(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115850249 B
(45)授权公告日 2024.07.02

(21)申请号 202210983564.6
(22)申请日 2022.02.17
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115850249 A
(43)申请公布日 2023.03.28
(30)优先权数据
2021-068672 2021.04.14 JP
2021-105802 2021.06.25 JP
2021-153819 2021.09.22 JP
(62)分案原申请数据
202280000918.9 2022.02.17
(73)专利权人 盐野义制药株式会社
地址 日本大阪府
专利权人 国立大学法人北海道大学
(72)发明人 立花裕树 上原彰太 宇纳佑斗 中原健二 垛田善之 笠松幸司 山津维子 安藤茂 饭室敦弘 须藤贵弘 佐佐木道仁
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 郜红 韦嵘
(51)Int.Cl.
C07D 403/14(2006.01)
C07C 57/15(2006.01)
C07C 51/41(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
(56)对比文件
WO 2013089212 A1,2013.06.20
US 2013172317 A1,2013.07.04
审查员 卢梦霞

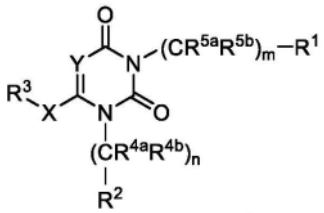
权利要求书1页 说明书303页
序列表（电子公布） 附图15页

(54)发明名称

具有病毒增殖抑制作用的三嗪衍生物及含有其的药物组合物

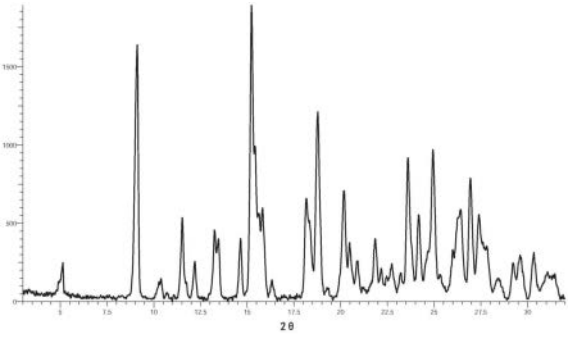
(57)摘要

本发明提供一种表现出冠状病毒3CL蛋白酶抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐及含有其的药物组合物。还提供一种可用作原料药的晶体及含有其的药物组合物。一种式(I)：



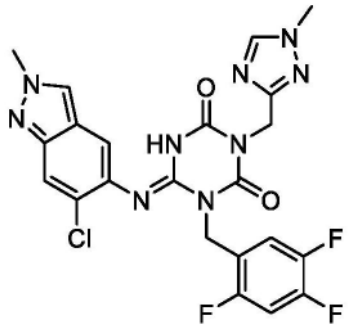
(I)

(式中,Y为N等；R^1为取代或未取代的芳香族杂环基等；R^2为取代或未取代的芳香族碳环基等；R^3为取代或未取代的芳香族杂环基等；-X-为-NH-等；m为1等；R^{5a}各自独立地为氢原子等；R^{5b}各自独立地为氢原子等；n为1等；R^{4a}各自独立地为氢原子等；R^{4b}各自独立地为氢原子等)所示的化合物或其药学上可接受的盐。



CN 115850249 B

1.式(I-B)：



所示的化合物的富马酸共晶体,其中,式(I-B)所示的化合物和富马酸以1:1的摩尔比存在,其为富马酸共晶体I型,在X-射线粉末衍射图中,所述共晶体在衍射角(2θ):7.8±0.2°、9.5±0.2°、10.1±0.2°、10.9±0.2°、13.8±0.2°、14.7±0.2°、18.6±0.2°、22.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°处具有峰。

2.根据权利要求1所述的富马酸共晶体,在拉曼光谱中,所述共晶体在676.3cm^{-1}±2cm^{-1}、748.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1029.3cm^{-1}±2cm^{-1}、1374.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1515.5cm^{-1}±2cm^{-1}、1665.7cm^{-1}±2cm^{-1}、1715.7cm^{-1}±2cm^{-1}及1739.1cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

3.一种药物组合物,其包含权利要求1或2中任一项所述的富马酸共晶体。

具有病毒增殖抑制作用的三嗪衍生物及含有其的药物组合物

[0001] 本申请是申请日为2022年2月17日、中国申请号为202280000918.9、发明名称为“具有病毒增殖抑制作用的三嗪衍生物及其含有其的药物组合物”的发明申请的分案申请。

【技术领域】

[0002] 本发明涉及表现出冠状病毒3CL蛋白酶抑制活性的化合物、以及含有表现出冠状病毒3CL蛋白酶抑制活性的化合物的药物组合物。本发明还涉及表现出3CL蛋白酶抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐的晶体和共晶体及含有其的药物组合物。

【背景技术】

[0003] 冠状病毒属于巢状病毒目、冠状病毒科、正冠状病毒亚科,基因组大小约为30kb,是已知RNA病毒中最大的一条链+链RNA病毒。冠状病毒分为α属冠状病毒、β属冠状病毒、γ属冠状病毒和δ属冠状病毒这四个属;作为感染人类的冠状病毒,已知有α属冠状病毒属的两种类型(HCoV-229E、HCoV-NL63)以及β属冠状病毒的五种类型(HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2)共计七种类型。其中,四种类型(HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43)是感冒的病原体,其余三种类型是引起重症肺炎的非典型肺炎(SARS)冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征(MERS)冠状病毒(MERS-CoV)和新型冠状病毒(SARS-CoV-2)。

[0004] WHO于2020年3月11日宣布大流行。截至2022年1月28日,已确认的感染人数达到3.6亿以上、死亡人数达到563万以上(非专利文献1)。飞沫传播、接触传播和气溶胶传播已被报道为SARS-CoV-2的主要传播途径,并已证实SARS-CoV-2以气溶胶在空气中持续漂浮约3小时并保持其传染性(非专利文献2)。潜伏期约2-14天,典型的有发热(87.9%)、干咳(67.7%)、乏力(38.1%)、咳痰(33.4%)等感冒症状(非专利文献3)。重症例会出现急性呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、间质性肺炎等引起的呼吸器官衰竭。此外,还报道了肾衰竭和肝衰竭等多器官衰竭。

[0005] 在日本,基于对现有药物的药物重新定位,抗病毒药物瑞德西韦、抗炎性药物地塞米松和风湿病药物巴瑞替尼已获批作为COVID-19的治疗药物;2022年1月,抗IL-6受体抗体托珠单抗已追加获批。此外,2021年7月,抗体鸡尾酒疗法Ronapreve(卡西利单抗(casirivimab)/伊姆德维单抗(imdevimab))获特批;2021年9月索托维单抗获特批;2021年12月莫纳皮拉韦获特批。但没有足够的证据证明这些药剂的有效性和安全性。因此,创制一种COVID-19的治疗药物是当务之急。

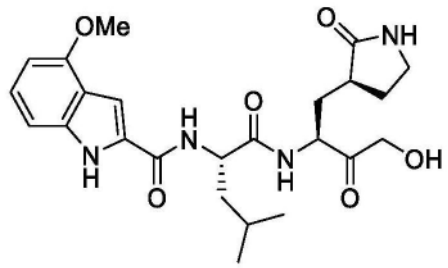
[0006] 当冠状病毒感染细胞时,会合成两种多聚蛋白质。这两种多聚蛋白质中包含两种蛋白酶:一种是产生新的病毒颗粒的结构蛋白质、一种是制作病毒基因组的复制复合体。蛋白酶切断由病毒合成的多聚蛋白质,并起到使每种蛋白质发挥功能不可或缺的作用。在这两种蛋白酶中,3CL蛋白酶(主蛋白酶)承担多数多聚蛋白质的切断(非专利文献4)。

[0007] 于2021年6月完成的作为靶向3CL蛋白酶的COVID-19的治疗药物,辉瑞公司的PF-00835231的前药Lufotrelvir(PF-07304814)的Phase1b临床试验发表于

ClinicalTrials.gov(NCT04535167)。此外,2021年3月,辉瑞公司宣布开始新型冠状病毒感染的治疗药物PF-07321332的Phase 1试验。PF-00835231、Lufotrelvir及PF-07321332的结构式如下所示,其化学结构与本发明化合物不同(非专利文献5、12、13及专利文献6、7)。

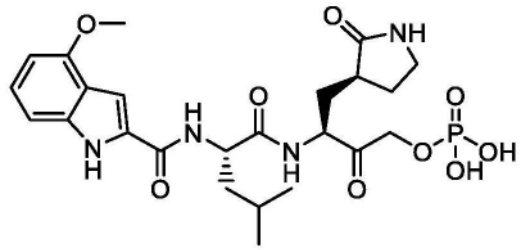
[0008] PF-00835231:

[0009] 【化1】

[0010] 

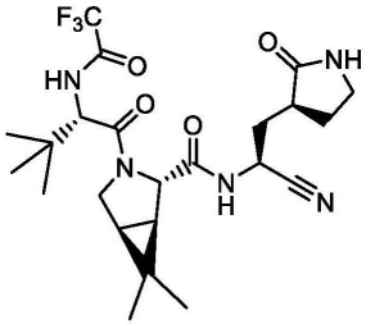
Lufotrelvir(PF-07304814):

[0011] 【化2】

[0012] 

PF-07321332:

[0013] 【化3】

[0014] 

[0015] 进一步,于2021年7月开始的以有高危因素的COVID-19患者为对象的PF-07321332和利托那韦组合的Phase2/3临床试验发表于ClinicalTrials.gov(NCT04960202)。此外,2021年11月,辉瑞公司网站上报道了与安慰剂相比,PAXLOVID(TM)(PF-07321332;利托那韦)将高危成人患者的住院或死亡风险降低了89%(非专利文献14)。进一步,2021年12月,PAXLOVID(TM)在美国获批紧急使用授权,2022年2月10日,Pakirovid®pack在日本获特批。

[0016] 尽管非专利文献5-8公开了具有3CL蛋白酶抑制活性的化合物,但这些文献均未描述或暗示与本发明相关的化合物。

[0017] 尽管专利文献1-4和8-12公开了具有P2X_3和/或P2$X_{2/3}$受体拮抗作用的三嗪衍生物和尿嘧啶衍生物,但这些文献均未描述或暗示3CL蛋白酶抑制活性及抗病毒效果。

[0018] 尽管非专利文献9-11公开了具有抗肿瘤作用的三嗪衍生物,但这些文献均未描述冠状病毒3CL蛋白酶抑制活性及抗病毒效果,此外,也均未描述或暗示与本发明相关的化合物。

[0019] 尽管专利文献5公开了具有甘丙肽受体调节作用的三嗪衍生物,但这些文献均未描述冠状病毒3CL蛋白酶抑制活性及抗病毒效果,此外,也均未描述或暗示与本发明相关的化合物。

[0020] 【现有技术文献】

[0021] 【专利文献】

[0022] 专利文献1:国际公开第2012/020749号公报

[0023] 专利文献2:国际公开第2013/089212号公报

[0024] 专利文献3:国际公开第2010/092966号公报

[0025] 专利文献4:国际公开第2014/200078号公报

[0026] 专利文献5:国际公开第2012/009258号公报

[0027] 专利文献6:国际公开第2021/205298号公报

[0028] 专利文献7:国际公开第2021/250648号公报

[0029] 专利文献8:中国专利申请公开第113620888号说明书

[0030] 专利文献9:中国专利申请公开第113666914号说明书

[0031] 专利文献10:中国专利申请公开第113735838号说明书

[0032] 专利文献11:中国专利申请公开第113773300号说明书

[0033] 专利文献12:中国专利申请公开第113801097号说明书

[0034] 【非专利文献】

[0035] 非专利文献1:“COVID-19Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University”,[online],Johns Hopkins University,[2022年1月28日检索],Internet<URL:https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

[0036] 非专利文献2:The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE(2020年)第382卷,第1564-1567页

[0037] 非专利文献3:“Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019(COVID-19)”,[online],2020年2月28日,WHO,[2021年2月8日检索],Internet<URL:https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-fi nal-report.pdf>

[0038] 非专利文献4:Science(2003年),300卷,第1763-1767页

[0039] 非专利文献5:“A comparative analysis of SARS-CoV-2antivirals characterizes 3CLpro inhibitor PF-00835231as a potential new treatment for COVID-19”,Journal of Virology,2021年4月26日,[2022年2月15日检索],Internet<URL:https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01819-20><doi:10.1128/JVI.01819-20>

[0040] 非专利文献6:Cell Research(2020年),30卷,第678-692页

[0041] 非专利文献7:Science(2020年),368卷,第409-412页

[0042] 非专利文献8:ACS Central Science(2021年),7卷,3号,第467-475页

[0043] 非专利文献9:Cancer Treatment Reviews(1984年),11卷,Supplement 1,第99-110页

[0044] 非专利文献10:Contributions to Oncology(1984年),18卷,第221-234页

[0045] 非专利文献11:Arzneimittel-Forschung(1984年),11卷,6号,第663-668页

[0046] 非专利文献12:261st Am Chem Soc(ACS)Natl Meet • 2021-04-05/2021-04-16 • Virtual,N/A • Abst 243

[0047] 非专利文献13:Science(2021年),374卷,第1586-1593页

[0048] 非专利文献14:“Pfizer's Novel COVID-19Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk Of Hospitalization Or Death By 89% In Interim Analysis Of Phase 2/3EPIC-HR Study”,[online],2021年11月5日,Pfizer Press Release,[2022年2月15日检索],Internet＜URL:https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-ant iviral-treatment-candidate＞

【发明内容】

[0049] 【发明所要解决的问题】

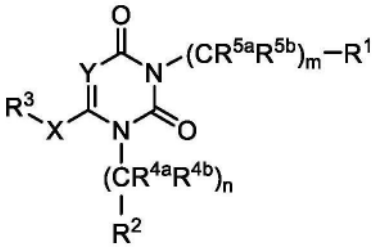
[0050] 本发明的一个目的是提供一种具有冠状病毒3CL蛋白酶抑制活性的化合物。优选地,本发明提供一种具有抗病毒作用、特别是冠状病毒增殖抑制作用的化合物、以及含有该化合物的药物。本发明的另一个目的是提供表现出3CL蛋白酶抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐的晶体和共晶体及含有其的药物。

[0051] 【用于解决问题的手段】

[0052] 本发明涉及以下内容。

[0053] (1”’)一种式(I):

[0054] 【化4】

[0055] 

(I)

[0056] (式中,Y为N或CR^7;

[0057] R^7为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0058] R^1为取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的氨基甲酰基或取代或未取代的氨基;

[0059] R^2为取代或未取代的芳香族碳环基(但1-对氟苯基、1-对氯苯基和1-对甲基苯基除外)、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基或取代或未取代的非芳香族杂环基;

[0060] R^3为取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基或取代或未取代的烷基;

[0061] -X-为$-NR^6-$、$-CR^6R^{6'}-$、-O-、-S-或单键;

[0062] R^6和$R^{6'}$各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0063] m为0、1或2;

[0064] R^{5a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0065] R^{5b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

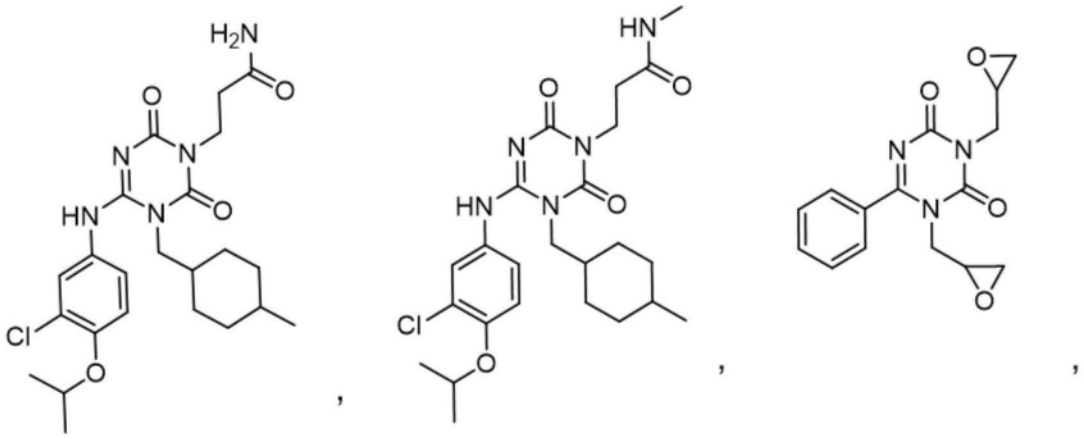
[0066] n为0、1或2；

[0067] R^{4a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基；

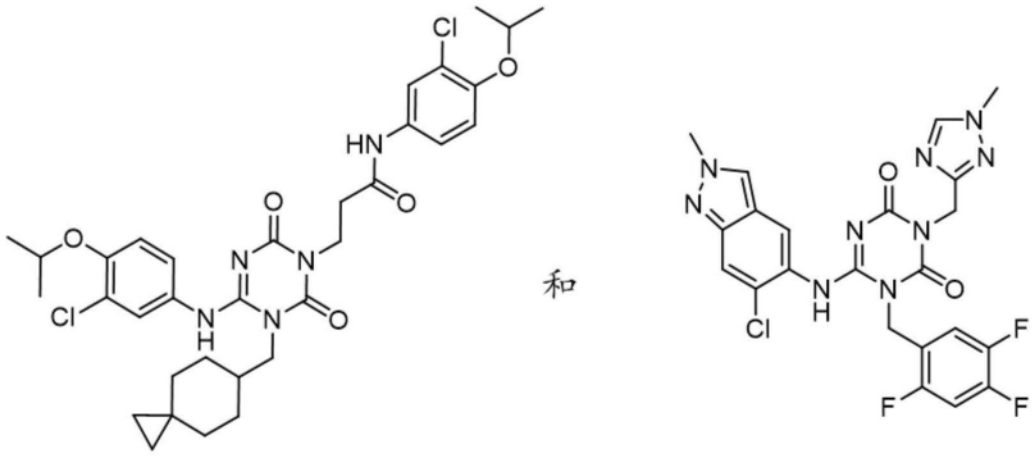
[0068] R^{4b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基；

[0069] R^{4a}和R^{4b}可以一起形成取代或未取代的非芳香族碳环或取代或未取代的非芳香族杂环)所示的化合物(但以下化合物：

[0070] 【化5】



[0071]

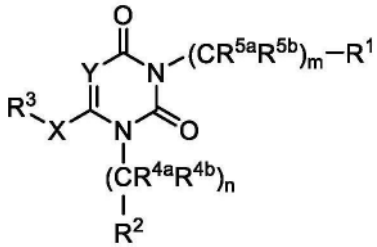


[0072] 除外)或其药学上可接受的盐。

[0073] (1”)一种式(I)：

[0074] 【化6】

[0075]



(I)

[0076] (式中,Y为N或CR^7；

[0077] R^7为氢原子或取代或未取代的烷基；

[0078] R^1为取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的氨基甲酰基或取代或未取代的氨基；

[0079] R^2为取代或未取代的芳香族碳环基(但1-对氟苯基、1-对氯苯基和1-对甲基苯基

除外)、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基或取代或未取代的非芳香族杂环基;

[0080] R^3为取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基或取代或未取代的烷基;

[0081] -X-为-NR^6-、-$CR^6R^{6'}$-、-O-、-S-或单键;

[0082] R^6和$R^{6'}$各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0083] m为0、1或2;

[0084] R^{5a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

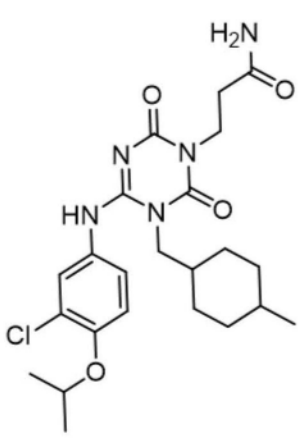
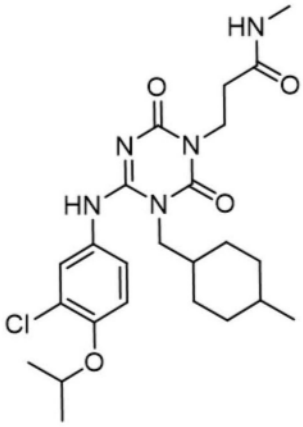
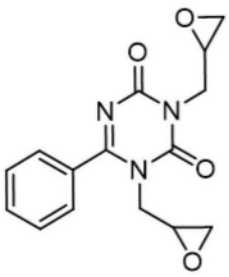
[0085] R^{5b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0086] n为0、1或2;

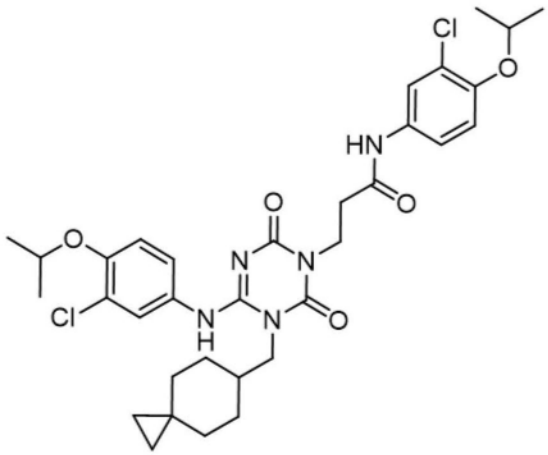
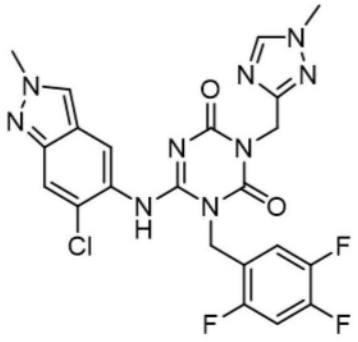
[0087] R^{4a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0088] R^{4b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基)所示的化合物(但以下化合物:

[0089] 【化7】


,

,

,

[0090]


和


[0091] 除外)或其药学上可接受的盐。

[0092] (2")根据上述项目(1")或(1"')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y为N。

[0093] (3")根据上述项目(1")、(2")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,-X-为-NH-。

[0094] (4")根据上述项目(1")至(3")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受

的盐,其中,R^2为取代或未取代的6-14元芳香族碳环基、取代或未取代的5-10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5-10元芳香族杂环基或取代或未取代的5-10元非芳香族杂环基。

[0095] (5")根据上述项目(1")至(4")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^2为被1个卤素或氰基取代并进一步被1、2、3或4个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族碳环基或被1个卤素或氰基取代并进一步被1或2个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族杂环基;

[0096] 所述取代基组G为由卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和卤代烷氧基组成的组。

[0097] (6")根据上述项目(1")至(5")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,m为0或1。

[0098] (7")根据上述项目(1")至(6")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,n为0或1。

[0099] (8")根据上述项目(1")至(7")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{4a}各自独立地为氢原子或未取代的烷基,R^{4b}各自独立地为氢原子。

[0100] (9")根据上述项目(1")至(8")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{5a}各自独立地为氢原子,R^{5b}各自独立地为氢原子。

[0101] (10")根据上述项目(1")至(9")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的芳香族杂环基。

[0102] (11")根据上述项目(1")至(9")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的芳香族杂环基,m为1,R^{5a}为氢原子,R^{5b}为氢原子。

[0103] (12")根据上述项目(1")至(9")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的芳香族杂环基,m为0。

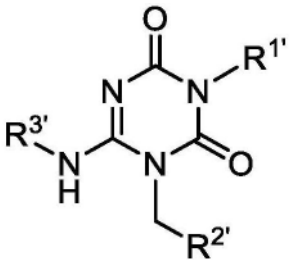
[0104] (13")根据上述项目(1")至(12")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^3为取代或未取代的6元芳香族碳环基、取代或未取代的3-10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5-6元芳香族杂环基、取代或未取代的9-10元芳香族杂环基、取代或未取代的13-15元芳香族杂环基或取代或未取代的3-20元非芳香族杂环基。

[0105] (14")根据上述项目(1")至(12")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^3为取代或未取代的6元芳香族碳环基、取代或未取代的9-10元芳香族杂环基或取代或未取代的9-13元非芳香族杂环基。

[0106] (15")根据上述项目(1")或(1"')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,式(I)为

[0107] 式(I'):

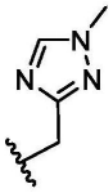
[0108] 【化8】

[0109] 

(I')

[0110] (式中、$R^{1'}$为式：

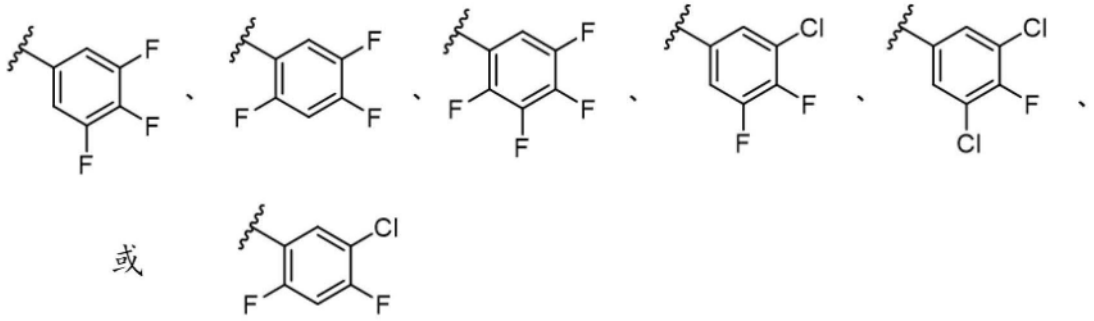
[0111] 【化9】

[0112] 

[0113] 所示的基团；

[0114] $R^{2'}$为式：

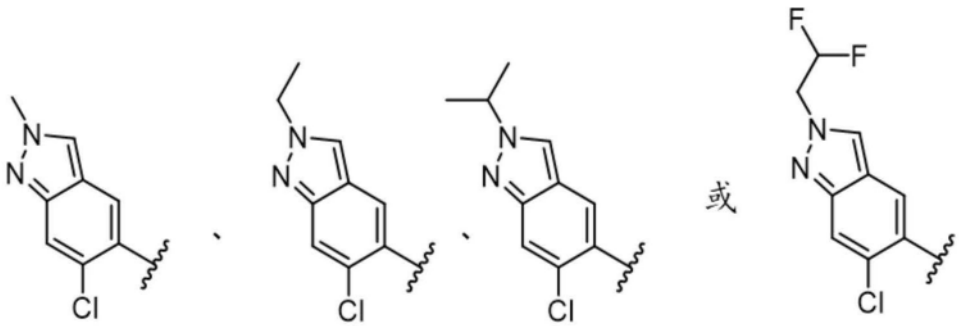
[0115] 【化10】

[0116] 

[0117] 所示的基团；

[0118] $R^{3'}$为式：

[0119] 【化11】

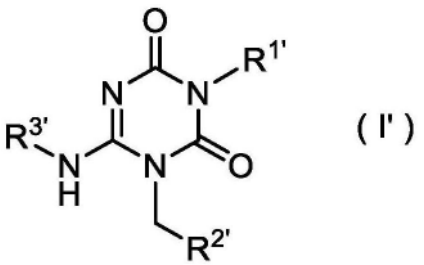
[0120] 

[0121] 所示的基团)。

[0122] (16")根据上述项目(1")或(1"')所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，式(I)为

[0123] 式(I')：

[0124] 【化12】

[0125]  (I')

[0126] (式中、$R^{1'}$为式：

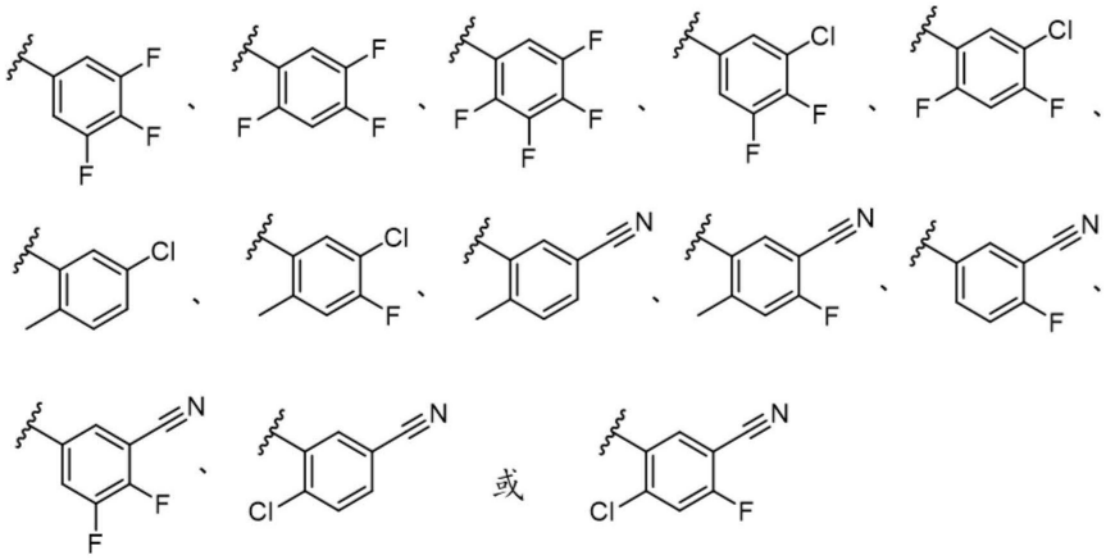
[0127] 【化13】

[0128]

[0129] 所示的基团;

[0130] $R^{2'}$ 为式:

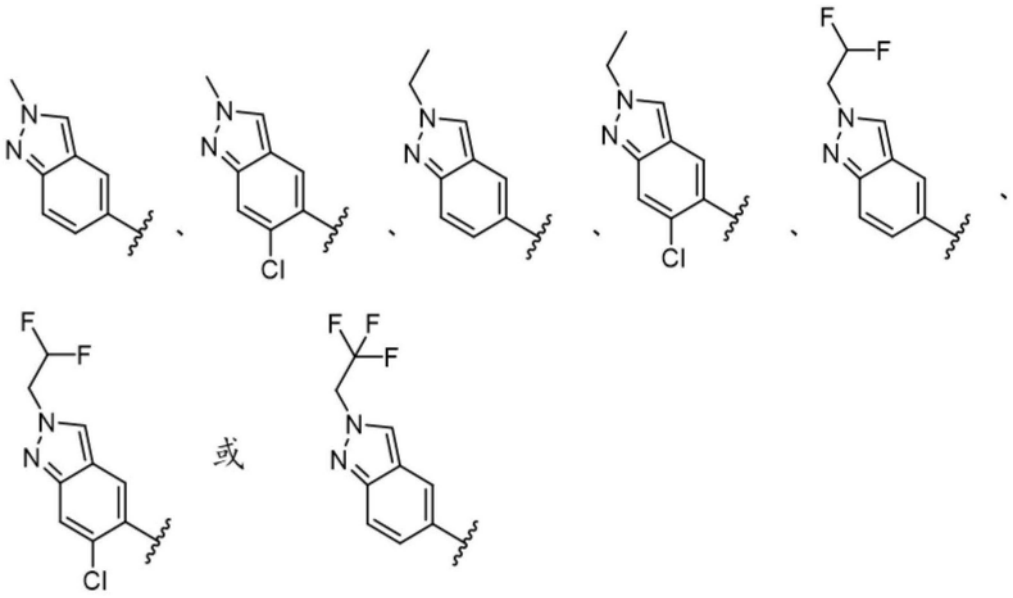
[0131] 【化14】

[0132] 

[0133] 所示的基团;

[0134] $R^{3'}$ 为式:

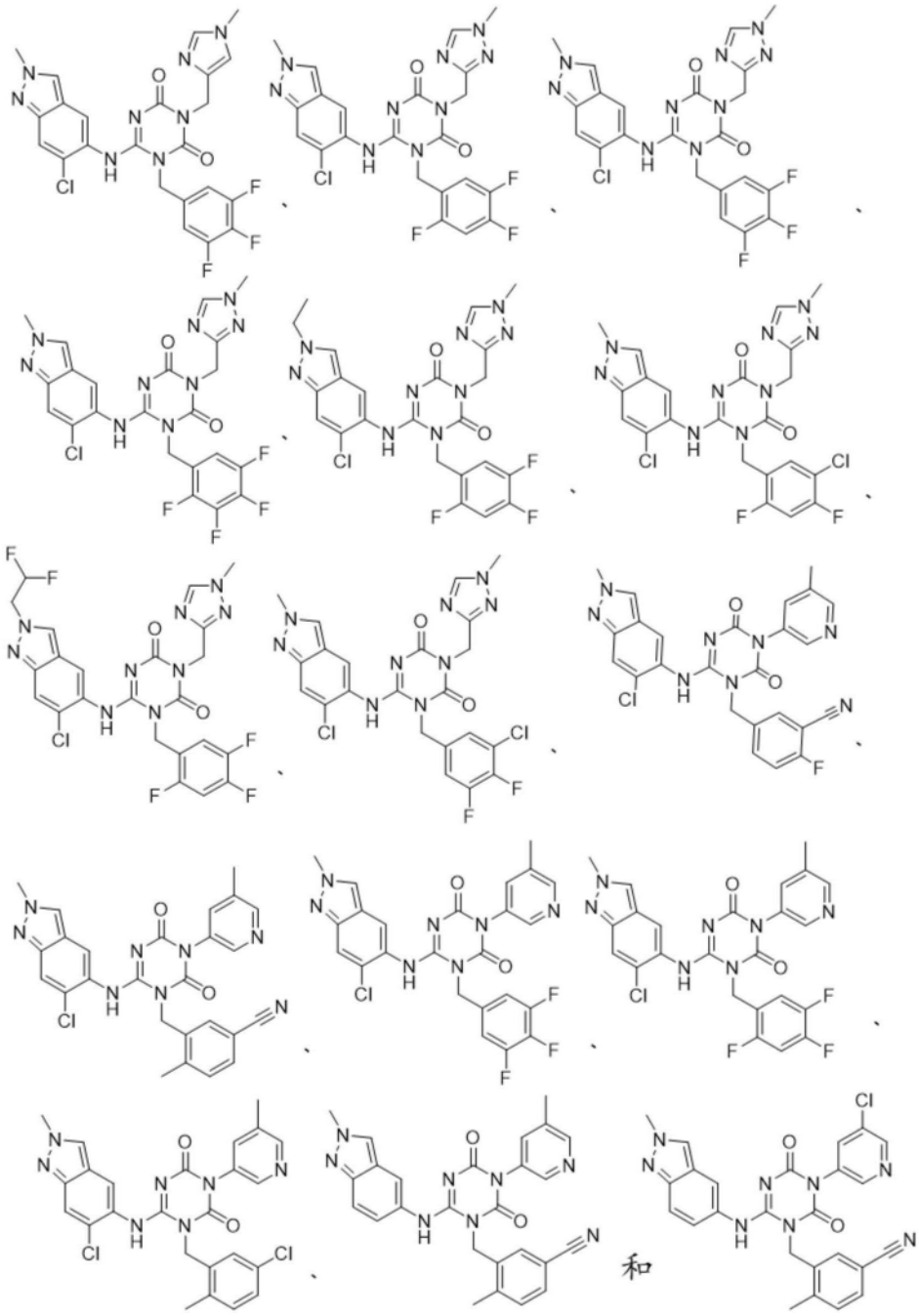
[0135] 【化15】

[0136] 

[0137] 所示的基团)。

[0138] (17")根据上述项目(1")或(1"')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选自由以下化合物:

[0139] 【化16】

[0140] 

[0141] 组成的组。

[0142] (18”)一种药物组合物,其含有上述项目(1”)至(17”)及(1”’)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0143] (19”)一种冠状病毒3CL蛋白酶抑制剂,其含有上述项目(1”)至(17”)及(1”’)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0144] (20”)一种冠状病毒增殖抑制剂,其含有上述项目(1”)至(17”)及(1”’)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0145] (21”)根据上述项目(20”)所述的冠状病毒增殖抑制剂,其中,冠状病毒为α属冠状病毒和/或β属冠状病毒。

[0146] (22”)根据上述项目(20”)所述的冠状病毒增殖抑制剂,其中,冠状病毒为SARS-

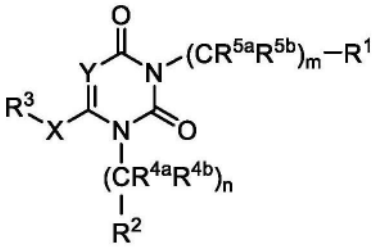
CoV-2。

[0147] (23”)一种与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗和/或预防方法,其特征在于,给药上述项目(1”)至(17”)及(1”’)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0148] (24”)根据上述项目(1”)至(17”)及(1”’)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗和/或预防。

[0149] (1’)一种式(I):

[0150] 【化17】

[0151] 

(I)

[0152] (式中,Y为N或CR^7;

[0153] R^7为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0154] R^1为取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的氨基甲酰基或取代或未取代的氨基;

[0155] R^2为取代或未取代的芳香族碳环基(但1-对氟苯基、1-对氯苯基和1-对甲基苯基除外)、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基或取代或未取代的非芳香族杂环基;

[0156] R^3为取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基或取代或未取代的烷基;

[0157] -X-为$-NR^6-$、$-CR^6R^{6'}-$、-O-、-S-或单键;

[0158] R^6和$R^{6'}$各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0159] m为0、1或2;

[0160] R^{5a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

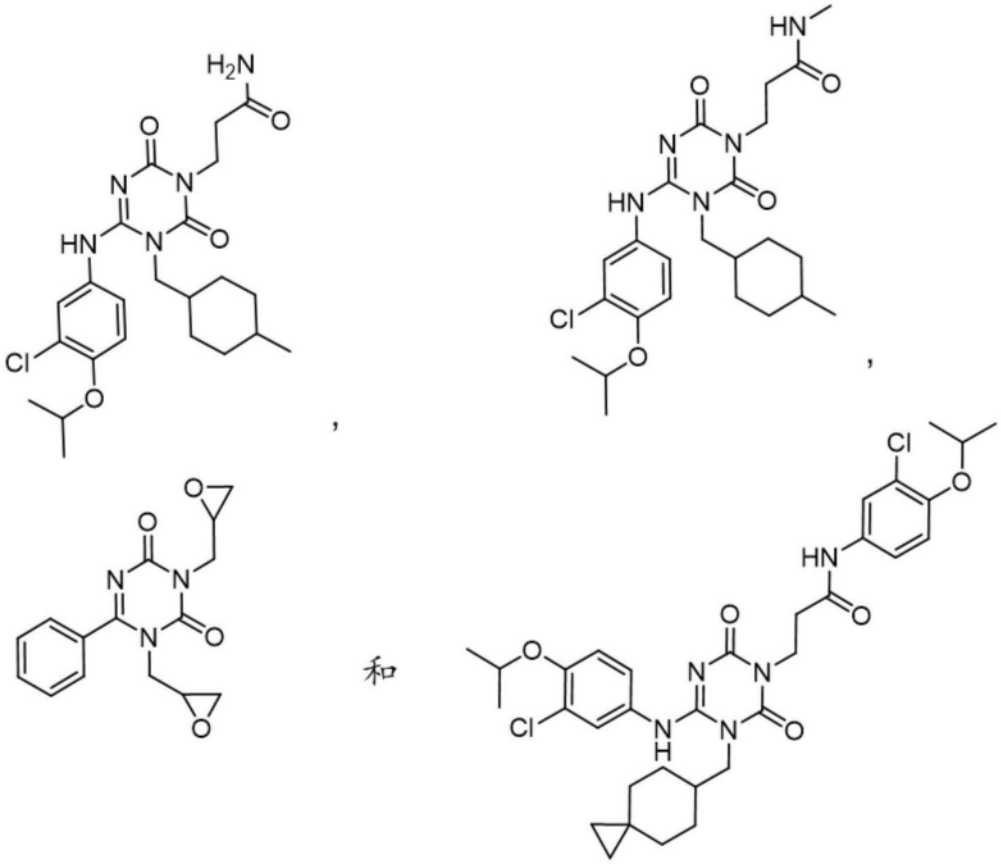
[0161] R^{5b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0162] n为0、1或2;

[0163] R^{4a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0164] R^{4b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基)所示的化合物(但以下化合物:

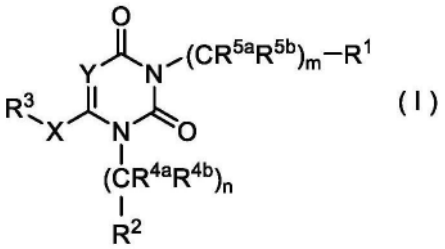
[0165] 【化18】

[0166] 

[0167] 除外)或其药学上可接受的盐。

[0168] (1)一种式(I):

[0169] 【化19】

[0170]  (I)

[0171] (式中,

[0172] Y为N或CR^7;

[0173] R^7为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0174] R^1为取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的氨基甲酰基或取代或未取代的氨基;

[0175] R^2为取代或未取代的芳香族碳环基(但对氟苯基、对氯苯基和对甲基苯基除外)、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基或取代或未取代的烷基;

[0176] R^3为取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基或取代或未取代的非芳香族杂环基;

[0177] -X-为$-NR^6-$、$-CR^6R^{6'}-$、-O-、-S-或单键;

[0178] R^6和$R^{6'}$各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0179] m为0、1或2；

[0180] R^{5a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基；

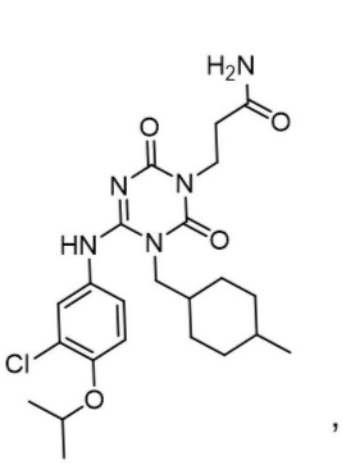
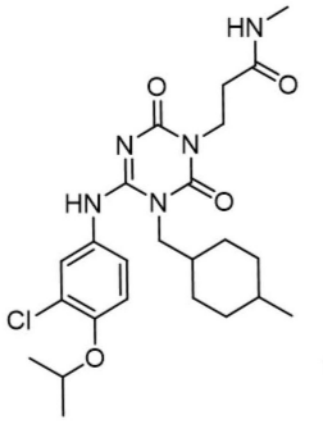
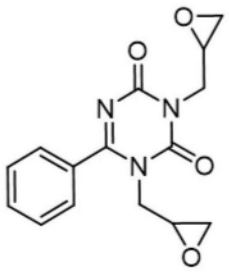
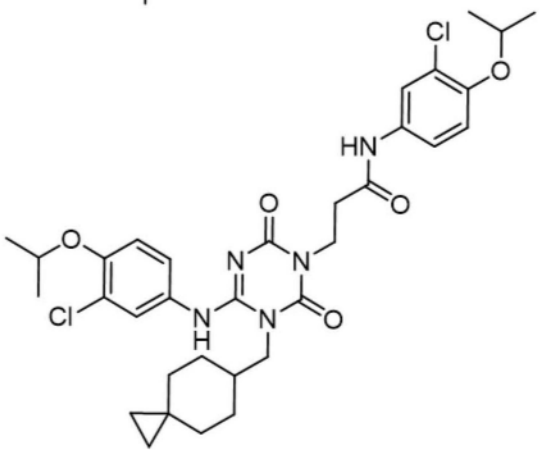
[0181] R^{5b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基；

[0182] n为0、1或2；

[0183] R^{4a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基；

[0184] R^{4b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基)所示的化合物(但以下化合物：

[0185] 【化20】

[0186] 
，

，

和


[0187] 除外)或其药学上可接受的盐。

[0188] (2)根据上述项目(1)或(1')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y为N。

[0189] (3)根据上述项目(1)、(2)或(1')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,-X-为-NH-。

[0190] (4')根据上述项目(1)至(3)及(1')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^2为取代或未取代的6、10或14元芳香族碳环基、取代或未取代的5、6、9或10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5、6、9或10元芳香族杂环基或取代或未取代的5、6、9或10元非芳香族杂环基。

[0191] (4)根据上述项目(1)至(3)及(1')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^2为取代或未取代的6元芳香族碳环基、取代或未取代的9-10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5-6元芳香族杂环基或取代或未取代的9-10元非芳香族杂环基。

[0192] (5')根据上述项目(1)至(4)、(1')及(4')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^2为被1个卤素或氰基取代并进一步被1、2、3或4个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族碳环基或被1个卤素或氰基取代并进一步被1或2个选自取代基组G的取代

基取代的6元芳香族杂环基;

[0193] 所述取代基组G为由卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和卤代烷氧基组成的组。

[0194] 这里,1、2、3或4个选自取代基组G的取代基可以分别相同或不同。

[0195] (5)根据上述项目(1)至(4)、(1')及(4')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^2为被1个卤素取代并进一步被1、2、3或4个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族碳环基或被1个卤素取代并进一步被1或2个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族杂环基;

[0196] 所述取代基组G为由卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和卤代烷氧基组成的组。

[0197] (6)根据上述项目(1)至(5)、(1')、(4')及(5')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,m为0或1。

[0198] (7)根据上述项目(1)至(6)、(1')、(4')及(5')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,n为0或1。

[0199] (8)根据上述项目(1)至(7)、(1')、(4')及(5')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{4a}各自独立地为氢原子或未取代的烷基,R^{4b}各自独立地为氢原子。

[0200] (9)根据上述项目(1)至(8)、(1')、(4')及(5')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{5a}各自独立地为氢原子,R^{5b}各自独立地为氢原子。

[0201] (10)根据上述项目(1)至(9)、(1')、(4')及(5')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的非芳香族杂环基或取代或未取代的芳香族杂环基。

[0202] (10')根据上述项目(1)至(9)、(1')、(4')及(5')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的芳香族杂环基。

[0203] (11)根据上述项目(1)至(9)、(1')、(4')及(5')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的非芳香族杂环基或取代或未取代的芳香族杂环基,m为1,R^{5a}为氢原子,R^{5b}为氢原子。

[0204] (11')根据上述项目(1)至(9)、(1')、(4')及(5')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的芳香族杂环基,m为1,R^{5a}为氢原子,R^{5b}为氢原子。

[0205] (12)根据上述项目(1)至(9)、(1')、(4')及(5')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的芳香族杂环基,m为0。

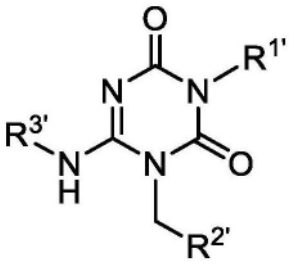
[0206] (13)根据上述项目(1)至(12)、(1')、(4')、(5')、(10')及(11')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^3为取代或未取代的6元芳香族碳环基、取代或未取代的3-10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5-6元芳香族杂环基、取代或未取代的9-10元芳香族杂环基、取代或未取代的13-15元芳香族杂环基或取代或未取代的3-20元非芳香族杂环基。

[0207] (14)根据上述项目(1)至(13)、(1')、(4')、(5')、(10')及(11')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^3为取代或未取代的6元芳香族碳环基、取代或未取代的9-10元芳香族杂环基或取代或未取代的9-13元非芳香族杂环基。

[0208] (15-1)根据上述项目(1)或(1')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,式

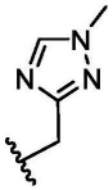
(I)为式(I')：

[0209] 【化21】

[0210]  (I')

[0211] (式中、$R^{1'}$为式：

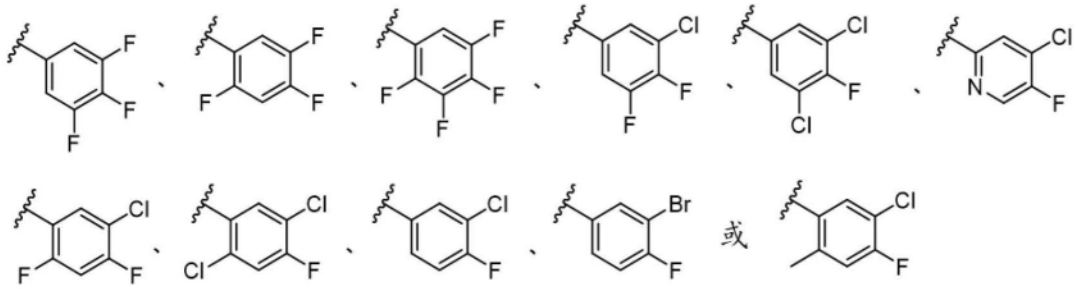
[0212] 【化22】

[0213] 

[0214] 所示的基团；

[0215] $R^{2'}$为式：

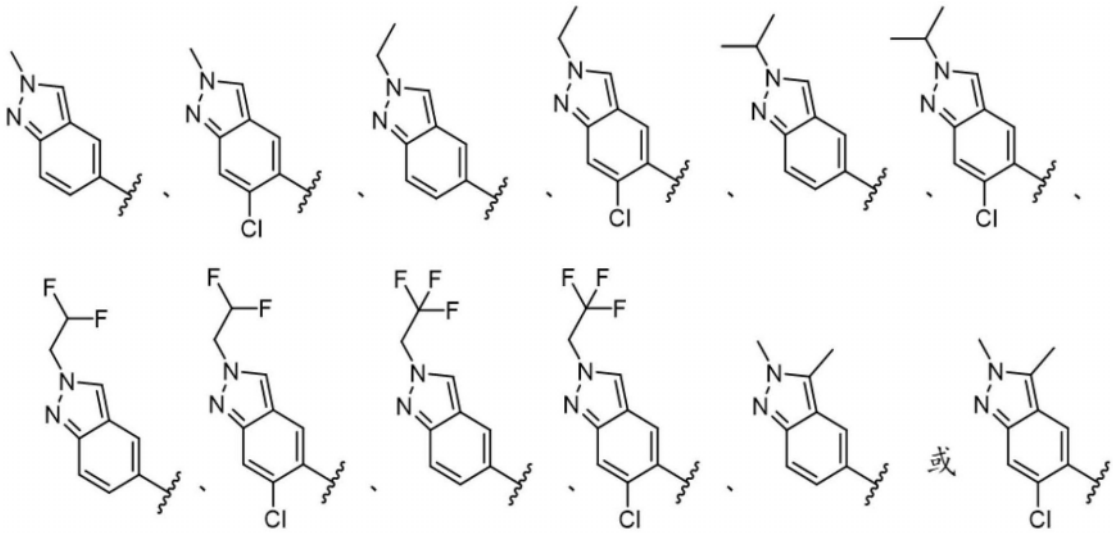
[0216] 【化23】

[0217] 

[0218] 所示的基团；

[0219] $R^{3'}$为式：

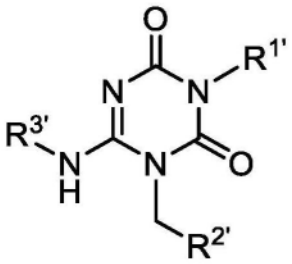
[0220] 【化24】

[0221] 

[0222] 所示的基团)。

[0223] (16-1)根据上述项目(1)或(1')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,式(I)为式(I'):

[0224] 【化25】

[0225]  (I')

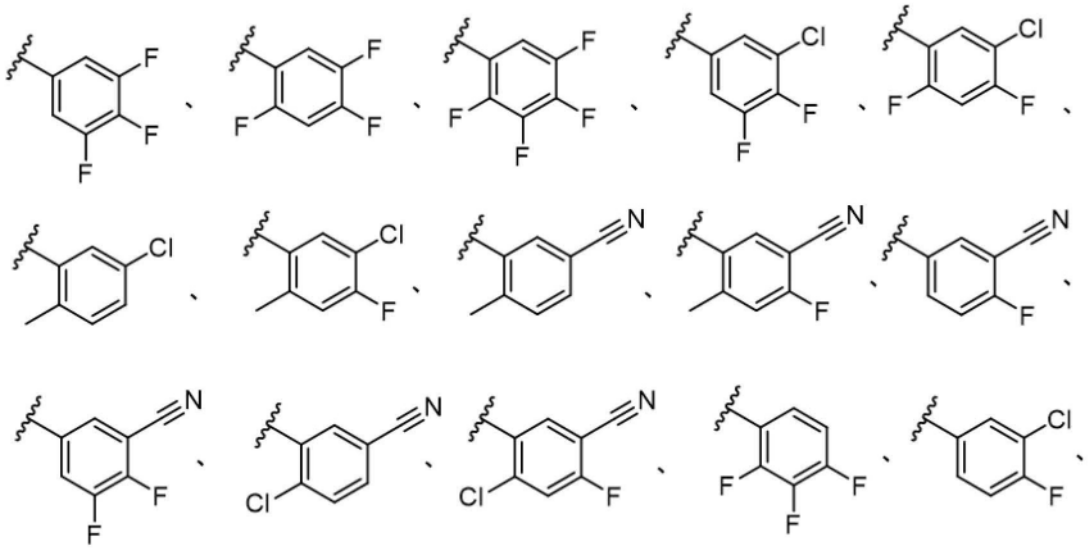
[0226] (式中、$R^{1'}$为式:

[0227] 【化26】

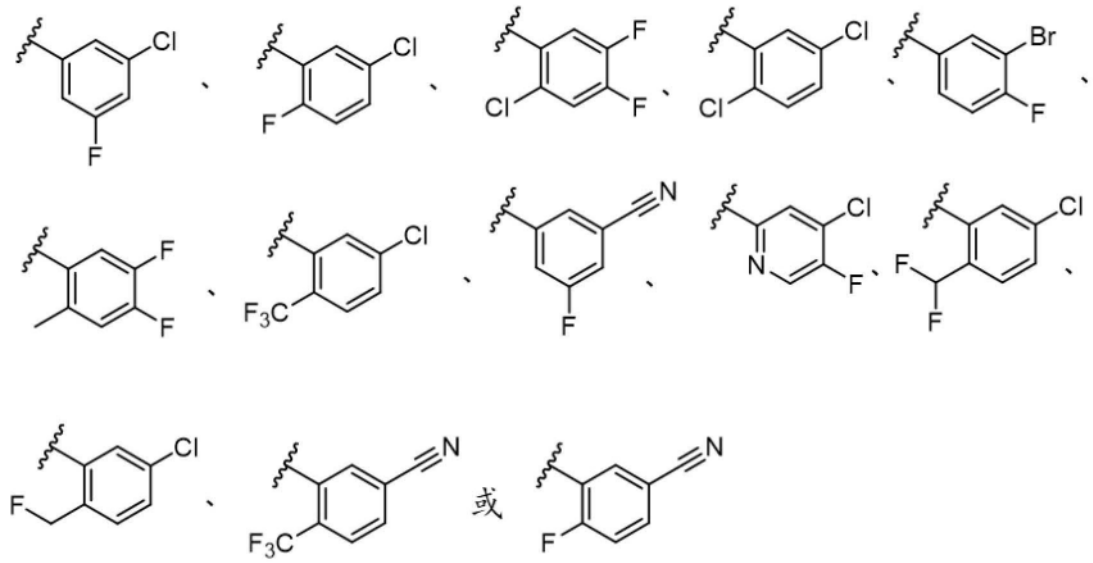
[0228]

[0229] 所示的基团;$R^{2'}$为式:

[0230] 【化27】

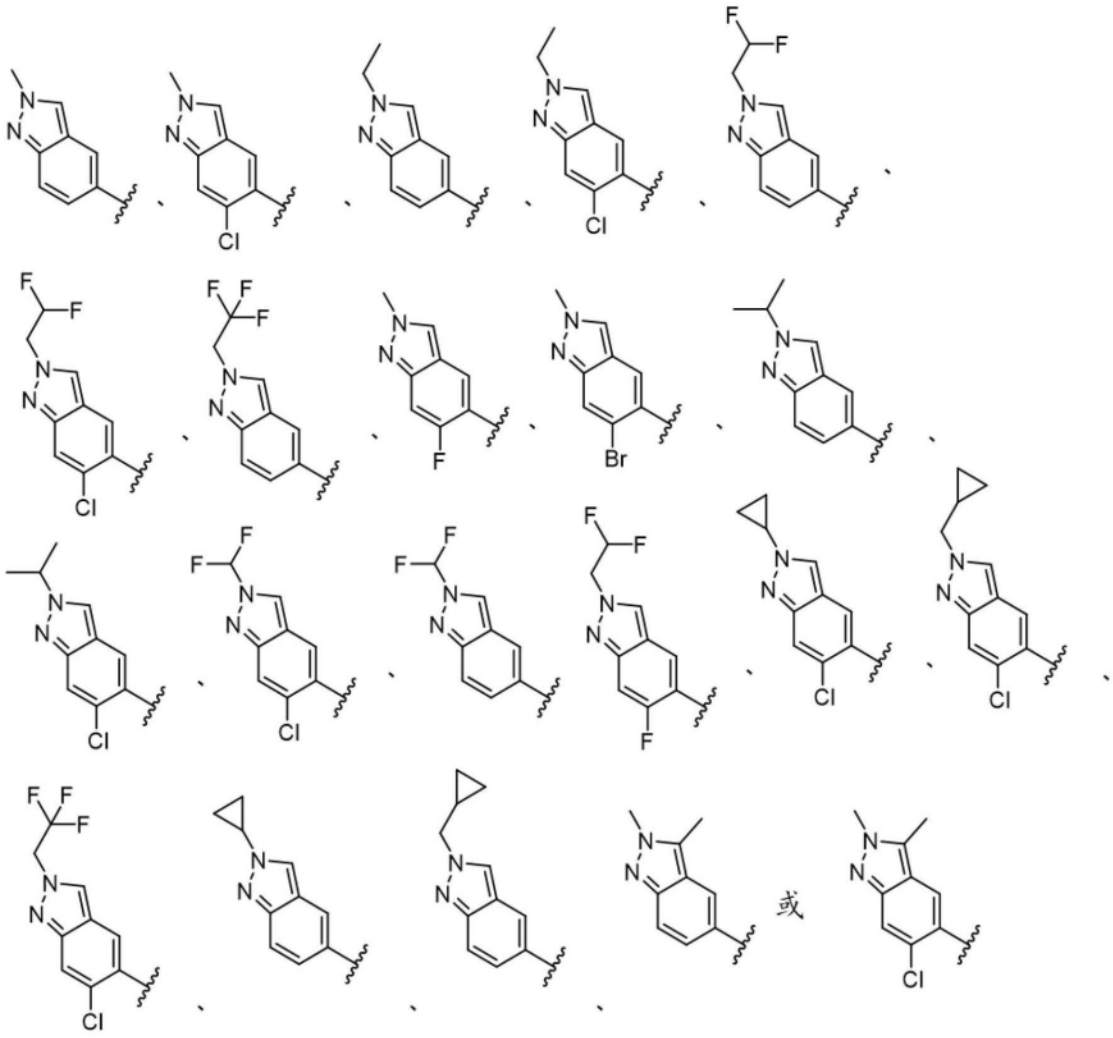


[0231]



[0232] 所示的基团;$R^{3'}$为式:

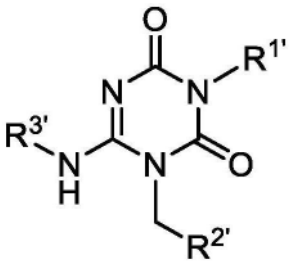
[0233] 【化28】

[0234] 

[0235] 所示的基团)。

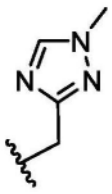
[0236] (15')根据上述项目(1)或(1')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,式(I)为式(I'):

[0237] 【化29】

[0238]  (I')

[0239] (式中、$R^{1'}$为式:

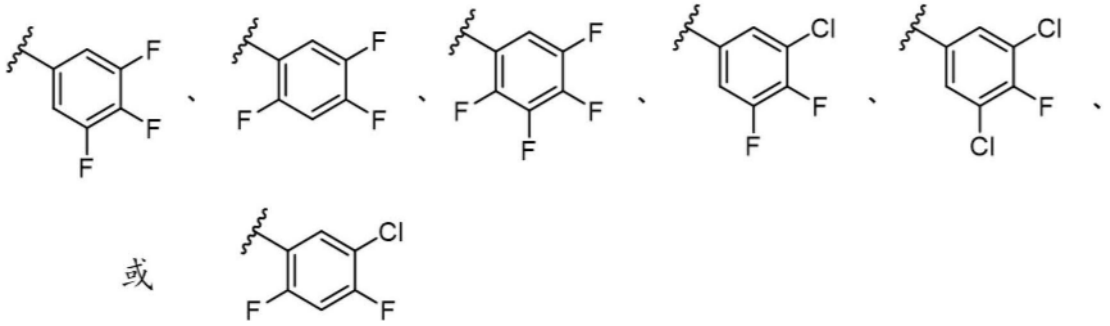
[0240] 【化30】

[0241] 

[0242] 所示的基团;

[0243] $R^{2'}$ 为式：

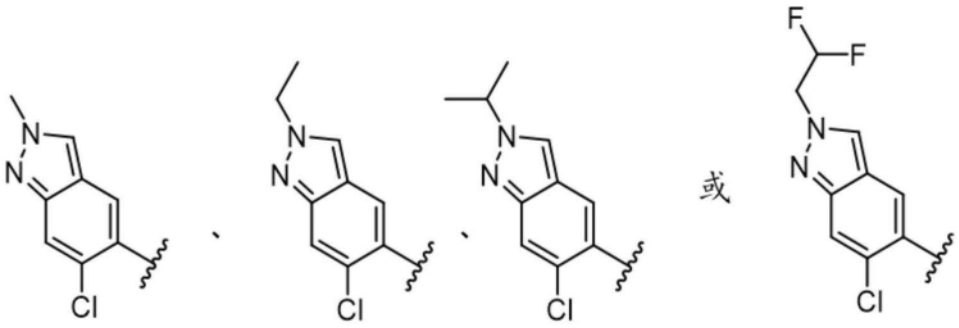
[0244] 【化31】

[0245] 

[0246] 所示的基团；

[0247] $R^{3'}$ 为式：

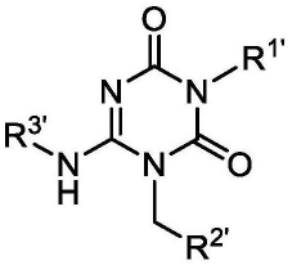
[0248] 【化32】

[0249] 

[0250] 所示的基团)。

[0251] (16')根据上述项目(1)或(1')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,式(I)为式(I')：

[0252] 【化33】

[0253]  (I')

[0254] (式中、$R^{1'}$ 为式：

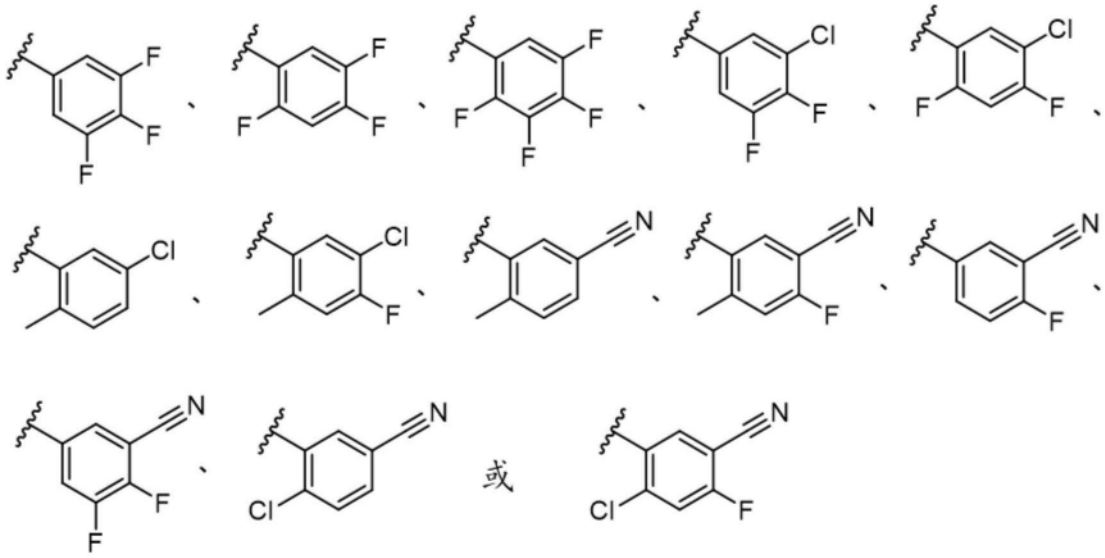
[0255] 【化34】

[0256]

[0257] 所示的基团；

[0258] $R^{2'}$ 为式：

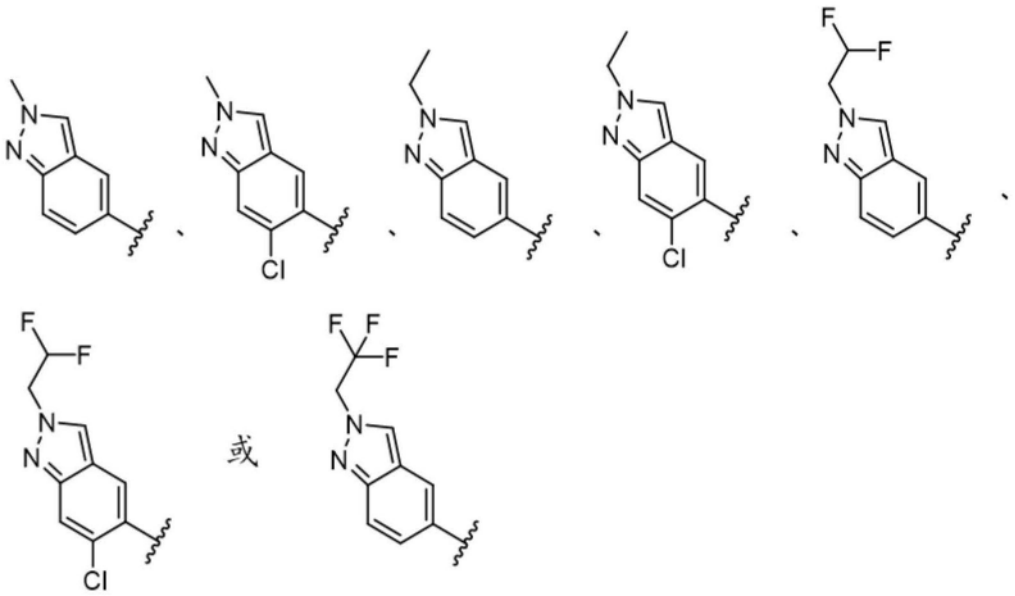
[0259] 【化35】

[0260] 

[0261] 所示的基团;

[0262] $R^{3'}$ 为式:

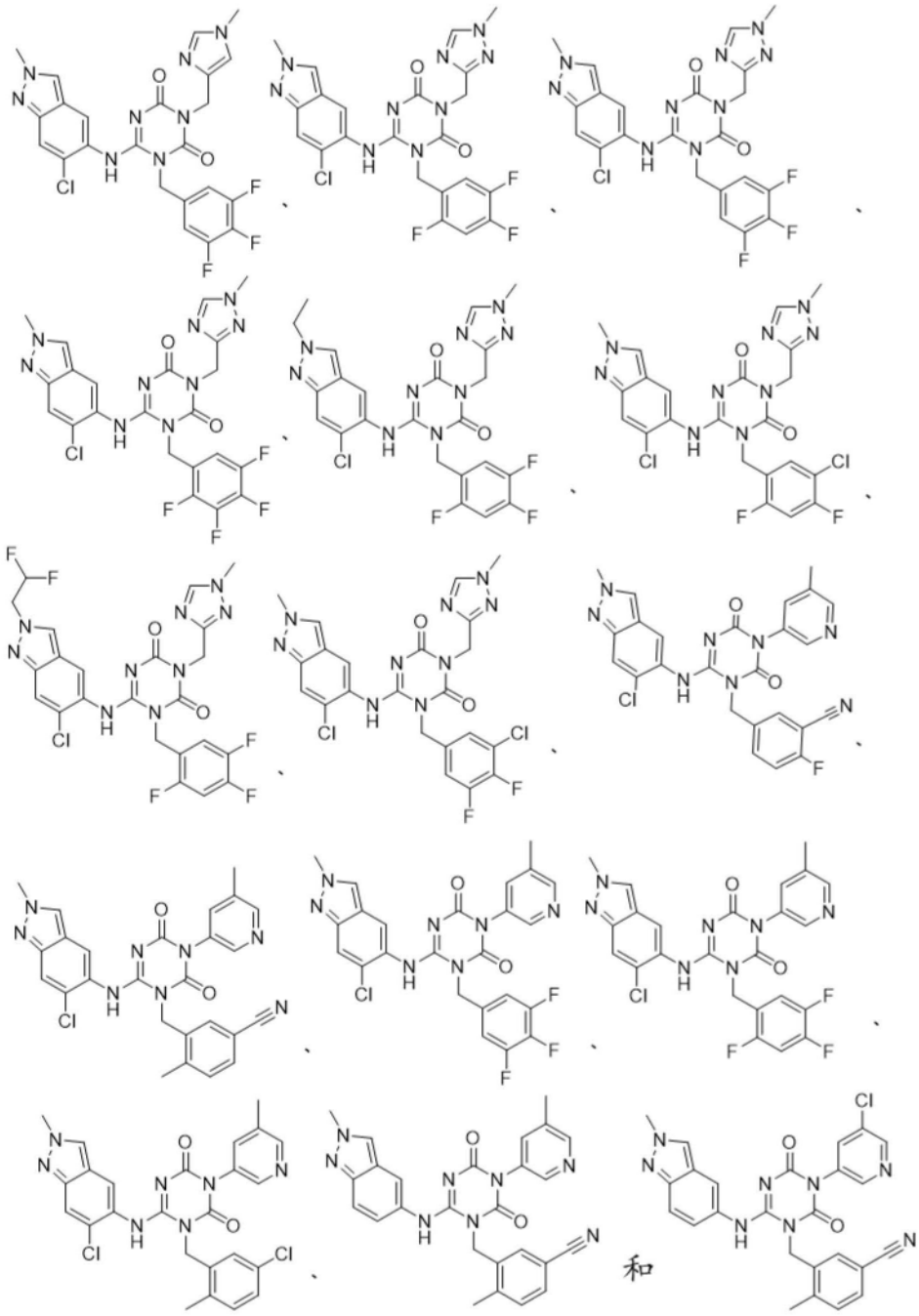
[0263] 【化36】

[0264] 

[0265] 所示的基团)。

[0266] (17')根据上述项目(1)或(1')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选自由以下化合物:

[0267] 【化37】

[0268] 

[0269] 组成的组。

[0270] (15)一种药物组合物,其含有上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)及(16-1)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0271] (16)一种冠状病毒3CL蛋白酶抑制剂,其含有上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)及(16-1)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0272] (17)一种冠状病毒增殖抑制剂,其含有上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)及(16-1)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0273] (18)根据上述项目(17)所述的冠状病毒增殖抑制剂,其中,冠状病毒为α属冠状病

毒和/或β属冠状病毒。

[0274] (19)根据上述项目(17)所述的冠状病毒增殖抑制剂,其中,冠状病毒为SARS-CoV-2。

[0275] (20)一种药物组合物,其含有上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)、(16-1)、(1")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于冠状病毒感染的预防和/或治疗。

[0276] (21)根据上述项目(20)所述的药物组合物,其用于新型冠状病毒感染(COVID-19)的预防和/或治疗。

[0277] (22)根据上述项目(20)所述的药物组合物,其用于由SARS-CoV-2引起的感染的预防和/或治疗。

[0278] (23)一种冠状病毒的增殖抑制方法,其特征在于,给药上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)、(16-1)、(1")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0279] (23-1)根据上述项目(23)所述的增殖抑制方法,其中,冠状病毒为α属冠状病毒和/或β属冠状病毒。

[0280] (24)根据上述项目(23)所述的增殖抑制方法,其中,冠状病毒为SARS-CoV-2。

[0281] (25)一种与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗和/或预防方法,其特征在于,给药上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)、(16-1)、(1")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0282] (26)一种冠状病毒感染的治疗和/或预防方法,其特征在于,给药上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)、(16-1)、(1")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0283] (27)根据上述项目(26)所述的预防和/或治疗方法,其中,冠状病毒感染为新型冠状病毒感染(COVID-19)。

[0284] (28)根据上述项目(26)所述的预防和/或治疗方法,其中,冠状病毒感染为由SARS-CoV-2引起的感染。

[0285] (29)一种上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)、(16-1)、(1")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,所述用途为用于制造与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗剂和/或预防剂。

[0286] (30)一种上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)、(16-1)、(1")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,所述用途为用于制造冠状病毒的增殖抑制剂。

[0287] (31)根据上述项目(30)所述的用途,其中,冠状病毒为α属冠状病毒和/或β属冠状病毒。

[0288] (32)根据上述项目(30)所述的用途,其中,冠状病毒为SARS-CoV-2。

[0289] (33)一种上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)、(16-1)、(1")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,所述用途为用于制造冠状病毒感染的治疗剂和/或预防剂。

[0290] (34)根据上述项目(33)所述的用途,其中,冠状病毒感染为新型冠状病毒感染

(COVID-19)。

[0291] (35)根据上述项目(33)所述的用途,其中,冠状病毒感染为由SARS-CoV-2引起的感染。

[0292] (36)根据上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)、(16-1)、(1")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗和/或预防。

[0293] (37)根据上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)、(16-1)、(1")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于冠状病毒的增殖抑制。

[0294] (37-1)根据上述项目(37)所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,冠状病毒为α属冠状病毒和/或β属冠状病毒。

[0295] (37-2)根据上述项目(37)所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,冠状病毒为SARS-CoV-2。

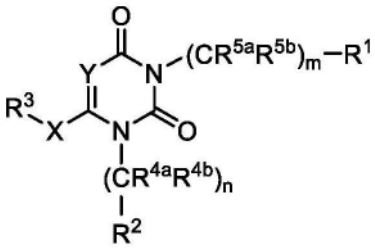
[0296] (38)根据上述项目(1)至(14)、(1')、(4')、(5')、(10')、(11')、(15')至(17')、(15-1)、(16-1)、(1")及(1"')中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于冠状病毒感染的治疗和/或预防。

[0297] (39)根据上述项目(38)所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,冠状病毒感染为新型冠状病毒感染(COVID-19)。

[0298] (40)根据上述项目(38)所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,冠状病毒感染为由SARS-CoV-2引起的感染。

[0299] (41)一种式(I):

[0300] 【化38】

[0301] 

(I)

[0302] (式中,Y为N或CR^7;

[0303] R^7为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0304] R^1为取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的氨基甲酰基或取代或未取代的氨基;

[0305] R^2为取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基或取代或未取代的烷基;

[0306] R^3为取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基或取代或未取代的非芳香族杂环基;

[0307] -X-为$-NR^6-$、$-CR^6R^{6'}-$、-O-、-S-或单键;

[0308] R^6和$R^{6'}$各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0309] m为0、1或2;

[0310] R^{5a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0311] R^{5b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0312] n为0、1或2;

[0313] R^{4a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[0314] R^{4b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基)所示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0315] (42)根据上述项目(41)所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y为N。

[0316] (43)根据上述项目(41)或(42)所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的芳香族杂环基。

[0317] (44)根据上述项目(41)至(43)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^2为取代或未取代的6元芳香族碳环基。

[0318] (45)根据上述项目(41)至(44)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^3为取代或未取代的芳香族杂环基。

[0319] (46)根据上述项目(41)至(45)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,-X-为-NH-。

[0320] (47)根据上述项目(41)至(46)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,m为0或1。

[0321] (48)根据上述项目(41)至(47)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{5a}为氢原子。

[0322] (49)根据上述项目(41)至(48)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{5b}为氢原子。

[0323] (50)根据上述项目(41)至(49)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,n为1。

[0324] (51)根据上述项目(41)至(50)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{4a}为氢原子。

[0325] (52)根据上述项目(41)至(51)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{4b}为氢原子。

[0326] (53)根据上述项目(41)至(52)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的5-6元芳香族杂环基。

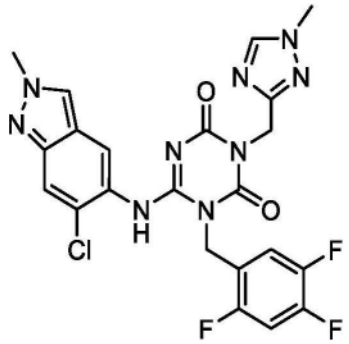
[0327] (54)根据上述项目(41)至(53)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^2为被1、2或3个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族碳环基;

[0328] 这里,取代基组G为由卤素、氰基和烷基组成的组。

[0329] (55)根据上述项目(41)至(54)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^3为取代或未取代的9-10元芳香族杂环基。

[0330] (AA1)一种式:

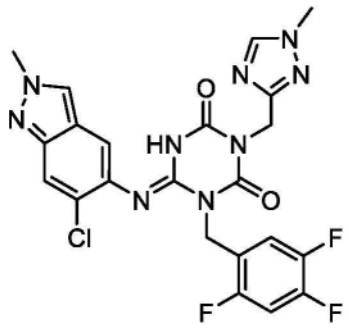
[0331] 【化39】

[0332] 

[0333] 所示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0334] (AA1')一种式:

[0335] 【化40】

[0336] 

[0337] 所示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0338] (AA2)一种药物组合物,其含有上述项目(AA1)或(AA1')所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0339] (AA3)一种冠状病毒3CL蛋白酶抑制剂,其含有上述项目(AA1)或(AA1')所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0340] (AA4)一种冠状病毒增殖抑制剂,其含有上述项目(AA1)或(AA1')所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0341] (AA5)根据上述项目(AA4)所述的冠状病毒增殖抑制剂,其中,冠状病毒为α属冠状病毒和/或β属冠状病毒。

[0342] (AA6)根据上述项目(AA4)所述的冠状病毒增殖抑制剂,其中,冠状病毒为SARS-CoV-2。

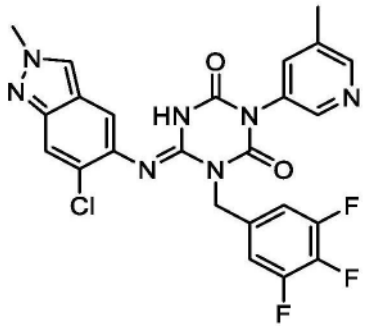
[0343] (AA7)一种与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗和/或预防方法,其特征在于,给药上述项目(AA1)或(AA1')所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0344] (AA8)根据上述项目(AA1)或(AA1')所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗和/或预防。

[0345] 本发明还涉及以下内容。

[0346] (1A)一种式(I-A):

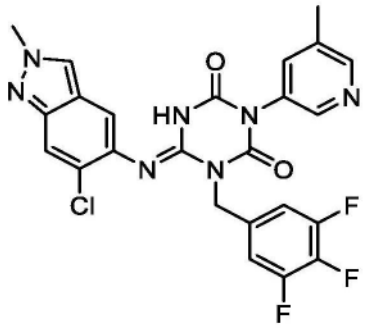
[0347] 【化41】

[0348] 

[0349] 所示的化合物的对甲苯磺酸盐或其溶剂化物。

[0350] (2A)一种式(I-A):

[0351] 【化42】

[0352] 

[0353] 所示的化合物的对甲苯磺酸盐的晶体。

[0354] (3A)根据上述项目(2A)所述的对甲苯磺酸盐晶体I型,在X-射线粉末衍射图中,所述晶体在衍射角(2θ):9.1±0.2°、15.2±0.2°、18.8±0.2°、23.6±0.2°及24.9±0.2°处具有峰。

[0355] (4A)根据上述项目(2A)所述的对甲苯磺酸盐晶体I型,在X-射线粉末衍射图中,所述晶体在衍射角(2θ):9.1±0.2°、11.5±0.2°、14.6±0.2°、15.2±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、23.6±0.2°、24.2±0.2°、24.9±0.2°及26.9±0.2°处具有峰。

[0356] (5A)一种药物组合物,其包含上述项目(2A)至(4A)中任一项所述的晶体。

[0357] (6A)根据上述项目(2A)所述的对甲苯磺酸盐晶体I型,在其以298K进行测定的情况下,通过以下晶体学数据表征:

[0358] 空间群:P-1

[0359] a = 8.8Å±0.5Å

[0360] b = 10.3Å±0.5Å

[0361] c = 18.0Å±0.5Å

[0362] α=103.7°±0.5°

[0363] β=97.4°±0.5°

[0364] γ =100.4°±0.5°。

[0365] (7A)根据上述项目(2A)所述的对甲苯磺酸盐晶体I型,在其以298K进行测定的情况下,通过实质上与以下相等的晶体学数据表征:

[0366] 空间群:P-1

[0367] a = 8.7844Å

[0368] b = 10.2991Å

[0369] c = 18.0182Å

[0370] α=103.727°

[0371] β=97.411°

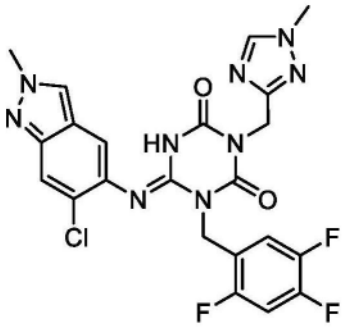
[0372] γ =100.358°。

[0373] (8A)根据上述项目(2A)所述的对甲苯磺酸盐晶体I型,其通过与图1中实质上一致的X-射线粉末衍射图表征。

[0374] (9A)一种药物组合物,其包含上述项目(6A)至(8A)中任一项所述的晶体。

[0375] (1B)一种包含式(I-B):

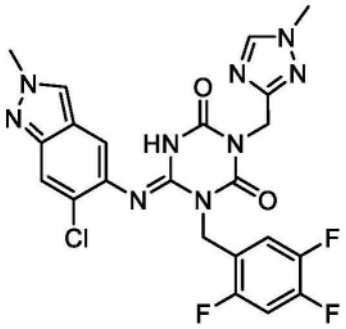
[0376] 【化43】

[0377] 

[0378] 所示的化合物和富马酸的复合体。

[0379] (2B)根据上述项目(1B)所述的复合体,其中,式(I-B):

[0380] 【化44】

[0381] 

[0382] 所示的化合物和富马酸以1:1的摩尔比存在。

[0383] (3B)一种根据上述项目(1B)或(2B)所述的富马酸共晶体。

[0384] (4B)根据上述项目(3B)所述的富马酸共晶体I型,在X-射线粉末衍射图中,所述共晶体在衍射角(2θ):9.5±0.2°、10.9±0.2°、18.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°处具有峰。

[0385] (5B)根据上述项目(3B)所述的富马酸共晶体I型,在X-射线粉末衍射图中,所述共晶体在衍射角(2θ):7.8±0.2°、9.5±0.2°、10.1±0.2°、10.9±0.2°、13.8±0.2°、14.7±0.2°、18.6±0.2°、22.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°处具有峰。

[0386] (6B')根据上述项目(3B)所述的富马酸共晶体I型,在拉曼光谱中,所述共晶体在676.3cm^{-1}±2cm^{-1}、748.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1029.3cm^{-1}±2cm^{-1}、1374.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1515.5cm^{-1}±2cm^{-1}、1665.7cm^{-1}±2cm^{-1}、1715.7cm^{-1}±2cm^{-1}及1739.1cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[0387] (6B)一种药物组合物,其包含上述项目(3B)至(5B)及(6B')中任一项所述的共晶体。

[0388] (7B)根据上述项目(3B)所述的富马酸共晶体I型,在其以298K进行测定的情况下,通过以下晶体学数据表征:

[0389] 空间群:P-1

[0390] a = 8.4Å±0.5Å

[0391] b = 11.7Å±0.5Å

[0392] c = 15.2Å±0.5Å

[0393] α=83.8°±0.5°

[0394] β=78.9°±0.5°

[0395] γ =77.1°±0.5°。

[0396] (8B)根据上述项目(3B)所述的富马酸共晶体I型,在其以298K进行测定的情况下,通过实质上与以下相等的晶体学数据表征:

[0397] 空间群:P-1

[0398] a = 8.4374Å

[0399] b = 11.6780Å

[0400] c = 15.1612Å

[0401] α=83.827°

[0402] β=78.868°

[0403] γ =77.147°。

[0404] (9B)根据上述项目(3B)所述的富马酸共晶体I型,其通过选自以下(a)-(c)中的一个及以上光谱和/或曲线表征:

[0405] (a)与图3中实质上一致的X-射线粉末衍射图;

[0406] (b)与图5中实质上一致的拉曼光谱;以及

[0407] (c)与图6中实质上一致的差示扫描量热曲线。

[0408] (10B)一种药物组合物,其包含上述项目(7B)至(9B)中任一项所述的共晶体。

[0409] 【发明效果】

[0410] 本发明所涉及的化合物对冠状病毒3CL蛋白酶具有抑制活性,可用作冠状病毒感染的治疗剂和/或预防剂。

[0411] 此外,本发明所涉及的化合物中,化合物(I-0113)或化合物(I-0115)可用作原料药。

[0412] 进一步,含有化合物(I-0113)的对甲苯磺酸盐晶体或化合物(I-0115)的富马酸共晶体的药物组合物作为新型冠状病毒感染(COVID-19)的治疗剂非常有用。

【附图说明】

[0413] 图1示出了式(I-A)所示的化合物的对甲苯磺酸盐晶体I型(Form I)的X-射线粉末衍射图。横轴表示2θ(°),纵轴表示强度(Count)。

[0414] 图2示出了式(I-A)所示的化合物的对甲苯磺酸盐晶体I型的不对称单元中的结构

图。

[0415] 图3示出了式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型(Form I)的X-射线粉末衍射图。横轴表示2θ(°),纵轴表示强度(Count)。

[0416] 图4示出了式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型(Form I)的不对称单元中的结构图。

[0417] 图5示出了式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型(Form I)的拉曼光谱。横轴表示拉曼位移(cm^{-1}),纵轴表示峰强度。

[0418] 图6示出了式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型(Form I)的DSC分析结果。横轴表示温度(℃),纵轴表示热流量(W/g)。

[0419] 图7示出了式(I-B)所示的化合物的钾盐晶体I型(Form I)的X-射线粉末衍射图。横轴表示2θ(°),纵轴表示强度((Count)。

[0420] 图8示出了式(I-B)所示的化合物的钾盐晶体I型(Form I)的拉曼光谱。横轴表示拉曼位移(cm^{-1}),纵轴表示峰强度。

[0421] 图9示出了式(I-B)所示的化合物的琥珀酸共晶体I型(Form I)的X-射线粉末衍射图。横轴表示2θ(°),纵轴表示强度(Count)。

[0422] 图10示出了式(I-B)所示的化合物的琥珀酸共晶体I型(Form I)的拉曼光谱。横轴表示拉曼位移(cm^{-1}),纵轴表示峰强度。

[0423] 图11示出了式(I-B)所示的化合物的无水晶体I型(Form I)的X-射线粉末衍射图。横轴表示2θ(°),纵轴表示强度(Count)。

[0424] 图12示出了式(I-B)所示的化合物的无水晶体I型(Form I)的拉曼光谱。横轴表示拉曼位移(cm^{-1}),纵轴表示峰强度。

[0425] 图13示出了式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型(Form I)的X-射线粉末衍射图。横轴表示2θ(°),纵轴表示强度(Count)。

[0426] 图14示出了式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型(Form I)的拉曼光谱。横轴表示拉曼位移(cm^{-1}),纵轴表示峰强度。

[0427] 图15示出了式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型(Form I)的TG/DTA分析结果。纵轴表示热量(μV)或重量变化(%),横轴表示温度(℃)。图中Cel是指摄氏度(℃)。

【具体实施方式】

[0428] 下文中,将对本说明书中使用的各术语的含义进行说明。除非另有特别说明,否则各术语在单独使用或与其他术语组合使用时以相同的意思使用。

[0429] 术语“由……组成”意味着仅具有构成要件。

[0430] 术语“包含”意味着不限于构成要件,且不排除未描述的要素。

[0431] 以下,参照实施方式对本发明进行说明。应当理解,在整个本说明书中,除非另有说明,单数形式表示也包括其复数形式的概念。因此,应当理解,除非另有说明,单数形式的冠词(例如,英语中的“a”、“an”、“the”等)也包括复数形式的概念。

[0432] 此外,应当理解,除非另有说明,本说明书中使用的术语以本领域常用的含义使用。因此,除非另有定义,本说明书中使用的所有专用术语及科学技术术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同含义。如产生矛盾,则以本说明书(包括定义)优先。

[0433] “卤素”包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。特别优选氟原子和氯原子。

[0434] “烷基”包括碳原子数为1-15个、优选碳原子数为1-10个、更优选碳原子数为1-6个、进一步优选碳原子数为1-4个的直链或支链烃基。例如,可以举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、正庚基、异庚基、正辛基、异辛基、正壬基、正癸基等。

[0435] “烷基”的优选实施方案可以举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基。进一步优选实施方案可以举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基。

[0436] “烯基”包括在任意位置具有一个及以上双键的、碳原子数为2-15个、优选碳原子数为2-10个,更优选碳原子数为2-6个、进一步优选碳原子数为2-4个的直链或支链烃基。例如,可以举出乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、异戊二烯基、丁二烯基、戊烯基、异戊烯基、戊二烯基、己烯基、异己烯基、己二烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基、十三碳烯基、十四烯基、十五烯基等。

[0437] “烯基”的优选实施方案可以举出乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基。进一步优选实施方案可以举出乙烯基、正丙烯基等。

[0438] “炔基”包括在任意位置具有一个及以上三键的、碳原子数为2-10个、优选碳原子数为2-8个、更优选碳原子数为2-6个、进一步优选碳原子数为2-4个的直链或支链烃基。进一步,其可在任意位置具有双键。例如,包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等。

[0439] “炔基”的优选实施方案可以举出乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基。进一步优选实施方案可以举出乙炔基、丙炔基等。

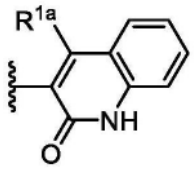
[0440] “芳香族碳环基”意指单环或双环及以上的环状芳香族烃基。例如,可以举出苯基、萘基、蒽基、菲基等。6元芳香族碳环基例如可以举出苯基。10元芳香族碳环基例如可以举出萘基等。14元芳香族碳环基例如可以举出蒽基、菲基等。

[0441] “芳香族碳环基”的优选实施方案例如可以举出苯基。

[0442] “芳香族碳环”意指衍生自上述“芳香族碳环基”的环。

[0443] “R^{1b}和R^{1c}与键结的碳原子一起形成的取代或未取代的芳香族碳环”例如可以举出以下环。

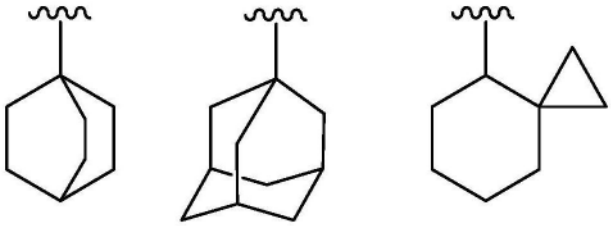
[0444] 【化45】

[0445] 

[0446] “非芳香族碳环基”意指单环或双环及以上的环状饱和烃基或环状非芳香族不饱和烃基。双环及以上的“非芳香族碳环基”还包括上述“芳香族碳环基”中的环稠合于单环或双环及以上的非芳香族碳环基而成的那些。

[0447] 进一步,“非芳香族碳环基”还包括如下桥连的基团或形成螺环的基团。

[0448] 【化46】

[0449] 

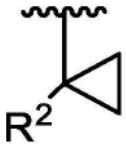
[0450] 单环的非芳香族碳环基的碳原子数优选为3-16个、更优选为3-12个、进一步优选为4-8个。例如,可以举出环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环己二烯基等。5元非芳香族碳环基例如可以举出环戊基、环戊烯基等。6元非芳香族碳环基例如可以举出环己基、环己烯基、环己二烯基等。

[0451] 具有双环及以上的非芳香族碳环基的碳原子数优选为4-20个、更优选为8-16个。例如,可以举出茚满基、茚基、苊烯基、四氢萘基、芴基等。4元非芳香族碳环基例如可以举出双环[1.1.1]戊基等。9元非芳香族碳环基例如可以举出茚满基、茚基等。10元非芳香族碳环基例如可以举出二氢萘基、四氢萘基等。

[0452] “非芳香族碳环”意指衍生自上述“非芳香族碳环基”的环。

[0453] “R^{4a}和R^{4b}一起形成的取代或未取代的非芳香族碳环”例如可以举出以下环。

[0454] 【化47】

[0455] 

[0456] “芳香族杂环基”意指在环内具有一个及以上任意选自O、S、N的相同或不同的杂原子的单环或双环及以上的芳香族环基。

[0457] 双环及以上的芳香族杂环基也包括上述“芳香族碳环基”中的环稠合于单环或双环及以上的芳香族杂环基而成的那些,可在任意环上具有该结合键。

[0458] 单环的芳香族杂环基优选为5-8元,更优选为5元或6元。5元芳香族杂环基例如可以举出吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基等。6元芳香族杂环基例如可以举出吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等。

[0459] 双环的芳香族杂环基优选为8-10元,更优选9元或10元。例如,可以举出吲哚基、异吲哚基、吲唑基、吲嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、萘啶基、喹喔啉基、嘌呤基、蝶啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪并哒嗪基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基等。9元芳香族杂环基可以举出吲哚基、异吲哚、吲唑基、吲嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并呋喃基、咪唑吡啶基、三唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基等。10元芳香族杂环基可以举出喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、萘啶基、喹喔啉基、蝶啶基、吡嗪并哒嗪基等。

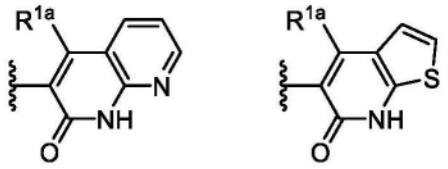
[0460] 三环及以上的芳香族杂环基优选为13至15元。例如,可以举出咔唑基、吖啶基、呫

吨基、吩噻嗪基、吩噁噻基、吩噁嗪基、二苯并呋喃基等。

[0461] “芳香族杂环”意指衍生自上述“芳香族杂环基”的环。

[0462] “R^{1b}和R^{1c}与键结的碳原子一起形成的取代或未取代的芳香族杂环”例如可以举出以下环。

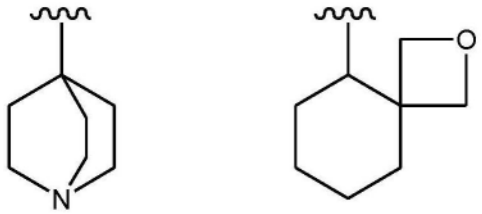
[0463] 【化48】

[0464] 

[0465] “非芳香族杂环基”意指在环内具有一个及以上任意选自O、S、N的相同或不同的杂原子的单环或双环及以上的非芳香族环基。双环及以上的非芳香族杂环基包括上述“芳香族碳环基”、“非芳香族碳环基”和/或“芳香族杂环基”中的各环稠合于单环或双环及以上的非芳香族杂环基而成的那些,进一步,包括上述“芳香族杂环基”中的环稠合于单环或双环及以上的非芳香族碳环基而成的那些,可在任意环上具有该结合键。

[0466] 进一步,“非芳香族杂环基”还包括如下桥连的基团或形成螺环的基团。

[0467] 【化49】

[0468] 

[0469] 单环的非芳香族杂环基优选为3-8元,更优选为5元或6元。

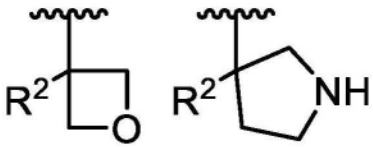
[0470] 3元非芳香族杂环基例如可以举出环硫乙烷基、环氧乙烷基、氮丙啶基等。4元非芳香族杂环基例如可以举出氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基等。5元非芳香族杂环基例如可以举出氧杂硫杂环戊基、噻唑烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、四氢呋喃基、二氢噻唑基、四氢异噻唑基、二氧戊环基、间二氧杂环戊烯基、四氢噻吩基(thiolanyl)等。6元非芳香族杂环基例如可以举出二噁烷基、噻烷基(thianyl)、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吗啉代、硫代吗啉基、硫代吗啉代、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢噁嗪基、四氢哒嗪基、六氢嘧啶基、二噁嗪基、噻炔基(thiynyl)、噻嗪基等。7元非芳香族杂环基例如可以举出六氢吖庚因基、四氢二氮杂卓基、氧杂环庚烷基等。

[0471] 双环及以上的非芳香族杂环基优选为8-20元,更优选为8-13元,进一步优选为8-10元。例如,可以举出吲哚啉基、异吲哚啉基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基等。9元非芳香族杂环基例如可以举出吲哚啉基、异吲哚啉基等。10元非芳香族杂环基例如可以举出苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基等。

[0472] “非芳香族杂环”意指衍生自上述“非芳香族杂环基”的环。

[0473] “R^{4a}和R^{4b}一起形成的取代或未取代的非芳香族杂环”例如可以举出以下环。

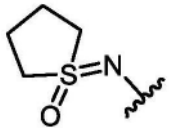
[0474] 【化50】

[0475] 

[0476] “三烷基甲硅烷基”意指三个上述“烷基”与硅原子键结的基团。三个烷基可以相同或不同。例如,可以举出三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等。

[0477] “环状磺氧基亚氨基”意指与磺氧基亚氨基的硫原子键结的两个碳原子与键结的硫原子一起形成非芳香族杂环的基团。例如,可以举出以下基团。

[0478] 【化51】

[0479] 

[0480] 在本说明书中,“可被取代基组α取代”意指“可被一个及以上选自取代基组α的基团取代”。取代基组β、γ和γ’也是同样的。

[0481] “取代的烷基”、“取代的烯基”、“取代的炔基”、“取代的烷氧基”、“取代的烯氧基”、“取代的炔氧基”、“取代的烷基羰氧基”、“取代的烯基羰氧基”、“取代的炔基羰氧基”、“取代的烷羰基”、“取代的烯羰基”、“取代的炔羰基”、“取代的烷氧羰基”、“取代的烯氧羰基”、“取代的炔氧羰基”、“取代的烷基硫烷基”、“取代的烯基硫烷基”、“取代的炔基硫烷基”、“取代的烷基亚磺酰基”、“取代的烯基亚磺酰基”、“取代的炔基亚磺酰基”、“取代的烷基磺酰基”、“取代的烯基磺酰基”、“取代的炔基磺酰基”、“取代的二烷基磺氧基亚氨基”等的取代基可以举出以下取代基组A。任意位置的碳原子可以与一个及以上选自以下取代基组A的基团键结。

[0482] 取代基组A:卤素、羟基、羧基、甲酰基、甲酰基氧基、硫烷基、亚磺酰基、磺酰基、硫代甲酰基、硫代羧基、二硫代羧基、硫代氨基甲酰基、氰基、硝基、亚硝基、叠氮基、肼基、脲基、脒基、胍基、五氟硫基、三烷基甲硅烷基;

[0483] 可被取代基组α取代的烷氧基、可被取代基组α取代的烯氧基、可被取代基组α取代的炔氧基、可被取代基组α取代的烷基羰氧基、可被取代基取代α取代的烯基羰氧基、可被取代基组α取代的炔基羰氧基、可被取代基组α取代的烷羰基、可被取代基组α取代的烯羰基、可被取代基组α取代的炔羰基、可被取代基组α取代的烷氧羰基、可被取代基组α取代的烯氧羰基、可被取代基组α取代的炔氧羰基、可被取代基组α取代的烷基硫烷基、可被取代基组α取代的烯基硫烷基、可被取代基组α取代的炔基硫烷基、可被取代基组α取代的烷基亚磺酰基,可被取代基组α取代的烯基亚磺酰基、可被取代基组α取代的炔基亚磺酰基、可被取代基组α取代的烷基磺酰基、可被取代基组α取代的烯基磺酰基、可被取代基组α取代的炔基磺酰基;

[0484] 可被取代基组β取代的氨基、可被取代基组β取代的亚氨基、可被取代基组β取代的氨基甲酰基、可被取代基组β取代的氨磺酰基;

[0485] 可被取代基组γ取代的芳香族碳环基、可被取代基组γ’取代的非芳香族碳环基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环基、可被取代基组γ’取代的非芳香族杂环基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环氧基、可被取代基组γ’取代的非芳香族碳环氧基,可被取代基组

γ取代的芳香族杂环氧基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环氧基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环羰氧基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环羰氧基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环羰氧基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环羰氧基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环羰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳杂环羰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环氧羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环氧羰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环氧羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环氧羰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环烷氧基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环烷氧基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环烷氧基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环烷氧基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环烷氧羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环烷氧羰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环烷氧羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环烷氧羰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环硫烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环硫烷基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环硫烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环硫烷基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环磺酰基。

[0486] 取代基组α:卤素、羟基、羧基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基、炔氧基、硫烷基及氰基。

[0487] 取代基组β:卤素、羟基、羧基、氰基、可被取代基组α取代的烷基、可被取代基组α取代的烯基、可被取代基组α取代的炔基、可被取代基组α取代的烷羰基、可被取代基组α取代的烯羰基、可被取代基组α取代的炔羰基、可被取代基组α取代的烷基硫烷基、可被取代基组α取代的烯基硫烷基、可被取代基组α取代的炔基硫烷基、可被取代基组α取代的烷基亚磺酰基、可被取代基组α取代的烯基亚磺酰基、可被取代基组α取代的炔基亚磺酰基、可被取代基组α取代的烷基磺酰基、可被取代基组α取代的烯基磺酰基、可被取代基组α取代的炔基磺酰基;

[0488] 可被取代基组γ取代的芳香族碳环基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环烷基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环烷基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环羰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环羰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环硫烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环硫烷基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环硫烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环硫烷基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环磺酰基、可被取代基组γ取

代的芳香族杂环磺酰基、可被取代基组γ’取代的非芳香族杂环磺酰基。

[0489] 取代基组γ:取代基组α、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、烷羰基、卤代烷羰基、烯羰基、炔羰基。

[0490] 取代基组γ’:取代基组γ和氧代。

[0491] “取代的芳香族碳环基”、“取代的芳香族杂环基”、“取代的芳香族碳环氧基”、“取代的芳香族杂环氧基”、“取代的芳香族碳环羰氧基”、“取代的芳香族杂环羰氧基”、“取代的芳香族碳环羰基”、“取代的芳香族杂环羰基”、“取代的芳香族碳环氧羰基”、“取代的芳香族杂环氧羰基”、“取代的芳香族碳环硫烷基”、“取代的芳香族杂环硫烷基”、“取代的芳香族碳环亚磺酰基”、“取代的芳香族杂环亚磺酰基”、“取代的芳香族碳环磺酰基”及“取代的芳香族杂环磺酰基”等的“芳香族碳环”和“芳香族杂环”的环上的取代基可以举出以下取代基组B。环上的任意位置的原子可以与一个及以上选自以下取代基组B的基团键结。

[0492] 取代基组B:卤素、羟基、羧基、甲酰基、甲酰基氧基、硫烷基、亚磺酰基、磺基、硫代甲酰基、硫代羧基、二硫代羧基、硫代氨基甲酰基、氰基、硝基、亚硝基、叠氮基、肼基、脲基、脒基、胍基、五氟硫代基、三烷基甲硅烷基、

[0493] 可被取代基组α取代的烷基、可被取代基组α取代的烯基、可被取代基组α取代的炔基、可被取代基组α取代的烷氧基、可被取代基组α取代的烯氧基、可被取代基组α取代的炔氧基、可被取代基组α取代的烷基羰氧基、可被取代基取代α取代的烯基羰氧基、可被取代基组α取代的炔基羰氧基、可被取代基组α取代的烷羰基、可被取代基组α取代的烯羰基、可被取代基组α取代的炔羰基、可被取代基组α取代的烷氧羰基、可被取代基组α取代的烯氧羰基、可被取代基组α取代的炔氧羰基、可被取代基组α取代的烷基硫烷基、可被取代基组α取代的烯基硫烷基、可被取代基组α取代的炔基硫烷基、可被取代基组α取代的烷基亚磺酰基，可被取代基组α取代的烯基亚磺酰基、可被取代基组α取代的炔基亚磺酰基、可被取代基组α取代的烷基磺酰基、可被取代基组α取代的烯基磺酰基、可被取代基组α取代的炔基磺酰基；

[0494] 可被取代基组β取代的氨基、可被取代基组β取代的亚氨基、可被取代基组β取代的氨基甲酰基、可被取代基组β取代的氨磺酰基；

[0495] 可被取代基组γ取代的芳香族碳环基、可被取代基组γ’取代的非芳香族碳环基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环基、可被取代基组γ’取代的非芳香族杂环基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环氧基、可被取代基组γ’取代的非芳香族碳环氧基,可被取代基组γ取代的芳香族杂环氧基、可被取代基组γ’取代的非芳香族杂环氧基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环羰氧基、可被取代基组γ’取代的非芳香族碳环羰氧基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环羰氧基、可被取代基组γ’取代的非芳香族杂环羰氧基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环羰基、可被取代基组γ’取代的非芳香族碳环羰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环羰基、可被取代基组γ’取代的非芳香族碳杂环羰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环氧羰基、可被取代基组γ’取代的非芳香族碳环氧羰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环氧羰基、可被取代基组γ’取代的非芳香族杂环氧羰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环烷基、可被取代基组γ’取代的非芳香族碳环烷基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环烷基、可被取代基组γ’取代的非芳香族杂环烷基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环烷氧基、可被取代基组γ’取代的非芳香族碳环烷氧基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环烷氧基、可被取代基组γ’取代的非芳香族杂环烷氧基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环

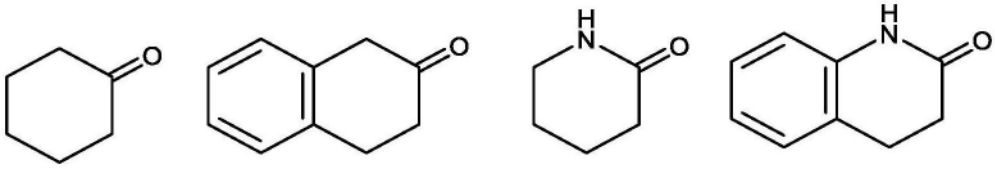
烷氧羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环烷氧羰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环烷氧羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环烷氧羰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环烷氧基烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环烷氧基烷基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环烷氧基烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环烷氧基烷基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环硫烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环硫烷基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环硫烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环硫烷基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环磺酰基。

[0496] "取代的非芳香族碳环基"、"取代的非芳香族杂环基"、"取代的非芳香族碳环氧基"、"取代的非芳香族杂环氧基"、"取代的非芳香族碳环羰氧基"、"取代的非芳香族杂环羰氧基"、"取代的非芳香族碳环羰基"、"取代的非芳香族杂环羰基"、"取代的非芳香族碳环氧羰基"、"取代的非芳香族杂环氧羰基"、"取代的非芳香族碳环硫烷基"、"取代的非芳香族杂环硫烷基"、"取代的非芳香族碳环亚磺酰基"、"取代的非芳香族杂环亚磺酰基"、"取代的非芳香族碳环磺酰基"、"取代的非芳香族杂环磺酰基"、"R^{4a}和R^{4b}一起形成的取代的非芳香族碳环"及"R^{4a}和R^{4b}一起形成的取代的非芳香族杂环"等的"非芳香族碳环"和"非芳香族杂环"的环上的取代基可以举出以下取代基组C。环上的任意位置的原子可以与一个及以上选自以下取代基组C的基团键结。

[0497] 取代基组C:取代基组B和氧代。

[0498] 当"非芳香族碳环"和"非芳香族杂环"被"氧代"取代时,意指碳原子上的两个氢原子被如下取代的环。

[0499] 【化52】

[0500] 

[0501] "取代的氨基"、"取代的亚氨基"、"取代的氨基甲酰基"、"取代的氨磺酰基"的取代基可以举出以下取代基组D。可被1或2个选自取代基组D的基团取代。

[0502] 取代基组D:卤素、羟基、羧基、氰基、可被取代基组α取代的烷基、可被取代基组α取代的烯基、可被取代基组α取代的炔基、可被取代基组α取代的烷羰基、可被取代基组α取代的烯羰基、可被取代基组α取代的炔羰基、可被取代基组α取代的烷基硫烷基、可被取代基组α取代的烯基硫烷基、可被取代基组α取代的炔基硫烷基、可被取代基组α取代的烷基亚磺酰基、可被取代基组α取代的烯基亚磺酰基、可被取代基组α取代的烷基磺酰基、可被取代基组α取代的烯基磺酰基、可被取代基组α取代的炔基磺酰基;

[0503] 可被取代基组β取代的氨基、可被取代基组β取代的亚氨基、可被取代基组β取代的氨基甲酰基、可被取代基组β取代的氨磺酰基;

[0504] 可被取代基组γ取代的芳香族碳环基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环基、

可被取代基组γ取代的芳香族杂环基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环烷基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环烷基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环羰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环羰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环氧羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环氧羰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环氧羰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环氧羰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环硫烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环硫烷基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环硫烷基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环硫烷基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族碳环磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族碳环磺酰基、可被取代基组γ取代的芳香族杂环磺酰基、可被取代基组γ'取代的非芳香族杂环磺酰基。

[0505] R^1中的"取代或未取代的非芳香族杂环基"的取代基例如可以举出

[0506] 氧代;硫代氧代;卤素;氰基;硝基;羧基;

[0507] 取代或未取代的氨基甲酰基;

[0508] 取代或未取代的烷基;

[0509] 取代或未取代的烷氧基;

[0510] 取代或未取代的烷羰基;

[0511] 取代或未取代的烷氧羰基;

[0512] 取代或未取代的烷基硫烷基;

[0513] 取代或未取代的氨基;

[0514] 取代或未取代的芳香族碳环基;

[0515] 取代或未取代的芳香族杂环基;

[0516] 取代或未取代的非芳香族碳环基;

[0517] 取代或未取代的非芳香族杂环基;

[0518] 取代或未取代的非芳香族杂环羰基。

[0519] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0520] R^1中的"取代或未取代的非芳香族杂环基"的取代基例如可以举出

[0521] 氧代;硫代氧代;卤素;氰基;硝基;羧基;

[0522] 取代的氨基甲酰基(烷基、烷基氨基烷基、非芳香族碳环基作为取代基);未取代的氨基甲酰基;

[0523] 取代的烷基(卤素、羟基作为取代基);未取代的烷基;

[0524] 未取代的烷氧基;

[0525] 未取代的烷羰基;

[0526] 未取代的烷氧羰基;

[0527] 未取代的烷基硫烷基;

[0528] 取代的氨基(烷基、烷羰基、羟烷基作为取代基);

[0529] 取代的芳香族碳环基(卤素作为取代基);未取代的芳香族碳环基;

[0530] 取代的芳香族杂环基(烷基作为取代基);未取代的芳香族杂环基;

[0531] 未取代的非芳香族碳环基;

[0532] 未取代的非芳香族杂环基;

[0533] 未取代的非芳香族杂环羰基。

[0534] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0535] R^1中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0536] 卤素;氰基;羟基;

[0537] 取代或未取代的烷基;

[0538] 取代或未取代的烷氧基;

[0539] 取代或未取代的烷氧羰基;

[0540] 取代或未取代的芳香族碳环基。

[0541] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0542] R^1中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0543] 卤素;氰基;羟基;

[0544] 取代的烷基(卤素、羟基、羟基、氨基甲酰基、芳香族碳环基、非芳香族碳环基作为取代基);未取代的烷基;

[0545] 未取代的烷氧基;

[0546] 未取代的烷氧羰基;

[0547] 未取代的芳香族碳环基。

[0548] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0549] R^1中的“取代或未取代的氨基甲酰基”的取代基例如可以举出

[0550] 取代或未取代的烷基;取代或未取代的氨基。

[0551] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0552] R^1中的“取代或未取代的氨基甲酰基”的取代基例如可以举出

[0553] 取代的烷基(芳香族碳环基作为取代基);未取代的烷基;未取代的氨基。

[0554] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0555] R^2中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基例如可以举出卤素;氰基;

[0556] 取代或未取代的烷基;取代或未取代的烷氧基。

[0557] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0558] R^2中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基例如可以举出卤素;氰基;

[0559] 取代的烷基(卤素作为取代基);未取代的烷基;

[0560] 取代的烷氧基(卤素、芳香族碳环基作为取代基);未取代的烷氧基。

[0561] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0562] R^2中的“取代或未取代的非芳香族碳环基”的取代基例如可以举出卤素。

[0563] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0564] R^2中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出卤素;取代或未取代的烷基。

[0565] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0566] R^2中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出卤素;未取代的烷

基。

[0567] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0568] R^3中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基例如可以举出卤素;氰基;羟基;羧基;

[0569] 取代或未取代的烷基;

[0570] 取代或未取代的炔基;

[0571] 取代或未取代的烷氧基;

[0572] 取代或未取代的烷羰基;

[0573] 取代或未取代的烷氧羰基;

[0574] 取代或未取代的烷基硫烷基;

[0575] 取代或未取代的烷基亚磺酰基;

[0576] 取代或未取代的烷基磺酰基;

[0577] 取代或未取代的氨基;

[0578] 取代或未取代的氨基甲酰基;

[0579] 取代或未取代的非芳香族碳环基;

[0580] 取代或未取代的芳香族杂环基;

[0581] 取代或未取代的非芳香族杂环基;

[0582] 取代或未取代的非芳香族碳环氧基。

[0583] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0584] R^3中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基例如可以举出卤素;氰基;羟基;羧基;

[0585] 取代的烷基(卤素作为取代基);未取代的烷基;

[0586] 未取代的炔基;

[0587] 取代的烷氧基(卤素、羟基、羧基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、烷氨基、芳香族碳环基作为取代基);未取代的烷氧基;

[0588] 取代的烷羰基(氨基作为取代基);

[0589] 未取代的烷氧羰基;

[0590] 未取代的烷基硫烷基;

[0591] 未取代的烷基亚磺酰基;

[0592] 未取代的烷基磺酰基;

[0593] 取代的氨基(烷羰基、烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基作为取代基);

[0594] 取代的氨基甲酰基(烷基作为取代基);未取代的氨基甲酰基;

[0595] 未取代的非芳香族碳环基;

[0596] 取代的芳香族杂环基(烷基作为取代基);未取代的芳香族杂环基;

[0597] 取代的非芳香族杂环基(氧代作为取代基);

[0598] 未取代的非芳香族碳环氧基。

[0599] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0600] R^3中的“取代或未取代的非芳香族碳环基”的取代基例如可以举出

[0601] 羟基;取代或未取代的烷氧基。

[0602] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0603] R^3中的“取代或未取代的非芳香族碳环基”的取代基例如可以举出

[0604] 羟基;未取代的烷氧基。

[0605] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0606] R^3中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0607] 卤素;羟基;

[0608] 取代或未取代的烷基;

[0609] 取代或未取代的烷氧基;

[0610] 取代或未取代的氨基;

[0611] 取代或未取代的非芳香族碳环基;

[0612] 取代或未取代的非芳香族杂环基。

[0613] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0614] R^3中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0615] 卤素;羟基;

[0616] 取代的烷基(卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氨基、烷羰基氨基、烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基、非芳香族碳环基、非芳香族杂环基作为取代基);未取代的烷基;

[0617] 未取代的烷氧基;

[0618] 取代的氨基(烷基、烷羰基、烷氧羰基作为取代基);未取代的氨基;

[0619] 取代的非芳香族碳环基(卤素、羟基作为取代基);未取代的非芳香族碳环基;

[0620] 取代的非芳香族杂环基(烷羰基作为取代基);未取代的非芳香族杂环基。

[0621] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0622] R^3中的“取代或未取代的非芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0623] 卤素;氧代;

[0624] 取代或未取代的烷基;

[0625] 取代或未取代的烷氧基;

[0626] 取代或未取代的氨基。

[0627] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0628] R^3中的“取代或未取代的非芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0629] 卤素;氧代;

[0630] 取代的烷基(氨基甲酰基作为取代基);未取代的烷基;

[0631] 未取代的烷氧基;

[0632] 取代的氨基(烷羰基作为取代基)。

[0633] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0634] R^1中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0635] 卤素;

[0636] 氰基;

[0637] 羟基;

[0638] 取代或未取代的烷基;

[0639] 取代或未取代的炔基;

[0640] 取代或未取代的烷氧基；

[0641] 取代或未取代的氨基

[0642] 取代或未取代的烷氧羰基；

[0643] 取代或未取代的芳香族碳环基；

[0644] 取代或未取代的非芳香族碳环基；

[0645] 取代或未取代的芳香族杂环基。

[0646] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0647] R^1中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0648] 卤素；

[0649] 氰基；

[0650] 羟基；

[0651] 取代的烷基(卤素、羟基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基作为取代基；可被一个及以上选自以上的基团取代)；未取代的烷基；

[0652] 未取代的炔基；

[0653] 未取代的烷氧基；

[0654] 取代的氨基(烷基作为取代基)；未取代的氨基；

[0655] 未取代的烷氧羰基；

[0656] 未取代的芳香族碳环基

[0657] 未取代的非芳香族碳环基；

[0658] 取代的芳香族杂环基(烷基作为取代基)。

[0659] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0660] 在一个实施方案中，R^1中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基可以举出卤素；

[0661] 取代的烷基(卤素、羟基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基作为取代基；可被一个及以上选自以上的基团取代)；未取代的烷基。

[0662] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0663] 在一个实施方案中，R^1中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基可以举出卤素、未取代的烷基、未取代的烯基、未取代的炔基、卤代烷基、未取代的烷氧基。

[0664] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0665] R^1中的“取代或未取代的非芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0666] 氧代；

[0667] 硫代氧代；

[0668] 卤素；

[0669] 氰基；

[0670] 羧基；

[0671] 取代或未取代的氨基甲酰基；

[0672] 取代或未取代的烷基；

[0673] 取代或未取代的烷氧基；

[0674] 取代或未取代的芳香族碳环基；

[0675] 取代或未取代的芳香族杂环基;

[0676] 取代或未取代的非芳香族杂环基。

[0677] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0678] R^1中的“取代或未取代的非芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0679] 氧代;

[0680] 硫代氧代;

[0681] 卤素;

[0682] 氰基;

[0683] 羧基;

[0684] 取代的氨基甲酰基(烷基、烷基氨基烷基、非芳香族碳环基、烷基芳香族杂环基烷基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的氨基甲酰基;

[0685] 取代的烷基(卤素作为取代基);未取代的烷基;

[0686] 未取代的烷氧基;

[0687] 未取代的芳香族碳环基;

[0688] 取代的芳香族杂环基(烷基作为取代基);未取代的芳香族杂环基;

[0689] 未取代的非芳香族杂环基。

[0690] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0691] R^1中的“取代或未取代的氨基甲酰基”的取代基例如可以举出

[0692] 取代或未取代的烷基;

[0693] 取代或未取代的非芳香族碳环基。

[0694] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0695] R^1中的“取代或未取代的氨基甲酰基”的取代基例如可以举出

[0696] 未取代的烷基;未取代的非芳香族碳环基。

[0697] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0698] R^1中的“取代或未取代的氨基”的取代基例如可以举出

[0699] 未取代的烷基;未取代的烷羰基;未取代的烷氧羰基;未取代的烷基氨基羰基;未取代的烷基磺酰基。

[0700] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0701] 在一个实施方案中,R^1中的“取取代或未取代的氨基”的取代基可以举出

[0702] 未取代的烷基。

[0703] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0704] R^2中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基例如可以举出

[0705] 卤素;

[0706] 氰基;

[0707] 硝基;

[0708] 羟基;

[0709] 取代或未取代的烷基;

[0710] 取代或未取代的烯基;

[0711] 取代或未取代的炔基;

[0712] 取代或未取代的烷氧基;

[0713] 取代或未取代的烷氧羰基;

[0714] 取代或未取代的氨基;

[0715] 取代或未取代的非芳香族碳环基。

[0716] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0717] R^2中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基例如可以举出

[0718] 卤素;

[0719] 氰基;

[0720] 硝基;

[0721] 羟基;

[0722] 取代的烷基(卤素、羟基、芳香族碳环基、卤素芳香族碳环基、羟烷基芳香族碳环基、烷基芳香族杂环基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的烷基;

[0723] 未取代的烯基;

[0724] 未取代的炔基;

[0725] 取代的烷氧基(卤素、羟基、卤素芳香族碳环基、非芳香族碳环基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的烷氧基;

[0726] 未取代的烷氧羰基;

[0727] 取代的氨基(烷羰基作为取代基);未取代的氨基;

[0728] 未取代的非芳香族碳环基。

[0729] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0730] 在一个实施方案中,R^2中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基可以举出卤素;

[0731] 氰基;

[0732] 取代的烷基(卤素、羟基、芳香族碳环基、卤素芳香族碳环基、羟烷基芳香族碳环基、烷基芳香族杂环基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的烷基。

[0733] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0734] 在一个实施方案中,R^2中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基可以举出卤素;

[0735] 氰基;

[0736] 取代的烷基(卤素作为取代基);未取代的烷基。

[0737] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0738] R^2中的“取代或未取代的非芳香族碳环基”的取代基例如可以举出卤素。

[0739] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0740] R^2中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0741] 卤素;氰基;取代或未取代的烷基。

[0742] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0743] R^2中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0744] 卤素;氰基;未取代的烷基。

[0745] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0746] R^2中的“取代或未取代的非芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0747] 卤素;取代或未取代的烷羰基。

[0748] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0749] R^2中的“取代或未取代的非芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0750] 卤素;取代的烷羰基(卤代烷羰基氨基作为取代基)。

[0751] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0752] R^3中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基例如可以举出

[0753] 卤素;

[0754] 羟基;

[0755] 羧基;

[0756] 取代或未取代的烷基;

[0757] 取代或未取代的烷氧基;

[0758] 取代或未取代的烷基磺酰基;

[0759] 取代或未取代的二烷基磺氧基亚氨基;

[0760] 取代或未取代的环状磺氧基亚氨基;

[0761] 取代或未取代的氨基;

[0762] 取代或未取代的氨基甲酰基;

[0763] 取代或未取代的芳香族杂环基;

[0764] 取代或未取代的非芳香族杂环基;

[0765] 取代或未取代的非芳香族碳环氧基;

[0766] 取代或未取代的芳香族杂环氧基。

[0767] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0768] R^3中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基例如可以举出

[0769] 卤素;

[0770] 羟基;

[0771] 羧基;

[0772] 取代的烷基(卤素作为取代基);未取代的烷基;

[0773] 取代的烷氧基(卤素、羟基、羧基、烷氧基、烷氧羰基、烷基氨基甲酰基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的烷氧基;

[0774] 未取代的烷基磺酰基;

[0775] 未取代的二烷基磺氧基亚氨基;

[0776] 未取代的环状磺氧基亚氨基;

[0777] 取代的氨基(烷基磺酰基作为取代基);

[0778] 取代的氨基甲酰基(烷基作为取代基);

[0779] 未取代的芳香族杂环基;

[0780] 未取代的非芳香族杂环基;

[0781] 未取代的非芳香族碳环氧基;

[0782] 取代的芳香族杂环基氧基(烷基作为取代基)。

[0783] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0784] 在一个实施方案中,R^3中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基可以举出卤素;

[0785] 羟基;

[0786] 未取代的烷氧基;

[0787] 未取代的二烷基磺氧基亚氨基;

[0788] 未取代的环状磺氧基亚氨基。

[0789] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0790] 在一个实施方案中,R^3中的“取代或未取代的芳香族碳环基”的取代基可以举出卤素;

[0791] 未取代的烷氧基。

[0792] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0793] R^3中的“取代或未取代的非芳香族碳环基”的取代基例如可以举出

[0794] 卤素;

[0795] 取代或未取代的烷氧基;

[0796] 取代或未取代的氨基;

[0797] 取代或未取代的芳香族碳环基;

[0798] 取代或未取代的芳香族杂环基。

[0799] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0800] R^3中的“取代或未取代的非芳香族碳环基”的取代基例如可以举出

[0801] 卤素;

[0802] 未取代的烷氧基;

[0803] 取代的氨基(烷氧羰基、芳香族杂环基、卤代芳香族杂环基、二卤代芳香族杂环基、烷基芳香族杂环基、二烷基芳香族杂环基、卤代烷基芳香族杂环基、烷氧基芳香族杂环基、二烷氧基芳香族杂环基、非芳香族碳环基芳香族杂环基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);

[0804] 取代的芳香族碳环基(烷基氨基甲酰基作为取代基);

[0805] 取代的芳香族杂环基(烷基作为取代基)。

[0806] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0807] R^3中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0808] 卤素;

[0809] 氰基;

[0810] 取代或未取代的烷基;

[0811] 取代或未取代的烷氧基;

[0812] 取代或未取代的氨基;

[0813] 取代或未取代的非芳香族碳环基;

[0814] 取代或未取代的芳香族杂环基

[0815] 取代或未取代的非芳香族杂环基。

[0816] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0817] R^3中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0818] 卤素;

[0819] 氰基;

[0820] 取代的烷基(卤素、羟基、氰基、羧基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧羰基、氨基、烷氨基、烷基氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基(取代基:烷氧基烷基和烷基)、取代的氨基甲酰基(取代基:非芳香族碳环基和烷基)、烷基磺酰基、非芳香族碳环基、氰基非芳香族碳环基、羟基非芳香族碳环基、氨基非芳香族碳环基、烷氧基氨基甲酰基非芳香族碳环基、烷基芳香族杂环基、芳香族杂环基、非芳香族杂环基、非芳香族碳环氨基甲酰基、非芳香族杂环羰基、卤代非芳香族杂环羰基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的烷基;

[0821] 取代的烷氧基(卤素作为取代基);未取代的烷氧基;

[0822] 取代的氨基(烷基、卤代烷基、非芳香族碳环基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷基磺酰基、非芳香族碳环基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的氨基;

[0823] 取代的非芳香族碳环基(卤素、羟基、氨基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的非芳香族碳环基;

[0824] 未取代的芳香族杂环基;

[0825] 取代的非芳香族杂环基(氧代、烷基、烷羰基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的非芳香族杂环基。

[0826] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0827] 在一个实施方案中,R^3中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出卤素;

[0828] 取代的烷基(卤素、羟基、氰基、羧基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧羰基、氨基、烷氨基、烷基氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基(取代基:烷氧基烷基和烷基)、取代的氨基甲酰基(取代基:非芳香族碳环基和烷基)、烷基磺酰基、非芳香族碳环基、羟基非芳香族碳环基、烷基非芳香族杂环基、非芳香族碳环氨基甲酰基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的烷基;

[0829] 取代的氨基(烷基、卤代烷基、非芳香族碳环基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷基磺酰基、非芳香族碳环基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的氨基;

[0830] 取代的非芳香族碳环基(卤素、羟基、氨基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的非芳香族碳环基;

[0831] 未取代的芳香族杂环基;

[0832] 取代的非芳香族杂环基(氧代、烷基、烷羰基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的非芳香族杂环基。

[0833] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0834] 在一个实施方案中,R^3中的“取代或未取代的芳香族杂环基”的取代基例如可以举出卤素;

[0835] 取代的烷基(卤素、非芳香族碳环基作为取代基;可被一个及以上选自以上的基团取代);未取代的烷基;

[0836] 取代的氨基(烷基作为取代基);未取代的氨基。

[0837] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0838] R^3中的“取代或未取代的非芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0839] 卤素；

[0840] 氧代；

[0841] 取代或未取代的烷基；

[0842] 取代或未取代的烷氧羰基；

[0843] 取代或未取代的芳香族碳环基；

[0844] 取代或未取代的芳香族杂环基。

[0845] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0846] R^3中的“取代或未取代的非芳香族杂环基”的取代基例如可以举出

[0847] 卤素；

[0848] 氧代；

[0849] 未取代的烷基；

[0850] 未取代的烷氧羰基；

[0851] 取代的芳香族碳环基(卤素作为取代基)；

[0852] 未取代的芳香族杂环基。

[0853] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0854] R^3中的“取代或未取代的烷基”的取代基例如可以举出

[0855] 卤素；

[0856] 取代或未取代的芳香族碳环基；

[0857] 取代或未取代的非芳香族碳环基。

[0858] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0859] R^3中的“取代或未取代的烷基”的取代基例如可以举出

[0860] 卤素；

[0861] 取代的芳香族碳环基(卤素、羟基作为取代基；可被一个及以上选自以上的基团取代)；未取代的芳香族碳环基；

[0862] 未取代的非芳香族碳环基。

[0863] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0864] R^7中的“取代或未取代的烷基”的取代基例如可以举出

[0865] 卤素；

[0866] 羟基；

[0867] 未取代的烷氧基。

[0868] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0869] R^6中的“取代或未取代的烷基”的取代基例如可以举出

[0870] 卤素；

[0871] 羟基；

[0872] 未取代的烷氧基。

[0873] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0874] $R^{6'}$中的“取代或未取代的烷基”的取代基例如可以举出

[0875] 卤素；

[0876] 羟基；

[0877] 未取代的烷氧基。

[0878] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0879] R^{5a}中的“取代或未取代的烷基”的取代基例如可以举出

[0880] 卤素；

[0881] 羟基。

[0882] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0883] R^{5b}中的“取代或未取代的烷基”的取代基例如可以举出

[0884] 卤素；

[0885] 羟基。

[0886] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0887] R^{4a}中的“取代或未取代的烷基”的取代基例如可以举出

[0888] 卤素；

[0889] 羟基；

[0890] 未取代的烷氧基。

[0891] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0892] R^{4b}中的“取代或未取代的烷基”的取代基例如可以举出

[0893] 卤素；

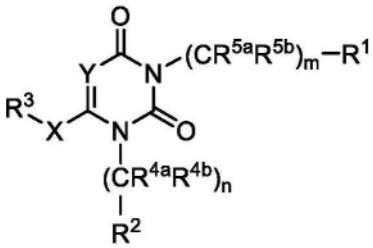
[0894] 羟基；

[0895] 未取代的烷氧基。

[0896] 可被一个及以上选自以上的基团取代。

[0897] 式(I)：

[0898] 【化53】

[0899] 

(I)

[0900] 所示的化合物中，Y、R^7、R^1、R^2、R^3、-X-、R^6、$R^{6'}$、m、R^{5a}、R^{5b}、n、R^{4a}、R^{4b}、Z、R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}的优选实施方案如下所示。作为式(I)所示的化合物，例示以下所示具体例的所有组合的实施方案。

[0901] 在本说明书中，“可被取代基组ω取代”意指“可被一个及以上选自取代基组ω的基团取代”。取代基组ω1、ω2、ω3、ω4、ω5和ω’也是同样的。

[0902] Y可以举出N或CR^7(以下称为AA-1)。

[0903] Y可以举出N(以下称为AA-2)。

[0904] Y可以举出CH(以下称为AA-3)。

[0905] R^7可以举出氢原子或取代或未取代的烷基(以下称为AA-4)。

[0906] R^7可以举出氢原子(以下称为AA-5)。

[0907] R^1可以举出取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的氨基(以下称为A-1)。

[0908] R^1可以举出取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的氨基甲酰基(以下称为A-2)。

[0909] R^1可以举出取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族杂环基(以下称为A-3)。

[0910] R^1可以举出取代或未取代的非芳香族杂环基(以下称为A-4)。

[0911] R^1可以举出取代或未取代的芳香族杂环基(以下称为A-5)。

[0912] R^1可以举出取代或未取代的5元非芳香族杂环基、取代或未取代的6元非芳香族杂环基、取代或未取代的10元非芳香族杂环基、取代或未取代的5元芳香族杂环基、取代或未取代的6元芳香族杂环基、取代或未取代的9元芳香族杂环基、取代或未取代的10元芳香族杂环基(以下称为A-6)。

[0913] R^1可以举出可被氧代取代并进一步被一个及以上基团取代的5元非芳香族杂环基、可被氧代取代并进一步被一个及以上基团取代的6元非芳香族杂环基、可被氧代取代并进一步被一个及以上基团取代的10元非芳香族杂环基、取代或未取代的5元芳香族杂环基、取代或未取代的6元芳香族杂环基、取代或未取代的9元芳香族杂环基、取代或未取代的10元芳香族杂环基(以下称为A-7)。

[0914] R^1可以举出可被取代基组C取代的5元非芳香族杂环基、可被取代基组C取代的6元非芳香族杂环基、可被取代基组C取代的10元非芳香族杂环基、可被取代基组B取代的5元芳香族杂环基、可被取代基组B取代的6元芳香族杂环基、可被取代基组B取代的9元芳香族杂环基、可被取代基组B取代的10元芳香族杂环基(以下称为A-8)。

[0915] R^1可以举出可被氧代取代并进一步被取代基组C取代的5元非芳香族杂环基、可被氧代取代并进一步被取代基组C取代的6元非芳香族杂环基、可被氧代取代并进一步被取代基组C取代的10元非芳香族杂环基、可被取代基组B取代的5元芳香族杂环基、可被取代基组B取代的6元芳香族杂环基、可被取代基组B取代的9元芳香族杂环基、可被取代基组B取代的10元芳香族杂环基(以下称为A-9)。

[0916] R^1可以举出可被氧代取代并进一步被取代基组ω2取代的5元非芳香族杂环基、可被氧代取代并进一步被取代基组ω2取代的6元非芳香族杂环基、可被氧代取代并进一步被取代基组ω2取代的10元非芳香族杂环基、可被取代基组ω1取代的5元芳香族杂环基、可被取代基组ω1取代的6元芳香族杂环基、可被取代基组ω1取代的9元芳香族杂环基、可被取代基组ω1取代的10元芳香族杂环基(以下称为A-10)。

[0917] 取代基组ω1:卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、可被取代基组ω'取代的氨基甲酰基、可被取代基组ω'取代的烷基、可被取代基组ω'取代的烯基、可被取代基组ω'取代的炔基、可被取代基取代ω'取代的烷氧基、可被取代基组ω'取代的烯氧基、可被取代基组ω'取代的炔氧基、可被取代基组ω'取代的烷羰基、可被取代基组ω'取代的烯羰基、可被取代基组ω'取代的炔羰基、可被取代基组ω'取代的烷氧羰基、可被取代基组ω'取代的烯氧羰基、可被取代基组ω'取代的炔氧羰基、可被取代基组ω'取代的烷基硫烷基、可被取代基组ω'取代的烯基硫烷基、可被取代基组ω'取代的炔基硫烷基、可被取代基组ω'取代的氨基,可被取代基组ω'取代的芳香族碳环基、可被取代基组ω'取代的芳香族杂环基、可被取代基组ω'取代的非芳香族碳环基、可被取代基组ω'取代的非芳香族杂环基、可被取代基组ω'取代的非芳香族杂环羰基;

[0918] 取代基组ω2:取代基组ω1、氧代及硫代氧代。

[0919] 取代基组ω':卤素、羟基、烷基、羟烷基、烷基氨基烷基、烷羰基、氨基甲酰基、芳香族碳环基、非芳香族碳环基。

[0920] R^1可以举出可被氧代取代并进一步被取代基组C取代的5元非芳香族杂环基、可被氧代取代并进一步被取代基组C取代的6元非芳香族杂环基、可被氧代取代并进一步被取代基组C取代的10元非芳香族杂环基(以下称为A-11)。

[0921] R^1可以举出可被氧代取代并进一步被取代基组ω2取代的5元非芳香族杂环基、可被氧代取代并进一步被取代基组ω2取代的6元非芳香族杂环基、可被氧代取代并进一步被取代基组ω2取代的10元非芳香族杂环基(以下称为A-12)。

[0922] R^1可以举出可被取代基组B取代的5元芳香族杂环基、可被取代基组B取代的6元芳香族杂环基、可被取代基组B取代的9元芳香族杂环基、可被取代基组B取代的10元芳香族杂环基(以下称为A-13)。

[0923] R^1可以举出可被取代基组ω1取代的5元芳香族杂环基、可被取代基组ω1取代的6元芳香族杂环基、可被取代基组ω1取代的9元芳香族杂环基、可被取代基组ω1取代的10元芳香族杂环基(以下称为A-14)。

[0924] R^1可以举出取代或未取代的二氢吡啶基、取代或未取代的二氢嘧啶基、取代或未取代的二氢哒嗪基、取代或未取代的二氢吡嗪基、取代或未取代的二氢喹啉基、取代或未取代的二氢萘啶基、取代或未取代的二氢噻吩并吡啶基、取代或未取代的四氢嘧啶基,取代或未取代的苯并吡喃基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的二氢吡唑基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的三唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的噁二唑基、取代或未取代的吡啶基、

[0925] 取代或未取代的咪唑吡啶基、取代或未取代的吲唑基、取代或未取代的苯并异噁二唑基、取代或未取代的吡唑并吡啶基、取代或未取代的萘啶基、取代或未取代的取代异喹啉基(以下称为A-15)。

[0926] R^1可以举出取代或未取代的氧代二氢吡啶基、取代或未取代的氧代二氢嘧啶基、取代或未取代的氧代二氢吡嗪基、取代或未取代的氧代二氢喹啉基、取代或未取代的氧代二氢萘啶基、取代或未取代的氧代二氢噻吩并吡啶基、取代或未取代的二氧代四氢嘧啶基、取代或未取代的氧代硫代四氢吡啶基、取代或未取代的二氧代二氢哒嗪基、取代或未取代的氧代苯并吡喃基、取代或未取代的氧代吡咯烷基、取代或未取代的氧代二氢吡唑基、

[0927] 取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的三唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的噁二唑基、取代或未取代的吡啶基、

[0928] 取代或未取代的咪唑吡啶基、取代或未取代的吲唑基、取代或未取代的苯并异噁二唑基、取代或未取代的吡唑并吡啶基、取代或未取代的萘啶基、取代或未取代的取代异喹啉基(以下称为A-16)。

[0929] R^1可以举出取代或未取代的二氢吡啶基(以下称为A-17)。

[0930] R^1可以举出可被取代基组ω2取代的二氢吡啶基(以下称为A-18)。

[0931] R^1可以举出取代或未取代的二氢萘啶基(以下称为A-19)。

[0932] R^1可以举出可被取代基组ω2取代的二氢萘啶基(以下称为A-20)。

[0933] R^1可以举出取代或未取代的三唑基(以下称为A-21)。

[0934] R^1可以举出被一个及以上选自取代基组ω1的取代基取代的三唑基(以下称为A-22)。

[0935] R^1可以举出被烷基取代的三唑基(以下称为A-23)。

[0936] R^1可以举出未取代的三唑基(以下称为A-24)。

[0937] R^1可以举出取代或未取代的吡啶基(以下称为A-25)。

[0938] R^1可以举出被一个及以上选自取代基组ω1的取代基取代的吡啶基(以下称为A-26)。

[0939] R^1可以举出被一个及以上选自取代基组ω4的取代基取代的吡啶基(以下称为A-27)。

[0940] 取代基组ω4:卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基及烷氧基。

[0941] R^1可以举出未取代的吡啶基(以下称为A-28)。

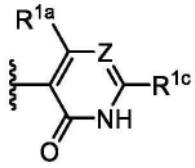
[0942] R^1可以举出取代或未取代的异喹啉基(以下称为A-29)。

[0943] R^1可以举出被一个及以上选自取代基组ω1的取代基取代的异喹啉基(以下称为A-30)。

[0944] R^1可以举出未取代的异喹啉基(以下称为A-31)。

[0945] R^1可以举出式:

[0946] 【化54】

[0947] 

[0948] (式中,Z为CR^{1b}或N;

[0949] R^{1a}为氢原子、卤素、取代或未取代的烷基;

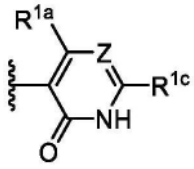
[0950] R^{1b}为氢原子、卤素、羧基、氰基、硝基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷羰基、取代或未取代的烯羰基、取代或未取代的炔羰基、取代或未取代的烷氧羰基、取代或未取代的烯氧羰基、取代或未取代的炔氧羰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的炔基磺酰基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基;

[0951] R^{1c}为氢原子、卤素、羧基、氰基、硝基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷羰基、取代或未取代的烯羰基、取代或未取代的炔羰基、取代或未取代的烷氧羰基、取代或未取代的烯氧羰基、取代或未取代的炔氧羰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的炔基磺酰基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族杂环

基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基)所示的基团(以下称为A-32)。

[0952] R^1可以举出式:

[0953] 【化55】

[0954] 

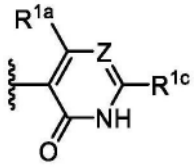
[0955] (式中,R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}为与上述A-32同义;

[0956] Z为CR^{1b};

[0957] R^{1b}和R^{1c}可以与键结的碳原子一起形成取代或未取代的芳香族碳环或取代或未取代的芳香族杂环)所示的基团(以下称为A-33)。

[0958] R^1可以举出式:

[0959] 【化56】

[0960] 

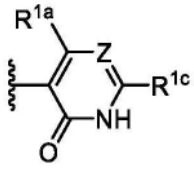
[0961] (式中,R^{1a}为氢原子;Z为CR^{1b};

[0962] R^{1b}为氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基;

[0963] R^{1c}为氢原子)所示的基团(以下称为A-34)。

[0964] R^1可以举出式:

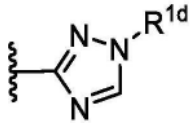
[0965] 【化57】

[0966] 

[0967] (式中,R^{1a}为氢原子;Z为CH;R^{1c}为氢原子)所示的基团(以下称为A-35)。

[0968] R^1可以举出式:

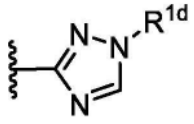
[0969] 【化58】

[0970] 

[0971] (式中,R^{1d}为取代或未取代的烷基)所示的基团(以下称为A-36)。

[0972] R^1可以举出式:

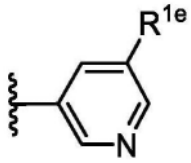
[0973] 【化59】

[0974] 

[0975] (式中,R^{1d}为未取代的烷基)所示的基团(以下称为A-37)。

[0976] R^1可以举出式：

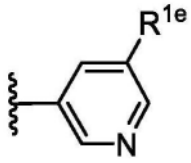
[0977] 【化60】

[0978] 

[0979] (式中,R^{1e}为卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、氨基、烷氨基)所示的基团(以下称为A-38)。

[0980] R^1可以举出式：

[0981] 【化61】

[0982] 

[0983] (式中,R^{1e}为卤素或未取代的烷基)所示的基团(以下称为A-39)。

[0984] R^2可以举出取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的烷基(以下称为B-1)。

[0985] R^2可以举出取代或未取代的芳香族碳环基(但1-对氟苯基、1-对氯苯基和1-对甲基苯基除外)、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基(以下称为B-2)。

[0986] R^2可以举出取代或未取代的6、10或14元芳香族碳环基(但1-对氟苯基、1-对氯苯基和1-对甲基苯基除外)、取代或未取代的5、6、9或10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5、6、9或10元芳香族杂环基、取代或未取代的5、6、9或10元非芳香族杂环基(以下称为B-3-1)。

[0987] R^2可以举出取代或未取代的6元芳香族碳环基(但1-对氟苯基、1-对氯苯基和1-对甲基苯基除外)、取代或未取代的6元非芳香族碳环基、取代或未取代的9-10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5-6元芳香族杂环基、取代或未取代的9-10元非芳香族杂环基(以下称为B-3)。

[0988] R^2可以举出取代或未取代的6元芳香族碳环基(但1-对氟苯基、1-对氯苯基和1-对甲基苯基除外)、取代或未取代的9-10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5-6元芳香族杂环基、取代或未取代的9-10元非芳香族杂环基(以下称为B-4)。

[0989] R^2可以举出被1个卤素或氰基取代并进一步被1、2、3或4个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族碳环基、被1个卤素或氰基取代并进一步被1或2个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族杂环基(以下称为B-5)。

[0990] 取代基组G:卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、烯氧基、炔氧基及卤代烷氧基。

[0991] R^2可以举出;间氯苯基;间氰基苯基;被1个卤素或氰基取代并进一步被1、2、3或4个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族碳环基;被1个卤素或氰基取代并进一步被1或2个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族杂环基(以下称为B-15)。

[0992] R^2可以举出被1个卤素或氰基取代并进一步被1、2、3或4个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族碳环基(以下称为B-6)。

[0993] R^2可以举出被1个卤素或氰基取代并进一步被1、2、3或4个选自取代基组G'的取代基取代的6元芳香族碳环基(以下称为B-7)。

[0994] 取代基组G':卤素及氰基。

[0995] R^2可以举出被1个卤素或氰基取代并进一步被1或2个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族碳环基(以下称为B-8)。

[0996] R^2可以举出被1个卤素或氰基取代并进一步被1或2个选自取代基组G'的取代基取代的6元芳香族碳环基(以下称为B-9)。

[0997] R^2可以举出被1个卤素或氰基取代并进一步被1、2、3或4个选自取代基组G的取代基取代的苯基(以下称为B-10)。

[0998] R^2可以举出被1个卤素或氰基取代并进一步被1、2、3或4个选自取代基组G'的取代基取代的苯基(以下称为B-11)。

[0999] R^2可以举出被1个卤素或氰基取代并进一步被1或2个选自取代基组G的取代基取代的苯基(以下称为B-12)。

[1000] R^2可以举出被1个卤素或氰基取代并进一步被1或2个选自取代基组G'的取代基取代的苯基(以下称为B-13)。

[1001] R^2可以举出被3个卤素取代的苯基(以下称为B-14)。

[1002] R^3可以举出取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的烷基(以下称为C-1)。

[1003] R^3可以举出取代或未取代的6元芳香族碳环基、取代或未取代的3-10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5-6元芳香族杂环基、取代或未取代的9-10元芳香族杂环基、取代或未取代的13-15元芳香族杂环基、取代或未取代的3-20元非芳香族杂环基(以下称为C-2)。

[1004] R^3可以举出取代或未取代的烷基(以下称为C-33)。

[1005] R^3可以举出取代或未取代的6元芳香族碳环基、取代或未取代的3-10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5-6元芳香族杂环基、取代或未取代的9-10元芳香族杂环基、取代或未取代的3-10元非芳香族杂环基(以下称为C-3)。

[1006] R^3可以举出取代或未取代6元芳香族碳环基、取代或未取代的9-10元芳香族杂环基、取代或未取代的9-10元非芳香族杂环基(以下称为C-4)。

[1007] R^3可以举出取代或未取代的6元芳香族碳环基(以下称为C-5)。

[1008] R^3可以举出取代或未取代的9-10元芳香族杂环基、取代或未取代的9-10元非芳香族杂环基(以下称为C-6)。

[1009] R^3可以举出可被取代基组B取代的6元芳香族碳环基、可被取代基组B取代的9-10元芳香族杂环基、可被取代基组C取代的9-10元非芳香族杂环基(以下称为C-7)。

[1010] R^3可以举出可被取代基组B取代的6元芳香族碳环基(以下称为C-8)。

[1011] R^3可以举出可被取代基组B取代的9-10元芳香族杂环基、可被取代基组C取代的9-10元非芳香族杂环基(以下称为C-9)。

[1012] R^3可以举出可被取代基组ω3取代的6元芳香族碳环基(以下称为C-10)。

[1013] 取代基组ω3:卤素、氰基、羟基、羧基、取代的烷基(卤素作为取代基)、未取代的烷基、未取代的烷氧基(卤素、羟基、羧基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、烷氨基、芳香族碳环基作为取代基)、未取代的烷氧基、取代的烷羰基(氨基作为取代基)、未取代的烷氧羰基、未取代的烷基硫烷基、未取代的烷基亚磺酰基、未取代的烷基磺酰基、取代的氨基(烷羰基、烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基作为取代基)、取代的氨基甲酰基(烷基作为取代基)、未取代的氨基甲酰基、未取代的二烷基磺氧基亚氨基、未取代的非芳香族碳环基、取代的芳香族杂环基(烷基作为取代基)、未取代的芳香族杂环基、取代的非芳香族杂环基(氧代作为取代基)、未取代的非芳香族碳环氧基。

[1014] R^3可以举出被卤素和烷氧基取代的6元芳香族碳环基、可被取代基组B取代的二氢苯并呋喃基、被卤素取代的二氢苯并呋喃基、未取代的二氢苯并呋喃基、可被取代基组C取代的吲唑基、被卤素和烷基取代的吲唑基、未取代的吲唑基、可被取代基组B取代的苯并噁唑基、可被取代基组B取代的苯并噻唑基、可被取代基组B取代的苯并咪唑基(以下称为C-11)。

[1015] R^3可以举出被卤素和烷氧基取代的6元芳香族碳环基(以下称为C-12)。

[1016] R^3可以举出可被取代基组B取代的二氢苯并呋喃基(以下称为C-13)。

[1017] R^3可以举出被卤素取代的二氢苯并呋喃基(以下称为C-14)。

[1018] R^3可以举出未取代的二氢苯并呋喃基(以下称为C-15)。

[1019] R^3可以举出可被取代基组C取代的吲唑基(以下称为C-16)。

[1020] R^3可以举出被卤素和烷基取代的吲唑基(以下称为C-17)。

[1021] R^3可以举出未取代的吲唑基(以下称为C-18)。

[1022] R^3可以举出可被取代基组B取代的苯并噁唑基(以下称为C'-1)。

[1023] R^3可以举出可被取代基组B取代的苯并噻唑基(以下称为C'-2)。

[1024] R^3可以举出可被取代基组B取代的苯并咪唑基(以下称为C'-3)。

[1025] R^3可以举出被一个及以上选自取代基组ω5的基团取代的苯并噁唑基(以下称为C'-4)。

[1026] 取代基组ω5:卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、羟烷基、烷羰基烷基、烷氨基、烷氧基羰基氨基。

[1027] R^3可以举出未取代的苯并噁唑基(以下称为C'-5)。

[1028] R^3可以举出被一个及以上选自取代基组ω5的基团取代的苯并噻唑基(以下称为C'-6)。

[1029] R^3可以举出未取代的苯并噻唑基(以下称为C'-7)。

[1030] R^3可以举出被一个及以上选自取代基组ω5的基团取代的苯并咪唑基(以下称为C'-8)。

[1031] R^3可以举出未取代的苯并咪唑基(以下称为C'-9)。

[1032] R^3可以举出取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基(以下称为C-19)。

[1033] R^3可以举出取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基(以下称为C-20)。

[1034] R^3可以举出被一个及以上选自取代基组d(取代基组d:取代或未取代的烷基;取代或未取代的氨基;及卤素)的取代基取代的芳香族杂环基或未取代的芳香族杂环基(以下称为C-21)。

[1035] R^3可以举出被一个及以上选自取代基组d'(取代基组d':取代的烷基(取代基:卤素、非芳香族碳环基)或未取代烷基;取代的氨基(取代基:烷基)或未取代的氨基;及卤素)的取代基取代的芳香族杂环基或未取代的芳香族杂环基(以下称为C-22)。

[1036] R^3可以举出被烷基和卤素取代的芳香族杂环基或未取代的芳香族杂环基(以下称为C-23)。

[1037] R^3可以举出被烷基和卤素取代的芳香族杂环基(以下称为C-24)。

[1038] R^3可以举出被未取代的烷基和卤素取代的芳香族杂环基或未取代的芳香族杂环基(以下称为C-25)。

[1039] R^3可以举出被未取代的烷基和卤素取代的芳香族杂环基(以下称为C-26)。

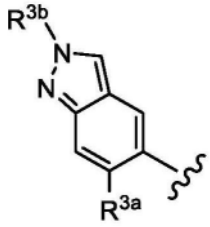
[1040] R^3可以举出被未取代的烷基和卤素取代的9元芳香族杂环基或未取代的9元芳香族杂环基(以下称为C-27)。

[1041] R^3可以举出被未取代的烷基和卤素取代的9芳香族杂环基(以下称为C-28)。

[1042] R^3可以举出被未取代的烷基和卤素取代的吲唑基(以下称为C-29)。

[1043] R^3可以举出式:

[1044] 【化62】

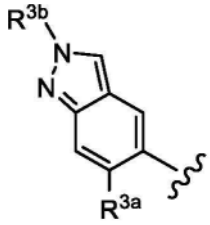
[1045] 

[1046] (式中,R^{3a}为氢原子或卤素;

[1047] R^{3b}为取代或未取代的烷基)所示的基团(以下称为C-30)。

[1048] R^3可以举出式:

[1049] 【化63】

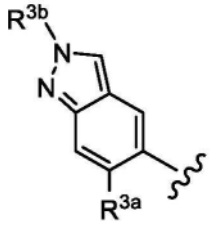
[1050] 

[1051] (式中,R^{3a}为卤素;

[1052] R^{3b}为取代的烷基(取代基:卤素或非芳香族碳环基)或未取代的烷基)所示的基团(以下称为C-31)。

[1053] R^3可以举出式:

[1054] 【化64】

[1055] 

[1056] (式中,R^{3a}为卤素;

[1057] R^{3b}为被卤素取代的烷基或未取代的烷基)所示的基团(以下称为C-32)。

[1058] -X-可以举出-NR^6-、-$CR^6R^{6'}$-、-O-、-S-或单键(以下称为D-1)。

[1059] -X-可以举出-NR^6-、-O-或单键(以下称为D-2)。

[1060] -X-可以举出-NH-或单键(以下称为D-4)。

[1061] -X-可以举出-NH-(以下称为D-3)。

[1062] R^6和$R^{6'}$各自独立地可以举出氢原子或取代或未取代的烷基(以下称为E-1)。

[1063] R^6和$R^{6'}$各自独立地可以举出氢原子(以下称为E-2)。

[1064] m可以举出0、1或2(以下称为F-1)。

[1065] m可以举出0或1(以下称为F-2)。

[1066] m可以举出0(以下称为F-3)。

[1067] m可以举出1(以下称为F-4)。

[1068] R^{5a}各自独立地可以举出氢原子或取代或未取代的烷基(以下称为G-1)。

[1069] R^{5a}各自独立地可以举出氢原子(以下称为G-2)。

[1070] R^{5b}各自独立地可以举出氢原子或取代或未取代的烷基(以下称为G'-1)。

[1071] R^{5b}各自独立地可以举出氢原子(以下称为G'-2)。

[1072] m可以举出0、1或2(以下称为H-1)。

[1073] m可以举出0或1(以下称为H-2)。

[1074] m可以举出0(以下称为H-3)。

[1075] m可以举出1(以下称为H-4)。

[1076] R^{4a}各自独立地可以举出氢原子或取代或未取代的烷基(以下称为J-1)。

[1077] R^{4a}各自独立地可以举出氢原子或未取代的烷基(以下称为J-2)。

[1078] R^{4a}各自独立地可以举出氢原子(以下称为J-3)。

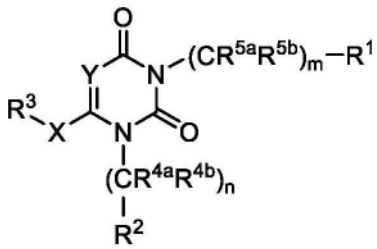
[1079] R^{4b}各自独立地可以举出氢原子或取代或未取代的烷基(以下称为J'-1)。

[1080] R^{4b}各自独立地可以举出氢原子(以下称为J'-2)。

[1081] "R^{4a}和R^{4b}一起形成取代或未取代的非芳香族碳环"(以下称为K-1)。

[1082] 式(I):

[1083] 【化65】

[1084]  (I)

[1085] 所示的化合物例示以下的实施方案。作为式(I)所示的化合物,例示以下所示具体例的所有组合的实施方案。

[1086] Y优选AA-2。

[1087] R^1优选A-5、A-6、A-7、A-9、A-10、A-13、A-14、A-15、A-16、A-21、A-22、A-23、A-25、A-26、A-27、A-28、A-36、A-37、A-38或A-39。

[1088] R^2优选B-4、B-5、B-6、B-7、B-8、B-9、B-10、B-11、B-12、B-13或B-14。

[1089] R^3优选C-6、C-9、C-16、C-17、C-19、C-20、C-21、C-22、C-23、C-24、C-25、C-26、C-27、C-28、C-29、C-30、C-31或C-32。

[1090] X优选D-3。

[1091] m优选F-2、F-3或F-4。

[1092] R^{5a}优选G-2。

[1093] R^{5b}优选G'-2。

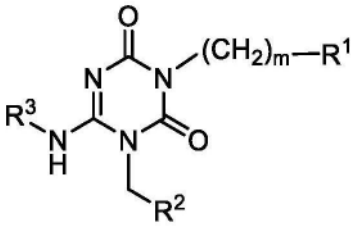
[1094] n优选H-4。

[1095] R^{4a}优选J-3。

[1096] R^{4b}优选J'-2。

[1097] 式(I''):

[1098] 【化66】

[1099]  (I'')

[1100] 所示的化合物(这里,Y为AA-2、X为D-3,R^{5a}为G-2、R^{5b}为G'-2、n为H-4、R^{4a}为J-3、R^{4b}为J'-2)中的实施方式可以举出以下组合。

[1101] (a1)

[1102] R^1为A-36、A-37、A-38或A-39、

[1103] R^2为B-12、B-13或B-14、

[1104] R^3为C-30、C-31或C-32、

[1105] m为F-2、F-3或F-4。

[1106] (a2)

[1107] R^1为A-37、

[1108] R^2为B-14、

[1109] R^3为C-32、

[1110] m为F-4。

[1111] (a3)

[1112] R^1为A-39、

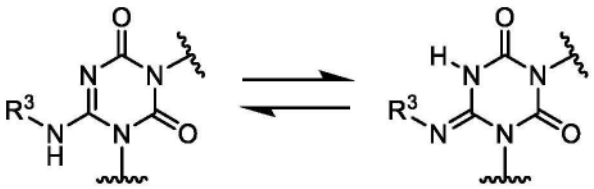
[1113] R^2为B-12、

[1114] R^3为C-30或C-32、

[1115] m为F-3。

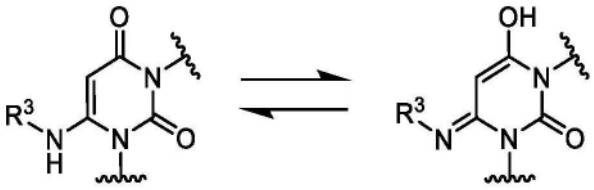
[1116] 式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物不限于特定的异构体,而是包括所有可能的异构体(例如,酮-烯醇异构体、亚胺-烯胺异构体、非对映异构体、光学异构体、旋转异构体等)、外消旋体或其混合物。例如,其中Y为N、X为NH的式(I)中的化合物包括以下互变异构体。

[1117] 【化67】

[1118] 

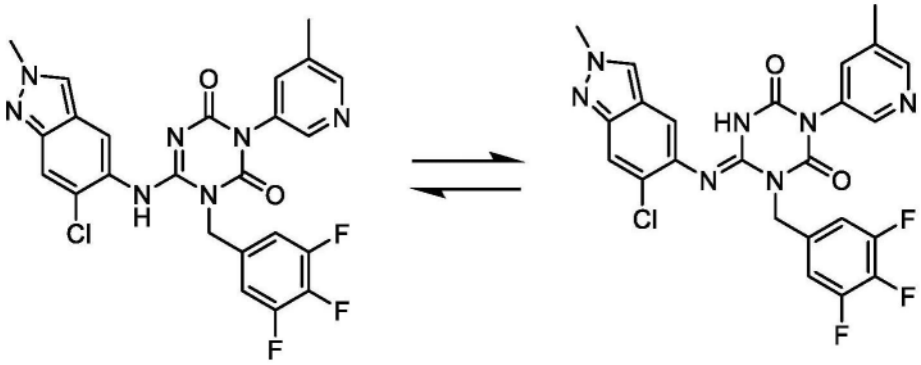
[1119] 例如,其中Y为C、X为NH的式(I)中的化合物包括以下互变异构体。

[1120] 【化68】

[1121] 

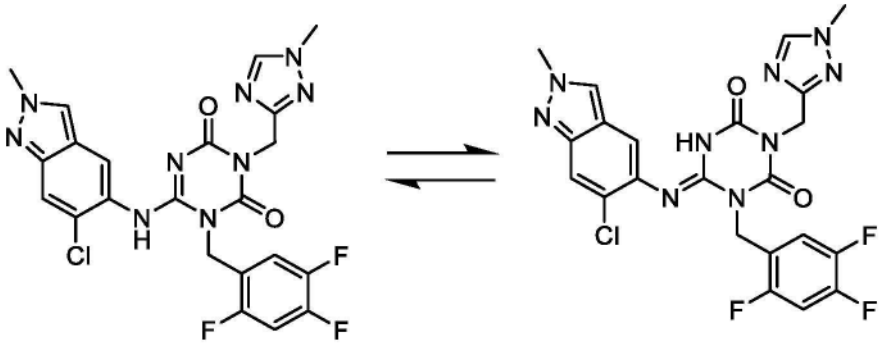
[1122] 例如,化合物(I-0113)包括以下互变异构体。

[1123] 【化69】

[1124] 

[1125] 例如,化合物(I-0115)包括以下互变异构体。

[1126] 【化70】

[1127] 

[1128] 式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物的一个及以上的氢、碳和/或其他原子可以分别被氢、碳和/或其他原子的同位素取代。这样的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯,例如分别为^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{123}I和^{36}Cl。式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物还包括被这样的同位素取代的化合物。被该同位素取代的化合

物也可用作医药品并且包括式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物的所有放射性标记体。本发明还包括用于制造该"放射性标记体"的"放射性标记法",该"放射性标记体"可用作代谢药动学研究、结合试验中的研究和/或诊断工具。

[1129] 此外,本发明的晶体可以是氘转换体。本发明的晶体可以用同位素(例如,^{3}H,^{14}C,^{35}S,^{125}I等)标记。

[1130] 式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物的放射性标记体可以通过本领域熟知的方法制备。例如,式(I)、式(I')和式(I'')所示的氘标记化合物可以通过使用氘进行催化脱卤反应将氘引入式(I)、式(I')和式(I'')所示的特定化合物中来制备。此方法包括在适当的催化剂例如Pd/C存在下、碱存在或不存在下使式(I)、式(I')和式(I'')所示的化合物适当地与被卤素取代的前体和氘进行反应。用于制备氘标记化合物的其他适当的方法可参见"Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences,Vol.1,Labeled Compounds (Part A),Chapter 6(1987年)"。^{14}C-标记化合物可以通过使用具有^{14}C的原料来制备。

[1131] 式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物药学上可接受的盐例如可以举出包括例如式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物与碱金属(例如,锂、钠、钾等)、碱土金属(例如钙、钡等)、镁、过渡金属(例如锌、铁等)、氨、有机碱(例如三甲胺、三乙胺、二环己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉等)和氨基酸的盐或无机酸(例如盐酸、硫酸、硝酸、碳酸、氢溴酸、磷酸、氢碘酸等)和有机酸(例如,甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、扁桃酸、戊二酸、苹果酸、苯甲酸、苯二甲酸、抗坏血酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、三氟乙酸等)的盐。这些盐可以通过常规方法形成。

[1132] 式(I-A)所示的化合物的药学上可接受的盐例如由式(I-A)所示的化合物和抗衡分子或抗衡离子构成,并且可以包含任意数量的抗衡分子或抗衡离子。式(I-A)所示的化合物的药学上可接受的盐是指通过化合物与抗衡分子或抗衡原子之间的质子转移介导离子键的盐。

[1133] 本发明的式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物或其药学上可接受的盐存在形成溶剂化物(例如水合物等)、共晶体和或多晶型物的情况,本发明还包括这样的各种溶剂化物、共晶体和多晶型物。对于式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物,"溶剂化物"可以与任意数量的溶剂分子(例如,水分子等)配位。此外,式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物或其药学上可接受的盐存在通过重结晶以形成多晶型物的情况。

[1134] 本说明书中所使用的"晶体"意指构成的原子、离子、分子等三维地规则地排列的固体,并且区别于不具有这样的规则的内部结构的无定形固体。本发明的晶体可以是单晶、双晶、多晶等。

[1135] 进一步,"晶体"中可以存在组成相同但晶体排列不同的"多晶型物",包含这些在内称为"晶体形态"。

[1136] 除此之外,式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物可以转化为其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂化物。本发明的晶体可以是这些盐、水合物、溶剂化物、多晶型物中的任何一种,甚至两种及以上的混合物,旨在包括在发明的范围内。

[1137] 晶体形态和结晶度可以通过许多技术来测定,包括例如X-射线粉末衍射测定、拉曼光谱法、红外吸收光谱测定法、水分吸附解吸测定、差示扫描量热测定、溶解特性。

[1138] 本说明书中所使用的“共晶体”意指例如,式(I-B)所示的化合物和抗衡分子在同一晶格中规则地排列,并且可以包含任意数量的抗衡分子。此外,共晶体是指化合物与抗衡分子的分子间相互作用由氢键和范德华力等非共价和非离子的化学相互作用介导。共晶体与盐的区别在于化合物基本上保持不带电或中性。共晶体与水合物或溶剂化物的区别在于抗衡分子不是水或溶剂。

[1139] 包含本发明的式(I-B)所示的化合物的复合体,广义上包括盐、共晶体和包合物或其溶剂化物。

[1140] 本说明书中所使用的“溶剂化物”是指对于例如式(I)、式(I')、式(I")、式(I-A)和式(I-B)所示的化合物与任意数量的溶剂分子规则地排列的物质。

[1141] 溶剂分子可以举出乙腈、氯苯、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲酰胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷酮、硝基甲烷、吡啶、环丁砜、萘满、甲苯、1,1,2-三氯乙烯、二甲苯、乙酸、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸正丁酯、叔丁基甲醚、异丙苯、二甲基亚砜、乙酸乙酯、二乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯、四氢呋喃、水(即水合物)、乙醇、丙酮、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、异辛烷、异丙醚、甲基异丙基酮、甲基四氢呋喃、石油醚、三氯乙酸及三氟乙酸;优选可以举出乙酸、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸正丁酯、叔丁基甲醚、异丙苯、二甲基亚砜、乙酸乙酯、二乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯、四氢呋喃、水(即水合物)、乙醇、丙酮、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、异辛烷、异丙醚、甲基异丙基酮、甲基四氢呋喃、石油醚、三氯乙酸及三氟乙酸;更优选可以举出水(即水合物)、乙醇、丙酮、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、异辛烷、异丙醚、甲基异丙基酮、甲基四氢呋喃、石油醚、三氯乙酸及三氟乙酸等。

[1142] 此外,通过将式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物或其药学上可接受的盐、共晶体和复合体放置在大气中,会吸收水分,存在吸附水附着于其上的情况,或形成水合物的情况。

[1143] 本发明的式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物或其药学上可接受的盐存在形成前药的情况,本发明还包括这样的各种前药。前药为具有可化学性或代谢性分解基的本发明化合物的衍生物,通过溶剂分解或在生理学的条件下于生体内成为有药学活性的本发明化合物的化合物。前药为包含在生体内的生理条件下接受酶促氧化、还原、水解等而变换成式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物的化合物、通过胃酸等水解而变换成式(I)、式(I')和式(I")所示化合物的化合物等。例如“Design of Prodrugs,Elsevier,Amsterdam,1985”中描述了适当的前药衍生物的选择方法及制造方法。前药也存在其自身具有活性的情况。

[1144] 式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物或其药学上可接受的盐具有羟基的情况,例如,通过使具有羟基的化合物与适当的酰基卤化物、适当的酸酐、适当的磺酰氯化物、适当的磺酰酐以及混合酸酐反应,或者是通过使用缩合剂使其反应而制造如酰基氧基衍生物、磺酰基氧基衍生物的前药。例如,可以举出CH_3COO-、C_2H_5COO-、tert-BuCOO-、$C_{15}H_{31}COO$-、

$PhCOO^-$、$(m\text{-}NaOOCPh)COO^-$、$NaOOCCH_2CH_2COO^-$、$CH_3CH(NH_2)COO^-$、$CH_2N(CH_3)_2COO^-$、$CH_3SO_3^-$、$CH_3CH_2SO_3^-$、$CF_3SO_3^-$、$CH_2FSO_3^-$、$CF_3CH_2SO_3^-$、$p\text{-}CH_3O\text{-}PhSO_3^-$、$PhSO_3^-$、$p\text{-}CH_3PhSO_3^-$。

[1145] (X-射线粉末衍射(XRPD))

[1146] X-射线粉末衍射(XRPD)是测定固体晶体形态和结晶度的最灵敏的分析方法之一。当X射线照射到晶体上时,其被晶格面反射并相互干涉,呈现出与结构周期相对应的有序衍射线。另一方面,关于无定形固体,通常在其结构中没有有序的重复周期,因此不会发生衍射,并且它们呈现出无特征的较宽的XRPD图(也称为晕圈图)。

[1147] 式(I-A)和(I-B)所示的化合物的晶体形态可以通过X-射线粉末衍射图和特征衍射峰来鉴定。式(I-A)和(I-B)所示的化合物的晶体形态可以通过特征衍射峰的存在与其他晶体形态区分开来。

[1148] 本说明书中所使用的特征衍射峰是选自观察到的衍射图的峰。特征衍射峰优选选自衍射图中的约10个、更优选约5个、进一步优选约3个。

[1149] 在区分多个晶体时,在该晶体中确认而在其他晶体中未确认的峰优选成为确定该晶体的特征峰,而不是峰强度。只要是这样的特征峰,一个或两个峰就可以表征该晶体。对通过测定获得的图表进行比较,若这些特征峰一致,则可以说X-射线粉末衍射图实质上一致。

[1150] 一般来说,X-射线粉末衍射中的衍射角(2θ)在±0.2°的范围内可能会产生误差,因此需要理解为X-射线粉末衍射的衍射角的值也包括±0.2°左右的范围内的数值。因此,本发明不仅包括X-射线粉末衍射中峰的衍射角完全一致的晶体,还包括峰的衍射角在±0.2°左右的误差内一致的晶体。

[1151] 已知以下的表和图中所表示的峰强度通常可能因为诸多因素而有所变动,例如晶体对X-射线束的选择性取向的效果、粗大颗粒的影响、被分析的物质的纯度或样品的结晶度。此外,也可以基于样品高度的变动而位移峰位置。进一步,在使用不同波长进行测定时,根据布拉格方程($n\lambda=2d\sin\theta$)获得不同的位移,但这种使用不同波长获得的不同的XRPD图也包括在本发明的范围内。

[1152] (单晶结构分析)

[1153] 单晶结构分析是确定晶体的方法之一,可获得该晶体中的晶体学参数、进而获得原子坐标(表示各原子的空间位置关系的值)及三维结构模型。参见樱井敏雄著的《X-射线结构分析指南》裳华房发行(1983年),Stout&Jensen著的X-Ray Structure Determination:APractical Guide,Macmillan Co.,New York(1968)等。单晶结构分析可用于鉴定如本发明的复合体、盐、光学异构体、互变异构体和几何异构体的晶体结构。

[1154] (拉曼光谱法)

[1155] 拉曼光谱显示分子或复合体系的振动特征。其起源是分子和光子之间的非弹性碰撞,光子是包含光线的光的颗粒。分子和光子的碰撞导致能量交换,其结果为能量产生变化,由此光子的波长产生变化。即,拉曼光谱是当光子入射到目标分子时发出的波长极窄的光谱线,因此可使用激光等作为光源。各拉曼线的波长由自入射光的波数位移来表示,这是拉曼线与入射光的波长的倒数之差。拉曼光谱测定分子的振动状态,这由该分子结构决定。

[1156] 一般来说,由于拉曼光谱峰(cm^{-1})在±$2cm^{-1}$的范围内可能会产生误差,因此需要理解为上述拉曼光谱峰的值也包括±$2cm^{-1}$左右的范围内的数值。因此,本发明不仅包括拉

曼光谱中的拉曼光谱峰完全一致的晶体,还包括拉曼光谱峰在±2cm^{-1}左右的误差内一致的晶体。

[1157] (差示扫描量热法(DSC))

[1158] DSC是热分析的主要测定方法之一,是一种测定作为原子·分子的集合体的物质的热性质的方法。

[1159] 通过DSC测定药物活性成分的热量随温度或时间的变化,并将获得的数据相对于温度或时间进行绘图以获得差示扫描量热曲线。根据差示扫描量热曲线,可以获得与药物活性成分熔解时的起始温度、伴随熔解的吸热峰曲线的最大值和焓有关的信息。

[1160] 关于DSC,已知观察到的温度可能取决于温度变化速度以及所使用的样品制备技术和特定装置。因此,DSC中的"熔点"是指不易受样品制备技术影响的起始温度。根据差示扫描量热曲线所获得的起始温度的误差范围为约±2℃。不仅是熔点,整体图在认定晶体的同一性时也很重要,并且可能会根据测定条件或测定机器而多少有所变化。

[1161] (差热-热重同时测定法(TG/DTA))

[1162] TG/DTA是热分析的主要测定方法之一,是一种测定作为原子·分子的集合体的物质的热性质的方法。

[1163] TG/DTA是一种测定药物活性成分的重量和热量随温度或时间变化的方法,并通过将获得的数据相对于温度或时间进行绘图以获得TG(热重)及DTA(差热)曲线。根据TG/DTA曲线可获得与药物活性成分的分解、脱水、氧化、还原、升华、蒸发有关的重量和热量变化的信息。

[1164] 关于TG/DTA,已知观察到的温度、重量变化可能取决于温度变化速度以及所使用的样品制备技术和特定装置。因此,TG/DTA中的"熔点"是指不易受样品制备技术影响的起始温度。不仅是熔点,整体图在认定晶体的同一性时也很重要,并且可能会根据测定条件或测定机器而多少有所变化。

[1165] 本发明所涉及的化合物具有冠状病毒3CL蛋白酶抑制活性,因此可用作与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗剂和/或预防剂。本发明中的"治疗剂和/或预防剂"也包括症状改善剂。与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病可以举出病毒感染,优选可以举出冠状病毒感染。

[1166] 在一个实施方案中,冠状病毒可以举出感染人类的冠状病毒。感染人类的冠状病毒可以举出HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV和/或SARS-CoV-2。

[1167] 在一个实施方案中,冠状病毒可以举出α属冠状病毒和/或β属冠状病毒、更优选β属冠状病毒。

[1168] 在一个实施方案中,α属冠状病毒可以举出HCoV-229E和HCoV-NL63。特别优选可以举出HCoV-229E。

[1169] 在一个实施方案中,β属冠状病毒可以举出HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV和/或SARS-CoV-2。优选HCoV-OC43或SARS-CoV-2、特别优选SARS-CoV-2。

[1170] 在一个实施方案中,β属冠状病毒可以举出β属冠状病毒A亚群(β-coronavirus lineage A)、β属冠状病毒B亚群(β-coronavirus lineage B)和β属冠状病毒C亚群(β-coronavirus lineage C)。更优选可以举出β属冠状病毒A亚群(β-coronavirus lineage

A)和β属冠状病毒B亚群(β-coronavirus lineage B)、特别优选β属冠状病毒B系(β-coronavirus lineage B)。

[1171] 在一个实施方案中,β属冠状病毒可以举出沙贝病毒亚属。

[1172] β属冠状病毒A亚群(β-coronavirus lineage A)例如可以举出HCoV-HKU1和HCoV-OC43、优选HCoV-OC43。β属冠状病毒B亚群(β-coronavirus lineage B)例如可以举出SARS-CoV和SARS-CoV-2、优选SARS-CoV-2。β属冠状病毒C亚群(β-coronavirus lineage C)优选可以举出MERS-CoV。

[1173] 在一个实施方案中,冠状病毒可以举出HCoV-229E、HCoV-OC43和/或SARS-CoV-2、特别优选SARS-CoV-2。

[1174] 冠状病毒感染可以举出由HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV和/或SARS-CoV-2引起的感染。优选可以举出由HCoV-229E、HCoV-OC43和/或SARS-CoV-2引起的感染,特别优选由SARS-CoV-2引起的感染。

[1175] 冠状病毒感染特别优选可以举出新型冠状病毒感染(COVID-19)。

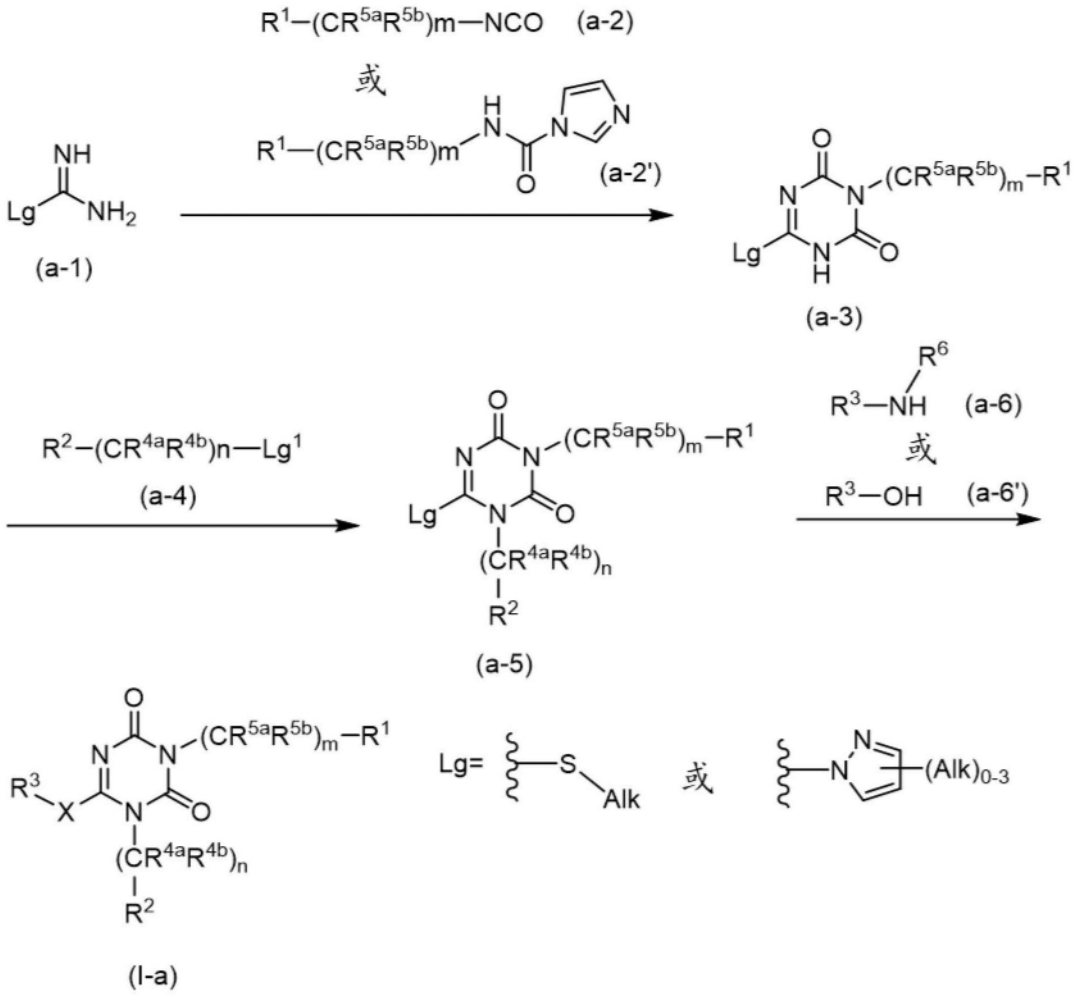
[1176] (本发明化合物的制造方法)

[1177] 本发明所涉及的式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物例如可以通过下述所示的一般的合成法制造。采用萃取、纯化等通常的有机化学实验进行的处理即可。

[1178] 本发明化合物可参考该领域公知的方法制造。例如,可以参考WO 2010092966、WO2012020749、WO 2013089212、WO 2014200078、WO 2012020742和WO 2013118855制造。

[1179] (方法A)Y为N、X为NR^6或O时

[1180] 【化71】

[1181] 

[1182] (式中,Alk为C1-C3烷基、Lg^1为离去基团,其它符号与前述同义。)

[1183] (第1工序)

[1184] 在N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N'-二甲基咪唑啉酮、二甲基亚砜、THF等溶剂中,使化合物(a-1)或其盐酸盐或溴酸盐等,在DBU、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶等碱(优选DBU)的存在下,在-20℃-50℃、优选-10℃至冰冷却下,与异氰酸酯(a-2)或1-氨基甲酰基咪唑(a-2')反应。随后,将反应混合物与1,1'-羰基二咪唑、光气、三光气等羰基化剂、以及DBU、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶等碱(优选DBU),在-20℃-50℃、优选-10℃至冰冷却下反应,由此可以制造化合物(a-3)。

[1185] (第2工序)

[1186] 在乙腈、丙酮、DMF、DMSO等溶剂中,使化合物(a-3)在碳酸钾、碳酸钠、N,N-二异丙基乙胺等碱的存在下,在50℃-加热回流下、优选加热回流下与化合物(a-4)反应,由此可以制造化合物(a-5)。

[1187] 离去基团例如可以举出卤素和$-OSO_2(C_tF_{2t+1})$(式中,t为1-4的整数)等。卤素优选为氯、碘和溴;$-OSO_2(C_tF_{2t+1})$基优选为-OTf基(三氟甲磺酸酯)。

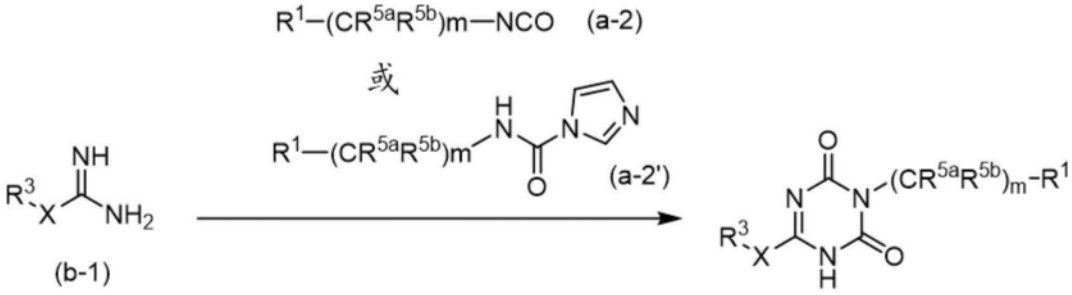
[1188] (第3工序)

[1189] 可以通过在NMP、DMF、DMA、DMSO、叔丁醇、2-甲基-2-丁醇等溶剂中,使化合物(a-5)在乙酸等酸存在或不存在下,在60℃-150℃、优选80℃-120℃下与化合物(a-6)或化合物(a-6')反应来制造化合物(I-a)所示的化合物。

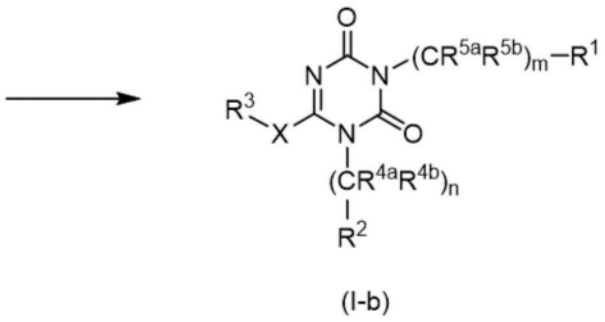
[1190] 可以通过使用光学活性异氰酸酯(a-2),制造光学活性化合物(I-a)所示的化合物。

[1191] (方法B)Y为N、X为-S-或-$CR^6R^{6'}$-时

[1192] 【化72】



[1193]



[1194] (式中,符号与前述同义。)

[1195] (第1工序)

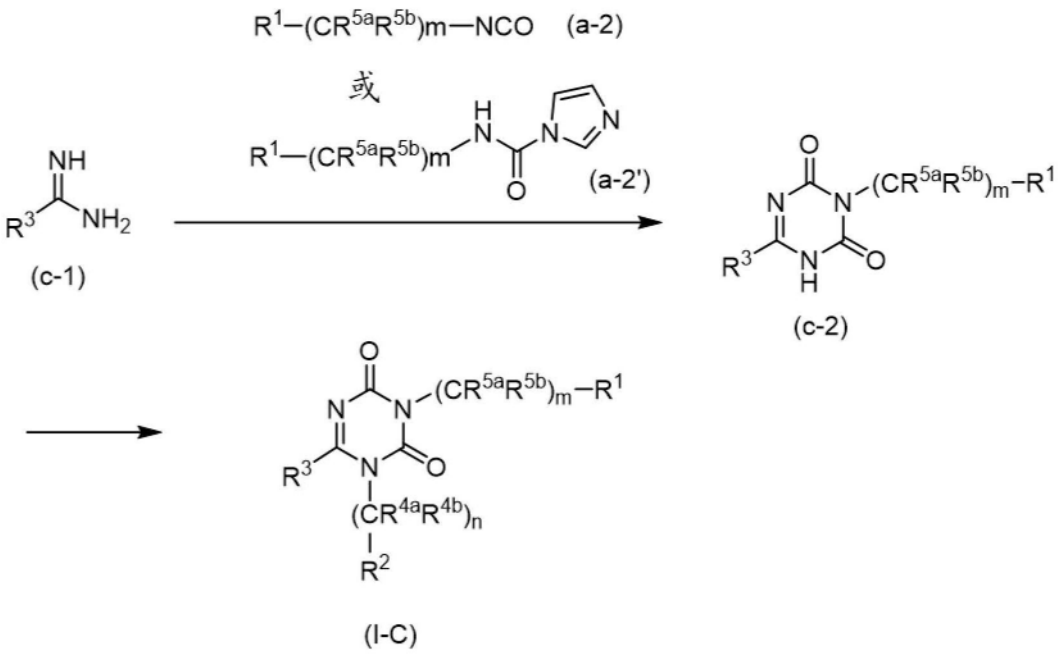
[1196] 与上述方法A的第1工序同样操作,可以通过使化合物(b-1)与化合物(a-2)或(a-2')反应来制造化合物(b-2)。

[1197] (第2工序)

[1198] 与上述方法A的第2工序同样操作,可以制造化合物(I-b)所示的化合物。

[1199] (方法C)Y为N、X为单键时

[1200] 【化73】



[1201]

[1202] (式中,符号与前述同义。)

[1203] (第1工序)

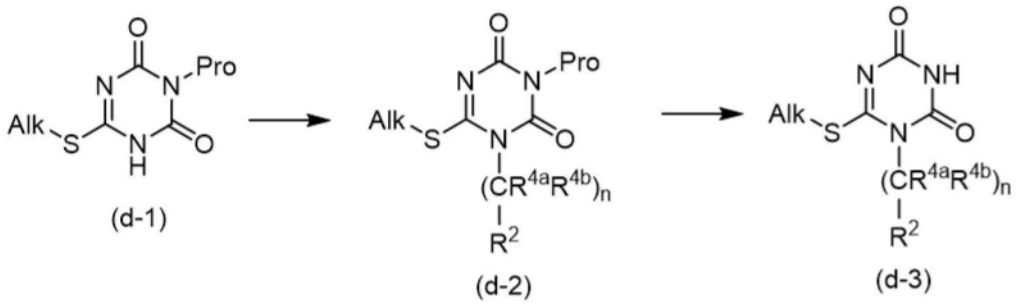
[1204] 与上述方法A的第1工序同样操作,可以通过使化合物(c-1)与化合物(a-2)或(a-2')反应来制造化合物(c-2)。

[1205] (第2工序)

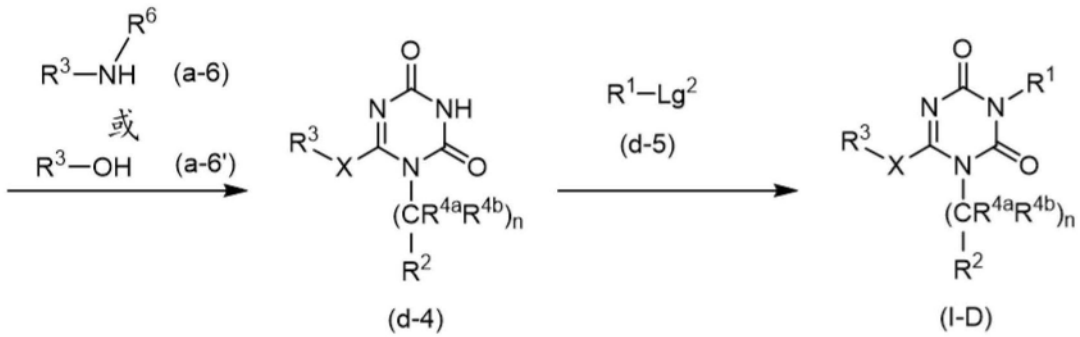
[1206] 与上述方法A的第2工序同样操作,可以制造化合物(I-c)所示的化合物。

[1207] (方法D)Y为N、m为0时

[1208] 【化74】



[1209]



[1210] (式中,Pro为C1-C4烷基或叔丁氧羰基,Lg^2为离去基团,其它符号与前述同义。)

[1211] (第1工序)

[1212] 与上述方法A的第2工序同样操作,可以由化合物(d-1)制造化合物(d-2)。

[1213] (第2工序)

[1214] 可以通过将化合物(d-2)在有机溶剂存在或不存在下,在-20℃至室温、优选室温下,用TFA等强酸处理来制造化合物(d-3)。

[1215] (第3工序)

[1216] 与上述方法A的第3工序同样操作,可以由化合物(d-3)制造化合物(d-4)。

[1217] (第4工序)

[1218] 可以通过使用化合物(d-4)和化合物(d-5)的Goldberg胺化反应来制造化合物(I-D)。

[1219] 离去基团可以举出上述方法A工序1中描述的离去基团。

[1220] 催化剂可以使用例如碘化铜、氰化铜、溴化铜等市售的铜催化剂。

[1221] 配体可以使用1,2-二甲基乙二胺、反式-N,N‘-二甲基环己烷-1,2-二胺等。

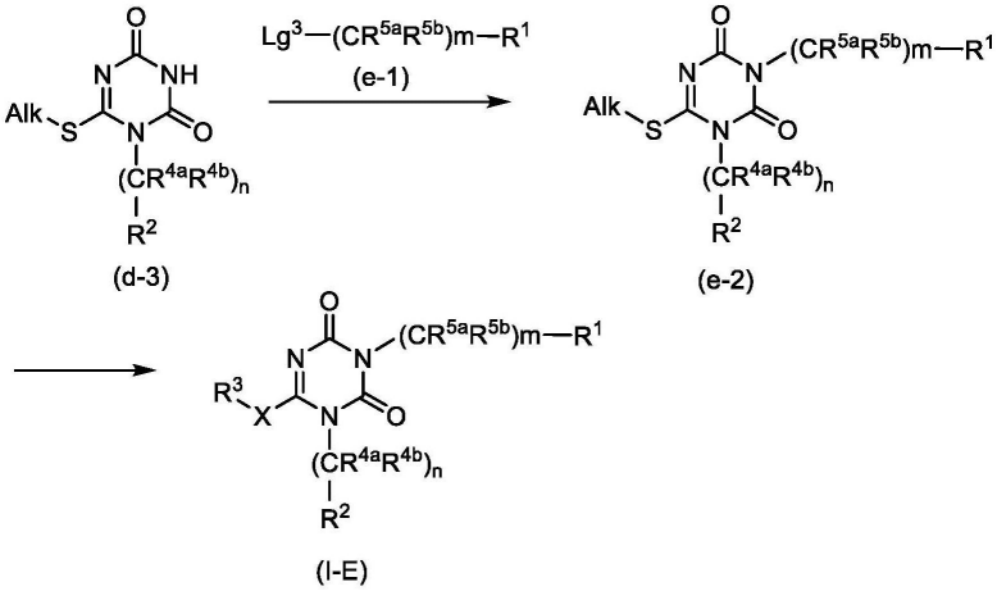
[1222] 碱可以使用碳酸钾、磷酸钾等。

[1223] 溶剂可以使用NMP、二噁烷、DMSO等。

[1224] 反应温度为在室温至溶剂回流温度下进行反应即可、优选加热回流下进行反应。

[1225] (方法E)Y为N、m为1或2时

[1226] 【化75】

[1227] 

[1228] (式中,Alk为C1-C3烷基、Lg^3为离去基团,其它符号与前述同义。)

[1229] (第1工序)

[1230] 与上述方法A的第2工序同样操作,可以制造化合物(e-2)。

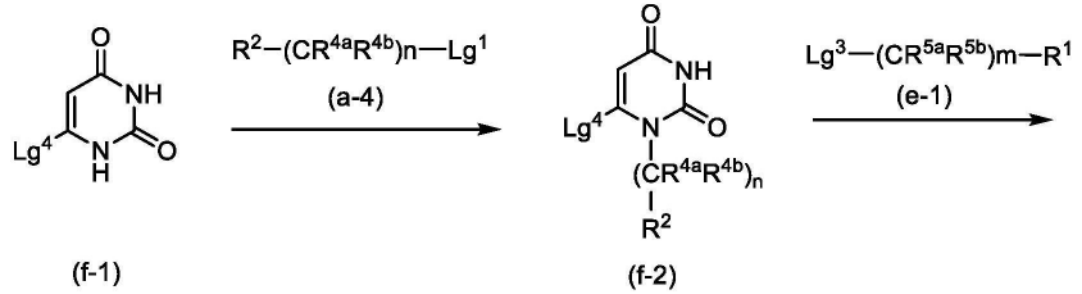
[1231] 离去基团可以举出上述方法A工序1中描述的离去基团。

[1232] (第2工序)

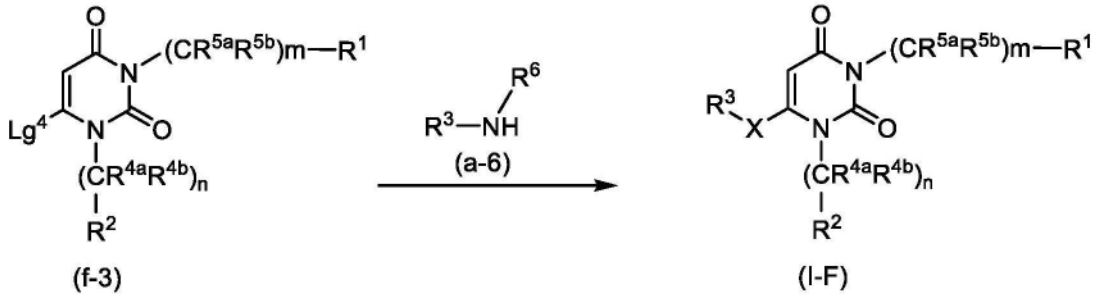
[1233] 与上述方法A的第3工序同样操作,可以制造化合物(I-E)所示的化合物。

[1234] (方法F)Y为C时

[1235] 【化76】



[1236]



[1237] (式中,Lg^4为离去基团,其它符号与前述同义。)

[1238] (第1工序)

[1239] 可以通过使化合物(f-1)与化合物(a-4)在碱和有机锂试剂的存在下反应来制造化合物(f-2)。

[1240] 离去基团可以举出上述方法A工序1中描述的离去基团。

[1241] 碱可以使用氢化钠等。

[1242] 有机锂试剂可以使用溴化锂、碘化锂等。

[1243] 溶剂可以使用DMF、DMA等。

[1244] 反应温度为在-20℃至室温下进行反应即可、优选0℃至室温。

[1245] (第2工序)

[1246] 与上述方法E的第1工序同样操作,可以制造化合物(f-3)。

[1247] (第3工序)

[1248] 可以通过使化合物(f-3)与化合物(a-6)在钯催化剂、膦配体和碱的存在下反应来制造化合物(I-F)。

[1249] 钯催化剂可以使用$Pd_2(dba)_3$、$PdCl_2$dppf、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(OAc)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、Pd/C、$PdCl_2$、Pd-PEPPSI™-IPr、Bis[cinnamyl palladium Cl]、$PdCl_2$(Xantphos)或$Pd(OH)_2$等。

[1250] 膦配体可以使用Xantphos、$P(2\text{-furyl})_3$、PPh_3、$P(o\text{-tol})_3$、$P(OPh)_3$、$P(OMe)_3$、dppp、dppb、dppf、BINAP、X-Phos、$P(t\text{-Bu})_3$、$P(Oi\text{-Pr})_3$、$P(p\text{-MeOPh})_3$或DPEPhos等。

[1251] 碱可以举出碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、磷酸钾等。

[1252] 溶剂可以使用1,4-二噁烷、THF等。

[1253] 反应温度为在室温至溶剂回流温度下进行反应即可、优选加热回流下进行反应。

[1254] 本发明所涉及的化合物具有冠状病毒3CL蛋白酶抑制活性,因此可用作冠状病毒感染的治疗剂和/或预防剂。

[1255] 进一步,本发明化合物具备作为药物的有用性,优选具有下述任一或多个优异特征。

[1256] a)对CYP酶(如CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等)的抑制作用较弱。

[1257] b)表现出高生物利用度、适度清除率等良好的药动学。

[1258] c)高代谢稳定性。

[1259] d)对CYP酶(例如,CYP3A4),在本说明书中描述的测定条件的浓度范围内,未呈现不可逆的抑制作用。

[1260] e)不具有诱突变性。

[1261] f)心血管系统的危险性低。

[1262] g)表现出高溶解性。

[1263] h)高蛋白非结合率(fu值)。

[1264] i)具有高冠状病毒3CL蛋白酶选择性。

[1265] j)具有高冠状病毒增殖抑制活性。例如,在添加人血清(HS)或人血清白蛋白(HSA)的情况下,具有高冠状病毒增殖抑制活性。

[1266] 冠状病毒增殖抑制剂可以举出例如在后述的CPE抑制效果确认试验(SARS-CoV-2)中,例如EC_{50}为10μM及以下、优选为1μM及以下、更优选为100nM及以下的实施方案。

[1267] 此外,本发明所涉及的化合物的盐·晶体·复合体·共晶体具备作为药物的有用性,优选具有下述任一或多个优异特征。

[1268] bb)表现出高生物利用度、适度清除率、高AUC、高最大血药浓度等良好的药动学。

[1269] gg)表现出高溶解性、高化学稳定性、低引湿性。

[1270] 本发明的药物组合物可以通过口服或胃肠外的任一种方法给药。胃肠外给药的方法可以举出:透皮、皮下、静脉内、动脉内、肌肉内、腹腔内、经粘膜、吸入、经鼻、滴眼、滴耳、阴道给药等。

[1271] 口服给药时,可以按照常规方法制备成内用固形制剂(例如,片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、膜剂等)、内用液剂(例如,悬浮剂、乳剂、酏剂、糖浆剂、柠檬水剂、酒精剂、芳香水剂、萃取剂、煎剂、酊剂等)等的通常使用的任一种剂型进行给药即可。片剂可以是糖衣片、薄膜包衣片、肠溶包衣片、缓释片、含片、舌下片、口腔片、咀嚼片或口腔内崩解片;散剂和颗粒剂可以是干糖浆;胶囊剂可以是软胶囊剂、微胶囊剂或缓释性胶囊剂。

[1272] 胃肠外给药时,还可以适合以注射剂、点滴剂、外用剂(例如,滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、气雾剂、吸入剂、洗剂、注入剂、涂抹剂、含漱剂、灌肠剂、软膏剂、硬膏剂、凝胶剂、乳膏剂、贴付剂、外敷软膏剂、外用散剂、栓剂等)等的通常使用的任一种剂型进行给药。注射剂可以是O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等的乳液。

[1273] 向本发明化合物的有效量中根据需要混合适于其剂型的赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等的各种药用添加剂,由此可以制成药物组合物。并且,该药物组合物可以通过适宜变更本发明化合物的有效量、剂型和/或各种药用添加剂,制成儿童用、老年人用、重症患者用或手术用的药物组合物。例如,儿童用药物组合物可以给予新生儿(出生后不到4周)、婴儿(出生后4周至不到1岁)、幼儿(1至7岁)、儿童(7至不到15岁)或15至18岁的患者。例如,老年人用药物组合物可以给予65岁以上的患者。

[1274] 本发明的药物组合物(例如,包含式(I-A)所示的化合物的对甲苯磺酸盐晶体I型的药物组合物或包含式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型的药物组合物)的给药量的设定应考虑患者的年龄、体重、疾病的种类或程度、给药途径等,但口服给药时,通常为

0.05-200mg/kg/天,优选在0.1-100mg/kg/天的范围内。胃肠外给药时,尽管根据给药途径而有很大差异,但通常为0.005-200mg/kg/天,优选在0.01-100mg/kg/天的范围内。也可以将其分成1天1次-数次进行给药。

[1275] 本发明化合物可出于增强该化合物的作用或减少该化合物的给药量等目的而与例如其他新型冠状病毒感染(COVID-19)的治疗药物(该治疗药物包括已获批的药剂和正在开发中或未来将开发的药剂)(以下简称为并用药剂)组合使用。此时,本发明化合物与并用药剂的给药时期并无限定,可将这些同时给药至给药对象,也可隔开时间差进行给药。本发明化合物与并用药剂可以以包含各活性成分中的2种以上的制剂的形式进行给药,也可以以包含全部活性成分的单一制剂的形式进行给药。

[1276] 并用药剂的给药量以临床上所使用的用量为基准而适当地进行选择。另外,本发明化合物与并用药剂的混合比可以根据给药对象、给药途径、对象疾病、症状、组合等而适当地进行选择。例如,给药对象为人时,相对于1重量份的本发明化合物,使用0.01-100重量份的并用药剂即可。

[1277] 【实施例】

[1278] 以下举出实施例、参考例以及试验例对本发明进一步详细地进行说明,但本发明并不受这些限定。

[1279] 此外,本说明书中所使用的缩写表示以下含义。

[1280] Boc:叔丁氧羰基

[1281] CDI:羰基二咪唑

[1282] DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[1283] DIEA:N,N-二异丙基乙胺

[1284] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[1285] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[1286] DMSO:二甲基亚砜

[1287] DTT:二硫苏糖醇

[1288] EDC:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[1289] EDT:1,2-乙二硫醇

[1290] EDTA:乙二胺四乙酸

[1291] FBS:胎牛血清

[1292] HOBT:1-羟基苯并三唑

[1293] LHMDS:二(三甲基硅基)氨基锂

[1294] MEM:Eagle最低必需培养基

[1295] NMP:N-甲基吡咯烷酮

[1296] $Pd(OAc)_2$:乙酸钯

[1297] TFA:三氟乙酸

[1298] THF:四氢呋喃

[1299] TMSCl:三甲基氯硅烷

[1300] Xantphos:4,5'-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基氧杂蒽

[1301] mM:mmol/L

[1302] μM:μmol/L

[1303] nM:nmol/L

[1304] (化合物的鉴定方法)

[1305] 各实施例中获得的NMR分析均在400MHz下进行并使用DMSO-d_6、$CDCl_3$、MeOH-d_4进行测定。此外,在显示NMR数据时,存在未记载测定出的所有峰的情况。

[1306] 说明书中RT表示在LC/MS(液相色谱-质谱分析)中的保持时间,并在以下条件下测定。

[1307] (测定条件1)

[1308] 色谱柱:ACQUITY UPLC®BEH C18(1.7μm、i.d.2.1x50mm)(Waters)

[1309] 流速:0.8mL/分钟

[1310] UV检测波长:254nm

[1311] 流动相:[A]为含有0.1%甲酸的水溶液,[B]为含有0.1%甲酸的乙腈溶液。

[1312] 梯度洗脱:用5%-100%溶剂[B]线性梯度洗脱3.5分钟后,用100%溶剂[B]维持0.5分钟。

[1313] (测定条件2)

[1314] 色谱柱:ACQUITY UPLC®BEH C18(1.7μm、i.d.2.1x50mm)(Waters)

[1315] 流速:0.55mL/分钟

[1316] UV检测波长:254nm

[1317] 流动相:[A]为含有0.1%甲酸的水溶液,[B]为含有0.1%甲酸的乙腈溶液。

[1318] 梯度洗脱:用5%-100%溶剂[B]线性梯度洗脱3分钟后,用100%溶剂[B]维持0.5分钟。

[1319] (测定条件3)

[1320] 色谱柱:Shim-pack XR-ODS(2.2μm、i.d.3.0x50mm)(Shimadzu)

[1321] 流速:1.6mL/分钟

[1322] UV检测波长:254nm

[1323] 流动相:[A]为含有0.1%甲酸的水溶液,[B]为含有0.1%甲酸的乙腈溶液。

[1324] 梯度洗脱:用10%-100%溶剂[B]线性梯度洗脱3分钟,用100%溶剂[B]维持0.5分钟。

[1325] (测定条件4)

[1326] 色谱柱:ACQUITY UPLC®BEH C18(1.7μm、i.d.2.1x50mm)(Waters)

[1327] 流速:0.8mL/分钟

[1328] UV检测波长:254nm

[1329] 流动相:[A]为含有10mmol/L碳酸铵的水溶液,[B]为乙腈

[1330] 梯度洗脱:用5%-100%溶剂[B]线性梯度洗脱3.5分钟后,用100%溶剂[B]维持0.5分钟。

[1331] (测定条件5)

[1332] 色谱柱:Shim-pack XR-ODS(2.2μm、i.d.3.0x50mm)(Shimadzu)

[1333] 流速:1.6mL/分钟

[1334] UV检测波长:254nm

[1335] 流动相:[A]为含有0.1％甲酸的水溶液,[B]为含有0.1％甲酸的乙腈溶液。

[1336] 梯度洗脱:用10％-100％溶剂[B]线性梯度洗脱8分钟,用100％溶剂[B]维持0.5分钟。

[1337] 并且,在说明书中,记载的MS(m/z)表示通过质量分析观察到的值。

[1338] (X-射线粉末衍射图的测定)

[1339] 根据日本药典一般试验法中记载的X-射线粉末衍射测定法,对各实施例中获得的晶体进行X-射线粉末衍射测定。测定条件如下所示。

[1340] (装置)

[1341] 日本理学株式会社制造的SmartLab

[1342] (操作方法)

[1343] 测定法:反射法

[1344] 使用波长:CuKα射线

[1345] 管电流:200mA

[1346] 管电压:45kV

[1347] 样品板:铝

[1348] X射线的入射角:2.5°

[1349] 采样宽度:0.02°

[1350] 检测器:HyPix-3000(二维检测模式)

[1351] (单晶结构解析的测定与解析方法)

[1352] 单晶结构解析的测定条件及解析方法如下所示。

[1353] (装置)

[1354] 日本理学株式会社制造的XtaLAB P200 MM007

[1355] (测定条件)

[1356] 测定温度:25℃

[1357] 使用波长:CuKα射线(λ=1.5418Å)

[1358] 软件:CrysAlisPro 1.171.39.46e(Rigaku Oxford Diffraction,2018)

[1359] (数据处理)

[1360] 软件:CrysAlisPro 1.171.39.46e(Rigaku Oxford Diffraction,2018)

[1361] 数据经过洛伦兹、偏振校正和吸收校正。

[1362] (晶体结构分析)

[1363] 使用直接法程式ShelXT(Sheldrick,G.M.,2015)进行相位决定,使用ShelXL(Sheldrick,G.M.,2015)实施全矩阵(full-matrix)最小二乘法进行精密化。非氢原子的温度因子均以各向异性进行精密化。使用ShelXL的默认参数通过计算引入氢原子,并将其视为骑乘原子(riding atom)进行处理。所有氢原子均以各向同性参数进行精密化。

[1364] 图2及图4的制图中使用了PLATON(Spek,1991)/ORTEP(Johnson,1976)。

[1365] (拉曼光谱的测定)

[1366] 进行各实施例中获得的晶体的拉曼光谱的测定。测定条件如下所示。

[1367] 测定机器:RAMANTouch Vis2-NIR-SNU(Nanophoton Corporation制造)

[1368] 测定方法:激光显微拉曼光谱法

[1369] 激光波长:671nm

[1370] 衍射光栅:600grooves/mm

[1371] 检测器:CCD检测器

[1372] 物镜:50×(NA 0.80)

[1373] 累积次数:3-10次

[1374] 曝光时间:1-10秒

[1375] (差示扫描量热(DSC)的测定)

[1376] 进行各实施例中获得的晶体的DSC的测定。称取样品约3mg至铝盘中,卷曲以进行测定。测定条件如下所示。并且,通过差示扫描量热(DSC)的测定可能会在±0.2℃的范围内产生误差。

[1377] 装置:TA Instrument Q1000/TA Instrument

[1378] 测定温度范围:0℃-295℃

[1379] 升温速度:10℃/分钟

[1380] 气氛:N_2 50mL/分钟

[1381] (TG/DTA数据的测定)

[1382] 称取各实施例中获得的晶体约3mg,装入铝盘中,并在开放系统中进行测定。测定条件如下。

[1383] (测定条件1)

[1384] 装置:Hitachi High-Tech TG/DTA STA7200RV

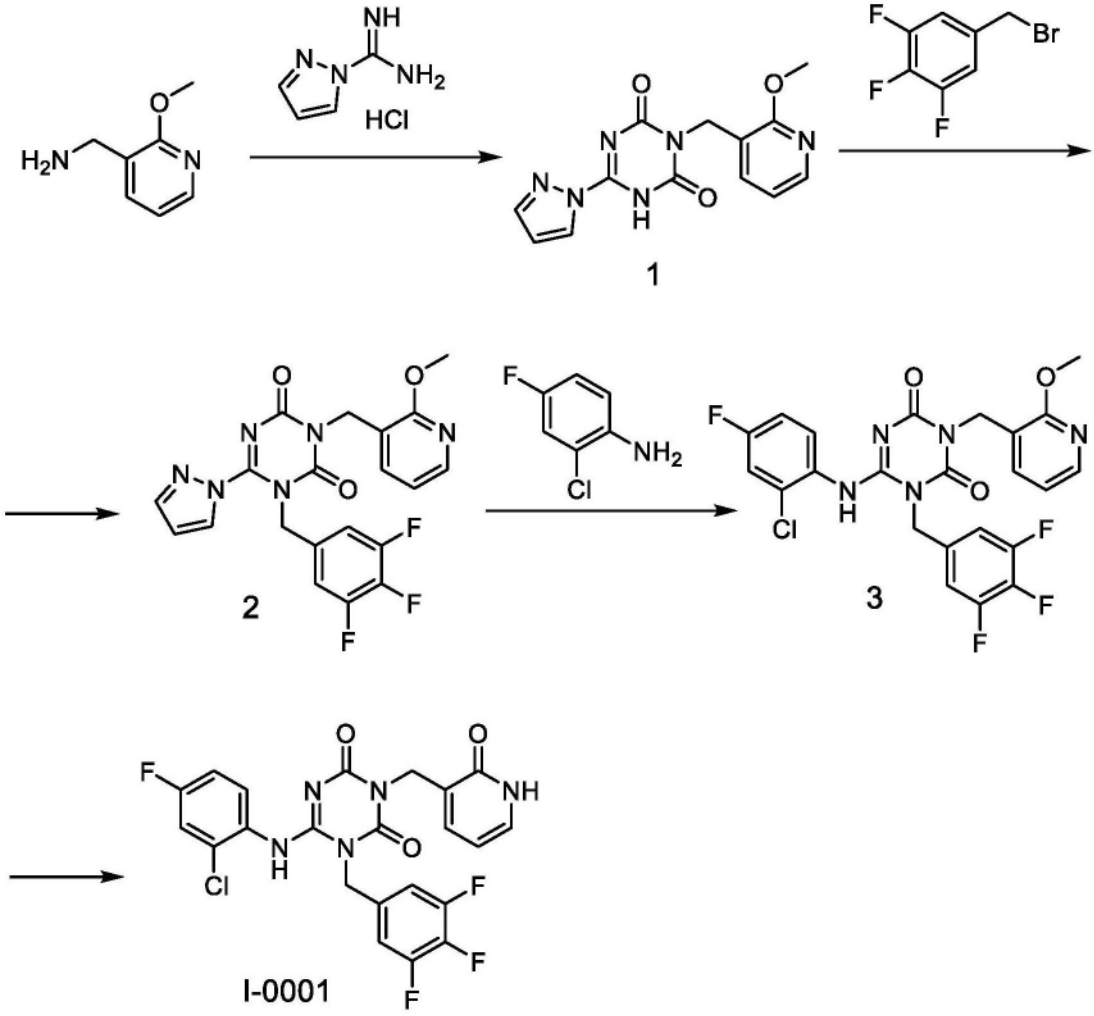
[1385] 测定温度范围:室温-400℃

[1386] 升温速度:10℃/分钟

[1387] 【实施例1】

[1388] 化合物(I-0001)的合成

[1389] 【化77】

[1390] 

[1391] 工序1化合物1的合成

[1392] 在氮气气氛下,将DMA(50mL)加入到[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]胺(10.0g、72.4mmol)中,并用冰冷却。将CDI(12.9g、80.0mmol)缓慢加入反应溶液中,并在室温下搅拌50分钟。将反应溶液用冰冷却,加入1-脒基吡唑盐酸盐(10.6g、72.4mmol)和DBU(11.5mL、76.0mmol),并在室温下搅拌17小时。将反应溶液用冰冷却,加入CDI(17.6g、109mmol)和DBU(16.4mL、109mmol),并在室温下搅拌2小时。将反应溶液用冰冷却,加入CDI(11.7g、72.4mmol)和DBU(10.9mL、72.4mmol),并在室温下搅拌2小时。

[1393] 在冰浴下将反应溶液注入2mol/L盐酸水溶液(362mL、724mmol)中,并在0℃下搅拌1小时。滤出产生的固体并用水洗涤。对得到的固体进行减压干燥,得到化合物1(17.5g、58.3mmol、收率81%)。

[1394] LC/MS(ESI):m/z=301$[M+H]^+$、RT=1.27min、LC/MS测定条件1

[1395] 工序2化合物2的合成

[1396] 将化合物1(5.0g、16.7mmol)溶解于DMA(50mL),加入DIEA(3.78mL、21.7mmol)和3,4,5-三氟苄基溴(2.33mL、17.5mmol),并在60℃下搅拌3小时。将反应溶液冷却至室温并加入冰水(200mL)。滤出产生的沉淀物并溶解于乙酸乙酯。得到的溶液用硫酸钠干燥,过滤。对溶剂进行减压蒸馏去除,用二异丙醚/己烷混合溶液洗涤残渣,得到化合物2(5.46g、12.3mmol、收率74%)。浓缩二异丙醚/己烷混合溶液的滤液,用二异丙醚/己烷混合溶液洗

涤得到的残渣,得到化合物2(1.19g、2.68mmol、收率22%)。

[1397] LC/MS(ESI):m/z=445[M+H]$^+$、RT=2.27min、LC/MS测定条件1

[1398] 工序3化合物3的合成

[1399] 在氮气气氛下,将2-氯-4-氟苯胺(16.0μL、0.135mmol)和化合物2溶解于NMP(0.5mL)。将甲磺酸(7.31μL、0.113mmol)加入反应溶液中,并在80℃下搅拌1小时35分钟。将乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)加入反应溶液中,用乙酸乙酯萃取,用水和饱和盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤。对溶剂进行减压蒸馏去除,通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=2:1)对得到的残渣进行纯化,对溶剂进行减压蒸馏去除,得到化合物3(33.6mg、0.064mmol、收率57.2%)。

[1400] LC/MS(ESI):m/z=522[M+H]$^+$、RT=2.51min、LC/MS测定条件3

[1401] 工序4化合物(I-0001)的合成

[1402] 在氮气气氛下,将化合物3(32.7mg、0.063mmol)和碘化钠(18.8mg、0.125mmol)在室温下溶解于乙腈(0.7mL)。将TMSCl(0.016mL、0.125mmol)加入反应溶液中,并在65℃下搅拌50分钟。将乙酸乙酯(5mL)和10%硫代硫酸钠水溶液(5mL)加入反应溶液中,用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤。对溶剂进行减压蒸馏去除,用己烷/乙酸乙酯混合溶液(己烷:乙酸乙酯=5:1)洗涤得到的固体,得到化合物(I-0001)(28.8mg、0.057mmol、收率91%)。

[1403] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:4.63(s,2H),5.13(s,2H),6.15(t,1H,J=6.7Hz),6.96(brs,1H),7.13(brs,1H),7.30(d,1H,J=6.0Hz),7.31-7.40(m,2H),7.40-7.47(m,2H),11.01(brs,1H),11.69(s,1H)

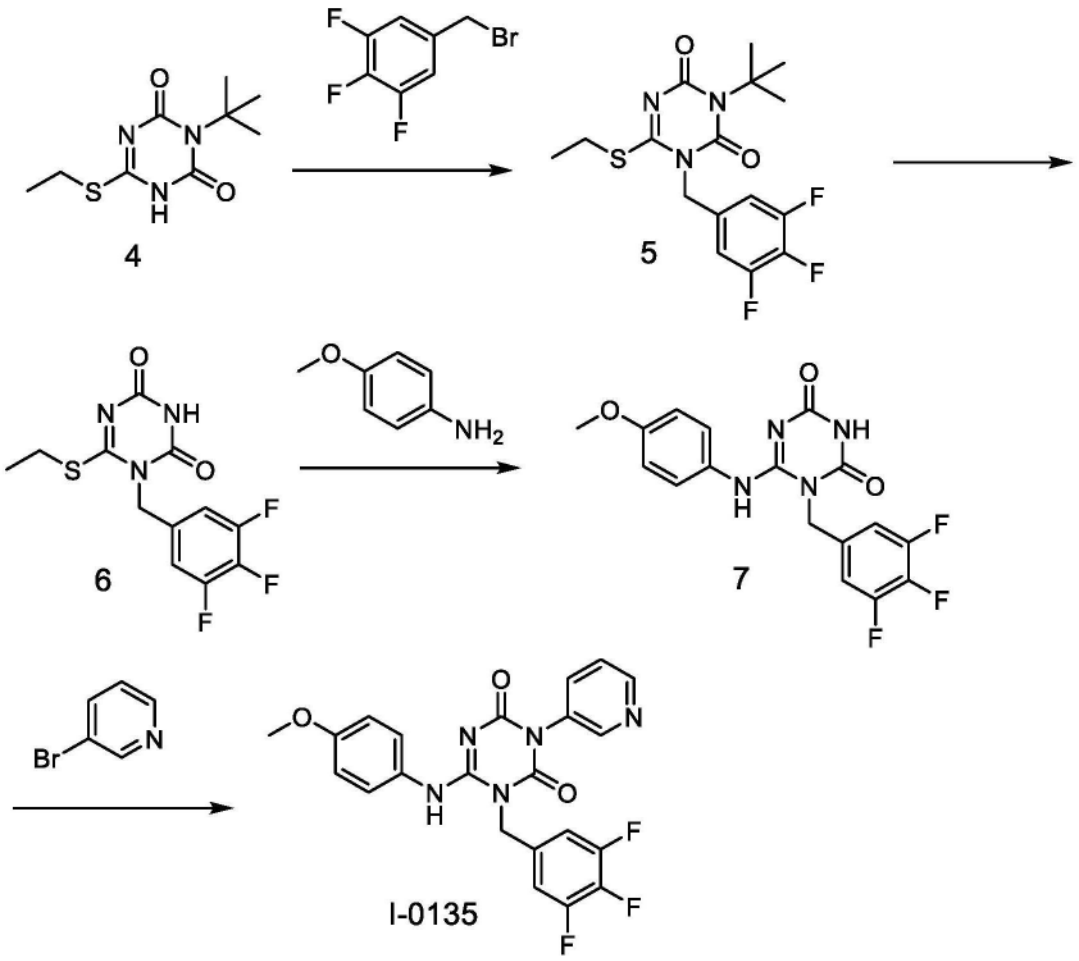
[1404] LC/MS(ESI):m/z=507[M+H]$^+$、RT=2.05min、LC/MS测定条件3

[1405] 【实施例2】

[1406] 化合物(I-0135)的合成

[1407] 【化78】

[1408]



[1409] 工序1化合物5的合成

[1410] 在氮气气氛下,将化合物4(20.0g、87.0mmol)(合成法参见WO 2012020749、WO2013089212及WO 2014200078)、乙腈(160mL)、碳酸钾(15.7g、113mmol)和3,4,5-三氟苄基溴(21.6g、96.0mmol)混合,并将得到的溶液在80℃下搅拌1小时25分钟。冷却至室温后,用乙酸乙酯(50mL)稀释。滤除产生的沉淀物后,用乙酸乙酯洗涤。浓缩溶液,加入乙酸乙酯:己烷=1:10的混合溶液(30mL),滤取产生的沉淀物,用乙酸乙酯:己烷=1:10的混合溶液洗涤。对得到的残渣进行减压干燥,得到化合物5(31.0g、83.0mmol、收率95%)。

[1411] LC/MS(ESI):m/z=374、RT=2.65min、LC/MS测定条件1

[1412] 工序2化合物6的合成

[1413] 在氮气气氛下,将三氟乙酸(45.0mL)加入化合物5(15.0g,40.2mmol)中,在室温下搅拌2小时20分钟。浓缩反应溶液并与甲苯(20mL)共沸,除去三氟乙酸。将二异丙醚(15mL)加入残渣中,滤取产生的沉淀物并用二异丙醚洗涤。对得到的残渣进行减压干燥,得到化合物6(12.2g、38.5mmol、收率96%)。

[1414] LC/MS(ESI):m/z=318、RT=1.88min、LC/MS测定条件1

[1415] 工序3化合物7的合成

[1416] 将化合物6(515mg、1.62mmol)、对茴香胺(300mg、2.44mmol)、叔丁醇(5.2mL)和乙酸(1.39mL、24.4mmol)混合,并将得到的溶液在100℃下搅拌2小时15分钟。将反应溶液在冰浴中冷却,滤取产生的沉淀物并用叔丁醇洗涤。对得到的残渣进行减压干燥,得到化合物7(473mg、1.25mmol、收率77%)。浓缩滤液,通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=8:2-4:6)对

得到的残渣进行纯化,对溶剂进行减压蒸馏去除,得到化合物7(129mg、0.341mmol、收率21%)。

[1417] LC/MS(ESI):m/z=379、RT=1.85min、LC/MS测定条件1

[1418] 工序4化合物(I-0135)的合成

[1419] 在氮气气氛下,将化合物7(10.0mg、0.026mmol)、3-溴吡啶(5.01mg、0.032mmol)、碘化铜(1.51mg、7.93μmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(外消旋、2.26mg、0.016mmol)和DMA(400μL)混合,并将得到的溶液在100℃下搅拌17小时。将饱和氯化铵水溶液(10mL)加入反应溶液中,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤。浓缩滤液,得到化合物(I-0135)(8.0mg、0.018mmol、收率67%)。

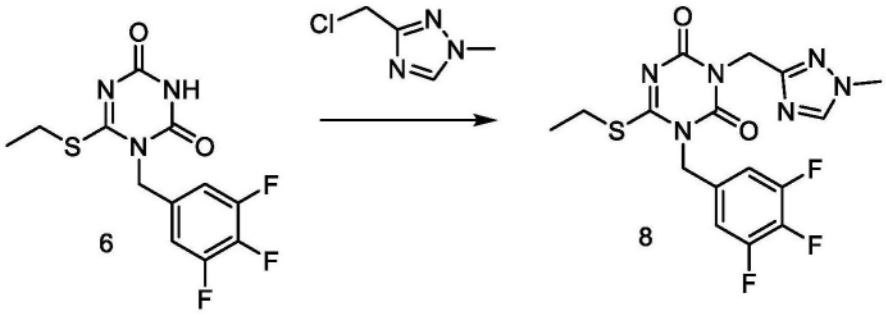
[1420] ^{1}H-NMR(DMSO-d6)δ:3.75(s,3H),5.25(s,2H),6.88-7.00(m,2H),7.19-7.32(m,2H),7.42-7.54(m,2H),7.80(d,J=6.1Hz,1H),8.48-8.69(m,2H),9.31(s,1H)

[1421] LC/MS(ESI):m/z=456、RT=1.85min、LC/MS测定条件1

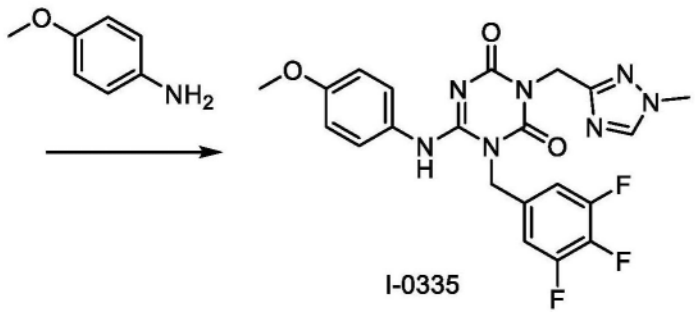
[1422] 【实施例3】

[1423] 化合物(I-0335)的合成

[1424] 【化79】



[1425]



[1426] 工序1化合物8的合成

[1427] 将化合物6(100mg、0.315mmol)、碳酸钾(56.6mg、0.410mmol)、3-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(45.6mg、0.347mmol))和DMF(1.0mL)混合,并将得到的溶液在60℃下搅拌2小时。将饱和氯化铵水溶液(5mL)加入反应溶液中,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤。浓缩滤液,得到化合物8(109mg、0.264mmol、收率84%)。得到的化合物8不经纯化直接用于下一工序。

[1428] LC/MS(ESI):m/z=413、RT=1.82min、LC/MS测定条件1

[1429] 工序2化合物(I-0335)的合成

[1430] 与实施例2的第3工序同样操作,得到化合物(I-0335)(26.5mg、0.056mmol、收率46%)。

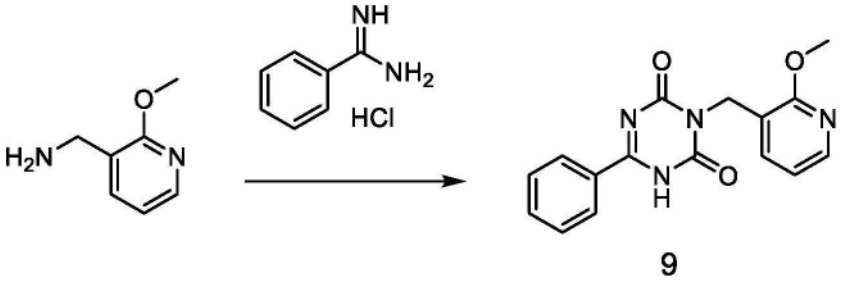
[1431] ^{1}H-NMR(DMSO-d6)δ:3.75(s,3H),3.79(s,3H),4.94(s,2H),5.27(s,2H),6.93(d,J=7.8Hz,2H),7.22(d,7.8Hz,2H),7.33(dd,J=6.5,9.0Hz,2H),8.35(s,1H),9.28(s,1H)

[1432] LC/MS(ESI):m/z=474.15、RT=1.78min、LC/MS测定条件1

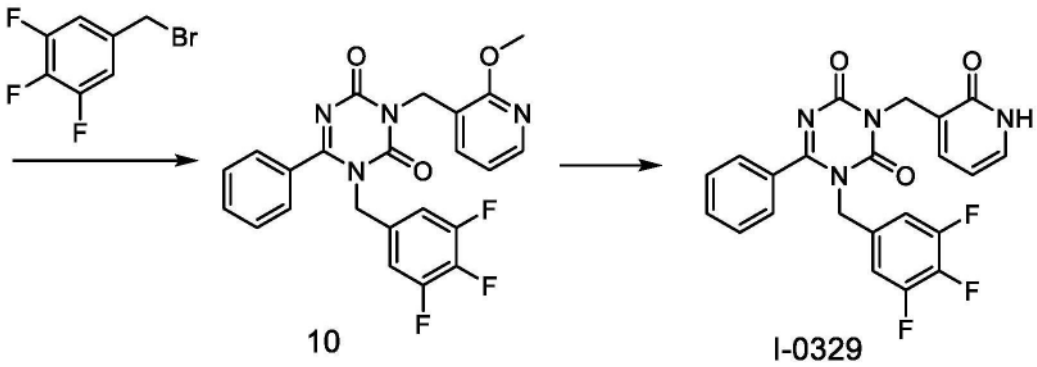
[1433] 【实施例4】

[1434] 化合物(I-0329)的合成

[1435] 【化80】



[1436]



[1437] 工序1化合物9的合成

[1438] 将[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]胺(200mg、1.45mmol)和DMA(2.0mL)混合,并将得到的溶液冷却至0℃。将CDI(258mg、1.60mmol)加入溶液中,并在室温下搅拌10分钟。在室温下将苯甲脒盐酸盐(227mg、1.45mmol)和DBU(240μL、1.59mmol)加入反应溶液中,搅拌30分钟。加入CDI(352mg、2.17mmol)和DBU(327μL、2.17mmol),在室温下搅拌10分钟,静置3天。将冰水加入反应溶液中,用2mol/L盐酸水溶液将pH调节至3-4,滤取产生的沉淀物,用水和二异丙醚洗涤。在40℃下对残渣进行减压干燥,得到化合物9(324mg、1.04mmol、收率72%)。

[1439] LC/MS(ESI):m/z=311、RT=1.41min、LC/MS测定条件1

[1440] 工序2化合物10的合成

[1441] 与实施例1的第2步骤同样操作,得到化合物10的粗品。

[1442] LC/MS(ESI):m/z=455、RT=2.32min、LC/MS测定条件1

[1443] 得到的化合物10不经纯化直接用于下一工序。

[1444] 工序3化合物(I-0329)的合成

[1445] 与实施例1的第4工序同样操作,得到化合物(I-0329)。

[1446] ^{1}H-NMR(DMSO-d6)δ:4.76(s,2H),4.87(s,2H),6.16(t,J=6.4Hz,1H),7.25(dd,J=6.8,9.2Hz,2H),7.31-7.35(m,2H),7.44-7.56(m,5H),11.71,(brs,1H).

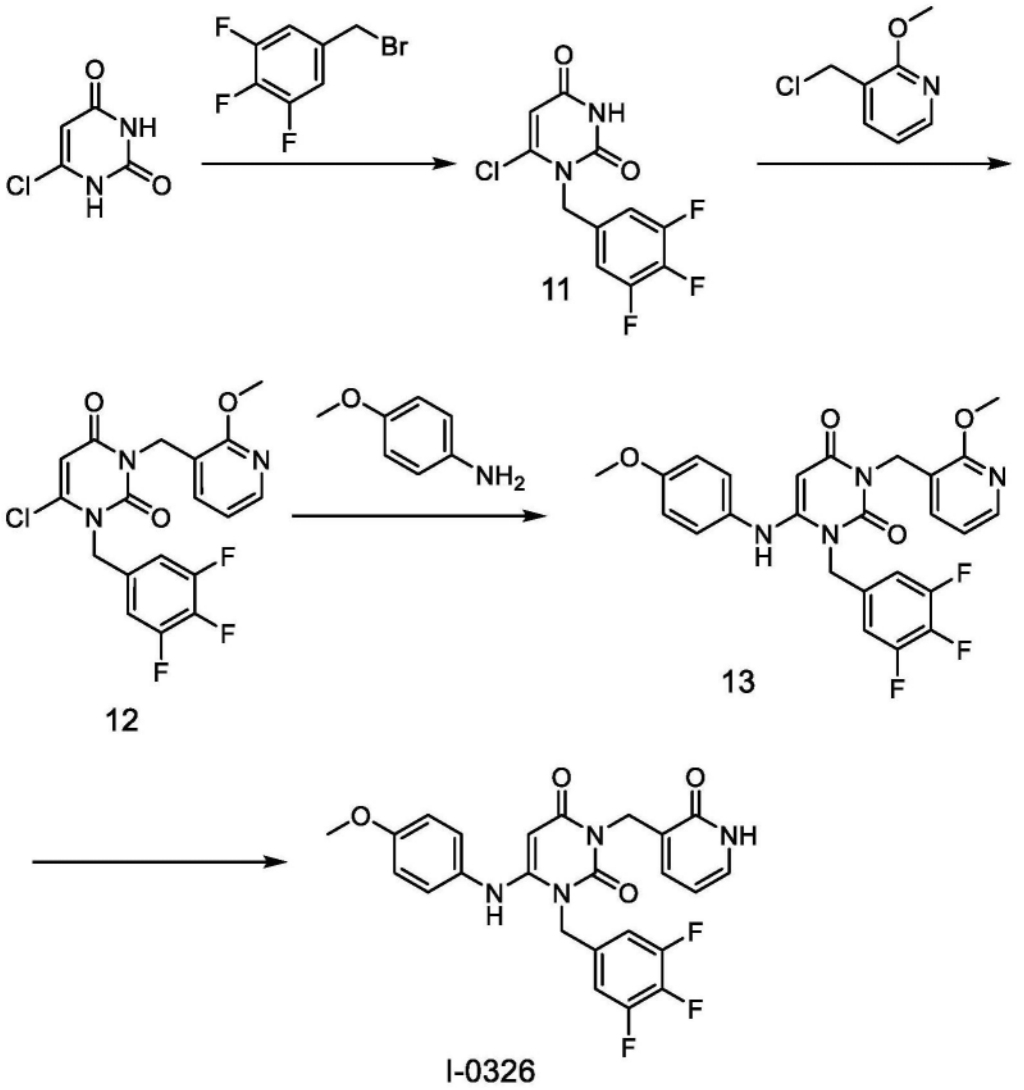
[1447] LC/MS(ESI):m/z=441、RT=1.89min、LC/MS测定条件1

[1448] 【实施例5】

[1449] 化合物(I-0326)的合成

[1450] 【化81】

[1451]



[1452] 工序1化合物11的合成

[1453] 将6-氯尿嘧啶(600mg、4.09mmol)溶解于DMF(6000μL)并冷却至0℃。加入氢化钠(197mg、4.91mmol),并在0℃下搅拌5分钟。加入溴化锂(356mg、4.09mmol),并在0℃下搅拌30分钟。进一步,加入5-(溴甲基)-1,2,3-三氟苯(1013mg、4.50mmol),在室温下搅拌一夜。将饱和氯化铵水溶液和水加入得到的反应溶液中,用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤。浓缩滤液,使残渣悬浮在乙酸乙酯/二异丙醚混合溶液中,过滤。用乙酸乙酯/二异丙醚混合溶液洗涤残渣,得到化合物11(202mg、0.695mmol、收率17%)。

[1454] LC/MS(ESI):m/z=296、RT=1.76min、LC/MS测定条件1

[1455] 工序2化合物12的合成

[1456] 将化合物11(100mg、0.344mmol)、3-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(65.1mg、0.413mmol)、碳酸钾(71.3mg、0.516mmol)和碘化钠(77mg、0.516mg)在DMF(1000μL)中混合。将得到的反应溶液在60℃下搅拌4小时,用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤。浓缩滤液,通过柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)对残渣进行纯化,得到化合物12(119.4mg、0.29mmol、收率84%)。

[1457] LC/MS(ESI):m/z＝412、RT＝2.33min、LC/MS测定条件1

[1458] 工序3化合物13的合成

[1459] 将化合物12(94mg、0.228mmol)、对茴香胺(30.9mg、0.251mmol)、$Pd(OAc)_2$(5.13mg、0.023mmol)、Xantphos(19.81mg、0.034mmol)和碳酸铯(112mg、0.342mmol)混合在1,4-二噁烷(1880μL)中。将得到的反应溶液在120℃下搅拌4小时,用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤。浓缩滤液,用乙酸乙酯粉碎得到的残渣,过滤。用二异丙醚和己烷洗涤残渣,得到化合物13(62.1mg、0.125mmol、收率55%)。

[1460] LC/MS(ESI):m/z＝499、RT＝2.27min、LC/MS测定条件1

[1461] 工序4化合物(I-0326)的合成

[1462] 与实施例1的第4工序同样操作,得到化合物(I-0326)。

[1463] ^{1}H-NMR(DMSO-d6)δ:3.77(s,3H),4.49(s,1H),4.68(s,2H),5.26(s,2H),6.05-6.11(m,1H),6.87-6.89(m,1H),6.97-7.02(m,2H),7.12-7.18(m,2H),7.22-7.31(m,3H),8.51(s,1H),11.6(brs,1H)

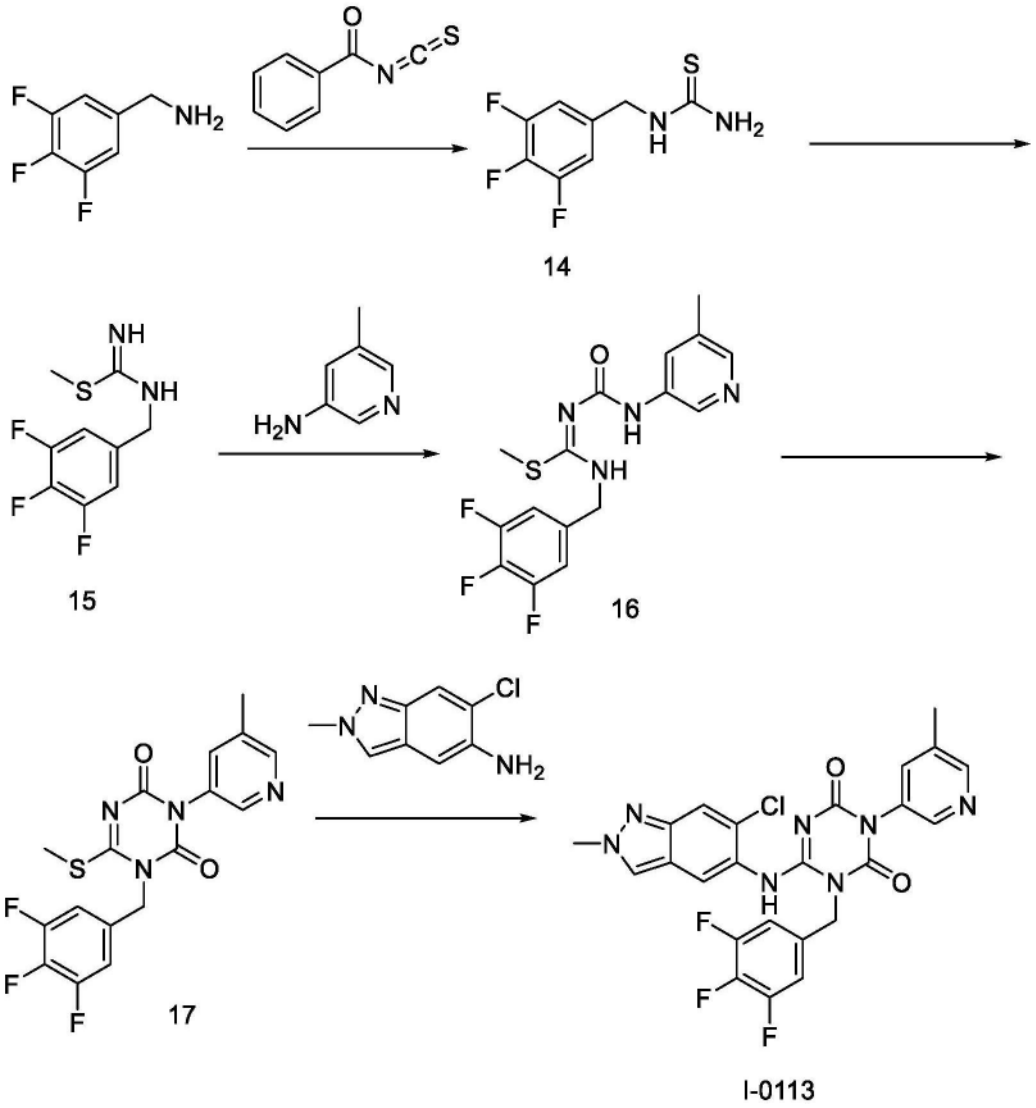
[1464] LC/MS(ESI):m/z＝485、RT＝1.83min、LC/MS测定条件1

[1465] 【实施例6】

[1466] 化合物(I-0113)的合成

[1467] 【化82】

[1468]



[1469] 工序1化合物14的合成

[1470] 将3,4,5-三氟苄胺(3.34g、20.7mmol)溶解于二氯甲烷(33.4mL),水浴中冷却。将异硫氰酸苯甲酰酯(2.93mL、21.8mmol)加入反应溶液中,并在室温下搅拌30分钟。

[1471] 蒸馏去除溶剂,用甲醇稀释残渣,加入1mol/L氢氧化钠水溶液(7.45mL、7.45mmol)。将反应溶液在室温下搅拌30分钟,加入2mol/L盐酸水溶液。用乙酸乙酯萃取水层,用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤有机层。用硫酸钠干燥有机层,对溶剂进行减压蒸馏去除,得到化合物14的粗品(8.3g)。该粗品在不进一步纯化的情况下作为收率100%用于下一工序。

[1472] LC/MS(ESI):m/z=221、RT=1.45min、LC/MS测定条件3

[1473] 工序2化合物15的合成

[1474] 将化合物14的粗品(8.3g)、DMF(85mL)和甲基碘(4.84mL、77mmol)混合,并将反应溶液在50℃下搅拌40分钟。将水加入反应溶液中,用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。2mol/L氢氧化钠水溶液加入水层中,用乙酸乙酯萃取水层。用水和饱和盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥。对溶剂进行减压蒸馏去除,得到化合物15的粗品(3.86g、16.5mmol、收率80%)。

[1475] LC/MS(ESI):m/z=235、RT=0.84min、LC/MS测定条件3

[1476] 工序3化合物16的合成

[1477] 将三光气(0.507g、1.71mmol)和THF(6mL)混合,将反应溶液在冰浴中冷却。将3-氨基-5-甲基吡啶(0.462g、4.27mmol)和三乙胺(1.48mL、10.7mmol)在THF(6mL)中混合,并将得到的溶液滴加至反应溶液中。将反应溶液在室温下搅拌40分钟后,在冰浴中冷却。将化合物15(1g、4.27mmol)加入到反应溶液中,并在室温下搅拌55分钟。加入水,用乙酸乙酯萃取水层,用水洗涤有机层。用硫酸镁干燥有机层,对溶剂进行减压蒸馏去除,得到化合物16的粗品(1.57g、4.26mmol、收率:定量)。

[1478] LC/MS(ESI):m/z=369、RT=1.52min、LC/MS测定条件1

[1479] 工序4化合物17的合成

[1480] 将CDI(2.78g、17.2mmol)、化合物16(1.58g、4.29mmol)和DMF(12.6mL)混合。将二异丙基乙胺(3.00mL、17.2mmol)加入反应溶液中,在110℃下搅拌的同时用微波照射30分钟。将反应溶液注入冰中,滤出产生的沉淀物并用水洗涤。对得到的残渣进行减压干燥,得到化合物17的粗品(649mg、1.51mmol、收率35%)。

[1481] LC/MS(ESI):m/z=395、RT=1.74min、LC/MS测定条件1

[1482] 工序5化合物(I-0113)的合成

[1483] 将6-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-氨(55.3mg、0.304mmol)、化合物17(100mg、0.254mmol)和THF(1mL)混合。将反应溶液在冰浴中冷却并加入LHMDS(0.761mL、0.761mmol)。将反应溶液在冰浴中搅拌40分钟,加入饱和氯化铵水溶液。用乙酸乙酯萃取有机层并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)对残渣进行纯化,得到化合物(I-0113)(80mg、0.145mmol、收率57.4%)。

[1484] ^{1}H-NMR(Methanol-d4)δ:8.43(d,J=1.0Hz,1H),8.36(d,J=2.0Hz,1H),8.18(s,1H),7.74(s,1H),7.72(br s,1H),7.48-7.35(m,3H),5.32(s,2H),4.20(s,3H),2.42(s,3H).

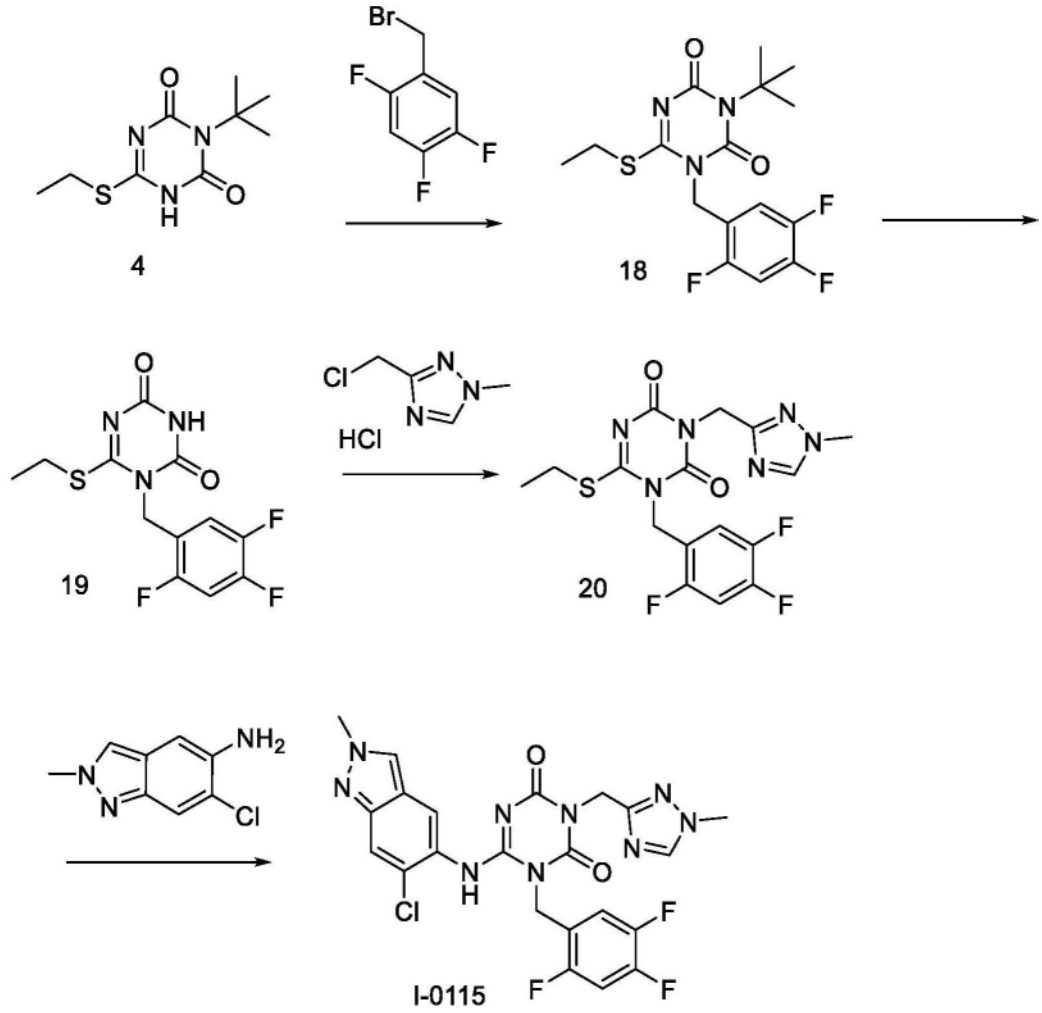
[1485] LC/MS(ESI):m/z=528、RT=1.93min、LC/MS测定条件1

[1486] 【实施例7】

[1487] 化合物(I-0115)的合成

[1488] 【化83】

[1489]



[1490] 工序1化合物18的合成

[1491] 将化合物4(926mg、4.04mmol)、乙腈(7.41mL)、碳酸钾(726mg、5.25mmol)和2,4,5-三氟苄基溴(1000mg、4.44mmol)混合。将反应溶液在80℃下搅拌40分钟,冷却,然后用乙酸乙酯稀释。滤出不溶物后,浓缩滤液,得到化合物18的粗品(1.51g、4.04mmol、收率:定量)。

[1492] LC/MS(ESI):m/z=374、RT=2.54min、LC/MS测定条件1

[1493] 工序2化合物19的合成

[1494] 将化合物18(1.51g、4.04mmol)和TFA(3.02mL)混合。将反应溶液在室温下搅拌4小时,静置一夜。减压蒸馏除去TFA,将甲苯加入残渣中共沸。将异丙醚加入残渣中悬浮,然后进行滤取,得到化合物19(1.22g、3.84mmol、收率95%)。

[1495] LC/MS(ESI):m/z=318、RT=1.68min、LC/MS测定条件1

[1496] 工序3化合物20的合成

[1497] 将化合物19(200mg、0.63mmol)、DMF(1.8mL)、碳酸钾(261mg、1.89mmol)和3-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑盐酸盐(159mg、0.946mmol)混合。将反应溶液在60℃下搅拌2小时,加入饱和氯化铵水溶液。用乙酸乙酯萃取水层,用饱和盐水洗涤有机层。用硫酸镁干燥有机层,过滤并浓缩。将残渣悬浮在异丙醚、已烷、乙酸乙酯和氯仿的混合溶剂中并进行滤取。将残渣、DMF(1.8mL)、碳酸钾(261mg、1.89mmol)和3-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑盐酸盐(159mg、0.946mmol)混合。将反应溶液在60℃下搅拌6小时,加入饱和氯化铵水溶液。

用乙酸乙酯萃取水层,用饱和盐水洗涤有机层。用硫酸镁干燥有机层,过滤并浓缩。将残渣悬浮在异丙醚、己烷、乙酸乙酯和氯仿的混合溶剂中并进行滤取,得到化合物20(116mg、0.281mmol、收率45%)。

[1498] LC/MS(ESI):m/z=413、RT=1.84min、LC/MS测定条件:1

[1499] 工序4化合物(I-0115)的合成

[1500] 将化合物20(115mg、0.279mmol)、THF(2.30mL)和6-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-氨(60.8mg、0.335mmol)混合。在0℃下将LHMDS(558μL、0.558mmol)滴加至反应溶液中。将反应溶液在0℃下搅拌2.5小时,并在室温下搅拌40分钟,加入饱和氯化铵水溶液。用氯仿萃取,浓缩有机层。通过硅胶柱层析(氯仿/甲醇)对残渣进行纯化,得到化合物(I-0115)(61.8mg、0.116mmol、收率42%)。

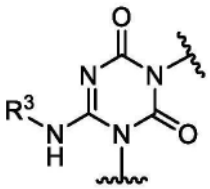
[1501] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:7.96(s,1H),7.82(d,J=2.5Hz,2H),7.48(br s,1H),7.45-7.37(m,1H),7.08(s,1H),6.97-6.88(m,1H),5.35(s,2H),5.17(s,2H),4.21(s,3H),3.89(s,3H).

[1502] LC/MS(ESI):m/z=532、RT=1.70min、LC/MS测定条件1

[1503] 根据上述一般的合成法及实施例中所记载的方法合成以下化合物。将结构和物性(LC/MS和NMR数据)示于下表中。

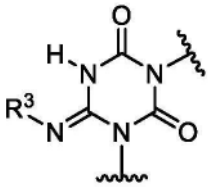
[1504] 表中的氨基结构:

[1505] 【化84】

[1506] 

[1507] 所述的、式(I)中Y为N、X为NH的化合物也可以具有亚氨基结构:

[1508] 【化85】

[1509] 

[1510] ,并且亚氨基结构所示的化合物也可以具有氨基结构。

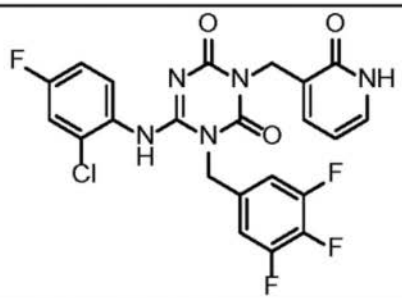
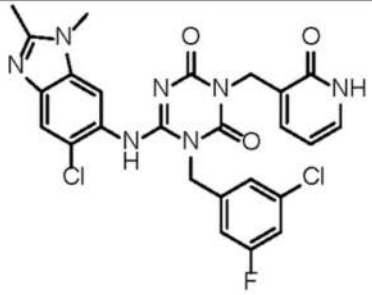
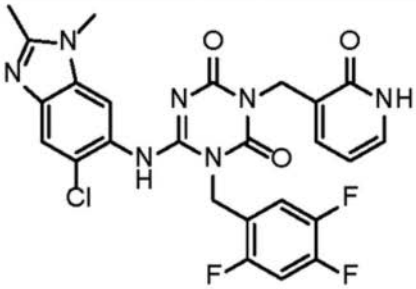
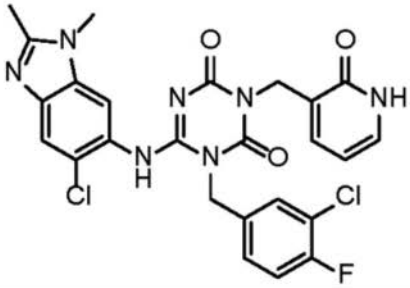
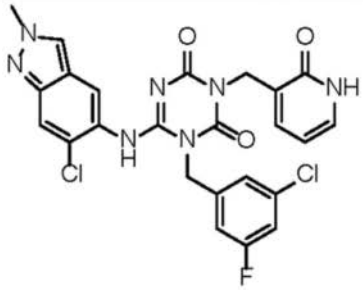
[1511] 即,即使是相同的化合物,根据结晶条件等也有具有亚氨基结构和具有氨基结构的情况;即使在形成盐或复合体的情况下,根据盐或复合体的抗衡分子的种类,也有具有亚氨基结构和具有氨基结构的情况;即使是相同的抗衡分子,根据晶体条件等,也有具有亚氨基结构和具有氨基结构的情况。此外,还可以是具有亚氨基结构的化合物、其盐或其复合体与具有氨基结构的化合物、其盐或其复合体的混合物。

[1512] 并且,在结构式中,“楔形”和“虚线”表示立体配置。特别地,在描述了立体配置的化合物中,在“立体”项目中描述为“a”的化合物表示如化学结构所示决定立体性。

[1513] 此外,在讲形成不对称碳的键以实线描述的化合物中,在“立体”项目中描述为“b”的化合物为外消旋化合物。

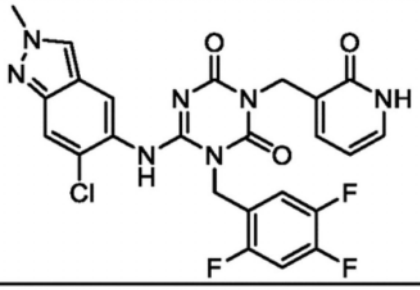
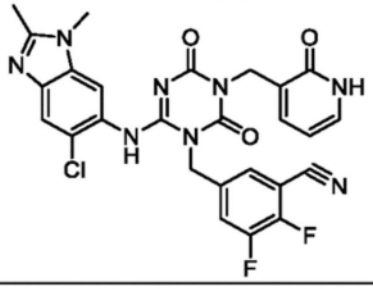
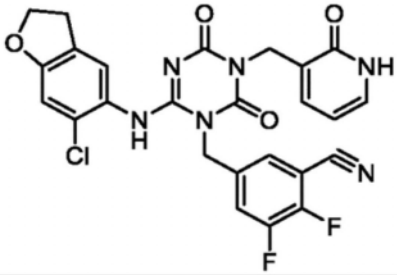
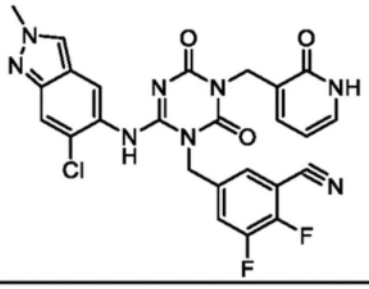
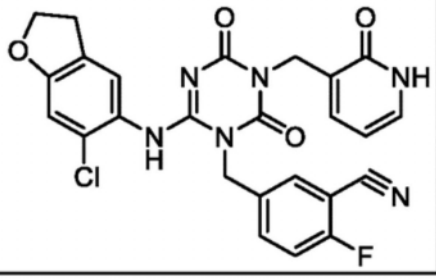
[1514] 【表1】

[1515]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0001		3	2.05	508	
I-0005		1	1.57	556	
I-0006		1	1.50	558	
I-0007		1	1.57	556	
I-0008		1	1.90	542	

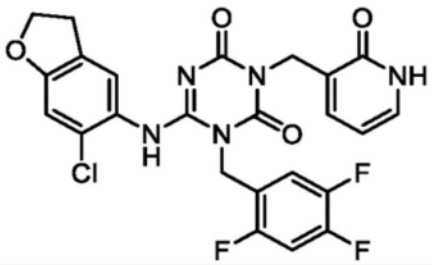
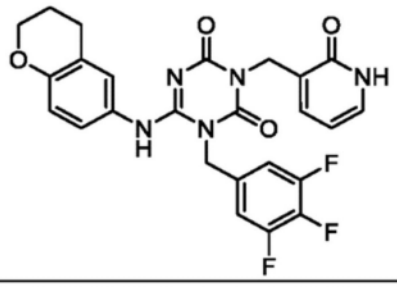
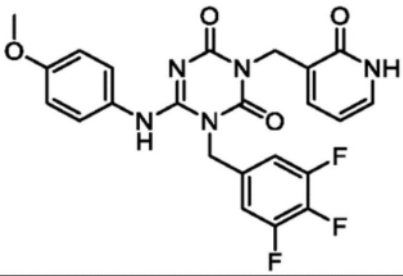
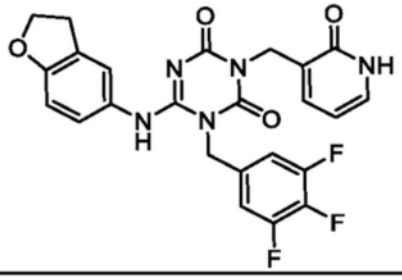
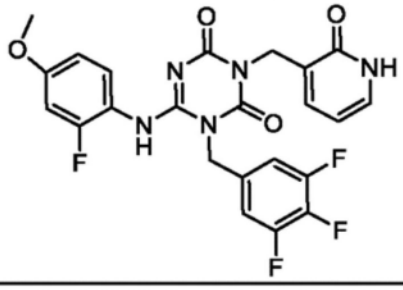
[1516] 【表2】

[1517]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0009		1	1.81	544	
I-0010		1	1.53	565	
I-0011		1	2.03	539	
I-0012		1	1.81	551	
I-0013		1	1.92	521	

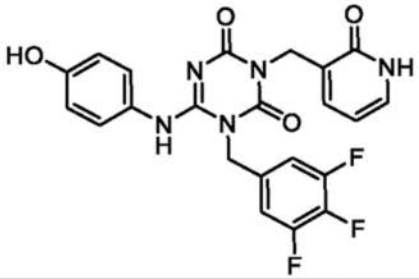
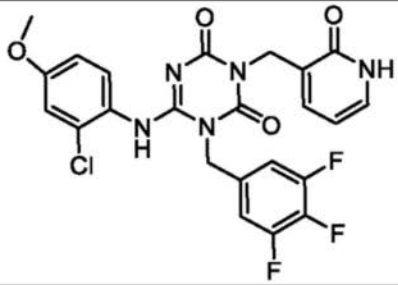
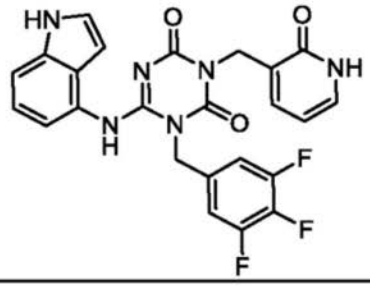
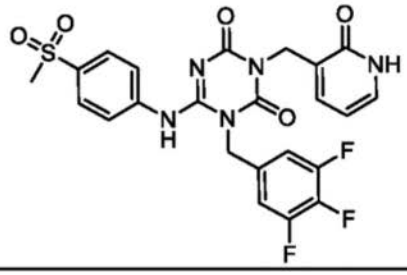
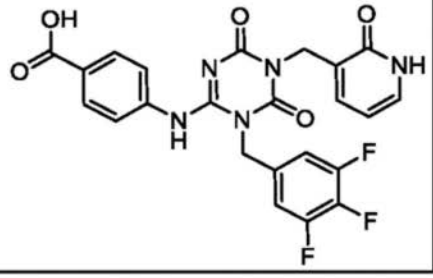
[1518] 【表3】

[1519]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0016		1	2.03	532	
I-0019		1	1.99	512.2	
I-0020		1	1.91	486.1	
I-0025		1	1.89	498.1	
I-0026		1	2.05	504.1	

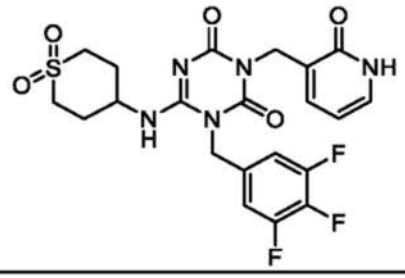
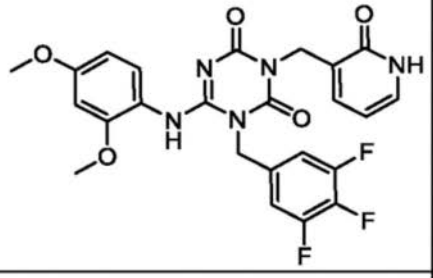
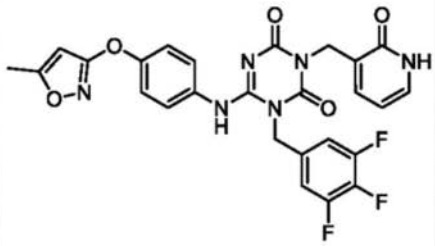
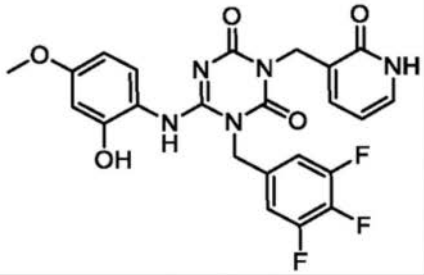
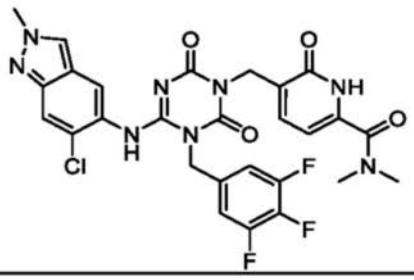
[1520] 【表4】

[1521]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0027		1	1.67	472.1	
I-0029		1	2.05	504.1	
I-0031		3	1.91	495.1	
I-0033		1	1.95	534.1	
I-0035		1	1.82	500.1	

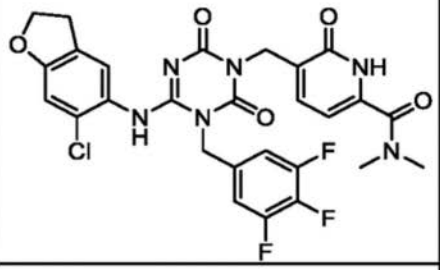
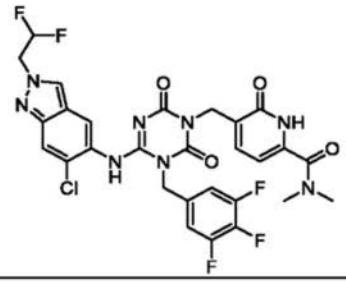
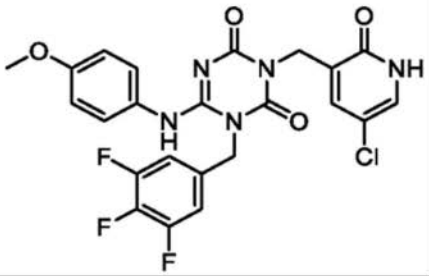
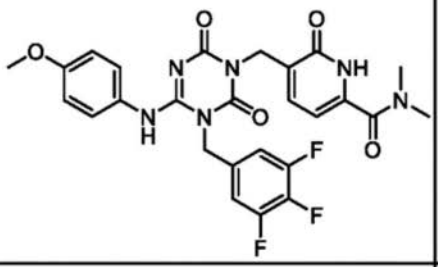
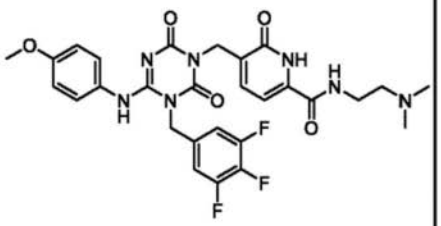
[1522] 【表5】

[1523]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0038		1	1.55	512.1	
I-0042		1	1.89	516.1	
I-0048		1	2.12	553.1	
I-0056		1	1.73	502.1	
I-0063		1	1.87	615.1	

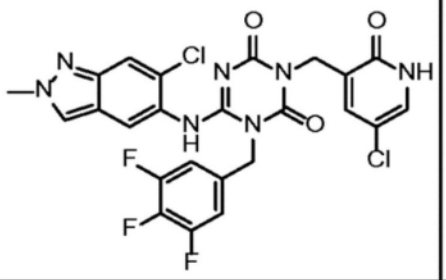
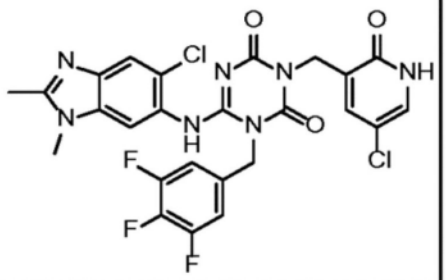
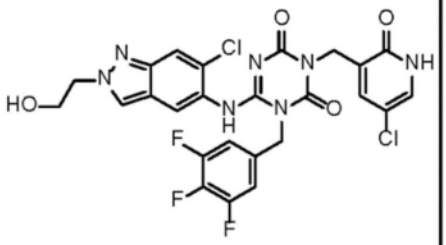
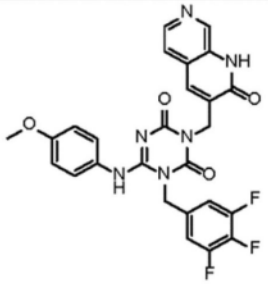
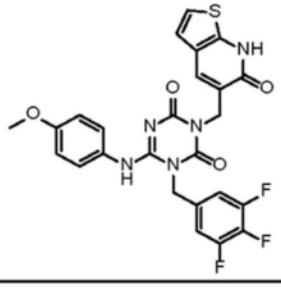
[1524] 【表6】

[1525]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0064		1	2.08	603.1	
I-0066		1	2.04	665.1	
I-0069		1	1.95	520	
I-0072		1	1.78	557	
I-0074		1	1.49	600	

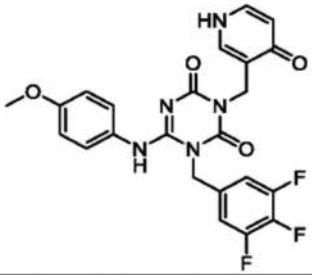
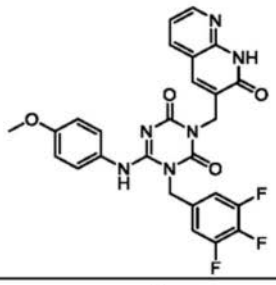
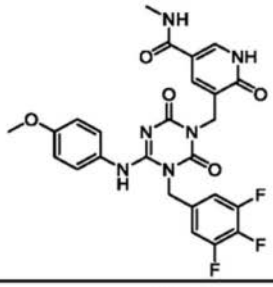
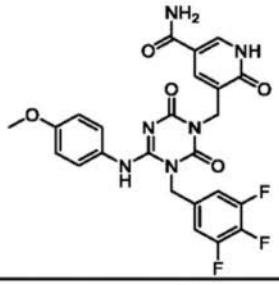
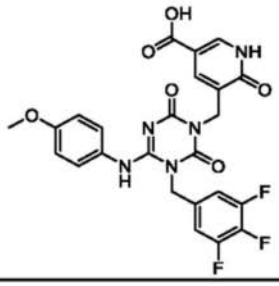
[1526] 【表7】

[1527]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0077		1	1.96	578	
I-0078		1	1.64	592	
I-0079		1	1.84	608	
I-0080		2	1.78	537.2	
I-0081		2	2.00	542.2	

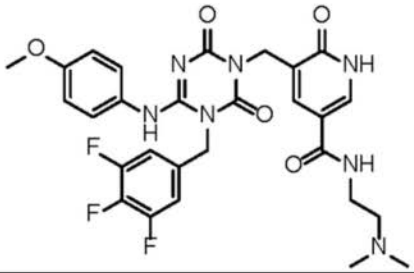
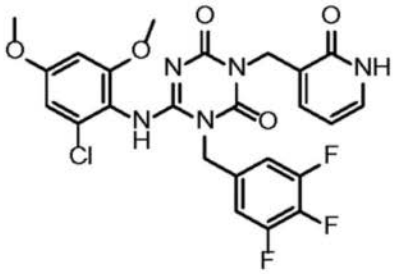
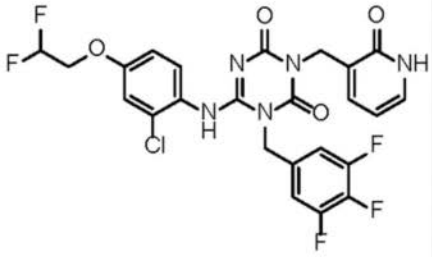
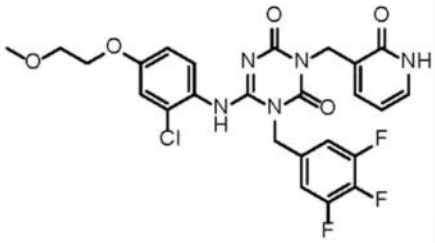
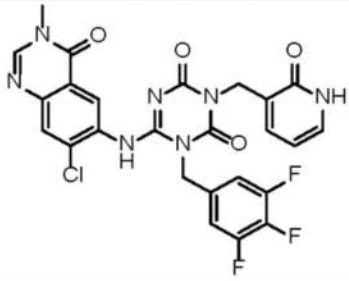
[1528] 【表8】

[1529]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0083		2	1.58	486.2	
I-0084		2	1.94	537.2	
I-0087		2	1.77	543.3	
I-0088		2	1.71	529.2	
I-0089		2	1.76	530.2	

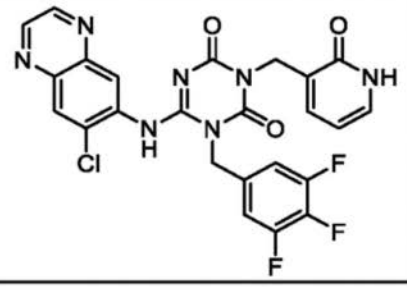
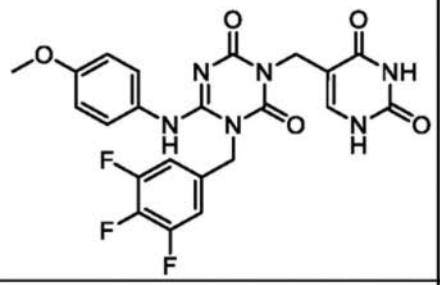
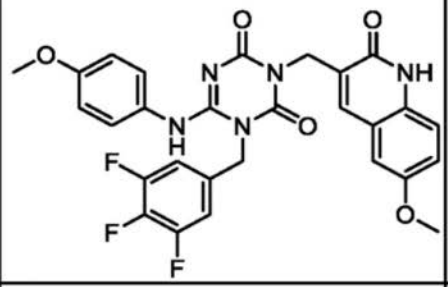
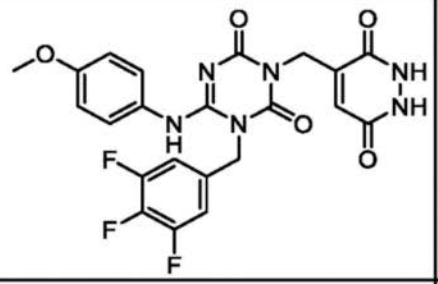
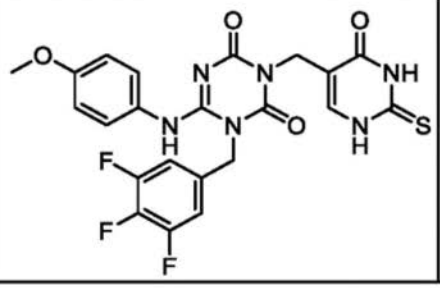
[1530] 【表9】

[1531]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0092		2	1.37	600.3	
I-0094		1	1.97	550.3	
I-0095		1	2.10	570.2	
I-0096		1	1.94	564.3	
I-0097		1	1.78	572.2	

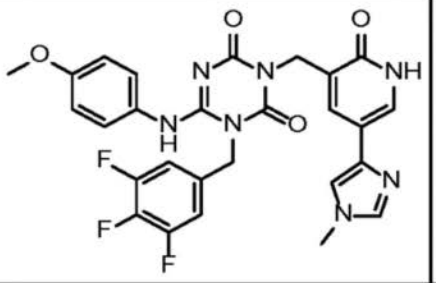
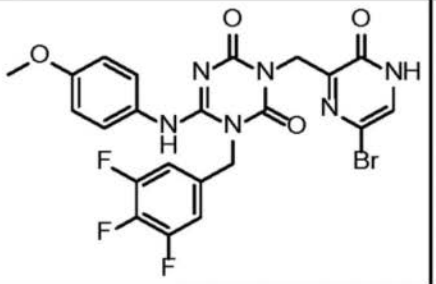
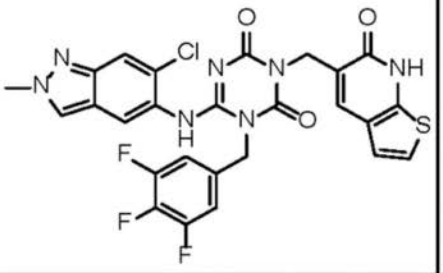
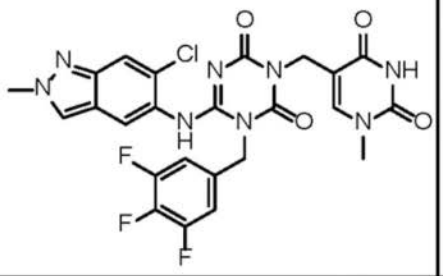
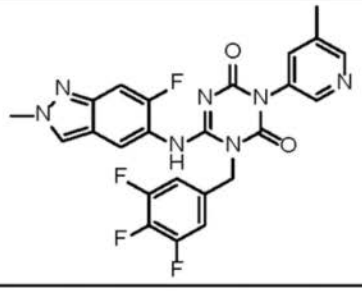
[1532] 【表10】

[1533]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0098		1	1.9	542.2	
I-0099		1	1.57	503	
I-0100		1	1.98	566	
I-0102		1	1.62	503	
I-0103		1	1.69	519	

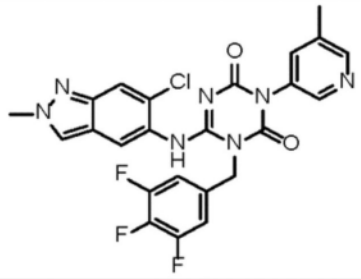
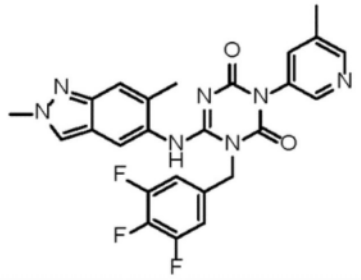
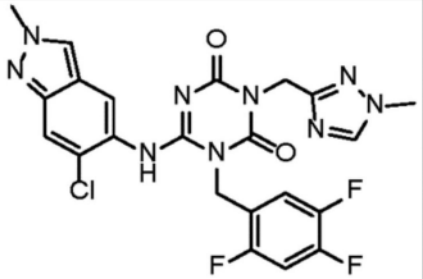
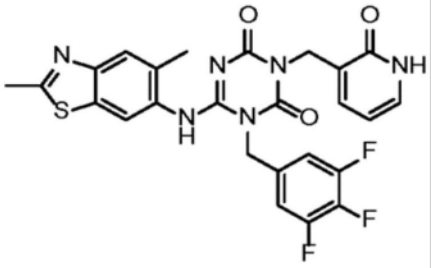
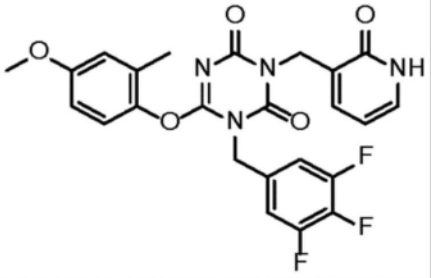
[1534] 【表11】

[1535]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0105		1	1.45	566	
I-0106		1	1.86	565	
I-0110		1	1.94	600	
I-0111		1	1.70	575	
I-0112		1	1.80	512	

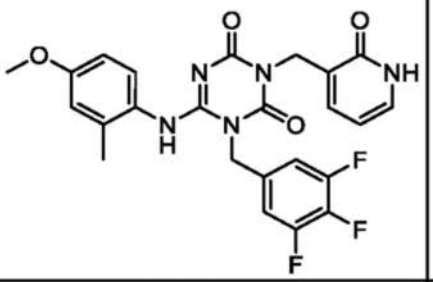
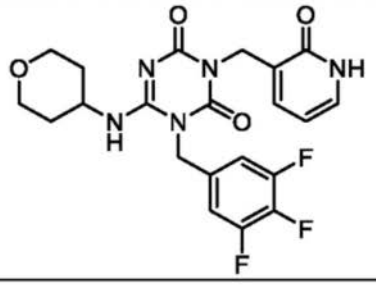
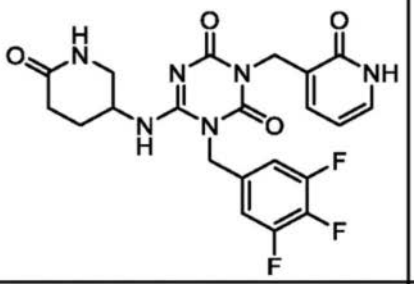
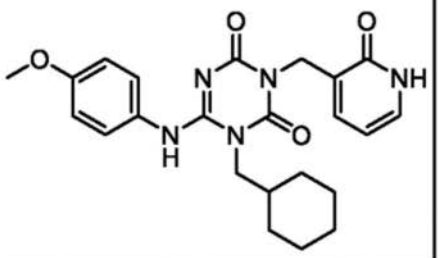
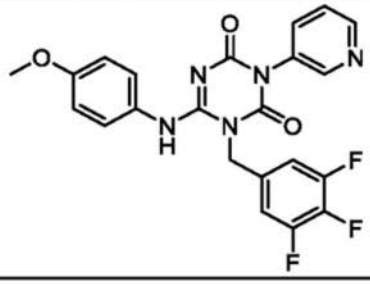
[1536] 【表12】

[1537]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0113		1	1.93	528	
I-0114		1	1.68	508	
I-0115		1	1.70	532	
I-0116		1	1.96	541	
I-0128		1	2.12	501	

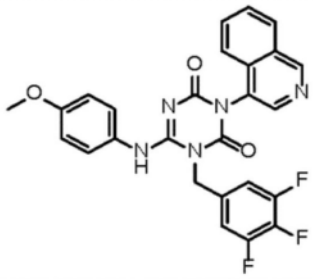
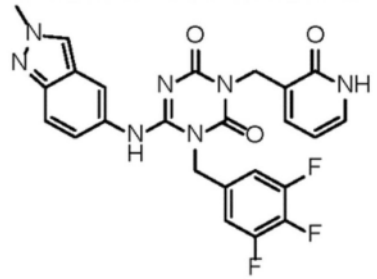
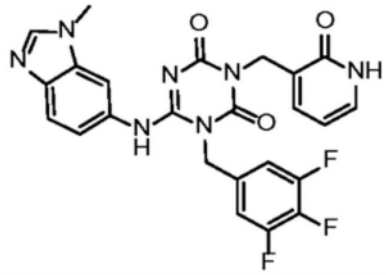
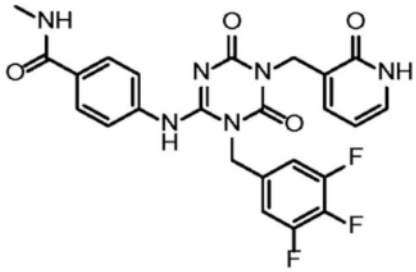
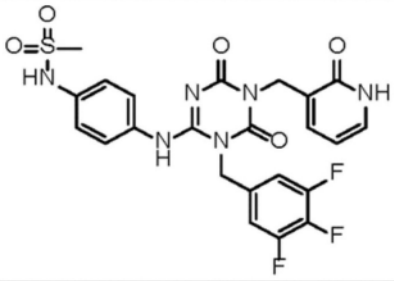
[1538] 【表13】

[1539]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0129		1	1.88	500	
I-0132		1	1.44	464	
I-0133		1	1.26	477	b
I-0134		1	1.77	438	
I-0135		1	1.87	456	

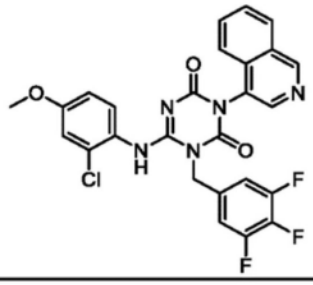
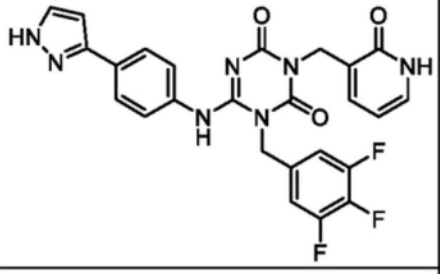
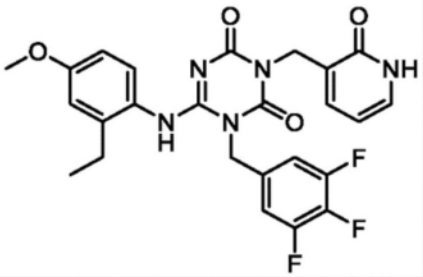
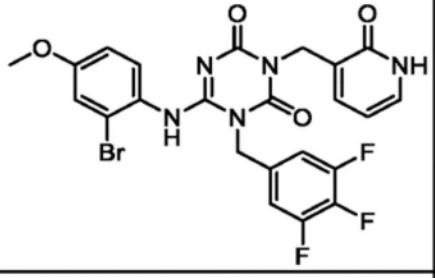
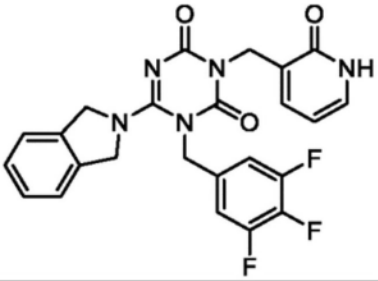
[1540] 【表14】

[1541]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0136		1	2.03	506	
I-0143		1	1.70	510	
I-0144		1	1.64	510	
I-0149		1	1.59	513	
I-0151		1	1.69	549	

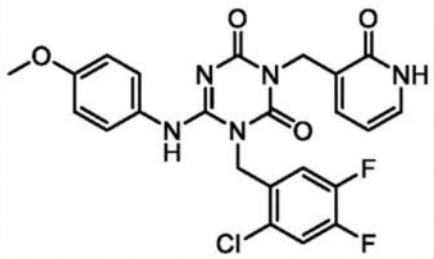
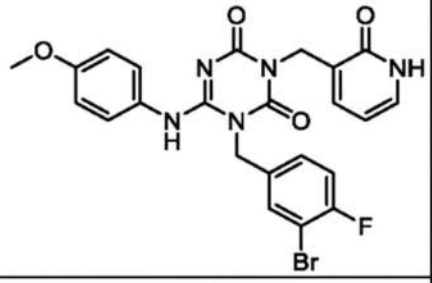
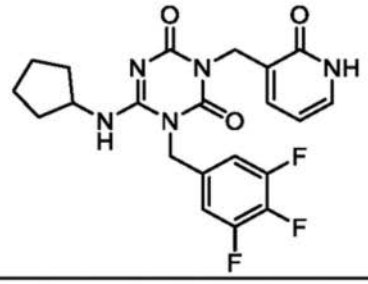
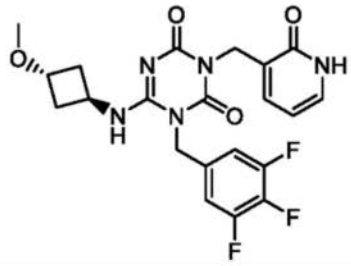
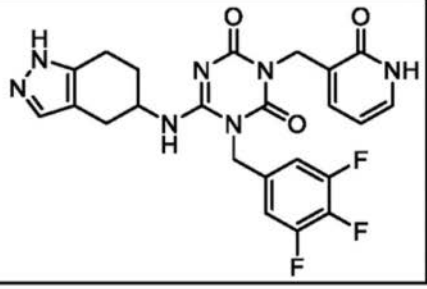
[1542] 【表15】

[1543]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0152		1	2.35	540	
I-0154		1	1.81	522	
I-0165		1	2.07	514	
I-0166		1	2.03	564	
I-0180		1	1.88	482	

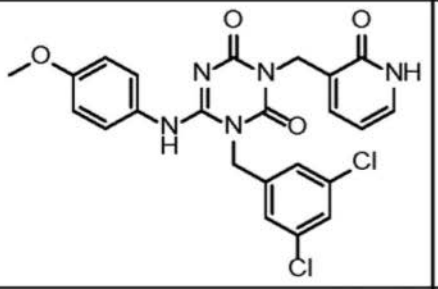
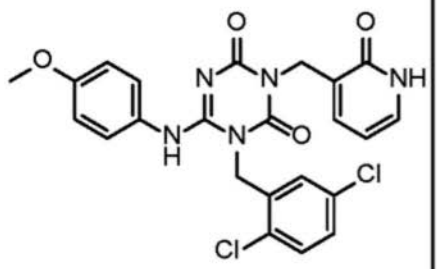
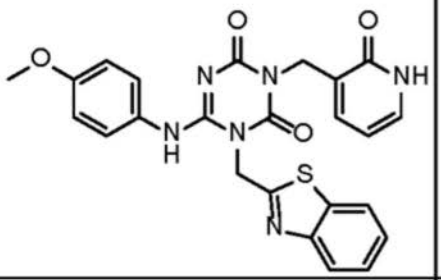
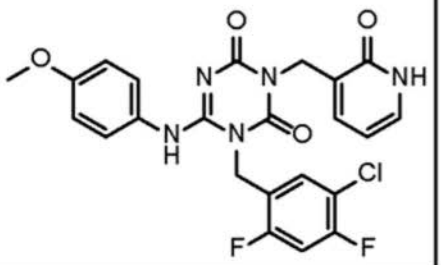
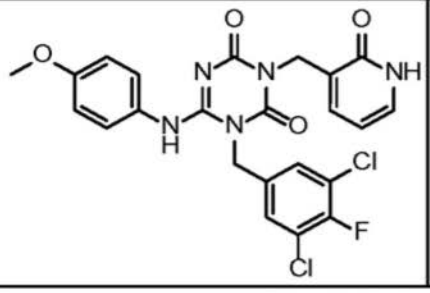
[1544] 【表16】

[1545]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0194		1	1.92	502	
I-0196		1	1.91	528	
I-0204		1	1.84	448	
I-0207		1	1.61	464	a
I-0208		1	1.23	500	b

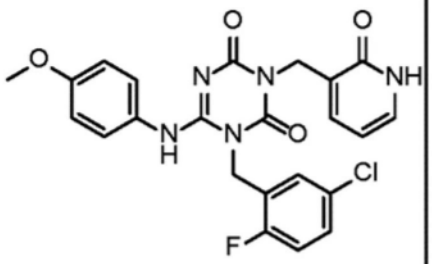
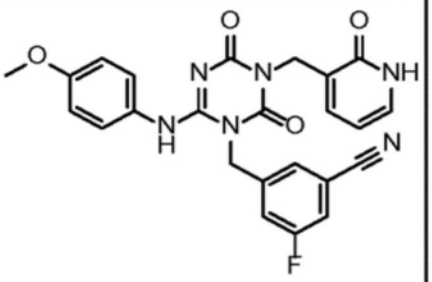
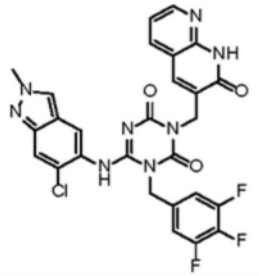
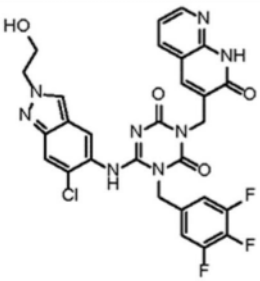
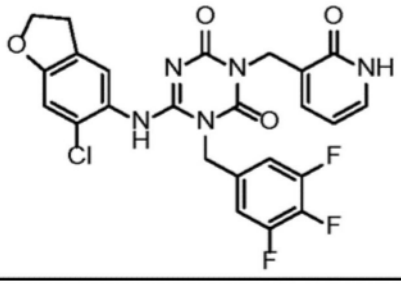
[1546] 【表17】

[1547]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0213		1	2.04	500	
I-0214		1	1.93	500	
I-0223		1	1.80	489	
I-0226		1	1.91	502	
I-0227		1	2.08	518	

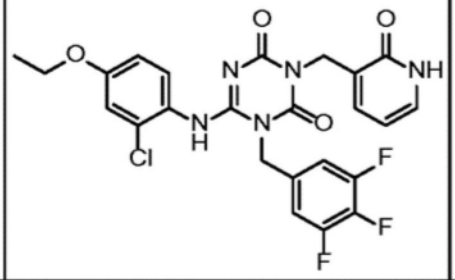
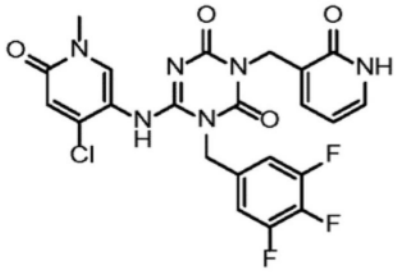
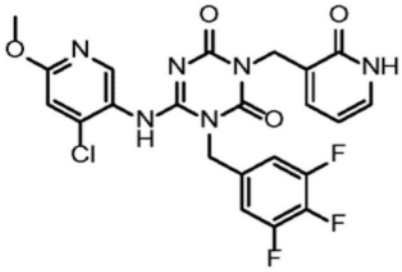
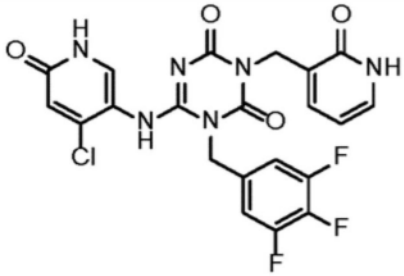
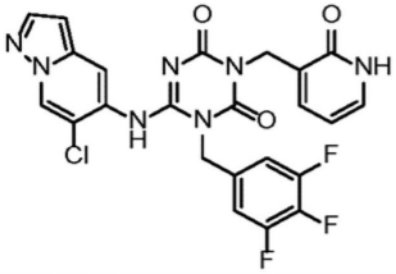
[1548] 【表18】

[1549]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0231		1	1.84	484	
I-0234		1	1.72	475	
I-0236		1	2.00	595	
I-0237		1	1.87	625	
I-0239		1	1.95	532.2	

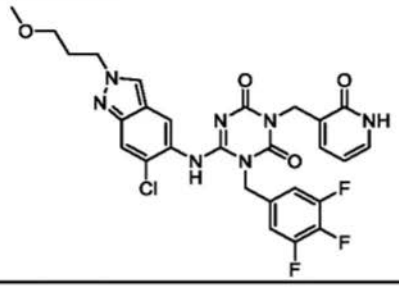
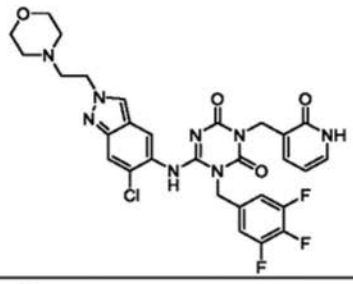
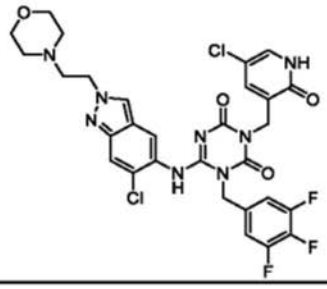
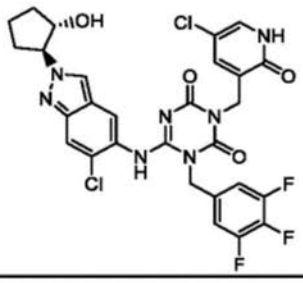
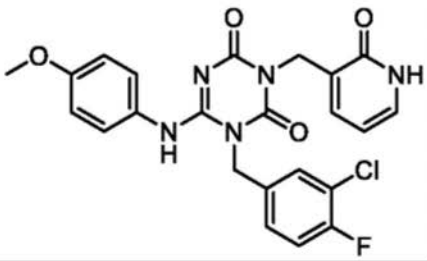
[1550] 【表19】

[1551]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0242		1	2.12	534.3	
I-0244		1	1.50	521.3	
I-0245		1	1.50	521.3	
I-0246		1	1.43	507.2	
I-0247		1	1.91	530.2	

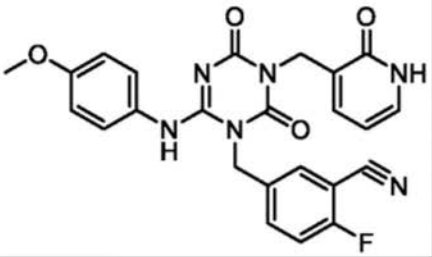
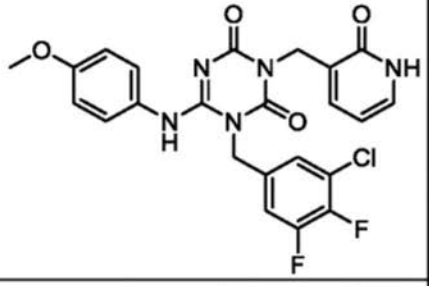
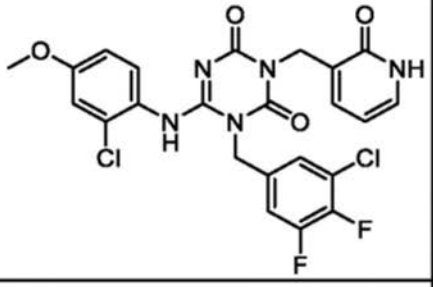
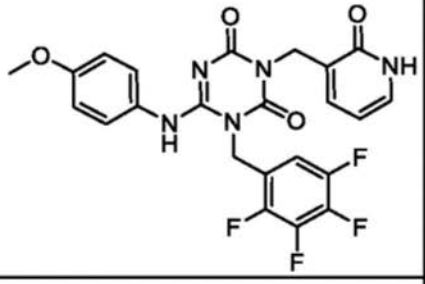
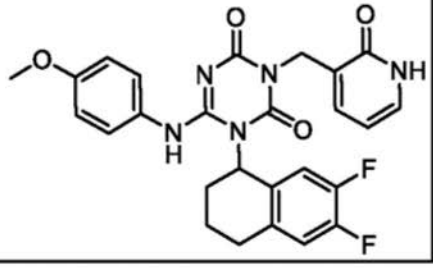
[1552] 【表20】

[1553]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0248		1	1.86	602.3	
I-0249		1	1.51	643.3	
I-0250		1	1.67	677.3	
I-0251		1	1.97	648.2	a
I-0252		1	1.81	484	

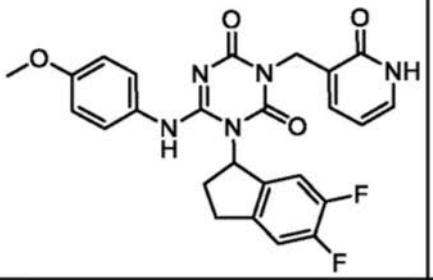
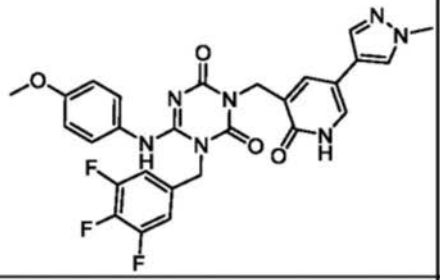
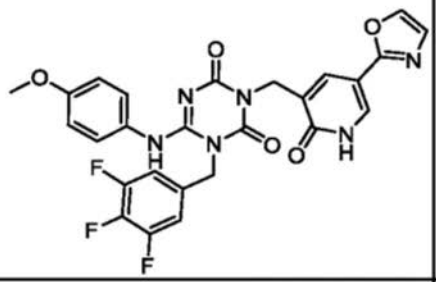
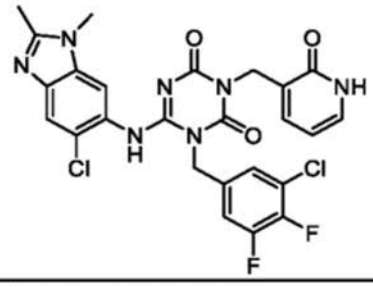
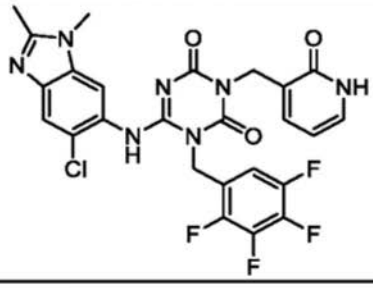
[1554] 【表21】

[1555]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0253		1	1.65	475	
I-0254		1	1.92	502	
I-0255		1	2.21	536	
I-0256		1	1.88	504	
I-0257		1	1.98	508.1	b

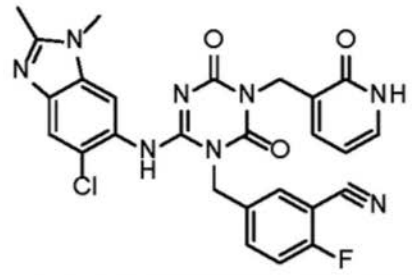
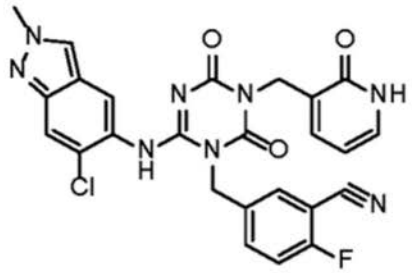
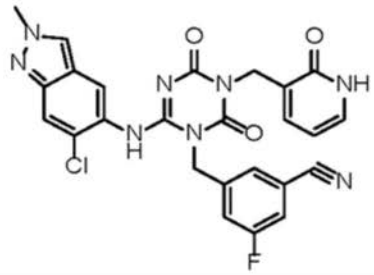
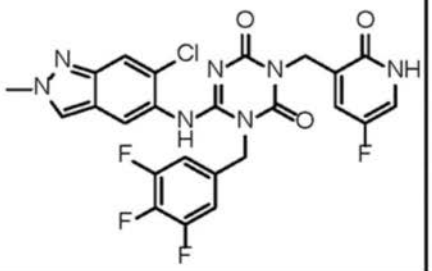
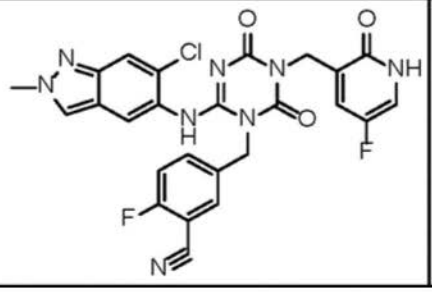
[1556] 【表22】

[1557]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0258		2	1.89	494.1	b
I-0259		2	1.78	566.1	
I-0260		2	1.88	553	
I-0264		2	1.64	574	
I-0265		2	1.62	576	

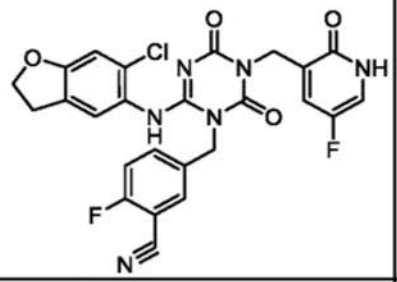
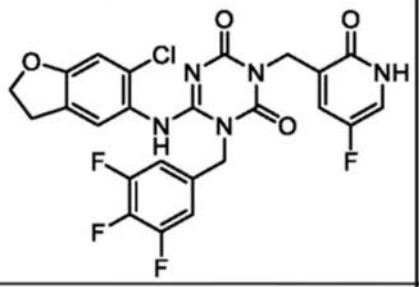
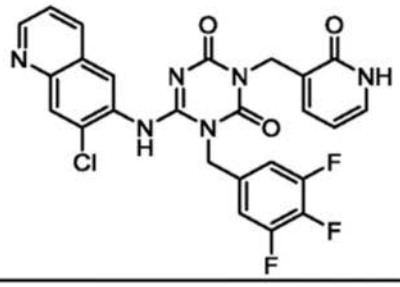
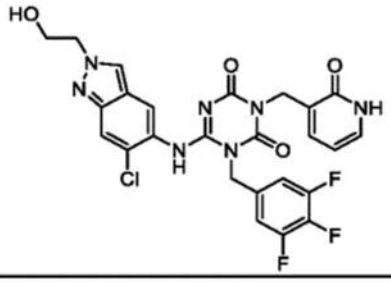
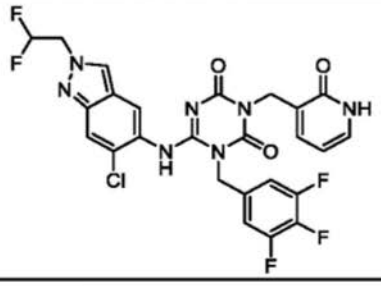
[1558] 【表23】

[1559]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0266		2	1.43	547	
I-0267		3	1.71	533	
I-0268		1	1.60	533.2	
I-0269		1	1.94	591.7	
I-0270		1	1.78	551	

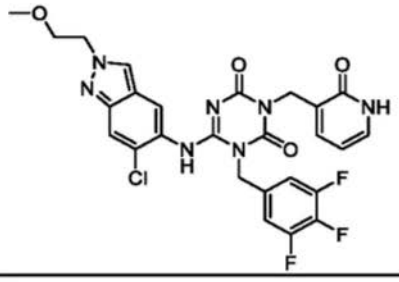
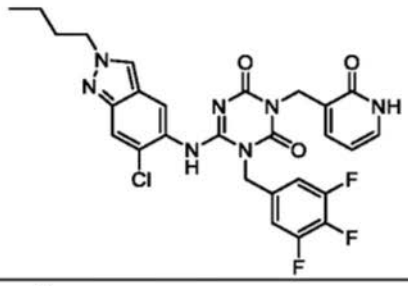
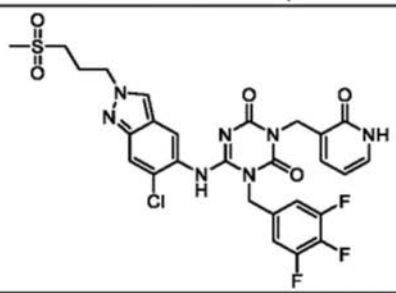
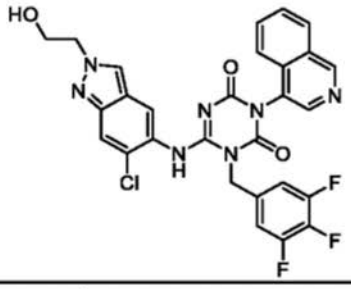
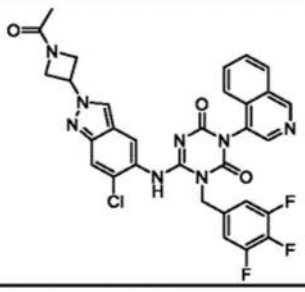
[1560] 【表24】

[1561]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0271		1	1.98	539	
I-0272		1	2.17	550	
I-0279		1	1.79	541.1	
I-0281		3	1.58	574	
I-0284		3	1.87	594	

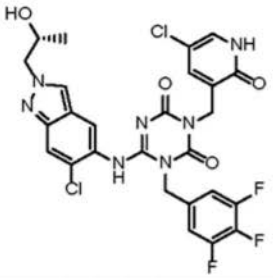
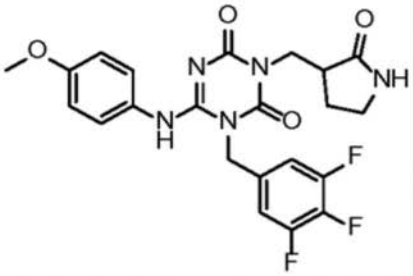
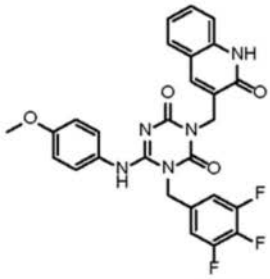
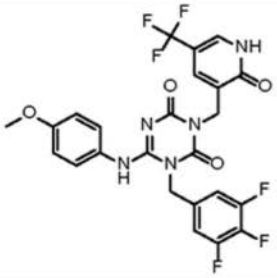
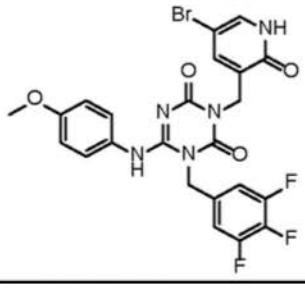
[1562] 【表25】

[1563]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0285		1	1.86	588.2	
I-0286		1	2.15	586.2	
I-0287		3	1.65	650.2	
I-0288		3	1.82	594	
I-0289		1	1.93	647.2	

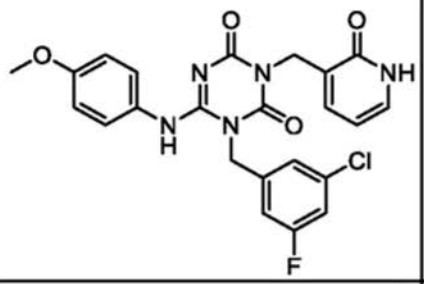
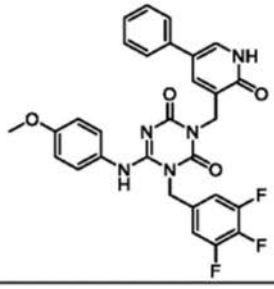
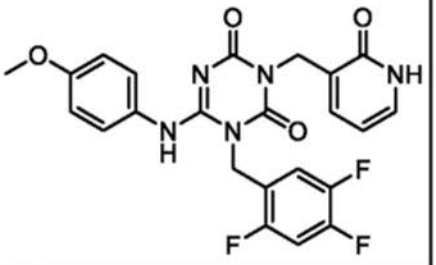
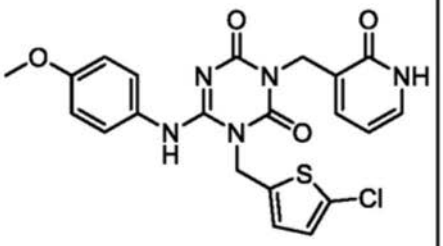
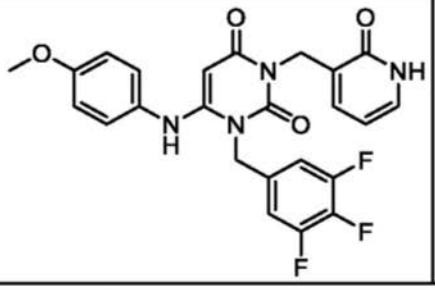
[1564] 【表26】

[1565]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0290		1	1.90	622.2	a
I-0301		1	1.93	476.1	b
I-0306		1	2.22	536.1	
I-0307		1	2.15	554.1	
I-0310		1	2.05	564.1	

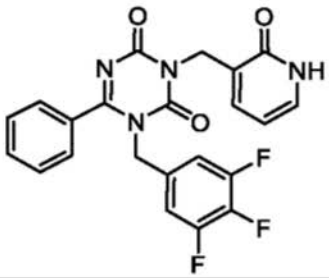
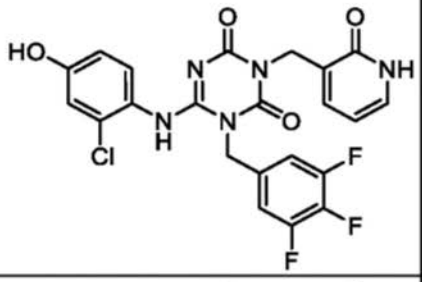
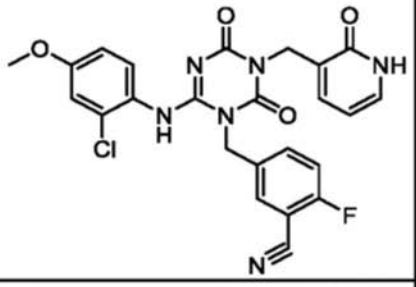
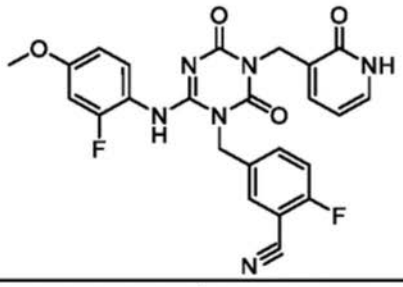
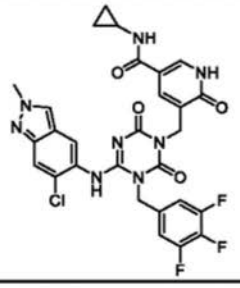
[1566] 【表27】

[1567]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0316		1	1.91	484.1	
I-0318		1	2.19	562.1	
I-0320		1	1.79	486.1	
I-0321		1	1.89	472	
I-0326		1	1.83	485.1	

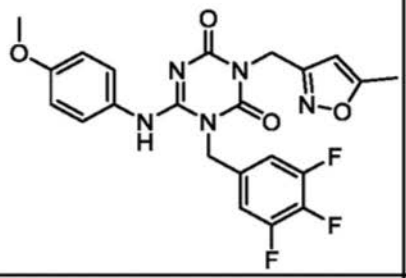
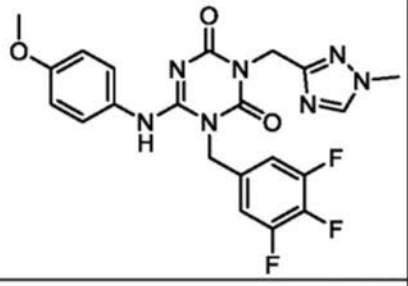
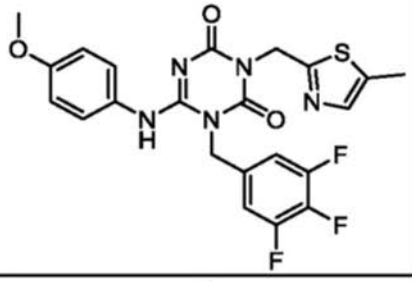
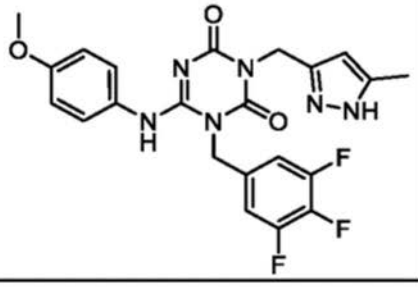
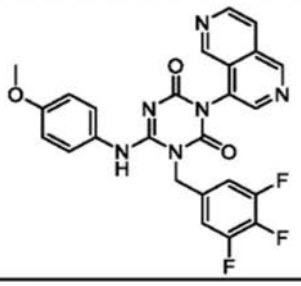
[1568] 【表28】

[1569]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0329		1	1.89	441	
I-0330		1	1.84	506	
I-0331		1	1.94	509.1	
I-0332		1	1.83	493	
I-0333		1	1.89	627.1	

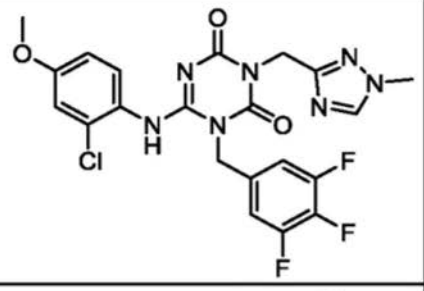
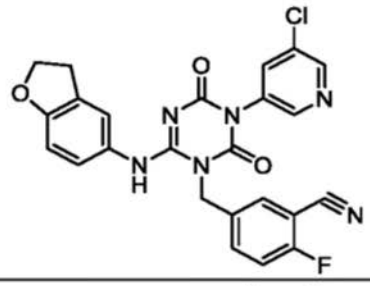
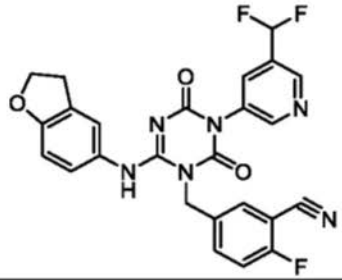
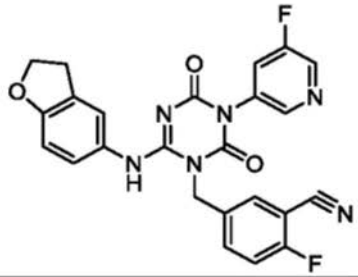
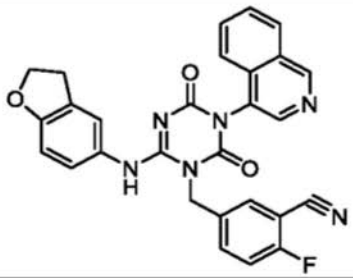
[1570] 【表29】

[1571]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0334		1	2.14	474.2	
I-0335		1	1.78	474.2	
I-0339		1	2.15	490.2	
I-0340		1	1.92	473	
I-0344		1	1.88	507.2	

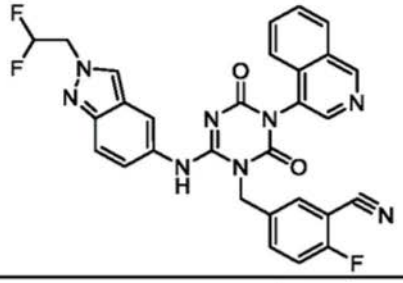
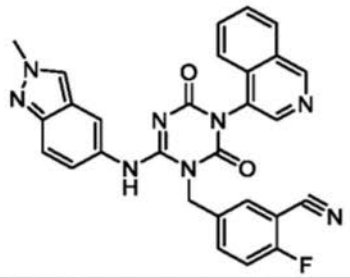
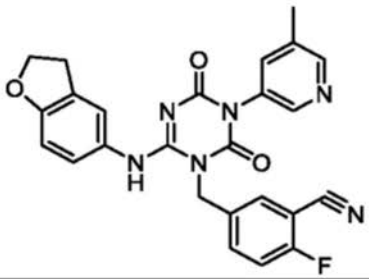
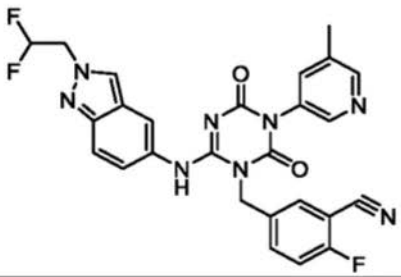
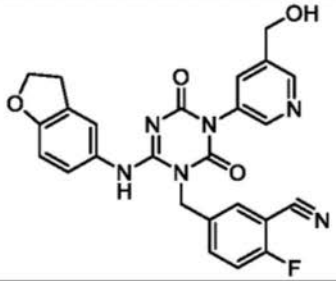
[1572] 【表30】

[1573]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0346		1	2.03	508.2	
I-0348		1	1.95	491.1	
I-0349		1	1.93	507.2	
I-0350		1	1.84	475.2	
I-0351		1	1.81	507.2	

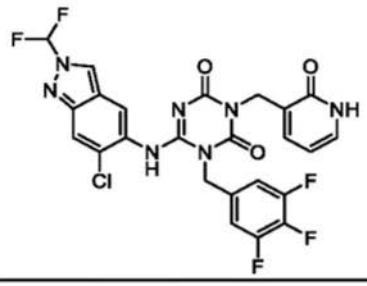
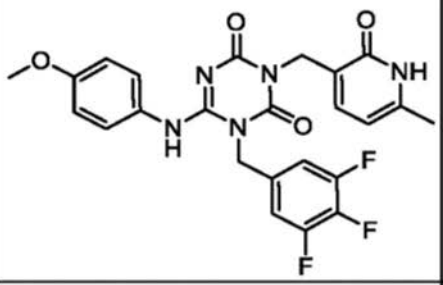
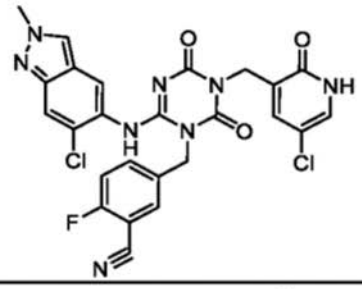
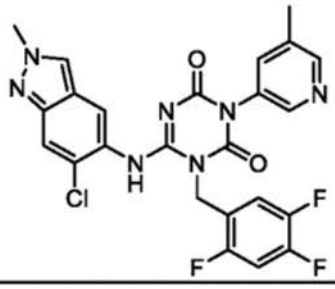
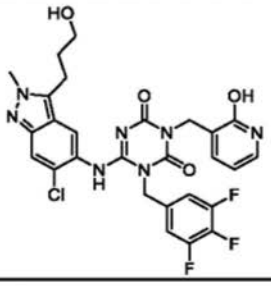
[1574] 【表31】

[1575]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0352		1	1.83	569.2	
I-0353		1	1.68	519.2	
I-0354		1	1.72	471.2	
I-0355		1	1.68	533	
I-0356		1	1.54	487	

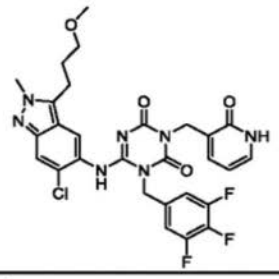
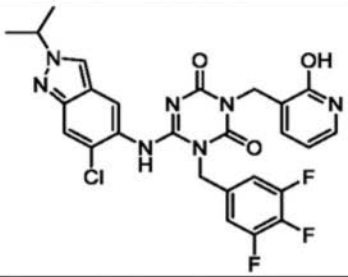
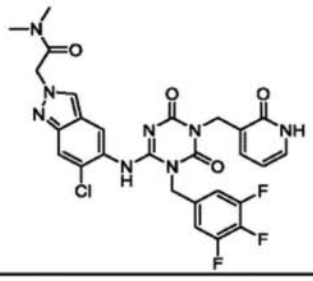
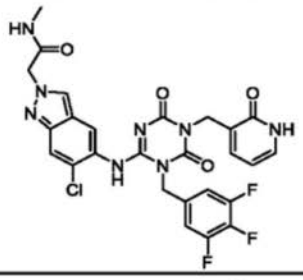
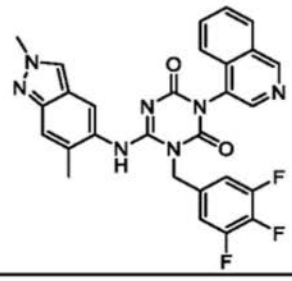
[1576] 【表32】

[1577]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0357		1	2.09	580	
I-0358		1	2.06	500	
I-0359		1	1.79	567	
I-0361		1	1.85	528	
I-0364		1	1.66	602	

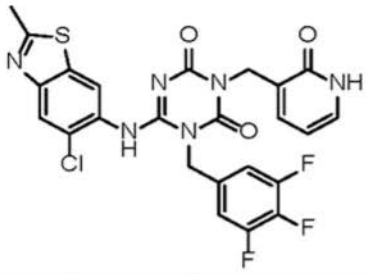
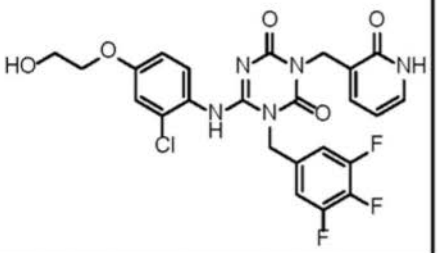
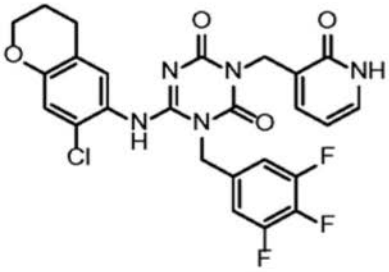
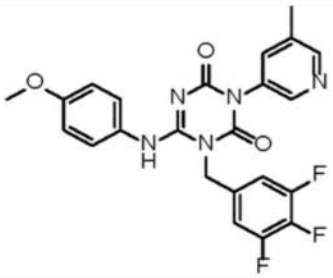
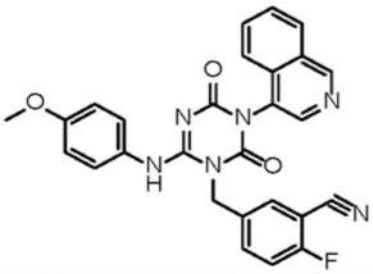
[1578] 【表33】

[1579]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0365		1	1.86	616	
I-0366		1	1.95	571.9	
I-0367		1	1.66	615	
I-0368		1	1.62	601	
I-0369		1	1.81	544	

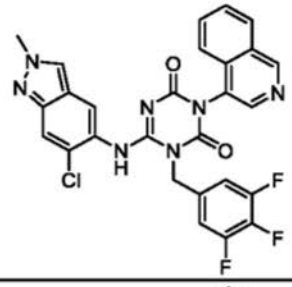
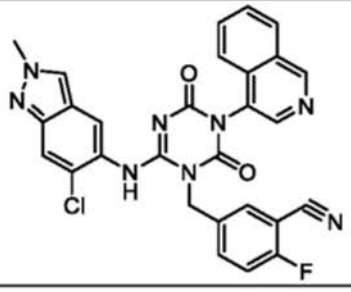
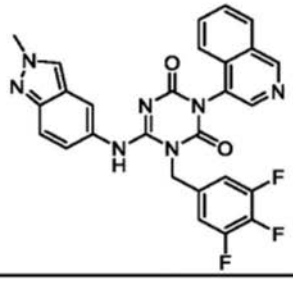
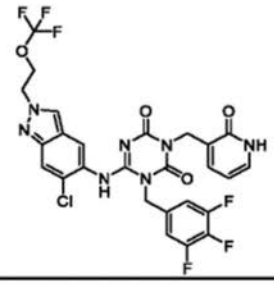
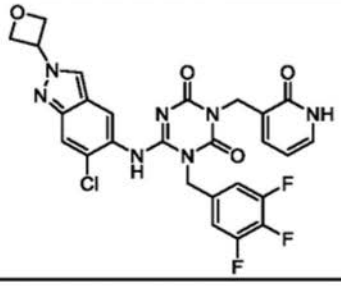
[1580] 【表34】

[1581]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0370		3	2.01	561	
I-0371		3	1.65	550	
I-0372		3	2.04	546	
I-0374		1	1.88	470	
I-0377		3	1.70	495	

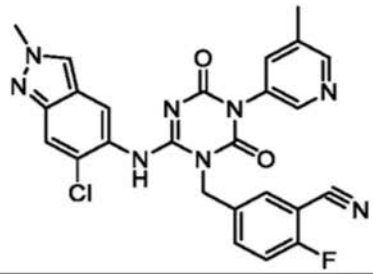
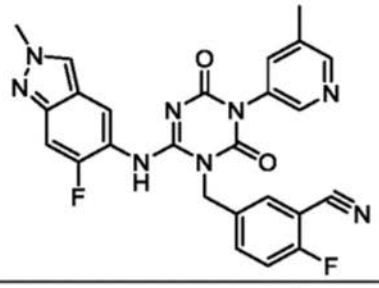
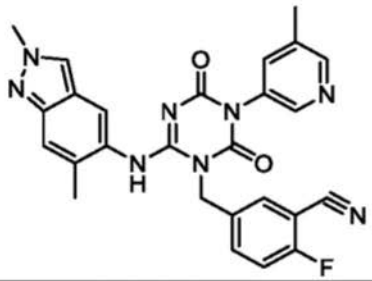
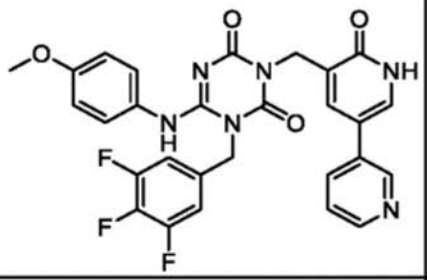
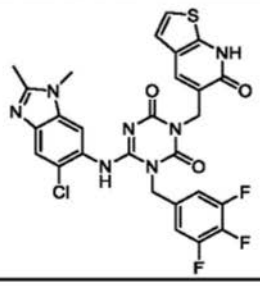
[1582] 【表35】

[1583]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0378		3	1.96	564	
I-0379		3	1.76	553	
I-0380		3	1.7	530	
I-0381		3	2.04	642	
I-0382		3	1.72	586	

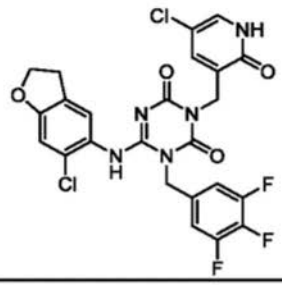
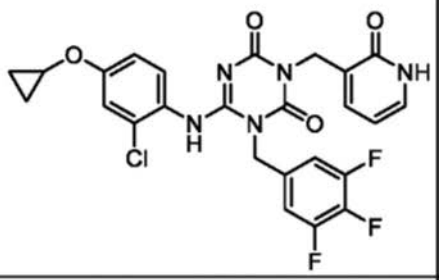
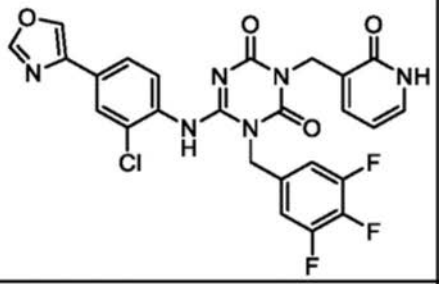
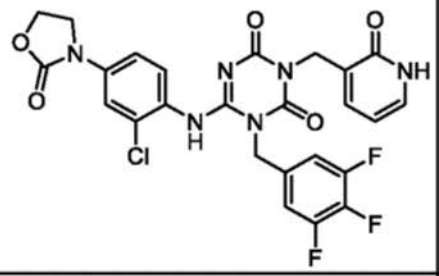
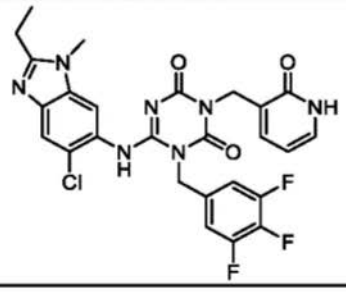
[1584] 【表36】

[1585]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0383		3	1.64	517	
I-0384		3	1.54	501	
I-0385		3	1.49	497	
I-0386		1	1.57	563.2	
I-0390		1	1.66	614.2	

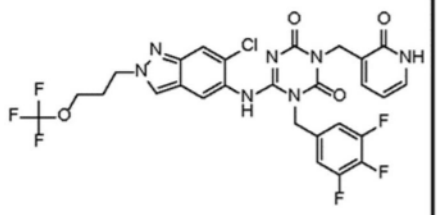
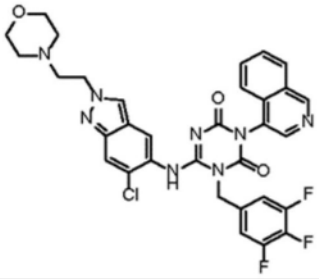
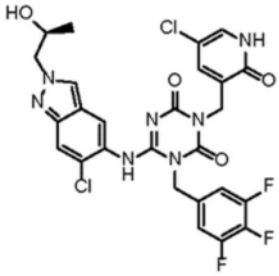
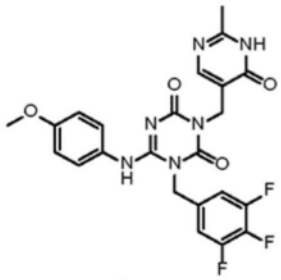
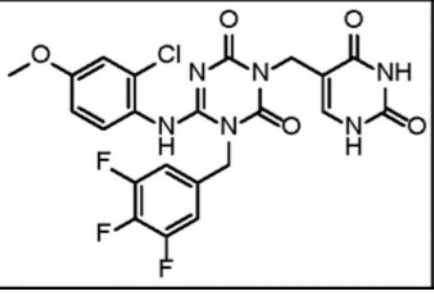
[1586] 【表37】

[1587]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0391		1	2.08	565.9	
I-0392		1	2.23	546.2	
I-0396		1	2.05	557.2	
I-0397		1	1.91	575.2	
I-0399		1	1.54	572.2	

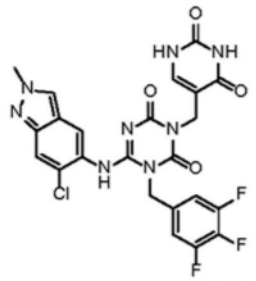
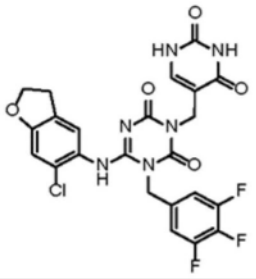
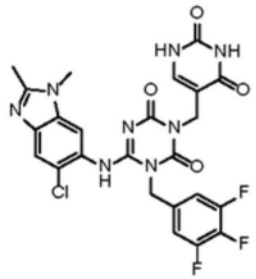
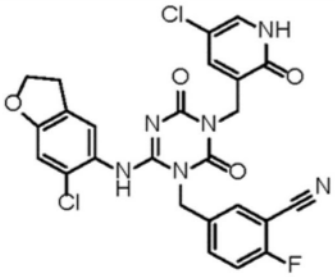
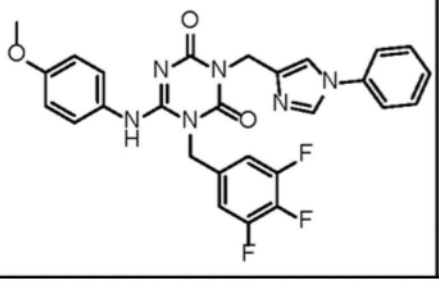
[1588] 【表38】

[1589]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0400		1	2.24	656.2	
I-0401		1	1.68	663.3	
I-0402		1	1.90	622.2	a
I-0403		1	1.69	501.2	
I-0404		1	1.93	537.1	

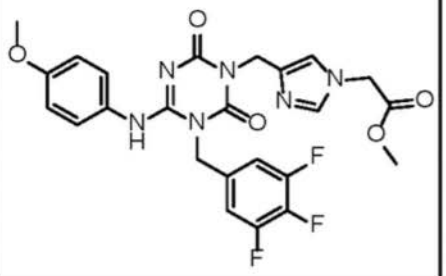
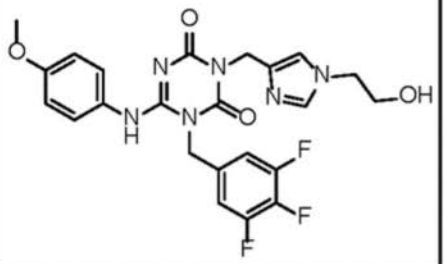
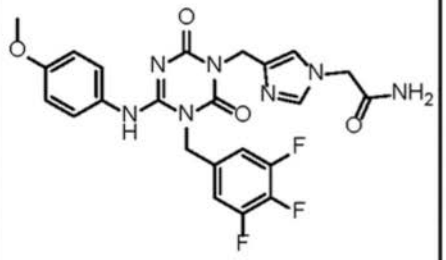
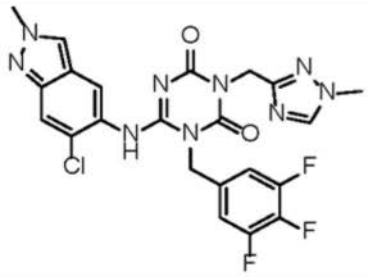
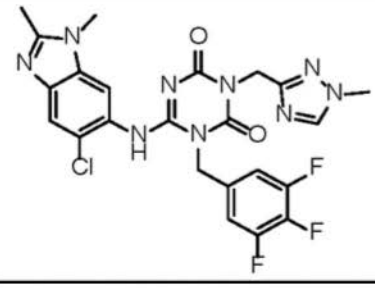
[1590] 【表39】

[1591]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0405		1	1.73	561.2	
I-0406		1	1.92	549.2	
I-0407		1	1.41	575.2	
I-0408		1	2.00	555.1	
I-0412		3	1.65	535	

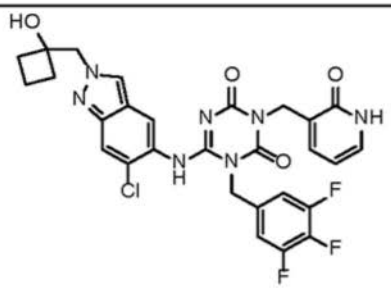
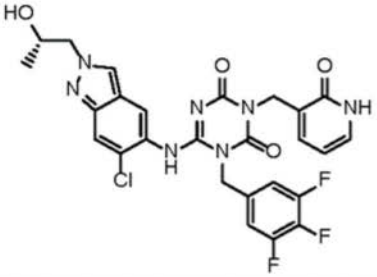
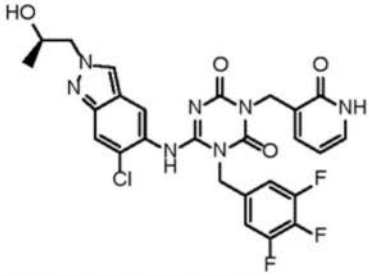
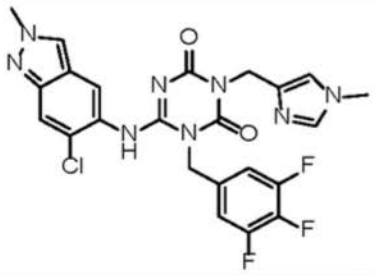
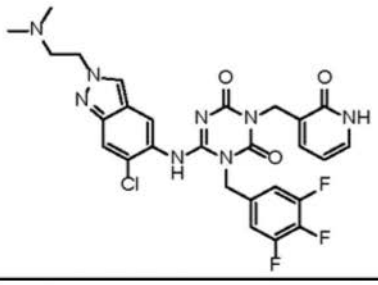
[1592] 【表40】

[1593]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0414		1	1.57	531	
I-0415		1	1.48	503	
I-0416		3	1.25	516	
I-0421		3	1.80	532	
I-0422		3	1.49	546	

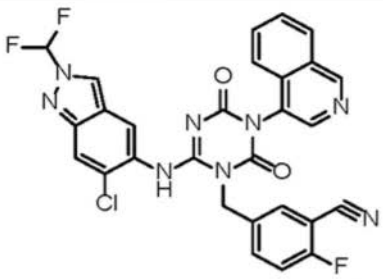
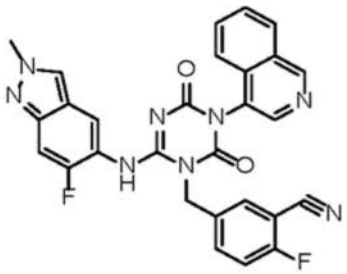
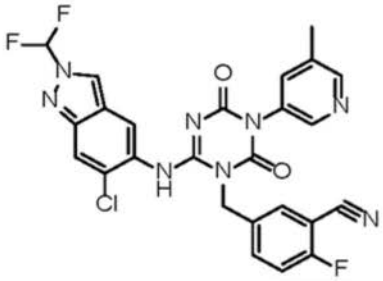
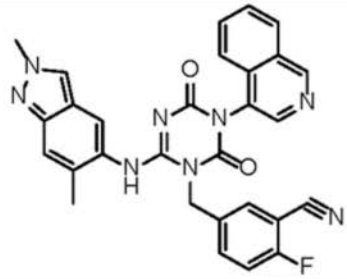
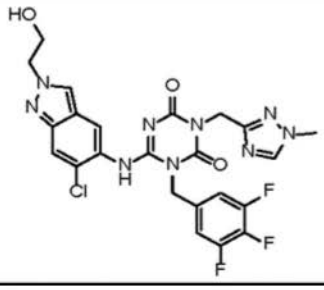
[1594] 【表41】

[1595]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0423		3	1.90	614	
I-0424		3	1.66	588	a
I-0425		3	1.66	588	a
I-0426		3	1.31	531	
I-0427		3	1.30	601	

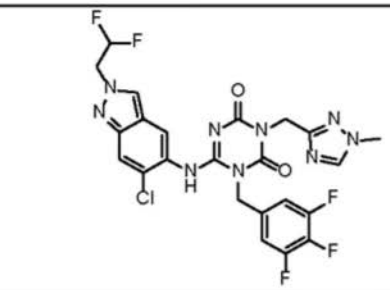
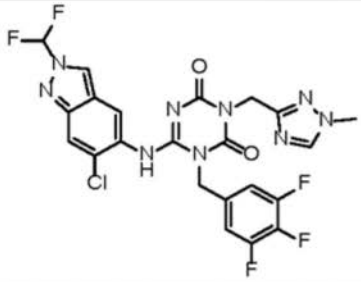
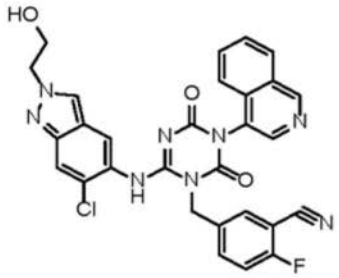
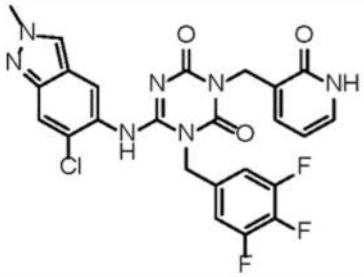
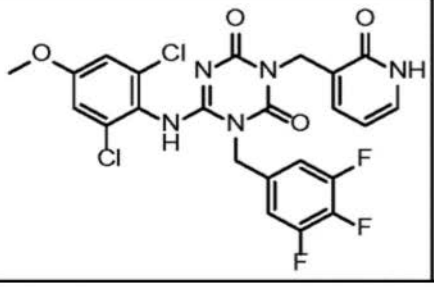
[1596] 【表42】

[1597]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0428		3	2.04	589	
I-0429		3	1.76	537	
I-0430		3	2.05	553	
I-0431		3	1.61	533	
I-0432		3	1.69	562	

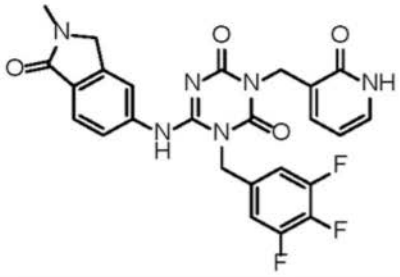
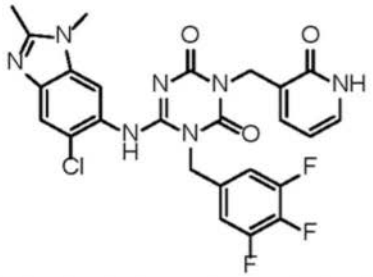
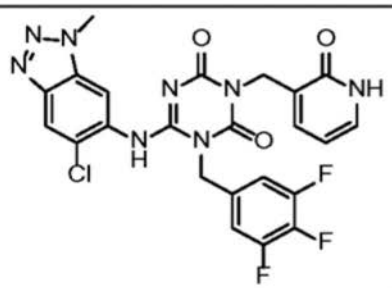
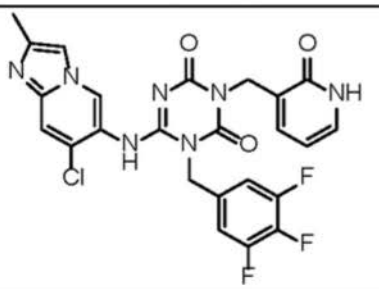
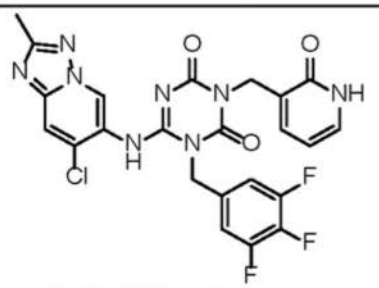
[1598] 【表43】

[1599]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0433		3	1.98	582	
I-0434		3	2.00	568	
I-0435		3	1.74	583	
I-0436		1	1.76	544	
I-0437		1	2.26	554.1	

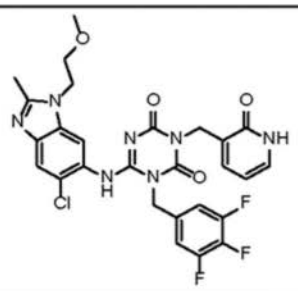
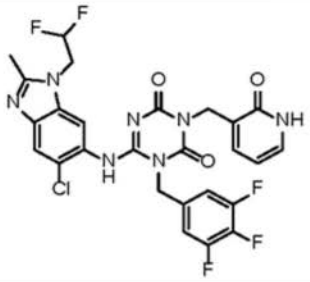
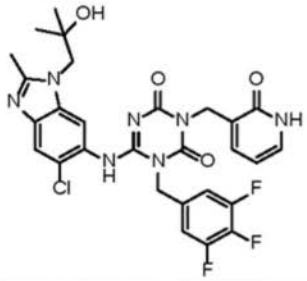
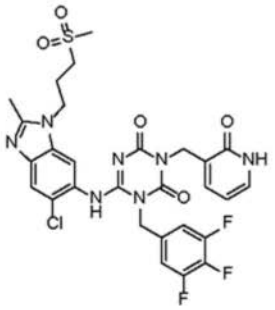
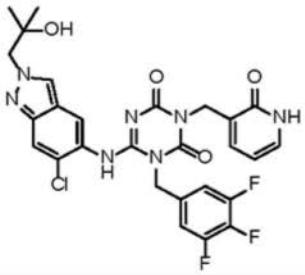
[1600] 【表44】

[1601]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0438		1	1.65	525.2	
I-0439		1	1.55	558.2	
I-0440		1	1.93	545.2	
I-0441		1	1.49	544.1	
I-0442		1	1.80	545.2	

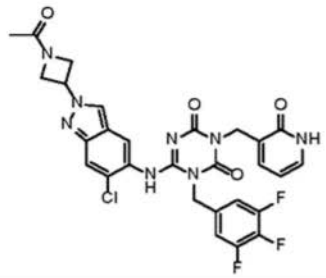
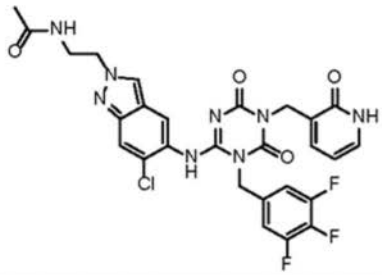
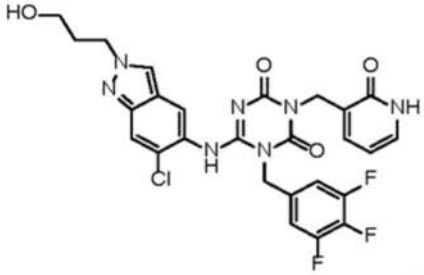
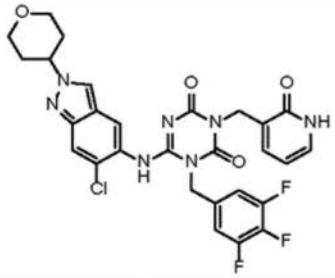
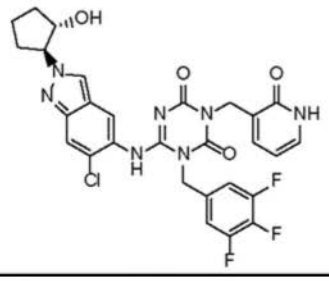
[1602] 【表45】

[1603]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0443		1	1.57	602.2	
I-0444		1	1.66	608	
I-0445		1	1.51	616.2	
I-0446		1	1.52	664.2	
I-0447		1	1.83	602.2	

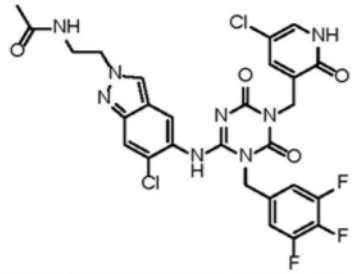
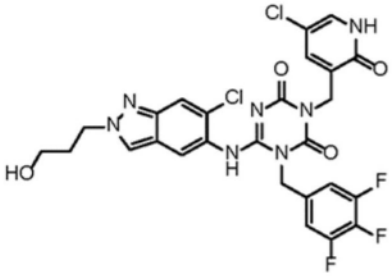
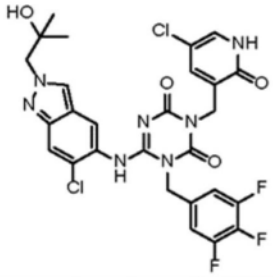
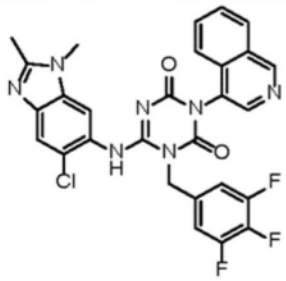
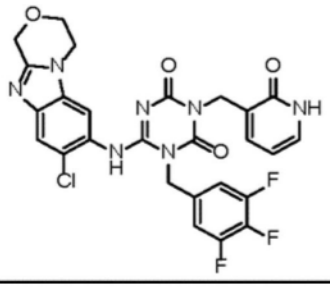
[1604] 【表46】

[1605]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0448		1	1.72	627.2	
I-0449		1	1.61	615	
I-0450		1	1.72	588.2	
I-0451		1	1.87	614	
I-0452		1	1.85	614	a

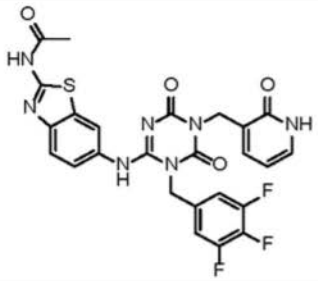
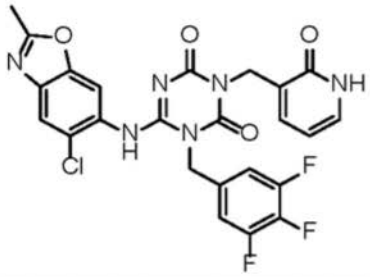
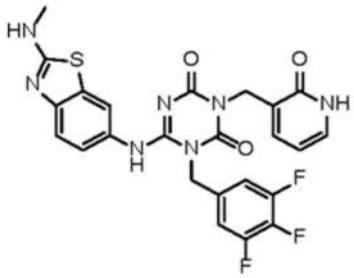
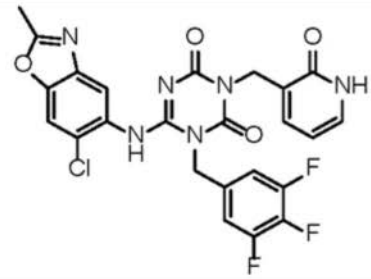
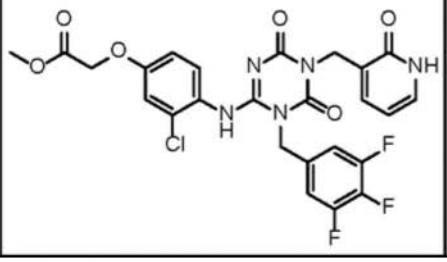
[1606] 【表47】

[1607]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0453		1	1.78	649	
I-0454		1	1.82	622	
I-0455		1	1.92	636	
I-0456		1	1.71	578.2	
I-0457		1	1.61	586	

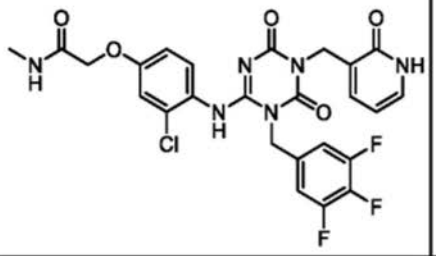
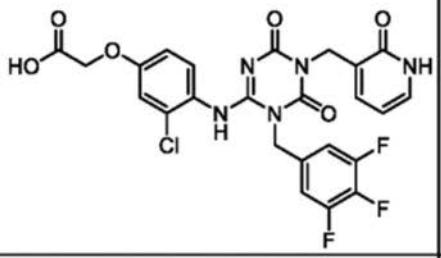
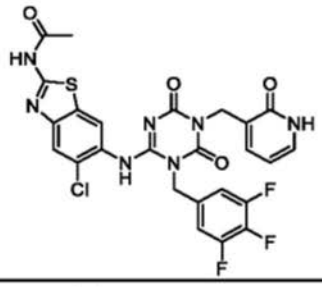
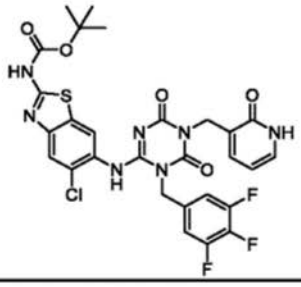
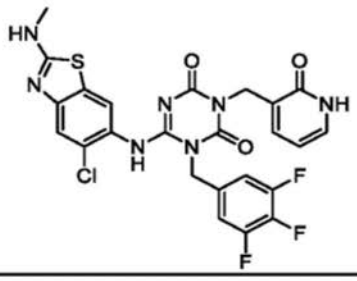
[1608] 【表48】

[1609]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0458		3	1.60	570.2	
I-0459		1	1.99	545.2	
I-0460		3	1.36	542	
I-0461		1	2.01	545	
I-0462		3	1.89	577.9	

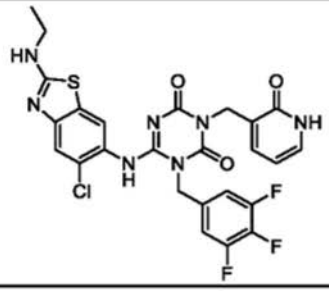
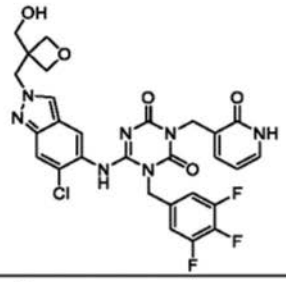
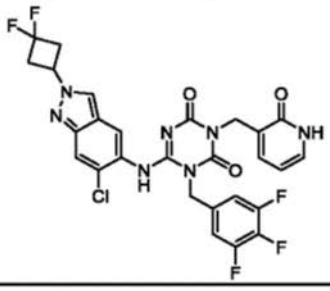
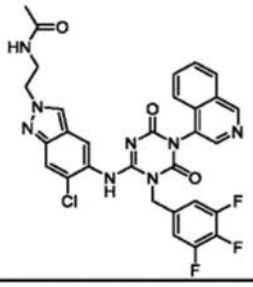
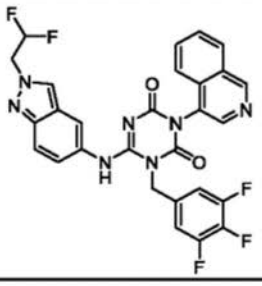
[1610] 【表49】

[1611]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0463		1	1.77	577.2	
I-0464		1	1.83	564.2	
I-0465		1	1.99	604	
I-0466		3	2.24	662	
I-0467		1	1.79	576.1	

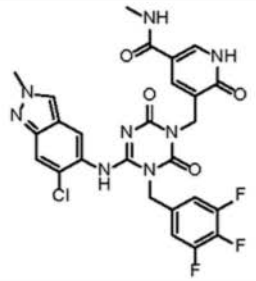
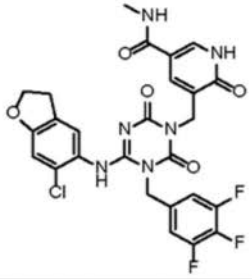
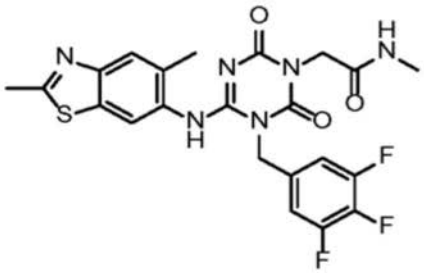
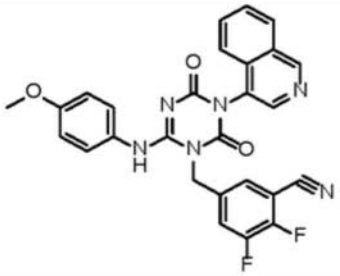
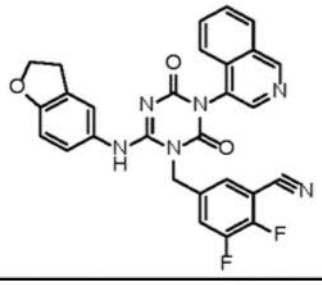
[1612] 【表50】

[1613]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0468		1	1.89	590.1	
I-0469		1	1.73	630	
I-0470		1	2.17	620	
I-0471		1	1.94	635	
I-0472		3	1.87	580	

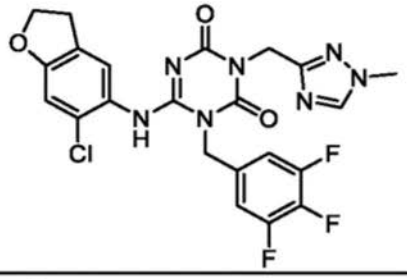
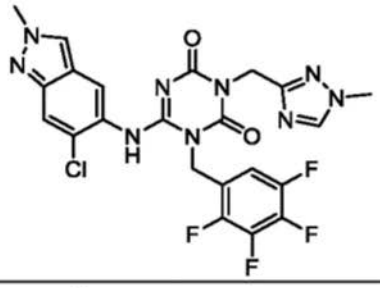
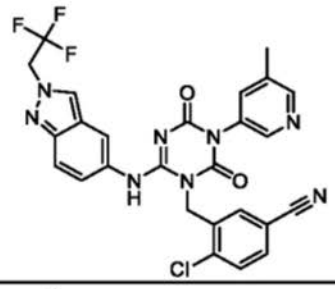
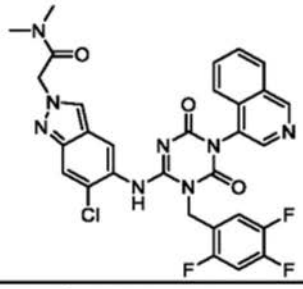
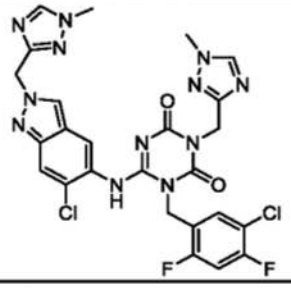
[1614] 【表51】

[1615]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0477		1	1.80	601	
I-0478		1	1.99	589	
I-0479		1	2.00	505.1	
I-0480		1	2.03	513	
I-0481		1	2.00	525	

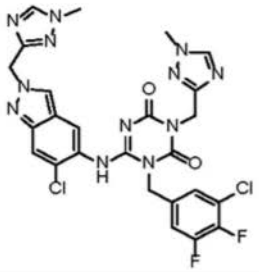
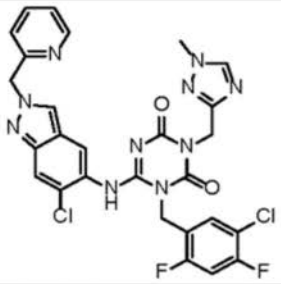
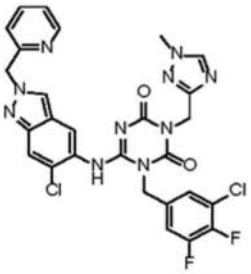
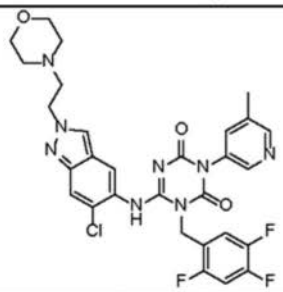
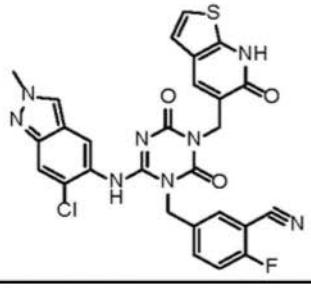
[1616] 【表52】

[1617]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
I-0482		2	2.12	520	
I-0483		1	1.93	550	
II-0001		1	1.83	567.2	
II-0002		1	1.91	635.3	
II-0003		1	1.75	629.2	

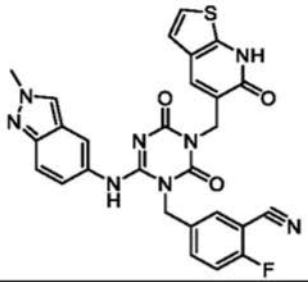
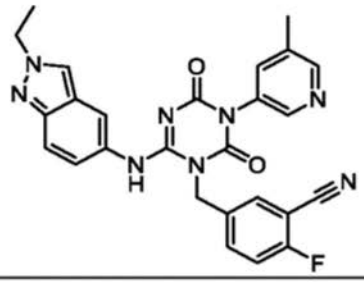
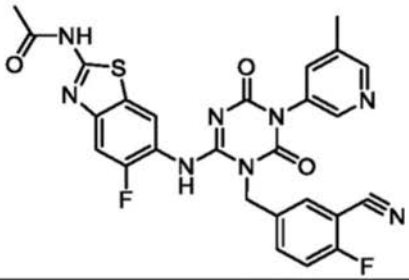
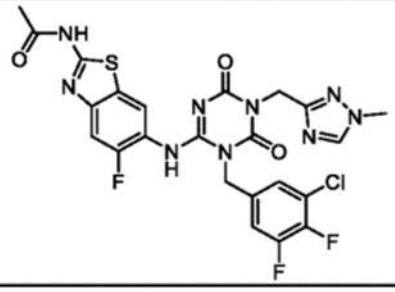
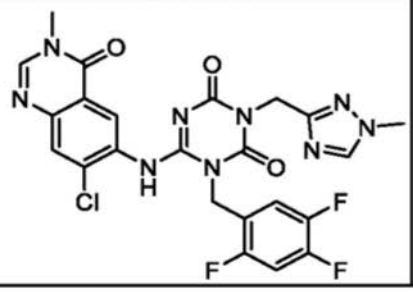
[1618] 【表53】

[1619]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0004		1	1.80	629.2	
II-0005		1	1.85	625.1	
II-0006		1	1.91	625.1	
II-0007		1	1.36	627.3	
II-0008		1	1.72	590	

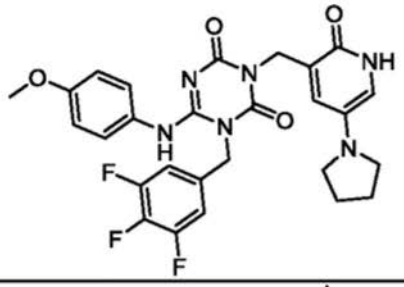
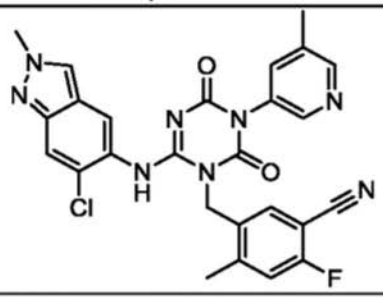
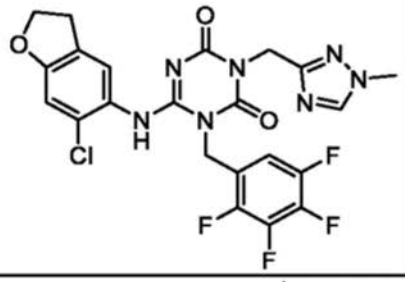
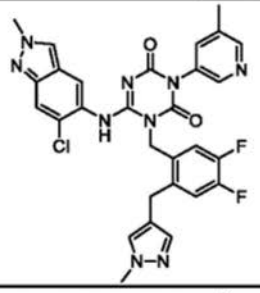
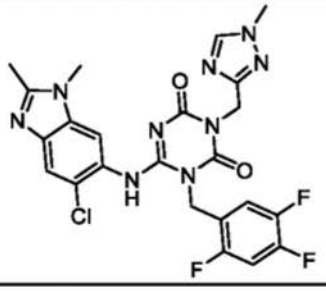
[1620] 【表54】

[1621]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0009		1	1.65	555	
II-0010		1	1.62	497.2	
II-0011		1	1.78	561.2	
II-0012		1	1.91	592.1	
II-0013		1	1.79	560.1	

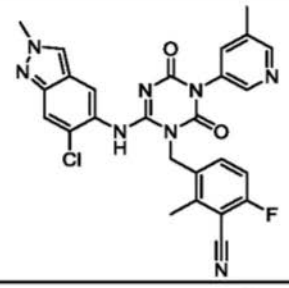
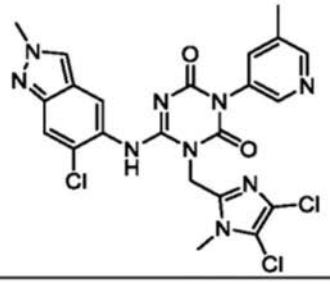
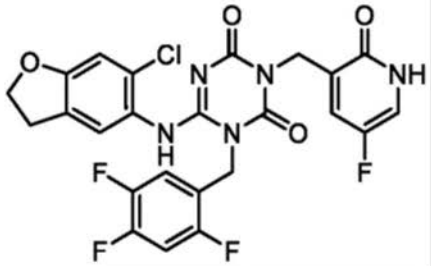
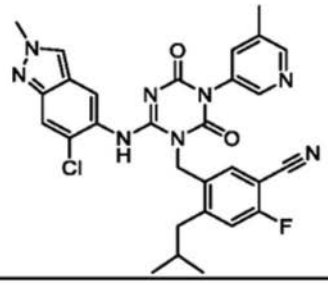
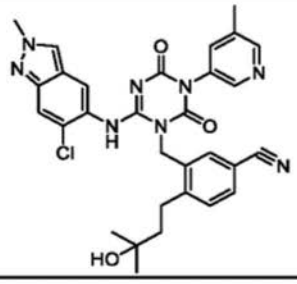
[1622] 【表55】

[1623]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0014		2	1.89	555.3	
II-0015		1	1.82	531	
II-0017		1	2.07	538	
II-0018		1	1.87	604	
II-0019		1	1.63	546	

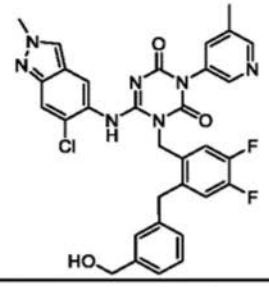
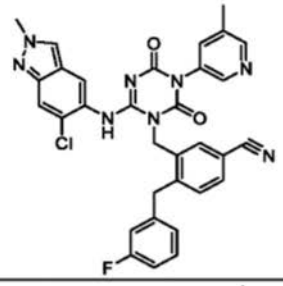
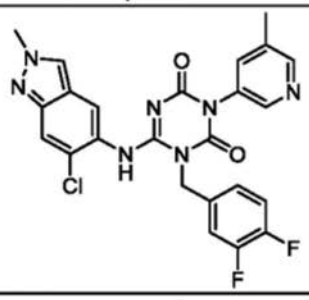
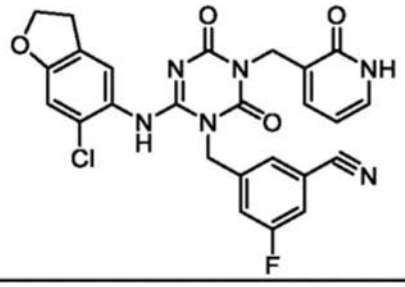
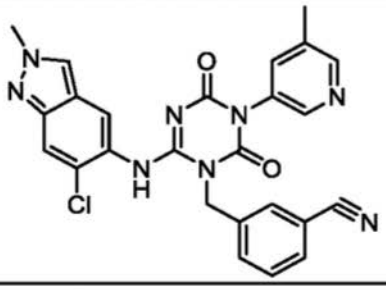
[1624] 【表56】

[1625]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0020		1	1.83	531	
II-0021		1	1.83	546	
II-0022		2	2.14	550	
II-0023		1	2.34	573.2	
II-0024		1	1.76	585.2	

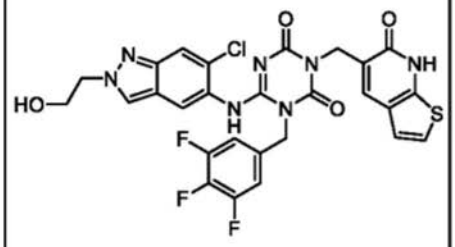
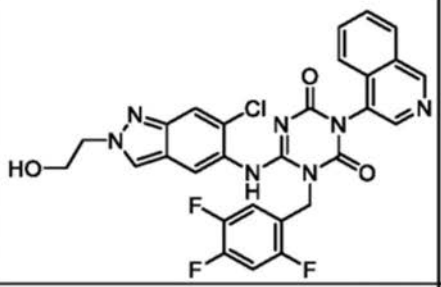
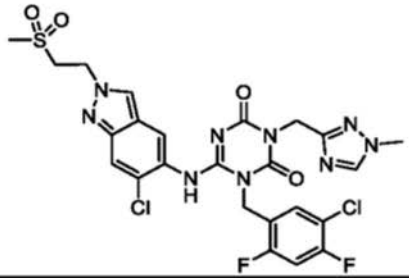
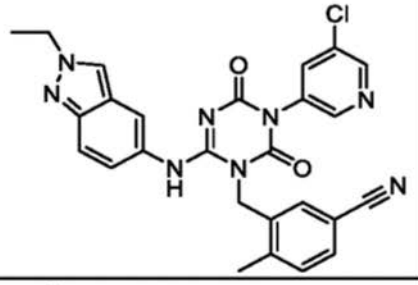
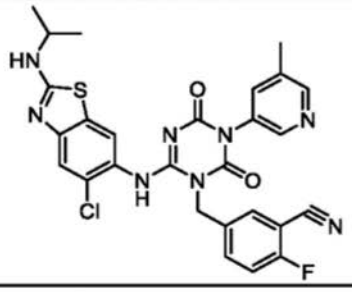
[1626] 【表57】

[1627]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0025		1	2.02	630.1	
II-0027		1	2.22	607.1	
II-0028		1	1.92	510	
II-0029		1	1.95	521	
II-0030		1	1.77	499.1	

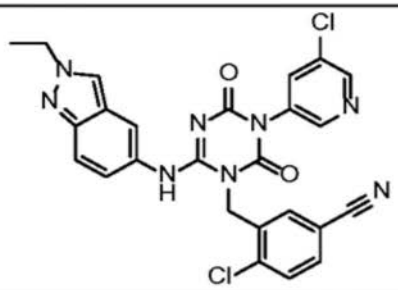
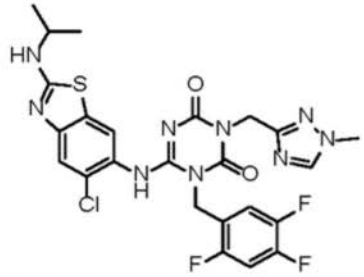
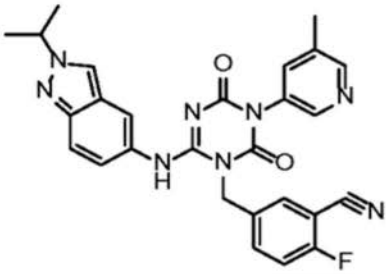
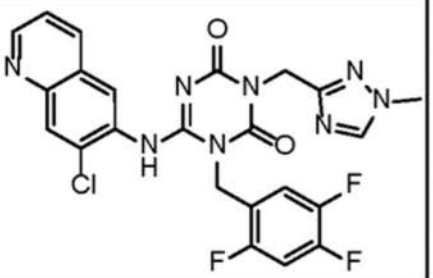
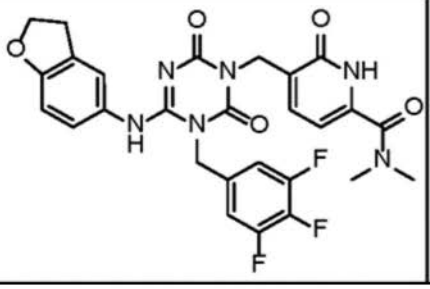
[1628] 【表58】

[1629]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0031		1	1.87	630	
II-0032		1	1.86	594	
II-0033		1	1.81	640	
II-0034		1	1.82	513	
II-0035		1	1.95	577	

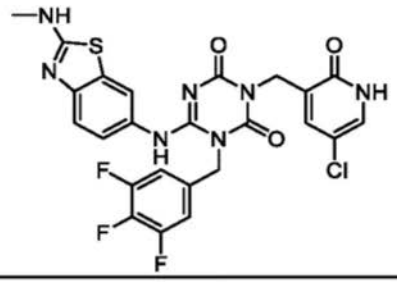
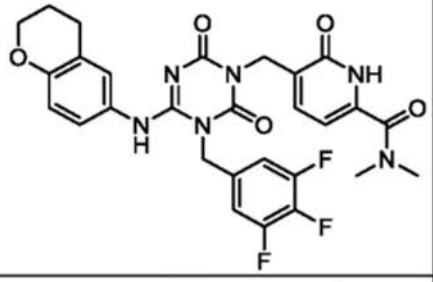
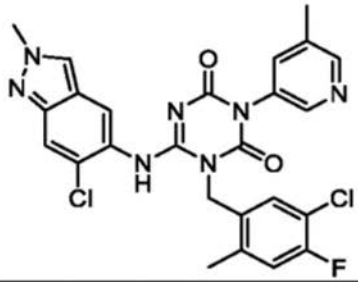
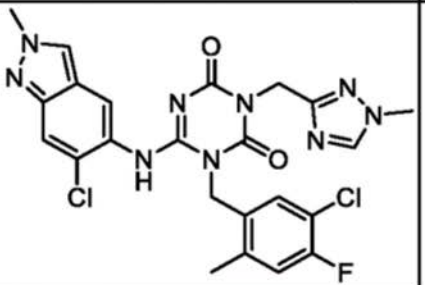
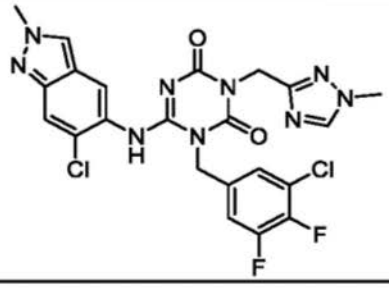
[1630] 【表59】

[1631]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0036		1	1.90	533	
II-0037		1	1.92	592	
II-0038		1	1.59	511	
II-0039		1	1.72	529	
II-0040		1	1.79	569	

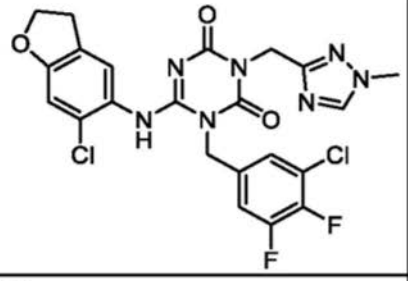
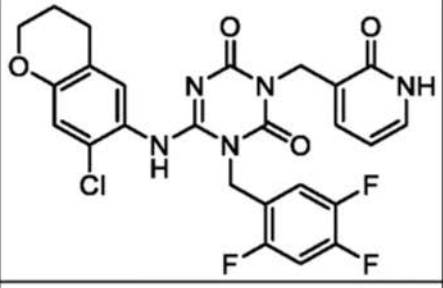
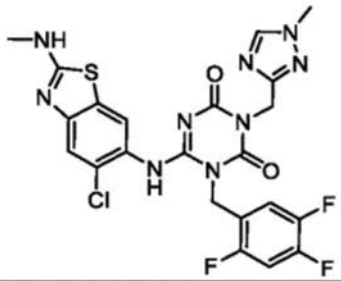
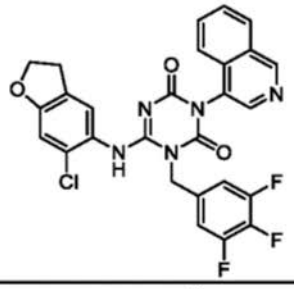
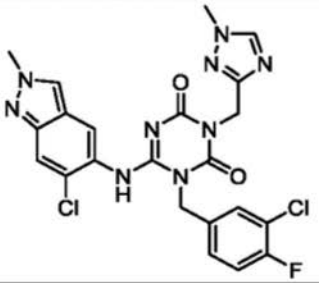
[1632] 【表60】

[1633]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0041		1	1.65	576	
II-0042		1	1.88	583	
II-0043		1	2.12	540	
II-0044		1	1.94	544	
II-0045		1	2.01	548	

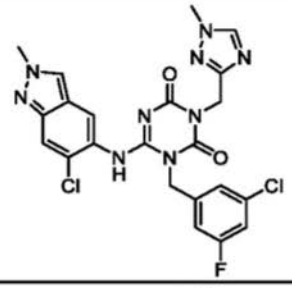
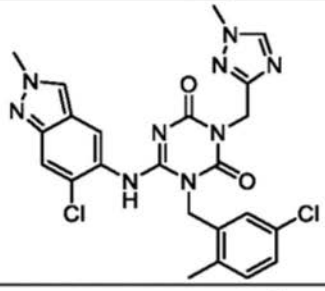
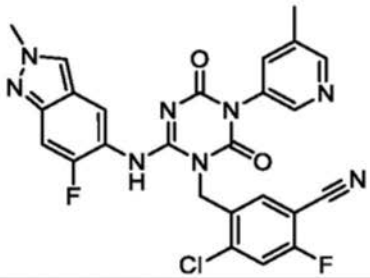
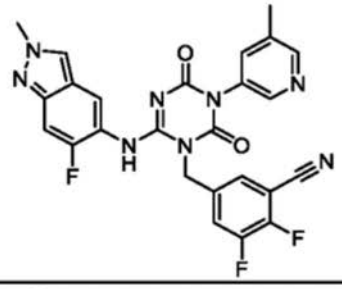
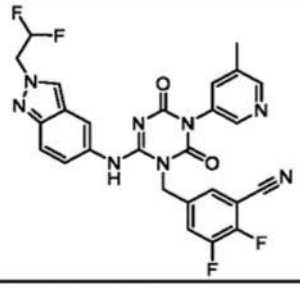
[1634] 【表61】

[1635]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0046		1	2.23	536	
II-0047		1	2.17	546	
II-0048		1	1.88	564.1	
II-0049		4	2.36	552	
II-0050		1	1.94	530	

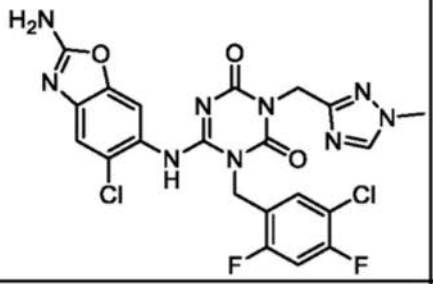
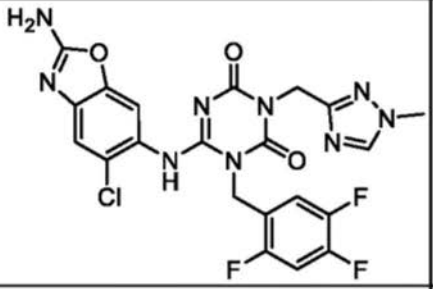
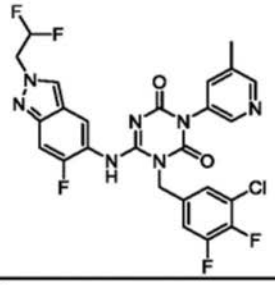
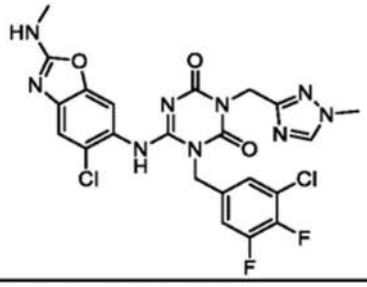
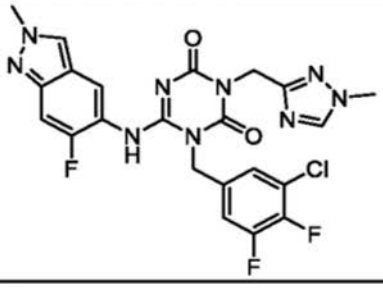
[1636] 【表62】

[1637]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0051		1	1.96	530	
II-0052		3	1.93	526	
II-0053		1	1.71	535.3	
II-0054		1	1.66	519.4	
II-0055		1	1.69	551.4	

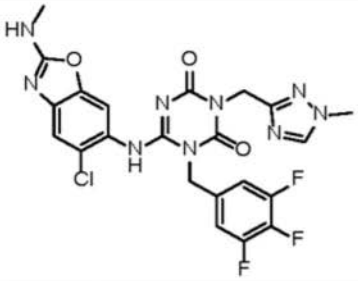
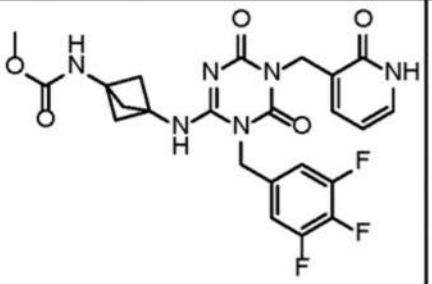
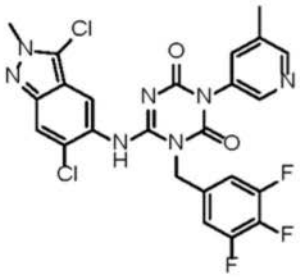
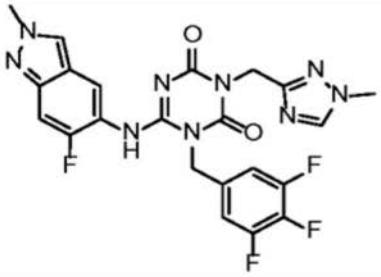
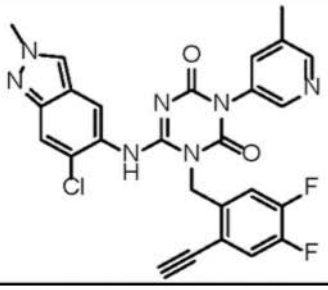
[1638] 【表63】

[1639]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0056		1	1.64	550.3	
II-0057		1	1.55	534.3	
II-0058		1	2.04	578.2	
II-0059		1	1.81	564.3	
II-0060		1	1.69	532.3	

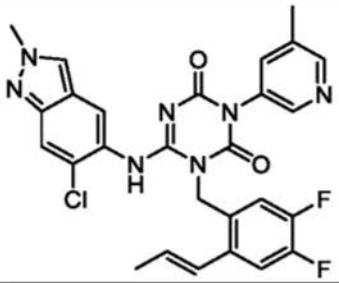
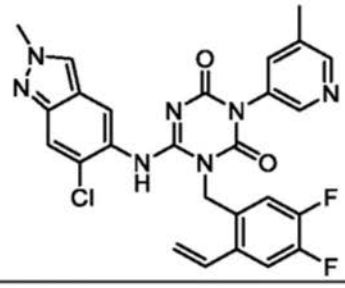
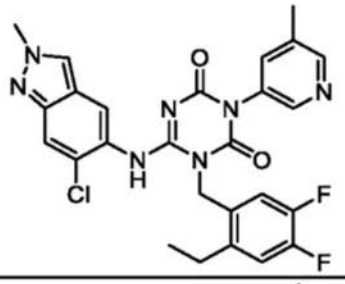
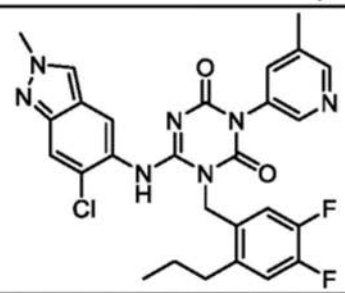
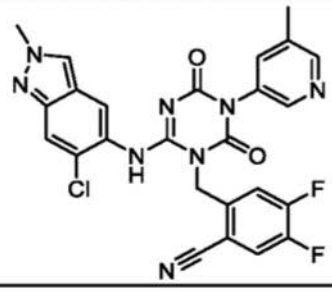
[1640] 【表64】

[1641]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0061		1	1.70	548.3	
II-0062		1	1.41	519.3	
II-0063		1	2.16	562.2	
II-0064		1	1.59	516.3	
II-0065		1	2.02	534.1	

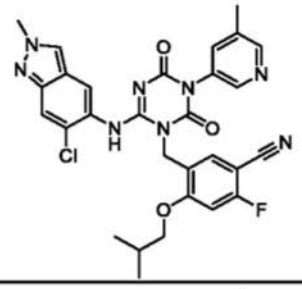
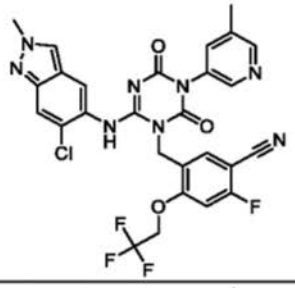
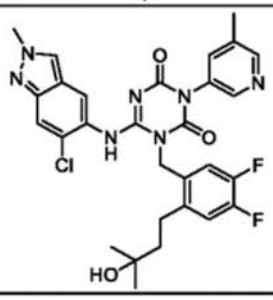
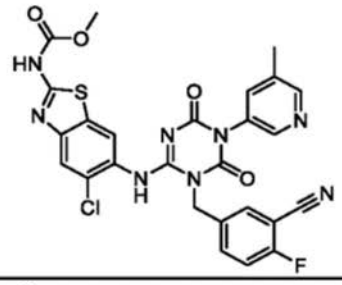
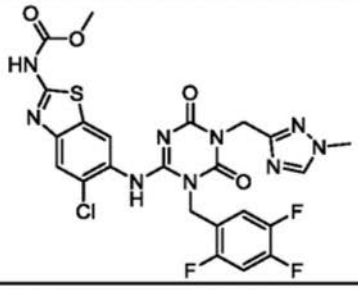
[1642] 【表65】

[1643]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0066		1	2.21	550.1	
II-0067		1	2.09	536.1	
II-0068		1	2.13	538.1	
II-0069		1	2.28	552.1	
II-0070		1	1.92	535.1	

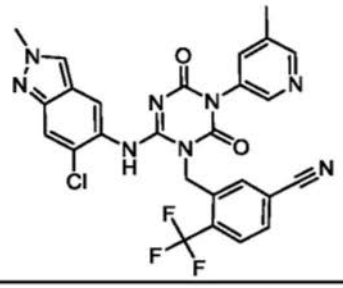
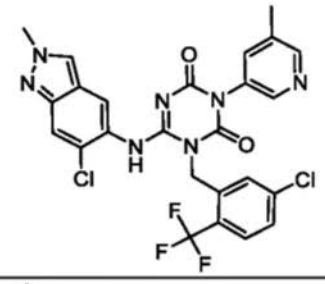
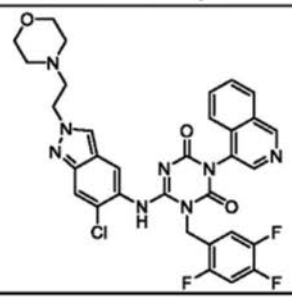
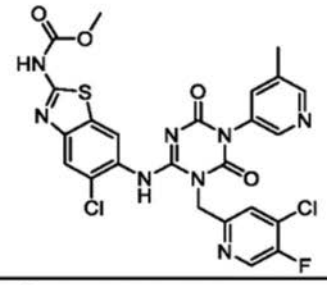
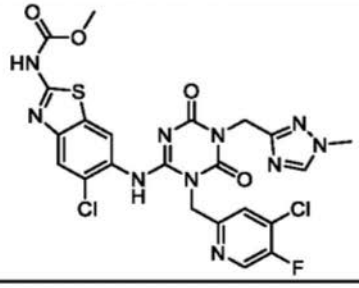
[1644] 【表66】

[1645]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0071		1	2.15	589.4	
II-0072		1	1.95	615.3	
II-0073		1	1.92	597	
II-0074		1	2.11	593	
II-0075		1	1.94	608.1	

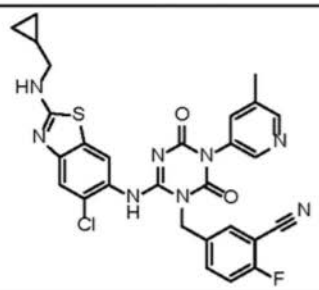
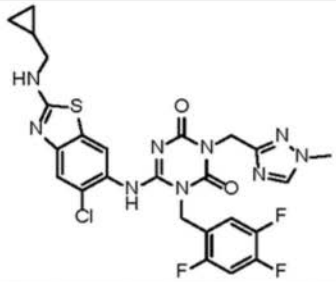
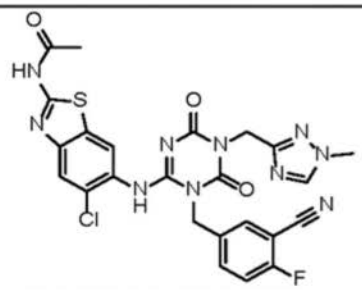
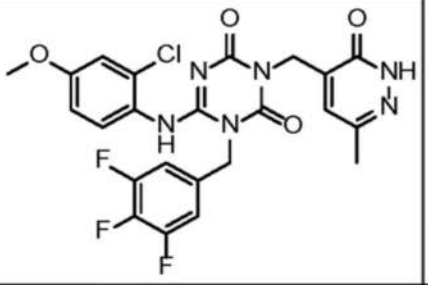
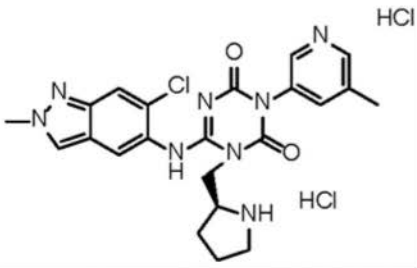
[1646] 【表67】

[1647]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0076		1	2.07	567	
II-0077		1	2.21	576	
II-0078		1	1.65	663.3	
II-0079		1	1.86	603	
II-0080		1	1.76	607.3	

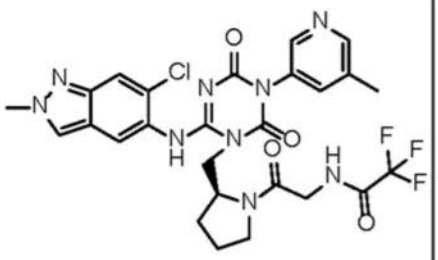
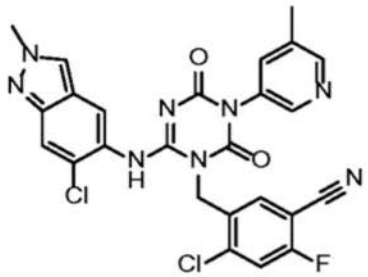
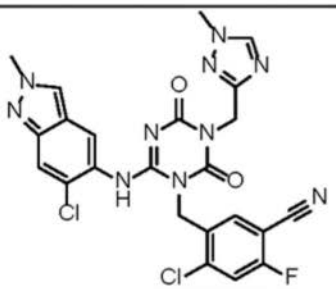
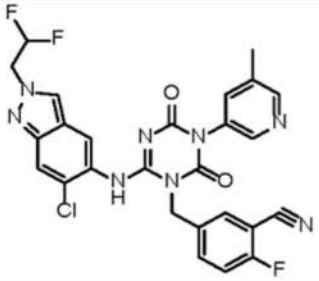
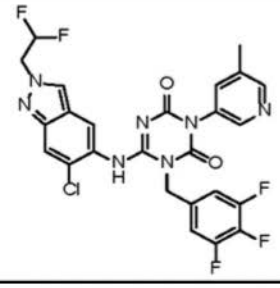
[1648] 【表68】

[1649]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0081		1	2.04	589.2	
II-0082		1	2.02	604.2	
II-0083		1	1.90	581	
II-0084		1	2.10	535.2	
II-0085		1	0.98	467	a

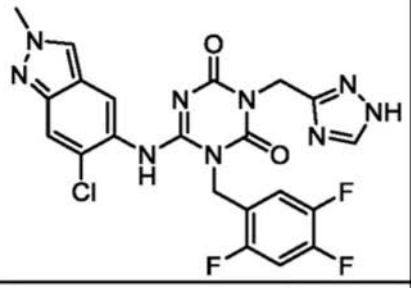
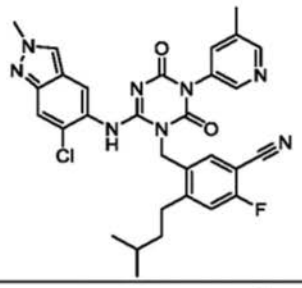
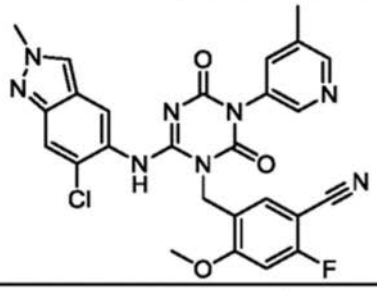
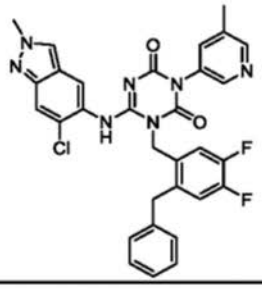
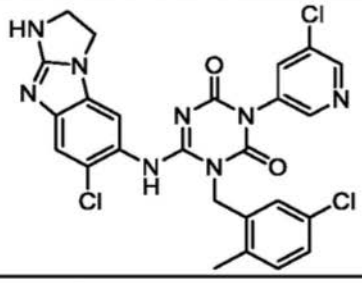
[1650] 【表69】

[1651]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0086		1	1.48	620	a
II-0087		1	2.02	551.1	
II-0088		1	1.89	555.1	
II-0089		1	2.02	566	
II-0090		1	2.22	577	

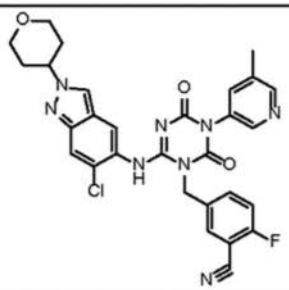
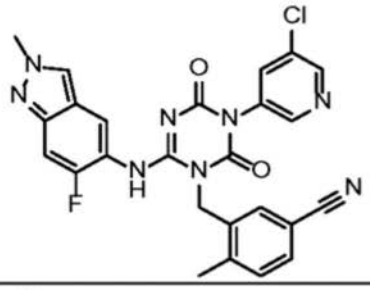
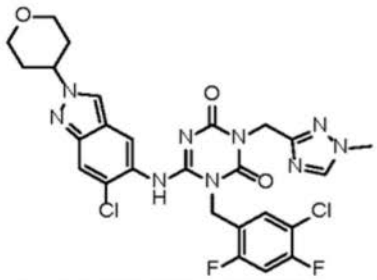
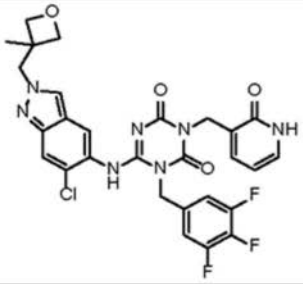
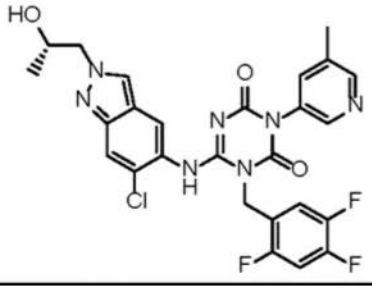
[1652] 【表70】

[1653]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0091		1	1.55	518	
II-0092		1	2.43	587	
II-0093		1	1.72	547	
II-0094		1	2.38	600	
II-0095		3	1.55	568.9	

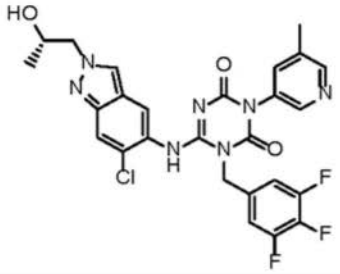
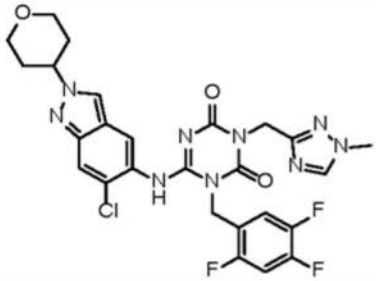
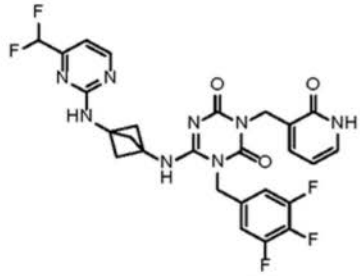
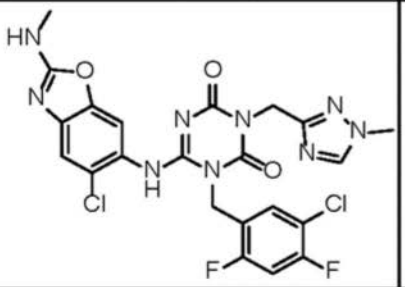
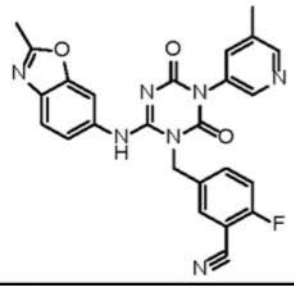
[1654] 【表71】

[1655]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0096		1	1.92	587.2	
II-0097		1	1.85	517.2	
II-0098		1	1.90	618.2	
II-0099		1	1.91	614.2	
II-0100		1	1.80	572.2	

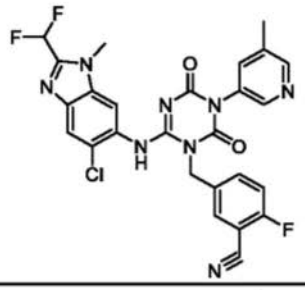
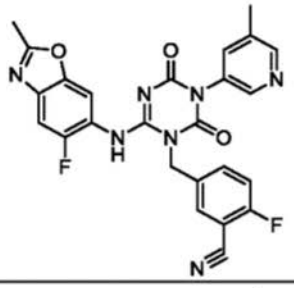
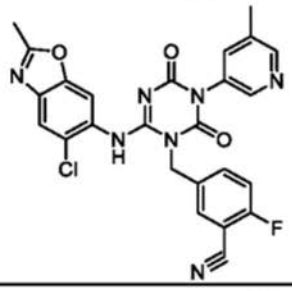
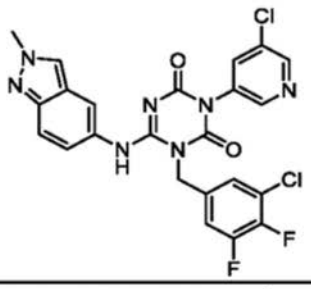
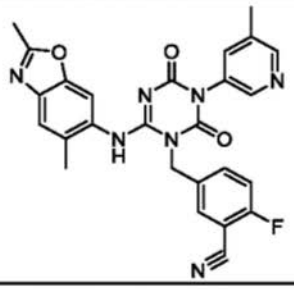
[1656] 【表72】

[1657]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0101		1	1.86	572.3	
II-0102		1	1.85	602.2	
II-0103		3	1.70	589	
II-0104		1	1.81	564.1	
II-0105		1	1.69	484.2	

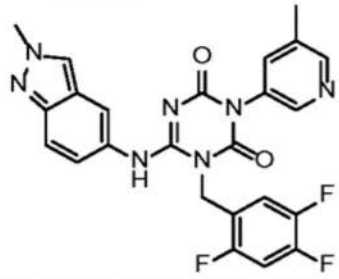
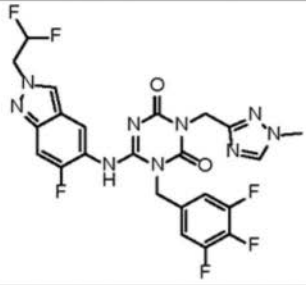
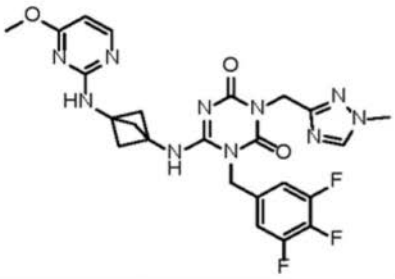
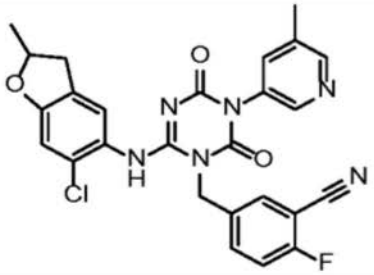
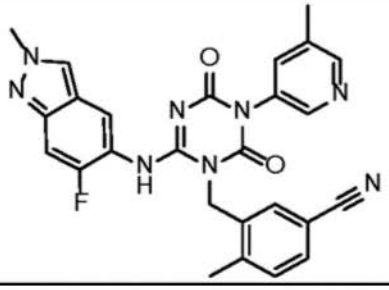
[1658] 【表73】

[1659]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0106		1	1.69	567.1	
II-0107		1	1.83	502.2	
II-0108		1	1.93	517.2	
II-0109		1	2.03	530.1	
II-0110		1	1.76	498.2	

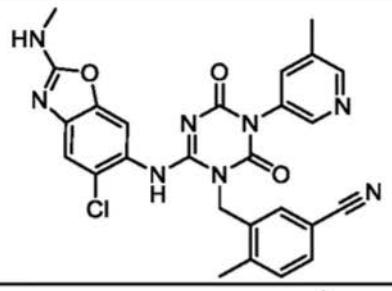
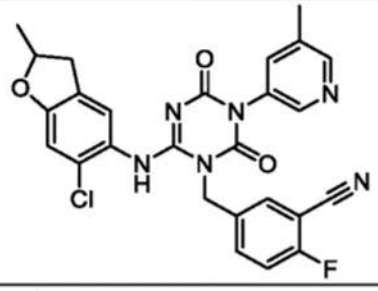
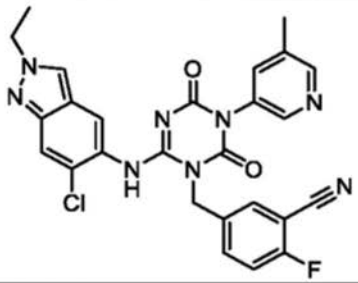
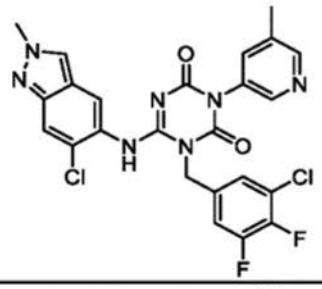
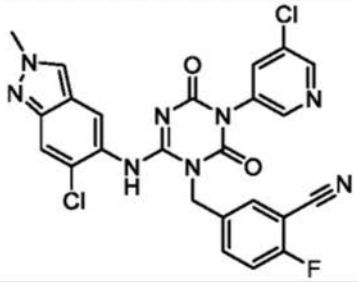
[1660] 【表74】

[1661]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0111		1	1.65	494.2	
II-0112		1	1.89	566.2	
II-0113		1	1.47	557.2	
II-0114		1	2.05	519.2	
II-0115		3	1.48	497.1	

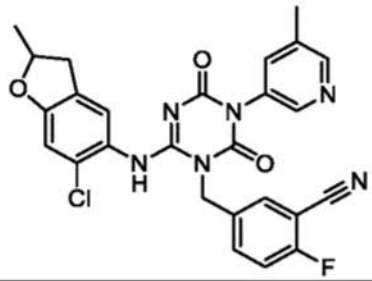
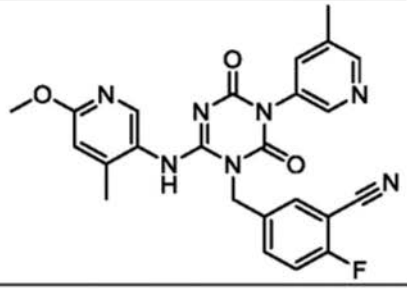
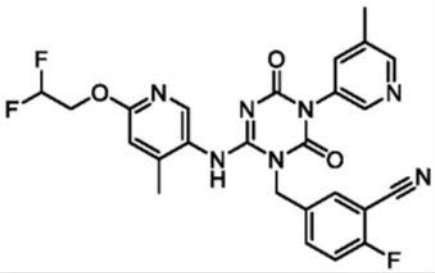
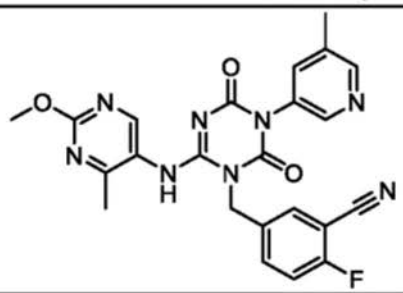
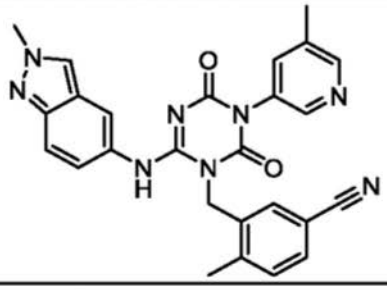
[1662] 【表75】

[1663]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0116		3	1.59	529	
II-0117		1	2.05	519	
II-0118		1	1.86	531.2	
II-0119		1	2.02	544.1	
II-0120		1	1.98	537.1	

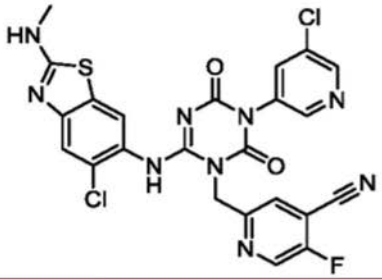
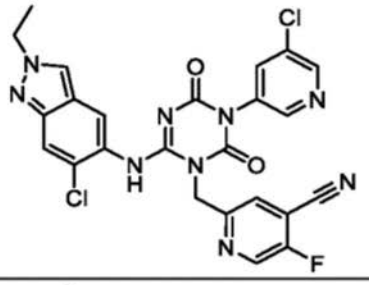
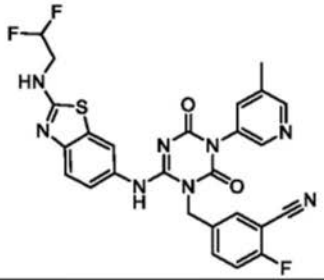
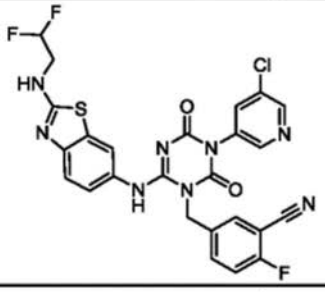
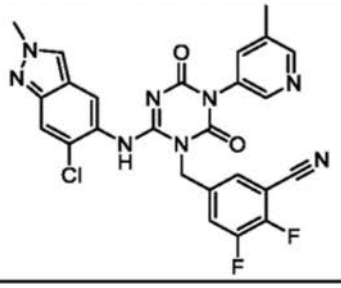
[1664] 【表76】

[1665]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0121		1	2.04	519.2	
II-0122		1	1.69	474.2	
II-0123		1	1.96	524.2	
II-0124		1	1.63	475.2	
II-0125		3	1.36	479.1	

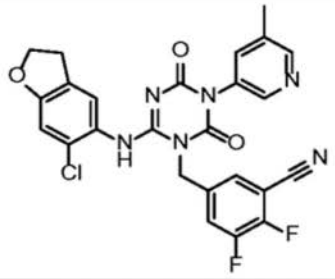
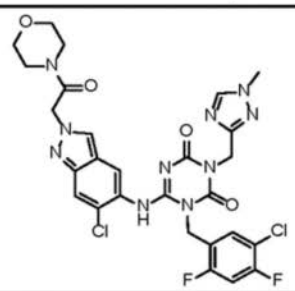
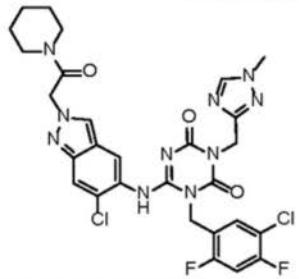
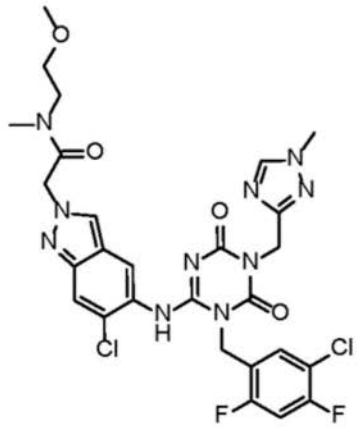
[1666] 【表77】

[1667]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0126		3	1.71	570.1	
II-0127		3	1.78	552	
II-0128		3	1.63	565	
II-0129		3	1.84	585.2	
II-0130		1	1.98	535	

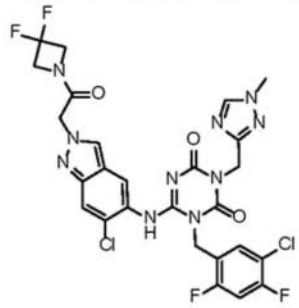
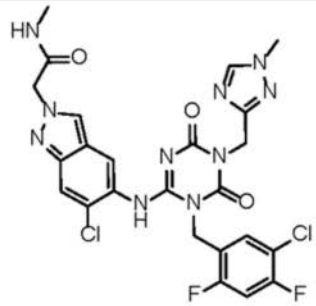
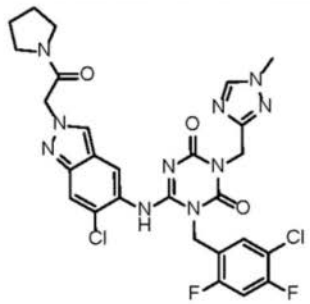
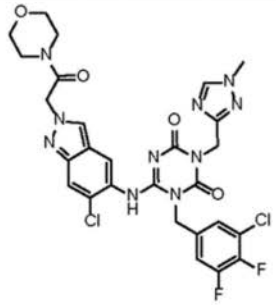
[1668] 【表78】

[1669]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0131		1	2.20	523	
II-0132		1	1.84	661	
II-0134		1	2.05	659	
II-0135		1	1.90	663	

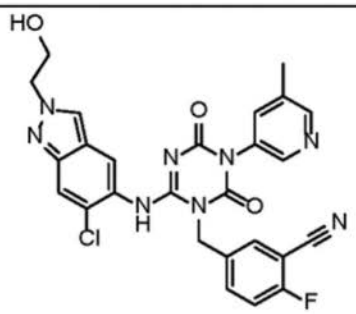
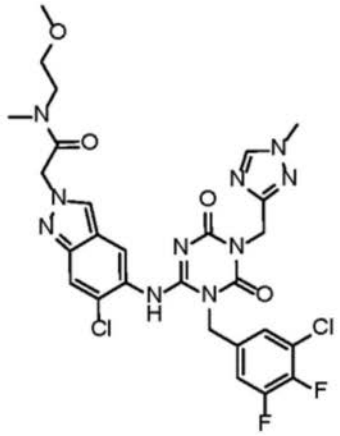
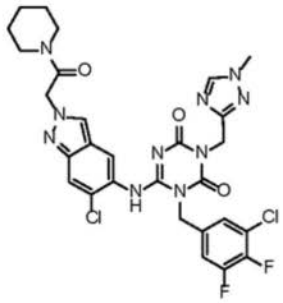
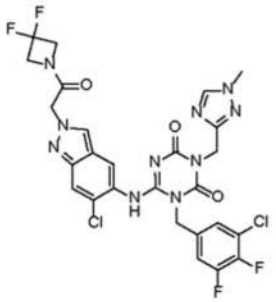
[1670] 【表79】

[1671]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0136		1	2.00	667	
II-0137		1	1.78	605	
II-0138		1	1.93	645	
II-0139		1	1.91	661	

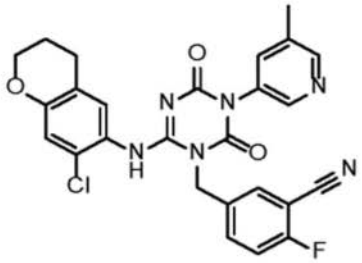
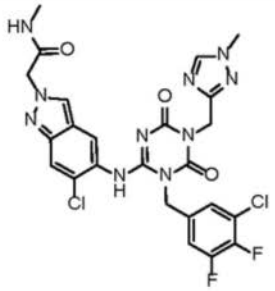
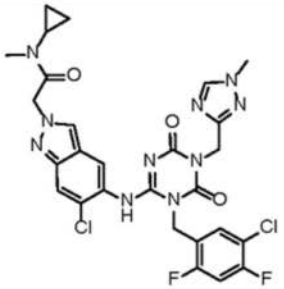
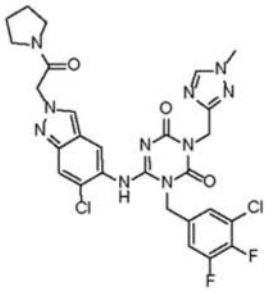
[1672] 【表80】

[1673]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0140		1	1.75	547	
II-0141		1	1.97	663	
II-0142		1	2.13	659	
II-0143		1	2.07	667	

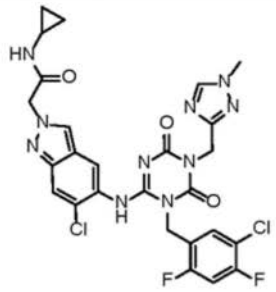
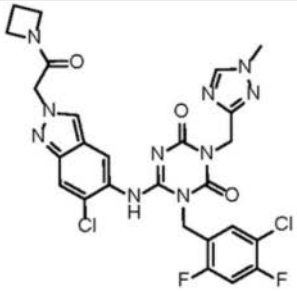
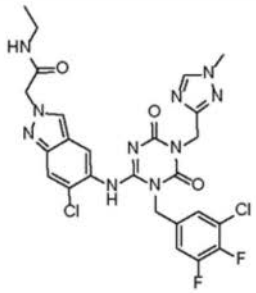
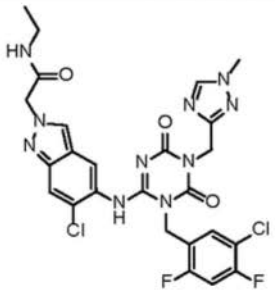
[1674] 【表81】

[1675]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0144		1	2.19	519	
II-0145		1	1.85	605	
II-0146		1	2.00	645	
II-0147		1	2.00	645	

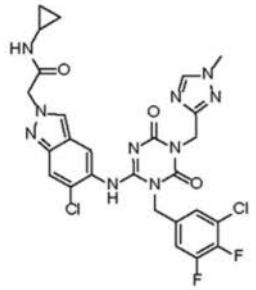
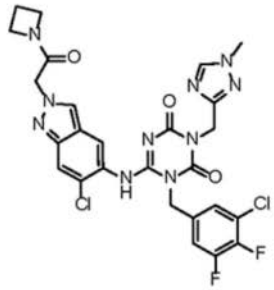
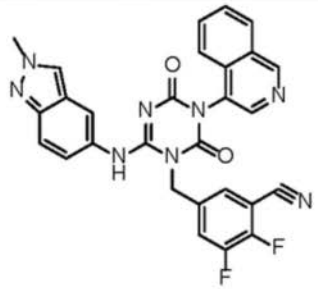
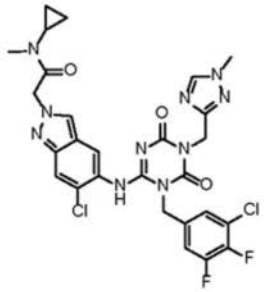
[1676] 【表82】

[1677]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0148		1	1.87	631	
II-0149		1	1.85	631	
II-0150		1	1.92	619	
II-0151		1	1.85	619	

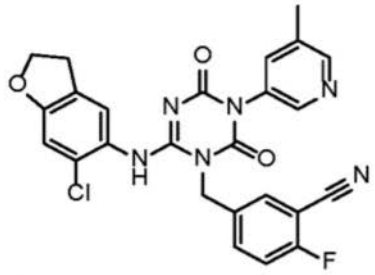
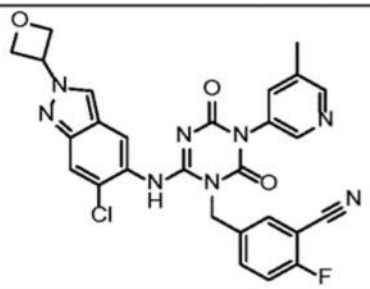
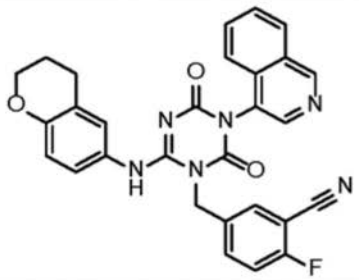
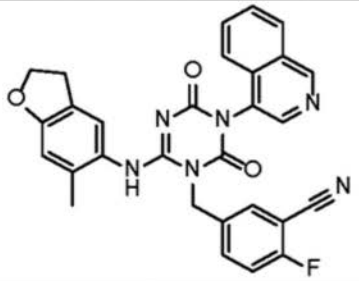
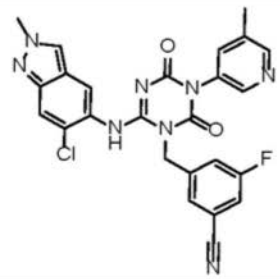
[1678] 【表83】

[1679]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0152		1	1.94	631	
II-0153		1	1.92	631	
II-0154		1	1.87	537	
II-0155		1	2.07	645	

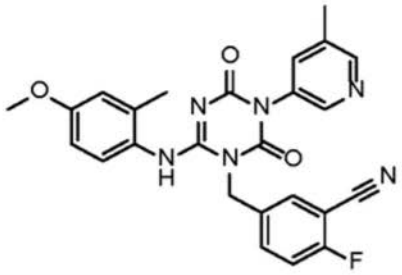
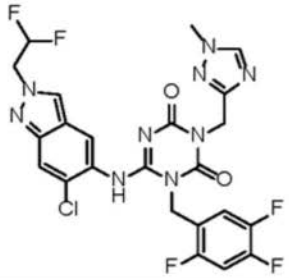
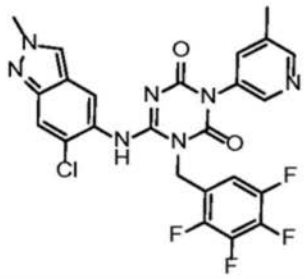
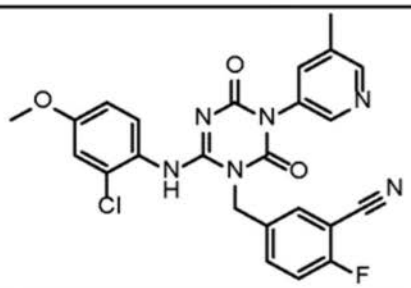
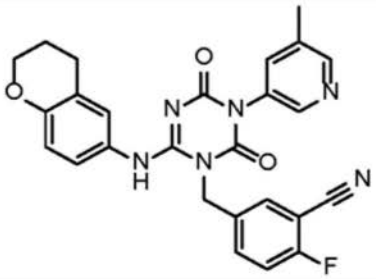
[1680] 【表84】

[1681]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0156		1	2.06	505	
II-0158		1	1.88	559	
II-0159		1	2.02	521	
II-0160		1	1.99	521	
II-0161		4	1.45	517	

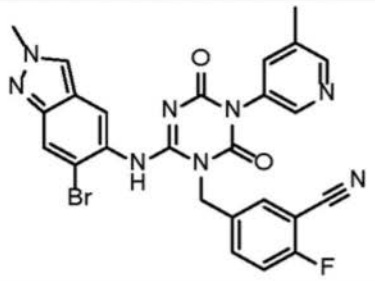
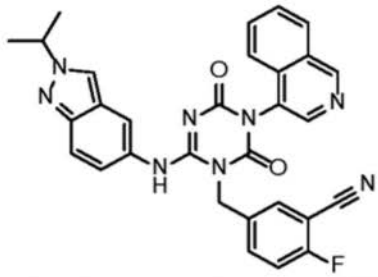
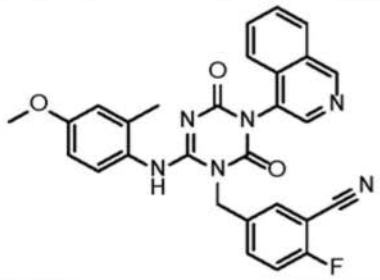
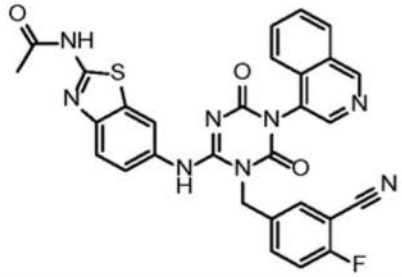
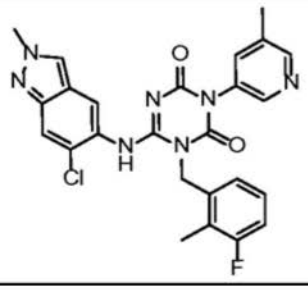
[1682] 【表85】

[1683]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0162		1	1.83	473	
II-0163		1	2.04	582	
II-0164		1	2.09	546	
II-0165		1	2.09	493	
II-0166		1	1.85	485	

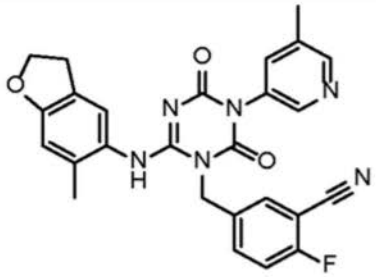
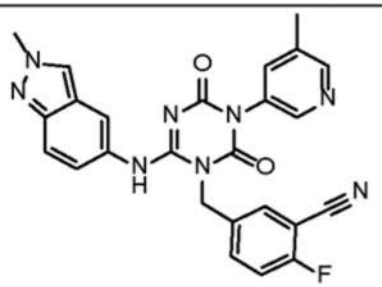
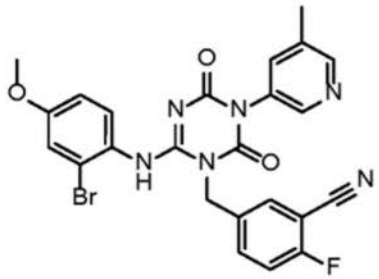
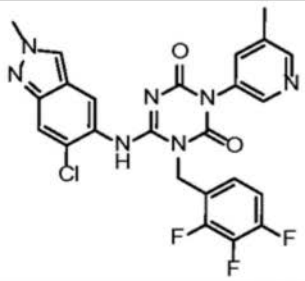
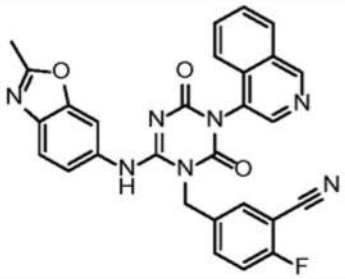
[1684] 【表86】

[1685]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0167		1	1.91	561	
II-0168		1	1.92	547	
II-0169		1	2.00	509	
II-0170		1	1.87	579	
II-0171		1	1.88	506.1	

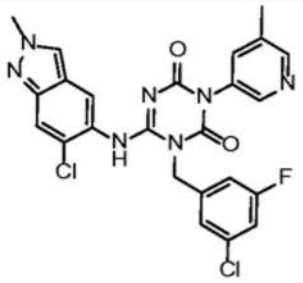
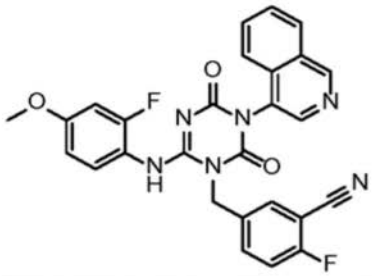
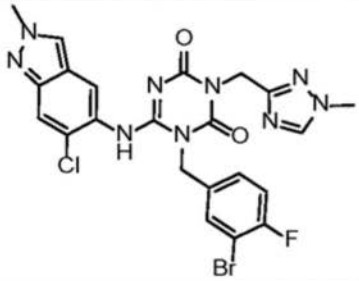
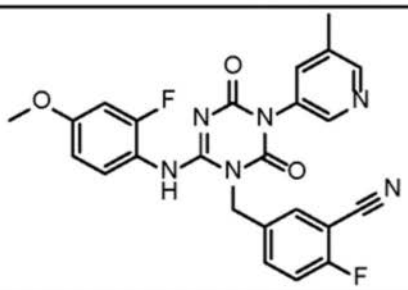
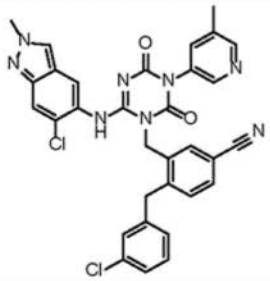
[1686] 【表87】

[1687]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0172		1	1.81	485	
II-0173		1	1.57	483	
II-0174		1	2.14	537	
II-0175		4	1.62	528	
II-0176		1	1.91	520	

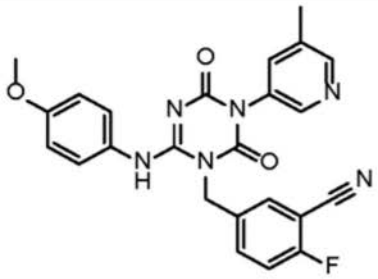
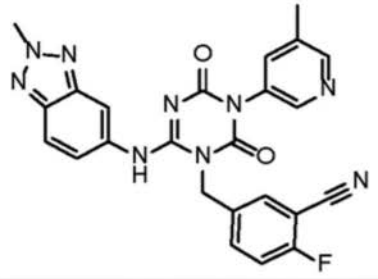
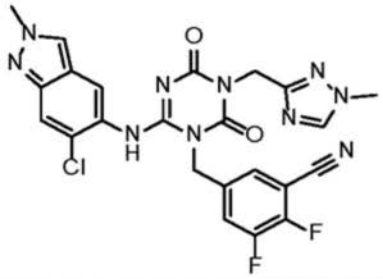
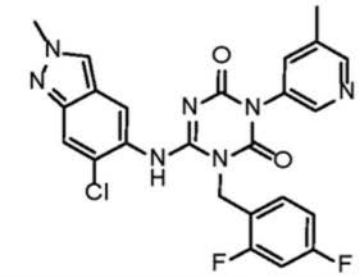
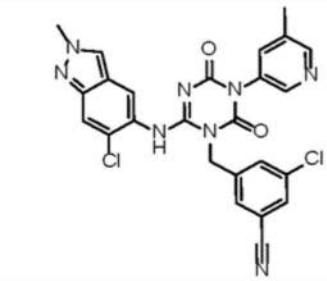
[1688] 【表88】

[1689]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0177		4	1.71	526	
II-0178		1	2.06	513	
II-0179		1	1.90	574	
II-0180		1	1.89	477	
II-0181		1	2.34	623	

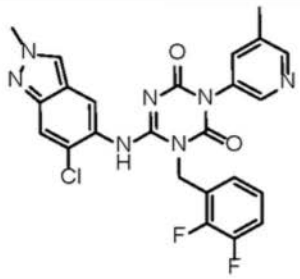
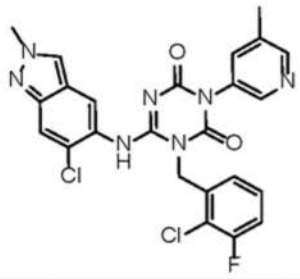
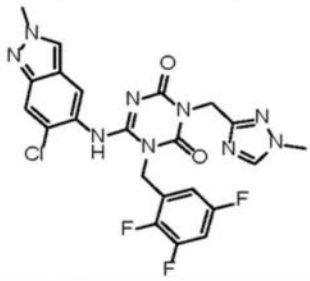
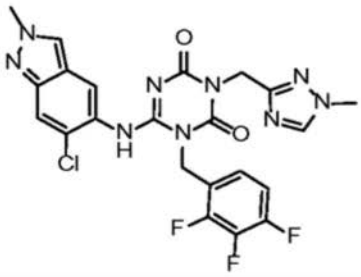
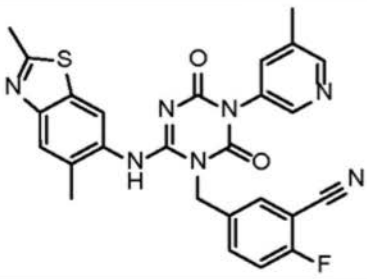
[1690] 【表89】

[1691]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0182		1	1.75	459	
II-0183		1	1.73	484	
II-0184		1	1.85	539	
II-0185		1	1.85	510.1	
II-0186		1	1.95	533	

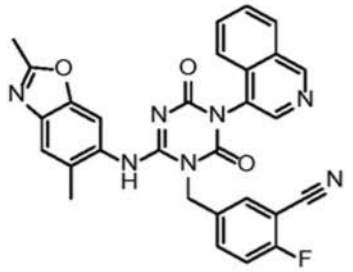
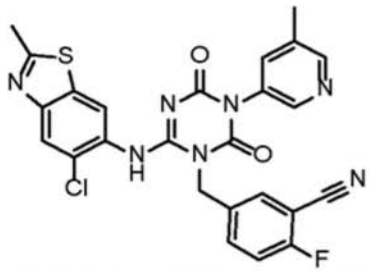
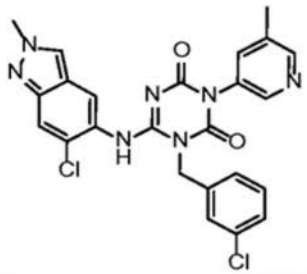
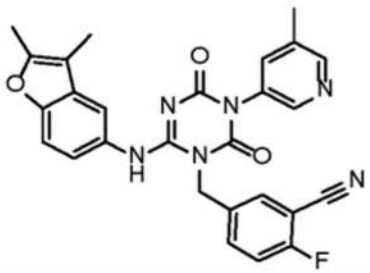
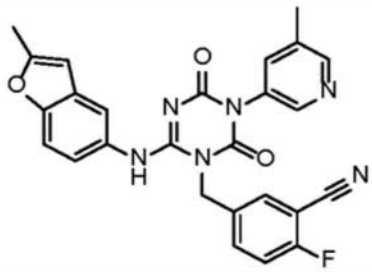
[1692] 【表90】

[1693]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0187		1	1.85	510.1	
II-0188		1	1.95	526.1	
II-0189		1	1.83	532	
II-0190		1	1.85	532	
II-0191		1	1.93	514	

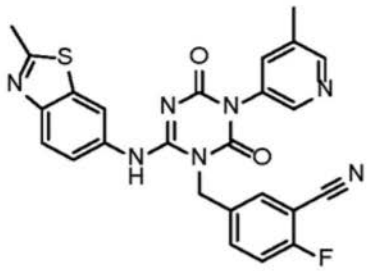
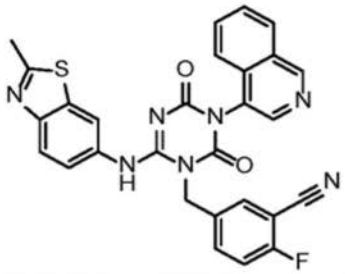
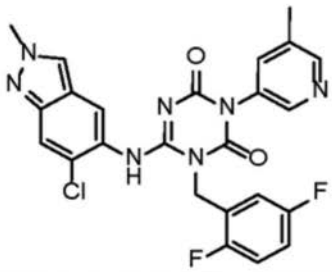
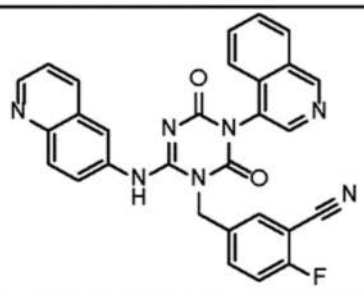
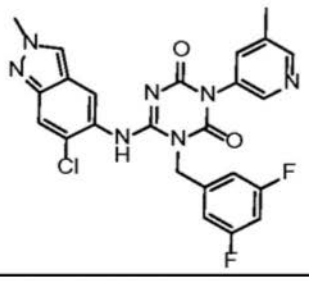
[1694] 【表91】

[1695]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0192		1	2.00	534	
II-0193		1	2.19	534	
II-0194		4	1.65	508	
II-0195		1	2.11	497	
II-0196		1	2.00	483	

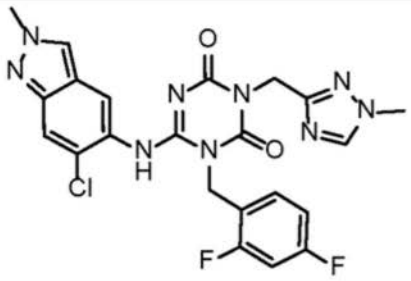
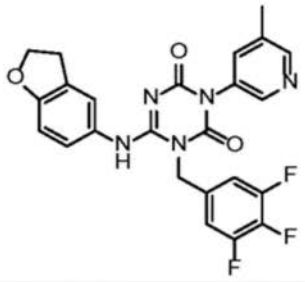
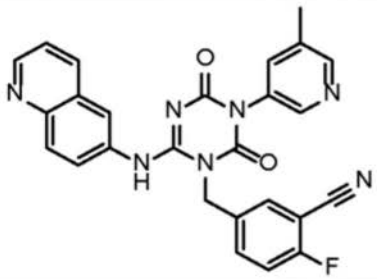
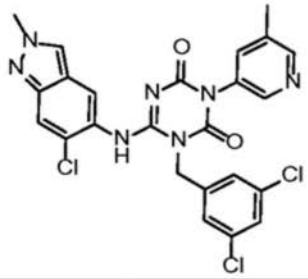
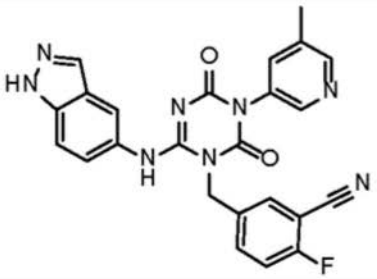
[1696] 【表92】

[1697]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0197		1	1.82	500	
II-0198		1	1.99	536	
II-0199		1	1.84	510.1	
II-0200		1	1.63	516	
II-0201		4	1.57	510	

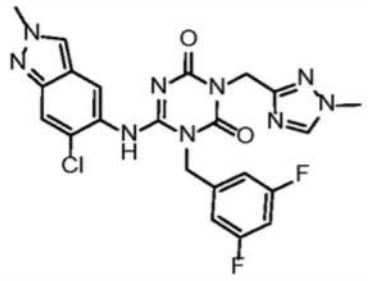
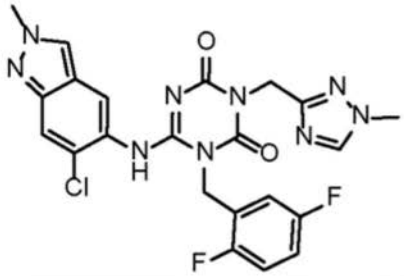
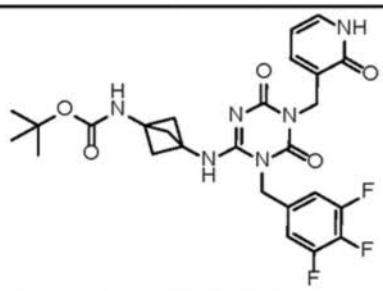
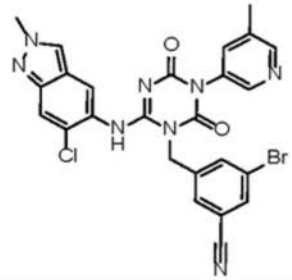
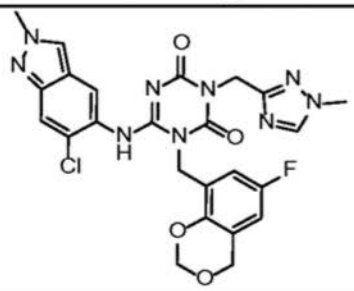
[1698] 【表93】

[1699]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0202		1	1.75	514	
II-0203		1	1.99	482	
II-0204		1	1.47	480	
II-0205		1	2.20	542	
II-0206		1	1.56	469	

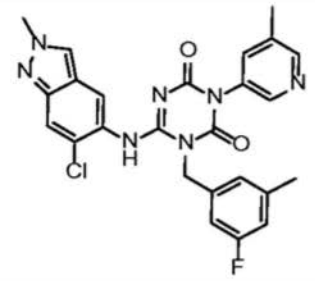
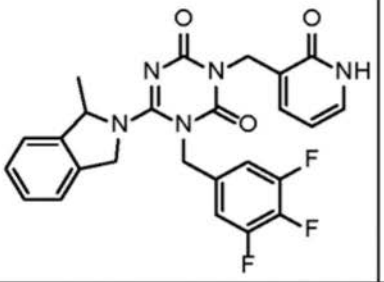
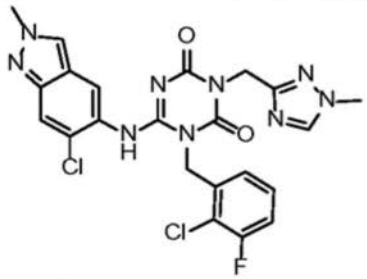
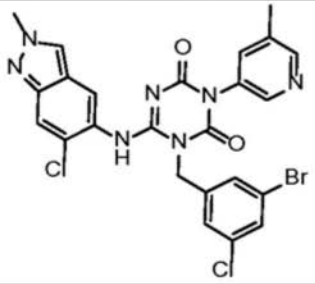
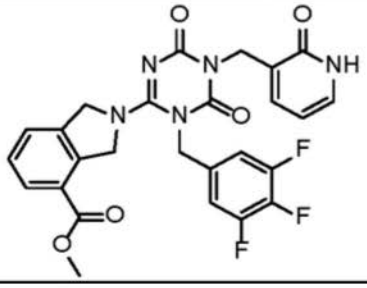
[1700] 【表94】

[1701]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0207		1	1.78	514	
II-0208		1	1.73	514	
II-0209		1	1.94	561	
II-0210		1	1.98	577	
II-0211		1	1.63	554	

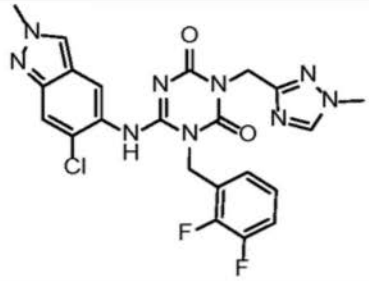
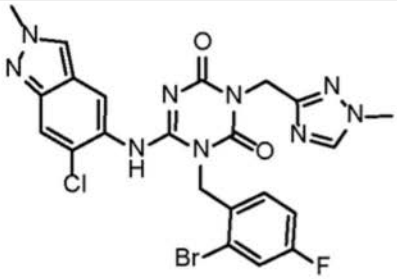
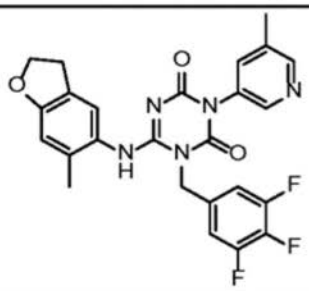
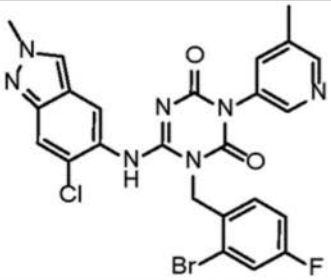
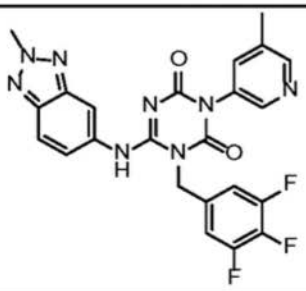
[1702] 【表95】

[1703]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0212		4	1.67	506	
II-0213		1	2.13	496	
II-0214		1	1.84	530	
II-0215		1	2.24	586	
II-0216		1	2.01	540	

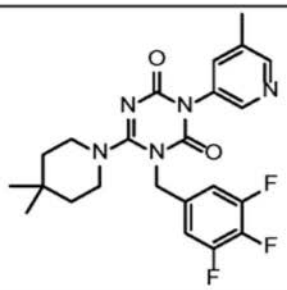
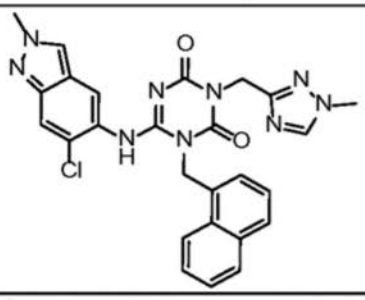
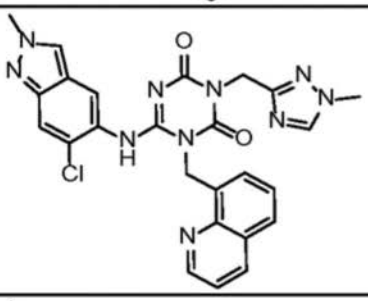
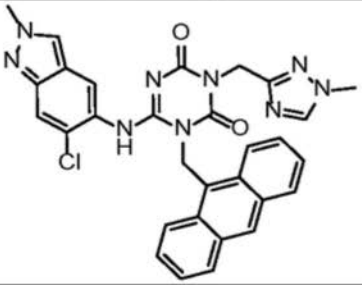
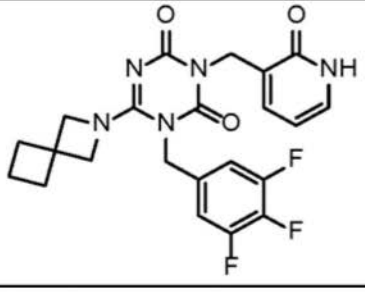
[1704] 【表96】

[1705]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0217		1	1.75	514	
II-0218		1	1.90	574	
II-0219		1	2.06	496	
II-0220		1	2.02	570	
II-0221		1	1.99	495	

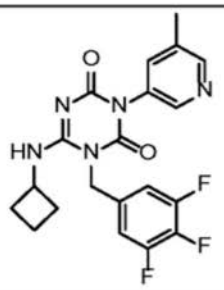
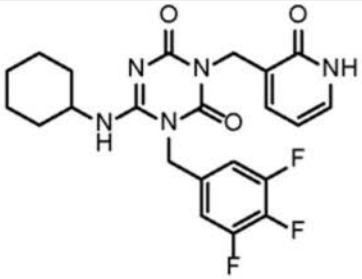
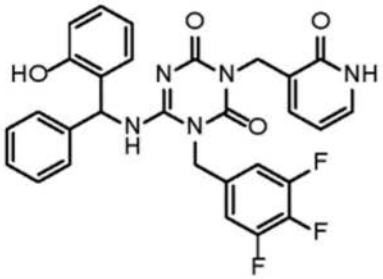
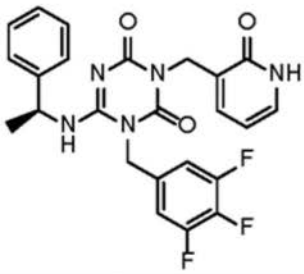
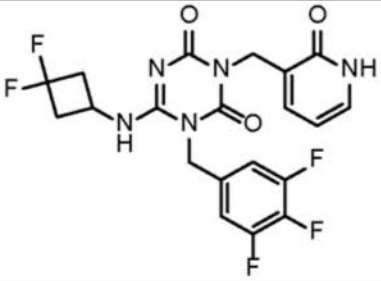
[1706] 【表97】

[1707]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0222		1	2.24	460	
II-0223		1	1.84	528	
II-0224		1	1.68	529	
II-0225		1	2.22	578	
II-0226		1	1.92	460	

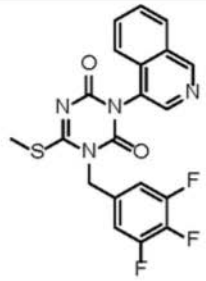
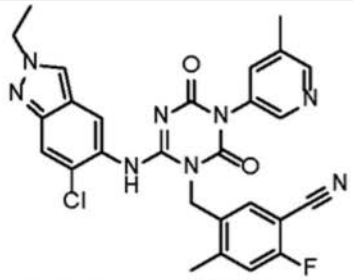
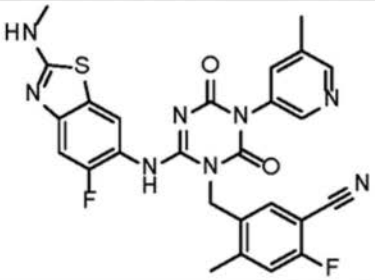
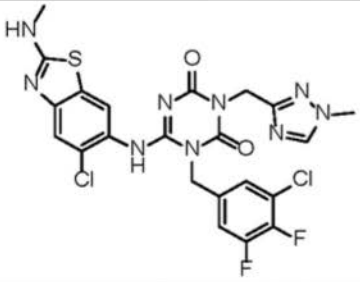
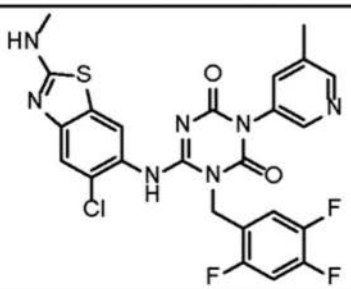
[1708] 【表98】

[1709]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0227		1	1.85	418	
II-0228		1	1.96	462	
II-0229		1	2.03	562	
II-0230		1	1.94	484	
II-0231		1	1.79	470	

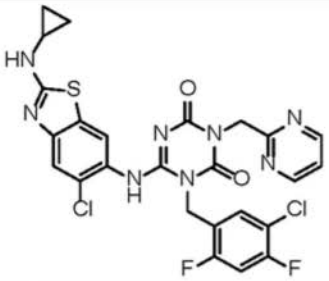
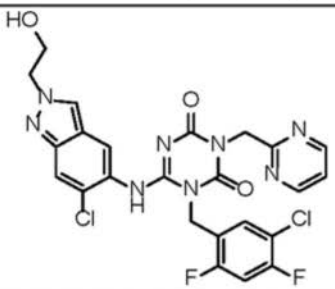
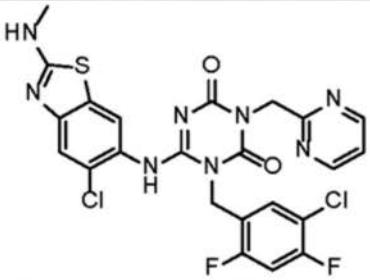
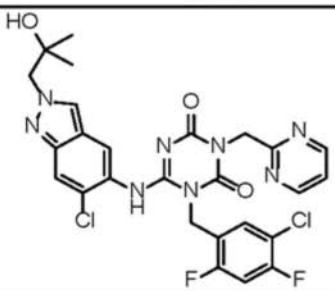
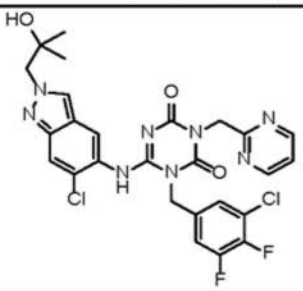
[1710] 【表99】

[1711]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0232		1	1.98	431	
II-0233		3	1.79	545	
II-0234		3	1.60	547	
II-0235		3	1.80	581	
II-0236		3	1.88	560	

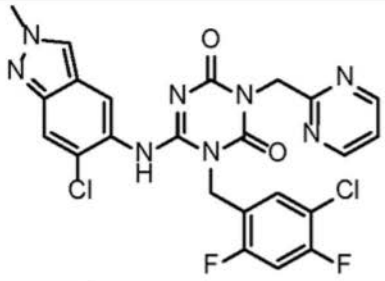
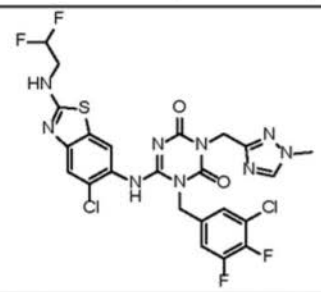
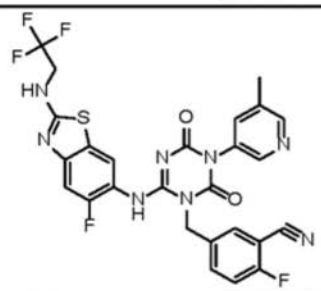
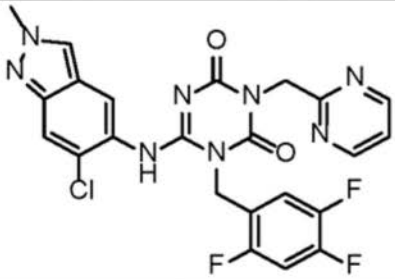
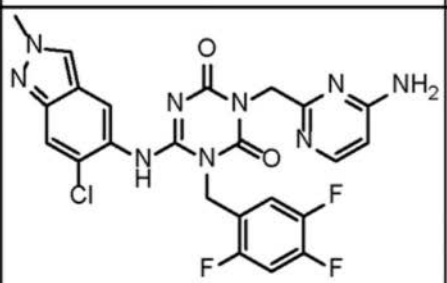
[1712] 【表100】

[1713]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0237		3	2.08	604	
II-0238		3	1.72	576	
II-0239		3	1.90	578	
II-0240		3	1.88	604	
II-0241		3	1.95	604	

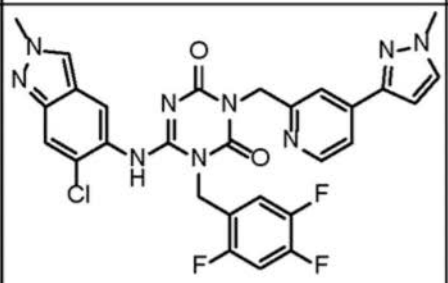
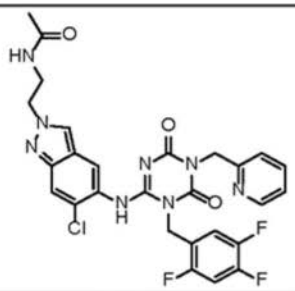
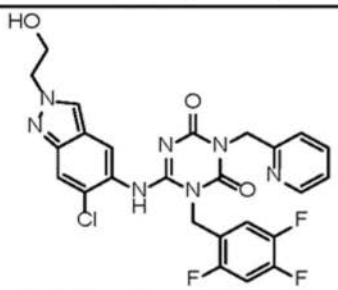
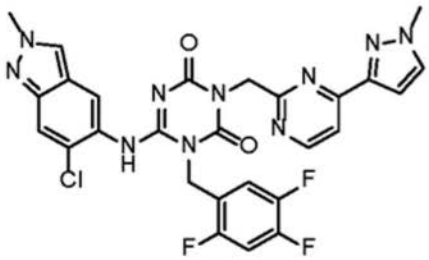
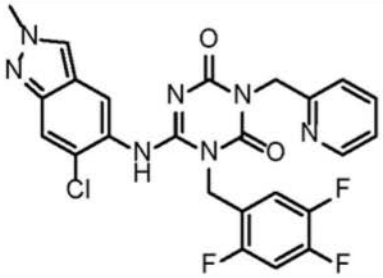
[1714] 【表101】

[1715]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0242		3	1.86	546	
II-0243		3	2.07	631	
II-0244		3	1.90	601	
II-0245		3	1.78	529	
II-0246		3	1.30	544	

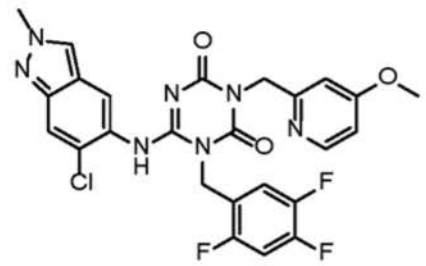
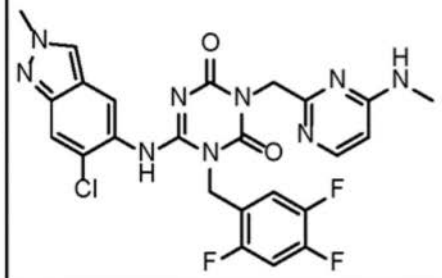
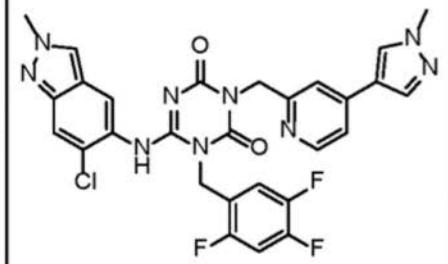
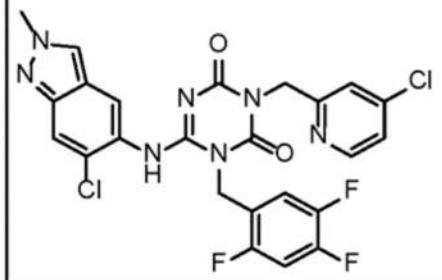
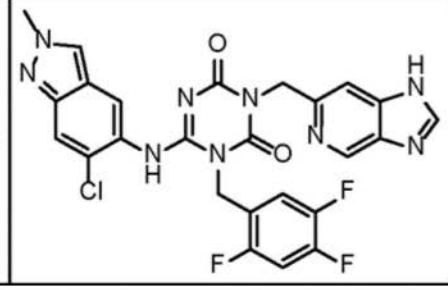
[1716] 【表102】

[1717]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0247		3	1.73	608	
II-0248		3	1.63	599	
II-0249		3	1.64	558	
II-0250		3	1.88	609	
II-0251		3	1.78	528	

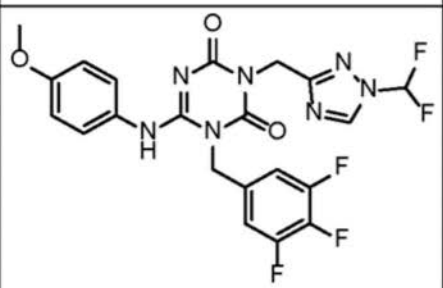
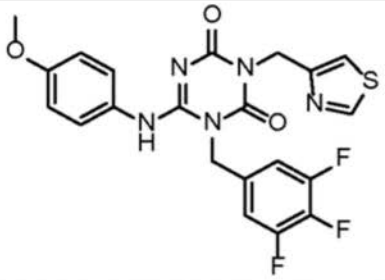
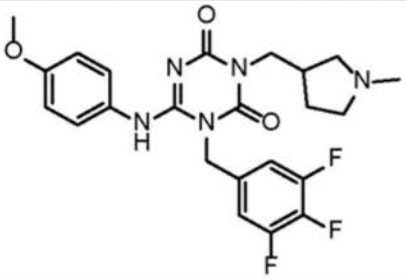
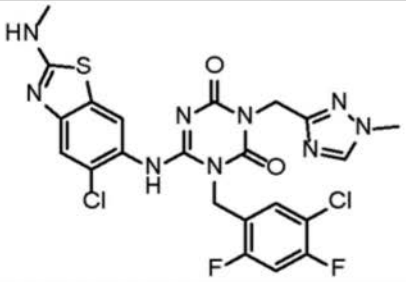
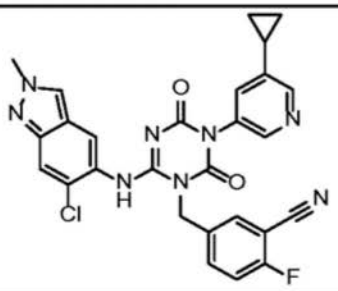
[1718] 【表103】

[1719]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0252		3	1.44	558	
II-0253		3	1.33	558	
II-0254		3	1.54	608	
II-0255		3	2.10	563	
II-0256		3	1.47	568	

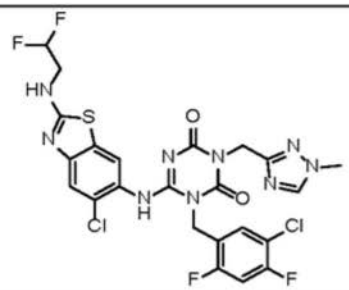
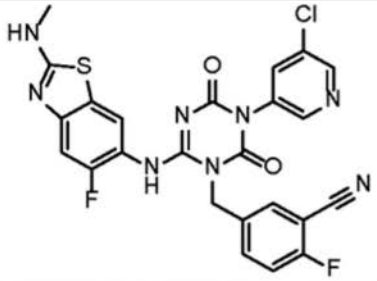
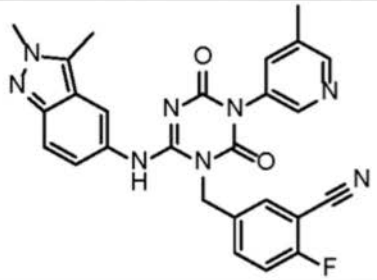
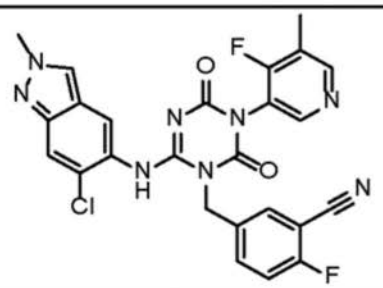
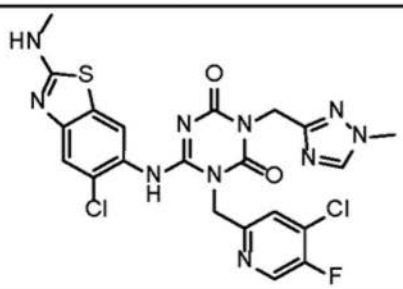
[1720] 【表104】

[1721]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0257		3	1.85	510	
II-0258		5	1.91	476	
II-0259		3	1.28	476	
II-0260		1	1.81	580	
II-0261		1	2.01	543.1	

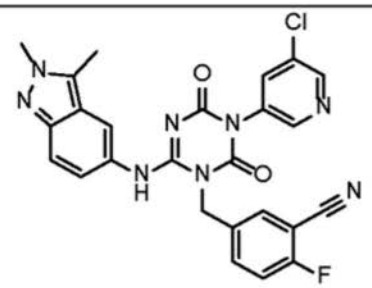
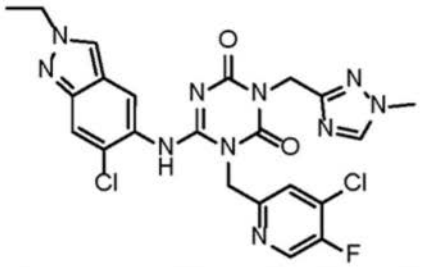
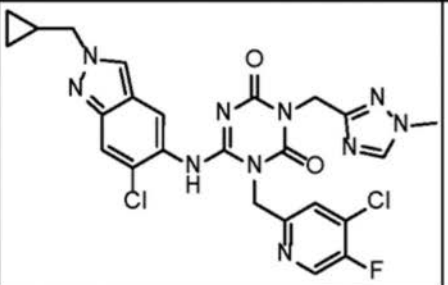
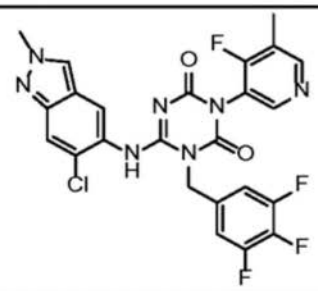
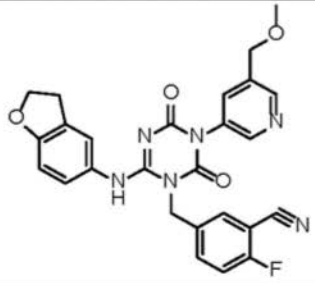
[1722] 【表105】

[1723]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0262		1	2.11	630	
II-0263		1	1.88	553	
II-0264		1	1.59	497.2	
II-0265		1	1.88	535.1	
II-0266		1	1.57	563.1	

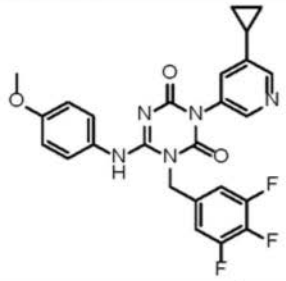
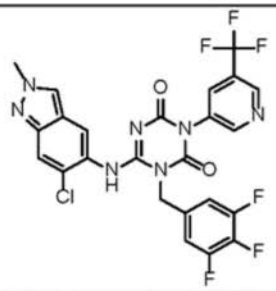
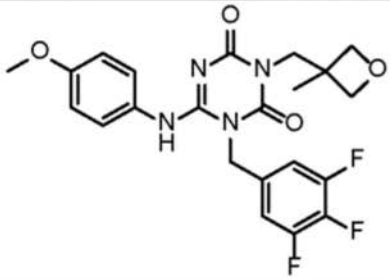
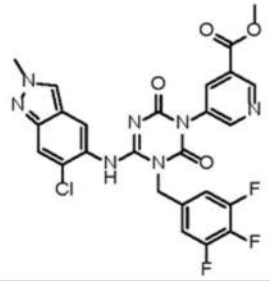
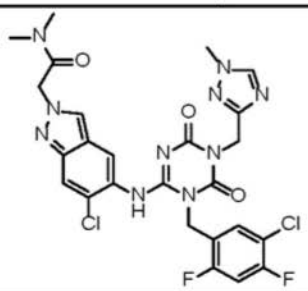
[1724] 【表106】

[1725]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0267		1	1.81	517.2	
II-0268		1	1.70	545.1	
II-0269		1	1.83	571	
II-0270		1	2.05	546.2	
II-0271		1	1.76	501.2	

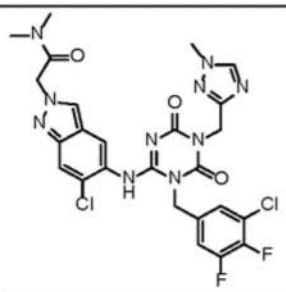
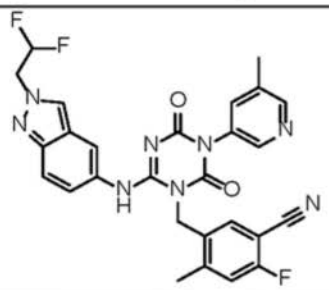
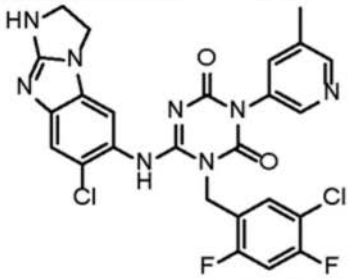
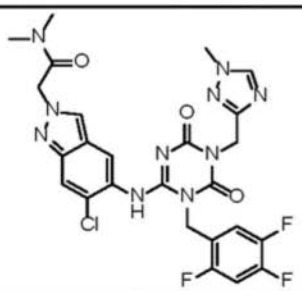
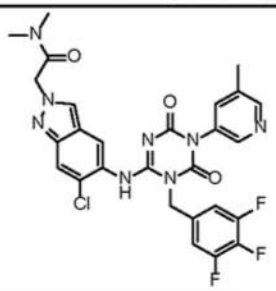
[1726] 【表107】

[1727]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0272		1	2.03	496.2	
II-0273		1	2.26	582.1	
II-0274		1	2.19	463	
II-0275		1	1.98	572	
II-0276		1	1.67	619.4	

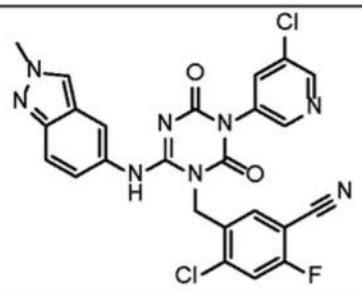
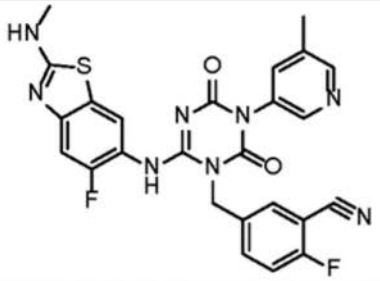
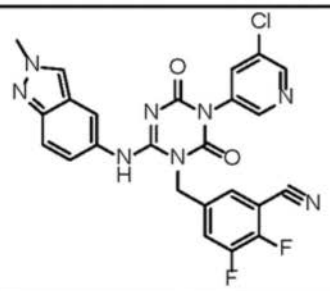
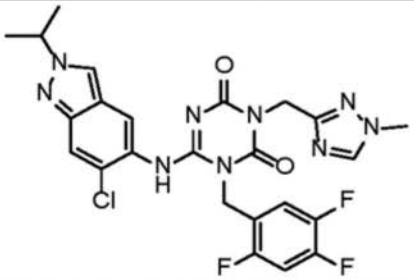
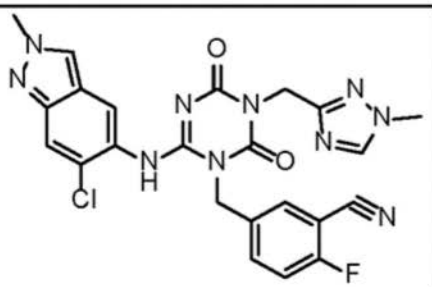
[1728] 【表108】

[1729]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0277		1	1.74	619.4	
II-0278		1	1.64	546.5	
II-0279		1	1.61	571.3	
II-0280		1	1.58	603.4	
II-0281		4	1.80	599	

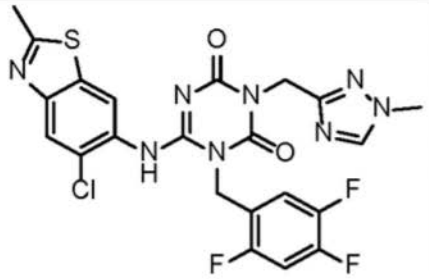
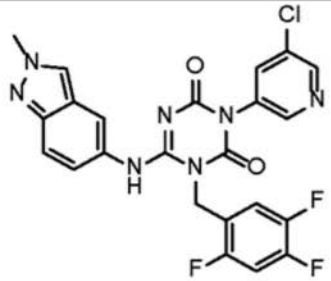
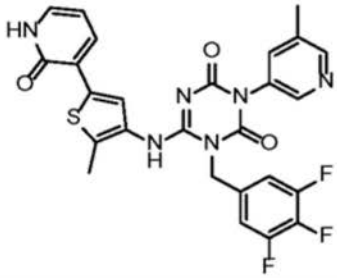
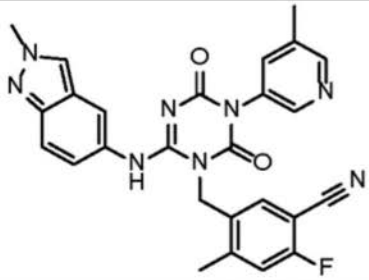
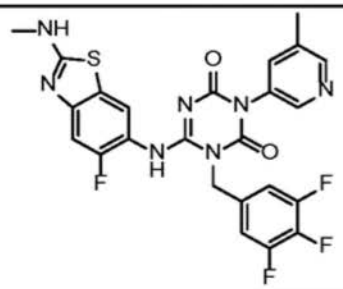
[1730] 【表109】

[1731]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0282		1	1.82	537.3	
II-0283		1	1.57	533	
II-0284		1	1.77	521.3	
II-0285		1	1.88	560.4	
II-0286		1	1.51	521.3	

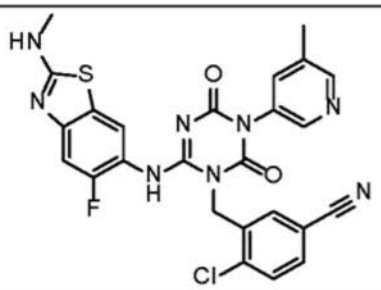
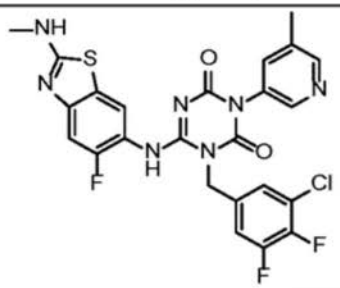
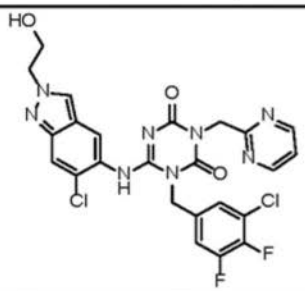
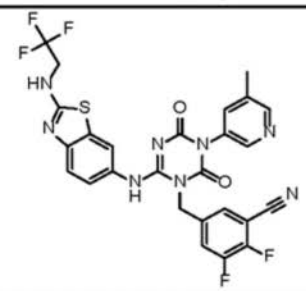
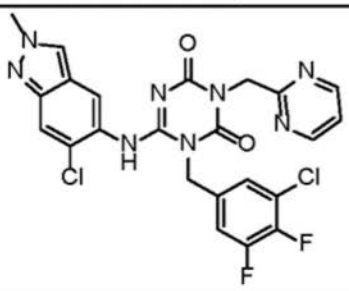
[1732] 【表110】

[1733]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0287		1	1.98	549	
II-0288		1	1.77	514.3	
II-0289		1	1.71	553.3	
II-0290		1	1.46	497.4	
II-0291		1	1.77	544.2	

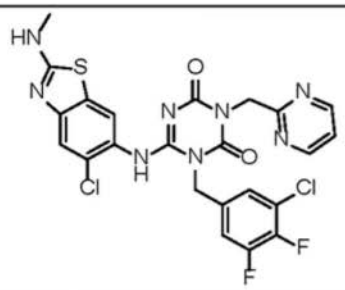
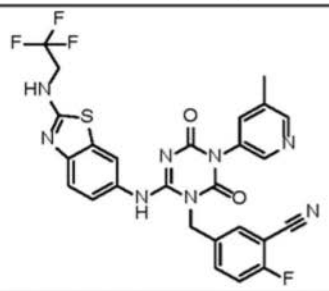
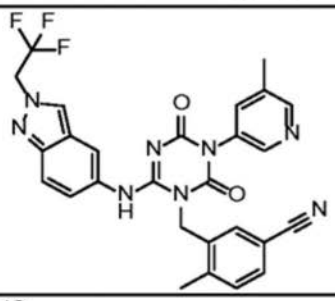
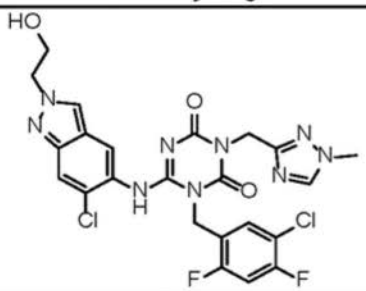
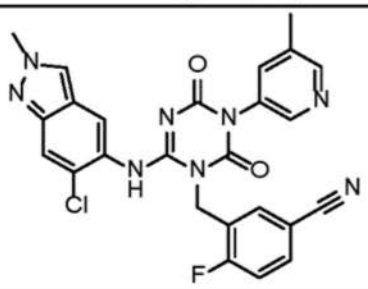
[1734] 【表111】

[1735]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0292		3	1.62	549	
II-0293		1	1.92	560	
II-0294		3	1.79	575	
II-0295		1	1.98	601	
II-0296		1	2.00	545	

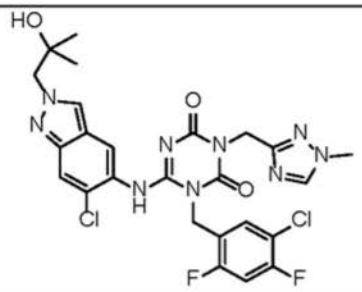
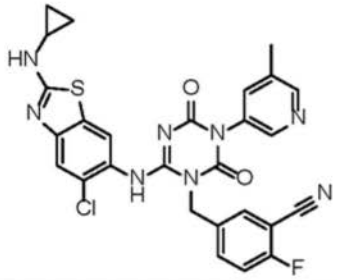
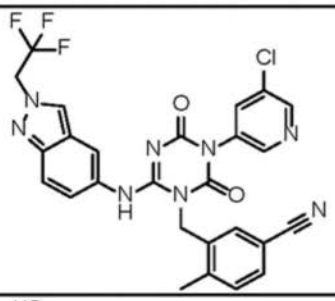
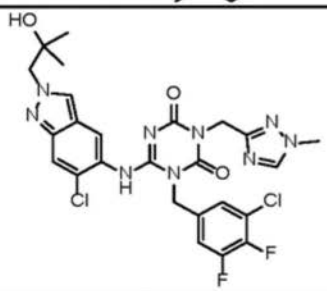
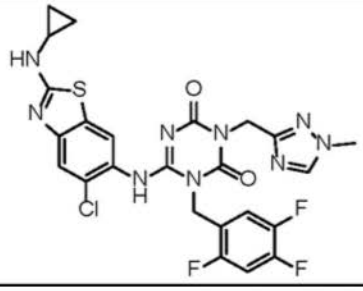
[1736] 【表112】

[1737]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0297		3	1.98	577	
II-0298		1	1.89	583	
II-0299		2	1.81	547.2	
II-0300		2	1.78	578.1	
II-0301		2	1.74	517.2	

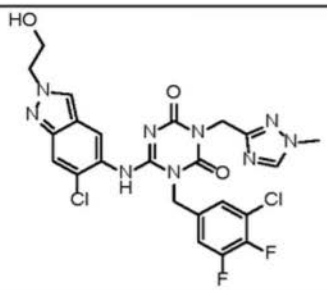
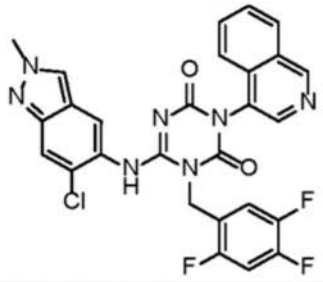
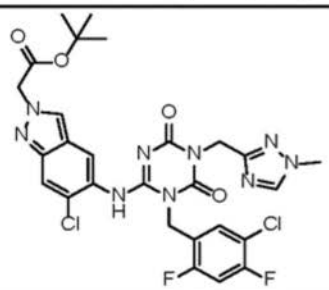
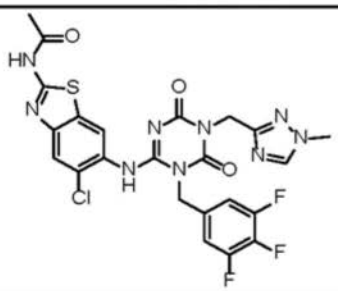
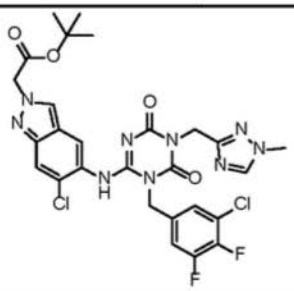
[1738] 【表113】

[1739]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0302		2	1.91	606.2	
II-0303		2	1.95	575.1	
II-0304		2	2.00	567.2	
II-0305		2	1.97	606.2	
II-0306		2	1.94	590.1	

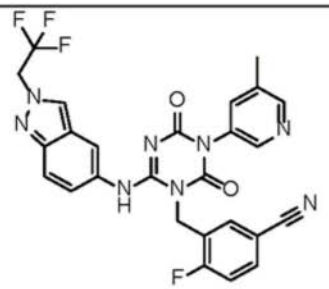
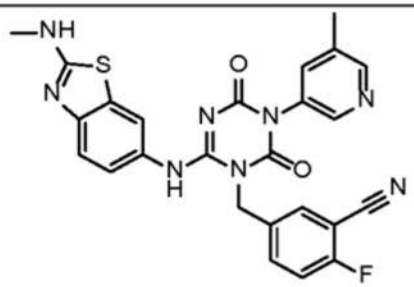
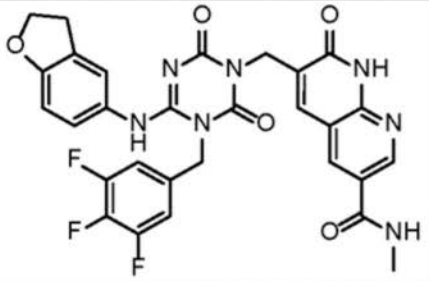
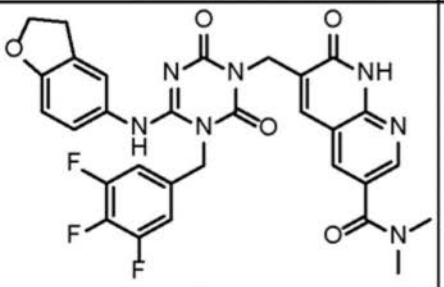
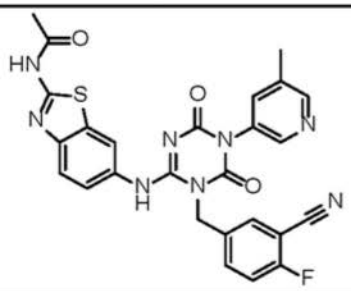
[1740] 【表114】

[1741]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0307		2	1.84	578.1	
II-0308		2	2.01	564.2	
II-0309		2	2.21	648.2	
II-0310		2	1.94	592.1	
II-0311		2	2.26	648.2	

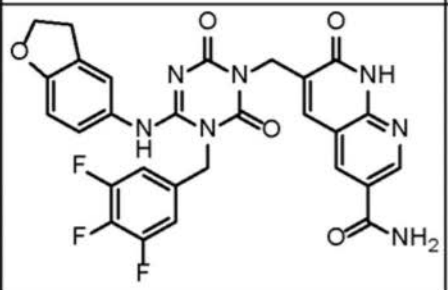
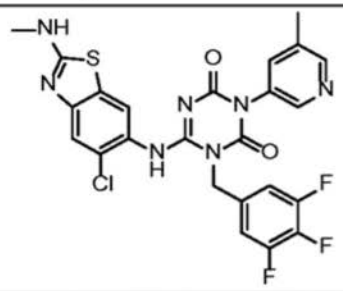
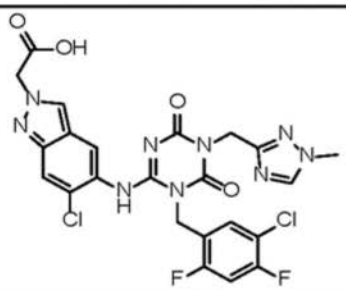
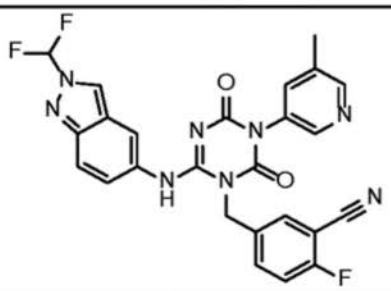
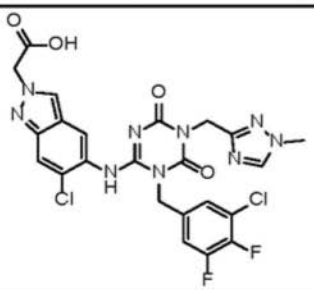
[1742] 【表115】

[1743]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0312		2	1.78	551.2	
II-0313		2	1.50	515.2	
II-0314		2	1.81	606.2	
II-0315		2	1.84	620.3	
II-0316		1	1.76	543.1	

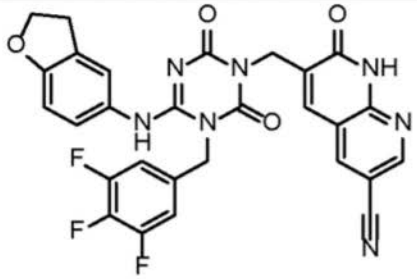
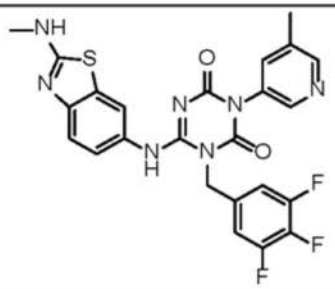
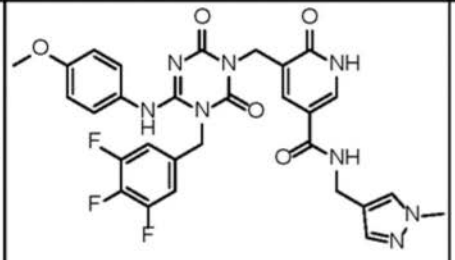
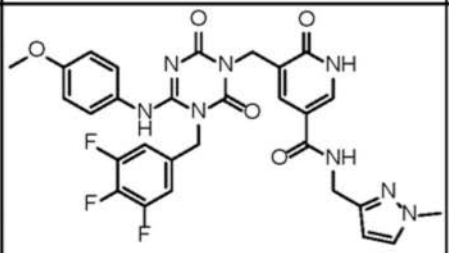
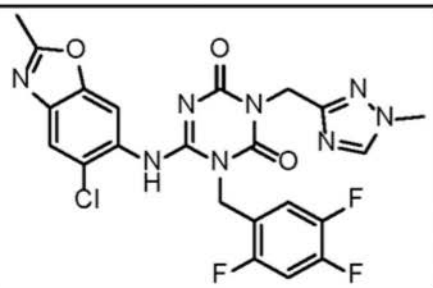
[1744] 【表116】

[1745]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0317		2	1.75	592.2	
II-0318		2	1.99	560.2	
II-0319		2	1.87	592.1	
II-0320		2	1.81	519.2	
II-0321		2	1.92	592.1	

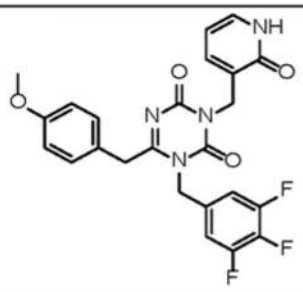
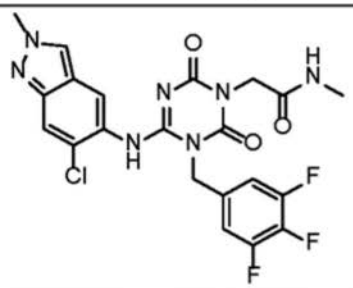
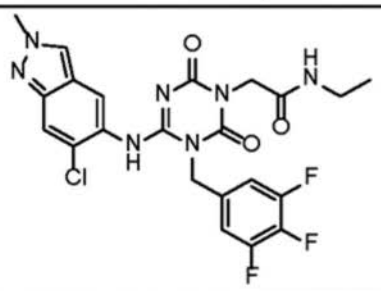
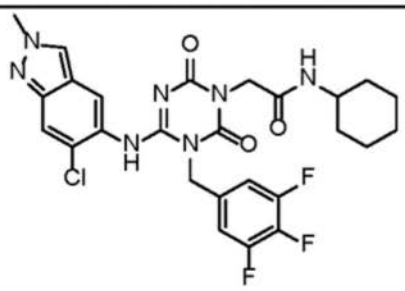
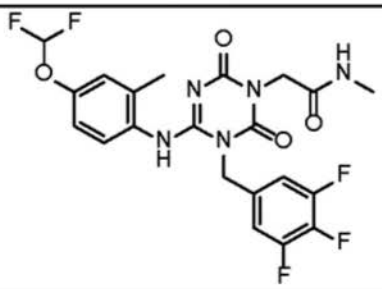
[1746] 【表117】

[1747]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0322		2	1.96	574.2	
II-0323		2	1.67	526.2	
II-0324		2	1.77	623.3	
II-0325		2	1.80	623.3	
II-0326		2	1.97	533.2	

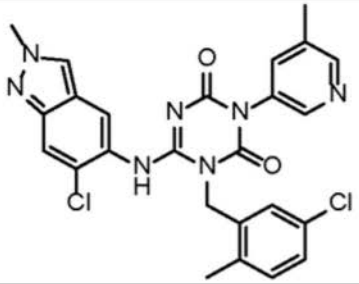
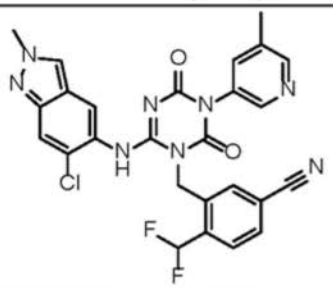
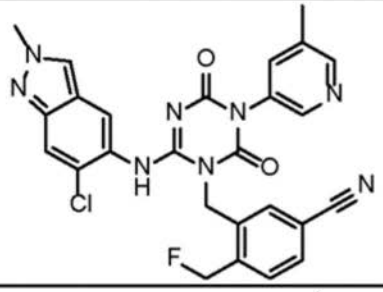
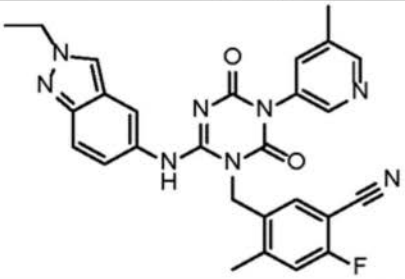
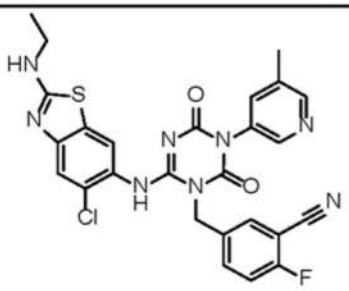
[1748] 【表118】

[1749]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0327		1	1.92	485	
II-0328		1	1.85	508.1	
II-0329		1	1.98	522	
II-0330		1	2.29	576.2	
II-0331			2.13	500	

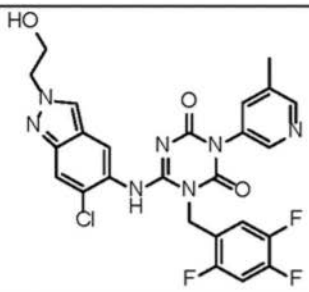
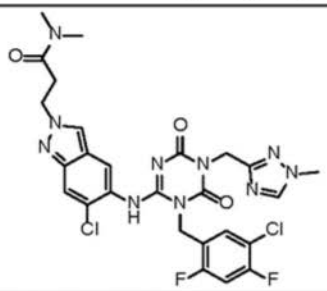
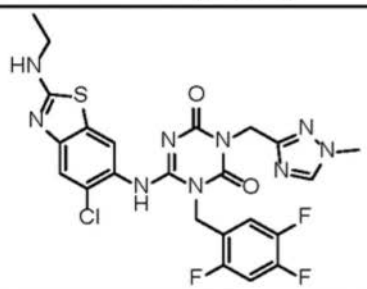
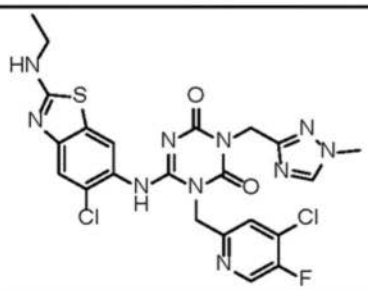
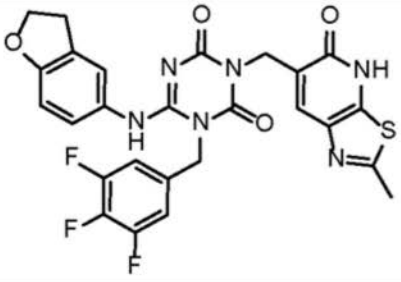
[1750] 【表119】

[1751]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0332		3	2.04	522	
II-0333		1	1.84	549	
II-0334		1	1.72	531	
II-0335		1	1.66	511	
II-0336		1	1.75	563	

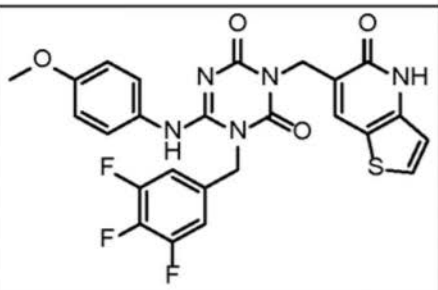
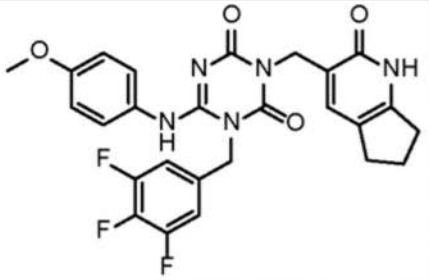
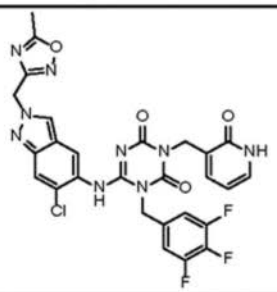
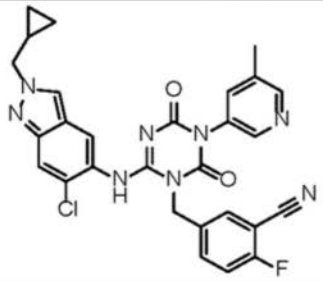
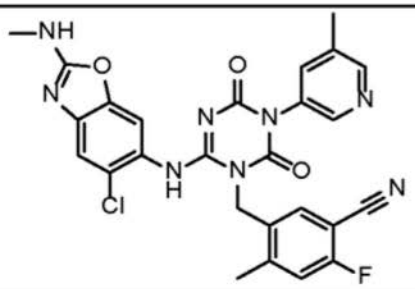
[1752] 【表120】

[1753]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0337		1	1.74	558	
II-0338		1	1.78	633	
II-0339		1	1.73	578	
II-0340		1	1.65	577	
II-0341		1	1.90	569	

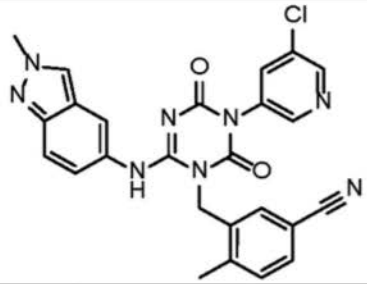
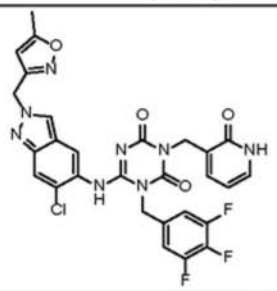
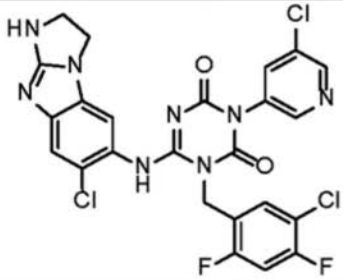
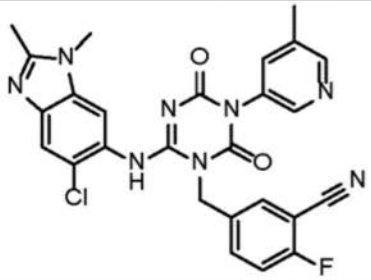
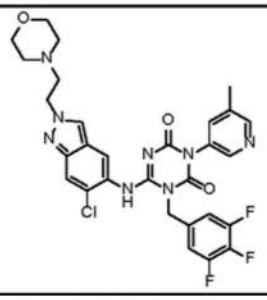
[1754] 【表121】

[1755]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0342		1	2.04	542	
II-0343		1	2.03	526.1	
II-0344		1	1.83	626.3	
II-0345		1	2.16	557.4	
II-0346		1	1.74	547.3	

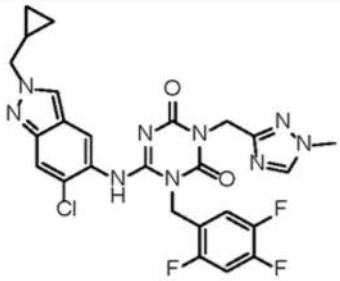
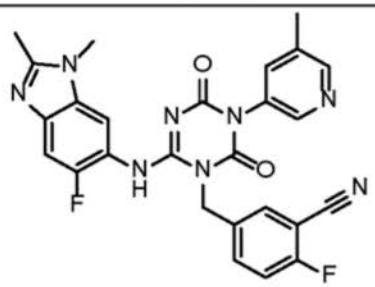
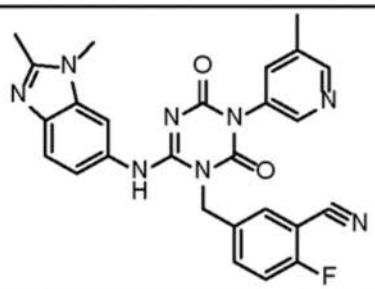
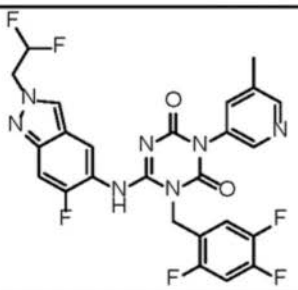
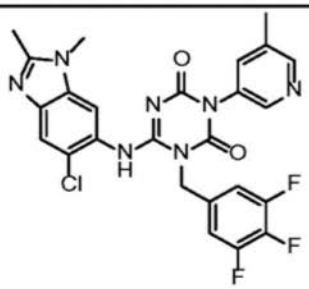
[1756] 【表122】

[1757]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0347		1	1.62	499.3	
II-0348		1	1.93	625	
II-0349		1	1.85	589.2	
II-0350		1	1.41	531.3	
II-0351		1	1.64	627.4	

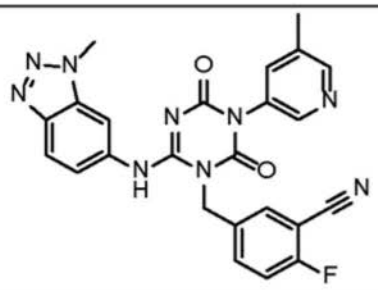
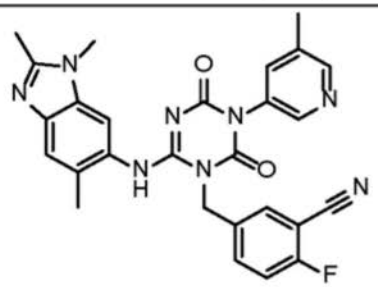
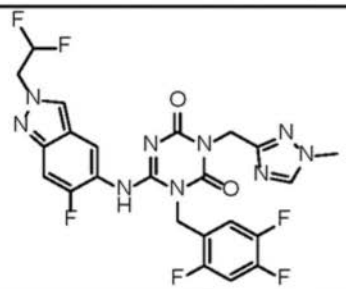
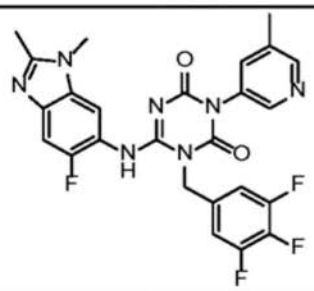
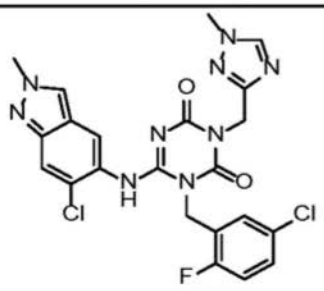
[1758] 【表123】

[1759]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0352		1	2.16	572.4	
II-0353		1	1.38	515.3	
II-0354		1	1.26	497.3	
II-0355		1	1.85	562.3	
II-0356		1	1.62	542.3	

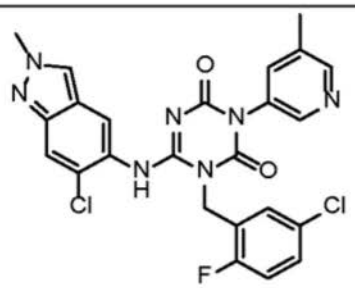
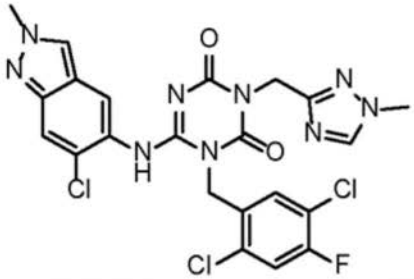
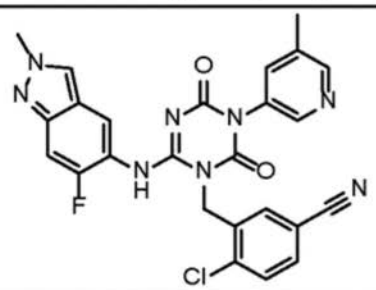
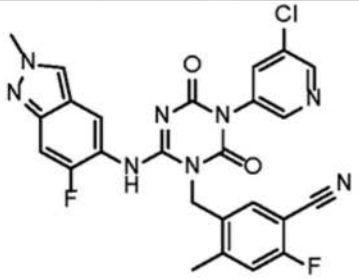
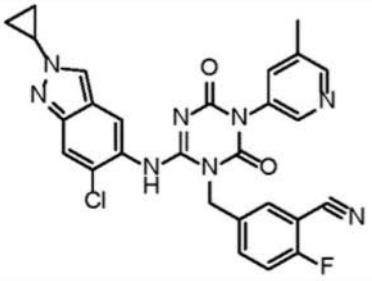
[1760] 【表124】

[1761]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0357		1	1.65	484.4	
II-0358		1	1.36	511.4	
II-0359		1	1.71	566.3	
II-0360		1	1.49	526.3	
II-0361		1	2.14	530.2	

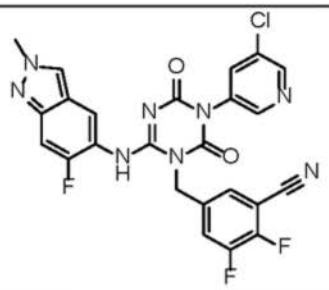
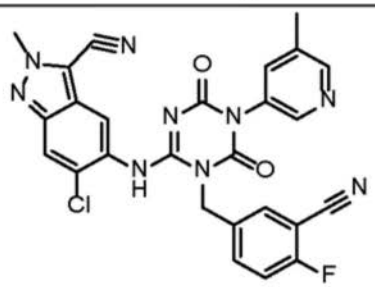
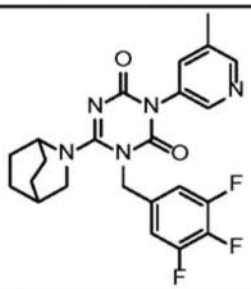
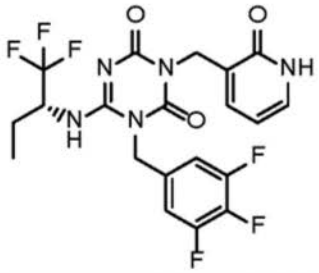
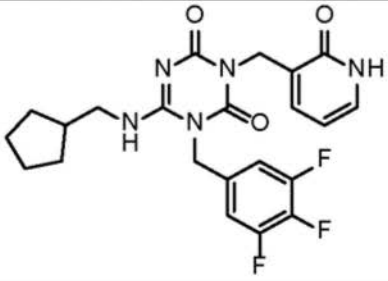
[1762] 【表125】

[1763]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0362		1	2.27	528.2	
II-0363		3	2.08	565	
II-0364		1	1.60	517.4	
II-0365		1	1.82	535.4	
II-0366		1	1.83	543.4	

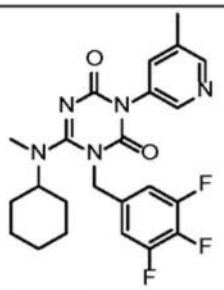
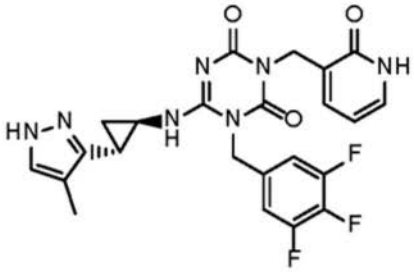
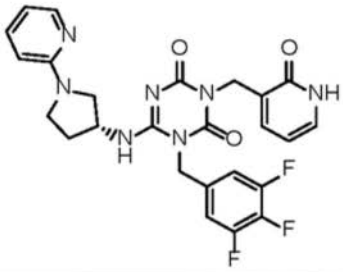
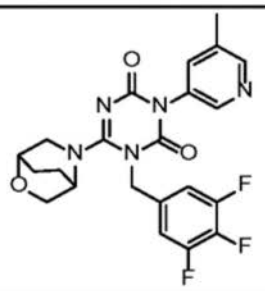
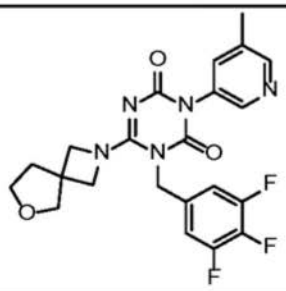
[1764] 【表126】

[1765]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0367		1	1.89	539.3	
II-0368		1	2.01	542.3	
II-0369		1	2.00	458	
II-0370		1	1.88	490.1	a
II-0371		1	1.91	462.1	

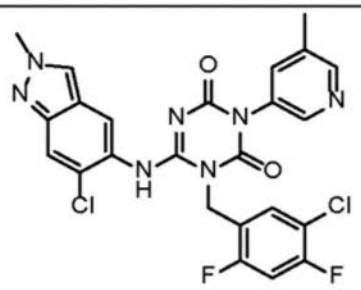
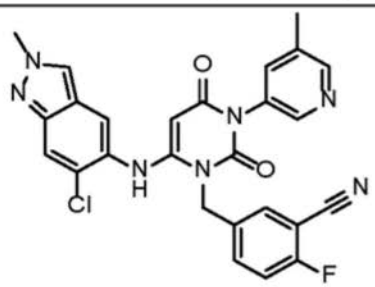
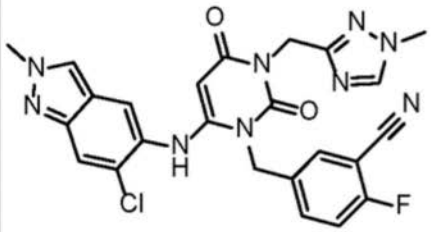
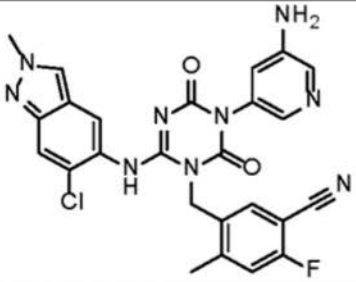
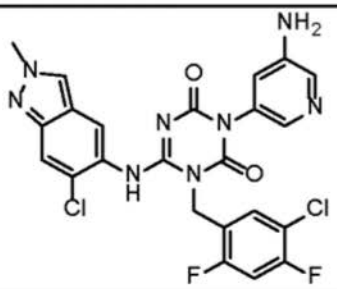
[1766] 【表127】

[1767]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0372		1	2.14	460	
II-0373		1	1.44	500.3	b
II-0374		1	1.09	526.4	a
II-0375		1	1.69	460	
II-0376		1	1.61	460	

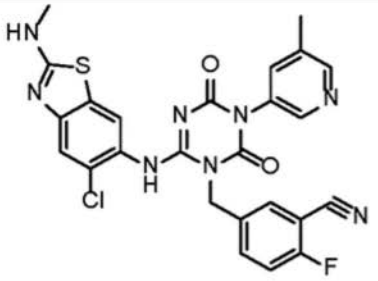
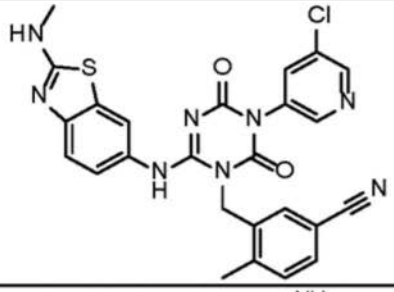
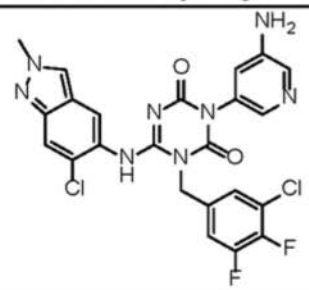
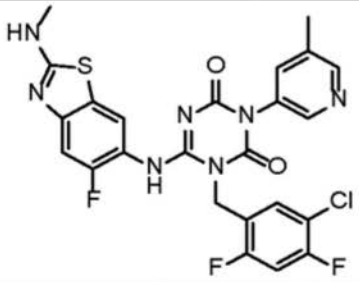
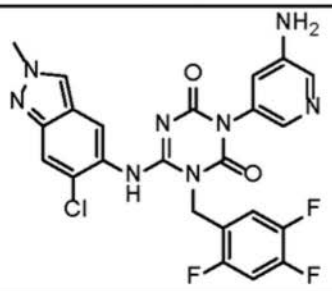
[1768] 【表128】

[1769]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0377		1	1.89	544	
II-0378		3	1.61	516	
II-0379		3	1.58	520	
II-0380		3	1.35	532	
II-0381		1	1.63	545	

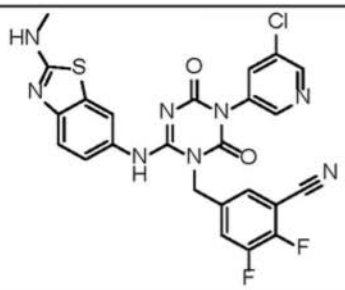
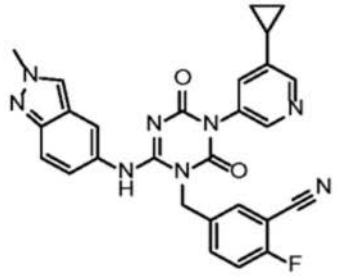
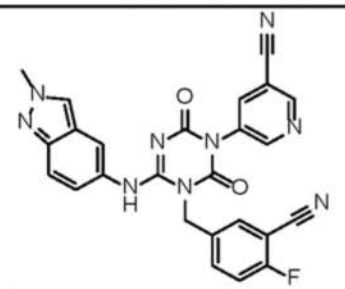
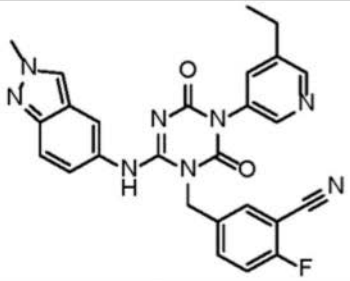
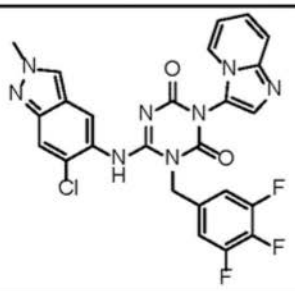
[1770] 【表129】

[1771]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0382		3	1.66	549	
II-0383		1	1.74	531	
II-0384		3	1.56	545	
II-0385		3	1.77	560	
II-0386		3	1.41	529	

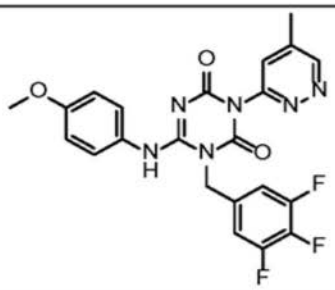
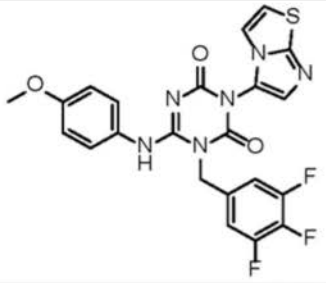
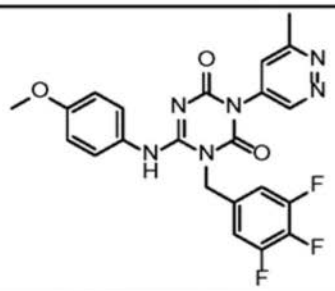
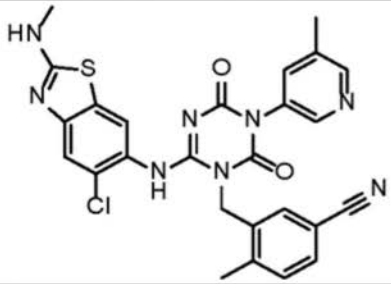
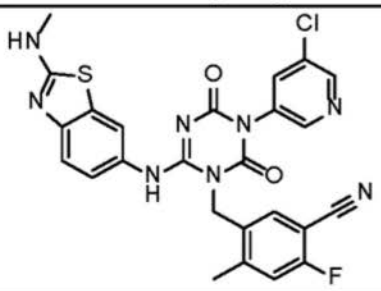
[1772] 【表130】

[1773]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0387		1	1.79	553	
II-0388		1	1.76	509	
II-0389		1	1.76	494	
II-0390		1	1.71	497	
II-0391		3	1.45	553	

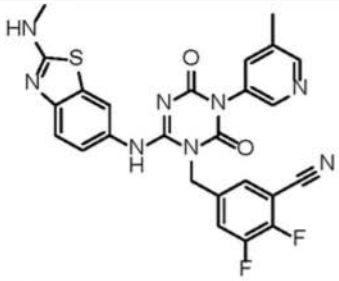
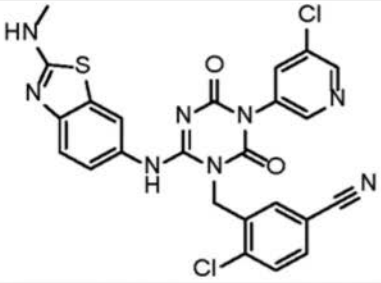
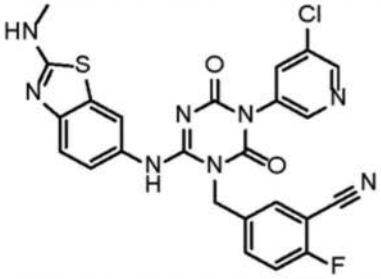
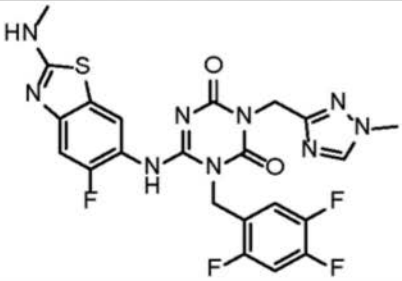
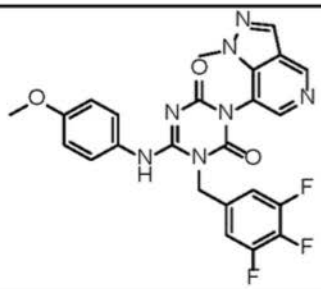
[1774] 【表131】

[1775]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0392		3	1.73	471	
II-0393		4	1.96	501	
II-0394		3	1.70	471	
II-0395		1	1.71	543	
II-0396		1	1.72	549	

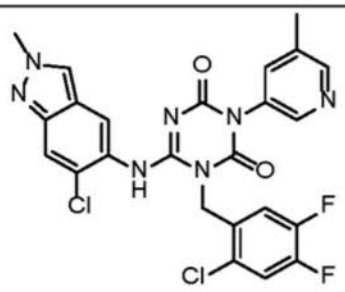
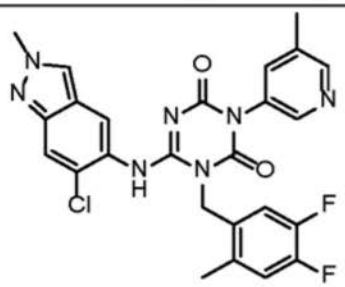
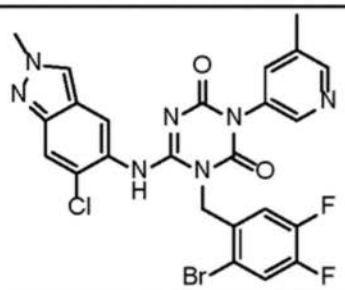
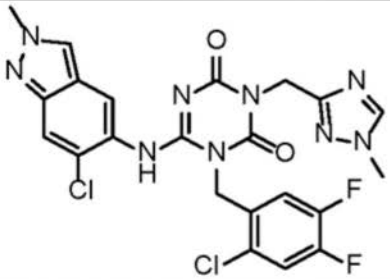
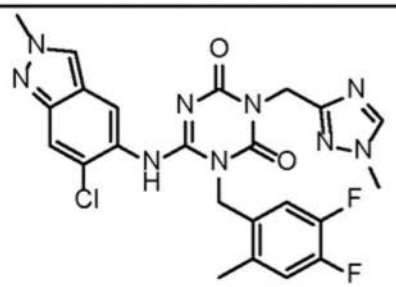
[1776] 【表132】

[1777]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0397		1	1.58	533	
II-0398		3	1.59	551	
II-0399		3	1.52	535	
II-0400		1	1.64	548	
II-0401		1	1.57	510	

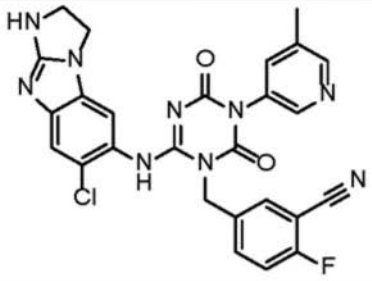
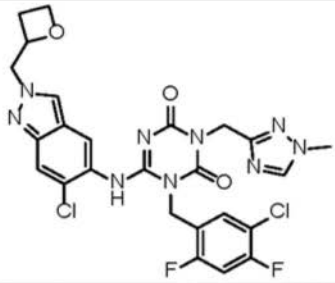
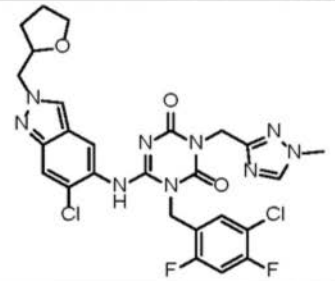
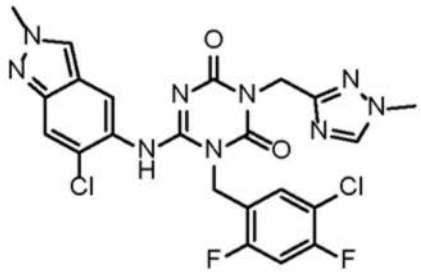
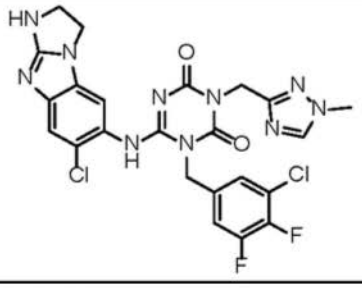
[1778] 【表133】

[1779]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0402		1	2.09	544	
II-0403		1	1.98	524.1	
II-0404		1	2.13	588	
II-0405		1	1.95	548	
II-0406		1	1.86	528	

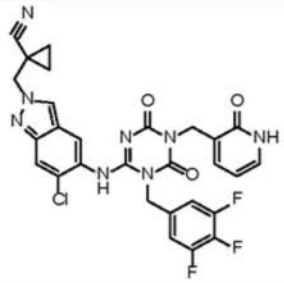
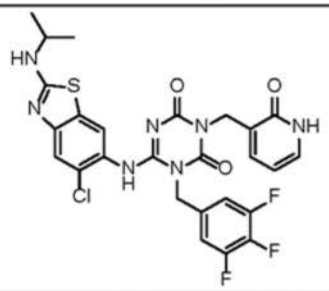
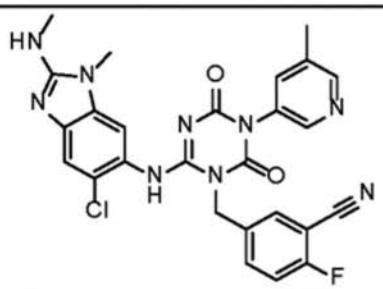
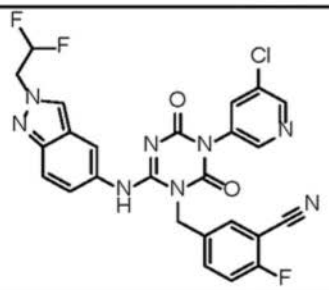
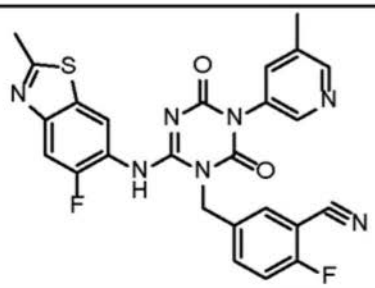
[1780] 【表134】

[1781]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0407		4	1.54	544.2	
II-0408		3	1.74	604.1	b
II-0409		3	1.87	618	b
II-0410		1	1.84	548	
II-0411		3	1.36	574.9	

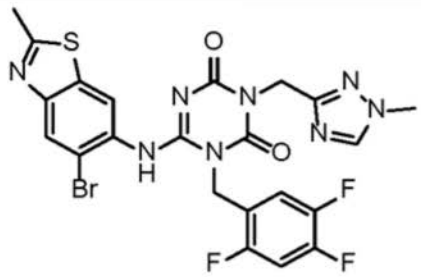
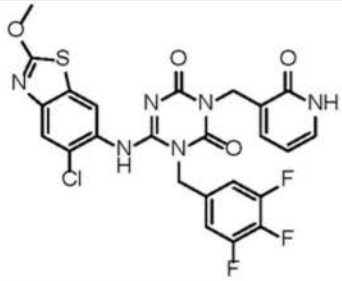
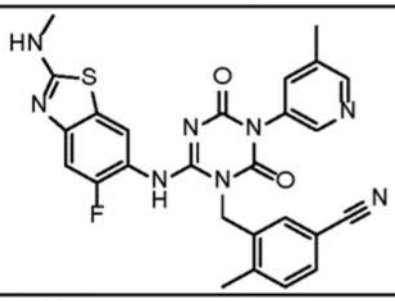
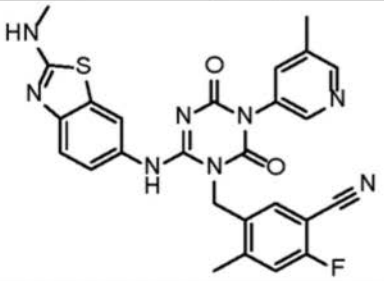
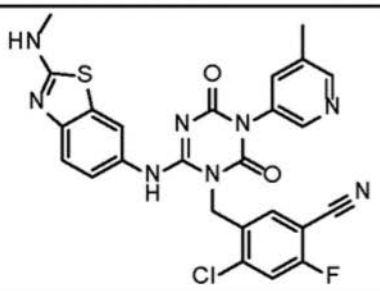
[1782] 【表135】

[1783]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0412		1	1.96	609	
II-0413		1	2.01	604.2	
II-0414		3	1.27	546	
II-0415		1	1.94	553	
II-0416		1	1.92	518.2	

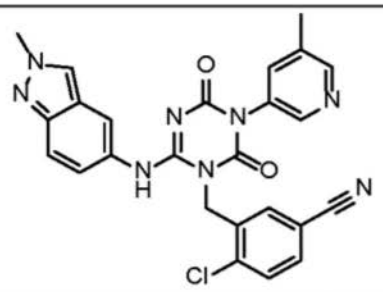
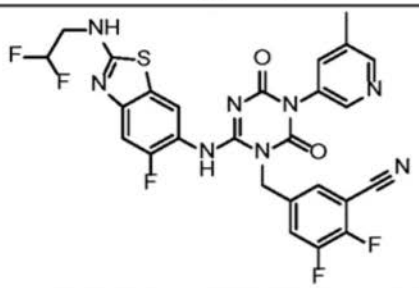
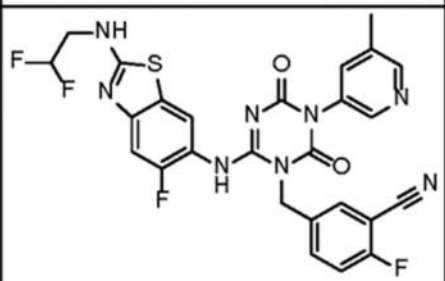
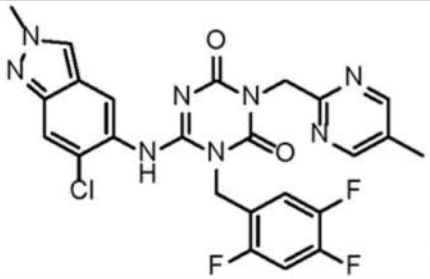
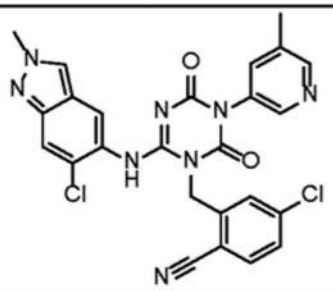
[1784] 【表136】

[1785]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0417		3	1.97	592.9	
II-0418		1	2.19	577	
II-0419		3	1.52	529	
II-0420		3	1.38	529	
II-0421		3	1.48	549	

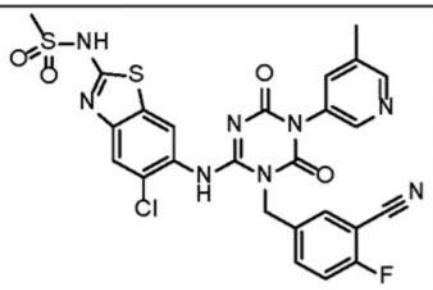
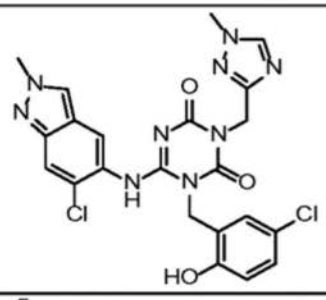
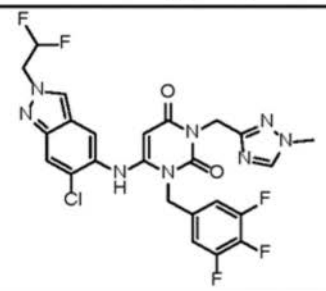
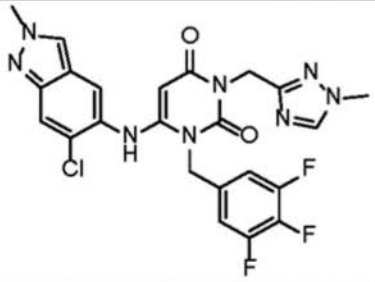
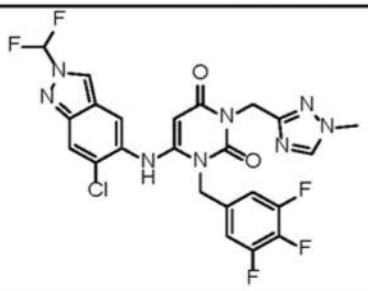
[1786] 【表137】

[1787]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0422		3	1.45	499	
II-0423		3	1.90	601	
II-0424		3	1.78	583	
II-0425		1	1.99	543	
II-0426		1	2.30	533	

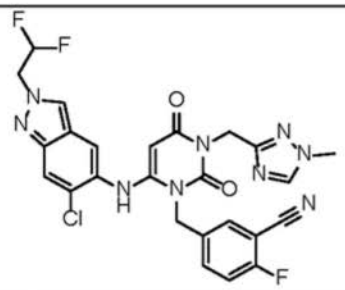
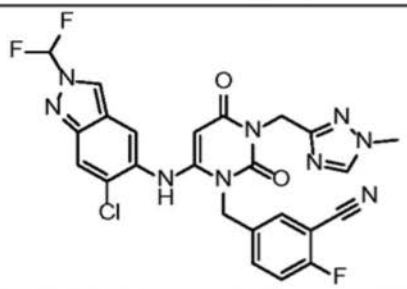
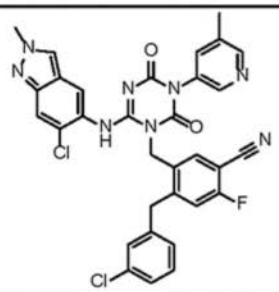
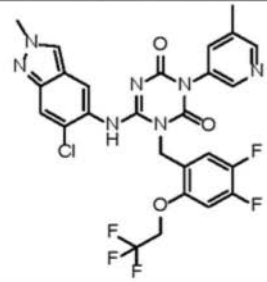
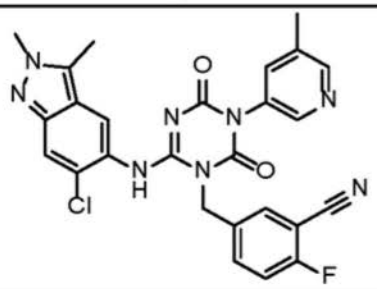
[1788] 【表138】

[1789]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0427		1	2.42	613	
II-0428		1	1.51	528	
II-0429		1	1.87	581.1	
II-0430		3	1.73	531.1	
II-0431		1	1.91	567.1	

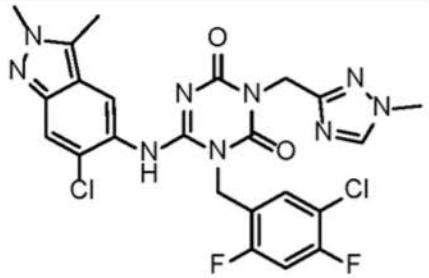
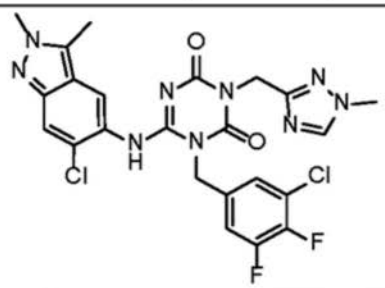
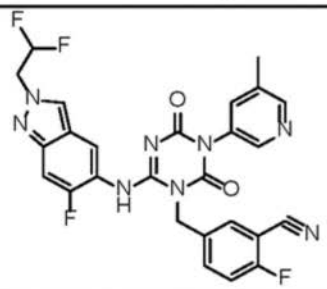
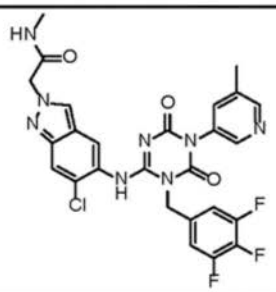
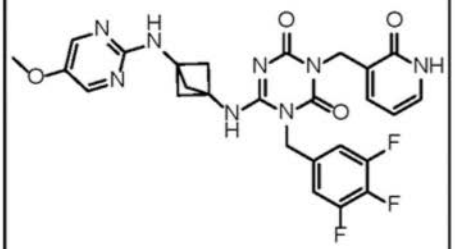
[1790] 【表139】

[1791]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0432		1	1.69	570.1	
II-0433		1	1.75	556.1	
II-0434		1	2.43	641	
II-0435		1	2.10	304.6	
II-0436		1	1.76	531.2	

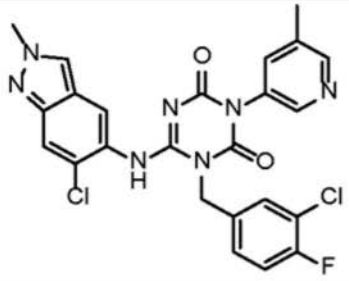
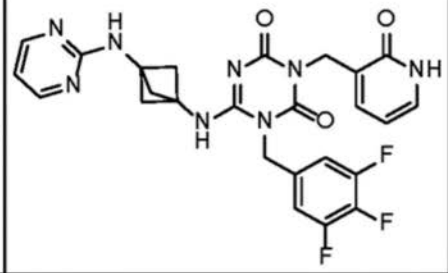
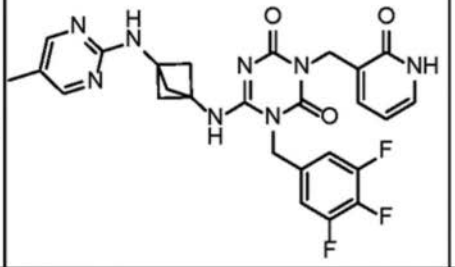
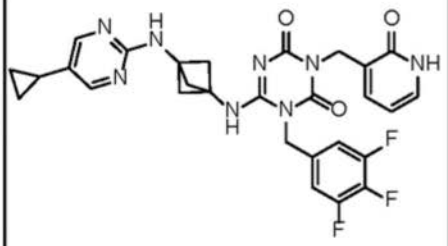
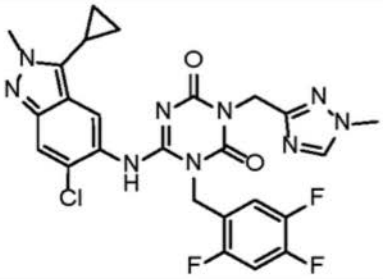
[1792] 【表140】

[1793]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0437		1	1.73	562	
II-0438		1	1.80	562	
II-0439		1	1.84	551.2	
II-0440		1	1.81	585.2	
II-0441		1	1.55	569.1	

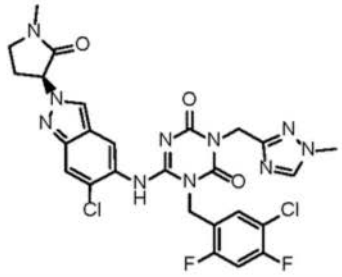
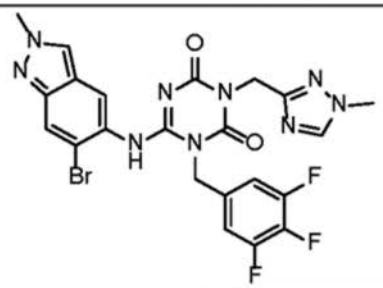
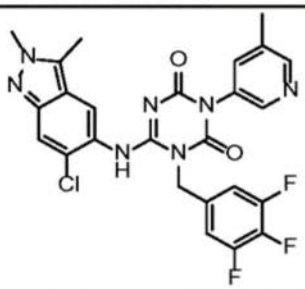
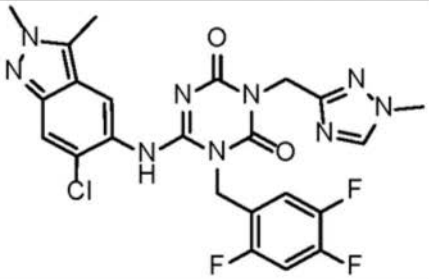
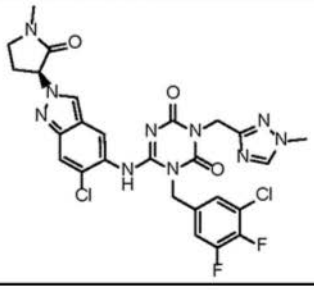
[1794] 【表141】

[1795]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0442		1	1.93	526.1	
II-0443		1	1.60	539.2	
II-0444		1	1.52	553	
II-0445		1	1.67	579.4	
II-0446		1	1.93	572.2	

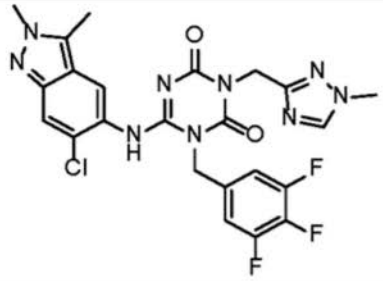
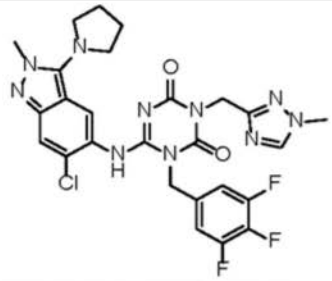
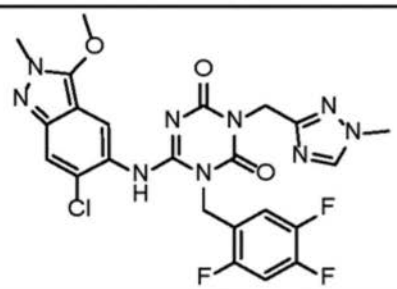
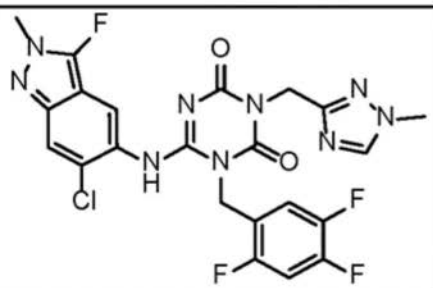
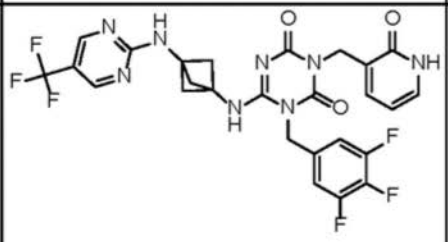
[1796] 【表142】

[1797]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0447		1	1.69	630.9	a
II-0448		1	1.83	576.2	
II-0449		1	1.96	542.2	
II-0450		1	1.65	546.2	
II-0451		1	1.76	631	a

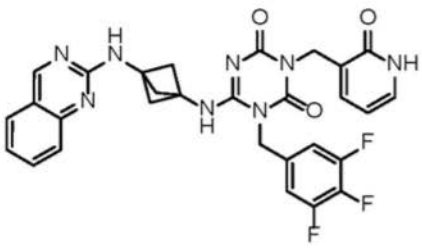
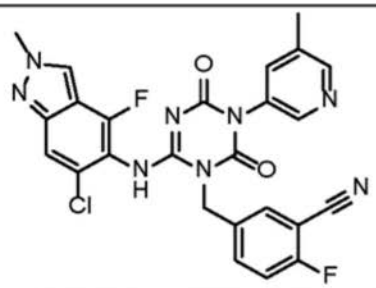
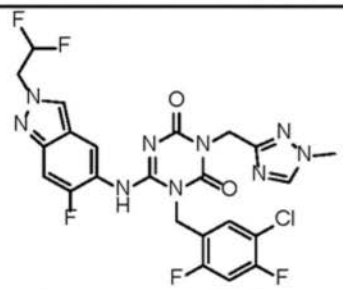
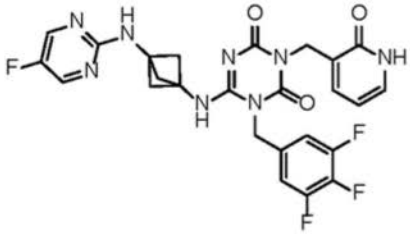
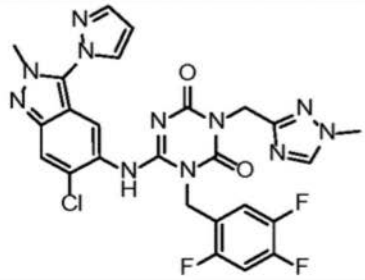
[1798] 【表143】

[1799]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0452		1	1.81	546.2	
II-0453		1	1.73	601.2	
II-0454		1	1.67	562.2	
II-0455		1	1.95	550.1	
II-0456		1	2.01	607.2	

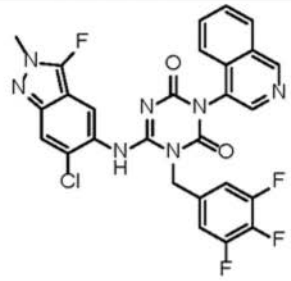
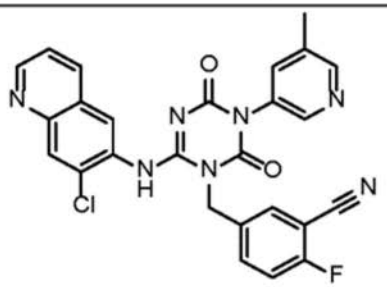
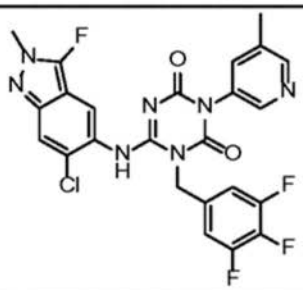
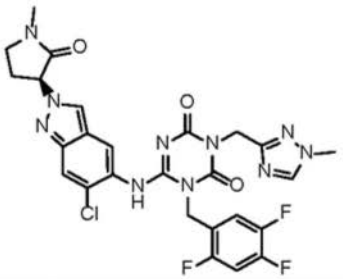
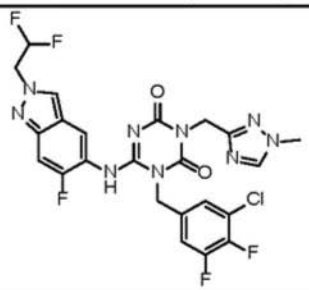
[1800] 【表144】

[1801]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0457		1	1.58	589.4	
II-0458		1	1.89	535.2	
II-0459		1	1.92	582.1	
II-0460		1	1.62	557.3	
II-0461		1	2.02	599	

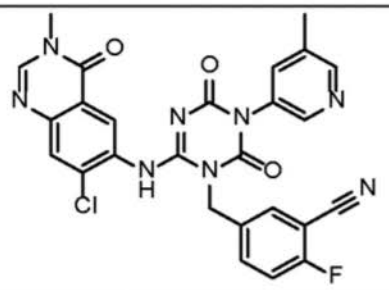
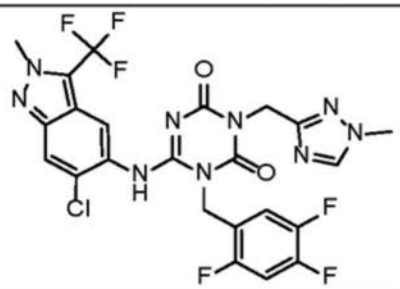
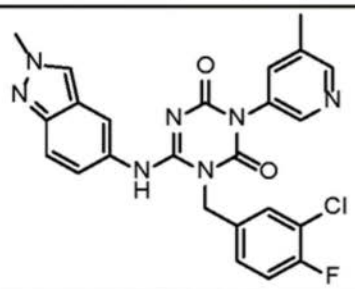
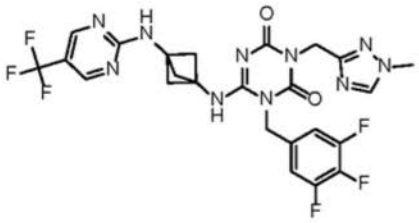
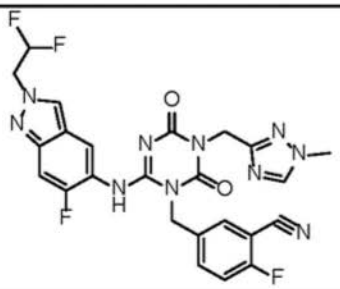
[1802] 【表145】

[1803]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0462		1	2.15	582.2	
II-0463		1	1.78	514.2	
II-0464		1	2.07	546.1	
II-0465		1	1.61	615	a
II-0466		1	1.98	582.2	

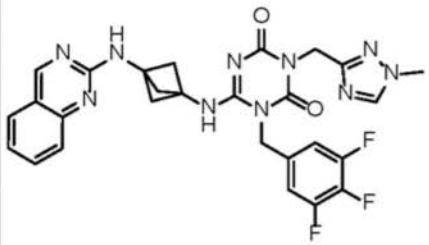
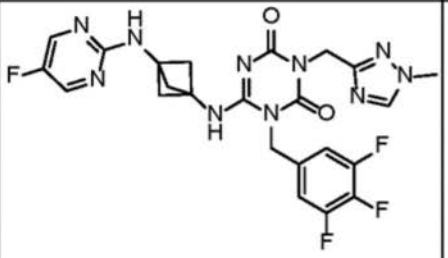
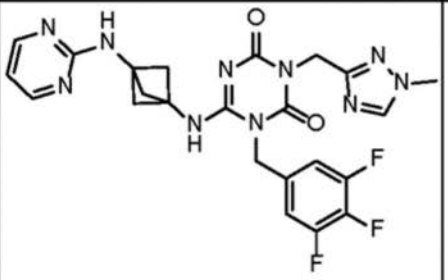
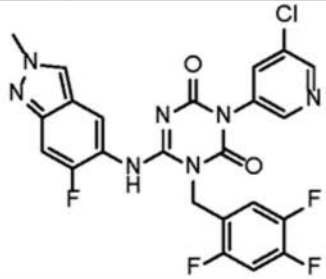
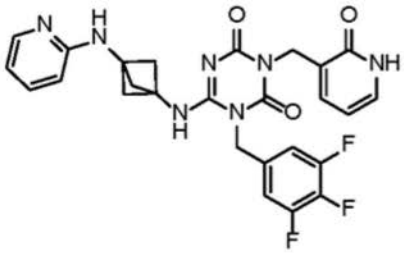
[1804] 【表146】

[1805]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0467		1	1.81	545.2	
II-0468		1	2.24	600.1	
II-0469		1	1.69	492.2	
II-0470		3	2.06	595.2	
II-0471		1	1.74	555.2	

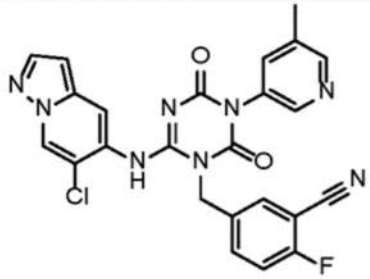
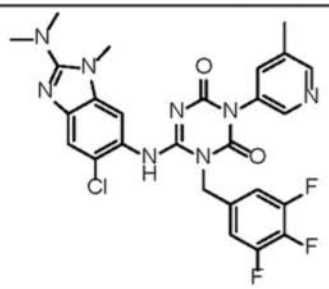
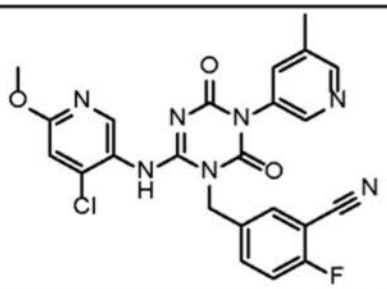
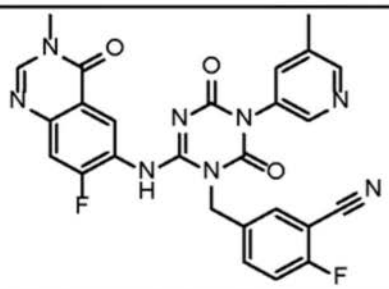
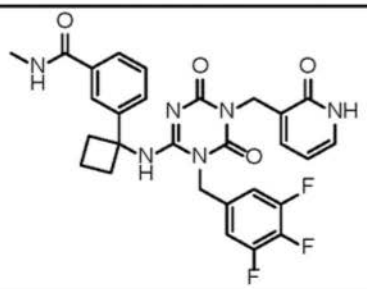
[1806] 【表147】

[1807]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0472		1	1.61	577.1	
II-0473		3	1.81	545.2	
II-0474		3	1.58	527.2	
II-0475		1	2.00	532.1	
II-0476		1	1.35	538.2	

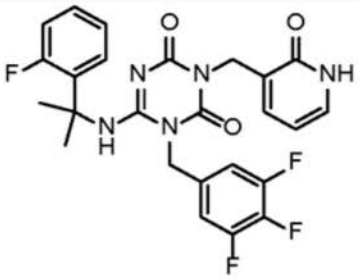
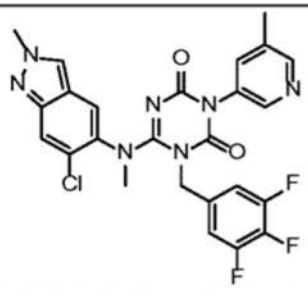
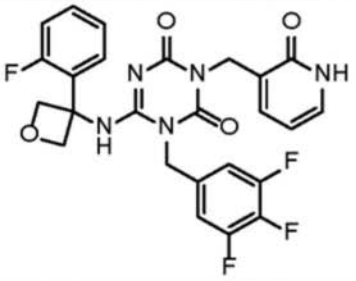
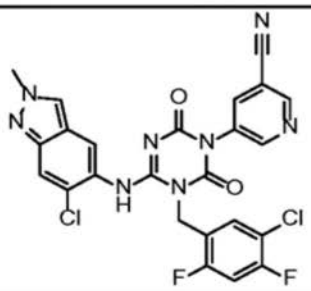
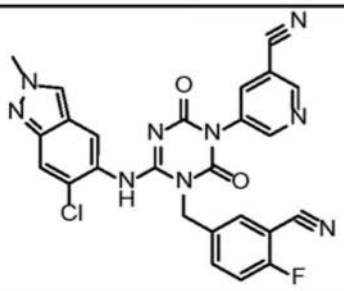
[1808] 【表148】

[1809]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0477		1	1.94	503.2	
II-0478		1	1.63	571.2	
II-0479		1	1.93	494.2	
II-0480		1	1.72	529.2	
II-0481		1	1.59	567.1	

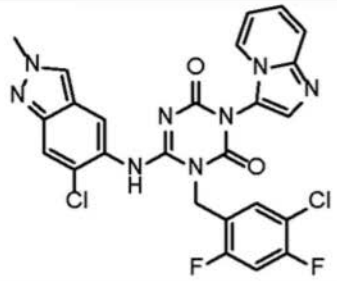
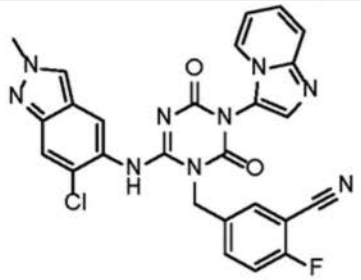
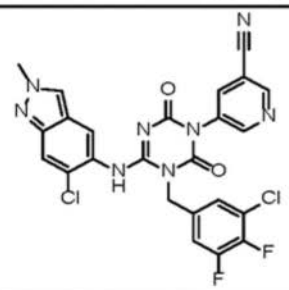
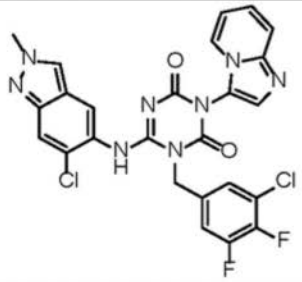
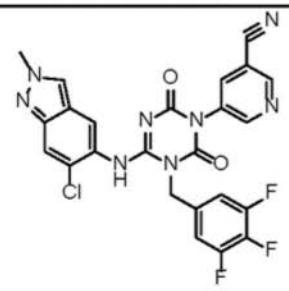
[1810] 【表149】

[1811]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0482		1	2.02	516.2	
II-0483		1	1.73	542.2	
II-0484		1	1.96	530.2	
II-0485		1	2.19	554.1	
II-0486		1	1.97	527.1	

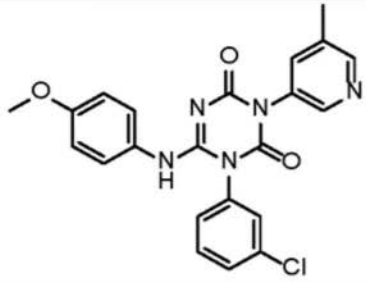
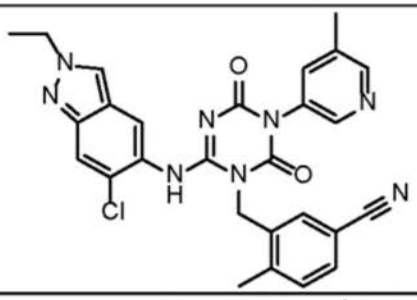
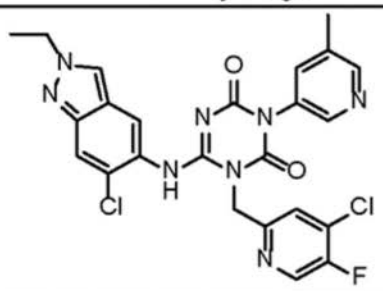
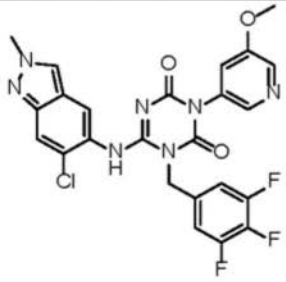
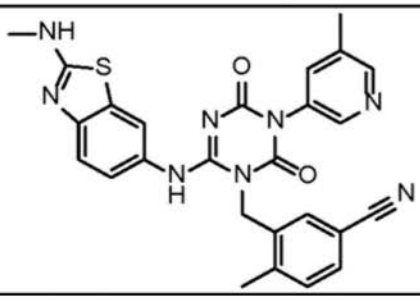
[1812] 【表150】

[1813]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0487		1	1.73	568.1	
II-0488		1	1.58	541.1	
II-0489		1	2.27	554.1	
II-0490		1	1.79	568.1	
II-0491		1	2.16	538.1	

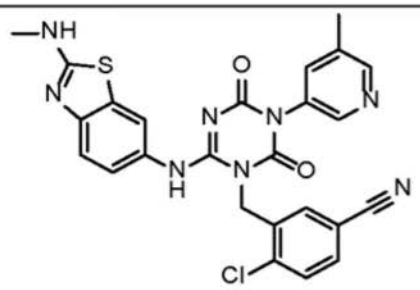
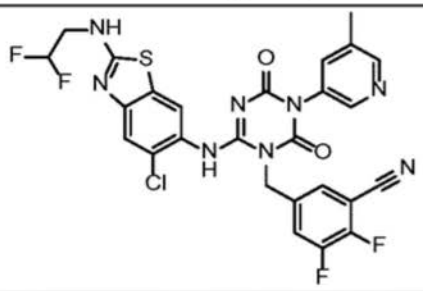
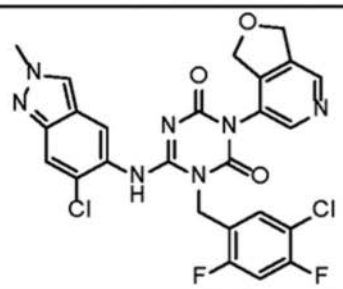
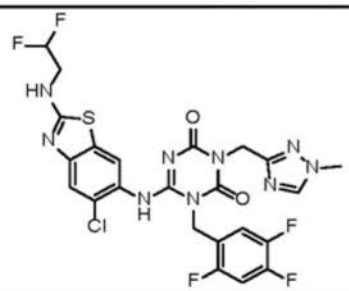
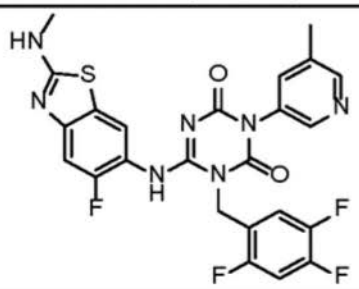
[1814] 【表151】

[1815]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0492		1	1.72	435.1	
II-0493		3	1.60	527	
II-0494		3	1.70	541	
II-0495		3	1.87	544	
II-0496		3	1.30	511	

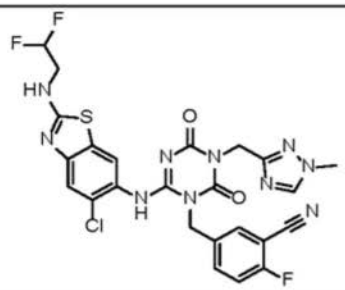
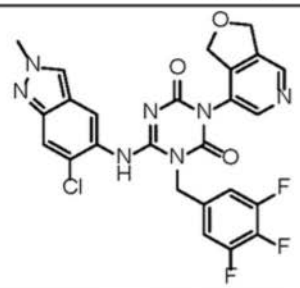
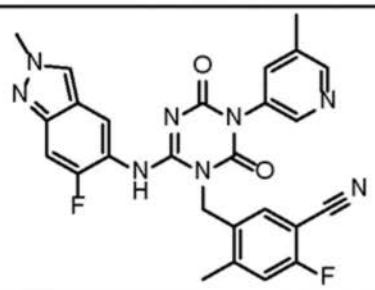
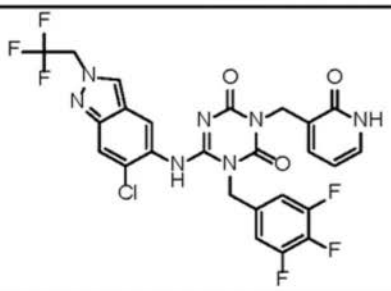
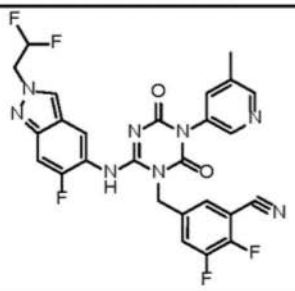
[1816] 【表152】

[1817]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0497		3	1.39	531	
II-0498		3	2.02	617	
II-0499		3	1.81	572	
II-0500		3	1.91	614	
II-0501		3	1.67	544	

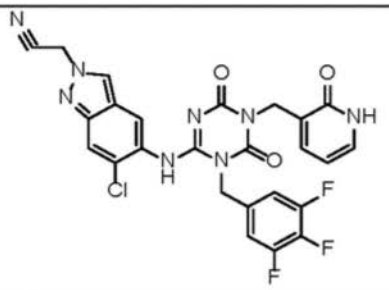
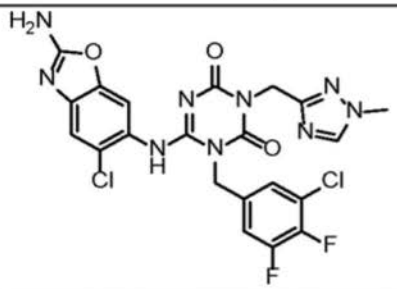
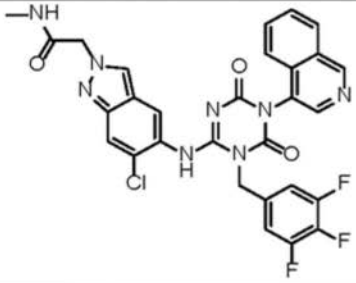
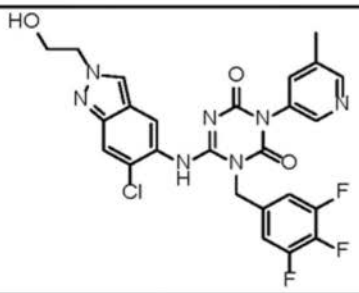
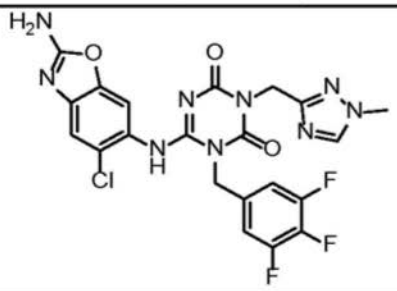
[1818] 【表153】

[1819]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0502		3	1.77	603	
II-0503		3	1.78	556	
II-0504		3	1.57	515.1	
II-0505		1	2.12	612.2	
II-0506		3	1.81	569	

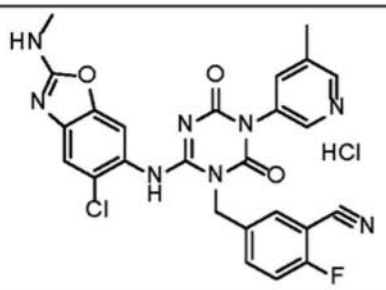
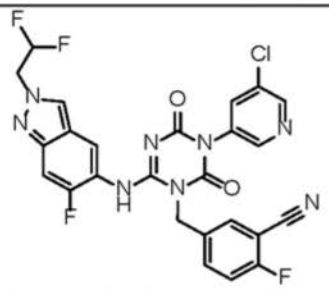
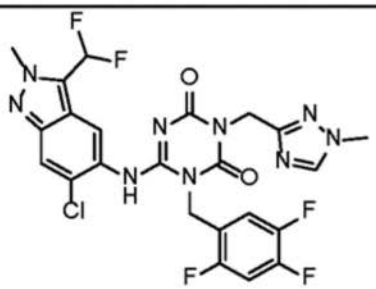
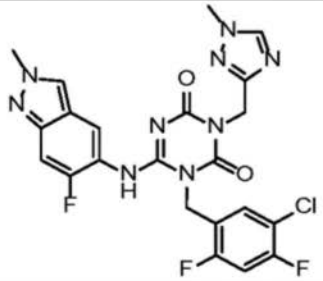
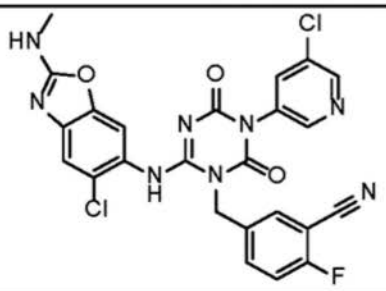
[1820] 【表154】

[1821]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0507		1	1.92	569.2	
II-0508		3	1.67	550.9	
II-0509		1	1.92	621.2	
II-0510		1	1.81	658.2	
II-0511		1	1.73	534.1	

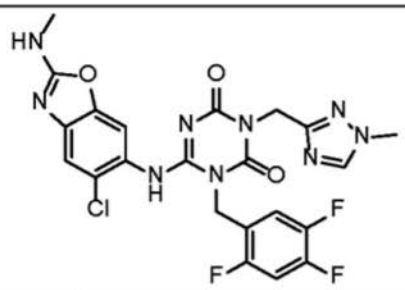
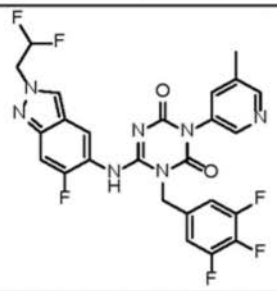
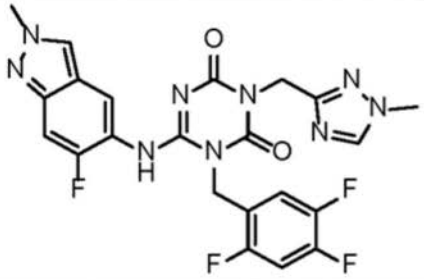
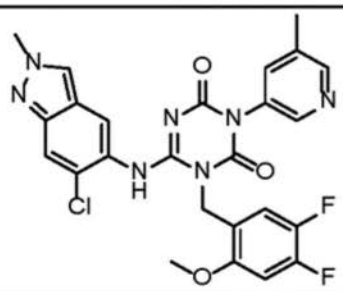
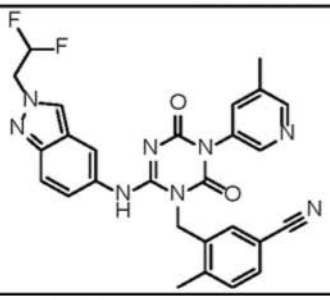
[1822] 【表155】

[1823]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0512		1	1.77	533.1	
II-0513		3	1.90	570.9	
II-0514		1	2.05	582.2	
II-0515		3	1.60	532.2	
II-0516		3	1.83	554.6	

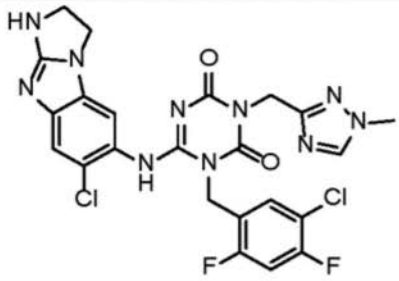
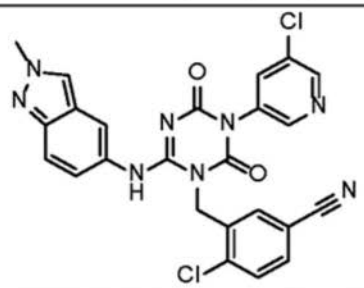
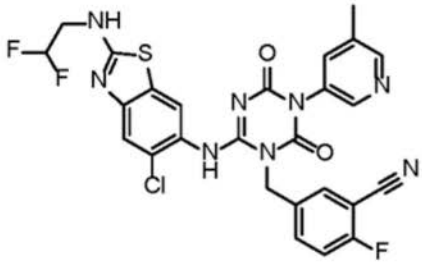
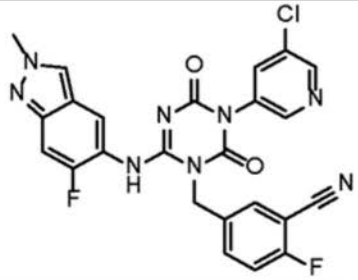
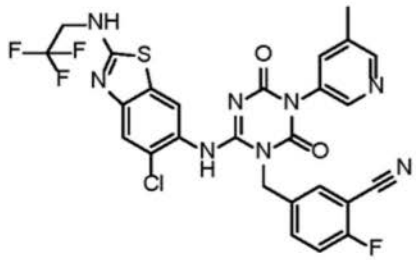
[1824] 【表156】

[1825]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0517		3	1.62	548.1	
II-0518		1	2.01	562.2	
II-0519		3	1.51	516	
II-0520		1	1.87	540	
II-0521		3	1.52	529	

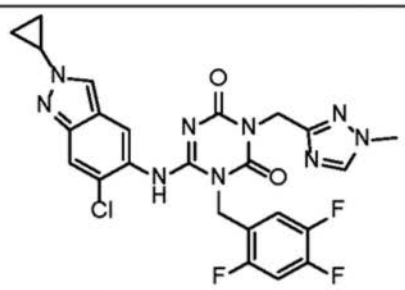
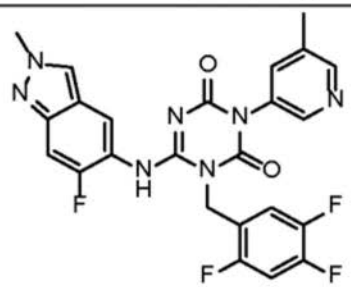
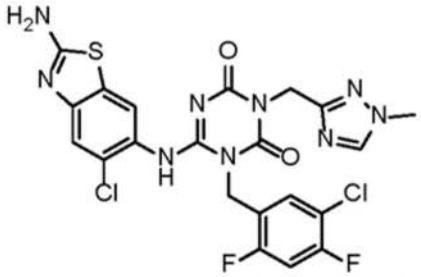
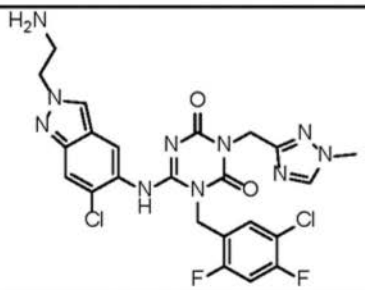
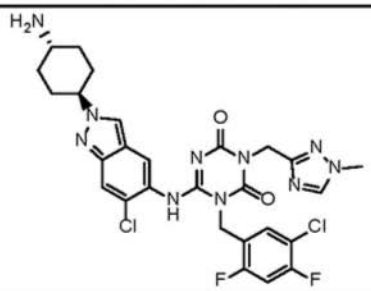
[1826] 【表157】

[1827]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0522		3	1.31	575	
II-0523		3	1.69	519	
II-0524		1	1.91	598.9	
II-0525		3	1.74	52.1	
II-0526		1	2.03	617	

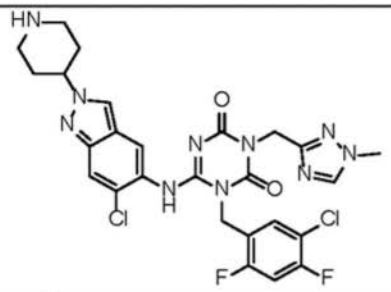
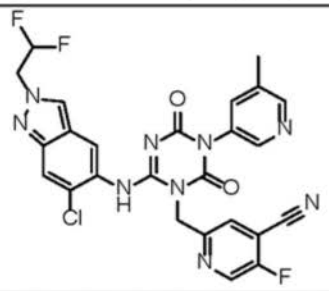
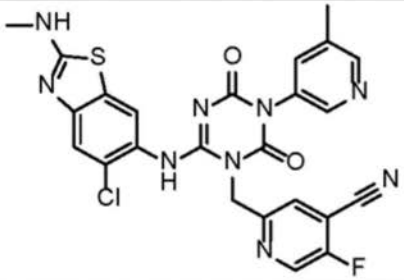
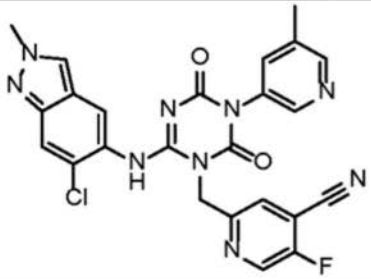
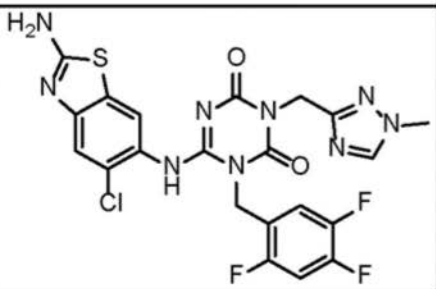
[1828] 【表158】

[1829]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0527		3	1.88	558	
II-0528		3	1.64	512	
II-0529		1	1.82	566	
II-0530		4	1.59	577.1	
II-0531		4	1.69	631.1	a

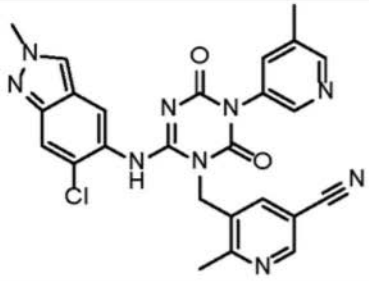
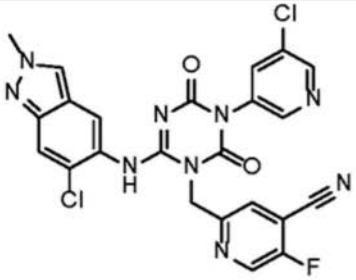
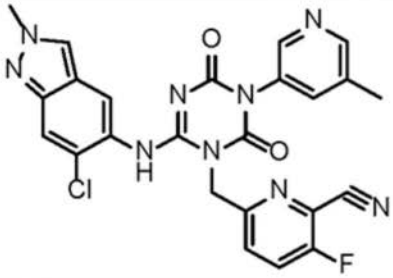
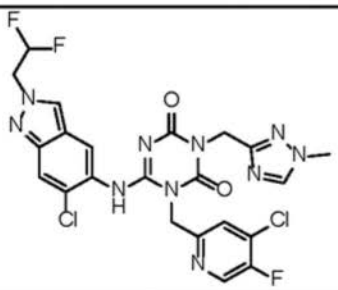
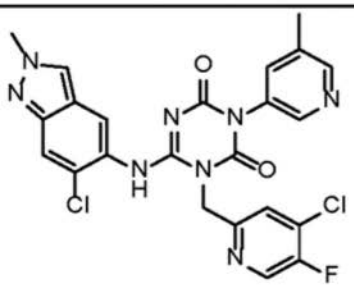
[1830] 【表159】

[1831]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0532		4	1.67	617.1	
II-0533		1	1.86	568.1	
II-0534		1	1.68	550	
II-0535		1	1.68	518.1	
II-0536		1	1.68	549.1	

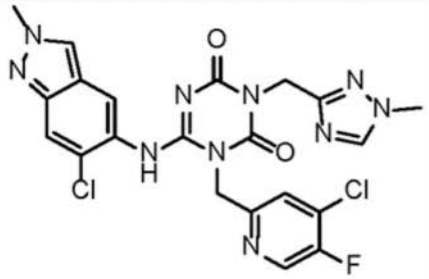
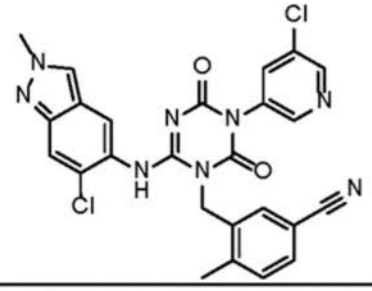
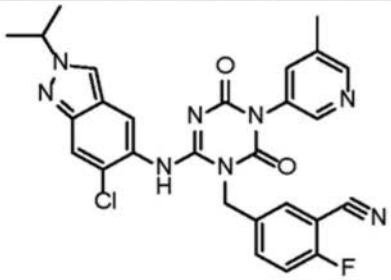
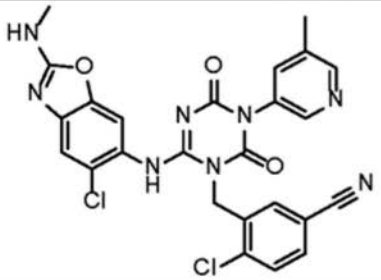
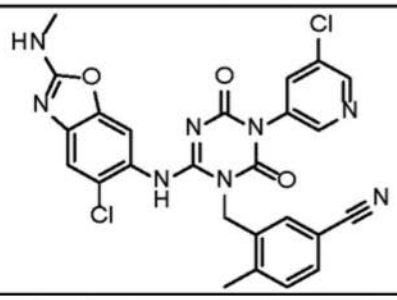
[1832] 【表160】

[1833]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0537		1	1.56	513.1	
II-0538		1	1.86	538	
II-0539		4	1.64	518.1	
II-0540		1	1.81	581	
II-0541		1	1.78	527	

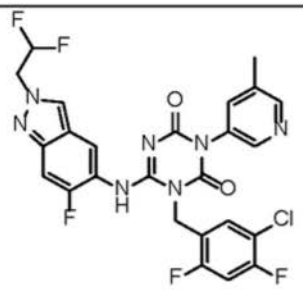
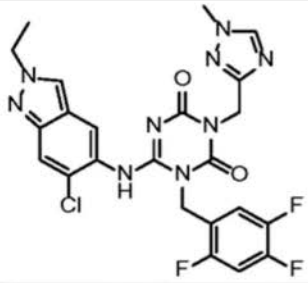
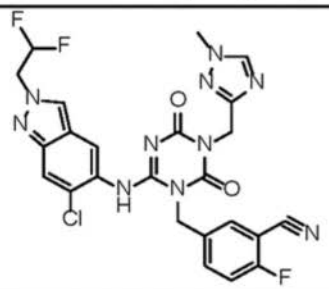
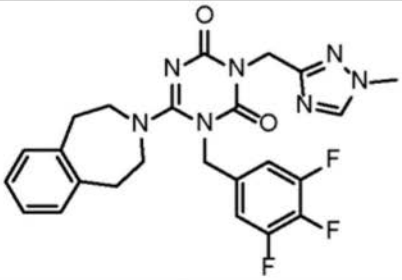
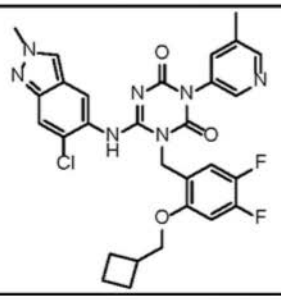
[1834] 【表161】

[1835]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0542		1	1.63	531	
II-0543		1	1.92	533	
II-0544		1	1.95	545	
II-0545		3	1.80	549	
II-0546		3	1.93	549	

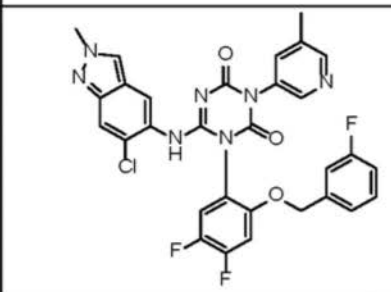
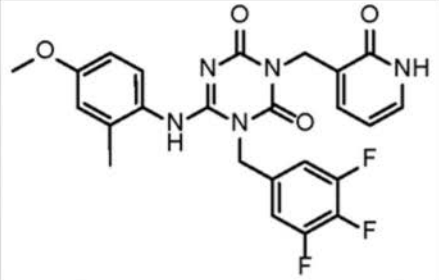
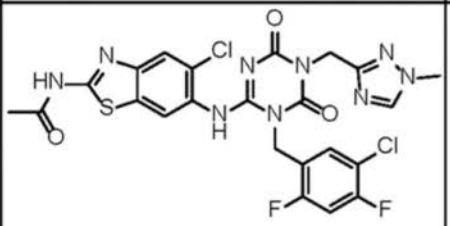
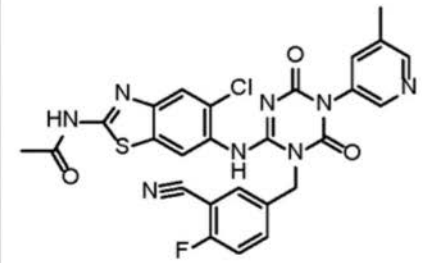
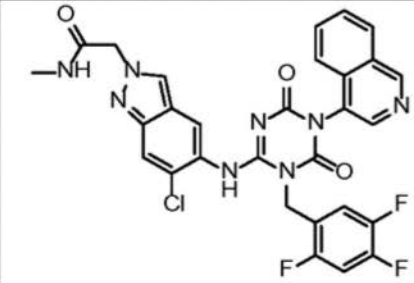
[1836] 【表162】

[1837]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0547		1	2.01	578	
II-0548		1	1.86	546	
II-0549		1	1.83	571	
II-0550		1	2.03	498.2	
II-0551		1	2.37	594.2	

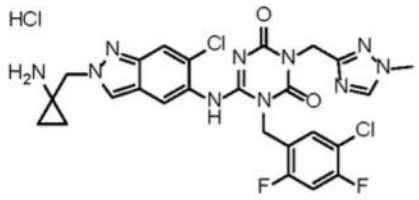
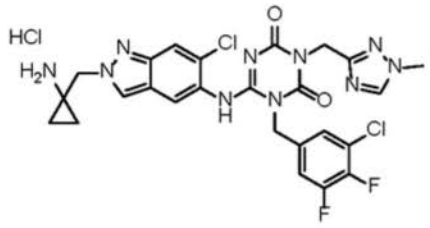
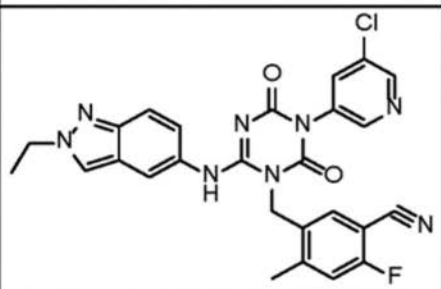
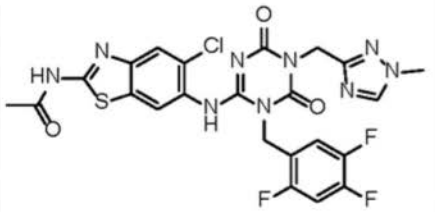
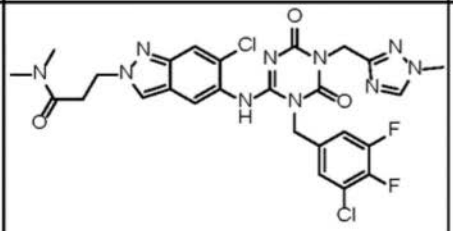
[1838] 【表163】

[1839]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0552		1	2.27	634.2	
II-0553		1	2.21	612	
II-0554		1	1.87	608	
II-0555		1	1.80	577	
II-0556		1	1.78	621	

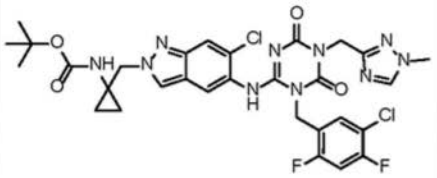
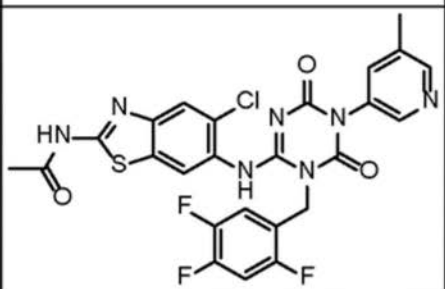
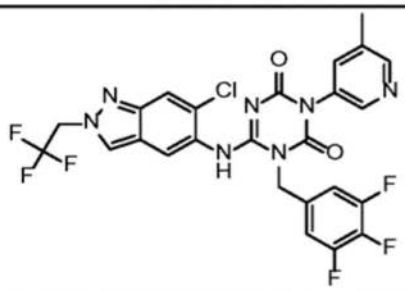
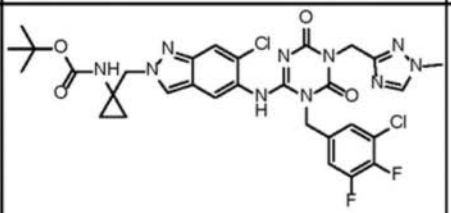
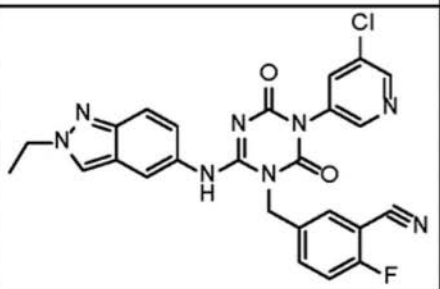
[1840] 【表164】

[1841]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0557		1	1.44	603	
II-0558		1	1.50	603	
II-0559		1	1.80	531	
II-0560		1	1.79	592	
II-0561		1	1.78	633	

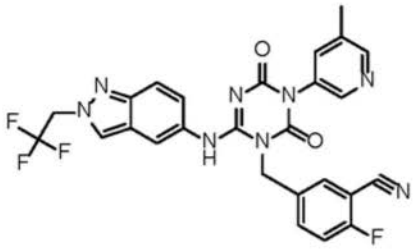
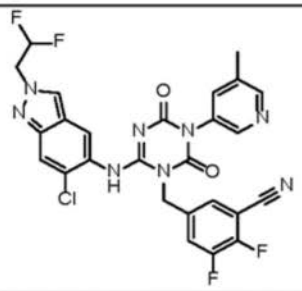
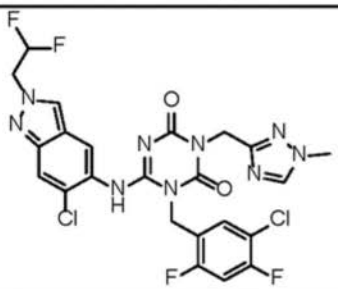
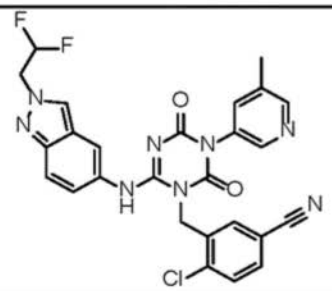
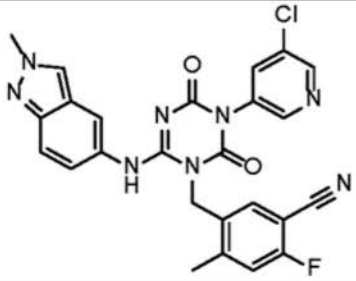
[1842] 【表165】

[1843]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0562		1	2.11	703	
II-0563		1	1.95	588	
II-0564		1	2.24	596	
II-0565		1	2.18	703	
II-0566		1	1.73	517	

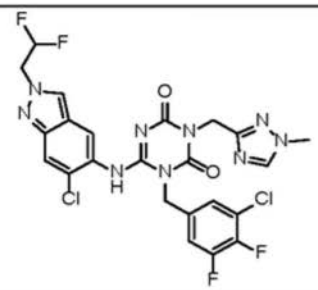
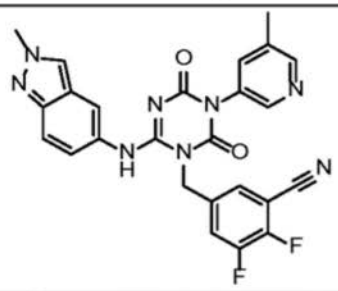
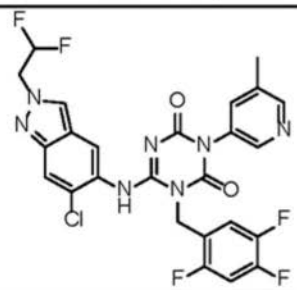
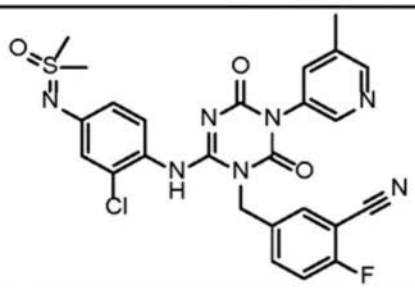
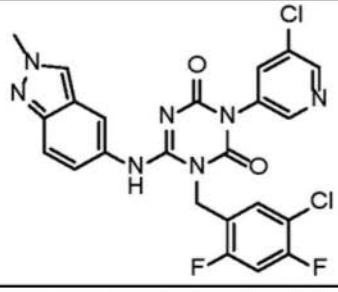
[1844] 【表166】

[1845]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0567		1	1.68	551	
II-0568		1	2.05	585	
II-0569		3	1.89	598	
II-0570		1	1.74	549	
II-0571		1	1.83	517	

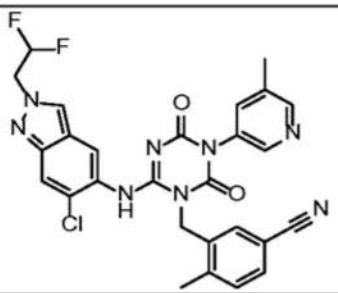
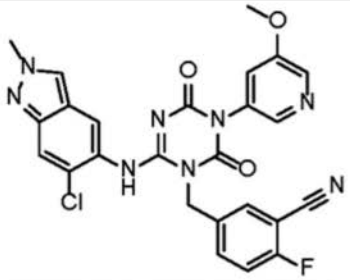
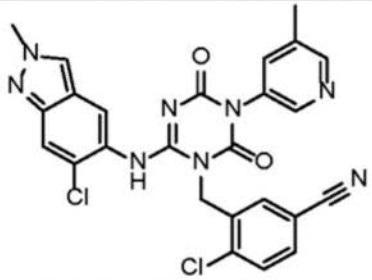
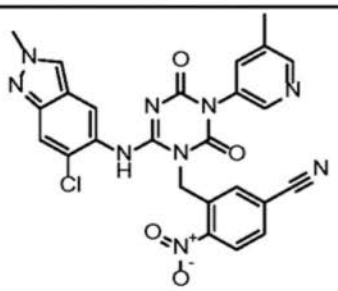
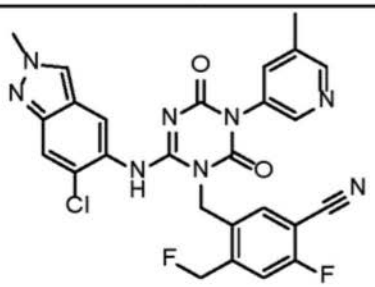
[1846] 【表167】

[1847]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0572		1	2.07	598	
II-0573		1	1.64	501	
II-0574		3	1.95	578	
II-0575		3	1.54	554	
II-0576		1	1.96	530	

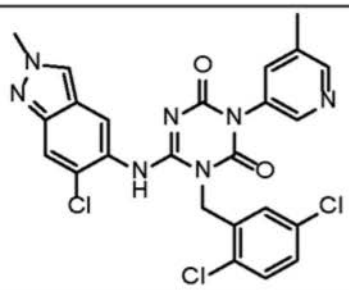
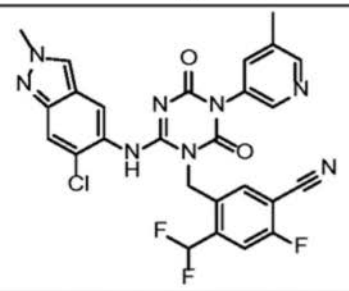
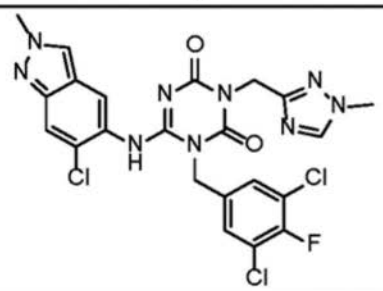
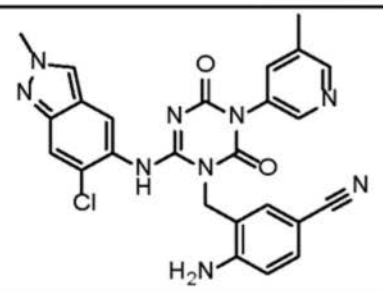
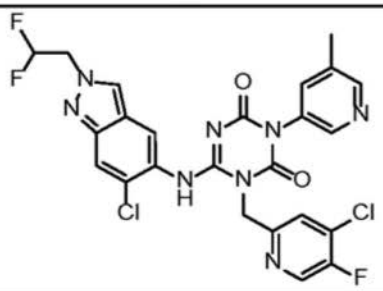
[1848] 【表168】

[1849]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0577		3	1.76	563	
II-0578		3	1.83	533	
II-0579		1	1.91	533	
II-0580		1	1.80	544.1	
II-0581		1	1.89	549.1	

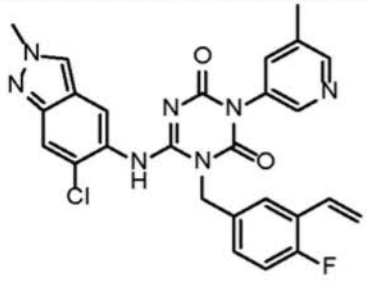
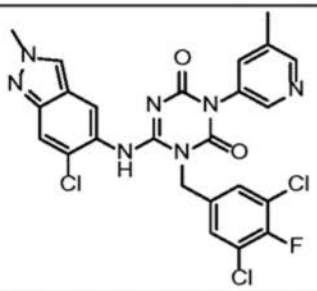
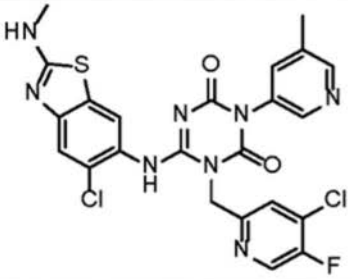
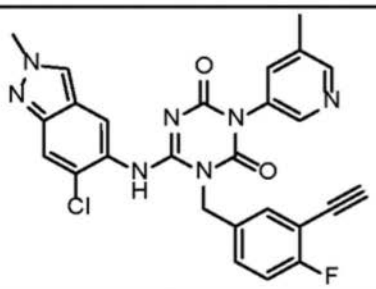
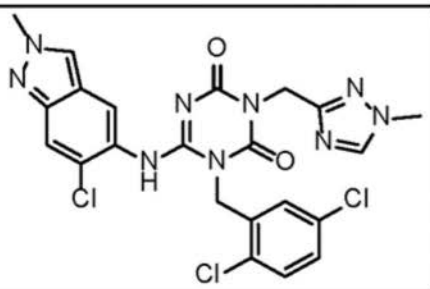
[1850] 【表169】

[1851]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0582		1	2.08	542	
II-0583		1	2.03	567.1	
II-0584		1	2.07	564	
II-0585		1	1.54	514.1	
II-0586		1	1.97	577	

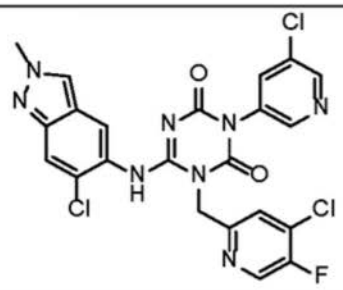
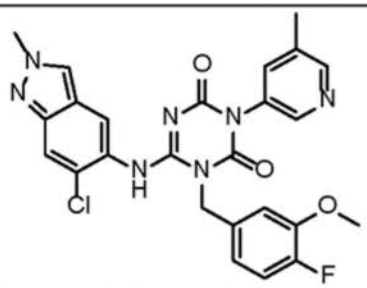
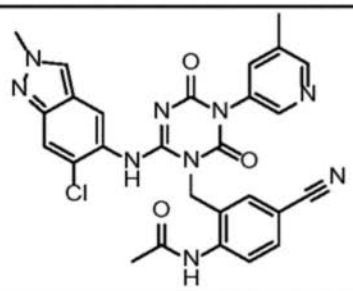
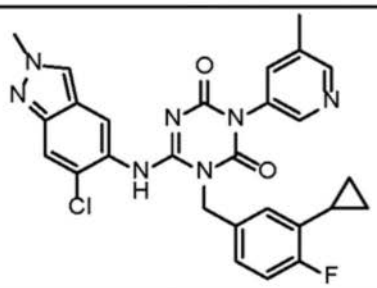
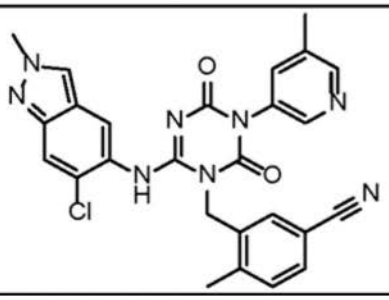
[1852] 【表170】

[1853]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0587		1	2.03	518.1	
II-0588		1	2.23	560	
II-0589		1	1.75	559	
II-0590		1	1.91	516.1	
II-0591		1	1.95	546	

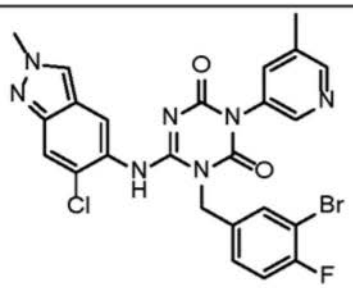
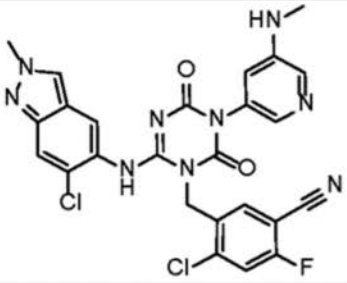
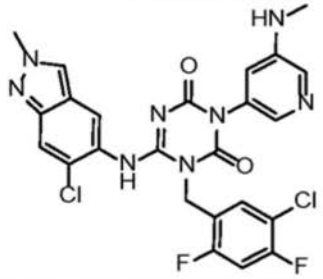
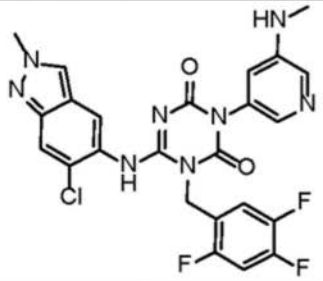
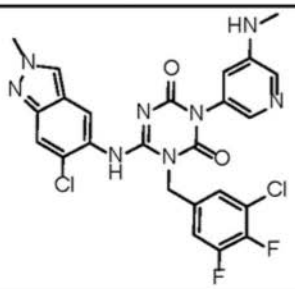
[1854] 【表171】

[1855]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0592		1	2.00	547	
II-0593		3	1.82	522.1	
II-0594		1	1.55	556.1	
II-0595		1	2.09	532.1	
II-0596		1	1.78	513.1	

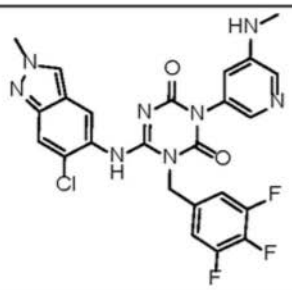
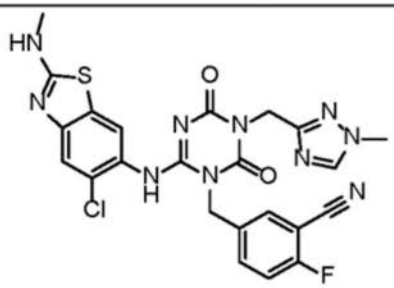
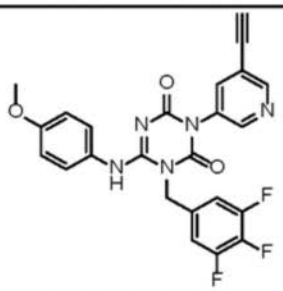
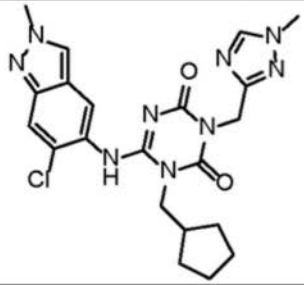
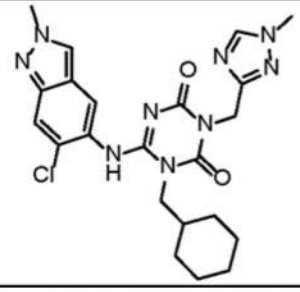
[1856] 【表172】

[1857]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0597		1	2.04	570	
II-0598		1	1.51	566	
II-0599		1	1.54	559	
II-0600		1	1.46	542	
II-0601		1	1.62	559	

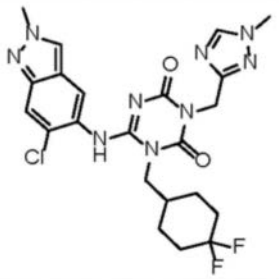
[1858] 【表173】

[1859]

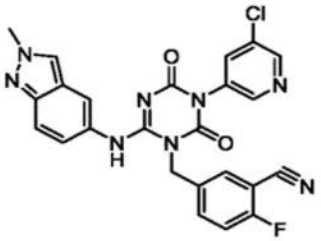
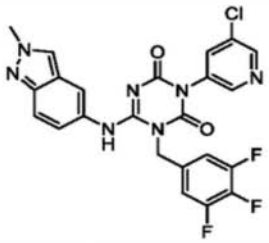
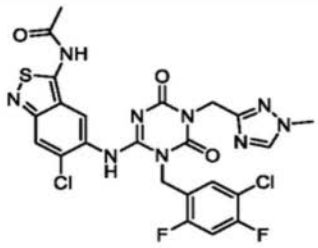
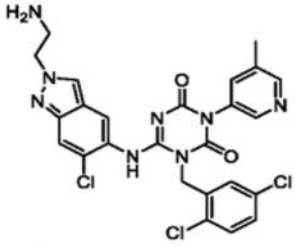
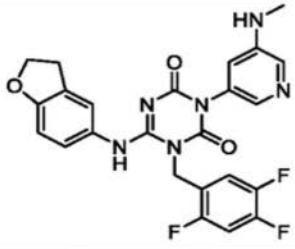
化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0602		1	1.52	543	
II-0603		3	1.51	552	
II-0604		3	2.08	480	
II-0605		1	1.69	470	
II-0606		1	1.81	484.1	

[1860] 【表174】

[1861]

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0607		1	1.71	520	

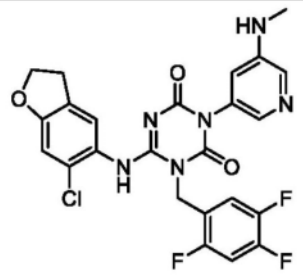
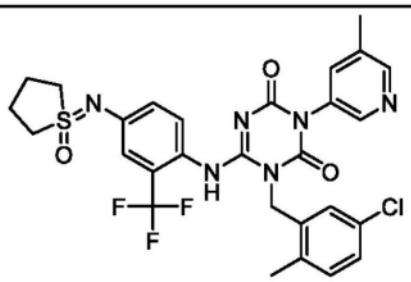
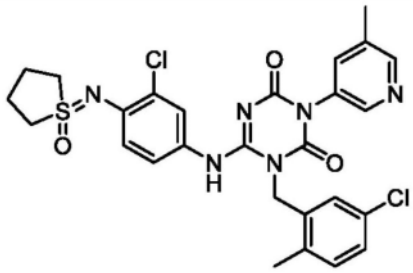
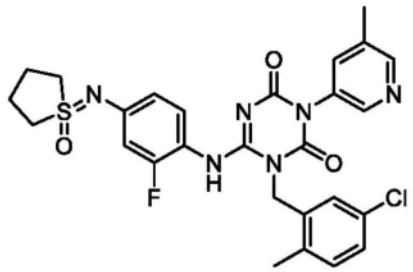
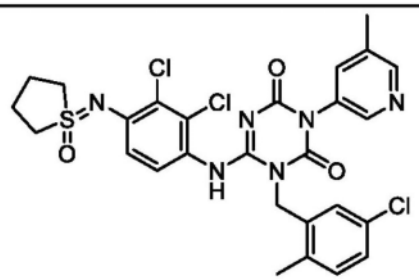
[1862] 【表175】

化合物编号	结构式	LC/MS测定条件	保持时间（分钟）	m/z	立体
II-0608		3	1.65	503	
II-0609		1	1.84	514.3	
II-0610		3	1.86	608.2	
II-0611		1	1.58	571	
II-0612		3	1.55	497	

[1863]

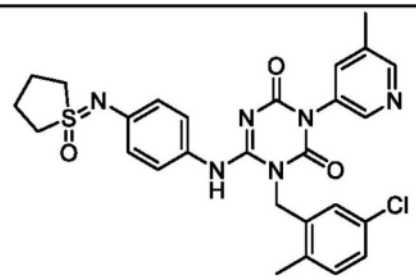
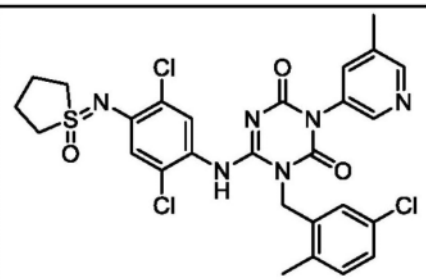
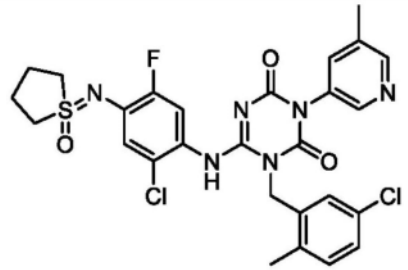
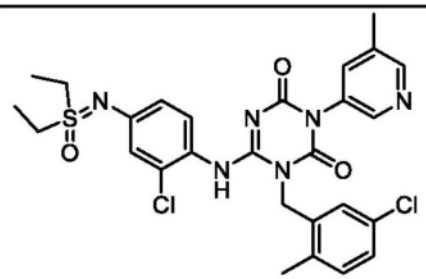
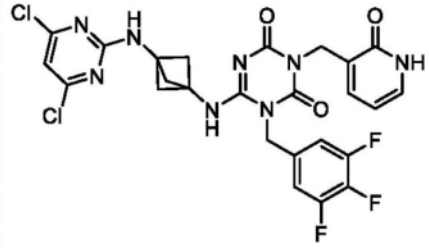
[1864] 【表176】

[1865]

II-0613		3	1.79	531	
II-0614		1	2.14	619.2	
II-0615		1	1.92	585.2	
II-0616		1	1.82	569.2	
II-0617		1	2.16	621.1	

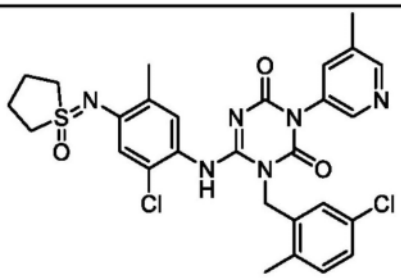
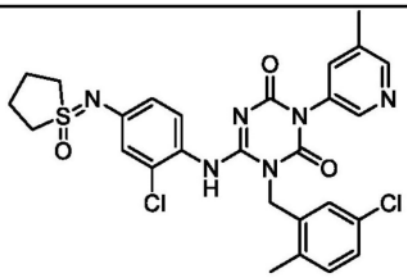
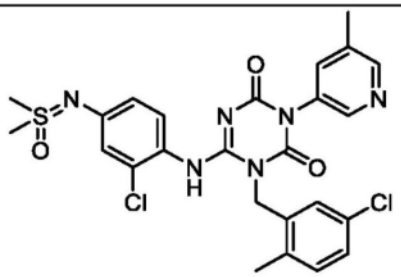
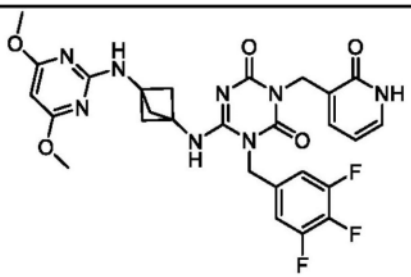
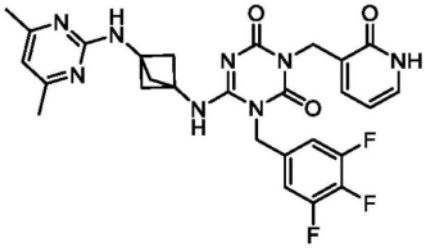
[1866] 【表177】

[1867]

II-0618		1	1.71	551.2	
II-0619		1	2.17	621.1	
II-0620		1	2.06	603.1	
II-0621		1	1.97	587.1	
II-0622		1	2.15	607.1	

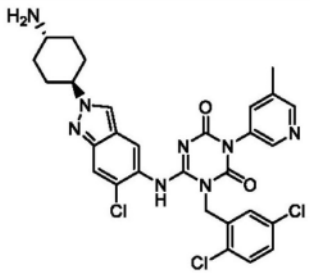
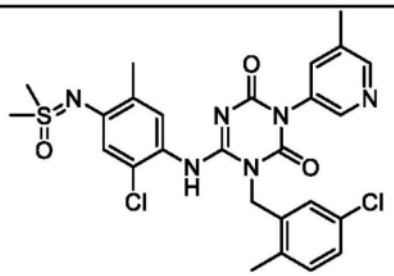
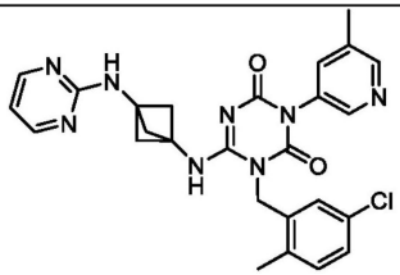
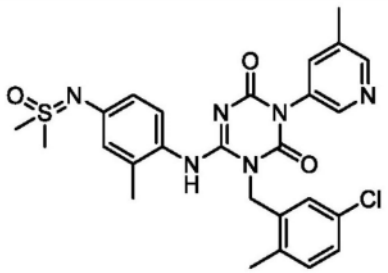
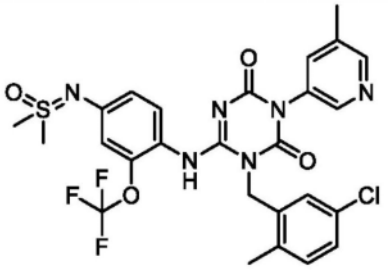
[1868] 【表178】

[1869]

II-0623		1	2.03	599.2	
II-0624		1	1.93	585.2	
II-0625		1	1.83	559.1	
II-0626		1	1.91	599.3	
II-0627		1	1.54	567.3	

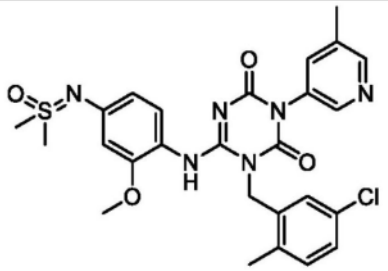
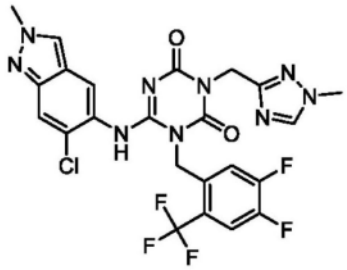
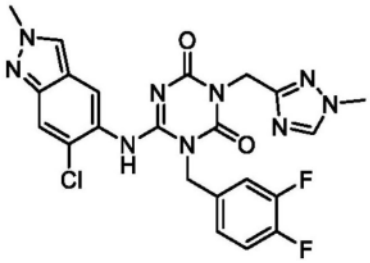
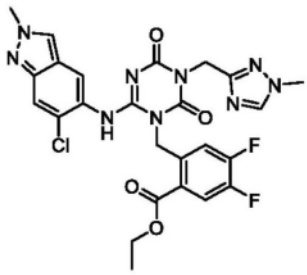
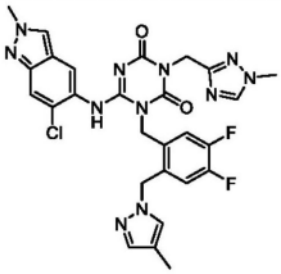
[1870] 【表179】

[1871]

II-0628		1	1.65	625.2	a
II-0629		1	1.90	573.1	
II-0630		1	1.76	517.2	
II-0631		1	1.68	539.2	
II-0632		1	2.00	609.1	

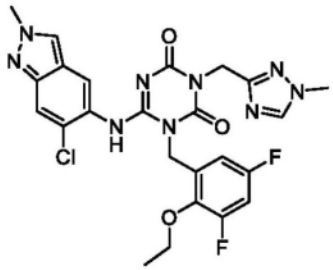
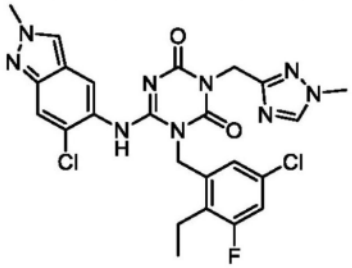
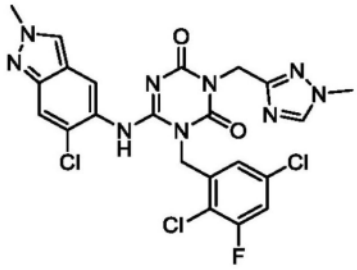
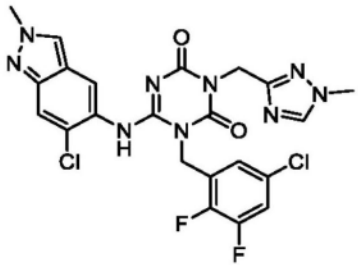
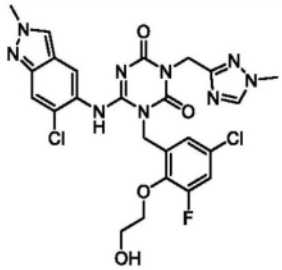
[1872] 【表180】

[1873]

II-0633		1	1.67	555.2	
II-0634		1	2.13	582.1	
II-0635		1	1.87	514	
II-0636		1	2.03	586.1	
II-0637		1	1.97	608.1	

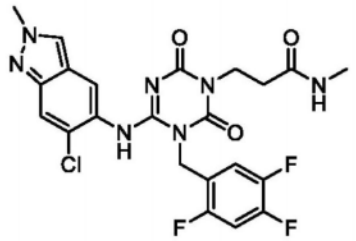
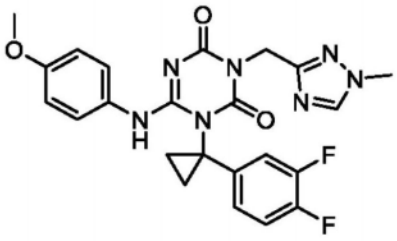
[1874] 【表181】

[1875]

II-0638		1	2.02	558.1	
II-0639		1	2.21	558	
II-0640		1	2.12	566	
II-0641		1	2.05	548.1	
II-0642		1	1.84	590.1	

[1876] 【表182】

[1877]

II-0643		1	1.97	522	
II-0644		1	1.92	482.15	

[1878] 【表183】

[1879]

化合物编号	NMR
I-0355	1H NMR (400 MHz, CDCl3)δ 2.41 (3H, s), 4.77 (2H, td, J = 13.2, 4.3 Hz), 5.30 (2H, s), 6.26 (1H, tt, J = 55.3, 4.3 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 9.2, 1.9 Hz), 7.09 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.5, 8.5 Hz), 7.42-7.43 (1H, m), 7.71 (1H, br s), 7.79 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.91 (1H, ddd, J = 8.5, 5.3, 2.3 Hz), 7.97-7.98 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.1 Hz).
I-0361	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 2.40 (3H, s), 4.22 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.95 (1H, td, J = 9.6, 6.6 Hz), 7.13 (1H, s), 7.46-7.54 (2H, m), 7.84 (2H, d, J = 6.5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.0 Hz).
I-0383	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 3.49 (1H, s), 4.23 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.45 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 12.0 Hz), 7.92-7.99 (1H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, s).
I-0421	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3.89 (3H, s), 4.22 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.27-7.32 (2H, m), 7.83 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.96 (1H, s).
I-0433	1H-NMR (400MHz, CDCl3) δ: 3.89 (3H, s), 4.74 (2H, td, J = 13.1, 4.1 Hz), 5.15 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.24 (1H, tt, J = 55.3, 4.1 Hz), 7.11 (1H, s), 7.26-7.31 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.95 (2H, J = 9.9 Hz)
I-0483	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 3.88 (3H, s), 4.21 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.18-7.28 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.82 (2H, s), 7.95 (1H, s).
II-0001	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 2.40 (3H, s), 5.01 (2H, q, J = 8.2 Hz), 5.46 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.52-7.58 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.98-8.00 (2H, br m), 8.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.0 Hz).
II-0010	1H NMR (CDCl3) δ: 1.13 (3H, t, J = 6.1 Hz), 2.40 (3H, s), 4.50 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.30 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 9.0, 1.9 Hz), 7.08 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.43 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.92 (2H, dt, J = 9.5, 3.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 6.0, 1.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.0 Hz).
II-0015	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 2.40 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.21 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.12 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.77-7.88 (3H, m), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, s).
II-0034	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ:1.65 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.53 (3H, s), 4.49 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.34 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.85-7.88 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz).
II-0036	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 1.65 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.49 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.47 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.04 (1H, br s), 7.54-7.57 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (2H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz).
II-0043	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.41 (3H, s), 2.43 (3H, s), 4.23 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.95-6.97 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.50-7.52 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 10.8 Hz), 8.02 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.51 (1H, s).
II-0045	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 3.88 (3H, s), 4.22 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.39-7.45 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, s)
II-0055	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.55 (3H, s), 4.97 (2H, td, J = 15.0, 3.6 Hz), 5.45 (2H, s), 6.52 (1H, t, J = 54.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.96 (1H, s), 8.06 (1H, t, J = 8.7 Hz), 8.47 (2H, s), 8.87 (1H, s), 8.88 (1H, s).
II-0087	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 4.23 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, s), 7.83-7.88 (3H, m), 8.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.52 (1H, s).
II-0089	1H-NMR (400MHz, CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 4.76 (2H, td, J = 13.3, 4.2 Hz), 5.33 (2H, s), 6.25 (1H, tt, J = 55.3, 4.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.20 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.45 (1H, s), 7.63 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.92-7.95 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J = 6.1, 2.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.51 (1H, s).

[1880] 【表184】

II-0090	1H-NMR (400MHz, CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 4.76 (2H, td, J = 13.3, 4.2 Hz), 5.27 (2H, s), 6.24 (1H, tt, J = 55.2, 4.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.33-7.39 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.50 (1H, s).
II-0093	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.75 (1H, br s), 7.12 (1H, br s), 7.50 (1H, s), 7.65 (1H, br s), 7.79-7.92 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.50 (1H, s).
II-0109	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.16 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.61 (4H, m), 8.05 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.51 (1H, s)
II-0111	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.34 (3H, s), 4.17 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.60 (4H, m), 7.79 (1H, dd, J = 18.1 Hz, 8.7 Hz), 8.30 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.60 (1H, s)
II-0118	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.34 (3H, s), 4.40-4.48 (2H, m), 5.23 (1.2H, s), 5.34 (0.8H, s), 7.15-7.95 (5H, m), 8.13-8.15 (1H, m), 8.32-8.51 (3H, m), 9.58 (0.4H, s), 11.16 (0.6H, s).
II-0119	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 2.40 (3H, s), 4.23 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.0 Hz).
II-0120	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 4.14 (1.8H, s), 4.19 (1.2H, s), 5.24 (1.2H, s), 5.35 (0.8H, s), 7.13-8.74 (9H, m), 9.64 (0.4H, s), 11.29 (0.6H, s).
II-0125	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.24 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.79-6.82 (1H, m), 7.05-7.05 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47-7.49 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.64-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78-7.81 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49-8.52 (1H, m).
II-0130	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 4.24 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.69 (1H, brs), 7.81-7.91 (4H, m), 8.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.51 (1H, s).
II-0163	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 3.88 (3H, s), 4.73 (1H, td, J = 13.2, 4.2 Hz), 5.13 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.23 (1H, tt, J = 55.3, 4.2 Hz), 6.92 (1H, td, J = 9.6, 6.6 Hz), 7.09 (1H, s), 7.36-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, brs), 7.81 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.94 (1H, s).
II-0164	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.09 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.16 (2H, s), 5.90 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.12 (1H, s).
II-0173	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.34 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.10 (1H, brs), 7.44-7.61 (4H, m), 7.85-7.91 (1H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 8.29 (1H, brs), 8.32 (1H, s), 8.40 (1H, s).
II-0233	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 1.65 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.41 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.48 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.32 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.12 (1H, s), 7.50 (1H, br s), 7.66 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.88-7.90 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.51 (1H, s).
II-0278	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.77 (2H, td, J = 13.3, 4.4 Hz), 5.29 (2H, s), 6.25 (1H, tt, J = 55.2, 13.3 Hz), 6.85 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.07 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.97 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.51 (1H, s).
II-0282	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 4.24 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.04 (1H, brs), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68-7.72 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.87 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.0 Hz).
II-0284	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 4.18 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz), 7.00 (1H, s), 7.59 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 7.70-7.77 (3H, m), 7.81 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz).
II-0285	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 1.58 (6H, d, J = 6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 4.71 (1H, sext, J = 6.5 Hz), 5.09 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.85 (1H, td, J = 9.6, 6.4 Hz), 7.01 (1H, s), 7.31-7.39 (1H, m), 7.46 (1H, brs), 7.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.88 (1H, s).

[1881]

[1882] 【表185】

[1883]

II-0288	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 4.24 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 6.93-7.01 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.38-7.46 (1H, m), 7.66 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, brs), 7.86 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.3 Hz).
II-0290	1H-NMR (400MHz, CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.24 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J = 8.9, 1.7 Hz), 7.05 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.85 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.50 (1H, s).
II-0299	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.41 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 5.01 (q, 2H, J = 8.2 Hz), 5.33 (s, 2H), 6.85 (dd, 1H, J = 9.2, 1.9 Hz), 7.06 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.48 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.49 (d, 1H, J = 1.1 Hz).
II-0304	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.53 (s, 3H), 5.02 (q, 2H, J = 8.2 Hz), 5.33 (s, 2H), 6.85 (dd, 1H, J = 9.1, 1.9 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.71 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 7.74-7.92 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 2.1 Hz).
II-0332	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.09-7.18 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.50 (s, 1H)
II-0334	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 2.42 (3H, s), 4.23 (3H, s), 5.40 (2H, s), 5.66 (1H, s), 5.77 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.51 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.66 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 3.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.52 (1H, s).
II-0335	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 1.66 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.49 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.29 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.06 (2H, dd, J = 5.4, 4.1 Hz), 7.47 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.77 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.3 Hz).
II-0347	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 2.53 (3H, s), 4.24 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, t, J = 2.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (2H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.3 Hz).
II-0377	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.40 (3H, s), 4.23 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.13 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.50 (1H, s).
II-0410	1H-NMR (CDCl3) δ: 3.88 (3H, s), 4.21 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.91 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.08 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, s), 7.95 (1H, s).
II-0415	1H-NMR (CDCl3) δ: 4.77 (2H, dd, J = 13.3, 4.2 Hz), 5.30 (2H, s), 6.25 (1H, tt, J = 55.2, 4.24 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.09 (1H, s),7.23 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, t, J = 2.0 Hz),7.78 (1H, d, J = 9.0 Hz) 7.90 (1H, m), 7.96 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz).
II-0422	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.40 (3H, s), 4.23 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz), 7.04 (1H, s, J = 1.3 Hz), 7.48 (1H, s), 7.51-7.58, 2H, m), 7.66 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.49 (1H, s).
II-0493	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.64 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.41 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.48 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.37 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 1.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.50 (1H, s).
II-0521	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.34 (3H, s), 2.42 (3H, s), 4.97 (2H, td, J = 14.8, 3.1 Hz), 5.19 (2H, s), 6.53 (1H, tt, J = 54.8, 3.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.62-7.71 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.49 (1H, s).
II-0523	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 4.16 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.72 (1H, s).
II-0543	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.52(3H, s), 4.22 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.74 (1H, m), 7.77 (1H, brs), 7.81-7.86 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz)

[1884] 【表186】

[1885]

II-0548	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.64 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.92 (3H, s), 4.46 (2H, q, 7.2 Hz), 5.15 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.92 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, s)
II-0559	1H NMR (DMSO-d6) δ ppm 1.50 (3 H, t, J=7.28 Hz) 2.43 - 2.47 (3 H, m) 4.45 (2 H, q, J=7.19 Hz) 5.16 (2 H, br s) 7.15 (1 H, br d, J=9.29 Hz) 7.46 - 7.55 (1 H, m) 7.58 (1 H, br s) 7.61 (1 H, br s) 7.94 - 7.97 (1 H, m) 7.97 - 8.05 (2 H, m) 8.41 (1 H, br s) 8.54 (1 H, s) 8.67 (1 H, s) 9.53 (1 H, br s)
II-0566	1H NMR (DMSO-d6) δ ppm 1.50 (3 H, t, J=7.28 Hz) 4.44 (2 H, q, J=7.03 Hz) 5.33 (2 H, br s) 7.13 (1 H, br s) 7.59 (3 H, br d, J=8.66 Hz) 7.87 - 7.92 (1 H, m) 8.02 - 8.08 (2 H, m) 8.39 (1 H, br s) 8.54 (1 H, s) 8.67 (1 H, d, J=1.76 Hz) 9.55 (1 H, br s)
II-0567	1H NMR (DMSO-d6) δ ppm 2.22 - 2.42 (3 H, m) 5.05 - 5.70 (4 H, m) 6.56 - 7.38 (1 H, m) 7.62 (4 H, br s) 7.82 - 8.19 (2 H, m) 8.42 (3 H, br s) 9.24 - 9.76 (1 H, m)
II-0568	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 4.72-4.80 (2H, m), 5.31 (2H, s), 6.10-6.40 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.82-7.91 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 0.8 Hz).
II-0569	1H-NMR (CDCl3) δ: 3.89 (3H, s), 4.70-4.78 (2H, m), 5.15 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.08-6.37 (1H, m), 6.91 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.11 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.83 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.96 (1H, s).
II-0570	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.40 (3H, s), 4.72-4.80 (2H, m), 5.47 (2H, s), 6.10-6.39 (1H, m), 6.83 (1H, dd, J = 9.2, 1.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.48 (1H, s), 7.52-7.58 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.50 (1H, s).
II-0571	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.55 (3H, s), 4.24 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J = 9.0, 1.9 Hz), 7.04-7.08 (2H, m), 7.69-7.70 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.85 (2H, s), 8.47 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz).
II-0572	1H-NMR (CDCl3) δ: 3.97 (3H, s), 4.71-4.78 (2H, m), 5.14 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.10-6.38 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.39-7.52 (3H, m), 7.86 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.96 (1H, s).
II-0573	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 4.25 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.85-6.88 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.74-7.87 (5H, m), 8.36 (1H, br-s), 8.51 (1H, br-s).
II-0574	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.40 (3H, s), 4.72-4.79 (2H, m), 5.38 (2H, s), 6.10-6.38 (1H, m), 6.92-6.98 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.46-7.53 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.50 (1H, br-s).
II-0576	1H-NMR (CDCl3) δ: 4.24 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.83-6.85 (1H, m), 6.96 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.06 (1H, s), 7.63-7.85 (5H,m), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz).
II-0577	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.71-4.79 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.09-6.37 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.49-7.51 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.51 (1H, s).
II-0579	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 4.22 (3H, s), 5.50 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.48-7.57 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.82-7.86 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.51 (1H, s).
II-0584	1H-NMR (CDCl3) δ: 3.88 (3H, s), 4.22 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.82 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.95 (1H, s).
II-0596	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.22 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47-7.53 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.81-7.87 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.50 (1H, s).
II-0608	1H NMR (400 MHz, CDCl3)δ 4.25 (3H, s), 5.31 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 9.0, 1.6 Hz), 7.07 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 8.6, 8.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.9, 1.9 Hz), 7.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.87 (1H, s), 7.91 (1H, ddd, J = 8.3, 5.9, 2.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 5.9, 2.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.64 (1H, d, J = 1.9 Hz).
II-0609	1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 4.25 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.87 (1H, dd, J = 9.0, 1.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.66 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, brs), 7.87 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[1886] 【实施例8】

[1887] 将7mL乙酸乙酯和557μL(1.05eq)5mol/L对甲苯磺酸水溶液加入1400mg化合物(I-0113)中。在60℃下搅拌15分钟后,在25℃下搅拌2小时。通过滤取固体并干燥以获得式(I-A)所示的化合物的对甲苯磺酸盐晶体I型(1289.6mg、69%)。

[1888] 式(I-A)所示的化合物的对甲苯磺酸盐晶体I型的单晶结构解析结果如下所示。

[1889] R1(I＞2.00s(I))为0.0444,由最终的差分傅里叶确认不存在电子密度的缺失和错位。

[1890] 晶体学数据示于表187。

[1891] 【表187】

[1892]

空间群	P-1
a (Å)	8.7844(2)
b (Å)	10.2991(2)
c (Å)	18.0182(3)
α (°)	103.727(2)
β (°)	97.411(2)
γ (°)	100.358(2)
Volume ($Å^3$)	1532.43(6)
Z	2
密度 (计算值) (g/cm^3)	1.517
测定温度(K)	298

[1893] 这里,Volume意指单位晶格体积,Z意指单位晶格中的分子数量。

[1894] 此外,非氢原子的原子坐标示于表188-189。这里,U(eq)意指等价各向同性温度因子。

[1895] 【表188】

[1896]

原子	x	y	z	U(eq)
S1	5557.0(7)	5570.9(7)	3382.5(3)	58.54(18)
C11	9613.3(8)	973.2(6)	9196.1(4)	65.77(19)
O0AA	9535.3(19)	4701.0(16)	6926.8(8)	53.6(4)
O2	6849(2)	439.0(17)	5545.6(8)	60.9(4)
N6	8276(2)	2541.7(17)	6223.6(9)	40.7(4)
N5	7041.4(19)	1025.1(16)	6857.9(9)	39.7(4)
F2	-141.7(19)	-251.9(19)	7226.8(11)	92.1(6)
N2	8829(2)	5271.5(19)	11119.0(9)	48.5(4)
N3	7195(2)	1663.4(19)	8176.4(9)	48.2(4)
N4	8541(2)	3184.9(17)	7562.2(9)	42.4(4)
F3	887(2)	430(2)	5999.5(12)	97.1(6)
N1	7812(2)	6077.8(19)	11018(1)	50.4(4)
O4	4537(2)	6507(2)	3385.2(11)	77.0(5)
N7	7564(2)	3712.1(19)	4481.8(10)	51.8(5)
F1	1789(2)	-1005(2)	8247.6(11)	106.2(7)
O3	5276(3)	4797(2)	3958.3(11)	84.0(6)
O5	7190(2)	6153(3)	3452.2(12)	88.9(7)
C9	7583(2)	1982(2)	7574.6(11)	40.1(4)

C11	7341(2)	1270(2)	6163.6(11)	42.9(5)
C7	7658(2)	2633(2)	8912.6(11)	43.2(5)
C10	8834(2)	3579(2)	6910.2(11)	40.9(4)
C13	4424(2)	-281(2)	6933.5(11)	41.9(4)
C4	8567(2)	4339(2)	10420.3(11)	42.0(4)
C3	7411(2)	4585(2)	9881.8(11)	43.7(5)
C19	8494(2)	2887(2)	5509.3(11)	41.9(4)
C12	6089(2)	-316(2)	6838.6(12)	43.8(5)
C6	8796(3)	2385(2)	9477.2(12)	45.7(5)
C8	6978(3)	3725(2)	9112.3(12)	46.5(5)
C23	9844(3)	2769(2)	5216.8(11)	45.0(5)
C21	8868(3)	3604(2)	4179.9(12)	50.6(5)
C22	10048(3)	3130(2)	4531.1(12)	48.5(5)
C5	9266(3)	3215(2)	10214.4(11)	46.2(5)
C20	7340(3)	3359(2)	5136.1(12)	48.6(5)
C25	5003(3)	4321(2)	2476.2(13)	50.7(5)
C2	6957(3)	5725(2)	10300.8(13)	51.0(5)
C18	3415(3)	91(2)	6402.6(14)	54.5(6)

[1897] 【表189】

[1898]

原子	x	y	z	U(eq)
C14	3868(3)	-662(2)	7553.5(13)	53.7(5)
C16	1347(3)	-281(3)	7124.4(16)	60.7(6)
C17	1900(3)	94(2)	6512.6(16)	61.2(6)
C30	6119(3)	3983(3)	2035.5(14)	55.9(6)
C26	3439(3)	3640(3)	2211.0(15)	61.5(6)
C15	2335(3)	-663(3)	7636.1(15)	62.9(6)
C29	5673(3)	3002(3)	1334.5(15)	61.3(6)
C28	4124(3)	2306(3)	1062.3(15)	60.2(6)
C1	7696(3)	7183(3)	11670.0(15)	66.2(7)
C27	3021(3)	2642(3)	1519.6(17)	66.8(7)
C24	11523(3)	3005(3)	4204.0(16)	68.8(7)
C31	3666(4)	1199(3)	313.7(19)	86.6(9)

[1899] 接着,氢原子的原子坐标示于表190。这里,U(iso)意指各向同性温度因子。此外,表190中的氢原子的编号是与键结的非氢原子的编号相关联而添加的。

[1900] 【表190】

[1901]

原子	x	y	z	U(iso)
H4	8997.31	3740.96	8003.33	51
H7	6846.9	4018.17	4247.85	62
H12A	6580	-646.73	7249.93	53

H12B	6080.56	-961.06	6347.82	53
H8	6243.08	3903.21	8750.78	56
H23	10622.43	2448.15	5474.97	54
H21	8972.67	3855.23	3723.18	61
H5	10022.27	3041.45	10567.4	55
H20	6421.35	3433.73	5331.94	58
H2	6205.25	6159.69	10118.28	61
H18	3760.99	335.18	5978	65
H14	4530.93	-915.45	7912.92	64
H30	7172.24	4418.9	2212.04	67
H26	2676.66	3860.81	2502.17	74
H29	6431.77	2800.81	1036.17	74
H1A	7407.56	6810.87	12085.34	99
H1B	6911.8	7647.04	11507.76	99
H1C	8694.25	7819.65	11846.48	99
H27	1975.25	2179.81	1353.37	80
H24A	12424.61	3497.89	4594.3	103
H24B	11517.08	3380.23	3764.48	103
H24C	11568.94	2056.87	4044.69	103
H31A	4413.51	1353.07	-17.7	130
H31B	2638.62	1210.23	61.36	130
H31C	3652.49	325.83	417.97	130

[1902] 进一步,原子间键长(单位:埃)示于表191。

[1903] 【表191】

[1904]

原子	原子	长度/Å	原子	原子	长度/Å
S1	O4	1.4286(19)	C7	C6	1.432(3)
S1	O3	1.4694(19)	C7	C8	1.363(3)
S1	O5	1.429(2)	C13	C12	1.500(3)
S1	C25	1.770(2)	C13	C18	1.388(3)
Cl1	C6	1.734(2)	C13	C14	1.386(3)
O0AA	C10	1.200(2)	C4	C3	1.412(3)
O2	C11	1.204(2)	C4	C5	1.402(3)
N6	C11	1.388(3)	C3	C8	1.418(3)
N6	C10	1.393(2)	C3	C2	1.390(3)
N6	C19	1.441(2)	C19	C23	1.372(3)
N5	C9	1.391(2)	C19	C20	1.368(3)
N5	C11	1.381(2)	C6	C5	1.363(3)
N5	C12	1.471(3)	C23	C22	1.396(3)
F2	C16	1.349(3)	C21	C22	1.368(3)
N2	N1	1.348(3)	C22	C24	1.505(3)
N2	C4	1.354(3)	C25	C30	1.381(3)
N3	C9	1.274(2)	C25	C26	1.390(3)
N3	C7	1.417(3)	C18	C17	1.371(4)
N4	C9	1.373(3)	C14	C15	1.373(3)
N4	C10	1.370(2)	C16	C17	1.368(4)
F3	C17	1.348(3)	C16	C15	1.359(4)
N1	C2	1.339(3)	C30	C29	1.376(4)
N1	C1	1.457(3)	C26	C27	1.372(4)
N7	C21	1.341(3)	C29	C28	1.385(4)
N7	C20	1.341(3)	C28	C27	1.388(4)
F1	C15	1.352(3)	C28	C31	1.498(4)

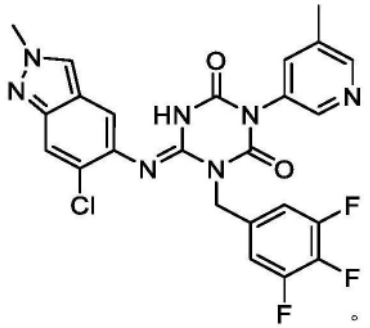
[1905] 关于式(I-A)所示的化合物的对甲苯磺酸盐晶体I型,在不对称单元中,式(I-A)所示的化合物存在1个分子。式(I-A)所示的化合物的不对称单元中的结构示于图2。

[1906] 并且,表188-189及191中的非氢原子编号分别与图2中所记载的编号对应。

[1907] 如表191中所记载的,N3-C9的键长显示约为1.27Å、N4-C9的键长显示约为1.37Å。

[1908] 由于N3-C9的键长(约1.27Å)比N4-C9的键长(约1.37Å)短,因此对甲苯磺酸盐晶体I型中的式(I-A)所示的化合物鉴定为亚氨基结构:

[1909] 【化86】

[1910] 

[1911] 此外,还显示了式(I-A)所示的化合物的对甲苯磺酸盐晶体I型的X-射线粉末衍射结果。

[1912] 在X-射线粉末衍射图中,在衍射角(2θ):9.1±0.2°、11.5±0.2°、14.6±0.2°、15.2±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、23.6±0.2°、24.2±0.2°、24.9±0.2°及26.9±0.2°处观察到峰。

[1913] 在上述X-射线粉末衍射峰中,在衍射角(2θ):9.1±0.2°、15.2±0.2°、18.8±0.2°、23.6±0.2°及24.9±0.2°处的峰作为式(I-A)所示的化合物的对甲苯磺酸盐晶体I型尤其具有特征性。

[1914] 【实施例9】

[1915] 将278mg(1.1eq)富马酸和5.85mL乙酸乙酯加入1170mg化合物(I-0115)中,并在室温下搅拌45分钟。通过滤取固体并干燥以得到式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体(1369.4mg、94.6%)。

[1916] 式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型的单晶结构解析结果如下所示。

[1917] R1(I>2.00s(I))为0.0470,由最终的差分傅里叶确认不存在电子密度的缺失和错位。

[1918] 晶体学数据示于表192。

[1919] 【表192】

[1920]

空间群	P-1
a (Å)	8.4374(2)
b (Å)	11.6780(3)
c (Å)	15.1612(4)
α (°)	83.827(2)
β (°)	78.868(2)
γ (°)	77.147(2)
Volume ($Å^3$)	1425.77(6)
Z	2
密度 (计算值) (g/cm^3)	1.509
测定温度(K)	298

[1921] 这里,Volume意指单位晶格体积,Z意指单位晶格中的分子数量。

[1922] 此外,非氢原子的原子坐标示于表193-194。这里,U(eq)意指等价各向同性温度因子

[1923] 【表193】

[1924]

原子	x	y	z	U(eq)
C136	8115.3(9)	8341.6(8)	5010.7(5)	79.9(3)
F32	8958.5(19)	7981.3(17)	307.5(9)	78.5(5)
O35	7267(2)	5961.4(16)	1399.9(10)	56.3(5)
O34	5322(3)	4254.8(16)	4098.2(11)	63.3(5)
O38	3536(2)	9367.5(19)	8936.3(12)	64.2(5)
N12	6506(2)	7056.8(18)	2611.0(12)	44.2(5)
F33	13870(2)	7642(2)	1402.1(13)	100.3(7)
N16	5475(2)	6174.4(18)	3988.1(12)	48.2(5)
N14	6120(3)	5115.3(18)	2713.0(12)	47.3(5)
N9	2815(3)	8924(2)	7397.8(13)	55.4(6)
N10	5772(3)	8146(2)	3856.1(13)	55.1(6)
N1	1276(3)	8864(2)	7324.6(14)	60.2(6)
F31	12197(3)	7751(3)	3084.6(13)	124.9(9)
N23	3644(3)	4434(2)	1818.7(15)	64.5(6)
N20	3122(3)	4249(2)	1061.4(15)	64.9(6)
C11	6673(3)	6043(2)	2193.8(15)	44.7(6)
C9	5879(3)	7178(2)	3527.6(15)	44.2(6)
C10	5619(3)	5119(2)	3639.3(15)	48.4(6)
N22	5784(3)	3621(2)	814.1(15)	67.8(7)
O39	6151(3)	8893(3)	8285.8(15)	109.2(10)
C12	6985(3)	8068(2)	2049.4(15)	47.2(6)
C20	5248(3)	4044(2)	1633.9(16)	50.7(6)
C7	5022(3)	8298(2)	4770.9(15)	50.8(6)
C4	3693(3)	8762(2)	6554.3(16)	49.4(6)
C13	8823(3)	7976(2)	1872.6(16)	48.8(6)
C5	5385(3)	8700(2)	6267.8(17)	56.4(7)
C19	6380(3)	4009(2)	2279.5(17)	54.5(7)
C14	9741(3)	7934(2)	1013.2(16)	54.7(7)
C3	2685(3)	8593(2)	5965.2(17)	54.4(7)
C6	6015(3)	8469(2)	5392.0(16)	54.3(7)
C23	5121(4)	9287(3)	8898.3(18)	62.1(7)
O41	1842(3)	4874(3)	3529.1(18)	119.8(10)
C8	3370(3)	8376(2)	5054.8(17)	57.4(7)
C24	5542(3)	9730(3)	9679.7(17)	61.9(7)
C18	9684(4)	7917(3)	2570.7(18)	67.1(8)
C15	11431(3)	7827(3)	831.3(19)	67.8(8)
C16	12217(3)	7760(3)	1541(2)	67.9(8)

C2	1134(4)	8667(3)	6497.1(18)	67.4(8)

[1925] 【表194】

[1926]

原子	x	y	z	U(eq)
C17	11360(4)	7806(3)	2405(2)	75.0(9)
C21	4400(4)	3767(3)	485.7(19)	70.6(8)
O43	-464(4)	4618(4)	3203.2(19)	154.2(15)
C1	9(4)	8943(3)	8139(2)	81.7(10)
C26	307(4)	4766(4)	3745(2)	93.6(12)
C25	-384(4)	4909(4)	4700(2)	92.1(11)
C22	1397(4)	4562(4)	963(3)	102.7(13)

[1927] 接着,氢原子的原子坐标示于表195。这里,U(iso)意指各向同性温度因子。此外,表195中的氢原子的编号是与键结的非氢原子的编号相关联而添加的。

[1928] 【表195】

[1929]

原子	x	y	z	U(iso)
H38	3370.9	9206.88	8452.86	96
H16	5092.25	6215.55	4554.71	58
H12A	6452.59	8783.45	2347.49	57
H12B	6603.63	8119.01	1479.7	57
H5	6053.99	8811.71	6658.45	68
H19A	6229.72	3381.57	2741.61	65
H19B	7509.94	3824.57	1962.58	65
H41	2202.36	4700.41	3007.94	180
H8	2702.01	8287.11	4656.27	69
H24	6652.83	9619.42	9719.44	74
H18	9115.24	7953.15	3160.4	81
H15	12010.7	7800.84	243.55	81
H2	176.44	8593.16	6310.6	81
H21	4344.44	3553.57	-79.51	85
H1A	260.69	8258.79	8539.89	122
H1B	-1049.48	8985.26	7978.29	122
H1C	-14.15	9635.57	8433.78	122
H25	-1486.76	4863.66	4886.06	110
H22A	719.4	4375.73	1521.91	154
H22B	1225.91	4127.33	499	154
H22C	1105.77	5390.24	801.98	154

[1930] 进一步,原子间键长(单位:埃)示于表196。

[1931] 【表196】

[1932]

原子	原子	长度/Å	原子	原子	长度/Å
Cl36	C6	1.733(3)	N22	C20	1.345(3)
F32	C14	1.352(3)	N22	C21	1.326(4)
O35	C11	1.216(3)	O39	C23	1.196(3)
O34	C10	1.208(3)	C12	C13	1.503(3)
O38	C23	1.310(3)	C20	C19	1.485(4)
N12	C11	1.369(3)	C7	C6	1.431(4)
N12	C9	1.398(3)	C7	C8	1.362(4)
N12	C12	1.465(3)	C4	C5	1.398(4)
F33	C16	1.347(3)	C4	C3	1.402(3)
N16	C9	1.373(3)	C13	C14	1.381(3)
N16	C10	1.365(3)	C13	C18	1.383(4)
N14	C11	1.382(3)	C5	C6	1.364(3)
N14	C10	1.386(3)	C14	C15	1.379(4)
N14	C19	1.466(3)	C3	C8	1.416(3)
N9	N1	1.342(3)	C3	C2	1.388(4)
N9	C4	1.358(3)	C23	C24	1.475(4)
N10	C9	1.262(3)	O41	C26	1.304(4)
N10	C7	1.421(3)	C24	$C24^1$	1.307(5)
N1	C2	1.332(3)	C18	C17	1.367(4)
N1	C1	1.466(3)	C15	C16	1.355(4)
F31	C17	1.345(3)	C16	C17	1.370(4)
N23	N20	1.360(3)	O43	C26	1.189(4)
N23	C20	1.313(3)	C26	C25	1.466(5)
N20	C21	1.309(4)	C25	$C25^2$	1.273(7)
N20	C22	1.453(4)			

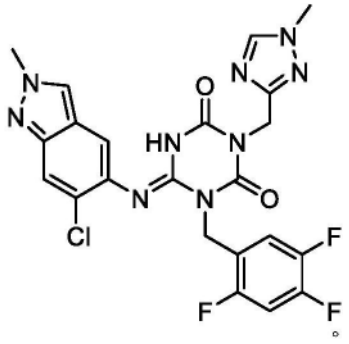
[1933] 关于式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型,在不对称单元中,式(I-B)所示的化合物存在1个分子。式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型的不对称单元中的结构示于图4。

[1934] 并且,表193-194及196中的非氢原子编号分别与图4中所记载的编号对应。

[1935] 如表196中所记载的,N10-C9的键长显示约为1.26Å、N16-C9的键长显示约为1.37Å。

[1936] 由于N10-C9的键长(约1.26Å)比N19-C9的键长(约1.37Å)短,因此富马酸共晶体I型的式(I-B)所示的化合物鉴定为亚氨基结构:

[1937] 【化87】

[1938] 

[1939] 此外,还显示了式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体的X-射线粉末衍射结果。

[1940] 在X-射线粉末衍射图中,在衍射角(2θ):7.8±0.2°、9.5±0.2°、10.1±0.2°、10.9±0.2°、13.8±0.2°、14.7±0.2°、18.6±0.2°、22.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°处观察到峰。

[1941] 在上述X-射线粉末衍射峰中,在衍射角(2θ):9.5±0.2°、10.9±0.2°、18.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°处的峰作为式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体尤其具有特征性。

[1942] 式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体的拉曼光谱的结果示于图5。

[1943] 在637.3cm^{-1}±2cm^{-1}、676.3cm^{-1}±2cm^{-1}、688.8cm^{-1}±2cm^{-1}、748.0cm^{-1}±2cm^{-1}、758.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1029.3cm^{-1}±2cm^{-1}、1114.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1281.3cm^{-1}±2cm^{-1}、1332.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1374.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1456.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1515.5cm^{-1}±2cm^{-1}、1636.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1665.7cm^{-1}±2cm^{-1}、1715.7cm^{-1}±2cm^{-1}、1739.1cm^{-1}±2cm^{-1}、2951.2cm^{-1}±2cm^{-1}、3068.3cm^{-1}±2cm^{-1}及3126.2cm^{-1}±2cm^{-1}处观察到主要拉曼光谱峰。

[1944] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体在676.3cm^{-1}±2cm^{-1}、748.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1029.3cm^{-1}±2cm^{-1}、1374.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1515.5cm^{-1}±2cm^{-1}、1665.7cm^{-1}±2cm^{-1}、1715.7cm^{-1}±2cm^{-1}及1739.1cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1945] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体在676.3cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1946] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体在748.0cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1947] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体在1029.3cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1948] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体在1374.4cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1949] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体在1515.5cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1950] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体在1665.7cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1951] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体在1715.7cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1952] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体在1739.1cm^{-1}

±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1953] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体具有一个及以上选自在676.3cm^{-1}±2cm^{-1}处的拉曼光谱峰、在748.0cm^{-1}±2cm^{-1}处的拉曼光谱峰、在1029.3cm^{-1}±2cm^{-1}处的拉曼光谱峰、在1374.4cm^{-1}±2cm^{-1}处的拉曼光谱峰、在1515.5cm^{-1}±2cm^{-1}处的拉曼光谱峰、在1665.7cm^{-1}±2cm^{-1}处的拉曼光谱峰、在1715.7cm^{-1}±2cm^{-1}处的拉曼光谱峰和在1739.1cm^{-1}±2cm^{-1}处的拉曼光谱峰组成的组的拉曼光谱峰。

[1954] 式(I-B)所示的化合物的富马酸共晶体I型晶体的DSC分析结果示于图6。起始温度(吸热峰)显示约为272℃。

[1955] 【实施例10】

[1956] 将395μL(1.05eq)1mol/L氢氧化钾水溶液和2mL乙腈加入200mg化合物(I-0115)中,进行溶剂干燥固化。加入1mL乙酸乙酯,在60℃下搅拌10分钟后,在25℃下搅拌过夜。通过滤取固体并干燥以得到式(I-B)所示的化合物的钾盐晶体I型。关于式(I-B)所示的化合物的钾盐晶体I型,分子结构(氨基/亚氨基)尚未鉴定。

[1957] 式(I-B)所示的化合物的钾盐晶体I型的X-射线粉末衍射结果示于图7。

[1958] 在X-射线粉末衍射图中,在衍射角(2θ):7.7±0.2°、8.1±0.2°、12.6±0.2°、16.7±0.2°、18.5±0.2°、19.4±0.2°、20.7±0.2°、22.0±0.2°、23.7±0.2°及25.3±0.2°处观察到峰。

[1959] 在上述X-射线粉末衍射峰中,在衍射角(2θ):8.1±0.2°、16.7±0.2°、20.7±0.2°、22.0±0.2°及25.3±0.2°处的峰作为式(I-B)所示的化合物的钾盐晶体I型尤其具有特征性。

[1960] 式(I-B)所示的化合物的钾盐晶体I型的拉曼光谱的结果示于图8。

[1961] 在638.4cm^{-1}±2cm^{-1}、676.3cm^{-1}±2cm^{-1}、724.1cm^{-1}±2cm^{-1}、749.1cm^{-1}±2cm^{-1}、876.9cm^{-1}±2cm^{-1}、1008.7cm^{-1}±2cm^{-1}、1105.9cm^{-1}±2cm^{-1}、1294.8cm^{-1}±2cm^{-1}、1363.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1409.2cm^{-1}±2cm^{-1}、1457.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1506.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1526.5cm^{-1}±2cm^{-1}、1577.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1624.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1688.3cm^{-1}±2cm^{-1}、2952.0cm^{-1}±2cm^{-1}、2980.5cm^{-1}±2cm^{-1}、3073.7cm^{-1}±2cm^{-1}及3121.6cm^{-1}±2cm^{-1}处观察到主要拉曼光谱峰。

[1962] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的钾盐晶体I型在749.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1008.7cm^{-1}±2cm^{-1}、1363.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1506.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1577.4cm^{-1}±2cm^{-1}及1624.1cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1963] 【实施例11】

[1964] 将46.4mg(1.1eq)琥珀酸和3.8mL乙腈加入到190mg化合物(I-0115)中,并在室温下搅拌1小时。通过滤取固体并干燥以得到式(I-B)所示的化合物的琥珀酸共晶体I型。关于式(I-B)所示的化合物的琥珀酸共晶体I型,分子结构(氨基/亚氨基)尚未鉴定。

[1965] 式(I-B)所示的化合物的琥珀酸共晶体I型的X-射线粉末衍射的结果示于图9。

[1966] 在X-射线粉末衍射图中,在衍射角(2θ):9.5±0.2°、10.9±0.2°、11.3±0.2°、13.4±0.2°、14.4±0.2°、18.7±0.2°、19.4±0.2°、22.6±0.2°、23.4±0.2°及24.4±0.2°处观察到峰。

[1967] 在上述X-射线粉末衍射峰中,在衍射角(2θ):10.9±0.2°、18.7±0.2°、22.6±0.2°、23.4±0.2°及24.4±0.2°处的峰作为式(I-B)所示的化合物的琥珀酸共晶体I型尤其

具有特征性。

[1968] 式(I-B)所示的化合物的琥珀酸共晶体I型的拉曼光谱的结果示于图10。

[1969] 在631.6cm^{-1}±2cm^{-1}、676.4cm^{-1}±2cm^{-1}、748.1cm^{-1}±2cm^{-1}、812.3cm^{-1}±2cm^{-1}、1025.2cm^{-1}±2cm^{-1}、1114.6cm^{-1}±2cm^{-1}、1229.2cm^{-1}±2cm^{-1}、1331.3cm^{-1}±2cm^{-1}、1374.6cm^{-1}±2cm^{-1}、1515.7cm^{-1}±2cm^{-1}、1636.3cm^{-1}±2cm^{-1}、1665.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1712.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1737.5cm^{-1}±2cm^{-1}、2953.3cm^{-1}±2cm^{-1}、2982.6cm^{-1}±2cm^{-1}、3069.5cm^{-1}±2cm^{-1}及3127.5cm^{-1}±2cm^{-1}处观察到主要拉曼光谱峰。

[1970] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的琥珀酸共晶体I型在676.4cm^{-1}±2cm^{-1}、748.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1025.2cm^{-1}±2cm^{-1}、1374.6cm^{-1}±2cm^{-1}、1515.7cm^{-1}±2cm^{-1}及1665.0cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1971] 【实施例12】

[1972] 将750μL乙酸乙酯加入到150mg化合物(I-0115)中,并在60℃下搅拌过夜。通过滤取固体并干燥以得到式(I-B)所示的化合物的无水晶体I型。关于式(I-B)所示的化合物的无水晶体I型,分子结构(氨基/亚氨基)尚未鉴定。

[1973] 式(I-B)所示的化合物的无水晶体I型的X-射线粉末衍射的结果示于图11。

[1974] 在X-射线粉末衍射图中,在衍射角(2θ):6.6±0.2°、9.6±0.2°、12.2±0.2°、13.2±0.2°、16.2±0.2°、17.5±0.2°、19.8±0.2°、23.3±0.2°、24.5±0.2°及26.1±0.2°处观察到峰。

[1975] 在上述X-射线粉末衍射峰中,在衍射角(2θ):6.6±0.2°、9.6±0.2°、13.2±0.2°、17.5±0.2°及19.8±0.2°处的峰作为式(I-B)所示的化合物的无水晶体I型尤其具有特征性。

[1976] 式(I-B)所示的化合物的无水晶体I型的拉曼光谱的结果示于图12。

[1977] 在630.4cm^{-1}±2cm^{-1}、672.8cm^{-1}±2cm^{-1}、744.6cm^{-1}±2cm^{-1}、805.4cm^{-1}±2cm^{-1}、997.8cm^{-1}±2cm^{-1}、1020.7cm^{-1}±2cm^{-1}、1297.9cm^{-1}±2cm^{-1}、1335.2cm^{-1}±2cm^{-1}、1362.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1461.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1505.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1527.5cm^{-1}±2cm^{-1}、1629.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1645.9cm^{-1}±2cm^{-1}、1755.7cm^{-1}±2cm^{-1}、2943.3cm^{-1}±2cm^{-1}、2982.1cm^{-1}±2cm^{-1}、3060.5cm^{-1}±2cm^{-1}、3104.7cm^{-1}±2cm^{-1}及3123.2cm^{-1}±2cm^{-1}处观察到主要拉曼光谱峰。

[1978] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的无水晶体I型在630.4cm^{-1}±2cm^{-1}、744.6cm^{-1}±2cm^{-1}、997.8cm^{-1}±2cm^{-1}、1362.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1461.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1505.4cm^{-1}±2cm^{-1}及1755.7cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1979] 【实施例13】

[1980] 将187μL(1.05eq)1mol/L氢氧化钠水溶液和1mL乙腈加入95mg化合物(I-0115)中,进行溶剂干燥固化。100μL乙腈加入5mg得到的固体中,在25℃下搅拌过夜。通过滤取固体并干燥以得到式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型。关于式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型,分子结构(氨基/亚氨基)尚未鉴定。

[1981] 式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型的X-射线粉末衍射的结果示于图13。

[1982] 在X-射线粉末衍射图中,在衍射角(2θ):6.6±0.2°、8.1±0.2°、10.9±0.2°、11.6±0.2°、13.2±0.2°、16.0±0.2°、22.1±0.2°、23.4±0.2°、26.6±0.2°及28.9±0.2°处观察到峰。

[1983] 在上述X-射线粉末衍射峰中,在衍射角(2θ):8.1±0.2°、10.9±0.2°、13.2±0.2°、23.4±0.2°及26.6±0.2°处的峰作为式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型尤其具有特征性。

[1984] 式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型的拉曼光谱的结果示于图14。

[1985] 在638.4cm^{-1}±2cm^{-1}、675.1cm^{-1}±2cm^{-1}、746.8cm^{-1}±2cm^{-1}、1013.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1106.9cm^{-1}±2cm^{-1}、1126.2cm^{-1}±2cm^{-1}、1299.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1367.2cm^{-1}±2cm^{-1}、1407.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1457.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1504.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1526.5cm^{-1}±2cm^{-1}、1581.3cm^{-1}±2cm^{-1}、1629.1cm^{-1}±2cm^{-1}、1711.8cm^{-1}±2cm^{-1}、2959.1cm^{-1}±2cm^{-1}、3062.0cm^{-1}±2cm^{-1}及3125.5cm^{-1}±2cm^{-1}处观察到主要拉曼光谱峰。

[1986] 在一个实施方式中,式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型在746.8cm^{-1}±2cm^{-1}、1013.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1367.2cm^{-1}±2cm^{-1}、1504.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1526.5cm^{-1}±2cm^{-1}及1581.3cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[1987] 式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型的差热-热重同时测定(TG/DTA)分析结果示于图15。结果,确认了从约72℃到约105℃,伴随着吸热峰,重量减少了8.1%。

[1988] 根据以上测定结果,认为式(I-B)所示的化合物的钠盐晶体I型是含有相当于2.5-3水的水的晶体。

[1989] 以下,记载了本发明化合物的生物试验例。

[1990] 本发明所涉及的式(I)、式(I')和式(I")所示的化合物具有冠状病毒3CL蛋白酶抑制作用,可以抑制冠状病毒3CL蛋白酶。

[1991] 具体而言,在下述的评价方法中,IC50优选为50μM及以下、更优选为1μM及以下、进一步优选为100nM及以下。

[1992] 试验例1:使用表达human TMPRSS2的Vero E6细胞(Vero E6/TMPRSS2细胞)的Cytopathic effect(CPE)抑制效果确认试验

[1993] <操作步骤>

[1994] •被测试样的稀释、分注

[1995] 预先将被测试样用DMSO稀释至适当浓度,制备2-5倍阶梯稀释系列后,分注到384孔板中。

[1996] •细胞和SARS-CoV-2的稀释、分配

[1997] 将VeroE6/TMPRSS2细胞(JCRB1819、5×10^3cells/well)和SARS-CoV-2(100-300$TCID_{50}$/well)在培养基(MEM、2%FBS、青霉素-链霉素)中混合,分注到已放入被测试样的孔中,然后在CO_2培养箱内培养3天。

[1998] •CellTiter-Glo®2.0的分注和发光信号测定

[1999] 将培养3天的板恢复至室温后,将CellTiter-Glo®2.0分注到每个孔中并用板混合器混合。一段时间后,用读板器测定发光信号(Lum)。

[2000] <各测定项目值的计算>

[2001] •50% SARS-CoV-2感染细胞死亡抑制浓度(EC_{50})计算

[2002] 当x为化合物浓度的对数值、y为%Efficacy时,用以下的Logistic回归方程近似抑制曲线,计算将y=50(%)代入时的x的值作为EC_{50}。

[2003] y=min+(max-min)/{1+(X50/x)^Hill}

[2004] %Efficacy＝{(Sample-virus control)/(cell control-virus control)}*100%

[2005] cell control:the average of Lum of cell control wells

[2006] virus control:the average of Lum of virus control wells

[2007] min:y轴下限值,max:y轴上限值,X50:拐点的x坐标,Hill:曲线在min和max的中点处的斜率

[2008] 本发明化合物基本上如上所述进行了试验。结果示于下表。

[2009] 并且,EC_{50}值小于1μM时为“A”,大于等于1μM且小于10μM时为“B”。

[2010] 【表197】

[2011]

化合物编号	EC50［μM］	化合物编号	EC50［μM］	化合物编号	EC50［μM］	化合物编号	EC50［μM］
I-0031	4.06	II-0014	22.1	II-0278	0.170	II-0460	19.0
I-0110	0.321	II-0015	0.0350	II-0282	0.260	II-0482	44.5
I-0113	0.177	II-0034	0.234	II-0284	0.184	II-0483	20.9
I-0115	0.328	II-0036	0.355	II-0288	2.40	II-0484	14.2
I-0180	6.41	II-0043	0.232	II-0289	16.0	II-0490	8.70
I-0237	3.39	II-0045	0.218	II-0290	0.210	II-0493	0.0680
I-0239	0.225	II-0055	0.180	II-0292	0.434	II-0494	0.878
I-0247	3.54	II-0074	0.248	II-0299	0.202	II-0499	0.680
I-0281	4.18	II-0087	0.0690	II-0304	0.213	II-0521	0.220
I-0288	0.747	II-0089	0.182	II-0306	0.410	II-0522	15.0
I-0318	1.36	II-0090	0.355	II-0329	11.5	II-0523	0.240
I-0329	5.10	II-0093	0.487	II-0330	42.2	II-0525	0.533
I-0339	8.00	II-0109	0.798	II-0332	0.0540	II-0543	0.0870
I-0351	0.0747	II-0111	1.91	II-0334	0.620	II-0545	0.750
I-0353	0.306	II-0118	0.121	II-0335	0.241	II-0548	0.533
I-0354	0.107	II-0119	0.183	II-0343	4.14	II-0550	6.42
I-0355	0.339	II-0120	0.127	II-0347	0.190	II-0559	0.246
I-0358	7.45	II-0125	0.220	II-0369	1.16	II-0566	0.898
I-0361	0.131	II-0130	0.0950	II-0370	28.9	II-0567	0.650
I-0377	0.0729	II-0132	49.8	II-0371	13.3	II-0568	0.132
I-0383	0.0960	II-0163	0.342	II-0372	6.52	II-0569	0.419
I-0390	3.16	II-0164	0.195	II-0375	21.6	II-0570	0.600
I-0391	0.460	II-0173	0.272	II-0376	7.13	II-0571	0.190
I-0421	0.450	II-0192	0.454	II-0377	0.0490	II-0572	0.925
I-0426	1.03	II-0223	22.5	II-0389	4.40	II-0573	0.340
I-0433	0.720	II-0226	2.77	II-0392	20.8	II-0574	0.200
I-0444	3.94	II-0228	5.00	II-0393	6.08	II-0576	0.530
I-0457	5.30	II-0233	0.0650	II-0394	44.9	II-0577	0.0850
I-0465	3.27	II-0241	1.39	II-0401	2.33	II-0579	0.0670
I-0480	0.0726	II-0255	1.52	II-0407	15.0	II-0584	0.750
I-0481	0.0432	II-0257	9.14	II-0410	0.201	II-0595	8.22
I-0482	0.385	II-0258	7.87	II-0415	0.870	II-0596	0.0620
I-0483	0.395	II-0259	36.3	II-0418	6.24	II-0604	9.76
II-0001	0.466	II-0272	1.59	II-0422	0.290		
II-0003	17.8	II-0273	6.60	II-0425	5.85		
II-0010	0.940	II-0275	7.28	II-0455	0.750		

[2012] 【表198】

[2013]

化合物编号	EC50[μM]	化合物编号	EC50[μM]
II-0608	0.487	II-0609	2.04

[2014] 【表199】

[2015]

化合物编号	EC50	化合物编号	EC50	化合物编号	EC50	化合物编号	EC50
I-0007	B	I-0447	B	II-0184	B	II-0391	B
I-0008	B	I-0450	B	II-0185	A	II-0395	A
I-0009	A	I-0451	B	II-0186	B	II-0396	A
I-0011	A	I-0452	B	II-0187	A	II-0397	A
I-0012	B	I-0454	B	II-0188	A	II-0398	A
I-0013	B	I-0455	B	II-0189	B	II-0399	A
I-0016	A	I-0456	B	II-0190	B	II-0400	B
I-0019	B	I-0459	B	II-0191	A	II-0402	A
I-0020	B	I-0460	B	II-0193	B	II-0403	A
I-0025	B	I-0461	B	II-0194	A	II-0404	A
I-0026	B	I-0462	B	II-0195	B	II-0405	A
I-0029	A	I-0465	B	II-0196	A	II-0406	A
I-0031	B	I-0466	A	II-0197	A	II-0408	B
I-0033	A	I-0467	B	II-0198	A	II-0409	B
I-0035	A	I-0468	B	II-0199	A	II-0412	B
I-0038	A	I-0470	B	II-0200	B	II-0413	B
I-0042	B	I-0471	B	II-0201	A	II-0414	B
I-0064	B	I-0472	A	II-0202	B	II-0416	B
I-0066	B	II-0002	B	II-0203	A	II-0417	B
I-0069	B	II-0005	B	II-0204	B	II-0419	A
I-0077	A	II-0006	B	II-0205	B	II-0420	A
I-0079	B	II-0007	A	II-0207	B	II-0421	A
I-0081	A	II-0008	B	II-0208	B	II-0423	B
I-0084	B	II-0011	B	II-0210	B	II-0424	B
I-0094	B	II-0017	A	II-0212	A	II-0426	A
I-0095	B	II-0018	B	II-0213	B	II-0429	B
I-0100	B	II-0020	B	II-0214	B	II-0430	B
I-0111	B	II-0022	A	II-0215	B	II-0431	A
I-0112	A	II-0023	A	II-0217	B	II-0433	A
I-0114	B	II-0024	B	II-0218	B	II-0434	A
I-0116	B	II-0025	B	II-0219	B	II-0435	B
I-0128	A	II-0027	A	II-0220	B	II-0436	A
I-0129	B	II-0028	A	II-0221	B	II-0437	A
I-0132	A	II-0029	B	II-0222	A	II-0438	B
I-0133	A	II-0030	A	II-0227	A	II-0439	A
I-0134	A	II-0031	B	II-0232	A	II-0440	B
I-0135	B	II-0032	A	II-0234	A	II-0442	A
I-0136	B	II-0035	A	II-0235	B	II-0446	B

[2016] 【表200】

化合物编号	EC50	化合物编号	EC50	化合物编号	EC50	化合物编号	EC50
I-0152	A	II-0037	B	II-0236	A	II-0448	A
I-0165	B	II-0038	B	II-0237	A	II-0449	A
I-0166	A	II-0039	B	II-0238	B	II-0450	B
I-0194	B	II-0041	B	II-0239	B	II-0452	B
I-0196	B	II-0044	A	II-0240	B	II-0453	B
I-0213	B	II-0046	A	II-0242	A	II-0454	B
I-0214	A	II-0047	A	II-0243	B	II-0458	A
I-0226	B	II-0048	A	II-0244	B	II-0459	B
I-0227	B	II-0049	A	II-0245	A	II-0461	B
I-0231	B	II-0050	A	II-0246	B	II-0462	A
I-0236	A	II-0051	B	II-0247	A	II-0463	A
I-0242	A	II-0052	B	II-0249	B	II-0464	A
I-0245	B	II-0053	A	II-0250	B	II-0466	B
I-0247	B	II-0054	A	II-0251	A	II-0468	B
I-0248	B	II-0056	B	II-0252	B	II-0469	A
I-0249	B	II-0057	B	II-0253	B	II-0475	B
I-0250	B	II-0058	A	II-0254	B	II-0477	B
I-0251	B	II-0059	B	II-0260	A	II-0478	B
I-0252	B	II-0060	B	II-0261	A	II-0479	B
I-0253	B	II-0061	B	II-0262	B	II-0485	A
I-0254	B	II-0063	B	II-0263	B	II-0486	B
I-0255	A	II-0064	B	II-0264	B	II-0487	B
I-0256	B	II-0065	A	II-0265	A	II-0489	B
I-0260	B	II-0066	B	II-0267	B	II-0491	B
I-0264	B	II-0067	A	II-0269	B	II-0492	A
I-0267	B	II-0068	A	II-0270	B	II-0495	A
I-0269	B	II-0069	B	II-0271	B	II-0496	A
I-0271	B	II-0070	B	II-0279	B	II-0497	A
I-0272	A	II-0071	A	II-0281	B	II-0498	B
I-0279	B	II-0072	B	II-0283	A	II-0500	B
I-0284	A	II-0073	B	II-0285	A	II-0501	A
I-0285	B	II-0075	A	II-0286	B	II-0503	B
I-0286	B	II-0076	A	II-0287	B	II-0504	A
I-0290	B	II-0077	A	II-0291	B	II-0505	B
I-0301	A	II-0078	A	II-0294	B	II-0506	A
I-0306	B	II-0079	A	II-0295	B	II-0507	B
I-0307	A	II-0080	B	II-0296	A	II-0508	B
I-0310	B	II-0082	B	II-0297	B	II-0509	B

[2017] 【表201】

[2018]

化合物编号	EC50	化合物编号	EC50	化合物编号	EC50	化合物编号	EC50
I-0316	B	II-0084	A	II-0298	B	II-0510	B
I-0318	B	II-0088	B	II-0300	B	II-0512	B
I-0320	B	II-0092	A	II-0301	A	II-0513	A
I-0321	A	II-0094	B	II-0302	B	II-0514	B
I-0330	B	II-0095	A	II-0303	A	II-0515	B
I-0331	B	II-0096	A	II-0305	B	II-0516	B
I-0332	B	II-0097	A	II-0307	B	II-0517	B
I-0335	B	II-0098	B	II-0308	A	II-0518	B
I-0339	B	II-0099	B	II-0309	B	II-0519	B
I-0344	A	II-0100	A	II-0311	B	II-0520	B
I-0346	A	II-0101	A	II-0312	A	II-0524	B
I-0348	A	II-0102	B	II-0313	A	II-0526	B
I-0349	B	II-0104	B	II-0316	B	II-0527	A
I-0350	A	II-0105	A	II-0318	A	II-0528	A
I-0352	A	II-0106	B	II-0320	A	II-0529	A
I-0355	A	II-0107	B	II-0322	B	II-0533	B
I-0357	B	II-0108	B	II-0323	A	II-0534	B
I-0359	B	II-0110	A	II-0326	B	II-0535	A
I-0364	B	II-0112	B	II-0333	A	II-0536	B
I-0365	B	II-0114	A	II-0336	A	II-0537	B
I-0366	B	II-0115	A	II-0337	A	II-0538	B
I-0368	B	II-0116	A	II-0339	A	II-0539	B
I-0369	B	II-0117	A	II-0341	B	II-0541	A
I-0370	B	II-0121	A	II-0342	B	II-0544	A
I-0372	A	II-0122	B	II-0344	B	II-0546	A
I-0374	B	II-0123	B	II-0345	A	II-0547	A
I-0378	A	II-0126	B	II-0346	A	II-0551	A
I-0379	A	II-0127	B	II-0348	B	II-0552	A
I-0380	A	II-0128	B	II-0349	B	II-0553	B
I-0381	B	II-0129	B	II-0350	B	II-0554	B
I-0382	B	II-0131	A	II-0351	A	II-0555	B
I-0384	A	II-0140	B	II-0352	A	II-0556	B
I-0385	A	II-0144	A	II-0353	B	II-0560	B
I-0390	B	II-0154	A	II-0354	B	II-0562	B
I-0392	B	II-0156	A	II-0355	A	II-0563	B
I-0400	B	II-0158	B	II-0356	B	II-0564	A
I-0401	B	II-0159	A	II-0359	B	II-0565	B
I-0402	B	II-0160	A	II-0360	B	II-0578	B

[2019] 【表202】

[2020]

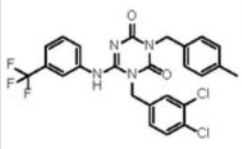
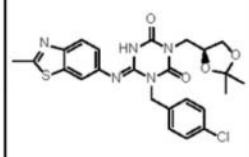
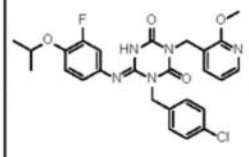
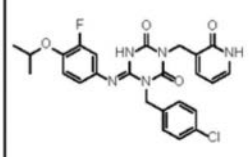
化合物编号	EC50	化合物编号	EC50	化合物编号	EC50	化合物编号	EC50
I-0404	B	II-0161	A	II-0361	A	II-0580	A
I-0406	B	II-0162	A	II-0362	A	II-0581	A
I-0408	B	II-0165	A	II-0363	A	II-0582	A
I-0421	A	II-0166	A	II-0364	A	II-0583	A
I-0422	B	II-0167	A	II-0365	A	II-0585	B
I-0423	B	II-0168	A	II-0366	A	II-0586	A
I-0424	B	II-0169	A	II-0367	A	II-0587	A
I-0425	B	II-0171	A	II-0368	B	II-0588	A
I-0428	A	II-0172	A	II-0378	B	II-0589	B
I-0429	A	II-0174	A	II-0380	B	II-0590	A
I-0430	A	II-0175	A	II-0381	A	II-0591	A
I-0431	A	II-0176	A	II-0382	A	II-0592	B
I-0432	B	II-0177	A	II-0383	A	II-0593	B
I-0433	A	II-0178	A	II-0384	B	II-0597	A
I-0434	B	II-0179	B	II-0385	A	II-0598	A
I-0435	B	II-0180	A	II-0386	B	II-0599	A
I-0436	A	II-0181	A	II-0387	A	II-0600	A
I-0437	B	II-0182	A	II-0388	A	II-0601	A
I-0444	B	II-0183	A	II-0390	B	II-0602	A

[2021] [参考例1]

[2022] 国际公开第2012/020749号(专利文献1)的化合物I-0679、I-0683、I-0685和I-1603、国际公开第2013/089212号(专利文献2)的化合物I-575和I-580、以及国际公开第2010/092966号(专利文献3)的化合物I-066进行了基本上如试验例1所示的试验。结果示于下表。

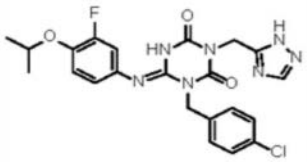
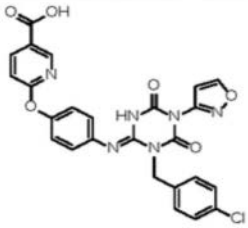
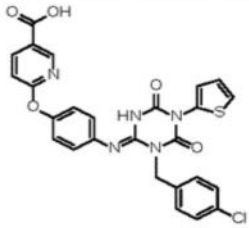
[2023] 【表203】

[2024]

	专利文献3 化合物 I-066	专利文献1 化合物 I-1603	专利文献1 化合物I-0683	专利文献1 化合物I-0685
结构式				
EC50 [μM]	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0

[2025] 【表204】

[2026]

	专利文献1 化合物I-0679	专利文献2 化合物I-580	专利文献2 化合物I-575
结构式			
EC50 [μM]	>50.0	>50.0	>50.0

[2027] 国际公开第2012/020749号(专利文献1)的化合物I-0679、I-0683、I-0685和I-1603、国际公开第2013/089212号(专利文献2)的化合物I-575和I-580、以及国际公开第2010/092966号(专利文献3)的化合物I-066在高达50μM的浓度下没有表现出冠状病毒增殖抑制活性。

[2028] 试验例2:对SARS-CoV-2 3CL蛋白酶的抑制活性试验

[2029] <材料>

[2030] •市售Recombinant SARS-CoV-2 3CL Protease

[2031] •市售底物肽

[2032] Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Gly-Phe-Arg-Lys-Met-Glu(Edans)-NH2(序列号:1)

[2033] •Internal Standard肽

[2034] Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu(13C6,15N)-Gln(序列号:2)

[2035] Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu(13C6,15N)-Gln可参考文献(Atherton,E.;Sheppard,R.C.,“In Solid Phase Peptide Synthesis,A Practical Approach”,IRL Press at Oxford University Pres,1989.以及Bioorg.Med.Chem.,5卷,9号,1997年,1883-1891页,等)合成。一个例子如下所示。

[2036] 使用Rink酰胺树脂,通过Fmoc固相合成法合成H-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu(13C6,15N)-Glu(resin)-OαOtBu(Lys侧链由Boc保护、Thr侧链由叔丁基保护、Ser侧链由叔丁基保护、Glu的C末端OH由叔丁基保护、将Glu侧链的羧酸缩合为树脂)。N末端Dabcyl基的修饰涉及使用EDC/HOBT在树脂上缩合4-二甲基氨基偶氮苯-4’-羧酸(Dabcyl-OH)。通过用TFA/EDT=95:5处理进行最终脱保护和从树脂切出。之后,通过反相HPLC进行纯化。

[2037] •RapidFire Cartridge C4 typeA

[2038] <操作步骤>

[2039] •检测缓冲液的制备

[2040] 本试验使用由20mM Tris-HCl、100mM氯化钠、1mM EDTA、10mM DTT、0.01% BSA组成的检测缓冲液。关于IC_{50}值为10nM及以下的化合物,使用20mM Tris-HCl、1mM EDTA、10mM DTT、0.01% BSA组成的检测缓冲液。

[2041] •被测试样的稀释、分注

[2042] 预先将被测试样用DMSO稀释至适当浓度,制备2-5倍阶梯稀释系列后,分注到384孔板中。

[2043] •酶和底物的添加、酶促反应

[2044] 向制备好的化合物板中添加8μM底物和6或0.6nM酶溶液,在室温下培养3-5小时。之后,加入反应终止剂(0.067μM Internal Standard、0.1%甲酸、10或25%乙腈)以终止酶促反应。

[2045] •反应产物的测定

[2046] 使用RapidFire System 360和质谱仪(Agilent、6550iFunnel Q-TOF)或RapidFire System365和质谱仪(Agilent、6495C Triple Quadrupole)测定反应完成的板。测定时使用A溶液(75%异丙醇、15%乙腈、5mM甲酸铵)和B溶液(0.01%三氟乙酸、0.09%甲酸)作为流动相。

[2047] 使用RapidFire Integrator或能够进行等效解析的程序计算质谱仪检测到的反应产物,作为Product area值。此外,还计算同时检测到的Internal Standard,作为Internal Standard area值。

[2048] <各测定项目值的计算>

[2049] •P/IS的计算

[2050] 通过下式计算上一项目得到的area值,计算P/IS。

[2051] P/IS=Product area值/Internal Standard area值

[2052] •50% SARS-CoV-2 3CL蛋白酶抑制浓度(IC_{50})计算

[2053] 当x为化合物浓度的对数值、y为%Inhibition时,用以下的Logistic回归方程近似抑制曲线,计算将y=50(%)代入时的x的值作为IC_{50}。

[2054] y=min+(max-min)/{1+(X50/x)^Hill}

[2055] %Inhibition={1-(Sample-Control(-))/Control(+)-Control(-))}*100

[2056] Control(-):the average of P/IS of enzyme inhibited condition wells

[2057] Control(+):the average of P/IS of DMSO control wells

[2058] min:y轴下限值,max:y轴上限值,X50:拐点的x坐标,Hill:曲线在min和max的中点处的斜率

[2059] 本发明化合物基本上如上所述进行了试验。结果示于下表。

[2060] 并且,IC_{50}值小于0.1μM时为"A",大于等于0.1μM且小于1μM时为"B",大于等于1μM且小于10μM时为"C"。

[2061] 【表205】

[2062]

化合物编号	IC50［μM］	化合物编号	IC50［μM］	化合物编号	IC50［μM］	化合物编号	IC50［μM］
I-0031	0.13	I-0396	3.1	II-0223	0.78	II-0389	0.045
I-0033	5.6	I-0397	0.73	II-0224	1.9	II-0392	1.0
I-0035	3.5	I-0403	0.31	II-0225	2.7	II-0393	3.1
I-0038	1.3	I-0412	5.1	II-0226	0.13	II-0394	3.9
I-0048	0.44	I-0414	0.25	II-0227	0.63	II-0401	0.29
I-0083	1.8	I-0415	3.0	II-0228	0.24	II-0407	0.0038
I-0102	0.85	I-0416	3.5	II-0229	0.25	II-0410	0.0047
I-0106	1.9	I-0421	0.010	II-0229	0.25	II-0415	0.015
I-0110	0.0042	I-0426	0.0063	II-0230	0.55	II-0418	0.11
I-0113	0.014	I-0433	0.010	II-0231	0.88	II-0422	0.0064
I-0115	0.010	I-0438	0.74	II-0232	3.7	II-0425	0.26
I-0128	9.7	I-0444	0.0051	II-0233	0.0015	II-0428	0.84
I-0132	2.3	I-0457	0.0072	II-0241	0.024	II-0455	0.019
I-0133	3.4	I-0465	0.0042	II-0255	0.10	II-0460	0.022
I-0134	4.0	I-0480	0.0065	II-0256	0.16	II-0481	0.10
I-0149	3.5	I-0481	0.0027	II-0257	0.97	II-0482	0.41
I-0151	0.97	I-0482	0.015	II-0258	0.95	II-0483	1.8
I-0154	1.3	I-0483	0.0098	II-0259	3.4	II-0484	3.4
I-0180	0.058	II-0001	0.0034	II-0272	0.18	II-0490	0.083
I-0204	0.61	II-0003	0.0060	II-0273	0.36	II-0492	1.0
I-0207	1.9	II-0010	0.019	II-0274	3.0	II-0493	0.0013
I-0208	0.23	II-0014	2.4	II-0275	0.36	II-0494	0.024
I-0223	4.3	II-0015	0.0015	II-0278	0.0031	II-0499	0.012
I-0237	0.0042	II-0021	3.6	II-0282	0.0088	II-0521	0.0034
I-0239	0.0039	II-0034	0.0073	II-0284	0.0092	II-0522	0.0041
I-0247	0.025	II-0036	0.0083	II-0288	0.099	II-0523	0.011
I-0257	2.9	II-0043	0.0058	II-0289	0.24	II-0525	0.016
I-0258	3.5	II-0045	0.0047	II-0290	0.0035	II-0543	0.0028
I-0281	0.0038	II-0055	0.0045	II-0292	0.0039	II-0545	0.0086
I-0288	0.0058	II-0074	0.0036	II-0299	0.0033	II-0548	0.014
I-0301	3.8	II-0085	9.2	II-0304	0.0045	II-0550	1.1
I-0307	0.44	II-0086	3.4	II-0306	0.0051	II-0559	0.0064
I-0318	0.11	II-0087	0.0025	II-0327	1.5	II-0566	0.027
I-0321	2.1	II-0089	0.0036	II-0329	0.14	II-0567	0.0088
I-0326	0.065	II-0090	0.016	II-0330	3.6	II-0568	0.0021
I-0329	2.0	II-0093	0.012	II-0332	0.0020	II-0569	0.0042
I-0334	0.87	II-0109	0.040	II-0334	0.0028	II-0570	0.0044
I-0339	0.61	II-0111	0.078	II-0335	0.0032	II-0571	0.0054
I-0340	0.84	II-0118	0.0045	II-0343	0.31	II-0572	0.0056
I-0351	0.0043	II-0119	0.0089	II-0347	0.0070	II-0573	0.0061
I-0353	0.0054	II-0120	0.0090	II-0369	0.63	II-0574	0.0092
I-0354	0.0050	II-0124	3.3	II-0370	0.52	II-0576	0.017

[2063] 【表206】

[2064]

化合物编号	IC50［μM］	化合物编号	IC50［μM］	化合物编号	IC50［μM］	化合物编号	IC50［μM］
I-0355	0.0087	II-0125	0.0048	II-0371	0.54	II-0577	0.0011
I-0358	0.12	II-0130	0.0019	II-0372	3.4	II-0579	0.0021
I-0361	0.0091	II-0132	0.0025	II-0373	0.43	II-0584	0.0048
I-0377	0.0080	II-0163	0.0088	II-0374	3.5	II-0594	0.27
I-0383	0.0034	II-0164	0.0090	II-0375	3.8	II-0595	0.53
I-0390	0.0040	II-0173	0.015	II-0376	1.0	II-0596	0.0016
I-0391	0.0076	II-0192	0.037	II-0377	0.0030	II-0604	0.47

[2065] 【表207】

[2066]

化合物编号	IC50［μM］	化合物编号	IC50［μM］	化合物编号	IC50［μM］	化合物编号	IC50［μM］
II-0608	0.019	II-0609	0.12	II-0643	1.0	II-0644	3.5

[2067] 【表208】

[2068]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
I-0001	B	I-0421	A	II-0149	A	II-0380	A
I-0005	A	I-0422	A	II-0150	A	II-0381	A
I-0006	A	I-0423	A	II-0151	A	II-0382	A
I-0007	A	I-0424	A	II-0152	A	II-0383	A
I-0008	A	I-0425	A	II-0153	A	II-0384	A
I-0009	A	I-0427	A	II-0154	A	II-0385	A
I-0010	A	I-0428	A	II-0155	A	II-0386	A
I-0011	A	I-0429	A	II-0156	A	II-0387	A
I-0012	A	I-0430	A	II-0158	A	II-0388	A
I-0013	A	I-0431	A	II-0159	A	II-0390	A
I-0016	A	I-0432	A	II-0160	A	II-0391	A
I-0019	A	I-0433	A	II-0161	A	II-0395	A
I-0020	A	I-0434	A	II-0162	A	II-0396	A
I-0025	A	I-0435	A	II-0165	A	II-0397	A
I-0026	A	I-0436	A	II-0166	A	II-0398	A
I-0027	A	I-0437	A	II-0167	A	II-0400	A
I-0029	A	I-0438	B	II-0168	A	II-0402	A
I-0031	B	I-0439	A	II-0169	A	II-0403	A
I-0033	C	I-0440	A	II-0170	A	II-0404	A
I-0035	C	I-0441	A	II-0171	A	II-0405	A
I-0038	C	I-0442	A	II-0172	A	II-0406	A
I-0042	A	I-0443	A	II-0174	A	II-0408	A
I-0048	B	I-0444	A	II-0175	A	II-0409	A
I-0056	A	I-0445	A	II-0176	A	II-0411	A
I-0063	A	I-0446	A	II-0177	A	II-0412	A
I-0064	A	I-0447	A	II-0178	A	II-0413	A
I-0066	A	I-0448	A	II-0179	A	II-0414	A
I-0069	A	I-0449	A	II-0180	A	II-0416	A
I-0072	A	I-0450	A	II-0181	A	II-0417	A
I-0074	A	I-0451	A	II-0182	A	II-0419	A
I-0077	A	I-0445	A	II-0183	A	II-0420	A
I-0078	A	I-0446	A	II-0184	A	II-0421	A
I-0079	A	I-0447	A	II-0185	A	II-0423	A
I-0080	A	I-0448	A	II-0186	A	II-0424	A
I-0081	A	I-0449	A	II-0187	A	II-0426	A
I-0083	C	I-0450	A	II-0188	A	II-0427	A
I-0084	A	I-0451	A	II-0189	A	II-0429	A
I-0087	A	I-0452	A	II-0190	A	II-0430	A

[2069] 【表209】

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
I-0088	A	I-0453	A	II-0191	A	II-0431	A
I-0089	A	I-0454	A	II-0193	A	II-0432	A
I-0092	A	I-0455	A	II-0194	A	II-0433	A
I-0094	A	I-0456	A	II-0195	A	II-0434	A
I-0095	A	I-0458	A	II-0196	A	II-0435	A
I-0096	A	I-0459	A	II-0197	A	II-0436	A
I-0097	A	I-0460	A	II-0198	A	II-0437	A
I-0098	A	I-0461	A	II-0199	A	II-0438	A
I-0099	A	I-0462	A	II-0200	A	II-0439	A
I-0100	A	I-0463	A	II-0201	A	II-0440	A
I-0102	B	I-0464	A	II-0202	A	II-0441	A
I-0103	A	I-0465	A	II-0203	A	II-0442	A
I-0105	A	I-0466	A	II-0204	A	II-0443	A
I-0106	C	I-0467	A	II-0205	A	II-0444	A
I-0111	A	I-0468	A	II-0206	A	II-0445	A
I-0112	A	I-0469	A	II-0207	A	II-0446	A
I-0114	A	I-0470	A	II-0208	A	II-0447	A
I-0116	A	I-0471	A	II-0209	A	II-0448	A
I-0129	A	I-0472	A	II-0210	A	II-0449	A
I-0132	C	I-0477	A	II-0211	A	II-0450	A
I-0133	C	I-0478	A	II-0212	A	II-0451	A
I-0134	C	I-0479	C	II-0213	A	II-0452	A
I-0135	B	II-0002	A	II-0214	A	II-0453	A
I-0136	A	II-0004	A	II-0215	A	II-0454	A
I-0143	A	II-0005	A	II-0216	A	II-0456	A
I-0144	A	II-0006	A	II-0217	A	II-0457	A
I-0149	C	II-0007	A	II-0218	A	II-0458	A
I-0151	B	II-0008	A	II-0219	A	II-0459	A
I-0152	A	II-0009	A	II-0220	A	II-0461	A
I-0154	C	II-0011	A	II-0221	A	II-0462	A
I-0165	A	II-0012	A	II-0222	A	II-0463	A
I-0166	A	II-0013	A	II-0234	A	II-0464	A
I-0194	A	II-0017	A	II-0235	A	II-0465	A
I-0196	A	II-0018	A	II-0236	A	II-0466	A
I-0204	B	II-0019	A	II-0237	A	II-0467	A
I-0207	C	II-0020	A	II-0238	A	II-0468	A
I-0208	B	II-0022	A	II-0239	A	II-0469	A
I-0213	A	II-0023	A	II-0240	A	II-0470	A

[2070]

[2071] 【表210】

[2072]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
I-0214	A	II-0024	A	II-0242	A	II-0471	A
I-0223	C	II-0025	A	II-0243	A	II-0472	A
I-0226	A	II-0027	A	II-0244	A	II-0473	A
I-0227	A	II-0028	A	II-0245	A	II-0474	A
I-0231	A	II-0029	A	II-0246	A	II-0475	A
I-0234	A	II-0030	A	II-0247	A	II-0476	A
I-0236	A	II-0031	A	II-0248	A	II-0477	A
I-0242	A	II-0032	A	II-0249	A	II-0478	A
I-0244	A	II-0033	A	II-0250	A	II-0479	A
I-0245	A	II-0035	A	II-0251	A	II-0480	A
I-0246	A	II-0037	A	II-0252	A	II-0485	A
I-0248	A	II-0038	A	II-0253	A	II-0486	A
I-0249	A	II-0039	A	II-0254	A	II-0487	A
I-0250	A	II-0040	A	II-0260	A	II-0488	A
I-0251	A	II-0041	A	II-0261	A	II-0489	A
I-0252	A	II-0042	A	II-0262	A	II-0491	A
I-0253	A	II-0044	A	II-0263	A	II-0495	A
I-0254	A	II-0046	A	II-0264	A	II-0496	A
I-0255	A	II-0047	A	II-0265	A	II-0497	A
I-0256	A	II-0048	A	II-0266	A	II-0498	A
I-0258	C	II-0049	A	II-0267	A	II-0500	A
I-0259	A	II-0050	A	II-0268	A	II-0501	A
I-0260	A	II-0051	A	II-0269	A	II-0502	A
I-0264	A	II-0052	A	II-0270	A	II-0503	A
I-0265	A	II-0053	A	II-0271	A	II-0504	A
I-0266	A	II-0054	A	II-0276	A	II-0505	A
I-0267	A	II-0056	A	II-0277	A	II-0506	A
I-0268	A	II-0057	A	II-0279	A	II-0507	A
I-0269	A	II-0058	A	II-0280	A	II-0508	A
I-0270	A	II-0059	A	II-0281	A	II-0509	A
I-0271	A	II-0060	A	II-0283	A	II-0510	A
I-0272	A	II-0061	A	II-0285	A	II-0511	A
I-0279	A	II-0062	A	II-0286	A	II-0512	A
I-0284	A	II-0063	A	II-0287	A	II-0513	A
I-0285	A	II-0064	A	II-0291	A	II-0514	A
I-0286	A	II-0065	A	II-0293	A	II-0515	A
I-0287	A	II-0066	A	II-0294	A	II-0516	A
I-0289	A	II-0067	A	II-0295	A	II-0517	A

[2073] 【表211】

[2074]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
I-0290	A	II-0068	A	II-0296	A	II-0518	A
I-0301	C	II-0069	A	II-0297	A	II-0519	A
I-0306	A	II-0070	A	II-0298	A	II-0520	A
I-0307	B	II-0071	A	II-0300	A	II-0524	A
I-0310	A	II-0072	A	II-0301	A	II-0526	A
I-0316	A	II-0073	A	II-0302	A	II-0527	A
I-0318	B	II-0075	A	II-0303	A	II-0528	A
I-0320	A	II-0076	A	II-0305	A	II-0529	A
I-0321	C	II-0077	A	II-0307	A	II-0530	A
I-0330	A	II-0078	A	II-0308	A	II-0531	A
I-0331	A	II-0079	A	II-0309	A	II-0532	A
I-0332	A	II-0080	A	II-0310	A	II-0533	A
I-0333	A	II-0081	A	II-0311	A	II-0534	A
I-0334	B	II-0082	A	II-0312	A	II-0535	A
I-0335	B	II-0083	A	II-0313	A	II-0536	A
I-0339	B	II-0084	A	II-0314	A	II-0537	A
I-0340	B	II-0088	A	II-0315	A	II-0538	A
I-0344	A	II-0091	A	II-0316	A	II-0539	A
I-0346	A	II-0092	A	II-0317	A	II-0540	A
I-0348	A	II-0094	A	II-0318	A	II-0541	A
I-0349	A	II-0095	A	II-0319	A	II-0542	A
I-0350	A	II-0096	A	II-0320	A	II-0544	A
I-0352	A	II-0097	A	II-0321	A	II-0546	A
I-0355	A	II-0098	A	II-0322	A	II-0547	A
I-0356	A	II-0099	A	II-0323	A	II-0549	A
I-0357	A	II-0100	A	II-0324	A	II-0551	A
I-0358	B	II-0101	A	II-0325	A	II-0552	A
I-0359	A	II-0102	A	II-0326	A	II-0553	A
I-0364	A	II-0103	A	II-0328	A	II-0554	A
I-0365	A	II-0104	A	II-0331	C	II-0555	A
I-0366	A	II-0105	A	II-0333	A	II-0556	A
I-0367	A	II-0106	A	II-0336	A	II-0557	A
I-0368	A	II-0107	A	II-0337	A	II-0558	A
I-0369	A	II-0108	A	II-0338	A	II-0560	A
I-0370	A	II-0110	A	II-0339	A	II-0561	A
I-0371	A	II-0112	A	II-0340	A	II-0562	A
I-0372	A	II-0113	A	II-0341	A	II-0563	A
I-0374	A	II-0114	A	II-0342	A	II-0564	A

[2075] 【表212】

[2076]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
I-0378	A	II-0115	A	II-0344	A	II-0565	A
I-0379	A	II-0116	A	II-0345	A	II-0575	A
I-0380	A	II-0117	A	II-0346	A	II-0578	A
I-0381	A	II-0121	A	II-0348	A	II-0580	A
I-0382	A	II-0122	A	II-0349	A	II-0581	A
I-0384	A	II-0123	A	II-0350	A	II-0582	A
I-0385	A	II-0126	A	II-0351	A	II-0583	A
I-0386	A	II-0127	A	II-0352	A	II-0585	A
I-0390	A	II-0128	A	II-0353	A	II-0586	A
I-0392	A	II-0129	A	II-0354	A	II-0587	A
I-0396	C	II-0131	A	II-0355	A	II-0588	A
I-0397	B	II-0134	A	II-0356	A	II-0589	A
I-0399	A	II-0135	A	II-0357	A	II-0590	A
I-0400	A	II-0136	A	II-0358	A	II-0591	A
I-0401	A	II-0137	A	II-0359	A	II-0592	A
I-0402	A	II-0138	A	II-0360	A	II-0593	A
I-0403	B	II-0139	A	II-0361	A	II-0597	A
I-0404	A	II-0140	A	II-0362	A	II-0598	A
I-0405	A	II-0141	A	II-0363	A	II-0599	A
I-0406	A	II-0142	A	II-0364	A	II-0600	A
I-0407	A	II-0143	A	II-0365	A	II-0601	A
I-0408	A	II-0144	A	II-0366	A	II-0602	A
I-0412	C	II-0145	A	II-0367	A	II-0603	A
I-0414	B	II-0146	A	II-0368	A	II-0605	C
I-0415	C	II-0147	A	II-0378	A	II-0606	B
I-0416	C	II-0148	A	II-0379	A	II-0607	B

[2077] 【表213】

[2078]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
II-0610	A	II-0618	A	II-0626	A	II-0634	A
II-0611	A	II-0619	A	II-0627	A	II-0635	A
II-0612	A	II-0620	A	II-0628	A	II-0636	A
II-0613	A	II-0621	A	II-0629	A	II-0637	A
II-0614	A	II-0622	A	II-0630	A	II-0638	A
II-0615	A	II-0623	A	II-0631	A	II-0639	A
II-0616	A	II-0624	A	II-0632	A	II-0640	A
II-0617	A	II-0625	A	II-0633	A	II-0641	A
						II-0642	A

[2079] 以下所示的制剂例仅为例示,完全没有限定发明的范围的意图。

[2080] 本发明的化合物可以通过任意的常规途径,特别地经肠,例如口服,例如,以片剂或胶囊剂的形式;或胃肠外,例如以注射剂或悬浮剂形式,局部地,例如,以洗剂、凝胶剂、软膏剂或乳膏剂的形式,或经鼻形式或栓剂形式,作为药物组合物给药。包含游离形式或药学

上可接受的盐形式的本发明的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物可以根据常规方法通过混合、制粒或包衣法制造。例如,口服用组合物可以制成含有赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂等和有效成分等的片剂、颗粒剂、胶囊剂。另外,注射用组合物可以制成溶液剂或悬浮剂,并且可以被灭菌,另外,还可以含有防腐剂、稳定剂、缓冲剂等。

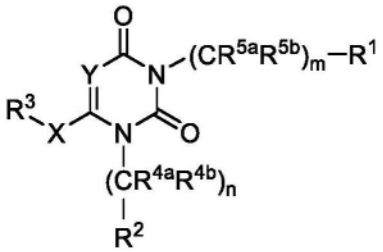
[2081] 【产业上的可利用性】

[2082] 本发明所涉及的化合物被认为对冠状病毒3CL蛋白酶具有抑制作用,可用作与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗剂和/或预防剂。

[2083] 本申请还涉及下述技术方案。

[2084] 1.一种式(I):

[2085] 【化1】

[2086] 

(I)

[2087] (式中,Y为N或CR^7;

[2088] R^7为氢原子或取代或未取代的烷基;

[2089] R^1为取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的氨基甲酰基或取代或未取代的氨基;

[2090] R^2为取代或未取代的芳香族碳环基(但1-对氟苯基、1-对氯苯基和1-对甲基苯基除外)、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基或取代或未取代的非芳香族杂环基;

[2091] R^3为取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基或取代或未取代的烷基;

[2092] -X-为$-NR^6-$、$-CR^6R^{6'}-$、-O-、-S-或单键;

[2093] R^6和$R^{6'}$各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[2094] m为0、1或2;

[2095] R^{5a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

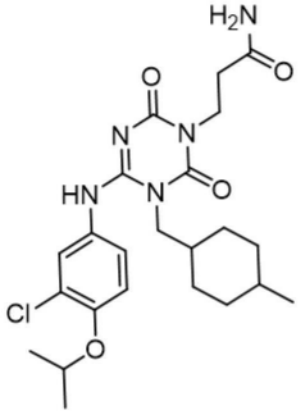
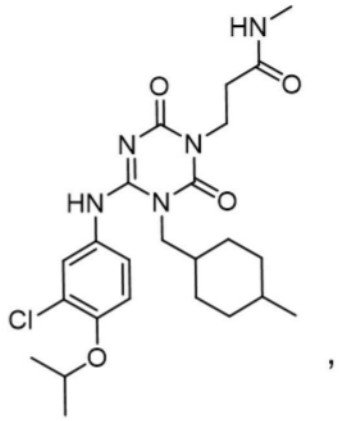
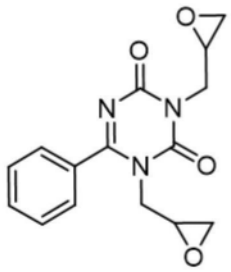
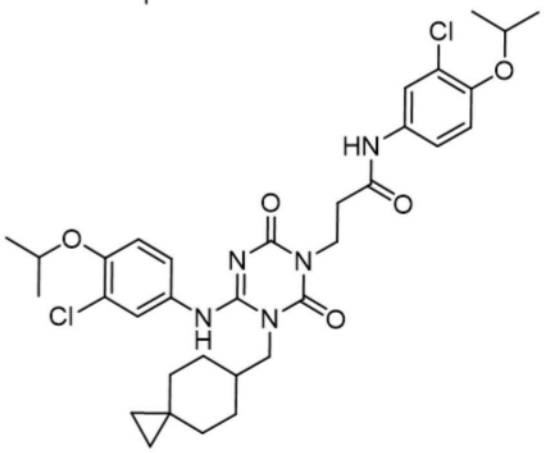
[2096] R^{5b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[2097] n为0、1或2;

[2098] R^{4a}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基;

[2099] R^{4b}各自独立地为氢原子或取代或未取代的烷基)所示的化合物(但以下化合物:

[2100] 【化2】

[2101]  ,  ,  和 

[2102] 除外)或其药学上可接受的盐。

[2103] 2.根据项目1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y为N。

[2104] 3.根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,-X-为-NH-。

[2105] 4.根据项目1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^2为取代或未取代的6-14元芳香族碳环基、取代或未取代的5-10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5-10元芳香族杂环基或取代或未取代的5-10元非芳香族杂环基。

[2106] 5.根据项目1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^2为被1个卤素或氰基取代并进一步被1、2、3或4个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族碳环基或被1个卤素或氰基取代并进一步被1或2个选自取代基组G的取代基取代的6元芳香族杂环基;

[2107] 所述取代基组G为由卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和卤代烷氧基组成的组。

[2108] 6.根据项目1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,m为0或1。

[2109] 7.根据项目1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,n为0或1。

[2110] 8.根据项目1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{4a}各自独立地为氢原子或未取代的烷基,R^{4b}各自独立地为氢原子。

[2111] 9.根据项目1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^{5a}各自独立地为氢原子,R^{5b}各自独立地为氢原子。

[2112] 10.根据项目1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的芳香族杂环基。

[2113] 11.根据项目1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的芳香族杂环基,m为1,R^{5a}为氢原子,R^{5b}为氢原子。

[2114] 12.根据项目1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^1为取代或未取代的芳香族杂环基,m为0。

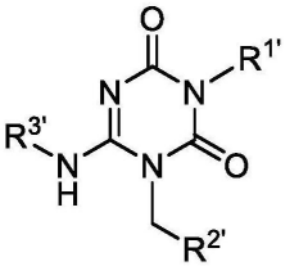
[2115] 13.根据项目1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^3为取代或未取代的6元芳香族碳环基、取代或未取代的3-10元非芳香族碳环基、取代或未取代的5-6元芳香族杂环基、取代或未取代的9-10元芳香族杂环基、取代或未取代的13-15元芳香族杂环基或取代或未取代的3-20元非芳香族杂环基。

[2116] 14.根据项目1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R^3为取代或未取代的6元芳香族碳环基、取代或未取代的9-10元芳香族杂环基或取代或未取代的9-13元非芳香族杂环基。

[2117] 15.根据项目1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,式(I)为

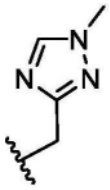
[2118] 式(I')：

[2119] 【化3】

[2120]  (I')

[2121] (式中、$R^{1'}$为式：

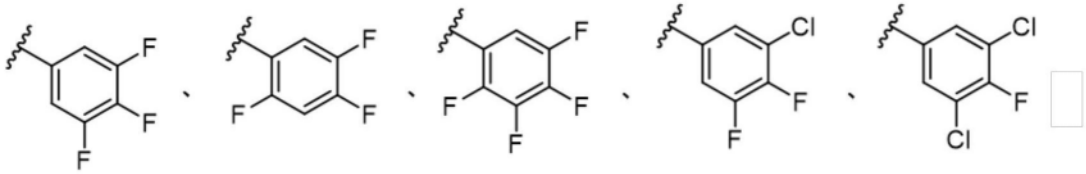
[2122] 【化4】

[2123] 

[2124] 所示的基团；

[2125] $R^{2'}$为式：

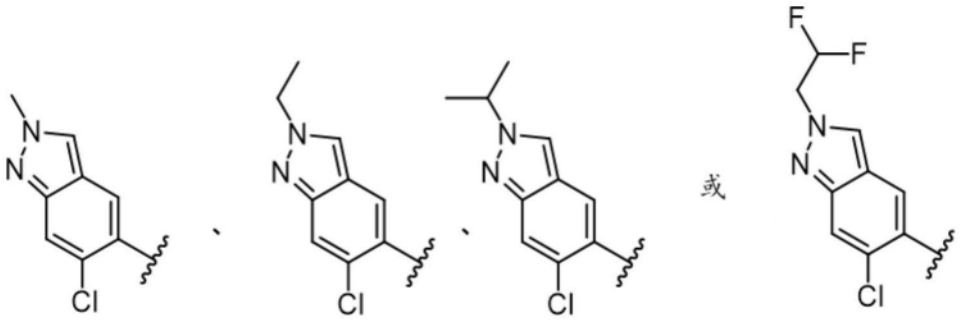
[2126] 【化5】

[2127] 

[2128] 所示的基团；

[2129] $R^{3'}$为式：

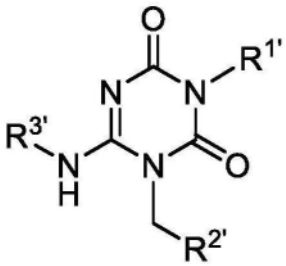
[2130] 【化6】

[2131] 

[2132] 所示的基团)。

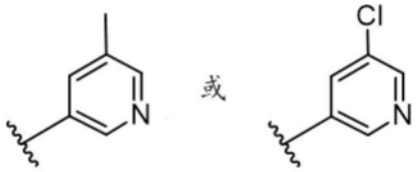
[2133] 16.根据项目1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,式(I)为式(I')：

[2134] 【化7】

[2135]  (I')

[2136] (式中、$R^{1'}$ 为式：

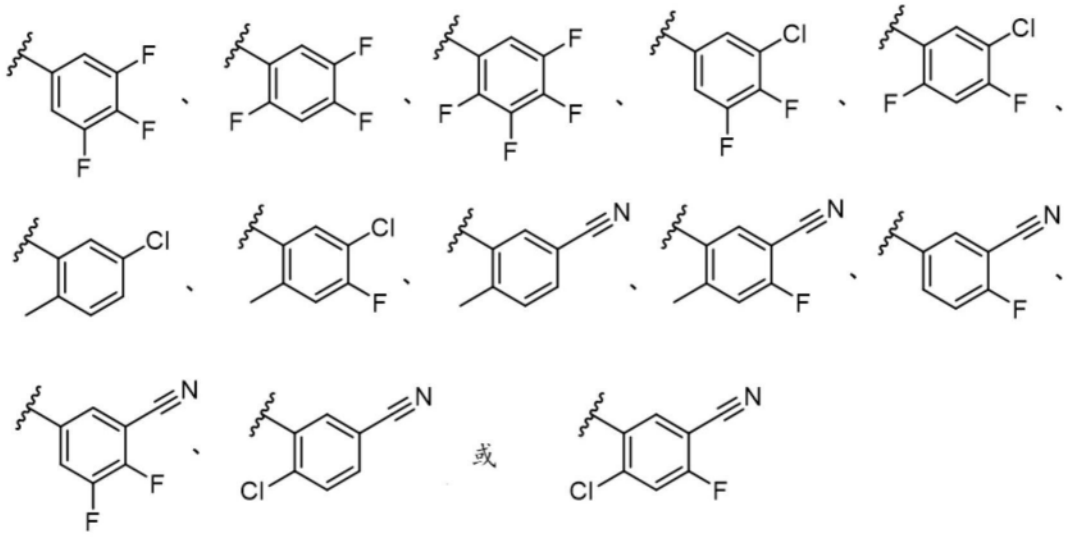
[2137] 【化8】

[2138] 

[2139] 所示的基团；

[2140] $R^{2'}$ 为式：

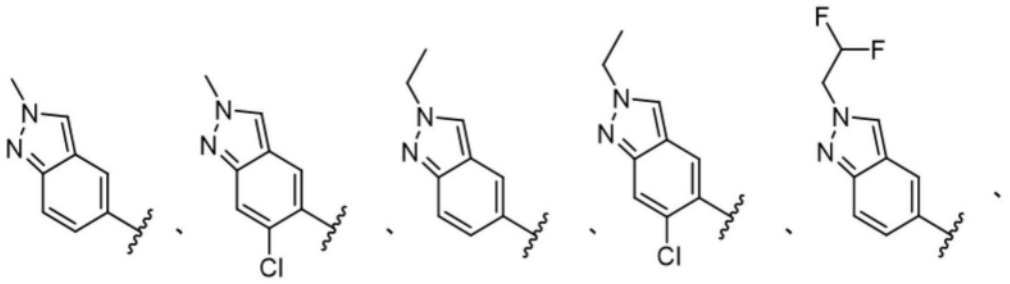
[2141] 【化9】

[2142] 

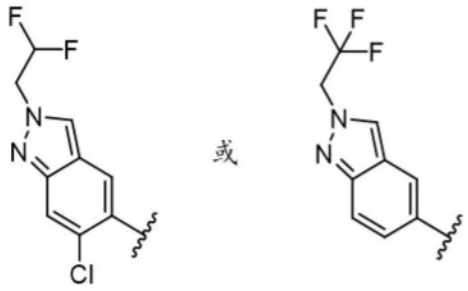
[2143] 所示的基团；

[2144] $R^{3'}$ 为式：

[2145] 【化10】



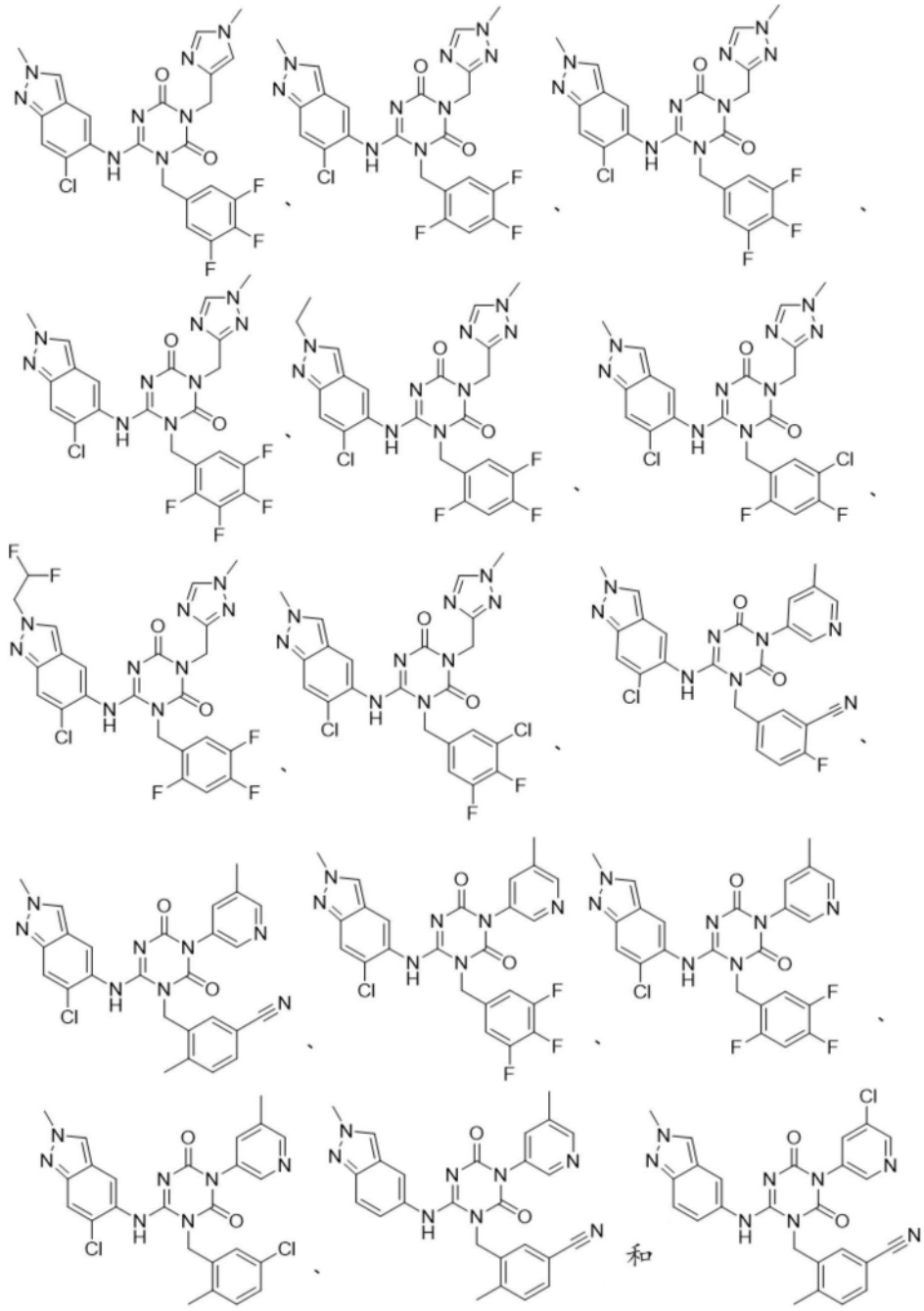
[2146]



[2147] 所示的基团)。

[2148] 17.根据项目1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选自由以下化合物:

[2149] 【化11】

[2150] 

[2151] 组成的组。

[2152] 18.一种药物组合物,其含有项目1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[2153] 19.一种冠状病毒3CL蛋白酶抑制剂,其含有项目1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[2154] 20.一种冠状病毒增殖抑制剂,其含有项目1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[2155] 21.根据项目20所述的冠状病毒增殖抑制剂,其中,冠状病毒为α属冠状病毒和/或β属冠状病毒。

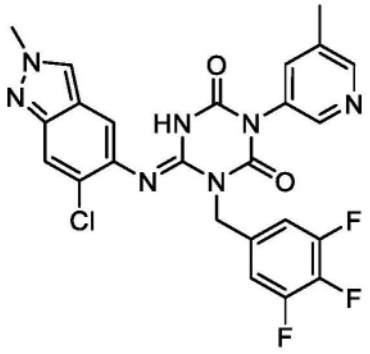
[2156] 22.根据项目20所述的冠状病毒增殖抑制剂,其中,冠状病毒为SARS-CoV-2。

[2157] 23.一种与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗和/或预防方法,其特征在于,给药项目1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[2158] 24.根据项目1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于与冠状病毒3CL蛋白酶相关的疾病的治疗和/或预防。

[2159] 25.一种式(I-A):

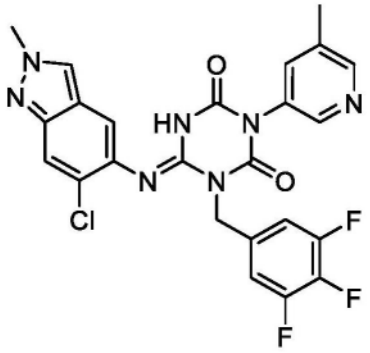
[2160] 【化12】

[2161] 

[2162] 所示的化合物的对甲苯磺酸盐或其溶剂化物。

[2163] 26.一种式(I-A):

[2164] 【化13】

[2165] 

[2166] 所示的化合物的对甲苯磺酸盐的晶体。

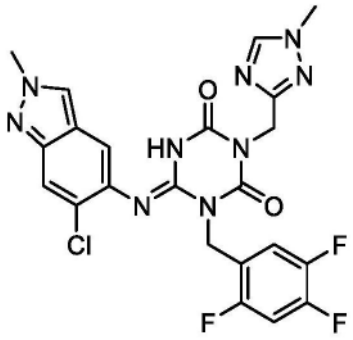
[2167] 27.根据项目26所述的对甲苯磺酸盐晶体I型,在X-射线粉末衍射谱中,所述晶体在衍射角(2θ):9.1±0.2°、15.2±0.2°、18.8±0.2°、23.6±0.2°及24.9±0.2°处具有峰。

[2168] 28.根据项目26所述的对甲苯磺酸盐晶体I型,在X-射线粉末衍射谱中,所述晶体在衍射角(2θ):9.1±0.2°、11.5±0.2°、14.6±0.2°、15.2±0.2°、18.8±0.2°、20.2±0.2°、23.6±0.2°、24.2±0.2°、24.9±0.2°及26.9±0.2°处具有峰。

[2169] 29.一种药物组合物,其包含项目26至28中任一项所述的晶体。

[2170] 30.一种包含式(I-B):

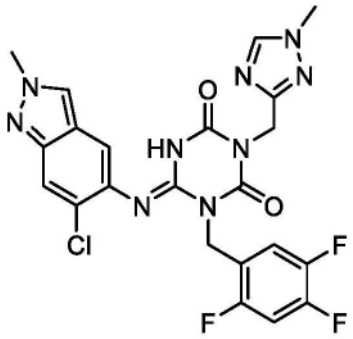
[2171] 【化14】

[2172] 

[2173] 所示的化合物和富马酸的复合体。

[2174] 31.根据项目30所述的复合体,其中,式(I-B):

[2175] 【化15】

[2176] 

[2177] 所示的化合物和富马酸以1:1的摩尔比存在。

[2178] 32.一种根据项目30或31所述的富马酸共晶体。

[2179] 33.根据项目32所述的富马酸共晶体I型,在X-射线粉末衍射谱中,所述共晶体在衍射角(2θ):9.5±0.2°、10.9±0.2°、18.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°处具有峰。

[2180] 34.根据项目32所述的富马酸共晶体I型,在X-射线粉末衍射谱中,所述共晶体在衍射角(2θ):7.8±0.2°、9.5±0.2°、10.1±0.2°、10.9±0.2°、13.8±0.2°、14.7±0.2°、18.6±0.2°、22.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°处具有峰。

[2181] 35.根据项目32所述的富马酸共晶体I型,在拉曼光谱中,所述共晶体在676.3cm^{-1}±2cm^{-1}、748.0cm^{-1}±2cm^{-1}、1029.3cm^{-1}±2cm^{-1}、1374.4cm^{-1}±2cm^{-1}、1515.5cm^{-1}±2cm^{-1}、1665.7cm^{-1}±2cm^{-1}、1715.7cm^{-1}±2cm^{-1}及1739.1cm^{-1}±2cm^{-1}处具有拉曼光谱峰。

[2182] 36.一种药物组合物,其包含项目32至35中任一项所述的共晶体。

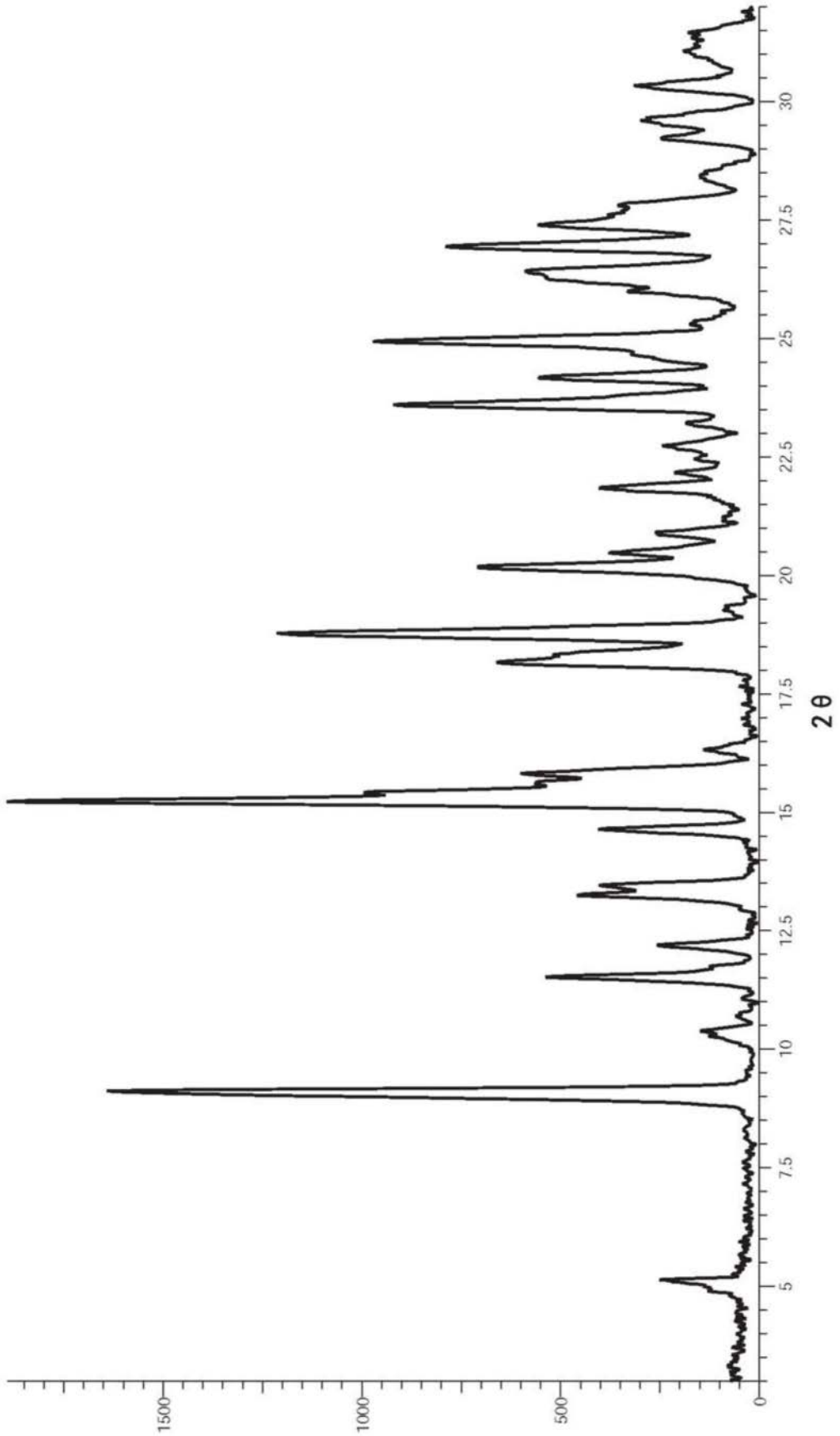


图1

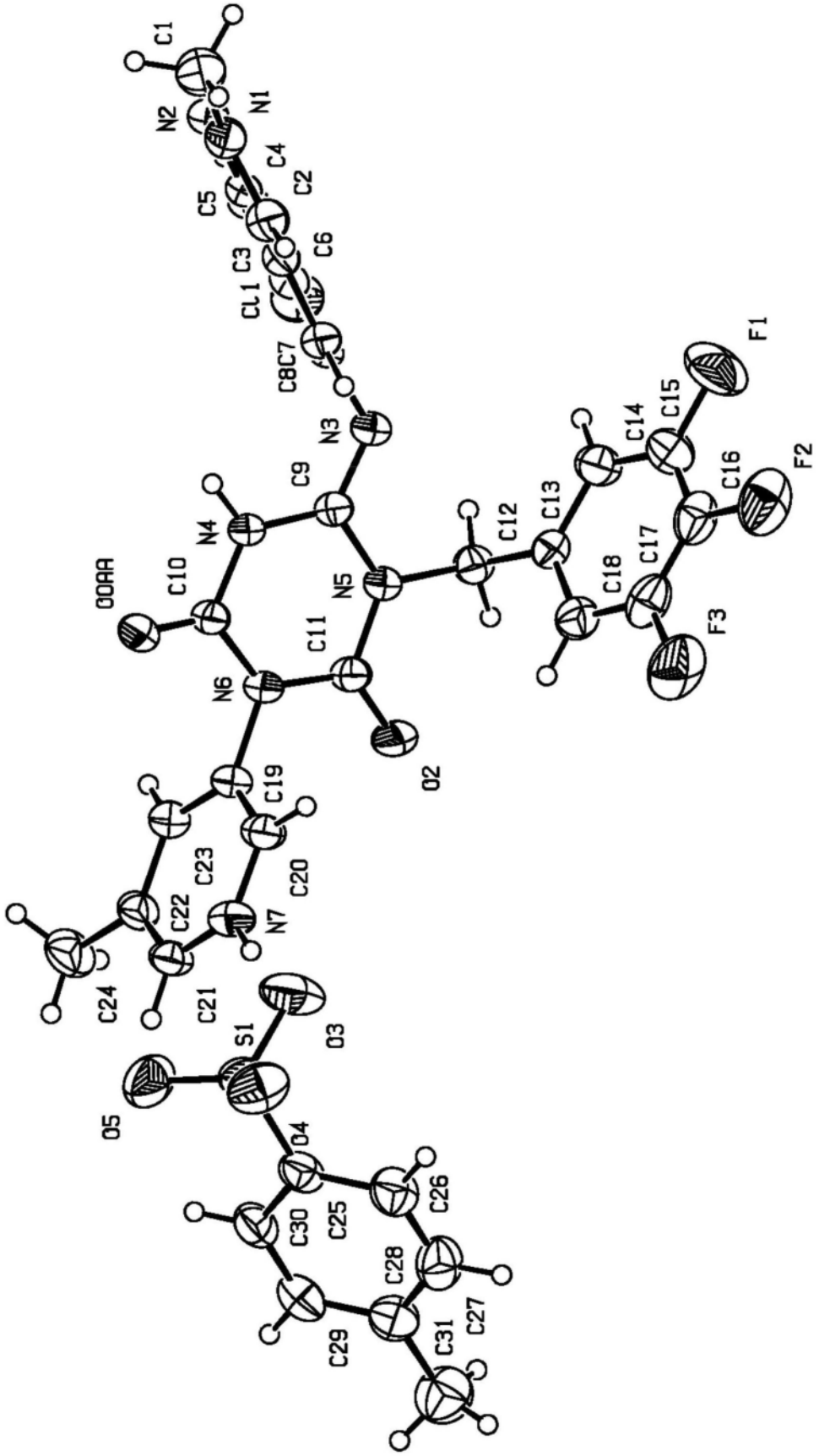

C1
N2
N1
C4
C2
C5
C3
C6
Cl1
C8C7
N3
C9
N4
C10
OOAA
N5
C11
N6
O2
C12
C13
C14
C15
F1
C16
F2
C17
C18
F3
C19
C20
N7
C23
C22
C24
C21
S1
O3
O5
O4
C26
C25
C30
C28
C29
C31
C27

图2

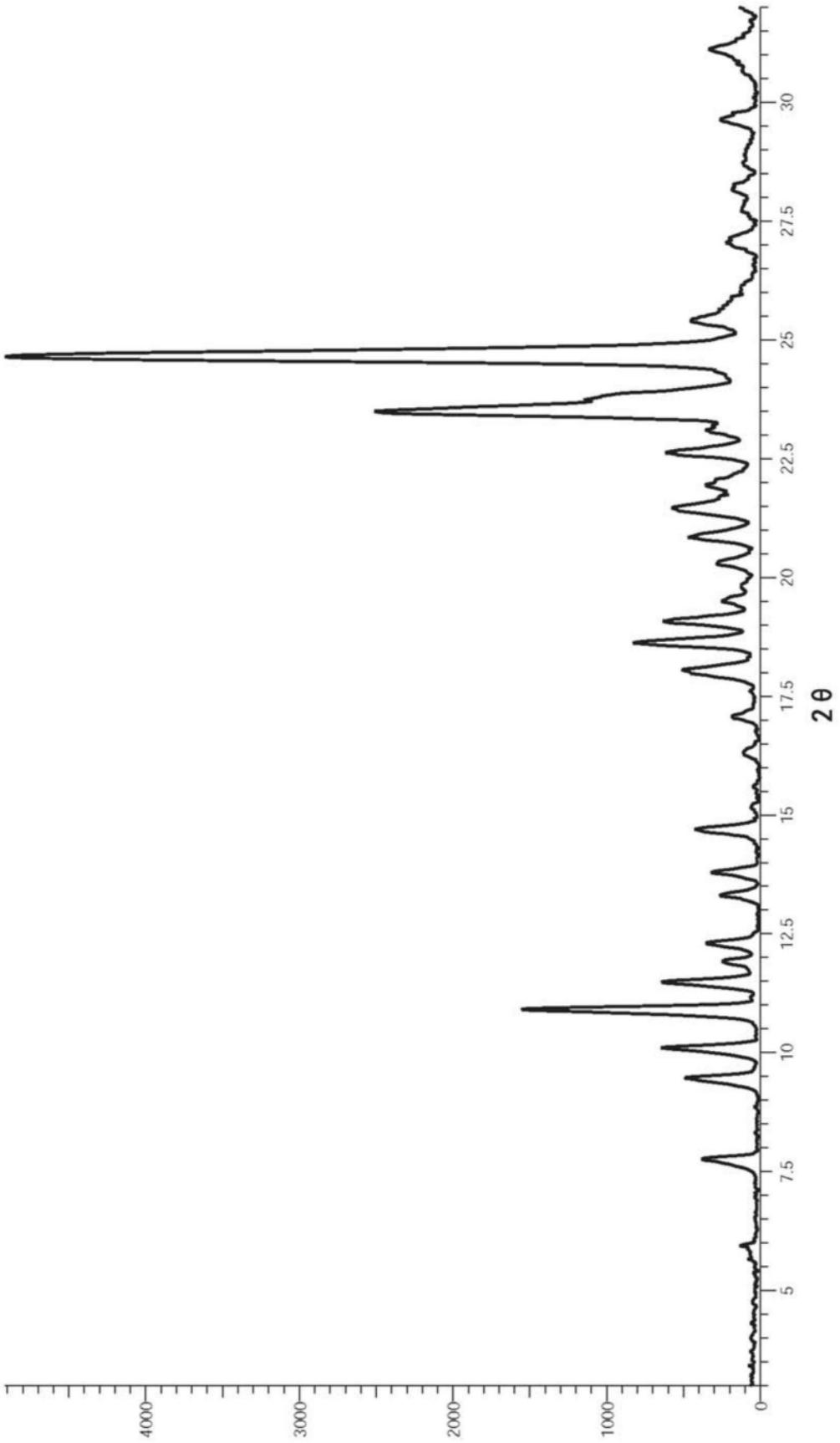


图3

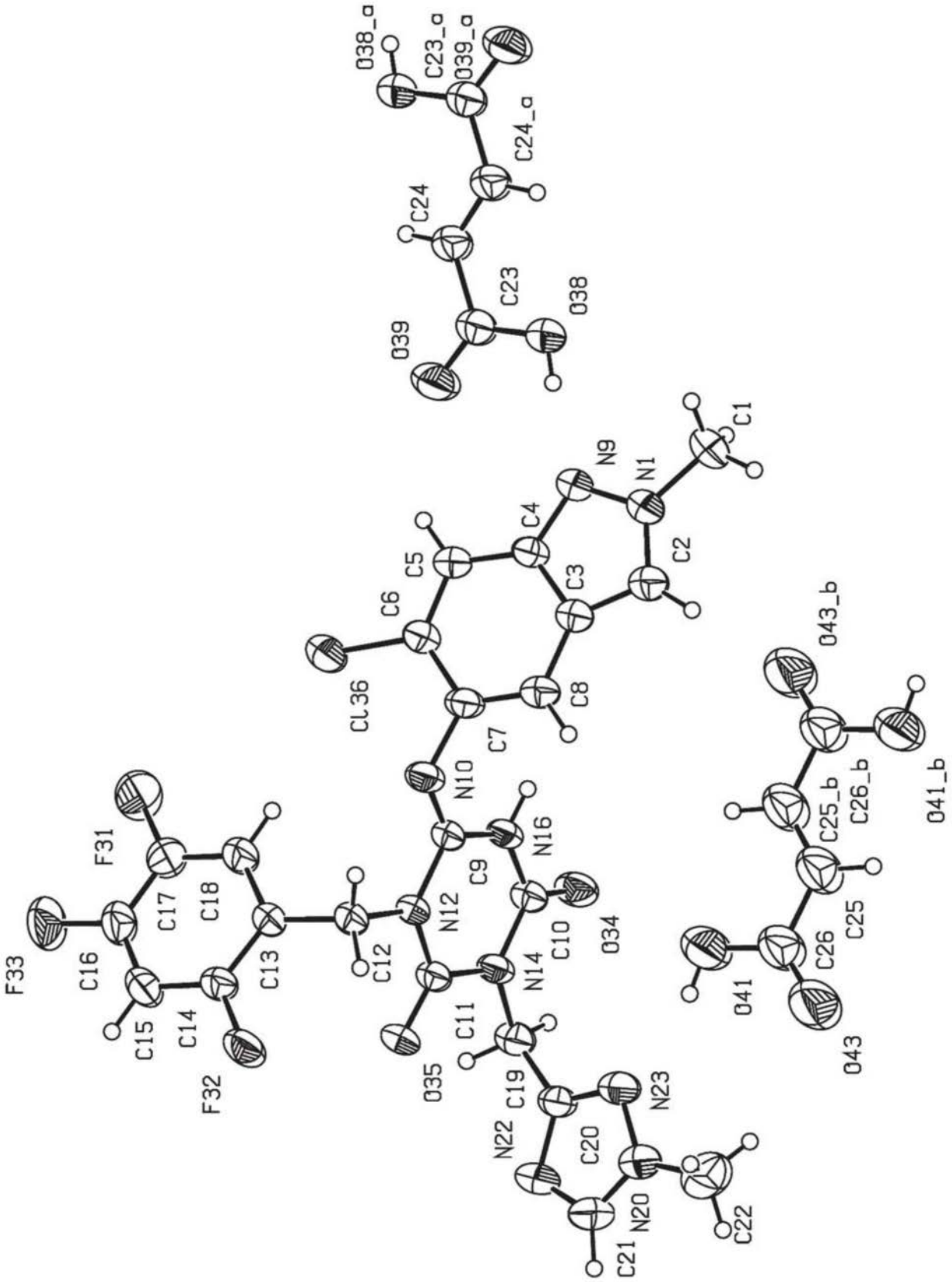

O38_a
C23_a
O39_a
C24_a
C24
C23
O38
O39
C1
N9
N1
C4
C2
C5
C3
C6
Cl36
C8
C7
N10
N16
C9
F31
C17
C18
N12
C10
O34
F33
C16
C13
C12
C14
C11
N14
C15
F32
O35
C19
N23
N22
C20
N20
C22
C21
O43_b
O41_b
C25_b
C26_b
C25
C26
O41
O43

图4

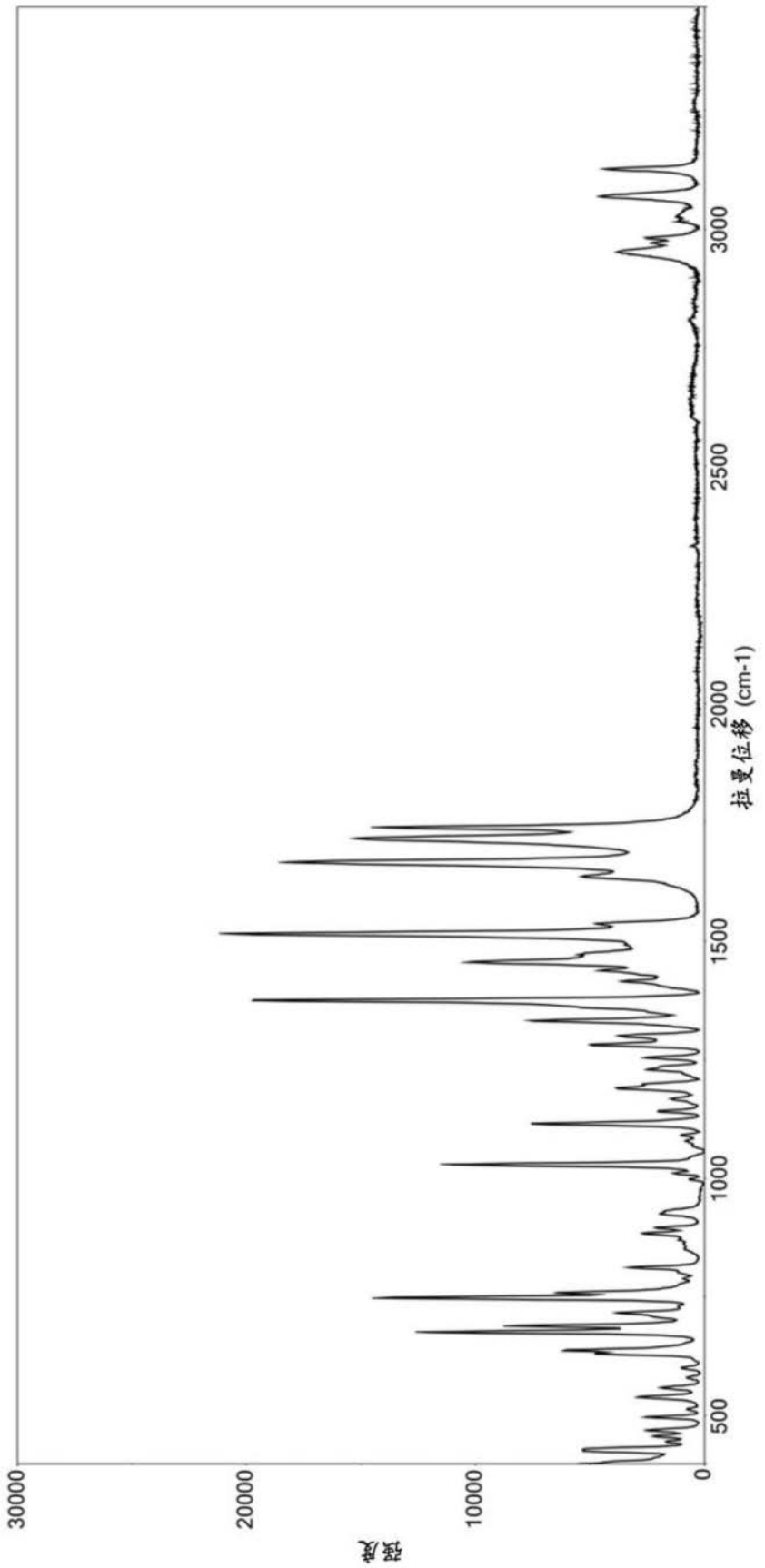


图5

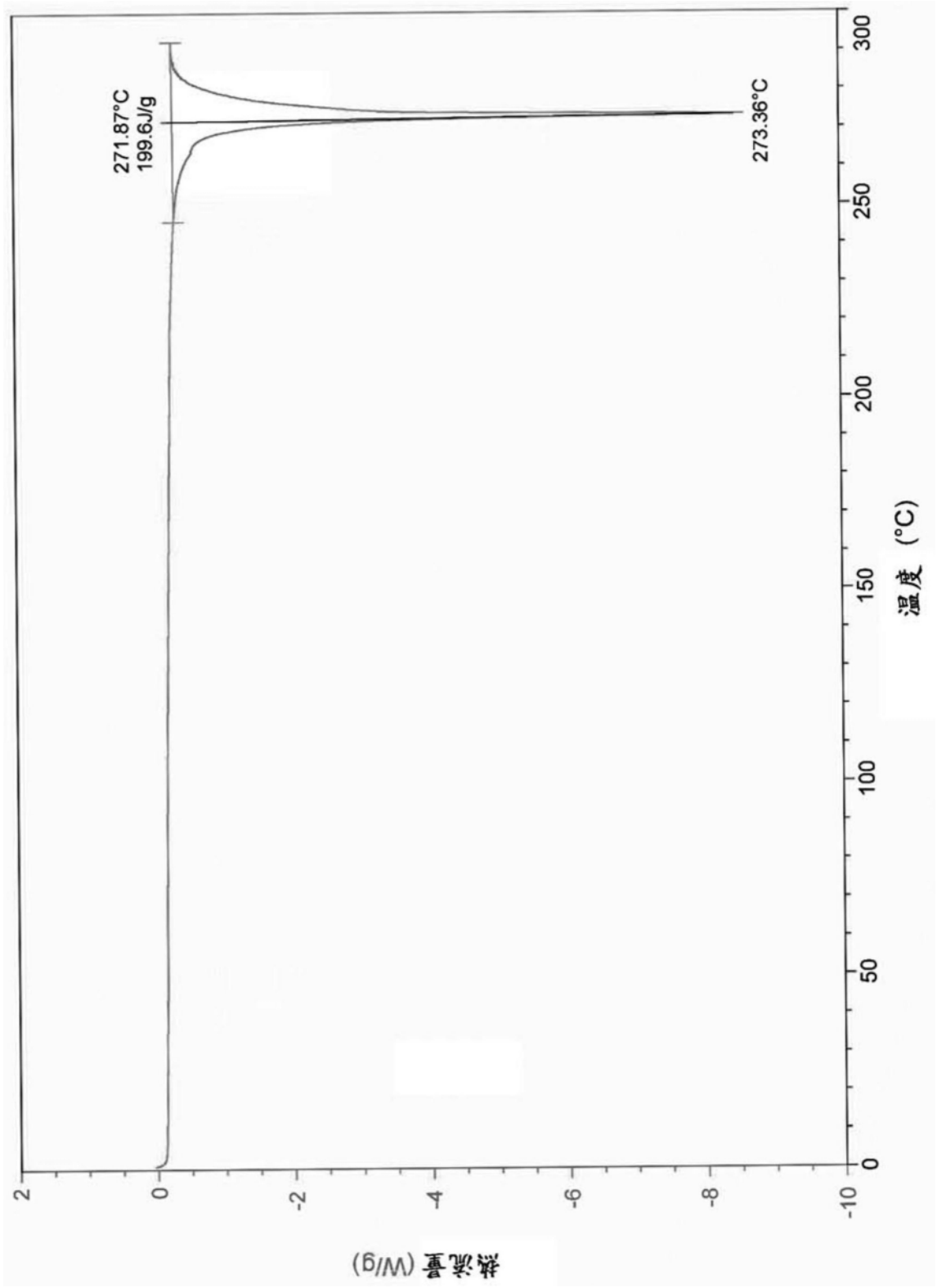

271.87°C
199.6J/g
273.36°C
300
250
200
150
100
50
0
温度 (°C)
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
热流量 (W/g)

图6

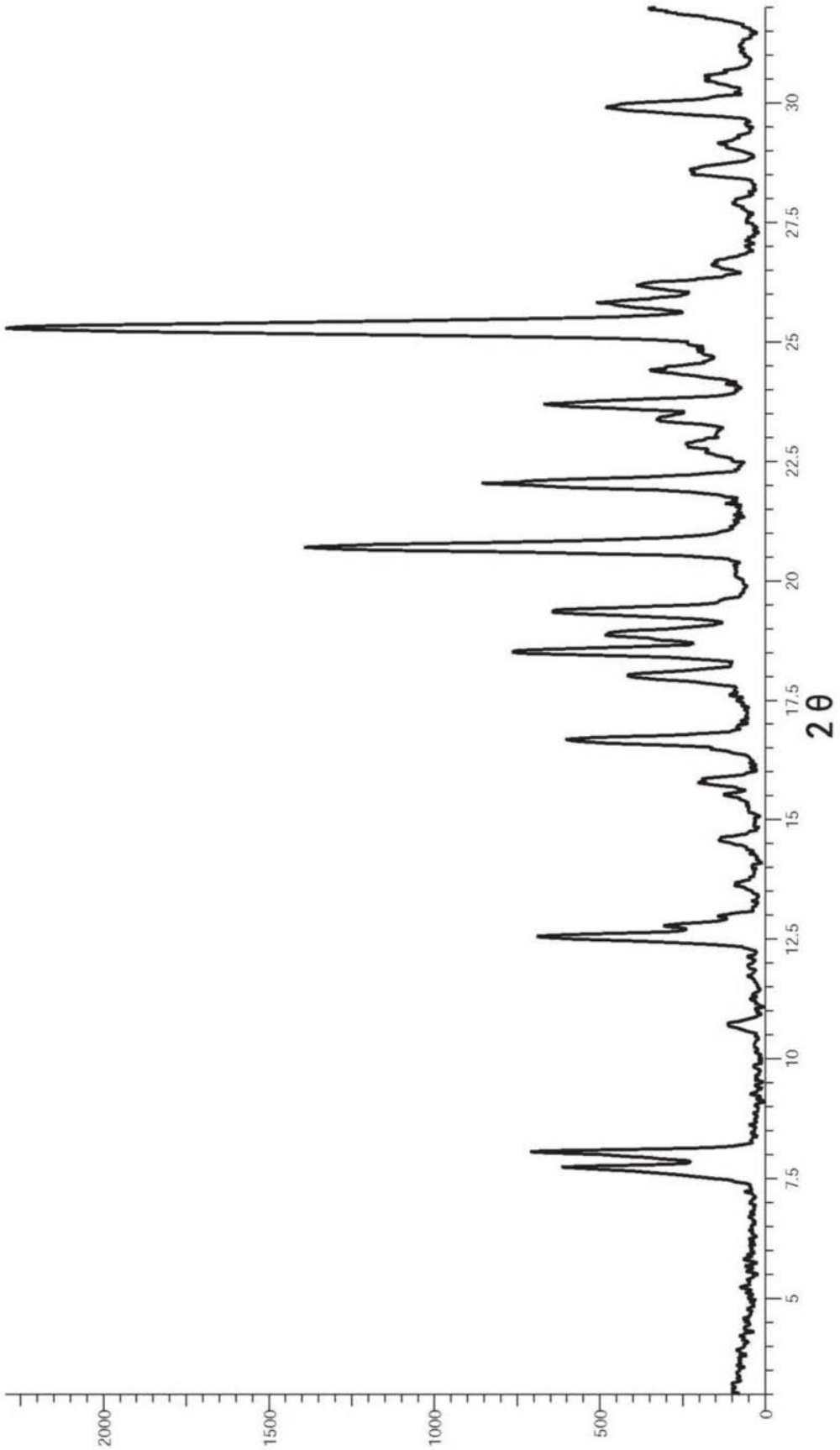


图7

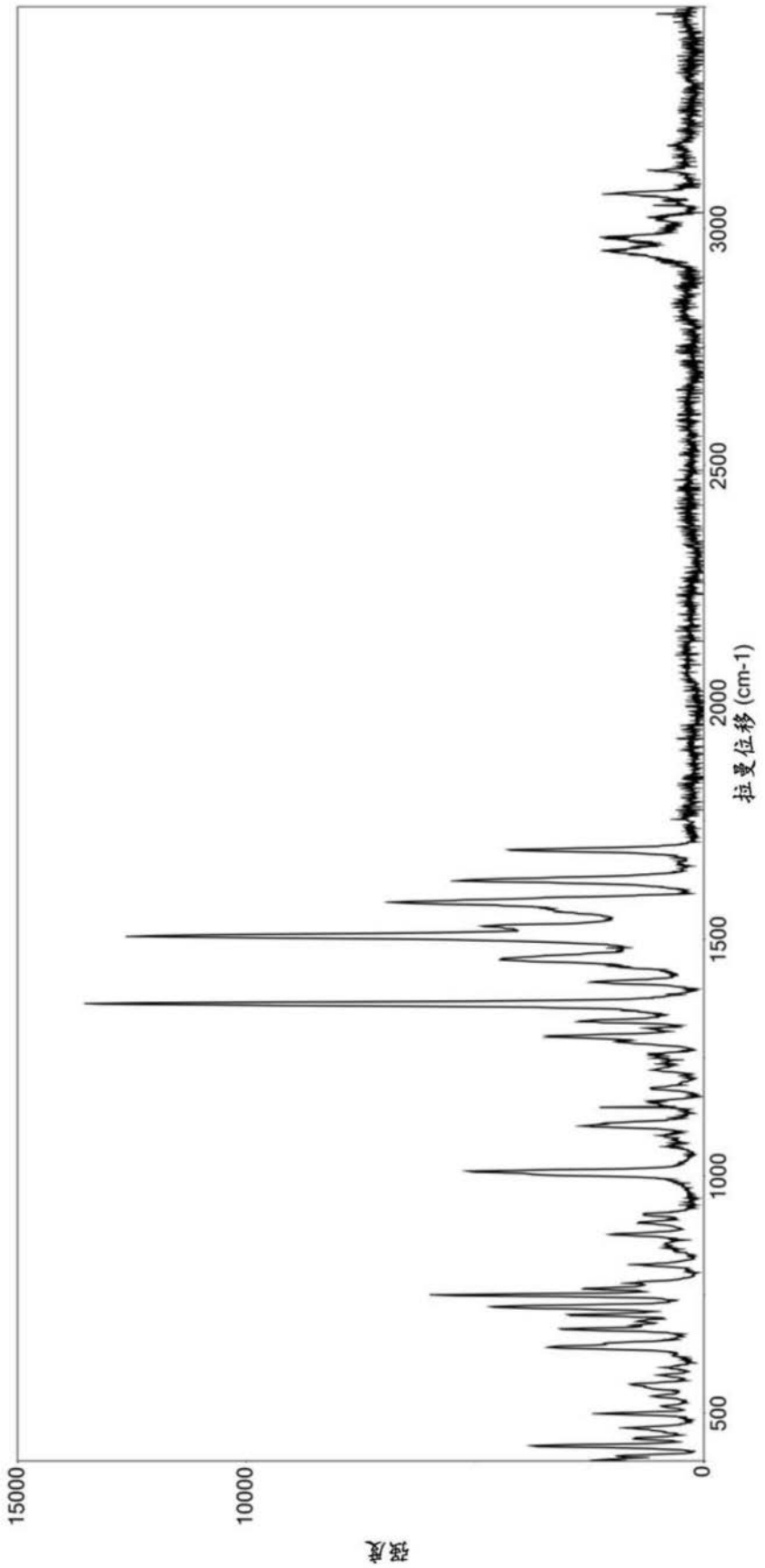


图8

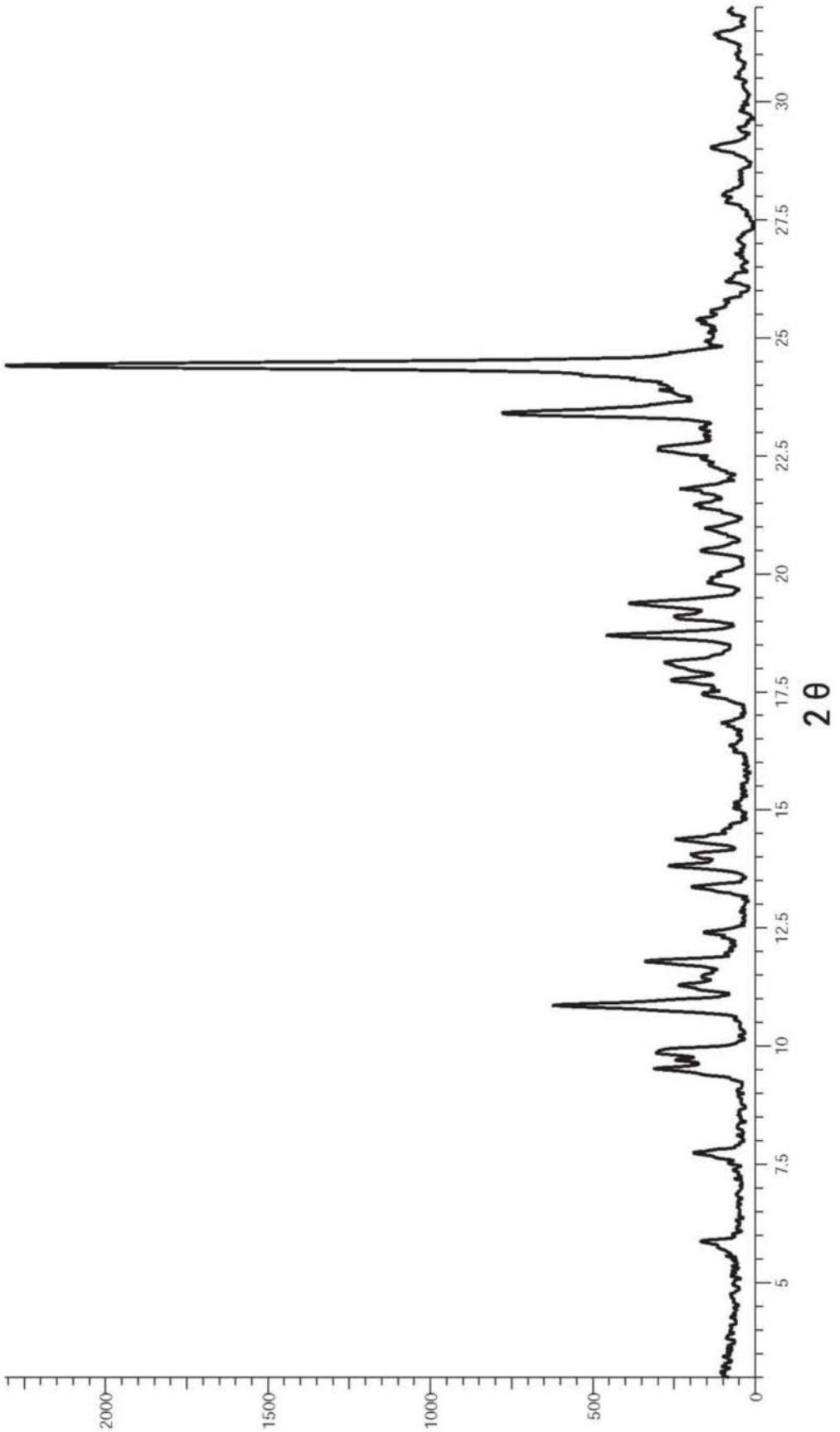


图9

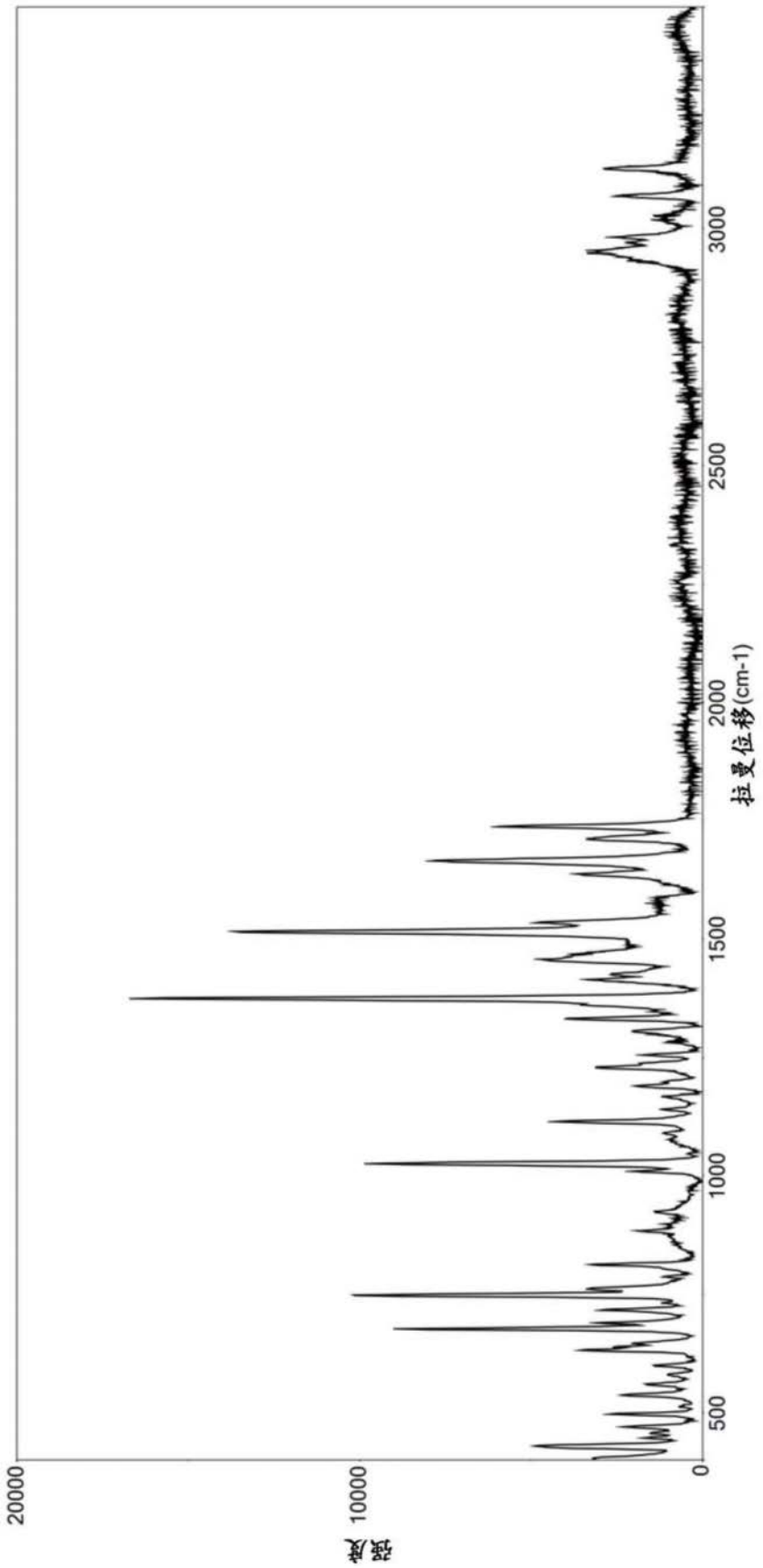


图10

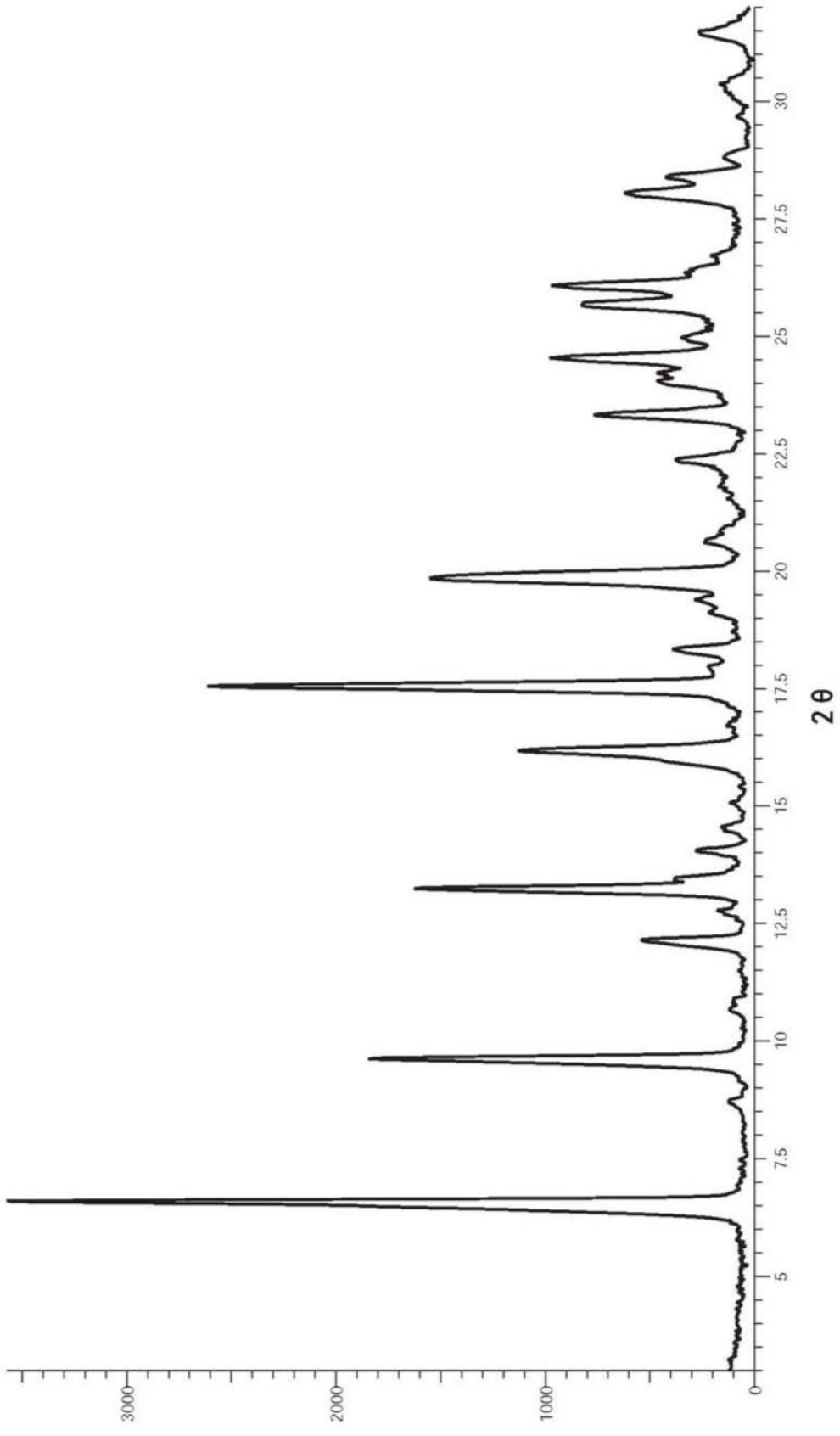


图11

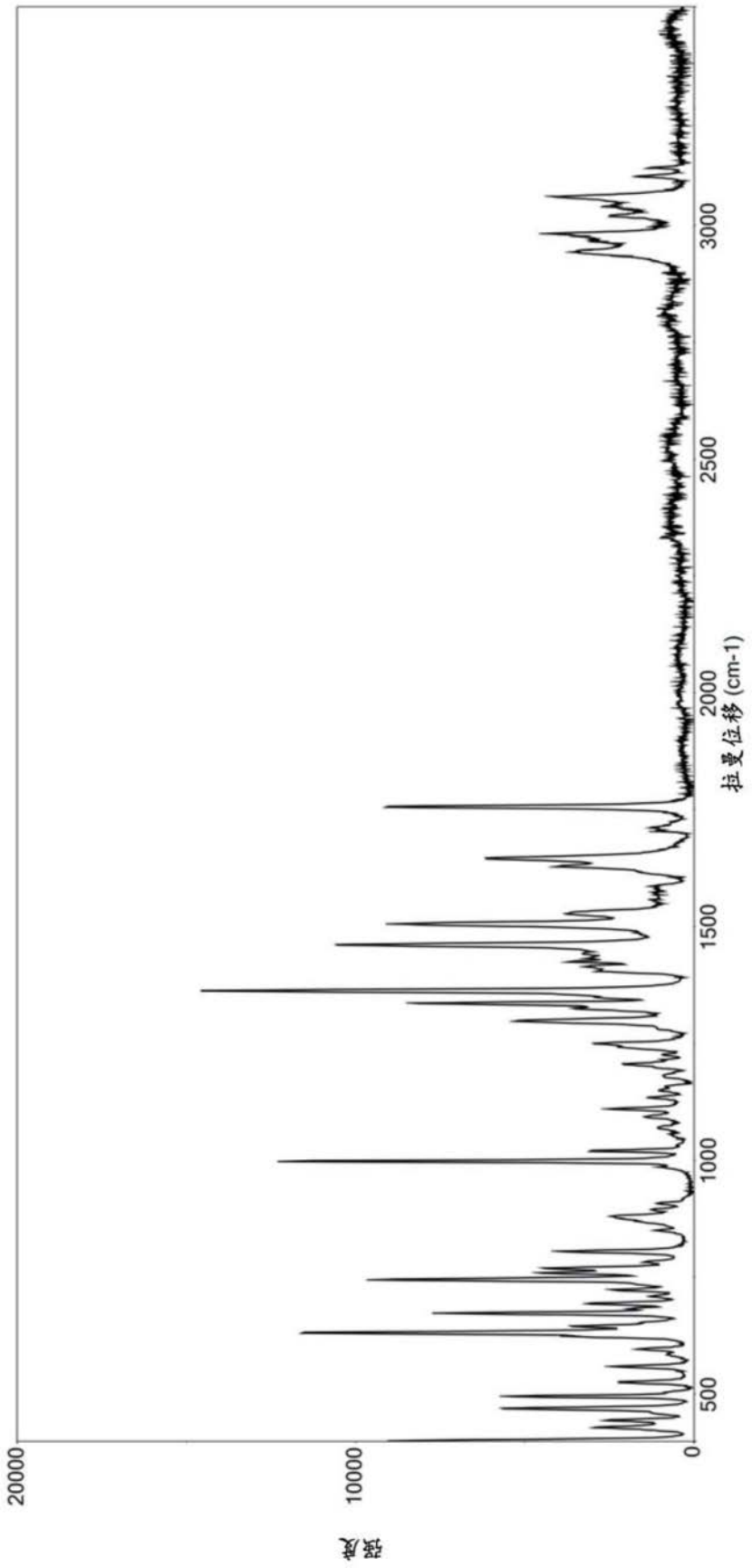


图12

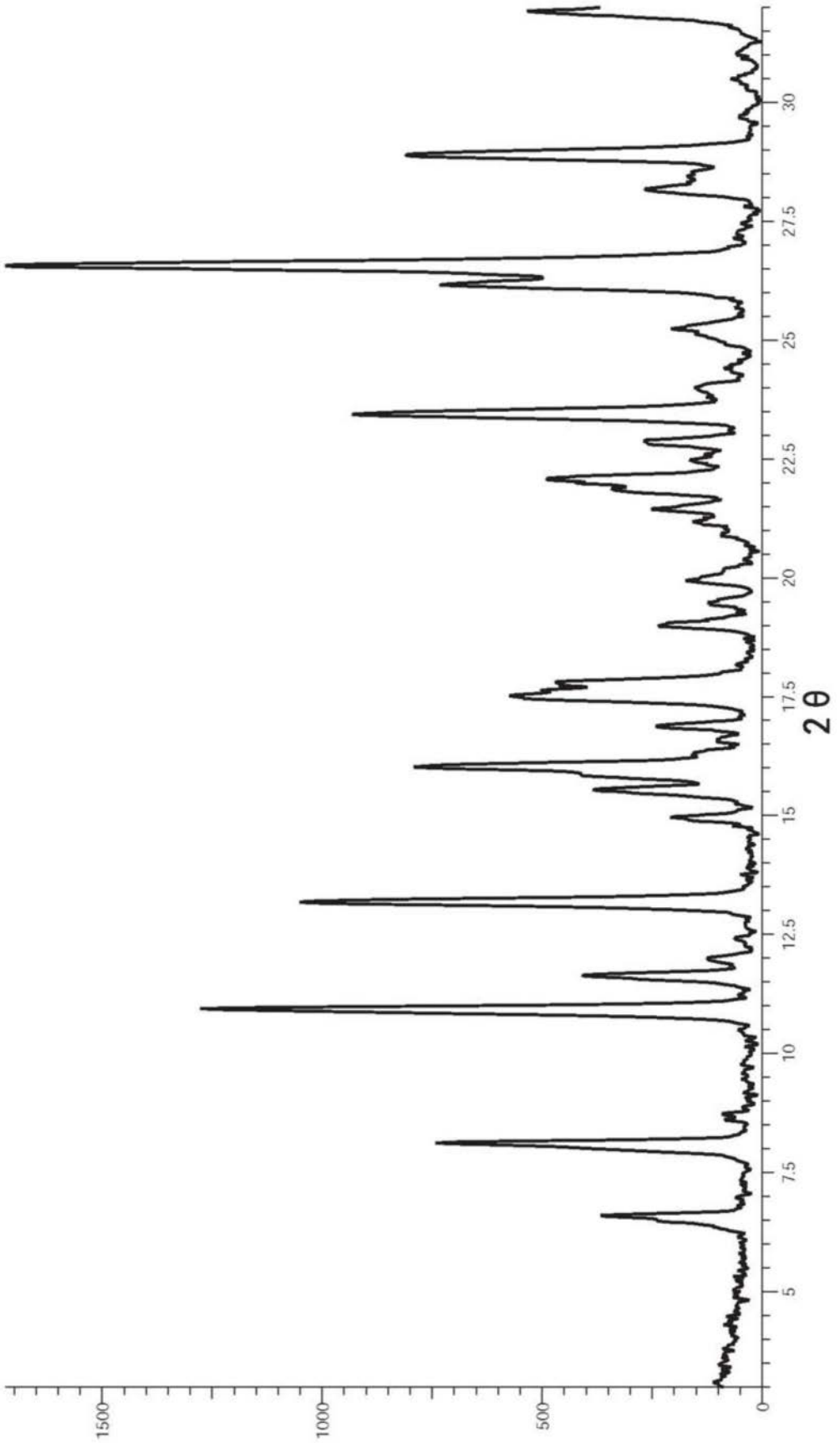


图13

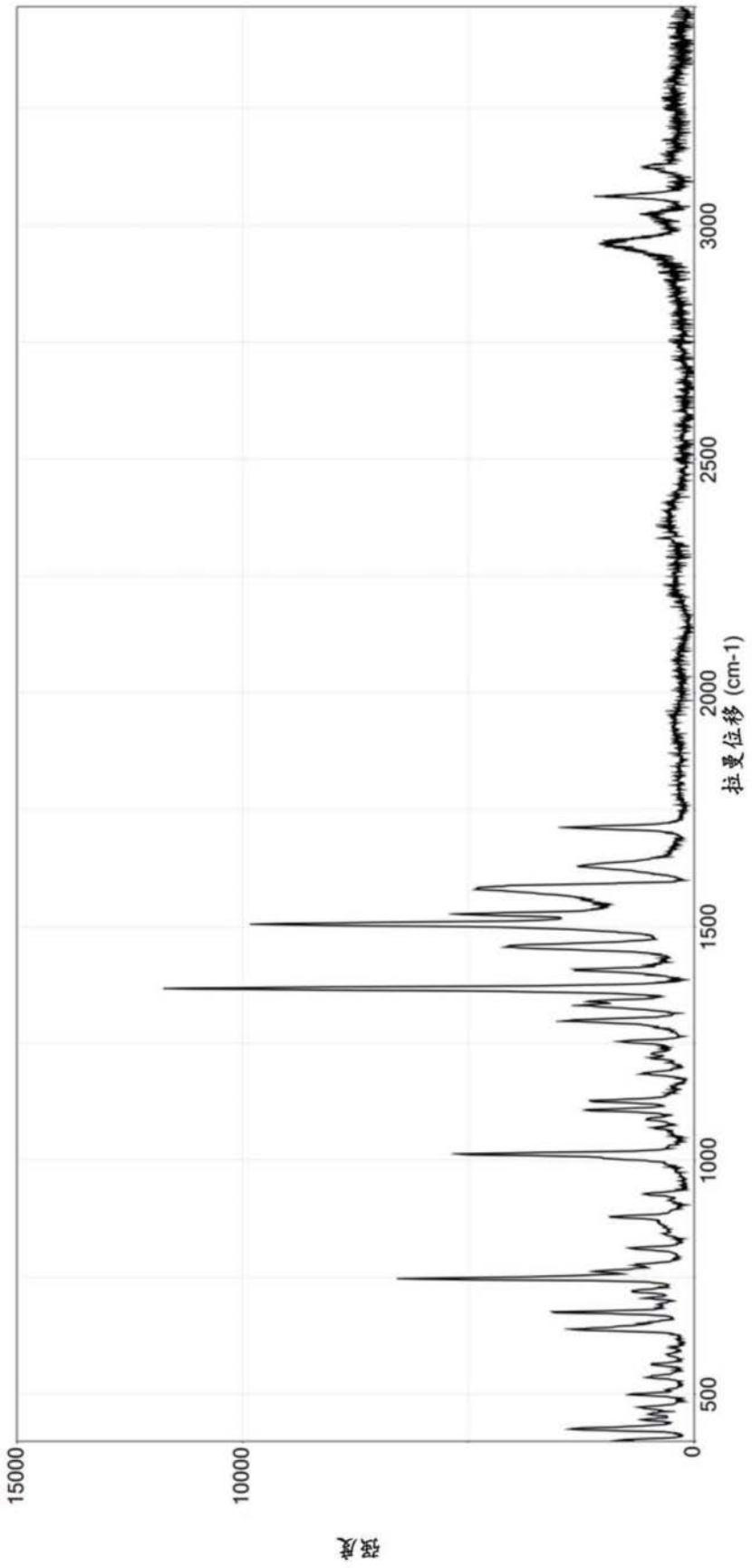


图14

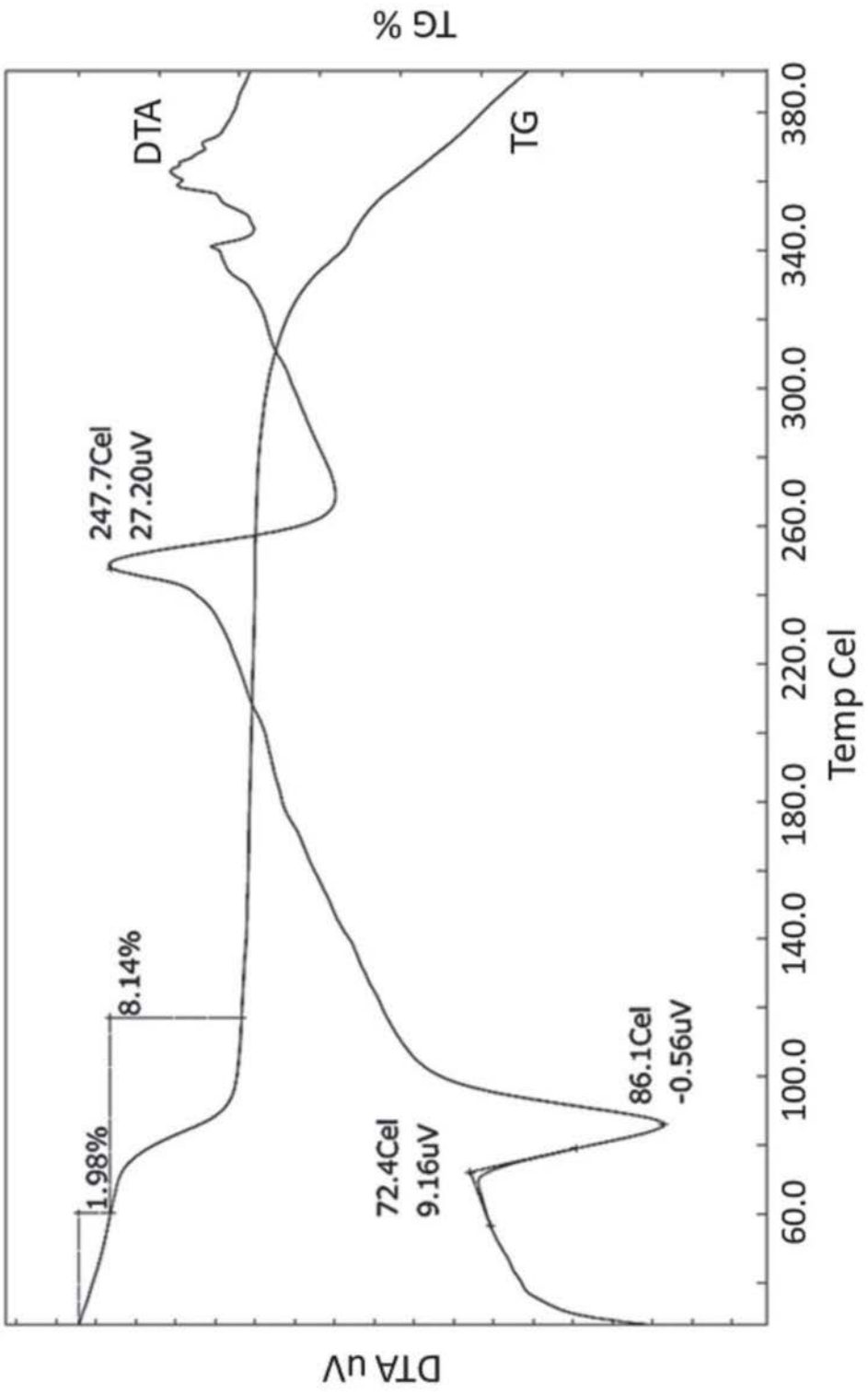

TG %
DTA
TG
247.7Cel
27.20uV
8.14%
1.98%
72.4Cel
9.16uV
86.1Cel
-0.56uV
60.0
100.0
140.0
180.0
220.0
260.0
300.0
340.0
380.0
Temp Cel
DTA uV

图15