $\text{CH}_3\text{CN}$ ：從 40% 到 70%，v/v）進行純化。將純的部分進行收集並且將該有機溶劑進行蒸發。將水層用飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  中和至  $\text{pH} = 7-8$ 。將混合物用二氯甲烷 ( $3 \times 15$  mL) 進行

萃取。將該等合併的有機層用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  進行乾燥並且在真空中濃縮，產生化合物 **94** (365 mg)。方法 B； $R_t$ ：3.40 min.  $m/z$ ：363.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量：362.1； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10.49 (1 H, s), 8.35 (1 H, t,  $J=1.5$  Hz), 8.17 - 8.23 (2 H, m), 7.99 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.76 (1 H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.68 (1 H, dd,  $J=7.0, 2.5$  Hz), 7.56 - 7.62 (1 H, m), 7.14 (1 H, t,  $J=9.0$  Hz), 2.25 (3 H, d,  $J=1.5$  Hz), 1.06 (3 H, s), 0.58 - 0.63 (2 H, m), 0.37 - 0.42 (2 H, m)



在  $\text{N}_2$  氣氛下，將 N-(3-溴-4-氟苯基)-3-(N-異丙基胺磺酰基)苯甲醯胺 (800 mg, 1.93 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二噁環戊硼烷 (0.65 g, 3.85 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (111 mg, 0.096 mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.53 g, 3.85 mmol) 在二噁呋喃 (8 mL) 和水 (2 mL) 中的混合物藉由微波輻射在  $120^\circ\text{C}$  加熱 110 分鐘。將該反應混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋，並且將該催化劑過濾出。將該濾液在真空中濃縮。添加水 (20 mL)，並且將該水層用乙酸乙酯 ( $2 \times 20$  mL) 進行萃取。將該合併的有機層用鹽水進行洗滌並且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由製備型高效液相層析在反相 C-18 上 (洗脫液：在  $\text{H}_2\text{O}$  中 (0.1% TFA) 的  $\text{CH}_3\text{CN}$ ：從 40% 到 70%，v/v) 進行純化。收集純的部分並且將有機溶劑在真空中去除。將該水層凍乾至乾燥，產生 N-(4-氟-3-(丙-1-烯-2-基)苯

基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺 (300 mg)。在氬氣氛下在 25°C 將 N-(4-氟-3-(丙-1-烯-2-基)苯基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺 (180 mg) 和 Pd/C (濕的) (20 mg) 在甲醇 (4 mL) 中攪拌 3 小時。將混合物在矽藻土上過濾並且在真空中將濾液蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠柱層析(梯度洗脫液:石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 70/30) 進行純化。將揮發物在真空中去除, 產生化合物 **95** (175 mg)。方法 B; Rt: 4.33 min. m/z : 379.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 378.1;

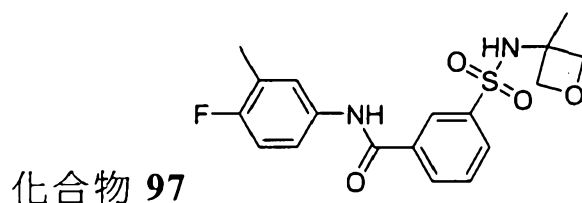


化合物 **96**

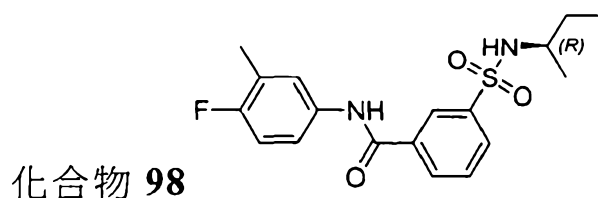
將 3-(二氟甲基)-4-氟苯胺 (1.20 g, 7.448 mmol)、3-(N-異丙基胺磺醯基)-苯甲酸(0.90 g, 3.699 mmol)和 DIPEA(1.93 mL, 11.10 mmol) 溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中並且在 0°C 添加 HATU (1.41 g, 3.699 mmol)。將該混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將該混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 和 H<sub>2</sub>O (10 mL) 稀釋。將該有機層分離, 用飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 和鹽水 (10 mL) 進行洗滌並且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥。將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由製備型高效液相層析在反相 C-18 上(洗脫液: 在 H<sub>2</sub>O 中 (0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 的 CH<sub>3</sub>CN: 從 45%到 75%, v/v) 進行純化。收集純的部分並且將有機溶劑在真空中去除。將該水層凍乾至乾燥, 產生化合物 **96** (0.885 g)。方法 A; Rt: 5.16 min. m/z : 387.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 386.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.72 (1 H, s), 8.38 (1 H, t, J= 1.5 Hz), 8.21 (1



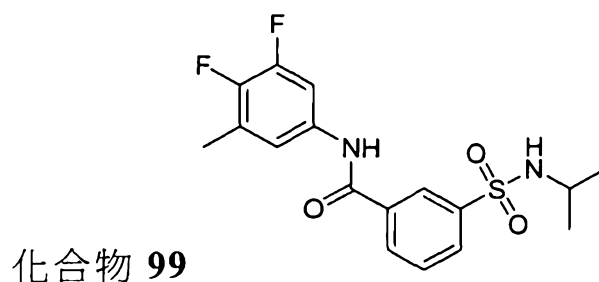
H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.06 - 8.13 (1 H, m), 8.02 (1 H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.92 - 8.00 (1 H, m), 7.72 - 7.82 (2 H, m), 7.40 (1 H, t,  $J = 9.5$  Hz), 7.25 (1 H, t,  $J = 55$  Hz), 3.23 - 3.32 (1 H, m), 0.95 (6 H, d,  $J = 6.5$  Hz)。



在室溫下，將二異丙基乙胺（0.657 mL，141.6 mmol）和 3-甲基-3-氧雜環丁胺鹽酸鹽（207 mg，1.68 mmol）在甲苯（5 mL）和二氯甲烷（10 mL）中的溶液逐滴添加到在甲苯（10 mL）中的 3-(4-氟-3-甲基苯基胺基甲醯基)苯-1-磺醯氯（500 mg，1.53 mmol）。2 小時後，將該反應混合物用 1 M 鹽酸（ $2 \times 10$  mL）、飽和  $\text{NaHCO}_3$ （ $2 \times 10$  mL）和鹽水（ $2 \times 10$  mL）進行洗滌。將該有機層用  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥，過濾並且在減壓下進行濃縮直至僅剩甲苯。將形成的白色沈澱進行過濾並且從二異丙醚和乙腈中再結晶。在  $55^\circ\text{C}$  將該晶體在真空中乾燥 20 小時，產生呈白色固體的化合物 **97**（361 mg）。方法 F； $R_t$ ：0.89 min.  $m/z$ ：379.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量：378.1； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.41 (s, 3 H), 2.25 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3 H), 4.14 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 4.56 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 7.14 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 1 H), 7.68 (dd,  $J = 7.0, 2.2$  Hz, 1 H), 7.77 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.99 - 8.06 (m, 1 H), 8.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.37 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 10.48 (s, 1 H)。

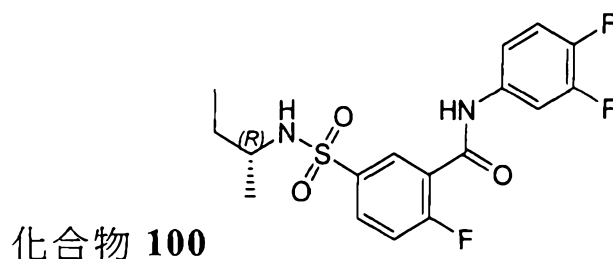


在室溫下，將二異丙基乙胺（0.657 mL，141.6 mmol）和(*R*)-(-)-2-胺基丁烷（130 mg，1.83 mmol）在甲苯（5 mL）和二氯甲烷（10 mL）中的溶液逐滴添加到在甲苯中（10 mL）的 3-(4-氟-3-甲基苯基胺基甲醯基)苯-1-磺醯氯（500 mg，1.53 mmol）。2 小時後，將該反應混合物用 1 M 水性 HCl（2 × 10 mL）、NaHCO<sub>3</sub>（2 × 10 mL）和鹽水（2 × 10 mL）進行洗滌。將該有機層用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥，過濾並且在減壓下進行濃縮直至僅剩甲苯。將形成的白色沈澱過濾，再結晶（二異丙醚和乙腈）並且在 55°C 在真空中乾燥 20 小時，產生呈白色固體的化合物 98（257 mg）。方法 F；R<sub>t</sub>：1.04 min. m/z：382.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量：364.1；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.71 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 0.88 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.31 (quin, J=7.5 Hz, 2 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.05-3.18 (m, 1 H), 7.14 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H), 7.75 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.36 (t, J=1.5 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)。



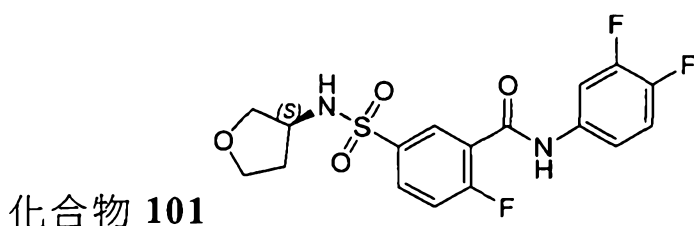
將 3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲酸 (2.3 g, 9.615 mmol)、3-溴-4,5-二氟苯胺 (2 g, 9.615 mmol) 和 DIPEA (5 mL) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 中的混合物冷卻至  $0^\circ\text{C}$  並且添加 HATU (4.39 g, 11.538 mmol)。將該混合物在  $20^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時。將該混合物用 1 N HCl (30 mL) 和鹽水 (30 mL) 進行洗滌並且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  進行乾燥。將該溶劑在真空中去除。將殘餘物藉由矽膠柱層析 (梯度洗脫液: 石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 70/30) 進行純化, 產生粗制 N-(3-溴-4,5-二氟苯基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺 (4 g)。在  $\text{N}_2$  氣氛下, 將 N-(3-溴-4,5-二氟苯基)-3-(N-異丙基胺磺醯基)苯甲醯胺 (1 g, 2.308 mmol)、甲基硼酸 (1 g, 4.616 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.26 g, 6.924 mmol)、2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯 (95 mg, 0.231 mmol) 和三(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (0.21 g, 0.231 mmol) 在二噁啉 (15 mL) 中的混合物藉由微波輻射在  $120^\circ\text{C}$  加熱 40 分鐘。冷卻後, 將該混合物藉由矽藻土進行過濾並且將濾液蒸發至乾燥。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析 (梯度洗脫液: 石油醚/乙酸乙酯從 100/0 到 70/30) 進行純化, 並且藉由製備型高效液相層析使用反相 C-18 (洗脫液: 在  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) 中的  $\text{CH}_3\text{CN}$  從 38%到 68%, v/v) 進行進一步純化。收集純的部分並且將揮發物的一半在真空中去除。將該混合物用安伯萊特 IRA-900 (OH) 陰離子交換樹脂調整至  $\text{pH} = 7$  並且將樹脂過濾出。將該有機溶劑在真空中濃縮並且將該水層凍乾至乾燥。將獲得的產物藉由矽膠層析 (梯度洗脫液: 石油醚/乙酸乙酯從 100/0 至 70/30) 進一步進行純化, 產生化合物 **99** (190 mg)。方法 A;  $R_t$ : 6.09 min.  $m/z$ : 369.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量: 368.1,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.35 (1 H, t,  $J=1.5$  Hz), 8.09 - 8.17 (2 H, m), 8.04 (1 H, dt,  $J=8.0$ ,

1.5 Hz), 7.66 (1 H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.54 (1 H, ddd,  $J=11.5, 6.5, 3.0$  Hz), 7.14 - 7.22 (1 H, m), 4.72 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 3.43-3.60 (1 H, m), 2.32 (3 H, d,  $J=2.0$  Hz), 1.10 (6 H, d,  $J=6.5$  Hz)。



將 5-(氯磺醯基)-2-氟苯甲酸 (7 g, 29.3 mmol) 溶解在二氯甲烷 (70 mL) 中。添加 DMF (0.7 mL)，隨後在 0°C 逐滴添加草醯氯 (4.46 g, 35.16 mmol)。將該混合物在 20°C 攪拌 1 小時。將該混合物在真空中濃縮，並且將粗制 5-(氯磺醯基)-2-二氟苯甲醯氯溶解在二氯甲烷 (15 mL) 中。在 0°C 將 3,4-二氟苯胺 (3.6 g, 27.87 mmol) 和 DIPEA (4.6 g, 35.20 mmol) 在二氯甲烷 (60 mL) 中的溶液添加到該混合物中。將該混合物在 25°C 下攪拌 1 小時並且直接用於下一步中。在 0°C，將 (*R*)-(-)-2-氨基丁烷 (2.2 g, 29.34 mmol) 和 DIPEA (4.6 g, 35.20 mmol) 在二氯甲烷 (60 mL) 中的溶液添加到以上反應混合物裡。將產生的混合物在 25°C 攪拌 1 小時。將該混合物在真空中濃縮並且將獲得的殘餘物藉由反相高效液相層析 (洗脫液：在水中 (0.1% TFA) 的 CH<sub>3</sub>CN：從 25% 到 55%，v/v) 進行純化。將純的部分進行收集並且將該有機溶劑進行蒸發。將該水性溶液用飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 調整至 pH = 7。將混合物用二氯甲烷 (3 × 200 mL) 進行萃取。將合併的有機層用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，並且在真空中濃縮。將獲得的殘餘物在水 (10 mL) 中懸浮並且將該水層凍乾至乾燥，產生化合

物 **100** (4.7 g)。方法 B；Rt：4.70 min. m/z：387.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：386.1。

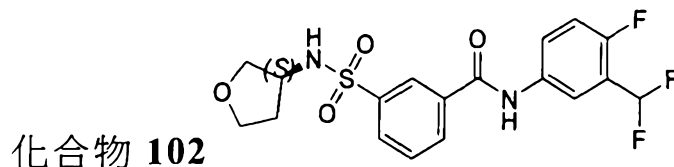


將(S)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽 (5.17 g, 42 mmol) 和 NaOH (5 g, 126 mmol) 溶解在 THF (50 mL) 和 H<sub>2</sub>O (50 mL) 中。在 0°C，添加 5-(氯磺醯基)-2-氟苯甲酸 (10 g, 42 mmol)。將該混合物在 20°C 攪拌 4 小時。將該混合物用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 進行洗滌。將該水層分離，並且用 1 N HCl 調整至 pH = 3。將該水層用乙酸乙酯 (3 × 50 mL) 進行萃取。將該合併的有機層用鹽水進行洗滌並且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。將該溶劑在真空中去除，產生(S)-2-氟-5-(N-(四氫呋喃-3-基)胺磺醯基)苯甲酸 (2.1 g)。將(S)-2-氟-5-(N-(四氫呋喃-3-基)胺磺醯基)苯甲酸 (1 g, 3.457 mmol)、3,4-二氟苯胺 (0.53 g, 4.15 mmol) 和三乙胺 (0.7 g, 6.9 mmol) 溶解在 DMF (400 mL) 中並且在 0°C 添加 HATU (1.57 g, 4.15 mmol)。接著將該混合物在 20°C 下攪拌 6 小時。將溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由矽膠層析 (洗脫液：石油醚：乙酸乙酯 = 5:1) 進行純化，產生化合物 **101** (0.8 g)。方法 B；Rt: 4.15 min. m/z：401.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 400.1

3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸之合成：

將(3S)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽 (5.6 g, 45.3 mmol) 和 NaOH (5.2 g, 130 mmol) 溶解在 THF (50 mL) 和 H<sub>2</sub>O (50 mL) 中。在 0°C，添

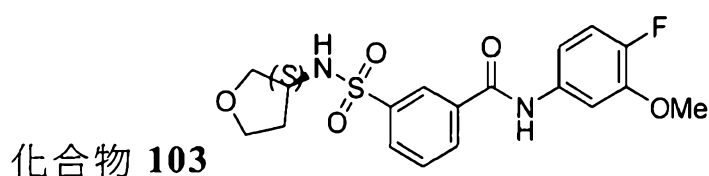
加 3-(氯磺醯基)-苯甲酸 (10 g, 45.325 mmol)。將該混合物在 20°C 攪拌 4 小時。將該水層分離，並且用 1 N HCl 將 pH 調整至 2。將該混合物用乙酸乙酯 (3 × 100 mL) 進行洗滌。將合併的有機層在真空中濃縮，產生 3-[[*(3S)*-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸 (11.2 g)。



將(*S*)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽 (11.2 g, 90.7 mmol) 和 NEt<sub>3</sub> (50.5 mL, 362.6 mmol) 在乾 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL) 中的混合物在 20°C 攪拌 5 分鐘。

添加 3-(氯磺醯基)苯甲酸 (20 g, 90.7 mmol) 並且將該混合物在 20°C 攪拌過夜。將該反應混合物用 1 N HCl (100 mL) 洗滌，將該水層用二氯甲烷 (2 × 200 mL) 進行萃取。將合併的有機層用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥並且將該溶劑在真空中去除，產生 3-[[*(3S)*-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸 (16.3 g)。將 3-[[*(3S)*-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸 (3 g, 11.058 mmol)、3-(二氟甲基)-4-氟苯胺 (2.1 g, 13.3 mmol) 和三乙胺 (3.3 g, 33 mmol) 溶解在 DMF (400 mL) 中。在 0°C，添加 PyBrOP (132705-51-2, 6.2 g, 13.3 mmol)。將該混合物在 50°C 攪拌 12 小時。將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由反相高效液相層析 (流動相：在水中 (0.1% TFA) 的 CH<sub>3</sub>CN：從 30% 到 60%) 進行純化。將純的部分進行收集並且用固體 NaHCO<sub>3</sub> 進行中和。將該有機溶劑在真空中去除並且將形成的沈澱進行過濾，用 H<sub>2</sub>O (5 mL) 洗滌並且在高真空下乾燥。將獲得的殘餘物在水 (5 mL)

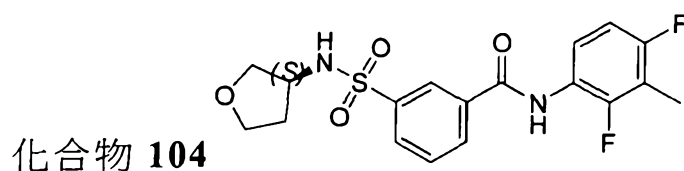
中懸浮並且凍乾至乾燥，產生化合物 **102** (2.3 g)。方法 A；Rt：5.32 min. m/z：415.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：414.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.53 - 1.68 (m, 1 H) 1.82 - 1.99 (m, 1 H) 3.27 - 3.42 (m, 1 H) 3.51 - 3.90 (m, 4 H) 7.26 (t, J=55 Hz, 1 H) 7.36 - 7.51 (m, 1 H) 7.80 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.92 - 8.00 (m, 1 H) 8.01 - 8.08 (m, 1 H) 8.08 - 8.15 (m, 2 H) 8.25 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 10.75 (s, 1 H)。



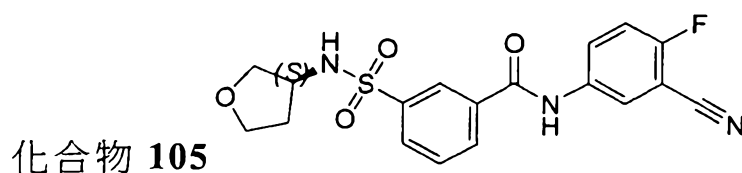
將 3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸 (400 mg, 1.47 mmol) 溶解在 DMF (0.5 mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中。在 0°C，添加(COCl)<sub>2</sub> (223 mg, 1.76 mmol)。將該混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物與甲苯(2 × 10 mL)進行共蒸發，產生粗制 3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲醯氯 (400 mg)。該粗制產物不經純化而用於下一步中。將 3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲醯氯 (200 mg) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中。在 0°C，添加 4-氟-3-甲氧基-苯胺 (78 mg, 0.552 mmol) 和三乙胺 (167 mg, 165 mmol)。在 20°C 將該混合物攪拌 2 小時，用 H<sub>2</sub>O (5 mL) 洗滌並且將該水層用二氯甲烷 (3 × 10 mL) 進行萃取。將該合併的有機層在真空中進行濃縮。將獲得的殘餘物藉由反相高效液相層析(流動相：在水中 (0.1% TFA) 的 CH<sub>3</sub>CN：從 30%到 60%) 進行純化。將純的部分進行收集並且用固體 NaHCO<sub>3</sub> 進行中和。將該有機溶劑在真空中去除。將獲得的沈澱進行過濾，用 H<sub>2</sub>O (5 mL) 進行洗滌，

並且在高真空下進行乾燥。將殘餘物在水 (5 mL) 中懸浮凍乾至乾燥，產生化合物 **103** (140 mg)。方法 A ; Rt: 4.98 min. m/z : 395.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 394.1

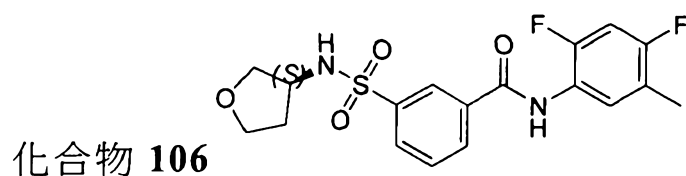
如針對化合物 **103** 描述的類似地製備：



方法 A ; Rt: 5.17 min. m/z : 397.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 396.1



方法 A ; Rt: 5.10 min. m/z : 389.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 390.2

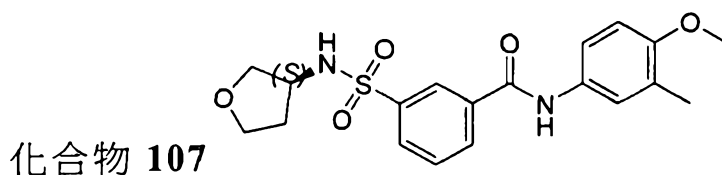


方法 A ; Rt: 5.18 min. m/z : 397.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 396.1

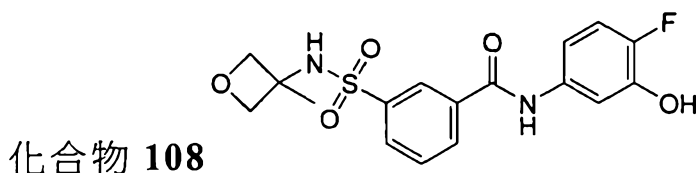
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 - 1.69 (m, 1 H) 1.82 - 1.98 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 3.35 - 3.40 (m, 1 H) 3.52 - 3.66 (m, 2 H) 3.66 - 3.83 (m, 2 H) 7.32 (t, *J*=10.0 Hz, 1 H) 7.49 (t, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.79 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 8.07 - 8.18 (m, 1 H) 8.23 (d,



$J=7.8$  Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 10.40 (br. s, 1 H)

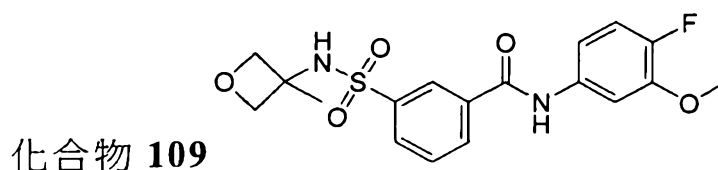


將 3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸 (270 mg, 1.0 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中。在 20°C, 將 3-甲基-4-甲氧基苯胺 (165 mg, 1.2 mmol) 和三乙胺 (145 mg, 1.4 mmol) 添加到該混合物中。將該混合物在 20°C 攪拌 5 分鐘。添加 HATU (456 mg, 1.2 mol) 並且進一步將該混合物在 20°C 攪拌 8 小時。將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由高效液相層析 (柱: Phenomenex Synergi C18 150\*20 mm\*5 um.. A: H<sub>2</sub>O+0.1% TFA B: MeCN B 在 A 中從 30%到 60%) 進行純化。將該產物部分進行收集並且將該有機溶劑在真空中進行蒸發。使用飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 將該水層中和並且用二氯甲烷 (2 × 10 mL) 進行萃取。將該等合併的有機層用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥並且在真空中濃縮, 產生化合物 107 (135 mg)。方法 A; Rt: 5.24 min. m/z : 391.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 390.1

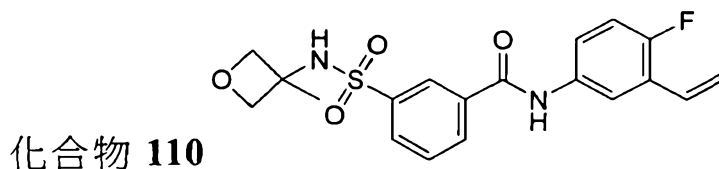


將 5-氨基-2-氟-苯酚 (234 mg, 1.84 mmol) 和 3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸 (500 mg, 1.84 mmol) 溶解在二氯甲烷 (8 mL) 中。添加 PyBrOP (132705-51-2, 1030 mg, 2.21 mmol), 隨後在 0°C

逐滴添加 DIPEA (714 mg, 5.53 mmol)。將該混合物在 25°C 攪拌 1 小時。將該混合物用飽和水性檸檬酸 (15 mL)、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) 和鹽水進行洗滌並且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥。將該溶劑在真空中去除。將獲得的殘餘物藉由反相製備型高效液相層析(流動相: 在水中 (0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 的 CH<sub>3</sub>CN: 從 29%到 39%) 進行純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將該殘餘水層凍乾至乾燥, 產生化合物 **108** (60 mg)。方法 A; Rt: 4.47 min. m/z : 381.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 380.1

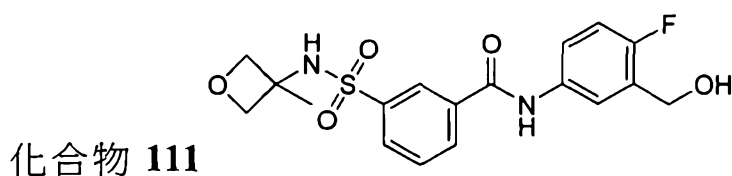


如針對化合物 **108** 描述的類似地製備, 使用 4-氟-3-甲氧基-苯胺代替 5-胺基-2-氟-苯酚。方法 A; Rt: 5.03 min. m/z : 395.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 394.1



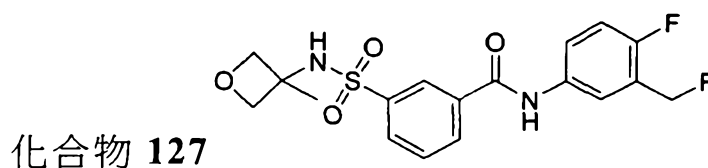
在 25°C 將 DIPEA (2.85 g, 22.08 mmol) 添加到 3-[(3-甲氧基雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸 (3.0 g, 11.06 mmol) 和 HATU (4.20 g, 11.05 mmol) 在 DMF (100 mL) 中的溶液裡。30 分鐘後, 將 3-溴-4-氟-苯胺 (2.1 g, 11.05 mmol) 添加到該溶液裡。將反應混合物在 25°C 攪拌過夜。將溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層

析（梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯從 10/1 至 5/1）進行純化。收集純的部分並且將溶劑在真空中去除，產生 N-(3-溴-4-氟-苯基)-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲醯胺（化合物 **160**，2.5 g）。在  $N_2$  氣氛下，將 N-(3-溴-4-氟-苯基)-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲醯胺（0.3 g，0.68 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二噁環戊硼烷（54.2 mg，0.35 mmol）、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（50 mg，0.068 mmol）、KOAc（108 mg，1.1 mmol）和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（100 mg，0.94 mmol）在 CH<sub>3</sub>CN（10 mL）和 H<sub>2</sub>O（2 mL）中的混合物藉由微波輻射在 130°C 加熱 30 分鐘。將該反應混合物通過矽藻土過濾並且將濾餅用乙酸乙酯（2 × 10 mL）進行洗滌。將該有機層從濾液分離，用鹽水進行洗滌並且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥。將該溶劑在真空中去除。將獲得的殘餘物藉由反相製備型高效液相層析（洗脫液：在 H<sub>2</sub>O 中（0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O）的 CH<sub>3</sub>CN：從 30%到 80%，v/v）進行純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將該水層凍乾至乾燥，產生化合物 **110**（70 mg）。方法 B；Rt：4.19 min. m/z：391.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：390.1。



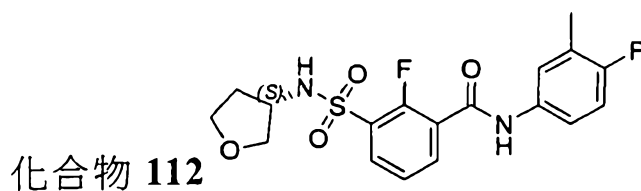
將 3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸（3 g，11.06 mmol）、5-胺基-2-氟-苯甲酸甲酯（2.33 g，13.2 mmol）和 DIPEA（2.84 g，22 mmol）溶解在 DMF（40 mL）中。在 0°C，添加 HATU（5.02 g，13.2 mmol）。將該混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析（洗脫液：石油醚：乙酸乙酯

= 3 : 1) 進行純化，產生 2-氟-5-[[3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲醯基]胺基]苯甲酸甲酯 (2.3 g)。將 2-氟-5-[[3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲醯基]胺基]苯甲酸甲酯 (0.3 g, 0.71 mmol) 溶解在 THF (5 mL) 和乙醇 (5 mL) 中。在 0°C，添加 NaBH<sub>4</sub> (53 mg, 1.4 mmol)。將該混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由反相高效液相層析 (流動相：在水中 (0.1% TFA) 的 CH<sub>3</sub>CN：從 34%到 64%) 進行純化。將純的部分進行收集並且用固體 NaHCO<sub>3</sub> 進行中和。將該有機溶劑在真空中去除。將該沈澱進行過濾，用 H<sub>2</sub>O (5 mL) 進行洗滌，並且在高真空下進行乾燥。將殘餘物在水 (5 mL) 中懸浮並且將該水層凍乾至乾燥，產生化合物 **111** (220 mg)。方法 A；Rt：4.34 min. m/z：395.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：394.1。

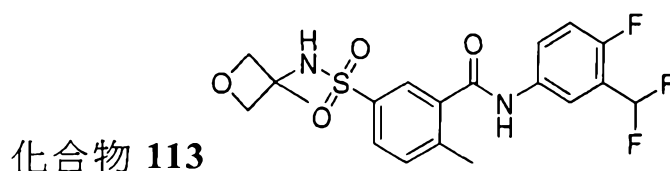


將(2-氟-5-硝基-苯基)甲醇 (4.3 g, 25.1 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中。在 -30°C，將三氟化二乙胺基硫 (4.5 g, 27.9 mmol) 逐滴添加到該混合物中。將該混合物在 10°C 攪拌 4 小時。將甲醇 (10 mL) 添加到該混合物中並且將該混合物在 10°C 進一步攪拌 30 分鐘。將該混合物用鹽水 (30 mL) 洗滌並且將該水層用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 30 mL) 進行萃取。將該等合併的有機層用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥並且在真空中濃縮，產生 1-氟-2-(氟甲基)-4-硝基-苯 (3.9 g)。將 1-氟-2-(氟甲基)-4-硝基-苯 (3.1 g, 17.9 mmol)、鐵 (4.0 g, 71.6 mmol) 和甲醇 (30 mL)

的混合物在 65° 攪拌 8 小時。過濾該混合物並且將濾液在真空中進行濃縮，產生 4-氟-3-(氟甲基)苯胺 (1.5 g)。將 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯 (300 mg, 1.2 mmol) 和三乙胺 (150 mg, 1.5 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中。在 0°C，將 4-氟-3-(氟甲基)苯胺 (175 mg, 1.22 mmol) 添加到該混合物中。將該混合物在 10°C 攪拌 30 分鐘。該混合物不經進一步純化而用於下一步中。在 0°C，將三乙胺 (152 mg, 1.5 mmol) 和 3-甲基-3-氧雜環丁胺 (131 mg, 1.5 mmol) 添加到以上獲得的反應混合物中。將該混合物在 20°C 攪拌 1 小時。將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由反相高效液相層析 (柱: Gemini 250\*20 mm\*5  $\mu$ m. A: H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA B: MeCN B 在 A 中從 27% 到 57%) 進行純化。將該產物部分進行收集並且將該有機溶劑在真空中去除。將該部分用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 進行中和。將該混合物用二氯甲烷 (3  $\times$  20 mL) 進行萃取並且將該合併的有機層用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥並且在真空中濃縮，產生化合物 **127** (91.1 mg)。方法 A; Rt: 4.95 min. m/z: 397.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 396.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.41 (s, 3 H) 4.14 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 4.56 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 5.52 (d, J=48 Hz, 2 H) 7.31 (t, J=9.4 Hz, 1 H) 7.72 - 7.89 (m, 2 H) 7.92-7.97 (m, 1 H) 8.03 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 10.67 (s, 1 H)。

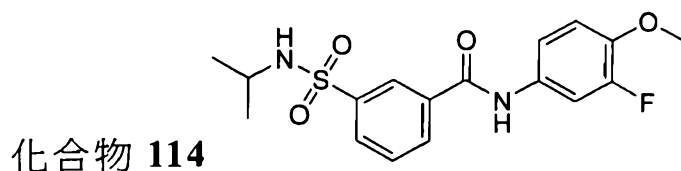


在氫氣氛下將化合物 123 (255 mg, 0.592 mmol) 和 Pd/C (50 mg) 在甲醇 (25 mL) 中攪拌 3 小時。將該反應混合物進行過濾，濃縮並且將獲得的殘餘物在 50°C 在真空中進行乾燥，產生呈無色樹脂的化合物 112 (174 mg)。方法 G；Rt：1.57 min. m/z：397.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：396.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.65 - 1.80 (m, 1 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 2.24 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.43 (dd, J=9.0, 4.6 Hz, 1 H), 3.55 - 3.79 (m, 3 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 7.14 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 2 H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.85 - 8.02 (m, 2 H), 8.40 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 10.62 (s, 1 H)



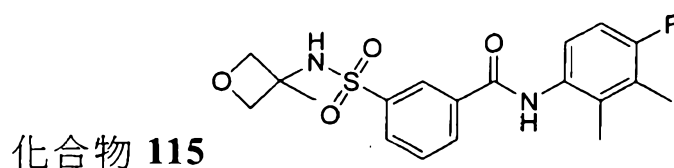
將 3-甲基氧雜環丁-3-胺鹽酸鹽 (210 mg, 1.7 mmol) 和 NaOH (204 mg, 5.1 mmol) 溶解在 2-甲基四氫呋喃 (5 mL) 和 H<sub>2</sub>O (5 mL) 中。在 0°C，添加 5-氯磺醯基-2-甲基-苯甲酸 (400 mg, 1.7 mmol)。將該混合物在 20°C 攪拌 4 小時。將該水層分離，並且用水性 HCl (1 N) 調整至 pH = 3。將該混合物用乙酸乙酯 (3 × 100 mL) 進行萃取。將合併的有機層在真空中濃縮，產生 2-甲基-5-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸 (250 mg)。將 2-甲基-5-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸 (250 mg, 0.876 mmol)、3-(二氟甲基)-4-氟苯胺 (178 mg, 1.1 mmol) 和 DIPEA (232 mg, 1.8 mmol) 溶解在 DMF (5 mL) 中。在 0°C，添加 HATU (399 mg, 1.05 mmol)。將該混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘

物藉由反相高效液相層析(流動相:在水中(0.1% TFA)的  $\text{CH}_3\text{CN}$ : 從 34%到 64%)進行純化。將純的部分進行收集並且用固體  $\text{NaHCO}_3$  進行中和。將該有機溶劑在真空中去除並且將形成的沈澱進行過濾, 用  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) 洗滌並且在高真空下乾燥。將該殘餘物在水 (5 mL) 中懸浮並且將該水層凍乾至乾燥, 產生化合物 113 (220 mg)。方法 A;  $R_t$ : 5.28 min.  $m/z$ : 429.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量: 428.1。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.44 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 4.15 (d,  $J=6.3$  Hz, 2 H) 4.57 (d,  $J=6.0$  Hz, 2 H) 7.24 (t,  $J=54.5$  Hz, 1 H) 7.40 (t,  $J=9.5$  Hz, 1 H) 7.56 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H) 7.71 - 7.98 (m, 3 H) 8.09 (d,  $J=4.3$  Hz, 1 H) 8.37 (br. s., 1 H) 10.74 (br. s., 1 H)



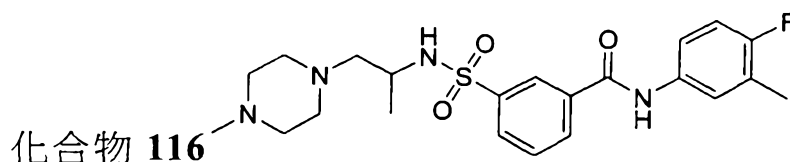
將 3-(異丙基胺磺醯基)苯甲酸 (190 mg, 0.78 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中。在  $20^\circ\text{C}$ , 將 3-氟-4-甲氧基苯胺 (139 mg, 0.94 mmol) 和三乙胺 (112 mg, 1 mmol) 添加到該混合物中。將該混合物在  $20^\circ\text{C}$  攪拌 5 分鐘。在  $20^\circ\text{C}$ , 將 HATU (358 mg, 0.94 mmol) 添加到該混合物。將該混合物在  $20^\circ\text{C}$  攪拌 8 小時。將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由高效液相層析 (柱: Phenomenex Synergi C18 150\*20 mm\*5  $\mu\text{m}$ .. A:  $\text{H}_2\text{O}+0.1\%\text{TFA}$  B:  $\text{MeCN}$  B 在 A 中從 30%到 60%) 進行純化。將該產物部分進行收集並且將該有機溶劑進行蒸發。將該水層用飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  進行中和。將混合物用二氯甲烷 ( $2 \times 10$  mL) 進行萃取。將該等合併的有機層用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  進行乾燥

並且在真空中濃縮，產生化合物 114 (135 mg)。方法 A； Rt: 5.60 min.  
m/z : 367.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 366.1



如針對化合物 127 描述的類似地製備，使用 4-氟-2,3-二甲基-苯胺代替 4-氟-3-(氟甲基)苯胺。

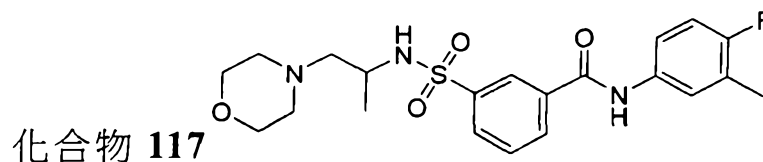
方法 A； Rt：4.98 min. m/z：393.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：392.1。



在 110°C，將 4-氟-3-甲基-苯胺 (9.04 g, 72.2 mmol) 逐滴添加到 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯 (19.0 g, 79.47 mmol) 在甲苯 (300mL) 中的溶液裡。將產生的混合物在 110°C 攪拌 1 小時並且允許冷卻至 20°C 過夜。將沈澱進行過濾並且從乾甲苯再結晶，產生 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]苯磺醯氯 (20 g)。在 0°C，將 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]苯磺醯氯 (15 g, 45.77 mmol) 逐滴添加到 2-胺基丙-1-醇 (3.437 g, 45.77 mmol) 和三乙胺 (6.946 g) 在 THF (200 mL) 中的溶液裡。將產生的混合物攪拌 10 分鐘然後在 2 小時內允許加溫至 20°C。將該反應混合物用 1 N HCl (50 mL) 進行淬滅。將該混合物用二氯甲烷 (3 × 30 mL) 進行萃取。將該等合併的有機層用鹽水洗滌，用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽

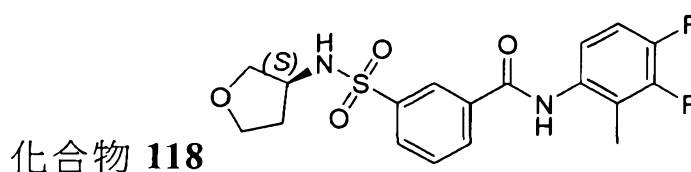


膠柱層析（梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯：從 100/1 至 50/50）進行純化，產生 N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[(2-羥基-1-甲基-乙基)胺磺醯基]-苯甲醯胺（15.6 g）。在 -70°C 在氫氣下，將二氮烯-1,2-二羧酸二乙酯（4.91 g，28.19 mmol）逐滴添加到 N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[(2-羥基-1-甲基-乙基)胺磺醯基]-苯甲醯胺（7.8 g，21.29 mmol）和 PPh<sub>3</sub>（6.14 g，23.41 mmol）在 THF（500 mL）中的溶液裡。將產生的混合物攪拌 1 小時然後允許加溫至 20°C 過夜。將該反應混合物用 1 N HCl（300 mL）進行淬滅。將該混合物用二氯甲烷（4 × 400 mL）進行萃取，並且將該等合併的有機層用鹽水洗滌，用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析（梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯：從 100/1 至 60/40）進行純化，產生 N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-(2-甲基吡丙啶-1-基)磺醯基-苯甲醯胺（6.5 g）。將 N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-(2-甲基吡丙啶-1-基)磺醯基-苯甲醯胺（300 mg，0.861 mmol）和 1-甲基哌啶（862 mg，8.61 mmol）在 1,4-二噁啉（3 mL）中的混合物用微波輻射在 150°C 加熱 30 分鐘。將揮發物在真空中去除。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析（梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯：從 100/1 至 1/100）進行純化。收集純的部分並且將溶劑在真空中去除。將獲得的殘餘物藉由製備型高效液相層析（柱：Luna 150\*30 mm\*5u，流動相：在水中（0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）的 CH<sub>3</sub>CN：從 44%到 74%）進行純化。收集純的部分，在真空中濃縮並且將殘餘水溶液凍乾至乾燥，產生化合物 116（250 mg）。方法 A； Rt: 4.26 min. m/z : 449.4 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 448.2

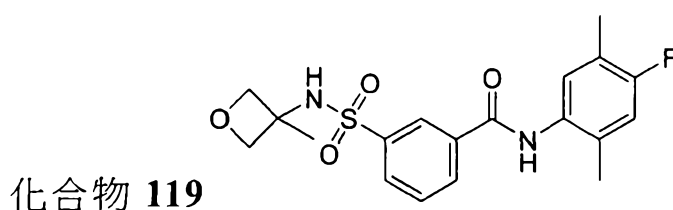


如針對化合物 116 描述的類似地製備，使用嗎啉代替 1-甲基哌啶。

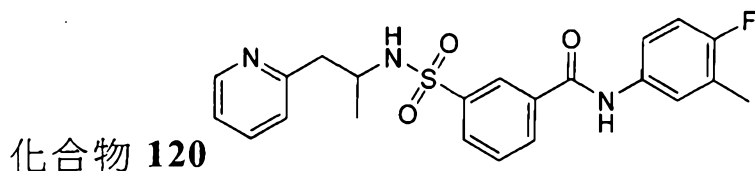
方法 A；Rt: 4.45 min. m/z : 436.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 435.2



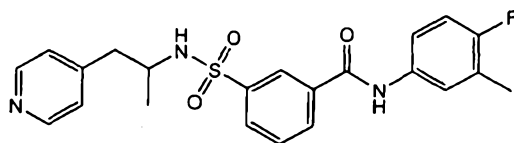
在 0°C，向 3,4-二氟-2-甲基-苯胺（369 mg，2.6 mmol）、3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸（700 mg，2.58 mmol）和 N,N-二異丙基乙胺（1.35 ml，7.74 mmol）在 DMF（10 mL）中的攪拌溶液裡添加 Pybrop（132705-51-2，1.82 g，3.9 mmol）。將產生的混合物在 18°C 攪拌過夜。將該混合物在真空中濃縮，添加乙酸乙酯（15 mL）並且將該有機層用 1 N HCl（15 ml）和飽和水性 NaHCO<sub>3</sub>（15 mL）進行洗滌。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥並且在真空中濃縮後，將粗制殘餘物藉由反相製備型高效液相層析（洗脫液：在 H<sub>2</sub>O 中（0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O）的 CH<sub>3</sub>CN：從 37%到 37%，v/v）進行純化。收集純的部分並且將揮發物在真空中去除。將該水層凍乾至乾燥，產生化合物 118（238 mg）。方法 D；Rt：5.01 min. m/z：396.9 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：396.1



如針對化合物 **127** 描述的類似地製備，使用 4-氟-2,5-二甲基-苯胺代替 4-氟-3-(氟甲基)苯胺，並且 DIPEA 代替  $\text{NEt}_3$ 。方法 A；Rt: 5.27 min.  $m/z$  : 393.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量: 392.1



將 1-(2-吡啶基)丙-2-胺( 207.8 mg, 1.53 mmol )和 DIPEA( 0.532 mL , 3.05 mmol )的混合物溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 10 mL ) 中。在  $0^\circ\text{C}$ ，將 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲酰基]苯磺酰氯 ( 500 mg , 1.53 mmol ) 分部分地添加並且將該混合物在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時。將該混合物用飽和檸檬酸 ( 10 mL )、飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  ( 10 mL )、鹽水進行洗滌並且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  進行乾燥。將溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析 ( 梯度洗脫液：石油醚/乙酸乙酯：從 100/1 至 1/100 ) 進行純化。收集純的部分並且將溶劑在真空中去除。將獲得的固體在水 ( 10 mL ) 和乙腈 ( 10 mL ) 中懸浮並且將該溶液凍乾至乾燥，產生化合物 **120** ( 550 mg )。方法 B；Rt : 3.36 min.  $m/z$  : 428.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 精確質量 : 427.1。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.95 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H) 2.26 (d,  $J=1.5$  Hz, 3 H) 2.69 (dd,  $J=13.6, 7.3$  Hz, 1 H) 2.80 (dd,  $J=13.6, 7.0$  Hz, 1 H) 3.64 - 3.74 (m, 1 H) 7.08 - 7.19 (m, 3 H) 7.55-7.64 (m, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 8.12 - 8.17 (m, 1 H) 8.25 (t,  $J=1.5$  Hz, 1 H) 8.32 - 8.36 (m, 1 H) 10.45 (s, 1 H)。

化合物 **224**

化合物 **224** 係如針對化合物 **223** 描述的類似地製備，使用 1-(4-吡啶基)丙-2-胺代替 1-(2-吡啶基)丙-2-胺。化合物 **224** 藉由製備型高效液相層析(柱:Luna 150\*30 mm\*4 u, 流動相:在水中(0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 的  $\text{CH}_3\text{CN}$ : 從 40%到 70%) 進行純化。

方法 A ;  $R_t$  : 4.6 min.  $m/z$  : 428.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 精確質量 : 427.1。

### 5-氯磺醯基-2-甲基-苯甲醯氯和3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]-4-甲基-苯磺醯基氯之合成

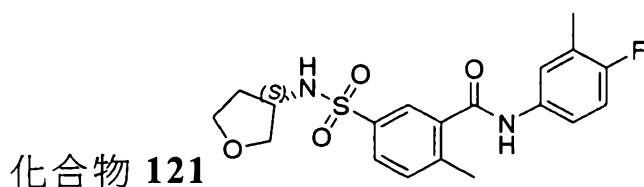
將 5-(氯磺醯基)-2-甲基苯甲酸 (10 g, 42.61 mmol) 溶解在二氯甲烷 (200 mL) 中。添加 N,N-二甲基甲醯胺 (166  $\mu\text{L}$ , 2.13 mmol) 並且將該混合物在氮氣氛下在室溫攪拌。

將草醯氯 (18.3 mL, 213 mmol) 分四部分經一小時添加。

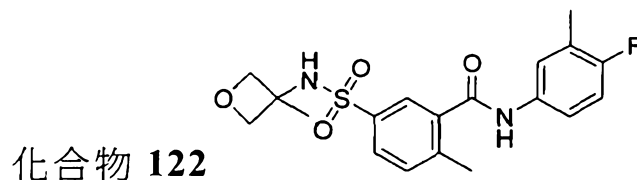
將產生的混合物在室溫下攪拌 1 小時。將該混合物在真空中濃縮並且使用甲苯 (2  $\times$  100 mL) 共蒸發兩次，產生呈黃色油的 5-氯磺醯基-2-甲基-苯甲醯氯，其按照這樣使用。將 5-氯磺醯基-2-甲基-苯甲醯氯 (10.7 g, 42.3 mmol) 溶解在甲苯 (220 mL) 中並且將這個加熱至回流並且在溫和氮流下攪拌。

使用注射泵 (0.8 mL/min) 逐滴添加在甲苯 (80 mL) 中的 4-氟-3-甲基苯胺 (4.76 g, 38.1 mmol)。將產生的混合物攪拌 30 分鐘同時

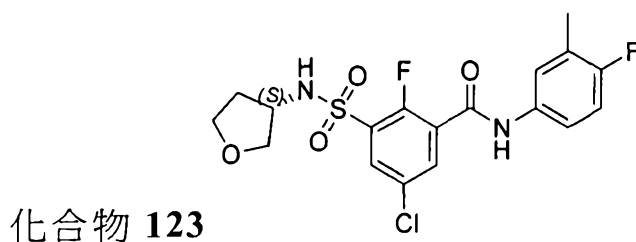
繼續加熱。然後將該混合物冷卻至室溫。形成了一沈澱並且在玻璃濾器上進行收集。在 55°C 將獲得的固體在真空中乾燥，產生呈固體的 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]-4-甲基-苯磺醯氯 (10.4 g)，其按照這樣在下一步中使用。



將(S)-3-胺基四氫呋喃甲磺酸酯 (0.76 g, 2.93 mmol) 和二異丙基乙胺 (1.26 mL, 7.31 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液逐滴添加到 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]-4-甲基-苯磺醯氯 (1 g, 2.93 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液。將產生的混合物在室溫下攪拌 1 小時。將該混合物用 HCl (水性/14.6 mL, 14.6 mmol) 進行淬滅。將各層分離並且將該水層用二氯甲烷 (2 × 20 mL) 進行萃取。將該等合併的有機物在真空中濃縮，並且使用矽膠柱層析 (梯度洗脫液: EtOAc-庚烷 0 : 100 至 100 : 0) 進行純化。在真空中將所希望的部分進行濃縮，並且在 55°C 在真空中乾燥，產生呈亮白色固體的化合物 121。方法 F; Rt: 0.90 min. m/z: 393.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 392.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 - 1.69 (m, 1 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 2.24 (d, J=1.3 Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.38 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1 H), 3.53 - 3.65 (m, 2 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 7.13 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.46 - 7.59 (m, 2 H), 7.66 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 2 H), 7.96 (br. s., 1 H), 10.46 (s, 1 H)。



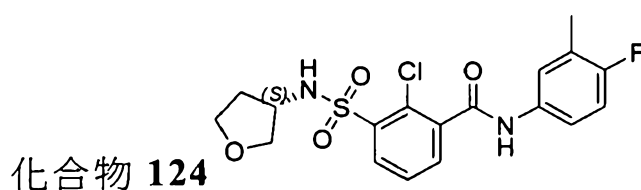
將 3-甲基-3-氧雜環丁胺鹽酸鹽 (0.4 g, 3.22 mmol) 和二異丙基乙胺 (1.26 mL, 7.31 mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液逐滴添加到 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]-4-甲基-苯磺醯氯 (1 g, 2.93 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液裡。將產生的混合物在室溫下攪拌 1 小時。將該混合物用 HCl (水性/14.63 mL, 14.63 mmol) 進行淬滅。將各層分離並且將該水層用二氯甲烷 (2 × 20 mL) 進行萃取。將該等合併的有機層在真空中濃縮，並且使用柱層析 (梯度洗脫液: EtOAc-庚烷 0 : 100 至 100 : 0) 進行純化。在真空中將所希望的部分進行濃縮，並且在 55°C 在真空烘箱中乾燥，產生呈亮白色固體的化合物 **122**。方法 F; Rt: 0.90 min. m/z: 410.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量: 392.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.43 (s, 3 H), 2.19 - 2.29 (m, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.56 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.13 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.42 - 7.57 (m, 2 H), 7.59 - 7.71 (m, 1 H), 7.74 - 7.90 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H)。



化合物 **123** 係如針對化合物 **121** 描述的類似地製備，從 5-氯-3-氯磺醯基-2-氟-苯甲酸(從 Enamine 公司 EN300-35191 商購)起始經由 5-

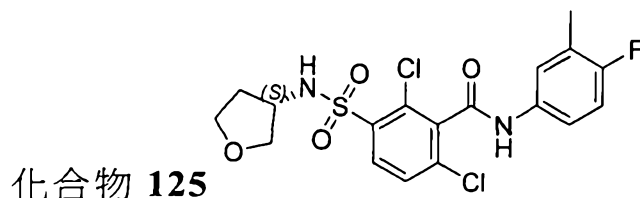
氯-3-氯磺醯基-2-氟-苯甲醯氯

( $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  ppm 8.23 (dd,  $J=5.4$ , 2.8 Hz, 1 H), 8.37 (dd,  $J=5.5$ , 2.6 Hz, 1 H))。矽膠柱層析 (梯度洗脫液: EtOAc-庚烷 10:90 至 100:0) 後, 藉由將  $\text{H}_2\text{O}$  添加到化合物 **123** 的熱  $i\text{PrOH}$  溶液來使化合物 **123** 進行再結晶, 產生呈白色固體的化合物 **123** (3152 mg)。方法 G;  $R_t$ : 1.81 min.  $m/z$ : 431.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  精確質量: 430.1。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.65 - 1.79 (m, 1 H), 1.93 - 2.06 (m, 1 H), 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 3.44 (dd,  $J=9.0$ , 4.4 Hz, 1 H), 3.62 (td,  $J=8.0$ , 5.9 Hz, 1 H), 3.69 (dd,  $J=8.9$ , 6.3 Hz, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 3.84 - 3.98 (m, 1 H), 7.15 (t,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.61 (dd,  $J=6.9$ , 2.3 Hz, 1 H), 7.91 (dd,  $J=5.7$ , 2.6 Hz, 1 H), 8.07 (dd,  $J=5.2$ , 2.8 Hz, 1 H), 8.57 (d,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 10.68 (s, 1 H)



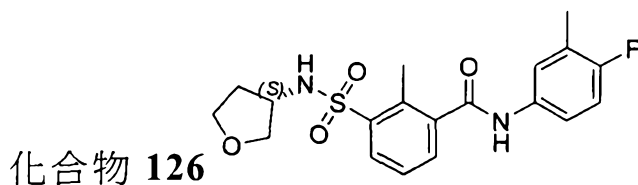
在氬氣氛下將化合物 **125** (167 mg, 0.371 mmol) 和 Pd/C (25 mg) 在甲醇 (19 mL) 中攪拌 80 分鐘。將反應混合物進行過濾並且濃縮。將獲得的殘餘物藉由製備型 SFC (固定相: 大賽璐公司 (Chiralpak) Diacel AD 30  $\times$  250 mm 流動相:  $\text{CO}_2$ , 含有 0.2%  $i\text{PrNH}_2$  的 MeOH), 收集所希望的部分, 蒸發, 溶解在 MeOH 中並且再次蒸發, 產生化合物 **124** (67 mg)。方法 G;  $R_t$ : 1.61 min.  $m/z$ : 430.0 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$  精確質量: 412.1。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.68 - 1.83 (m,

1 H), 1.89 - 2.03 (m, 1 H), 2.24 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.45 (dd, J=8.9, 4.7 Hz, 1 H), 3.56 - 3.69 (m, 2 H), 3.70 - 3.86 (m, 2 H), 7.14 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.82 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 10.62 (s, 1 H)



化合物 **125** 係如針對化合物 **126** 描述的類似地製備，從 2,6-二氯-3-氯磺醯基-苯甲酸(代替 3-氯磺醯基-2-甲基-苯甲酸)起始。方法 G；  
Rt : 1.77 min. m/z : 464.0 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量: 446.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.75-1.86 (m, 1 H), 2.04 - 2.16 (m, 1 H), 2.30 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.57 - 3.65 (m, 1 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 3.82 - 3.95 (m, 2 H), 5.45 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1 H)。



將 3-氯磺醯基-2-甲基-苯甲酸(從 Enamine 公司 EN300-109516 商購；508.4 mg, 2.17 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中。添加 DMF (1 滴) 和草醯氯 (1375 mg, 10.83 mmol) 並且將該混合物在惰性氣氛



下攪拌 4 小時。將該反應混合物濃縮，產生呈黃色油的 3-氯磺醯基-2-甲基-苯甲醯氯 (554 mg)，其按照這樣在下一步中使用。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  ppm 2.92 - 3.01 (m, 3 H), 7.60 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.27 - 8.41 (m, 2 H)。將溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中的 4-氟-3-甲基苯胺 (227 mg, 1.98 mmol) 經 5 分鐘逐滴添加到 3-氯磺醯基-2-甲基-苯甲醯氯 (550 mg, 2.17 mmol) 在甲苯 (50 mL) 中在回流下的溶液裡。將該反應混合物回流 30 分鐘並且下一步在冰浴中冷卻。添加(S)-3-胺基四氫呋喃甲苯磺酸酯 (564 mg, 2.17 mmol) 和 DIPEA (0.85 ml, 4.94 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液，並且將獲得的混合物攪拌 30 分鐘。將產生的混合物用 HCl (2  $\times$  100 mL, 1 M 水性的)、水 (2  $\times$  100 mL) 和 NaHCO<sub>3</sub> (2  $\times$  100 mL, 飽和水性的) 進行洗滌。將該有機層用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥，過濾並且在真空中進行濃縮。將獲得的殘餘物使用矽膠柱層析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 100 : 0 至 90 : 10) 進行純化並且藉由施用一梯度 (在庚烷中 10%至 100%的 EtOAc) 進行再純化。將產物部分進行濃縮並且在真空中在 50°C 乾燥過夜，產生呈無色油的化合物 126 (16.6 mg)。方法 G ; Rt : 1.65 min. m/z : 393.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 392.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.73 - 1.87 (m, 1 H), 2.06 - 2.20 (m, 1 H), 2.30 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 3.65 - 3.78 (m, 2 H), 3.83 - 3.97 (m, 2 H), 4.99 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.01 (t,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.31 - 7.44 (m, 2 H), 7.51 (dd,  $J=6.7, 2.5$  Hz, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 8.06 (dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz, 1 H)

程序 S1：將 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]苯磺醯氯 (0.50 g, 1.52 mmol, 1 當量) 在甲苯 (10 mL) 中的溶液添加到包含胺 (1.1

當量)的燒瓶中。添加 DIPEA (657  $\mu\text{L}$ , 3.81 mmol, 2.5 當量) 並且將該反應混合物攪拌 1 小時。接下來向該反應混合物中添加 1M HCl (5 mL)。

**程序 S2:** 用 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]苯磺醯氯(250 mg, 0.76 mmol) 和胺 (1.1 當量) 來填裝試管並且添加  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)。將該溶液進行攪拌, 添加 DIPEA (329  $\mu\text{L}$ , 1.9 mmol, 2.5 當量) 並將該混合物進一步攪拌 30 分鐘。然後添加 HCl (1M 當量/5 mL) 並且將混合物另外攪拌 5 分鐘。

**程序 S3:** 向 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]苯磺醯氯(0.50 g, 1.52 mmol, 1 當量) 和 DIPEA (657  $\mu\text{L}$ , 3.81 mmol, 2.5 當量) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中的溶液裡添加胺 (1.1 當量)。將反應混合物攪拌 1 小時。接下來向該反應混合物中添加 1M HCl (5 mL)。

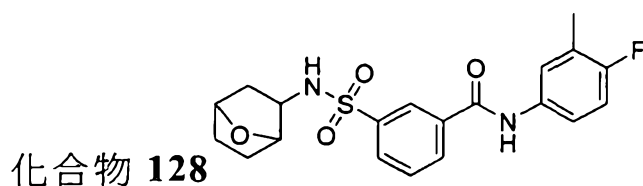
**程序 S4:** 將溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中的 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]苯磺醯氯 (250 mg, 0.76 mmol) 和 DIPEA (329  $\mu\text{L}$ , 1.9 mmol, 2.5 當量) 添加到包含胺 (1.1 當量) 的試管中。將反應混合物攪拌 3 小時。添加 1M HCl (5 mL)。

**加工 (Workup) W1:** 形成了一沈澱。將該沈澱過濾出, 用二異丙醚漂洗並在真空烘箱中在 55°C 進行乾燥。

**加工 W2:** 分離有機層並在真空中濃縮。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析使用庚烷到 EtOAc 梯度作為洗脫液進行純化。

**加工 W3:** 將各層分離並且將該有機層載入到矽膠柱上用於純化 (伴隨梯度洗脫液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -甲醇 100 : 0 至 97 : 3)。

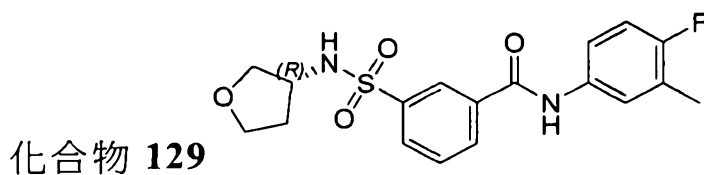
**加工 W4:** 將該有機層進行分離並且載入到矽膠柱上。將混合物使用從庚烷到 EtOAc 的梯度洗脫液進行純化。



合成遵循程序 S4，用 7-噁二環[2.2.1]庚-2-胺作為胺，加工 W4。

方法 F；Rt：0.94 min. m/z：422.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量：404.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.22 - 1.48 (m, 5 H), 1.68 (dd, J=12.5, 7.9 Hz, 1 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 4.14 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 4.44 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.74 - 7.80 (m, 1 H), 7.86 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 1 H), 8.20 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1 H), 8.35 (t, J=1.5 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)。

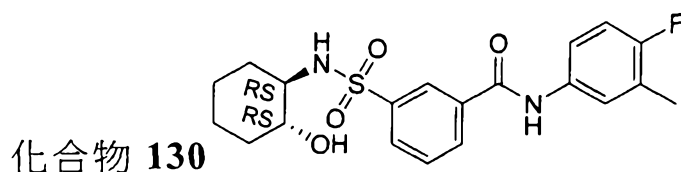


合成遵循程序 S3，用 R-(+)-3-胺基四氫呋喃甲苯-4-磺酸鹽作為胺，加工 W2。

方法 F；Rt：0.89 min. m/z：396.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量：378.1。

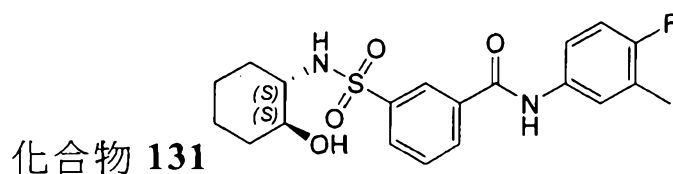
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.56 - 1.65 (m, 1 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.36 (dd, J=9.0, 4.4 Hz, 1 H), 3.52 - 3.65 (m, 2 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.73 - 3.79 (m, 1 H), 7.14 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.67 (dd, J=7.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.78 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.99 - 8.05 (m, 1 H), 8.08 (bs, 1 H), 8.20-8.23(m, 1 H),

8.37 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H),  $[\alpha]_{20}^D = +5.8$  (c 0.61 w/v%, MeOH)



方法 F ;  $R_t$  : 0.95 min.  $m/z$  : 424.2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 精確質量 : 406.1。

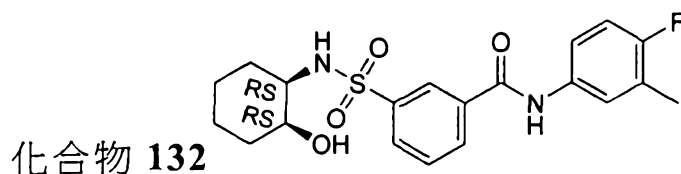
合成遵循程序 S3, 用外消旋反式-2-胺基環己醇鹽酸鹽作為胺, 加工 W2。



合成遵循程序 S3, 用(1S,2S)-反式-2-胺基環己醇鹽酸鹽作為胺, 加工 W2。

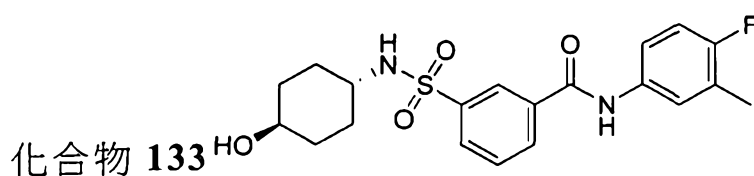
方法 F ;  $R_t$  : 0.95 min.  $m/z$  : 424.2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 精確質量 : 406.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.01 - 1.23 (m, 4 H), 1.41 - 1.58 (m, 2 H), 1.59 - 1.70 (m, 1 H), 1.71 - 1.83 (m, 1 H), 2.25 (d,  $J=1.3$  Hz, 3 H), 2.77 - 2.90 (m, 1 H), 3.15 - 3.27 (m, 1 H), 4.50 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.64 - 7.69 (m, 1 H), 7.72 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.04 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 8.16 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 10.43 (s, 1 H)



合成遵循程序 S3，用外消旋順式-2-胺基環己醇鹽酸鹽作為胺，加工 W2。方法 F；Rt：0.96 min. m/z：424.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量：406.1。

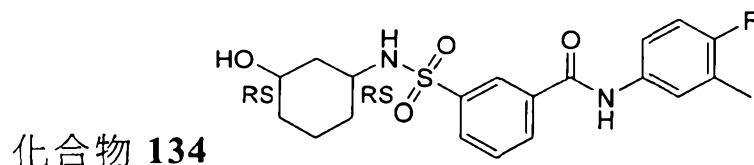
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.01 - 1.26 (m, 4 H), 1.26 - 1.36 (m, 1 H), 1.38 - 1.62 (m, 3 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 3.57 (br. s., 1 H), 4.52 (d, J=4.2 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.73 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.05 (dt, J=8.1, 1.2 Hz, 1 H), 8.14 - 8.19 (m, 1 H), 8.39 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 10.43 (s, 1 H)



合成遵循程序 S3，用反式-4-胺基環己醇鹽酸鹽作為胺，加工 W2。

方法 F；Rt：0.84 min. m/z：424.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量：406.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.01 - 1.31 (m, 4 H), 1.57 (d, J=10.3 Hz, 2 H), 1.69 (d, J=12.5 Hz, 2 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.84 - 3.01 (m, 1 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 4.46 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.72 - 7.79 (m, 2 H), 7.95 - 8.04 (m, 1 H), 8.18 (dt, J=7.7, 1.3 Hz, 1 H), 8.36 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)



方法 F ; Rt : 0.89 min. m/z : 424.2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 精確質量 : 406.1。

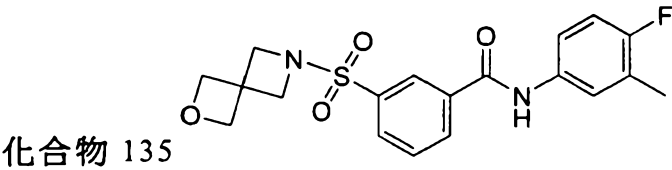
合成遵循程序 S3，用 3-胺基-環己醇作為胺，加工 W2。

化合物 **134** 以它的異構物進行分離，藉由製備型 SFC(固定相：大賽璐公司 (Chiralpak) Diacel IC 20 × 250 mm，流動相：CO<sub>2</sub>，含有 0.4% iPrNH<sub>2</sub> 的 iPrOH)，收集所希望的部分，蒸發，溶解在 MeOH 中並且再次蒸發，產生 **134a**、**134b**、**134c**、**134d**。SFC 柱：ID-H 250 mm × 4.6 mm 流速：3 ml/min 流動相：25% iPrOH(包含 0.2% iPrNH<sub>2</sub>) 保持 18.0 min。

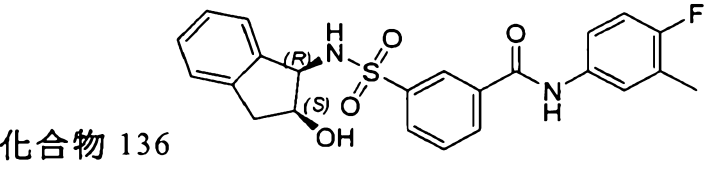
溫度：30°C ; Rt: **134a** (10.0 min)、**134b** (11.1 min)、**134c** (13.6 min)、**134d** (14.7 min)。順式：鏡像異構物 **134a** 和 **134b** N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[ (1R,3S)-3-羥基環己基]胺磺醯基]苯甲醯胺或 N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[ (1S,3R)-3-羥基環己基]胺磺醯基]苯甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.84 - 1.14 (m, 4 H), 1.48 - 1.60 (m, 2 H), 1.60-1.72 (m, 1 H), 1.72 - 1.82 (m, 1 H), 2.26 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.93 - 3.07 (m, 1 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 4.58 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.69 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.76 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.96 - 8.06 (m, 1 H), 8.13 - 8.24 (m, 1 H), 8.38 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H)

反式：鏡像異構物 **134c** 和 **134d** N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[ (1R,3R)-3-羥基環己基]胺磺醯基]苯甲醯胺或 N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[ (1S,3S)-3-羥基環己基]胺磺醯基]苯甲醯胺 <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 1.08 - 1.20 (m, 1 H), 1.25 - 1.42 (m, 4 H), 1.42 - 1.58 (m, 3 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.71 - 3.89 (m, 1 H), 4.38 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 1 H), 7.69 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.73 - 7.78 (m, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 1 H), 8.19 (dt, J=7.9, 1.2 Hz, 1 H), 8.37 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 10.47 (br. s., 1 H)

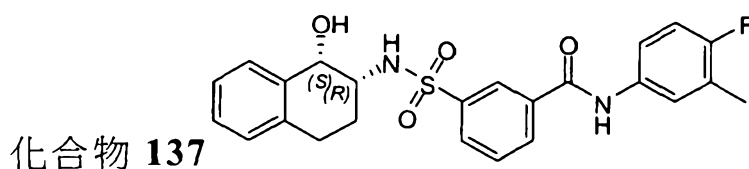


合成遵循程序 S3，用 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷作为胺，加工 W2。方法 F；Rt：0.91 min. m/z：389.1 (M-H)<sup>-</sup> 精确质量：390.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 2.26 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.95 (s, 4 H), 4.44 (s, 4 H), 7.15 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.85 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.01 (dt, J=8.0, 1.3 Hz, 1 H), 8.28 - 8.38 (m, 2 H), 10.51 (s, 1 H)。



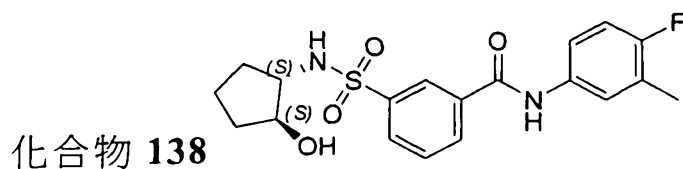
合成遵循程序 S1，用 (1R,2S)-(+)-顺式-1-氨基茛满-2-醇作为胺，加工 W1。方法 G；Rt：1.79 min. m/z：439.0 (M-H)<sup>-</sup> 精确质量：440.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.72 (d, J=15.0 Hz, 1 H), 2.93 (dd, J=16.1, 4.6 Hz, 1 H), 4.15 (qd,

$J=4.7, 1.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ),  $4.69 \text{ (dd, } J=8.7, 4.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $4.96 \text{ (d, } J=4.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $6.87 \text{ (d, } J=7.3 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $7.04 - 7.10 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$ ,  $7.10 - 7.21 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$ ,  $7.55 - 7.64 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$ ,  $7.68 \text{ (dd, } J=7.0, 2.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $7.77 \text{ (t, } J=7.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $7.93 \text{ (d, } J=9.0 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $8.15 \text{ (dt, } J=8.1, 1.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $8.21 \text{ (dd, } J=7.7, 1.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $8.48 \text{ (t, } J=1.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $10.44 \text{ (s, } 1 \text{ H})$



合成遵循程序 S4，用(1*S*,2*R*)-2-胺基萘滿-1-醇鹽酸鹽作為胺，加工 W4。

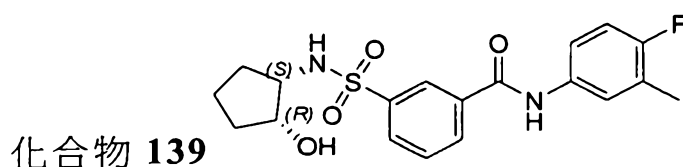
方法 F；Rt：1.03 min.  $m/z$ ：472.2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 精確質量：454.1。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.35 - 1.46 (m, 1 H), 1.96 (qd,  $J=11.8, 6.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 2.25 (d,  $J=1.5 \text{ Hz}, 3 \text{ H}$ ), 2.62 (ddd,  $J=17.2, 10.9, 6.3 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 2.70 - 2.82 (m, 1 H), 3.34 - 3.45 (m, 1 H), 4.39 (br. s., 1 H), 5.29 (d,  $J=5.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 7.04 (d,  $J=6.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 7.09 - 7.24 (m, 4 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.62-7.70 (m, 2 H), 7.75 (t,  $J=7.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 8.06 - 8.13 (m, 1 H), 8.19 (d,  $J=8.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 8.43 (t,  $J=1.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 10.44 (s, 1 H),  $[\alpha]_{20}^D$ : +66 ° (c 0.55 w/v %, DMF). DSC (從 30°C 到 300°C 在 10°C/min): 170°C。





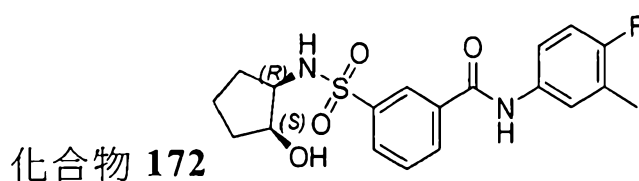
合成遵循程序 S1，用反式-(1*S*,2*S*)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽作為胺，加工 W1。方法 F; Rt: 0.88 min.  $m/z$ : 410.4 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 精確質量: 392.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.16 - 1.29 (m, 1 H), 1.29 - 1.40 (m, 1 H), 1.50 (quin,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 1.61 - 1.78 (m, 2 H), 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 3.16 - 3.26 (m, 1 H), 3.74 - 3.82 (m, 1 H), 4.67 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H), 7.75 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.98 - 8.04 (m, 1 H), 8.18 (dt,  $J=7.9, 1.3$  Hz, 1 H), 8.36 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H)

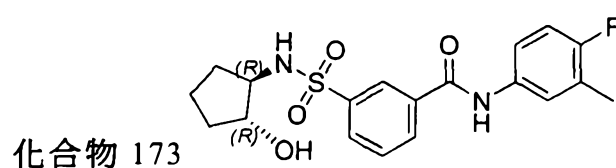


合成遵循程序 S1，用順式-(1*R*,2*S*)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽作為胺，加工 W1。方法 F; Rt: 0.92 min.  $m/z$ : 410.1 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 精確質量: 392.1。

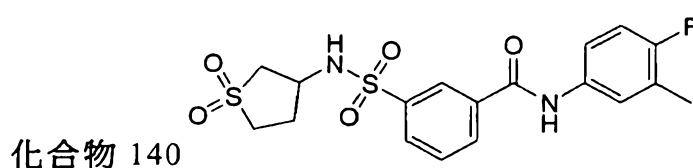
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.25 - 1.51 (m, 4 H), 1.51 - 1.67 (m, 2 H), 2.25 (d,  $J=1.5$  Hz, 3 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.72 - 3.79 (m, 1 H), 4.63 (d,  $J=4.0$  Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.42 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (dd,  $J=7.3, 2.4$  Hz, 1 H), 7.73 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.06 (dt,  $J=8.1, 1.2$  Hz, 1 H), 8.17 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 8.40 (t,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 10.43 (s, 1 H)



合成遵循程序 S2，用順式-(1*S*,2*R*)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽作為胺。將形成的沈澱在玻璃濾器上收集並且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 × 5 mL)進行漂洗。將沈澱進一步使用矽膠柱層析（梯度洗脫液：EtOAc-庚烷 0 : 100 至 100 : 0）進行純化。在真空中在 55°C 進行乾燥產生呈亮白色粉末的化合物 172。方法 G；Rt：1.65 min. m/z：392.9 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：392.1。DSC（在 10°C/min 從 30°C 到 300°C）：145°C。

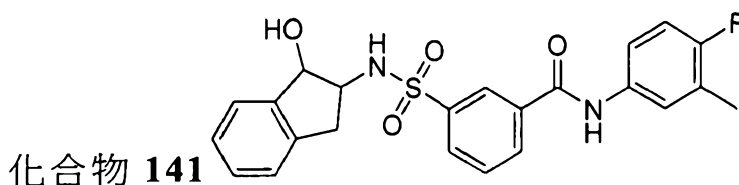


合成遵循程序 S4(反應時間=20 小時而非 3 小時)用反式-(1*R*,2*R*)-2-胺基環戊醇作為胺，加工 W4。方法 F；Rt：0.87 min. m/z：410.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量：392.1。



合成遵循程序 S1，用 1,1-二氧四氫噻吩-3-胺鹽酸鹽作為胺，加工 W1。方法 F；Rt：0.85 min. m/z：444.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量：426.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.90 - 2.04 (m, 1 H), 2.16 - 2.24 (m, 1 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.81 (dd, J=13.4, 7.0 Hz, 1 H), 3.08 (ddd, J=13.1, 9.1, 7.5 Hz, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 2 H), 3.94 - 4.06 (m, 1 H), 7.15 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.01 - 8.07 (m, 1 H), 8.23 (dt, J=7.7, 1.3 Hz,

1 H), 8.38 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 10.48 (s, 1 H)



合成遵循程序S4，用2-胺基茛滿-1-醇鹽酸鹽作為胺，加工W4。

方法F；Rt：0.98和1.01 min.  $m/z$ ：458.1 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 精確質量：440.1。化合物**141**以它的異構物進行分離，藉由製備型SFC(固定相：Chiralcel Diacel OD 20 × 250 mm，流動相：CO<sub>2</sub>，含有0.2% *i*PrNH<sub>2</sub>的MeOH)，收集所希望的部分，蒸發，溶解在MeOH中並且再次蒸發。SFC，柱：OD-H (Diacel) 250 mm × 4.6 mm

流速：5 mL/min，流動相：30% MeOH (包含0.2% *i*PrNH<sub>2</sub>) 保持4.00 min，直至1 min內達到50%並且在50%保持2.00 min溫度：40°C。Rt：

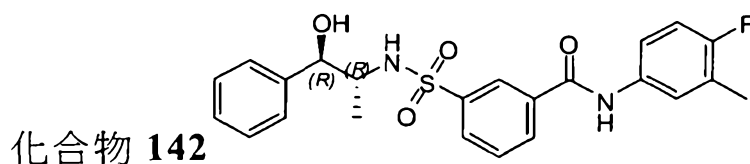
**141a** (1.8 min)、**141b** (2.1 min)、**141c** (2.5 min)、**141d** (2.7 min)。

**141a**、**141c**：N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[*(1S,2S)*-1-羟基茛滿-2-基]胺磺醯基]苯甲醯胺或N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[*(1R,2R)*-1-羟基茛滿-2-基]胺磺醯基]苯甲醯胺。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.25 (d,  $J=1.5$  Hz, 3 H), 2.43-2.55 (m, 1 H), 2.83 (dd,  $J=15.7, 7.8$  Hz, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 1 H), 4.83 (d,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 5.58 (br. s., 1 H), 7.03 - 7.27 (m, 5 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.68 (dd,  $J=7.0, 2.4$  Hz, 1 H), 7.78 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.05 - 8.11 (m, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 8.22 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 8.43 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.47 (br. s., 1 H)方法F；Rt：

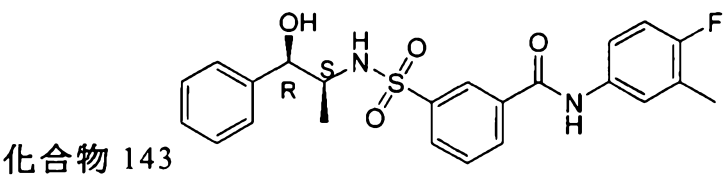
0.98 m.  $m/z$ ：458.3 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 精確質量：440.1。

**141b**、**141d**：N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[*(1R,2S)*-1-羟基茛满-2-基]胺磺酰基]苯甲酰胺或N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[*(1S,2R)*-1-羟基茛满-2-基]胺磺酰基]苯甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, ACETONE-d<sub>6</sub>, -14 °C) δ 1 ppm 2.25 (d, J=1.9 Hz, 3 H), 2.80 - 2.90 (m, 2 H), 3.94 - 3.99 (m, 1 H), 4.72 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 4.87 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.08 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.14 - 7.19 (m, 2 H), 7.21 (td, J=7.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.74 (dt, J=6.8, 3.1 Hz, 1 H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.19 (ddd, J=7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1 H), 8.27 (ddt, J=7.8, 1.8, 0.9, 0.9 Hz, 1 H), 8.54 (q, J=1.6 Hz, 1 H), 10.09 (s, 1 H) 方法F；Rt：1.00 m. m/z：458.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精确质量：440.1。



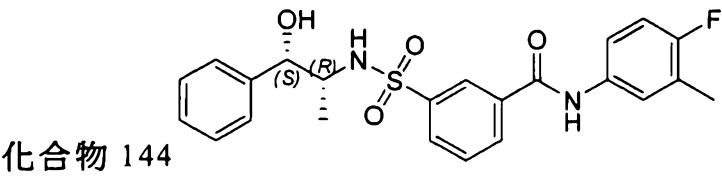
合成遵循程序S4，用(*1R,2R*)-2-胺基-1-苯基-丙-1-醇作为胺，加工W4。

方法F；Rt：1.00 min. m/z：460.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精确质量：442.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.25 (d, J=1.3 Hz, 3 H), 3.37 - 3.46 (m, 1 H), 4.56 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 5.41 (br. s., 1 H), 7.14 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.23 - 7.32 (m, 4 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 2 H), 7.88 - 7.96 (m, 1 H), 8.15 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 8.31 (t, J=1.5 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H)。



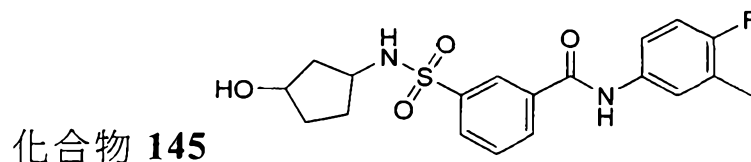
合成遵循程序S1，用(1*R*,2*S*)-(-)-苯丙醇胺作為胺，加工W1。

方法F；Rt：1.01 min. m/z：460.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量：442.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.79 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.33 - 3.37 (m, 1 H), 4.48 (t, J=4.6 Hz, 1 H), 5.42 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.10 - 7.27 (m, 6 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 2 H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.91 (dt, J=8.2, 1.2 Hz, 1 H), 8.12 - 8.18 (m, 1 H), 8.30 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H)



合成遵循程序 S1，用(1*S*,2*R*)-(+)-苯丙醇胺作為胺，加工 W1。方法 F；Rt：1.01 min. m/z：460.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量：442.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.79 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.32 - 3.38 (m, 1 H), 4.48 (t, J=4.6 Hz, 1 H), 5.42 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.10 - 7.27 (m, 6 H), 7.56 - 7.63 (m, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 2 H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.89 - 7.94 (m, 1 H), 8.15 (dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1 H), 8.30 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H)



合成遵循程序S4，用3-胺基環戊醇作為胺，完成後，將該反應混合物直接載入到矽膠柱上用於純化（使用庚烷到EtOAc的梯度），產生化合物**145**為（83（**145a**、**145b**）：17（**145c**：**145d**））的非對映異構物的混合物。方法F；Rt：0.82和0.86 min. m/z：410.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>精確質量：392.1。化合物**145**以它的異構物進行分離，藉由製備型SFC（固定相：大賽璐公司（Chiralcel）Diacel AD 30 x 250 mm，流動相：CO<sub>2</sub>，含有0.4% iPrNH<sub>2</sub>的MeOH），收集所希望的部分，蒸發，溶解在MeOH中並且再次蒸發，產生化合物**145a**（238 mg）和**145b**（236 mg）以及化合物**145c**和**145d**的混合物。**145c**和**145d**的混合物進一步藉由製備型SFC（固定相：大賽璐公司（Chiralpak）Diacel AD 30 x 250 mm，流動相：CO<sub>2</sub>，含有0.4% iPrNH<sub>2</sub>的EtOH）進行分離，收集所希望的部分，蒸發，溶解在MeOH中並且再次蒸發，產生**145c**（29 mg）和**145d**（27 mg）。**145a**和**145b**：N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[[(1R,3S)-3-羥基環戊基]胺磺醯基]苯甲醯胺或N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[[(1S,3R)-3-羥基環戊基]胺磺醯基]苯甲醯胺。

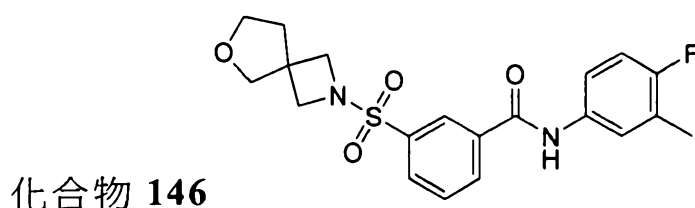
方法F；Rt：0.85 min. m/z：410.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>精確質量：392.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.21 (ddd, J=13.3, 7.8, 6.1 Hz, 1 H), 1.36 - 1.64 (m, 4 H), 1.84 - 1.95 (m, 1 H), 2.25 (d, J=1.1 Hz, 3 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.85 - 3.96 (m, 1 H), 4.25-5.00 (1H, br. s), 7.14 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.35-7.75 (1H, br. s), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.75 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=7.9 Hz, 1

H), 8.19 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 10.46 (br. s., 1 H)

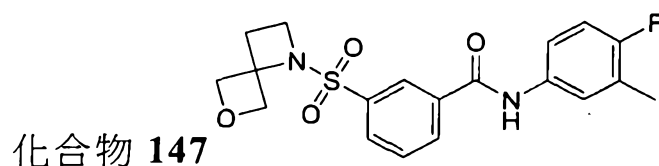
**145c**和**145d** : N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[ $(1S,3S)$ -3-羥基環戊基]胺磺醯基]苯甲醯胺或N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[[ $(1R,3R)$ -3-羥基環戊基]胺磺醯基]苯甲醯胺。方法F ;  $R_t$  : 0.82 min.  $m/z$  : 410.2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 精確質量 : 392.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.17 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 (ddd,  $J=13.4, 8.0, 5.7$  Hz, 1 H), 1.56 (ddd,  $J=13.2, 7.3, 2.6$  Hz, 1 H), 1.69 - 1.83 (m, 2 H), 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 3.59 - 3.72 (m, 1 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.43 (d,  $J=3.5$  Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (dd,  $J=7.0, 2.2$  Hz, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 2 H), 7.96 - 8.02 (m, 1 H), 8.20 (dt,  $J=7.9, 1.2$  Hz, 1 H), 8.36 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.48 (br. s., 1 H) **145a**:  $[\alpha]_{D^{20}}^{20} + 5.2^\circ$  (c 0.56 w/v %, DMF); **145b**:  $[\alpha]_{D^{20}}^{20} - 5.4^\circ$  (c 0.60 w/v %, DMF); **145c**:  $[\alpha]_{D^{20}}^{20} - 3.5^\circ$  (c 0.46 w/v %, DMF); **145d**:  $[\alpha]_{D^{20}}^{20} : +2.5^\circ$  (c 0.44 w/v %, DMF)

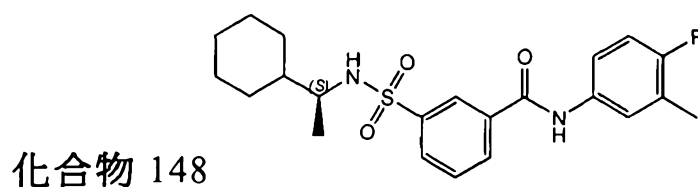


合成遵循程序S2，用6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷草酸鹽作為胺，完成後，將該反應混合物直接載入到矽膠柱上用於純化（使用庚烷到EtOAc的梯度），產生化合物**146**。方法F ;  $R_t$  : 0.93 min.  $m/z$  : 422.3 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>精確質量 : 404.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1.81 (t,  $J=6.9$  Hz, 2 H), 2.26 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 3.57 (t,  $J=6.9$  Hz, 2 H), 3.72 - 3.80 (m, 4 H), 7.15 (t,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 1

H), 7.69 (dd,  $J=7.0, 2.2$  Hz, 1 H), 7.87 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.04 (dt,  $J=8.0, 1.3$  Hz, 1 H), 8.32 - 8.41 (m, 2 H), 10.53 (s, 1 H)。

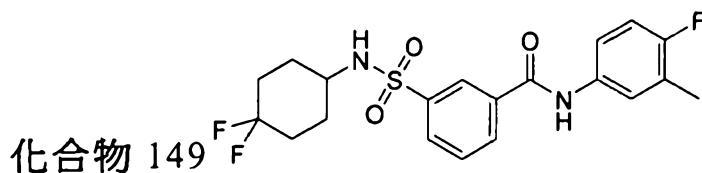


合成遵循程序S2，用6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷作為胺，完成後，將該反應混合物直接載入到矽膠柱上用於純化（使用庚烷到EtOAc的梯度），產生化合物**147**。方法F；Rt：0.92 min.  $m/z$ ：408.2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>精確質量：390.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 2.53 (t,  $J=7.3$  Hz, 2 H), 3.73 (t,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 4.53 (d,  $J=7.9$  Hz, 2 H), 5.01 (d,  $J=7.9$  Hz, 2 H), 7.15 (t,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 1 H), 7.68 (dd,  $J=7.0, 2.2$  Hz, 1 H), 7.82 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.05 - 8.11 (m, 1 H), 8.29 (dt,  $J=7.8, 1.3$  Hz, 1 H), 8.40 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H)



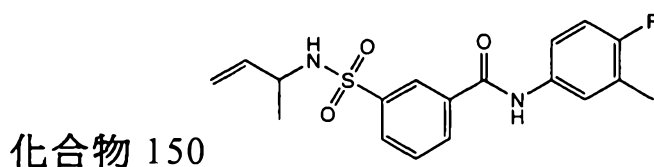
合成遵循程序 S4，用(S)-(+)-1-環己基乙胺作為胺，加工 W4。方法 F；Rt：1.23 min.  $m/z$ ：436.2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>精確質量：418.2





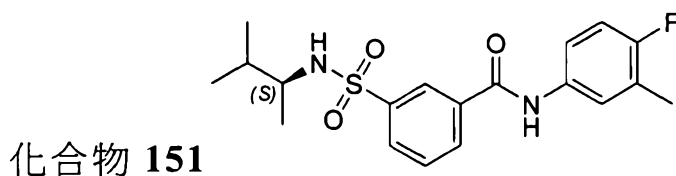
合成遵循程序 S4，用 4,4-二氟環己胺作為胺，加工 W4。方法 F；

Rt : 1.06 min. m/z : 444.5 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量 : 426.1。



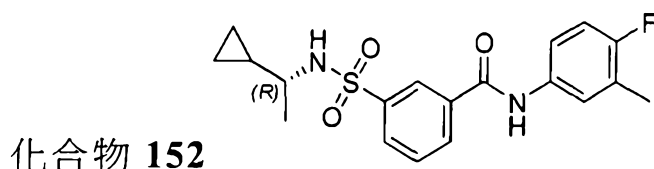
合成遵循程序 S4，用 3-丁烯-2-胺鹽酸鹽作為胺，加工 W4。方法 F；

Rt : 1.01 min. m/z : 380.3 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量 : 362.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.74 - 3.87 (m, 1 H), 4.87 (dt, J=10.5, 1.4 Hz, 1 H), 5.00 (dt, J=17.3, 1.4 Hz, 1 H), 5.61 (ddd, J=17.3, 10.5, 6.1 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.74 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.96 - 8.01 (m, 1 H), 8.18 (dt, J=7.7, 1.3 Hz, 1 H), 8.35 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H)。

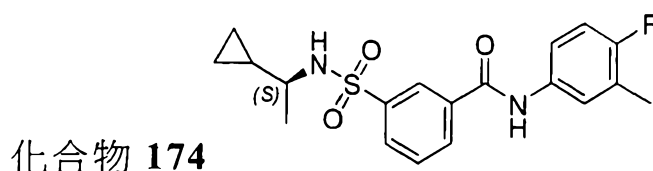


合成遵循程序 S4（攪拌 20 小時而非 3 小時）用 (S)-(+)-2-胺基-3-甲基丁烷作為胺，加工 W4。方法 F；Rt : 1.11 min. m/z : 396.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量 : 378.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.81 (d, J=6.8

Hz, 6 H), 0.95 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 1.57 - 1.67 (m, 1 H), 2.28 (d,  $J=1.8$ , 3 H), 3.13 - 3.28 (m, 1 H), 4.85 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 6.98 (t,  $J=9.0$  Hz, 1 H), 7.36 - 7.46 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.61 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.00 (dt,  $J=7.9, 1.5$  Hz, 1 H), 8.12 (dt,  $J=7.9, 1.5$  Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.39 (t,  $J=1.9$  Hz, 1 H)。

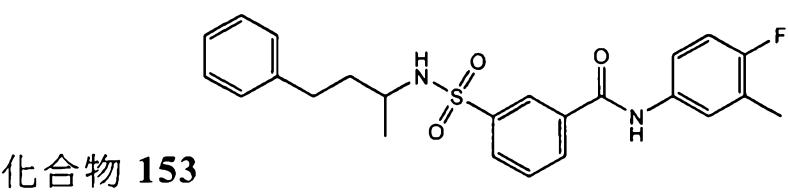


合成遵循程序 S4 (攪拌 20 小時而非 3 小時) 用(1R)-1-環丙基乙胺作為胺，加工 W4。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm -0.05 - 0.05 (m, 1 H), 0.09-0.16 (m, 1 H), 0.20 - 0.36 (m, 1 H), 0.38 - 0.51 (m, 1 H), 0.69-0.81 (m, 1 H), 1.13 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H), 2.27 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 2.63 - 2.85 (m, 1 H), 5.10 (d,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 6.98 (t,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.37-7.45 (m, 1 H), 7.52 (dd,  $J=6.6, 2.4$  Hz, 1 H), 7.60 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.98-8.02 (m, 1 H), 8.08-8.13 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.38 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H). Method F; Rt: 1.07 min.  $m/z$ : 394.2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> Exact mass: 376.1。

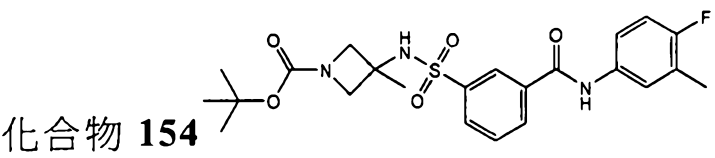


合成遵循程序 S4 (攪拌 20 小時而非 3 小時) 用(1R)-1-環丙基乙胺作為胺，加工 W4。將獲得的殘餘物從二異丙醚/乙腈中進行再結晶。收集該沈澱並且在真空中在 55°C 進行乾燥，產生化合物 174。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm -0.11 - -0.01 (m, 1 H), 0.07 - 0.23 (m, 2 H), 0.29 - 0.38 (m, 1 H), 0.70 - 0.82 (m, 1 H), 0.99 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H), 2.21 - 2.30 (m, 3 H), 2.66 (quin,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 1 H), 7.68 (dd,  $J=7.0, 2.4$  Hz, 1 H), 7.75 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.85 (br. s., 1 H), 7.93 - 8.07 (m, 1 H), 8.18 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.37 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.46 (br. s., 1 H)

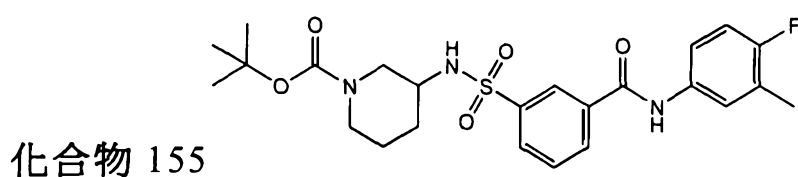


合成遵循程序 S4 (攪拌 20 小時而非 3 小時) 用 3-胺基-1-苯基丁烷作為胺，加工 W4。方法 F；Rt：1.19 min.  $m/z$ ：458.2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 精確質量：440.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 1.06 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H), 1.62 - 1.76 (m, 2 H), 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 2.44 - 2.64 (m, 2 H), 3.30 - 3.43 (m, 1 H), 5.05 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 6.96 (t,  $J=8.9$  Hz, 1 H), 7.00-7.04 (m, 2 H), 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.36-7.42 (m, 1 H), 7.50 (dd,  $J=6.8, 2.4$  Hz, 1 H), 7.57 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.95 (m,  $J=7.8$ , 1 H), 8.10 (m,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.37 (t,  $J=1.5$  Hz, 1 H)

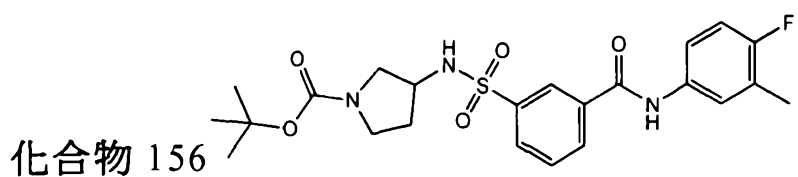


將溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 中的3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]

苯磺醯氯 (500 mg, 1.53 mmol) 和 DIPEA (657  $\mu$ L, 3.8 mmol, 2.5 當量) 添加到包含 3-胺基-1-Boc-3-甲基-氮雜環丁烷 (1.1 當量) 的試管中。將反應混合物攪拌 20 小時。添加 1M HCl (5 mL) 並且將該混合物攪拌 5 分鐘。將該有機層進行分離並且載入到矽膠柱上。將該混合物使用從庚烷到 EtOAc 的梯度洗脫液進行純化, 產生化合物 **154** (721 mg)。方法 F; Rt: 1.11 min. m/z: 478.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 477.2。

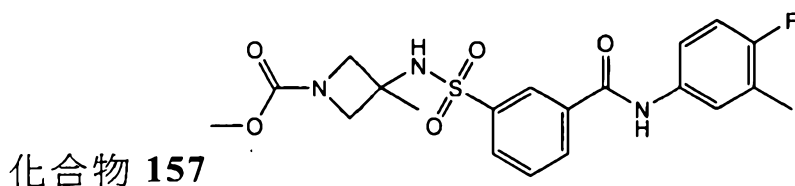


如針對化合物 **154** 描述地製備, 使用 1-Boc-3-胺基哌啶代替 3-胺基-1-Boc-3-甲基-氮雜環丁烷。方法 F; Rt: 1.13 min. m/z: 492.1 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 491.2。

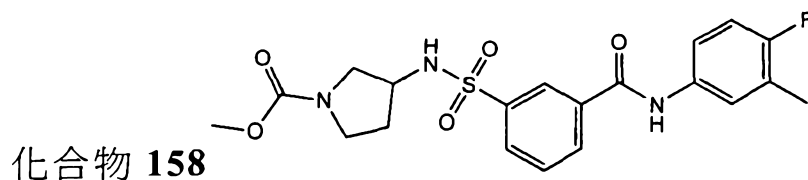


如針對化合物 **154** 描述地製備, 使用 (+/-)-3-胺基-1-N-Boc-吡咯啶代替 3-胺基-1-Boc-3-甲基-氮雜環丁烷。方法 F; Rt: 1.08 min. m/z: 478.2 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 477.2 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.36 (s, 9 H), 1.71 - 1.92 (m, 1 H), 1.92 - 2.15 (m, 1 H), 2.28 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.10-3.24 (m, 1 H), 3.24-3.44 (m, 3 H), 3.81 - 3.94 (m, 1 H), 5.50 - 6.00 (m, 1 H), 6.98 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 7.52 - 7.71 (m, 2 H), 7.93-8.03 (m, 1 H), 8.04 - 8.17 (m, 1 H), 8.31 (br. s., 1 H),

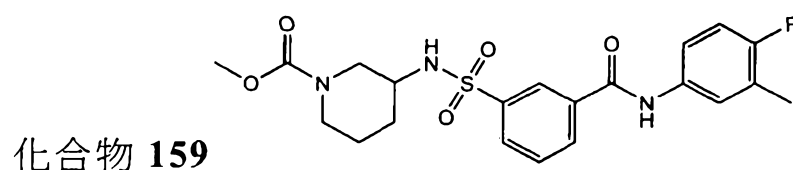
8.45 - 8.88 (m, 1 H)。



將化合物**154** (721 mg, 1.51 mmol) 溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中並添加HCl (6M在iPrOH中, 2.5 mL)。將該混合物攪拌過夜並且將該揮發物在真空中去除, 產生呈白色固體的N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[(3-甲基氮雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲醯胺鹽酸鹽(0.57 g)。向在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中的N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-[(3-甲基氮雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲醯胺鹽酸鹽 (150 mg) 添加DIPEA (263 μL, 1.5 mmol) 和氯甲酸甲酯(44 μL, 0.57 mmol)。將該混合物在溫和氮流下在55°C濃縮直至僅剩2 mL。將此殘餘物使用矽膠柱層析 (梯度洗脫液: EtOAc-庚烷0:100至100:0) 進行純化。在減壓下將所希望的部分進行濃縮並且將獲得的產物在真空烘箱中在55°C進行乾燥, 產生呈亮白色粉末的化合物**157**(74.2 mg)。方法F; Rt: 0.93 min. m/z: 436.1. (M+H)<sup>+</sup> 精確質量: 435.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.36 (s, 3 H), 2.25 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.56-3.68 (m, 2 H), 3.83-3.93 (m, 2 H), 7.14 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.77 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 8.01 (m, J=7.9 Hz, 1 H), 8.21 (m, J=7.9 Hz, 1 H), 8.37 (t, J=1.5 Hz, 1 H), 8.48 (bs, 1 H), 10.49 (s, 1 H)



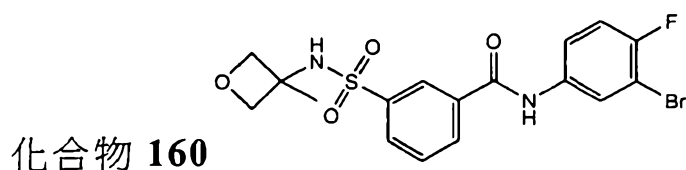
如針對化合物**157**描述的類似地製備，從化合物**156**(代替化合物**154**)起始，經由中間體N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-(吡咯啉-3-基胺磺醯基)苯甲醯胺鹽酸鹽。方法F；Rt：0.91 min. m/z：436.2 (M+H)<sup>+</sup>精確質量：435.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.61-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.98 (m 1 H), 2.25 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.00-3.12 (m, 1 H), 3.14 - 3.27 (m, 1 H), 3.26 - 3.39 (m, 2 H), 3.50-3.58 (m, 3 H), 3.67 - 3.76 (m, 1 H), 7.14 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.78 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.97 - 8.04 (m, 1 H), 8.04 - 8.18 (m, 1 H), 8.18 - 8.25 (m, 1 H), 8.37 (t, J=1.5 Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H)



如針對化合物**157**描述的類似地製備，從化合物**155**(代替化合物**154**)起始，經由中間體N-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-(3-哌啶基胺磺醯基)苯甲醯胺鹽酸鹽。方法F；Rt：0.96 min. m/z：467.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>精確質量：449.1。將外消旋化合物**159**進行分離，藉由製備型SFC (固定相：大賽璐公司 (Chiralpak) Diacel IC 20 x 250 mm 流動相：CO<sub>2</sub>，含有0.2% iPrNH<sub>2</sub>的MeOH)，收集所希望的部分，蒸發，溶解在甲醇中並且再次蒸發，產生鏡像異構物**159a**和**159b**。

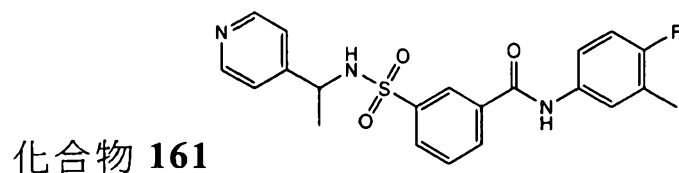
柱：ID-H(大賽璐公司 (Daicel)) 250 mm x 4.6 mm；流速：3 mL/min；

流動相：20% EtOH( 包含0.2% iPrNH<sub>2</sub>)保持 15.00 min；溫度：30°C；  
Rt；9.6 min ( **159a** )，Rt；11.0 min ( **159b** )



方法B；Rt：4 min. m/z：443.1 (M+H)<sup>+</sup>精確質量：442.0

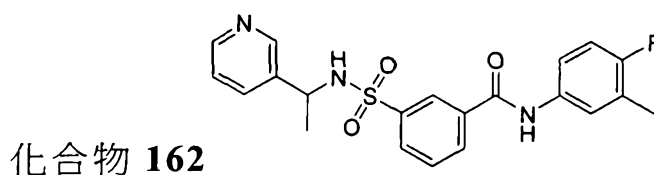
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.41 (s, 3 H) 4.14 (d, J= 6.3 Hz, 2 H) 4.56 (d, J=6.0 Hz, 2 H) 7.42 (t, J=8.8 Hz, 1 H) 7.74 - 7.82 (m, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.15 - 8.24 (m, 2 H) 8.37 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 8.54 (br. s, 1 H) 10.67 (br. s, 1 H)。



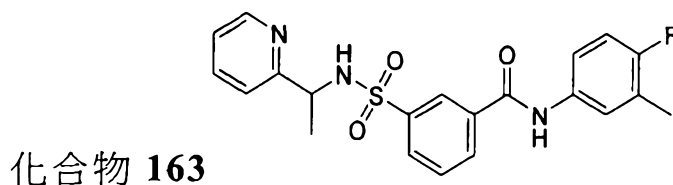
將1-吡啶-4-基-乙胺 (220 mg, 1.8 mmol) 和3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]苯磺醯氯 (500 mg, 1.53 mmol) 溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中。在0°C添加DIPEA (6.2 mmol) 並且將該混合物在25°C攪拌4小時。將該混合物用水 (20 mL) 洗滌並且將該水層用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) 進行萃取。將該等合併的有機層用鹽水進行洗滌並且用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。將該溶劑在真空中去除並且將獲得的殘餘物藉由反相高效液相層析 (流動相：在水中 (0.1% TFA) 的CH<sub>3</sub>CN：從30%到60%) 進行純化。

將純的部分進行收集並且用固體NaHCO<sub>3</sub>進行中和。將該有機溶劑在真空中去除並且將形成的沈澱進行過濾，用H<sub>2</sub>O (5 mL) 洗滌並且

在高真空下乾燥。將獲得的殘餘物在水（5mL）中懸浮並且將該水層凍乾至乾燥，產生化合物**161**（410 mg）。方法A；Rt: 4.34 min. m/z : 414.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：413.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.23 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.26 (d, J=1.5 Hz, 3 H) 4.34 - 4.50 (m, 1 H) 7.15 (t, J=9.3 Hz, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 2 H) 7.56 - 7.66 (m, 2 H) 7.68 (dd, J=7.0, 2.3 Hz, 1 H) 7.86 (m, J=7.8 Hz, 1 H) 8.13 (m, J=7.8 Hz, 1 H) 8.26 (t, J=1.3 Hz, 1 H) 8.32 - 8.39 (m, 2 H) 8.55 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 10.41 (s, 1 H)。

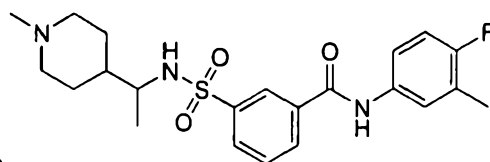


如針對化合物**161**描述的類似地製備，使用1-(3-吡啶基)乙胺代替1-吡啶-4-基-乙胺。方法D；Rt：5.16 min. m/z：414.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：413.1。



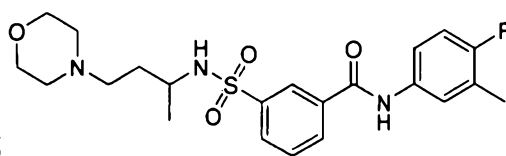
如針對化合物**161**描述的類似地製備，使用1-(2-吡啶基)乙胺代替1-吡啶-4-基-乙胺。方法A；Rt：4.60 min. m/z：414.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：413.1。





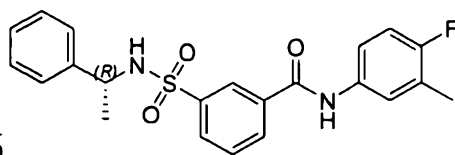
化合物 164

如針對化合物**161**描述的類似地製備，使用1-(1-甲基-4-哌啶基)乙胺代替1-吡啶-4-基-乙胺。方法B；Rt：3.35 min. m/z：434.4 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：433.2。



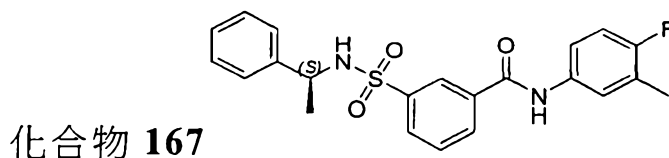
化合物 165

如針對化合物**161**描述的類似地製備，使用4-嗎啉代丁-2-胺代替1-吡啶-4-基-乙胺。方法B；Rt：3.33 min. m/z：450.3 (M+H)<sup>+</sup>精確質量：449.2。

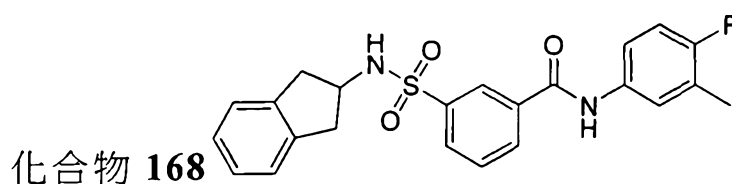


化合物 166

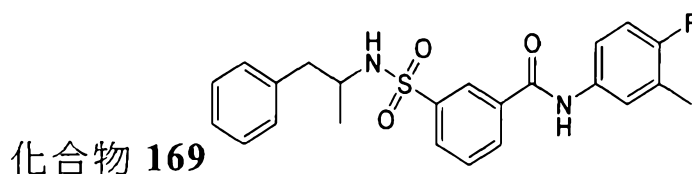
如針對化合物**161**描述的類似地製備，使用(R)-1-苯基乙胺代替1-吡啶-4-基-乙胺。將不純的化合物藉由製備型高效液相層析（柱：Luna 150\*30 mm\*5u，流動相：在水中（0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）的CH<sub>3</sub>CN：從40%到70%，流速：35 ml/min）進行純化。方法B；Rt：4.45 min. m/z：413.3 (M+H)<sup>+</sup>精確質量：412.1。[α]<sub>20</sub> D: + 55° (c 0.12 w/v，甲醇)。



如針對化合物**166**描述的類似地製備，使用(S)-1-苯基乙胺代替(R)-1-苯基乙胺。方法B；Rt：4.45 min. m/z：413.3 (M+H)<sup>+</sup>精確質量：412.1。  
[α]<sub>20</sub> D: - 57° (c 0.12 w/v，甲醇)。

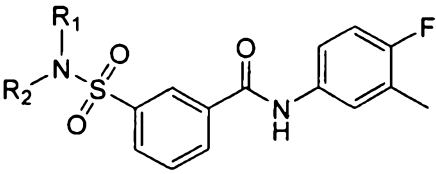


合成遵循程序 S4（反應時間為 20 小時而非 3 小時）用 2-氨基茛滿作為胺，加工 W4。將獲得的殘餘物從二異丙醚/乙腈中進行再結晶，產生化合物 **168**。方法 F；Rt：1.14 min. m/z：442.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>精確質量：424.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.72 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 2 H), 2.96 (dd, J=15.8, 7.5 Hz, 2 H), 3.95 (quin, J=7.3 Hz, 1 H), 7.08 - 7.17 (m, 5 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=6.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.03 - 8.12 (m, 1 H), 8.13 - 8.28 (m, 2 H), 8.41 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 10.49 (br. s., 1 H)

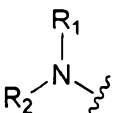
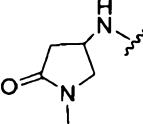
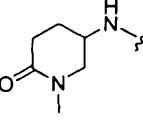
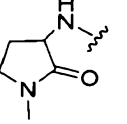
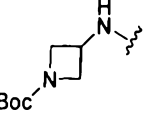
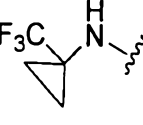


如針對化合物**166**描述的類似地製備，使用1-苯基丙-2-胺代替(R)-1-苯基乙胺。方法B；Rt：4.60 min. m/z：427.3 (M+H)<sup>+</sup> 精確質量：

426.1。



#		使用的胺	合成/加工 程序	LC-MS 方法	Rt (min.)	[M+NH4] <sup>+</sup> 或[M+H] <sup>+</sup>	精確質 量
170		2-環丙基-乙胺	S4/W4	H	8.63	377.1	376.1
171		4-胺基四氫呋 喃-3-醇	S4/W4	F	0.79	412.1	394.1
175		(1R,2R)-1-胺基 -2,3-二氫-1H- 茛-2-醇	S4*/W4	F	0.97	458.1	440.1
176		(1S,2S)-1-胺基 -2,3-二氫-1H- 茛-2-醇	S4*/W4	F	1.01	458.1	440.1
177		(1S,2R)-(-)-順 式-1-胺基-2-茛 醇	S4*/W4	F	0.97	458.4	440.1
178		(1R,2R)-2-胺基 -萘滿-1-醇鹽酸 鹽	S4*/W4	F	1.01	472.2	454.1

#		使用的胺	合成/加工 工 程 序	LC-MS 方法	Rt (min.)	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> 或[M+H] <sup>+</sup>	精確質 量
179		4-胺基-1-甲基- 吡咯啉-2-酮	S4*/W4	F	0.81	406.1	405.1
180		5-胺基-1-甲基- 哌啉-2-酮	S4*/W4	F	0.81	420.2	419.1
181		3-胺基-1-甲基 吡咯啉-2-酮	S4/W4	F	0.84	423.1	405.1
182		3-胺基 -1-N-boc-氮雜 環丁烷	S4*/W4	F	1.06	481.2	463.2
183		1-(三氟甲基)環 丙胺	S4*/W4	F	1.03	434.1	416.1

S4\*：反應時間為 20 小時而非 3 小時

化合物 **175**。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.25 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 2.62 (dd, J=15.7, 6.5 Hz, 1 H), 3.07 (dd, J=15.7, 6.7 Hz, 1 H), 4.11 (quin, J=6.2 Hz, 1 H), 4.50 (dd, J=7.9, 6.2 Hz, 1 H), 5.14 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.06 - 7.24 (m, 4 H), 7.55 - 7.65 (m, 1 H), 7.69 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.77 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.05 - 8.15

(m, 1 H), 8.19 - 8.26 (m, 1 H), 8.31 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 8.47 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H)

化合物 **178**。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.51 - 1.72 (m, 1 H), 1.86 - 1.99 (m, 1 H), 2.22 - 2.31 (m, 3 H), 2.60-2.74 (m, 1 H), 2.74 - 2.85 (m, 1 H), 3.26 - 3.41 (m, 1 H), 4.38 (t,  $J=6.2$  Hz, 1 H), 5.32 - 5.39 (m, 1 H), 6.96 - 7.09 (m, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 3 H), 7.28 - 7.37 (m, 1 H), 7.51 - 7.65 (m, 1 H), 7.69 (dd,  $J=7.0, 2.4$  Hz, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 2 H), 8.05 - 8.12 (m, 1 H), 8.17 - 8.24 (m, 1 H), 8.43 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H)

化合物 **179**。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.99 (dd,  $J=5.1, 16.7$  Hz, 1 H), 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 2.35 (dd,  $J=8.4, 16.7$  Hz, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 3.10 (dd,  $J=10.1, 4.6$  Hz, 1 H), 3.47 (dd,  $J=10.3, 7.3$  Hz, 1 H), 3.80 - 3.92 (m, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (dd,  $J=7.0, 2.2$  Hz, 1 H), 7.74 - 7.86 (m, 1 H), 7.97 - 8.08 (m, 1 H), 8.15 - 8.32 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H)。外消旋化合物 **179** 以鏡像異構物 **179a** 和 **179b** 藉由製備型 SFC (固定相：大賽璐公司 (Chiralpak) Diacel AD 30 x 250 mm)，流動相： $\text{CO}_2$ ，含有 0.4%  $i\text{PrNH}_2$  的  $i\text{PrOH}$ ) 進行分離。將收集的部分在真空中進行濃縮，產生化合物 **179a** 和 **179b**。柱：AD-H (diacel) 250 mm x 4.6 mm；流速：5 mL/min；流動相：30%  $i\text{PrOH}$  (包含 0.2%  $i\text{PrNH}_2$ ) 保持 4.00 min，直至 1min 內達到 50%並且在 50%保持 2.00 min；溫度：40°C。Rt：2.2 min (**179a**)；2.9 min (**179b**)。179a：+ 6.1° (589 nm, c 0.6225 w/v %, MeOH, 20 °C)。179b：-6.1° (589 nm, c 0.506 w/v %, MeOH,

20°C)。

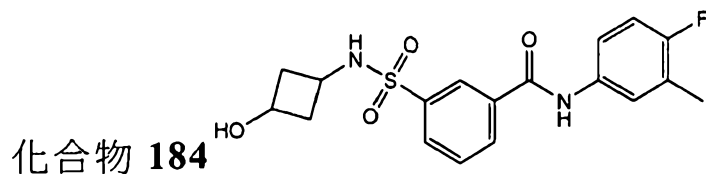
化合物 180。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.55 - 1.79 (m, 2 H), 2.01 - 2.36 (m, 5 H), 2.68 (s, 3 H), 3.06 (dd,  $J=12.3, 6.8$  Hz, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.46 - 3.58 (m, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.52 - 7.63 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.78 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.01 - 8.09 (m, 1 H), 8.11 - 8.27 (m, 2 H), 8.39 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H)

化合物 181。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.59 (dq,  $J=12.4, 9.3$  Hz, 1 H), 1.93 - 2.16 (m, 1 H), 2.25 (d,  $J=1.5$  Hz, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 3.06 - 3.24 (m, 2 H), 4.00 (t,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.74 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.99 - 8.09 (m, 1 H), 8.25 (br. s, 1 H), 8.11 - 8.20 (m, 1 H), 8.44 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H)。

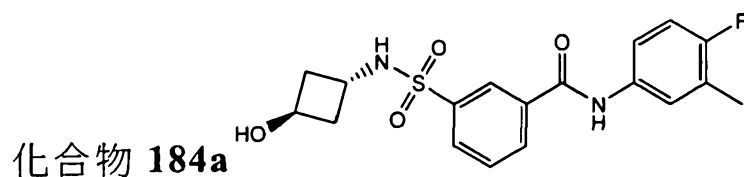
化合物 182。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.12 - 1.52 (m, 9 H), 2.26 (d,  $J=1.3$  Hz, 3 H), 3.40-3.60 (m 2 H), 3.80-4.00 (m, 2 H), 4.02 - 4.19 (m, 1 H), 7.15 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 1 H), 7.70 (dd,  $J=7.0, 2.2$  Hz, 1 H), 7.80 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.01 (m,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 8.26 (m,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.38 (t,  $J=1.0$  Hz, 1 H), 8.51 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H)。

化合物 183。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.19 - 1.43 (m, 4

H), 2.28 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 5.74 (br. s., 1 H), 6.99 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.37 (m,  $J=8.4, 3.7$  Hz, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.64 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 8.03 (m,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 8.10 (m,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.29 - 8.38 (m, 1 H)

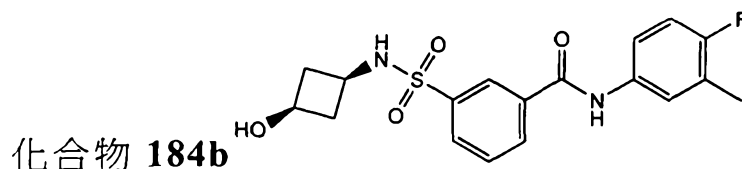


合成遵循程序 S4，用 3-胺基環丁醇作為胺，1 小時反應時間而非 3 小時，加工 W4。方法 F； $R_t$ ：0.81 min.  $m/z$ ：396.2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>精確質量：378.1。SFC：柱：Diacel AD-H (250 mm x 4.6 mm)；流速：5 mL/min；流動相：30% MeOH(包含 0.2%  $iPrNH_2$ )保持 4.00 min，直至 1 min 內達到 50%並且在 50%保持 2.00 min；溫度：40°C； $R_t$ ：**184a** (1.8 min)、**184b** (3.4 min)。化合物 **184** 的非對映異構混合物以非對映異構物（製備型 SFC（固定相：大賽璐公司（Chiralpak）Diacel AD 30 x 250 mm），流動相： $CO_2$ ，含有 0.4%  $iPrNH_2$  的 MeOH）進行分離。將該等獲得的部分在減壓下進行濃縮並在真空中在 55°C 乾燥，產生化合物 **184a** 和 **184b**。

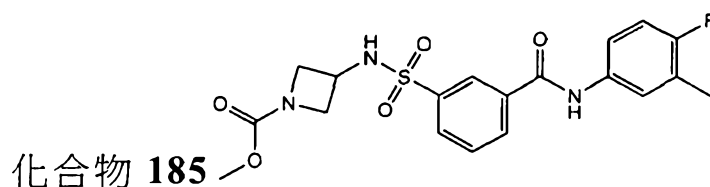


<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1  $\delta$  ppm 1.84 - 1.91 (m, 2 H), 1.92 - 1.98 (m, 2 H), 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 3.77 (quin,  $J=6.9$  Hz, 1 H),

4.10 - 4.14 (m, 1 H), 4.93 (d,  $J=4.9$  Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.59 (ddd,  $J=8.8, 4.6, 2.7$  Hz, 1 H), 7.68 (dd,  $J=7.1, 2.7$  Hz, 1 H), 7.76 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.96 (ddd,  $J=7.8, 1.9, 1.1$  Hz, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 8.20 (dt,  $J=7.8, 1.5$  Hz, 1 H), 8.33 (t,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 10.49 (br. s., 1 H)。



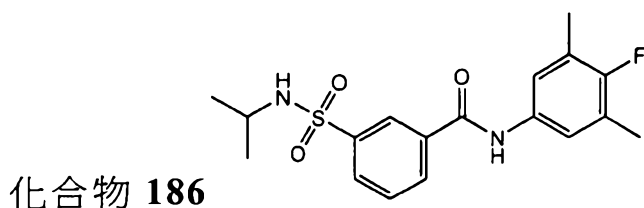
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.54 - 1.60 (m, 2 H), 2.19 - 2.24 (m, 2 H), 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 1 H), 5.00 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.59 (ddd,  $J=8.5, 4.5, 2.8$  Hz, 1 H), 7.68 (dd,  $J=7.0, 2.2$  Hz, 1 H), 7.75 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.97 (ddd,  $J=7.8, 1.9, 1.0$  Hz, 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 8.19 (ddd,  $J=7.8, 1.8, 1.1$  Hz, 1 H), 8.34 (t,  $J=1.6$  Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H)



如針對化合物 **157** 描述的類似地製備，從化合物 **182** (代替化合物 **154**) 起始，經由中間體 3-(氮雜環丁-3-基胺磺醯基)-N-(4-氟-3-甲基-苯基)苯甲醯胺鹽酸鹽。方法 F；Rt：0.89 min.  $m/z$ ：439.2 ( $M+NH_4$ ) $^+$ 精確質量：421.1。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 3.45-3.60 (m, 5 H), 3.85-4.05 (m, 2 H), 4.07 - 4.17

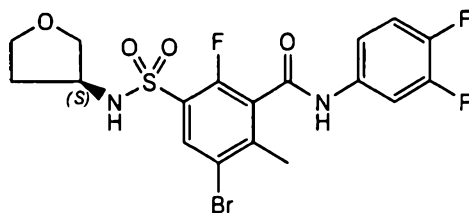


(m, 1 H), 7.15 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.78 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 1 H), 8.23 (m, J=7.9 Hz, 1 H), 8.33 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 8.44 - 8.63 (br. s, 1 H), 10.49 (s, 1 H)。



在室溫下在氮氣氛下將 3-(異丙基胺磺醯基)苯甲酸 (250 mg, 1.03 mmol)、4-氟-3,5-二甲基-苯胺 (157 mg, 1.13 mmol) 和 DIPEA (398 mg, 3.08 mmol) 在乙腈 (10 mL) 中混合。添加 HATU (430 mg, 1.13 mmol) 並將該混合物攪拌過夜。添加 EtOAc (100 mL) 並將該混合物用 1M HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 和鹽水進行洗滌。用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥並且在真空中蒸發至乾燥後，將獲得的殘餘物從 MeOH (10 mL) 中進行結晶以提供一白色固體 (216 mg)。方法 F; Rt: 1.04 min. m/z : 382.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 精確質量 : 364.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.96 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 2.23 (d, J=2.0 Hz, 6 H), 3.23 - 3.29 (m, 1 H), 7.48 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 7.66 - 7.80 (m, 2 H), 7.95 - 8.04 (m, 1 H), 8.18 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 8.35 (t, J=1.7 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H)。

#### 化合物 **187**



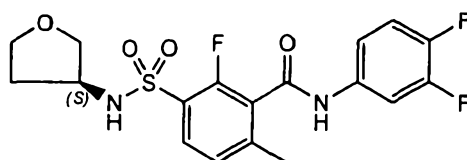
將 2-氟-6-甲基苯甲酸 (10 g, 0.0649 mol) 在 HOAc (300 mL) 中的溶液在包含少量冰的水浴上進行攪拌。在  $\sim 15^{\circ}\text{C}$ ，逐滴添加  $\text{HNO}_3$  (65%, 32.7 mL)。添加後，緩慢加入  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL)。添加後，逐滴加入  $\text{Br}_2$  (3.7 mL)。將硝酸銀 (14.33 g, 0.0844 mol) 在  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) 中的溶液經 30 分鐘的時間逐滴添加。添加後，將該反應混合物在室溫下攪拌 3 小時 30 分鐘。將反應混合物傾倒進  $\text{H}_2\text{O}$  (850 mL) 中，並且添加 EtOAc (300 mL)。將該混合物強力攪拌 5 分鐘。上面兩液體層均從殘餘物中輕輕倒出。將分離的水層與該殘餘物進行合併，並用 EtOAc 萃取。上面兩液體層均從該殘餘物中輕輕倒出。將分離的水層與該殘餘物進行合併，並再次用 EtOAc 萃取。將該等有機層進行合併，用飽和 NaCl 進行洗滌並用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  進行乾燥，過濾出，蒸發並與甲苯進行共蒸發。將獲得的固體殘餘物在少量二異丙醚中進行攪拌，過濾出，用二異丙醚進行洗滌，產生 3-溴-6-氟-2-甲基-苯甲酸 (4 g)。將濾液進行蒸發。將該殘餘物在庚烷中攪拌，過濾出，用庚烷 (3x) 進行洗滌並在  $50^{\circ}\text{C}$  在真空中乾燥，產生 3-溴-6-氟-2-甲基-苯甲酸和 2-氟-6-甲基苯甲酸的混合物 (12 g, 1/0.4 比例)。將 3-溴-6-氟-2-甲基-苯甲酸 (4 g, 0.0172 mol) 分部分地添加到正在進行攪拌的氯磺酸 (25 mL) 中。將產生的溶液在  $115^{\circ}\text{C}$  攪拌 2 小時，在室溫下保留過夜並接下來在  $115^{\circ}\text{C}$  再攪拌 3 小時。允許反應混合物達到室溫並逐滴添加至壓碎的冰 (150 g) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) 的正在進行攪拌的混合物中。將該產物用 EtOAc (2 x) 進行萃取。將該等合併的有機層用鹽水進行洗滌，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  進行乾燥，過濾出並蒸發，產生包含 5-溴-3-氯磺酰基-2-氟-6-甲基-苯甲酸粗制混合物 (4.4 g) ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1.407 g, 0.0133 mol)，溶解在水 (25 mL) 中。

添加(S)-3-胺基四氫呋喃 (2.312 g, 0.0265 mol) 在 THF (20 mL) 中的溶液並將該反應混合物在冰浴上冷卻至 0°C。在 0°C，逐滴添加粗制 5-溴-3-氯磺醯基-2-氟-6-甲基-苯甲酸(4.4 g)在 THF(30 mL) 中的溶液。添加後，將該反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時，並在室溫下攪拌 2 小時。將該混合物濃縮直至剩餘~35 mL，然後放置保持 70 小時。將固體過濾出並用 H<sub>2</sub>O(2x) 進行洗滌。將濾液用 Et<sub>2</sub>O 洗滌。將分離的水層用 1N HCl (30 mL) 進行酸化並將該產物用 2-MeTHF 進行萃取。將分離的水層進一步酸化直至 pH ~ 2 並用 2-MeTHF 進行萃取。將該有機層用鹽水進行洗滌，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥並過濾，產生粗制 5-溴-2-氟-6-甲基-3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸 (6.5 g)。在 N<sub>2</sub> 氣氛下，向粗制 5-溴-2-氟-6-甲基-3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸 (1.3 g) 在 CH<sub>3</sub>CN (30 mL) 中的正在進行攪拌的溶液裡相繼添加三乙胺 (1.42 mL, 0.0102 mol)、3,4-二氟苯胺 (0.446 mL, 4.42 mmol) 和 HATU (1.55 g, 4.08 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將揮發物進行蒸發並將獲得的殘餘物藉由矽膠層析 (庚烷-EtOAc 100/0 至 0/100) 進行純化，產生化合物 **187** (0.45 g)。不純的部分進一步藉由製備型 HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30 x 150 mm, 流動相: 在水中的 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 溶液, CH<sub>3</sub>CN) 進行純化，產生更多的化合物 **187** (0.048 g)

方法 F; Rt: 1.06 min. m/z: 491.0 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 492.0。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.66 - 1.76 (m, 1 H), 1.94 - 2.05 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.43 (dd, J=8.9, 4.5 Hz, 1 H), 3.58 - 3.65 (m, 1 H), 3.68 (dd, J=8.9, 6.3 Hz, 1 H), 3.71 - 3.78 (m, 1 H), 3.83 - 3.92 (m, 1 H),

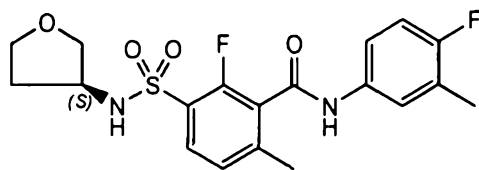
7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 1 H), 7.85 (ddd,  $J=12.8, 7.5, 2.4$  Hz, 1 H), 8.02 (d,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 11.09 (s, 1 H)

# 化合物 188



將化合物 **187** (0.45 g, 0.912 mmol) 溶解在 MeOH (20 mL) 和 THF (30 mL) 中。向產生的溶液裡添加三乙胺 (0.254 mL, 1.82 mmol) 並將該混合物在氬氣氛下在室溫下與 10% Pd/C (0.2 g) 進行攪拌。3 小時後，將催化劑在矽藻土上過濾出，並用 MeOH (3x) 和 THF (1x) 進行洗滌。將揮發物在真空中去除並將獲得的殘餘物溶解在熱 MeOH (10 mL) 中並添加熱 H<sub>2</sub>O (10 mL)。體積濃縮至 ~15 mL 並放置保持 1 小時。將沈澱的產物過濾出，用 H<sub>2</sub>O (3x) 洗滌並在 50°C 在真空中進行乾燥，產生化合物 **188** (245 mg)。方法 F; Rt: 0.93 min. m/z: 413.2 (M-H)<sup>+</sup> 精確質量: 414.1。 <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -143.7 - -143.2 (m, 1 F), -137.1 - -136.5 (m, 1 F), -114.8 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 F)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 3.43 (dd,  $J=9.0, 4.6$  Hz, 1 H), 3.57 - 3.70 (m, 2 H), 3.70 - 3.77, (m, 1 H), 3.78 - 3.86 (m, 1 H), 7.35 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.39 - 7.52 (m, 2 H), 7.79 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.87 (ddd,  $J=12.9, 7.5, 2.1$  Hz, 1 H), 8.32 (br. s., 1 H), 11.00 (s, 1 H)。

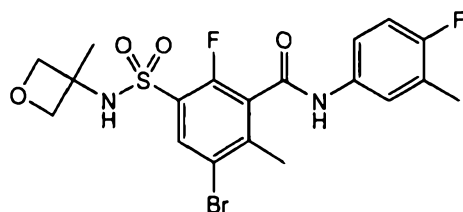
## 化合物 189



化合物 **189** 係如針對化合物 **188** 描述的類似地製備，使用 4-氟-3-甲基苯胺代替 3,4-二氟苯胺。方法 F; Rt: 0.94 min. m/z: 409.2 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 410.1。 <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -122.40 (dtd, J=9.3, 4.6, 4.6, 2.1 Hz, 1 F), -114.96 (d, J=7.2 Hz, 1 F)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 2.24 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.43 (dd, J=8.8, 4.6 Hz, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 1 H), 3.65 - 3.70 (m, 1 H), 3.70 - 3.77 (m, 1 H), 3.78 - 3.86 (m, 1 H), 7.14 (dd, J=9.1 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.63 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=7.9 Hz, 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 10.72 (s, 1 H)。差式掃描量熱法 (從 30°C 到 300°C, 10°C/min):

峰值在 157.0°C

## 化合物 190



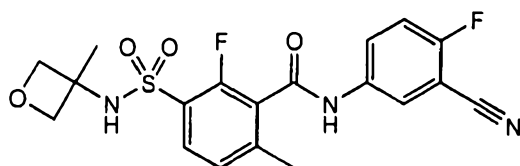
將 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.60 g, 0.0151 mol) 溶解在水中 (25 mL)。添加 3-甲基氧雜環丁-3-胺 (2.63 g, 0.0302 mol) 在 THF (20 mL) 中的溶液並將該反應混合物在冰浴上冷卻至 0°C。在 0°C, 逐滴添加粗制 5-

溴-3-氯磺醯基-2-氟-6-甲基-苯甲酸 (5 g) 在 THF (30 mL) 中的溶液。添加後，將該反應混合物在 0°C 強力攪拌 30 分鐘，並在室溫下攪拌 2 小時。將該等有機揮發物蒸發，並將剩餘的~30 mL 用 Et<sub>2</sub>O (50 mL) 進行洗滌。將分離的水層用 1N HCl (40 mL) 進行酸化並將該產物用 2-MeTHF (2x) 進行萃取。將該等合併的有機層用鹽水進行洗滌，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥，過濾出，蒸發並與 CH<sub>3</sub>CN 進行共蒸發，產生了粗制 5-溴-2-氟-6-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸 (3.6 g) 在 N<sub>2</sub> 氣氛下，向粗制 5-溴-2-氟-6-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸 (0.72 g, 0.00188 mol) 在 CH<sub>3</sub>CN (15 mL) 中的溶液裡相繼添加 NEt<sub>3</sub> (0.786 mL, 0.00565 mol)、4-氟-3-甲基苯胺 (0.313 g, 0.00245 mol) 和 HATU (0.86 g, 0.00226 mol)。將反應混合物在室溫下攪拌 20 小時。添加更多的 4-氟-3-甲基苯胺 (0.1 g) 和 HATU (0.3 g) 並且該反應繼續 20 小時。將揮發物進行蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析 (庚烷-EtOAc 100/0 至 0/100) 進行純化。將所希望的部分進行合併並且蒸發。將該殘餘物在二異丙醚中進行攪拌，過濾出，用二異丙醚 (3x) 進行洗滌，並在 50°C 乾燥，產生化合物 **190** (0.38 g)。m/z: 486.9 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 488.0。  
<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -122.15 - -121.89 (m, 1 F), -116.05 (d, J=6.4 Hz, 1 F)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.47 (s, 3 H), 2.25 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 4.22 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.62 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 7.16 (dd, J=9.2 Hz, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.61 (dd, J=6.9, 2.3 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.86 (br. s., 1 H), 10.81 (s, 1 H)

**2-氟-6-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸之合成**

在氬氣氛下在室溫，將 5-溴-2-氟-6-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸 (0.9 g) 和三乙胺 (0.98 mL, 7.1 mmol) 在 MeOH (30 mL) 中的溶液與 Pd/C 10% (0.1 g) 進行攪拌。在計算量的氬被吸收後，將催化劑過濾出。將該濾液在真空中濃縮，並與 CH<sub>3</sub>CN 進行共蒸發。按照這樣使用獲得的包含 2-氟-6-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸的殘餘物。方法 F；Rt：0.38 min. m/z：302.0 (M-H)<sup>-</sup>精確質量：303.1。

化合物 **191**



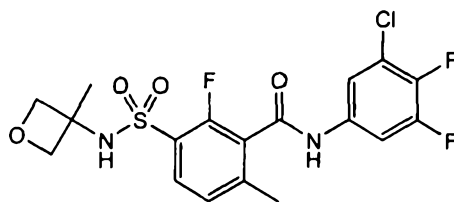
在  $N_2$  氣氛下，將三乙胺（0.206 mL，0.00149 mol）添加到正在進行攪拌的 2-氟-6-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸（0.15 g，0.000495 mol）和  $CH_3CN$ （10 mL）的混合物中。向產生的溶液裡添加 HATU（0.207 g，0.545 mmol）。攪拌 5 分鐘後，添加 5-胺基-2-氟苯甲腈（79.9 mg，0.569 mmol），並將該反應混合物在室溫下攪拌 20 小時。接著該反應在  $50^\circ C$  繼續 4 小時。將揮發物進行蒸發並將獲得的殘餘物溶解在  $CH_2Cl_2$ （2.5 mL）中並藉由矽膠層析（庚烷-EtOAc 100/0 至 0/100）進行純化，隨後藉由使用  $CH_2Cl_2$ -MeOH 100/0 至 98/2 作為洗脫液進行再純化。將所希望的部分進行合併並且蒸發，並且與 EtOAc 進行共蒸發。將該殘餘物在  $50^\circ C$  在真空中進一步乾燥，產生化合物 **191**（63 mg）。方法 F； $R_t$ ：0.88 min.  $m/z$ ：420.1 (M-H)<sup>-</sup>精確質量：421.1。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.46 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 4.19 (d,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 4.62 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 7.36 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.58 (t,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.80 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.96 (ddd,  $J=9.1, 4.8, 2.8$  Hz, 1 H), 8.22 (dd,  $J=5.7, 2.6$  Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 11.16 (s, 1 H).  $^{19}F$  NMR (377 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm -115.10 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 F), -113.61 (dt,  $J=8.9, 5.2$  Hz, 1 F)。



### 3-氯-4,5-二氟-苯胺之合成

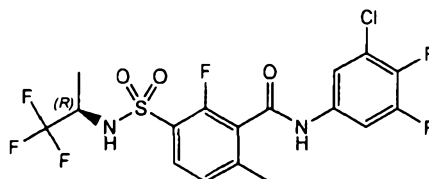
在 50°C 將 3-氯-4,5-二氟苯甲酸(從 astatech 公司商購, 25.5 g, 0.132 mol) 溶解在三級丁醇中(200 mL)。添加 Et<sub>3</sub>N(20.2 mL, 0.146 mol)。緩慢添加疊氮化磷酸二苯酯(30.0 mL, 0.139 mol), 並將該反應混合物攪拌並回流 18 小時。將揮發物進行蒸發, 並與 EtOAc 進行共蒸發。將該殘餘物在 Et<sub>2</sub>O(300 mL)/飽和 NaHCO<sub>3</sub>(300 mL)/H<sub>2</sub>O(50 mL) 中攪拌 15 分鐘。將該分離的有機層用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥, 過濾出並且進行蒸發。將該固體殘餘物在二異丙醚中(20 mL) 進行攪拌, 過濾出, 用二異丙醚(3 x) 進行洗滌並在 50°C 進行乾燥, 產生 N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)胺基甲酸三級丁酯(8.5 g)。將該濾液在真空中濃縮。將該殘餘物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)+庚烷(20 mL) 中進行攪拌, 過濾出, 並用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-庚烷 1/1(2x) 和庚烷(2x) 進行洗滌, 並在 50°C 在真空中乾燥, 產生更多的 N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)胺基甲酸三級丁酯, 11.8 g, 將 N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)胺基甲酸三級丁酯(8.5 g, 0.0322 mol) 分部分添加到正在進行攪拌的 HCl(40 mL, 0.16 mol, 4 M 在二噁呋喃中) 裡。將該混合物在室溫下攪拌 2 小時, 然後放置保持 65 小時。再繼續攪拌 2 小時。將形成的沈澱過濾出, 用二噁呋喃(4 x) 進行洗滌, 並在 50°C 在真空中進行乾燥, 產生 3-氯-4,5-二氟-苯胺鹽酸鹽(5.95 g)。將 3-氯-4,5-二氟-苯胺鹽酸鹽(1 g, 0.005 mol)、NaOH(1M 在 H<sub>2</sub>O 中, 10 mL, 0.01 mol) 和甲苯(15 mL) 的混合物在室溫下攪拌 1 小時。將該分離的有機層用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥, 過濾出並且進行蒸發。按照這樣使用獲得的 3-氯-4,5-二氟-苯胺(0.81 g)。

化合物 **192**



化合物 **192** 係如針對化合物 **191** 描述的類似地製備，使用 3-氯-4,5-二氟-苯胺鹽酸鹽代替 5-胺基-2-氟苯甲腈。<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -144.93 (br. s., 1 F), -134.02 - -133.17 (m, 1 F), -115.09 (d, J=7.9 Hz, 1 F). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.45 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 4.18 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.71 - 7.83 (m, 3 H), 8.64 (br. s., 1 H), 11.14 (br. s., 1 H)。方法 F; Rt: 1.05 min. m/z: 447.1 (M-H)<sup>+</sup>精確質量: 448.0。

化合物 **193**

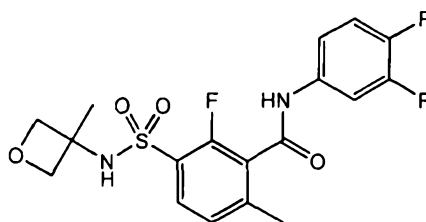


將草醯氯 (12.3 mL, 0.143 mol) 逐滴添加到 5-溴-3-氯磺醯基-2-氟-6-甲基-苯甲酸 (9.5 g) 和 DMF (0.111 mL) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 中的正在進行攪拌的溶液裡。添加後，將該反應混合物在室溫下攪拌 2 小時 30 分鐘。將該揮發物在真空中去除，並與甲苯進行共蒸發。按照這樣使用獲得的包含 5-溴-3-氯磺醯基-2-氟-6-甲基-苯甲醯氯的殘餘物。在 N<sub>2</sub> 流下，將 5-溴-3-氯磺醯基-2-氟-6-甲基-苯甲醯氯 (1.75 g) 在甲苯 (20 mL) 中的溶液在回流下攪拌。逐滴添加 3-氯-4,5-二氟苯胺 (0.818 g, 0.005 mol) 在甲苯 (10 mL) 中的溶液。添加後，

將該反應混合物回流 45 分鐘，然後允許達到室溫，並放置保持 18 小時。將沈澱 (0.51 g) 過濾出，用甲苯 (2 x) 進行洗滌，並在 50°C 在真空中乾燥。在 N<sub>2</sub> 氣氛下，將 (R)-1,1,1-三氟-2-丙胺 (0.181 g, 0.0016 mol) 溶解在 CH<sub>3</sub>CN (5 mL) 中。添加 5-溴-3-[(3-氯-4,5-二氟-苯基)胺基甲醯基]-2-氟-4-甲基-苯磺醯氯 (0.51 g)，然後是 DIPEA (0.461 mL, 0.00267 mol)。將該混合物在 80°C 在密封管中攪拌 20 小時。允許該反應混合物達到室溫並放置保持 2 小時。將該混合物進行過濾並將濾液蒸發。將該殘餘物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中，並藉由矽膠層析 (庚烷-EtOAc 100/0 至 0/100) 進行純化。將包含所希望的化合物的部分進行合併並蒸發，並且與 EtOH 進行共蒸發，產生粗制 5-溴-N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-2-氟-6-甲基-3-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]苯甲醯胺] (0.12 g)。向 5-溴-N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-2-氟-6-甲基-3-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]苯甲醯胺] (0.1 g) 在 EtOH (11 mL) 中的溶液裡添加 H<sub>2</sub>O (3.5 mL)，然後是 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水性飽和溶液 (1.25 mL) 並且接下來是四(三苯基膦)合鈮(0) (26.1 mg, 0.023 mmol)。將該混合物藉由微波輻射在 150°C 攪拌 45 分鐘。將該反應混合物與類似反應混合物 (從 20 mg 5-溴-N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-2-氟-6-甲基-3-[[[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]胺磺醯基]苯甲醯胺起始) 合併並允許達到室溫並放置保持 15 分鐘。將該上層藉由分液漏斗的手段進行分離，並進行蒸發。將獲得的殘餘物藉由矽膠層析 (庚烷-EtOAc 100/0 至 0/100，還有 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 100/0 至 98/2) 進行純化，接下來藉由製備型 HPLC (固定相: RP Vydac Denali C18 - 10μm, 200g, 5cm)，流動相: 在水中的 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 溶液, CH<sub>3</sub>CN) 進行分離，產生化合物 **193**

(11.4 mg)。方法 F; Rt: 1.17 min.  $m/z$ : 473.0 (M-H)<sup>+</sup> 精確質量: 474.0。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 4.00-4.15 (m, 1 H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.82 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 9.00 (br. s., 1 H), 11.13 (s, 1 H)。  
<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -145.3 to -144.5 (m, 1 F), -134.4 to -132.8 (m, 1 F), -114.9 (br. s., 1 F), -76.0 (d, J=7.2 Hz, 3 F)。

#### 化合物 194

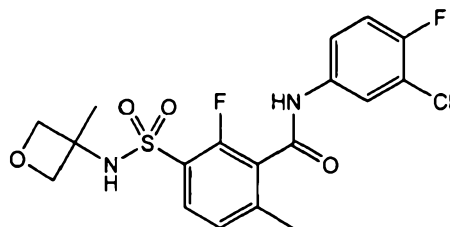


將 2-氟-6-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸 (0.15 g, 0.473 mmol) 溶解在 DMF (5 mL) 中，並將三乙胺 (0.2 mL) 和 HATU (233 mg, 0.61 mmol) 添加到該反應混合物中。將該反應混合物攪拌 10 分鐘並添加 3,4-二氟苯胺 (123 mg, 0.945 mmol)。將該反應混合物在室溫下攪拌 42 小時。將該反應混合物傾倒在冰水中 (50 mL)。將該混合物用 Me-THF (3 x 20 mL) 進行萃取。將該等合併的有機萃取物用鹽水進行洗滌，用 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 乾燥並濃縮。將該殘餘物使用矽膠柱層析(在庚烷中的乙酸乙酯從 0 到 100% 以及在二氯甲烷中的甲醇從 0 到 2%) 進行純化，產生呈白色粉末的化合物 **194** (79 mg)，其在真空烘箱中乾燥過夜。

方法 F; Rt: 0.94 min.  $m/z$ : 413.2 (M-H)<sup>+</sup> 精確質量: 414.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.45 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 4.18 (d, J=6.6

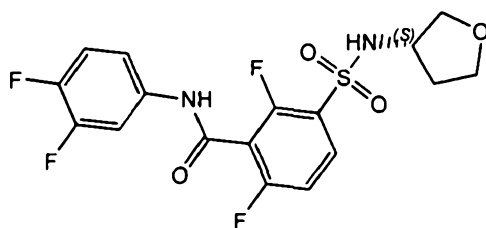
Hz, 2 H), 4.62 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 7.35 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 2 H), 7.79 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.87 (ddd,  $J=12.9, 7.4, 2.0$  Hz, 1 H), 8.64 (br. s., 1 H), 11.00 (s, 1 H)

### 化合物 195



化合物 **195** (98 mg) 係如針對化合物 **194** 描述的類似地製備，使用 3-氯-4-氟苯胺代替 3,4-二氟苯胺。方法 F； $R_t$ : 0.99 min.  $m/z$ : 429.1 (M-H)<sup>+</sup> 精確質量: 430.1。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.45 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 4.18 (d,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 4.62 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 7.35 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.45 (t,  $J=9.0$  Hz, 1 H), 7.60 (ddd,  $J=9.0, 4.3, 2.5$  Hz, 1 H), 7.79 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.02 (dd,  $J=6.8, 2.6$  Hz, 1 H), 8.63 (br. s., 1 H), 10.99 (s, 1 H)

### 化合物 196

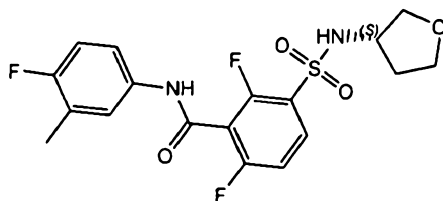


將碳酸鈉 (2.07 g, 19.48 mmol) 溶解在蒸餾水 (30 mL) 中。立即向此添加(S)-3-胺基四氫呋喃 (3.4 g, 38.97 mmol) 隨後是 THF (30 mL)。將獲得的溶液進行攪拌並在冰浴中冷卻。將 3-(氯磺醯基)-2,6-

二氟苯甲酸 (5 g, 19.48 mmol) 溶解在 THF (40 mL) 中並將此逐滴添加到正在進行攪拌的溶液中。將產生的混合物攪拌 30 分鐘同時繼續冷卻。然後將該混合物在室溫下攪拌 3 小時。將該混合物在真空中進行濃縮直至僅剩餘水。添加水 (20 mL) 並將該混合物用 HCl (1M/水性; 40 mL) 進行酸化。將此用 Me-THF (3 x 50 mL) 進行萃取。將該等合併的有機物用鹽水 (50 mL) 進行洗滌, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥, 過濾並在真空中濃縮以產生呈黃色粉末的 2,6-二氟-3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸 (5.9 g)。方法 F; Rt: 0.33 min. m/z: 306.0 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 307.0。將 2,6-二氟-3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸 (1 g, 2.99 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲醯胺 (5mL) 中。添加 HATU (1.42 g, 3.74 mmol) 隨後是二異丙基乙胺 (1.55 mL, 8.98 mmol)。將產生的混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。然後添加 3,4-二氟苯胺 (0.77 g, 5.99 mmol)。將產生的混合物攪拌 24 小時並且接下來傾倒入水 (50 mL) 中並用 Me-THF (3 x 50 mL) 進行萃取。將該等合併的有機物用鹽水洗滌, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並在真空中濃縮。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析使用梯度洗脫液 (從庚烷至 EtOAc (100 : 0 至 0 : 100)) 進行純化。在真空中將所希望的部分進行濃縮, 並且在 55°C 在真空烘箱中乾燥 24 小時, 產生化合物 **196**。方法 F; Rt: 0.92 min. m/z: 417.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 418.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.64 - 1.79 (m, 1 H), 1.92 - 2.07 (m, 1 H), 3.43 (dd, J=9.0, 4.6 Hz, 1 H), 3.56 - 3.79 (m, 3 H), 3.80 - 3.92 (m, 1 H), 7.32 - 7.43 (m, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 2 H), 7.84 (ddd, J=12.7, 7.4, 2.5 Hz, 1 H), 8.01 (td, J=8.6, 6.2 Hz, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 11.21 (br. s., 1 H)

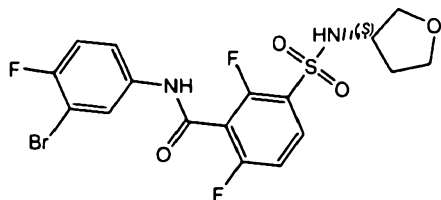
化合物 **197** 至 **201** 係如針對化合物 **196** 描述地製備，使用相應的苯胺代替 3,4-二氟苯胺：

### 化合物 **197**



使用 4-氟-3-甲基苯胺作為苯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.64 - 1.76 (m, 1 H), 1.91 - 2.05 (m, 1 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.42 (dd, J=8.9, 4.7 Hz, 1 H), 3.56 - 3.78 (m, 3 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 7.16 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 2 H), 7.60 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.97 (td, J=8.6, 6.2 Hz, 1 H), 8.49 (br. s, 1 H), 10.93 (s, 1 H)。方法 F，Rt：0.93 min. m/z：413.2 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：414.1

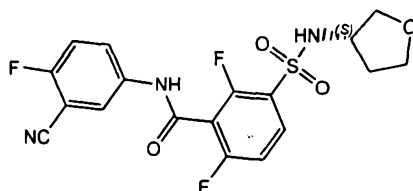
### 化合物 **198**



使用 3-溴-4-氟苯胺作為苯胺。方法 G，Rt：1.74 min. m/z：478.8 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：480.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.93 - 2.05 (m, 1 H), 3.43 (dd, J=9.0, 4.6 Hz, 1 H), 3.57 - 3.78 (m, 3 H), 3.80 - 3.89 (m, 1 H), 7.43 (t, J=8.7 Hz, 1 H), 7.49 (m, J=8.7, 8.7 Hz, 1 H), 7.61 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.00 (td, J=8.6, 6.2 Hz, 1

H), 8.11 (dd,  $J=6.3, 2.5$  Hz, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 11.19 (br. s., 1 H)

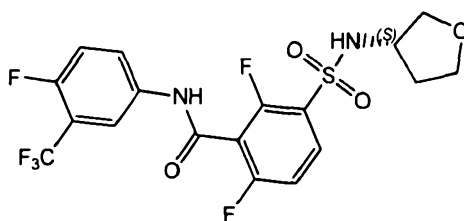
### 化合物 199



使用 5-胺基-2-氟苯甲腈作為苯胺

方法 G, Rt: 1.56 min.  $m/z$ : 423.9 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 425.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.65-1.80 (m, 1 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 3.43 (dd,  $J=9.0, 4.6$  Hz, 1 H), 3.57 - 3.78 (m, 3 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 7.49 (t,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.59 (t,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.94 (ddd,  $J=9.2, 4.8, 2.6$  Hz, 1 H), 8.02 (td,  $J=8.6, 6.2$  Hz, 1 H), 8.19 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 11.37 (br. s., 1 H)。

### 化合物 200



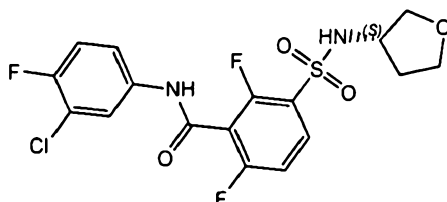
使用 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺作為苯胺

方法 F; Rt: 1.02 min.  $m/z$ : 467.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 468.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.72 (ddt,  $J=12.6, 7.2, 5.6, 5.6$  Hz, 1 H), 1.93 - 2.08 (m, 1 H), 3.43 (dd,  $J=9.0, 4.6$  Hz, 1 H), 3.58 - 3.79 (m, 3 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 7.49 (t,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.58 (t,  $J=9.7$  Hz, 1 H),



7.93 (s, 1 H), 8.02 (td, J=8.6, 6.2 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 11.35 (br. s., 1 H)

# 化合物 201

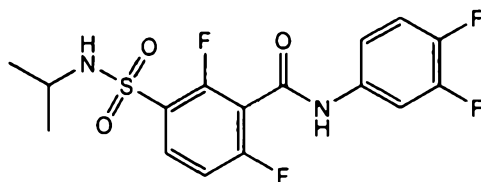


使用 3-氯-4-氟苯胺作為苯胺。

方法 F，Rt：0.97 min. m/z：433.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：434.0。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.72 (ddt, J=12.5, 7.2, 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 1.92 - 2.12 (m, 1 H), 3.43 (dd, J=8.8, 4.6 Hz, 1 H), 3.55 - 3.79 (m, 3 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 7.35 - 7.52 (m, 2 H), 7.53 - 7.67 (m, 1 H), 7.90 - 8.12 (m, 2 H), 8.49 (br. s., 1 H), 11.20 (br. s., 1 H)

化合物 202 和 203 係如針對化合物 196 描述的類似地製備，使用異丙胺代替(S)-3-胺基四氫呋喃並且針對化合物 203，使用 3-(三氟甲基)苯胺代替 3,4-二氟苯胺。

# 化合物 202

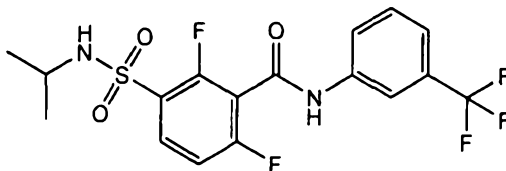


方法 G，Rt：1.80 min. m/z：388.9 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：390.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.03 (d, J=6.6 Hz, 8 H),

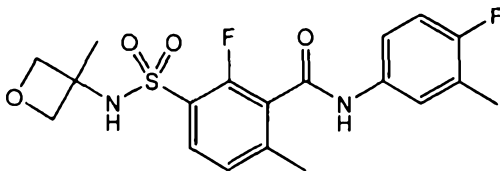
3.34 - 3.46 (m, 1 H), 7.36 - 7.53 (m, 3 H), 7.84 (ddd,  $J=12.7, 7.4, 2.5$  Hz, 1 H), 8.00 (td,  $J=8.6, 6.2$  Hz, 1 H), 8.09 (br. s., 1 H), 11.20 (br. s., 1 H)

### 化合物 203



方法 G,  $R_t$ : 1.82 min.  $m/z$ : 421.1 ( $M-H$ )<sup>-</sup> 精確質量: 422.1。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.04 (d,  $J=6.6$  Hz, 6 H), 3.34 - 3.46 (m, 1 H), 7.47 (t,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.65 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.87 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 8.01 (td,  $J=8.6, 6.2$  Hz, 1 H), 8.11 (d,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 11.32 (s, 1 H)。

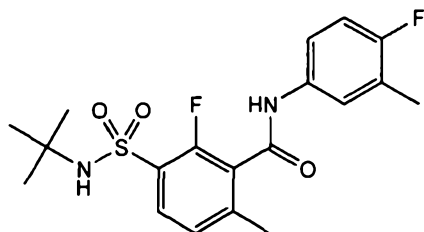
### 化合物 204



化合物 204 (0.19 g) 的製備係從化合物 190 (0.34 g) 起始的，類似於如針對化合物 187 至化合物 188 的轉變的描述。化合物 204 從 Et<sub>2</sub>O 中結晶，過濾出，用 3x Et<sub>2</sub>O 進行洗滌並在 50°C 在真空中進行乾燥。方法 F;  $R_t$ : 0.94 min.  $m/z$ : 409.1 ( $M-H$ )<sup>-</sup> 精確質量: 410.1。  
 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.46 (s, 3 H), 2.24 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 4.18 (d,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 4.62 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H),

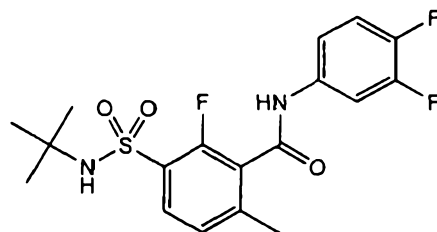
7.14 (dd,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.63 (dd,  $J=7.0, 2.2$  Hz, 1 H), 7.77 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.61 (br. s., 1 H), 10.72 (s, 1 H)。

### 化合物 205



3-(三級丁基胺磺醯基)-2-氟-6-甲基-苯甲酸係如針對 2-氟-6-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸描述的類似地製備，使用三級丁胺代替 3-甲基氧雜環丁-3-胺。化合物 **205** 係如針對化合物 **194** 描述的類似地製備，使用 4-氟-3-甲基苯胺代替 3,4-二氟苯胺並從 3-(三級丁基胺磺醯基)-2-氟-6-甲基-苯甲酸（代替 2-氟-6-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸）起始。方法 F； $R_t$ : 1.08 min.  $m/z$ : 395.2 ( $M-H$ )<sup>-</sup> 精確質量: 396.1。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (s, 9 H), 2.24 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 7.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.30 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.50 (ddd,  $J=9.0, 4.7, 2.3$  Hz, 1 H), 7.64 (dd,  $J=6.9, 2.3$  Hz, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 2 H), 10.70 (br. s, 1 H)。

### 化合物 206



化合物 **206** 係如針對化合物 **194** 描述的類似地製備，從 3-(三級丁基胺磺醯基)-2-氟-6-甲基-苯甲酸（代替 2-氟-6-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸）起始。方法 F；Rt：1.08 min. m/z：399.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：400.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (s, 9 H), 2.31 (s, 3 H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 2 H), 7.76 - 7.82 (m, 2 H), 7.88 (ddd, J=13.0, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 10.97 (br. s., 1 H)

#### 6-氯-2-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸和 2-氯-6-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸之合成

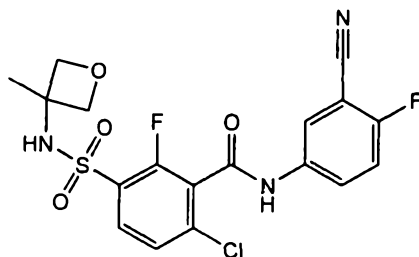
用氯磺酸 (10 mL, 150.44 mmol) 對 2-氯-6-氟苯甲酸 (2 g, 11.46 mmol) 進行處理並將此加熱至 100°C 並攪拌 5 小時。將產生的混合物冷卻至室溫並逐滴添加至冰水 (1 升)。然後用二氯甲烷 (2 x 500 mL) 對其進行萃取。將該等合併的有機物用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 進行乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生呈淺黃色粉末的 2-氯-3-氯磺醯基-6-氟-苯甲酸和 6-氯-3-氯磺醯基-2-氟-苯甲酸 (3.1 克) 的同分異構混合物，其按照這樣使用。方法 F, Rt: 0.47 min 和 0.49 min m/z: 270.9 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：271.9。將碳酸鈉 (1.21 g, 11.4 mmol) 溶解在蒸餾水 (22 mL) 中。立即向此添加 3-甲基-3-氧雜環丁胺 (1.19 g, 13.68 mmol) 隨後是 THF (20 mL)。將獲得的溶液進行攪拌並在冰浴中冷卻。將 2-氯-3-氯磺醯基-6-氟-苯甲酸和 6-氯-3-氯磺醯基-2-氟-苯甲酸 (3.1 g,

11.4 mmol) 的同分異構混合物溶解在 THF (30 mL) 中並將此逐滴添加到正在進行攪拌的溶液中。將產生的混合物攪拌 30 分鐘同時繼續冷卻。然後將該混合物在室溫下攪拌 3 小時。將該混合物在真空中進行濃縮直至僅剩餘水。

然後添加水 (20 mL) 並將該混合物用 HCl (46 mL, 1M/水性) 進行酸化。將此用 Me-THF (3 x 50 mL) 進行萃取。將該等合併的有機物用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物進行純化，並將異構物使用製備型 HPLC (固定相: Uptisphere C18 ODB-10 μm, 200 g, 5 cm, 流動相: 在水中的 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 溶液, MeOH) 進行分離，產生呈白色粉末的 6-氯-2-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸。方法 G, Rt: 0.40 min. m/z: 322.0 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 323.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 4.15 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.73 (m, 5 H)。

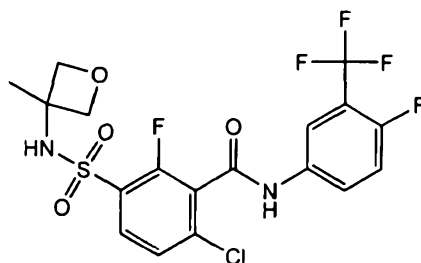
以及呈白色粉末的 2-氯-6-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸。方法 G, Rt: 0.34 min. m/z: 321.9 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 323.0 化合物 **207** 至 **210** 係如針對化合物 **196** 描述的類似地製備，使用 6-氯-2-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸代替 2,6-二氟-3-[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸並且相應的苯胺代替 3,4-二氟苯胺。

## 化合物 **207**



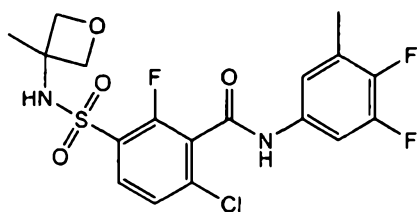
使用 5-胺基-2-氟苯甲腈作為苯胺。方法 F，Rt：0.92 min. m/z：440.0 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：441.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46 (s, 2 H), 4.21 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.59 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.89 - 7.99 (m, 2 H), 8.18 (dd, J=5.6, 2.8 Hz, 1 H), 8.93 (br. s, 1 H), 11.37 (br. s., 1 H)

#### 化合物 208



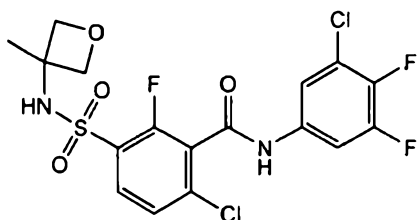
使用 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺作為苯胺。方法 F，Rt：1.06 min. m/z：483 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：484.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46 (s, 2 H), 4.20 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.58 (t, J=9.9 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.94 (m, J=8.1, 8.1 Hz, 2 H), 8.07 - 8.25 (m, 1 H), 8.91 (br. s, 1 H), 11.34 (br. s., 1 H)

#### 化合物 209



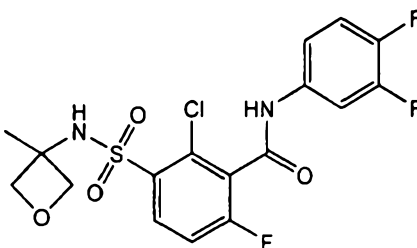
使用 3,4-二氟-5-甲基-苯胺作為苯胺。方法 F，Rt：1.03 min. m/z：  
447.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：448.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  
1.45 (s, 3 H), 2.30 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 4.20 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.61 (d,  
J=6.2 Hz, 2 H), 7.32 (m, J=5.9 Hz, 1 H), 7.54 - 7.69 (m, 2 H), 7.91 (t,  
J=8.3 Hz, 1 H), 8.92 (br. s, 1 H), 11.09 (br. s, 1 H)

#### 化合物 210



使用 3-氯-4,5-二氟-苯胺鹽酸鹽作為苯胺。方法 F，Rt：1.07 min. m/z：  
467.0 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：468.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  
1.45 (s, 3 H), 4.20 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.64 (d,  
J=8.6 Hz, 1 H), 7.67 - 7.79 (m, 2 H), 7.93 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 9.08 (br. s,  
1 H), 11.34 (br. s., 1 H)

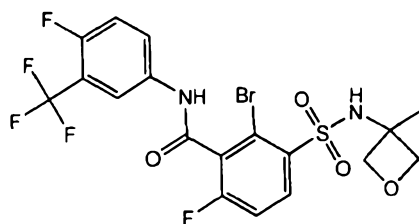
#### 化合物 211



化合物 **211** 係如針對化合物 **196** 描述的類似地製備，使用 2-氯-6-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸代替 2,6-二氟-3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸。方法 F, Rt: 0.94 min. m/z : 433.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量 : 434.0。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46 (s, 3 H), 4.20 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.62 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 7.30 - 7.43 (m, 1 H), 7.43 - 7.54 (m, 1 H), 7.61 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 7.84 (ddd, J=12.7, 7.4, 2.3 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 8.75 (br. s, 1 H), 11.18 (br. s, 1 H)。

2-溴-6-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸和 6-溴-2-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸係如針對 2-氯-6-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸和 6-氯-2-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸描述的類似地製備，從 2-溴-6-氟苯甲酸（代替 2-氯-6-氟苯甲酸）起始。

## 化合物 **212**



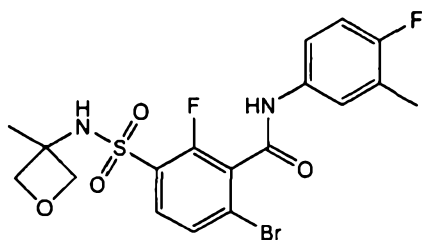
化合物 **212** 係如針對化合物 **196** 描述的類似地製備，使用 2-溴-6-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸代替 2,6-二氟-3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸並且 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺代替 3,4-二氟苯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.48 (s, 3 H), 4.20 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.64 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.57 (t, J=9.7 Hz,



1 H), 7.65 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 7.93 (dt, J=8.4, 3.7 Hz, 1 H), 8.08 - 8.31 (m, 2 H), 8.70 (br. s., 1 H), 11.29 (br. s., 1 H)。

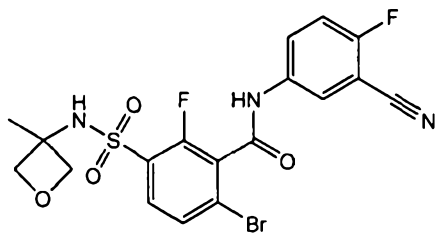
化合物 **213** 至 **216** 係如針對化合物 **196** 描述的類似地製備，使用 6-溴-2-氟-3-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺磺醯基]苯甲酸代替 2,6-二氟-3-[[[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺磺醯基]苯甲酸，相應的苯胺代替 3,4-二氟苯胺。

### 化合物 **213**



使用 4-氟-3-甲基苯胺作為苯胺。方法 F，Rt：0.99 min. m/z：473.0 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：474.0。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46 (s, 3 H), 2.25 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 4.20 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.62 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.16 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 1 H), 7.60 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.68 - 7.93 (m, 2 H), 8.65 (br. s, 1 H), 10.82 (br. s, 1 H)。

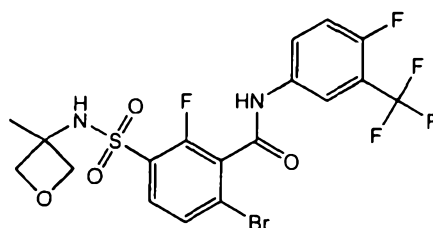
### 化合物 **214**



使用 5-胺基-2-氟苯甲腈作為苯胺。方法 F，Rt：0.92 min. m/z：484.0

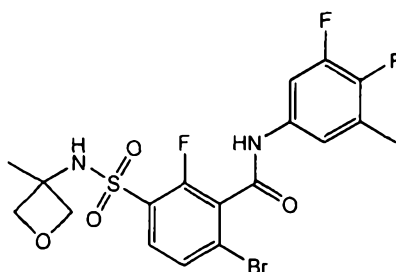
(M-H)<sup>-</sup> 精確質量：485.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.39 - 1.55 (m, 3 H), 4.20 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 7.59 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.77 - 7.89 (m, 2 H), 7.95 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.90 (br. s, 1 H), 11.34 (br. s., 1 H)。

### 化合物 215



使用 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺作為苯胺。方法 F，Rt：1.07 min. m/z：527.0 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：528.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46 (s, 3 H), 4.20 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.58 (t, J=9.8 Hz, 1 H), 7.74 - 7.89 (m, 2 H), 7.90 - 7.98 (m, 1 H), 8.16 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1 H), 8.84 (br. s, 1 H), 11.31 (br. s., 1 H)。

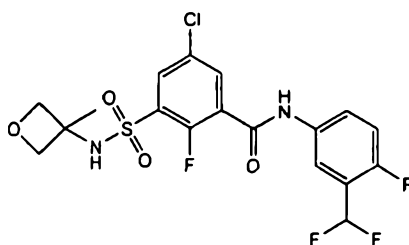
### 化合物 216



使用 3,4-二氟-5-甲基-苯胺作為苯胺。方法 F，Rt：1.03 min. m/z：491.0 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：492.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46 (s, 3 H), 2.30 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 4.20 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.61 (d,

$J=6.4$  Hz, 2 H), 7.32 (m,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 7.61 (ddd,  $J=12.3, 6.9, 2.6$  Hz, 1 H), 7.72 - 7.89 (m, 2 H), 8.86 (br. s., 1 H), 11.07 (br. s., 1 H)。

### 化合物 217



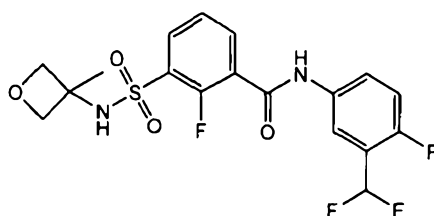
將 3-(二氟甲基)-4-氟-苯胺 (1.02 mL, 8.58 mmol) 在乾甲苯 (10 mL) 中的溶液逐滴添加到 (經 15 分鐘) 5-氯-3-氯磺醯基-2-氟-苯甲醯氯 (2500 mg, 8.576 mmol) 在乾甲苯 (100 mL) 中的回流溶液裡。添加後，將該反應混合物在回流下攪拌 1 小時。在氮氣氛下在攪拌的同時將該反應混合物冷卻至室溫。使用包含 5-氯-3-[[3-(三氟甲基)-4-氟-苯基]胺基甲醯基]-2-氟-苯磺醯氯的棕色溶液而不經進一步純化。在室溫下，將 3-甲基-3-氧雜環丁胺 (580 mg, 6.66 mmol) 逐滴添加至上述溶液裡。然後將  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.10 mL 15.14 mmol) 逐滴添加至該反應混合物中並在室溫下將該反應混合物攪拌 45 分鐘。將溶劑進行蒸發，並且將殘餘物吸收在 EtOAc 中。將 HCl (0.5 N, 30 mL) 添加到該反應混合物中並將各層進行分離。將該有機層再次用 NaOH (0.5 N, 30 mL) 進行洗滌。

將該有機層用  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥並進行蒸發。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析 (洗脫液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  100:0  $\rightarrow$  95:5) 進行純化，產生化合物 217 (1.8 g)。 $^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.45 (s, 3 H) 4.23 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H) 4.63 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H) 7.27 (t,  $J=54.3$  Hz, 1 H)

7.43 (t,  $J=9.7$  Hz, 1 H) 7.83 (dt,  $J=8.1, 4.0$  Hz, 1 H) 7.95 (dd,  $J=5.9, 2.6$  Hz, 1 H) 8.04 (dd,  $J=6.0, 2.4$  Hz, 1 H) 8.13 (dd,  $J=5.3, 2.7$  Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 10.98 (s, 1 H)

方法 F,  $R_t$ : 1.03 min.  $m/z$ : 465.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 466.0。

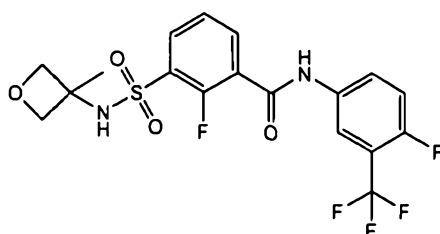
### 化合物 218



在氬氣氛下在室溫下，將 Pd/C (10%) (716 mg) 懸浮在化合物 217 (345 mg, 0.673 mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (0.467 mL) 在 MeOH (100 mL) 中的溶液裡。接下來在室溫下在氬氣氛下將該反應混合物進行攪拌直至等量的氬被吸收。將該反應混合物在矽藻土上進行過濾並將溶劑蒸發。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 100:0 → 95:5) 進行純化，產生呈白色固體的化合物 **218** (206 mg)，在真空中在 50°C 進行乾燥。

<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.44 (s, 3 H) 4.19 (d,  $J=6.6$  Hz, 2 H) 4.63 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H) 7.26 (t,  $J=54.3$  Hz, 1 H) 7.42 (t,  $J=9.5$  Hz, 1 H) 7.52 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H) 7.86 (dd,  $J=8.1, 3.7$  Hz, 1 H) 7.93 - 8.01 (m, 2 H) 8.06 (dd,  $J=6.4, 2.4$  Hz, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 10.92 (s, 1 H). Method F,  $R_t$ : 0.92 min.  $m/z$ : 431.1 (M-H)<sup>-</sup> Exact mass: 432.1。

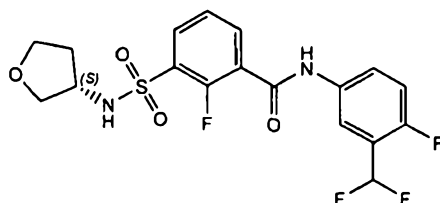
### 化合物 219



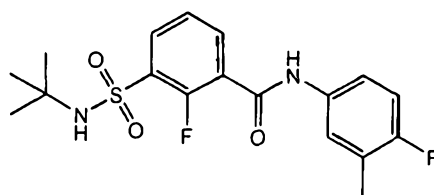
化合物 **219** (828 mg) 係如針對化合物 **217** 和 **218** 描述的類似地製備。使用 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺代替 3-(二氟甲基)-4-氟-苯胺。方法 F, Rt: 1.00 min. m/z: 449.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 450.1。

<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.44 (s, 3 H) 4.19 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 4.62 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 7.53 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 7.57 (t, J=9.9 Hz, 1 H) 7.94 - 8.02 (m, 3 H) 8.20 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 11.02 (s, 1 H)。

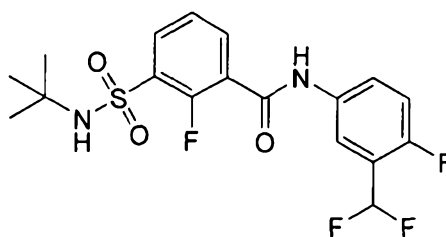
#### 化合物 **220**



化合物 **220** 係如針對化合物 **217** 和 **218** 描述的類似地製備，使用 (S)-3-氨基四氫呋喃代替 3-甲基-3-氧雜環丁胺。方法 F, Rt: 0.90 min. m/z: 431.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 432.1。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 3.43 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 1 H) 3.57 - 3.70 (m, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 3.79 - 3.90 (m, 1 H) 7.26 (t, J=54.2 Hz, 1 H) 7.42 (t, J=9.5 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.81 - 7.88 (m, 1 H) 7.94 - 8.00 (m, 2 H) 8.07 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=6.6 Hz, 1 H) 10.92 (s, 1 H)。

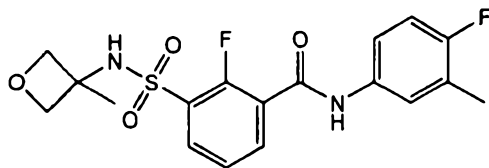
化合物 **221**

化合物 **221** 係如針對化合物 **217** 和 **218** 描述的類似地製備，使用 2-甲基丙-2-胺代替 3-甲基-3-氧雜環丁胺，並且 4-氟-3-甲基-苯胺代替 3-(二氟甲基)-4-氟-苯胺。方法 F，Rt: 1.06 min. m/z: 381.2 (M-H)<sup>+</sup> 精確質量: 382.1。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.15 (s, 9 H) 2.24 (d, J=1.5 Hz, 3 H) 7.15 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.47 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.43 - 7.55 (m, 1 H) 7.65 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1 H) 7.87 (ddd, J=7.8, 6.1, 1.8 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.90 - 7.99 (m, 1 H) 10.63 (s, 1 H)。

化合物 **243**

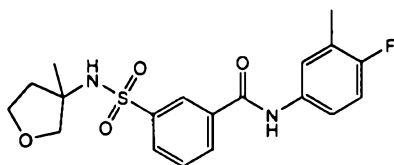
化合物 **243** 係如針對化合物 **217** 和 **218** 描述的類似地製備，使用三級丁胺代替 3-甲基-3-氧雜環丁胺。方法 G，Rt: 1.76 min. m/z: 417.1 (M-H)<sup>+</sup> 精確質量: 418.1。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.15 (s, 9 H) 7.41 (t, J=9.7 Hz, 1 H) 7.26 (t, J=54.5 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.85 (ddd, J=8.6, 4.4, 3.1 Hz, 1 H) 7.88 - 8.01 (m, 3 H) 8.08 (dd, J=6.2, 2.6 Hz, 1 H) 10.90 (s, 1 H)。

## 化合物 222



化合物 222 係如針對化合物 221 描述的類似地製備，使用 3-甲基-3-氧雜環丁胺代替 2-甲基丙-2-胺。方法 F，Rt：0.91 min. m/z：395.1 (M-H)<sup>+</sup> 精確質量：396.1。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.44 (s, 3 H) 2.24 (d, J=1.5 Hz, 3 H) 4.19 (d, J=6.6 Hz, 2 H) 4.62 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 7.15 (t, J=9.3 Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.63 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 2 H) 8.75 (s, 1 H) 10.65 (s, 1 H)。

## 化合物 223

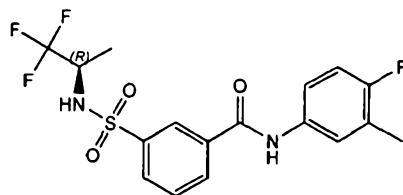


在室溫下，將 3-甲基氧戊環-3-胺鹽酸鹽（165.9 mg，1.21 mmol）添加到 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]-苯磺醯氯（499 mg，1.096 mmol）在乾 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（20 mL）中的溶液裡。然後將 Et<sub>3</sub>N（381 μL）逐滴添加至該反應混合物並在室溫下將該反應混合物攪拌 1 小時。將該反應混合物用 EtOAc（250 mL）稀釋。

添加 HCl 0.5 N（50 mL）並將各層進行分離。將該有機層再次用 NaOH 0.5 N（30 mL）進行洗滌。將該有機層用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥並蒸發。將獲得的殘餘物藉由矽膠柱層析（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：MeOH 100:0 -> 95：5）

以及藉由製備型 HPLC( 固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10  $\mu\text{m}$  , 30 x 150 mm), 流動相: 在水中的 0.25%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  溶液, MeOH) 進行純化, 在真空中在  $50^\circ\text{C}$  乾燥後產生呈白色固體的化合物 **223** (257 mg)。方法 F,  $R_t$ : 0.93 min.  $m/z$ : 391.2 (M-H) $^-$  精確質量: 392.1。  $^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 1.17 (s, 3 H) 1.72 (dt,  $J=12.8, 7.7$  Hz, 1 H) 2.14 (ddd,  $J=12.8, 7.1, 6.0$  Hz, 1 H) 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H) 3.30-3.40 (m, 1 H) 3.61 - 3.77 (m, 3 H) 7.15 (t,  $J=9.3$  Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.69 (dd,  $J=7.0, 2.2$  Hz, 1 H) 7.75 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 8.04 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 8.18 (dt,  $J=7.7, 1.3$  Hz, 1 H) 8.39 (t,  $J=1.6$  Hz, 1 H) 10.49 (br. s., 1 H)。

#### 化合物 **225**

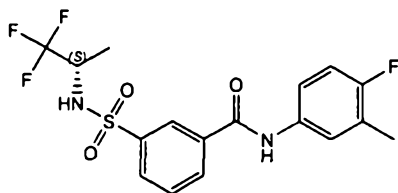


將 3-[(4-氟-3-甲基-苯基)胺基甲醯基]苯磺醯氯(0.5 g, 1.53 mmol) 和(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺(0.38 g, 3.36 mmol) 溶解在二氯甲烷(10 mL)中。然後添加二異丙基乙胺(0.66 mL, 3.81 mmol)並將產生的混合物攪拌兩小時。然後添加 1M HCl(5 mL)並將該有機層進行分離, 載入到矽上並使用梯度洗脫液(從庚烷至 EtOAc(100:0 至 0:100))使其經歷矽膠柱層析。在真空中將所希望的部分進行濃縮, 並且在  $55^\circ\text{C}$  在真空烘箱中乾燥 24 小時, 產生呈白色粉末的化合物 **225**(233 mg)。方法 F,  $R_t$ : 1.05 min.  $m/z$ : 403.1 (M-H) $^-$  精確質量: 404.1。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$  ppm 1.01 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H),



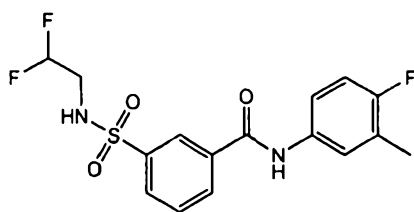
2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 4.06 - 4.22 (m, 1 H), 7.15 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.51 - 7.63 (m, 1 H), 7.67 (dd,  $J=7.2, 2.3$  Hz, 1 H), 7.78 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 8.00 - 8.10 (m, 1 H), 8.16 - 8.28 (m, 1 H), 8.40 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 8.66 (br. s., 1 H), 10.46 (s, 1 H)。

### 化合物 226



化合物 **226** (416 mg) 係如針對化合物 **225** 描述地製備，使用 (S)-1,1,1-三氟-2-丙胺代替 (R)-1,1,1-三氟-2-丙胺。方法 F， $R_t$ : 1.05 min.  $m/z$ : 403.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 404.1。

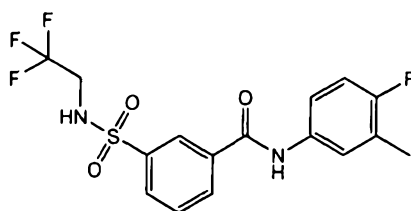
### 化合物 227



化合物 **227** (444 mg) 係如描述于合成程序 S3 (使用 2,2-二氟乙胺作為胺)，加工 W4 相類似地製備。方法 F， $R_t$ : 0.93 min.  $m/z$ : 371.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 372.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 3.26 (td,  $J=15.8, 3.7$  Hz, 2 H), 6.00 (tt,  $J=55.2, 3.5$  Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J=9.0$  Hz, 1 H), 7.52 - 7.62 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H), 7.77 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.96 - 8.06 (m, 1 H), 8.14 - 8.25 (m, 1

H), 8.30-8.45 (m, 2 H), 10.46 (s, 1 H)

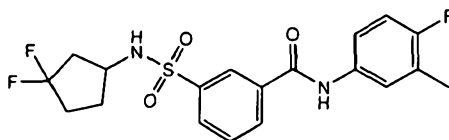
### 化合物 228



化合物 **228** (238 mg) 係如描述于合成程序 S3 (使用 2,2-二氟乙胺作為胺), 加工 W4 相類似地製備, 隨後是製備型 HPLC (SunFire Prep C18 OBD-10  $\mu\text{m}$ , 30 x 150 mm)。流動相 (在水中的 0.25%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  溶液, MeOH)。方法 F,  $R_t$ : 0.97 min.  $m/z$ : 389.1 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 390.1。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 3.74 (q,  $J=9.5$  Hz, 2 H), 7.15 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.48 - 7.62 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.77 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.94 - 8.10 (m, 1 H), 8.20 (m,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 8.37 (t,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 8.49 - 9.15 (bs, 1 H), 10.45 (s, 1 H)

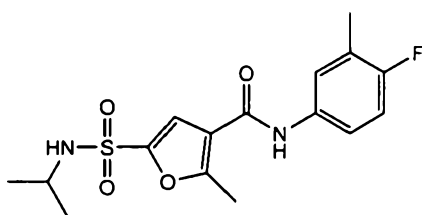
### 化合物 229



化合物 **243** (239 mg) 係與合成程序 S2 (使用 3,3-二氟-環戊胺為胺), 加工 W4 相類似地製備。方法 F,  $R_t$ : 1.03 min.  $m/z$ : 411.2 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 412.1。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.50-1.165 (m,

1 H), 1.81 - 2.04 (m, 3 H), 2.04 - 2.23 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 3.63 - 3.76 (m, 1 H), 7.14 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.59 (dt, J=8.1, 3.9 Hz, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.78 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H)。

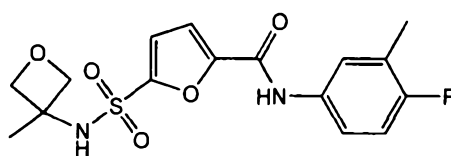
### 化合物 230



將 2-甲基-3-糠酸 (4.2 g, 32.6 mmol) 溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 中並用冰浴冷卻至  $-5^\circ\text{C}$ 。然後以 0.250 mL/min 的速度逐滴添加氯磺酸 (10.85 mL, 163.2 mmol)。允許該反應混合物加溫至室溫並且攪拌過夜。將該反應混合物在冰上進行淬滅並用 2-MeTHF 進行萃取。將有機層用鹽水進行洗滌，用  $\text{MgSO}_4$  進行乾燥並蒸發至乾燥以產生粗制的呈棕色油的 5-氯磺醯基-2-甲基-呋喃-3-羧酸 (420 mg)。將 5-氯磺醯基-2-甲基-呋喃-3-羧酸 (420 mg) 溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中。添加胡寧氏鹼 (0.64 mL, 3.74 mmol) 和異丙胺 (0.478 mL, 5.61 mmol) 並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將揮發物在減壓下去除並將殘餘物按照這樣在下一步中使用。將以上殘餘物溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 中，添加 4-氟-3-甲基苯胺 (228 mg, 1.82 mmol)、HATU (830 mg, 2.18 mmol) 和 N,N-二異丙基乙胺 (0.94 mL, 5.46 mmol) 並將該反應混合物攪拌 30 分鐘。將揮發物在減壓下去除並將殘餘物在矽上使用庚烷至 EtOAc 的梯度進行純化，產生呈白色粉

末的化合物 **230** (174 mg)。方法 F, Rt: 1.00 min. m/z: 353.1 (M-H)<sup>+</sup>  
 精確質量: 354.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.03 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 7.11 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=7.9, 4.0 Hz, 1 H), 7.59 - 7.69 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.06 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H)。

### 化合物 **231**



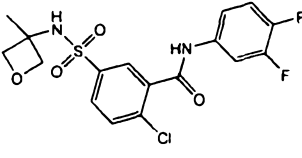
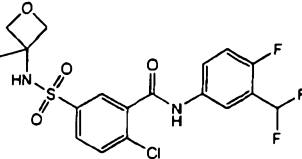
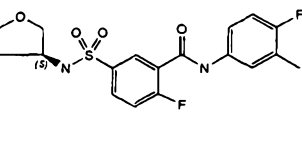
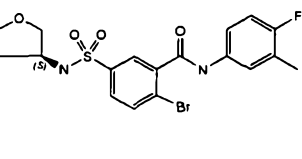
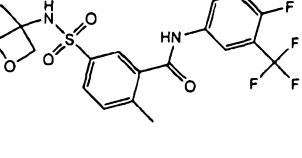
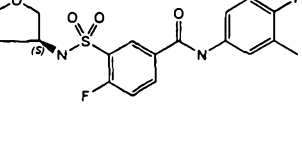
將溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中的 3-甲基-3-氧雜環丁胺鹽酸鹽 (302.6 mg, 2.45 mmol) 和胡寧氏鹼 (1.15 mL, 6.68 mmol) 添加到甲基 5-(氯磺醯基)-2-糠酸鹽 (賽默飛世爾科技公司 (thermo scientific), 500 mg, 2.23 mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將揮發物在減壓下去除並將獲得的殘餘物按照這樣使用。

將該殘餘物溶解在 THF (10 mL) 中。將溶解在 H<sub>2</sub>O (1 mL) 中的 LiOH (60.2 mg, 2.514 mmol) 添加至該反應混合物, 添加 MeOH (1 mL) 並將此在室溫下攪拌過夜。將揮發物在減壓下去除並將殘餘物溶解在水 (25 mL) 中。添加 1M HCl (2.5 mL) 然後添加 2-MeTHF (50 mL)。將該水層去除並將該有機層用鹽水 (50 mL) 進行洗滌。將該有機層用 MgSO<sub>4</sub> 進行乾燥, 過濾並且蒸發至乾燥, 產生一油, 其按照這樣在下一步中使用。將該油和 HATU (573 mg, 1.51 mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中攪拌, 並添加 4-氟-3-甲基苯胺 (157.3 mg,

1.26 mmol) 和 N,N-二異丙基乙胺 (0.65 mL, 3.77 mmol)。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該揮發物在減壓下去除並將殘餘物在矽上使用庚烷至 EtOAc 的梯度進行純化，接下來藉由製備型 HPLC (固定相：RP Vydac Denali C18-10  $\mu\text{m}$ , 200 g, 5 cm), 流動相：在水中的 0.25%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  溶液,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) 進行純化，將所希望的部分收集，蒸發，溶解在 MeOH 中並再次蒸發。這部分在 MeOH (4 mL) 中進行研磨，過濾並在烘箱中進行乾燥，產生呈白色固體的化合物 **231** (305 mg)。方法 F,  $R_t$ : 0.89 min.  $m/z$ : 367.1 ( $\text{M-H}$ )<sup>-</sup> 精確質量: 368.1。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.53 (s, 3 H), 2.24 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 4.21 (d,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 4.61 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 7.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J=3.7$  Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J=3.7$  Hz, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.60 (dd,  $J=7.0, 2.4$  Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H)。

化合物 **232** 至 **239** 的製備係藉由將一種苯胺緩慢添加至 3-氯磺醯基苯甲醯氯衍生物的回流甲苯溶液中，接著是如以上所述之在一鹼 (像  $\text{NEt}_3$  或 DIPEA) 存在下與胺進行反應。

	結構	苯胺	胺	3-氯磺醯基苯甲醯氯衍生物
<b>232</b>		4-氟-3-甲基苯胺	3-甲基-3-氧雜環丁胺	2-氯-5-(氯磺醯基)苯甲醯氯
<b>233</b>		4-氟-3-(三氟甲基)苯胺	3-甲基-3-氧雜環丁胺	2-氯-5-(氯磺醯基)苯甲醯氯

234		3,4- 二 氟 苯胺	3- 甲 基 -3- 氧 雜 環 丁 胺	2- 氯 -5-(氯 磺 醯 基) 苯 甲 醯 氯
235		3-( 二 氟 甲 基 )-4- 氟 - 苯 胺	3- 甲 基 -3- 氧 雜 環 丁 胺	2- 氯 -5-(氯 磺 醯 基) 苯 甲 醯 氯
236		4- 氟 -3- 甲 基 苯 胺	(S)-3- 胺 基 四 氫 呋 喃 甲 苯 磺 酸 酯	5- 氯 磺 醯 基 -2- 氟 - 苯 甲 醯 氯
237		4- 氟 -3- 甲 基 苯 胺	(S)-3- 胺 基 四 氫 呋 喃 甲 苯 磺 酸 酯	2- 溴 -5- 氯 磺 醯 基 - 苯 甲 醯 氯
238		4- 氟 -3-(三 氟 甲 基) 苯 胺	3- 甲 基 -3- 氧 雜 環 丁 胺	5- 氯 磺 醯 基 -2- 甲 基 -苯 甲 醯 氯
239		4- 氟 -3- 甲 基 苯 胺	(S)- 四 氫 呋 喃 -3- 胺 鹽 酸 鹽	3- 氯 磺 醯 基 -4- 氟 - 苯 甲 醯 氯

化 合 物	LC 方 法	Rt ( min )	m/z (M-H) <sup>-</sup>	精 確 質 量
232	G	1.67	410.8	412.1
233	G	1.83	464.9	466.0
234	G	1.68	414.9	416.0
235	G	1.69	446.9	448.1

236	F	0.90	395.1	396.1
237	F	0.93	457.1	458.0
238	F	1.03	445.1	446.1
239	G	1.64	394.9	396.1

化合物	<sup>1</sup> H-NMR
232	<sup>1</sup> H NMR (360MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.67 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.96 - 7.88 (m, 2 H), 7.84 - 7.79 (m, 1 H), 7.62 (dd, J = 2.6, 7.0 Hz, 1 H), 7.54 - 7.46 (m, 1 H), 7.15 (t, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.17 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.24 (d, J = 1.8 Hz, 3 H), 1.43 (s, 3 H)
233	<sup>1</sup> H NMR (360MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.44 (s, 3 H) 4.18 (d, J=6.6 Hz, 2 H) 4.57 (d, J=6.0Hz, 2 H) 7.57 (t, J=9.9 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.91 - 7.98 (m, 2 H) 8.02 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=6.2, 2.6 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 11.06 (s, 1H)
234	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.64 (s, 3 H) 4.37 (d, J=6.5Hz, 2 H) 4.66 (d, J=6.5 Hz, 2 H) 5.74 (s, 1 H) 7.09 - 7.24 (m, 2 H) 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.70 (ddd, J=11.8, 7.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H)
235	<sup>1</sup> H NMR (360MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.44 (s, 3 H) 4.18 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 4.57 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 7.26 (t, J=54.2 Hz, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 1 H) 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.91 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 1 H) 8.58 (s, 1

化合物	<sup>1</sup> H-NMR
	H) 10.95 (s, 1 H)
<b>236</b>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.57 - 1.70 (m, 1 H), 1.87 - 2.04 (m, 1 H), 2.25 (d, J=1.0 Hz, 3 H), 3.38 (m, 1 H), 3.54 - 3.81 (m, 4 H), 7.15 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.57 - 7.72 (m, 2 H), 7.95-8.20 (ddd, J=8.6, 4.6, 2.4 Hz, 1 H), 8.06 - 8.19 (m, 2 H), 10.60 (s, 1 H)
<b>237</b>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1 ppm 1.60 - 1.70 (m, 1 H), 1.89 - 2.00 (m, 1 H), 2.24 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 3.38 (dd, J=8.9, 4.4 Hz, 1 H), 3.55-3.62 (m, 1 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.68-3.72 (m, 1 H), 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 7.14 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.49 (ddd, J=8.9, 4.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=6.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.12 (br. s., 1 H), 10.63 (s, 1 H)
<b>238</b>	<sup>1</sup> H NMR (360MHz , DMSO-d <sub>6</sub> ) 1 δ ppm 1.42 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 4.14 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 4.56 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 2 H) 7.84 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.95 - 8.02 (m, 1 H) 8.24 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 10.87 (s, 1 H)
<b>239</b>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.65 - 1.74 (m, 1 H), 1.90 - 2.00 (m, 1 H), 2.25 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.41 (dd, J=8.9, 4.7 Hz, 1 H), 3.57 - 3.77 (m, 3 H), 3.83 - 3.91 (m, 1 H), 7.14 (dd, J=9.2 Hz, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H),



化合物	<sup>1</sup> H-NMR
	8.29 (ddd, J=8.5, 4.6, 2.3 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 8.44 (br. s., 1 H), 10.47 (s, 1 H)

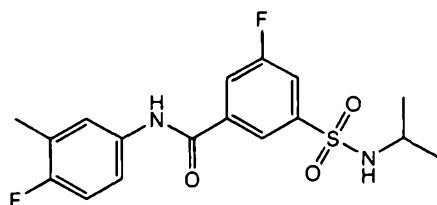
差式掃描量熱法（從 30°C 到 300°C，10°C/min）：

化合物 **232**：峰值在 169.6°C

旋光度：

化合物 **236**：[α]<sub>20 D</sub> = - 5.83（c 0.67 w/v %，MeOH）。

化合物 **240**



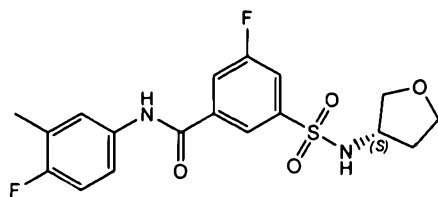
將 SOCl<sub>2</sub>（20.1 mL，277.2 mmol）緩慢添加到冷卻至 5°C 的水（125 mL）中，溫度保持在 4°C 至 7°C（添加歷經 1.5 小時）。

然後將該溶液保持攪拌過夜同時允許溫度緩慢達到室溫。然後將氯化亞銅(I)（76.6 mg，0.774 mmol）添加至該溶液並將其冷卻至 -10°C（乾冰/丙酮浴），（產生溶液 A）。在另一冷卻至 0°C 的燒瓶中，將 HCl（在水中 37%，65mL）逐滴添加至 3-胺基-5-氟苯甲酸（10 g，64.46 mmol），保持溫度低於 20°C。將此漿料冷卻至 -10°C（乾冰/丙酮浴）並將亞硝酸鈉（4.803 g，69.62 mmol）在 H<sub>2</sub>O（20 mL）中的溶液緩慢（1 滴/5 秒）添加至該漿料，保持溫度低於 -5°C。

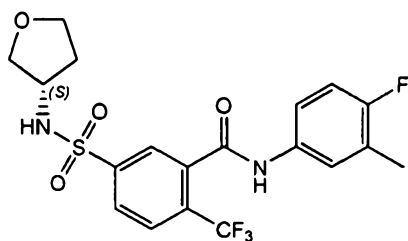
添加後，在冷卻回至 -15°C 之前（溶液 B），允許該橙色混合物加溫至 -2°C 持續 5 分鐘。然後將溶液 B 分部分地（塑膠移液管）添加至

溶液 A，冷卻至  $-10^{\circ}\text{C}$ 。添加後 ( $\sim 30$  min)，將該反應混合物在  $0^{\circ}\text{C}$  攪拌 2 小時。將產生的橙色固體過濾並用水 ( $2 \times 25$  mL) 進行漂洗，產生呈橙色固體的 3-氯磺醯基-5-氟-苯甲酸(在  $35^{\circ}\text{C}$  在真空中乾燥)。將  $\text{Et}_3\text{N}$  ( $1.22$  mL,  $8.8$  mmol) 緩慢添加至 3-氯磺醯基-5-氟-苯甲酸 ( $525$  mg,  $2.2$  mmol) 在乾  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $10$  mL) 中的溶液裡。然後在室溫下將異丙胺 ( $198$   $\mu\text{L}$ ,  $2.42$  mmol) 逐滴添加至該反應混合物中。將該反應混合物在室溫下攪拌  $30$  min。將棕色的反應混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和水進行稀釋。添加  $\text{HCl}$   $1\text{N}$  至 pH 2。將各層分離並將該水層用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取兩次。將有機層用  $\text{MgSO}_4$  乾燥，進行過濾，並且進行蒸發，產生呈橙色固體的 3-氟-5-(異丙基胺磺醯基)苯甲酸，其按照這樣不經進一步純化使用。在室溫下，將 HATU ( $356.7$  mg,  $0.94$  mmol) 添加至粗制的 3-氟-5-(異丙基胺磺醯基)苯甲酸 ( $190$  mg)、4-氟-3-甲基苯胺 ( $78.3$  mg,  $0.625$  mmol) 和  $\text{N,N}$ -二異丙基乙胺 ( $326.8$   $\mu\text{L}$ ,  $1.88$  mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $30$  mL) 中的溶液裡。將該混合物在室溫下攪拌 1 小時。將該反應混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  進行稀釋，用  $\text{HCl}$   $0.5\text{N}$  進行洗滌，在矽藻土 NT3 (Extrelut NT3) 上進行過濾並蒸發。將獲得的殘餘物藉由在矽膠柱層析 (Grace Resolv12g, 洗脫液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{MeOH}$   $100:0 \rightarrow 95:5$ ) 進行純化，產生呈白色固體的化合物 **240** ( $136$  mg)，在真空中在  $50^{\circ}\text{C}$  進行乾燥。

方法 G,  $\text{Rt}$ :  $1.87$  min.  $m/z$ :  $366.9$  ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  精確質量:  $368.1$ 。 $^1\text{H}$  NMR ( $360$  MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1 ppm  $0.97$  (d,  $J=6.2$  Hz,  $6$  H)  $2.25$  (d,  $J=1.5$  Hz,  $3$  H)  $3.30$ - $3.39$  (m,  $1\text{H}$ ),  $7.16$  (t,  $J=9.3$  Hz,  $1$  H)  $7.55$  -  $7.62$  (m,  $1$  H)  $7.67$  (dd,  $J=7.1, 2.4$  Hz,  $1\text{H}$ )  $7.83$  (dt,  $J=8.0, 1.9$  Hz,  $1$  H)  $7.88$  (d,  $J=7.0$  Hz,  $1$  H)  $8.08$  (dt,  $J=9.3, 1.7$  Hz,  $1$  H)  $8.22$  (s,  $1$  H)  $10.52$  (s,  $1$  H)。

化合物 **241**

化合物 **241** 係如針對化合物 **240** 描述的類似地製備，使用(S)-3-胺基四氫呋喃甲苯磺酸酯代替異丙胺。方法 G，Rt：1.70 min. m/z：394.9 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量：396.1。 <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 1.93 (dq, J=12.8, 7.4 Hz, 1 H) 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H) 3.37 (dd, J=9.0, 4.2 Hz, 1 H) 3.55 - 3.75 (m, 3 H) 3.75 - 3.85 (m, 1 H) 7.16 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 7.67 (dd, J=7.3, 2.6 Hz, 1 H) 7.82 - 7.88 (m, 1 H) 8.08 - 8.13 (m, 1 H) 8.20 - 8.25 (m, 2 H) 10.53 (s, 1 H)。

化合物 **242**

將化合物 **237** (400 mg, 0.87 mmol) 溶解在 DMF (2.5 mL) 和 N-甲基吡咯啉 (0.12 mL) 的混合物 (包含碘化亞銅(I) (45.43 mg, 0.24 mmol) 和 2,2-二氟-2-氟磺醯基乙酸甲酯 (0.21 g, 1.09 mmol)) 中。將產生的混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加額外量的 2,2-二氟-2-氟磺醯基乙酸甲酯 (0.21 g, 1.09 mmol) 並將該混合物在 60°C 攪拌 1

小時。將該混合物在 60°C 攪拌 18 小時。將飽和氯化銨溶液(10 mL)添加至該反應混合物。然後將此用 EtOAc (3 x 15mL) 進行萃取。將該等合併的萃取物用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將獲得的殘餘物使用矽柱層析(梯度洗脫液:乙酸乙酯:庚烷從 0 至 100%)進行純化。將所有希望的部分進行合併並在減壓下濃縮然後在 50°C 在真空烘箱中乾燥過夜，產生呈白色粉末的化合物 **242** (314 mg)。方法 G，Rt: 1.73 min. m/z: 445.0 (M-H)<sup>-</sup> 精確質量: 446.1。

### 生物學實例——具有化學式 (I) 的化合物的抗-HBV 活性

該抗-HBV 活性使用穩定的轉染細胞系 HepG2.2.15 進行測量。此細胞系描述為分泌相對一致的高水平的 HBV 病毒顆粒，該病毒顆粒已經顯示出在黑猩猩中引發急性和慢性感染以及疾病。

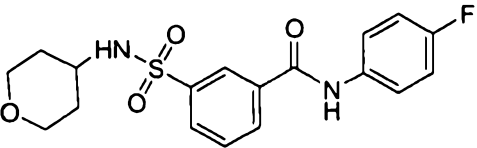
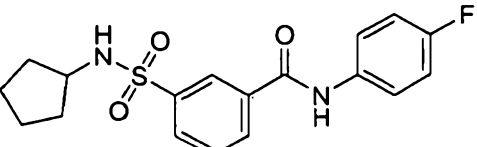
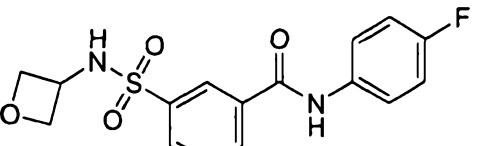
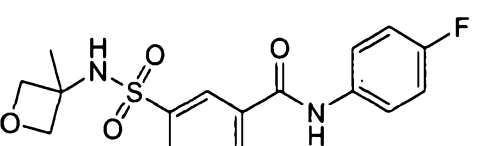
對於抗病毒性，使用在 96 孔板中的一式兩份的連續稀釋的化合物將測定細胞在三天內處理兩次。處理後 6 天，藉由從分泌的病毒粒子中純化的 HBV DNA 定量（使用即時 PCR 和 HBV 特異引物集和探針）對該抗病毒活性進行確定。

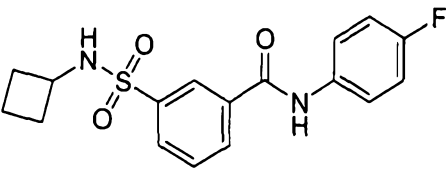
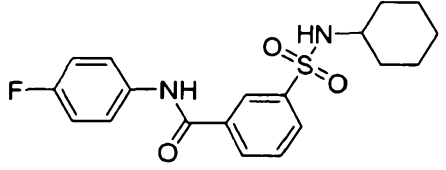
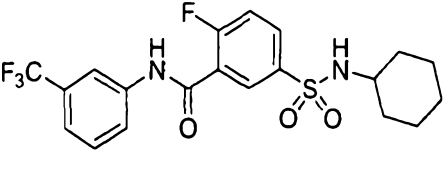
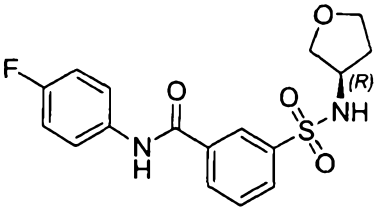
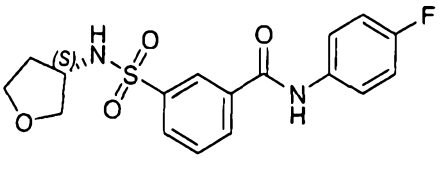
在 HepG2 細胞中使用 CellTiter-Blue（細胞滴定-藍）對該等化合物的細胞毒性進行檢測（培養期和劑量範圍與在 HepG2.2.15 測定中一樣）。

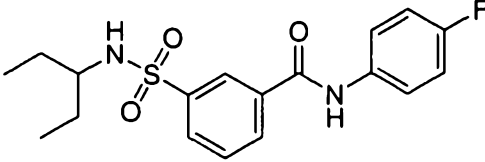
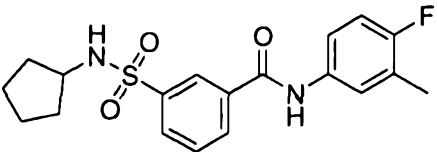
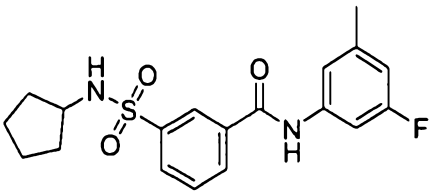
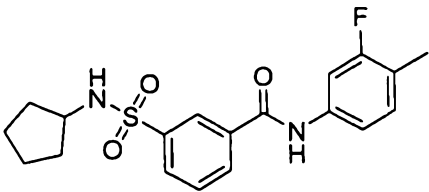
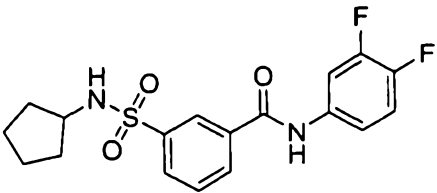
還使用了 HepG2.117 細胞系（一穩定的、可誘導的 HBV 生產細胞系）測量了抗 HBV 活性，該細胞系在缺乏強力黴素下複製 HBV（Tet-off 系統）。對於抗病毒測定，誘導 HBV 複製，接下來使用在 96 孔板中一式兩份的連續稀釋地化合物進行處理。處理後 3 天，藉由細胞內 HBV DNA 定量（使用即時 PCR 和 HBV 特異引物集和探針）對該抗病毒活性進行確定。

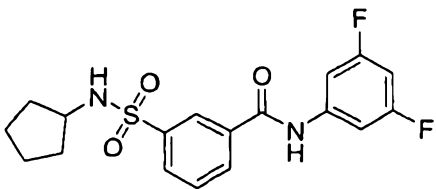
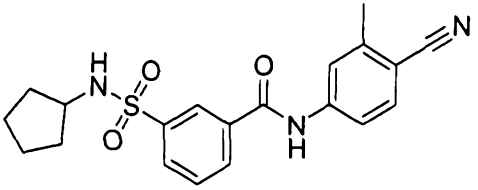
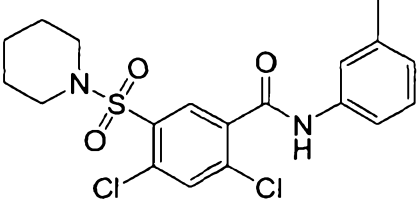
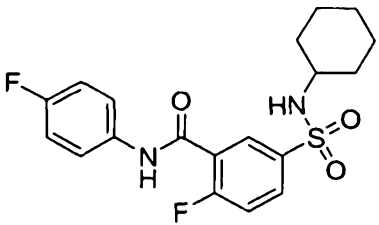
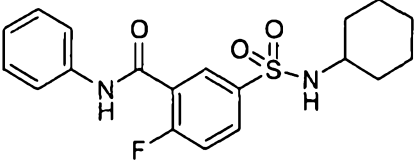
使用 HepG2 細胞對該等化合物的細胞毒性進行檢測，在該等化合物存在下培養 4 天。使用刃天青測定對細胞活力進行評估。結果在表 1 中顯示。

表 1

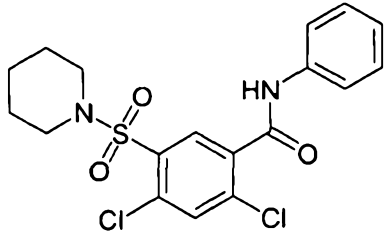
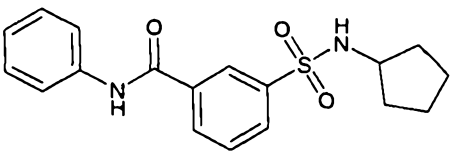
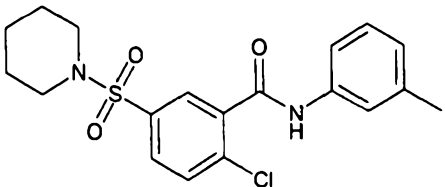
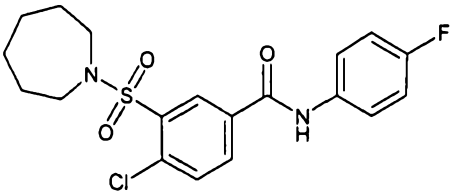
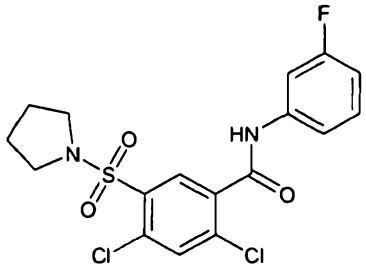
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	1	0.93		1.67	> 100
	2	0.47		0.56	32.7
	3	2.10		3.05	> 100
	4	0.96		0.93	> 100

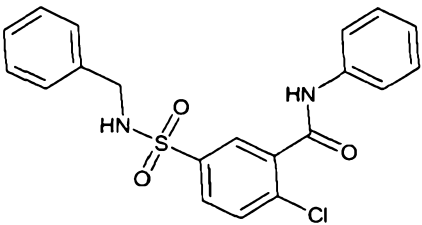
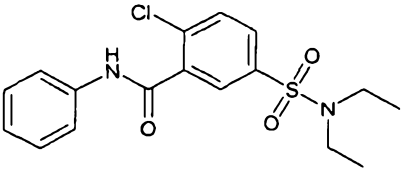
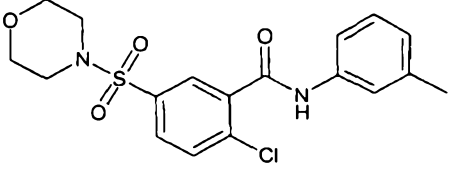
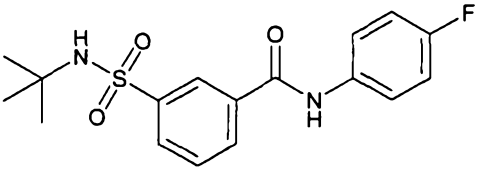
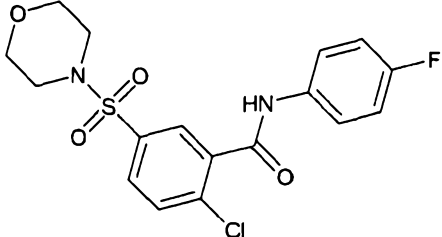
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	5	0.83		0.90	57.7
	6			0.58	> 25
	7	0.66	-	0.56	11.4
	8	1.18		2.03	> 100
	9	0.54		1.36	> 100

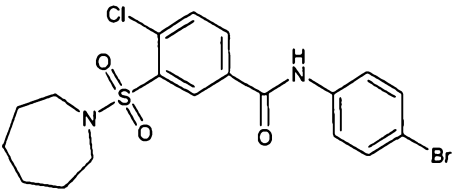
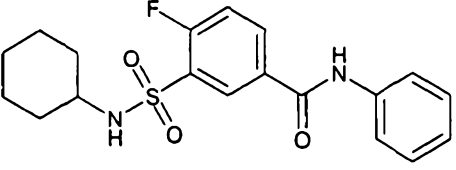
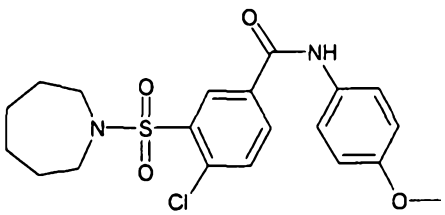
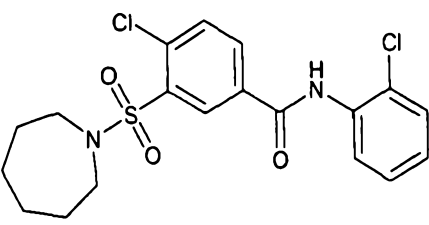
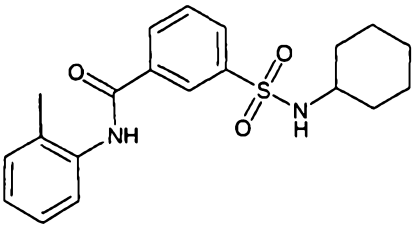
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	10	0.75		3.63	40.3
	11	0.10		0.42	19.6
	12	0.11		1.51	13.3
	13	1.99		15.31	13.8
	14	0.09		0.36	11.7

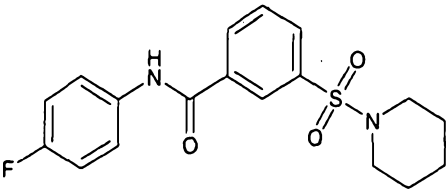
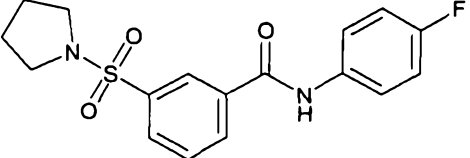
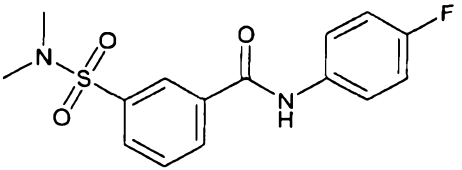
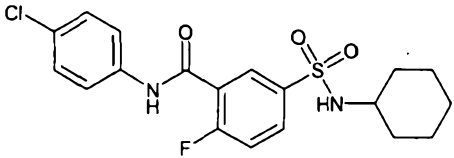
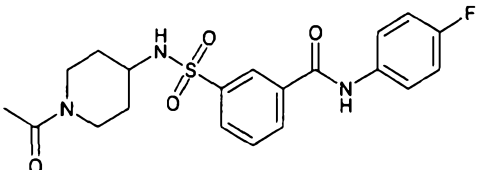
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	15	0.28		0.78	10.1
	16	1.21		2.8	10.3
	17	0.56		2.65	> 100
	18	0.78	51.6	1.30	> 50
	19	0.66	42.5	0.60	> 25

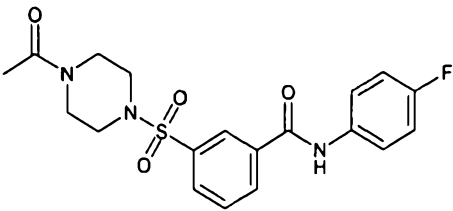
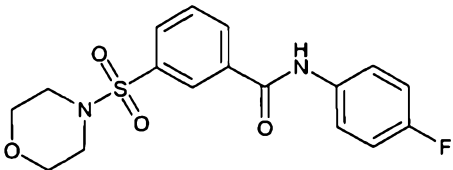
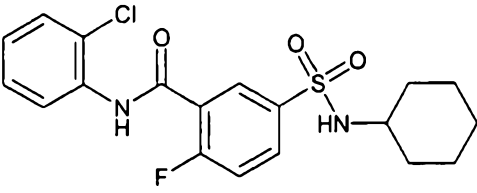
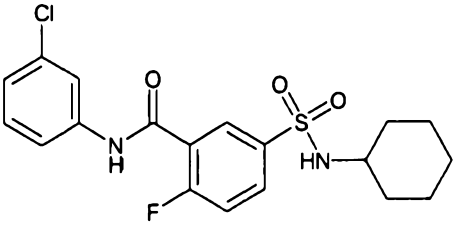
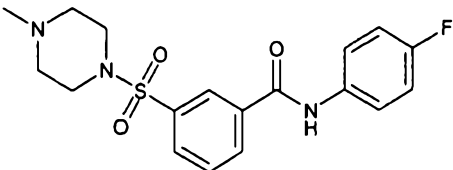


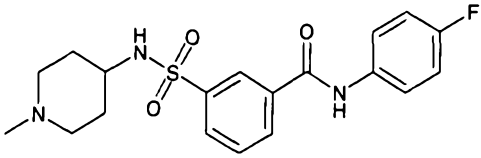
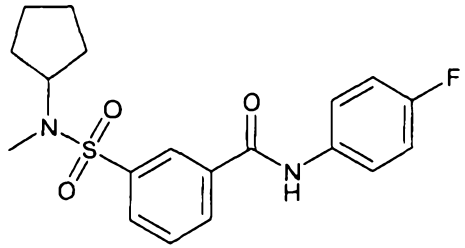
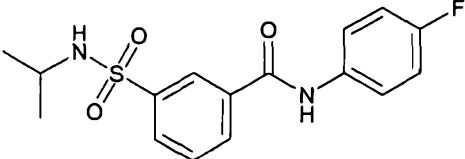
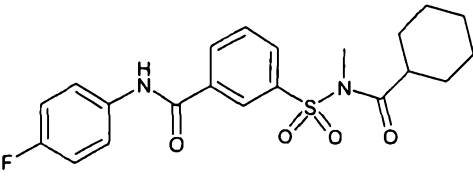
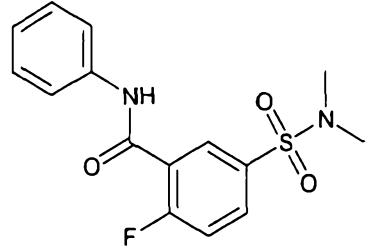
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	20	0.50	> 25	1.00	79.6
	21	0.60	27.2	0.76	41.1
	22	0.52	> 25		
	23	0.66	17.0	1.30	19.6
	24	0.79	> 25		

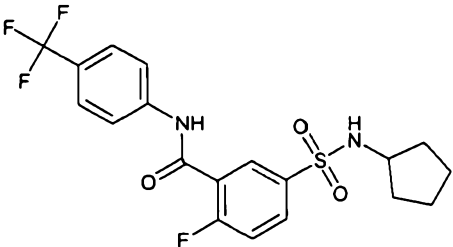
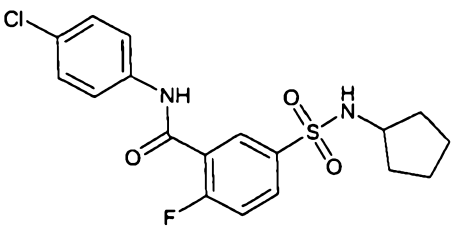
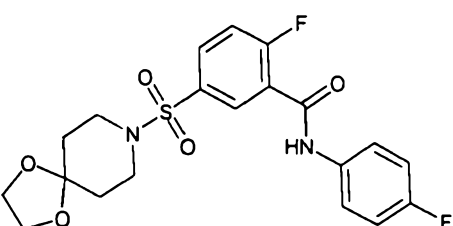
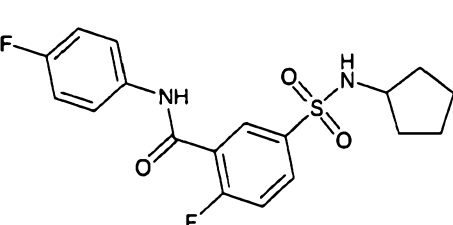
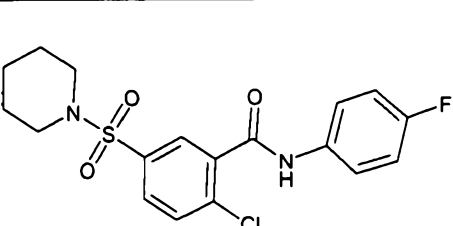
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	25	0.80	> 25	1.02	> 6.25
	26	1.04	> 25		
	27	1.13	> 25		
	28	1.24		2.28	52.5
	29	1.39	> 25		

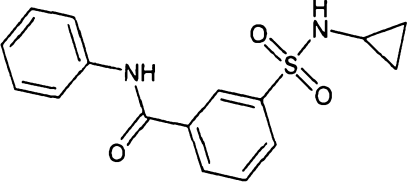
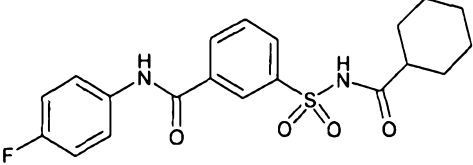
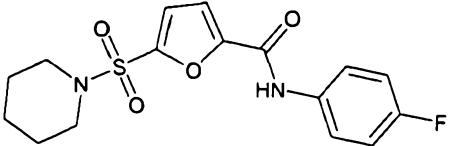
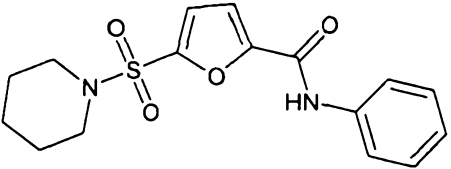
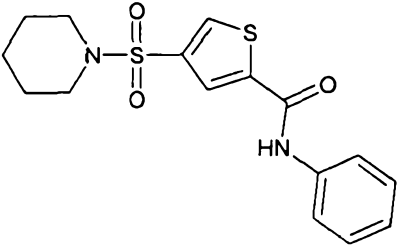
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu$ M)	HepG2 117 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu$ M)
	30	1.67	> 25		
	31	2.23	16.4		
	32	2.59	9.9	4.58	> 25
	33	3.56	> 25		
	34	4.18	> 25		

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu$ M)	HepG2 117 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu$ M)
	35	4.50		2.70	70.4
	36	4.53		3.03	97.0
	37	5.02		2.99	> 100
	38	< 6.25	18.4	15.54	22.10
	39	6.77		4.68	> 100

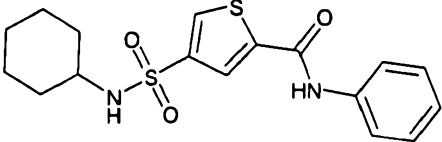
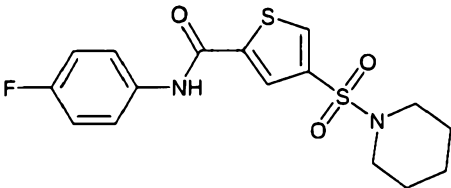
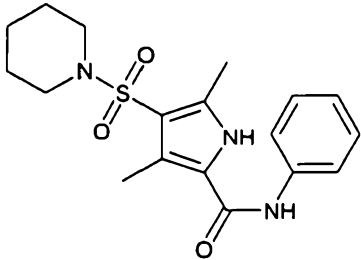
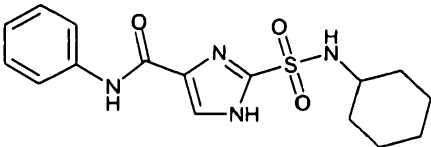
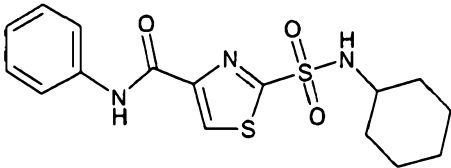
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu$ M)	HepG2 117 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu$ M)
	40	7.10		6.29	> 100
	41	8.49	-	10.95	> 100
	42	11.64	37.2	> 25	
	43	15.13	36.3	> 25	> 25
	44	26.49		11.08	> 100

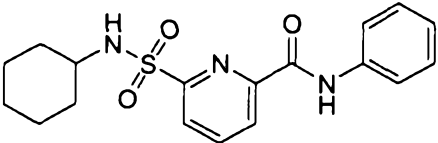
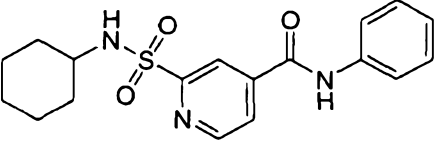
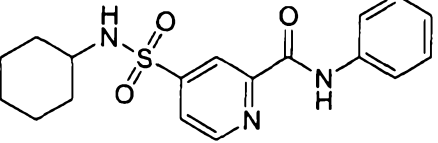
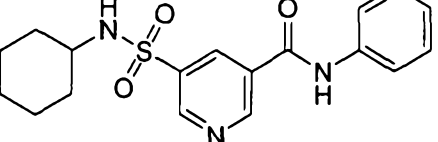
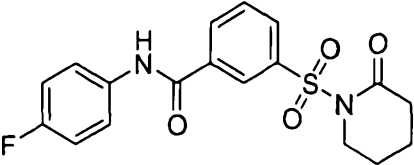
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu$ M)	HepG2 117 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu$ M)
	45	59.33		16.03	> 100
	46	2.61		11.09	23.8
	47	0.74		0.96	57.5
	48	2.92		1.88	97.2
	49	13.4		9.15	> 100

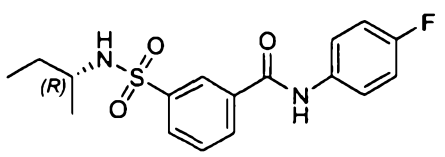
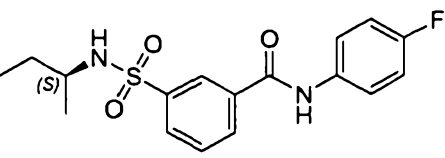
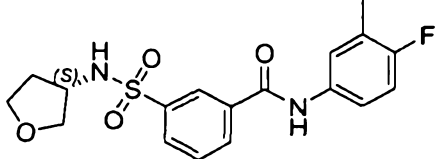
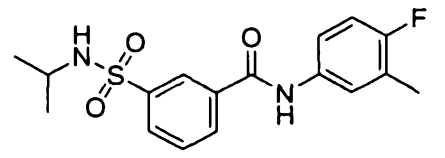
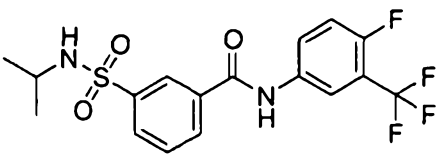
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu$ M)	HepG2 117 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu$ M)
	50	45.9		15.80	11.3
	51	3.98		9.44	20.8
	52	1.94		2.44	> 50
	53	0.36		0.44	> 50
	54	1.63		1.55	> 50

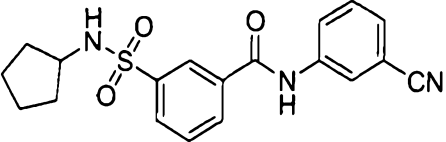
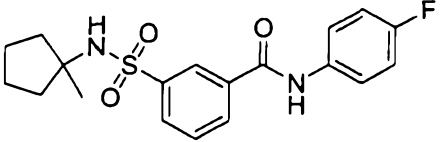
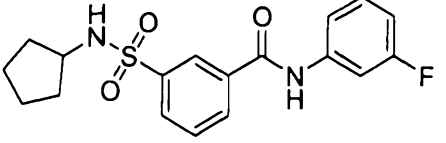
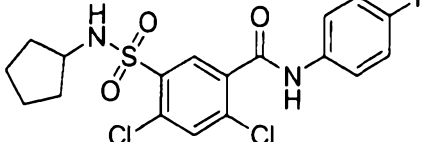
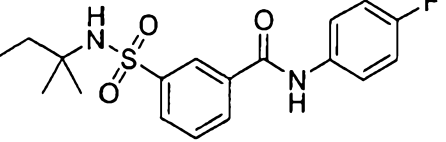
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	55	3.06		3.26	> 100
	56	1.64		5.45	> 100
	57	15.53		12.74	52.1
	58	14.62		19.94	62.5
	59	12.79		19.27	46.7

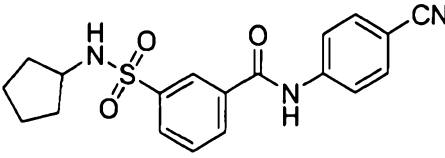
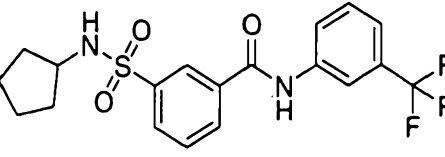
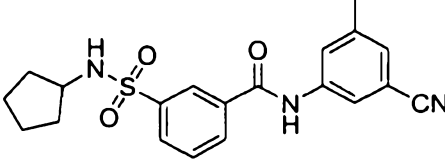
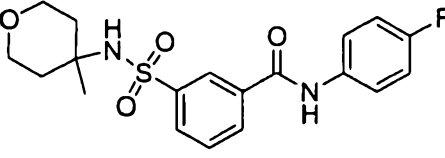
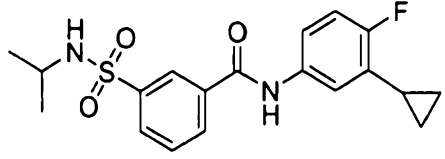


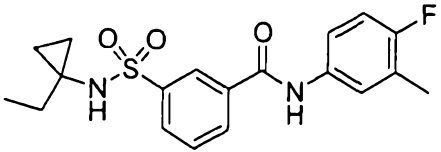
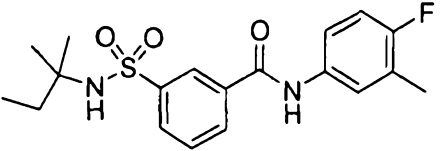
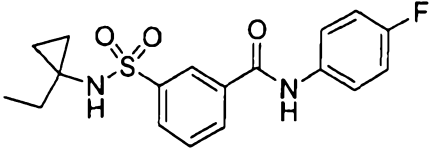
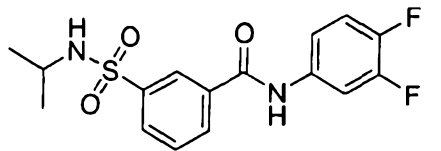
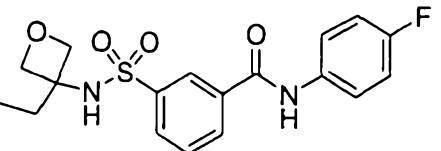
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	60	0.85		0.67	29.1
	61	7.07		15.44	35.7
	62	7.06		10.07	> 50
	63	9.94		21.12	> 100
	64			7.83	> 25

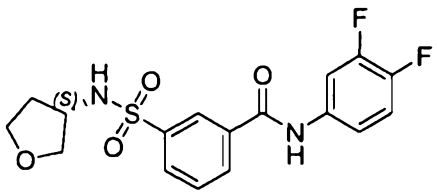
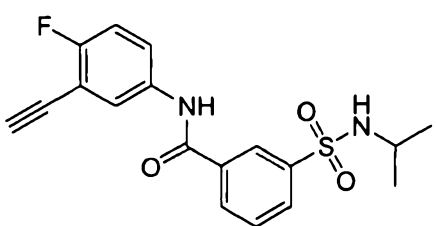
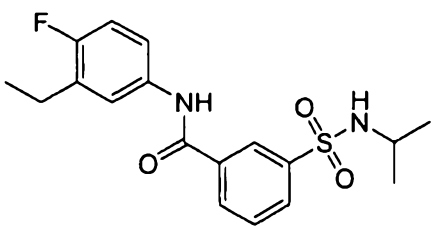
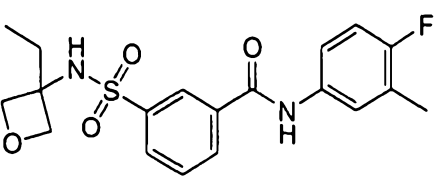
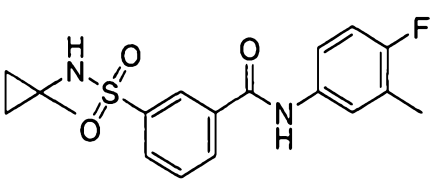
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	65	10.76		> 25	35.3
	66	4.27		14.49	> 100
	67	11.10		18.55	> 100
	68	18.60		> 25	68.0
	69	3.90		10.38	> 25

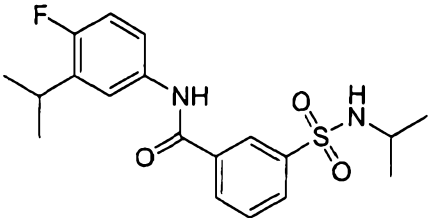
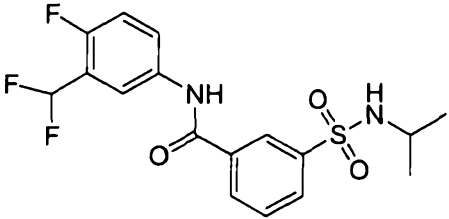
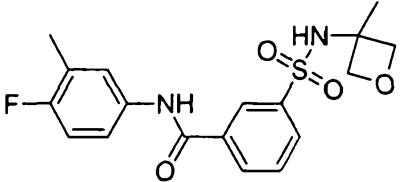
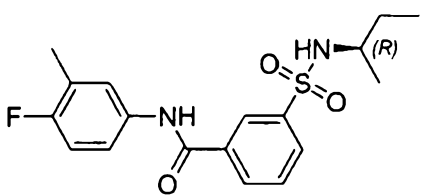
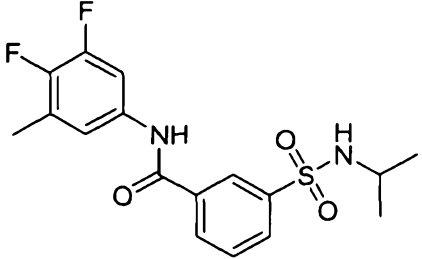
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	70	0.34		0.89	> 25
	71	0.75		8.63	> 25
	72	0.12		0.37	> 25
	73	0.073		0.15	> 25
	74	0.64		0.53	> 25

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	75	0.39		0.82	> 25
	76	0.72		2.5	> 25
	77	0.27		0.43	> 25
	78	0.90		0.65	> 25
	79	0.96		1.69	> 25

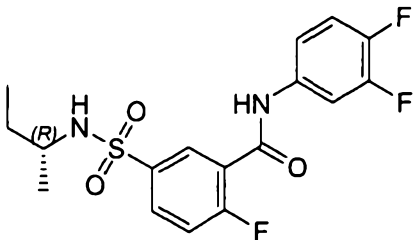
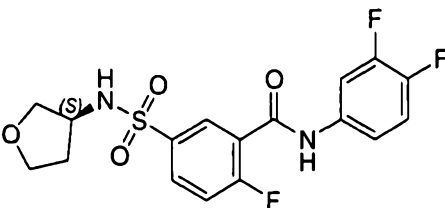
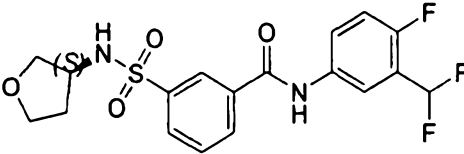
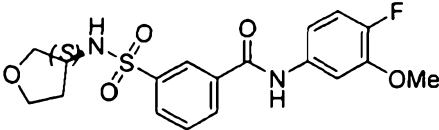
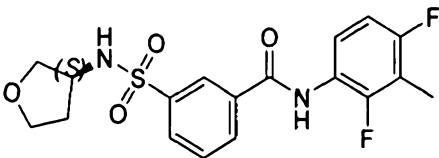
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	80	8.4		17.9	> 25
	81	0.24		0.81	15.3
	82	1.20		3.13	> 25
	83	1.04		1.23	> 25
	84	0.32		0.91	> 25

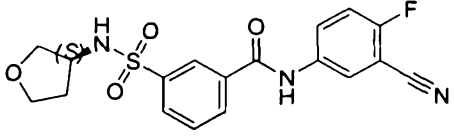
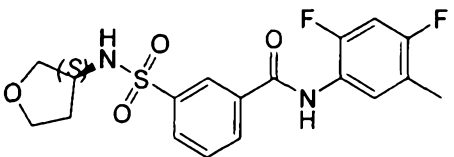
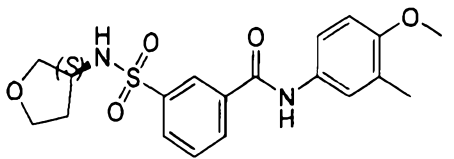
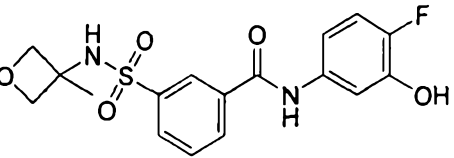
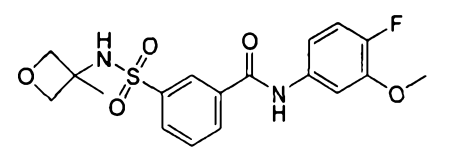
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	85	0.05		0.38	> 25
	86	0.14		0.11	> 25
	87	0.41		0.89	> 25
	88	0.21		0.40	> 25
	89	0.54		0.72	> 25

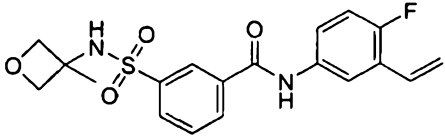
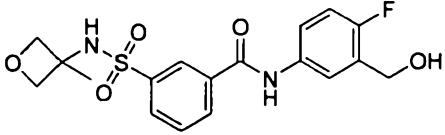
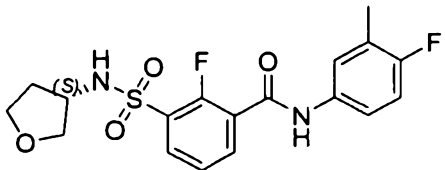
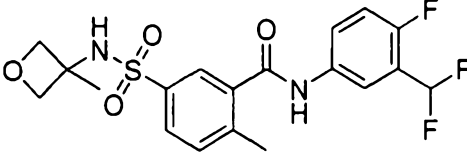
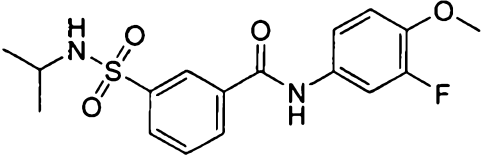
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	90	0.38		0.51	> 25
	91	0.53		0.77	> 25
	92	0.31		2.59	> 25
	93	0.07		0.22	> 25
	94	0.15		0.23	> 25

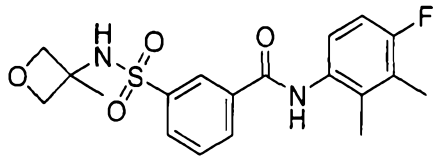
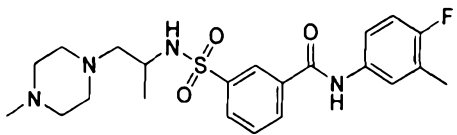
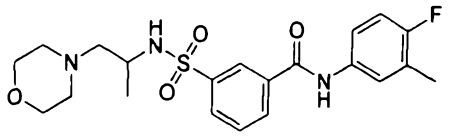
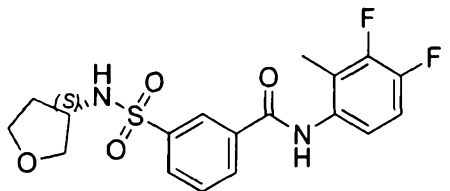
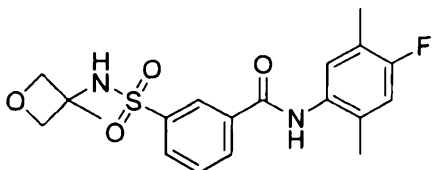
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	95	1.4		2.79	> 25
	96	0.10		0.29	> 25
	97	0.12		0.37	> 25
	98	0.10		0.31	> 25
	99	0.09		0.46	>25

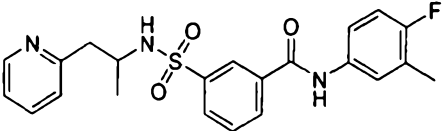
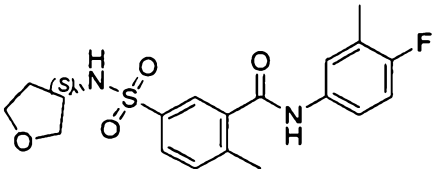
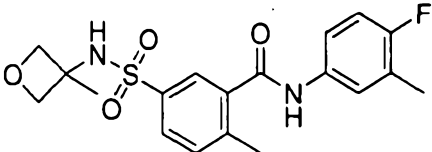
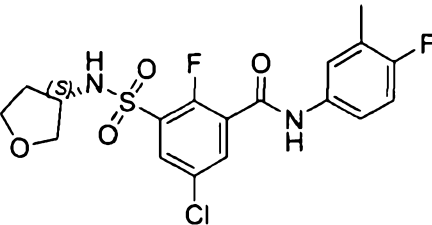
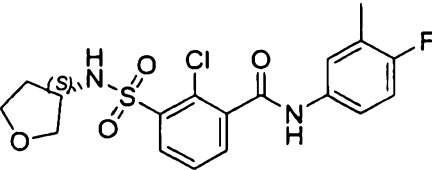


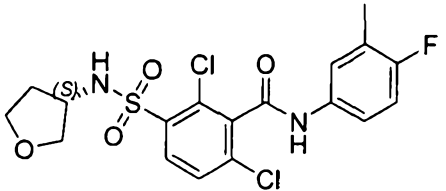
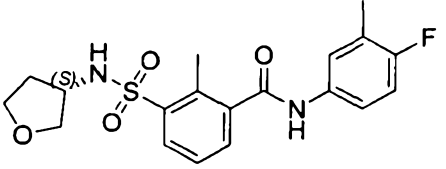
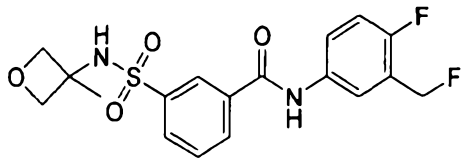
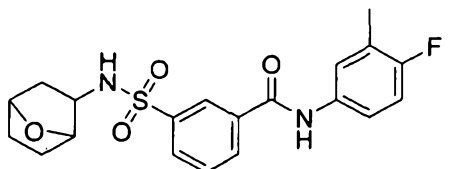
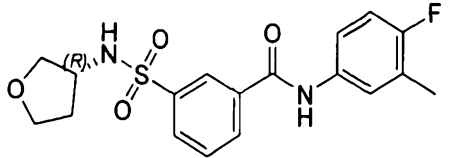
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	100	0.13		0.43	> 25
	101	0.43		1.51	> 25
	102	0.18		0.33	> 25
	103	2.33		2.66	> 25
	104	0.29		0.78	> 25

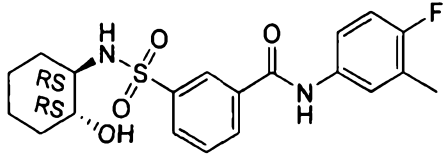
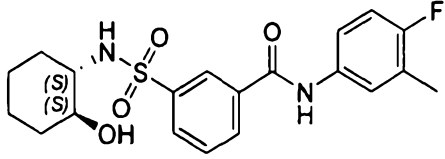
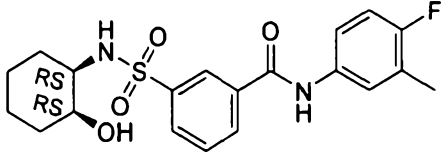
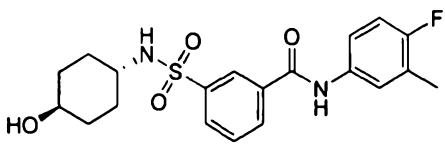
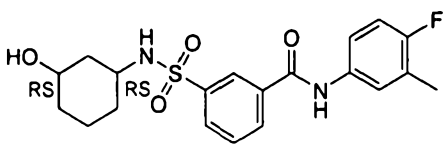
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	105	0.81		0.98	> 25
	106	2.22		3.30	> 25
	107	7.82		13.82	> 25
	108	7.20		9.27	> 25
	109	1.23		2.53	> 25

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu$ M)	HepG2 117 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu$ M)
	110	0.66		0.85	> 25
	111	4.48		1.48	> 25
	112	0.03		0.14	> 25
	113	0.15		0.18	> 25
	114	1.35		3.15	> 25

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	115	2.74		1.65	> 25
	116	1.94		0.90	> 25
	117	0.88		0.50	> 25
	118	3.63		1.91	> 25
	119	3.06		1.91	> 25

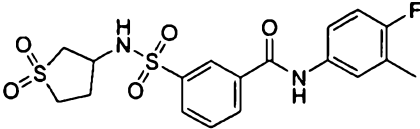
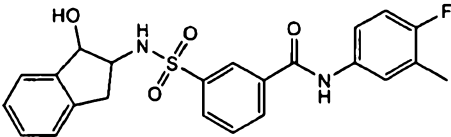
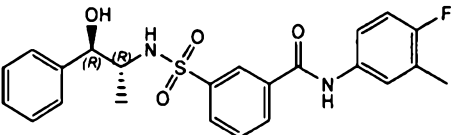
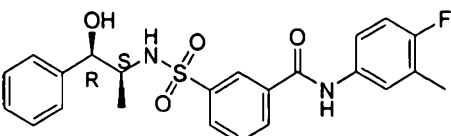
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	120	0.53		0.51	> 25
	121	0.16		0.13	> 25
	122	0.13		0.18	> 25
	123	0.15		0.3	> 25
	124	0.33		0.68	> 25

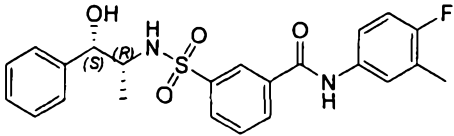
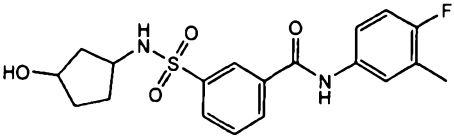
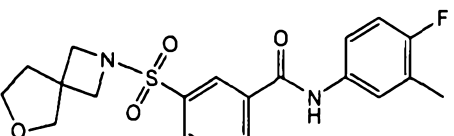
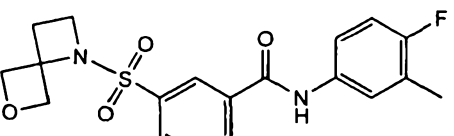
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu$ M)	HepG2 117 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu$ M)
	125	1.44		1.15	> 25
	126	1.38		0.89	> 25
	127	0.23		0.58	> 25
	128	0.23		0.54	> 25
	129	0.35		0.78	> 25

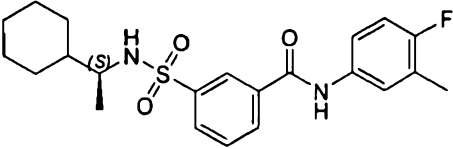
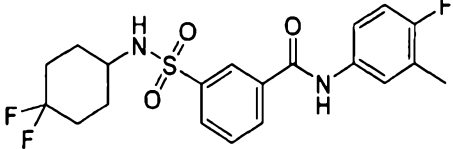
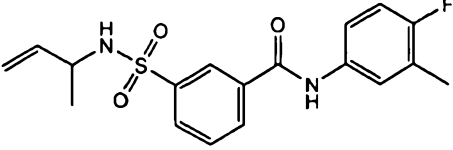
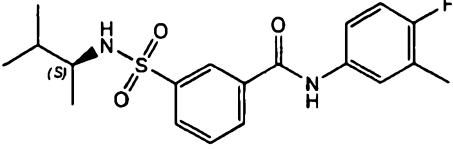
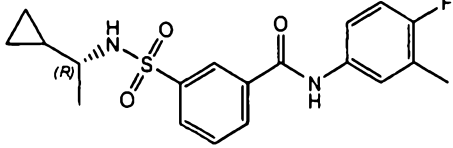
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu$ M)	HepG2 117 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu$ M)
	130	0.88		1.03	> 25
	131	2.63		1.74	> 25
	132	0.59		0.73	> 25
	133	0.60		1.69	> 25
	134	0.18		0.57	> 25
	134a	0.66		0.72	
	134b	0.57		0.20	

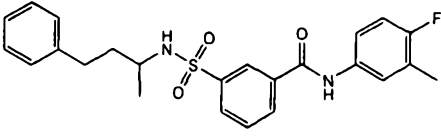
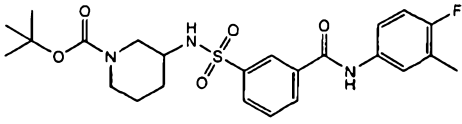
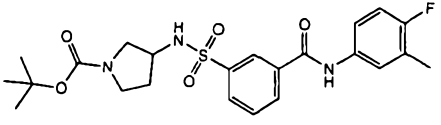
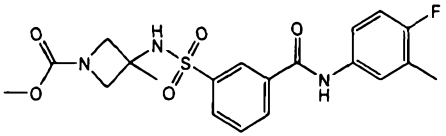
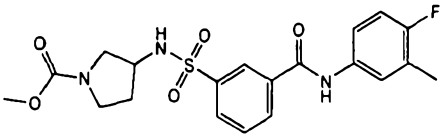
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	134c	0.49		0.38	
	134d	0.25		1.22	
	135	0.56		0.36	> 25
	136	0.47		0.81	> 25
	137	0.66		0.92	23.7
	138	1.28		2.27	> 25
	139	1.00		1.75	> 25

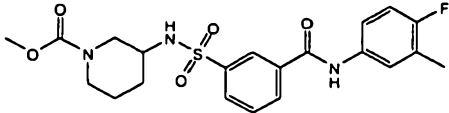
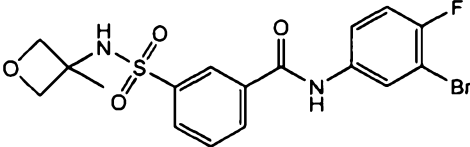
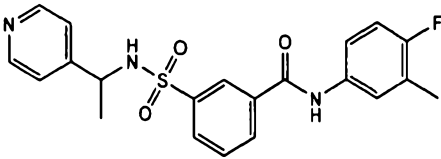
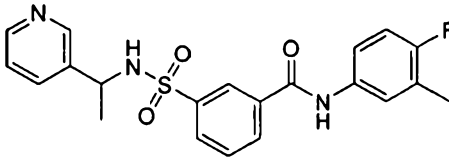
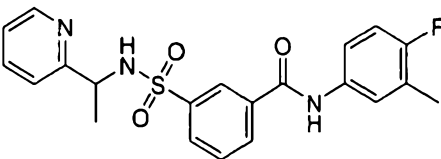


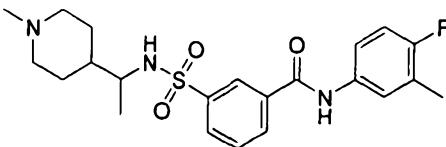
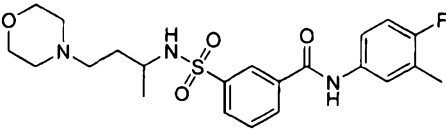
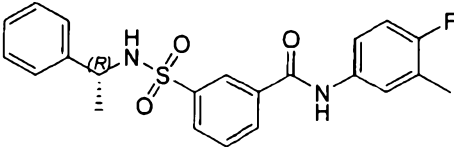
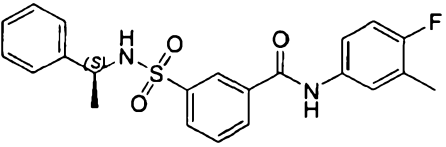
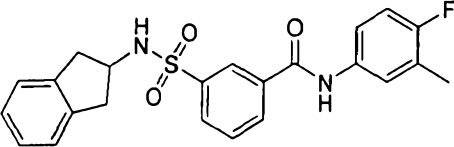
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 (μM)	HepG2 6 天 CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 天 CC50 (μM)
	140	1.10		1.12	> 25
	141	0.36		0.60	> 25
	141a	0.70		1.65	> 25
	141b	0.27		0.23	> 25
	141c	0.17		0.29	> 25
	141d	0.56		1.14	> 25
	142	0.14		0.56	> 25
	143	0.91		2.66	> 25

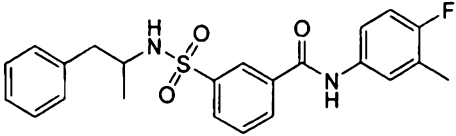
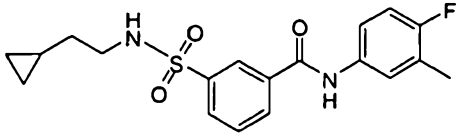
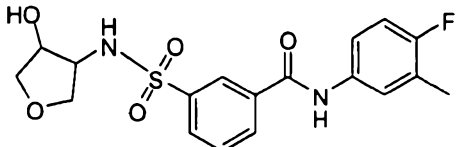
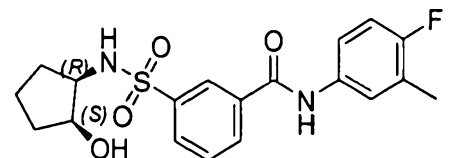
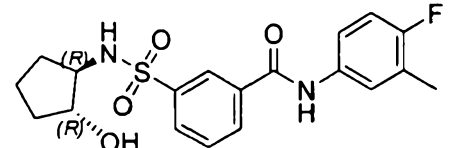
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	144	0.13		0.24	> 25
	145	0.22		0.27	> 25
	145a	0.14		0.21	> 25
	145b	0.44		0.58	> 25
	145c	0.34		0.34	> 25
	145d	0.40		0.64	> 25
	146	0.45		0.42	> 25
	147	0.26		0.15	> 25

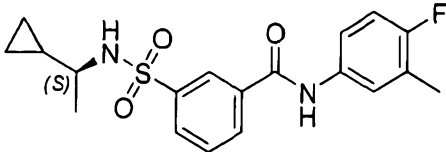
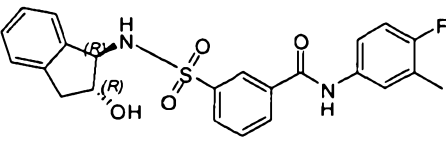
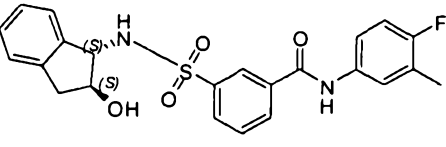
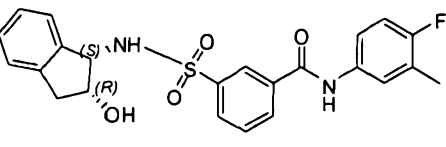
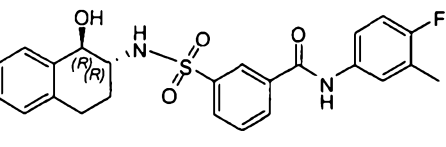
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	148	0.90		3.11	18.2
	149	0.22		0.73	20.8
	150	0.10		0.73	> 25
	151	0.66		2.74	> 25
	152	<0.1		0.57	> 25

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	153	0.22		0.25	> 25
	155	0.36		0.81	> 25
	156	0.19		0.21	> 25
	157	0.13		0.23	> 25
	158	0.15		0.50	> 25

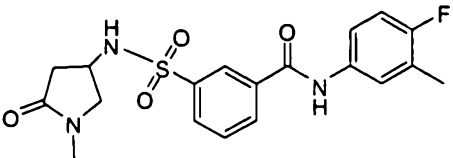
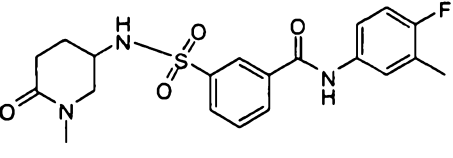
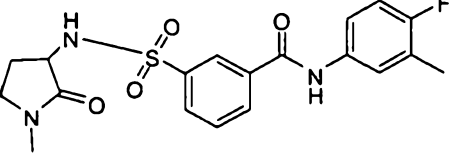
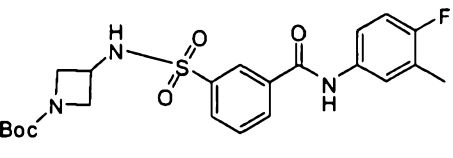
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	159	0.15		0.30	> 25
	159a	0.17		0.86	
	159b	0.16		0.23	
	160	0.20		0.69	> 25
	161	0.20		0.35	> 25
	162	0.17		1.26	> 25
	163	0.53		8.53	> 25

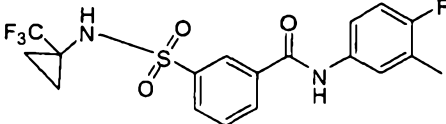
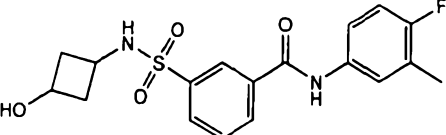
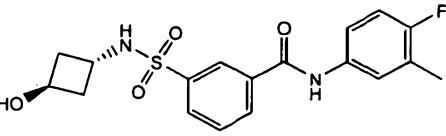
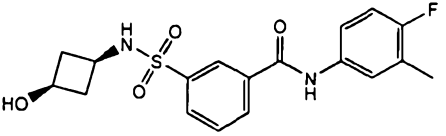
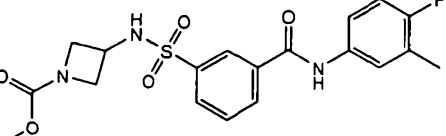
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	164	3.71		0.97	> 25
	165	0.71		0.36	> 25
	166	0.19		2.39	14.6
	167	0.62		9.84	> 25
	168	0.27		0.37	11.8

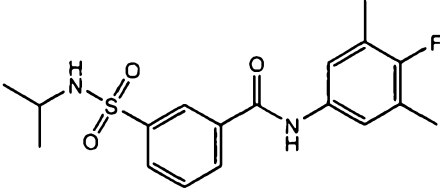
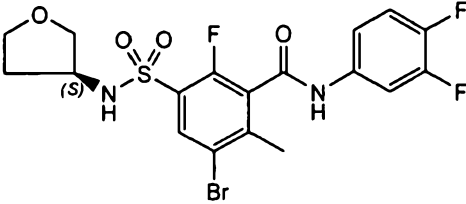
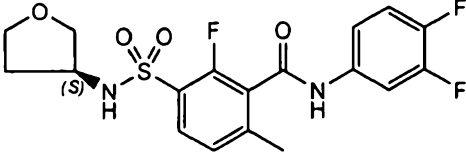
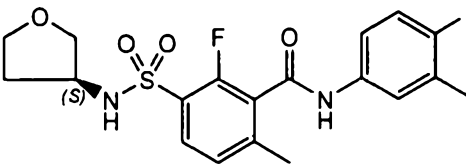
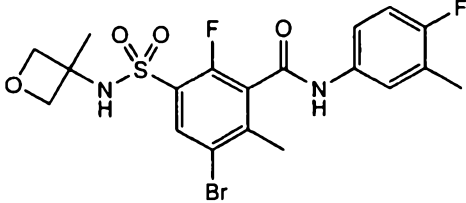
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu$ M)	HepG2 117 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu$ M)
	169	0.24		1.41	14.9
	170	0.26		0.45	> 25
	171	0.79		4.39	> 25
	172	0.26		0.61	> 25
	173	0.37		0.36	> 25

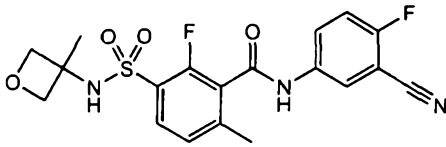
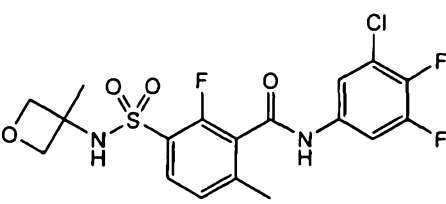
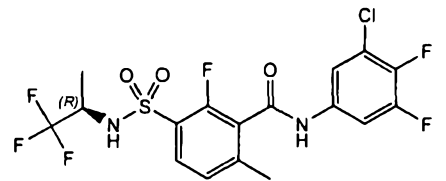
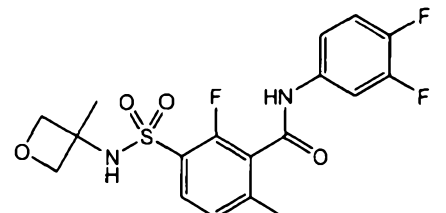
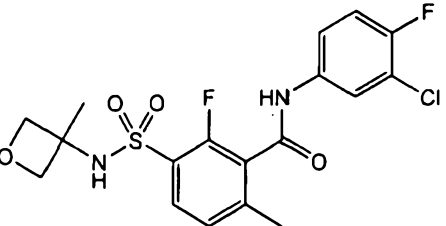
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	174	0.47		2.84	> 25
	175	0.23		0.15	> 25
	176	0.62		0.56	> 25
	177	0.77		0.72	> 25
	178	0.75		2.54	> 25

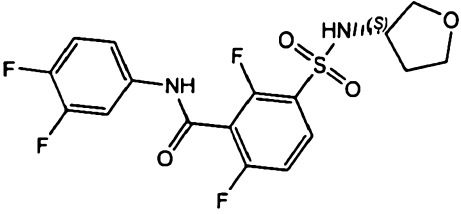
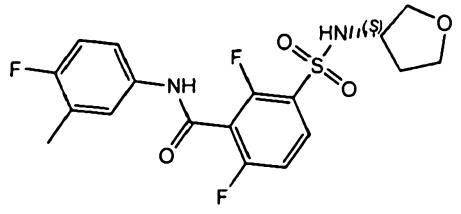
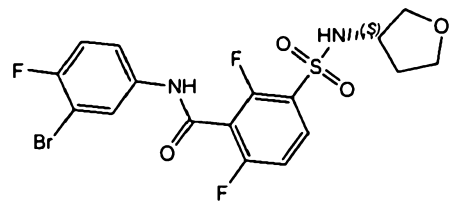
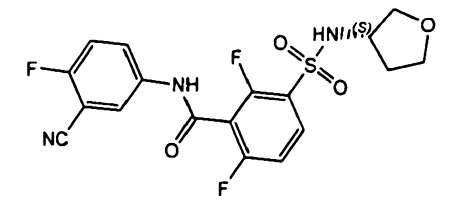
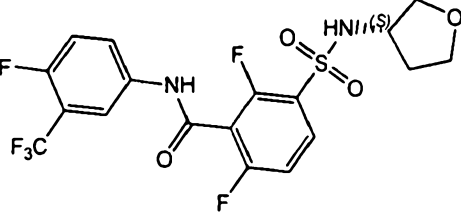


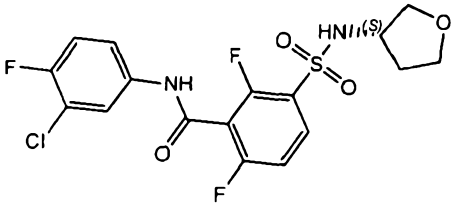
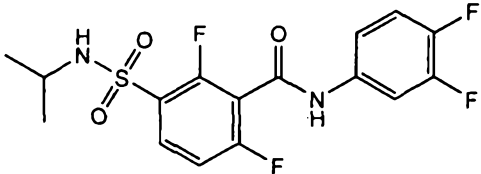
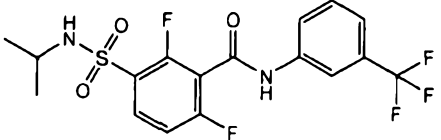
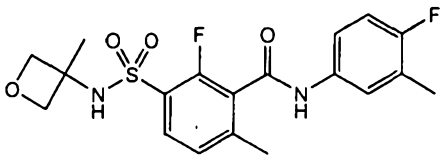
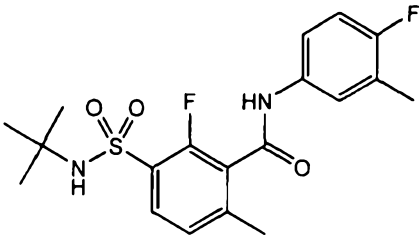
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	179	0.21		0.44	> 25
	179a	0.38		0.25	> 25
	179b	1.11		1.84	> 25
	180	0.76		1.30	> 25
	181	2.59		2.04	> 25
	182	0.31		0.88	> 25

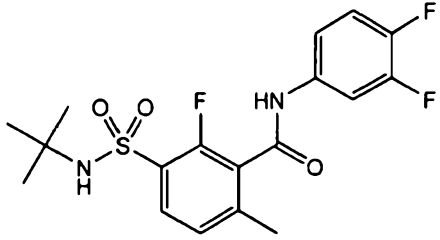
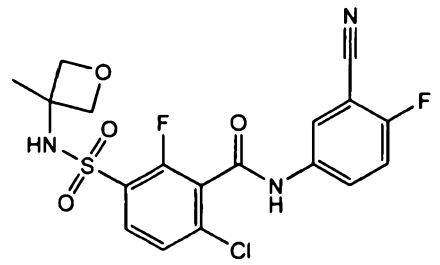
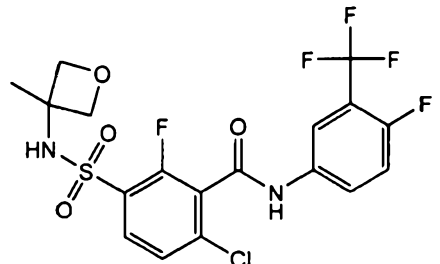
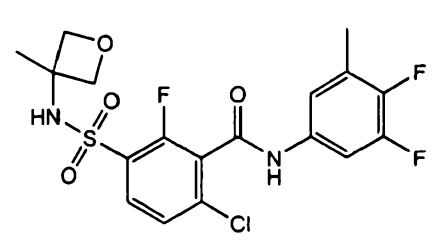
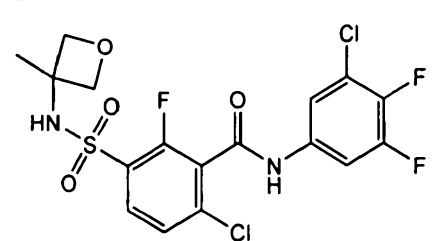
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	183	0.08		0.84	> 25
	184	0.15		0.40	> 25
	184a	0.31		0.77	> 25
	184b	0.30		0.33	> 25
	185	0.22		0.62	> 25

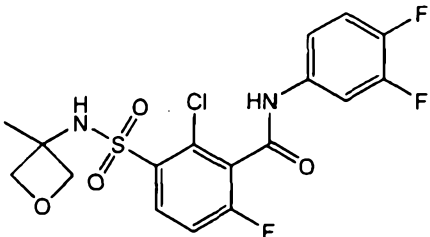
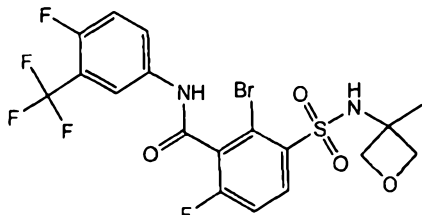
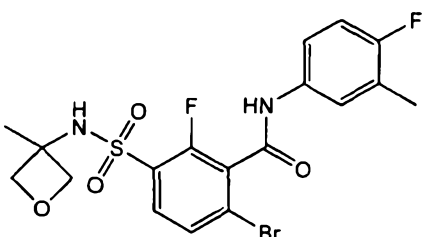
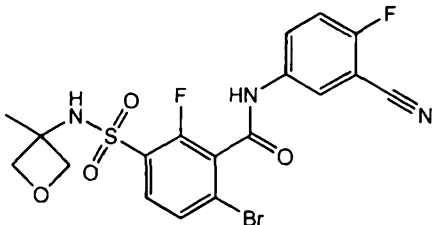
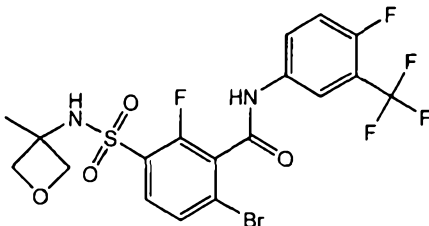
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu$ M)	HepG2 117 EC50 ( $\mu$ M)	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu$ M)
	186	0.20		1.34	> 25
	187			0.95	> 25
	188			0.24	> 25
	189			0.35	> 25
	190			0.27	> 25

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	191			0.36	> 25
	192			0.19	> 25
	193			0.10	13.5
	194			0.31	> 25
	195			0.18	> 25

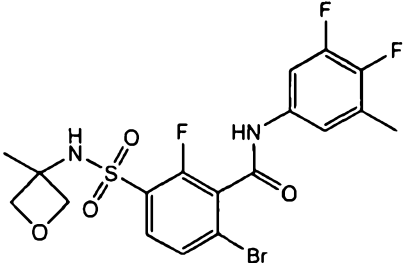
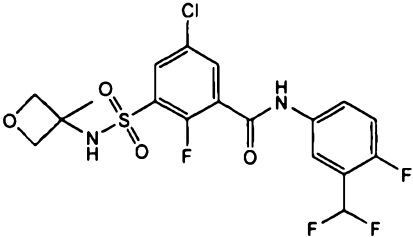
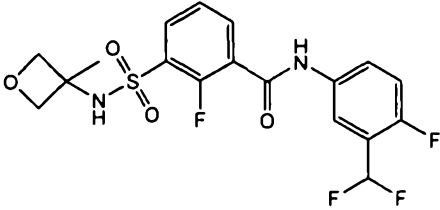
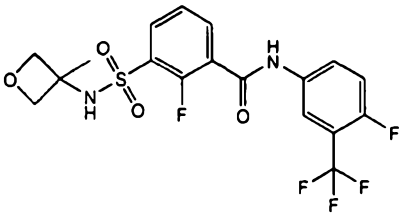
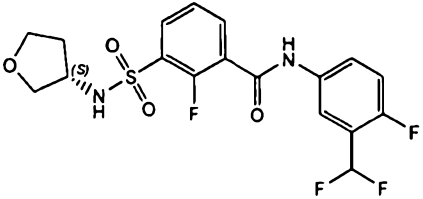
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 (μM)	HepG2 6 天 CC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 天 CC50 (μM)
	196			0.07	> 25
	197			0.09	> 25
	198			0.15	> 25
	199			0.43	> 25
	200			0.45	> 25

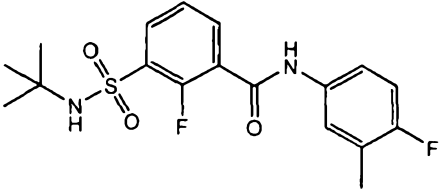
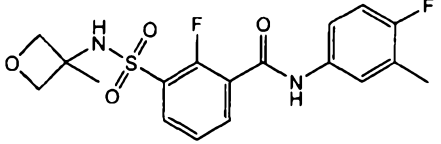
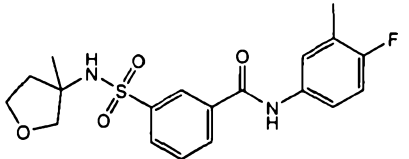
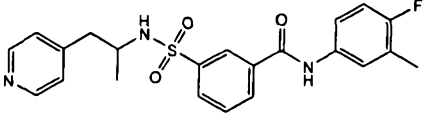
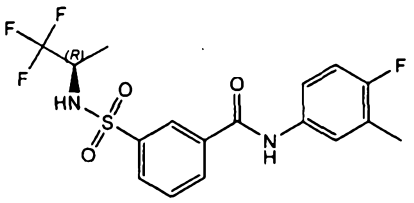
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	201			0.06	> 25
	202			0.11	> 25
	203			0.24	16.7
	204			0.09	> 25
	205			0.35	> 25

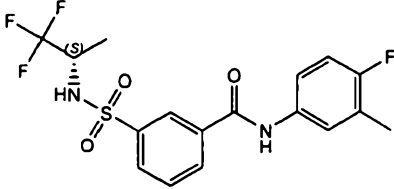
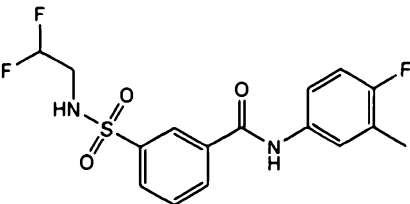
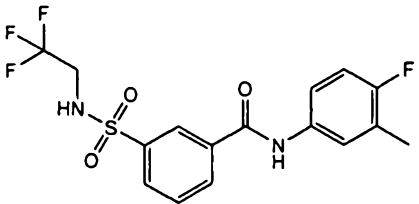
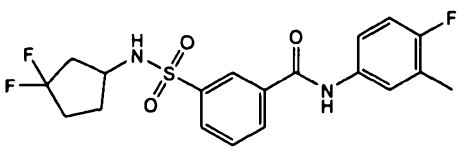
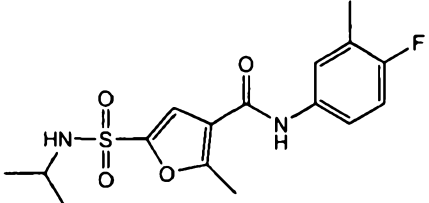
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	206			0.64	> 25
	207			> 1	> 25
	208			> 1	> 25
	209			0.15	> 25
	210			0.46	> 25

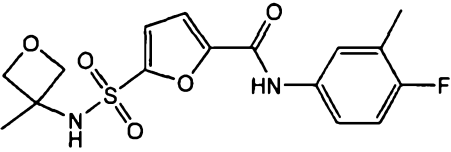
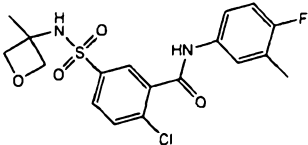
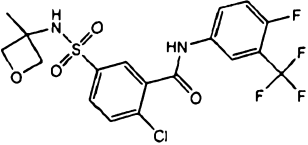
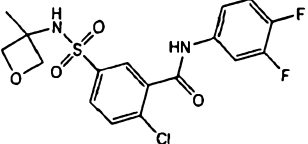
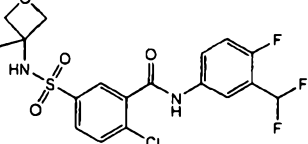
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	211			0.65	> 25
	212			7.3	> 25
	213			0.28	> 25
	214			> 1	> 25
	215			> 1	> 25

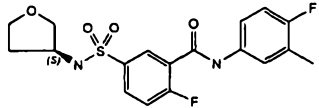
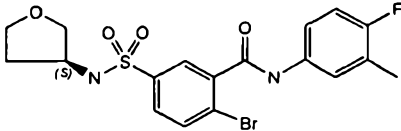
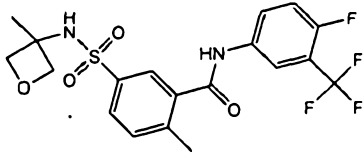
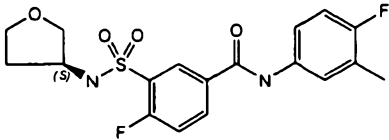
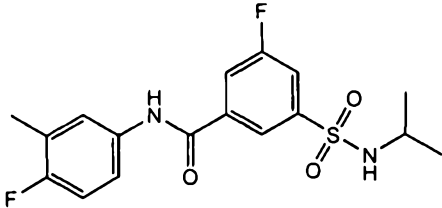


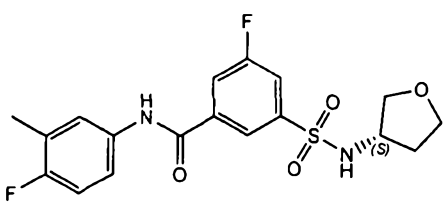
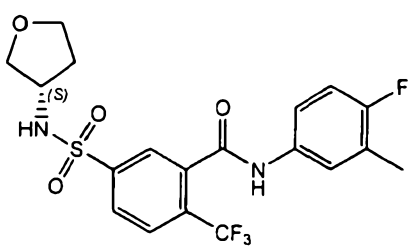
結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	216			0.29	> 25
	217	0.20		0.60	> 25
	218	0.12		0.10	> 25
	219			0.46	> 25
	220			0.09	> 25

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	221			0.13	> 25
	222			0.10	> 25
	223			0.21	> 25
	224	0.16		0.76	> 25
	225	0.09		1.34	> 25

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	226	0.27		1.9	> 25
	227	0.16		0.71	> 25
	228	0.17		1.19	> 25
	229	0.20		0.49	> 25
	230	0.73		1.52	> 25

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	231	0.21		0.32	> 25
	232			0.31	> 25
	233	> 1		> 1	> 25
	234	0.72		0.34	> 25
	235	0.83		0.33	> 25

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	236	0.48		1.58	> 25
	237	0.43		0.13	> 25
	238			0.50	> 25
	239	0.48		0.53	> 25
	240	0.40		2.86	> 25

結構	化合物編號	HepG2 2.15 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 6 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 117 EC50 ( $\mu\text{M}$ )	HepG2 4 天 CC50 ( $\mu\text{M}$ )
	241	0.38		1.79	> 25
	242	1.91		1.80	> 25

**【符號說明】**

無

**【生物材料寄存】**

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

**【序列表】**(請換頁單獨記載)

無

I636036

## 發明摘要

※ 申請案號：102130781

※ 申請日：102/08/28

※IPC 分類：  
 C07C 311/15 (2006.01) C07D 305/08 (2006.01)  
 C07C 311/51 (2006.01) C07D 307/02 (2006.01)  
 C07D 205/04 (2006.01) C07D 309/14 (2006.01)  
 C07D 207/02 (2006.01) C07D 333/02 (2006.01)  
 C07D 211/06 (2006.01) C07D 491/10 (2006.01)  
 C07D 213/04 (2006.01) C07D 493/08 (2006.01)  
 C07D 233/90 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)  
 C07D 277/56 (2006.01) A61K 31/335 (2006.01)  
 C07D 295/13 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)  
 C07D 295/26 (2006.01) A61K 31/395 (2006.01)

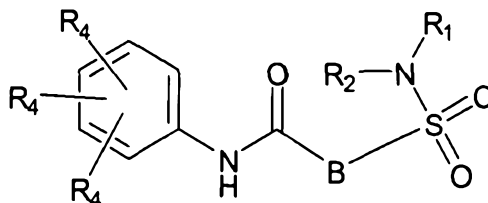
## 【發明名稱】(中文/英文)

胺磺醯基-芳基醯胺類及其作為用於治療B型肝炎的藥物之用途

SULFAMOYL-ARYLAMIDES AND THE USE THEREOF AS  
 MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS B

## 【中文】

具有式(I)之HBV複製抑制劑

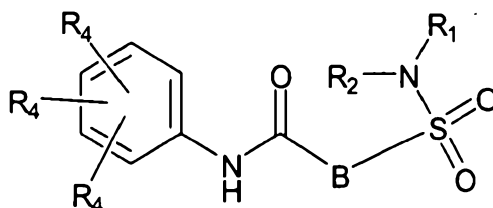


包括其立體化學同分異構形式，以及鹽、水合物、溶劑化物，其中B、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>具有如在此定義的含義。本發明還涉及用於製備所述化合物、包含它們的醫藥組成物之方法以及在HBV療法中它們單獨的或與其他HBV抑制劑組合之用途。



## 【英文】

## Inhibitors of HBV replication of Formula (I)



including stereochemically isomeric forms, and salts, hydrates, solvates thereof, wherein B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> have the meaning as defined herein.

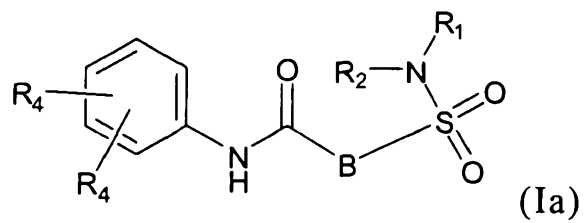
The present invention also relates to processes for preparing said compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use, alone or in combination with other HBV inhibitors, in HBV therapy.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**無

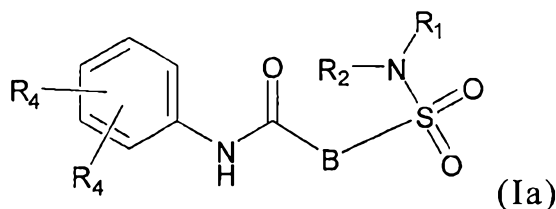
**【本代表圖之符號簡單說明】：**無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**



## 申請專利範圍

1. 一種式(Ia)之化合物之用途，



或其一立體異構物或互變異構形式，其中：

B 代表一單環的 5 至 6 員芳族環，該芳族環不包含或包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組，這種 5 至 6 員芳族環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

R<sub>1</sub> 代表氫；

R<sub>2</sub> 代表 3-7 員飽和環，其包含一或多個各自獨立地選自由 O、S 和 N 組成之群組之雜原子，這種 3-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、側氧、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H 和 CF<sub>3</sub> 組成之群組；

每個 R<sub>4</sub> 獨立地選自氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、OH、CN、CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub> 或一個 3-5 員飽和環，該飽和環不包含或包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組；  
 或其一藥學上可接受的鹽，

其係用於製造供治療哺乳動物中 HBV 感染的藥物。

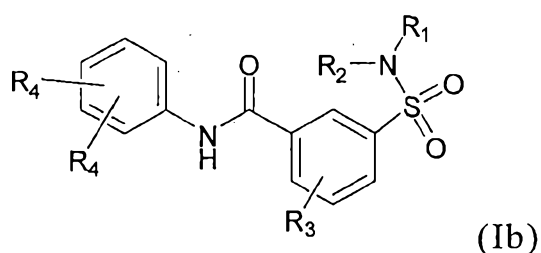
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中  $R_2$  代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環包含碳和一或多個氧原子，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中 B 代表苯基或噻吩，可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之式(Ia)化合物之用途，其中  $R_2$  代表一個 4-7 員飽和環，該飽和環由碳原子和一或多個雜原子組成，該等雜原子各自獨立地選自由 O 或 S 組成之群組，這種 4-7 員飽和環可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、側氧、 $C(=O)$ - $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組；

每個  $R_4$  獨立地選自氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、OH、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$  或一個 3-5 員飽和環，該飽和環不包含或包含一或多個雜原子，該等雜原子各自獨立地選自由 O 和 N 組成之群組。

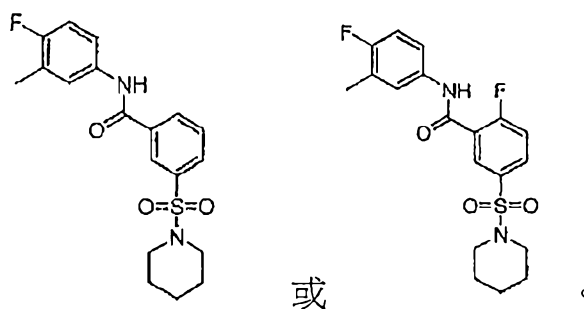
5. 如前述申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該化合物具有式 (Ib)



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  係如申請專利範圍第 1 項所定義，並且  $R_3$  選自包括以下項之群組：鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中至少一個  $R_4$  代表氟、 $C_1$ - $C_3$  烷基或環丙基。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中一個位於對位的  $R_4$  代表氟並且另一個位於間位的  $R_4$  代表甲基，並且這種化合物不是



8. 如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中  $R_3$  代表氟。

9. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述之用途，其中 B 代表苯基或噻吩，可任選地經一或多個取代基取代，該等取代基各自獨立地選自由氫、鹵素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、CN、 $CFH_2$ 、 $CF_2H$  和  $CF_3$  組成之群組。

10. 一種用於治療哺乳動物中 HBV 感染之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項所定義之化合物、以及一藥學上可接受的載體。

11. 一種產品，其包含(a)如在申請專利範圍 1 至 9 中任一項所定義的式(Ia)之化合物，以及(b)另一 HBV 抑制劑，其作為用於在 HBV 感染的治療中同時、分開或順序地使用之組合製劑。