



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114846000 B

(45) 授权公告日 2025.01.03

(21) 申请号 202080088355.4

利妮·格里戈耶娃

(22) 申请日 2020.12.18

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

(65) 同一申请的已公布的文献号

有限责任公司 11204

申请公布号 CN 114846000 A

专利代理师 王达佐 洪欣

(43) 申请公布日 2022.08.02

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 277/16 (2006.01)

62/950,311 2019.12.19 US

A61K 47/60 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07C 313/06 (2006.01)

2022.06.17

C07D 213/71 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 215/36 (2006.01)

PCT/EP2020/087126 2020.12.18

C07D 217/06 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 307/28 (2006.01)

W02021/123237 EN 2021.06.24

C07D 333/34 (2006.01)

(73) 专利权人 牛津药物设计有限公司

C07D 333/52 (2006.01)

地址 英国伦敦

C07D 495/04 (2006.01)

(72) 发明人 格雷·埃德蒙

A61P 31/04 (2006.01)

迈克尔·H·查尔顿 保罗·W·芬

(56) 对比文件

艾加尔斯·吉尔格森斯

CN 107257789 A, 2017.10.17

玛丽亚·斯沃科娃

CN 109641864 A, 2019.04.16

贾尼斯·韦利克斯

审查员 陈晨

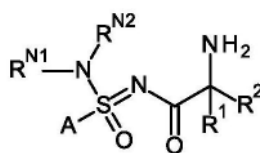
权利要求书16页 说明书348页

(54) 发明名称

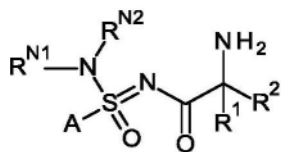
2-氨基-N-(氨基-氧代-芳基-λ⁶-亚硫烷基)乙酰胺化合物及其治疗用途

(57) 摘要

本发明大体上涉及治疗性化合物领域。更确切地说,本发明涉及某些2-氨基-N-(氨基-氧代-芳基-λ⁶-亚硫烷基)乙酰胺化合物(在本文中称为ANASIA化合物),所述化合物尤其抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶,LeuRS)。本发明还涉及包含此类化合物的药物组合物,以及此类化合物和组合物在体外和在体内抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶;治疗通过抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶而改善的病症;治疗细菌感染等的用途。



1. 一种选自下式化合物的化合物, 以及其药学上可接受的盐:



其中:

-A独立地是-A^C或-A^H;

-A^C独立地是苯基或萘基, 并且任选地被一个或多个取代基-R^x取代;

-A^H独立地是噻吩基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并异噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基或喹啉基, 并且任选地被一个或多个取代基-R^x取代;

并且其中:

每个-R^x独立地选自:

-R^{XX}、-R^{XXU},

-F、-Cl、-Br,

-OH、-OR^{XX},

-CF₃、-CHF₂、-OCF₃、-OCHF₂,

-C(=O)NH₂,

-C(=O)R^{XX}和

-CN;

并且另外地, 两个相邻的基团-R^x当存在时可一起形成:

-O-CH₂-O-或-CH₂-CH₂-O-;

其中:

每个-R^{XX}独立地是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基或苯基, 其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代: -F和-Cl;

每个-R^{XXU}独立地是直链或分支链C₂₋₄烯基;

-R¹是-R¹¹;

-R¹¹是-R^{11A};

-R^{11A}独立地是:

-R^{A1}或-L^A-R^{A2};

每个-R^{A1}独立地是-iBu、-sBu或-iPr;

每个-R^{A2}是环丙基;

每个-L^A-是-CH₂-;

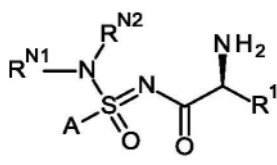
-R²是-H;

并且其中:

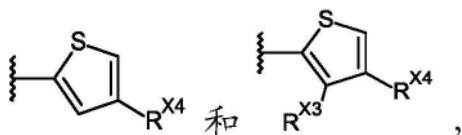
-R^{N1}是-H;

-R^{N2}是-H。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物选自下式的化合物, 以及其药学上可接受的盐:

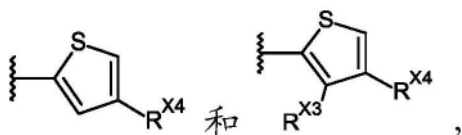


3. 根据权利要求2所述的化合物,其中-R^{11A}是-R^{A1}。
4. 根据权利要求3所述的化合物,其中-R^{A1}是-iBu。
5. 根据权利要求3所述的化合物,其中-R^{A1}是-sBu。
6. 根据权利要求3所述的化合物,其中-R^{A1}是-iPr。
7. 根据权利要求2所述的化合物,其中:
 - R¹独立地是-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH₂CH(CH₃)₂。
8. 根据权利要求2所述的化合物,其中-R^{11A}是-L^A-R^{A2}。
9. 根据权利要求2所述的化合物,其中-A是-A^C。
10. 根据权利要求9所述的化合物,其中-A^C是苯基或萘基,并且任选地被1个或2个取代基-R^X取代。
11. 根据权利要求9所述的化合物,其中-A^C是苯基,并且任选地被1个或2个取代基-R^X取代。
12. 根据权利要求2所述的化合物,其中-A是-A^H。
13. 根据权利要求12所述的化合物,其中-A^H是噻吩基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并异噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基或喹啉基,并且任选地被1个或2个取代基-R^X取代。
14. 根据权利要求12所述的化合物,其中-A^H是噻吩基、吡唑基、噻唑基或吡啶基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。
15. 根据权利要求4所述的化合物,其中-A是-A^H;并且-A^H是噻吩基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。
16. 根据权利要求12所述的化合物,其中-A^H是噻吩基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。
17. 根据权利要求4所述的化合物,其中-A是-A^H;并且-A^H是噻吩-2-基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。
18. 根据权利要求12所述的化合物,其中-A^H是噻吩-2-基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。
19. 根据权利要求4所述的化合物,其中-A是-A^H;并且-A^H独立地选自:



其中每个-R^{X3}和-R^{X4}独立地如关于-R^X所定义。

20. 根据权利要求12所述的化合物,其中-A^H独立地选自:



其中每个 $-R^{X3}$ 和 $-R^{X4}$ 独立地如关于 $-R^X$ 所定义。

21. 根据权利要求12所述的化合物, 其中 $-A^H$ 是噻吩-3-基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

22. 根据权利要求12所述的化合物, 其中 $-A^H$ 是噻唑基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

23. 根据权利要求12所述的化合物, 其中 $-A^H$ 是吡唑基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

24. 根据权利要求12所述的化合物, 其中 $-A^H$ 是吡啶基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

25. 根据权利要求12所述的化合物, 其中 $-A^H$ 是苯并噻吩基、苯并异噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基或喹啉基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

26. 根据权利要求12所述的化合物, 其中 $-A^H$ 是苯并噻吩基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

27. 根据权利要求12所述的化合物, 其中 $-A^H$ 是噻吩并吡啶基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

28. 根据权利要求12所述的化合物, 其中 $-A^H$ 是噻吩并噻吩基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

29. 根据权利要求12所述的化合物, 其中 $-A^H$ 是喹啉基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

30. 根据权利要求2所述的化合物, 其中:

$-A^C$ 是苯基, 并且任选地被1个或2个取代基 $-R^X$ 取代; 以及

$-A^H$ 是噻吩基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

31. 根据权利要求7所述的化合物, 其中:

$-A^C$ 是苯基, 并且任选地被1个或2个取代基 $-R^X$ 取代; 以及

$-A^H$ 是噻吩基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

32. 根据权利要求30所述的化合物, 其中每个 $-R^X$ 当存在时独立地选自:

$-R^{XX}$,

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$,

$-OH$ 、 $-OR^{XX}$,

$-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$,

$-C(=O)NH_2$,

$-C(=O)R^{XX}$, 和

$-CN$ 。

33. 根据权利要求31所述的化合物, 其中每个 $-R^X$ 当存在时独立地选自:

$-R^{XX}$,

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$,

$-OH$ 、 $-OR^{XX}$,

$-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$,

$-C(=O)NH_2$,

-C(=O)R^{XX},和

-CN。

34.根据权利要求30所述的化合物,其中每个-R^X当存在时独立地选自:

-R^{XX},

-F、-Cl、-Br,

-OH、-OR^{XX},

-CF₃、-CHF₂、-OCF₃、-OCHF₂,和

-CN。

35.根据权利要求31所述的化合物,其中每个-R^X当存在时独立地选自:

-R^{XX},

-F、-Cl、-Br,

-OH、-OR^{XX},

-CF₃、-CHF₂、-OCF₃、-OCHF₂,和

-CN。

36.根据权利要求34所述的化合物,其中每个-R^{XX}当存在时是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基。

37.根据权利要求35所述的化合物,其中每个-R^{XX}当存在时是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基。

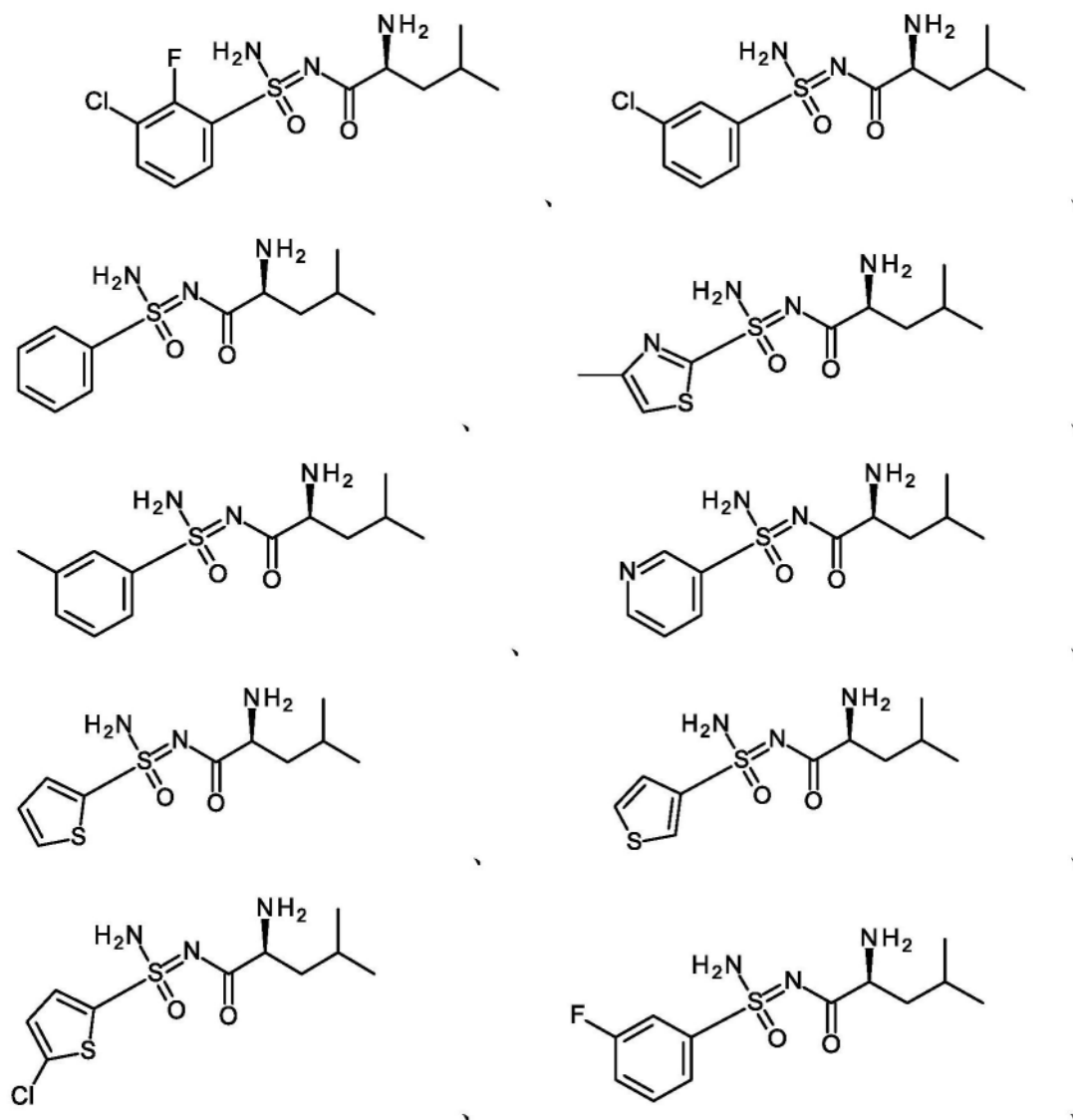
38.根据权利要求30所述的化合物,其中每个-R^{XXU}当存在时独立地是-CH=CH₂或-CH₂-CH=CH₂。

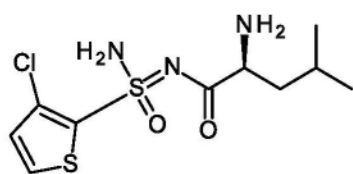
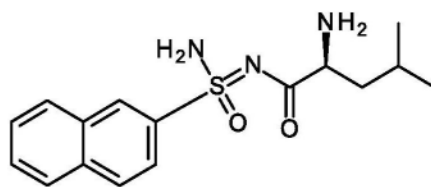
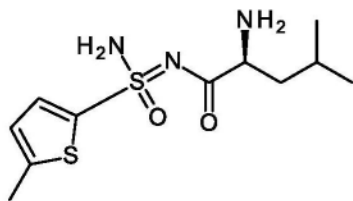
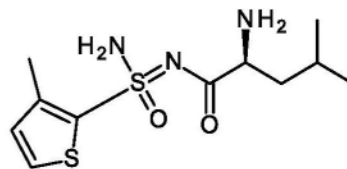
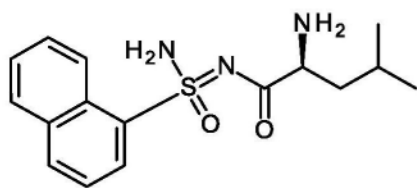
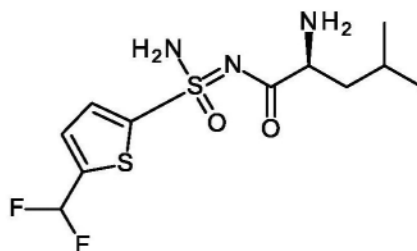
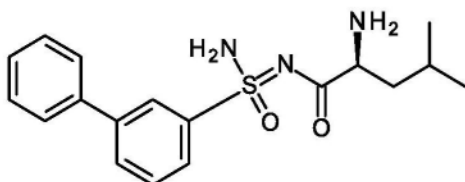
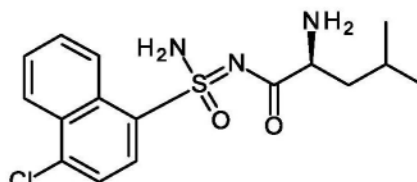
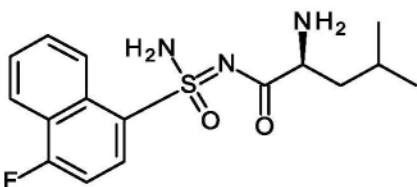
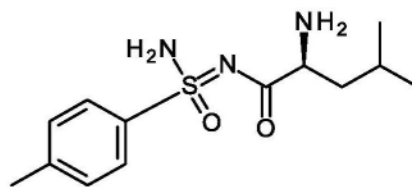
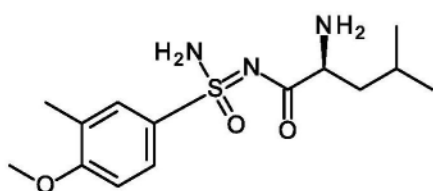
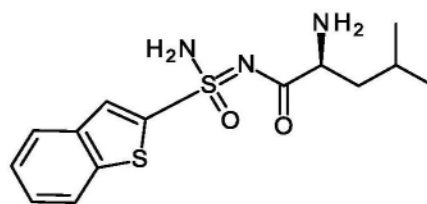
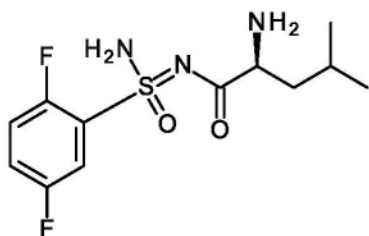
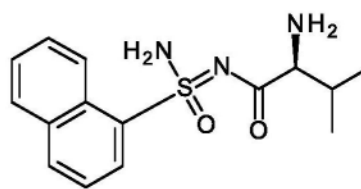
39.根据权利要求31所述的化合物,其中每个-R^{XXU}当存在时独立地是-CH=CH₂或-CH₂-CH=CH₂。

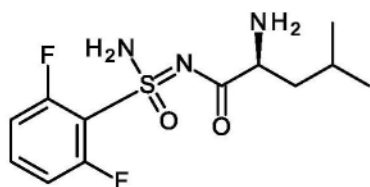
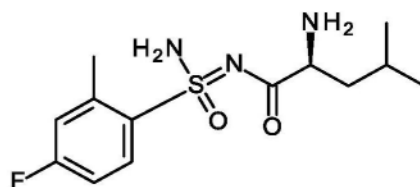
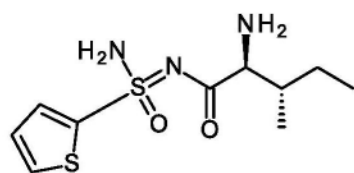
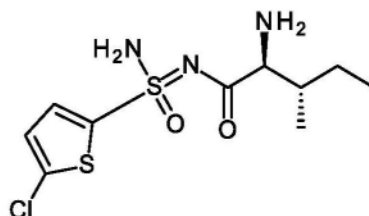
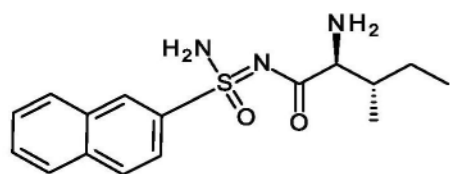
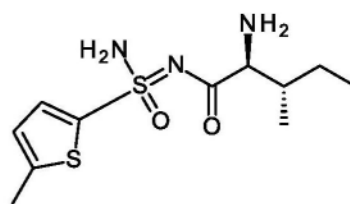
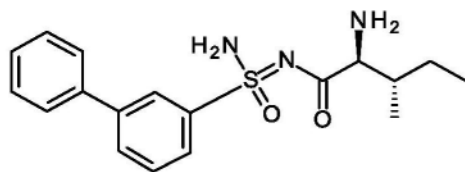
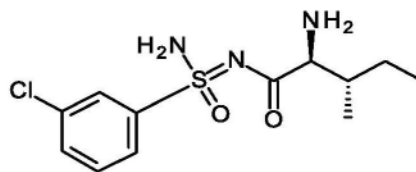
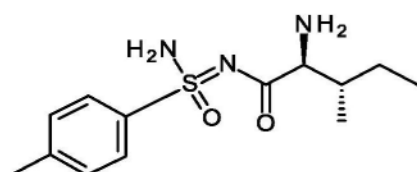
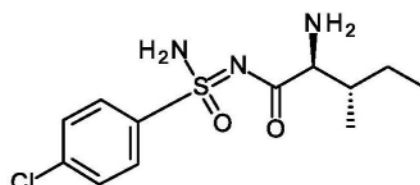
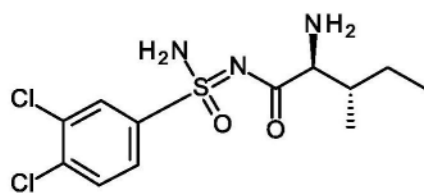
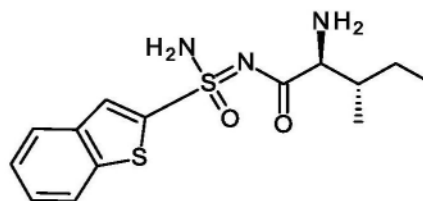
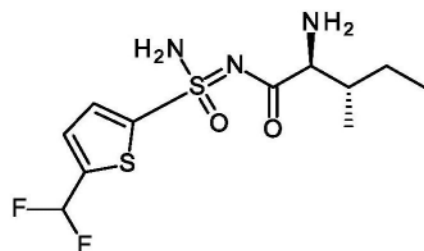
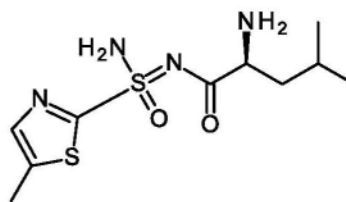
40.根据权利要求30所述的化合物,其中每个-R^X当存在时独立地选自-R^{XX}、-F和-Cl;
其中每个-R^{XX}是-Me。

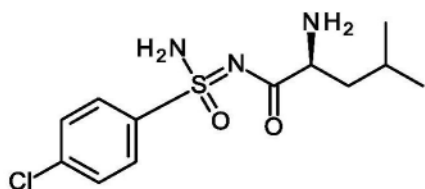
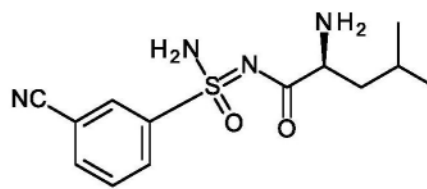
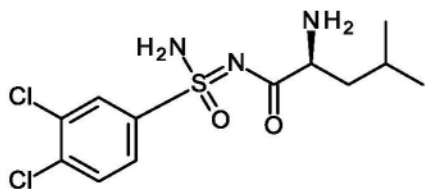
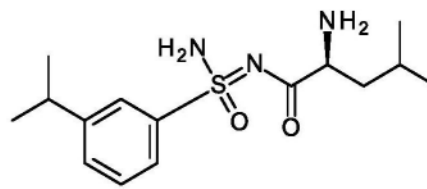
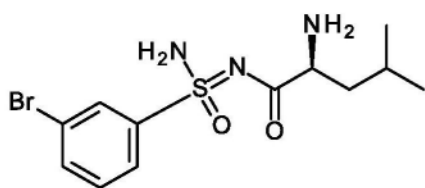
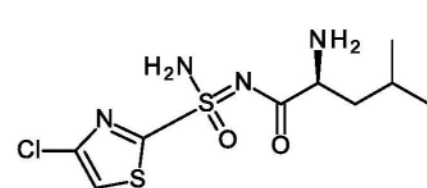
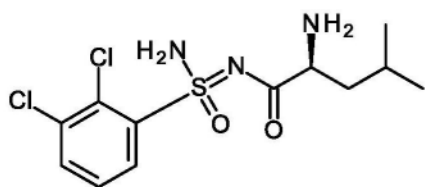
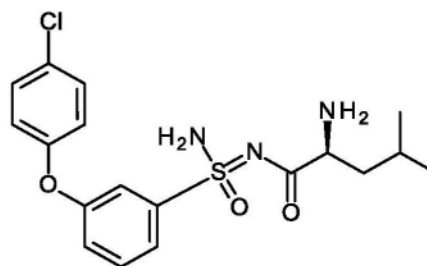
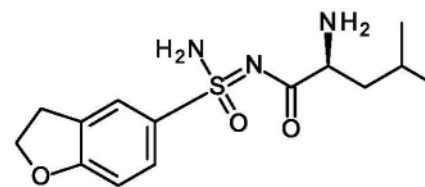
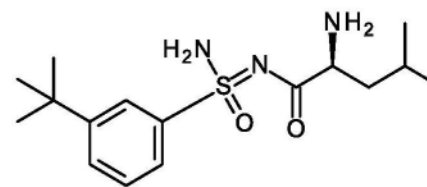
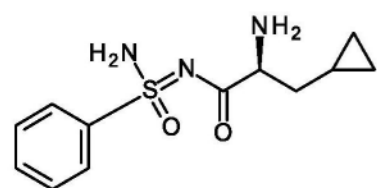
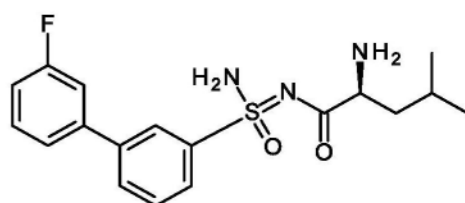
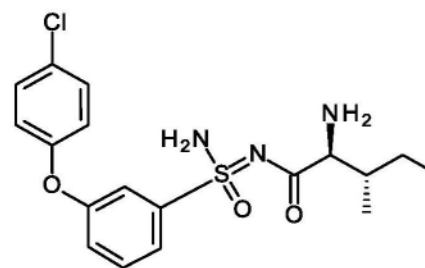
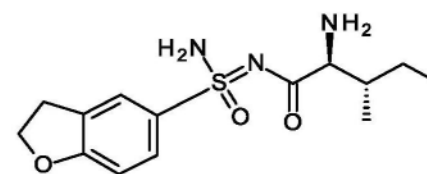
41.根据权利要求31所述的化合物,其中每个-R^X当存在时独立地选自-R^{XX}、-F和-Cl;
其中每个-R^{XX}是-Me。

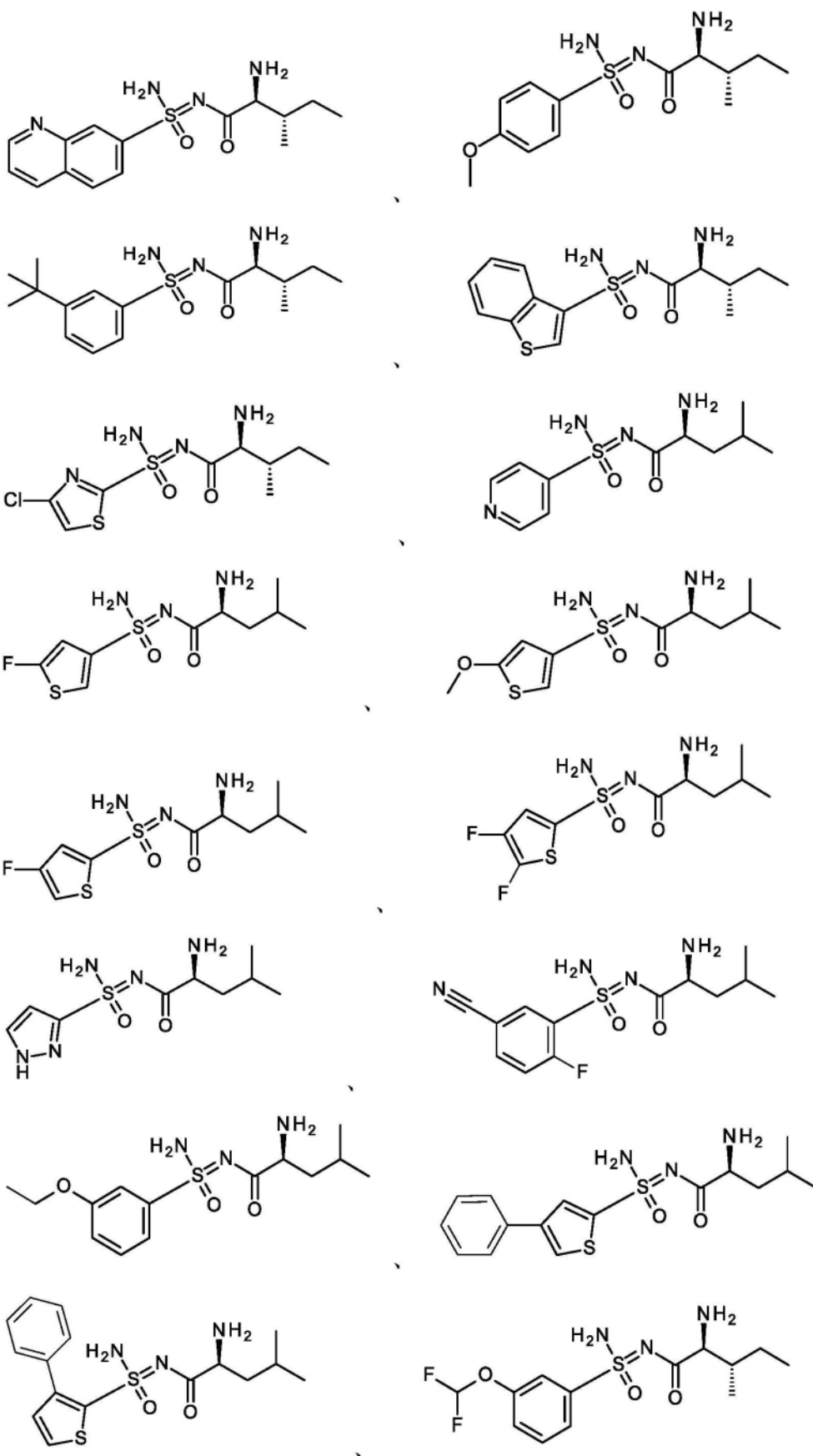
42.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自下式的化合物,以及其药学上可接受的盐:

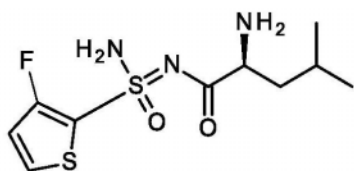
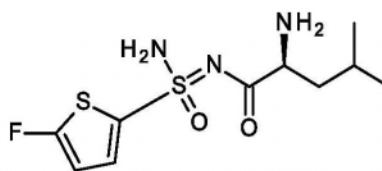
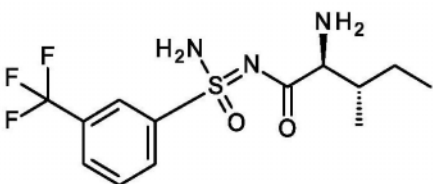
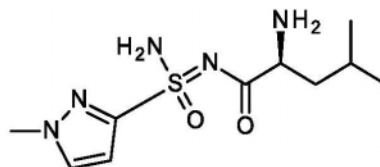
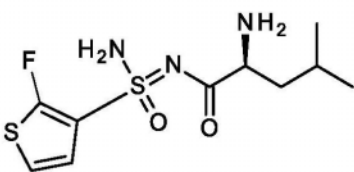
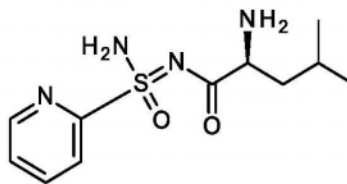
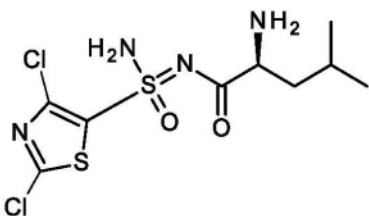
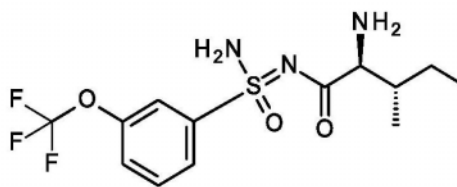
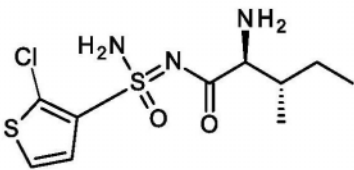
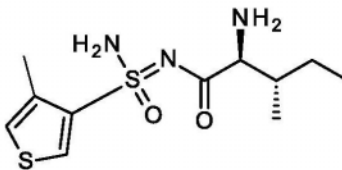
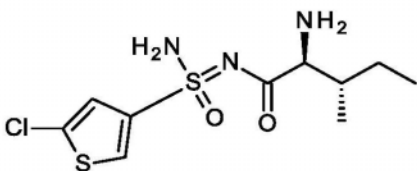
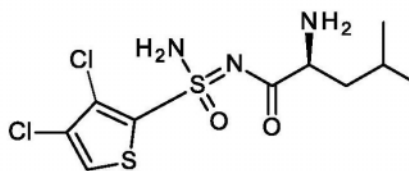
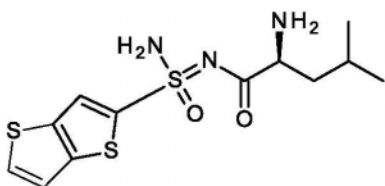
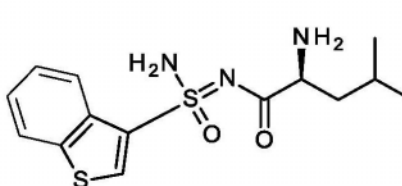
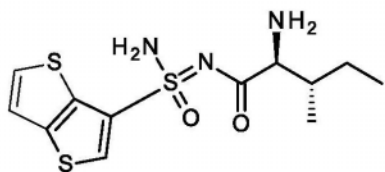
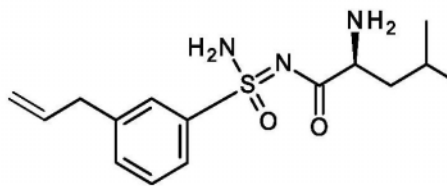


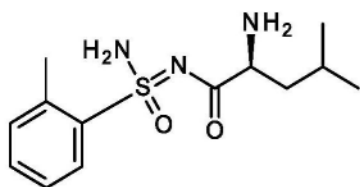
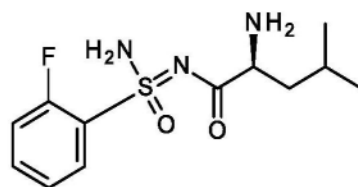
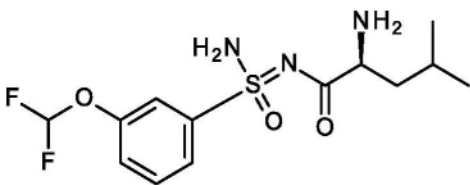
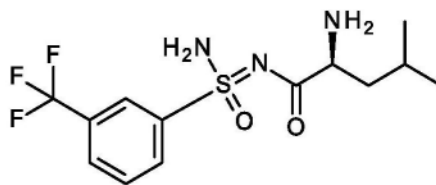
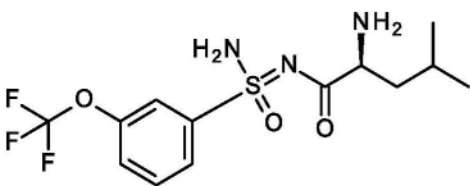
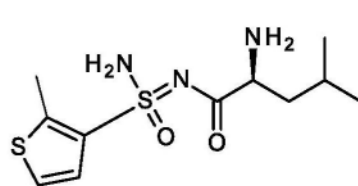
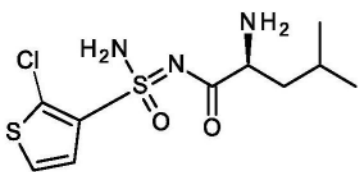
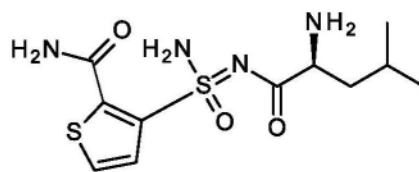
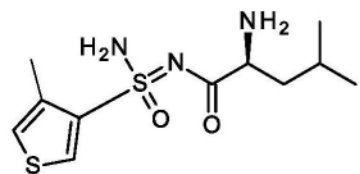
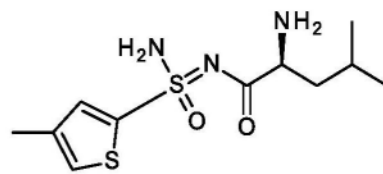
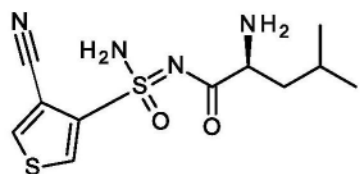
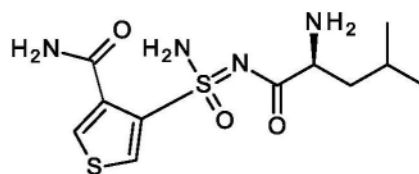
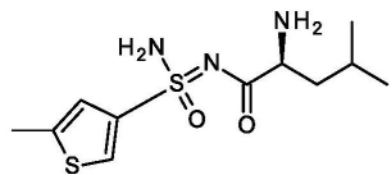
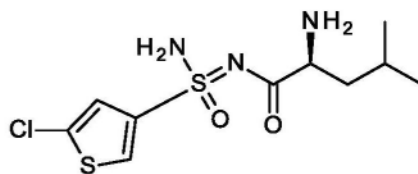
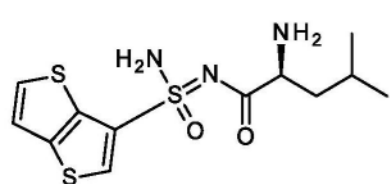
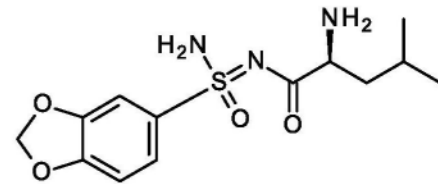


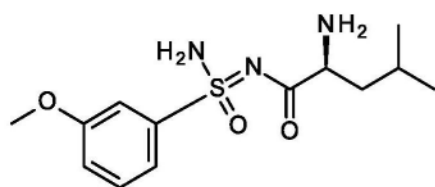
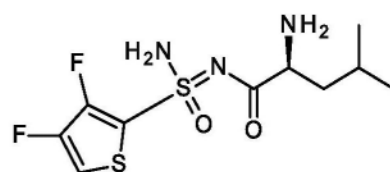
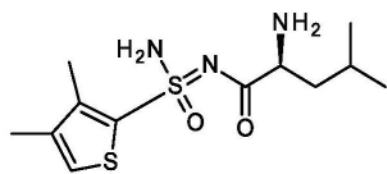
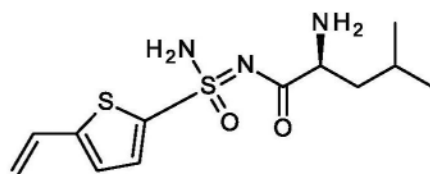
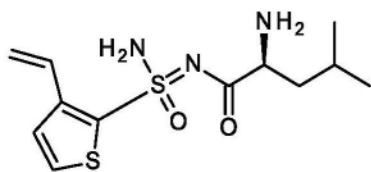
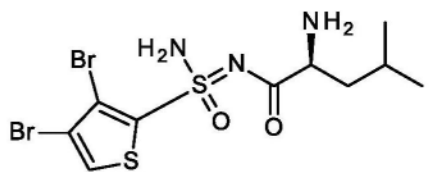
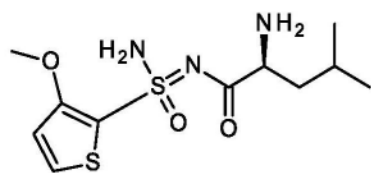
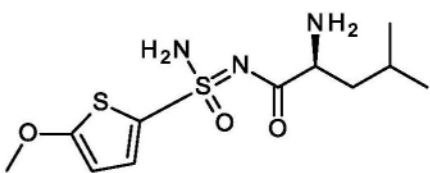
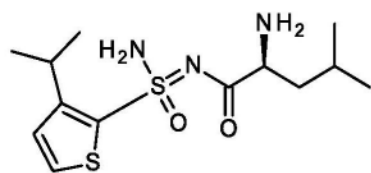
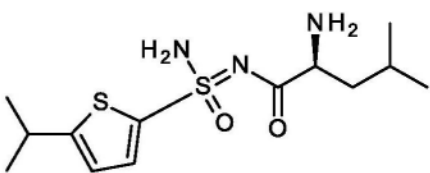
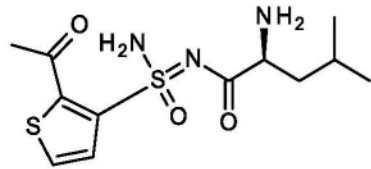
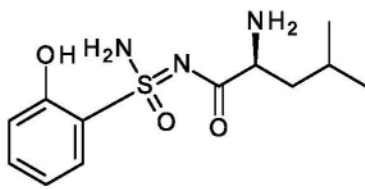
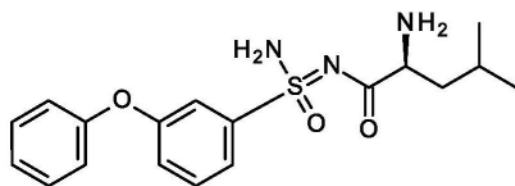
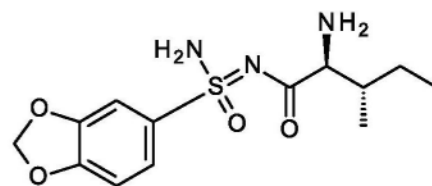
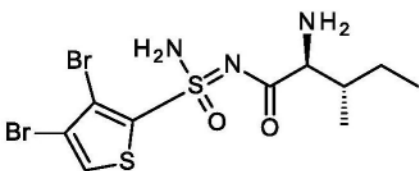
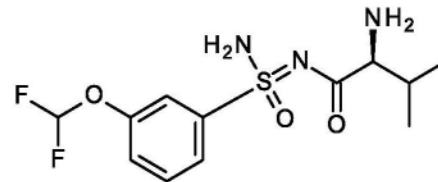


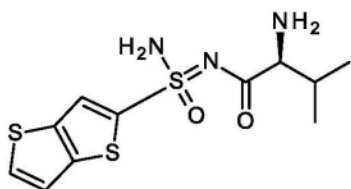
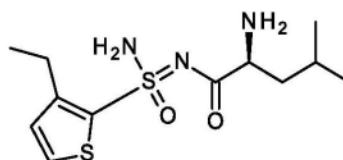
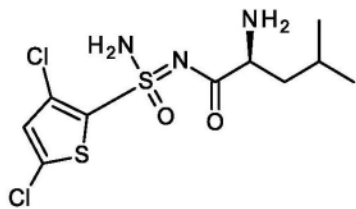
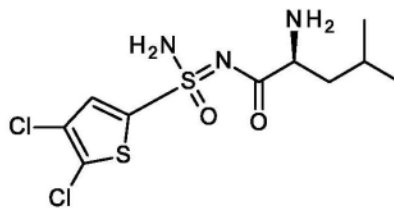
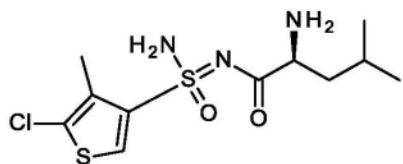
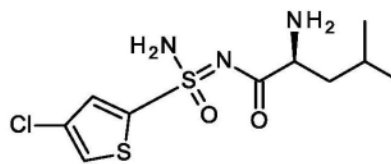
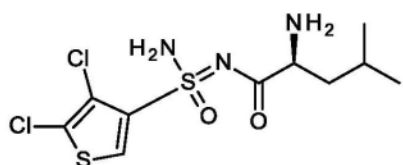
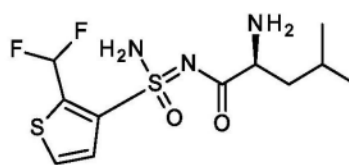
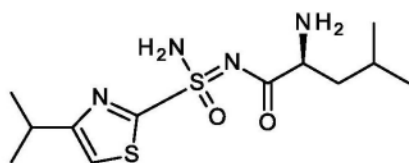
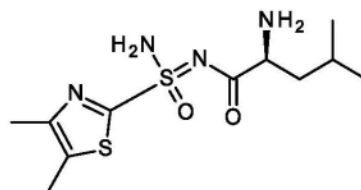
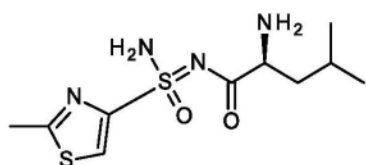
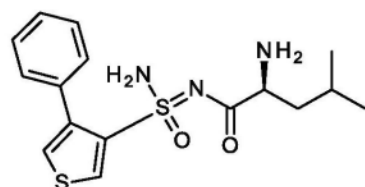
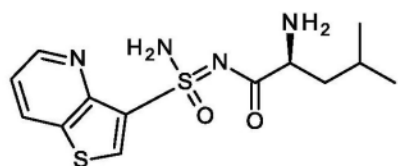
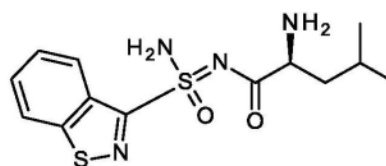
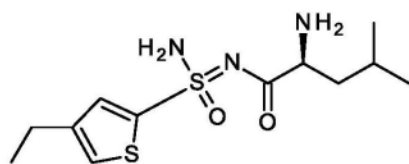
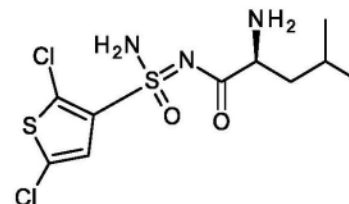


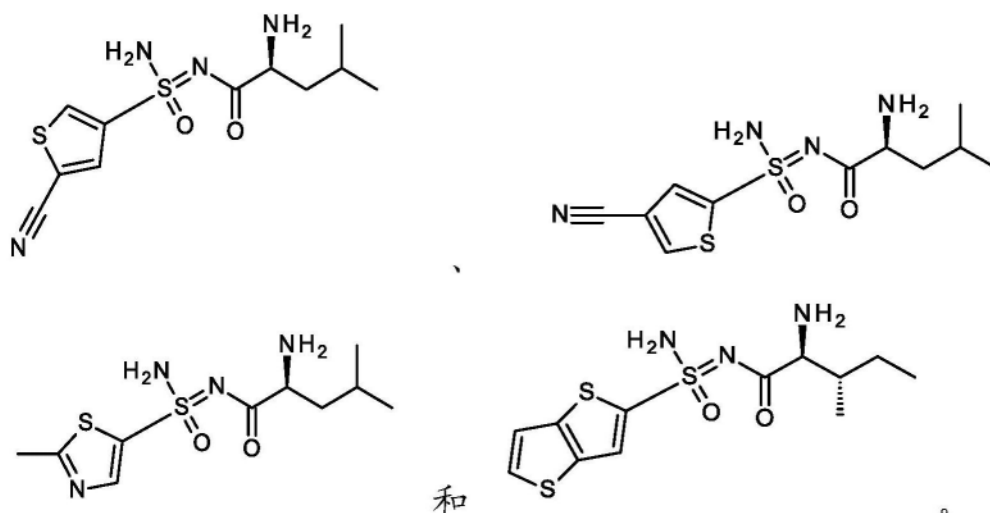












43. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求1至42中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

44. 一种制备药物组合物的方法, 所述方法包括混合根据权利要求1至42中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂的步骤。

45. 一种在体外抑制细菌氨酰基-tRNA合成酶的方法, 所述方法包括使所述合成酶与有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物接触。

46. 一种在体外抑制细胞中细菌氨酰基-tRNA合成酶功能的方法, 所述方法包括使所述细胞与有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物接触。

47. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物在制造用于治疗人体或动物体的通过抑制细菌氨酰基-tRNA合成酶而改善的病症的药剂中的用途。

48. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物在制造用于治疗细菌感染的药剂中的用途。

49. 根据权利要求48所述的用途, 其中所述细菌是革兰氏阳性细菌。

50. 根据权利要求48所述的用途, 其中所述细菌是革兰氏阴性细菌。

51. 根据权利要求48所述的用途, 其中所述细菌是好氧细菌。

52. 根据权利要求48所述的用途, 其中所述细菌是厌氧细菌。

53. 根据权利要求48所述的用途, 其中所述细菌是细胞内细菌。

54. 根据权利要求48所述的用途, 其中所述细菌是:

葡萄球菌属;

肠球菌属;

链球菌属;

嗜血杆菌属;

莫拉菌属;

克雷伯氏菌属;

不动杆菌属;

假单胞菌属;

变形杆菌属;

奈瑟菌属;

梭菌属；
弯曲菌属；
沙门氏菌属；
志贺氏菌属；
肠杆菌属；
柠檬酸杆菌属；
沙雷氏菌属；或
埃希氏菌属。

55. 根据权利要求48所述的用途，其中所述细菌是：

金黄色葡萄球菌；
粪肠球菌；
肺炎链球菌；
流感嗜血杆菌；
卡他莫拉菌；
肺炎克雷伯氏菌；
鲍曼不动杆菌；
铜绿假单胞菌；
奇异变形杆菌；
淋病奈瑟菌；
艰难梭菌；
空肠弯曲菌；
伤寒沙门氏菌；
福氏志贺氏菌；
阴沟肠杆菌；
弗劳地氏柠檬酸杆菌；
粘质沙雷氏菌；或
大肠杆菌。

56. 根据权利要求48所述的用途，其中所述感染是：

中枢神经系统感染；
外耳感染；
中耳感染，包括急性中耳炎；
颅窦感染；
眼部感染；
口腔感染，包括牙齿、牙龈或粘膜感染；
上呼吸道感染；
下呼吸道感染；
泌尿生殖系统感染；
尿路感染；
腹内感染；

胃肠道感染；
妇科感染；
败血症；
骨或关节感染；
皮肤或皮肤结构感染；
细菌性心内膜炎；或
烧伤感染。

2-氨基-N-(氨基-氧代-芳基- λ^6 -亚硫烷基)乙酰胺化合物及其治疗用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请涉及2019年12月19日提出申请的美国(US)临时专利申请号62/950311,该方案内容以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及治疗性化合物领域。更确切地说,本发明涉及某些2-氨基-N-(氨基-氧代-芳基- λ^6 -亚硫烷基)乙酰胺化合物(在本文中称为ANASIA化合物),所述化合物尤其抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶,LeuRS)。本发明还涉及包含此类化合物的药物组合物,以及此类化合物和组合物在体外和体内抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶;治疗通过抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶而改善的病症;治疗细菌感染等的用途。

背景技术

[0004] 本文引用了许多公布来更完整地描述和公开本发明和本发明所涉及的现有技术。这些参考文献在此都以全文引用的方式并入本公开中,其引用程度就如同具体且个别地指示每一个别参考文献以引用的方式并入一般。

[0005] 在本说明书通篇,包括所附权利要求书在内,除非上下文另外要求,否则“包含(comprise)”一词以及变化形式,如“包含(comprises/comprising)”应理解为暗示包括所陈述的整数或步骤或者整数或步骤群组,但不排除任何其他整数或步骤或者整数或步骤群组。

[0006] 应注意的是,除非上下文另外清楚地规定,否则如本说明书和所附权利要求中所使用,单数形式“一个(种)(a/an)”和“所述”包括多个(种)指示物。因此,例如,提到“药物载体”包括两种或更多种此类载体的混合物等。

[0007] 范围在本文中通常表示为自“约”一个特定值和/或至“约”另一个特定值。当表述此类范围时,另一个实施方案包括自所述一个特定值和/或至另一个特定值。类似地,当通过在前使用“约”将值表示为近似值时,应理解,所述特定值形成另一个实施方案。

[0008] 本公开包括可用于理解本发明的信息。并不承认本文所提供的任何信息是现有技术或与当前所要求的发明相关,或任何具体或暗含地提到的任何公布是现有技术。

[0009] 细菌氨酰基-tRNA合成酶

[0010] 针对当前使用的抗菌药物的广泛耐药性激励着人们研究减慢或完全阻止耐药性发生的新颖化学治疗剂。这可以通过靶向功能性细菌蛋白质来实现,这些细菌蛋白质的突变会导致细菌的适合度降低。

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

[0012] 氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)家族的酶催化将蛋白质氨基酸添加至其同源tRNA。产

物氨酰基-tRNA参与在核糖体处将信使RNA翻译成蛋白质。aaRS机制是如下进行:它结合ATP和相应氨基酸并形成氨酰基-腺苷酸中间物,释放出无机焦磷酸(PPi)。腺苷酸-aaRS复合物结合适当tRNA分子,并将氨基酸从氨酰基-AMP转移至3'端最后一个tRNA核苷酸的2'-OH或3'-OH。

[0013] 所述机制可概括成以下反应系列:

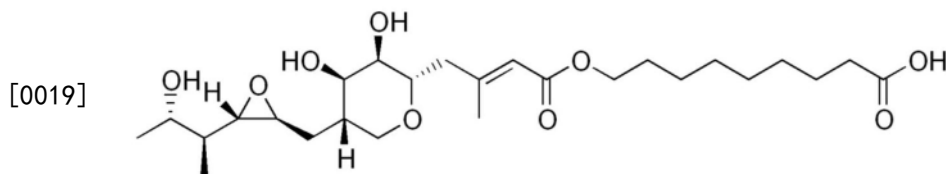
[0014] 氨基酸+ATP→氨酰基-AMP+PPi

[0015] 氨酰基-AMP+tRNA→氨酰基-tRNA+AMP

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

[0017] 细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)具有若干特征,这些特征使其成为颇具前景的广谱抗菌药物靶标;所述aaRS对于存活至关重要,见于所有细菌病原体中,并且在许多情况下,其结构与其真核对应物截然不同,足以允许进行选择性的靶向(参见例如Hurdle等人,2005;Ochsner等人,2007)。此外,化学上和临床上都已验证这些酶是抗菌化学疗法的有用靶标。

[0018] 然而,尽管这一系列靶标颇具前景,但到目前为止,只有一种具有相对有限适应症性的aaRS抑制剂被批准用于细菌感染的管理。具体点说,莫匹罗星(mupirocin)(又称为Bactroban和Centany;显示于下)是一种异亮氨酰基-tRNA合成酶抑制剂,它已被批准用于金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的鼻定殖和治疗浅表皮肤感染的表面用剂(参见例如Laupland等人,2003)。

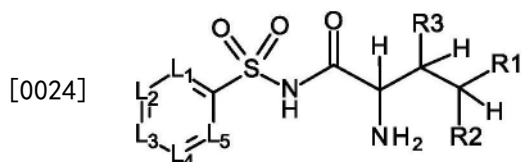


[0020] 已开发出若干针对其他细菌tRNA合成酶的抑制剂;不过,这些抑制剂目前都未被批准用于医药。

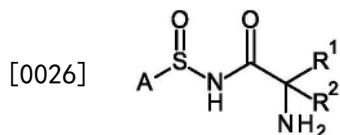
[0021] 本发明人已鉴别出一类针对细菌氨酰基-tRNA合成酶(具体点说,细菌亮氨酰基-tRNA合成酶)的新颖小分子抑制剂,这些抑制剂可用于治疗众多疾患,包括细菌感染。

[0022] 已知化合物

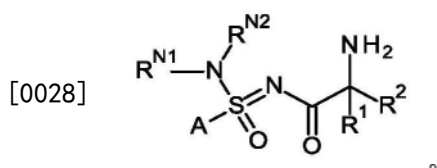
[0023] Jirgensons等人,2016将下式的某些N-酰基-芳基磺酰胺衍生物描述为氨酰基-tRNA合成酶抑制剂,这些抑制剂尤其可用于治疗细菌感染。



[0025] Finn等人,2018将下式的某些2-氨基-N-(芳基亚磺酰基)-乙酰胺化合物描述为细菌氨酰基-tRNA合成酶抑制剂的抑制剂,这些抑制剂尤其可用于治疗细菌感染。



[0027] 相比于这些已知化合物,本文所描述的氨酰基-tRNA合成酶抑制剂具有下式:



发明内容

[0029] 本发明一方面涉及如本文所描述的某些2-氨基-N-(氨基-氧代-芳基- λ^6 -亚硫烷基)乙酰胺化合物(在本文中称为ANASIA化合物)。

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

[0031] 本发明另一方面涉及一种制备组合物(例如药物组合物)的方法,该方法包括将如本文所描述的ANASIA化合物与药学上可接受的载体或稀释剂混合的步骤。

[0032] 本发明另一方面涉及一种在体外或在体内抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶,LeuRS等)的方法,该方法包括使所述合成酶与有效量的如本文所描述的ANASIA化合物接触。

[0033] 本发明另一方面涉及一种在体外或在体内抑制(例如选择性抑制)细胞(例如细菌细胞)中细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶,LeuRS等)的功能的方法,该方法包括使所述细胞与有效量的如本文所描述的ANASIA化合物接触。

[0034] 本发明另一方面涉及如本文所描述的ANASIA化合物,该化合物用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中,例如用于治疗如本文所描述的病症(例如疾病)的方法中。

[0035] 本发明另一方面涉及如本文所描述的ANASIA化合物在制造例如用于治疗方法中,例如用于治疗如本文所描述的病症(例如疾病)的方法中的药剂中的用途。

[0036] 本发明另一方面涉及一种治疗方法,例如治疗如本文所描述的病症(例如疾病)的方法,该方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的ANASIA化合物,优选地呈药物组合物形式的ANASIA化合物。

[0037] 在一个实施方案中,所述治疗是人体或动物体的通过抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶,LeuRS)而改善的病症的治疗。

[0038] 在一个实施方案中,所述治疗是细菌感染的治疗。

[0039] 本发明另一方面涉及一种试剂盒,该试剂盒包含(a)如本文所描述的ANASIA化合

物,优选地以药物组合物形式提供并且提供于适合容器中和/或具有适合包装;以及(b)有关如何施用该化合物的使用说明,例如书面说明。

[0040] 本发明另一方面涉及一种通过如本文所描述的合成方法,或包含如本文所描述的合成方法的方法可获得的ANASIA化合物。

[0041] 本发明另一方面涉及一种通过如本文所描述的合成方法,或包含如本文所描述的合成方法的方法获得的ANASIA化合物。

[0042] 本发明另一方面涉及如本文所描述的新颖中间物,所述中间物适合用于本文所描述的合成方法中。

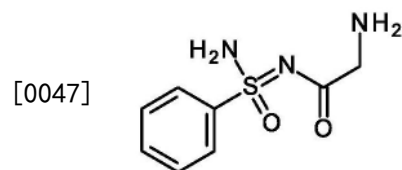
[0043] 本发明另一方面涉及如本文所描述的此类新颖中间物在本文所描述的合成方法中的用途。

[0044] 本领域技术人员应了解,本发明一个方面的特征和优选实施方案也将与本发明的其他方面相关。

具体实施方式

[0045] 化合物

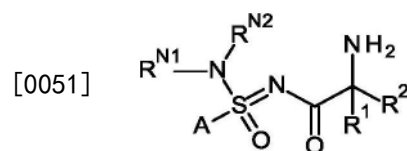
[0046] 本发明一方面涉及通常可描述为2-氨基-N-(氨基-氧代-芳基- λ^6 -亚硫烷基)乙酰胺化合物的某些化合物。此类化合物的一个简单例子是2-氨基-N-(氨基-氧代-苯基- λ^6 -亚硫烷基)乙酰胺,如下所示。



[0048] 所述化合物的特征在于-S(=O)(NH₂)=NH-C(=O)-C(NH₂)<键联,具有芳基(在本文中称为-A)连接至硫原子(在最左边),并且具有两个基团(在本文中称为-R¹和-R²)连接至 α 碳原子(在最右边)。

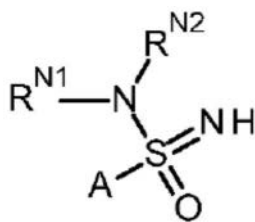
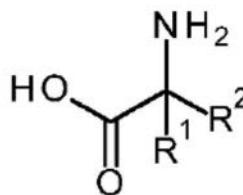
[0049] 连接至硫原子的-NH₂基团可任选地被一个或两个取代基取代(例如-NR^{N1}R^{N2})。因此,更一般来说,所述化合物以-S(=O)(NR^{N1}R^{N2})=NH-C(=O)-C(NH₂)<键联为特征。

[0050] 因此,本发明一方面涉及下式的化合物,以及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂化物,其中-A、-R^{N1}、-R^{N2}、-R¹和-R²如本文所定义(为便利起见,在本文中统称为“2-氨基-N-(氨基-氧代-芳基- λ^6 -亚硫烷基)乙酰胺化合物”或“ANASIA化合物”):



[0052] 左手侧的基团A-S(=O)(NR^{N1}R^{N2})=NH-可便利地视为芳基磺酰亚胺酰胺部分。右手侧基团-C(=O)-CR¹R²-NH₂可便利地视为 α -氨基酸残基。

[0053]



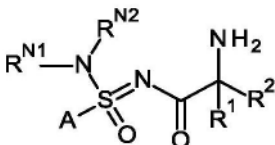
芳基磺酰亚胺酰胺

 α -氨基酸

[0054] 本发明的一些实施方案包括以下：

[0055] (1) 选自下式的化合物的化合物，以及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂化物：

[0056]



[0057] 其中：

[0058] -A独立地是-A^C或-A^H；[0059] -A^C独立地是苯基或萘基，并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代；[0060] -A^H独立地是C₅₋₁₂杂芳基，并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代；

[0061] 并且其中：

[0062] 每个-R^X独立地选自：[0063] -R^{XX}、-R^{XXU}、-R^{XXV}，

[0064] -F、-Cl、-Br、-I，

[0065] -OH、-OR^{XX}，[0066] -L^{XX}-OH、-L^{XX}-OR^{XX}，[0067] -CF₃、-CHF₂、-OCF₃、-OCHF₂，[0068] -NH₂、-NHR^{XX}、-NR^{XX}₂、-R^{XM}，[0069] -L^{XX}-NH₂、-L^{XX}-NHR^{XX}、-L^{XX}-NR^{XX}₂、-L^{XX}-R^{XM}，[0070] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{XX}、-OC(=O)R^{XX}，[0071] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{XX}、-C(=O)NR^{XX}₂、-C(=O)R^{XM}，[0072] -NHC(=O)R^{XX}、-NR^{XN}C(=O)R^{XX}，[0073] -NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR^{XX}、-NHC(=O)NR^{XX}₂、-NHC(=O)R^{XM}，[0074] -NR^{XN}C(=O)NH₂、-NR^{XN}C(=O)NHR^{XX}、-NR^{XN}C(=O)NR^{XX}₂、-NR^{XN}C(=O)R^{XM}，[0075] -NHC(=O)OR^{XX}、-NR^{XN}C(=O)OR^{XX}，[0076] -OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR^{XX}、-OC(=O)NR^{XX}₂、-OC(=O)R^{XM}，[0077] -NHC(=NH)NH₂，[0078] -C(=O)R^{XX}，[0079] -S(=O)NH₂、-S(=O)NHR^{XX}、-S(=O)NR^{XX}₂、-S(=O)R^{XM}，[0080] -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{XX}、-S(=O)₂NR^{XX}₂、-S(=O)₂R^{XM}，[0081] -NHS(=O)R^{XX}、-NR^{XN}S(=O)R^{XX}，[0082] -NHS(=O)₂R^{XX}、-NR^{XN}S(=O)₂R^{XX}，[0083] -S(=O)R^{XX}、-S(=O)₂R^{XX}，

- [0084] -SH、-SR^{XX}、-CN和-NO₂;
- [0085] 并且另外地,两个相邻的基团-R^X当存在时可一起形成:
- [0086] -O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂CH₂-O-、
- [0087] -CH₂-O-CH₂-或-CH₂-CH₂-O-CH₂-;
- [0088] 其中:
- [0089] 每个-L^{XX}-是直链或分支链饱和C₁₋₄亚烷基;
- [0090] 每个-R^{XX}独立地是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基、苯基或-CH₂-苯基,其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代:-F、-Cl、-Br、-Me、-OH、-OMe、-CF₃和-OCF₃;
- [0091] 每个-R^{XXU}独立地是直链或分支链C₂₋₄烯基;
- [0092] 每个-R^{XXV}独立地是直链或分支链C₂₋₄炔基;
- [0093] 每个-R^{XN}是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基;
- [0094] 每个-R^{XM}独立地是氮杂环丁烷代、吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代、吗啉代、氮杂环庚烷代或二氮杂环庚烷代,并且:
- [0095] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:
- [0096] -R^{XMM}、-C(=O)R^{XMM}、-C(=O)OR^{XMM}和-S(=O)₂R^{XMM};
- [0097] 其中每个-R^{XMM}独立地是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基、苯基或-CH₂-苯基,其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代:-F、-Cl、-Br、-Me、-OH、-OMe、-CF₃和-OCF₃;
- [0098] -R¹独立地是-H或-R¹¹;
- [0099] -R¹¹独立地是-R^{11A}或-R^{11B};
- [0100] -R^{11A}独立地是:
- [0101] -R^{A1}、-R^{A2}、-R^{A3}、-R^{A4}、-R^{A5}、-L^A-R^{A2}、-L^A-R^{A3}、-L^A-R^{A4}或-L^A-R^{A5};
- [0102] 每个-R^{A1}是直链或分支链饱和C₁₋₆烷基,并且任选地被一个或多个基团-R^{AA2}取代;
- [0103] 每个-R^{A2}是饱和C₃₋₆环烷基,并且任选地被一个或多个基团-R^{AA1}和一个或多个基团-R^{AA2}取代;
- [0104] 每个-R^{A3}是非芳香族C₃₋₇杂环基,并且任选地被一个或多个基团-R^{AA1}和一个或多个基团-R^{AA2}取代;
- [0105] 每个-R^{A4}独立地是苯基或萘基,并且任选地被一个或多个基团-R^{AA1}和一个或多个基团-R^{AA2}取代;
- [0106] 每个-R^{A5}是C₅₋₁₀杂芳基,并且任选地被一个或多个基团-R^{AA1}和一个或多个基团-R^{AA2}取代;
- [0107] 每个-L^A-是直链或分支链饱和C₁₋₄亚烷基;
- [0108] 每个-R^{AA1}独立地选自:
- [0109] -R^{AA},
- [0110] -L^{AA}-OH、-L^{AA}-OR^{AA},
- [0111] -L^{AA}-NH₂、-L^{AA}-NHR^{AA}、-L^{AA}-N(R^{AA})₂和-L^{AA}-R^{AM};
- [0112] 每个-R^{AA2}独立地选自:
- [0113] -F、-Cl、-Br、-I,
- [0114] -OH、-OR^{AA},
- [0115] -CF₃、-CHF₂、-OCF₃、-OCHF₂,

- [0116] $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{AA}})_2$ 、 $-\text{R}^{\text{AM}}$ ，
- [0117] $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}}$ ，
- [0118] $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{AA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{AM}}$ ，
- [0119] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{AN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}}$ ，
- [0120] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{AA}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{AM}}$ ，
- [0121] $-\text{NR}^{\text{AN}}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{AN}}\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{AN}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{AA}})_2$ ，
- [0122] $-\text{NR}^{\text{AN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{AM}}$ ，
- [0123] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{AN}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{AA}}$ ，
- [0124] $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{AA}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{AM}}$ ，
- [0125] $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ，
- [0126] $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}}$ ，
- [0127] $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{AA}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{AM}}$ ，
- [0128] $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{AA}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{AM}}$ ，
- [0129] $-\text{NHS}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{AN}}\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}}$ ，
- [0130] $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{AN}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{AA}}$ ，
- [0131] $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{AA}}$ ，
- [0132] $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{AA}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ ；
- [0133] 其中：
- [0134] 每个 $-\text{L}^{\text{AA}}$ 是直链或分支链饱和 C_{1-4} 亚烷基；
- [0135] 每个 $-\text{R}^{\text{AA}}$ 独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-\text{CH}_2$ -苯基，其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ ；
- [0136] 每个 $-\text{R}^{\text{AN}}$ 是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基；
- [0137] 每个 $-\text{R}^{\text{AM}}$ 独立地是氮杂环丁烷代、吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代、吗啉代、氮杂环庚烷代或二氮杂环庚烷代，并且：
- [0138] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代：
- [0139] $-\text{R}^{\text{AMM}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{AMM}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{AMM}}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{AMM}}$ ；
- [0140] 其中每个 $-\text{R}^{\text{AMM}}$ 独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-\text{CH}_2$ -苯基，其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ ；
- [0141] $-\text{R}^{\text{11B}}$ 独立地选自：
- [0142] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ ，
- [0143] $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{BB}}$ ，
- [0144] $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ ，
- [0145] $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BB}}_2$ 、 $-\text{R}^{\text{BM}}$ ，
- [0146] $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ ，
- [0147] $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{BB}}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BM}}$ ，
- [0148] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ ，
- [0149] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{BB}}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{BM}}$ ，
- [0150] $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{BB}}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BM}}$ ，
- [0151] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{BB}}$ ，

- [0152] $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{BM}}$ ，
- [0153] $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ，
- [0154] $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ ，
- [0155] $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{BM}}$ ，
- [0156] $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BM}}$ ，
- [0157] $-\text{NHS}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ ，
- [0158] $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BB}}$ ，
- [0159] $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BB}}$ ，
- [0160] $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ ；
- [0161] 其中：
- [0162] 每个 $-\text{R}^{\text{BB}}$ 独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-\text{CH}_2$ -苯基，其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ ；
- [0163] 每个 $-\text{R}^{\text{BN}}$ 是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基；
- [0164] 每个 $-\text{R}^{\text{BM}}$ 独立地是氮杂环丁烷代、吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代、吗啉代、氮杂环庚烷代或二氮杂环庚烷代，并且：
- [0165] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代：
- [0166] $-\text{R}^{\text{BMM}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BMM}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{BMM}}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BMM}}$ ；
- [0167] 其中每个 $-\text{R}^{\text{BMM}}$ 独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-\text{CH}_2$ -苯基，其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ ；
- [0168] $-\text{R}^2$ 独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{R}^{22}$ ；
- [0169] $-\text{R}^{22}$ 独立地是 $-\text{R}^{22\text{C}}$ 或 $-\text{R}^{22\text{D}}$ ；
- [0170] $-\text{R}^{22\text{C}}$ 独立地是：
- [0171] $-\text{R}^{\text{C}1}$ 、 $-\text{R}^{\text{C}2}$ 、 $-\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{R}^{\text{C}4}$ 、 $-\text{R}^{\text{C}5}$ 、 $-\text{L}^{\text{C}}-\text{R}^{\text{C}2}$ 、 $-\text{L}^{\text{C}}-\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{L}^{\text{C}}-\text{R}^{\text{C}4}$ 或 $-\text{L}^{\text{C}}-\text{R}^{\text{C}5}$ ；
- [0172] 每个 $-\text{R}^{\text{C}1}$ 是直链或分支链饱和 C_{1-6} 烷基，并且任选地被一个或多个基团 $-\text{R}^{\text{CC}2}$ 取代；
- [0173] 每个 $-\text{R}^{\text{C}2}$ 是饱和 C_{3-6} 环烷基，并且任选地被一个或多个基团 $-\text{R}^{\text{CC}1}$ 和一个或多个基团 $-\text{R}^{\text{CC}2}$ 取代；
- [0174] 每个 $-\text{R}^{\text{C}3}$ 是非芳香族 C_{3-7} 杂环基，并且任选地被一个或多个基团 $-\text{R}^{\text{CC}1}$ 和一个或多个基团 $-\text{R}^{\text{CC}2}$ 取代；
- [0175] 每个 $-\text{R}^{\text{C}4}$ 独立地是苯基或萘基，并且任选地被一个或多个基团 $-\text{R}^{\text{CC}1}$ 和一个或多个基团 $-\text{R}^{\text{CC}2}$ 取代；
- [0176] 每个 $-\text{R}^{\text{C}5}$ 是 C_{5-10} 杂芳基，并且任选地被一个或多个基团 $-\text{R}^{\text{CC}1}$ 和一个或多个基团 $-\text{R}^{\text{CC}2}$ 取代；
- [0177] 每个 $-\text{L}^{\text{C}}$ 是直链或分支链饱和 C_{1-4} 亚烷基；
- [0178] 每个 $-\text{R}^{\text{CC}1}$ 独立地选自：
- [0179] $-\text{R}^{\text{CC}}$ ，
- [0180] $-\text{L}^{\text{CC}}-\text{OH}$ 、 $-\text{L}^{\text{CC}}-\text{OR}^{\text{CC}}$ ，
- [0181] $-\text{L}^{\text{CC}}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{L}^{\text{CC}}-\text{NHR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{L}^{\text{CC}}-\text{N}(\text{R}^{\text{CC}})_2$ 和 $-\text{L}^{\text{CC}}-\text{R}^{\text{CM}}$ ；
- [0182] 每个 $-\text{R}^{\text{CC}2}$ 独立地选自：
- [0183] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ ，

- [0184] $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{CC}}$ ，
- [0185] $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ ，
- [0186] $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{CC}})_2$ 、 $-\text{R}^{\text{CM}}$ ，
- [0187] $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}}$ ，
- [0188] $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{CC}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{CM}}$ ，
- [0189] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{CN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}}$ ，
- [0190] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{CC}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{CM}}$ ，
- [0191] $-\text{NR}^{\text{CN}}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{CN}}\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{CN}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{CC}})_2$ ，
- [0192] $-\text{NR}^{\text{CN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{CM}}$ ，
- [0193] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{CN}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{CC}}$ ，
- [0194] $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{CC}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{CM}}$ ，
- [0195] $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ，
- [0196] $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}}$ ，
- [0197] $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{CC}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{CM}}$ ，
- [0198] $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{CC}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{CM}}$ ，
- [0199] $-\text{NHS}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{CN}}\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}}$ ，
- [0200] $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{CN}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{CC}}$ ，
- [0201] $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{CC}}$ ，
- [0202] $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{CC}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ ；
- [0203] 其中：
- [0204] 每个 $-\text{L}^{\text{CC}}$ 是直链或分支链饱和 C_{1-4} 亚烷基；
- [0205] 每个 $-\text{R}^{\text{CC}}$ 独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-\text{CH}_2$ -苯基，其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ ；
- [0206] 每个 $-\text{R}^{\text{CN}}$ 是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基；
- [0207] 每个 $-\text{R}^{\text{CM}}$ 独立地是氮杂环丁烷代、吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代、吗啉代、氮杂环庚烷代或二氮杂环庚烷代，并且：
- [0208] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代：
- [0209] $-\text{R}^{\text{CMM}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{CMM}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{CMM}}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{CMM}}$ ；
- [0210] 其中每个 $-\text{R}^{\text{CMM}}$ 独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-\text{CH}_2$ -苯基，其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ ；
- [0211] $-\text{R}^{22\text{D}}$ 独立地选自：
- [0212] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ ，
- [0213] $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{DD}}$ ，
- [0214] $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ ，
- [0215] $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{DD}}_2$ 、 $-\text{R}^{\text{DM}}$ ，
- [0216] $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{DD}}$ ，
- [0217] $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DD}}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DM}}$ ，
- [0218] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{DN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DD}}$ ，
- [0219] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DD}}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{DM}}$ ，

- [0220] $-\text{NR}^{\text{DN}}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{DN}}\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{DN}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DD}}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{DN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DM}}$ ，
- [0221] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{DN}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DD}}$ ，
- [0222] $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DD}}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{DM}}$ ，
- [0223] $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ，
- [0224] $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DD}}$ ，
- [0225] $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DD}}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{DM}}$ ，
- [0226] $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DD}}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{DM}}$ ，
- [0227] $-\text{NHS}(=\text{O})\text{R}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{DN}}\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{DD}}$ ，
- [0228] $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{DN}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{DD}}$ ，
- [0229] $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{DD}}$ ，
- [0230] $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{DD}}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ ；
- [0231] 其中：
- [0232] 每个 $-\text{R}^{\text{DD}}$ 独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-\text{CH}_2$ -苯基，其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ ；
- [0233] 每个 $-\text{R}^{\text{DN}}$ 是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基；
- [0234] 每个 $-\text{R}^{\text{DM}}$ 独立地是氮杂环丁烷代、吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代、吗啉代、氮杂环庚烷代或二氮杂环庚烷代，并且：
- [0235] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代：
- [0236] $-\text{R}^{\text{DMM}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DMM}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DMM}}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{DMM}}$ ；
- [0237] 其中每个 $-\text{R}^{\text{DMM}}$ 独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-\text{CH}_2$ -苯基，其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ ；
- [0238] 或 $-\text{R}^1$ 与 $-\text{R}^2$ 连同其所连接的碳原子一起形成饱和 C_{3-6} 环烷基或非芳香族 C_{3-7} 杂环基，并且任选地被一个或多个基团 $-\text{R}^{\text{CC2}}$ 取代；
- [0239] 并且其中：
- [0240] $-\text{R}^{\text{N1}}$ 独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{R}^{\text{N}}$ ；
- [0241] $-\text{R}^{\text{N2}}$ 独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{R}^{\text{N}}$ ；
- [0242] 每个 $-\text{R}^{\text{N}}$ 独立地是直链或分支链饱和 C_{1-6} 烷基、苯基或 $-\text{CH}_2$ -苯基，其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ ；或
- [0243] $-\text{R}^{\text{N1}}$ 与 $-\text{R}^{\text{N2}}$ 连在一起形成 C_{2-6} 亚烷基。
- [0244] 为便利起见，下表列出以上提到的各种基团。

[0245]

取代基表 1 基团清单						
A	A ^C	R ^X	L ^{XX}			
	A ^H		R ^{XX}			
			R ^{XXU}			
			R ^{XXV}			
			R ^{XN}			
			R ^{XM}	R ^{XMM}		
R ¹	R ¹¹	R ^{11A}	R ^{A1}	R ^{AA1}	L ^{AA}	
			R ^{A2}	R ^{AA2}	R ^{AA}	
			R ^{A3}		R ^{AN}	
			R ^{A4}		R ^{AM}	R ^{AMM}
			R ^{A5}			
			L ^A			
		R ^{11B}	R ^{BB}			
			R ^{BN}			
			R ^{BM}	R ^{BMM}		
R ²	R ²²	R ^{22C}	R ^{C1}	R ^{CC1}	L ^{CC}	
			R ^{C2}	R ^{CC2}	R ^{CC}	
			R ^{C3}		R ^{CN}	
			R ^{C4}		R ^{CM}	R ^{CMM}
			R ^{C5}			
			L ^C			
		R ^{22D}	R ^{DD}			
			R ^{DN}			
			R ^{DM}	R ^{DMM}		
R ^{N1}	R ^N					
R ^{N2}	R ^N					

[0246] 为避免疑问,预期-S(=O)(NR^{N1}R^{N2})=NH-C(=O)-C(NH₂)<键联中连接至碳原子的-NH₂基团未被修饰(例如未被取代;未受保护等)。不过,所述基团可被质子化,即,形成-NH₃⁺。

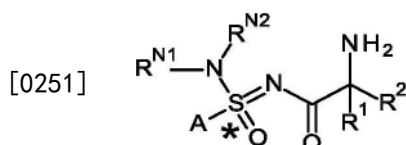
[0247] 另外,为避免疑问,预期-S(=O)(NR^{N1}R^{N2})=NH-C(=O)-C(NH₂)<键联中的任何部分均不会形成环的一部分。然而,在某些实施方案中,如本文所描述,-R^{N1}与-R^{N2}连同其所连接的氮原子一起可形成环。

[0248] 另外,为避免疑问,预期-A和-R¹连在一起或-A和-R²连在一起不形成环的一部分。例如,预期-A和-R¹不会另外通过除-S(=O)(NR^{N1}R^{N2})=NH-C(=O)-C(NH₂)(R²)-键联以外的

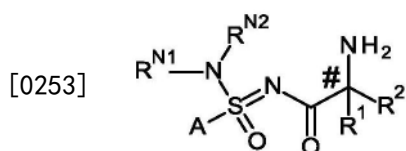
方式连接。类似地,预期-A和-R²不会另外通过除-S(=O)(NR^{N1}R^{N2})=NH-C(=O)-C(NH₂)(R²)-键联以外的方式连接。然而,在某些实施方案中,如本文所描述,-R¹与-R²连同其所连接的碳原子一起可形成环。

[0249] 类似地,为避免疑问,预期-A和-R^{N1}连在一起或-A和-R^{N2}连在一起不形成环的一部分。类似地,为避免疑问,预期-R¹和-R^{N1}连在一起或-R¹和-R^{N2}连在一起不形成环的一部分。类似地,为避免疑问,预期-R²和-R^{N1}连在一起或-R²和-R^{N2}连在一起不形成环的一部分。

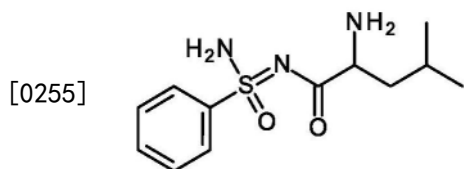
[0250] 应注意,所述化合物具有至少一个手性中心,具体点说,形成磺酰亚胺酰胺基的一部分的硫原子,在下式中以星号(*)标出。除非另外说明,否则在这一位置处的硫原子可以是(R)或(S)构型。



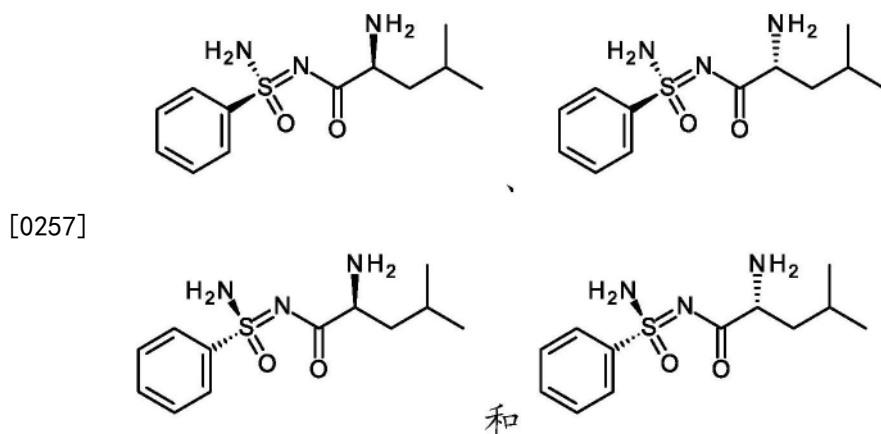
[0252] 还应注意,取决于基团-R¹和-R²的身份,所述化合物可具有另一个手性中心,具体点说,-R¹和-R²所连接的碳原子,在下式中以井号(#)标出。除非另外说明,否则在这一位置处的碳原子可以是(R)或(S)构型。



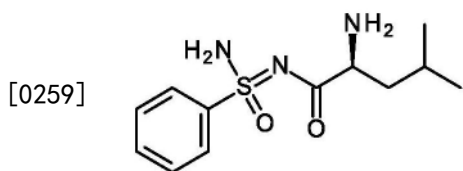
[0254] 为避免疑问,并且除非另外说明,否则提到一种或多种化合物但未指明一个或两个手性中心的构型意图涵盖所有可能的构型。例如,下式(未指明立体化学):



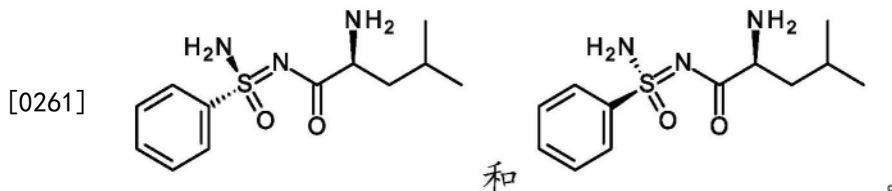
[0256] 意图涵盖全部四种非对映异构体:



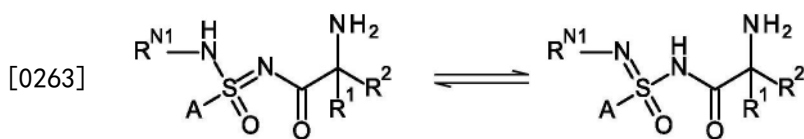
[0258] 类似地,下式(未指明硫原子处的立体化学):



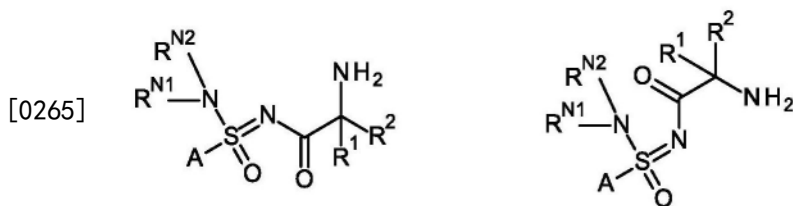
[0260] 意图涵盖两种非对映异构体:



[0262] 应注意,取决于 $-R^{N1}$ 和 $-R^{N2}$ 的身份,磺酰亚胺酰胺键联可能存在互变异构现象,如下文所示。所述化合物在本文中主要以一种互变异构形式描绘。然而,除非另外说明,否则提到具有一种互变异构形式的一种或多种化合物意图涵盖两种互变异构形式。



[0264] 应注意,原则上,关于 $S=N$ 双键可能存在立体异构现象(例如顺式、反式、E、Z),例如下文所示。所述化合物在本文中主要以一种构型描绘。然而,除非另外说明,否则提到具有一种构型的一种或多种化合物意图涵盖两种构型。



[0266] 基团-A

[0267] (2) 根据(1)所述的化合物,其中-A是 $-A^C$ 。

[0268] (3) 根据(1)所述的化合物,其中-A是 $-A^H$ 。

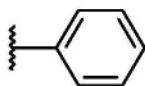
[0269] 基团- A^C

[0270] (4) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中 $-A^C$ 当存在时是苯基或萘基,并且任选地被1、2或3个取代基- R^X 取代。

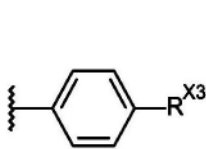
[0271] (5) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中 $-A^C$ 当存在时是苯基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0272] (6) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中 $-A^C$ 当存在时是苯基,并且任选地被1、2或3个取代基- R^X 取代。

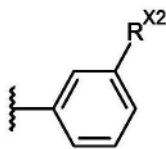
[0273] (7) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中 $-A^C$ 当存在时独立地选自:



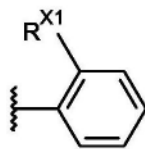
、



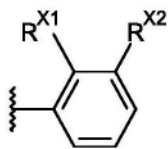
、



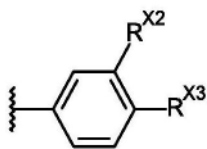
、



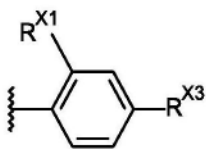
、



、

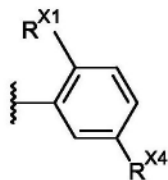


、

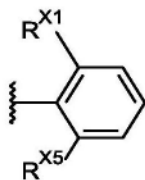


、

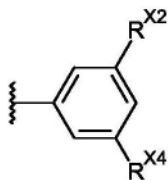
[0274]



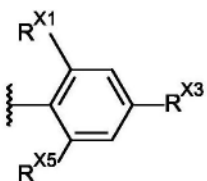
、



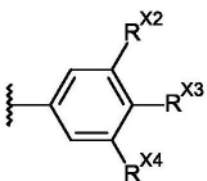
、



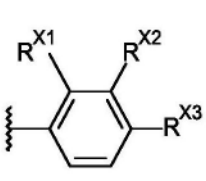
、



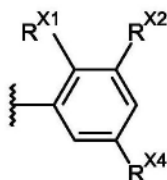
、



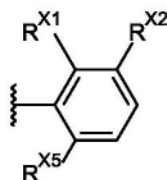
、



、



和

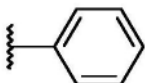


、

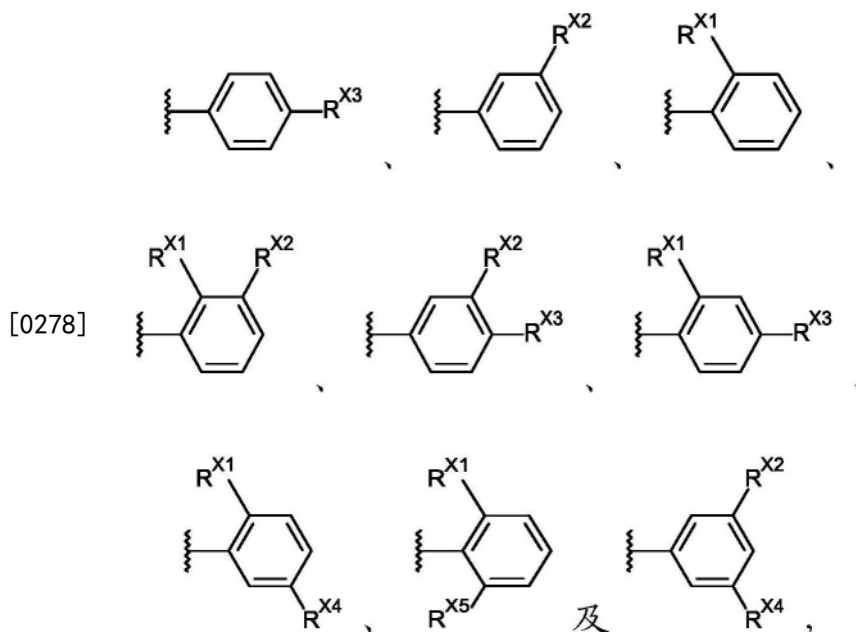
[0275] 其中每个 $-R^{X1}$ 、 $-R^{X2}$ 、 $-R^{X3}$ 、 $-R^{X4}$ 和 $-R^{X5}$ 独立地如关于 $-R^X$ 所定义。

[0276] (8) 根据 (1) 至 (3) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^C$ 当存在时独立地选自:

[0277]

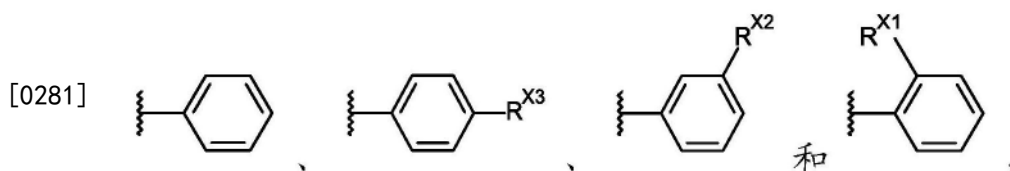


、



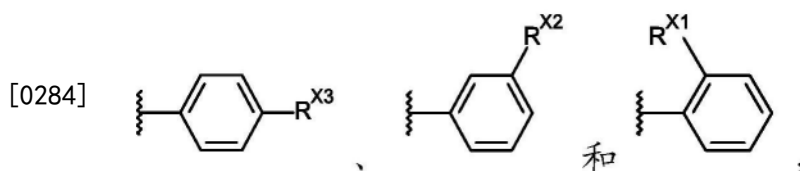
[0279] 其中每个 $-R^{X1}$ 、 $-R^{X2}$ 、 $-R^{X3}$ 、 $-R^{X4}$ 和 $-R^{X5}$ 独立地如关于 $-R^X$ 所定义。

[0280] (9) 根据 (1) 至 (3) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^C$ 当存在时独立地选自:



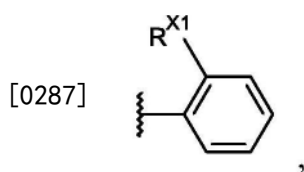
[0282] 其中每个 $-R^{X1}$ 、 $-R^{X2}$ 和 $-R^{X3}$ 独立地如关于 $-R^X$ 所定义。

[0283] (10) 根据 (1) 至 (3) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^C$ 当存在时独立地选自:



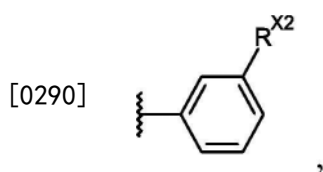
[0285] 其中每个 $-R^{X1}$ 、 $-R^{X2}$ 和 $-R^{X3}$ 独立地如关于 $-R^X$ 所定义。

[0286] (11) 根据 (1) 至 (3) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^C$ 当存在时是:



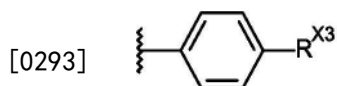
[0288] 其中 $-R^{X1}$ 独立地如关于 $-R^X$ 所定义。

[0289] (12) 根据 (1) 至 (3) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^C$ 当存在时是:



[0291] 其中 $-R^{X2}$ 独立地如关于 $-R^X$ 所定义。

[0292] (13) 根据 (1) 至 (3) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^C$ 当存在时是:



[0294] 其中-R^{X3}独立地如关于-R^X所定义。

[0295] (14) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C当存在时是苯基。

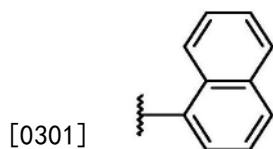
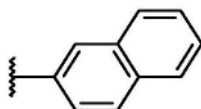
[0296] (15) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C当存在时是萘基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

[0297] (16) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C当存在时是萘基,并且任选地被1、2或3个取代基-R^X取代。

[0298] (17) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C当存在时是萘基。

[0299] (18) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C当存在时是萘-1-基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

[0300] (19) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C当存在时是萘-2-基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。



萘-1-基

萘-2-基

[0302] (20) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C当存在时是萘-1-基。

[0303] (21) 根据(1)至(3)中任一项所述的化合物,其中-A^C当存在时是萘-2-基。

[0304] 基团-A^H

[0305] (22) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时是C₅₋₁₀杂芳基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

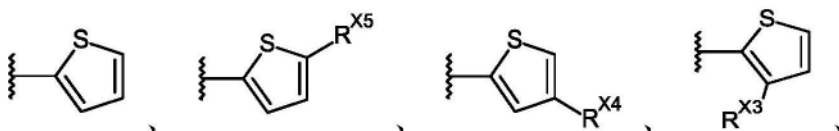
[0306] (23) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时是C₅₋₁₀杂芳基,并且任选地被1、2或3个取代基-R^X取代。

[0307] (24) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时是C₅₋₆杂芳基或C₉₋₁₀杂芳基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

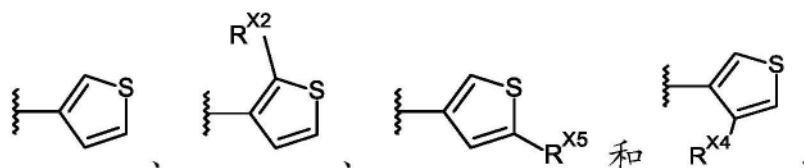
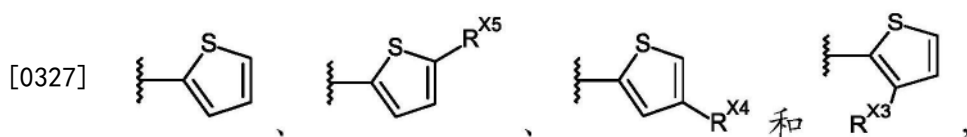
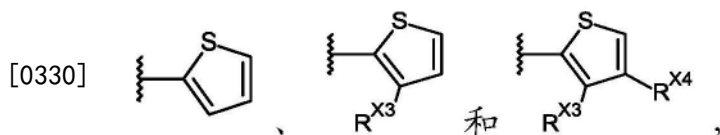
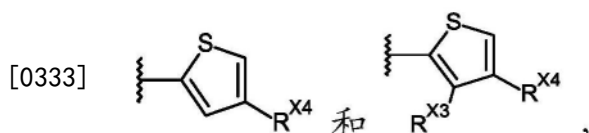
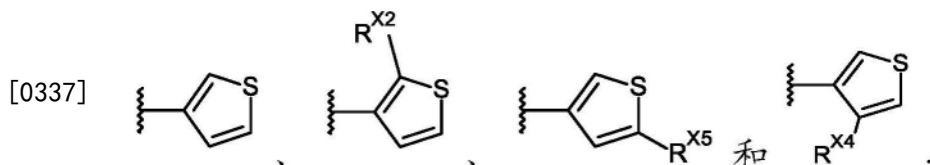
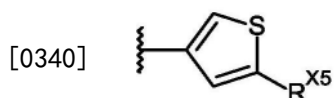
[0308] (25) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、噻吩基吡啶基、噻吩基噻吩基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基或苯并吡喃基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

[0309] (26) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基或苯并吡喃基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

[0310] 单环基团:

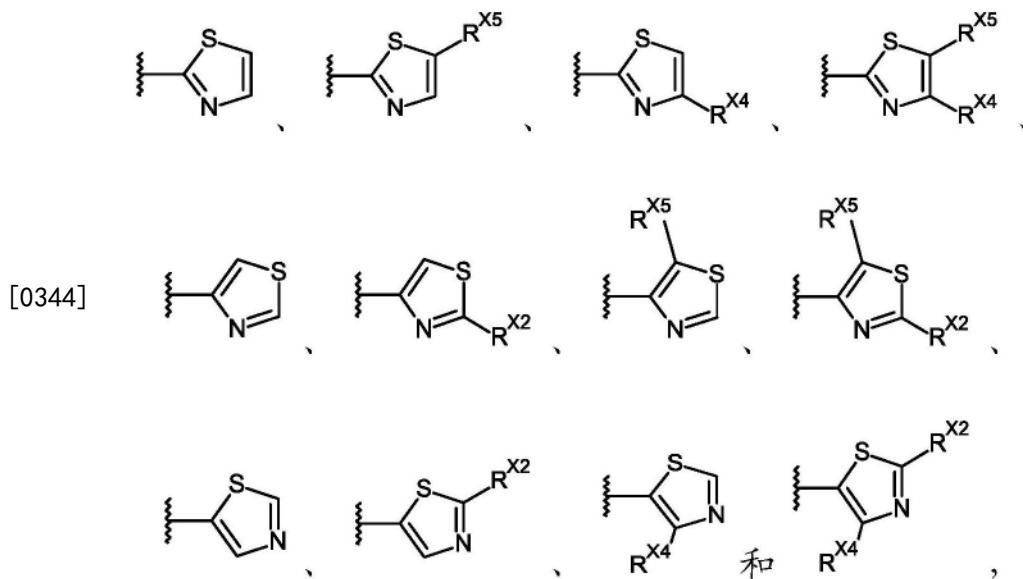


[0323]

[0324] 其中每个- R^{X2} 、- R^{X3} 、- R^{X4} 和- R^{X5} 独立地如关于- R^X 所定义。[0325] (34) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是噻吩-2-基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。[0326] (35) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时独立地选自:[0328] 其中每个- R^{X3} 、- R^{X4} 和- R^{X5} 独立地如关于- R^X 所定义。[0329] (36) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时独立地选自:[0331] 其中每个- R^{X3} 和- R^{X4} 独立地如关于- R^X 所定义。[0332] (37) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时独立地选自:[0334] 其中每个- R^{X3} 和- R^{X4} 独立地如关于- R^X 所定义。[0335] (38) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是噻吩-3-基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。[0336] (39) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时独立地选自:[0338] 其中每个- R^{X2} 、- R^{X4} 和- R^{X5} 独立地如关于- R^X 所定义。[0339] (40) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是:[0341] 其中- R^{X5} 如关于- R^X 所定义。

[0342] (41) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时是噻唑基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

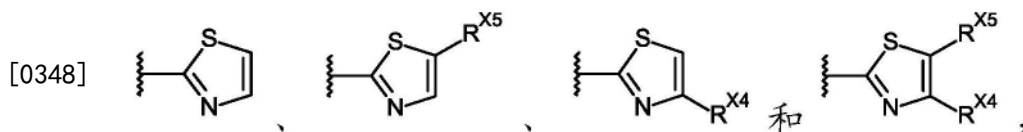
[0343] (42) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时独立地选自:



[0345] 其中每个-R^{X2}、-R^{X4}和-R^{X5}独立地如关于-R^X所定义。

[0346] (43) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时是噻唑-2-基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

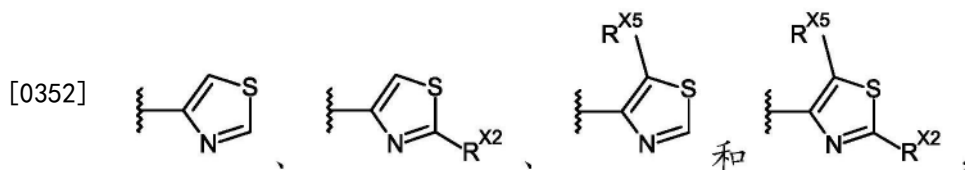
[0347] (44) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时独立地选自:



[0349] 其中每个-R^{X4}和-R^{X5}独立地如关于-R^X所定义。

[0350] (45) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时是噻唑-4-基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

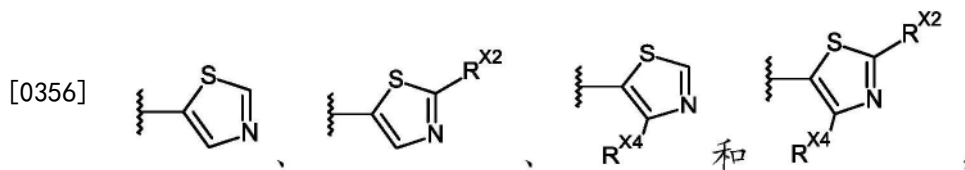
[0351] (46) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时独立地选自:



[0353] 其中每个-R^{X2}和-R^{X5}独立地如关于-R^X所定义。

[0354] (47) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时是噻唑-5-基,并且任选地被一个或多个取代基-R^X取代。

[0355] (48) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中-A^H当存在时独立地选自:



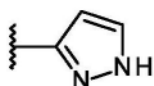
[0357] 其中每个 $-R^{X2}$ 和 $-R^{X4}$ 独立地如关于 $-R^X$ 所定义。

[0358] (49) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 当存在时独立地是吡唑基或咪唑基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

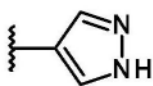
[0359] (50) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 当存在时是吡唑基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0360] (51) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 当存在时独立地是1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基或吡唑-1-基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0361] (52) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 当存在时是1H-吡唑-3-基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

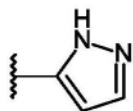


1H-吡唑-3-基

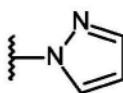


1H-吡唑-4-基

[0362]



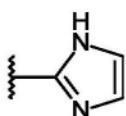
1H-吡唑-5-基



吡唑-1-基

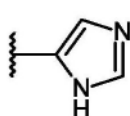
[0363] (53) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 当存在时是咪唑基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0364] (54) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 当存在时独立地是1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-5-基、1H-咪唑-4-基或咪唑-1-基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

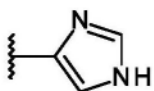


[0365]

1H-咪唑-2-基

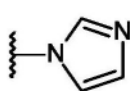


1H-咪唑-5-基



[0366]

1H-咪唑-4-基



咪唑-1-基

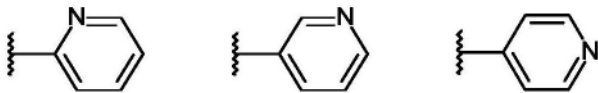
[0367] (55) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 当存在时是吡啶基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0368] (56) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 当存在时是吡啶-2-基,并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0369] (57) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中 $-A^H$ 当存在时是吡啶-3-基,并且

任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0370] (58) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是吡啶-4-基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。



[0371]

吡啶-2-基

吡啶-3-基

吡啶-4-基

[0372] 稠合双环基团:

[0373] (59) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、噻吩基吡啶基、噻吩基噻吩基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基或苯并吡喃基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0374] (60) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基或苯并吡喃基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0375] (61) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基或喹喔啉基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

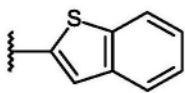
[0376] (62) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基或异喹啉基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0377] (63) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是苯并呋喃基或苯并噻吩基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

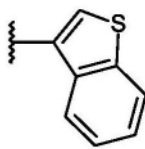
[0378] (64) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是苯并噻吩基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0379] (65) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是苯并噻吩-2-基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0380] (66) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是苯并噻吩-3-基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。



[0381]



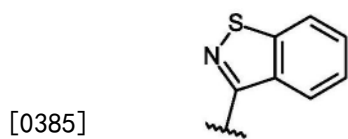
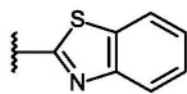
苯并噻吩-2-基

苯并噻吩-3-基

[0382] (67) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是苯并噻唑基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0383] (68) 根据(1)至(21)中任一项所述的化合物,其中- A^H 当存在时是1,2-苯并噻唑-3-基,并且任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0384] (69) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是 1,3-苯并噻唑-2-基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。



1,2-苯并噻唑-3-基

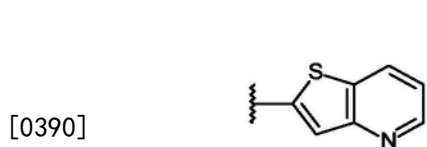
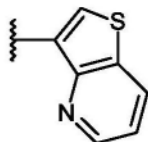
1,3-苯并噻唑-2-基

[0386] (70) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是噻吩并吡啶基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0387] (71) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是噻吩并[3,2-b]吡啶基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0388] (72) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0389] (73) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。



噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基

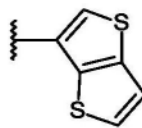
噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基

[0391] (74) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是噻吩并噻吩基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0392] (75) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是噻吩并[3,2-b]噻吩基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0393] (76) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是噻吩并[3,2-b]噻吩-5-基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0394] (77) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是噻吩并[3,2-b]噻吩-6-基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。



噻吩并[3,2-b]噻吩-5-基

噻吩并[3,2-b]噻吩-6-基

[0396] (78) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是喹啉基或异喹啉基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0397] (79) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是喹啉基, 并且任选地被一个或多个取代基 $-R^X$ 取代。

[0398] (80) 根据 (1) 至 (21) 中任一项所述的化合物, 其中 $-A^H$ 当存在时是喹啉-7-基, 并且

任选地被一个或多个取代基- R^X 取代。

[0399] 基团- R^X

[0400] (81) 根据(1)至(80)中任一项所述的化合物,其中每个- R^X 当存在时独立地选自:

[0401] $-R^{XX}$,

[0402] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,

[0403] $-OH$ 、 $-OR^{XX}$,

[0404] $-L^{XX}-OH$ 、 $-L^{XX}-OR^{XX}$,

[0405] $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$,

[0406] $-NH_2$ 、 $-NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XX}_2$ 、 $-R^{XM}$,

[0407] $-L^{XX}-NH_2$ 、 $-L^{XX}-NHR^{XX}$ 、 $-L^{XX}-NR^{XX}_2$ 、 $-L^{XX}-R^{XM}$,

[0408] $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{XX}$ 、 $-OC(=O)R^{XX}$,

[0409] $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{XX}$ 、 $-C(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-C(=O)R^{XM}$,

[0410] $-NHC(=O)R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)R^{XX}$,

[0411] $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR^{XX}$ 、 $-NHC(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-NHC(=O)R^{XM}$,

[0412] $-NR^{XN}C(=O)NH_2$ 、 $-NR^{XN}C(=O)NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-NR^{XN}C(=O)R^{XM}$,

[0413] $-NHC(=O)OR^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)OR^{XX}$,

[0414] $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR^{XX}$ 、 $-OC(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-OC(=O)R^{XM}$,

[0415] $-NHC(=NH)NH_2$,

[0416] $-C(=O)R^{XX}$,

[0417] $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NHR^{XX}$ 、 $-S(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-S(=O)R^{XM}$,

[0418] $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{XX}$ 、 $-S(=O)_2NR^{XX}_2$ 、 $-S(=O)_2R^{XM}$,

[0419] $-NHS(=O)R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}S(=O)R^{XX}$,

[0420] $-NHS(=O)_2R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}S(=O)_2R^{XX}$,

[0421] $-S(=O)R^{XX}$ 、 $-S(=O)_2R^{XX}$,

[0422] $-SH$ 、 $-SR^{XX}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$;

[0423] 并且另外地,两个相邻的基团- R^X 当存在时可一起形成:

[0424] $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2CH_2-O-$ 、

[0425] $-CH_2-O-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 。

[0426] (82) 根据(1)至(80)中任一项所述的化合物,其中每个- R^X 当存在时独立地选自:

[0427] $-R^{XX}$ 、 $-R^{XXU}$ 、 $-R^{XXV}$,

[0428] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,

[0429] $-OH$ 、 $-OR^{XX}$,

[0430] $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$,

[0431] $-NH_2$ 、 $-NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XX}_2$ 、 $-R^{XM}$,

[0432] $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{XX}$ 、 $-OC(=O)R^{XX}$,

[0433] $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{XX}$ 、 $-C(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-C(=O)R^{XM}$,

[0434] $-NHC(=O)R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)R^{XX}$,

[0435] $-C(=O)R^{XX}$,

[0436] $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NHR^{XX}$ 、 $-S(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-S(=O)R^{XM}$,

- [0437] $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{XX}$ 、 $-S(=O)_2NR^{XX}_2$ 、 $-S(=O)_2R^{XM}$ ，
[0438] $-NHS(=O)R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}S(=O)R^{XX}$ ，
[0439] $-NHS(=O)_2R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}S(=O)_2R^{XX}$ ，
[0440] $-S(=O)R^{XX}$ 、 $-S(=O)_2R^{XX}$ ，
[0441] $-SR^{XX}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 。
[0442] (83) 根据(1)至(80)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^X$ 当存在时独立地选自：
[0443] $-R^{XX}$ ，
[0444] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ，
[0445] $-OH$ 、 $-OR^{XX}$ ，
[0446] $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ ，
[0447] $-NH_2$ 、 $-NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XX}_2$ 、 $-R^{XM}$ ，
[0448] $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{XX}$ 、 $-OC(=O)R^{XX}$ ，
[0449] $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{XX}$ 、 $-C(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-C(=O)R^{XM}$ ，
[0450] $-NHC(=O)R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}C(=O)R^{XX}$ ，
[0451] $-C(=O)R^{XX}$ ，
[0452] $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NHR^{XX}$ 、 $-S(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-S(=O)R^{XM}$ ，
[0453] $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{XX}$ 、 $-S(=O)_2NR^{XX}_2$ 、 $-S(=O)_2R^{XM}$ ，
[0454] $-NHS(=O)R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}S(=O)R^{XX}$ ，
[0455] $-NHS(=O)_2R^{XX}$ 、 $-NR^{XN}S(=O)_2R^{XX}$ ，
[0456] $-S(=O)R^{XX}$ 、 $-S(=O)_2R^{XX}$ ，
[0457] $-SR^{XX}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 。
[0458] (84) 根据(1)至(80)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^X$ 当存在时独立地选自：
[0459] $-R^{XX}$ 、 $-R^{XXU}$ 、 $-R^{XXV}$ ，
[0460] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ，
[0461] $-OH$ 、 $-OR^{XX}$ ，
[0462] $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ ，
[0463] $-NH_2$ 、 $-NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XX}_2$ 、 $-R^{XM}$ ，
[0464] $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{XX}$ 、 $-OC(=O)R^{XX}$ ，
[0465] $-SR^{XX}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 。
[0466] (85) 根据(1)至(80)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^X$ 当存在时独立地选自：
[0467] $-R^{XX}$ 、 $-R^{XXU}$ ，
[0468] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ ，
[0469] $-OH$ 、 $-OR^{XX}$ ，
[0470] $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ ，
[0471] $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{XX}$ 、 $-C(=O)NR^{XX}_2$ 、 $-C(=O)R^{XM}$ ，
[0472] $-C(=O)R^{XX}$ 及
[0473] $-CN$ ；
[0474] 并且另外地，两个相邻的基团 $-R^X$ 当存在时可一起形成：
[0475] $-O-CH_2-O-$ 或 $-CH_2-CH_2-O-$ 。

- [0476] (86) 根据 (1) 至 (80) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^X$ 当存在时独立地选自:
- [0477] $-R^{XX}$,
- [0478] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,
- [0479] $-OH$ 、 $-OR^{XX}$,
- [0480] $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$,
- [0481] $-NH_2$ 、 $-NHR^{XX}$ 、 $-NR^{XX}_2$ 、 $-R^{XM}$ 和
- [0482] $-CN$ 。
- [0483] (87) 根据 (1) 至 (80) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^X$ 当存在时独立地选自:
- [0484] $-R^{XX}$,
- [0485] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$,
- [0486] $-OH$ 、 $-OR^{XX}$,
- [0487] $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 和 $-OCHF_2$ 。
- [0488] (88) 根据 (1) 至 (80) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^X$ 当存在时独立地选自:
- [0489] $-R^{XX}$,
- [0490] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 和 $-I$ 。
- [0491] (89) 根据 (1) 至 (80) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^X$ 当存在时独立地选自:
- [0492] $-R^{XX}$ 、 $-F$ 和 $-Cl$ 。
- [0493] 基团 $-L^{XX}-$
- [0494] (90) 根据 (1) 至 (89) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-L^{XX}-$ 当存在时独立地是 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-CH_2-$ 。
- [0495] (91) 根据 (1) 至 (89) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-L^{XX}-$ 当存在时独立地是 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2-$ 。
- [0496] (92) 根据 (1) 至 (89) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-L^{XX}-$ 当存在时是 $-CH_2-$ 。
- [0497] 基团 $-R^{XX}$
- [0498] (93) 根据 (1) 至 (92) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{XX}$ 当存在时独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-CH_2-$ 苯基。
- [0499] (94) 根据 (1) 至 (92) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{XX}$ 当存在时是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基。
- [0500] (95) 根据 (1) 至 (92) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{XX}$ 当存在时是 $-Me$ 。
- [0501] 基团 $-R^{XXU}$
- [0502] (96) 根据 (1) 至 (95) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{XXU}$ 当存在时独立地是 $-CH=CH_2$ 或 $-CH_2-CH=CH_2$ 。
- [0503] (97) 根据 (1) 至 (95) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{XXU}$ 当存在时是 $-CH=CH_2$ 。
- [0504] 基团 $-R^{XXV}$
- [0505] (98) 根据 (1) 至 (97) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{XXV}$ 当存在时独立地是 $-CH\equiv CH$ 或 $-CH_2-C\equiv CH$ 。
- [0506] (99) 根据 (1) 至 (97) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{XXV}$ 当存在时是 $-CH\equiv CH$ 。
- [0507] 基团 $-R^{XN}$
- [0508] (100) 根据 (1) 至 (99) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{XN}$ 当存在时独立地是-

Me、-Et、-nPr或-iPr。

[0509] (101) 根据(1)至(99)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{XN} 当存在时是-Me。

[0510] 基团- R^{XM}

[0511] (102) 根据(1)至(101)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{XM} 当存在时独立地是吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代或吗啉代,并且:

[0512] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:

[0513] $-R^{XMM}$ 、 $-C(=O)R^{XMM}$ 、 $-C(=O)OR^{XMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{XMM}$ 。

[0514] (103) 根据(1)至(101)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{XM} 当存在时独立地是吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代或吗啉代。

[0515] 基团- R^{XMM}

[0516] (104) 根据(1)至(103)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{XMM} 当存在时独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或- CH_2 -苯基。

[0517] (105) 根据(1)至(103)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{XMM} 当存在时是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基。

[0518] (106) 根据(1)至(103)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{XMM} 当存在时是-Me。

[0519] 基团- R^1

[0520] (107) 根据(1)至(106)中任一项所述的化合物,其中- R^1 是- R^{11} 。

[0521] (108) 根据(1)至(106)中任一项所述的化合物,其中- R^1 是-H。

[0522] 基团- R^{11}

[0523] (109) 根据(1)至(108)中任一项所述的化合物,其中- R^{11} 当存在时是- R^{11A} 。

[0524] (110) 根据(1)至(108)中任一项所述的化合物,其中- R^{11} 当存在时是- R^{11B} 。

[0525] 基团- R^{11A}

[0526] (111) 根据(1)至(110)中任一项所述的化合物,其中- R^{11A} 当存在时独立地是- R^{A1} 、- R^{A4} 、- L^A-R^{A2} 、- L^A-R^{A4} 或- L^A-R^{A5} 。

[0527] (112) 根据(1)至(110)中任一项所述的化合物,其中- R^{11A} 当存在时独立地是- R^{A1} 、- L^A-R^{A2} 、- L^A-R^{A4} 或- L^A-R^{A5} 。

[0528] (113) 根据(1)至(110)中任一项所述的化合物,其中- R^{11A} 当存在时独立地是- R^{A1} 或- L^A-R^{A2} 。

[0529] (114) 根据(1)至(110)中任一项所述的化合物,其中- R^{11A} 当存在时是- R^{A1} 。

[0530] (115) 根据(1)至(110)中任一项所述的化合物,其中- R^{11A} 当存在时是- L^A-R^{A2} 。

[0531] (116) 根据(1)至(110)中任一项所述的化合物,其中- R^{11A} 当存在时是- L^A-R^{A4} 。

[0532] (117) 根据(1)至(110)中任一项所述的化合物,其中- R^{11A} 当存在时是- L^A-R^{A5} 。

[0533] 基团- R^{A1}

[0534] (118) 根据(1)至(117)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A1} 当存在时独立地是-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu或-tBu;并且任选地被一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0535] (119) 根据(1)至(117)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A1} 当存在时是-iBu;并且任选地被一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0536] (120) 根据(1)至(117)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A1} 当存在时是-sBu;并且任选地被一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0537] (121) 根据 (1) 至 (117) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A1} 当存在时是-iPr; 并且任选地被一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0538] (122) 根据 (1) 至 (117) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A1} 当存在时是-Me; 并且任选地被一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0539] (123) 根据 (1) 至 (117) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A1} 当存在时独立地是-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu或-tBu。

[0540] (124) 根据 (1) 至 (117) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A1} 当存在时独立地是-iPr、-iBu或-sBu。

[0541] (125) 根据 (1) 至 (117) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A1} 当存在时是-iBu。

[0542] (126) 根据 (1) 至 (117) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A1} 当存在时是-sBu。

[0543] (127) 根据 (1) 至 (117) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A1} 当存在时是-iPr。

[0544] (128) 根据 (1) 至 (117) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A1} 当存在时是-Me。

[0545] 基团- R^{A2}

[0546] (129) 根据 (1) 至 (128) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A2} 当存在时独立地是环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0547] (1304) 根据 (1) 至 (128) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A2} 当存在时独立地是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0548] (131) 根据 (1) 至 (128) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A2} 当存在时独立地是环丙基。

[0549] 基团- R^{A3}

[0550] (132) 根据 (1) 至 (131) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A3} 当存在时独立地是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基, 并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0551] (133) 根据 (1) 至 (131) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A3} 当存在时独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0552] (134) 根据 (1) 至 (131) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A3} 当存在时独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基或二噁烷基, 并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0553] (135) 根据 (1) 至 (131) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A3} 当存在时独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0554] (136) 根据 (1) 至 (131) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A3} 当存在时独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[0555] (137) 根据 (1) 至 (131) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A3} 当存在时独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基或二噁烷基。

[0556] (138) 根据 (1) 至 (131) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{A3} 当存在时独立地是吡

咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[0557] 基团- R^{A4}

[0558] (139) 根据(1)至(138)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A4} 当存在时是苯基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0559] (140) 根据(1)至(138)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A4} 当存在时是苯基。

[0560] 基团- R^{A5}

[0561] (141) 根据(1)至(140)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 当存在时独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、喹唑啉基或酞嗪基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0562] (142) 根据(1)至(140)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 当存在时独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0563] (143) 根据(1)至(140)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 当存在时独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基或异噻唑基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0564] (144) 根据(1)至(140)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 当存在时独立地是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0565] (145) 根据(1)至(140)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 当存在时独立地是咪唑基或吡啶基,并且任选地被一个或多个基团- R^{AA1} 和一个或多个基团- R^{AA2} 取代。

[0566] (146) 根据(1)至(140)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 当存在时独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0567] (147) 根据(1)至(140)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 当存在时独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基或异噻唑基。

[0568] (148) 根据(1)至(140)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 当存在时独立地是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0569] (149) 根据(1)至(140)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{A5} 当存在时独立地是咪唑基或吡啶基。

[0570] 基团- L^A -

[0571] (150) 根据(1)至(149)中任一项所述的化合物,其中每个- L^A -当存在时独立地是- $CH_2CH_2CH_2$ -、- CH_2CH_2 -、- $CH(CH_3)CH_2$ -、- $CH(CH_3)$ -或- CH_2 -。

[0572] (151) 根据(1)至(149)中任一项所述的化合物,其中每个- L^A -当存在时独立地是- CH_2CH_2 或- CH_2 -。

[0573] (152) 根据(1)至(149)中任一项所述的化合物,其中每个- L^A -当存在时是- CH_2 -。

[0574] 基团- R^{AA1}

[0575] (153) 根据(1)至(152)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{AA1} 当存在时是- R^{AA} 。

[0576] 基团- R^{AA2}

[0577] (154) 根据 (1) 至 (153) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{AA2} 当存在时独立地选自:

[0578] -F、-Cl、-Br、-I,

[0579] -OH、- OR^{AA} ,

[0580] - OCF_3 ,

[0581] - NH_2 、- NHR^{AA} 、- $N(R^{AA})_2$ 、- R^{AM} ,

[0582] - $C(=O)OH$ 、- $C(=O)OR^{AA}$ 、- $OC(=O)R^{AA}$,

[0583] - $C(=O)NH_2$ 、- $C(=O)NHR^{AA}$ 、- $C(=O)N(R^{AA})_2$ 、- $C(=O)R^{AM}$,

[0584] - $NHC(=O)R^{AA}$ 、- $NR^{AN}C(=O)R^{AA}$,

[0585] - $C(=O)R^{AA}$,

[0586] - $S(=O)NH_2$ 、- $S(=O)NHR^{AA}$ 、- $S(=O)N(R^{AA})_2$ 、- $S(=O)R^{AM}$,

[0587] - $S(=O)_2NH_2$ 、- $S(=O)_2NHR^{AA}$ 、- $S(=O)_2N(R^{AA})_2$ 、- $S(=O)_2R^{AM}$,

[0588] - $NHS(=O)R^{AA}$ 、- $NR^{AN}S(=O)R^{AA}$,

[0589] - $NHS(=O)_2R^{AA}$ 、- $NR^{AN}S(=O)_2R^{AA}$,

[0590] - $S(=O)R^{AA}$ 、- $S(=O)_2R^{AA}$,

[0591] -SH、- SR^{AA} 、-CN和- NO_2 。

[0592] (155) 根据 (1) 至 (153) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{AA2} 当存在时独立地选自:

[0593] -F、-Cl、-Br、-I,

[0594] -OH、- OR^{AA} ,

[0595] - OCF_3 ,

[0596] - NH_2 、- NHR^{AA} 、- $N(R^{AA})_2$ 、- R^{AM} 和

[0597] -CN。

[0598] (156) 根据 (1) 至 (153) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{AA2} 当存在时独立地选自:

[0599] -F、-Cl、-Br、-I,

[0600] -OH、- OR^{AA} 和

[0601] - OCF_3 。

[0602] (157) 根据 (1) 至 (153) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{AA2} 当存在时独立地选自:

[0603] -OH、- OR^{AA} ,

[0604] - NH_2 、- NHR^{AA} 、- $N(R^{AA})_2$ 、- R^{AM} ,

[0605] - $C(=O)OH$ 、- $C(=O)OR^{AA}$,

[0606] - $C(=O)NH_2$ 、- $C(=O)NHR^{AA}$ 、- $C(=O)N(R^{AA})_2$ 、- $C(=O)R^{AM}$,

[0607] - $NHC(=NH)NH_2$,

[0608] -SH和- SR^{AA} 。

[0609] (158) 根据 (1) 至 (153) 中任一项所述的化合物, 其中每个- R^{AA2} 当存在时独立地选自:

- [0610] -OH,
- [0611] -NH₂,
- [0612] -C(=O)OH,
- [0613] -C(=O)NH₂,
- [0614] -NHC(=NH)NH₂,
- [0615] -SH和-SMe。
- [0616] 基团-L^{AA}-
- [0617] (159) 根据(1)至(158)中任一项所述的化合物,其中每个-L^{AA}-当存在时独立地是-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-CH(CH₃)-或-CH₂-。
- [0618] (160) 根据(1)至(158)中任一项所述的化合物,其中每个-L^{AA}-当存在时独立地是-CH₂CH₂或-CH₂-。
- [0619] 基团-R^{AA}
- [0620] (161) 根据(1)至(160)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{AA}当存在时独立地是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基、苯基或-CH₂-苯基。
- [0621] (162) 根据(1)至(160)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{AA}当存在时是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基。
- [0622] (163) 根据(1)至(160)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{AA}当存在时是-Me。
- [0623] 基团-R^{AN}
- [0624] (164) 根据(1)至(163)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{AN}当存在时独立地是-Me、-Et、-nPr或-iPr。
- [0625] (165) 根据(1)至(163)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{AN}当存在时是-Me。
- [0626] 基团-R^{AM}
- [0627] (166) 根据(1)至(165)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{AM}当存在时独立地是吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代或吗啉代,并且:
- [0628] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:
- [0629] -R^{AMM}、-C(=O)R^{AMM}、-C(=O)OR^{AMM}和-S(=O)₂R^{AMM}。
- [0630] (167) 根据(1)至(165)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{AM}当存在时独立地是吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代或吗啉代。
- [0631] 基团-R^{AMM}
- [0632] (168) 根据(1)至(167)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{AMM}当存在时独立地是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基、苯基或-CH₂-苯基。
- [0633] (169) 根据(1)至(167)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{AMM}当存在时是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基。
- [0634] (170) 根据(1)至(167)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{AMM}当存在时是-Me。
- [0635] 基团-R^{11A}:一些特定基团
- [0636] (171) 根据(1)至(110)中任一项所述的化合物,其中-R^{11A}当存在时独立地选自:
- [0637] -CH₃(例如,如在中丙氨酸),
- [0638] -CH₂CH(CH₃)₂(例如,如在亮氨酸中),
- [0639] -CH(CH₃)CH₂CH₃(例如,如在异亮氨酸中),

- [0640] $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ (例如,如在甲硫氨酸中),
- [0641] $-\text{CH}_2-$ (苯基) (例如,如在苯丙氨酸中),
- [0642] $-\text{CH}_2-$ (1H-吡啶-3-基) (例如,如在色氨酸中),
- [0643] $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (例如,如在缬氨酸中),
- [0644] $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ (例如,如在天冬酰胺中),
- [0645] $-\text{CH}_2-\text{SH}$ (例如,如在半胱氨酸中),
- [0646] $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ (例如,如在谷氨酰胺中),
- [0647] $-\text{CH}_2-\text{OH}$ (例如,如在丝氨酸中),
- [0648] $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ (例如,如在苏氨酸中),
- [0649] $-\text{CH}_2-$ (4-羟基-苯基) (例如,如在酪氨酸中),
- [0650] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ (例如,如在精氨酸中),
- [0651] $-\text{CH}_2-$ (1H-咪唑-4-基) (例如,如在组氨酸中),
- [0652] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ (例如,如在赖氨酸中),
- [0653] $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ (例如,如在天冬氨酸中) 及
- [0654] $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ (例如,如在谷氨酸中)。
- [0655] (172) 根据 (1) 至 (110) 中任一项所述的化合物,其中 $-\text{R}^{11\text{A}}$ 当存在时独立地选自:
- [0656] $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (例如,如在亮氨酸中),
- [0657] $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (例如,如在异亮氨酸中),
- [0658] $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (例如,如在缬氨酸中)。
- [0659] (173) 根据 (1) 至 (110) 中任一项所述的化合物,其中 $-\text{R}^{11\text{A}}$ 当存在时是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (例如,如在亮氨酸中)。
- [0660] (174) 根据 (1) 至 (110) 中任一项所述的化合物,其中 $-\text{R}^{11\text{A}}$ 当存在时是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (例如,如在异亮氨酸中)。
- [0661] (175) 根据 (1) 至 (110) 中任一项所述的化合物,其中 $-\text{R}^{11\text{A}}$ 当存在时是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (例如,如在缬氨酸中)。
- [0662] 基团 $-\text{R}^{11\text{B}}$
- [0663] (176) 根据 (1) 至 (175) 中任一项所述的化合物,其中 $-\text{R}^{11\text{B}}$ 当存在时独立地选自:
- [0664] $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$,
- [0665] $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{BB}}$,
- [0666] $-\text{OCF}_3$,
- [0667] $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{R}^{\text{BM}}$,
- [0668] $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$,
- [0669] $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BM}}$,
- [0670] $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$,
- [0671] $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$,
- [0672] $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{BM}}$,
- [0673] $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2^{\text{BB}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BM}}$,
- [0674] $-\text{NHS}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{BB}}$,
- [0675] $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BB}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{BN}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{BB}}$,

- [0676] $-S(=O)R^{BB}$ 、 $-S(=O)_2R^{BB}$ ，
- [0677] $-SR^{BB}$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 。
- [0678] (177) 根据(1)至(175)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{11B}$ 当存在时独立地选自：
- [0679] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ，
- [0680] $-OH$ 、 $-OR^{BB}$ ，
- [0681] $-OCF_3$ ，
- [0682] $-NH_2$ 、 $-NHR^{BB}$ 、 $-NR^{BB}_2$ 、 $-R^{BM}$ ，
- [0683] $-SR^{BB}$ 和 $-CN$ 。
- [0684] (178) 根据(1)至(175)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{11B}$ 当存在时独立地选自：
- [0685] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ，
- [0686] $-OH$ 、 $-OR^{BB}$ ，
- [0687] $-OCF_3$ 和
- [0688] $-SR^{BB}$ 。
- [0689] (179) 根据(1)至(175)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{11B}$ 当存在时独立地选自：
- [0690] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ ，
- [0691] $-OH$ 、 $-OR^{BB}$ 和
- [0692] $-OCF_3$ 。
- [0693] 基团 $-R^{BB}$
- [0694] (180) 根据(1)至(179)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{BB}$ 当存在时独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-CH_2$ -苯基。
- [0695] (181) 根据(1)至(179)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{BB}$ 当存在时是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基。
- [0696] (182) 根据(1)至(179)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{BB}$ 当存在时是 $-Me$ 。
- [0697] 基团 $-R^{BN}$
- [0698] (183) 根据(1)至(182)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{BN}$ 当存在时独立地是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 或 $-iPr$ 。
- [0699] (184) 根据(1)至(182)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{BN}$ 当存在时是 $-Me$ 。
- [0700] 基团 $-R^{BM}$
- [0701] (185) 根据(1)至(184)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{BM}$ 当存在时独立地是吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代或吗啉代，并且：
- [0702] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代：
- [0703] $-R^{BMM}$ 、 $-C(=O)R^{BMM}$ 、 $-C(=O)OR^{BMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{BMM}$ 。
- [0704] (186) 根据(1)至(184)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{BM}$ 当存在时独立地是吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代或吗啉代。
- [0705] 基团 $-R^{BMM}$
- [0706] (187) 根据(1)至(186)中任一项所述的化合物，其中每个 $-R^{BMM}$ 当存在时独立地是

直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-CH_2-$ 苯基。

[0707] (188) 根据 (1) 至 (186) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{BMM}$ 当存在时是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基。

[0708] (189) 根据 (1) 至 (186) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{BMM}$ 当存在时是 $-Me$ 。

[0709] 基团 $-R^2$

[0710] (190) 根据 (1) 至 (189) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^2$ 是 $-H$ 。

[0711] (191) 根据 (1) 至 (189) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^2$ 是 $-R^{22}$ 。

[0712] 基团 $-R^{22}$

[0713] (192) 根据 (1) 至 (191) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22}$ 当存在时是 $-R^{22C}$ 。

[0714] (193) 根据 (1) 至 (191) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22}$ 当存在时是 $-R^{22D}$ 。

[0715] 基团 $-R^{22C}$

[0716] (194) 根据 (1) 至 (193) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22C}$ 当存在时独立地是 $-R^{C1}$ 、 $-R^{C4}$ 、 $-L^C-R^{C4}$ 或 $-L^C-R^{C5}$ 。

[0717] (195) 根据 (1) 至 (193) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22C}$ 当存在时独立地是 $-R^{C1}$ 、 $-L^C-R^{C4}$ 或 $-L^C-R^{C5}$ 。

[0718] (196) 根据 (1) 至 (193) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22C}$ 当存在时独立地是 $-R^{C1}$ 或 $-L^C-R^{C4}$ 。

[0719] (197) 根据 (1) 至 (193) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22C}$ 当存在时是 $-R^{C1}$ 。

[0720] (198) 根据 (1) 至 (193) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22C}$ 当存在时是 $-L^C-R^{C4}$ 。

[0721] (199) 根据 (1) 至 (193) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22C}$ 当存在时是 $-L^C-R^{C5}$ 。

[0722] 基团 $-R^{C1}$

[0723] (200) 根据 (1) 至 (199) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 当存在时独立地是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-iBu$ 、 $-sBu$ 或 $-tBu$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0724] (201) 根据 (1) 至 (199) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 当存在时独立地是 $-Me$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0725] (202) 根据 (1) 至 (199) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 当存在时独立地是 $-iPr$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0726] (203) 根据 (1) 至 (199) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 当存在时独立地是 $-iBu$; 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0727] (204) 根据 (1) 至 (199) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 当存在时独立地是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-iBu$ 、 $-sBu$ 或 $-tBu$ 。

[0728] (205) 根据 (1) 至 (199) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 当存在时独立地是 $-Me$ 。

[0729] (206) 根据 (1) 至 (199) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 当存在时独立地是 $-iPr$ 。

[0730] (207) 根据 (1) 至 (199) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C1}$ 当存在时独立地是 $-iBu$ 。

[0731] 基团 $-R^{C2}$

[0732] (208) 根据 (1) 至 (207) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{C2}$ 当存在时独立地是环

丙基、环丁基、环戊基或环己基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0733] (209) 根据(1)至(207)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C2} 当存在时独立地是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0734] 基团- R^{C3}

[0735] (210) 根据(1)至(209)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C3} 当存在时独立地是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基或二氮杂环庚烷基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0736] (211) 根据(1)至(209)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C3} 当存在时独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0737] (212) 根据(1)至(209)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C3} 当存在时独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基或二噁烷基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0738] (213) 根据(1)至(209)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C3} 当存在时独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0739] (214) 根据(1)至(209)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C3} 当存在时独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[0740] (215) 根据(1)至(209)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C3} 当存在时独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基或二噁烷基。

[0741] (216) 根据(1)至(209)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C3} 当存在时独立地是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[0742] 基团- R^{C4}

[0743] (217) 根据(1)至(216)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C4} 当存在时是苯基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0744] (218) 根据(1)至(216)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C4} 当存在时是苯基。

[0745] 基团- R^{C5}

[0746] (219) 根据(1)至(218)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C5} 当存在时独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、𫏓啉基、苯并咪唑基、𫏓唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、喹唑啉基或酞嗪基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0747] (220) 根据(1)至(218)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C5} 当存在时独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0748] (221) 根据(1)至(218)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C5} 当存在时独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基或异噻唑基,并且任选地

被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0749] (222) 根据(1)至(218)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C5} 当存在时独立地是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0750] (223) 根据(1)至(218)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C5} 当存在时独立地是咪唑基或吡咯基,并且任选地被一个或多个基团- R^{CC1} 和一个或多个基团- R^{CC2} 取代。

[0751] (224) 根据(1)至(218)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C5} 当存在时独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0752] (225) 根据(1)至(218)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C5} 当存在时独立地是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基或异噻唑基。

[0753] (226) 根据(1)至(218)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C5} 当存在时独立地是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0754] (227) 根据(1)至(218)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{C5} 当存在时独立地是咪唑基或吡咯基。

[0755] 基团- L^C -

[0756] (228) 根据(1)至(227)中任一项所述的化合物,其中每个- L^C -当存在时独立地是- $CH_2CH_2CH_2$ -、- CH_2CH_2 -、- $CH(CH_3)CH_2$ -、- $CH(CH_3)$ -或- CH_2 -。

[0757] (229) 根据(1)至(227)中任一项所述的化合物,其中每个- L^C -当存在时独立地是- CH_2CH_2 或- CH_2 -。

[0758] (230) 根据(1)至(227)中任一项所述的化合物,其中每个- L^C -当存在时是- CH_2 -。

[0759] 基团- R^{CC1}

[0760] (231) 根据(1)至(230)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{CC1} 当存在时是- R^{CC} 。

[0761] 基团- R^{CC2}

[0762] (232) 根据(1)至(231)中任一项所述的化合物,其中每个- R^{CC2} 当存在时独立地选自:

[0763] -F、-Cl、-Br、-I,

[0764] -OH、-OR^{CC},

[0765] -OCF₃,

[0766] -NH₂、-NHR^{CC}、-N(R^{CC})₂、-R^{CM},

[0767] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{CC}、-OC(=O)R^{CC},

[0768] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{CC}、-C(=O)N(R^{CC})₂、-C(=O)R^{CM},

[0769] -NHC(=O)R^{CC}、-NR^{CN}C(=O)R^{CC},

[0770] -C(=O)R^{CC},

[0771] -S(=O)NH₂、-S(=O)NHR^{CC}、-S(=O)N(R^{CC})₂、-S(=O)R^{CM},

[0772] -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{CC}、-S(=O)₂N(R^{CC})₂、-S(=O)₂R^{CM},

[0773] -NHS(=O)R^{CC}、-NR^{CN}S(=O)R^{CC},

[0774] -NHS(=O)₂R^{CC}、-NR^{CN}S(=O)₂R^{CC},

[0775] -S(=O)R^{CC}、-S(=O)₂R^{CC},

- [0776] -SH、-SR^{CC}、-CN和-NO₂。
- [0777] (233) 根据(1)至(231)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{CC2}当存在时独立地选自:
- [0778] -F、-Cl、-Br、-I,
- [0779] -OH、-OR^{CC},
- [0780] -OCF₃,
- [0781] -NH₂、-NHR^{CC}、-N(R^{CC})₂、-R^{CM}和
- [0782] -CN。
- [0783] (234) 根据(1)至(231)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{CC2}当存在时独立地选自:
- [0784] -F、-Cl、-Br、-I,
- [0785] -OH、-OR^{CC}和
- [0786] -OCF₃。
- [0787] (235) 根据(1)至(231)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{CC2}当存在时独立地选自:
- [0788] -OH、-OR^{CC},
- [0789] -NH₂、-NHR^{CC}、-N(R^{CC})₂、-R^{CM},
- [0790] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{CC},
- [0791] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{CC}、-C(=O)N(R^{CC})₂、-C(=O)R^{CM},
- [0792] -NHC(=NH)NH₂,
- [0793] -SH和-SR^{CC}。
- [0794] (236) 根据(1)至(231)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{CC2}当存在时独立地选自:
- [0795] -OH,
- [0796] -NH₂,
- [0797] -C(=O)OH,
- [0798] -C(=O)NH₂,
- [0799] -NHC(=NH)NH₂,
- [0800] -SH和-SMe。
- [0801] 基团-L^{CC}-
- [0802] (237) 根据(1)至(236)中任一项所述的化合物,其中每个-L^{CC}-当存在时独立地是-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-CH(CH₃)-或-CH₂-。
- [0803] (238) 根据(1)至(236)中任一项所述的化合物,其中每个-L^{CC}-当存在时独立地是-CH₂CH₂或-CH₂-。
- [0804] (239) 根据(1)至(236)中任一项所述的化合物,其中每个-L^{CC}-当存在时是-CH₂-。
- [0805] 基团-R^{CC}
- [0806] (240) 根据(1)至(239)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{CC}当存在时独立地是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基、苯基或-CH₂-苯基。
- [0807] (241) 根据(1)至(239)中任一项所述的化合物,其中每个-R^{CC}当存在时是直链或分

支链饱和 C_{1-4} 烷基。

[0808] (242) 根据 (1) 至 (239) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CC}$ 当存在时是 $-Me$ 。

[0809] 基团 $-R^{CN}$

[0810] (243) 根据 (1) 至 (242) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CN}$ 当存在时独立地是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 或 $-iPr$ 。

[0811] (244) 根据 (1) 至 (242) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CN}$ 当存在时是 $-Me$ 。

[0812] 基团 $-R^{CM}$

[0813] (245) 根据 (1) 至 (244) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CM}$ 当存在时独立地是吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代或吗啉代, 并且:

[0814] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:

[0815] $-R^{CMM}$ 、 $-C(=O)R^{CMM}$ 、 $-C(=O)OR^{CMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{CMM}$ 。

[0816] (246) 根据 (1) 至 (244) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CM}$ 当存在时独立地是吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代或吗啉代。

[0817] 基团 $-R^{CMM}$

[0818] (247) 根据 (1) 至 (246) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CMM}$ 当存在时独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-CH_2$ -苯基。

[0819] (248) 根据 (1) 至 (246) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CMM}$ 当存在时是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基。

[0820] (249) 根据 (1) 至 (246) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{CMM}$ 当存在时是 $-Me$ 。

[0821] 基团 $-R^{22C}$: 一些特定基团

[0822] (250) 根据 (1) 至 (193) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{22C}$ 当存在时独立地选自:

[0823] $-CH_3$ (例如, 如在丙氨酸中),

[0824] $-CH_2CH(CH_3)_2$ (例如, 如在亮氨酸中),

[0825] $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (例如, 如在异亮氨酸中),

[0826] $-CH_2CH_2-S-CH_3$ (例如, 如在甲硫氨酸中),

[0827] $-CH_2$ - (苯基) (例如, 如在苯丙氨酸中),

[0828] $-CH_2$ - (1H-吡啶-3-基) (例如, 如在色氨酸中),

[0829] $-CH(CH_3)_2$ (例如, 如在缬氨酸中),

[0830] $-CH_2-C(=O)NH_2$ (例如, 在天冬酰胺中),

[0831] $-CH_2-SH$ (例如, 在半胱氨酸中),

[0832] $-CH_2CH_2-C(=O)NH_2$ (例如, 在谷氨酰胺中),

[0833] $-CH_2-OH$ (例如, 在丝氨酸中),

[0834] $-CH(OH)CH_3$ (例如, 在苏氨酸中),

[0835] $-CH_2$ - (4-羟基-苯基) (例如, 在酪氨酸中),

[0836] $-CH_2CH_2CH_2-NH-C(=NH)-NH_2$ (例如, 在精氨酸中),

[0837] $-CH_2$ - (1H-咪唑-4-基) (例如, 在组氨酸中),

[0838] $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH_2$ (例如, 在赖氨酸中),

[0839] $-CH_2-C(=O)OH$ (例如, 在天冬氨酸中) 及

[0840] $-CH_2CH_2-C(=O)OH$ (例如, 在谷氨酸中)。

[0841] 基团-R^{22D}

[0842] (251) 根据 (1) 至 (250) 中任一项所述的化合物, 其中-R^{22D}当存在时独立地选自:

[0843] -F、-Cl、-Br、-I,

[0844] -OH、-OR^{DD},

[0845] -OCF₃,

[0846] -NH₂、-NHR^{DD}、-NR^{DD}₂、-R^{DM},

[0847] -C(=O)OH、-C(=O)OR^{DD}、-OC(=O)R^{DD},

[0848] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{DD}、-C(=O)NR^{DD}₂、-C(=O)R^{DM},

[0849] -NHC(=O)R^{DD}、-NR^{DN}C(=O)R^{DD},

[0850] -C(=O)R^{DD},

[0851] -S(=O)NH₂、-S(=O)NHR^{DD}、-S(=O)NR^{DD}₂、-S(=O)R^{DM},

[0852] -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^{DD}、-S(=O)₂NR^{DD}₂、-S(=O)₂R^{DM},

[0853] -NHS(=O)R^{DD}、-NR^{DN}S(=O)R^{DD},

[0854] -NHS(=O)₂R^{DD}、-NR^{DN}S(=O)₂R^{DD},

[0855] -S(=O)R^{DD}、-S(=O)₂R^{DD},

[0856] -SR^{DD}、-CN和-NO₂。

[0857] (252) 根据 (1) 至 (250) 中任一项所述的化合物, 其中每个-R^{22D}当存在时独立地选自:

[0858] -F、-Cl、-Br、-I,

[0859] -OH、-OR^{DD},

[0860] -OCF₃,

[0861] -NH₂、-NHR^{DD}、-NR^{DD}₂、-R^{DM},

[0862] -SR^{DD}和-CN。

[0863] (253) 根据 (1) 至 (250) 中任一项所述的化合物, 其中每个-R^{22D}当存在时独立地选自:

[0864] -F、-Cl、-Br、-I,

[0865] -OH、-OR^{DD},

[0866] -OCF₃和

[0867] -SR^{DD}。

[0868] (254) 根据 (1) 至 (250) 中任一项所述的化合物, 其中每个-R^{22D}当存在时独立地选自:

[0869] -F、-Cl、-Br、-I,

[0870] -OH、-OR^{DD}和

[0871] -OCF₃。

[0872] 基团-R^{DD}

[0873] (255) 根据 (1) 至 (254) 中任一项所述的化合物, 其中每个-R^{DD}当存在时独立地是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基、苯基或-CH₂-苯基。

[0874] (256) 根据 (1) 至 (254) 中任一项所述的化合物, 其中每个-R^{DD}当存在时是直链或分支链饱和C₁₋₄烷基。

[0875] (257) 根据 (1) 至 (254) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{DD}$ 当存在时是 $-Me$ 。

[0876] 基团 $-R^{DN}$

[0877] (258) 根据 (1) 至 (257) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{DN}$ 当存在时独立地是 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 或 $-iPr$ 。

[0878] (259) 根据 (1) 至 (257) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{DN}$ 当存在时是 $-Me$ 。

[0879] 基团 $-R^{DM}$

[0880] (260) 根据 (1) 至 (259) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{DM}$ 当存在时独立地是吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代或吗啉代, 并且:

[0881] 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:

[0882] $-R^{DMM}$ 、 $-C(=O)R^{DMM}$ 、 $-C(=O)OR^{DMM}$ 和 $-S(=O)_2R^{DMM}$ 。

[0883] (261) 根据 (1) 至 (259) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{DM}$ 当存在时独立地是吡咯烷代、哌啶代、哌嗪代或吗啉代。

[0884] 基团 $-R^{DMM}$

[0885] (262) 根据 (1) 至 (261) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{DMM}$ 当存在时独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-CH_2-$ 苯基。

[0886] (263) 根据 (1) 至 (261) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{DMM}$ 当存在时是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基。

[0887] (264) 根据 (1) 至 (261) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^{DMM}$ 当存在时是 $-Me$ 。

[0888] 连在一起的基团 R^1 和 R^2

[0889] (265) 根据 (1) 至 (106) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^1$ 和 $-R^2$ 连同其所连接的碳原子一起形成饱和 C_{3-6} 环烷基或非芳香族 C_{3-7} 杂环基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0890] (266) 根据 (1) 至 (106) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^1$ 和 $-R^2$ 连同其所连接的碳原子一起形成饱和 C_{3-6} 环烷基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0891] (267) 根据 (1) 至 (106) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^1$ 和 $-R^2$ 连同其所连接的碳原子一起形成饱和 C_5 环烷基, 并且任选地被一个或多个基团 $-R^{CC2}$ 取代。

[0892] 任选使用的取代基 $-R^{C22}$ 可例如上文所定义。

[0893] R^1 和 R^2 的一些优选组合

[0894] (268) 根据 (1) 至 (106) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0895] $-R^1$ 独立地是 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-CH(CH_3)_2$; 并且

[0896] $-R^2$ 是 $-H$ 。

[0897] (269) 根据 (1) 至 (106) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0898] $-R^1$ 独立地是 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH(CH_3)_2$; 并且

[0899] $-R^2$ 是 $-H$ 。

[0900] (270) 根据 (1) 至 (106) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0901] $-R^1$ 是 $-CH_2CH(CH_3)_2$; 并且

[0902] $-R^2$ 是 $-H$ 。

[0903] 基团 $-R^{N1}$

[0904] (271) 根据 (1) 至 (270) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{N1}$ 是 $-H$ 。

[0905] (272) 根据 (1) 至 (270) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{N1}$ 是 $-R^N$ 。

[0906] 基团 $-R^{N2}$

[0907] (273) 根据 (1) 至 (272) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{N2}$ 是 $-H$ 。

[0908] (274) 根据 (1) 至 (272) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{N2}$ 是 $-R^N$ 。

[0909] 基团 $-R^N$

[0910] (275) 根据 (1) 至 (274) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^N$ 当存在时独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-CH_2-$ 苯基, 其中每个苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-Me$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 。

[0911] (276) 根据 (1) 至 (274) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^N$ 当存在时独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基、苯基或 $-CH_2-$ 苯基。

[0912] (277) 根据 (1) 至 (274) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^N$ 当存在时独立地是直链或分支链饱和 C_{1-4} 烷基。

[0913] (278) 根据 (1) 至 (274) 中任一项所述的化合物, 其中每个 $-R^N$ 当存在时是 $-Me$ 。

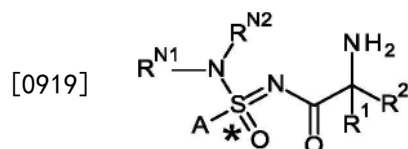
[0914] 基团 $-R^{N1}$ 和 $-R^{N2}$

[0915] (279) 根据 (1) 至 (278) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{N1}$ 和 $-R^{N2}$ 连在一起形成 C_{2-6} 亚烷基。

[0916] (280) 根据 (1) 至 (278) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^{N1}$ 和 $-R^{N2}$ 连在一起形成 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 。

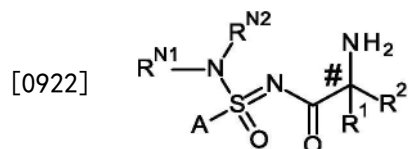
[0917] 手性中心

[0918] (281) 根据 (1) 至 (280) 中任一项所述的化合物, 其中形成所述磺酰亚胺酰胺基的一部分的硫原子(即, 在下式中以星号(*)标出)呈(R)构型。



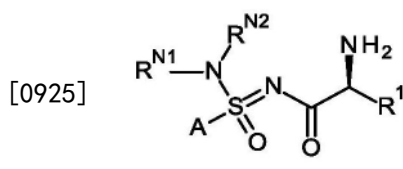
[0920] (282) 根据 (1) 至 (280) 中任一项所述的化合物, 其中形成所述磺酰亚胺酰胺基的一部分的硫原子(即, 在前一式中以星号(*)标出)呈(S)构型。

[0921] (283) 根据 (1) 至 (282) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子(即, 在下式中以井号(#)标出)呈(R)构型。



[0923] (284) 根据 (1) 至 (282) 中任一项所述的化合物, 其中 $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子(即, 在前一式中以井号(#)标出)呈(S)构型。

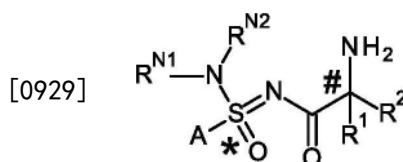
[0924] (285) 根据 (1) 至 (282) 中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是 $-H$, 并且所述化合物是选自下式的化合物, 以及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂化物:



[0926] (286) 根据 (1) 至 (280) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0927] 形成所述磺酰亚胺酰胺基的一部分的硫原子 (即, 在下式中以星号 (*) 标出) 呈 (R) 构型; 并且

[0928] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子 (即, 在下式中以井号 (#) 标出) 呈 (R) 构型。



[0930] (287) 根据 (1) 至 (280) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0931] 形成所述磺酰亚胺酰胺基的一部分的硫原子 (即, 在上式中以星号 (*) 标出) 呈 (R) 构型; 并且

[0932] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子 (即, 在上式中以井号 (#) 标出) 呈 (S) 构型。

[0933] (288) 根据 (1) 至 (280) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0934] 形成所述磺酰亚胺酰胺基的一部分的硫原子 (即, 在上式中以星号 (*) 标出) 呈 (S) 构型; 并且

[0935] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子 (即, 在上式中以井号 (#) 标出) 呈 (R) 构型。

[0936] (289) 根据 (1) 至 (280) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0937] 形成所述磺酰亚胺酰胺基的一部分的硫原子 (即, 在上式中以星号 (*) 标出) 呈 (S) 构型; 并且

[0938] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子 (即, 在上式中以井号 (#) 标出) 呈 (S) 构型。

[0939] 一些优选的组合

[0940] (290) 根据 (1) 至 (280) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0941] $-R^1$ 独立地是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

[0942] $-R^2$ 是 $-\text{H}$; 并且

[0943] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子呈 (S) 构型。

[0944] (291) 根据 (1) 至 (280) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0945] $-R^1$ 独立地是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

[0946] $-R^2$ 是 $-\text{H}$; 并且

[0947] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子呈 (S) 构型。

[0948] (292) 根据 (1) 至 (280) 中任一项所述的化合物, 其中:

[0949] $-R^1$ 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

[0950] $-R^2$ 是 $-\text{H}$; 并且

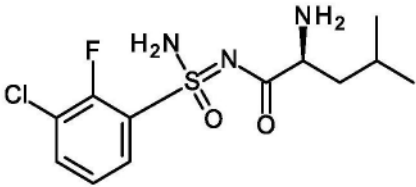
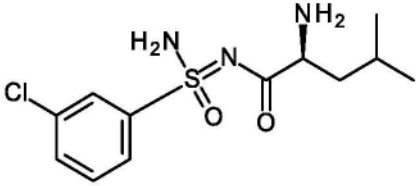
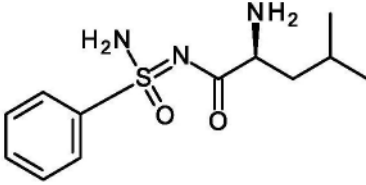
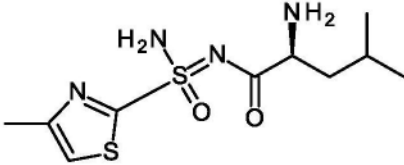
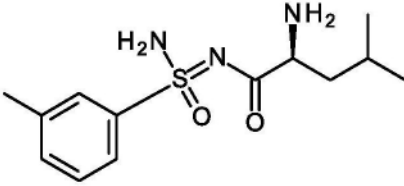
[0951] $-R^1$ 和 $-R^2$ 所连接的碳原子呈 (S) 构型。

[0952] 一些特定的化合物

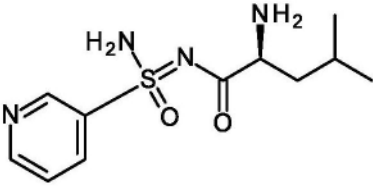
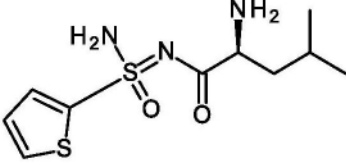
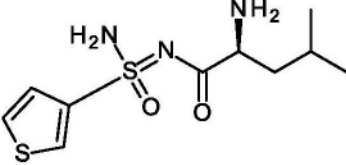
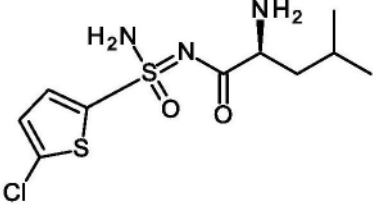
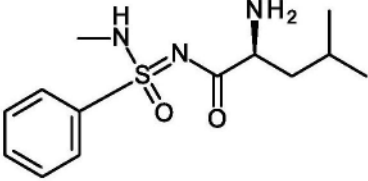
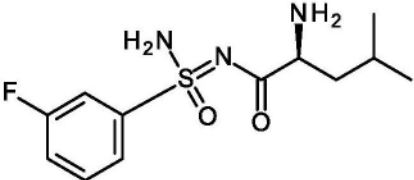
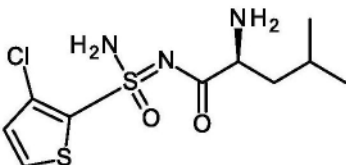
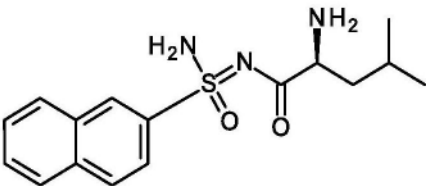
[0953] (293) 根据 (1) 所述的化合物, 所述化合物选自下式的化合物, 以及其药学上可接

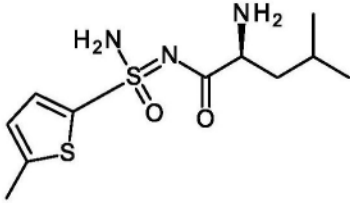
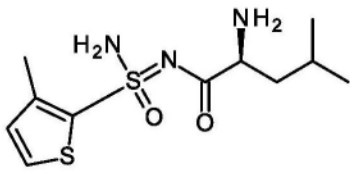
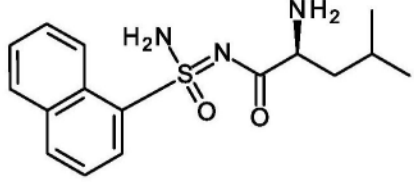
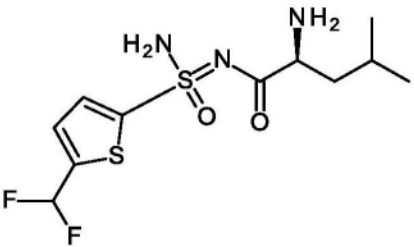
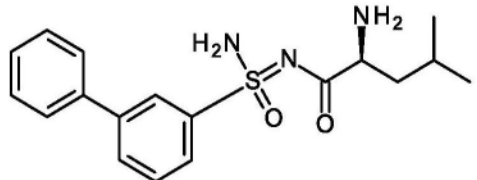
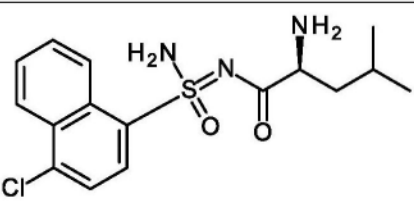
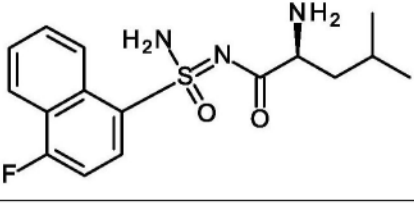
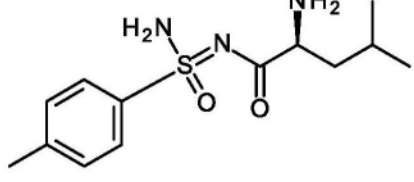
受的盐、水合物和溶剂化物:

[0954]

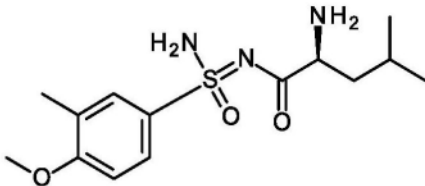
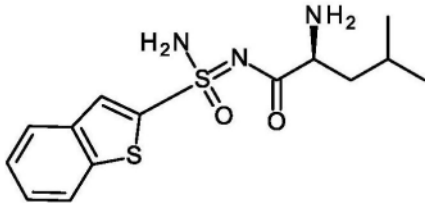
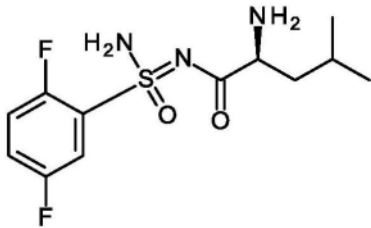
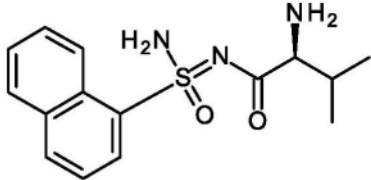
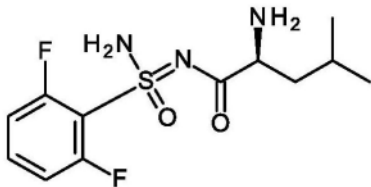
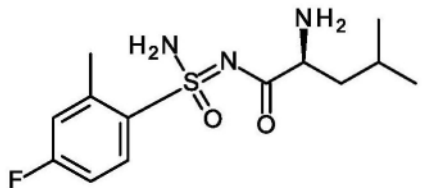
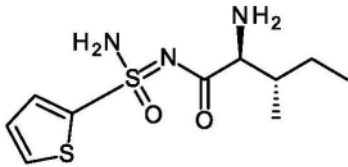
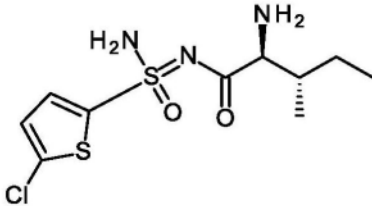
代码	结构
ANASIA-001	
ANASIA-002	
ANASIA-003	
ANASIA-004	
ANASIA-005	

[0955]

代码	结构
ANASIA-006	
ANASIA-007	
ANASIA-008	
ANASIA-009	
ANASIA-010	
ANASIA-011	
ANASIA-012	
ANASIA-013	

代码	结构
ANASIA-014	
ANASIA-015	
ANASIA-016	
ANASIA-017	
ANASIA-018	
ANASIA-019	
ANASIA-020	
ANASIA-021	

[0956]

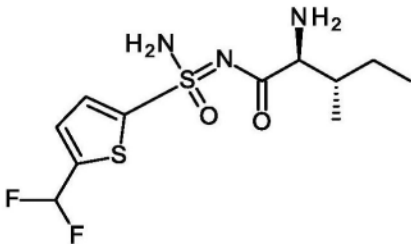
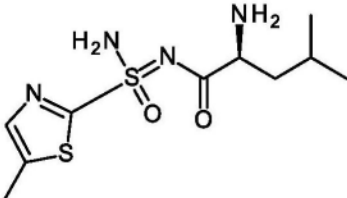
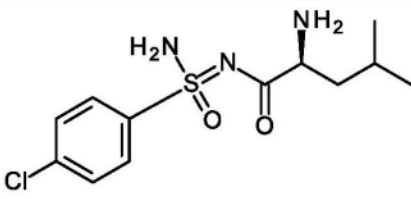
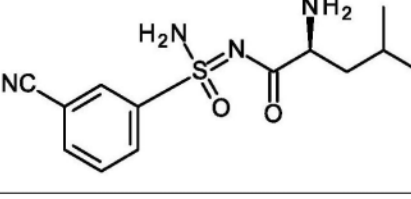
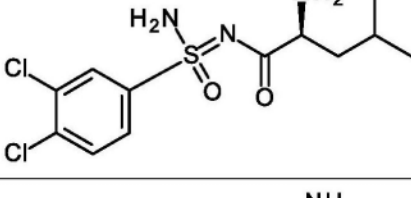
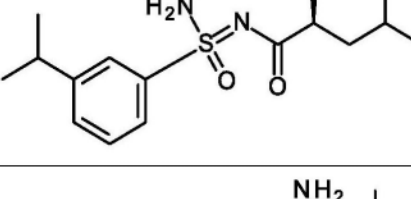
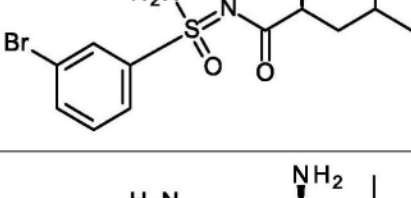
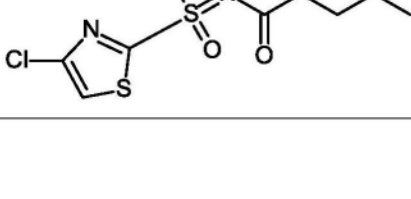
代码	结构
ANASIA-022	
ANASIA-023	
ANASIA-024	
ANASIA-025	
ANASIA-026	
ANASIA-027	
ANASIA-028	
ANASIA-029	

[0957]

代码	结构
ANASIA-030	
ANASIA-031	
ANASIA-032	
ANASIA-033	
ANASIA-034	
ANASIA-035	
ANASIA-036	
ANASIA-037	

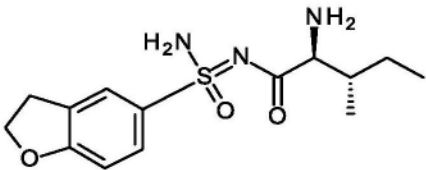
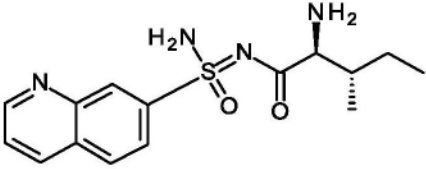
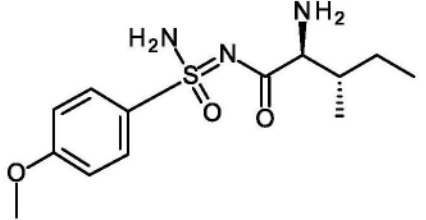
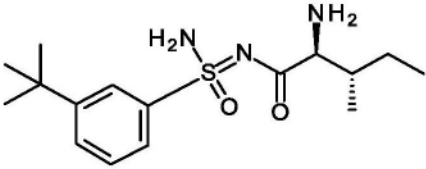
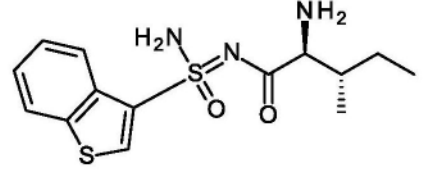
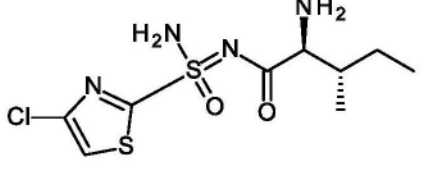
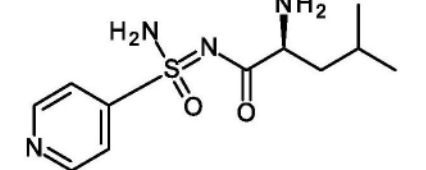
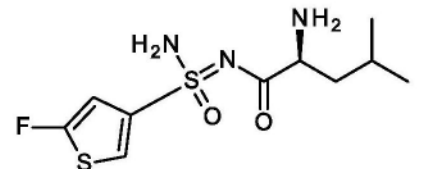
[0958]

[0959]

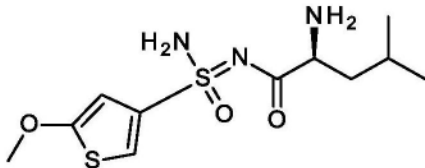
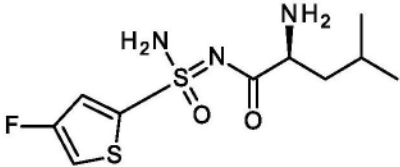
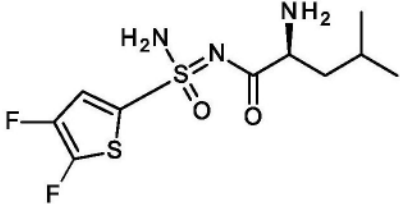
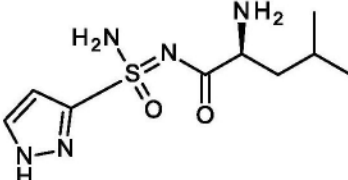
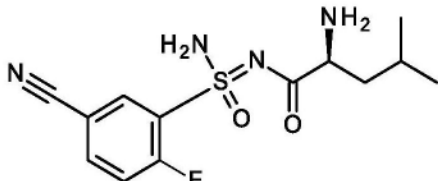
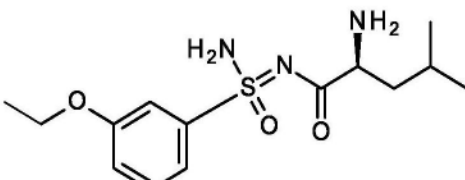
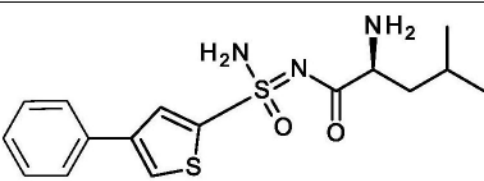
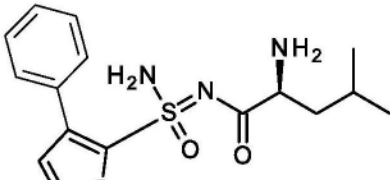
代码	结构
ANASIA-038	
ANASIA-039	
ANASIA-040	
ANASIA-041	
ANASIA-042	
ANASIA-043	
ANASIA-044	
ANASIA-045	

[0960]

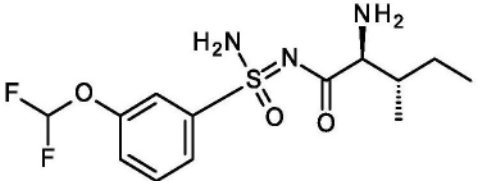
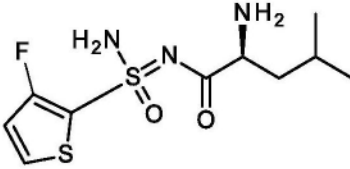
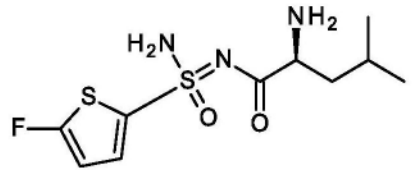
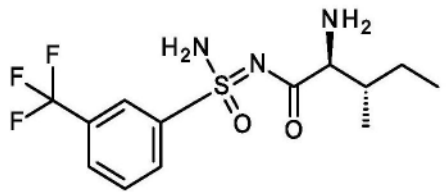
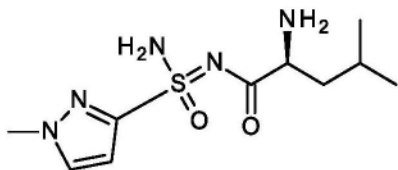
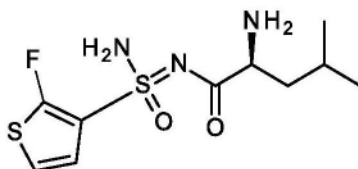
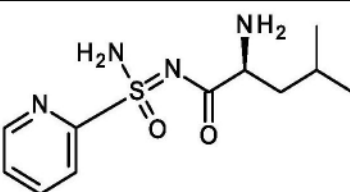
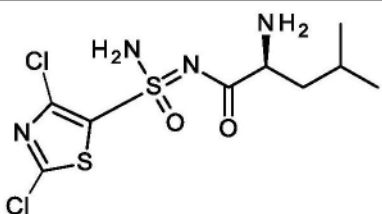
代码	结构
ANASIA-046	
ANASIA-047	
ANASIA-048	
ANASIA-049	
ANASIA-050	
ANASIA-051	
ANASIA-052	

代码	结构
ANASIA-053	
ANASIA-054	
ANASIA-055	
ANASIA-056	
ANASIA-057	
ANASIA-058	
ANASIA-059	
ANASIA-060	

[0961]

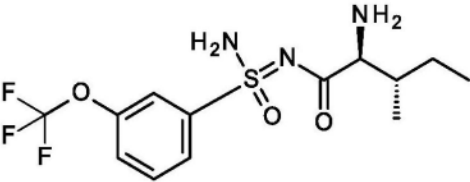
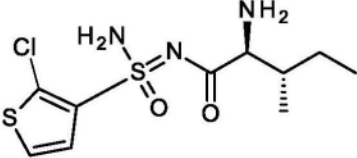
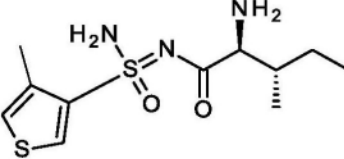
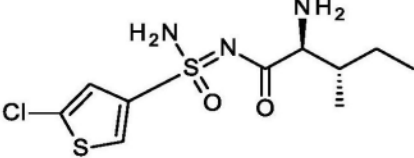
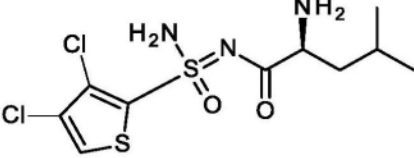
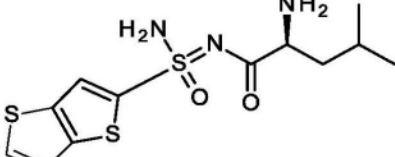
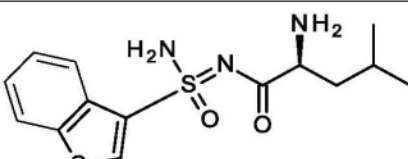
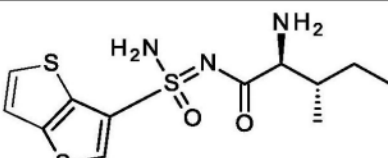
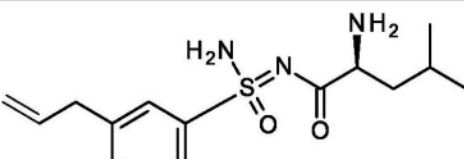
代码	结构
ANASIA-061	
ANASIA-062	
ANASIA-063	
ANASIA-064	
ANASIA-065	
ANASIA-066	
ANASIA-067	
ANASIA-068	

[0962]

代码	结构
ANASIA-069	
ANASIA-070	
ANASIA-071	
ANASIA-072	
ANASIA-073	
ANASIA-074	
ANASIA-075	
ANASIA-076	

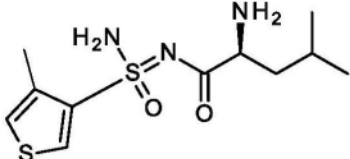
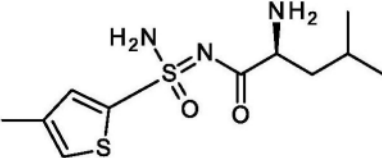
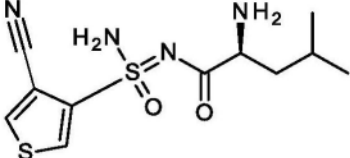
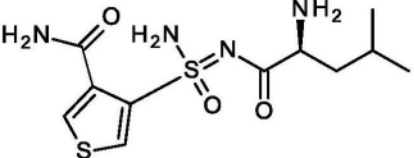
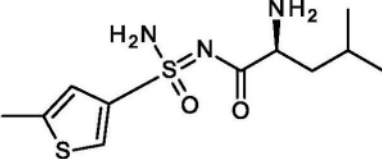
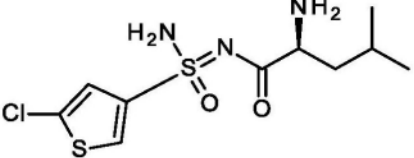
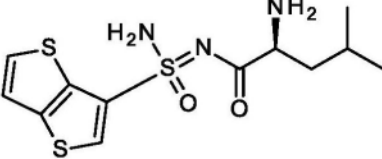
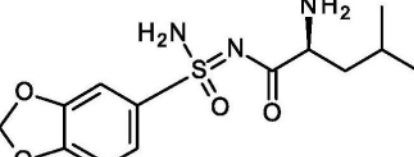
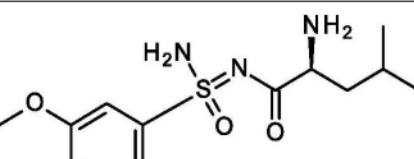
[0963]

[0964]

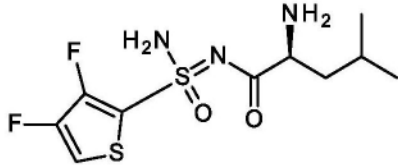
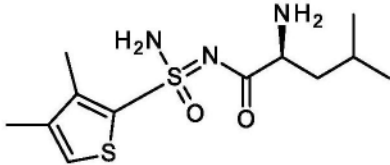
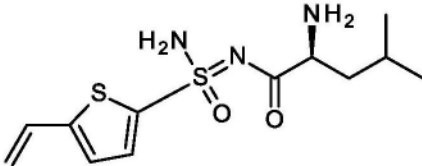
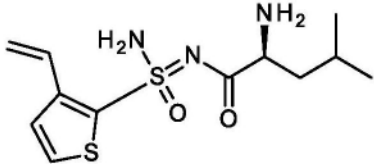
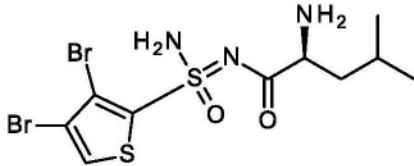
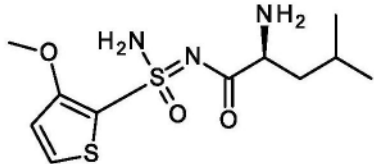
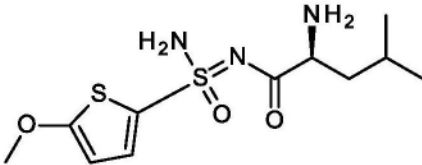
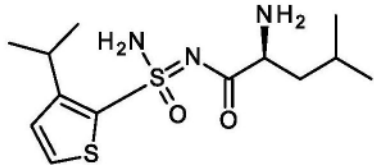
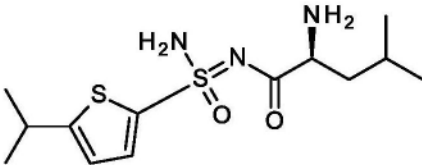
代码	结构
ANASIA-077	
ANASIA-078	
ANASIA-079	
ANASIA-080	
ANASIA-081	
ANASIA-082	
ANASIA-083	
ANASIA-084	
ANASIA-085	

代码	结构
ANASIA-086	<chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1C</chem>
ANASIA-087	<chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1F</chem>
ANASIA-088	<chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccc(OC(F)F)cc1</chem>
ANASIA-089	<chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>
ANASIA-090	<chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccc(OC(F)(F)F)cc1</chem>
ANASIA-091	<chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccsc1C</chem>
ANASIA-092	<chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)NS(=O)(=O)c1cc(Cl)sc1</chem>
ANASIA-093	<chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)NS(=O)(=O)c1cc(C(=O)N)sc1</chem>

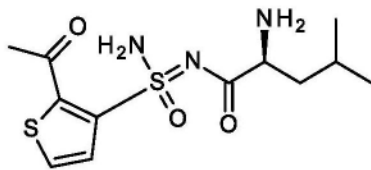
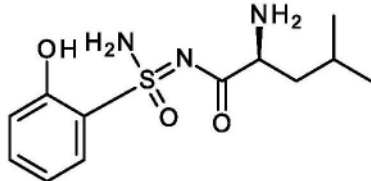
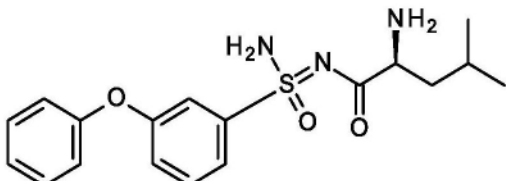
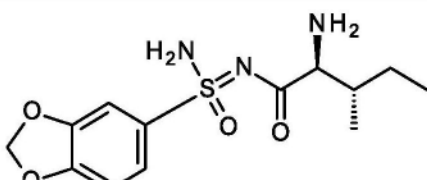
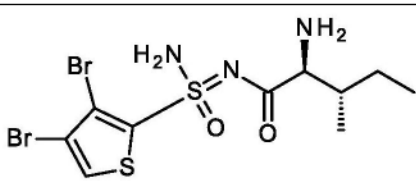
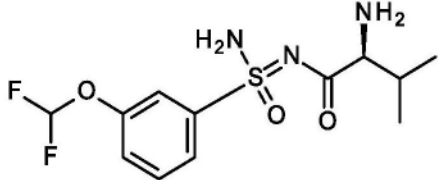
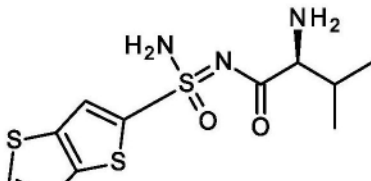
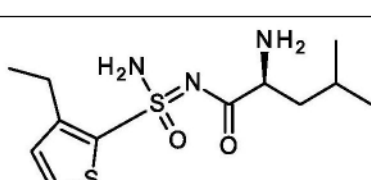
[0965]

代码	结构
ANASIA-094	
ANASIA-095	
ANASIA-096	
ANASIA-097	
[0966] ANASIA-098	
ANASIA-099	
ANASIA-100	
ANASIA-101	
ANASIA-102	

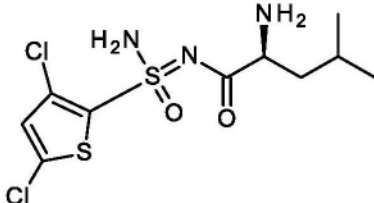
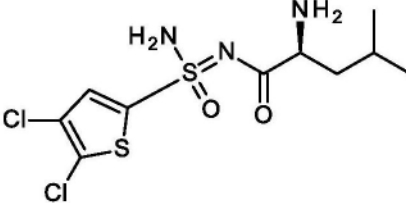
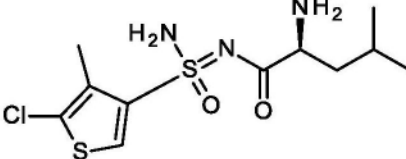
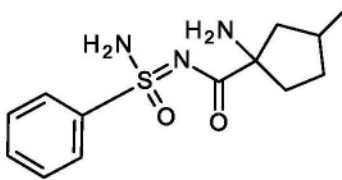
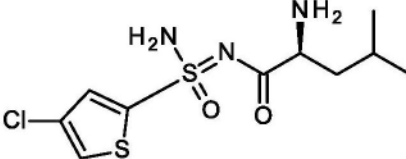
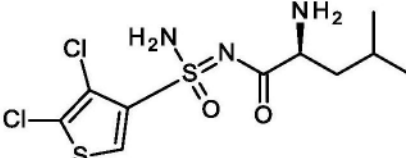
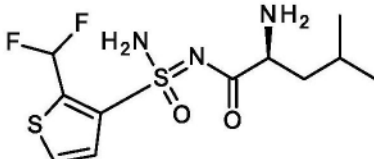
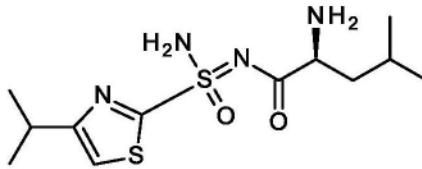
[0967]

代码	结构
ANASIA-103	
ANASIA-104	
ANASIA-105	
ANASIA-106	
ANASIA-107	
ANASIA-108	
ANASIA-109	
ANASIA-110	
ANASIA-111	

[0968]

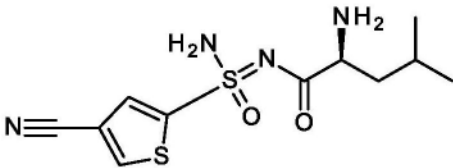
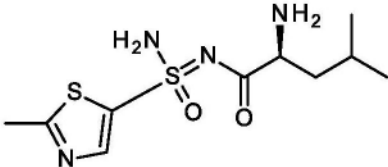
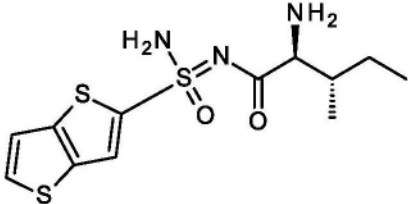
代码	结构
ANASIA-112	
ANASIA-113	
ANASIA-114	
ANASIA-115	
ANASIA-116	
ANASIA-117	
ANASIA-118	
ANASIA-119	

[0969]

代码	结构
ANASIA-120	
ANASIA-121	
ANASIA-122	
ANASIA-123	
ANASIA-124	
ANASIA-125	
ANASIA-126	
ANASIA-127	

[0970]

代码	结构
ANASIA-128	
ANASIA-129	
ANASIA-130	
ANASIA-131	
ANASIA-132	
ANASIA-133	
ANASIA-134	
ANASIA-135	

代码	结构
ANASIA-136	
[0971] ANASIA-137	
ANASIA-138	

[0972] 组合

[0973] 应理解,为清楚起见而在独立实施方案的情形中描述的本发明的某些特征也可组合提供于单个实施方案中。相反地,为简洁起见而在单个实施方案的情形中描述的本发明的各种特征也可独立地或以任何适合的子组合提供。有关以变量(例如-A、-R^{N1}、-R^{N2}、-R¹、-R²等)表示的化学基团的实施方案的所有组合都特定地涵盖在本发明内并且在本文中公开,就如同个别且明确地公开每一个组合,使得这些组合包含作为稳定化合物(即,可以被分离、表征并测试生物活性的化合物)的化合物一般。此外,描述这些变量的实施方案中所列化学基团的所有子组合也特定地涵盖在本发明内并且在本文中公开,就如同化学基团的每一个子组合个别且明确地在本文中公开一般。

[0974] 大体上纯化的形式

[0975] 本发明一方面涉及呈纯化形式的ANASIA化合物。

[0976] 在一个实施方案中,所述化合物呈大体上纯化的形式和/或呈大体上不含污染物的形式。

[0977] 在一个实施方案中,所述化合物呈纯度是至少50重量%,例如至少60重量%,例如至少70重量%,例如至少80重量%,例如至少90重量%,例如至少95重量%,例如至少97重量%,例如至少98重量%,例如至少99重量%的大体上纯化的形式。

[0978] 除非具体说明,否则所述大体上纯化的形式是指呈任何立体异构或对映异构形式的化合物。例如,在一个实施方案中,所述大体上纯化的形式是指立体异构体混合物,即相对于其他化合物是纯化的。在一个实施方案中,所述大体上纯化的形式是指一种立体异构体,例如光学纯立体异构体。在一个实施方案中,所述大体上纯化的形式是指对映异构体混合物。在一个实施方案中,所述大体上纯化的形式是指对映异构体的等摩尔量混合物(即,外消旋混合物、外消旋体)。在一个实施方案中,所述大体上纯化的形式是指一种对映异构体,例如光学纯对映异构体。

[0979] 在一个实施方案中,所述化合物呈大体上不含污染物的形式,其中所述污染物占

不超过50重量%,例如不超过40重量%,例如不超过30重量%,例如不超过20重量%,例如不超过10重量%,例如不超过5重量%,例如不超过3重量%,例如不超过2重量%,例如不超过1重量%。

[0980] 除非具体说明,否则所述污染物是指其他化合物,即,除立体异构体或对映异构体外的化合物。在一个实施方案中,所述污染物是指其他化合物和其他立体异构体。在一个实施方案中,所述污染物是指其他化合物和另一种对映异构体。

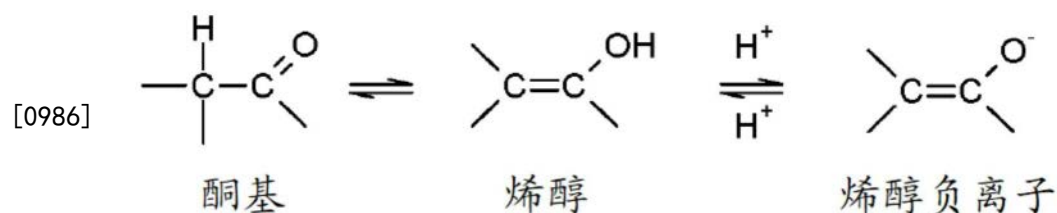
[0981] 在一个实施方案中,所述化合物呈光学纯度是至少60% (即,以摩尔量计60%的化合物是所希望的立体异构体或对映异构体,并且40%是非所希望的立体异构体或对映异构体),例如至少70%,例如至少80%,例如至少90%,例如至少95%,例如至少97%,例如至少98%,例如至少99%的大体上纯化的形式。

[0982] 异构体

[0983] 某些化合物可呈一种或多种特定几何异构体、光学异构体、对映异构体、非对映异构体、差向异构体、阻转异构体、立体异构体、互变异构体、构象异构体或异头形式,包括但不限于顺式-和反式-形式;E-和Z-形式;c-、t-和r-形式;内消旋-和外消旋-形式;R-、S-和间-形式;D-和L-形式;d-和l-形式;(+)和(-)形式;酮基-、烯醇-和烯醇负离子-形式;顺式(syn-)和反式(anti-)形式;顺错-和反错-形式; α -和 β -形式;直立和平伏形式;船式-、椅式-、扭曲式-、信封式-和半椅式-形式;以及其组合,下文统称为“异构体”(或“异构形式”)。

[0984] 应注意,除下文关于互变异构形式所论述外,如本文所使用,特定地排除在术语“异构体”外的有结构(或构造)异构体(即,原子之间的连接不同而不仅仅是原子在空间中的位置不同的异构体)。例如,提到的甲氧基,即- OCH_3 ,不应解释为提到其结构异构体羟甲基,即- CH_2OH 。类似地,提到邻氯苯基不应解释为提到其结构异构体间氯苯基。然而,提到一类结构可完全包括在该类别范围内的结构异构形式(例如 C_{1-3} 烷基包括正丙基和异丙基;丁基包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;甲氧基苯基包括邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基和对甲氧基苯基)。

[0985] 以上排除内容不涉及互变异构形式,例如酮基-、烯醇-和烯醇负离子-形式,如例如在以下互变异构对中:酮基/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚胺基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟基偶氮基以及硝基/酸式硝基。



[0987] 应注意,术语“异构体”中特定地包括具有一个或多个同位素取代的化合物。例如,H可呈任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T);C可呈任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;O可呈任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O ;S可呈任何同位素形式,包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 和 ^{36}S 等。

[0988] 除非另外具体说明,否则提到特定化合物包括所有此类同位素形式,包括其混合物(例如外消旋混合物)。用于制备(例如不对称合成)和分离(例如分级结晶和色谱分离手段)此类异构形式的方法是本领域中已知的或易于通过采用本文所教导的方法或已知方法以已知的方式获得。

[0989] 盐

[0990] 制备、纯化和/或处理化合物的相应盐,例如药学上可接受的盐可为适宜的或希望的。药学上可接受的盐的实例论述于Berge等人,1977,“Pharmaceutically Acceptable Salts,”*J.Pharm.Sci.*,第66卷,第1-19页中。

[0991] 例如,如果化合物是阴离子性的,或具有可呈阴离子的官能团(例如-COOH可以是-COO⁻),则可用适合的阳离子形成盐。适合无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子,如Na⁺和K⁺;碱土金属阳离子,如Ca²⁺和Mg²⁺;以及其他阳离子,如Al³⁺。适合有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即,NH₄⁺)和被取代的铵离子(例如NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺)。一些适合的被取代的铵离子的实例有衍生自以下的那些:乙胺、二乙胺、二环己基胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苯甲胺、苯基苯甲胺、胆碱、葡甲胺和缓血酸胺,以及氨基酸,如赖氨酸和精氨酸。常见季铵离子的实例有N(CH₃)₄⁺。

[0992] 如果化合物是阳离子性的,或具有可呈阳离子的官能团(例如-NH₂可以是-NH₃⁺),则可用适合的阴离子形成盐。适合无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[0993] 适合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸(edetic)、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基顺丁烯二酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、顺丁烯二酸、苹果酸、甲烷磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。适合的聚合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合酸的那些:单宁酸、羧甲基纤维素。

[0994] 除非另外具体说明,否则提到的特定化合物也包括其盐形式。

[0995] 水合物和溶剂化物

[0996] 制备、纯化和/或处理化合物的相应溶剂化物可为适宜的或希望的。术语“溶剂化物”在本文中是以常规含义使用,意思指溶质(例如化合物、化合物的盐)与溶剂的复合物。如果溶剂是水,则溶剂化物通常可称为水合物,例如半水合物、单水合物、倍半水合物、二水合物、三水合物等。

[0997] 除非另外具体说明,否则提到的特定化合物也包括其溶剂化物和水合物形式。

[0998] 受化学保护的形式

[0999] 制备、纯化和/或处理呈受化学保护形式的化合物可为适宜的或希望的。术语“受化学保护的形式”在本文中是以常规化学含义使用,并且是指一个或多个反应性官能团在特定条件(例如pH、温度、辐射、溶剂等)下被保护以免发生不希望的化学反应的化合物。实际上,采用众所周知的化学方法可逆地使官能团在特定条件下无反应性,否则该官能团在特定条件下将具有反应性。在受化学保护的形式中,一个或多个反应性官能团呈受保护基团或保护基团(又称为被掩蔽基团或掩蔽基团或者被封闭基团或封闭基团)形式。通过保护反应性官能团,涉及其他未保护的官能团的反应可得以执行,而不会影响受保护的基团;保护基团通常在后续步骤中可被去除,大体上不会影响分子的其余部分。参见例如 *Protective Groups in Organic Synthesis* (T.Greene和P.Wuts;第4版;John Wiley and Sons,2006)。

[1000] 多种此类“保护”、“封闭”或“掩蔽”方法可广泛使用并且是有机合成中众所周知的。例如,具有两个在特定条件下具有反应性的非等效反应性官能团的化合物可被衍生化成使其中一个官能团在所述特定条件下“受保护”,并因此无反应性;在受保护情况下,所述化合物可用作仅有效地具有一个反应性官能团的反应物。在所希望的反应(涉及另一个官能团)完成后,受保护的基团可“脱保护”而恢复成其原始官能性。

[1001] 例如,羟基可被保护为醚(-OR)或酯(-OC(=O)R)形式,例如:叔丁基醚;苯甲醚、二苯甲基醚(二苯基甲基醚)或三苯甲基醚(三苯基甲基醚);三甲基硅烷基或叔丁基二甲基硅烷基醚;或乙酰基酯(-OC(=O)CH₃、-OAc)。

[1002] 例如,胺基可以被保护为例如酰胺(-NRCO-R)或氨基甲酸酯(-NRCO-OR)形式,例如:甲基酰胺(-NHCO-CH₃);苯甲氧基酰胺(-NHCO-OCH₂C₆H₅、-NH-Cbz);叔丁氧基酰胺(-NHCO-OC(CH₃)₃、-NH-Boc);2-联苯-2-丙氧基酰胺(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc);9-芴基甲氧基酰胺(-NH-Fmoc);6-硝基苯甲氧基酰胺(-NH-Nvoc);2-三甲基硅烷基乙氧基酰胺(-NH-Teoc);2,2,2-三氯乙氧基酰胺(-NH-Troc);烯丙氧基酰胺(-NH-Alloc);2-(苯基磺酰基)乙氧基酰胺(-NH-Psec);或在适合情况(例如环状胺)下呈氮氧自由基形式(>N-O●)。

[1003] 前药

[1004] 制备、纯化和/或处理呈前药形式的化合物可为适宜的或希望的。如本文所使用,术语“前药”是指当代谢(例如在体内)时产生所希望的活性化合物的化合物。典型地,前药是无活性的,或具有低于所希望的活性化合物的活性,但可提供有利的处理、施用或代谢特性。

[1005] 例如,一些前药是活性化合物的酯(例如生理上可接受的易于代谢的酯)。在代谢期间,酯基(-C(=O)OR)裂解产生活性药物。此类酯可通过使母体化合物中的任何羧酸基团(-C(=O)OH)酯化来形成,并且在适当时,酯化是在保护母体化合物中存在的任何其他反应性基团之前进行,随后必要时进行脱保护。

[1006] 另外,一些前药经历酶促活化而产生活性化合物,或在经历另外的化学反应后产生活性化合物的化合物(例如在ADEPT、GDEPT、LIDEPT等中)。例如,前药可以是糖衍生物或其他糖苷缀合物,或者可以是氨基酸酯衍生物。

[1007] 化学合成

[1008] 本文描述了用于化学合成ANASIA化合物的方法。这些和/或其他众所周知的方法可以通过已知的方式修改和/或改编以便提供合成ANASIA化合物的替代性或改良方法。

[1009] 组合物

[1010] 本发明一方面涉及一种组合物(例如药物组合物),该组合物包含如本文所描述的ANASIA化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[1011] 本发明另一方面涉及一种制备组合物(例如药物组合物)的方法,该方法包括将如本文所描述的ANASIA化合物与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合。

[1012] 用途

[1013] 本文所描述的ANASIA化合物可用于例如治疗如本文所描述的通过抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶,LeuRS等)改善的病症(例如疾病)。

[1014] 选择性

[1015] 在一个实施方案中,对细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)的抑制作用例如相对于哺乳动物氨酰基-tRNA合成酶(aaRS),例如相应哺乳动物氨酰基-tRNA合成酶而言是选择性抑制作用。

[1016] 在一个实施方案中,对细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)的抑制作用例如相对于人氨酰基-tRNA合成酶(aaRS),例如相应人氨酰基-tRNA合成酶而言是选择性抑制作用。

[1017] 例如,在一个实施方案中,相较于人亮氨酰基-tRNA合成酶(LeuRS),ANASIA化合物选择性抑制细菌亮氨酰基-tRNA合成酶(LeuRS)。

[1018] 在抑制细菌氨酰基-tRNA合成酶的方法中的用途

[1019] 本发明一方面涉及一种在体外或在体内抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶,LeuRS等)的方法,该方法包括使所述合成酶与有效量的如本文所描述的ANASIA化合物接触。

[1020] 本发明一方面涉及一种在体外或在体内抑制(例如选择性抑制)细胞(例如细菌细胞)中细菌氨酰基-tRNA合成酶(aaRS)(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶,LeuRS等)的功能的方法,该方法包括使所述细胞与有效量的如本文所描述的ANASIA化合物接触。

[1021] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否抑制细菌氨酰基-tRNA合成酶(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶等)。例如,适合的测定描述于本文中或是本领域中已知的。

[1022] 在一个实施方案中,所述方法是在体外执行。

[1023] 在一个实施方案中,所述方法是在体内执行。

[1024] 在一个实施方案中,ANASIA化合物是以药学上可接受的组合物的形式提供。

[1025] 本发明一方面涉及一种在体外或在体内抑制细胞(例如细菌细胞)中的细菌氨酰基-tRNA合成酶(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶等)的方法,该方法包括使所述细胞与有效量的如本文所描述的ANASIA化合物接触。

[1026] 例如,可使细胞样品在体外生长并使化合物与所述细胞接触,并观察所述化合物针对这些细胞的作用。作为“作用”的一个实例,可确定细胞的形态状态(例如存活或死亡等)。当发现化合物对细胞造成影响时,这可用作化合物在治疗携带相同细胞类型细胞的患者的方法中的功效的预后或诊断标志。

[1027] 在治疗方法中的用途

[1028] 本发明另一方面涉及如本文所描述的ANASIA化合物,该化合物用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中,例如用于治疗如本文所描述的病症(例如疾病)的方法中。

[1029] 在药剂制造中的用途

[1030] 本发明另一方面涉及如本文所描述的ANASIA化合物在制造例如用于治疗方法中,例如用于治疗如本文所描述的病症(例如疾病)的方法中的药剂中的用途。

[1031] 在一个实施方案中,所述药剂包含ANASIA化合物。

[1032] 治疗方法

[1033] 本发明另一方面涉及一种治疗方法,例如治疗如本文所描述的病症(例如疾病)的方法,该方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的ANASIA化合物,优选地呈药物组合物形式的ANASIA化合物。

[1034] 所治疗的病症—通过抑制细菌氨酰基-tRNA合成酶而改善的病症

[1035] 在一个实施方案(例如在治疗方法中的用途、在药剂制造中的用途、治疗方法的一个实施方案)中,所述治疗是通过抑制(例如选择性抑制)细菌氨酰基-tRNA合成酶(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶等)而改善的病症(例如疾病)的治疗。

[1036] 所治疗的病症—细菌感染

[1037] 在一个实施方案(例如在治疗方法中的用途、在药剂制造中的用途、治疗方法的一个实施方案)中,所述治疗是细菌感染的治疗。

[1038] 在一个实施方案中,细菌是革兰氏阳性细菌(即,细菌感染是被革兰氏阳性细菌感染;细菌感染是革兰氏阳性细菌感染等)。

[1039] 在一个实施方案中,细菌是革兰氏阴性细菌。

[1040] 在一个实施方案中,细菌是好氧细菌。

[1041] 在一个实施方案中,细菌是厌氧细菌。

[1042] 在一个实施方案中,细菌是细胞内细菌。

[1043] 在一个实施方案中,细菌是:

[1044] 葡萄球菌属(*Staphylococci*),例如金黄色葡萄球菌(*S.aureus*);

[1045] 肠球菌属(*Enterococci*),例如粪肠球菌(*E.faecalis*);

[1046] 链球菌属(*Streptococci*),例如肺炎链球菌(*S.pneumoniae*);

[1047] 嗜血杆菌属(*Haemophilus*),例如流感嗜血杆菌(*H.influenza*);

[1048] 莫拉菌属(*Moraxella*),例如卡他莫拉菌(*M.catarrhalis*);

[1049] 克雷伯氏菌属(*Klebsiella*),例如肺炎克雷伯氏菌(*K.pneumoniae*);

[1050] 不动杆菌属(*Acinetobacter*),例如鲍曼不动杆菌(*A.baumannii*);

[1051] 假单胞菌属(*Pseudomonas*),例如铜绿假单胞菌(*P.aeruginosa*);

[1052] 变形杆菌属(*Proteus*),例如奇异变形杆菌(*P.mirabilis*);

[1053] 奈瑟菌属(*Neisseria*),例如淋病奈瑟菌(*Neisseria gonorrhoeae*);

[1054] 梭菌属(*Clostridioides*),例如艰难梭菌(*Clostridioides difficile*);

[1055] 弯曲菌属(*Campylobacter*),例如空肠弯曲菌(*C.jejuni*);

[1056] 沙门氏菌属(*Salmonella*),例如伤寒沙门氏菌(*S.typhi*);

[1057] 志贺氏菌属(*Shigella*),例如福氏志贺氏菌(*S.flexneri*);

[1058] 肠杆菌属(*Enterobacter*),例如阴沟肠杆菌(*E.cloacae*);

[1059] 柠檬酸杆菌属(*Citrobacter*),例如弗劳地氏柠檬酸杆菌(*C.freundii*);

[1060] 沙雷氏菌属(*Serratia*),例如粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*);或

[1061] 埃希氏菌属(*Escherichia*),例如大肠杆菌(*E.coli*)。

[1062] 在一个实施方案中,细菌是:

[1063] 分枝杆菌属(*Mycobacteria*),例如结核分枝杆菌(*M.tuberculosis*)。

[1064] 在一个实施方案中,细菌是:

[1065] 衣原体(*Chlamydia*),例如沙眼衣原体(*C.trachomatis*);

[1066] 立克次体(*Rickettsiae*),例如普氏立克次体(*R.prowazekii*);或

[1067] 支原体(*Mycoplasma*),例如肺炎支原体(*M.pneumoniae*)。

[1068] 感染的类型/位置

[1069] 感染可与特定位置、器官等相关联。

[1070] 在一个实施方案中,感染是:

[1071] 中枢神经系统感染;

[1072] 外耳感染;

[1073] 中耳感染,包括急性中耳炎;

[1074] 颅窦感染;

[1075] 眼部感染;

[1076] 口腔感染,包括牙齿、牙龈或粘膜感染;

[1077] 上呼吸道感染;

[1078] 下呼吸道感染;

[1079] 泌尿生殖系统感染;

[1080] 尿路感染;

[1081] 腹内感染;

[1082] 胃肠道感染;

[1083] 妇科感染;

[1084] 败血病;

[1085] 骨或关节感染;

[1086] 皮肤或皮肤结构感染;

[1087] 细菌性心内膜炎;

[1088] 伤口感染;或

[1089] 烧伤感染。

[1090] 预防

[1091] 所述治疗可以是作为例如以下预防的治疗:手术中的抗菌预防;和免疫抑制患者,包括接受癌症化学疗法的患者或器官移植患者的抗菌预防。

[1092] 治疗

[1093] 在治疗病症的情形中,如本文所使用的术语“治疗”一般是指人或动物(例如兽医应用中)的治疗,其中一些所希望的治疗效果得以达成,例如抑制病症进展,并且包括进展速率减慢、进展速率停止、病症的症状缓解、病症改善和病症治愈。也包括作为预防措施(即,预防)的治疗。例如,用于尚未发展病症但有发展该病症的风险的患者被涵盖在术语“治疗”的范围内。

[1094] 例如,细菌感染的治疗包括预防细菌感染、降低细菌感染的发生率、缓解细菌感染的症状等。

[1095] 如本文所使用,术语“治疗有效量”是指当根据所希望的治疗方案施用时有效产生一些所希望的治疗效果且与合理的利益/风险比相称的化合物或包含化合物的材料、组合物或剂型的量。

[1096] 组合疗法

[1097] 术语“治疗”包括组合治疗和疗法,其中将两种或更多种治疗或疗法例如依序或同时组合。例如,本文所描述的化合物也可用于组合疗法中,例如与其他剂结合使用。

[1098] 本发明一方面涉及如本文所描述的化合物与一种或多种(例如1种、2种、3种、4种等)另外的治疗剂,例如其他抗菌剂的组合。

[1099] 特定组合将由选择剂量的医师使用其常规通识和有技术的从业人员已知的给药方案酌情决定。

[1100] 所述剂(即,本文所描述的ANASIA,外加一种或多种其他剂)可同时或依序施用,并且可在个别地变化的给药时程,通过不同途径施用。例如,当依序施用时,所述剂可按间隔紧密的时间间隔(例如经5-10分钟时间)或按较长时间间隔(例如间隔1、2、3、4小时或更长时间,或需要时,甚至间隔更长时间段)施用,精确剂量方案将与治疗剂的特性相称。

[1101] 所述剂(即,此处所描述的ANASIA,外加一种或多种其他剂)可一起配制成单一剂型,或者,个别剂可分开配制并一起以试剂盒形式提供,任选地附有其使用说明。

[1102] 其他用途

[1103] 本文所描述的ANASIA化合物也可作为细胞培养物添加剂使用以抑制细菌氨酰基-tRNA合成酶(例如细菌亮氨酰基-tRNA合成酶等)。

[1104] 本文所描述的ANASIA化合物也可作为体外测定的一部分使用,例如以便确定候选宿主是否能够得益于用所论及化合物进行的治疗。

[1105] 本文所描述的ANASIA化合物还可作为例如测定中的标准品使用,以便鉴别其他活性化合物、其他细菌氨酰基-tRNA合成酶抑制剂等。

[1106] 试剂盒

[1107] 发明一方面涉及一种试剂盒,该试剂盒包含(a)如本文所描述的ANASIA化合物,或包含如本文所描述的ANASIA化合物的组合物,例如优选地提供于适合容器中和/或具有适合包装;以及(b)有关如何施用该化合物或组合物的使用说明,例如书面说明。

[1108] 所述书面说明也可包括活性成分作为适合治疗的适应症清单。

[1109] 施用途径

[1110] ANASIA化合物或包含ANASIA化合物的药物组合物可通过任何便利的施用途径,如全身/外周或表面(即,在所希望的作用部位处)施用给受试者。

[1111] 施用途径包括但不限于:口服(例如通过摄取);颊;舌下;透皮(包括例如通过贴片、膏药等);经粘膜(包括例如贴片、膏药等);鼻内(例如通过鼻喷雾剂);眼(例如通过滴眼液);肺(例如通过使用气雾剂,例如经口或经鼻进行的吸入或吹入疗法);直肠(例如通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如通过子宫托);肠胃外,例如通过注射,包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过植入储库(depot)或储集器,例如皮下或肌肉内植入。

[1112] 受试者/患者

[1113] 受试者/患者可以是脊索动物、脊椎动物、哺乳动物、胎盘类哺乳动物、有袋动物(例如袋鼠、树袋熊)、啮齿动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠类(例如小鼠)、兔类动物(例如兔)、禽类(例如鸟)、犬科动物(例如狗)、猫科动物(例如猫)、马科动物(例如马)、猪科动物(例如猪)、绵羊科动物(例如绵羊)、牛科动物(例如牛)、灵长类动物、类人猿类(例如猴或猿)、猴类(例如狨、狒狒)、猿类(例如大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)或人类。

[1114] 此外,受试者/患者可以是其任何发育形式,例如胎儿。

[1115] 在一个优选实施方案中,所述受试者/患者是人。

[1116] 配制物

[1117] 尽管ANASIA化合物可独立施用,但优选该化合物是以药物配制物(例如组合物、制

剂、药剂)形式提供,该药物配制物包含至少一种如本文所描述的ANASIA化合物以及一种或多种本领域技术人员众所周知的其他药学上可接受的成分,包括但不限于药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂以及甜味剂。所述配制物可另外包含其他活性剂,例如其他治疗剂或预防剂。

[1118] 因此,本发明另外提供如上文所定义的药物组合物,以及制备药物组合物的方法,所述方法包括将至少一种如本文所描述的ANASIA化合物与一种或多种本领域技术人员众所周知的其他药学上可接受的成分,例如载体、稀释剂、赋形剂等混合在一起。如果配制为离散单元(例如片剂等)形式,则每个单元含有预定量(剂量)的化合物。

[1119] 如本文所使用,术语“药学上可接受”是指在合理医学判断的范围内,适合与所论及受试者(例如人)的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,并与合理的利益/风险比相称的化合物、成分、材料、组合物、剂型等。从与配制物中的其他成分相容的意义上说,每种载体、稀释剂、赋形剂等也必须是“可接受的”。

[1120] 适合载体、稀释剂、赋形剂等可见于标准医药文本,例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1990;以及Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版,2005中。

[1121] 所述配制物可通过药学领域众所周知的任何方法制备。此类方法包括使化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般来说,配制物是通过将化合物与载体(例如液体载体、细粉状固体载体等)均匀且紧密地结合,然后在必要时使产物成型来制备。

[1122] 配制物可被制备成用于提供快速或缓慢释放;立即、延迟、定时或持续释放;或其组合。

[1123] 配制物可适宜地呈液体、溶液(例如水性、非水性溶液)、悬浮液(例如水性、非水性悬浮液)、乳液(例如水包油、油包水乳液)、酏剂、糖浆、舐剂、漱口水、滴剂、片剂(包括例如包衣片剂)、颗粒剂、散剂、口含片、软锭剂、胶囊(包括例如硬和软明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、安瓿、大丸剂、栓剂、子宫托、酊剂、凝胶剂、糊剂、油膏、软膏、洗剂、油、泡沫剂、喷雾剂、软雾剂(mist)或气雾剂形式。

[1124] 配制物可适宜地以贴片、创膏、绷带、敷料等形式提供,所述形式充满一种或多种化合物和任选使用的一种或多种其他药学上可接受的成分,包括例如渗透、穿透和吸收促进剂。配制物还可适宜地以储库或储集器形式提供。

[1125] 化合物可溶解于一种或多种其他药学上可接受的成分,悬浮于一种或多种其他药学上可接受的成分或与一种或多种其他药学上可接受的成分混合。所述化合物可提供于脂质体或其他微粒中,所述脂质体或微粒被设计成使化合物例如靶向血液成分或者一个或多个器官。

[1126] 适合口服施用(例如通过摄取)的配制物包括液体、溶液(例如水性、非水性溶液)、悬浮液(例如水性、非水性悬浮液)、乳液(例如水包油、油包水乳液)、酏剂、糖浆、舐剂、片剂、颗粒剂、散剂、胶囊、扁囊剂、丸剂、安瓿、大丸剂。

[1127] 适合颊施用的配制物包括漱口水、口含片、软锭剂以及贴片、创膏、储库和储集器。口含片典型地包含在调味基质,通常在蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶中的化合物。软锭剂典型地包含在惰性基质,如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶中的化合物。漱口水典型地包含在

适合液体载体中的化合物。

[1128] 适合舌下施用的配制物包括片剂、口含片、软锭剂、胶囊和丸剂。

[1129] 适合经口腔粘膜施用的配制物包括液体、溶液(例如水性、非水性溶液)、悬浮液(例如水性、非水性悬浮液)、乳液(例如水包油、油包水乳液)、漱口水、口含片、软锭剂以及贴片、创伤膏、储库和储集器。

[1130] 适合经非口腔粘膜施用的配制物包括液体、溶液(例如水性、非水性溶液)、悬浮液(例如水性、非水性悬浮液)、乳液(例如水包油、油包水乳液)、栓剂、子宫托、凝胶剂、糊剂、油膏、软膏、洗剂、油以及贴片、创伤膏、储库和储集器。

[1131] 适合透皮施用的配制物包括凝胶剂、糊剂、油膏、软膏、洗剂和油,以及贴片、创伤膏、绷带、敷料、储库和储集器。

[1132] 片剂可通过常规手段,例如压缩或模制,任选地利用一种或多种辅助成分制成。压缩片剂可通过在适合机器中压缩呈自由流动形式(如粉末或颗粒)的化合物来制备,所述化合物任选地混合有一种或多种粘合剂(例如聚维酮(povidone)、明胶、阿拉伯胶、山梨糖醇、黄芪胶、羟丙基甲基纤维素);填充剂或稀释剂(例如乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、二氧化硅);崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠);表面活性剂或分散剂或润湿剂(例如月桂基硫酸钠);防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸);调味剂、增味剂和甜味剂。模制片剂可通过在适当机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制成。片剂可任选地包覆包衣或带刻痕,并且可使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素提供所希望的释放特征而配制成提供其中化合物的缓慢或控制释放。片剂可任选地具有包衣,例如以影响释放,例如肠溶包衣,用于提供在除胃外的肠道各部分中的释放。

[1133] 油膏典型地由化合物和石蜡或可与水混溶的油膏基质制备。

[1134] 软膏典型地由化合物和水包油软膏基质制备。必要时,软膏基质的水相可包括例如至少约30%w/w的多羟基醇,即具有两个或更多个羟基的醇,如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇,以及其混合物。表面用配制物可合意地包括增进化合物吸收或渗透皮肤或其他受影响区域的化合物。此类皮肤渗透增强剂的实例包括二甲亚砜和相关类似物。

[1135] 乳液典型地由化合物和油相制备,该油相可任选地仅包含乳化剂(emulsifier)(又称为乳化剂(emulgent)),或它可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油的混合物。优选地,同时包括亲水性乳化剂以及亲脂性乳化剂,该亲脂性乳化剂充当稳定剂。同时包括油和脂肪也是优选的。总的说来,含或不含稳定剂的乳化剂构成所谓的乳化蜡,并且所述蜡与油和/或脂肪一起构成所谓的乳化油膏基质,该乳化油膏基质形成软膏配制物的油性分散相。

[1136] 适合的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、甘油单硬脂酸酯和月桂基硫酸钠。适合用于配制物的油或脂肪的选择是基于获得所希望的化妆特性,因为化合物在药物乳液配制物中所使用的大部分油中的溶解度可能极低。因此,软膏优选地应为具有适合稠度的无油脂、无染色且可洗涤的产品,以避免漏出管子或其他容器。可使用直链或分支链、一元或二元烷基酯,如二异己二酸酯、硬脂酸异鲸蜡酯、丙二醇椰子油脂肪酸二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯

或称为Crodamol CAP的分支链酯的掺混物,后三种是优选的酯。取决于所需特性,这些酯可单独使用或组合使用。或者,可使用高熔点脂质,如白凡士林和/或液体石蜡或其他矿物油。

[1137] 当载体是液体时,适合鼻内施用的配制物包括例如鼻喷雾剂、鼻滴剂,或通过雾化器进行的气雾剂施用包括化合物的水性或油性溶液。

[1138] 当载体是固体时,适合鼻内施用的配制物包括例如呈粒度例如在约20至约500微米范围内的粗糙粉末形式的那些,所述配制物是以服用鼻烟的形式施用,即,通过鼻孔从靠近鼻的含粉末容器快速吸入来施用。

[1139] 适合肺施用(例如通过吸入或吹入疗法)的配制物包括呈压缩包装中的气雾剂喷雾形式的那些,在压缩包装中使用了适合推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合气体。

[1140] 适合眼部施用的配制物包括滴眼液,其中将化合物溶解或悬浮于适合载体,尤其是化合物的水性溶剂中。

[1141] 适合直肠施用的配制物可呈含适合基质的栓剂形式,该基质包含例如中性或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇,例如可可脂或水杨酸酯;或对于以灌肠剂治疗,呈溶液或悬浮液形式。

[1142] 适合阴道施用的配制物可呈子宫托、卫生棉塞、软膏、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂配制物形式,所述配制物除含有化合物外,还含有本领域中已知适当的载体。

[1143] 适合肠胃外施用(例如通过注射施用)的配制物包括水性或非水性、等渗、无热原质的无菌液体(例如溶液、悬浮液),在该液体中溶解、悬浮或以其他方式提供(例如在脂质体或其他微粒中)有化合物。此类液体可另外含有其他药学上可接受的成分,如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、悬浮剂、增稠剂和使配制物与预定接受者的血液(或其他相关体液)等渗的溶质。赋形剂的实例包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。适合用于此类配制物中的等渗载体的实例包括氯化钠注射液(Sodium Chloride Injection)、林格氏溶液或乳酸林格氏注射液。典型地,液体中化合物的浓度是约1ng/mL至约10 μ g/mL,例如约10ng/mL至约1 μ g/mL。配制物可提供于单位剂量或多剂量密封容器,例如安瓿和小瓶中,并且可在冷冻干燥(冻干)条件储存,只需要在即将使用前添加无菌液体载体,例如注射用水。即时注射溶液和悬浮液可由无菌散剂、颗粒剂和片剂制备。

[1144] 剂量

[1145] 本领域技术人员应了解,ANASIA化合物和包含ANASIA化合物的组合物的适当剂量可随患者而变化。确定最佳剂量一般将涉及治疗益处水平与任何风险或有害副作用的平衡。所选剂量水平将取决于多种因素,包括但不限于特定ANASIA化合物的活性、施用途径、施用时间、ANASIA化合物的排泄速率、治疗持续时间、组合使用的其他药物、化合物和/或材料、病症的严重程度以及患者的物种、性别、年龄、体重、疾患、一般健康状况和先前医疗史。ANASIA化合物的量和施用途径最终将由医师、兽医或临床医生酌情决定,不过选择的剂量一般应在作用部位处达到局部浓度,所述局部浓度实现所希望的作用,而不会引起明显不利或有害副作用。

[1146] 施用可通过一次剂量实现,在整个治疗过程中连续地或间歇地(例如以适当间隔的分次剂量)进行。确定施用的最有效手段和剂量的方法是本领域技术人员众所周知的并且将随用于疗法的配制物、疗法的目的、所治疗的靶标细胞和所治疗的受试者而变化。单次

或多次施用可通过治疗医师、兽医或临床医师选定的剂量水平和模式进行。

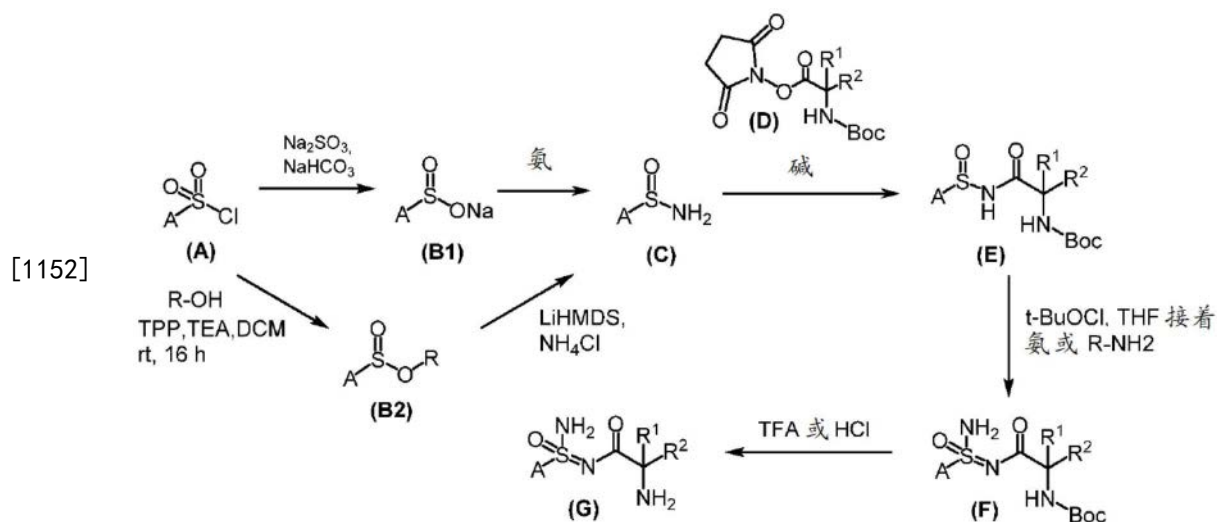
[1147] 一般来说, ANASIA化合物的适合剂量在每天每公斤受试者体重约0.1mg至约5000mg (更典型地约10mg至约3000mg) 范围内。在化合物是盐、酯、酰胺、前药等时, 施用量是基于母体化合物计算并因此, 所使用的实际重量是按比例增加。

[1148] 一般化学合成

[1149] 用于化学合成ANASIA化合物的方法描述于本文中, 可通过本领域中已知的技术制备。这些和/或其他众所周知的方法可进行修改和/或改编以便促进本文所描述的另外化合物的合成。

[1150] 在以下一般方案中, 当提到特定反应条件, 如温度、反应持续时间、酸、碱、试剂、溶剂、偶合剂等时, 应理解, 其他反应条件, 如温度、反应持续时间、酸、碱、试剂、溶剂、偶合剂等也可使用, 并因此包括在本公开的范围之内。

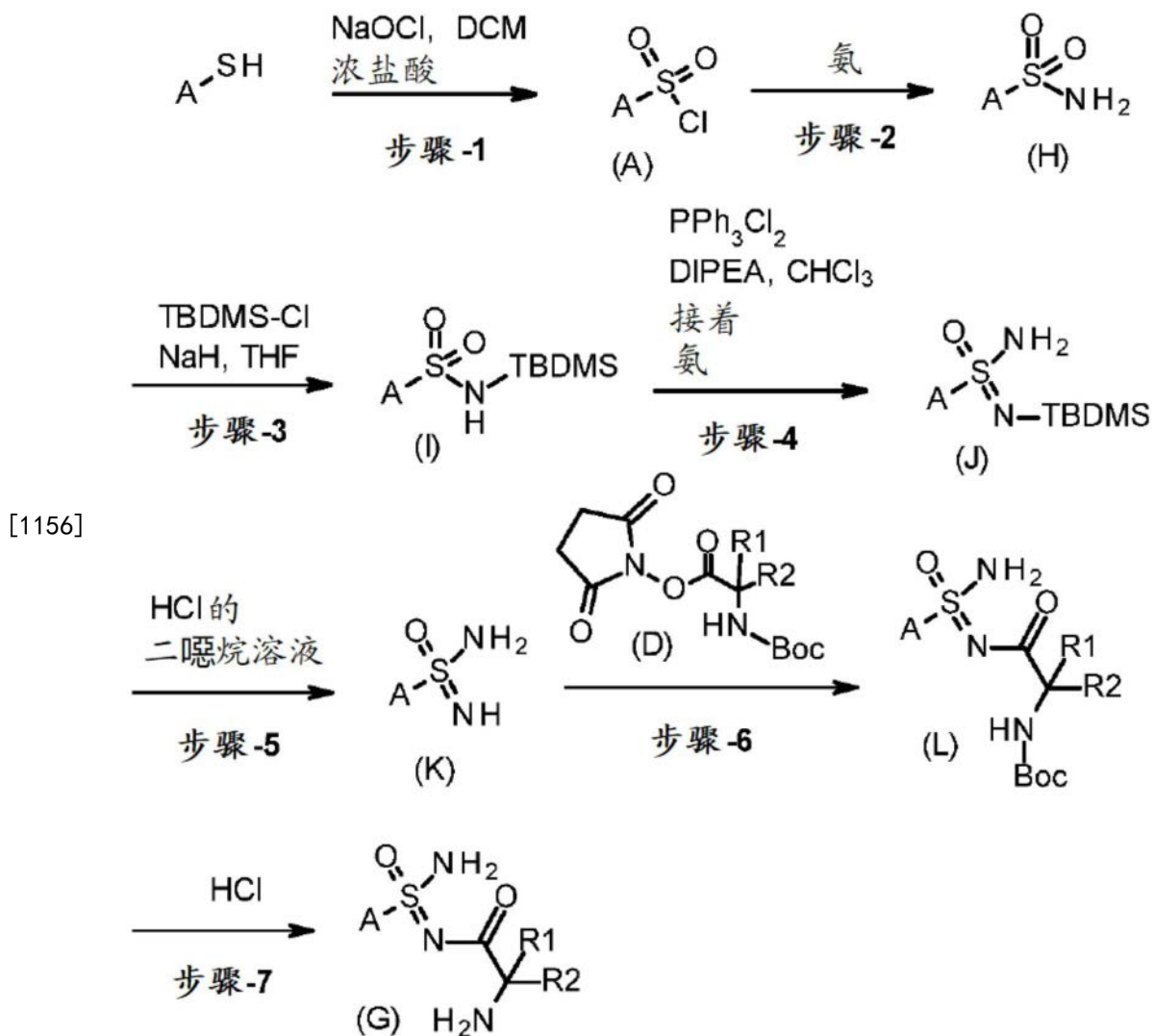
[1151] 一般方案1



[1153] 以上所示的方案中示出了用于合成式 (G) 的磺酰亚胺酰胺衍生物的若干可能的方法中的一种。通过使用这一方法, 使式 (A) 的适当芳基磺酰氯与亚硫酸钠和碳酸钠在水中反应以得到式 (B1) 的亚磺酸钠。接着, 可通过将其与草酰氯或亚硫酸氯反应, 随后与氨反应而将其转化成式 (C) 的芳基亚磺酰胺。或者, 使式 (A) 的磺酰氯与醇在碱如TEA和三苯基膦存在下反应以得到式 (B2) 的活性酯, 该活性酯在与LiHMDS/氯化铵反应后, 得到式 (C) 的化合物。

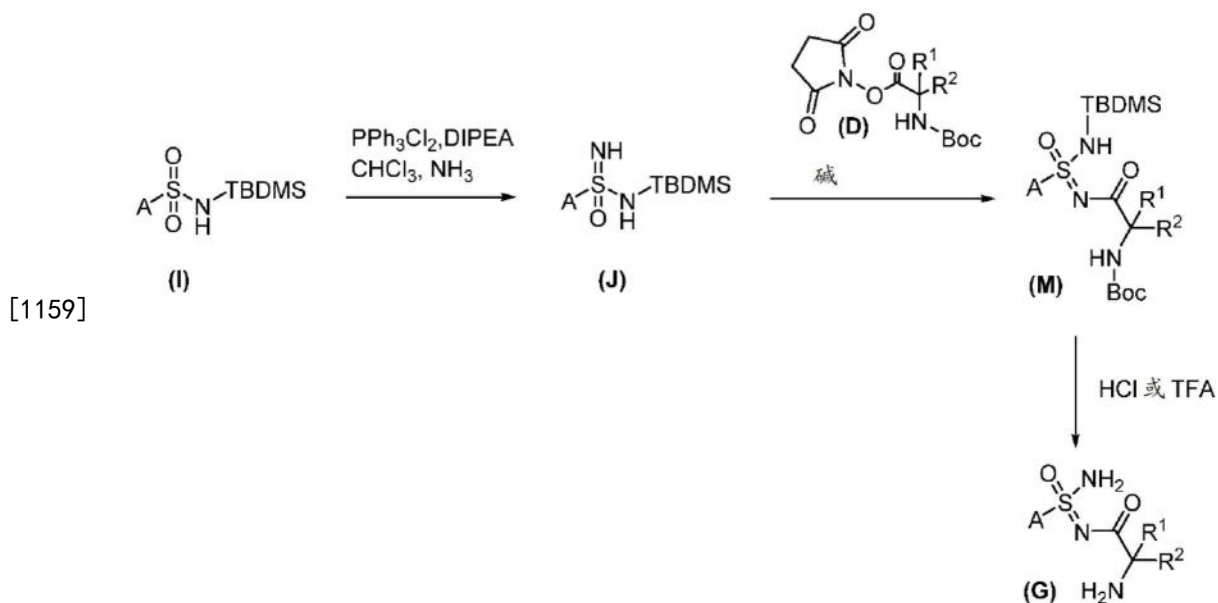
[1154] 式 (C) 的产物可在适合碱存在下用式 (D) 的活化氨基酸酰基化以得到式 (E) 的相应酰基亚磺酰胺。式 (E) 的产物可通过与次氯酸叔丁酯反应, 随后与适当胺或氨反应而转化成式 (F) 的磺酰亚胺酰胺中间物。产物 (F) 可被脱保护以得到式 (G) 的靶标磺酰亚胺酰胺衍生物。接着, 必要时, 可通过应用适当分离方法分离 (G) 的个别立体异构体 (对映异构体、非对映异构体) 或其前体 (F)。

[1155] 一般方案2



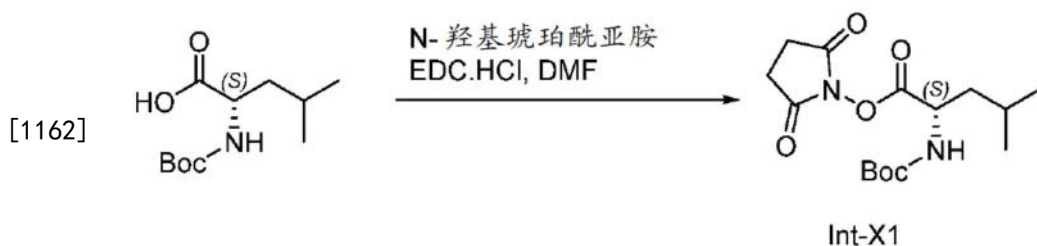
[1157] 以上所示的方案中示出了用于合成式 (G) 的磺酰亚胺酰胺衍生物的另一种可能方法。通过使用这一方法, 式 (A) 的相应磺酰氯可在商业来源得到或可由本领域中已知的方法制备。例如, 相应巯基化合物在与次氯酸钠和浓盐酸反应时可转化成磺酰氯, 由此得到式 (A) 的磺酰氯。式 (A) 的磺酰氯在与氨反应时可转化成式 (H) 的磺酰胺。式 (H) 的磺酰胺在用 TBDMS 氯化物和碱如氢化钠或 TEA 处理后, 形成式 (I) 的受 TBDMS 保护的磺酰胺。式 (I) 的受 TBDMS 保护的磺酰胺在与新鲜制备的 PPh_3Cl_2 和 DIPEA 反应, 随后与氨反应后, 得到式 (J) 的受 TBDMS 保护的磺酰亚胺酰胺中间物。式 (J) 的磺酰亚胺酰胺中间物在用 HCl 的二噁烷溶液或 TFA 处理后可转化成式 (K) 的关键中间物。式 (K) 的中间物可在适合碱如 DBU 或氢化钠存在下用式 (D) 的活化氨基酸酯酰基化, 以得到呈非对映异构体混合物形式的式 (L) 的化合物。所述异构体也可通过分析技术, 如手性色谱法或反相 HPLC 分离。最后, 式 (L) 的中间物的 Boc 基团可用 HCl 或 TFA 裂解而得到式 (G) 的化合物。

[1158] 一般方案 3



[1160] 以上所示的方案中示出了用于合成式 (G) 的磺酰亚胺酰胺衍生物的另一可能方法。通过使用这一方法,可在适合碱存在下,用式 (D) 的活化氨基酸将式 (J) 的中间物酰基化以得到式 (M) 的化合物,该化合物在使用HCl或TFA脱保护后,得到式 (G) 的最终化合物。

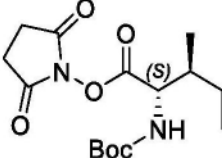
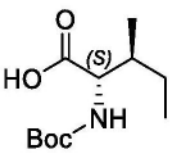
[1161] 合成(叔丁氧羰基)-L-亮氨酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(Int-X1)



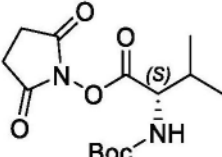
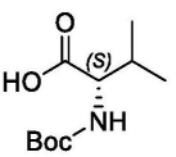
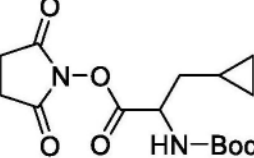
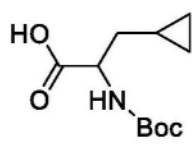
[1163] 向N-Boc-L-亮氨酸(2g, 8.64mmol)于DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加EDC.HCl(2.48g, 12.9mmol),随后添加N-羟基琥珀酰亚胺(1.19g, 1.03mmol)并在室温下搅拌16小时。TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发,得到呈灰白色固体状的标题化合物Int-X1(1.7g, 29.82%)。MS-ESI: 229.1 (M+H-Boc)。

[1164] 以下中间物是根据关于Int-X1所描述的程序制备。

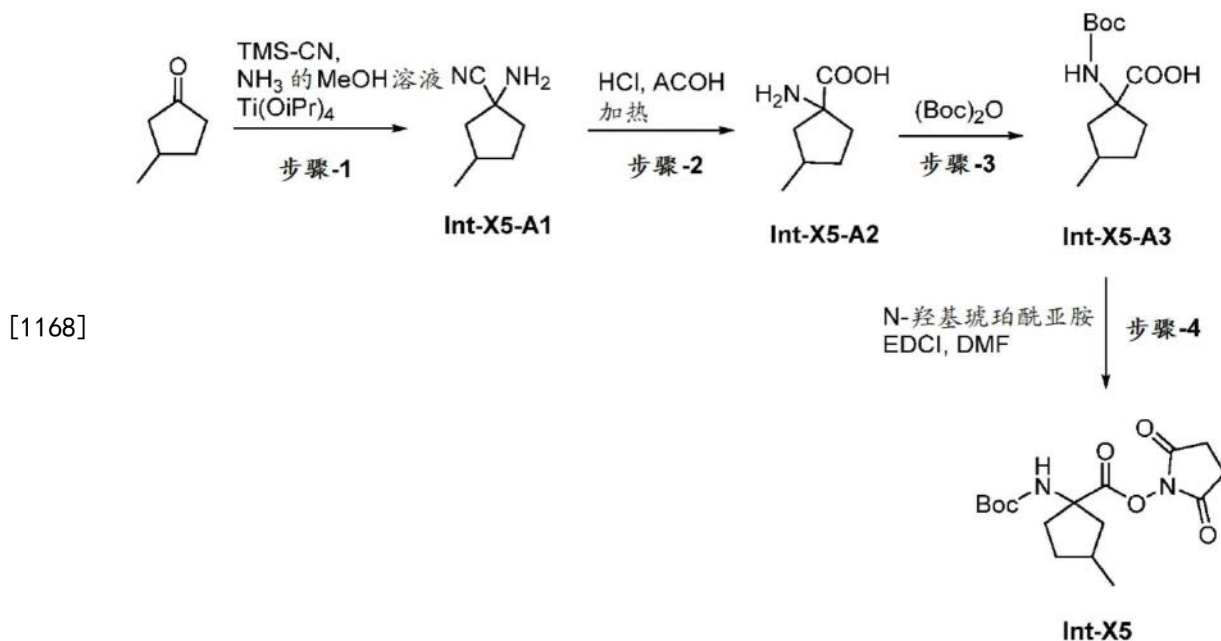
[1165]

合成表 1			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-X2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.59 (d, 1H), 4.23 (t, 1H), 2.78 (s, 4H), 1.75 (brs, 1H); 11.45-1.60 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.95 (d, 3H), 0.84 (t, 3H)

[1166]

合成表 1			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-X3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.59 (d, 1H), 4.21 (t, 1H), 2.75 (s, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H); 1.39 (s, 9H), 0.83 (d, 6H)
	Int-X4		MS-ESI: 227.2 (M+H-Boc)

[1167] 合成1-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基环戊烷-1-甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯 (Int-X5)



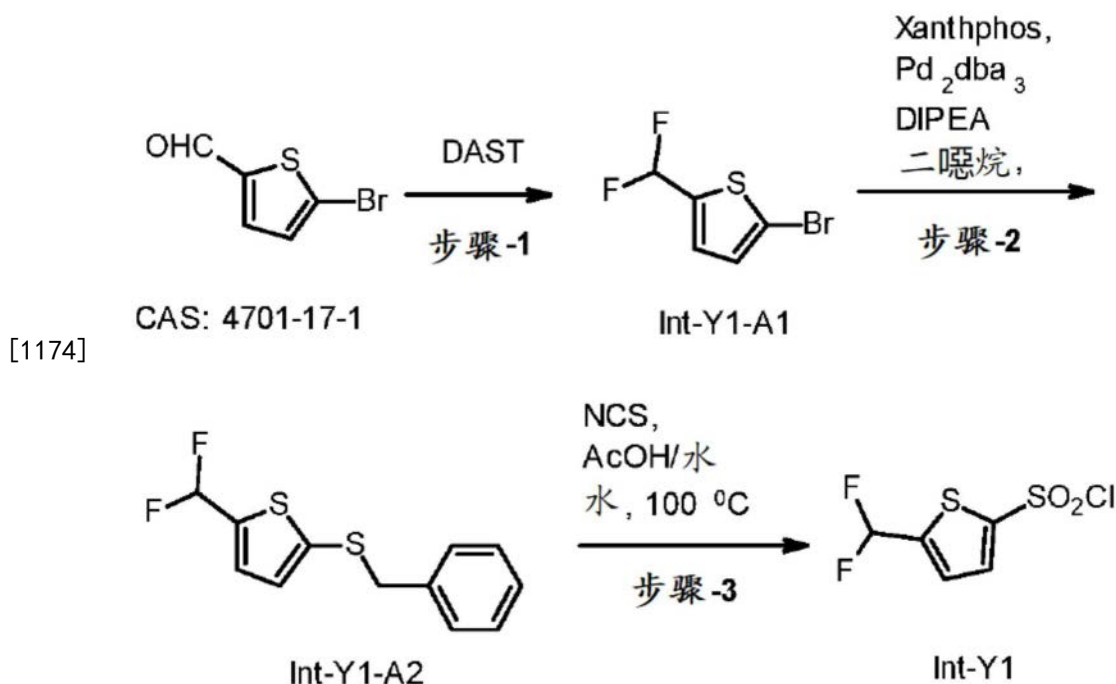
[1169] 步骤-1: 在0℃下, 向四异丙醇钛(6.96g, 24.48mmol)和7M甲醇氨(3.36g, 197.95mmol)的搅拌溶液中添加3-甲基环戊-1-酮(2g, 20.40mmol)并在室温下, 将反应混合物搅拌4小时。接着, 将反应冷却至-10℃并缓慢添加TMS-CN(2.09g, 21.02mmol), 并在室温下, 将反应混合物搅拌12小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土床过滤, 接着将其倒入水中并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空蒸发, 得到呈黄色油状的1-氨基-3-甲基环戊烷-1-甲腈(2.6g, 定量)。LCMS ESI(m/z): 125.21 (M+1)

[1170] 步骤-2: 向1-氨基-3-甲基环戊烷-1-甲腈(0.7g, 5.64mmol)于二噁烷(3.5mL)中的搅拌溶液中添加浓盐酸(7mL)并在75℃下搅拌16小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物在真空下蒸发, 得到呈褐色固体状的1-氨基-3-甲基环戊烷-1-甲酸(0.75g, 92.9%)。LCMS ESI(m/z): 144.22 (M+1)。

[1171] 步骤-3: 在氮气气氛下, 在0℃下向1-氨基-3-甲基环戊烷-1-甲酸(3g, 20.97mmol)于二噁烷(60mL)中的搅拌溶液中添加2M NaOH水溶液(3.36g, 83.91mmol)和Boc酐(5.49g, 25.17mmol)并在室温下搅拌3小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入冷水中并用DCM萃取以移除杂质。使用稀盐酸将水层的pH值调至略呈酸性(约pH 6)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空蒸发, 得到呈黄色油状的1-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基环戊烷-1-甲酸(1.73g, 33.93%)。

[1172] 步骤-4: 向1-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基环戊烷-1-甲酸(1.73g, 7.1193mmol)于DMF(17.3mL)中的搅拌溶液中添加EDC·HCl(1.63g, 8.5432mmol), 随后添加N-羟基琥珀酰亚胺(1.29g, 8.5432mmol)并在室温下搅拌3小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空蒸发, 得到粗品, 该粗品通过柱色谱法(40%乙酸乙酯/己烷)进一步纯化, 得到呈白色固体状的1-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基环戊烷-1-甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯(Int-X5)(0.9g, 37.19%)。LCMS ESI(m/z): 341.3 (M+1)。

[1173] 合成5-(二氟甲基)噻吩-2-磺酰氯(Int-Y1)

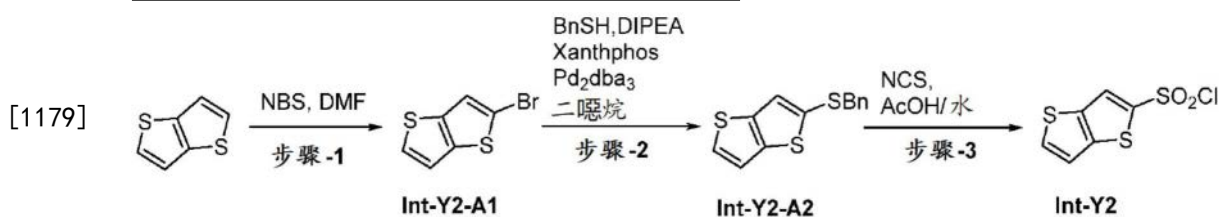


[1175] 步骤-1: 向5-溴噻吩-2-甲醛 (10g, 52.9mmol) 于DCM (20mL) 中的冷却的溶液中添加DAST (12.7g, 78mmol) 并在室温下, 将混合物搅拌过夜。将反应混合物用冰水淬灭并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法纯化, 得到Int-Y1-A1 (5.1g, 46.36%)。

[1176] 步骤-2: 向2-溴-5-(二氟甲基)噻吩 (1.5g, 7mmol) 和DIPEA (1.8g, 14mmol) 于二噁烷 (15mL) 中的脱气溶液中添加Xantphos (0.40g, 0.7mmol)、 Pd_2dba_3 (0.32g, 0.35mmol) 和苯甲硫醇 (0.87g, 7mmol) 并在100℃下将反应混合物加热4小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将这一反应重复两次并将全部三个批料的粗产物混合, 并进行硅胶柱色谱法, 得到Int-Y1-A2 (5g, 92%)。

[1177] 步骤-3: 在室温下, 向2-(苯甲硫基)-5-(二氟甲基)噻吩 (4g, 15.4mmol) 于乙酸 (65mL) 和水 (8mL) 中的搅拌溶液中分份添加N-氯代琥珀酰亚胺 (8.3g, 6.2mmol) 并搅拌2小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗混合物通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷: 1:10) 纯化, 得到标题化合物Int-Y1 (3.1g, 85%)。所述化合物不经分析立即用于下一步骤。

[1178] 合成噻吩并[3,2-b]噻吩-2-磺酰氯 (Int-Y2)

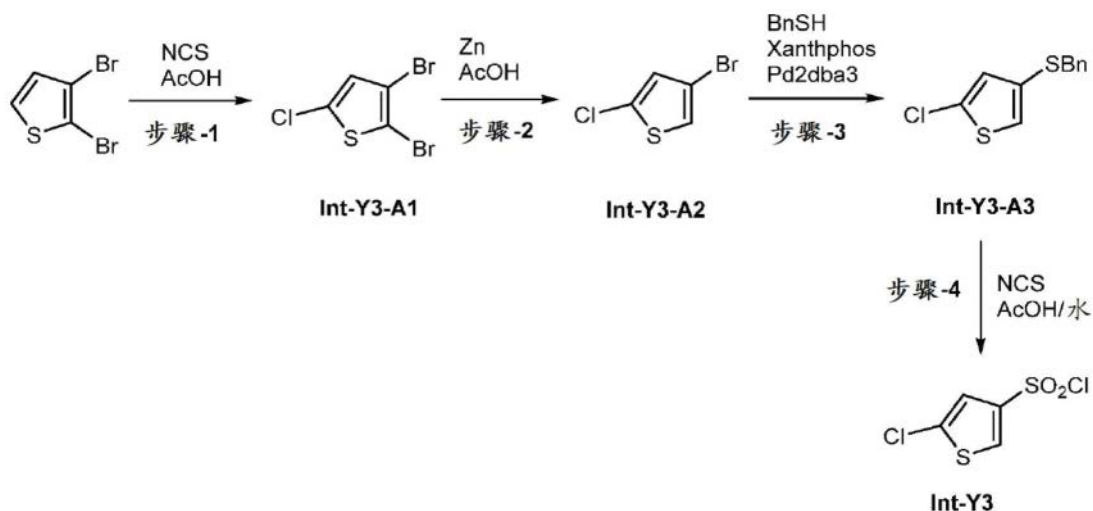


[1180] 步骤-1: 在0℃下, 向噻吩并[3,2-b]噻吩 (1g, 7.13mmol) 于DMF (8mL) 中的溶液中逐份添加N-溴代琥珀酰亚胺 (1.27g, 7.13mmol), 并在0℃下将反应混合物搅拌4小时。反应完成后, 将反应混合物倒入冰冷的水中并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用冰冷

的水 ($4 \times 100\text{mL}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发, 得到Int-Y2-A1 (1.2g, 76%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.74 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.41 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)。

[1181] 步骤-2-3: 根据关于Int-Y1 (步骤-2-3) 所描述的程序进行。

[1182] 合成5-氯噻吩-3-磺酰氯 (Int-Y3)



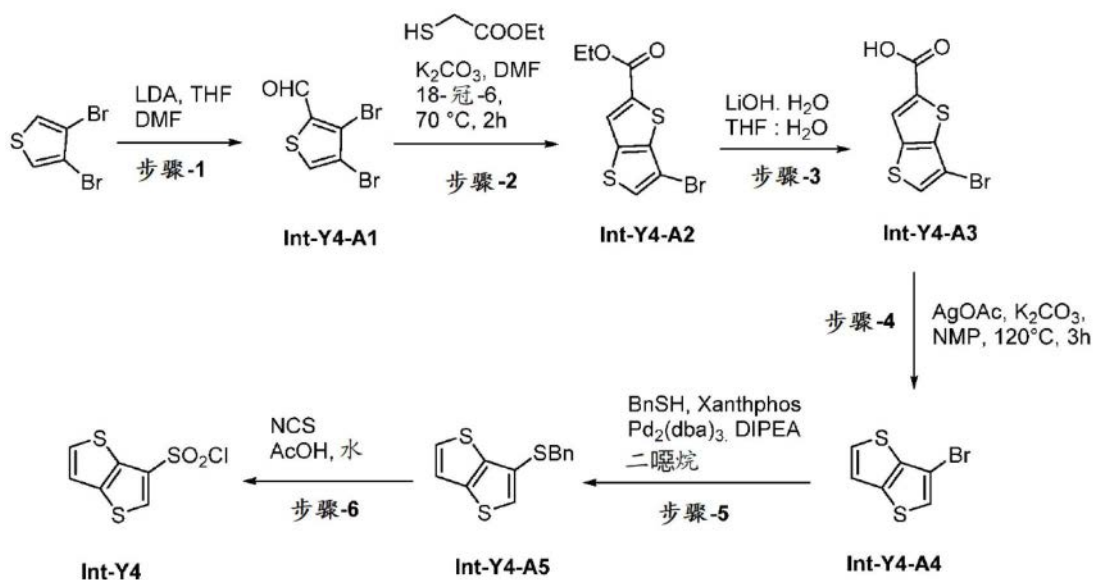
[1184] 步骤-1: 向2,3-二溴噻吩 (10g, 41.33mmol) 于乙酸 (100mL) 中的溶液中逐份添加N-氯代琥珀酰亚胺 (5.84g, 43.81mmol) 并将反应混合物回流3小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水 (500mL) 中并用乙酸乙酯 (500mL) 萃取。将有机层用稀NaOH溶液 ($3 \times 500\text{mL}$)、盐水 (500mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥, 并真空蒸发, 得到Int-Y3-A1 (10.1g, 88%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.80 (s, 1H)。

[1185] 步骤-2: 向2,3-二溴-5-氯噻吩 (7.2g, 26.05mmol) 于乙酸 (80mL) 中的悬浮液中添加锌粉 (17g, 260.51mmol) 并在 100°C 下将反应混合物加热16小时。加热16小时后, 将反应混合物通过硅藻土过滤并使滤液在水 (300mL) 与乙酸乙酯 (300mL) 之间分配。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液 ($5 \times 300\text{mL}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发, 得到Int-Y3-A2 (4.5g, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H) 6.88 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H)。

[1186] 步骤-3: 向4-溴-2-氯噻吩 (2g, 10.12mmol) 和DIPEA (2.61g, 20.25mmol) 于二噁烷 (20mL) 中的脱气溶液中添加Xantphos (0.586g, 1.01mmol)、 Pd_2dba_3 (0.463g, 0.5mmol) 和苯甲硫醇 (1.25g, 10.12mmol) 并在 100°C 下将反应混合物加热过夜。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液倒入水中, 并用乙酸乙酯 ($2 \times 70\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 ($2 \times 150\text{mL}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发, 得到Int-Y3-A3 (1.5g, 62%)。LCMS ESI (m/z): 240.6 (M+H) (经3个步骤的产率32.44%)。

[1187] 步骤-4: 在室温下, 向4-(苯甲硫基)-2-氯噻吩 (1.13g, 4.70mmol) 于乙酸 (22.6mL) 和水 (2.26mL) 中的搅拌溶液中分数份添加N-氯代琥珀酰亚胺 (1.88g, 14.12mmol) 并搅拌3小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物在真空下蒸发以移除乙酸, 接着使其在水 (50mL) 与乙酸乙酯 (50mL) 之间分配。将有机层用水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。对粗产物进行硅胶柱色谱法, 得到标题化合物Int-Y3 (0.79g, 77.8%)。

[1188] 合成噻吩并[3,2-b]噻吩-3-磺酰氯 (Int-Y4)



[1189]

[1190] 步骤-1: 在 -78°C 下, 向3,4-二溴噻吩 (15g, 62.00mmol) 于THF (150mL) 中的溶液中添加二异丙基氨基锂 (2M于THF中) (62mL, 123.96mmol) 并在 -78°C 下将反应混合物搅拌2小时。将DMF (5.77mL, 74.38mmol) 逐滴添加至反应混合物, 接着将其在室温下再搅拌1小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入 NH_4Cl 溶液 (500mL) 中并用乙酸乙酯 (500mL) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。对粗产物进行硅胶柱色谱法, 得到3,4-二溴噻吩-2-甲醛 (11g, 65%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)。

[1191] 步骤-2: 向3,4-二溴噻吩-2-甲醛 (11g, 40.74mmol) 于DMF (110mL) 中的溶液中添加硫代乙醇酸乙酯 (6g, 48.88mmol)、碳酸钾 (17g, 123.9mmol) 和18-冠-6 (1g, 4.03mmol)。在 70°C 下, 将反应混合物搅拌2小时。LCMS指示反应完成后, 将反应混合物倒入冰冷的水 (200mL) 中。过滤固体并用水洗涤。将残余物真空干燥, 得到6-溴噻吩并[3,2-b]噻吩-2-甲酸酯 (12.5g, 定量)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.33 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 1.32 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1192] 步骤-3: 向6-溴噻吩并[3,2-b]噻吩-2-甲酸乙酯 (12.5g, 42.94mmol) 于THF:水 (1:1) (120mL) 中的溶液中添加单水合氢氧化锂 (5.4g, 129.26mmol) 并在 70°C 下将反应混合物加热3小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水 (200mL) 中并用1N HCl酸化 (约pH4), 获得白色沉淀, 过滤沉淀并真空干燥, 得到6-溴噻吩并[3,2-b]噻吩-2-甲酸 (8.6g, 76%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.54 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H)。

[1193] 步骤-4: 向6-溴噻吩并[3,2-b]噻吩-2-甲酸 (4.3g, 16.34mmol) 于N-甲基-2-吡咯烷酮 (45mL) 中的脱气溶液中添加碳酸钾 (0.33g, 2.45mmol) 和乙酸银 (0.27g, 1.63mmol)。在 120°C 下, 将反应混合物加热3小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水 (200mL) 中并用乙酸乙酯 ($2 \times 200\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水 ($4 \times 200\text{mL}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。对粗产物进行硅胶柱色谱法, 得到3-溴噻吩并[3,2-b]噻吩 (3g, 41.89%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)。

[1194] 步骤-5: 向3-溴噻吩并[3,2-b]噻吩 (3.6g, 16.43mmol) 和DIPEA (4.25g, 32.86mmol) 于二噁烷 (36mL) 中的脱气溶液中添加Xantphos (0.95g, 1.64mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.75g, 0.82mmol) 和苯甲硫醇 (2.04g, 16.43mmol)。在 100°C 下, 将反应混合物加热3小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液倒入水 (100mL) 中, 并用乙

酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (2×200mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。对粗产物进行硅胶柱色谱法, 得到Int-Y4-A5 (3.4g, 78.86%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (d, $J=5.2$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 5H), 4.23 (s, 2H)。

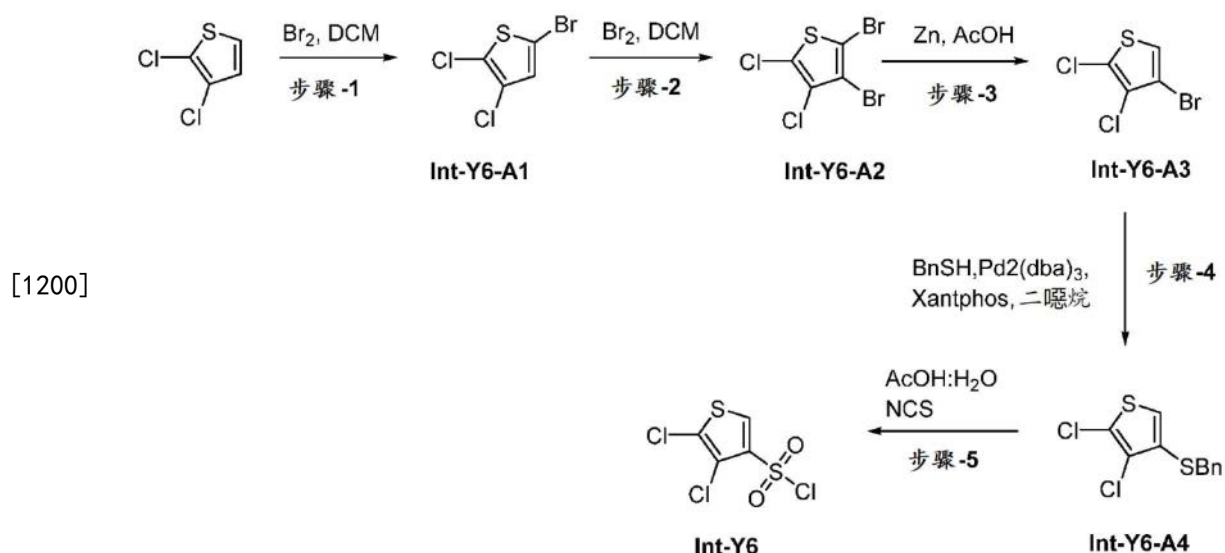
[1195] 步骤-6: 在室温下, 向3-(苯甲硫基)噻吩并[3,2-b]噻吩 (3.4g, 12.95mmol) 于乙酸 (68mL) 和水 (6.8mL) 中的搅拌溶液中分数份添加N-氯代琥珀酰亚胺 (5.18g, 38.87mmol)。将反应混合物搅拌2小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物在真空下蒸发, 接着使其在水 (150mL) 与乙酸乙酯 (150mL) 之间分配。将有机层用水 (150mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。对粗产物进行硅胶柱色谱法, 得到标题化合物Int-Y4 (2.9g, 93.75%)。

[1196] 合成苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-磺酰氯 (Int-Y5)



[1198] 步骤-1: 在0℃下, 向苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷 (5g) 于DCM (50mL) 中的溶液中添加硫酰氯 (3mL) 并搅拌5分钟。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发, 得到呈液体状的标题化合物Int-Y5 (3g, 33.2%)。

[1199] 合成4,5-二氯噻吩-3-磺酰氯 (Int-Y6)



[1201] 步骤-1: 在0℃下, 向2,3-二氯噻吩 (10g, 65.34mmol) 于 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中添加溴 (10.10mL, 196.0mmol) 并在室温下, 将反应混合物搅拌过夜。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入饱和硫代硫酸钠溶液 (200mL) 中并用DCM (2×200mL) 萃取。将合并的有机层用硫代硫酸钠溶液 (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥, 并真空蒸发, 得到Int-Y6-A1 (15g, 98.98%)。

[1202] 步骤-2: 在0℃下, 向5-溴-2,3-二氯噻吩 (15g, 64.67mmol) 于 CH_2Cl_2 (150mL) 中的溶

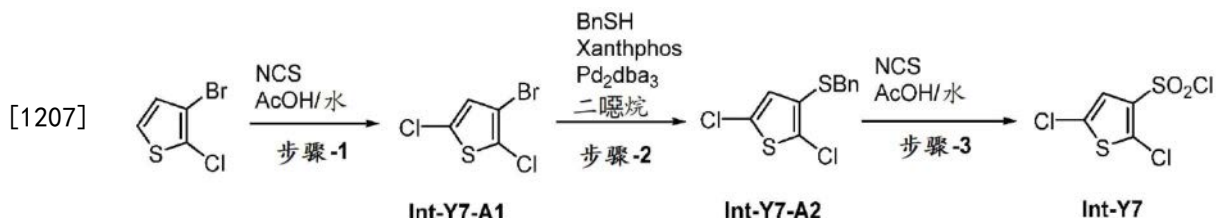
液中添加溴 (10.0mL, 194.0mmol) 并在室温下将反应混合物搅拌72小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入饱和硫代硫酸钠溶液 (250mL) 中并用DCM (2×300mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法纯化, 得到Int-Y6-A2 (15.5g, 75.20%)。

[1203] 步骤-3: 向4,5-二溴-2,3-二氯噻吩 (10g, 26.23mmol) 于乙酸 (50mL) 中的悬浮液中添加锌粉 (8.56g, 131.11mmol) 并在100℃下将反应混合物加热过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并使滤液在水 (300mL) 与乙酸乙酯 (500mL) 之间分配。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (5×300mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到Int-Y6-A3 (5.76g, 77.19%)。

[1204] 步骤-4: 向4-溴-2,3-二氯噻吩 (3g, 12.93mmol) 和DIPEA (5.53g, 32.33mmol) 于二噁烷 (30mL) 中的脱气溶液中添加Xantphos (1.49g, 2.58mmol)、 Pd_2dba_3 (1.18g, 12.93mmol) 和苯甲硫醇 (2.4g, 19.40mmol) 并在100℃下将反应混合物加热过夜。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗混合物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到Int-Y6-A4 (2.5g, 70.23%)。

[1205] 步骤-5: 在室温下, 向4-(苯甲硫基)-2,3-二氯噻吩 (3g, 10.90mmol) 于乙酸 (27mL) 和水 (3mL) 中的搅拌溶液中分数份添加N-氯代琥珀酰亚胺 (4.36g, 32.70mmol) 并搅拌1小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发, 得到标题化合物Int-Y6, (3.81g, 定量)。所述化合物不经分析立即用于下一步骤。

[1206] 合成2,5-二氯噻吩-3-磺酰氯 (Int-Y7)



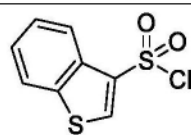
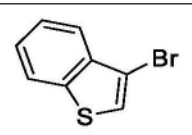
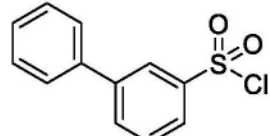
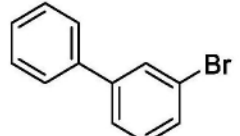
[1208] 步骤-1: 向3-溴-2-氯噻吩 (5.0g, 25.3mmol) 于AcOH (5mL) 中的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺 (3.58g, 26.8mmol) 并在100℃下将混合物加热4小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物用冰水淬灭并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法纯化, 得到Int-Y7-A1 (5.2g, 97.96%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.36 (s, 1H)。

[1209] 步骤-2: 向3-溴-2,5-二氯噻吩 (5.0g, 21.5mmol) 和DIPEA (2.55mL, 32.3mmol) 于二噁烷 (20mL) 中的脱气溶液中添加Xantphos (2.49g, 4.31mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.97g, 2.15mmol) 和苯甲硫醇 (2.55mL, 32.3mmol)。在100℃下, 将反应混合物加热16小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液倒入水 (100mL) 中, 并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发, 得到Int-Y7-A2 (5g, 84.75%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7.32-7.23 (m, 6H), 4.21 (s, 2H)。

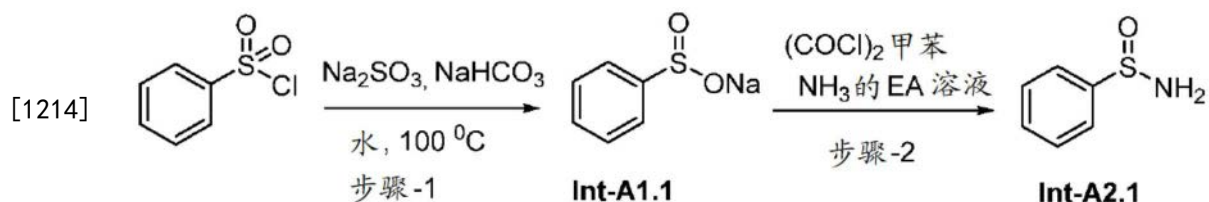
[1210] 步骤-3: 在室温下, 向3-(苯甲硫基)-2,5-二氯噻吩 (3.86g, 14.0mmol) 于乙酸 (25mL) 和水 (5mL) 中的搅拌溶液中分数份添加N-氯代琥珀酰亚胺 (5.61g, 42.0mmol) 并搅拌

1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(25mL)中并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到Int-Y7。将粗混合物不经分析即直接用于下一步骤。

[1211] 以下中间物是根据关于Int-Y1所描述的程序制备。

合成表 2			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
<div data-bbox="167 537 255 571">[1212]</div> 	苯并[b]噻吩-3-磺酰氯		未分析即使用
	[1,1'-联苯]-3-磺酰氯		未分析即使用

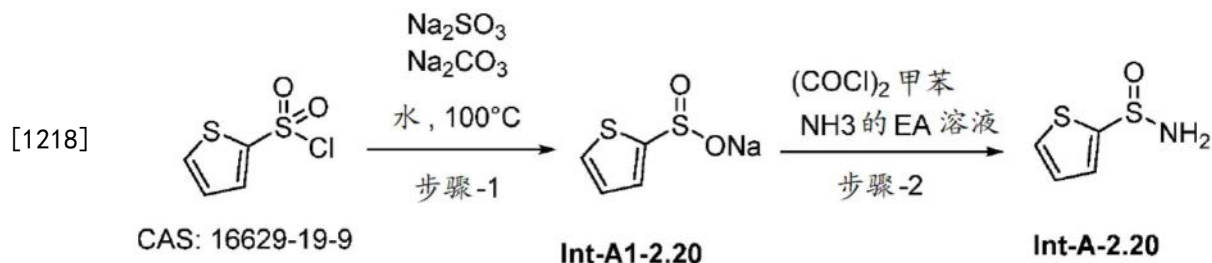
[1213] 合成苯亚磺酰胺(Int-A-2.1)



[1215] 步骤-1:在100℃下,将苯磺酰氯(15g,84mmol)、亚硫酸钠(21.4g,160mmol)和碳酸氢钠(14.1g,16mmol)于水(60mL)中的混合物加热1小时。反应完成后,在真空下移除水。使固体在乙醇(150mL)中回流30分钟并过滤。真空浓缩滤液,得到呈白色固体状的Int-A-1.1(13g,94%)。MS-ESI(-ve):140.9(M-Na)。

[1216] 步骤-2:在0℃下,将草酰氯(6mL,66mmol)逐滴添加至苯亚磺酸钠(10g,60mmol)于甲苯(100mL)中的搅拌的悬浮液中并在室温下搅拌2小时。将30%氨水溶液(60mL)和乙酸乙酯(60mL)的混合物添加至反应混合物中并再搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到呈灰白色固体状的标题化合物Int-A-2.1(5.5g,65%)。MS-ESI:142.04(M+H)。

[1217] 合成噻吩-2-亚磺酸钠(Int-A-2.20)



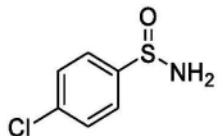
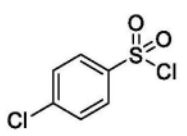
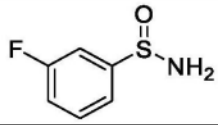
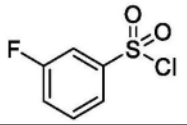
[1219] 在100℃下,将噻吩-2-磺酰氯(5g,27mmol)、亚硫酸钠(6.9g,54mmol)和碳酸氢钠(5.8g,54mmol)于水(30mL)中的混合物加热1小时。反应完成后,在真空下移除水。使固体在乙醇(50mL)中回流30分钟并过滤。真空浓缩滤液,得到呈白色固体状的Int-A1-2.20(5g,100%)。所述物质进一步用于下一步骤中。

[1220] 在0℃下,将草酰氯(4.48mL,35mmol)逐滴添加至噻吩-2-亚磺酸钠(5g,29mmol)于

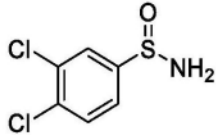
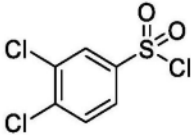
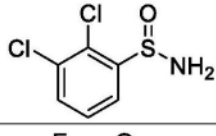
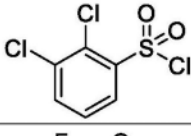
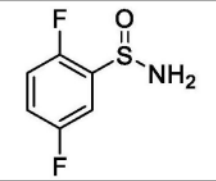
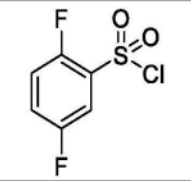
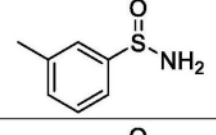
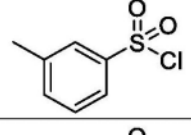
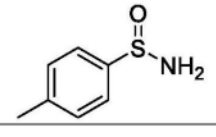
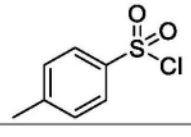
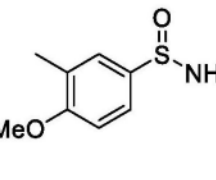
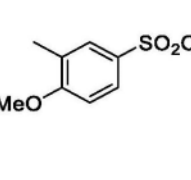
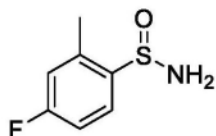
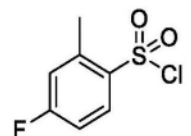
甲苯 (20mL) 中的搅拌的悬浮液中并在室温下将混合物搅拌1小时。将30%氨水溶液 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 的混合物添加至反应混合物中, 并再搅拌1小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空蒸发, 得到呈灰白色固体状的标题化合物Int-A-2.20 (3g, 69%)。LCMS ESI (m/z): 148.1 (M+H)。

[1221] 以下中间物是根据关于Int-A-2.1所描述的程序制备。

[1222]

合成表 3			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-A-2.4		LCMS ESI (m/z): 175.8 (M+H)
	Int-A-2.5		LCMS ESI (m/z): 159.9 (M+H)

合成表 3

结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-A-2.6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H)
	Int-A-2.7		LCMS ESI (m/z): 209.9 & 211.9 (M+H)
	Int-A-2.8		LCMS ESI (m/z): 178.0(M+H)
	Int-A-2.9		LCMS ESI (m/z): 156.1 (M+H)
	Int-A-2.1 0		LCMS ESI (m/z): 156.1 (M+H)
	Int-A-2.1 1		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
	Int-A-2.1 2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (dd, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.06 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)

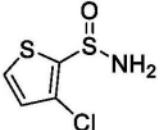
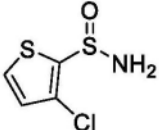
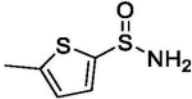
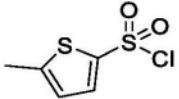
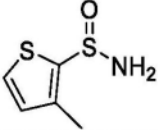
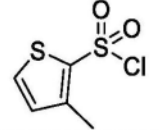
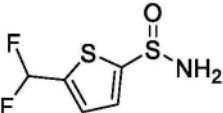
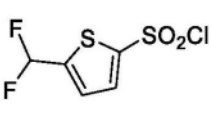
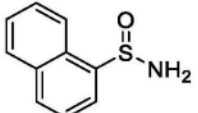
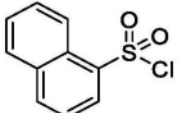
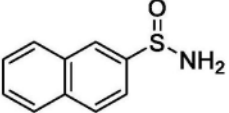
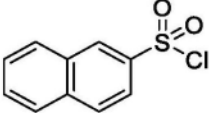
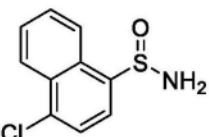
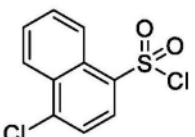
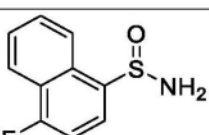
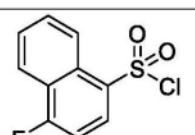
[1223]

合成表 3

结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-A-2.1 3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)
	Int-A-2.1 4		LCMS ESI (m/z): 184.0(M+H)
	Int-A-2.1 5		LCMS ESI (m/z): 198.5 (M+H)
	Int-A-2.1 6		LCMS ESI (m/z): 167.0(M+H)
	Int-A-2.1 7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 (s, 1H), 7.36 (dd, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.58 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.8 Hz, 2H)
	Int-A-2.1 8		LCMS ESI (m/z): 220.0 & 222.0(M+H)
	Int-A-2.1 9		LCMS ESI (m/z): 217.1 (M+H)
	Int-A-2.2 1		LCMS ESI (m/z):148.0(M+H)
	Int-A-2.2 2		LCMS ESI (m/z):181.8 (M+H)

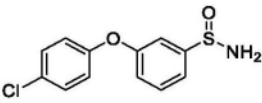
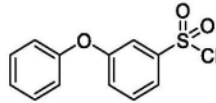
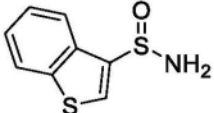
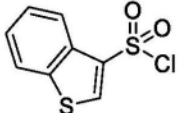
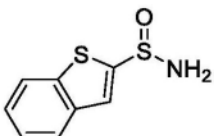
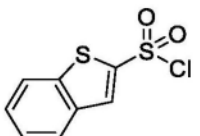
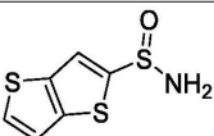
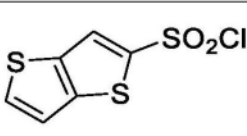
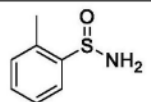
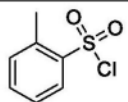
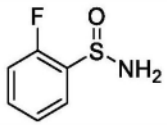
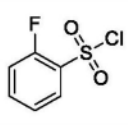
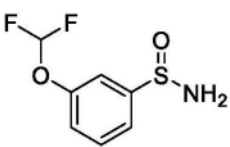
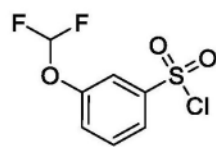
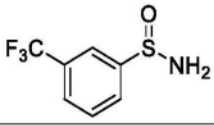
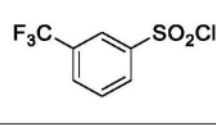
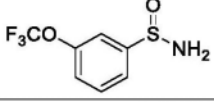
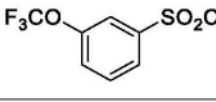
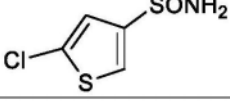
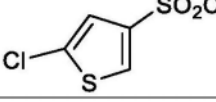
[1224]

合成表 3

结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-A-2.2 3		LCMS ESI (m/z): 181.90(M+H)
	Int-A-2.2 4		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.50(s, 2H), 2.46 (s, 3H).
	Int-A-2.2 5		LCMS ESI (m/z): 161.9 (M+H)
	Int-A-2.2 6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44-7.42 (m, 1H), 7.32-7.30(m, 1H), 6.85 (t, J=55.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H)
	Int-A-2.2 7		LCMS ESI (m/z):192.4 (M+H)
	Int-A-2.2 8		LCMS ESI (m/z): 192.3 (M+H)
	Int-A-2.2 9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30-8.26 (m, 2H), 8.05 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.90(d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 6.37 (s, 2H)
	Int-A-2.3 0		LCMS ESI (m/z): 207.8 (M+H)

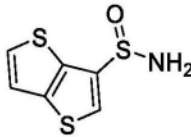
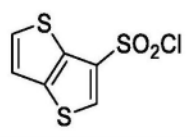
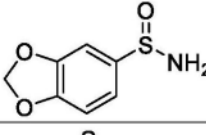
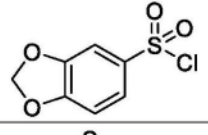
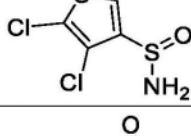
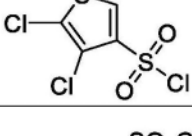
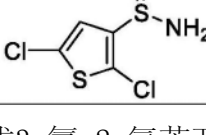
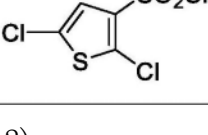
[1225]

合成表 3

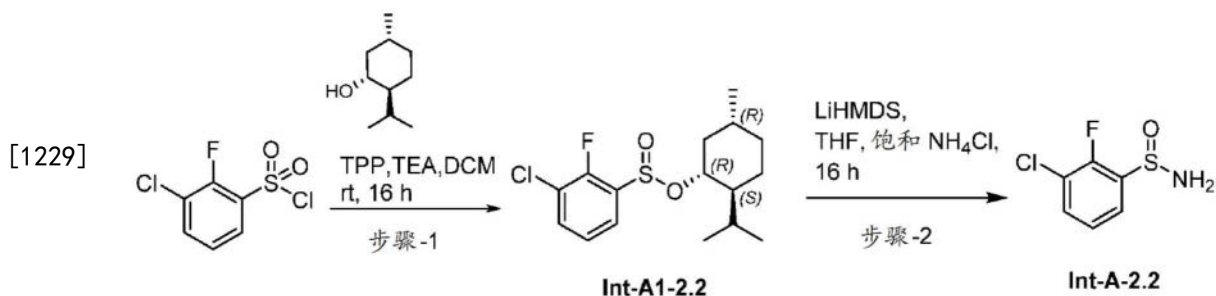
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-A-2.3 1		LCMS ESI (m/z): 268.1 (M+H)
	Int-A-2.3 2		LCMS ESI (m/z): 198.16 (M+H)
	Int-A-2.3 3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10-8.00 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.75 (s, 2H)
	Int-A-2.3 5		LCMS ESI (m/z): 204.2 (M+H)
	Int-A-2.3 6		LCMS ESI (m/z): 156.2 (M+H)
	Int-A-2.3 7		LCMS ESI (m/z): 160.1 (M+H)
	Int-A-2.3 8		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 (t, J=8 Hz, 1H), 7.54-7.32 (m, 2H), 7.32 (t, J=66Hz, 1H), 6.40 (s, 2H)
	Int-A-2.3 9		LCMS ESI (m/z): 210.1 (M+H)
	Int-A-2.4 0		LCMS ESI (m/z): 226.1 (M+H)
	Int-A-2.4 1		LCMS ESI (m/z): 182.1 (M+H)

[1226]

合成表 3

结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-A-2.4 2		LCMS ESI (m/z): 204.1 (M+H)
	Int-A-2.4 3		LCMS ESI (m/z): 186.33 (M+H)
	Int-A-2.4 5		LCMS ESI (m/z): 216.0 & 218.1 (M & M+2)
	Int-A-2.4 6		LCMS ESI (m/z): 217.9 (M+H)

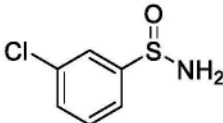
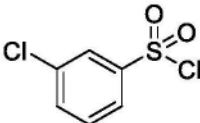
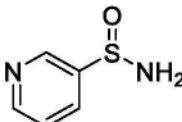
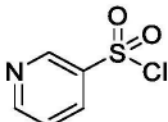
[1228] 合成3-氯-2-氟苯亚磺酰胺 (Int-A-2.2)



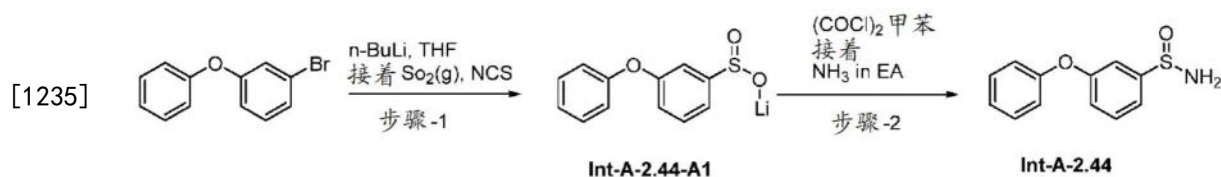
[1230] 步骤-1: 在0℃下,向3-氯-2-氟苯磺酰氯(5g,21.8mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加TEA(30.41mL,218.2mmol)、L-薄荷醇(3.4g,21.8mmol)和三苯基膦(5.72g,21.8mmol)并在室温下搅拌16小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷:1:9)纯化,得到呈固体状的Int-A1-2.2(4g,55.09%)。LCMS ESI (m/z): 349.8(M+18)。

[1231] 步骤-2: 在0℃下,向Int-A1-2.2(4g,12.01mmol)于THF(40mL)中的搅拌溶液中添加1M LiHMDS的THF溶液(3.50mL,18.02mmol)并将其在0℃下搅拌1.5小时。在0℃下,将饱和NH₄Cl溶液(32mL)添加至反应混合物中并在室温下再搅拌5小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到呈灰白色固体状的标题化合物Int-A-2.2(1.5g,65.21%)。LCMS ESI (m/z): 193.9和195.9(M+H)。

[1232] 以下中间物是根据关于Int-A-2.2所描述的程序制备。

合成表 4			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-A-2.3		LCMS ESI(m/z): 176.0 & 178.0 (M+H)
	Int-A-2.3 4		LCMS ESI(m/z): 143.0(M+H)

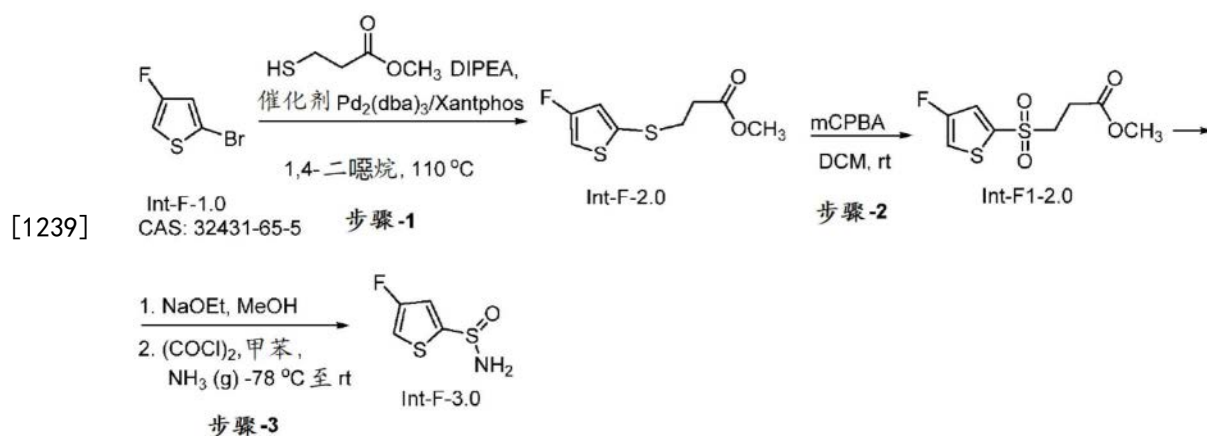
[1234] 合成3-苯氧基苯亚磺酰胺(Int-A-2.44)



[1236] 步骤-1: 在-78℃下,向1-溴-3-苯氧基苯(3g,12.0mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加n-BuLi(8mL,12.0mmol,1.6M于THF中)并在相同温度下再搅拌1小时。在相同温度下,将SO₂吹扫至反应混合物中,保持1小时。反应完成后,过滤反应混合物并将残余物用乙醚/戊烷研磨,并真空干燥,得到3-苯氧基苯亚磺酸盐(1.9g,84.92%)。分离的锂盐易于用于下一步骤中。

[1237] 步骤-2: 在0℃下,向3-苯氧基苯亚磺酸盐(1.97g,8.2mmol)于甲苯(20mL)中的悬浮液中添加草酰氯(1.4mL,16.4mmol)并在室温下将反应混合物搅拌1小时。将30%氨水溶液(30mL)和乙酸乙酯(30mL)的混合物添加至反应混合物中,并再搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷:1:1)纯化,得到呈灰白色固体状的3-苯氧基苯亚磺酰胺(1.1g,57.50%)。LCMS ESI(m/z): 234.3(M+1)。

[1238] 合成4-氟噻吩-2-亚磺酰胺(Int-F-3.0)



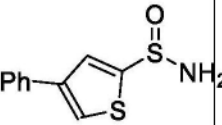
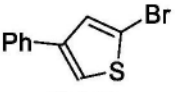
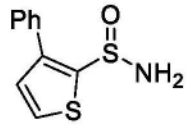
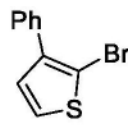
[1240] 步骤-1: 将Int-F-1.0(450mg,2.5mmol)、3-巯基丙酸甲酯(0.269mL,2.5mmol)、Pd₂(dba)₃(57mg,0.062mmol)、Xanthphos(72mg,0.12mmol)和DIPEA(0.86mL,5.0mmol)的混合

物在二噁烷(6mL)中加热2小时。将混合物冷却至室温并通过短硅藻土柱过滤。蒸发溶剂并将残余物在硅胶柱上通过柱色谱法,利用轻质石油醚和EtOAc的混合物(10:1)洗脱来纯化,得到Int-F-2.0(483mg,82%),将该物质用于步骤-2。

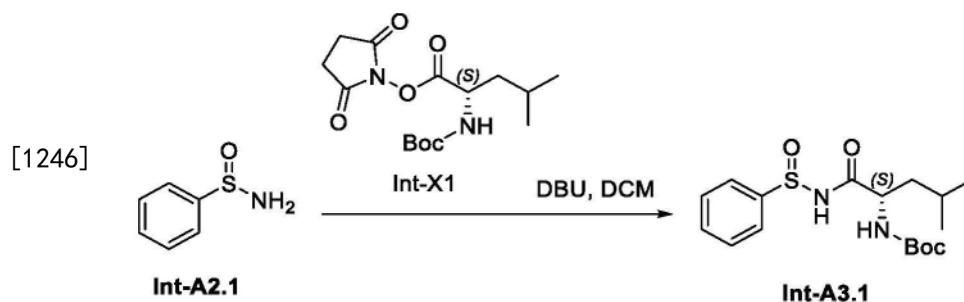
[1241] 步骤-2:在0℃下,将m-CPBA(1.12g,6.5mmol)逐份添加至Int-F-2.0(1.12g,6.5mmol)于DCM(17mL)中的搅拌溶液中。将混合物逐渐升温至室温并搅拌过夜,随后在0℃下,用Na₂S₂O₃水溶液(5M)淬灭反应。将有机相用水洗涤,经Na₂SO₄干燥并蒸发。将残余物在硅胶柱上通过柱色谱法,利用轻质石油醚和EtOAc的混合物(2:1-1:1)洗脱来纯化,得到Int-F1-2.0(518mg,95%),将该物质用于步骤-3。

[1242] 步骤-3:将Int-F1-2.0(513mg,2.03mmol)溶解于正在回流的甲醇(20mL)中。添加21%乙醇钠于乙醇中的溶液(0.76mL,2.03mmol)并将所得溶液冷却至室温。将反应混合物浓缩,并在真空中干燥残留固体。将残余物悬浮于甲苯(+2滴DMF)中并在室温下,向其中添加草酰氯。将所得混合物搅拌1小时,接着冷却至-78℃并使NH₃穿过。蒸发混合物并将残余物通过柱色谱法纯化,得到Int-F-3.0(272mg,81%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ7.23(dd,J=1.9,1.2Hz,1H),7.01(dd,J=1.9,0.6Hz,1H),4.54(s,2H)。

[1243] 以下中间物是根据关于Int-F-3.0所描述的程序制备。

合成表 5			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-F-3.1	 CAS: 10353-18-1	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.31 (m, 3H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H).
	Int-F-3.2	 CAS: 10341-87-4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 7.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.40 (bs, 2H). UPLCMS ESI (m/z): 224.2 (M+H) ⁺

[1245] 合成((2S)-4-甲基-1-氧代-1-((苯基亚磺酰基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-A-3.1)



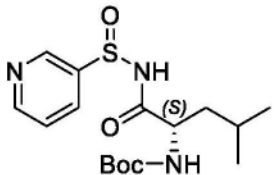
[1247] 在室温下,向苯亚磺酰胺(5.3g,37mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加DBU(11.2g,74mmol),随后添加Int-X1(14.8g,45mmol)并搅拌3小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷:1:1)纯化,得到呈固体状的标题化合物Int-A-3.1(7.8g,59%)。LCMS ESI (m/z):377.2 (M+Na)。

[1248] 以下中间物是根据关于Int-A-3.1所描述的程序制备。

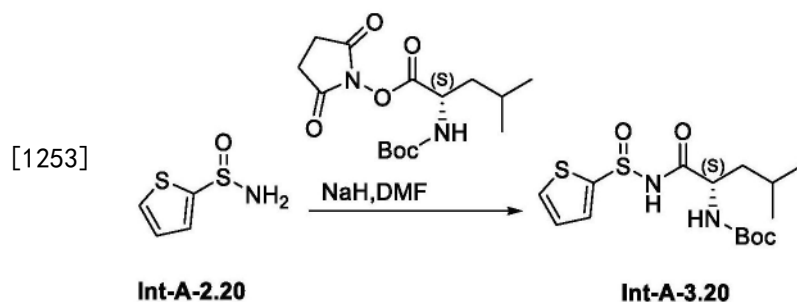
[1249]

合成表 6				
结构	中间物	前体-1	前体-2	LCMS ESI (m/z)
	Int-A-3.2	Int-A-2.2	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 429.1 (M+Na)
	Int-A-3.3	Int-A-2.3	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 411.1 & 413.1 (M+Na)
	Int-A-3.5	Int-A-2.5	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 395.2 (M+Na)
	Int-A-3.10	Int-A-2.9	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 391.2 (M+Na)
	Int-A-3.26	Int-A-2.20	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 383.1 (M+Na)

合成表 6

	结构	中间物	前体-1	前体-2	LCMS ESI (m/z)
[1251]		Int-A-3.48	Int-A-2.34	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 356.2 (M+Na)

[1252] 合成((2S)-4-甲基-1-氧代-1-((噻吩-2-基亚磺酰基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-A-3.20)



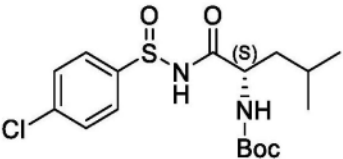
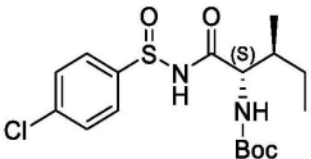
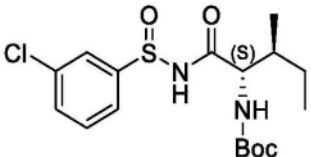
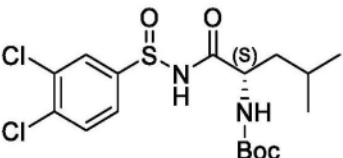
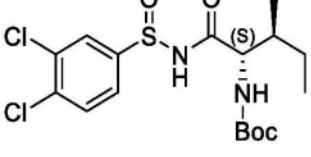
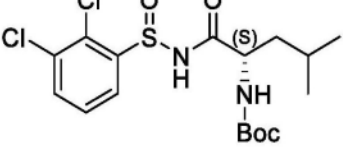
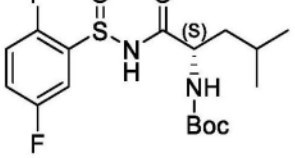
[1254] 在0℃下,向噻吩-2-亚磺酰胺(1.0g,6.8mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加60%NaH(0.16g,6.8mmol)并在相同温度下再搅拌1小时。将Int-X1(2.23g,6.8mmol)添加至反应混合物中并再搅拌4小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷:1:1)纯化,得到呈固体状的标题化合物Int-A-3.20(2g,81.63%)。LCMS ESI(m/z):361.3(M+1)。

[1255] 以下中间物是根据关于Int-A-3.20所描述的程序制备。

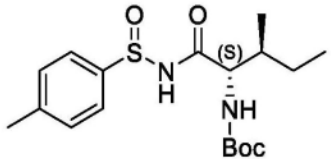
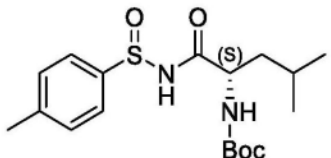
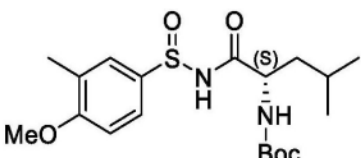
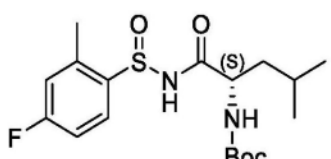
合成表 7

	结构	中间物	前体-1	前体-2	LCMS ESI (m/z)
[1256]					

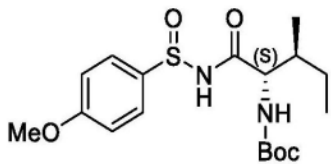
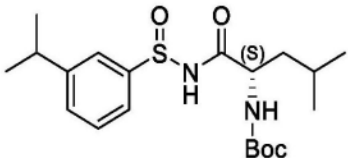
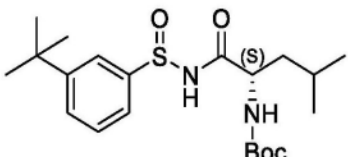
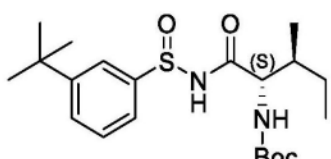
[1257]

合成表 7				
结构	中间物	前体-1	前体 r-2	LCMS ESI (m/z)
	Int-A-3 .4	Int-A-2 .4	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 387.2 (M-1)
	Int-A-3 .49	Int-A-2 .4	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 387.2 & 389.4 (M+H)
	Int-A-3 .50	Int-A-2 .3	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 289.1 (M+1-B oc)
	Int-A-3 .6	Int-A-2 .6	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 445.1 (M+Na)
	Int-A-3 .7	Int-A-2 .6	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 445.1 (M+Na)
	Int-A-3 .8	Int-A-2 .7	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 445.1 & 447.0 (M+Na)
	Int-A-3 .9	Int-A-2 .8	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 413.2 (M+Na)

[1258]

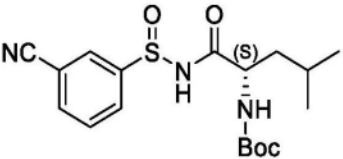
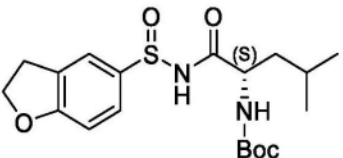
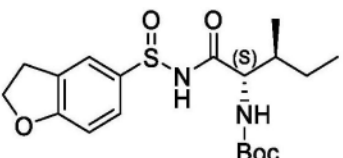
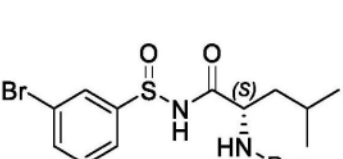
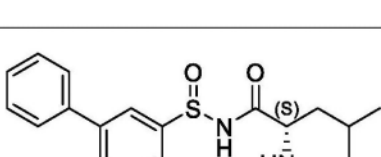
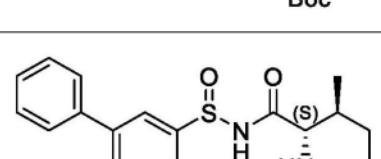
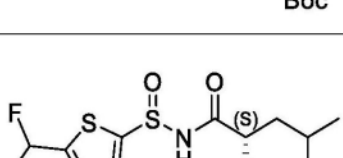
合成表 7				
结构	中间物	前体-1	前体 r-2	LCMS ESI (m/z)
	Int-A-3 .11	Int-A-2 .10	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 391.3 (M+Na)
	Int-A-3 .12	Int-A-2 .10	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 391.3 (M+Na)
	Int-A-3 .13	Int-A-2 .11	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 421.2 (M+Na)
	Int-A-3 .14	Int-A-2 .12	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 409.2 (M+Na)

合成表 7

结构	中间物	前体-1	前体 r-2	LCMS ESI (m/z)
	Int-A-3 .15	Int-A-2 .13	Int-X2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 7.59 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 4-3. 90(m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.70(brs, 1H), 1.50-1.0 0(m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.95-0.8 5 (m, 6H)
	Int-A-3 .16	Int-A-2 .14	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 419.3 (M+Na)
	Int-A-3 .17	Int-A-2 .15	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 411.3 (M+1)
	Int-A-3 .18	Int-A-2 .15	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 411.3 (M+1)

[1259]

合成表 7

结构	中间物	前体-1	前体 r-2	LCMS ESI (m/z)
	Int-A-3 .19	Int-A-2 .16	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 378.4 (M-1)
	Int-A-3 .21	Int-A-2 .17	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 419.2 (M+Na)
	Int-A-3 .22	Int-A-2 .17	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 419.3 (M+Na)
	Int-A-3 .23	Int-A-2 .18	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 433.3 & 435.3 (M+Na)
	Int-A-3 .24	Int-A-2 .19	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 453.1 (M+Na)
	Int-A-3 .25	Int-A-2 .19	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 453.2 (M+Na)
	Int-A-3 .34	Int-A-2 .26	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 433.1 (M+Na)

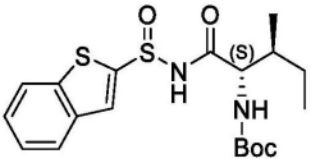
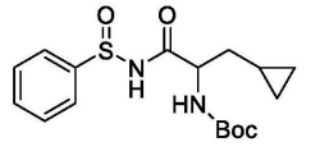
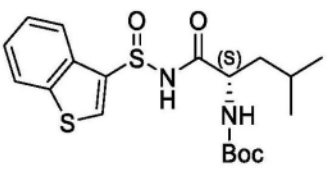
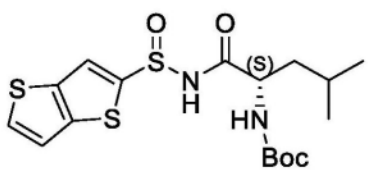
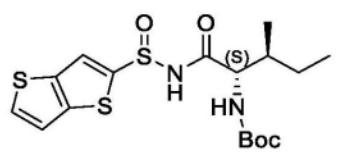
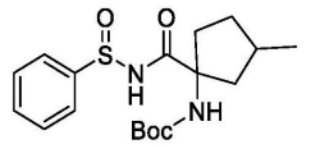
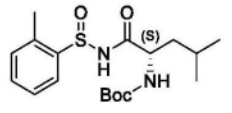
[1260]

合成表 7

结构	中间物	前体-1	前体 r-2	LCMS ESI (m/z)
	Int-A-3 .35	Int-A-2 .26	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 410.8 (M+H)
	Int-A-3 .36	Int-A-2 .27	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 427.20 (M+Na)
	Int-A-3 .37	Int-A-2 .27	Int-X3	LCMS ESI (m/z): 413.1 (M+Na)
	Int-A-3 .42	Int-A-2 .31	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 479.3 (M-1)
	Int-A-3 .43	Int-A-2 .31	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 481.3 (M+1)
	Int-A-3 .44	Int-A-2 .32	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 411.2 (M+1)
	Int-A-3 .45	Int-A-2 .33	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 433.10 (M+Na)

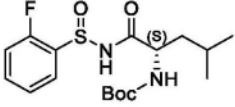
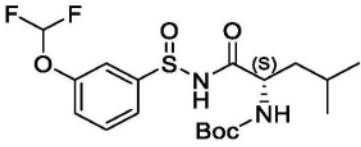
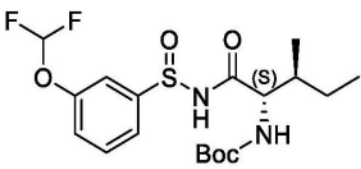
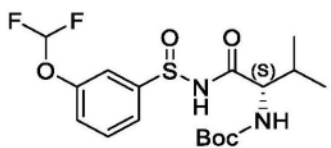
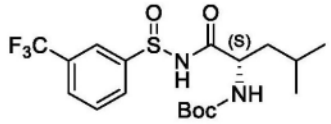
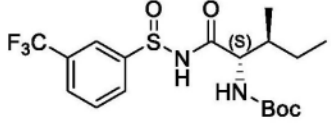
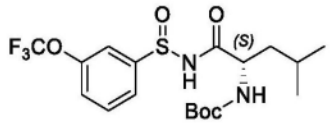
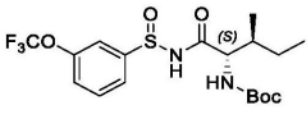
[1261]

合成表 7

结构	中间物	前体-1	前体 r-2	LCMS ESI (m/z)
	Int-A-3 .46	Int-A-2 .33	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 433.20(M+Na)
	Int-A-3 .47	Int-A-2 .1	Int-X4	LCMS ESI (m/z): 353.6 (M+1)
	Int-A-3 .51	Int-A-2 .32	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 411.2 (M+H)
	Int-A-3 .52	Int-A-2 .35	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 417.2 (M+H)
	Int-A-3 .53	Int-A-2 .35	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 439.3 (M+Na)
	Int-A-3 .54	Int-A-2 .1	Int-X5	LCMS ESI(-ve) (m/z): 365.38(M-H)
	Int-A-3 .55	Int-A-2 .36	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 369.4(M +H)

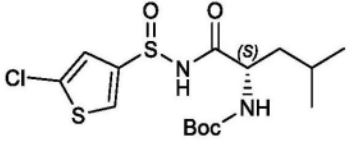
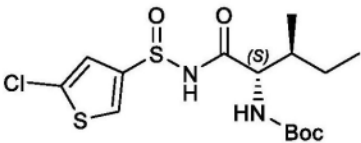
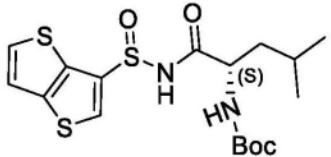
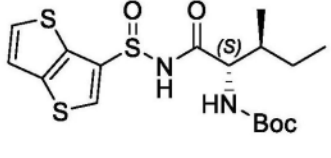
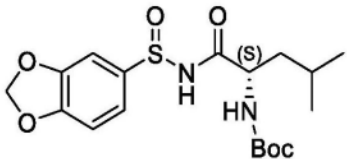
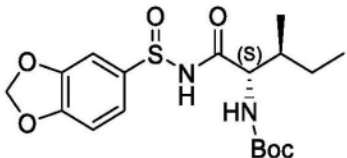
[1262]

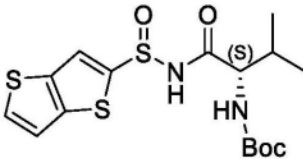
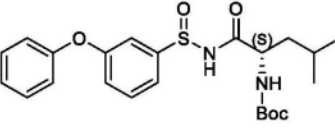
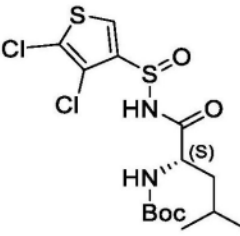
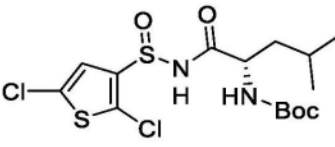
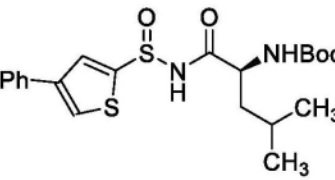
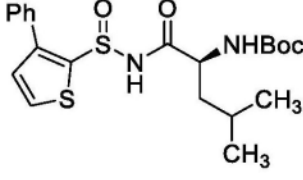
合成表 7

结构	中间物	前体-1	前体 r-2	LCMS ESI (m/z)
	Int-A-3 .56	Int-A-2 .37	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 373.3(M +H)
	Int-A-3 .57	Int-A-2 .38	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 421.4(M +H)
	Int-A-3 .58	Int-A-2 .38	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 421.4 (M+H)
	Int-A-3 .59	Int-A-2 .38	Int-X3	LCMS ESI (m/z): 407.4(M +1)
	Int-A-3 .60	Int-A-2 .39	Int-X1	MS(m/z) : 445.9 (M+Na)
	Int-A-3 .61	Int-A-2 .39	Int-X2	MS (m/z): 445.2 (M+Na)
	Int-A-3 .62	Int-A-2 .40	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 461.3 (M+Na)
	Int-A-3 .63	Int-A-2 .40	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 461.2 (M+Na)

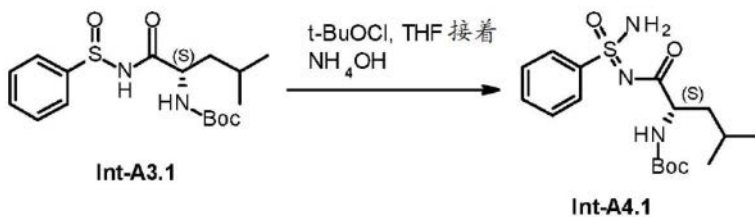
[1263]

[1264]

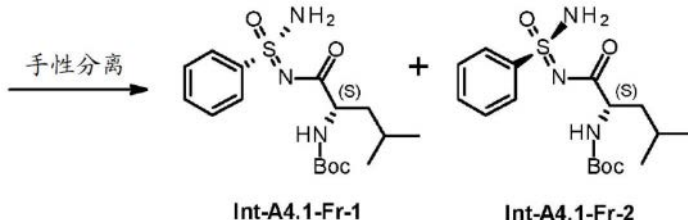
合成表 7				
结构	中间物	前体-1	前体 r-2	LCMS ESI (m/z)
	Int-A-3 .64	Int-A-2 .41	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 395.4 & 397.5 (M & M+2)
	Int-A-3 .65	Int-A-2 .41	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 395.4 & 397.4 (M & M+2)
	Int-A-3 .66	Int-A-2 .42	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 417.4 (M+H)
	Int-A-3 .67	Int-A-2 .42	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 417.4 (M+H)
	Int-A-3 .68	Int-A-2 .43	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 399.4 (M+H)
	Int-A-3 .69	Int-A-2 .43	Int-X2	LCMS ESI (m/z): 399.4 (M+H)

合成表 7				
结构	中间物	前体-1	前体 r-2	LCMS ESI (m/z)
	Int-A-3 .70	Int-A-2 .35	Int-X3	LCMS ESI (m/z): 425.2 (M+Na)
	Int-A-3 .71	Int-A-2 .44	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 447.5 (M+H)
	Int-A-3 .72	Int-A-2 .45	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 372.9 & 374.9 (M-56)
	Int-A-3 .73	Int-A-2 .46	Int-X1	LCMS ESI (m/z): 429.1 & 431.1 (M & M+2)
	Int-A-3 .74	Int-F-3. 1	Int-X1	UPLCM S ESI (m/z): 437.4 (M+H) ⁺
	Int-A-3 .75	Int-F-3. 2	Int-X1	UPLCM S ESI (m/z): 437.4 (M+H) ⁺

[1266] 合成((2S)-1-((氨基(氧代)(苯基)-λ6-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯和((S)-1-(((R)-氨基(氧代)(苯基)-λ6-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-A-4.1, Int-A-4.1-Fr-1和Int-A-4.1-Fr-2)



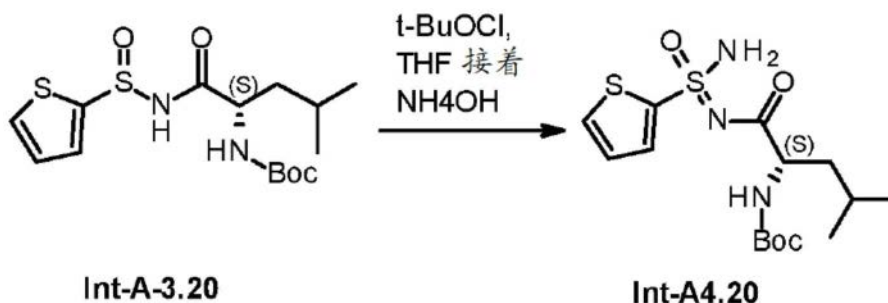
[1267]



[1268] 在0℃下,向(Int-A-3.1) (1g, 2.8mmol) 于THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加次氯酸叔丁酯(0.40mL, 3.6mmol)并在相同温度下再搅拌1小时。将30%氨溶液(15mL)添加至反应混合物中并将其在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈非对映异构体混合物形式的标题化合物Int-A-4.1 (0.40g, 28%)。LCMS ESI (m/z): 270.0 (M+H-Boc)。

[1269] 将非对映异构体通过手性制备型HPLC(柱:YMC CHIRALART CELLULOSE_SC,流动相:A=0.1%DEA于庚烷中,B=IPA:ACN(70:30),A:B=75:25)分离,得到异构体-1和异构体-2。这些异构体是在滞留时间8.73分钟(异构体-1)和13.68分钟(异构体-2)时洗脱。

[1270] 合成((2S)-1-((氨基(氧代)(噻吩-2-基)-λ6-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-A-4.20-Fr-1和Int-A-4.20-Fr-2)



[1271]



[1272] 在0℃下,向(Int-A-3.20) (1g, 2.7mmol) 于THF (5mL) 中的搅拌溶液中添加次氯酸叔丁酯(0.39mL, 3.6mmol)并在相同温度下搅拌1小时。将30%氨溶液(15mL)添加至反应混合物中并在0℃下吹入氨气。在相同温度下,将反应混合物搅拌2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥

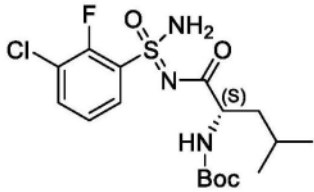
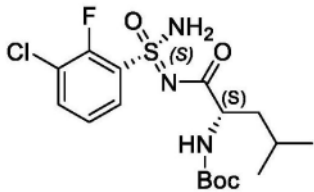
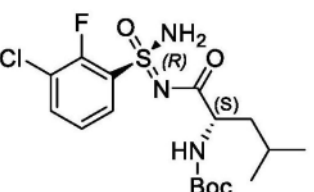
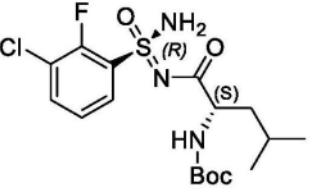
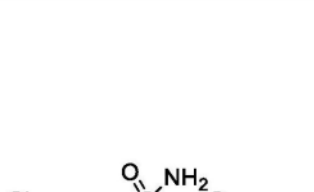
并真空蒸发,得到粗产物。将粗品通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈非对映异构体混合物形式的标题化合物Int-A-4.20(0.180g,17%)。LCMS ESI(m/z):376.3(M+H)。

[1273] 将非对映异构体通过手性制备型HPLC(DIACEL Chiral PAK_IG,流动相:A=0.1% DEA于庚烷中,B=IPA:ACN(75:30),A:B=85:15)分离,得到异构体-1和异构体-2。这些异构体是在滞留时间10.25分钟(异构体-1)和15.27分钟(异构体-2)时洗脱。

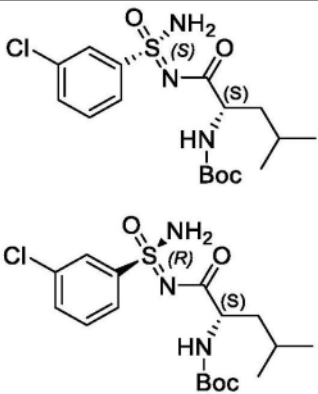
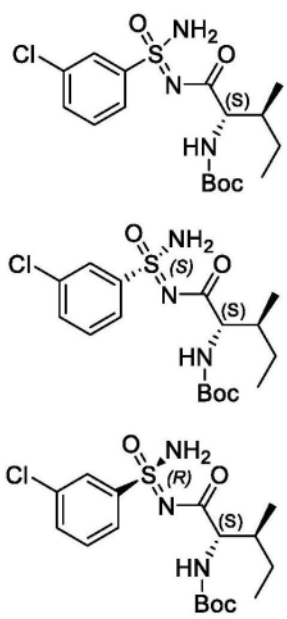
[1274] 以下中间物是根据关于Int-A-4.1所描述的程序制备。

[1275]	合成表 8			
	结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离

[1276]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.2	Int-A-3.2	LCMS ESI (m/z): 444.0 & 4464.1 (M+Na)
	Int-A-4.2-Fr-1		手性制备型 HPLC: DIACEL CHIRALPA K_IG
	Int-A-4.2-Fr-2		流动相: 庚烷 _IPA-MeOH (70-30)_70:30
	Int-A-4.3	Int-A-3.3	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 13.81 min
	Int-A-4.3-Fr-1		异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 19.94 min
	Int-A-4.3-Fr-2		LCMS ESI (m/z): 426.2 & 428.1 (M+Na)
			手性制备型 HPLC: DIACEL CHIRALPA K_IG
			流动相: 庚

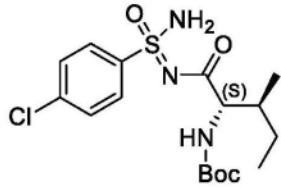
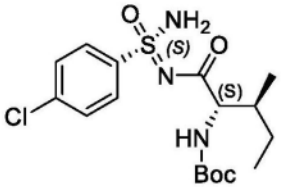
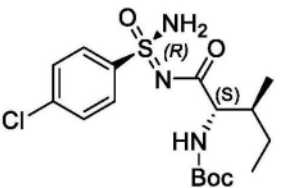
[1277]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			烷 IPA-ACN(70-30)_80:20 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 9.03 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 18.85 min
	Int-A-4.50 Int-A-4.50-Fr-1 Int-A-4.50-Fr-2	Int-A-3.50	LCMS ESI (m/z): 304.1 (M+1-Boc) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOSE_SC 流动相: 己烷 IPA-MeOH (70-30)_90:10 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 10.66 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留

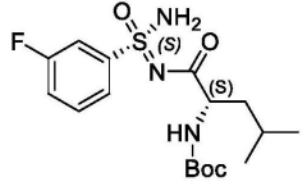
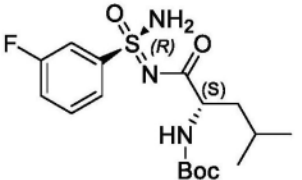
[1278]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			时间: 15.78 min
	Int-A-4.4		LCMS ESI (m/z): 304.1 (M+1-Boc)
	Int-A-4.4-Fr-1	Int-A-3.4	手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
	Int-A-4.4-Fr-2		流动相: 庚烷 IPA-MeOH (70-30)_70:30
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 13.70 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 14.90 min

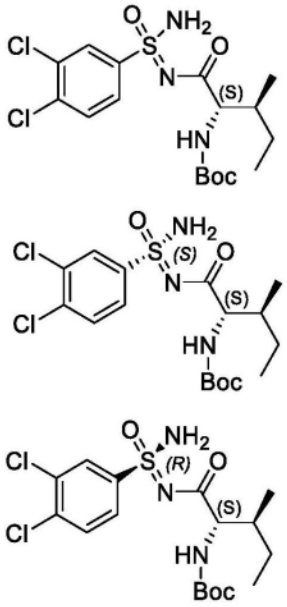
[1279]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.49	Int-A-3.4 9	LCMS ESI (m/z): 303.9 (M+1-Boc)
	Int-A-4.49-Fr-1		手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
	Int-A-4.49-Fr-2		流动相: 庚烷 _IPA-MeOH (70-30)_70:30
			异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 15.66 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 23.79 min

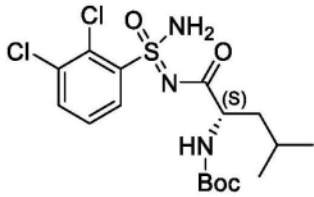
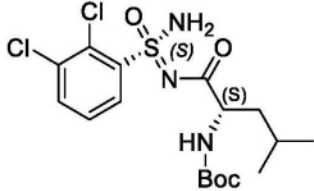
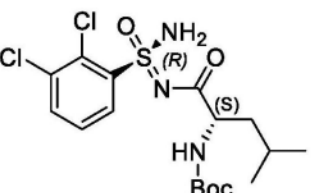
[1280]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
  	<p>Int-A-4.5</p> <p>Int-A-4.5-Fr-1</p> <p>Int-A-4.5-Fr-2</p>	Int-A-3.5	<p>LCMS ESI (m/z): 410.1 (M+Na)</p> <p>手性制备型 HPLC: DIACEL CHIRALPA K_IG;</p> <p>流动相: HEP_IPA-A CN(70-30)_8 0:20;</p> <p>异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 8.94 min</p> <p>异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 17.23 min</p>
 	<p>Int-A-4.6</p> <p>Int-A-4.6-Fr-1</p> <p>Int-A-4.6-Fr-2</p>	Int-A-3.6	<p>LCMS ESI (m/z): 436.1, 438.3 & 439.1 (M+1)</p> <p>手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG</p> <p>流动相: 庚烷</p>

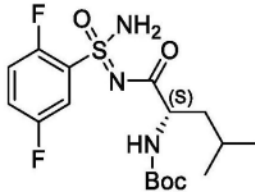
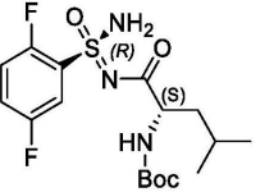
[1281]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			IPA-MeOH (70-30)_70:30 0 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 10.51 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 19.66 min
	Int-A-4.7 Int-A-4.7-Fr-1 Int-A-4.7-Fr-2	Int-A-3.7	LCMS ESI (m/z): 338.1 & 340.0 [M+1] ⁺ 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOSE_SC 流动相: 己烷 IPA-ACN(70-30)_92:8 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 8.16 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留

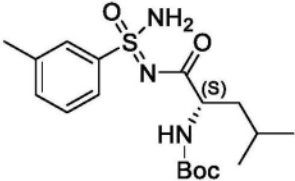
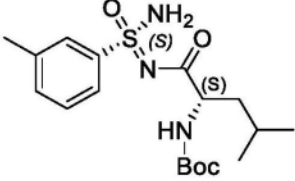
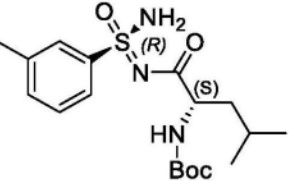
[1282]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			时间: 9.91 min
	Int-A-4.8	Int-A-3.8	LCMS ESI (m/z): 445.1 & 447.0(M+1)
	Int-A-4.8-Fr-1		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOSE_SC
	Int-A-4.8-Fr-2		流动相: 庚烷-IPA-ACN(70-30)_85:15
			异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 6.17 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 9.31 min

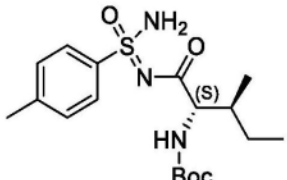
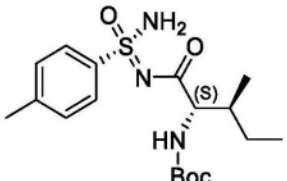
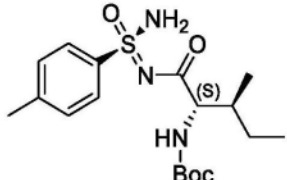
[1283]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.9	Int-A-3.9	LCMS ESI (m/z): 306.1 (M+1-Boc)
	Int-A-4.9-Fr-1		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.9-Fr-2		流动相: 己 烷 _IPA-MeOH (70-30)_85:1 5
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 7.58 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 10.18 min

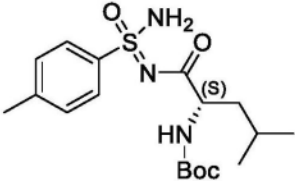
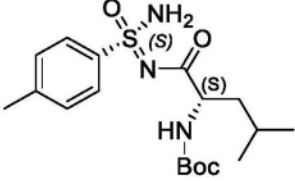
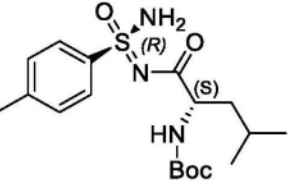
[1284]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.10		LCMS ESI (m/z): 384.1 (M+1) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.10-Fr-1	Int-A-3.10	流动相: 含 0.05% TFA 的庚烷
	Int-A-4.10-Fr-2		_IPA-ACN(7 0-30)_80:20
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 9.35 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 15.64 min

[1285]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.11	Int-A-3.1 1	LCMS ESI (m/z): 382.2 (M-1)
			手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
			流动相: 庚烷 _IPA-ACN(7 0-30)_70:30 异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 9.26 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 14.62 min

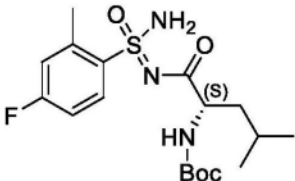
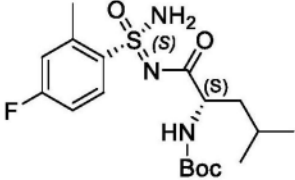
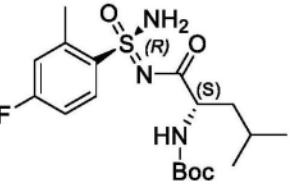
[1286]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-3.12		LCMS ESI (m/z): 284.1 (M+1-Boc)
	Int-A-4.12-Fr-1	Int-A-3.12	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.12-Fr-2		流动相: 庚 烷 _IPA-MeOH (70-30)_85:1 5
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 11.35 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 14.30 min

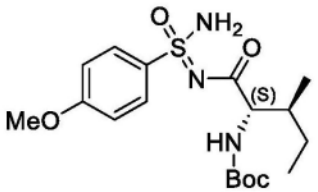
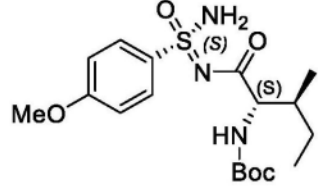
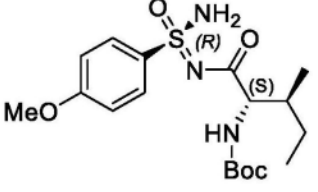
[1287]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.13	Int-A-3.1 3	LCMS ESI (m/z): 414.2 (M+1)
	Int-A-4.13-Fr-1		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.13-Fr-2		流动相: 庚 烷 _IPA-MeOH (70-30)_85:1 5
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 14.71 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 18.21 min

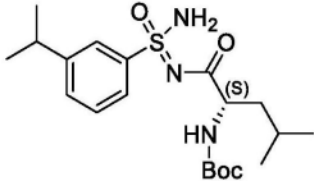
[1288]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.14		LCMS ESI (m/z): 424.2 (M+1)
	Int-A-4.14-Fr-1	Int-A-3.1 4	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.14-Fr-2		流动相: 庚 烷 _IPA-ACN(7 0-30)_92:8
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 10.23 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 18.22 min

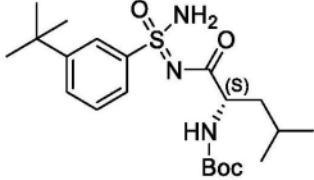
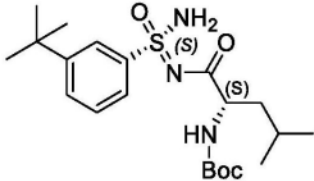
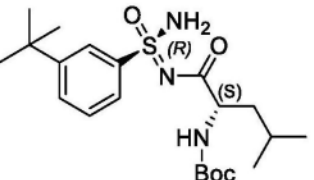
[1289]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.15	Int-A-3.15	LCMS ESI (m/z): 400.3 (M+1)
	Int-A-4.15-Fr-1		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.15-Fr-2		流动相: 庚 烷 _IPA-ACN(7 0-30)_85:15
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 9.01 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 11.35 min

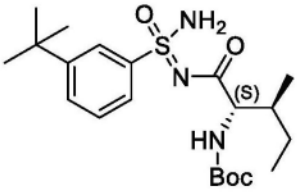
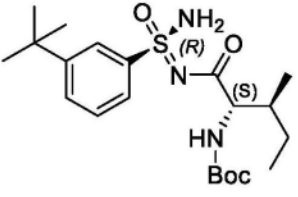
[1290]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.16		LCMS ESI (m/z): 434.3 (M+Na) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.16-Fr-1	Int-A-3.1 6	流动相: 庚 烷 _IPA-MeOH (70-30)_85:1 5
	Int-A-4.16-Fr-2		异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 7.88 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 11.90 min

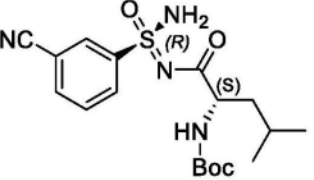
[1291]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.17		LCMS ESI (m/z): 426.4 (M+1) 手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
	Int-A-4.17-Fr-1	Int-A-3.1 7	流动相: 庚烷 _IPA-ACN(7 0-30)_75:25
	Int-A-4.17-Fr-2		异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 5.95 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 7.91 min

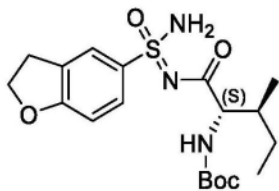
[1292]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.18	Int-A-3.1 8	LCMS ESI (m/z): 426.5 (M+1)
	Int-A-4.18-Fr-1		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.18-Fr-2		流动相: 庚 烷 _IPA-ACN(7 0-30)_85:15
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 5.33 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 7.28 min

[1293]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.19	Int-A-3.1 9	LCMS ESI (m/z): 417.3 (M+Na)
	Int-A-4.19-Fr-1		手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
	Int-A-4.19-Fr-2		流动相: 己烷 _IPA-ACN(70-30)_75:25
	Int-A-4.21	Int-A-3.2 1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 7.37 min
	Int-A-4.21-Fr-1		异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 13.84 min
	Int-A-4.21-Fr-2		LCMS ESI (m/z): 412.6 (M+1)

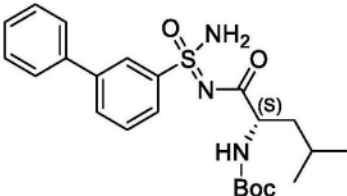
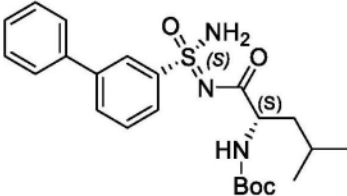
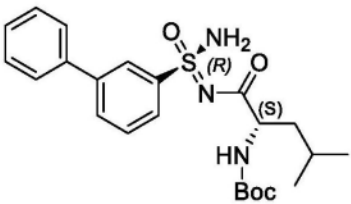
[1294]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.22	Int-A-3.2 2	LCMS ESI (m/z): 412.7 (M+1) 手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
	Int-A-4.22-Fr -1		流动相: 庚 烷
	Int-A-4.22-Fr -2		_IPA-ACN(7 0-30)_70:30 异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 13.25 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 18.51 min

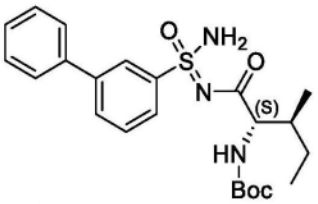
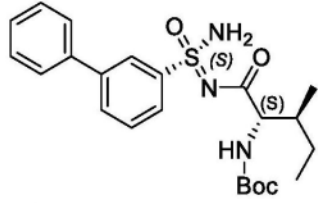
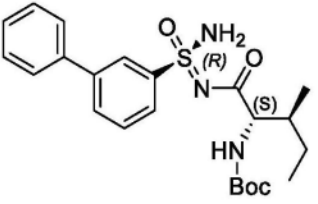
[1295]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.23	Int-A-3.2 3	LCMS ESI (m/z): 448.3 & 450.3 (M+1)
	Int-A-4.23-Fr-1		手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
	Int-A-4.23-Fr-2		流动相: 庚烷 IPA-ACN(70-30)_60:40 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 5.03 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 9.11 min

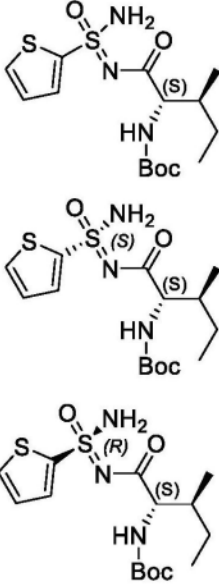
[1296]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.24	Int-A-3.2 4	LCMS ESI (m/z): 346.2 (M+1-Boc) 手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
	Int-A-4.24-Fr -1		流动相: 庚 烷 _IPA-ACN(7 0-30)_90:10
	Int-A-4.24-Fr -2		异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 8.36 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 13.05 min

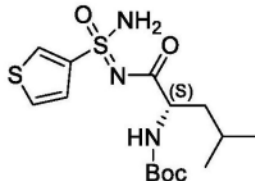
[1297]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.25	Int-A-3.25	LCMS ESI (m/z): 346.2 (M+1-Boc)
	Int-A-4.25-Fr-1		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOSE_SC
	Int-A-4.25-Fr-2		流动相: 含 0.1% DEA 的庚烷 _IPA-ACN(7 0-30)_85:15
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 8.27 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 10.36 min

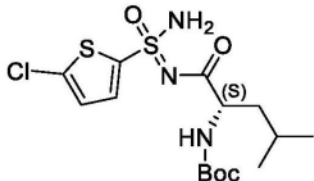
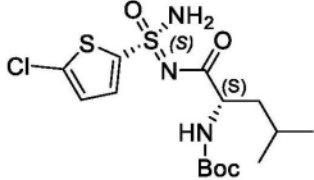
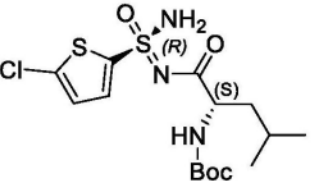
[1298]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.26	Int-A-3.2 6	LCMS ESI (m/z): 398.2 (M+Na)
	Int-A-4.26-Fr-1		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.26-Fr-2		流动相: 含 0.05% TFA 的庚烷 _IPA-MeOH (70-30)_85:1 5
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 8.64 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 12.76 min

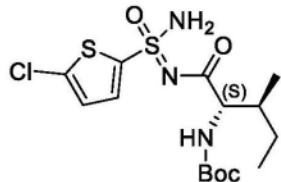
[1299]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.27		LCMS ESI (m/z): 398.1 (M+Na)
	Int-A-4.27-Fr-1	Int-A-3.2 7	手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
	Int-A-4.27-Fr-2		流动相: 含 0.1% DEA 的庚烷 IPA-ACN(7 0-30)_85:15
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 20.36 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 31.01 min

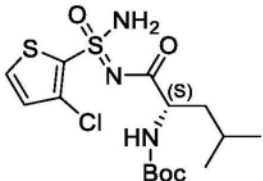
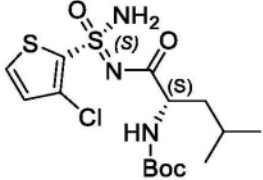
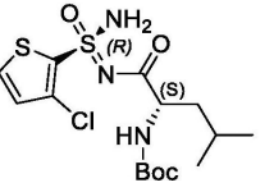
[1300]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.28		LCMS ESI (m/z): 309.96 (M+1-Boc)
	Int-A-4.28-Fr-1	Int-A-3.2 8	手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
	Int-A-4.28-Fr-2		流动相: 含 0.05% TFA 的庚烷 _IPA-ACN(7 0-30)_90:10
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 12.68 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 14.97 min

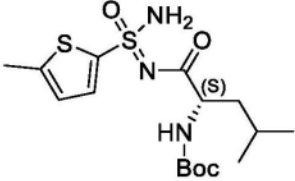
[1301]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.29		LCMS ESI (m/z): 309.9 (M+H-Boc), 432.2 (M+ Na)
	Int-A-4.29-Fr -1	Int-A-3.2 9	手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG
	Int-A-4.29-Fr -2		流动相: 庚 烷 _IPA-ACN(7 0-30)_90:10
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 22.81 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 33.01 min

[1302]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.30	Int-A-3.30	LCMS ESI (m/z): 432.1 (M+Na)
	Int-A-4.30-Fr-1		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.30-Fr-2		流动相: 庚烷 IPA-ACN(70-30)_85:15
			异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 6.80 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 9.33 min

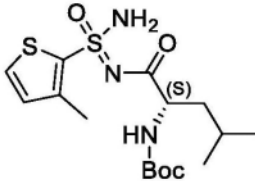
[1303]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.31		LCMS ESI (m/z): 412.0(M+Na) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.31-Fr-1	Int-A-3.3 1	流动相: 庚 烷 _IPA-MeOH (70-30)_85:1 5
	Int-A-4.31-Fr-2		异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 11.57 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 15.24 min

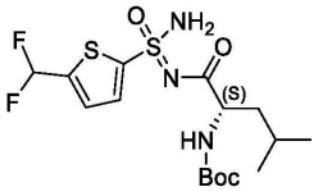
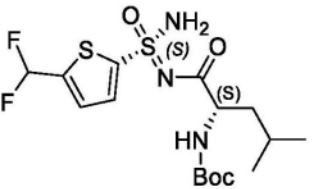
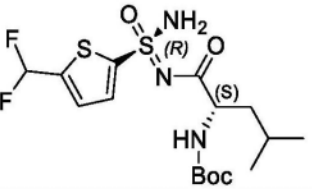
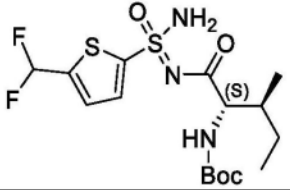
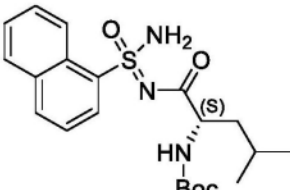
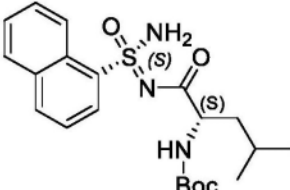
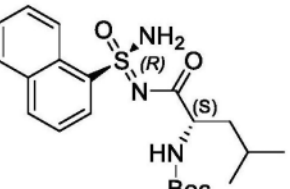
[1304]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.32	Int-A-3.3 2	LCMS ESI (m/z): 412.1 (M+Na) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.32-Fr -1		流动相: 庚 烷 _IPA-ACN(7 0-30)_92:8
	Int-A-4.32-Fr -2		异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 13.80 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 25.79 min

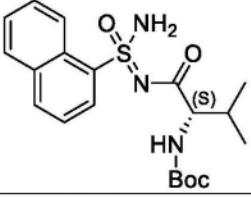
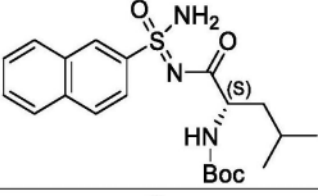
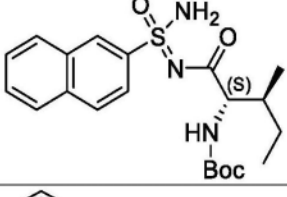
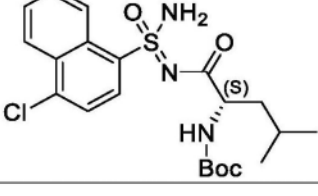
[1305]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.33		LCMS ESI (m/z): 412.4 (M+1) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC
	Int-A-4.33-Fr -1	Int-A-3.3 3	流动相: 庚 烷 _IPA-ACN(7 0-30)_90:10
	Int-A-4.33-Fr -2		异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 9.03 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 19.62 min
	Int-A-4.34		LCMS ESI (m/z): 426.5(M+1) 手性制备型 HPLC: CHIRALPA K IG SFC
	Int-A-4.34-Fr -1	Int-A-3.3 4	流动相: 庚 烷 _IPA-ACN (70-30)
	Int-A-4.34-Fr -2		

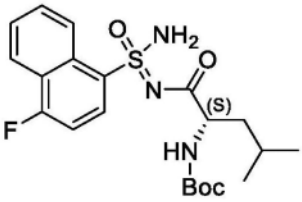
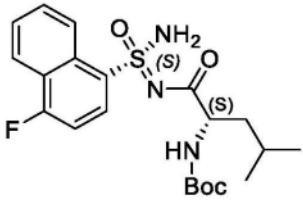
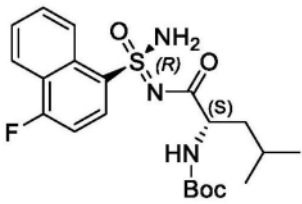
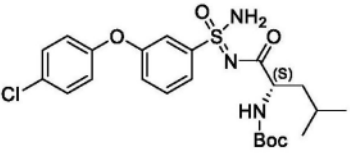
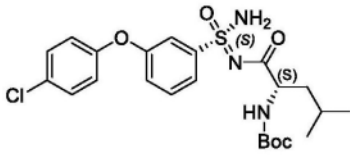
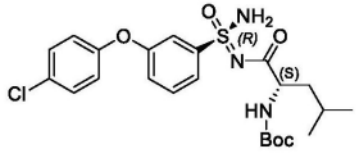
[1306]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
  			_92:8 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 18.37 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 21.06 min
	Int-A-4.35	Int-A-3.3 5	LCMS ESI (m/z): 326.0 (M+H-Boc)
  	Int-A-4.36 Int-A-4.36-Fr-1 Int-A-4.36-Fr-2	Int-A-3.3 6	LCMS ESI (m/z): 442.1 (M+1) 手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG 流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-30)_90:10 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 9.30

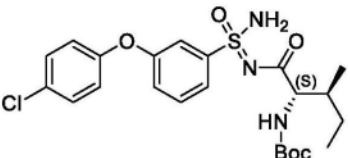
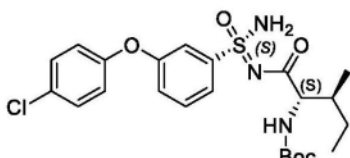
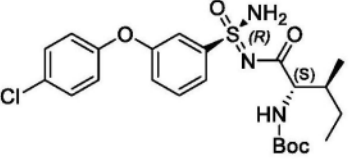
[1307]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 21.62 min
	Int-A-4.37	Int-A-3.3 ₇	LCMS ESI (m/z): 428.1 (M+Na)
	Int-A-4.38	Int-A-3.3 ₈	LCMS ESI (m/z): 442.2 (M+Na)
	Int-A-4.39	Int-A-3.3 ₉	LCMS ESI (m/z): 442.1 (M+1)
	Int-A-4.40	Int-A-3.4 ₀	LCMS ESI (m/z): 354.1 (M+H-Boc)

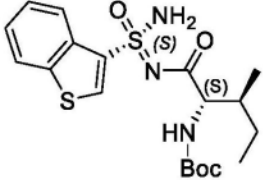
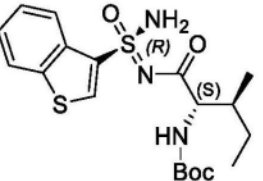
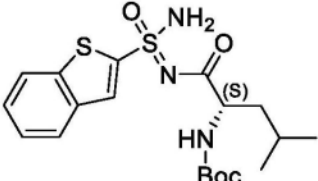
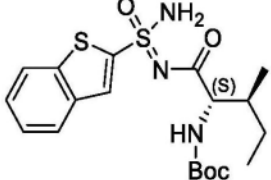
[1308]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
  	<p>Int-A-4.41</p> <p>Int-A-4.41-Fr-1</p> <p>Int-A-4.41-Fr-2</p>	Int-A-3.4 1	<p>LCMS ESI (m/z): 460.1 (M+1)</p> <p>手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG</p> <p>流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-30)_80:20</p> <p>异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 16.57 min</p> <p>异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 20.56 min</p>
  	<p>Int-A-4.42</p> <p>Int-A-4.42-Fr-1</p> <p>Int-A-4.42-Fr-2</p>	Int-A-3.4 2	<p>LCMS ESI (m/z): 496.7 (M+1)</p> <p>手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG</p> <p>流动相: 庚烷 _IPA-MeOH (70-30)_90:1</p>

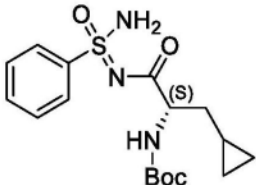
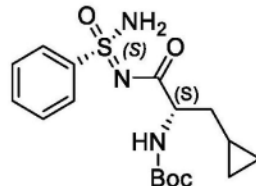
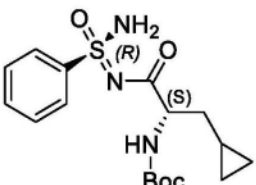
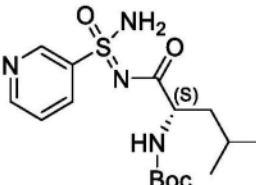
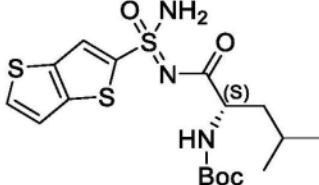
[1309]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			0 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 14.23 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 18.05 min
  	Int-A-4.43 Int-A-4.43-Fr-1 Int-A-4.43-Fr-2	Int-A-3.43	LCMS ESI (m/z): 496.2 (M+1) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC 流动相: 庚烷 _IPA-MeOH (70-30)_90:1 0 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 7.00 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 11.41 min

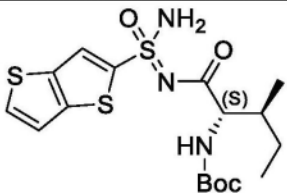
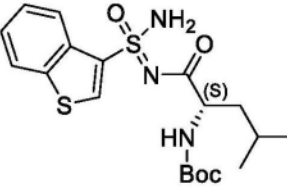
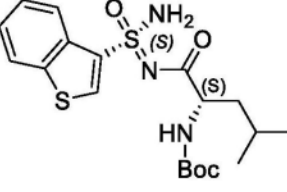
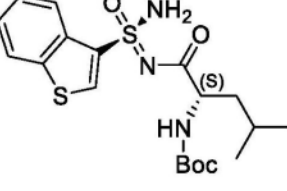
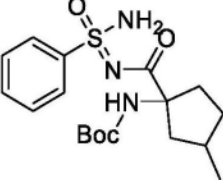
[1310]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
  	Int-A-4.44 Int-A-4.44-Fr-1 Int-A-4.44-Fr-2	Int-A-3.4 ₄	LCMS ESI (m/z): 426.30 (M+1) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC 流动相: 庚 烷 _IPA-ACN(7 0-30)_85:15 异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 14.02 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 21.17 min
	Int-A-4.45	Int-A-3.4 ₅	LCMS ESI (m/z):447.9 (M+Na)
	Int-A-4.46	Int-A-3.4 ₆	LCMS ESI (m/z):424.3 (M+1)

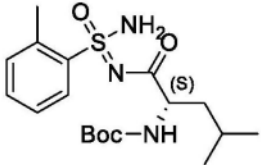
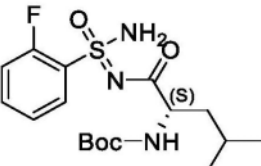
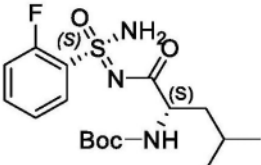
[1311]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
  	<p>Int-A-4.47</p> <p>Int-A-4.47-Fr-1</p> <p>Int-A-4.47-Fr-2</p>	Int-A-3.4 7	<p>LCMS ESI (m/z): 368.4 (M+1)</p> <p>手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOSE_SC</p> <p>流动相: 庚烷_IPA-ACN(70-30)_70:30</p> <p>异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 7.73 min</p> <p>异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 11.12 min</p>
	Int-A-4.48	Int-A-3.4 8	LCMS ESI (m/z): 271.0 (M+H-Boc)
	Int-A-4.53	Int-A-3.5 2	LCMS ESI (m/z): 432.3 (M+H)

[1312]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.54	Int-A-3.5 ₃	LCMS ESI (m/z): 432.3 (M+H)
	Int-A-4.55	Int-A-3.5 ₁	LCMS ESI (m/z): 425.51 (M+1)
	Int-A-4.55-Fr-1		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E-SC
	Int-A-4.55-Fr-2		流动相: 庚 烷 _IPA-ACN (70-30)_93:7
	Int-A-4.56	Int-A-3.5 ₄	异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 15.18 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 28.21 min
			LCMS ESI (m/z): 404.2 (M+Na)

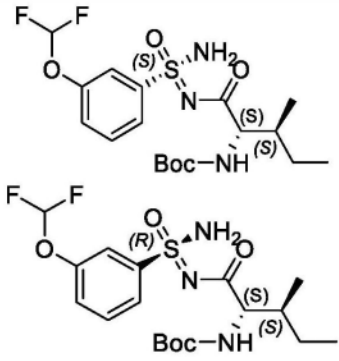
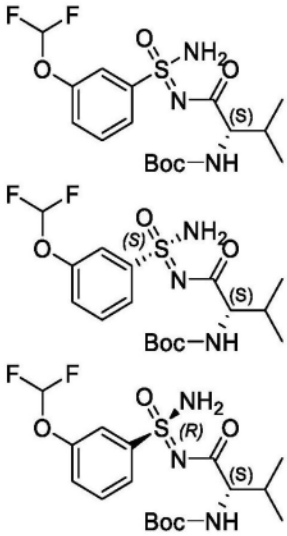
[1313]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
  	<p>Int-A-4.57</p> <p>Int-A-4.57-Fr-1</p> <p>Int-A-4.57-Fr-2</p>	Int-A-3.55	<p>LCMS ESI (m/z): 384.4 (M+H)</p> <p>手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOSE SC</p> <p>流动相: 庚烷 IPA-MeOH (70-30)_93:7</p> <p>异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 21.79 min</p> <p>异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 41.46 min</p>
  	<p>Int-A-4.58</p> <p>Int-A-4.58-Fr-1</p> <p>Int-A-4.58-Fr-2</p>	Int-A-3.56	<p>LCMS ESI (m/z): 388.4 (M+H)</p> <p>手性制备型 HPLC: CHIRALPA K IG SFC</p> <p>流动相: 庚烷 IPA-ACN (70-30)_88:1</p>

[1314]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			2 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 34.83 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 47.37 min
 	Int-A-4.59 Int-A-4.59-Fr-1 Int-A-4.59-Fr-2	Int-A-3.5 7	LCMS ESI (m/z): 436.5 (M+1) 手性制备型 HPLC: CHIRALPA K IG SFC 流动相: 正庚烷_IPA (75:25) 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 29.25 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 53.26 min
	Int-A-4.60 Int-A-4.60-Fr-1	Int-A-3.5 8	LCMS ESI (m/z): 436.60 (M+1)

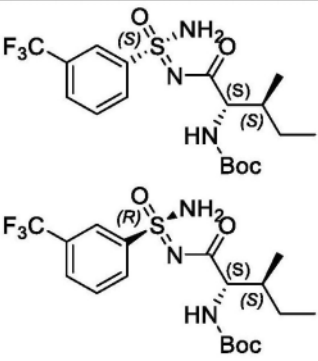
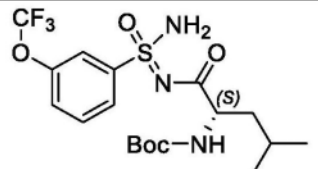
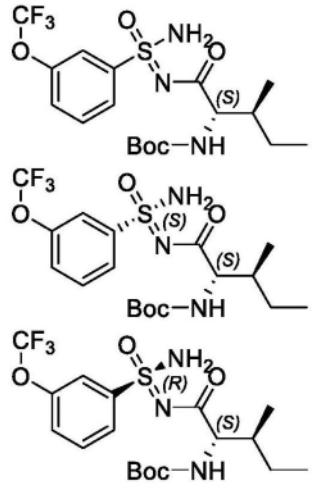
[1315]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.60-Fr-2		手性制备型 HPLC: CHIRALPA K IG SFC 流动相: 正庚烷_IPA: ACN (70:30)_90:1 0 异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 26.50 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 32.70 min
	Int-A-4.61 Int-A-4.61-Fr-1 Int-A-4.61-Fr-2	Int-A-3.59	LCMS ESI (m/z): 422.5 (M+1) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E-SC, 流动相: 庚烷 _IPA:MEOH (70:30)_94:6

[1316]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 18.95 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 29.53 min
	Int-A-4.62 Int-A-4.62-Fr-1 Int-A-4.62-Fr-2	Int-A-3.60	LCMS ESI (m/z): 438.6 (M+H) 手性制备型 HPLC: YMC-Actus Triart 流动相: 庚烷-IPA-ACN(70-30)_88:12 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 22.17 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 30.83 min
	Int-A-4.63 Int-A-4.63-Fr-1	Int-A-3.61	LCMS ESI (m/z): 438.3 (M+H) 手性制备型

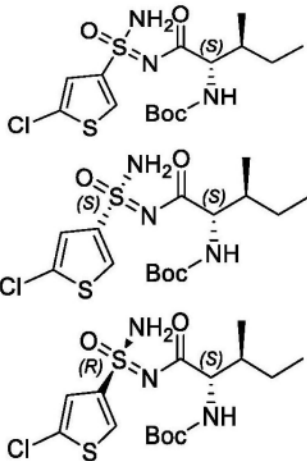
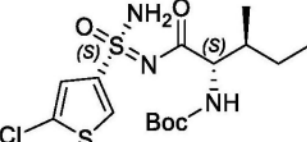
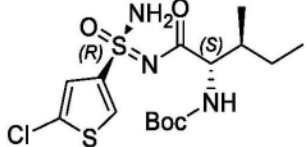
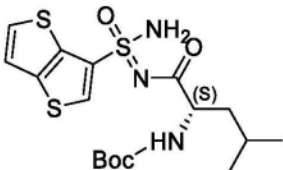
[1317]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.63-Fr-2		HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC 流动相: 庚 烷 _IPA-MeOH (70-30)_95:5 异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 10.25 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 12.55 min
	Int-A-4.64	Int-A-3.6 2	LCMS ESI (m/z): 454.4 (M+1)
	Int-A-4.65 Int-A-4.65-Fr-1 Int-A-4.65-Fr-2	Int-A-3.6 3	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC 流动相: 庚 烷 _IPA-MeOH (70-30)_96:4

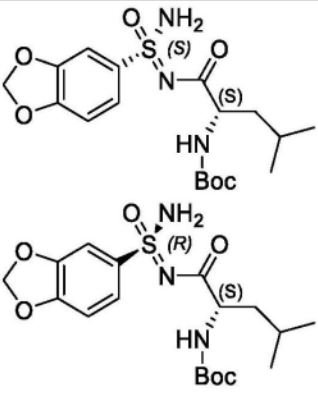
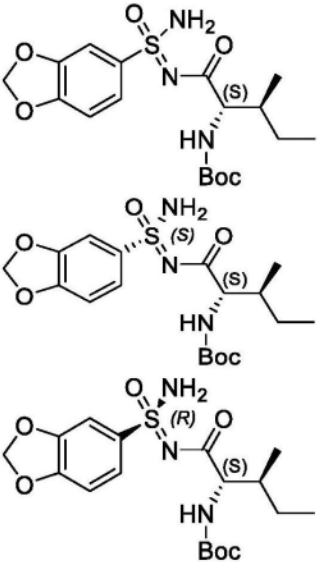
[1318]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 26.60 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 46.85 min
	Int-A-4.66 Int-A-4.66-Fr-1 Int-A-4.66-Fr-2	Int-A-3.64	LCMS ESI (m/z): 410.4 & 414.4 (M & M+2) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOSE _{E_SC} 流动相: 庚烷_IPA-85:15 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 16.70 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 30.73 min

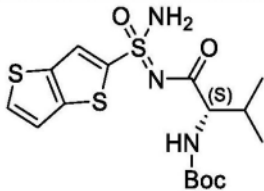
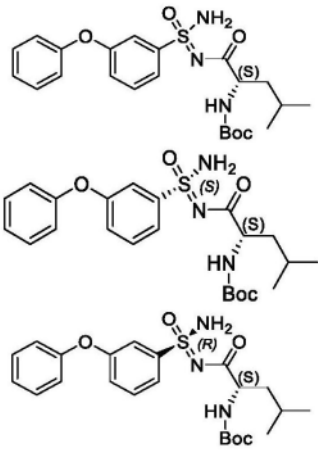
[1319]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.67		LCMS ESI (m/z): 410.4 & 412.4 (M+2)
	Int-A-4.67-Fr-1	Int-A-3.6 5	手性制备型 HPLC: CHIRALPA K IG SFC
	Int-A-4.67-Fr-2		流动相: 庚烷 IPA-ACN (70-30) 83:1 7
			异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 17.88 min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 24.72 min
	Int-A-4.68	Int-A-3.6 6	LCMS ESI (m/z): 432.4 (M+H)
	Int-A-4.69	Int-A-3.6 7	LCMS ESI (m/z): 432.4 (M+H)
	Int-A-4.70 Int-A-4.70-Fr-1	Int-A-3.6 8	LCMS ESI (m/z): 314.3 (M+H)

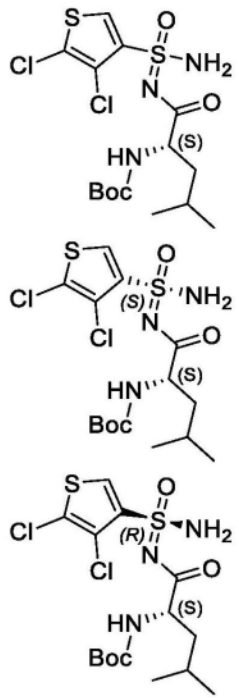
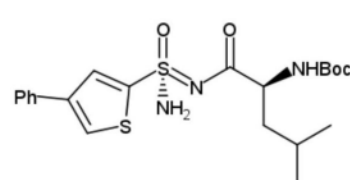
[1320]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
	Int-A-4.70-Fr-2		<p>手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOSE_SC</p> <p>流动相: 庚烷 -IPA:ACN(70:30)_93:7</p> <p>异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 27.44 min</p> <p>异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 39.56 min</p>
	<p>Int-A-4.71</p> <p>Int-A-4.71-Fr-1</p> <p>Int-A-4.71-Fr-2</p>	Int-A-3.69	<p>LCMS ESI (m/z): 414.6 (M+1)</p> <p>手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOSE_SC,</p> <p>流动相: 0.1% TFA-庚烷 _IPA: MeOH (70:30)</p>

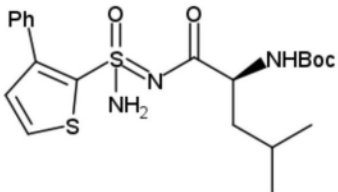
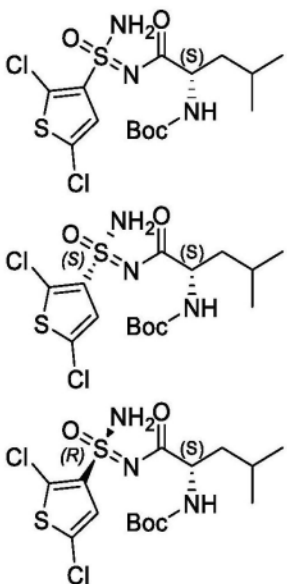
[1321]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			_85:15 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 17.18 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 30.48 min
	Int-A-4.72	Int-A-3.7 ₀	LCMS ESI (m/z): 418.2 (M+H)
	Int-A-4.73 Int-A-4.73-Fr-1 Int-A-4.73-Fr-2	Int-A-3.7 ₁	LCMS ESI (m/z): 462.6 (M+H) 手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG SFC, 流动相: 正庚烷_IPA: MeOH (70:30) _70:30 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 14.38 min 异构体-2

[1322]

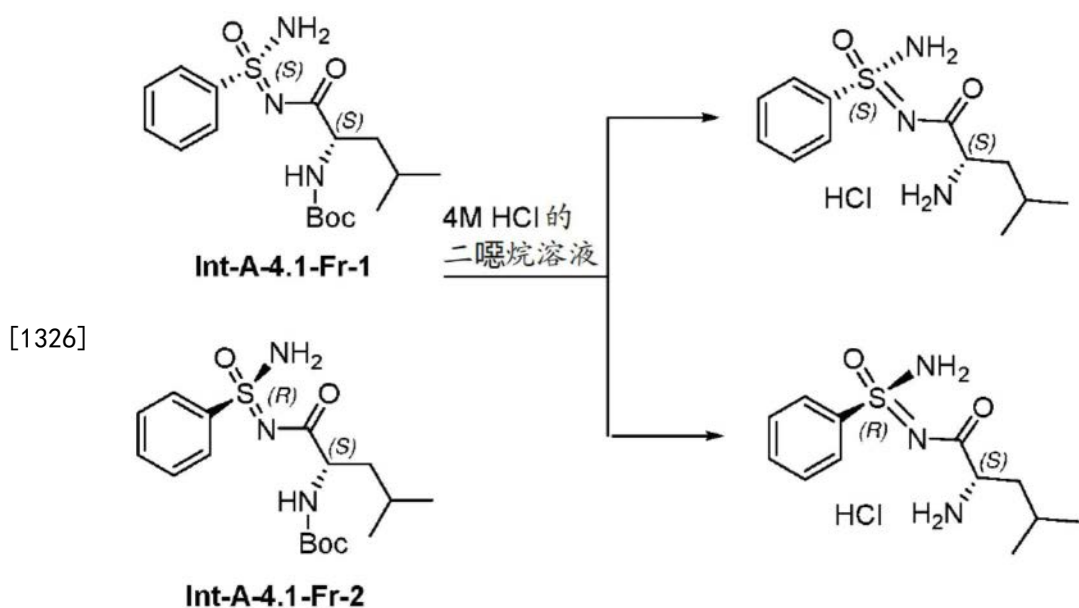
合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			(Fr-2): 滞留时间: 26.38 min
	Int-A-4.76 Int-A-4.76-Fr-1 Int-A-4.76-Fr-2	Int-A-3.7 2	LCMS ESI (m/z): 444.1 & 446.0 (M & M+2) 手性制备型 HPLC: YMC CELLULOS E_SC 流动相: 正庚烷_IPA (87:13) 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 13.19 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 29.81 min
	Int-A-4.78	Int-A-3.7 4	LCMS ESI (m/z): 452.5 (M+H) ⁺ 手性制备型 HPLC: CHIRALPA K IC 流动相: 庚

[1323]

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
			烷 -IPA-DCM(5 5-25-20) 异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 5.24 min 异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 12.73min
	Int-A-4.79	Int-A-3.7 ₅	LCMS ESI (m/z): 452.5 (M+H) ⁺
	Int-A-4.77 Int-A-4.77-Fr -1 Int-A-4.77-Fr -2	Int-A-3.7 ₃	LCMS ESI (m/z): 444.1, 446.1 (M & M+1) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALAR T CELLULOS E_SC 流动相: 庚 烷_IPA (85:15) 异构体-1 (Fr-1): 滞留 时间: 10.99

合成表 8			
结构	化合物 ID	前体	分析数据/手性分离
[1324]			min
			异构体-2 (Fr-2): 滞留 时间: 28.98 min

[1325] 合成(S)-2-氨基-N-((S)-氨基(氧代)(苯基)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐和(S)-2-氨基-N-((R)-氨基(氧代)(苯基)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐(ANASIA-003-1/2)



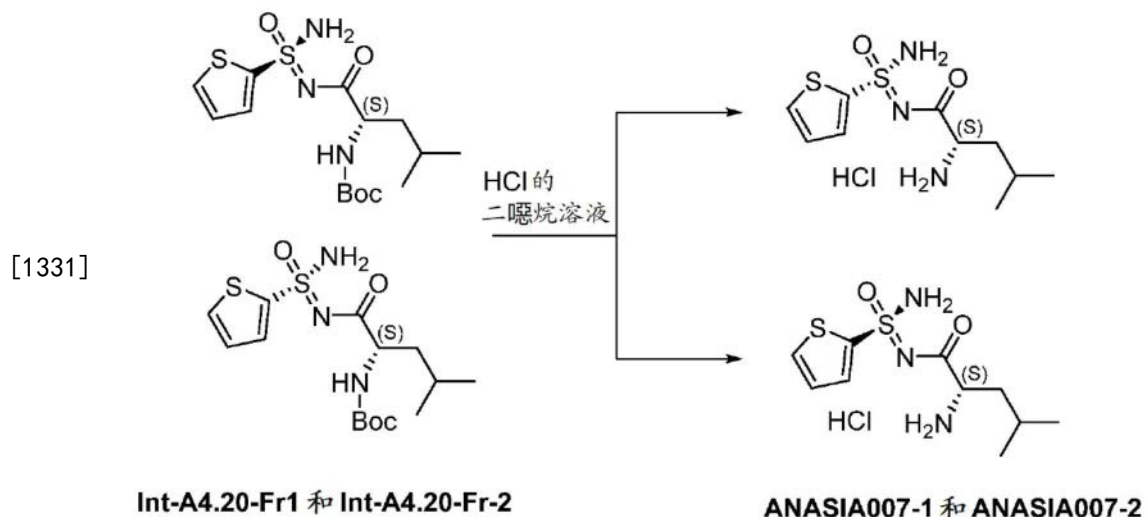
[1327] 在0℃下,向Int-A-4.1-Fr-1(异构体-1)(90mg,0.24mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL)。在室温下,将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,减压浓缩反应混合物,随后用正戊烷和乙醚研磨,得到呈盐酸盐形式的标题化合物ANASIA-003-1(59mg,91%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :7.95(brs,5H),7.91-7.81(m,2H),7.65-7.59(m,3H),3.69-3.67(m,1H);1.73-1.53(m,2H);1.44-1.38(m,1H),0.87-0.86(d,J=4.4Hz 3H),0.86-0.85(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS ESI(m/z):269.9(M+1),在210nm下纯度100%。

[1328] 在0℃下,向Int-A-4.1-Fr-2(异构体-2)(77mg,0.21mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL)。在室温下,将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,减压浓缩反应混合物。将产物用正戊烷:乙醚研磨,得到呈盐酸盐形式的标题化合物ANASIA-003-2(54mg,100%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :7.97-7.91(m,6H),7.91-7.81(m,3H),3.70-3.60(m,1H);1.73-1.65(m,2H),1.58-1.55(m,1H),0.91-0.90(d,J=6.4Hz 3H),0.89-0.87(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS ESI(m/z):270.0(M+1),在210nm下纯度

100%。

[1329] 合成(S)-2-氨基-N-((S)-氨基(氧代)(噻吩-2-基)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐和(S)-2-氨基-N-((R)-氨基(氧代)(噻吩-2-基)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐

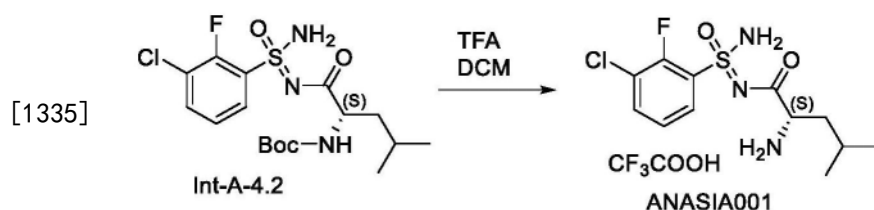
[1330] (ANASIA-007-1/2)



[1332] 在0℃下,向Int-A-4.20-Fr-1(异构体-1)(48mg,0.12mmol)于1,4-二噁烷中的溶液中添加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.65mL)。在室温下,将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,减压浓缩反应混合物,随后用正戊烷研磨。再将化合物通过制备型HPLC(柱:REPACK C₁₈,流动相:A=0.05% HCl于水中,B=ACN)纯化,得到呈盐酸盐形式的标题化合物ANASIA-007-1(16mg,45%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :8.23(brs,2H),8.16(brs,3H),7.99(dd,J=1.2Hz,1H),7.73(dd,J=1.2Hz,1H),7.19(dd,J=4.8Hz,1H),3.68(dd,J=5.6,1H),1.78-1.75(m,1H),1.65-1.60(m,1H),1.52-1.48(m,1H),0.89-0.87(两个d,6H)。LCMS ESI(m/z):276.2(M+1),在210nm下纯度:99+%。

[1333] 在0℃下,向Int-A-4.20-Fr-2(异构体-2)(40mg,0.10mmol)中的溶液中添加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.65mL)。在室温下,将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,减压浓缩反应混合物。将产物用正戊烷:乙醚研磨,得到呈盐酸盐形式的标题化合物ANASIA-007-2(18mg,51%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :8.30(brs,2H),8.04(brs,3H),8.00(dd,J=1.4Hz,1H),7.75(dd,J=1.4,Hz,1H),7.21(dd,J=3.8,1H),3.66-3.65(m,1H),1.08-1.78(m,1H),1.69-1.67(m,1H),1.60-1.57(m,1H),0.91-0.89(两个d,6H)。LCMS ESI(m/z):276.3(M+1),在210nm下纯度:99+%。

[1334] 合成(2S)-2-氨基-N-(氨基(3-氯-2-氟苯基)(氧代)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(ANASIA-001)

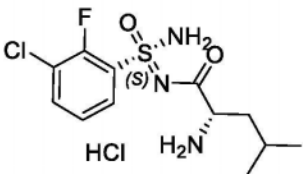
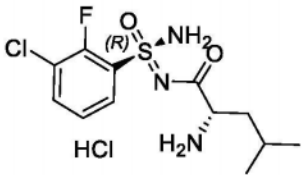
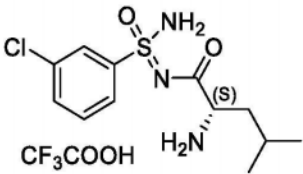


[1336] 向Int-A-4.2(50mg,0.11mmol)于DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.1mL)并

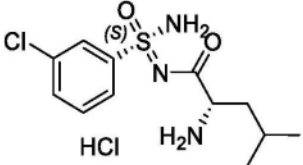
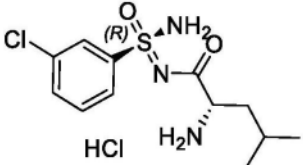
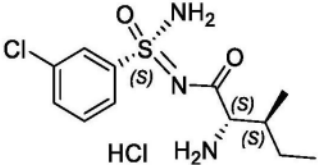
在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,减压浓缩反应混合物,随后用正戊烷和乙醚研磨,得到呈TFA盐形式的标题化合物ANASIA-001 (25mg, 65.78%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.04 (brs, 5H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 3H), 0.91-0.86 (m, 6H)。LCMS ESI (m/z): 322.1 & 324.1 (M+H); 在210nm下纯度: 94.11%。

[1337] 以下化合物是根据关于ANASIA-003和ANASIA-001所描述的程序,使用HCl或TFA制备。

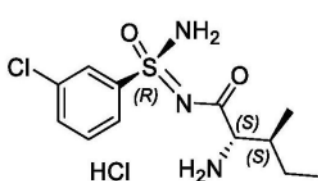
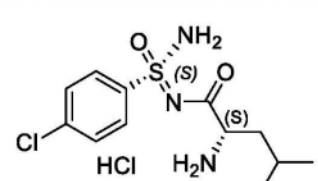
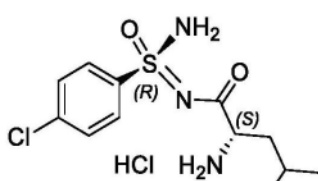
[1338]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-001-1</p>	Int-A-4.2-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.84-7.78 (m, 2H), 7.59 (brs, 5H), 7.40-7.37 (m, 1H), 3.53 (brs, 1H), 1.70-1.40 (m, 3H), 0.85 d, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 322.1 & 324.0 (M+H)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 93.73%</p>
 <p>ANASIA-001-2</p>	Int-A-4.2-Fr-2	<p>异构体-2</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.60-8.20 (m, 2H), 8.20-7.80 (m, 5H), 7.48-7.44 (m, 1H), 3.67 (brs, 1H), 1.76-1.55 (m, 3H), 0.91-0.86 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 322.2 & 324.1 (M+H)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 95.31%</p>
 <p>ANASIA-002</p>	Int-A-4.3	<p>¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.0 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.79 (dd, 1H), 2.79 (brs, 1H), 1.30 (brs, 2H), 0.99 (两个 d, 6H)。</p>

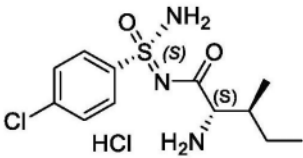
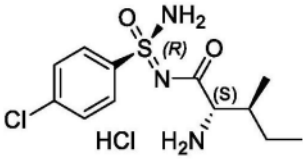
[1339]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		LCMS ESI (m/z): 304.0(M+H) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 ANASIA-002-1	Int-A-4.3-Fr-1	异构体-1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.14 (brs, 2H), 8.04 (brs, 3H), 7.92 (t, J= 3.6 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.67 (t, J= 8 Hz, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 1H), 0.87 (s, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 304.0 & 305.9 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 ANASIA-002-2	Int-A-4.3-Fr-2	异构体-2 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.16 (brs, 2H), 8.05 (brs, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.76 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.66 (t, J= 8 Hz, 1H), 3.68 (brs, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 0.9 (s, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 304.1 & 305.9 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 95.46%
	Int-A-4.50-Fr-1 Int-A-4.50-Fr-2	异构体-1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.0 (brs, 5H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d,

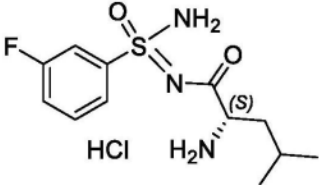
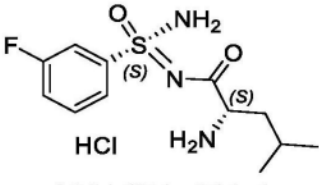
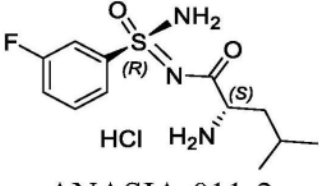
[1340]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
<p>ANASIA-033-1</p>  <p>ANASIA-033-2</p>		<p>$J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 3.63 (brs, 1H), 1.91 (brs, 1H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 302 (M-1)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 97.86%</p> <p>异构体-2</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (brs, 5H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.64 (brs, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.55 – 1.17 (m, 2H), 0.88 (两个 d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 301.8 (M-1)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 95.05%</p>
 <p>ANASIA-040-1</p>  <p>ANASIA-040-2</p>	<p>Int-A-4.4-Fr-1</p> <p>Int-A-4.4-Fr-2</p>	<p>异构体-1</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (brs, 3H), 8.00 (brs, 2H), 7.90 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.66 (brs, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.64 – 1.51 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 1H), 0.85 (两个 d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 304.0 & 306.1 (M+1)</p> <p>在 210 nm 下纯度:</p>

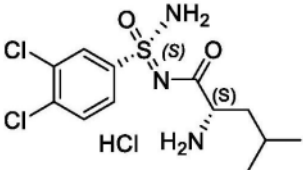
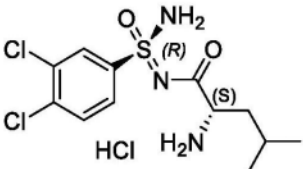
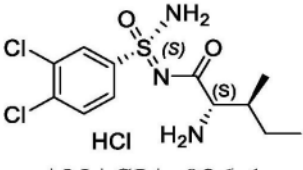
[1341]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		96.99%
		异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (brs, 2H), 7.99 (brs, 3H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.64 (brs, 1H), 1.82 – 1.50 (m, 3H), 0.97 – 0.80 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 304.0 & 306.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 97.18%
 ANASIA-035-1	Int-A-4.49-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (brs, 2H), 7.97 (brs, 3H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.60 (brs, 1H), 1.91 (brs, 1H), 1.53 – 1.38 (m, 1H), 1.34 – 1.17 (m, 1H), 0.97 – 0.80 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 304.1 & 305.9 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 97.32%
 ANASIA-035-2	Int-A-4.49-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00 (brs, 5H), 7.92 (d, 2H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.63 (brs, 1H), 1.90 (brs, 1H), 1.28 – 1.06 (m, 2H), 0.89 – 0.73 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 304.1 &

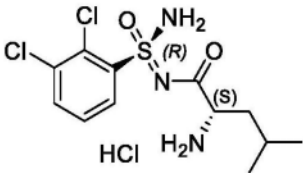
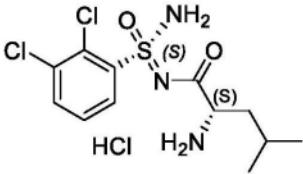
[1342]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		306.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 92.43%
 <p>ANASIA-011</p>	Int-A-4.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (brs, 2H), 8.0 (brs, 3H), 7.78 – 7.63 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 1H), 3.67 (brs, 1H), 1.77 – 1.44 (m, 3H), 0.91-0.84 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 288.1 (M+H) 在 220 nm 下纯度: 93.04%
 <p>ANASIA-011-1</p>	Int-A-4.5-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (brs, 2H), 8.02 (brs, 3H), 7.81 – 7.65 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.69 (brs, 1H), 1.80 – 1.33 (m, 3H), 0.87 (两个 d, J = 5.8 Hz, 6H). LCMS ESI (m/z): 288.1 (M+H) 在 220 nm 下纯度: 99.41%
 <p>ANASIA-011-2</p>	Int-A-4.5-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (brs, 2H), 8.04 (brs, 3H), 7.84 – 7.63 (m, 3H), 7.55 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (brs, 1H), 1.85 – 1.51 (m, 3H), 0.90 (两个 d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS ESI (m/z): 288.1 (M+H)

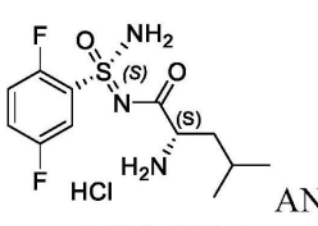
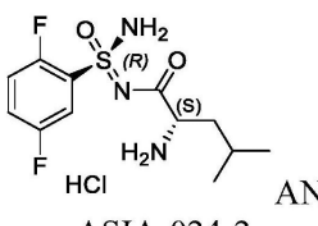
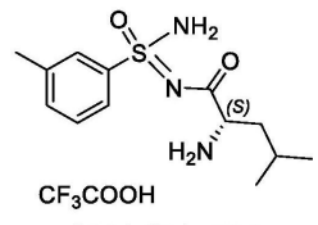
[1343]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		在 210 nm 下纯度: 99+%
 <p>ANASIA-042-1</p>	Int-A-4.6-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (brs, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (brs, 3H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (d, 1H), 3.70 (brs, 1H), 1.76 – 1.38 (m, 3H), 0.93 – 0.79 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 338.1 & 340.0 (M+1)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 93.20%</p>
 <p>ANASIA-042-2</p>	Int-A-4.6-Fr-2	<p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (brs, 2H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (brs, 3H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.67 (brs, 1H), 1.81 – 1.46 (m, 3H), 1.01 – 0.74 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 338.2 & 340.0 (M+1)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 91.84%</p>
 <p>ANASIA-036-1</p>	Int-A-4.7-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (brs, 2H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 4H), 3.71 (brs, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.24 – 1.10 (m, 2H), 0.86 – 0.74 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 338.0 &</p>
	Int-A-4.7-Fr-2	

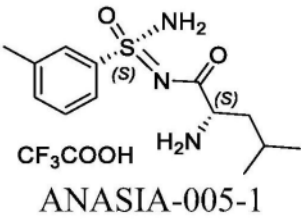
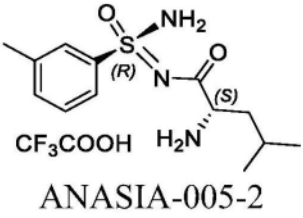
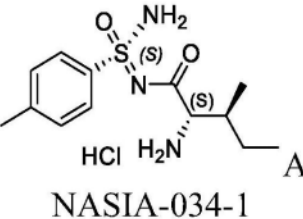
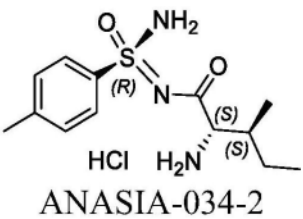
[1344]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
ANASIA-036-2		340.0 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.52% 异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (brs, 2H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 5H), 3.66 (brs, 1H), 1.90 (brs, 1H), 1.54 – 1.25 (m, 2H), 0.95 – 0.77 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 338.0 & 340.0 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.50%
 ANASIA-046-2	Int-A-4.8-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 – 7.99 (m, 6H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 1.83 – 1.48 (m, 3H), 0.93 – 0.82 (m, J = 6.3 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 338.3 & 340.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 96.97%
 ANASIA-046-1	Int-A-4.8-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 (brs, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.84 (m, 4H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 1.89 – 1.63 (m, 2H), 1.55 – 1.37 (m, 1H), 0.87 (d, J =

[1345]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		6.2 Hz, 6H) LCMS ESI (m/z): 338.3 & 340.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 97.17%
 ASIA-024-1	Int-A-4.9-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (brs, 2H), 8.08 (brs, 3H), 7.77 – 7.51 (m, 3H), 3.69 (brs, 1H), 1.84 – 1.33 (m, 3H), 0.98 – 0.74 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 306.0 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.01%
 ASIA-024-2	Int-A-4.9-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (brs, 2H), 8.07 (brs, 3H), 7.72 – 7.51 (m, 3H), 3.65 (brs, 1H), 1.79 – 1.55 (m, 3H), 0.95 – 0.74 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 306.0 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.60%
 ANASIA-005	Int-A-4.10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 (brs, 5H), 7.71 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.82 – 1.35 (m, 3H), 0.95 – 0.81 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 284.0(M+H) 在 210 nm 下纯度:

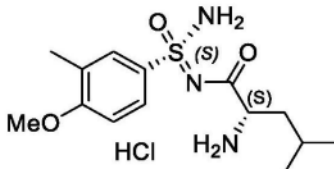
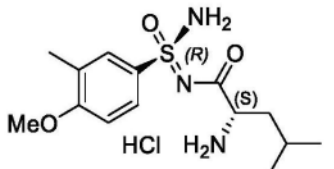
[1346]

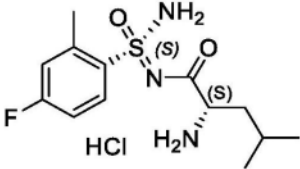
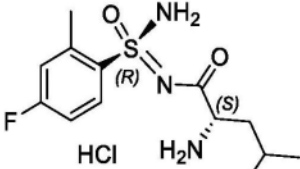
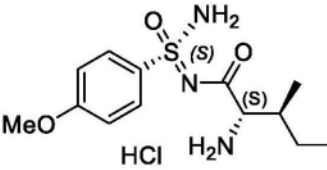
合成表 9		
结构	前体	分析数据
		93.42%
 <p>ANASIA-005-1</p>	Int-A-4.10-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.93 (brs, 5H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 3.74 – 3.61 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.84 – 1.49 (m, 3H), 1.01 – 0.78 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 284.1 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 96.72%
 <p>ANASIA-005-2</p>	Int-A-4.10-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 – 7.82 (m, 5H), 7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 3.79 – 3.58 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 284.1 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 <p>NASIA-034-1</p>	Int-A-4.11-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.87 (s, 5H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.62 (brs, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.90 (brs, 1H), 1.27 – 1.10 (m, 2H), 0.93 – 0.71 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 284.0 (M+1) 在 210 nm 下纯度:
 <p>ANASIA-034-2</p>	Int-A-4.11-Fr-2	

[1347]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		97.97%
		异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.93 (brs, 3H), 7.89 (brs, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.53 – 1.41 (m, J = 7.2 Hz, 1H), 1.32 – 1.20 (m, 1H), 0.96 – 0.80 (m, J = 7.1 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 284.0 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.81%
 NASIA-021-1	Int-A-4.12-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01 (brs, 3H), 7.89 (brs, 2H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 0.94 – 0.80 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 284.0(M+1) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 ANASIA-021-2	Int-A-4.12-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.02 (brs, 3H), 7.90 (s, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.59 (brs, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.82 –

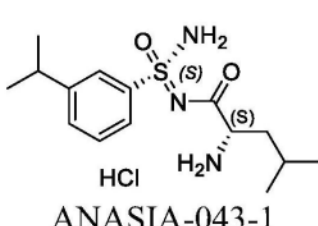
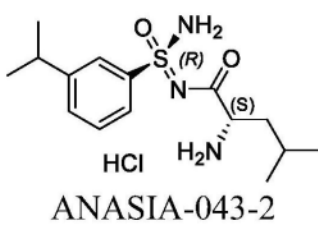
[1348]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		1.48 (m, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 284.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.64%
 ANASIA-022-1	Int-A-4.13-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (brs, 3H), 7.78 (brs, 2H), 7.73 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (brs, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H), 1.49 – 1.38 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 314.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 97.54%
 ANASIA-022-2	Int-A-4.13-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 (brs, 3H), 7.79 (brs, 2H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (brs, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.83 – 1.46 (m, 3H), 0.89 (d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 314.2 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 96.60%

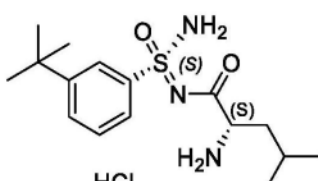
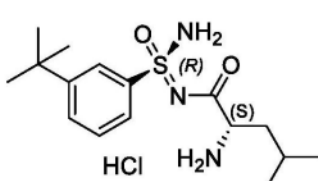
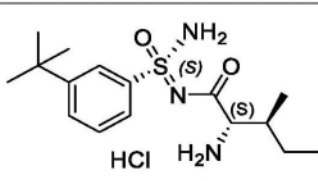
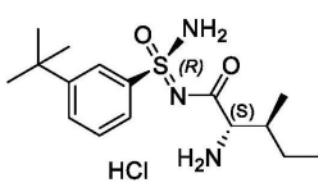
合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-027-1</p>	Int-A-4.14-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 2H), 8.02 (brs, 4H), 7.43 – 7.21 (m, 2H), 3.66 (brs, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.87 – 1.33 (m, 3H), 0.92 – 0.76 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 302.6 (M+1)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 99.74%</p>
 <p>ANASIA-027-2</p>	Int-A-4.14-Fr-2	<p>异构体-2</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 – 7.92 (m, 6H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 3.66 (brs, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.84 – 1.51 (m, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 302.6 (M+1)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 90.02%</p>
 <p>ANASIA-055-1</p>	Int-A-4.15-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95-7.80 (m, 7H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (brs, 1H), 1.90 (brs, 1H), 1.33 – 1.05 (m, 2H), 0.96 – 0.70 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 300.4 (M+1)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 95.61%</p>
 <p>ANASIA-055-2</p>	Int-A-4.15-Fr-2	<p>异构体-2</p>

[1349]

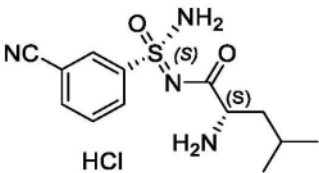
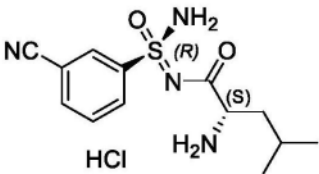
[1350]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 – 7.75 (m, 7H), 7.12 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 1.91 (brs, 1H), 1.55 – 1.40 (m, 1H), 1.35 – 1.19 (m, 1H), 0.99 – 0.81 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 300.2 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 98.30%
 <p>ANASIA-043-1</p>	Int-A-4.16-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (brs, 3H), 7.89 (brs, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 3.69 (brs, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 1.79 – 1.53 (m, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.92 – 0.81 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 312.2 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.56%
 <p>ANASIA-043-2</p>	Int-A-4.16-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 – 7.90 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 7.68-7.78 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 3.66 (brs, 1H), 3.00 (hept, 1H), 1.83 – 1.49 (m, 3H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.95 – 0.81 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 312.2

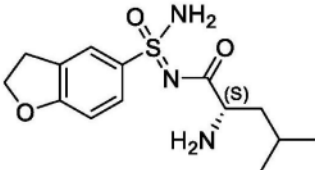
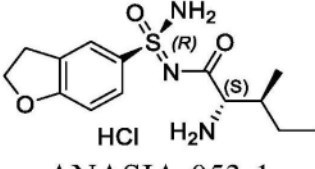
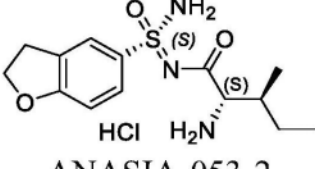
[1351]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		(M+1) 在 210 nm 下纯度: 97.93%
 <p>ANASIA-049-1</p>	Int-A-4.17-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 – 7.83 (m, 6H), 7.65–7.75 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.68 (brs, 1H), 1.79 – 1.54 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 0.94 – 0.73 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 326.5 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.58%
 <p>ANASIA-049-2</p>	Int-A-4.17-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 – 7.89 (m, 6H), 7.80 – 7.65 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.61 (brs, 1H), 1.82 – 1.49 (m, 3H), 1.30 (s, 9H), 0.97 – 0.74 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 326.4 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.41%
 <p>ANASIA-056-1</p>	Int-A-4.18-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00 – 7.80 (m, 6H), 7.79 – 7.65 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.63 (brs, 1H), 1.85 (brs, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.24 – 1.01 (m, 2H), 0.88 – 0.67 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 326.4 (M+1)
 <p>ANASIA-056-2</p>	Int-A-4.18-Fr-2	

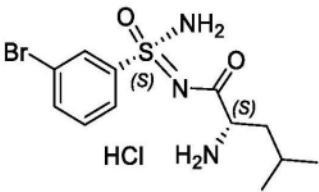
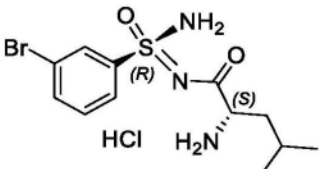
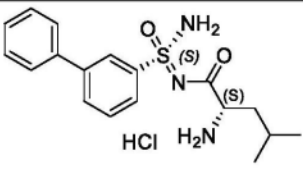
[1352]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
ANASIA-056-2		在 210 nm 下纯度： 97.93% 异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 – 7.87 (m, 6H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.58 (brs, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.23 – 1.05 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 326.4 (M+1) 在 210 nm 下纯度：99+%
 ANASIA-041-1	Int-A-4.19-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 – 8.18 (m, 3H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (brs, 3H), 7.86 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.69 (brs, 1H), 1.79 – 1.35 (m, 3H), 0.92 – 0.79 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 295.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度：92.28% 异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 3H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (brs, 3H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (brs, 1H),
 ANASIA-041-2	Int-A-4.19-Fr-2	

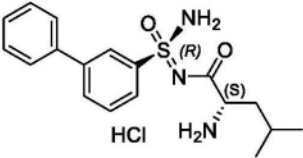
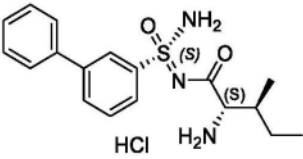
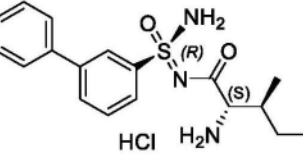
[1353]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		1.84 – 1.46 (m, 3H), 0.97 – 0.79 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 295.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 93.51%
 <p>ANASIA-048</p>	Int-A-4.21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.05 (brs, 4H), 4.64 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.32 – 3.17 (m, 3H), 1.77 – 1.15 (m, 3H), 0.95 – 0.77 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 312.5 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 96.10%
 <p>ANASIA-053-1</p>	Int-A-4.22-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 (brs, 3H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (t, 2H), 3.65 (brs, 1H), 3.19 (t, 2H), 1.87 (brs, 1H), 1.24 – 1.05 (m, 2H), 0.86 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 312.3 (M+1)
 <p>ANASIA-053-2</p>	Int-A-4.22-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.80 – 7.72 (m, 6H), 7.66 (d, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.63 (t, 2H), 3.61 (brs,

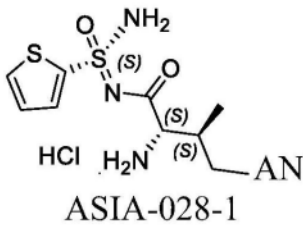
[1354]

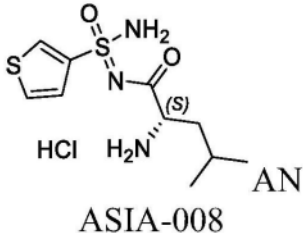
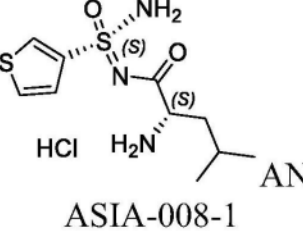
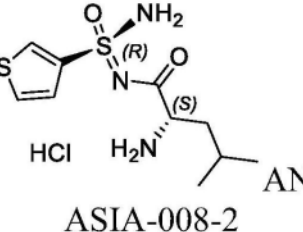
合成表 9		
结构	前体	分析数据
		1H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 1.92 (brs, 1H), 1.24 – 1.05 (m, 2H), 0.91 – 0.73 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 312.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 ANASIA-044-1	Int-A-4.23-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 – 7.93 (m, 6H), 7.91 – 7.83 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 1.77 – 1.34 (m, 3H), 0.95 – 0.77 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 348.2 & 350.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 93.21%
 ANASIA-044-2	Int-A-4.23-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 – 7.94 (m, 6H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.68 (brs, 1H), 1.82 – 1.48 (m, 3H), 0.98 – 0.77 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 348.2 & 350.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 90.41%
 ANASIA-018-1	Int-A-4.24-Fr-1 Int-A-4.24-Fr-2	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 – 7.93 (m, 6H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (t, J =

[1355]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-018-2</p>		<p>7.5 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.70 (brs, 1H), 1.81 – 1.58 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 1H), 0.84 (d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 346.2 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.12%</p> <p>异构体-2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 5H), 7.80-7.95 (m, 2H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.66 (brs, 1H), 1.86 – 1.50 (m, 3H), 0.88 (dd, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 346.2 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 98.15%</p>
 <p>ANASIA-032-1</p>	Int-A-4.25-Fr-1	<p>异构体-1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.85 (m, 7H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 3.67 (brs, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 1H), 1.25 – 1.07 (m, 2H), 0.79 – 0.66 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 346.2 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99+%</p>
 <p>ANASIA-032-2</p>	Int-A-4.25-Fr-2	

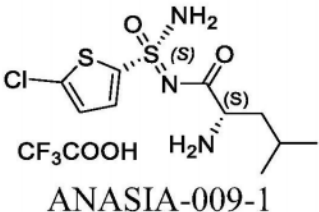
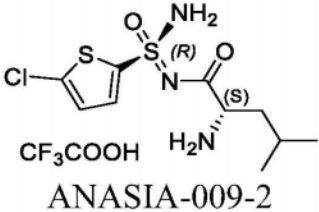
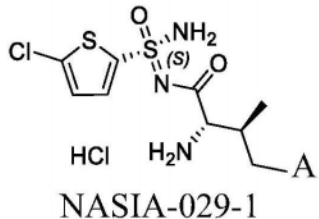
[1356]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.00 – 7.87 (m, 5H), 7.77 – 7.66 (m, 3H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.64 (brs, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.36 – 1.21 (m, 1H), 1.01 – 0.76 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 346.0(M+1) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 <p>ASIA-028-1</p>	Int-A-4.26-Fr-1 Int-A-4.26-Fr-2	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 (brs, 3H), 7.98 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.94 (brs, 2H), 7.72 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 3.64 (brs, 1H), 1.88 (brs, 1H), 1.42 – 1.14 (m, 2H), 0.88 – 0.73 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 275.9 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99+% 异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29 (brs, 2H), 8.00 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (brs, 3H), 7.74 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 3.65 (brs, 1H), 1.93 (brs, 1H), 1.57 – 1.41 (m, 1H), 1.38 – 1.19 (m, 1H), 0.89 (两个 d, 7.2 Hz,

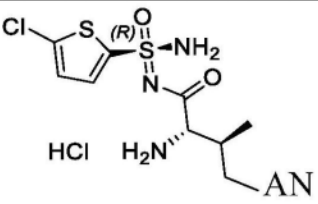
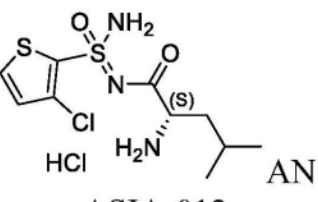
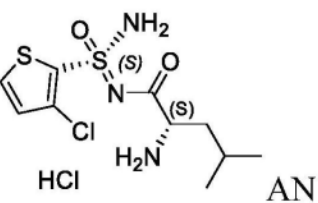
合成表 9		
结构	前体	分析数据
		6H)。 LCMS ESI (m/z): 276.0(M+1) 在 240 nm 下纯度: 99+%
 <p>ASIA-008</p>	Int-A-4.27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 – 8.29 (m, 1H), 8.19 – 7.87 (m, 5H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 1.81 – 1.39 (m, 3H), 0.99 – 0.78 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z):276.0(M+H) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 <p>ASIA-008-1</p>	Int-A-4.27-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.08 (brs, 3H), 8.00 (brs, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 1H), 0.87 (d, J = 4.3 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z):276.0 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 <p>ASIA-008-2</p>	Int-A-4.27-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 5H), 7.75 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 1H), 1.87 – 1.48 (m, 3H), 0.90 (两个 d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 276.1

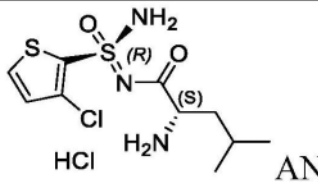
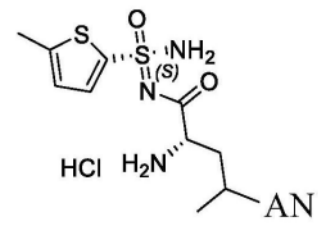
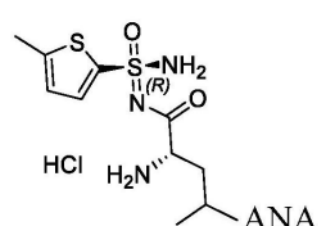
[1357]

[1358]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		(M+H) 在 210 nm 下纯度: 99.43%
 <p>ANASIA-009-1</p>	Int-A-4.28-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (brs, 2H), 8.21 (brs, 3H), 7.63 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1.87 – 1.52 (m, 3H), 0.88 (两个 d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.0 & 312.0(M+H) 在 210 nm 下纯度: 98.29%
 <p>ANASIA-009-2</p>	Int-A-4.28-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (brs, 2H), 8.22 (brs, 3H), 7.62 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 1.81 – 1.45 (m, 3H), 0.86 (两个 d, J = 6.4, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.0 & 312.0(M+H) 在 210 nm 下纯度: 98.32%
 <p>NASIA-029-1</p>	Int-A-4.29-Fr-1 Int-A-4.29-Fr-2	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.04 (brs, 5H), 7.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.55 – 1.19 (m, 2H), 1.01 – 0.82 (m, 6H)。

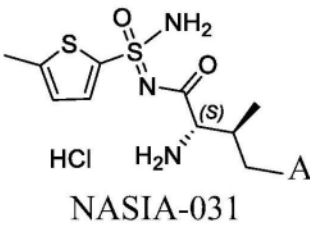
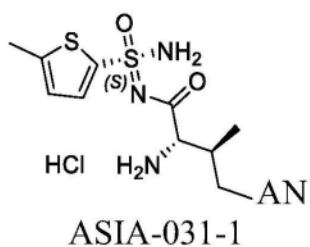
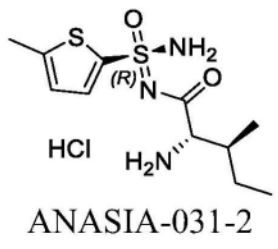
[1359]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>ASIA-029-2</p>		<p>LCMS ESI (m/z): 310.1 & 312.0(M+H) 在 220 nm 下纯度: 97.34%</p> <p>异构体-2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (brs, 2H), 8.00 (brs, 3H), 7.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.41 – 1.07 (m, 2H), 0.95 – 0.74 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.1 & 312.1 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 98.94%</p>
 <p>ASIA-012</p>	Int-A-4.30	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (brs, 2H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (brs, 3H), 7.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.74 (brs, 1H), 1.85 – 1.37 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.0 & 312.0 (M+H) 在 220 nm 下纯度: 98.36%</p>
 <p>ASIA-012-1</p>	Int-A-4.30-Fr-1 Int-A-4.30-Fr-2	<p>异构体-1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (brs, 3H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (brs, 2H), 7.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 1.87 – 1.44 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.4</p>

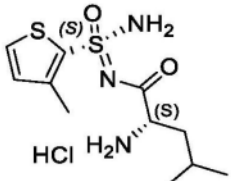
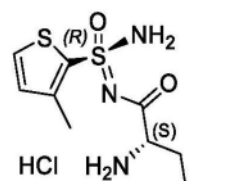
合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>ASIA-012-2</p>		<p>Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.0 & 312.1 (M+H) 在 220 nm 下纯度: 99+%</p> <p>异构体-2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (brs, 3H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (brs, 2H), 7.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 0.93 (两个 d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.0 & 312.1 (M+H) 在 220 nm 下纯度: 99+%</p>
 <p>ASIA-014-1</p>	Int-A-4.31-Fr-1	<p>异构体-1 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.2 (brs, 2H), 8.06 (brs, 3H), 7.55 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 4 Hz, 1H), 3.66 (brs, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 0.89 (d, J= 6.4 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 290.0(M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.74%</p>
 <p>SIA-014-2</p>	Int-A-4.31-Fr-2	<p>异构体-2 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.2 (bs, 2H), 8.05 (brs, 3H), 7.56 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J= 4 Hz, 1H), 3.65 (brs, 1H),</p>

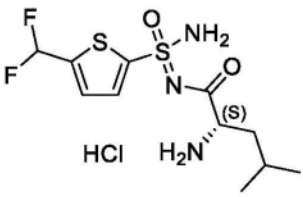
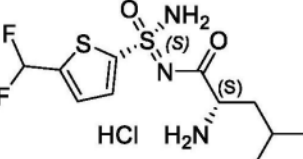
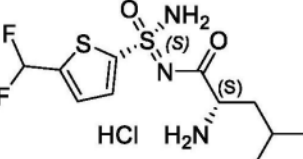
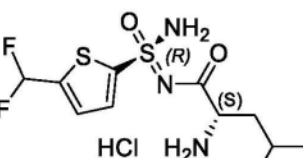
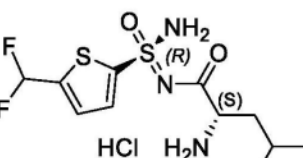
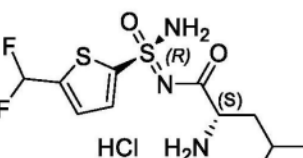
[1360]

[1361]

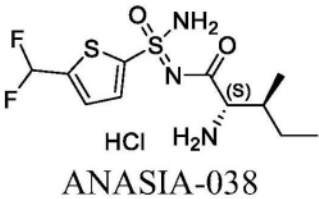
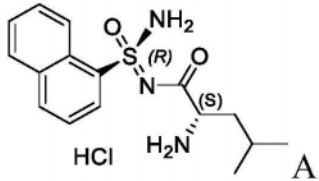
合成表 9		
结构	前体	分析数据
		2.5 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 1H), 0.91 (两个 d, J= 6.4 Hz, 6H)。LCMS ESI (m/z): 290.0 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 <p>NASIA-031</p>	Int-A-4.32	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.21 (m, 2H), 8.10-7.80 (m, 3H), 7.54 (dd, J= 3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.91 (brs, 1H), 1.49-1.17 (m, 2H), 0.93-0.83 (m, 6H)。LCMS ESI (m/z): 290.01 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 95.64%
 <p>ASIA-031-1</p>	Int-A-4.32-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (brs, 5H), 7.57 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.7, 1H), 3.66 (brs, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.03 – 1.89 (m, 1H), 1.60 – 1.17 (m, 2H), 1.03 – 0.80 (m, 6H)。LCMS ESI (m/z): 290.0(M+1) 在 210 nm 下纯度: 96.40%
 <p>ANASIA-031-2</p>	Int-A-4.32-Fr-2	异构体-2 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.2 (brs, 2H), 7.97 (brs, 3H), 7.55 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=3.6 Hz, 1H),

[1362]

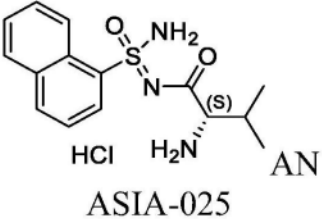
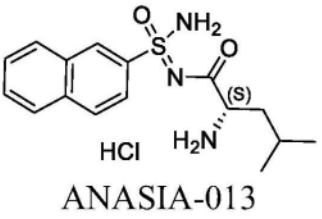
合成表 9		
结构	前体	分析数据
		3.66-3.64 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.24-1.28 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 290.0(M+1) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 ANASIA-015-1	Int-A-4.33-Fr-1	异构体-1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.2 (brs, 2H), 8.02 (brs, 3H), 7.83 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 3.67 (brs, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 0.88 (d, J= 6.8 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 290.0(M+1) 在 210 nm 下纯度: 96.56%
 ANASIA-015-2	Int-A-4.33-Fr-2	异构体-2 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.2 (s, 2H), 8.0 (brs, 3H), 7.84 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 3.67 (bs, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1H), 0.90 (两个 d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 290.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 98.69%

合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-017</p>		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (s, 5H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 1.84 – 1.40 (m, 3H), 0.98 – 0.76 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 326.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 <p>Int-A-4.34</p>		异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51(s, 2H), 8.08 (bs, 3H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.41(t, J=54.8 Hz, 1H), 3.72(s, 1H), 1.78 – 1.74 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.52-1.47(m, 1H), 0.89-0.86 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 326.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 99.0%
 <p>Int-A-4.34-Fr-1</p>		
 <p>Int-A-4.34-Fr-2</p>		
 <p>ANASIA-017-1</p>		
 <p>ANASIA-017-2</p>		异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51(bs, 2H), 8.04 (bs, 3H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.40(t, J=54.8 Hz, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 1.79 – 1.78 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.61-1.57(m, 1H), 0.93-0.89 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 326.4 (M+H)

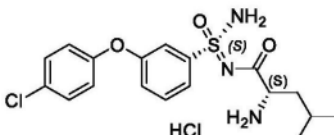
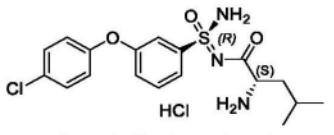
[1364]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		在 210 nm 下纯度: 100.0%
 <p>ANASIA-038</p>	<p>Int-A-4.35-Fr-1</p> <p>Int-A-4.35-Fr-2</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (brs, 2H), 8.05 (brs, 3H), 7.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 54.7 Hz, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.54 – 1.20 (m, 2H), 0.96 – 0.67 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 326.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 94.81%</p>
 <p>NASIA-016</p>	Int-A-4.36	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 – 8.59 (m, 1H), 8.40-8.20 (m, 3H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.0-7.80 (m, 3H), 7.76 – 7.63 (m, 3H), 3.76 – 3.63 (m, 1H), 1.81 – 1.36 (m, 3H), 0.88 – 0.78 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 320.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 96.14%</p>
 <p>NASIA-016-1</p> 	<p>Int-A-4.36-Fr-1</p> <p>Int-A-4.36-Fr-2</p>	<p>异构体-1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.38 – 8.23 (m, 4H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.90 bs, 3H), 7.76 – 7.64 (m, 3H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 1.76 – 1.56 (m, 2H), 1.31 – 1.18 (m, 1H), 0.84 (两个 d, J = 6.7 Hz, 6H)。</p>

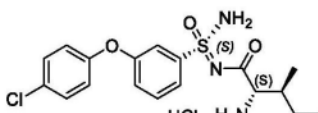
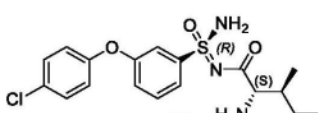
[1365]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
NASIA-016-2		LCMS ESI (m/z): 320.2 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 96.79% 异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 – 8.21 (m, 3H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (bs, 3H), 7.76 – 7.63 (m, 3H), 3.70 – 3.57 (m, 1H), 1.80 – 1.61 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 0.84 (两个 d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 320.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 96.60%
 ASIA-025	Int-A-4.37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 – 8.60 (m, 1H), 8.39 – 8.23 (m, 4H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (brs, 3H), 7.76 – 7.61 (m, 3H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 0.91 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。 LCMS ESI (m/z): 306.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99+%
 ANASIA-013	Int-A-4.38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 – 8.14 (m, 2H), 8.13 – 7.87 (m, 7H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 1.85 – 1.50 (m, 3H), 0.98 – 0.85 (m,

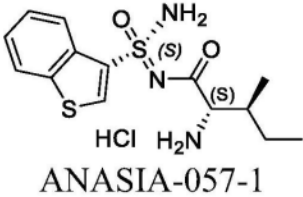
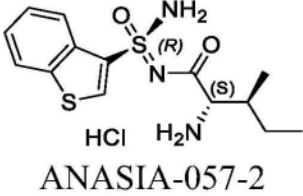
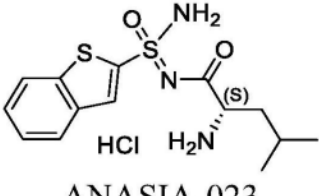
[1367]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		LCMS ESI (m/z): 336.0(M-1) 在 210 nm 下纯度: 97.93% 异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 – 8.26 (m, 3H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (brs, 3H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.58 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.60 (brs, 1H), 1.78 – 1.42 (m, 3H), 0.90 – 0.72 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 336.0(M-1) 在 210 nm 下纯度: 98.68%
 ANASIA-047-1	Int-A-4.42-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00 (brs, 5H), 7.72 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.65 (brs, 1H), 1.79 – 1.31 (m, 3H), 0.86 – 0.74 (m, J = 6.3 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 396.4 & 398.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 97.21%
 ANASIA-047-2	Int-A-4.42-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 – 7.94

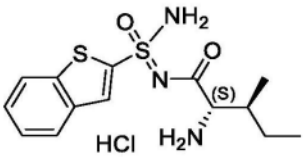
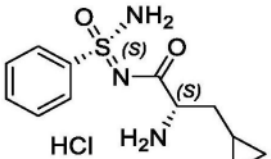
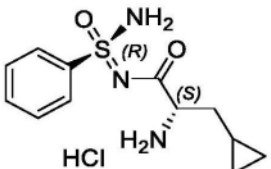
[1368]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		(m, 5H), 7.76 – 7.58 (m, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.61 (brs, 1H), 1.79 – 1.49 (m, 3H), 0.98 – 0.78 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 396.3 & 398.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 95.03%
 ANASIA-052-1	Int-A-4.43-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 (brs, 2H), 7.90 (brs, 3H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.67 (brs, 1H), 1.89 (brs, 1H), 1.34 – 1.03 (m, 2H), 0.91 – 0.71 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 396.3 & 398.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 95.03%
 ANASIA-052-2	Int-A-4.43-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 (brs, 5H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.63 (brs, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.53 – 1.16 (m, 2H), 0.96 – 0.79 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 396.2 & 398.2 (M+1) 在 220 nm 下纯度:

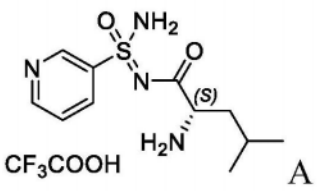
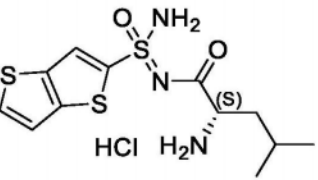
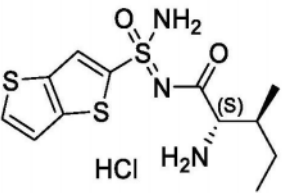
[1369]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		99.25%
 <p>ANASIA-057-1</p>	Int-A-4.44-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.30 (brs, 2H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.85 (brs, 3H), 7.60 – 7.45 (m, 2H), 3.68 (brs, 1H), 1.96 (brs, 1H), 1.04 – 0.92 (m, 2H), 0.81 – 0.63 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 326.2 (M+1) 在 220 nm 下纯度: 97.94%
 <p>ANASIA-057-2</p>	Int-A-4.44-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 2H), 8.00 (brs, 5H), 7.62 – 7.43 (m, 2H), 3.64 (d, 1H), 1.94 (brs, 1H), 1.49 – 1.19 (m, 2H), 0.97 – 0.76 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 326.2 (M+1) 在 220 nm 下纯度: 99+%
 <p>ANASIA-023</p>	Int-A-4.45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 – 8.40 (m, 2H), 8.21 – 7.99 (m, 6H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 3.69 (brs, 1H), 1.88 – 1.42 (m, 3H), 0.99 – 0.78 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 326.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 94.59%

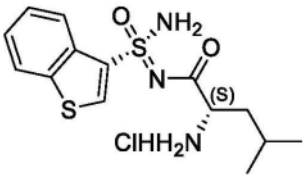
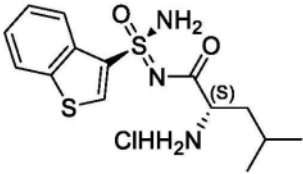
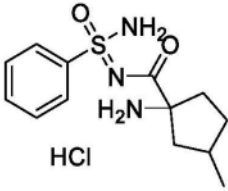
[1370]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-037</p>	Int-A-4.46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (brs, 2H), 8.19 – 7.89 (m, 6H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 3.68 (brs, 1H), 1.94 (brs, 1H), 1.56 – 1.23 (m, 2H), 0.98 – 0.79 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 326.0(M+1) 在 210 nm 下纯度: 95.97%
 <p>ANASIA-050-1</p>	Int-A-4.47-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 – 7.86 (m, 7H), 7.71 – 7.52 (m, 3H), 3.81 – 3.64 (m, 1H), 1.79 – 1.49 (m, 2H), 0.67 – 0.55 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.03 (s, 2H). LCMS ESI (m/z): 268.30(M+1) 在 220 nm 下纯度: 97.30%
 <p>ANASIA-050-2</p>	Int-A-4.47-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 – 7.85 (m, 7H), 7.73 – 7.52 (m, 3H), 3.70 (brs, 1H), 1.81 – 1.57 (m, 2H), 0.83 – 0.70 (m, 1H), 0.49 – 0.34 (m, 2H), 0.22 – 0.01 (m, 2H). LCMS ESI (m/z): 268.30(M+1) 在 220 nm 下纯度: 96.86%

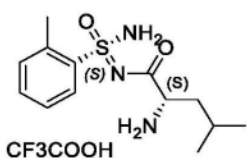
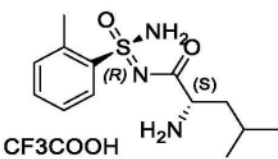
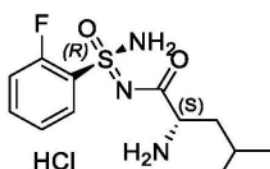
[1371]

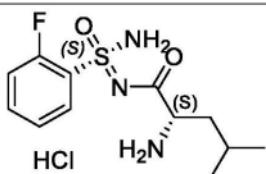
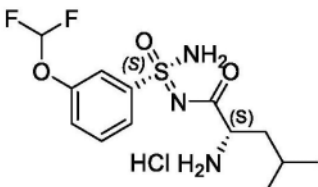
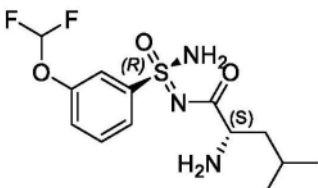
合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>NASIA-006</p>	Int-A-4.48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.05 – 9.03 (m, 1H), 8.82 (dd, 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 8.22 (brs, 2H), 7.94 (brs, 3H), 7.70-7.65 (m, 1H), 3.71 (brs, 1H), 1.80-1.40 (m, 3H), 0.95-0.75 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 271.1 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 97.89%
 <p>ANASIA-082</p>	Int-A-4.53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38-8.35 (m, 2H), 8.15 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 3H), 7.54 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 1.76-1.50 (m, 3H), 0.92-0.88 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 332.2 (M+H) 在 287 nm 下纯度: 86.75%
 <p>ANASIA-138</p>	Int-A-4.54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 2H), 8.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 4H), 7.54 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.67 (brs, 1H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 332.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 95.87%

[1372]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-083-1</p>	Int-A-4.55-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.26 (bs, 2H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.92 (bs, 3H), 7.55-7.49 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 326.3 (M+1) 在 220 nm 下纯度: 96.24%</p>
 <p>ANASIA-083-2</p>	Int-A-4.55-Fr-2	<p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.40-8.10 (m, 4H), 7.95 (bs, 3H), 7.60-7.46 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 326.2 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 87.2%</p>
 <p>HCl ANASIA-123</p>	Int-A-4.56	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J=8.8 Hz, 3H), 7.93-7.91 (m, 3H), 7.64-7.62 (m, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.93-1.69 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 3H).</p>

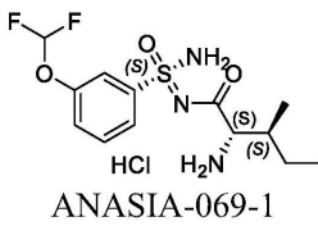
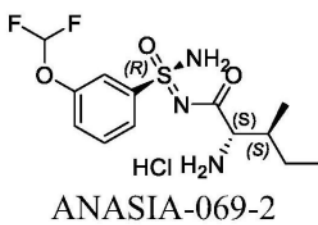
[1373]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		LCMS ESI (m/z): 282.4 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 100%
 CF3COOH ANASIA-086-1	Int-A-4.57-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03-7.90 (m, 5H), 7.54 (t, J=7.6 Hz), 7.45-7.39 (m, 2H), 3.70 (bs, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 1H), 0.88 (d, J=6 Hz, 6H). LCMS ESI (m/z): 284.3(M+1) 在 224 nm 下纯度: 99.01%
 CF3COOH ANASIA-086-2	Int-A-4.57-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00-7.97 (m, 3H), 7.89(bs, 3H), 7.54 (t, J=7.2 Hz), 7.45-7.40 (m, 2H), 3.69 (bs, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 1H), 0.90 (两个 d, J=6.8 Hz, 6H). LCMS ESI (m/z): 284.3(M+1) 在 210 nm 下纯度: 100%
 HCl ANASIA-087-1	Int-A-4.58-Fr-1 Int-A-4.58-Fr-2	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21(bs, 2H), 7.99-7.90 (m, 4H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 3.70 (bs, 1H), 1.75-1.43 (m, 3H), 0.88-0.86 (m, 6H). LCMS ESI (m/z):

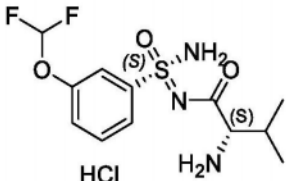
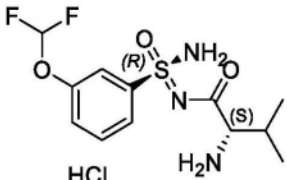
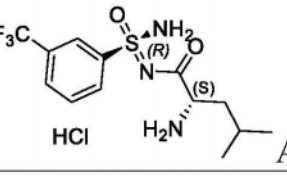
合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>HCl</p> <p>ANASIA-087-2</p>		<p>288.2(M+1)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 100%</p> <p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 2H), 7.99-7.92 (m, 4H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 3.56 (bs, 1H), 1.85-1.50 (m, 3H), 0.89 (两个 d, J=6.8 Hz, 6H)</p> <p>LCMS ESI (m/z): 288.3(M+1)</p> <p>在 220 nm 下纯度: 98.01%</p>
 <p>HCl</p> <p>ANASIA-088-1</p>	Int-A-4.59-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (bs, 2H), 8.02 (bs, 3H) 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37(t, J=73.2 Hz, 1H), 3.68 (bs, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H), 0.87 (两个 d, J= 6.0 Hz, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 336.5 (M+1)</p> <p>在 230 nm 下纯度: 97.0%</p>
 <p>ANASIA-088-2</p>	Int-A-4.59-Fr-2	<p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 2H), 8.03 (s, 3H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.41(t, J=73.2, 1H), 3.68</p>

[1374]

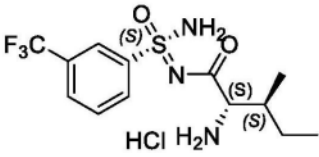
[1375]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		(bs, 1H), 1.80-1.55 (m, 3H), 0.91 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.90(t, $J=6.8$ Hz, 3H)。 LCMS ESI (m/z): 336.5 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 95.83%
 ANASIA-069-1	Int-A-4.60-Fr-1	异构体-1 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (bs, 2H), 8.01 (bs, 3H), 7.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.72-7.67(m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (t, $J=73.2$ Hz, 1H), 3.64 (bs, 1H), 1.94 (bs, 1H), 1.55-1.25 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 336.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 98.51%
 ANASIA-069-2	Int-A-4.60-Fr-2	异构体-2 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (bs, 2H), 7.99 (bs, 3H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.72-7.67(m, 2H), 7.51 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=73.2$ Hz, 1H), 3.66 (bs, 1H), 1.94 (bs, 1H), 1.30-1.10 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 336.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.89 %

[1376]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>HCl</p> <p>ANASIA-117-1</p>	Int-A-4.61-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (bs, 2H), 7.96 (bs, 3H), 7.81 (d, J=8 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.32 (t, J=73.2 Hz, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.08 (bs, 1H), 0.87-0.77 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 322.3 (M+H)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 99.68%</p>
 <p>HCl</p> <p>ANASIA-117-2</p>	Int-A-4.61-Fr-2	<p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (bs, 2H), 8.15 (bs, 3H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.37 (t, J=54.8 Hz, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.27 (bs, 1H), 0.87-0.77 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 322.3 (M+H)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 98.22%</p>
 <p>HCl</p> <p>ANASIA-089-1</p>	Int-A-4.62-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22-8.20 (m, 4H), 8.08-8.02 (m, 4H), 7.89 (t, J=8 Hz, 1H), 3.71 (bs, 1H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.42-1.41 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z):</p>
 <p>HCl</p> <p>ANASIA-089-2</p>	Int-A-4.62-Fr-2	<p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22-8.20 (m, 4H), 8.08-8.02 (m, 4H), 7.89 (t, J=8 Hz, 1H), 3.71 (bs, 1H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.42-1.41 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z):</p>

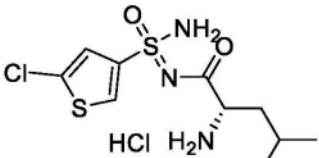
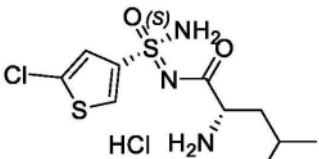
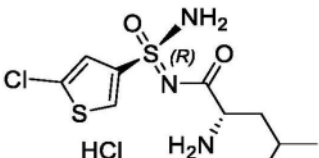
[1377]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
NASIA-089-2		338.2(M+H) 在 210 nm 下纯度: 97.44% 异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25-8.22 (m, 4H), 8.10-8.00 (m, 4H), 7.89 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.67 (bs, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 1H), 0.89 (两个 d, J=7 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 338.2(M+1) 在 210 nm 下纯度: 95.49%
 ANASIA-072-1	Int-A-4.63-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40-8.20 (m, 4H), 8.07 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 4H), 3.69 (bs, 1H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.40-1.11 (m, 2H), 0.87-0.75 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 338.3(M+H) 在 210 nm 下纯度: 98.97%
 ANASIA-072-2	Int-A-4.63-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25-8.20 (m, 4H), 8.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 4H), 3.65 (bs, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.55-1.20 (m, 2H),

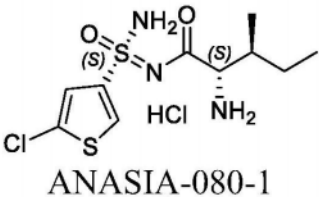
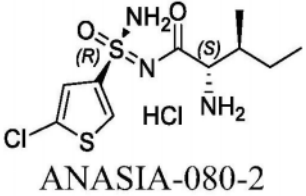
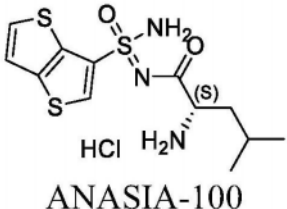
[1378]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		0.95-0.86 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 338.3(M+H) 在 222 nm 下纯度: 96.41%
 <chem>CC(C)[C@H](N)C(=O)N(S(=O)(=O)c1ccc(OC(F)(F)F)cc1)C(=O)O</chem> ANASIA-090	Int-A-4.64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO d6) δ: 8.20-8.17 (m, 2H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.73 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.59-1.56(m, 1H), 0.92-0.85 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 354.3 (M+1) 在 222 nm 下纯度: 100%
 <chem>CC(C)[C@H](N)C(=O)N(S(=O)(=O)c1ccc(OC(F)(F)F)cc1)C(=O)O</chem> HCl ANASIA-077-1	Int-A-4.65-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO d6) δ: 8.18 (s, 2H), 7.97-7.70 (s, 7H), 3.70 (bs, 1H), 2.0-1.80 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 2H), 0.84-0.75 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 354.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 98.53%
 <chem>CC(C)[C@H](N)C(=O)N(S(=O)(=O)c1ccc(OC(F)(F)F)cc1)C(=O)O</chem> HCl ANASIA-077-2	Int-A-4.65-Fr-2	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO d6) δ: 8.21 (s, 2H), 8.00-7.70 (s, 7H), 3.65 (bs, 1H), 2.0-1.85 (m, 1H), 1.55-1.20 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 354.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度:

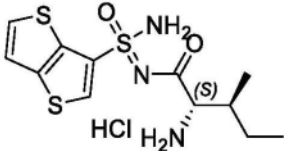
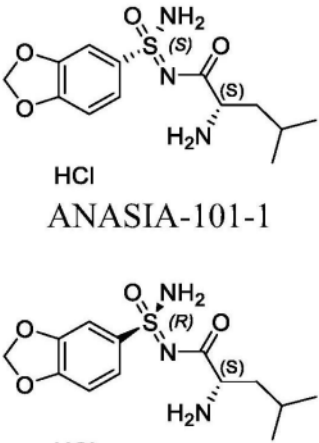
[1379]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		97.37%
 <p>ANASIA-099</p>		<p>外消旋物</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21-8.20 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 8.00 (bs, 3H), 7.43-7.39 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 1.77-1.48 (m, 3H), 0.92-0.87 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 310.4 & 312.4 (M & M+2)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 98.03%</p>
 <p>ANASIA-099-1</p>	Int-A-4.66	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO d6) δ 8.19 (s, 1H), 8.00 (bs, 5H), 7.39 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 1H), 0.88 (bs, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 310.3, 312.3 (M & M+2)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 100.00%</p>
 <p>ANASIA-099-2</p>	Int-A-4.66-Fr-1 Int-A-4.66-Fr-2	<p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO d6) δ 8.21(s, 1H), 8.19 (bs, 2H), 8.02 (bs, 3H), 7.44 (s, 1H), 3.69-3.68 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 1H), 0.92-0.88 (m, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 310.3, 312.3 (M & M+2)</p> <p>在 254 nm 下纯度:</p>

[1380]

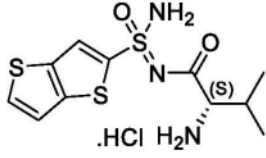
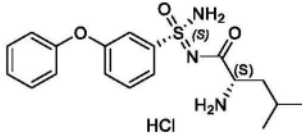
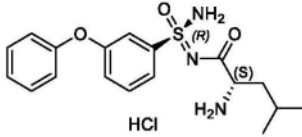
合成表 9		
结构	前体	分析数据
		97.88 %
 <p>ANASIA-080-1</p>	Int-A-4.67-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J=2 Hz, 1H), 8.02 (bs, 5H), 7.41 (d, J=2 Hz, 1H), 3.66 (bs, 1H), 1.94 (bs, 1H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.85 (t, J=6.8 Hz, 6H)</p> <p>LCMS ESI (m/z): 310.3 & 312.3 (M & M+2)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 100.0%</p>
 <p>ANASIA-080-2</p>	Int-A-4.67-Fr-2	<p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J=2 Hz, 1H), 8.04 (bs, 5H), 7.45 (d, J=1.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J=3.6 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.30-1.28 (m, 1H), 0.92-0.87 (m, 6H)</p> <p>LCMS ESI (m/z): 310.3 & 312.3 (M & M+2)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 100.0%</p>
 <p>ANASIA-100</p>	Int-A-4.68	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45-8.44 (dd, J=5.4 Hz, J=1.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.03 (bs, 3H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.52-7.51 (dd, J=5.3 Hz, J=1.6 Hz, 1H), 3.69 (bs, 1H), 1.82-1.58 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 1H), 0.93-0.85 (m, 6H).</p> <p>LCMS ESI (m/z): 332.3 (M+H)</p>

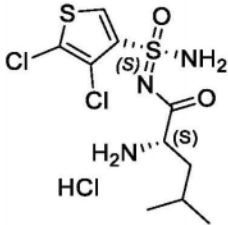
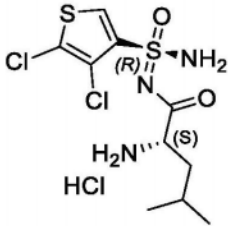
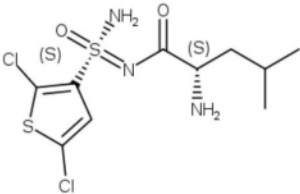
[1381]

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		在 275 nm 下纯度: 95.5%
 <p>ANASIA-084</p>	Int-A-4.69	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (dd, J=6.4 Hz, J=1.6 Hz, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H) 7.92 (bs, 3H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 3.67 (bs, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 3H), 0.79-0.74 (m, 3H) LCMS ESI (m/z): 323.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 97.08%
 <p>ANASIA-101-1</p> <p>ANASIA-101-2</p>	Int-A-4.70	<p>异构体-1</p> ¹ H NMR (400 MHz, DMSO d ₆) δ: 7.97 (bs, 3H), 7.88 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, J=2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 3.67-3.65 (m, 1H), 1.74-1.73 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 314.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 98.09%
		<p>异构体-2</p> ¹ H NMR (400 MHz, DMSO d ₆) δ: 7.97 (bs, 3H), 7.88 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, J=2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8

[1382]

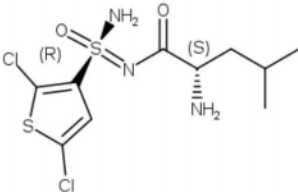
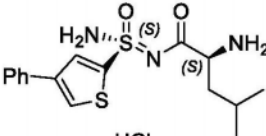
合成表 9		
结构	前体	分析数据
		Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 3.67-3.65 (m, 1H), 1.74-1.73 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 314.3 (M+H) 在 256 nm 下纯度: 94.12%
 HCl ANASIA-115-1	Int-A-4.71-Fr-1	异构体-1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.88-7.86 (bs, 4H), 7.49-7.46 (dd, J = 8.2 Hz, J=1.8 Hz, 1H), 7.37-7.36 (d, J = 4 Hz 1H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.66 (bs, 1H), 1.93 (bs, 1H), 1.18-1.14 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 314.4 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 100.0%
 HCl ANASIA-115-2	Int-A-4.71-Fr-2	异构体-2 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.89 (bs, 4H), 7.49 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2 Hz 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 3.64 (bs, 1H), 1.92 (bs, 1H), 1.50-1.24 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 314.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度:

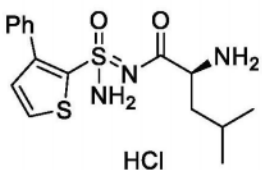
合成表 9		
结构	前体	分析数据
		97.25 %
 <p>ANASIA-118</p>	Int-A-4.72	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (bs, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 4H), 7.55 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 0.98-0.83 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 318.2 (M+H) 在 289 nm 下纯度: 95.50%
<p>[1383]</p>  <p>ANASIA-114-1</p>  <p>ANASIA-114-2</p>	<p>Int-A-4.73-Fr-1</p> <p>Int-A-4.73-Fr-2</p>	<p>异构体-1</p> ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) 8.01-7.97 (bs, 5H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.24 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.68 (bs, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 362.4 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 98.46%
		<p>异构体-2</p> ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (bs, 2H), 7.98 (bs, 3H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 3.65 (bs, 1H), 1.60-1.66 (m,

合成表 9		
结构	前体	分析数据
		2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 0.91-0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 362.4 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 96.61%
 ANASIA-125-1	Int-A-4.76-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.98 (s, 3H), 3.72 (bs, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 344.5 & 346.5 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 94.07%
 ANASIA-125-2	Int-A-4.76-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.33 (bs, 2H), 7.97 (bs, 3H), 3.68 (bs, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.51 – 1.43 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 343.9 & 345.9 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100.0%
 ANASIA-134-1	Int-A-4.77-Fr-1 Int-A-4.77-Fr-2	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (bs, 2H), 7.99 (bs, 3H), 7.39 (s, 1H), 3.75 (bs, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

[1384]

[1385]

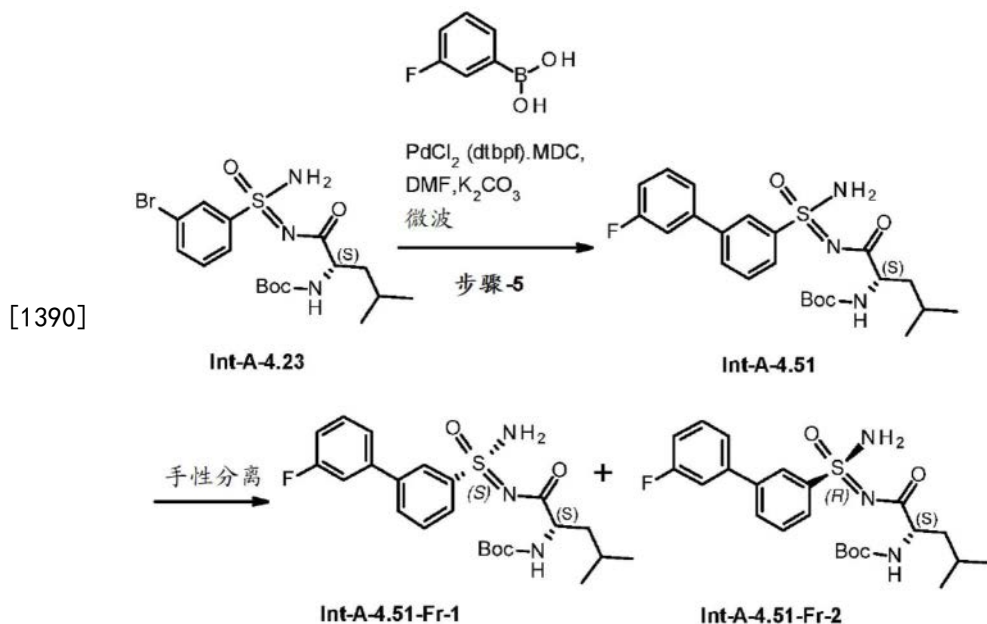
合成表 9		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-134-2</p>		<p>LCMS ESI (m/z): 444.1 & 446.1(M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100%</p> <p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.99 (bs, 5H), 7.99 (bs, 3H), 7.38 (s, 1H), 3.75 (bs, 1H), 1.77-1.40 (m, 3H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 344.1 & 346.1 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100%</p>
 <p>ANASIA-067-1</p>	Int-A-4.78	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。 ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.92, 143.70, 143.67, 135.48, 133.01, 130.16, 129.14, 128.84, 127.27, 55.59, 41.42, 25.63, 22.96, 22.21。 UPLCMS ESI (m/z): 352 (M+H)⁺ 在 210 nm 下纯度: 97.75%; 在 254 nm 下: 97.24%</p>

合成表 9		
结构	前体	分析数据
<p>[1386]</p>  <p>ANASIA-068</p>	Int-A-4.79	<p>¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.43 (dt, J = 4.9, 2.2 Hz, 3H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H-第 1 种非对映异构体), 3.29 – 3.25 (m, 1H-第 2 种非对映异构体), 1.77 – 1.49 (m, 2H), 1.49 – 1.35 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 176.58, 176.52, 147.23, 147.18, 137.25, 137.13, 135.74, 133.14, 132.99, 132.43, 132.39, 130.60, 129.70, 129.64, 129.31, 55.45, 55.28, 41.04, 40.86, 25.61, 23.41, 23.25, 21.72, 21.53. (2 种非对映异构体的峰)。</p> <p>UPLCMS ESI (m/z): 352 (M+H)⁺ 在 210 nm 下纯度: 91.9%; 在 254 nm 下: 93.14%</p>

[1387] 合成(S)-2-氨基-N-((S)-氨基(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)(氧代)-λ6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐和(S)-2-氨基-N-((R)-氨基(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)(氧代)-λ6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐

[1388] (ANASIA-051-1/2)

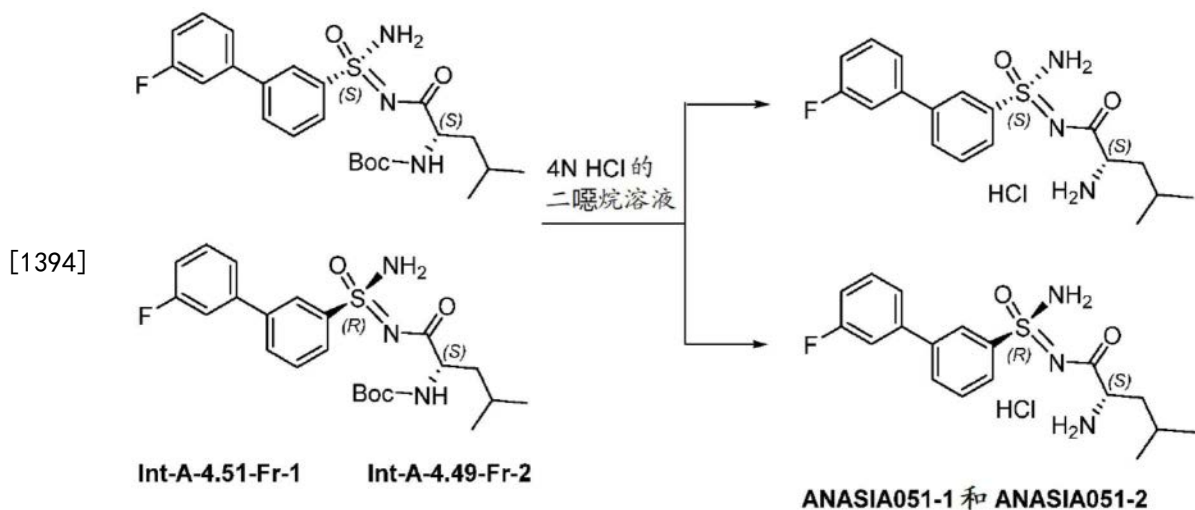
[1389] 步骤-1:合成Int-A-4.51、Int-A-51-Fr-1和Int-A-51-Fr-2



[1391] 用氮气将Int-A-4.23 (0.2g, 0.44mmol)、(3-氟苯基)硼酸 (0.06g, 0.44mmol) 和 K_2CO_3 (0.12g, 0.89mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液吹扫30分钟。将 $PdCl_2(dtbpf)$ (0.03g, 0.04mmol) 添加至反应混合物中并在微波中, 在 $110^\circ C$ 下加热2小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到呈非对映异构体混合物形式的标题化合物Int-A-4.51 (114mg, 55%)。LCMS ESI (m/z): 464.2 (M+H)。

[1392] 将非对映异构体通过手性制备型HPLC (柱: YMC CHIRALART CELLULOSE-SC, 流动相: A=正庚烷, B=IPA:ACN (70:30), A:B=90:10) 分离, 得到异构体-1和异构体-2。这些异构体是在滞留时间12.08分钟 (异构体-1) 和18.01分钟 (异构体-2) 时洗脱。

[1393] 步骤-2: 合成ANASIA-051-1和ANASIA-051-2

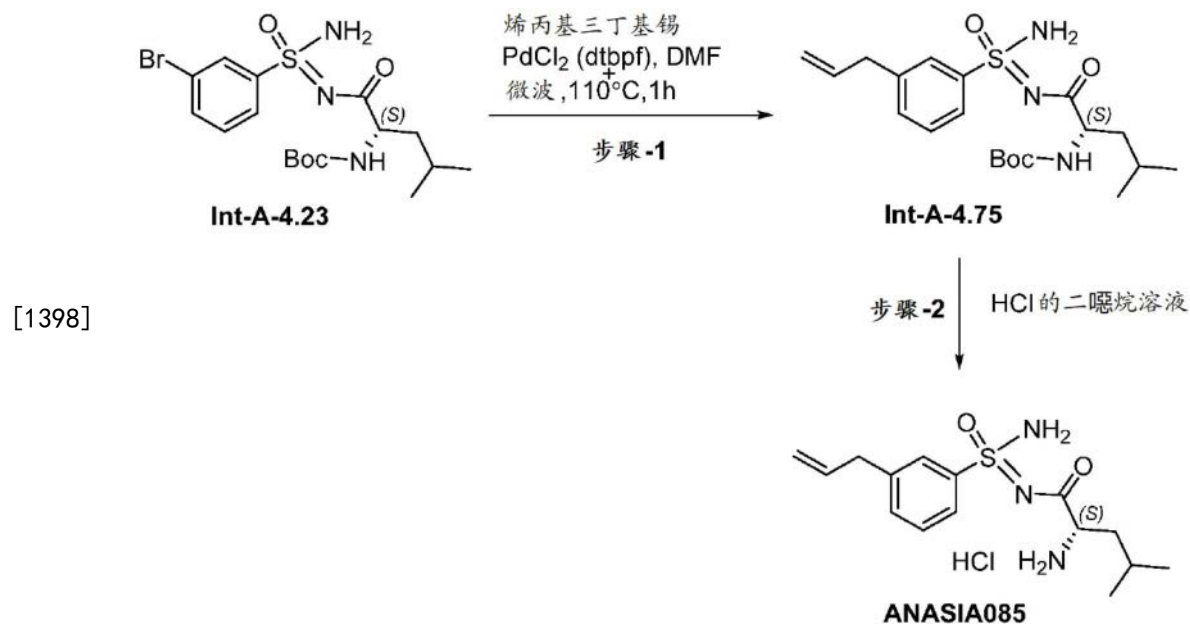


[1395] 在 $0^\circ C$ 下, 向Int-A-4.51-Fr-1 (异构体-1) (29mg, 0.06mmol) 的溶液中添加4M HCl 的1,4-二噁烷溶液 (1mL)。在室温下, 将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后, 真空浓缩反应混合物, 随后用正戊烷: 乙醚研磨, 得到呈盐酸盐形式的标题化合物ANASIA-051-1 (16mg, 70%)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.19 (s, 1H), 8.12-7.89 (m, 7H), 7.73 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.68-7.51 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 1H), 3.73 (brs, 1H), 1.80-1.34 (m, 3H), 0.85 (d, $J=$

6.1Hz, 6H); LCMS ESI (m/z): 364.2 (M+1); 在220nm下纯度: 96.14%。

[1396] 在0℃下,向Int-A-4.51-Fr-2(异构体-2)(23mg,0.04mmol)的溶液中添加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(1mL)。在室温下,将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,减压浓缩反应混合物。将产物用正戊烷:乙醚研磨,得到呈盐酸盐形式的标题化合物ANASIA-051-2(17mg,88%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.20(s,1H),8.04-8.00(m,3H),7.95-7.90(m,4H),7.73(t,J=7.9Hz,1H),7.65-7.55(m,3H),7.35-7.25(m,1H),3.73(brs,1H),1.78-1.54(m,3H),0.91-0.85(m,6H);LCMS ESI(m/z):364.2(M+1);在220nm下纯度:91.50%。

[1397] 合成 (2S) -N-((3-烯丙基苯基)(氨基)(氧代)- λ 6-亚硫烷基)-2-氨基-4-甲基戊酰胺盐酸盐 (ANASIA-085)

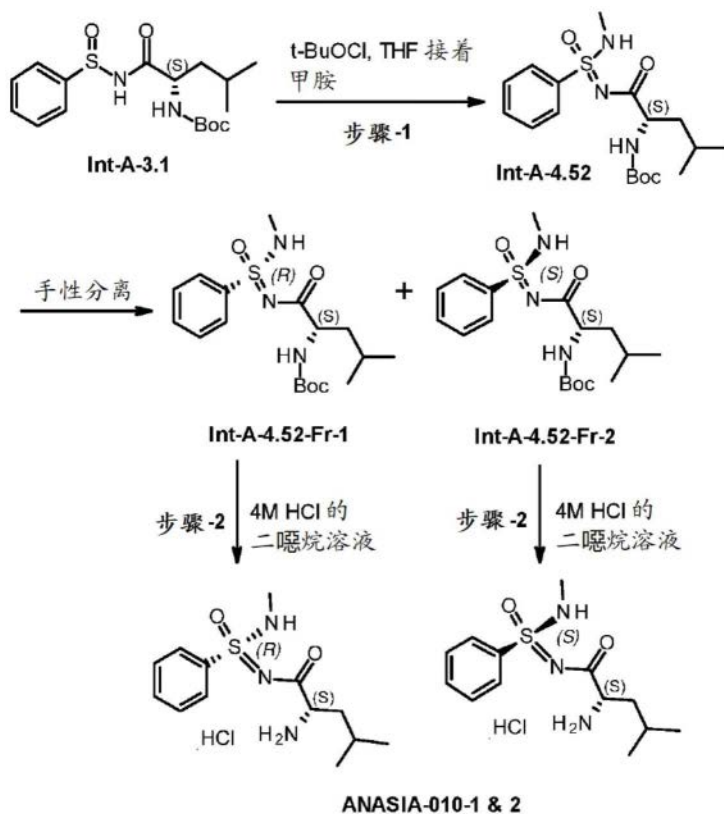


[1399] 步骤-1:用氮气将((2S)-1-((氨基(3-溴苯基)(氧代)- λ 6-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.66mmol)、烯丙基三丁基锡(0.24g,0.74mmol)于DMF(2mL)中的溶液吹扫30分钟。将PdCl₂(dtbpf)·DCM络合物(0.04g,0.06mmol)添加至反应混合物中并在微波下,在120℃下加热2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷_28:72)纯化,得到呈非对映异构体混合物形式的Int-A-4.75(75mg,27.37%)。LCMS ESI (m/z):310.2 (M+H)。

[1400] 步骤-2: Int-A-4.75的Boc脱保护是如关于ANASIA-051所示,使用4M HCl的二噁烷溶液进行,得到ANASIA-085。

[1401] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.85-7.80 (m, 2H) , 7.55-7.49 (m, 2H) , 6.03-5.96 (m, 1H) , 5.16-5.10 (m, 2H) , 3.79-3.74 (m, 1H) , 3.50 (d, 2H) , 1.85-1.54 (m, 3H) , 1.00-0.86 (m, 6H) 。 LCMS ESI (m/z) : 310.2 (M+H) 。在230nm下纯度:100%。

[1402] 合成(S)-2-氨基-4-甲基-N-((S)-(甲基氨基)(氧代)(苯基)- λ 6-亚硫烷基)戊酰胺和(S)-2-氨基-4-甲基-N-((R)-(甲基氨基)(氧代)(苯基)- λ 6-亚硫烷基)戊酰胺
(ANASIA-010-1/2)



[1403]

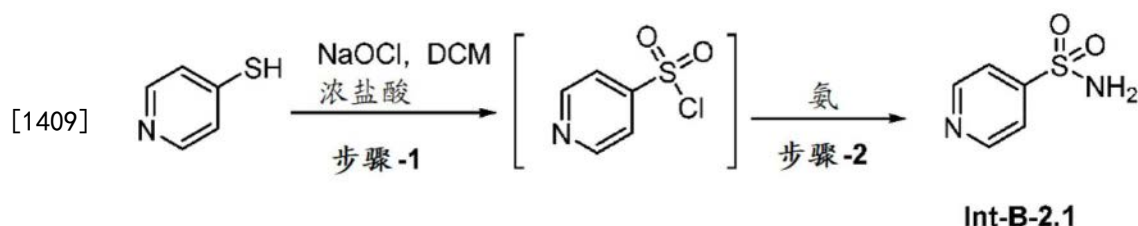
[1404] 步骤-1: 在0℃下, 向Int-A-3.1 (1g, 2.8mmol) 于THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加次氯酸叔丁酯 (0.40mL, 3.6mmol) 并再搅拌1小时。将甲胺溶液 (5mL) 添加至反应混合物中并将其在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发, 得到粗产物。将粗品通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到呈非对映异构体混合物形式的Int-A-4.54 (0.292g, 27%)。将非对映异构体通过手性制备型HPLC (柱: DIACEL Chiral PAK_IG, 流动相: A=庚烷, B=IPA:MeOH (70:30), A:B=70:30) 分离, 得到异构体-1和异构体-2。这些异构体是在滞留时间15.66分钟 (异构体-1) 和21.41分钟 (异构体-2) 时洗脱。

[1405] 步骤-2: Int-A-4.52-Fr-1和Int-A-4.52-Fr-2的Boc脱保护是关于ANASIA-003所示, 使用4M HCl的二噁烷溶液进行。

[1406] 异构体-1: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (brs, 5H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.75-7.61 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.84-1.40 (m, 3H), 0.88 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。LCMS ESI (m/z): 284.0 (M+H), 在210nm下纯度: 100%。

[1407] 异构体-2: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15-7.99 (m, 5H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.88-7.74 (m, 3H), 3.72 (brs, 1H), 2.42 (d, 3H), 1.84-1.40 (m, 3H), 0.88 (两个d, 6H)。LCMS ESI (m/z): 284.1 (M+H), 在210nm下纯度: 96.13%。

[1408] 合成吡啶-4-磺酰氯 (Int-B-2.1)

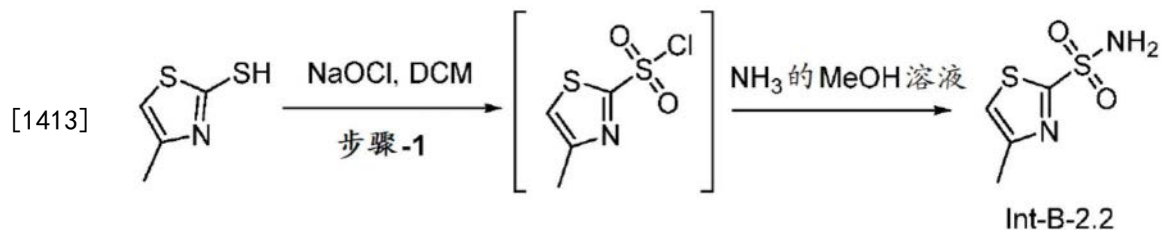


[1409]

[1410] 步骤-1: 在 -5°C 下, 将4-巯基吡啶(1.5g, 13.51mmol)、浓盐酸(18mL)和二氯甲烷(18mL)的混合物搅拌并将5%NaOCl溶液(3.33g, 44.93mmol)逐滴添加至反应混合物中。添加完成后, 在 -5°C 下, 将反应混合物缓慢搅拌1小时。反应完成后, 将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷($3 \times 25\text{mL}$)萃取。将合并的有机层不经蒸发即用于下一步骤。

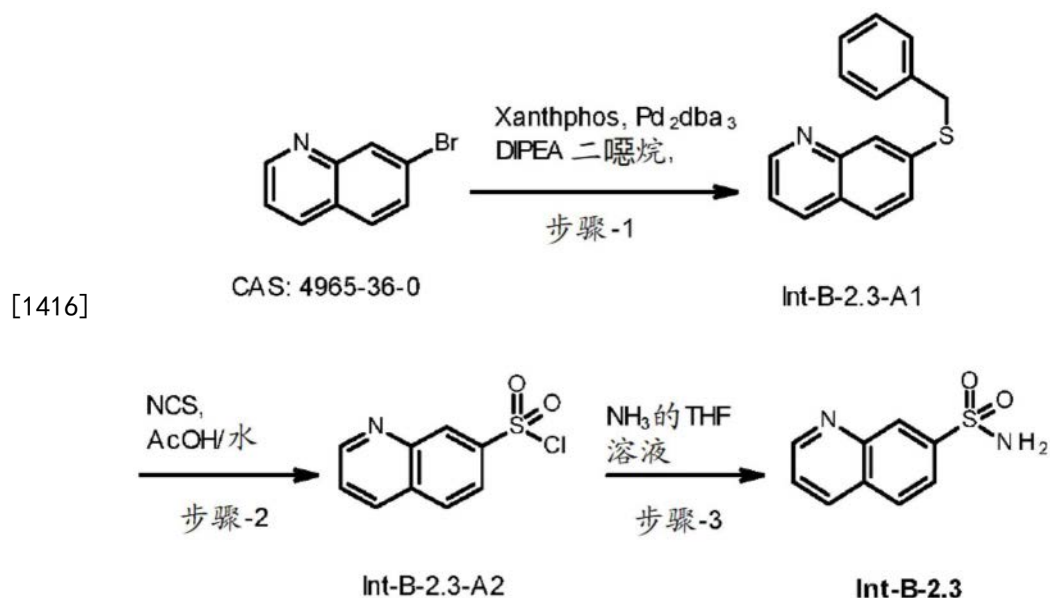
[1411] 步骤-2: 在 -78°C 下, 将氨气吹扫于THF(30mL)中并在 -78°C 下, 向其中添加新鲜制备的吡啶-4-磺酰氯(100mL)于二氯甲烷中的溶液, 将反应混合物再搅拌1小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物在真空下蒸发, 得到呈浅黄色固体状的标题化合物Int-B-2.1(0.7g, 经2个步骤33%)。LCMS ESI(m/z): 159.06(M+1)。

[1412] 合成4-甲基噻唑-2-磺酰胺(Int-B-2.2)



[1414] 在 0°C 下, 向4-甲基噻唑-2-硫醇(3g, 22.8mmol)于 H_2SO_4 (75mL)中的搅拌溶液中逐滴添加5%NaOCl(150mL, 75.4mmol)并在室温下搅拌30分钟。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用DCM萃取。在 0°C 下, 将合并的有机层立即逐滴添加至预先冷却的饱和 NH_3 溶液于MeOH(60mL)和DCM(135mL)中的搅拌的混合物中, 并在室温下搅拌3小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发, 得到粗产物。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷: 4:6)纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物Int-B-2.2(300mg, 7.5%)。

[1415] 合成喹啉-7-磺酰胺(Int-B-2.3)



[1417] 步骤-1: 向7-溴喹啉(5g, 24mmol)于二噁烷(50mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(8.21mL, 48mmol)并用氮气吹扫30分钟, 随后添加Xantphos(1.38g, 2.4mmol)、 Pd_2dba_3 (1.09g, 1.2mmol)和苯甲硫醇(2.98mL, 24mmol)。在 100°C 下, 将反应混合物加热4小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液倒入水中并用乙酸乙酯($3 \times$

25mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到Int-B-2.3-A1 (4g, 66%)。LCMS ESI (m/z) : 252.0 [M+H]⁺。

[1418] 步骤-2: 向Int-B-2.3-A1 (4g, 15.9mmol) 于乙酸 (60mL) / 水 (8mL) 中的搅拌溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺 (8.4g, 63.6mmol) 并在室温下搅拌6小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到Int-B-2.3-A2 (3g, 82%)。

[1419] 步骤-3: 在0°C下, 将Int-B-2.3-A2 (3g, 13mmol) 的THF (20mL) 溶液添加至搅拌的饱和氨的THF溶液 (100mL) 中。固体沉淀析出。将固体蒸发至干并用乙醚研磨, 得到标题化合物Int-B-2.3 (2g, 73%)。LCMS ESI (m/z) : 209.0 (M+H)。

[1420] 合成4-氯噻唑-2-磺酰胺 (Int-B-2.4)

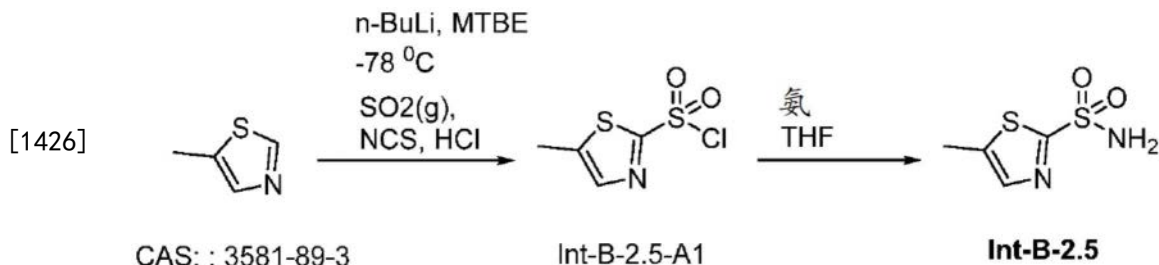


[1422] 程序: 在0°C下, 向2,4-二氯噻唑 (5g, 32mmol) 于DMF (50mL) 中的搅拌溶液中添加60%NaH (2.3g, 96mmol) 并搅拌1小时。将苯甲基硫醇 (10mL, 32mmol) 添加至反应混合物中并在60°C下将反应混合物加热4小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到Int-B-2.4-A1 (1.5g, 19%)。LCMS ESI (m/z) : 242.2 & 244.2 (M+H)。

[1423] 步骤-2: 向Int-B-2.4-A1 (1.5g, 6.2mmol) 于乙酸 (36mL) / 水 (4mL) 中的搅拌溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺 (3.3g, 24.8mmol) 并在室温下搅拌6小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到Int-B-2.4-A2 (1g, 73%)。所述物质在分离后立即使用。

[1424] 步骤-3: Int-B-2.4是通过与关于Int-B-2.3 (步骤-3) 所描述类似的程序制备。LCMS ESI (m/z) : 197.0 (M-H)。

[1425] 合成5-甲基噻唑-2-磺酰胺 (Int-B-2.5)



[1427] 步骤-1: 在-78°C下, 向5-甲基噻唑 (2g, 20mmol) 于MTBE (20mL) 中的搅拌溶液中添加n-BuLi (13mL, 20mmol, 1.6M) 并在相同温度下再搅拌1小时。将气态 SO_2 通入反应混合物中, 在相同温度下保持1小时。将NCS (4g, 30mmol) 添加至反应混合物并在室温下将其搅拌2

小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷:1:1)纯化,得到Int-B-2.5-A1 (1.5g, 38%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 7.76 (s, 1H), 2.66 (s, 3H)。

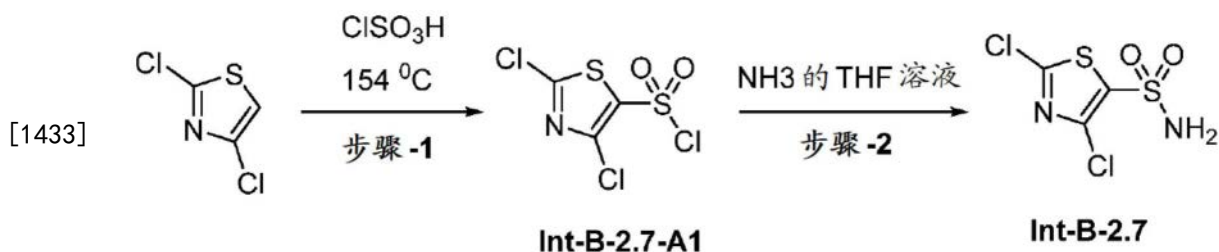
[1428] 步骤-2: Int-B-2.5是通过与关于Int-B-2.3(步骤-3)所描述类似的程序制备。LCMS ESI (m/z): 178.9 (M+H)。

[1429] 合成2,6-二氟苯磺酰胺 (Int-B-2.6)



[1431] 在0℃下,将氨气通入2,6-二氟苯磺酰氯 (2g, 9.4mmol) 于THF (100mL) 中的溶液中并在室温下将混合物搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,得到标题化合物Int-B-2.6 (1.8g, 99%)。LCMS ESI (m/z): 211.4 (M+18)。

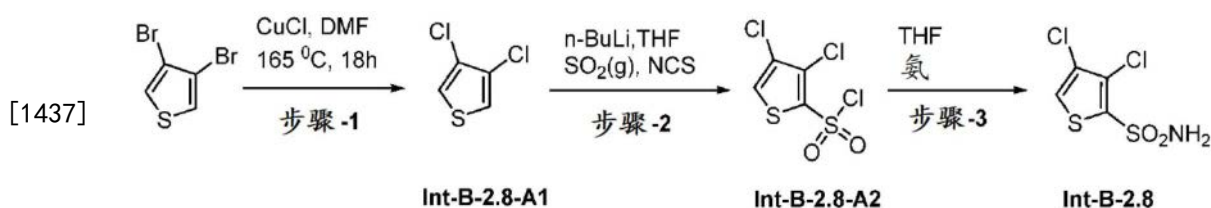
[1432] 合成2,4-二氯噻唑-5-磺酰胺 (Int-B-2.7)



[1434] 步骤-1: 在0℃下,在搅拌下将2,4-二氯噻唑 (0.5g, 3.2mmol) 添加至氯磺酸 (3mL) 中并在154℃下将所得反应混合物搅拌8小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入冷水中 (50mL) 并用乙醚 (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到2,4-二氯噻唑-5-磺酰氯 (0.550g, 68.51%)。将粗物质不经纯化即用于下一步骤中。

[1435] 步骤-2: 在-78℃下,向新鲜制备的氨于THF的饱和溶液 (10mL) 中添加2,4-二氯噻唑-5-磺酰氯的THF溶液 (10mL)。在-78℃下,将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,使反应混合物达到室温并真空蒸发,得到粗品,将该粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到2,4-二氯噻唑-5-磺酰胺 (0.275g, 56.18%)。LCMS ESI (-ve) (m/z): 232.1 & 234.1 (M&M-2)。

[1436] 合成3,4-二氯噻吩-2-磺酰胺 (Int-B-2.8)



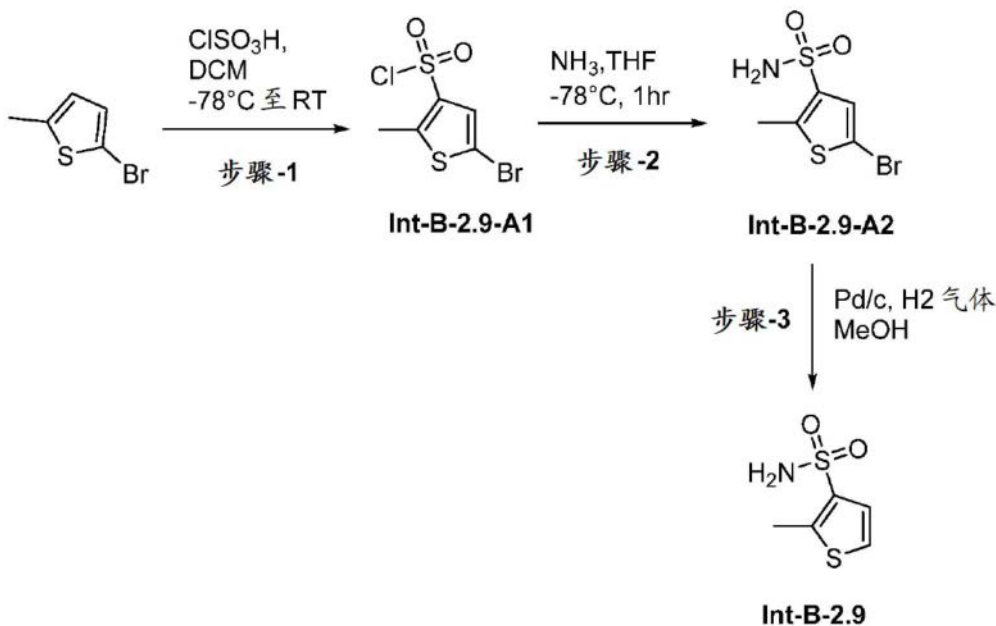
[1438] 步骤-1: 向3,4-二溴噻吩 (3g, 12.4mmol) 于DMF (20mL) 中的搅拌溶液中添加 CuCl_2

(5.0g, 37.2mmol) 并在180℃下将反应混合物搅拌8小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(150mL)中并用乙醚(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到3,4-二氯噻吩(1.6g, 84.92%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ7.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)。

[1439] 步骤-2: 在-78℃下,向3,4-二氯噻吩(1.6g, 10mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加n-BuLi(8mL, 12.6mmol, 2M于THF中)并搅拌1小时。接着,在-78℃下将SO₂气体吹扫通过反应混合物,持续1小时。将NCS(1.3g, 10mmol)添加至反应混合物中并在室温下搅拌2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到3,4-二氯噻吩-2-磺酰氯(1.5g, 60%)。将粗物质不经任何纯化直接用于下一步骤中。

[1440] 步骤-3: 在-78℃下,向新鲜制备的饱和氨于THF中的溶液(20mL)中添加新鲜制备的于THF中的3,4-二氯噻吩-2-磺酰氯并将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,在真空下蒸发反应混合物。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体状的3,4-二氯噻吩-2-磺酰胺(0.159g, 经2个步骤8.36%)。LCMS ESI (-ve) (m/z): 230.1&232.1 (M&M-2)。

[1441] 合成2-甲基噻吩-3-磺酰胺(Int-B-2.9)



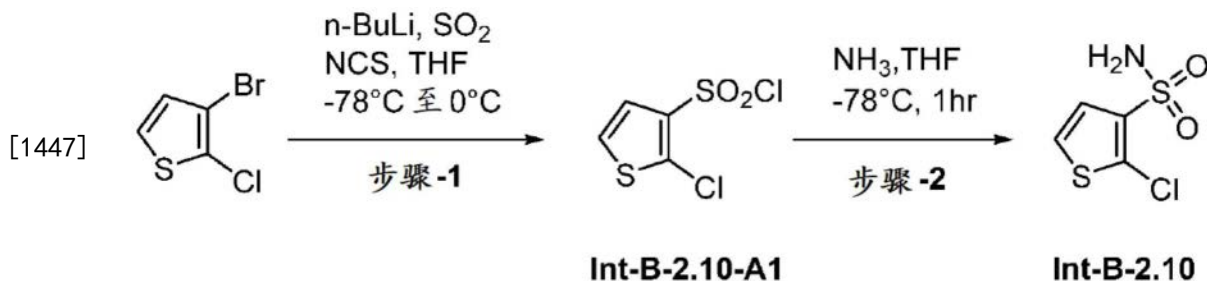
[1443] 步骤-1: 在-78℃下,向氯磺酸(12.1mL, 181.8mmol)于DCM中的溶液中添加2-溴-5-甲基噻吩(5g, 28.4mmol)。在-78℃下,将反应混合物搅拌15分钟,接着将其在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。将粗品直接用于下一步骤。

[1444] 步骤-2: 在-78℃下,将氨气吹扫于THF(40mL)中。在-78℃下,将5-溴-2-甲基噻吩-3-磺酰氯(7.7g, 28.2mmol)于THF(10mL)中的溶液添加至新鲜制备的于THF中的氨中。将反应混合物再搅拌30分钟。在TLC指示反应完成后,将反应混合物在真空下蒸发,得到5-溴-2-甲基噻吩-3-磺酰胺(5g, 70%)。LCMS ESI (m/z): 254.12&256.13 (M&M+2)。

[1445] 步骤-3: 在室温下,向10%Pd/C(2g)于甲醇(20mL)中的悬浮液中添加Int-B-2.9-A2(2g, 7.81mmol, 1eq)于甲醇(10mL)中的溶液。将氢气吹扫通过反应混合物中,持续2小时。

反应完成后,通过TLC监测(流动相:30%乙酸乙酯于己烷中)。将反应混合物使用硅藻土过滤并减压浓缩滤液。将粗品使用二氧化硅柱纯化(60X 120目二氧化硅-用15%乙酸乙酯/己烷洗脱),得到呈黄色固体状的Int-B-2.9(1.2g,92%)。LCMS ESI(-ve)(m/z):176.01(M-H)。

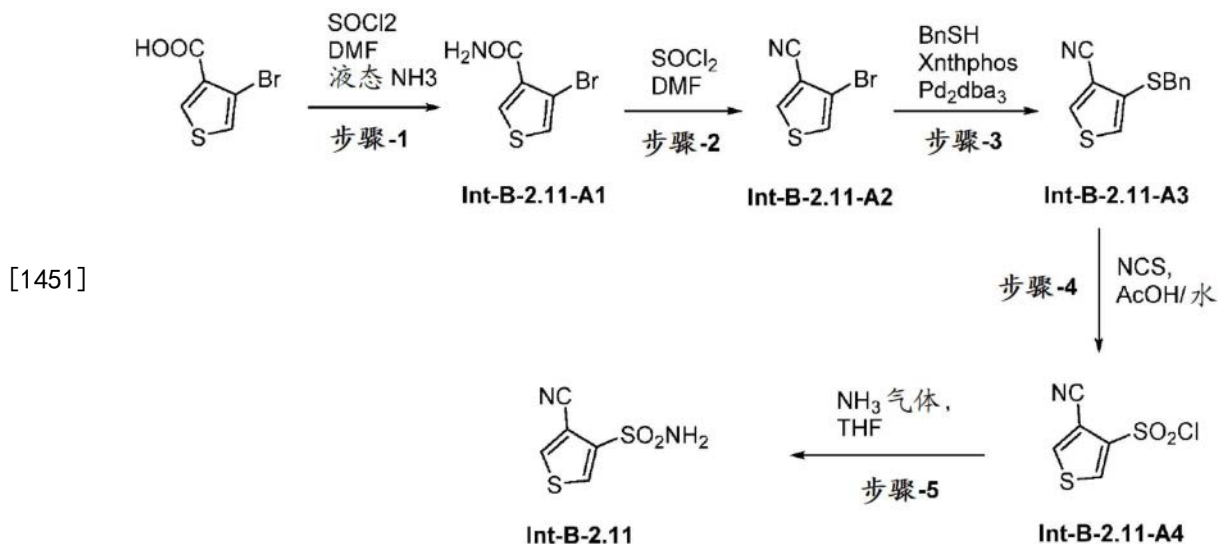
[1446] 合成2-氯噻吩-3-磺酰胺(Int-B-2.10)



[1448] 步骤-1:在-78℃下,向3-溴-2-氯噻吩(1g,5mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中添加n-BuLi(4.1mL,6.5mmol,1.6M)并在相同温度下搅拌45分钟。在相同温度下,使SO₂气体穿过反应混合物,持续1小时。将NCS(0.67g,5mmol)添加至反应混合物中并在0℃下将其搅拌2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到粗产物(1.31g,100%)。所述化合物不经分析立即用于下一步骤。

[1449] 步骤-2:在-78℃下,向2-氯噻吩-3-磺酰氯(1.31g,6mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加新鲜制备的饱和氨的THF溶液(13mL)。固体沉淀析出并将其蒸发至干,并将粗品通过反相柱色谱法(ACN/水)纯化,得到标题化合物Int-B-2.10(0.302g,25.32%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:7.83(bs,2H),7.43(d,J=4.0,1H),7.22(d,J=4.0,1H)。

[1450] 合成4-氰基噻吩-3-磺酰胺(Int-B-2.11)



[1452] 步骤-1:在0℃下,向4-溴噻吩-3-甲酸(5g,24.1mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加SOCl₂(3.5mL,48.2mmol)和催化量的DMF并搅拌反应1小时。接着在10℃下,将反应混合物倒入液态氨溶液(50mL)中。在室温下,将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到4-溴噻吩-3-甲酰胺(2.6g,53%)。LCMS ESI(m/z):206.1&208.0(M&M+2)。

[1453] 步骤-2:在0℃下,向4-溴噻吩-3-甲酰胺(0.4g,1.94mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加 SOCl_2 (0.28mL,3.88mmol)并在相同温度下将其搅拌4小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(30mL)中并用乙酸乙酯($3 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到4-溴噻吩-3-甲腈(0.25g,68%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.72(d, $J=3.2\text{Hz}$,1H),8.00(d, $J=3.2\text{Hz}$,1H)。

[1454] 步骤-3:向4-溴噻吩-3-甲腈(0.25g,1.32mmol)于二噁烷(25mL)中的脱气溶液中添加苯甲硫醇(0.19mL,1.59mmol)和DIPEA(0.46mL,2.65mmol)、Xantphos(0.077g,0.13mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.12g,0.13mmol)。在100℃下,将反应混合物加热16小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯($3 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到4-(苯甲硫基)噻吩-3-甲腈(0.15g,48.8%)。LCMS ESI(m/z):249.2(M+18)。

[1455] 步骤-4:向4-(苯甲硫基)噻吩-3-甲腈(0.1g,0.43mmol)于乙酸(0.9mL)和水(0.1mL)中的搅拌溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(0.23g,1.72mmol)并在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗品直接用于下一步骤。

[1456] 步骤-5:在-78℃下,向新鲜制备的饱和氨的THF溶液(30mL)中添加4-氰基噻吩-3-磺酰氯(1.2g,5.78mmol)于THF(20mL)中的溶液。将反应混合物再搅拌30分钟。在TLC指示反应完成后,在真空下蒸发反应混合物。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到5-氰基噻吩-3-磺酰胺(0.54g,54%)。

[1457] 合成5-氯噻吩-3-磺酰胺(Int-B-2.12)

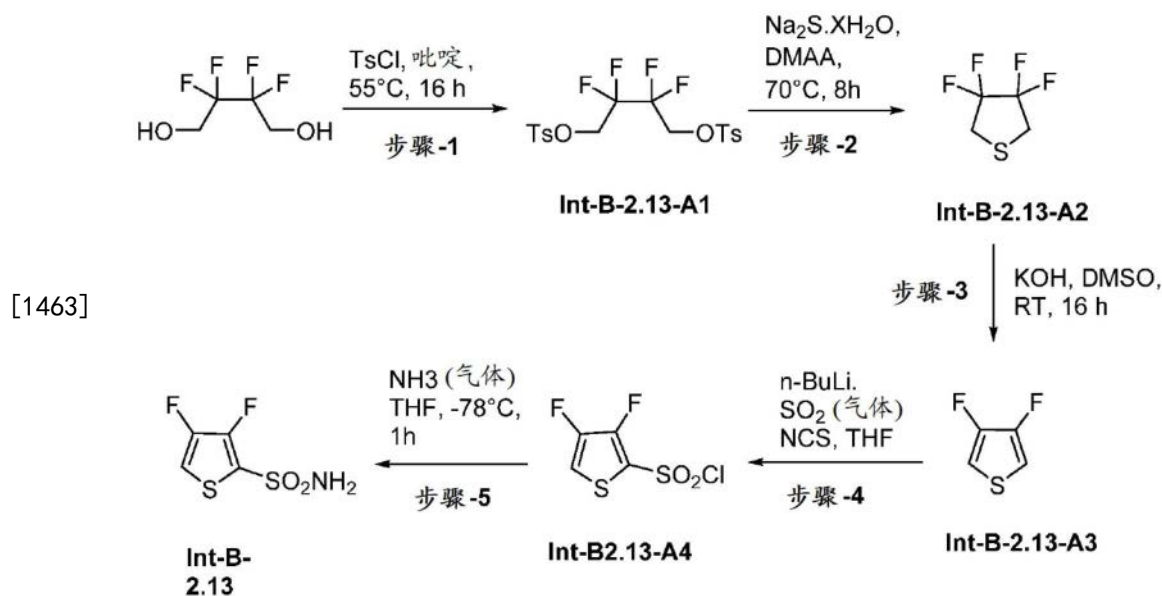


[1459] 步骤-1:向2,3-二溴噻吩(10g,41.33mmol)于乙酸(100mL)中的溶液中逐份添加N-氯代琥珀酰亚胺(5.84g,43.81mmol)并使反应混合物回流3小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(500mL)中并用乙酸乙酯(500mL)萃取。将有机层用稀NaOH溶液($3 \times 500\text{mL}$)、盐水(500mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到Int-B-2.12-A1(10.1g,88%)。 ^1H NMR(400MHz,CDC13) δ 6.80(s,1H)。

[1460] 步骤-2:向2,3-二溴-5-氯噻吩(7.2g,26.05mmol)于乙酸(80mL)中的悬浮液中添加锌粉(17g,260.51mmol)并在100℃下将反应混合物加热16小时。16小时后,通过硅藻土过滤反应混合物并使滤液在水(300mL)与乙酸乙酯(300mL)之间分配。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液($5 \times 300\text{mL}$)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到Int-B-2.12-A2(4.5g,82%)。 ^1H NMR(400MHz,CDC13) δ 7.05(d, $J=1.6\text{Hz}$,1H)6.88(d, $J=1.6\text{Hz}$,1H)。

[1461] 步骤-3:使用关于Int-B-2.4所描述的类似反应程序进行反应,得到5-氯噻吩-3-磺酰胺Int-B-2.12。LCMS ESI(m/z):198.1(M+H)。

[1462] 合成3,4-二氟噻吩-2-磺酰胺(Int-B-2.13)



[1464] 步骤-1:在0℃下,向2,2,3,3-四氟丁-1,4-二醇(20g,123mmol)于吡啶(120mL)中的溶液中添加甲苯磺酰氯(70.5g,370mmol)。在55℃下,将反应混合物加热16小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入冷水(1000mL)中并且固体沉淀。将其溶解于DCM(1000mL)中并用5% H_2SO_4 溶液(2×200mL)洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到双(4-甲基苯磺酸)2,2,3,3-四氟丁-1,4-二基酯(56g,96%)。LCMS ESI (m/z):471.5 (M+H)。

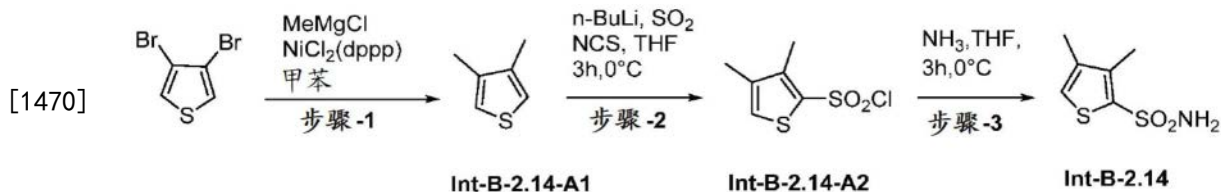
[1465] 步骤-2:向双(4-甲基苯磺酸)2,2,3,3-四氟丁-1,4-二基酯(56g,119mmol)于N,N-二甲基乙酰胺(260mL)中的溶液中添加 $\text{Na}_2\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (56g,718mmol)并在70℃下将反应混合物加热8小时。反应完成后,在20-25毫巴下,在70℃下蒸馏反应混合物并在-78℃下收集产物(6g,31.4%)。将分离的物质直接用于下一步骤中。

[1466] 步骤-3:在室温下,向3,3,4,4-四氟四氢噻吩(6g,38mmol)于DMSO(60mL)中的溶液中添加KOH(10.5g,187mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌16小时。16小时后,反应混合物经历直接蒸馏(浴温:70℃,真空:24毫巴)并在-78℃下,在真空下将产物收集于接收器中,得到3,4-二氟噻吩(3.5g,78.7%)。将分离的物质直接用于下一步骤中。

[1467] 步骤-4:在-78℃下,向3,4-二氟噻吩(3.5g,29.1mmol)于THF(35mL)中的搅拌溶液中添加n-BuLi(36mL,58mmol,1.6M于THF中)并搅拌1小时。在-78℃下,使 SO_2 气体吹扫穿过反应混合物,持续1小时。接着,将NCS(5.8g,43mmol)添加至反应混合物中并在室温下将其搅拌2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到3,4-二氟噻吩-2-磺酰氯(6.8g,定量)。将粗物质不经任何纯化直接用于下一步骤中。

[1468] 步骤-5:在-78℃下,向新鲜制备的饱和氨于THF中的溶液(20mL)中添加3,4-二氟噻吩-2-磺酰氯(6.8g)于THF(20mL)中的溶液并将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,在真空下蒸发反应混合物。将粗品通过硅胶柱色谱法(22%,乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈白色固体状的3,4-二氟噻吩-2-磺酰胺(1.6g,经2个步骤27.5%)。LCMS ESI (-ve) (m/z):198.3 (M-1)。

[1469] 合成3,4-二甲基噻吩-2-磺酰胺(Int-B-2.14)

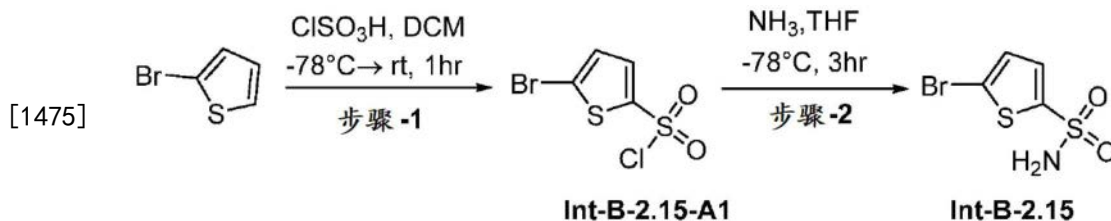


[1471] 步骤-1:在室温下,向3,4-二溴噻吩(5g,20.66mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中添加NiCl₂(dppf)(0.112g,20.66mmol)。将MeMgBr(20mL,61.98mmol)添加至反应混合物中并在50℃下搅拌12小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用乙醚(3×100mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到呈褐色液体状的粗3,4-二甲基噻吩(2.1g,90.75%)。将分离的物质不经纯化即用于下一步骤中。

[1472] 步骤-2:在-78℃下,向3,4-二甲基噻吩(1.8g,16.07mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中添加1.6M n-BuLi(21mL,32.14mmol)并搅拌1小时。将NCS(3.5g,24.10mmol)添加至反应混合物中并搅拌30分钟。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到呈黄色液体状的3,4-二甲基噻吩-2-磺酰氯(1.9g,56.03%)。将分离的物质不经纯化即用于下一步骤中。

[1473] 步骤-3:在-78℃下,向新鲜制备的饱和氨的THF溶液(20mL)中添加3,4-二甲基噻吩-2-磺酰氯(1.9g,16.07mmol)于THF(10mL)中的溶液。将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。将粗品通过柱色谱法(22%EtOAc:己烷)纯化,得到呈白色固体状的3,4-二甲基噻吩-2-磺酰胺(0.2g,11.57%)。LCMS ESI(m/z):192.21(M+1)。

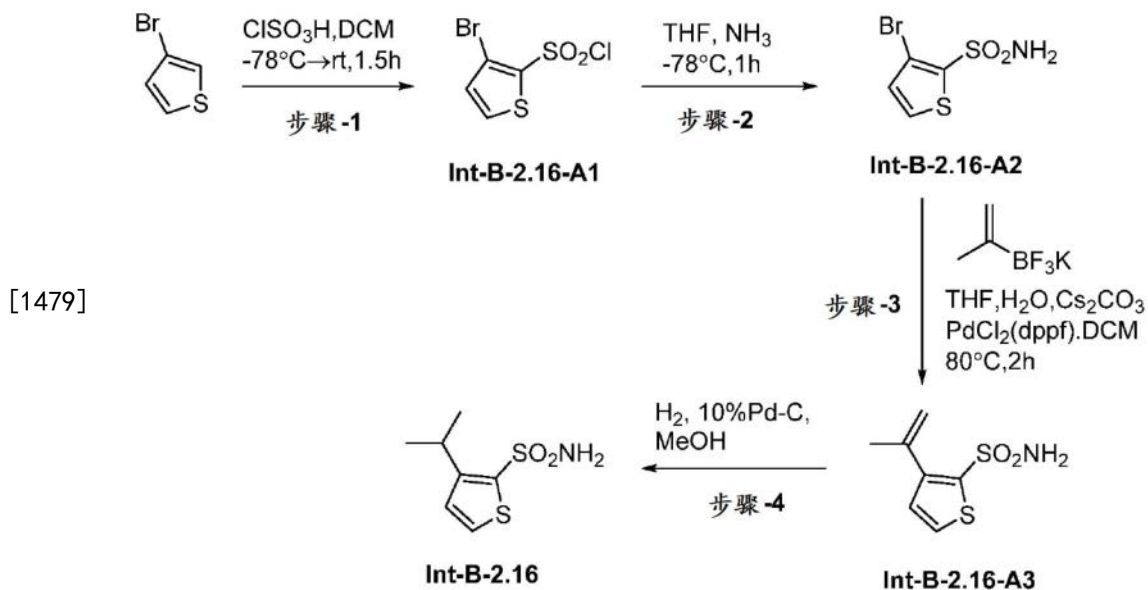
[1474] 合成5-溴噻吩-2-磺酰胺(Int-B-2.15)



[1476] 步骤-1:在-78℃下,向2-溴噻吩(5.0g,30.566mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加氯硫酸(17.86g,153.34mmol)并在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用DCM(2×200mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到Int-B-2.15-A1(6.2g,77.30%)。将所述化合物不经分析立即用于下一步骤。

[1477] 步骤-2:在-78℃下,向3,5-二氯噻吩-2-磺酰氯(6.2g,23.70mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加饱和氨的THF溶液(60mL)。固体沉淀析出并将其蒸发至干,并用戊烷研磨粗品,得到标题化合物Int-B-2.15(4.4g,76.66%)。LCMS ESI(-ve)(m/z):240.0(M-2)。

[1478] 合成3-异丙基噻吩-2-磺酰胺(Int-B-2.16)



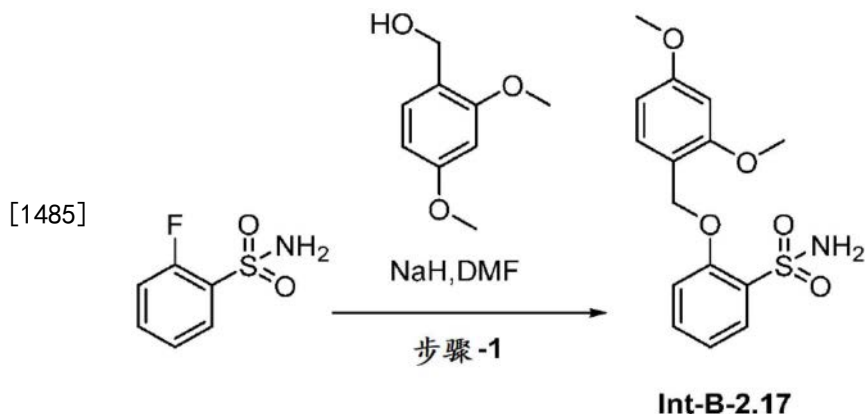
[1480] 步骤-1:在-78℃下,向ClSO₃H(10.7g,92.00mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加3-溴噻吩(3g,18.40mmol)于DCM(10mL)中的溶液并在-78℃下搅拌15分钟,接着将其在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入冷水中并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到粗产物。将粗产物直接用于下一步骤中。

[1481] 步骤-2:在-78℃下,向新鲜制备的饱和氨的THF溶液(30mL)中添加于THF(10mL)中的3-溴噻吩-2-磺酰氯(10mL)。在相同温度下,将反应混合物再搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,在真空下蒸发反应混合物,得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷:5:5)纯化,得到呈白色固体状的3-溴噻吩-2-磺酰胺(1.5g,54.01%)。(1.5g,经2个步骤33.66%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ7.90(s,2H),7.86(d,J=5.2Hz,1H),7.24(d,J=5.2Hz,1H)。

[1482] 步骤-3:向3-溴噻吩-2-磺酰胺(2.0g,8.26mmol)于THF:H₂O(56mL:10.4mL)中的脱气溶液中添加三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸钾(1.83g,12.39mmol)、Cs₂CO₃(8.07g,24.79mmol)和Pd₂(dppf)Cl₂.DCM络合物(1.01g,1.23mmol)并在80℃下搅拌2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入冷水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(25%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈白色固体状的3-(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-磺酰胺(1.4g,83.40%)。LCMS ESI(m/z):204.24(M+H)。¹H NMR(400MHz,DMSO d₆) δ:7.71(d,J=5.2Hz,1H),7.61(s,2H),7.08(d,J=5.2Hz,1H),5.24(d,J=20Hz,2H),2.05(s,3H)。

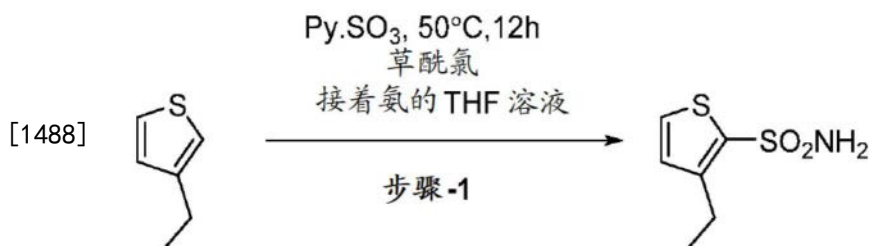
[1483] 步骤-4:向3-(丙-1-烯-2-基)噻吩-2-磺酰胺(1.2g,5.90mmol)于MeOH(30mL)中的搅拌溶液中添加10%Pd-C(2.4gm)并用氢气吹扫2小时。将反应混合物通过硅藻土床过滤并在真空下蒸发滤液,得到粗品。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷:1.8:8.2)纯化,得到呈白色固体状的3-异丙基噻吩-2-磺酰胺(0.5g,41.26%)。LCMS ESI(-ve)(m/z):204.1(M-1)。

[1484] 合成2-((2,4-二甲氧基苯甲基)氧基)苯磺酰胺(Int-B-2.17)



[1486] 向NaH(0.456g, 1.14mmol)于DMF(5mL)中的悬浮液中添加2-氟苯磺酰胺(0.5g, 2.85mmol)和(2,4-二甲氧基苯基)甲醇(0.480g, 2.85mmol)并在120℃下将反应混合物加热16小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。对粗产物进行硅胶柱色谱,得到标题化合物Int-B-2.17(0.4g, 43.34%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ7.74(d, J=7.6Hz, 1H), 7.57-7.52(m, 1H), 7.41(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.04(m, 1H), 6.84(s, 2H), 6.64(s, 1H), 6.55-6.53(dd, J=8.2Hz, J=1.8Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.77(s, 3H)。

[1487] 合成3-乙基噻吩-2-磺酰胺(Int-B-2.21)



[1489] 在室温下,向3-乙基噻吩(3g, 26.7mmol)于乙腈(4mL)中的搅拌溶液中添加三氧化硫吡啶络合物(5.5g, 34.7mmol)。在50℃下,将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物冷却至0℃并将乙酸乙酯添加至反应混合物中,并搅拌2小时。过滤固体。

[1490] 将固体悬浮于DME(20mL)和DMF(2.1mL)中,随后在0℃下添加(COCl)₂(4.93g, 38.8mmol)。在0℃下,将反应混合物搅拌1.5小时。将氨溶液(15mL)添加至反应混合物中并将其在0℃下搅拌20分钟。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈固体状的3-乙基噻吩-2-磺酰胺(1.4g, 28.27%)。LCMS ESI(-ve)(m/z): 190.0(M-H)。

[1491] 合成3,5-二氯噻吩-2-磺酰胺(Int-B-2.22)



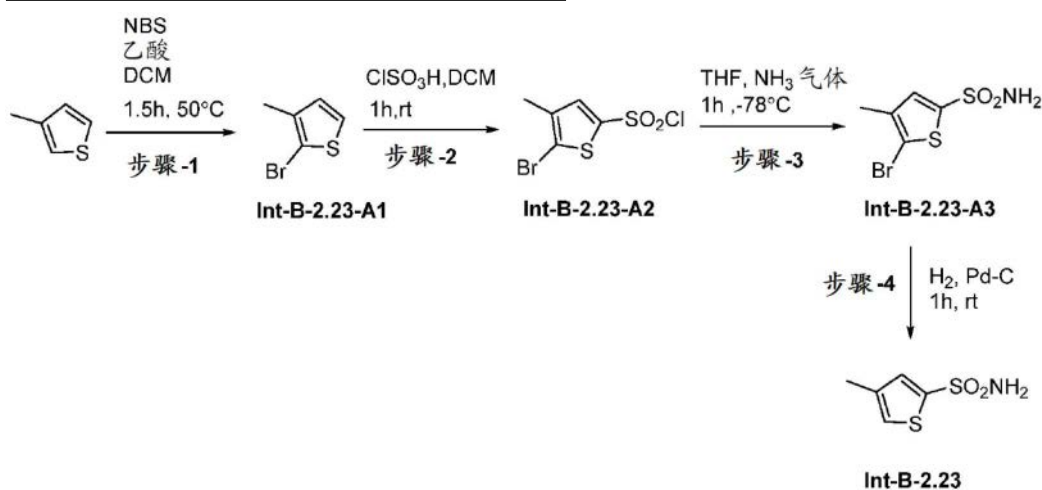
[1493] 步骤-1:反应分三个独立批料进行,每批3g。向2,4-二溴噻吩(9.0g, 37.2mmol)于吡啶(30mL)中的溶液中添加氯化铜(I)(11.1g, 41.22mmol)并在140℃下将混合物搅拌过

夜。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(250mL)中并用乙醚(2×300mL)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩(5.9g,定量)。

[1494] 步骤-2:在 -78°C 下,将氯硫酸(22.46g,192.78mmol)逐滴添加至2,4-二氯噻吩(5.9g,38.56mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中并在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(200mL)中并用DCM(2×200mL)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将其直接用于下一步骤。

[1495] 步骤-3:在 -78°C 下,将3,5-二氯噻吩-2-磺酰氯(9.7g,38.56mmol)于THF中的溶液添加至搅拌的饱和氨溶液(50mL)。固体沉淀析出并将其蒸发至干,并将粗品通过硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物Int-B-2.22(0.8g,经三个步骤08.93%)。

[1496] 合成4-甲基噻吩-2-磺酰胺(Int-B-2.23)

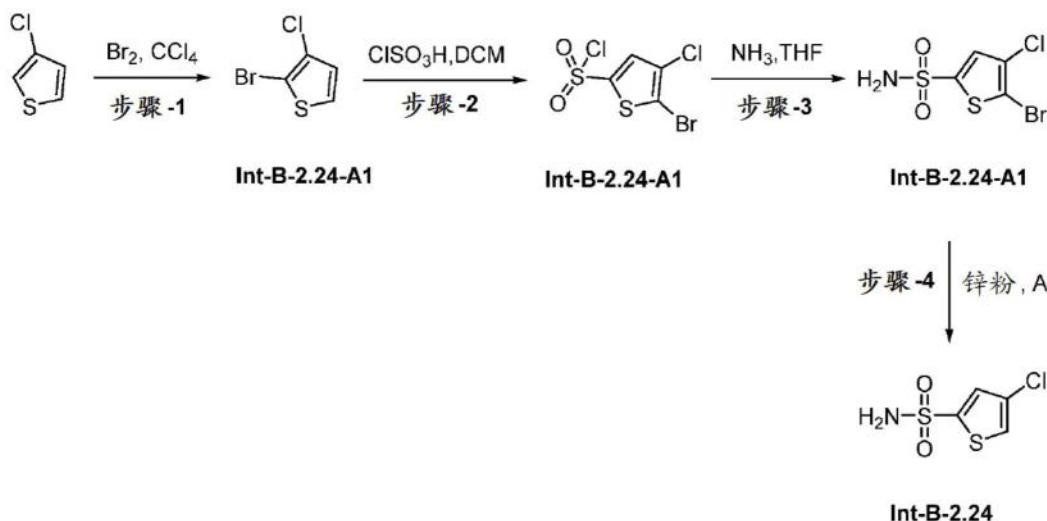


[1498] 步骤-1:在室温下,向3-甲基噻吩(1.0g,10.18mmol)于乙酸(10mL)和DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加NBS(1.9g,10.69mmol)并在 50°C 下将其搅拌1.5小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入冷水(100mL)中并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水和1M NaOH溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到粗产物。将粗产物直接用于下一步骤中。

[1499] 步骤-2-3:使用与关于Int-B-2.15所描述类似的反应程序进行反应,得到5-溴-4-甲基噻吩-2-磺酰胺。LCMS ESI(m/z):LCMS ESI(-ve)(m/z):254.0(M-H)。

[1500] 步骤-4:在室温下,向10%Pd/C(1g,W/W)于甲醇(10mL)中的悬浮液中添加5-溴-4-甲基噻吩-2-磺酰胺(0.9g,3.5mmol)。使氢气吹扫穿过反应混合物,持续2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物通过硅藻土床过滤。真空浓缩滤液,得到呈固体状的4-甲基噻吩-2-磺酰胺。LCMS ESI(-ve)(m/z):176.0(M-H)。

[1501] 合成4-氯噻吩-2-磺酰胺(Int-B-2.24)



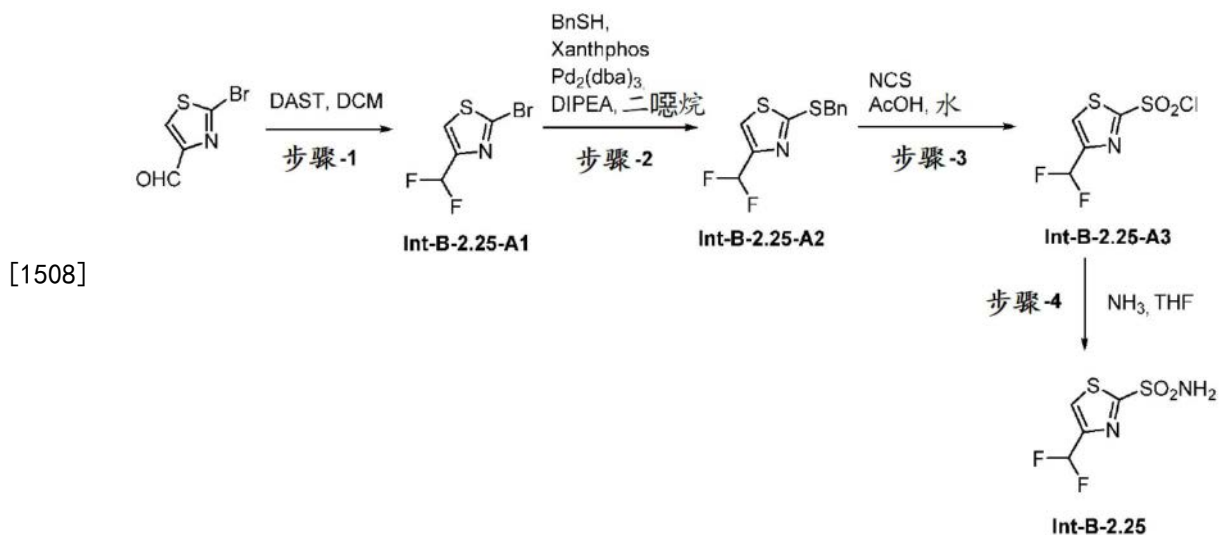
[1503] 步骤-1: 在0℃下, 向3-氯噻吩(10g, 84.7mmol)于CCl₄中的溶液中添加溴溶液(4.3mL, 84.7mmol)。在室温下搅拌反应12小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用DCM萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。将粗品直接用于下一步骤。

[1504] 步骤-2: 在-78℃下, 向氯磺酸(34mL, 508.4mmol)于DCM中的溶液中添加2-溴-3-氯噻吩(16.7g, 84.7mmol)于DCM(20mL)中的溶液。在-78℃下搅拌反应15分钟, 接着在室温下搅拌反应1小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用DCM萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下蒸发。将粗品不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1505] 步骤-3: 在-78℃下, 将5-溴-2-甲基噻吩-3-磺酰氯(25g, 84.7mmol)于THF(30mL)中的溶液添加至饱和氨溶液(100L)中。将反应混合物再搅拌30分钟。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物在真空下蒸发, 得到5-溴-4-氯噻吩-2-磺酰胺和5-溴-3-氯噻吩-2-磺酰胺的混合物。反应完成后, 将反应混合物在真空下蒸发并将粗品直接用于下一步骤。LCMS ES(-ve) (m/z): 274.03&276.1 (M&M-2)。

[1506] 步骤-4: 向5-溴-4-氯噻吩-2-磺酰胺和5-溴-3-氯噻吩-2-磺酰胺的混合物(17.5g, 63.2mmol)于乙酸中的溶液中添加锌粉(20.6g, 316.0mmol)并在100℃下搅拌12小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并真空蒸发, 得到粗物质, 该粗物质含有异构体4-氯噻吩-2-磺酰胺和3-氯噻吩-2-磺酰胺的混合物, 该混合物通过正相快速色谱法, 使用己烷: 乙酸乙酯(8:2)纯化, 产生呈浅黄色固体状的4-氯噻吩-2-磺酰胺(1.5g, 9.37%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ7.89-7.89(d, J=1.6Hz, 1H), 7.83(s, 2H), 7.53-7.53(d, J=1.2Hz, 1H)。

[1507] 合成4-(二氟甲基)噻唑-2-磺酰胺(Int-B-2.25)



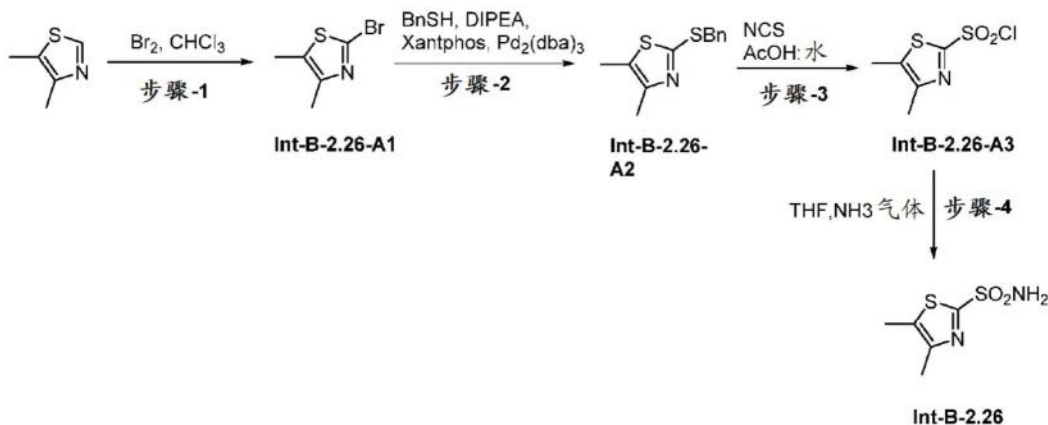
[1509] 步骤-1:向2-溴噻唑-4-甲醛(5g,26.03mmol)于DCM(50mL)中的冷却的溶液中添加DAST(6.29g,39.05mmol)并将其在室温下搅拌1小时。将反应混合物用冰水淬灭并用DCM($2 \times 150\text{mL}$)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法纯化,得到Int-B-2.25-A1(2.6g,46.65%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.19(s,1H),7.08(t,J=54Hz,1H)。

[1510] 步骤-2:向2-溴-4-(二氟甲基)噻唑(2.6g,12.14mmol)和DIPEA(3.14g,24.29mmol)于二噁烷(26mL)中的脱气溶液中添加Xantphos(0.702g,1.21mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.556g,0.6mmol)和苯甲硫醇(1.5g,12.14mmol)并在 100°C 下将反应混合物加热2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液倒入水中,并用乙酸乙酯($2 \times 80\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水($2 \times 150\text{mL}$)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。对粗产物进行硅胶柱色谱分离,得到Int-B-2.25-A2(2.35g,75.18%)。LCMS ESI(m/z):258.38(M+H)。

[1511] 步骤-3:在室温下,向2-(苯甲硫基)-4-(二氟甲基)噻唑(2.35g,9.13mmol)于乙酸(47mL)和水(4.7mL)中的搅拌溶液中分数份添加N-氯代琥珀酰亚胺(6.09g,45.66mmol)并搅拌2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物在真空下蒸发以移除乙酸,接着使其在水(100mL)与乙酸乙酯(100mL)之间分配。将有机层用水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗混合物直接用于下一步骤(3g,定量)。

[1512] 步骤-4:在 -78°C 下,将4-(二氟甲基)噻唑-2-磺酰氯(3g,12.84mmol)的THF(15mL)溶液添加至饱和氨的THF溶液(20mL)中。固体沉淀析出并将其蒸发至干,并将粗品通过硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物Int-B-2.25(1.4g,50.90%)。LCMS ESI(-ve)(m/z):213.3(M-H)。

[1513] 合成4,5-二甲基噻唑-2-磺酰胺(Int-B-2.26)

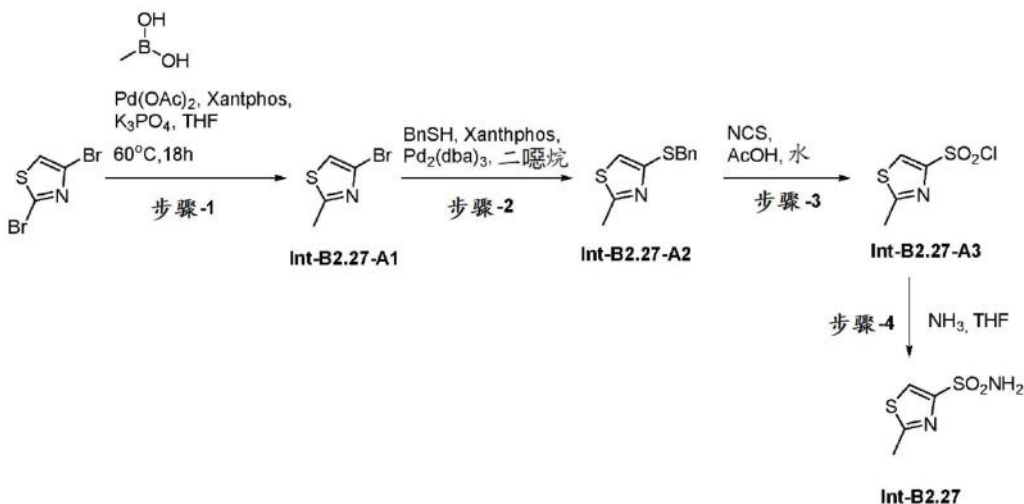


[1514]

[1515] 步骤-1: 在0℃下, 向4,5-二甲基噻唑 (5.0g, 44.17mmol) 于CHCl₃ (50mL) 中的溶液中添加溴 (21.17g, 132.52mmol) 并在室温下将其搅拌5小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入冰冷的水 (150mL) 中并用DCM (2×150mL) 萃取。将合并的有机层用饱和硫代硫酸钠溶液 (2×150mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法纯化, 得到Int-B-2.26-A1 (5.0g, 58.96%)。LCMS ESI (m/z): 192.2&194.2 (M&M+2)。

[1516] 步骤-2-4: 反应是使用与关于Int-B-2.25所描述类似的反应程序进行, 得到5-溴-4-甲基噻吩-2-磺酰胺。LCMS ESI (m/z): 193.3 (M+H)。

[1517] 合成2-甲基噻唑-4-磺酰胺 (Int-B-2.27)

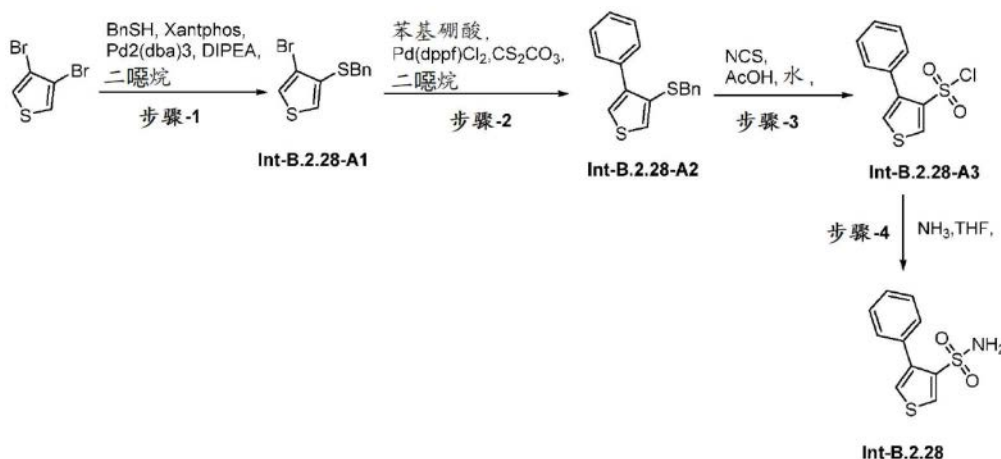


[1518]

[1519] 步骤-1: 向2,4-二溴噻唑 (8g, 32.92mmol) 于THF (80mL) 中的溶液中添加磷酸钾 (20.98g, 98.78mmol) 和甲基硼酸 (2.08g, 34.90mmol) 并使混合物脱气30分钟。之后, 将Pd(OAc)₃ (0.02g, 0.82mmol) 和Xanthphos (0.46g, 0.82mmol) 添加至反应混合物中并将其在60℃下搅拌18小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤并用DCM洗涤, 接着在真空下蒸发。(3.8g, 64.80%)。LCMS ESI (m/z): 178.2&180.2 (M&M+2)。

[1520] 步骤-2-4: 反应是使用与关于Int-B-2.25所描述类似的反应程序进行, 得到2-甲基噻唑-4-磺酰胺。LCMS ESI (m/z): 179.2 (M+H)。

[1521] 合成4-苯基噻吩-3-磺酰胺 (Int-B-2.28)



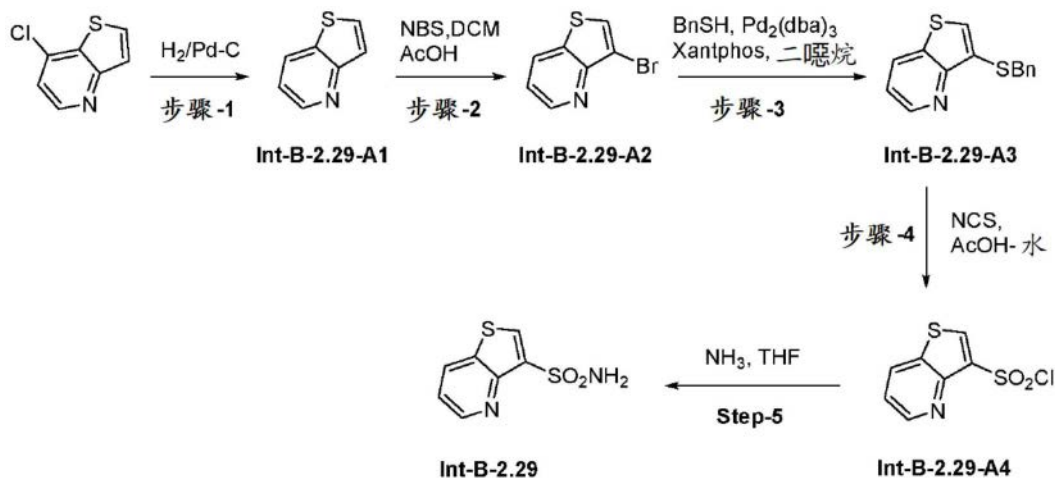
[1522]

[1523] 步骤-1: 向3,4-二溴噻吩 (5g, 20.66mmol) 和DIPEA (7.1mL, 41.33mmol) 于二噁烷 (50mL) 中的脱气溶液中添加苯甲基硫醇 (2.5g, 20.66mmol)、Xantphos (1.2g, 2.06mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.94g, 1.03mmol) 并在100℃下将反应混合物加热16小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水 (200mL) 中并用乙酸乙酯 ($4 \times 100\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗混合物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到Int-B-2.28-A1 (3g, 84.88%)。DMSO- d_6 δ : 7.80 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 4.17 (s, 2H)。

[1524] 步骤-2: 向3-(苯甲硫基)-4-溴噻吩 (1g, 35.08mmol)、苯基硼酸 (0.64g, 52.63mmol) 和 Cs_2CO_3 (3.4g, 10.52mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的脱气溶液中添加Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 络合物 (0.28g, 35.08mmol) 并在100℃下将反应混合物加热2小时。在TLC指示反应完成后, 将反应混合物倒入水 (100mL) 中并用乙酸乙酯 ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗混合物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到Int-B-2.28-A2 (0.9g, 90.83%)。 ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.63 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.35 (m, 6H), 7.30-7.20 (m, 5H), 4.04 (s, 2H)。

[1525] 步骤-3-4: 反应是使用与关于Int-B-2.25所描述类似的反应程序进行, 得到4-苯基噻吩-3-磺酰胺, 即Int-B-2.28。LCMS ESI (m/z): 179.2 (M+H)。

[1526] 合成噻吩并[3,2-b]吡啶-3-磺酰胺 (Int-B-2.29)



[1527]

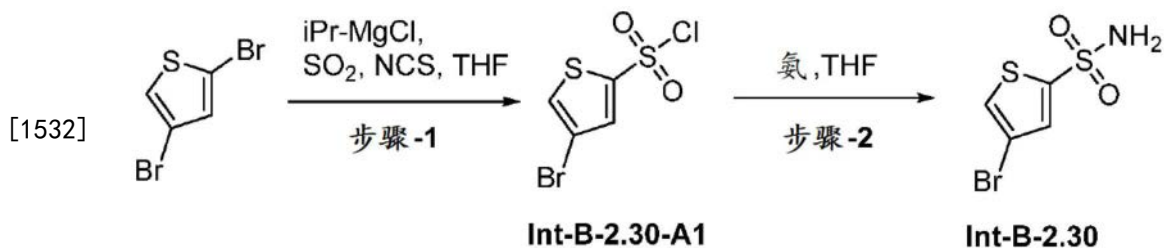
[1528] 步骤-1: 在室温下, 向10%Pd/C (5g) 于甲醇 (100mL) 中的悬浮液中添加7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶 (5g, 29.47mmol)。使氢气吹扫穿过反应混合物, 持续0.5小时。在TLC指示反应

完成后,将反应混合物通过硅藻土床过滤。真空浓缩滤液,得到呈固体状的噻吩并[3,2-b]吡啶。LCMS (m/z): 136.01 (M+H)。

[1529] 步骤-2:在室温下,向噻吩并[3,2-b]吡啶(4.6g,34.04mmol)于乙酸(24mL)和DCM(46mL)中的搅拌溶液中添加NBS(9.09g,35.75mmol)并在50℃下将其搅拌1.5小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入冷水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水和NaOH溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到粗产物。将粗产物直接用于下一步骤中。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.48-7.51 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.57-8.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.77-8.78 (d, J=4.4Hz, 1H)。

[1530] 步骤-3-4:反应是使用与关于Int-B-2.25所描述类似的反应程序进行,得到噻吩并[3,2-b]吡啶-3-磺酰胺。LCMS ESI (m/z): 215.3 (M+H)。

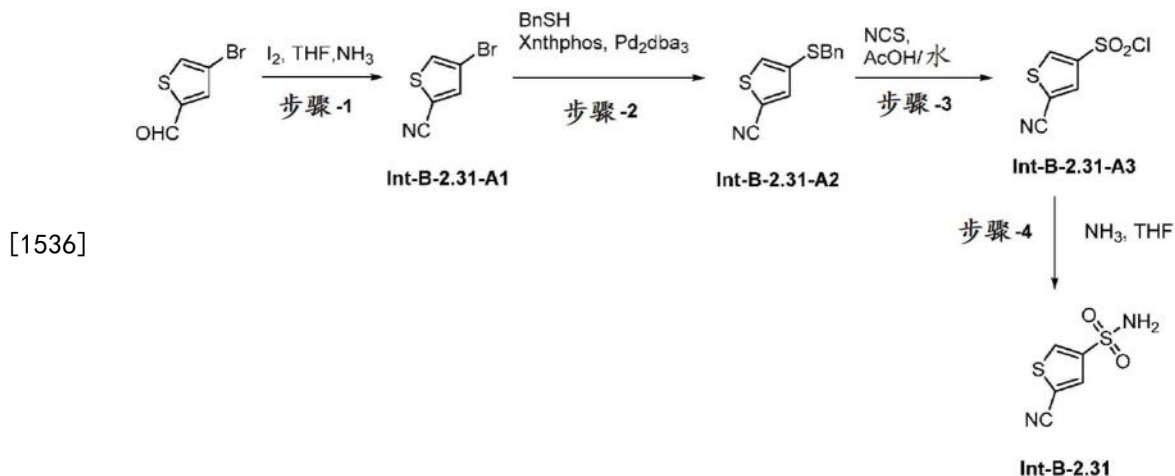
[1531] 合成4-溴噻吩-2-磺酰胺 (Int-B-2.30)



[1533] 步骤-1:在0℃下,向2,4-二溴噻吩(10g,41.322mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中添加2M iPrMgCl(23mL,45.454mmol)并在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却至-40℃并在-40℃下用SO₂气体吹扫30分钟。将反应混合物冷却至0℃并添加N-氯代琥珀酰亚胺(8.24g,61.983mmol),并在室温下搅拌1小时。通过TLC监测(流动相:100%乙酸乙酯)反应完成后,在10% HCl(100mL)中淬灭反应混合物并用乙醚(2×100mL)萃取,并将有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到呈黄色液体状的Int-B-2.30-A1(10g,92.50%)。将粗品不经任何进一步纯化且不经任何分析确认即用于下一步骤。

[1534] 步骤-2:反应是使用与关于Int-B-2.6所描述类似的反应程序进行,得到4-溴噻吩-2-磺酰胺,即Int-B-2.30。LCMS ESI (-ve) (m/z): 242.2&240.2 (M&M-2)。

[1535] 合成5-氰基噻吩-3-磺酰胺 (Int-B-2.31)

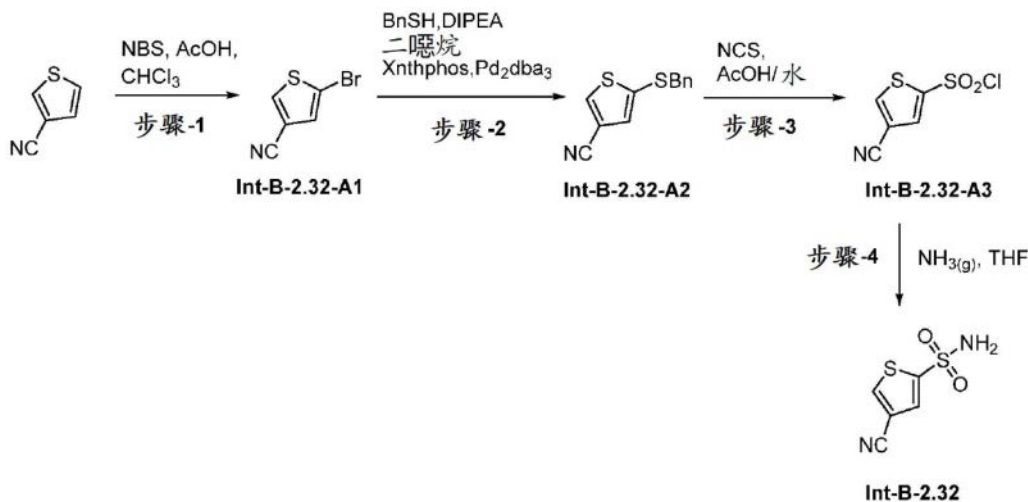


[1537] 步骤-1:在0℃下,向4-溴噻吩-2-甲醛(1g,26.1mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加氨水溶液(100mL)并搅拌10分钟。之后,添加I₂(碘)(9.9g,39.6mmol)并将反应混合物在

室温下搅拌12小时。将反应混合物倒入饱和硫代硫酸钠溶液中并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发。将粗品通过柱色谱法纯化,得到4-溴噻吩-2-甲腈(0.65g,66.3%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.19(s,1H),8.10(s,1H)。

[1538] 步骤-2-4:反应是使用与关于Int-B-2.25所描述类似的反应程序进行,得到5-氰基噻吩-3-磺酰胺。LCMS ESI(-ve) (m/z):187.0(M-H)。

[1539] 合成4-氰基噻吩-2-磺酰胺(Int-B-2.32)



[1541] 步骤-1:向噻吩-3-甲腈(1g,9.16mmol)于 CHCl_3 (10mL)和乙酸(5mL)中的溶液中逐份添加N-溴代琥珀酰亚胺(2.52g,13.74mmol)并在70℃下将混合物搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭并用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层用稀NaOH溶液(3×100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法纯化,得到Int-B-2.32-A1(0.540g,31.34%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.58(s,1H),7.72(s,1H)。

[1542] 步骤-2-4:反应是使用与关于Int-B-2.25所描述类似的反应程序进行,得到4-氰基噻吩-2-磺酰胺,即Int-B-2.32。LCMS ESI(-ve) (m/z):186.9(M-H)。

[1543] 合成4-甲基噻吩-3-磺酰胺(Int-B-2.33)



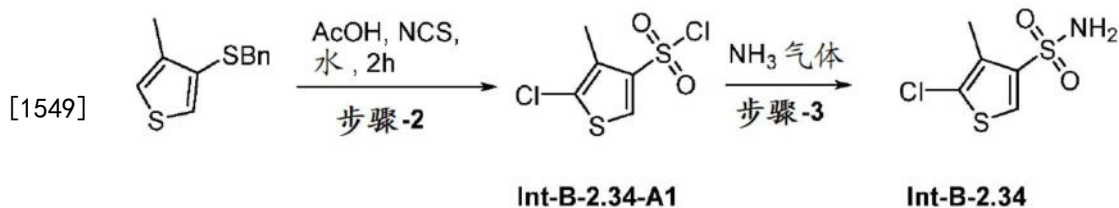
[1545] 步骤-1:向3-溴-4-甲基噻吩(1g,5.6mmol)和DIPEA(1.46g,11.2mmol)于二噁烷(5mL)中的脱气溶液中添加Xantphos(0.40g,0.7mmol)、 Pd_2dba_3 (0.32g,0.35mmol)和苯甲硫醇(0.510g,0.5mmol)并在120℃下将反应混合物加热16小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液倒入水(100mL)中,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到粗品。对粗品进行硅胶柱色谱,得到Int-B-2.33-A1(1g,80.44%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.33-7.23(m,7H),4.07(s,2H),2.08(s,3H)。

[1546] 步骤-2:在室温下,向3-(苯甲硫基)-4-甲基噻吩(2g,9.085mmol)于乙酸(18mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中分数份添加N-氯代琥珀酰亚胺(4.8g,36.3mmol)并搅拌30分钟。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。将合

并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到Int-B-2.332-A2(2g,粗品),该物质不经分析即直接用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.01 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (bs, 2H), 7.33 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H)。

[1547] 步骤-3:在 -78°C 下,向4-(二氟甲基)噻唑-2-磺酰氯(2g, 10.20mmol)的THF(10mL)溶液中吹入氨气,持续2小时,接着在室温下搅拌。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用乙酸乙酯($2\times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩,得到粗标题化合物,即Int-B-2.33(2g, 定量)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.01 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (bs, 2H), 7.33 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H)。

[1548] 合成5-氯-4-甲基噻吩-3-磺酰胺(Int-B-2.34)



[1550] 步骤-2:在室温下,向3-(苯甲硫基)-4-甲基噻吩(1.2g, 5.44mmol)于乙酸(7mL)和水(1mL)中的搅拌溶液中分数份添加N-氯代琥珀酰亚胺(2.9g, 21.78mmol)并搅拌2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯($3\times 150\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到标题化合物(1g, 80%),将其不经纯化和分析即直接用于下一步骤。

[1551] 步骤-3:反应是使用与关于Int-B-2.33所描述类似的反应程序进行,得到4-甲基-5-氯噻吩-3-磺酰胺,即Int-B-2.34。LCMS ESI(-ve) (m/z): 210.01 (M-1)。

[1552] 合成苯并[d]异噻唑-3-磺酰胺(Int-B-2.51)



[1554] 步骤-1:向3-氯苯并[d]异噻唑(5.0g, 29.5mmol)于DMF(30mL)中的搅拌溶液中添加 Na_2S 并在 80°C 下将反应混合物加热1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入冷水(100mL)中并用2N HCl酸化(约pH 2),用乙酸乙酯($3\times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发,得到呈粗品形式的Int-B-2.51-A1(5.0g, 定量)。LCMS ESI (m/z): 168.2 (M+H)。

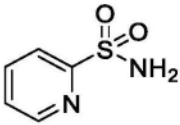
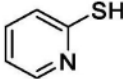
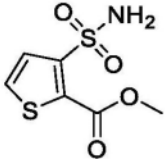
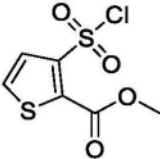
[1555] 步骤-2:在 -5°C 下,向苯并[d]异噻唑-3-硫醇(5g, 29.5mmol)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加浓HCl(40mL)和5%NaOCl溶液(11.1g, 215.74mmol),接着在 -5°C 下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用二氯甲烷($3\times 25\text{mL}$)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并且不经蒸发即直接用于下一步骤中。

[1556] 步骤-3:在 -78°C 下,向新鲜制备的饱和氨的THF溶液(30mL)中添加DCM(75mL)中的苯并[d]异噻唑-3-磺酰氯并搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,在真空下蒸发反应混合物。将粗品通过硅胶柱色谱法(50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到苯并[d]异噻唑-3-磺酰胺,即

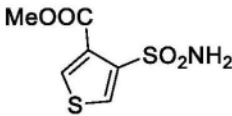
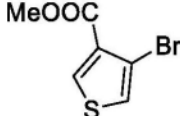
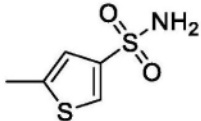
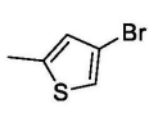
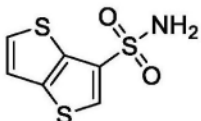
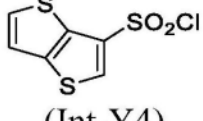
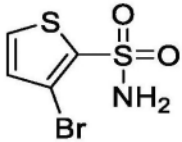
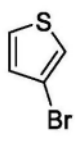
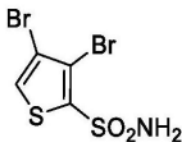
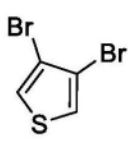
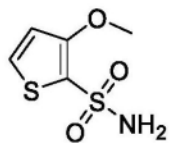
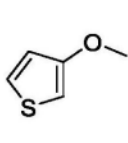
Int-B-2.51 (1.4g, 经3个步骤21.85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.73 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.6Hz, 1H)。

[1557] 以下中间物是遵循与以上显示的方法类似的程序制备。

[1558]

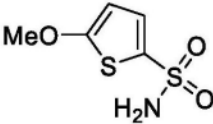
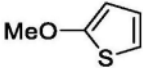
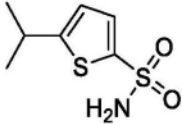
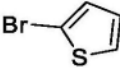
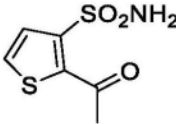
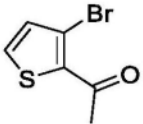
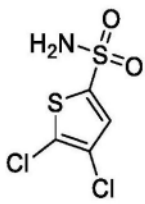
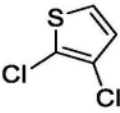
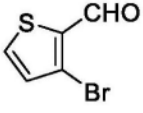
合成表 10				
结构	化合物 ID	前体	与以下 Int. 类似的程序	分析数据
	Int-B-2.35		Int-B-2.1	LCMS ESI (m/z): 159.16 (M+H)
	Int-B-2.37		Int-B-2.6	LCMS ESI (m/z): 222.1 (M+H)

合成表 10

结构	化合物 ID	前体	与以下 Int.类似的程序	分析数据
	Int-B-2.38		Int-B-2.3	LCMS ESI (m/z): 222.2 (M+H)
	Int-B-2.39		Int-B-2.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 2.45 (s, 3H)
	Int-B-2.40		Int-B-2.6	LCMS ESI(-ve) (m/z): 218.2 (M-H)
	Int-B-2.41		Int-B-2.15	LCMS ESI(-ve) (m/z): 239.9 & 241.9 (M & M-2)
	Int-B-2.42		Int-B-2.15	LCMS ESI(-ve) (m/z): 318.1 (M-H)
	Int-B-2.43		Int-B-2.15	LCMS ESI (m/z): 194.2 (M+H)

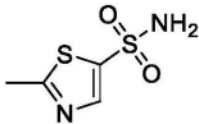
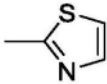
[1559]

合成表 10

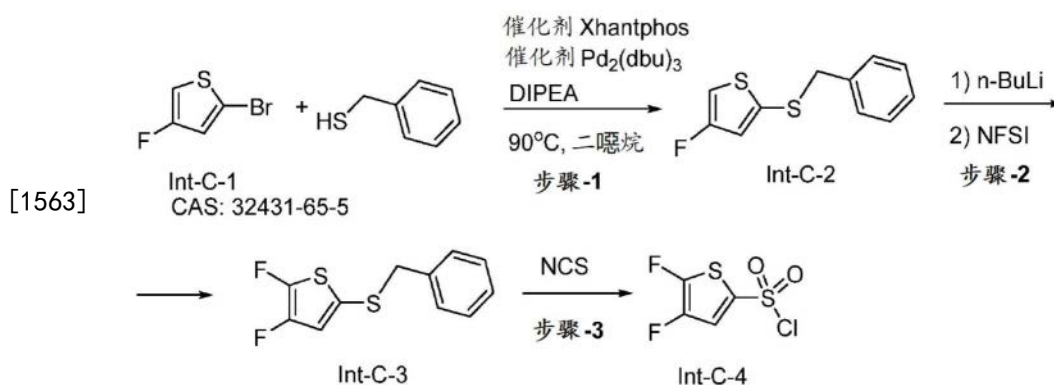
结构	化合物 ID	前体	与以下 Int.类似的程序	分析数据
	Int-B-2.44		Int-B-2.5	LCMS ESI (m/z): 194.1 (M+H)
	Int-B-2.45		Int-B-2.16	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.57 (s, 2H), 7.37 (d, J=4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=4 Hz, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 1.28 (d, J=7.2 Hz, 6H)
	Int-B-2.46		Int-B-2.3	LCMS ESI (m/z): 206.2 (M+H)
	Int-B-2.48		Int-B-2.15	LCMS ESI(-ve) (m/z): 229.9, 232.0 (M & M-2)
	Int-B-2.49		Int-B-2.25	LCMS ESI(-ve) (m/z): 212.0 (M-H)

[1560]

合成表 10

结构	化合物 ID	前体	与以下 Int. 类似的程序	分析数据
	Int-B-2.50		Int-B-2.10	LCMS ESI (m/z): 179.2 (M+H)

[1562] 合成4,5-二氟噻吩-2-磺酰氯(Int-C-4.0)

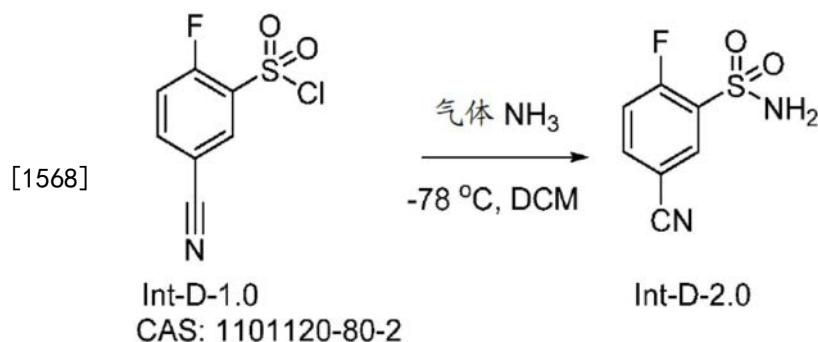


[1564] 步骤-1: 将起始物质Int-C-1 (450mg, 2.5mmol) 溶解于二噁烷 (5mL) 中。向溶液中添加Xantphos (143.83mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (113.82mg)、DIPEA (860 μL , 643mg, 5mmol) 和苯甲基硫醇 (309mg, 2.5mmol)。在压力容器中, 在Ar气氛下在90℃下将混合物加热4小时。冷却至室温后, 将混合物施加至硅胶柱上并将产物Int-C-2 (480mg, 86%) 通过用己烷和乙酸乙酯的混合物 (20:1-10:1) 洗脱来分离。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.21 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.73-6.58 (m, 2H), 3.97 (s, 2H)。

[1565] 步骤-2: 在低于-78℃的温度下, 在Ar下将nBuLi (2.5M/己烷, 0.72mL, 1.79mmol) 逐滴添加至Int-C-2 (365mg, 1.62mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中。将混合物搅拌1小时后, 逐滴添加THF (5mL) 中的N-氟苯磺酰胺 (923.6mg, 2.9mmol)。将反应混合物升温至室温。将 NH_4Cl 水溶液添加至反应混合物中, 接着将其用 Et_2O (80mL) 萃取, 用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并浓缩。进行柱色谱 (二氧化硅, 己烷), 得到Int-C-3 (119mg, 30%)。将产物不经表征即经历下一步骤。

[1566] 步骤-3: 向2M HCl水溶液 (1mL) 和 CH_3CN (3mL) 的混合物中添加NCS (304.2mg, 2.29mmol) 并将溶液冷却至10℃, 并缓慢添加Int-C-3 (138mg, 0.57mmol) 于 CH_3CN (5mL) 中的溶液。将混合物在低温下搅拌30分钟 (UPLC控制)。将反应混合物用 Et_2O 稀释并用水洗涤。将有机相经 MgSO_4 干燥并蒸发。将残余物在硅胶上通过柱色谱法, 用己烷和乙酸乙酯的混合物 (15:1) 洗脱来纯化, 得到产物Int-C-4 (102mg, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.59 (d, J = 3.8Hz, 1H)。

[1567] 合成5-氰基-2-氟苯磺酰胺(Int-D-2.0)



[1569] 将Int-D-1.0(1.0g, 4.55mmol)溶解于DCM中并将溶液冷却至-78℃。使氨气穿过所述溶液以达到饱和。将混合物升温至室温并蒸发溶剂。将残余物在硅胶上通过快速色谱法, 用轻质石油醚和乙酸乙酯的混合物洗脱来纯化, 得到Int-D-2.0(720mg, 79%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.25-8.14(m, 2H), 7.94(s, 2H), 7.71(dd, J=9.9, 9.2Hz, 1H)。

[1570] 以下中间物是根据关于Int-D-2.0所描述的程序制备。

[1571]

合成表 11

[1572]

结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-D-2.1	 128852-20-0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 (s, 2H), 7.81 (dd, J = 5.6, 4.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H)。
	Int-D-2.2	 1132652-99-3	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.37 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 4.3, 1.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H)。
	Int-D-2.3	 CAS: 89501-90-6	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 6.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。
	Int-D-2.4	Int-C-4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 3H)。

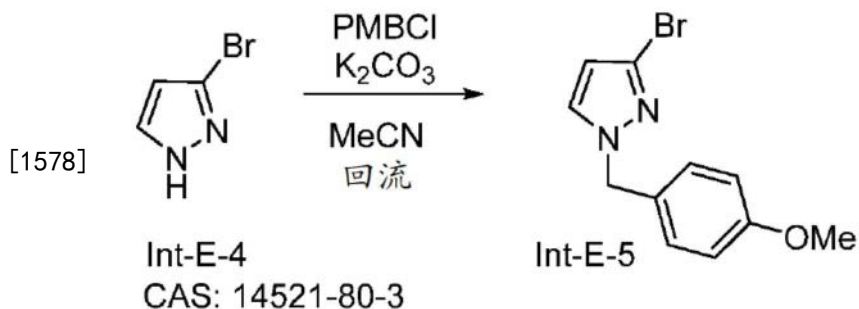
[1573] 合成2-溴-3-苯基噻吩(Int-E-3)



[1575] 步骤-1: 在环境温度下, 向溴苯 (1.65mL, 15.6mmol)、3-噻吩硼酸 (Int-E-1) (2.0g, 15.6mmol) 和 1,2-二甲氧基乙烷 (32mL) 的混合物中添加 2M 碳酸钠水溶液 (12mL) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (903mg)。在 90°C 下, 将混合物加热 3 小时。冷却后, 将反应混合物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释并用水 (50mL $\times$ 3) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸镁干燥并过滤。蒸发后, 将残余物在硅胶上通过色谱法, 用乙酸乙酯和正己烷的混合物 (1:2) 洗脱来纯化, 得到 Int-E-2 (2.0g, 79%)。

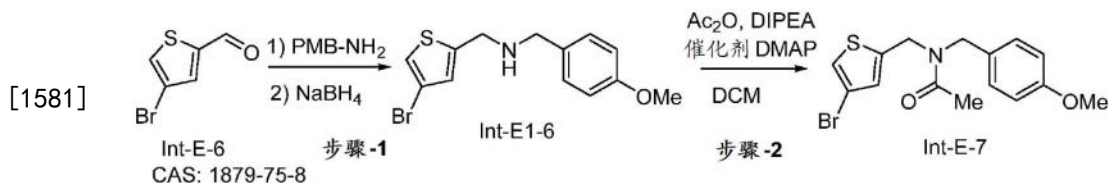
[1576] 步骤-2: 向 Int-E-2 (1.1g, 6.9mmol) 于 DMF (30mL) 中的溶液中一次性添加 NBS (1.34g, 7.55mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 接着用水稀释并将产物用 EtOAc 萃取。将有机相分离并经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发, 得到黄色油状产物 (1.6g, 97%), 该产物不经额外纯化即进一步使用。

[1577] 合成 3-溴-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑 (Int-E-5)



[1579] 将 Int-E-4 (2.0g, 13.6mmol) 溶解于 MeCN (20mL) 中并将 K_2CO_3 (2.85g, 20.6mmol) 添加至溶液中, 随后添加对甲氧基苯甲基氯 (2.3mL, 16.6mmol)。使反应混合物回流 18 小时, 冷却至室温并用水 (30mL) 稀释。将所得混合物用 EtOAc 萃取, 分离有机相并用饱和 NaCl 水溶液洗涤。将有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发溶剂并将残余物在硅胶上通过快速色谱法, 用轻质石油醚和乙酸乙酯的混合物 (5:1) 洗脱来纯化, 得到 Int-E-5 (3.17g, 87%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.20 (m, 3H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.33 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

[1580] 合成 N-((4-溴噻吩-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苯甲基)乙酰胺 (Int-E-7)

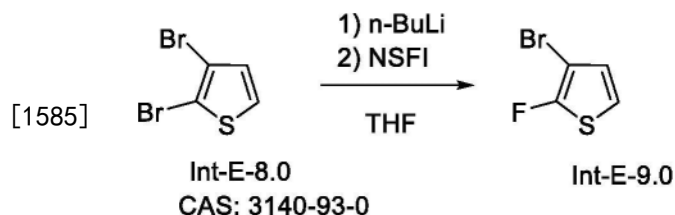


[1582] 步骤-1: 将 4-溴-2-噻吩甲醛 (Int-E-6) (2.77g, 14.5mmol) 溶解于 MeOH (27mL) 中并将混合物在室温下搅拌过夜。接着, 逐份添加 NaBH_4 (880mg, 23.3mmol)。在室温下搅拌 2 小时后, 添加水和乙酸乙酯, 分离有机层, 用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。减压移除溶剂并将残余物在硅胶上通过柱色谱法 (Hex:EtOAc = 5:1 至 3:1) 纯化, 得到呈灰白色非晶形固体状的

Int-E1-6 (3.14g, 69%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.32-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.5Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 1H), 3.96 (d, J = 1.0Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 2H)。

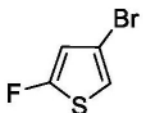
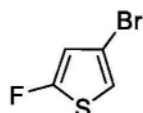
[1583] 步骤-2: 向Int-E1-6 (1.27g, 4.06mmol) 于DCM (30mL) 中的溶液中添加DIPEA (1.4mL, 8.1mmol)、乙酸酐 (0.58mL, 6.1mmol) 和DMAP (149mg, 1.2mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。萃取处理得到实际上纯的Int-E-7 (1.4g, 97%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.05 (m, 3H), 6.98-6.62 (m, 3H), 4.64-4.36 (m, 4H), 3.81 (d, J = 7.5Hz, 3H), 2.40-1.99 (m, 3H)。

[1584] 合成2-氟-3-溴噻吩 (Int-E-9)

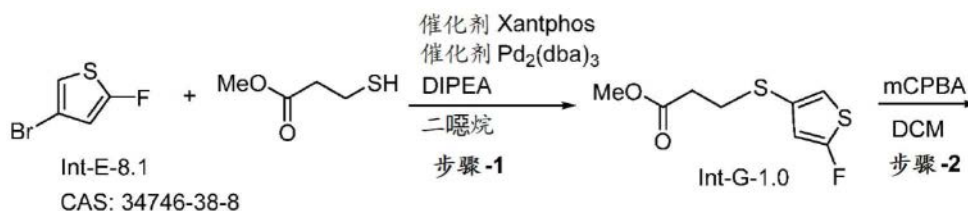


[1586] 在Ar下, 在低于-60℃的温度下将n-BuLi (2.5M/己烷, 8.0mL, 19.9mmol) 逐滴添加至Int-E-8.0 (2mL, 18.1mmol) 于无水乙醚 (70mL) 中的溶液中。将混合物搅拌1小时后, 逐滴添加THF (70mL) 中的N-氟苯磺酰胺 (11.4g, 36.2mmol)。将反应混合物升温至室温。将NH₄Cl水溶液添加至反应混合物中, 接着用Et₂O萃取, 用水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。将产物在硅胶上通过柱色谱法, 用戊烷洗脱来纯化, 得到Int-E-9.0 (2.1g, 64%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 6.74-6.65 (m, 2H)。GC/MS m/z 181 (M)。

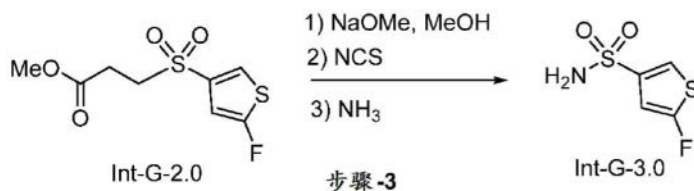
[1587] 以下中间物是根据关于Int-F-3.0所描述的程序制备。

合成表 12			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
[1588] 	Int-E-9.1	 Int-E-8.1 CAS: 3140-92-9	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 6.49 (ddd, J = 3.2, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.32 (dt, J = 2.0, 1.1 Hz, 1H)。 GC/MS m/z 181 (M)

[1589] 合成5-氟噻吩-3-磺酰胺 (Int-G-3.0)



[1590]



[1591] 步骤-1: 在90℃下, 将Int-E-8.1 (1.159g, 6.6mmol)、3-巯基丙酸甲酯 (1.42mL, 13.2mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (181mg, 0.2mmol)、xantphos (229mg, 0.4mmol) 和DIPEA (2.85mL, 16.5mmol) 的混合物在二噁烷 (20mL) 中加热2小时。将混合物冷却至室温并通过短硅藻土柱过滤。蒸发溶剂并将残余物在硅胶柱上通过柱色谱法, 利用轻质石油醚和EtOAc的混合物 (10:1) 洗脱来纯化, 得到Int-G-1.0, 该物质经历步骤-2。

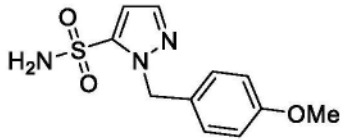
[1592] 步骤-2: 在Ar气氛下, 将起始物质Int-E-3.0 (1.33g, 6.02mmol) 溶解于无水DCM (16mL) 中。将溶液冷却至0℃并分数份添加m-CPBA (2.6g, 15.04mmol)。将混合物在相同温度下搅拌1小时, 接着将混合物升温至室温。2小时后, 再添加m-CPBA (1当量)。将混合物搅拌直至起始物质耗尽。将反应混合物用 NaHCO_3 水溶液稀释。分离有机相, 并将水相用DCM萃取 (两次)。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。将产物在硅胶上通过柱色谱法, 用轻质石油醚和EtOAc的混合物 (10:1至3:1) 洗脱来纯化。将含有产物和去氟化杂质之洗脱份再次纯化 (相同洗脱剂系统)。获得呈无色油状的所需产物Int-G-2.0, 该物质经历步骤-3。

[1593] 步骤-3: 将Int-G-2.0 (1.05g, 4.16mmol, 1当量) 溶解于无水MeOH (9mL) 中。向所述溶液中添加NaOMe (0.81mL, 4.37mmol, 1.05当量)。在室温下搅拌溶液, 直至起始物质耗尽 (TLC控制)。减压蒸发溶剂 (在甲苯存在下)。在0℃下, 将粗残余物悬浮于无水DCM (9mL) 中, 并添加NCS (583.55mg, 4.37mmol)。在相同温度下搅拌混合物, 直至完成 (TLC控制)。接着, 加水。分离各相并将水层用DCM萃取 (两次)。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在减压下部分蒸发溶剂 (直至约20-30mL)。将溶液冷却至0℃并使氨 (气体) 穿过。在二氧化硅上蒸发反应混合物, 并将产物在硅胶上通过柱色谱法, 用轻质石油醚和EtOAc的混合物 (10:1至1:1) 洗脱来纯化。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.55 (dd, $J=3.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.98 (dd, $J=2.1, 1.2\text{Hz}$, 1H)。

[1594] 以下中间物是根据关于Int-G-3.0所描述的程序制备。

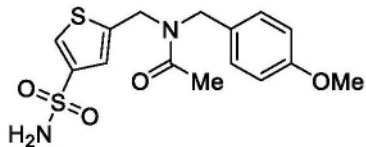
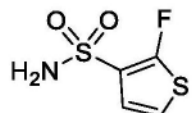
合成表 13

[1595]

结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-G-3.1	Int-E-5	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。

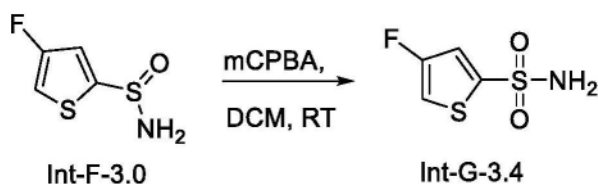
合成表 13

[1596]

结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-G-3.2	Int-E-7	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.78 (m, 1H), 7.18 – 7.03 (m, 3H), 6.94 – 6.64 (m, 2H), 5.38 – 5.27 (m, 2H), 4.57 – 4.38 (m, 4H), 3.87 – 3.64 (m, 3H), 2.31 – 2.10 (m, 3H)。 UPLCMS ESI (m/z): 355 (M+H) $^+$
	Int-G-3.3	Int-E-9	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (s, 2H), 7.10 (dd, $J = 6.3$, 4.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 6.3$, 3.3 Hz, 1H)。

[1597] 合成4-氟噻吩-2-磺酰胺 (Int-G-3.4)

[1598]



[1599] 在Ar气氛下,将起始物质Int-F-3.0 (267g, 1.6mmol) 溶解于无水DCM (16mL) 和DME (4mL) 的混合物中。将溶液冷却至0℃并添加m-CPBA (517mg, 2.1mmol)。将混合物升温至室温并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用NaHCO₃水溶液稀释。分离有机相,并将水相用DCM萃取(两次)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并蒸发。将产物Int-G-3.4 (290mg, 99%) 在硅胶上通过柱色谱法,用轻质石油醚和EtOAc的混合物 (2:1) 洗脱来纯化。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.43 (dd, J=1.8, 1.1Hz, 1H), 7.01 (dd, J=1.8, 0.7Hz, 1H), 4.98 (s, 2H)。

[1600] 合成4-甲氧基噻吩-2-磺酰胺 (Int-G-3.8)

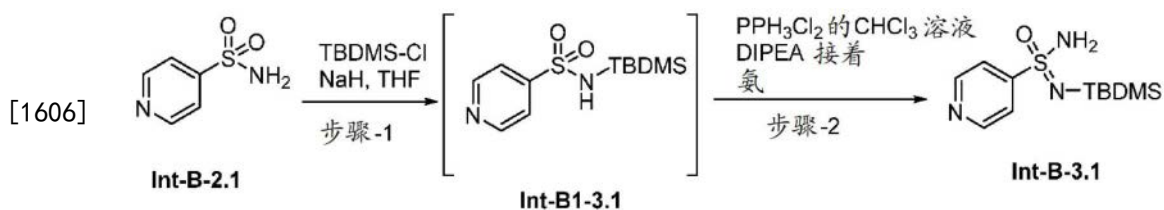


[1602] 步骤-1:在氮气下,在-70℃下将n-BuLi溶液 (14.4mL的2.5M/己烷, 36.0mmol) 逐滴添加至3-甲氧基噻吩 (Int-G-3.5) (3.0mL, 30.0mmol) 于无水Et₂O (20mL) 中的溶液中。在-70℃下,将混合物搅拌2小时。将氯三甲基硅烷 (5.0mL, 39.0mmol) 缓慢添加至溶液中。将混合物升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物用水 (50mL) 淬灭并添加己烷 (100mL)。分离有机相,并将水层用己烷 (50mL) 萃取。将合并的有机萃取液经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物在硅胶上通过色谱法,用己烷洗脱来纯化,得到Int-G-3.6 (2.05g, 37%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.32 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.84 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 0.20 (s, 9H)。

[1603] 步骤-2:在氮气下,在-70℃下将n-BuLi的溶液 (6.6mL的2.5M/己烷, 16.5mmol) 逐滴添加至Int-G-3.6 (2.05g, 11.0mmol) 于无水THF (40mL) 中的溶液中。在-70℃下,将混合物搅拌2小时,接着使二氧化硫穿过溶液,持续5分钟。蒸发反应混合物并将其溶解于DCM (40mL) 中。添加N-氯代琥珀酰亚胺 (1.47g, 11.0mmol) 并在室温下将混合物搅拌1小时。添加水,并分离有机相,并用水洗涤。将有机相干燥并蒸发。将残余物溶解于THF (40mL) 中,在干冰浴中冷却混合物,并使NH₃气体穿过。将混合物升温至室温并保持过夜,接着蒸发。将产物在硅胶上通过色谱法,用轻质石油醚和乙酸乙酯的混合物 (2:1, 1:1) 洗脱来纯化,得到Int-G-3.7 (1.7g, 58%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.61 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 0.27 (s, 9H)。

[1604] 步骤-3:向Int-G-3.7 (1.7g, 6.4mmol) 于THF (30mL) 中的溶液中添加叔丁基氟化铵 (4.04g, 12.8mmol)。在室温下,将反应混合物搅拌2小时。减压移除THF。将残余物溶解于EtOAc (200mL) 中。将有机层用盐水洗涤,接着干燥 (Na₂SO₄), 过滤,并真空浓缩。将粗产物在硅胶上进行色谱分离,用Hex:EtOAc (3:1) 洗脱,得到Int-G-3.8 (产率1.2g, 98%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.64 (s, 2H), 7.20 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)。

[1605] 合成N-(叔丁基二甲基硅烷基)吡啶-4-磺酰胺 (Int-B-3.1)

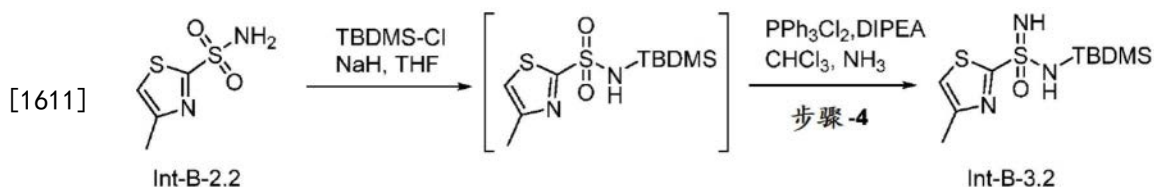


[1607] 步骤-1:在0℃下,向吡啶-4-磺酰胺(0.65g,4.11mmol)于THF(26mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钠(0.33g,8.23mmol)并搅拌20分钟。将TBDMS-Cl(0.65g,1.05mmol)添加至反应混合物中并在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到粗物质,使用正戊烷研磨该粗物质,得到呈白色固体状的Int-B-2.1(1g,49%)。接着,将其用于下一步骤。

[1608] 步骤-2:向三苯基膦(0.5g,1.91mmol)于氯仿(5mL)中的搅拌溶液中添加六氯乙烷(0.45g,1.91mmol)并在75℃下搅拌16小时。在TLC指示反应完成后,将产物1,1-二氯-2-4-二磷烷直接用于下一步骤。

[1609] 在0℃下,向1,1-二氯-2-4-二磷烷(0.63g,1.90mmol)于氯仿(5mL)中的溶液中添加DIPEA(0.43g,3.31mmol)并将反应混合物搅拌10分钟。将Int-B1-3.1(0.45g,1.6544mmol)于氯仿(4.5mL)中的溶液添加至反应混合物中并且再搅拌30分钟。将氨气吹入反应混合物中并在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入5%柠檬酸水溶液中并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到粗物质,使用正戊烷研磨该粗物质,得到呈黄色油状的标题化合物Int-B-3.1(0.93g,定量)。LCMS ESI(m/z):272.5(M+1)。

[1610] 步骤-1:合成Int-B-3.2

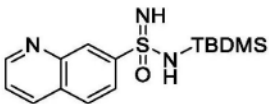
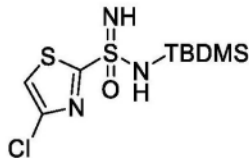
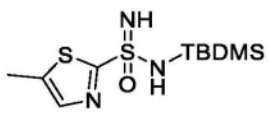
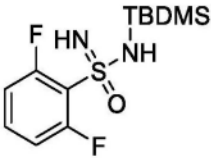
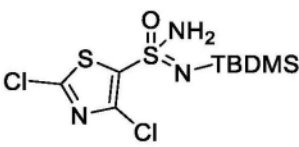
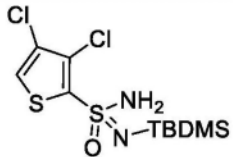


[1612] 步骤-1:在N₂气氛下,在0℃下向Int-B-2.2(300mg,1.68mmol)于THF(3mL)中的搅拌溶液中添加60%NaH(130mg,3.37mmol),随后添加TBDMS-Cl(300mg,2.02mmol)并在室温下搅拌4小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到呈灰白色固体状的Int-B-2.2(350mg,71.42%)。

[1613] 步骤-2:在搅拌下,在70℃下将三苯基膦(800mg,3.05mmol)和六氯乙烷(720mg,3.05mmol)于CHCl₃(24mL)中的溶液加热过夜。在室温下,添加DIPEA(0.25mL,1.4mmol)并在N₂气氛下搅拌30分钟。随后,在0℃下,向其中添加于CHCl₃(5mL)中的N-(叔丁基二甲基硅烷基)-4-甲基噻唑-2-磺酰胺(350mg,1.19mmol)并在0℃下搅拌30分钟。在0℃下,将NH₃气体通入反应混合物中,持续1小时,并在室温下将混合物搅拌30分钟。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空蒸发,得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷:4:6)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物Int-B-3.2(130mg,38.23%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:7.48(s,1H),7.17(s,2H),2.37(s,3H),0.86(s,9H),0.01(s,3H),0.015(s,3H)。

[1614] 以下中间物是根据关于Int-B-3.2所描述的程序制备。

[1615]

合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-3.3	Int-B-2.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (m, 1H), 8.46-8.42 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 6.87 (s, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)
	Int-B-3.4	Int-B-2.4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)
	Int-B-3.5	Int-B-2.5	LCMS ESI (m/z): 292.9 [M+H] $^+$
	Int-B-3.6	Int-B-2.6	LCMS ESI (m/z): 307.0 [M+H] $^+$
	Int-B-3.7	Int-B-2.7	LCMS ESI (m/z): 346.2 & 348.2 (M & M+2)
	Int-B-3.8	Int-B-2.8	LCMS ESI (m/z): 345.3 & 347.3 (M & M+2)

[1616]

合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-3.9	Int-B-2.9	LCMS ESI (m/z): 291.42 (M+H)
	Int-B-3.10	Int-B-2.10	LCMS ESI (m/z): 311.6 & 313.6 (M & M+2)
	Int-B-3.11	Int-B-2.11	LCMS ESI (m/z): 302.3 (M+H)
	Int-B-3.12	Int-B-2.12	NA
	Int-B-3.13	Int-B-2.13	LCMS ESI (m/z): 313.5 (M+H)
	Int-B-3.14	Int-B-2.14	LCMS ESI (m/z): 305.3 (M+H)
	Int-B-3.15	Int-B-2.15	LCMS ESI (m/z): 355.3 & 357.3 (M & M+2)
	Int-B-3.16	Int-B-2.16	NA
	Int-B-3.17	Int-B-2.17	NA
	Int-B-3.21	Int-B-2.21	LCMS ESI (m/z): 305.4 (M+H)

[1617]

合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-3.22	Int-B-2.22	LCMS ESI (m/z): 345.4 & 347.4 (M & M+2)
	Int-B-3.23	Int-B-2.23	LCMS ESI (m/z): 177.0 (M-TBDMS)
	Int-B-3.24	Int-B-2.24	LCMS ESI (m/z): 311.3 & 313.4 (M & M+2)
	Int-B-3.25	Int-B-2.25	LCMS ESI (m/z): 328.4 (M+H)
	Int-B-3.26	Int-B-2.26	LCMS ESI (m/z): 306.5 (M+H)
	Int-B-3.27	Int-B-2.27	LCMS ESI (m/z): 292.4 (M+H)
	Int-B-3.28	Int-B-2.28	LCMS ESI (m/z): 239.1 (M-TBDMS)
	Int-B-3.29	Int-B-2.29	LCMS ESI (m/z): 328.5 (M+H)
	Int-B-3.30	Int-B-2.30	LCMS ESI (m/z): 355.5 & 357.5 (M & M+2)

[1618]

合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-3.31	Int-B-2.31	LCMS ESI (m/z): 302.4 (M+H)
	Int-B-3.32	Int-B-2.32	LCMS ESI (m/z): 302.4(M+H)
	Int-B-3.33	Int-B-2.33	NA
	Int-B-3.34	Int-B-2.34	NA
	Int-B-3.35	Int-B-2.35	MS (m/z): 272.5 (M+H)
	Int-B-3.37	Int-B-2.37	LCMS ESI (m/z): 221.1 (M-TBDMS)
	Int-B-3.38	Int-B-2.38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 0.81 (s, 9H), -0.06 (d, J=2 Hz, 6H)。
	Int-B-3.39	Int-B-2.39	MS ESI (m/z): 291.7(M+H)

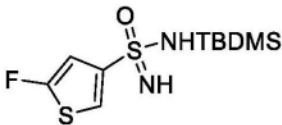
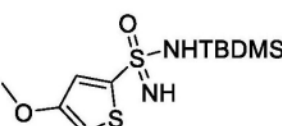
[1619]

合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-3.40	Int-B-2.40	LCMS ESI (m/z): 333.5 (M+H)
	Int-B-3.41	Int-B-2.41	LCMS ESI (m/z): 355.3 & 357.3 (M & M+2)
	Int-B-3.42	Int-B-2.42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.01 (d, J=3.2 Hz, 6H)。
	Int-B-3.43	Int-B-2.43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.55 (d, J 5.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), -0.023 (d, J=3.2, 6H)
	Int-B-3.44	Int-B-2.44	LCMS ESI (m/z): 307.6 (M+H)
	Int-B-3.45	Int-B-2.45	NA
	Int-B-3.46	Int-B-2.46	NA

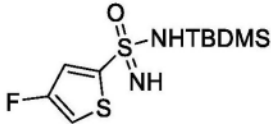
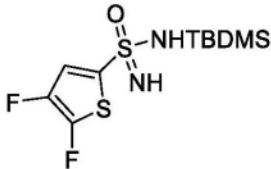
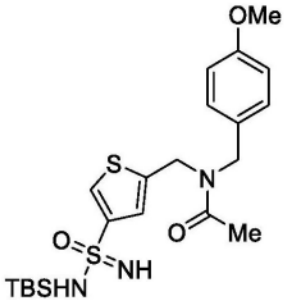
[1620]

合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-3.48	Int-B-2.48	LCMS ESI (m/z): 345.3 & 347.3 (M & M+2)
	Int-B-3.49	Int-B-2.49	NA
	Int-B-3.50	Int-B-2.50	LCMS ESI (m/z): 292.4(M+H)
	Int-B-3.51	Int-B-2.51	LCMS ESI (m/z): 328.5 (M+H)
	Int-B-3.52	CAS: 58734-57-9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.26 (m, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (d, J = 1.6 Hz, 6H)

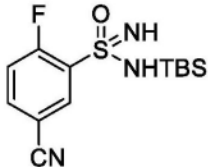
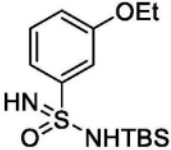
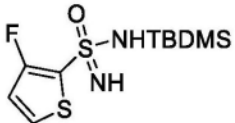
[1621]

合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-3.53	Int-G-3.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.26 (dd, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (d, J = 1.6 Hz, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -125.03 (d, J = 4.0 Hz)
	Int-B-3.54	Int-G-3.8	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H). UPLCMS ESI (m/z): 307 [M+H] ⁺

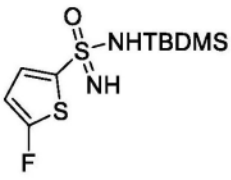
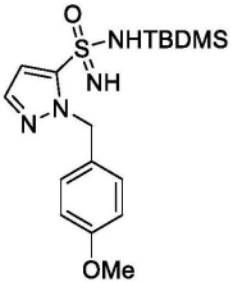
[1622]

合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-3.55	Int-G-3.4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.91 – 6.75 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). UPLCMS ESI (m/z): 295 [M+H] ⁺
	Int-B-3.56	Int-D-2.4	NA
	Int-B-3.57	Int-G-3.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.22 – 7.04 (m, 3H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 4.67 – 4.35 (m, 6H), 3.84 – 3.73 (m, 3H), 2.25 – 2.16 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). UPLCMS ESI (m/z): 354 [M-TBS+H] ⁺

[1623]

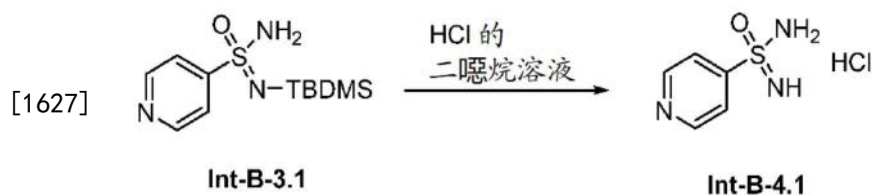
合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-3.58	Int-D-2.0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.6, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.5, 8.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (d, J = 1.3 Hz, 6H). UPLCMS ESI (m/z): 314 [M+H] ⁺
	Int-B-3.59	CAS: 1247894-17-2	UPLCMS ESI (m/z): 201 [M-TBS+H] ⁺
	Int-B-3.60	Int-D-2.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.63 (dd, J = 5.6, 4.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.00 (dd, J = 5.6, 0.7 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (d, J = 1.7 Hz, 6H). UPLCMS ESI (m/z): 295 [M+H] ⁺

[1624]

合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-3.61	Int-D-2.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.14 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 6H)。 UPLCMS ESI (m/z): 295 [M+H] ⁺
	Int-B-3.62	Int-G-3.1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.25 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H)。

合成表 14			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
<div data-bbox="368 465 608 636"> </div>	Int-B-3.63	Int-D-2.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.71 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.03 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 6H)。
<div data-bbox="368 949 608 1084"> </div>	Int-B-3.64	Int-G-3.3	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.00 (dd, <i>J</i> = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 6.2, 4.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 6H)

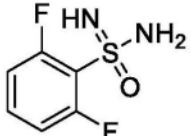
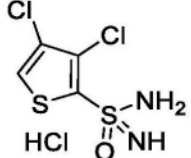
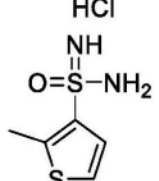
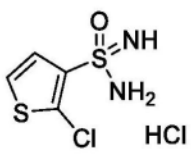
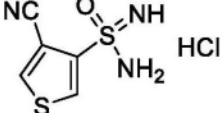
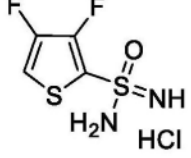
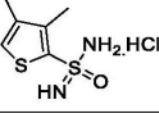
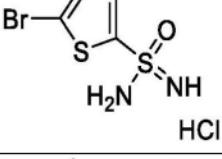
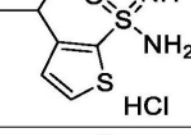
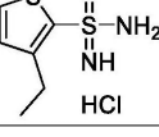
[1626] 合成吡啶-4-磺酰亚胺酰胺 (Int-B-4.1)



[1628] 在0℃下,向(Int-B-3.1) (0.93g, 3.43mmol) 于二氯甲烷 (20mL) 中的搅拌溶液中添加4M HCl的二噁烷溶液 (0.25g, 6.86mmol),接着在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,真空浓缩反应混合物。通过用乙酸乙酯研磨来纯化粗产物,得到标题化合物Int-B-4.1 (0.2g, 37%)。LCMS ESI (*m/z*): 158.1 (*M*+1)。

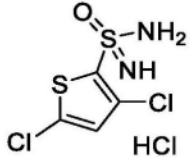
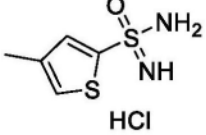
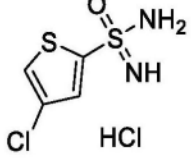
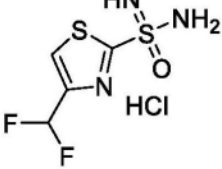
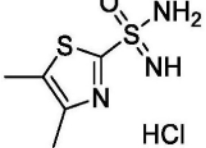
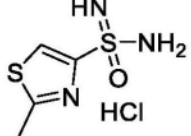
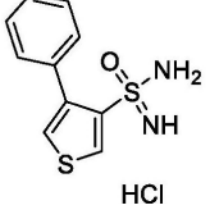
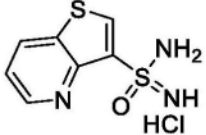
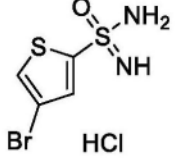
[1629] 以下中间物是根据关于Int-B-4.1所描述的程序制备。

合成表 15

结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-4.7	Int-B-3.6	LCMS ESI (m/z): 192.9 (M+H)
	Int-B-4.8	Int-B-3.8	NA
	Int-B-4.9	Int-B-3.9	LCMS ESI (m/z): 177.09 (M+H)
	Int-B-4.10	Int-B-3.10	LCMS ESI (m/z): 197.1 & 199.1 (M & M+2)
	Int-B-4.11	Int-B-3.11	LCMS ESI (m/z): 188.37 (M+H)
	Int-B-4.13	Int-B-3.13	LCMS ESI (m/z): 199.3 (M+H)
	Int-B-4.14	Int-B-3.14	LCMS ESI (m/z): 191.2 (M+H)
	Int-B-4.15	Int-B-3.15	LCMS ESI (m/z): 241.1 & 243.1 (M & M+2)
	Int-B-4.16	Int-B-3.16	LCMS ESI (m/z): 205.1(M+H)
	Int-B-4.21	Int-B-3.21	LCMS ESI (m/z): 191.2(M+H)

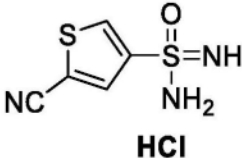
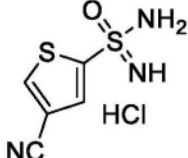
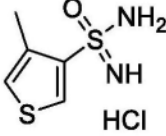
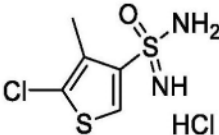
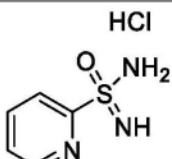
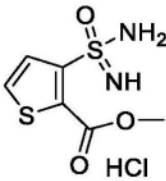
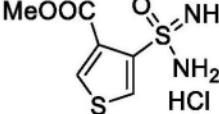
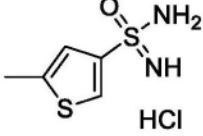
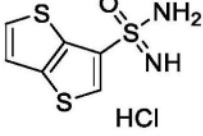
[1630]

合成表 15

结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-4.22	Int-B-3.22	LCMS ESI (m/z): 231.1 & 233.2 (M & M+2)
	Int-B-4.23	Int-B-3.23	LCMS ESI (m/z): 177.2 (M+H)
	Int-B-4.24	Int-B-3.24	LCMS ESI (m/z): 197.2 & 199.2 (M & M+2)
	Int-B-4.25	Int-B-3.25	LCMS ESI (m/z): 214.3 (M+H)
	Int-B-4.26	Int-B-3.26	LCMS ESI (m/z): 192.3 (M+H)
	Int-B-4.27	Int-B-3.27	LCMS ESI (m/z): 178.2 (M+H)
	Int-B-4.28	Int-B-3.28	LCMS ESI (m/z): 239.1 (M+H)
	Int-B-4.29	Int-B-3.29	LCMS ESI (m/z): 214.0 (M+H)
	Int-B-4.30	Int-B-3.30	LCMS ESI (m/z): 241.2 & 243.2 (M & M+2)

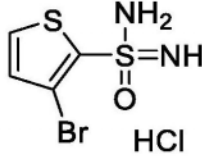
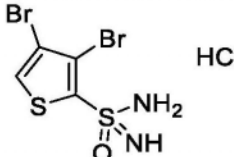
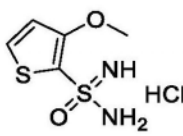
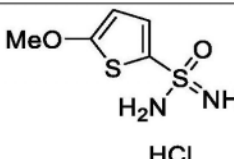
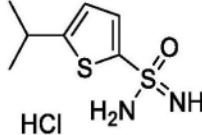
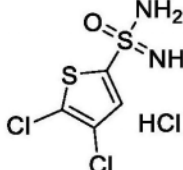
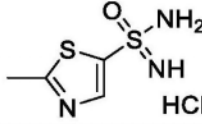
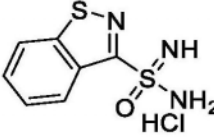
[1631]

合成表 15

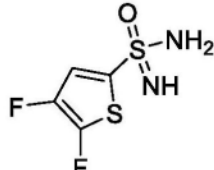
结构	化合物 ID	前体	分析数据
 HCl	Int-B-4.31	Int-B-3.31	LCMS ESI (m/z): 188.0 (M+H)
 HCl	Int-B-4.32	Int-B-3.32	LCMS ESI (m/z): 187.9(M+H)
 HCl	Int-B-4.33	Int-B-3.33	LCMS ESI (m/z): 177.2(M+H)
 HCl	Int-B-4.34	Int-B-3.34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (bs, 4H), 8.44 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)。
 HCl	Int-B-4.35	Int-B-3.35	LCMS ESI (m/z): 158.2 (M+H)
 HCl	Int-B-4.37	Int-B-3.37	LCMS ESI (m/z): 221.1 (M+H)
 HCl	Int-B-4.38	Int-B-3.38	LCMS ESI (m/z): 221.2 (M+H)
 HCl	Int-B-4.39	Int-B-3.39	LCMS ESI (m/z): 177.2 (M+H)
 HCl	Int-B-4.40	Int-B-3.40	LCMS ESI (m/z): 219.2 (M+H)

[1632]

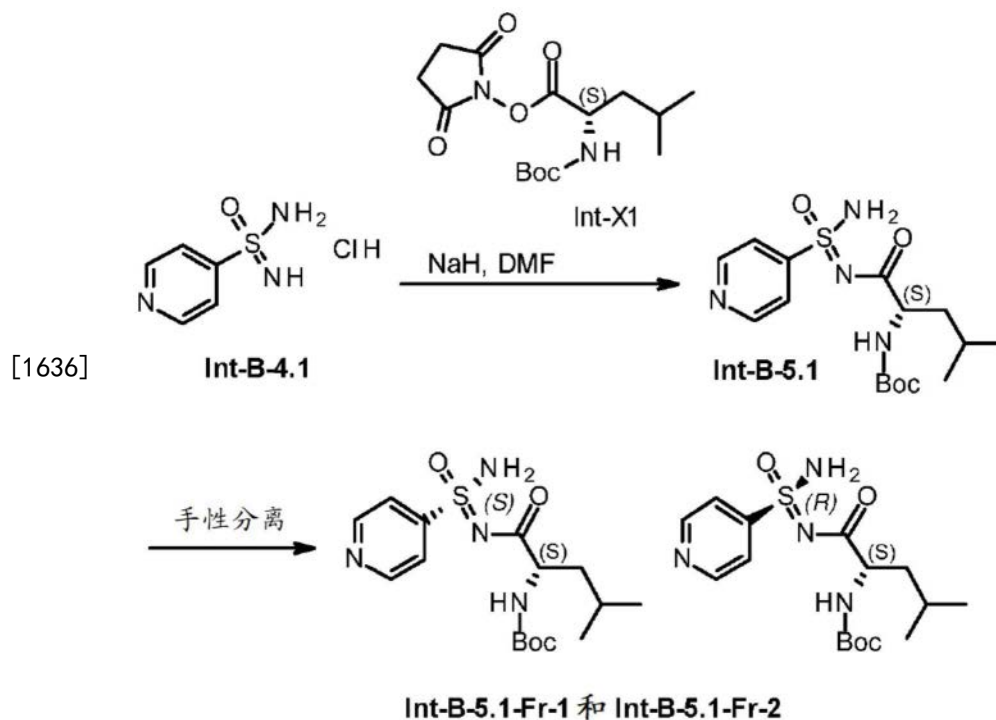
合成表 15

结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-4.41	Int-B-3.41	LCMS ESI (m/z): 241.2 & 243.2 (M & M+2)
	Int-B-4.42	Int-B-3.42	NA
	Int-B-4.43	Int-B-3.43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.22 (bs, 4H, 8.18 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。
	Int-B-4.44	Int-B-3.44	LCMS ESI (m/z): 193.2 (M+H)
	Int-B-4.45	Int-B-3.45	LCMS ESI (m/z): 205.2(M+H)
	Int-B-4.48	Int-B-3.48	LCMS ESI (m/z): 231.2 & 233.2 (M & M+2)
	Int-B-4.49	Int-B-3.49	LCMS ESI (m/z): 213.3 (M+H)
	Int-B-4.50	Int-B-3.50	LCMS ESI (m/z): 178.0(M+H)
	Int-B-4.51	Int-B-3.51	LCMS ESI (m/z): 214.27 (M+H)

[1633]

合成表 15			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
<div data-bbox="167 302 255 336">[1634]</div> 	Int-B-4.52	Int-B-3.56	UPLCMS ESI (m/z): 199 (M+H)

[1635] 合成((2S)-1-((氨基(氧代)(吡啶-4-基)- λ 6-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-B-5.1, Int-B-5.1-Fr-1和Int-B-5.1-Fr-2)

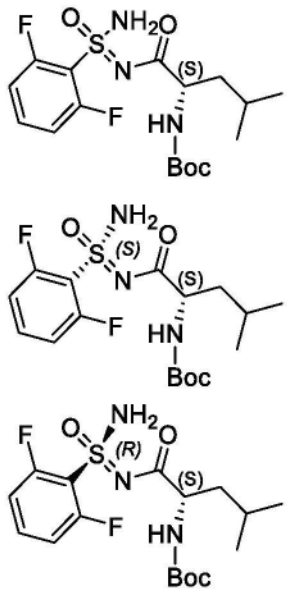


[1637] 在0℃下,向吡啶-4-磺酰亚胺酰胺(Int-B-4.1)(0.1g,0.64mmol)于DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(46mg,1.91mmol)并将反应混合物搅拌20分钟。将Int-X1(0.209g,0.63mmol)添加至反应混合物中并搅拌6小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到粗物质,将其通过反相快速色谱法,使用水:乙腈(3:1)纯化,得到呈非对映异构体混合物形式的Int-B-5.1(90mg,38%)。LCMS ESI(m/z):371.3(M+1)。

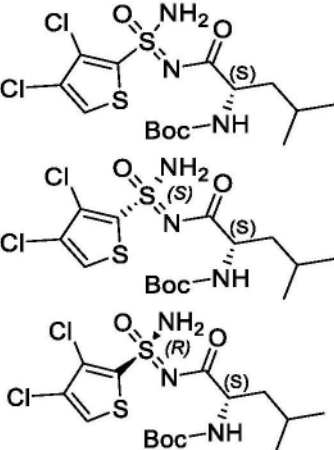
[1638] 将非对映异构体通过手性制备型HPLC(DIACEL Chiral PAK_IG,流动相:A=庚烷,B=IPA:MeOH(70:30),A:B=70:30)分离,得到异构体-1和异构体-2。这些异构体是在滞留时间9.62分钟(异构体-1)和12.50分钟(异构体-2)时洗脱。

[1639] 以下中间物是根据关于Int-B-5.1所描述的程序制备。

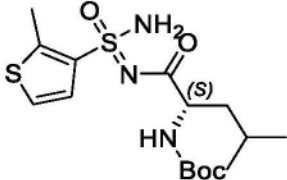
[1640]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.7	Int-B-4.7 Int-X1	手性制备型 HPLC: DIACEL Chiral PAK_IG 流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-30) _75:25 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 7.02 分 钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 11.20 分钟

[1641]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.8		LCMS ESI (m/z): 444.4 & 446.4(M & M+2) 手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG SFC。
	Int-B-5.8- Fr-1	Int-B-4.8	流动相: 含 0.05% TFA 的 MeOH_IPA: MEOH_95:5
	Int-B-5.8- Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 16.61 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 35.39 分钟

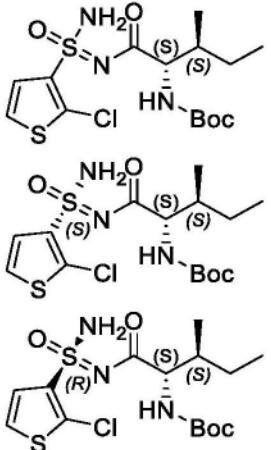
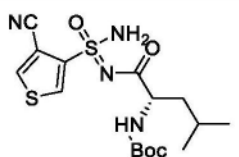
[1642]

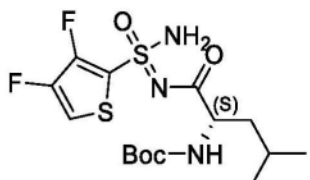
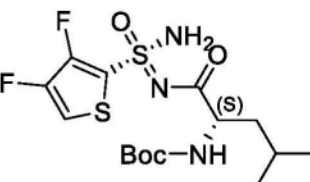
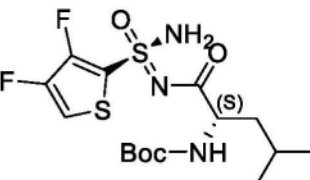
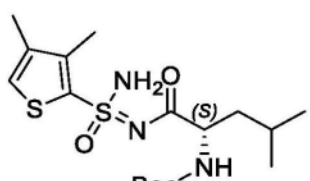
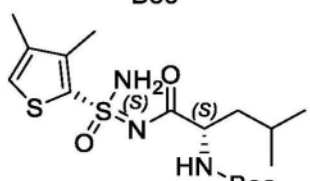
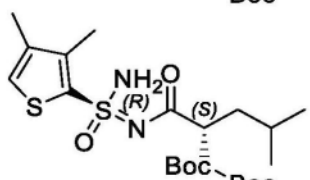
合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.9		LCMS ESI (m/z): 390.6 (M+H) 手性制备型 HPLC: CHIRALART CELLULOSE-SC
	Int-B-5.9-Fr-1	Int-B-4.9	流动相: 正庚烷_IPA: ACN (70:30)_92:8
	Int-B-5.9-Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 14.54 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 32.25 分钟

[1643]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.10		LCMS ESI (m/z): 410.4 & 412.6 (M & M+2)
	Int-B-5.10 -Fr-1	Int-B-4.1 0	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC
	Int-B-5.10 -Fr-2	Int-X1	流动相: 正庚烷 _IPA-MeOH(70-3 0)_85:15 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 10.32 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 17.78 分钟

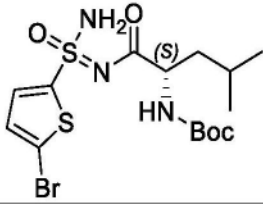
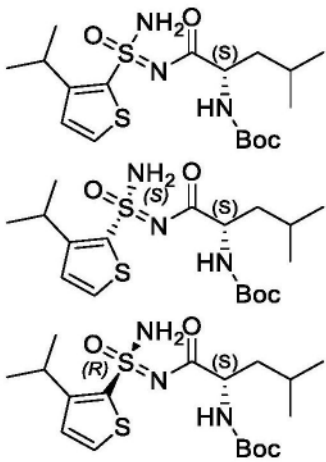
[1644]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.11		LCMS ESI (m/z): 410.4 (M+H) 手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG SFC
	Int-B-5.11 -Fr-1	Int-B-4.1 0	流动相: 正庚烷 _IPA-ACN(70-30) _90:10
	Int-B-5.11 -Fr-2	Int-X2	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 31.65 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 42.47 分钟
	Int-B-5.12	Int-B-4.1 1 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 401.5 (M+H)

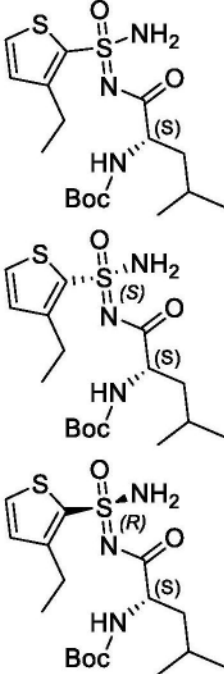
合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
  	<p>Int-B-5.13</p> <p>Int-B-5.13 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.13 -Fr-2</p>	<p>Int-B-4.1 3</p> <p>Int-X1</p>	<p>LCMS ESI (m/z): 412.7(M+H)</p> <p>手性制备型 YMC CELLULOSE SC</p> <p>流动相: 正庚烷 _IPA(90:10)</p> <p>异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 16.37 分钟</p> <p>异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 34.74 分钟</p>
  	<p>Int-B-5.14</p> <p>Int-B-5.14 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.14 -Fr-2</p>	<p>Int-B-4.1 4</p> <p>Int-X1</p>	<p>LCMS ESI (m/z): 404.5(M+H)</p> <p>手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC</p> <p>流动相: 庚烷 _IPA-MeOH(70-3 0)_88:12</p> <p>异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 17.20 分钟</p> <p>异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 34.39 分钟</p>

[1645]

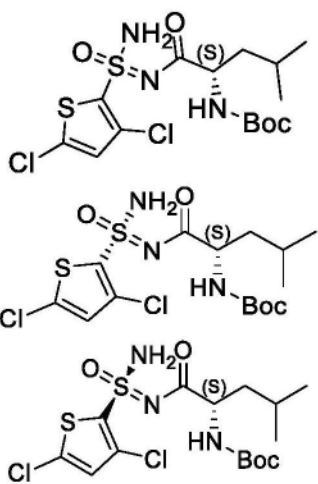
[1646]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.15	Int-B-4.1 5 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 454.4 & 456.4 (M & M+2)
	Int-B-5.16	Int-B-4.1 6 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 418.8(M+H) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC 流动相: 庚烷 _IPA(80-20) 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 8.87 分 钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 25.07min

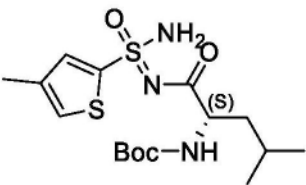
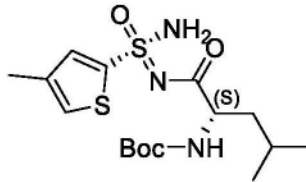
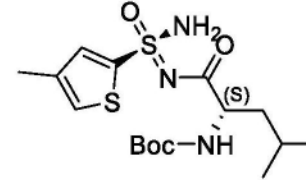
[1647]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.20		LCMS ESI (m/z): 404.5(M+H) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC
	Int-B-5.20 -Fr-1	Int-B-4.2 1	流动相: 庚烷 _IPA-MeOH(70-3 0)_90:10
	Int-B-5.20 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 16.26 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 31.34 分钟

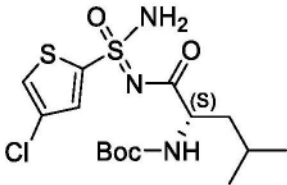
[1648]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.21		LCMS ESI (m/z): 444.6 & 446.6 (M & M+2)
	Int-B-5.21 -Fr-1	Int-B-4.2 2	手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG SFC 流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-30) _80:20
	Int-B-5.21 -Fr-1	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 9.45 分 钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 18.88 分钟

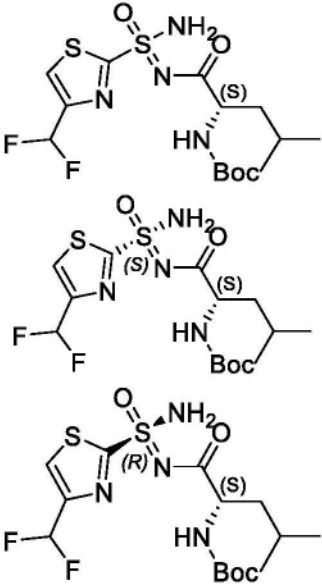
[1649]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.22		LCMS ESI (m/z): 390.5 (M+H) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC
	Int-B-5.22 -Fr-1	Int-B-4.2 3	流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-30) _95:5
	Int-B-5.22 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 22.97 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 35.68 分钟

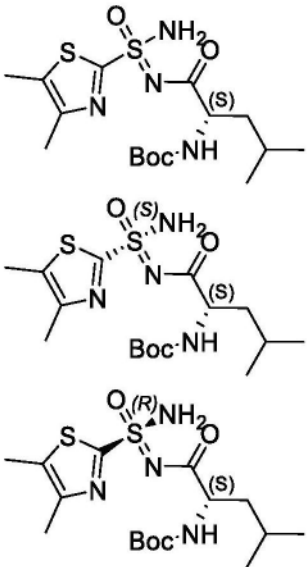
[1650]

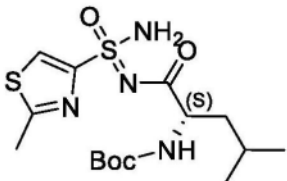
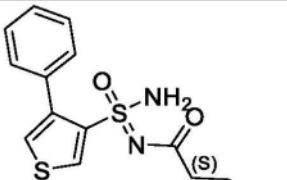
合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.23		LCMS ESI (m/z): 410.6 & 412.5 (M & M+2)
	Int-B-5.23 -Fr-1	Int-B-4.2 4	手性制备型 HPLC: CHIRALART CELLULOSE-SC 流动相: 正庚烷_IPA (80:20)
	Int-B-5.23 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 7.22 分 钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 10.82 分钟

[1651]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.24		LCMS ESI (m/z): 427.7(M+H)
	Int-B-5.24 -Fr-1	Int-B-4.2 5	手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG SFC 流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-30) _82:18
	Int-B-5.24 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 33.94 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 44.31 分钟

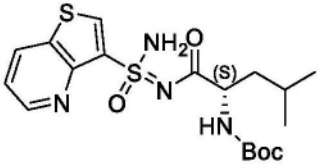
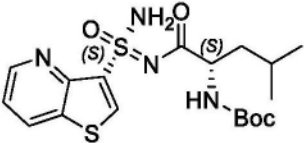
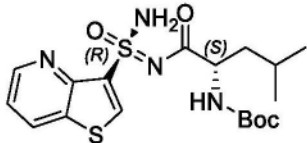
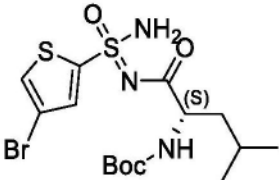
[1652]

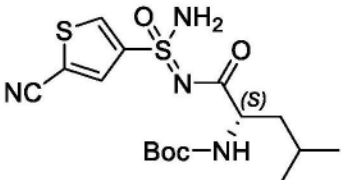
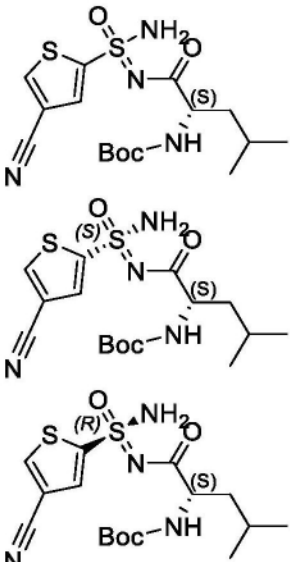
合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.25		LCMS ESI (m/z): 405.8(M+H)
	Int-B-5.25 -Fr-1	Int-B-4.2 6	手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG SFC 流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-30) _80:20
	Int-B-5.25 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 20.87 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 32.98 分钟

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.26		LCMS ESI (m/z): 391.7(M+H)
	Int-B-5.26 -Fr-1	Int-B-4.2 7	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE-SC 流动相: 正庚烷_IPA (84:16)
	Int-B-5.26 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 21.65 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 37.45 分钟
	Int-B-5.27		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC 流动相: 庚烷
	Int-B-5.27 -Fr-1	Int-B-4.2 8	-IPA:ACN(70:30)_ 90:10
	Int-B-5.27 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 14.31 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 22.33 分钟

[1653]

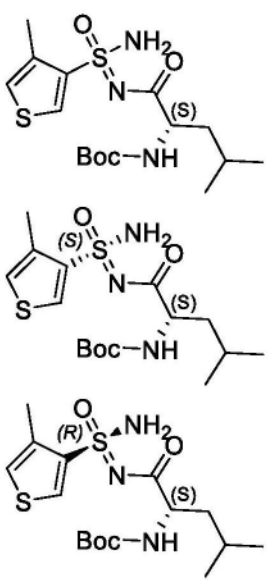
[1654]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.28		LCMS ESI (m/z): 427.1 (M+H)
	Int-B-5.28 -Fr-1	Int-B-4.2 9	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC
	Int-B-5.28 -Fr-2	Int-X1	流动相: 庚烷-IPA _60:40
			异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 15.63 分钟
			异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 40.25 分钟
	Int-B-5.29	Int-B-4.3 0 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 454.7 & 456.7 (M & M+2)

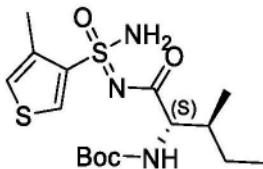
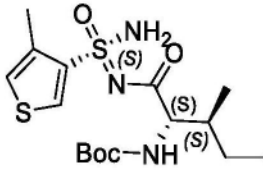
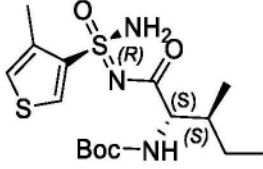
合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.30		LCMS ESI (m/z): 401.2 (M+H) 手性制备型 HPLC: YMC CELLULOSE-SC
	Int-B-5.30 -Fr-1	Int-B-4.3 1	流动相: 液体 CO ₂ _IPA_85:15
	Int-B-5.30 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 4.5 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 6.5 分钟
	Int-B-5.31		LCMS ESI (m/z): 401.0(M+H) 手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG
	Int-B-5.31 -Fr-1	Int-B-4.3 2	流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70:3) _75:25
	Int-B-5.31 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 7.01 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 8.45 分钟

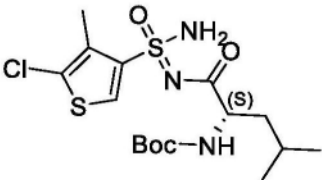
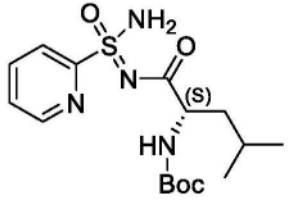
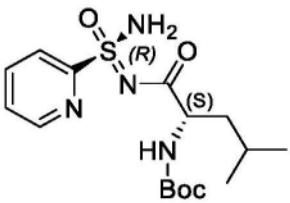
[1655]

[1656]

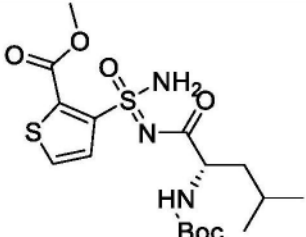
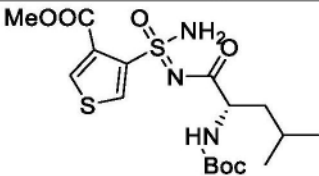
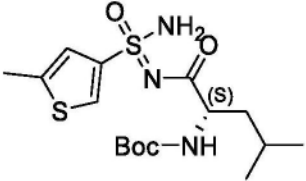
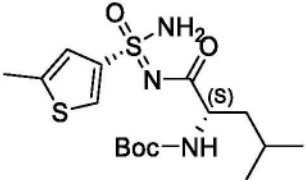
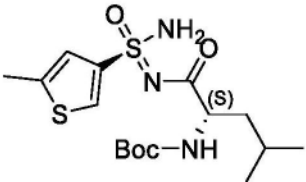
合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.32		LCMS ESI (m/z):390.44(M+H))
	Int-B-5.32 -Fr-1	Int-B-4.3 3	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE-SC,
	Int-B-5.32 -Fr-2	Int-X1	流动相: 正庚烷 _IPA:MEOH(70:3 0)_93:7 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 17.88 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 33.96 分钟

[1657]

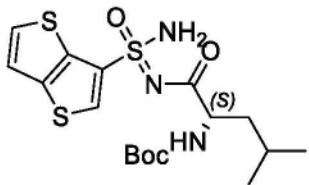
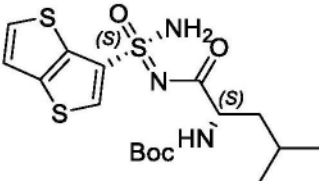
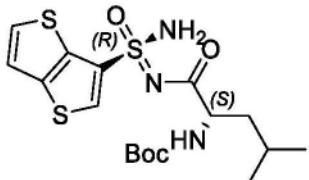
合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
 Int-B-5.33	Int-B-5.33		LCMS ESI (m/z): 390.5(M+H) 手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG SFC
 Int-B-5.33 -Fr-1	Int-B-5.33 -Fr-1	Int-B-4.3 3	流动相: 正庚烷_IPA: ACN (70:30)_87:13
 Int-B-5.33 -Fr-2	Int-B-5.33 -Fr-2	Int-X2	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 23.03 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 29.31 分钟

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.34	Int-B-4.3 4 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 424.3(M+H)
	Int-B-5.34 -Fr-1		手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE-SC
	Int-B-5.34 -Fr-2		流动相: 正庚烷 _IPA(80:20)
	Int-B-5.35	Int-B-4.3 5 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 371.3 (M+H)
	Int-B-5.35 -Fr-1		手性制备型 HPLC: CHIRALART CELLULOSE-SC
	Int-B-5.35 -Fr-2		流动相: 正庚烷_IPA:ACN (70:30)_(92:8)
	Int-B-5.36	Int-B-4.3 5 Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 7.59 分钟
	Int-B-5.36 -Fr-1		异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 17.44 分钟
	Int-B-5.36 -Fr-2		异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 18 分钟
	Int-B-5.36 -Fr-2		异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 25 分钟

[1658]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.37	Int-B-4.3 7 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 434.4(M+H)
	Int-B-5.38	Int-B-4.3 8 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 434.5 (M+H)
<p>[1659]</p>   	Int-B-5.39 Int-B-5.39 -Fr-1 Int-B-5.39 -Fr-2	 Int-B-4.3 9 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 390.5(M+H) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE-SC 流动相: 正庚烷_IPA: _90:10 MEOH(70:30) 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 18.25 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 27.53 分钟

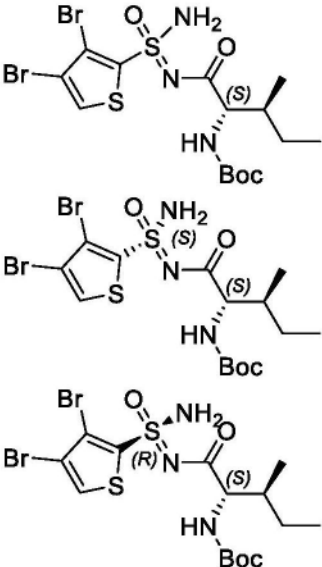
[1660]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
  	<p>Int-B-5.40</p> <p>Int-B-5.40 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.40 -Fr-2</p>	<p>Int-B-4.4 0</p> <p>Int-X1</p>	<p>LCMS ESI (m/z): 432.8(M+H)</p> <p>手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC</p> <p>流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-30) _90:10</p> <p>异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 8.90 分 钟</p> <p>异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 23.76 分钟</p>
	Int-B-5.41	<p>Int-B-4.4 1</p> <p>Int-X1</p>	<p>LCMS ESI (m/z): 454.4 & 456.4 (M & M+2)</p>

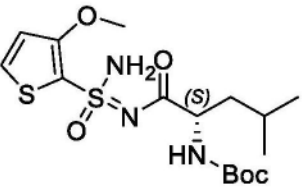
[1661]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.42		LCMS ESI (m/z): 534.4 (M+H)
	Int-B-5.42 -Fr-1	Int-B-4.4 2	手性制备型 HPLC: CHIRALART CELLULOSE-SC
	Int-B-5.42 -Fr-2	Int-X1	流动相: 正庚烷 IPA:MeOH (70:30)_92:8 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 19.81 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 36.97 分钟

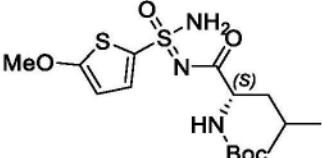
[1662]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.43		LCMS ESI (m/z): 534.3 (M+H)
	Int-B-5.43 -Fr-1	Int-B-4.4 2	手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG SFC 流动相: 正庚烷 _IPA:ACN (70:30)_86:14
	Int-B-5.43 -Fr-2	Int-X2	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 24.32 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 41.43 分钟

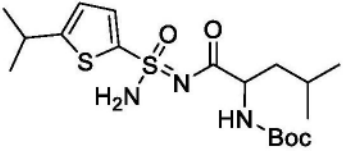
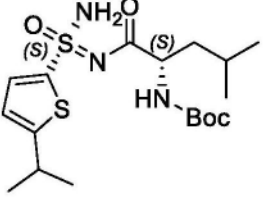
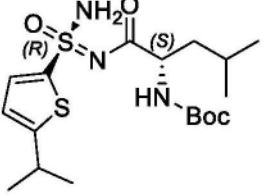
[1663]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.44		LCMS ESI (m/z): 406.44(M+H)
	Int-B-5.44 -Fr-1	Int-B-4.4 3	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALPAK IG SFC
	Int-B-5.44 -Fr-2	Int-X1	流动相: 庚烷 _IPA-MeOH (70-30)_70:30 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 20.89 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 29.49 分钟

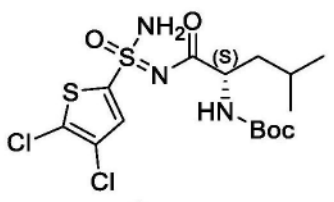
[1664]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.45		LCMS ESI (m/z): 410.4 [M+H] 手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG SFC
	Int-B-5.45 -Fr-1	Int-B-4.4 4	流动相: 庚烷_IPA-ACN (70-30)_82:18
	Int-B-5.45 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 25.30 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 34.09 分钟

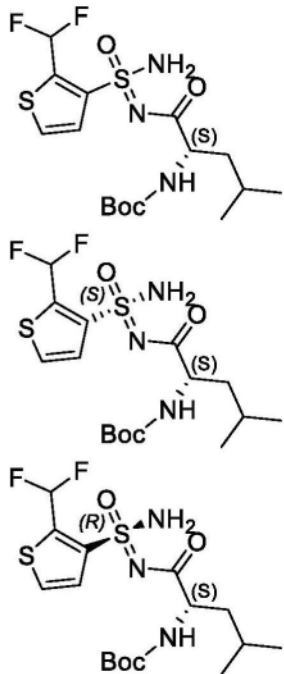
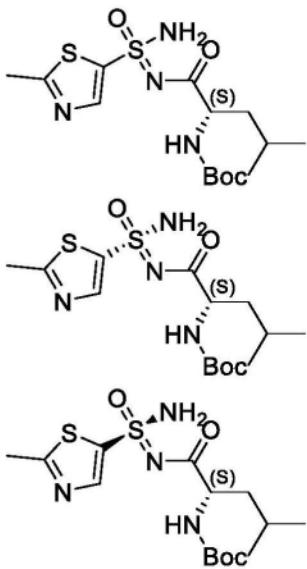
[1665]

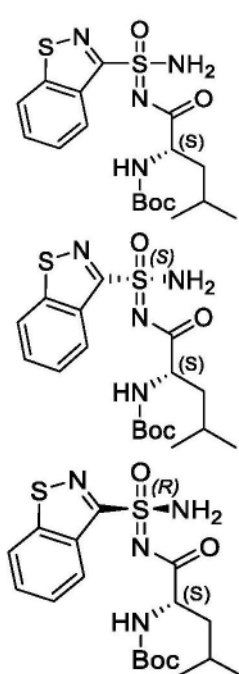
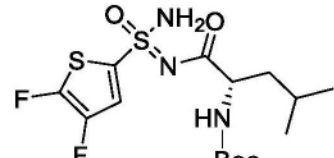
合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.46		LCMS ESI (m/z): 418.5 (M+H)
	Int-B-5.46 -Fr-1	Int-B-4.4 5	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC
	Int-B-5.46 -Fr-2	Int-X1	M 流动相: 庚烷 _IPA-甲醇 (70-30)_92:8
			异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 19.77 分钟
			异构体-1 (Fr-2): 滞留时间: 34.22min

[1666]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.48		LCMS ESI (m/z): 444.5 & 446.5 (M & M+2)
	Int-B-5.48 -Fr-1	Int-B-4.4 8	手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IG SFC 流动相: 正庚烷 _IPA-MeOH(70-3 0)
	Int-B-5.48 -Fr-2	Int-X1	异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 7.02 分 钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 16.71 分钟

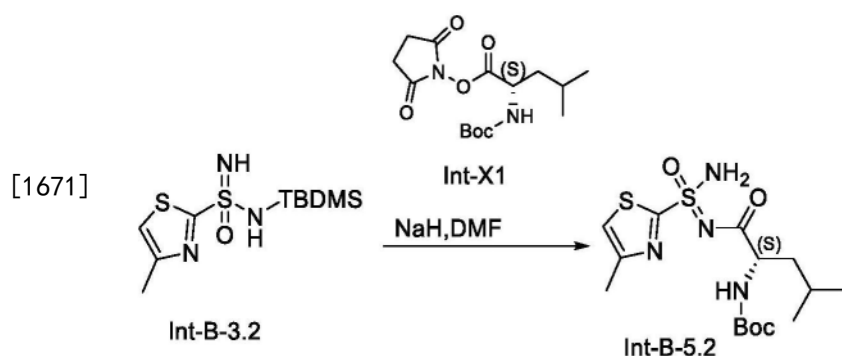
[1667]

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.49		LCMS ESI (m/z): 426.6(M+H)
	Int-B-5.49 -Fr-1	Int-B-4.4 9	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC
	Int-B-5.49 -Fr-2	Int-X1	流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-30) _90:10 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 21.97 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 37.23 分钟
	Int-B-5.50		LCMS ESI (m/z): 391.2(M+H)
	Int-B-5.50 -Fr-1	Int-B-4.5 0	手性制备型 HPLC: YMC IG SFC
	Int-B-5.50 -Fr-2	Int-X1	流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-30) 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 10.09 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 21.01 分钟

合成表 16			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;">[1668]</div>  </div>	Int-B-5.55		LCMS ESI (m/z): 427.7(M+H)
	Int-B-5.55 -Fr-1	Int-B-4.5 1	手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE-SC
	Int-B-5.55 -Fr-2	Int-X1	流动相: 庚烷 _IPA(79:21)
			异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 16.18 分钟
			异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 31.82 分钟
	Int-B-5.56	Int-B-4.5 2 Int-X1	UPLCMS ESI (m/z): 412 (M+H) ⁺

[1669] 合成((2S)-1-((氨基(4-甲基噻唑-2-基)(氧代)-λ6-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-B-5.2)

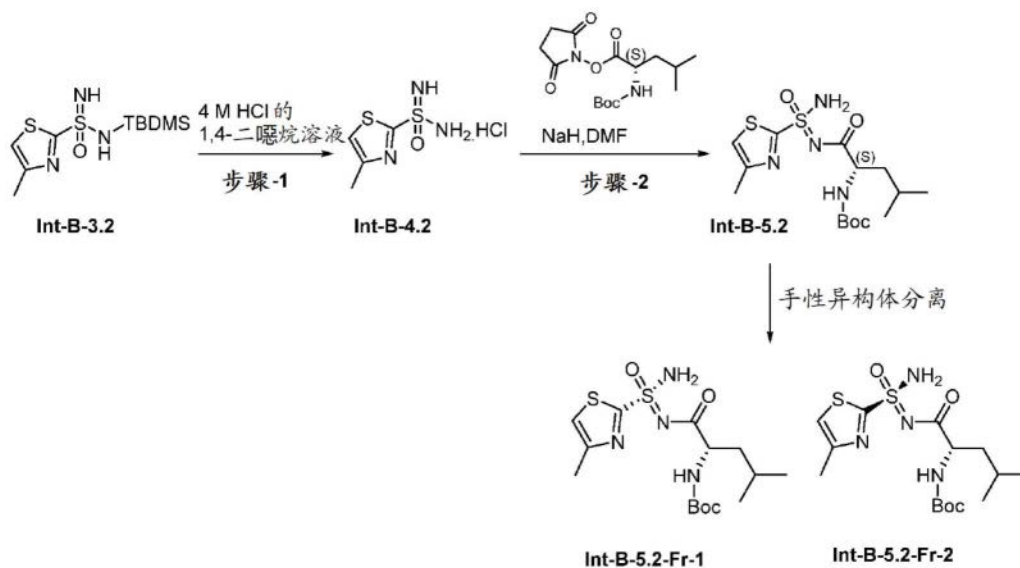
[1670] 途径A



[1672] 在室温下,向Int-B-3.2(70mg,0.24mmol)于DMF(0.7mL)中的搅拌溶液中添加60% NaH(28mg,0.72mmol),随后添加Int-X1(78mg,0.24mmol)并搅拌3小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空蒸发,得到粗产物。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷:4:6)纯化,得到呈白

色固体状的标题化合物Int-B-5.2 (35mg, 28.92%)。观察到在处理/纯化期间, TBDMS基团裂解。LCMS ESI (m/z): 413.1 (M+Na)。

[1673] 途径B



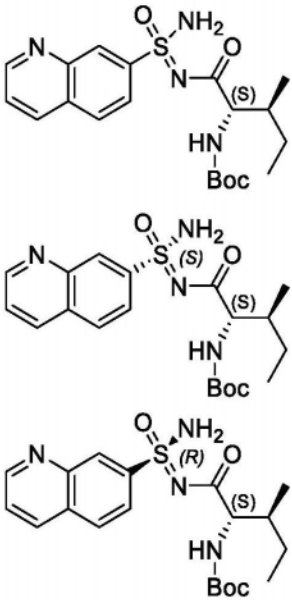
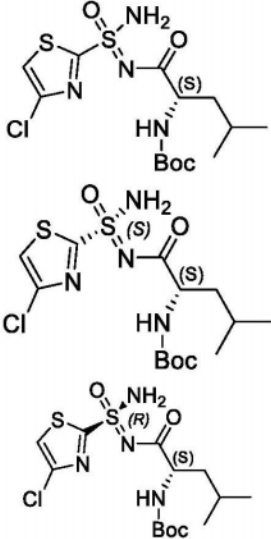
[1675] 步骤-1: Int-B-4.2是根据关于Int-B-4.1所描述的程序制备。¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 7.63 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

[1676] 步骤-2: Int-B-5.2是根据关于Int-B-5.1所描述的程序制备。

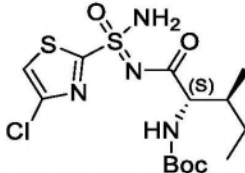
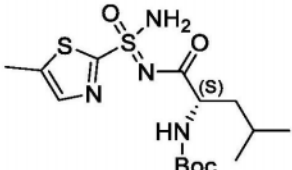
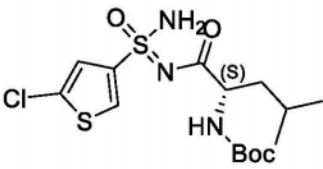
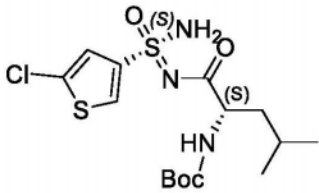
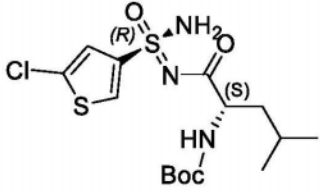
[1677] 另外, 将非对映异构体通过手性制备型HPLC (手性制备型HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_SC, 流动相: 庚烷_IPA-ACN (70-30)_85:15) 分离, 得到异构体-1和异构体-2。这些异构体是在滞留时间13.16分钟 (异构体-1) 和18.41分钟 (异构体-2) 时洗脱。

[1678] 以下中间物是根据关于Int-B-5.2所描述的程序制备。

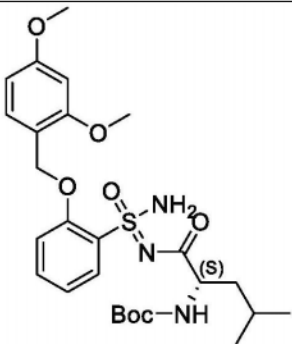
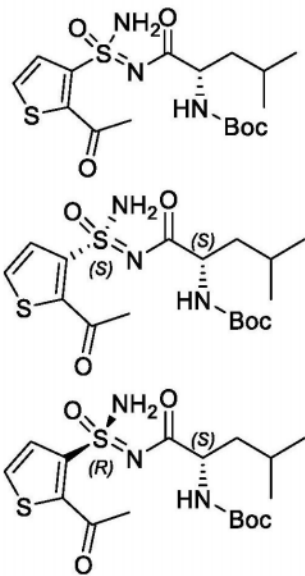
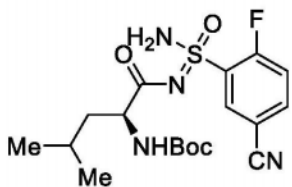
[1679]

合成表 17			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.3	Int-B-3.3 Int-X2	LCMS ESI (m/z): 421.3 [M+H] ⁺ 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_S C 流动相: 庚烷 _IPA-ACN(70-3 0)_85:15 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 11.46 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 13.18 分钟
	Int-B-5.4 Int-B-5.4- Fr-1 Int-B-5.4- Fr-2	Int-B-3.4 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 411.2 & 413.2 [M+H] ⁺ 手性制备型 HPLC: CHIRALART CELLULOSE-S C 流动相: 正庚烷_IPA (82:18) 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 12.66 分钟

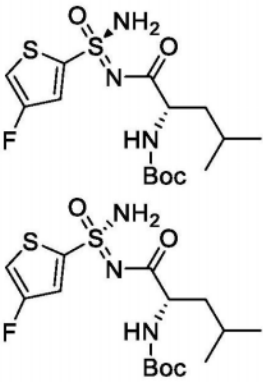
[1680]

合成表 17			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
			异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 21.56 分钟
	Int-B-5.5	Int-B-3.4 Int-X2	LCMS ESI (m/z): 311.1 & 313.0 [M+H-Boc]+
	Int-B-5.6	Int-B-3.5 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 291.0 [M+H-Boc]+
	Int-B-5.51	Int-B-3.7 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 444.3(M+H)
  	Int-B-5.52 Int-B-5.52 -Fr-1 Int-B-5.52 -Fr-2	Int-B-3.1 2 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 410.4 & 414.4(M & M+2) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_S C 流动相: 庚烷 _IPA- 85:15 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 16.70 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 30.73 分钟

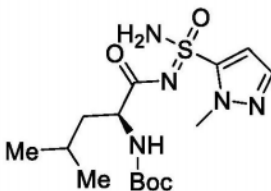
[1681]

合成表 17			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-B-5.53	Int-B-3.1 7 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 536.68 (M+H)
	Int-B-5.54 Int-B-5.54-Fr-1 Int-B-5.54-Fr-2	Int-B-3.4 6 Int-X1	LCMS ESI (m/z): 418.5(M+H) 手性制备型 HPLC: YMC CHIRALART CELLULOSE_S C 流动相: 庚烷 _IPA-MeOH(70- 30)_87:13 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 27.71 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 35.40 分钟
	Int-B-5.57	Int-B-3.5 8 Int-X1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 – 8.28 (m, 1H), 7.90 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 10.1, 8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz,

[1682]

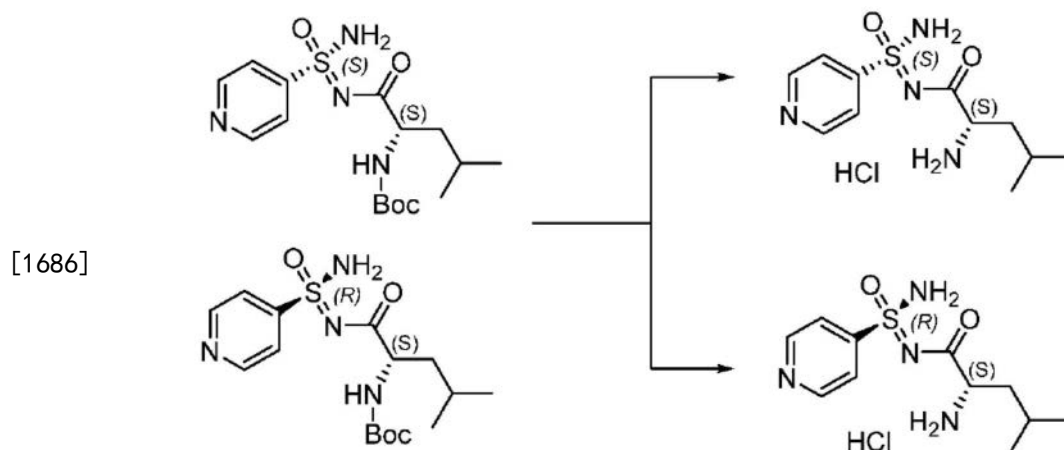
合成表 17			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
			1H), 4.25 – 4.11 (m, 1H), 1.81 – 1.56 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 10.0$ Hz, 9H), 0.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 413 $[M+H]^+$
	Int-B-5.58	Int-B-3.5 5 Int-X1	UPLCMS ESI (m/z): 394 (M+H)+ 手性制备型 HPLC: CHIRALPAK IC 流动相: 庚烷-IPA-DCM (66-19-15) 异构体-1 (Fr-1): 滞留时间: 5.89 分钟 异构体-2 (Fr-2): 滞留时间: 12.92 分钟 异构体-1: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.28 – 4.12 (m, 1H), 1.82 – 1.56 (m, 3H), 1.42 (s, 10H), 0.93 (d, $J = 6.1$

[1683]

合成表 17			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
			Hz, 6H)。 异构体-2: ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.62 – 7.41 (m, 1H), 7.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 1H), 1.78 – 1.54 (m, 3H), 1.40 (s, 10H), 0.92 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 6H)
	Int-B-5.59	Int-B-3.6 3 Int-X1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.00 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.28 – 4.10 (m, 1H), 3.97 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.79 – 1.56 (m, 3H), 1.53 – 1.32 (m, 10H), 1.01 – 0.71 (m, 6H)

[1684] 合成 (2S) -2-氨基-N-(氨基(氧代)(吡啶-4-基)-λ⁶-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺
(2S) -2-氨基-N-(氨基(氧代)(吡啶-4-基)-λ⁶-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺

[1685] (ANASIA-059)

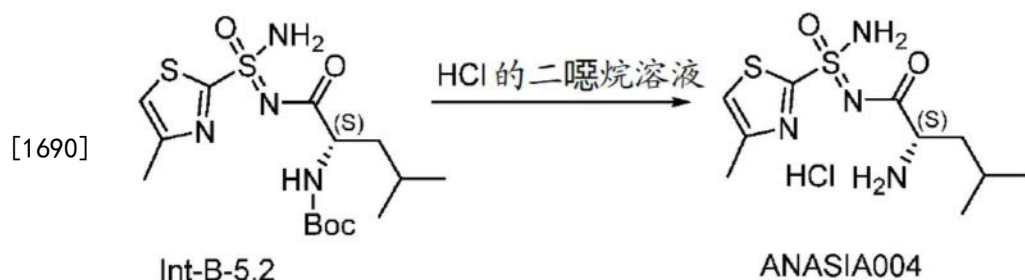


Int-B-5.1-Fr-1 和 Int-B-5.1-Fr-2

[1687] 在0℃下,向Int-B-5.1-Fr-1(异构体-1)(16mg,0.04mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.1mL)。在室温下,将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,减压浓缩反应混合物,随后用正戊烷和乙醚研磨,得到呈盐酸盐形式的标题化合物ANASIA-059-1(11mg,94%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :8.90(d,J=5.6Hz,2H),8.33(brs,2H),8.10(brs,3H),7.89(d,J=6Hz,2H);3.80-3.70(m,1H);1.79-1.57(m,3H),0.91-0.87(两个d,6H)。LCMS ESI(m/z):271.44(M+1)。在210nm下纯度:95.04%。

[1688] 在0℃下,向Int-B-5.1-Fr-2(异构体-2)(30mg,0.08mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.1mL)。在室温下,将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后,减压浓缩反应混合物,随后用正戊烷和乙醚研磨,得到呈盐酸盐形式的标题化合物ANASIA-059-2(13mg,59.38%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :8.97(brs,2H),8.39(brs,2H),8.14(brs,3H),7.93(brs,2H);3.66(brs,1H);1.74-1.45(m,3H),0.87-0.84(两个d,6H)。LCMS ESI(m/z):271.40(M+1)。在210nm下纯度:97.87%。

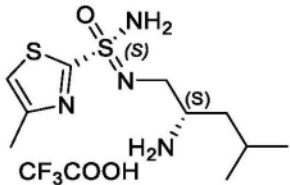
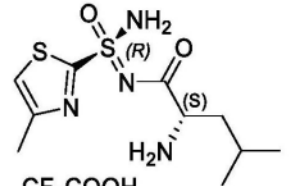
[1689] 合成(2S)-2-氨基-N-(氨基(4-甲基噻唑-2-基)(氧代)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐(ANASIA-004)



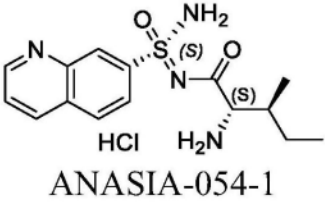
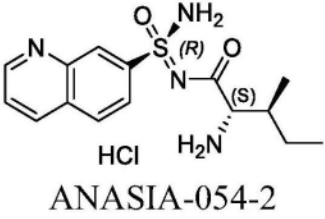
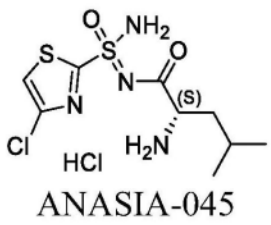
[1691] 在室温下,将Int-B-5.2(33mg,0.06mmol)于4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.5mL)中的溶液搅拌2小时。在TLC指示反应完成后,减压浓缩反应混合物,随后用正戊烷和乙醚研磨,得到呈盐酸盐形式的标题化合物ANASIA-004(11mg,57.89%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :8.50-8.45(m,2H),8.06(m,3H),7.73(s,1H),3.69-3.65(m,1H),2.41-1.47(m,3H),2.31(s,3H),0.91-0.86(m,6H)。LCMS ESI(m/z):291.0(M+H),在210nm下纯度:100%。

[1692] 以下化合物是根据关于化合物ANASIA-004所描述的程序,使用HCl或TFA制备。

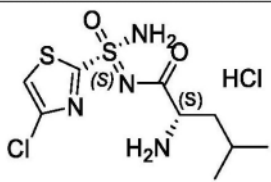
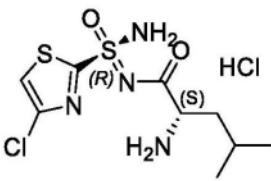
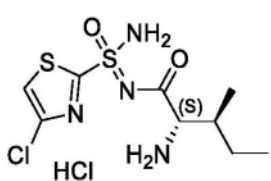
[1693]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-004-1</p>	Int-B-5.2-Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (s, 2H), 7.99 (s, 3H), 7.74 (s, 1H), 3.76 (bs, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 1H), 0.89 (d, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 291.3 (M+H)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 97.51%</p>
 <p>ANASIA-004-2</p>	Int-B-5.2-Fr-2	<p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.54 (s, 2H), 7.99 (bs, 3H), 7.74 (s, 1H), 3.71 (bs, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 1H),</p>

[1694]

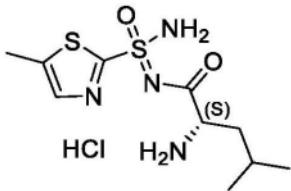
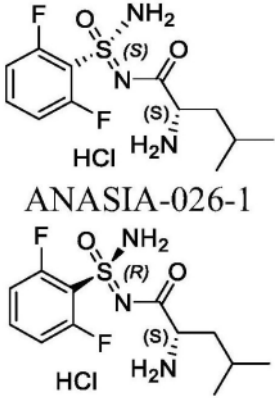
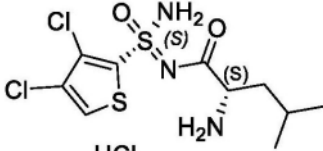
合成表 18		
结构	前体	分析数据
		0.92-0.84 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 291.3(M+H) 在 210 nm 下纯度: 99.02%
 <p>ANASIA-054-1</p>	Int-B-5.3-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 – 8.49 (m, 2H), 8.32 – 8.17 (m, 3H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (brs, 3H), 7.74 (dd, J = 8.3, 1H), 3.65 (brs, 1H), 1.93 (brs, 1H), 1.52 – 1.21 (m, 2H), 0.95 – 0.73 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 321.4 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.57%
 <p>ANASIA-054-2</p>	Int-B-5.3-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.64 – 8.46 (m, 2H), 8.34 – 8.14 (m, 3H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (brs, 3H), 7.79 – 7.68 (m, 1H), 3.69 (brs, 1H), 1.91 (brs, 1H), 1.19 – 0.99 (m, 2H), 0.89 – 0.60 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 321.4 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 92.21%
 <p>ANASIA-045</p>	Int-B-5.4 Int-B-5.4-Fr-1 Int-B-5.4-Fr-2	外消旋物 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (brs, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (brs, 3H), 3.78 (brs, 1H), 1.86 – 1.44 (m, 3H), 0.98 – 0.78 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 311.2 &

合成表 18

结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-045-1</p>  <p>ANASIA-045-2</p>		<p>313.2 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 100%</p> <p>异构体-1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (bs, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (bs, 2H), 3.77 (m, 1H), 1.84 – 1.79 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 311.0 & 313.0 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100.00%</p> <p>异构体-2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (bs, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (bs, 3H), 3.75 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 0.91 (两个 d, J= 6.4 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 311.0 & 313.1 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100.00%</p>
 <p>ANASIA-058</p>	Int-B-5.5	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 – 8.61 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (brs, 3H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 1.95 (brs, 1H), 1.52 – 1.18 (m, 2H), 0.99 – 0.79 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 311.1 & 313.1 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 100%</p>

[1695]

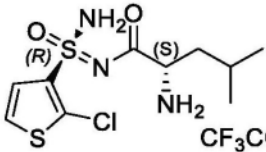
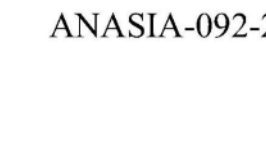
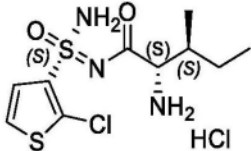
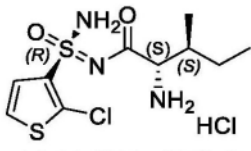
[1696]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
 <p>HCl</p> <p>ANASIA-039</p>	Int-B-5.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , D ₂ O 交换) δ 7.41 (s, 1H), 3.34 (brs, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.77 – 1.30 (m, J = 94.9, 51.1 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 291.0 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 97.83%
 <p>HCl</p> <p>ANASIA-026-1</p> <p>HCl</p> <p>ANASIA-026-2</p>	Int-B-5.7	<p>异构体-1</p> ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (brs, 2H), 8.02 (brs, 3H), 7.78 – 7.66 (m, 1H), 7.29 (t, 2H), 3.65 (brs, 1H), 1.82 – 1.53 (m, 3H), 0.99 – 0.76 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 306.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 95.12%
 <p>HCl</p> <p>ANASIA-081-1</p>	Int-B-5.8-Fr-1 Int-B-5.8-Fr-2	<p>异构体-1</p> ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (bs, 2H), 3.78 (s, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 344.3,

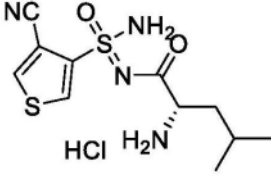
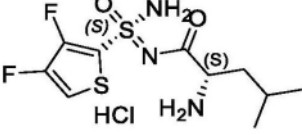
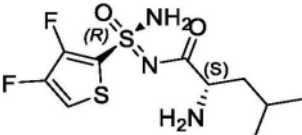
[1697]

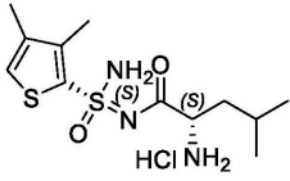
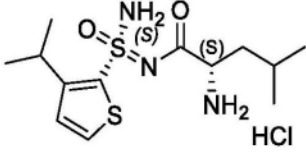
合成表 18		
结构	前体	分析数据
 HCl ANASIA-081-2		346.2 (M & M+2) 在 250 nm 下纯度: 96.64% 异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 344.3, 346.3(M+ & M+2) 在 250 nm 下纯度: 97.19%
 HCl ANASIA-091-1	Int-B-5.9-Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02-7.99 (m, 5H), 7.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (bs, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.80 – 1.50 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 1H), 0.88-0.85 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 290.5 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 96.47%
 HCl ANASIA-091-2	Int-B-5.9-Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (bs, 4H), 7.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.80-1.56 (m, 3H), 0.92-0.88 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 290.4 (M+H) 在 254 nm 下纯度: 99.56%
 HCl	Int-B-5.10-Fr-1 Int-B-5.10	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (bs, 2H), 7.99 (bs, 3H), 7.59 (d, J =

[1698]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
ANASIA-092-1  ANASIA-092-2 	-Fr-2	4.4 Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.50-1.47 (s, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.3 & 312.3 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100.0% 异构体-2 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 2H), 7.97 (s, 3H), 7.61 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.80-1.67-1.56 (m, 3H), 0.93-0.89 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.3 & 312.3 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100.0%
 ANASIA-078-1  ANASIA-078-2	Int-B-5.11 -Fr-1 Int-B-5.11 -Fr-2	异构体-1 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (bs, 2H), 8.01 (bs, 3H), 7.62 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.67 (bs, 1H), 1.91 (bs, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.3 & 312.3 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 98.57% 异构体-2 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 2H), 7.97 (bs, 3H), 7.61 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.70 (bs, 1H),

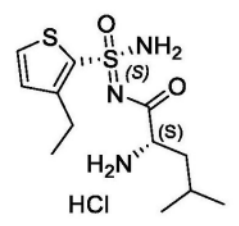
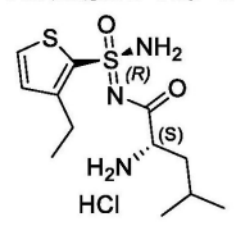
[1699]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
		1.91-1.90 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 2H), 0.87-0.83 (m 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.3 & 312.3 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 97.05%
 ANASIA-096	Int-B-5.12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (s, 1H), 8.51 (bs, 1H), 8.03 (m, 5H), 3.72 (bs, 1H), 1.92-1.40 (m, 3H), 0.88-0.86 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 301.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 96.39%
 ANASIA-103-1	Int-B-5.13 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (bs, 2H), 8.12 (bs, 3H), 7.89 (d, J=3.4 Hz, 1H), 3.76 (bs, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 0.90-0.88 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 312.5 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 99.51%
 ANASIA-103-2	Int-B-5.13 -Fr-1	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (bs, 2H), 8.12-8.09 (bs, 3H), 7.90 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.71 (bs, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H), 0.91 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 312.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 97.39%

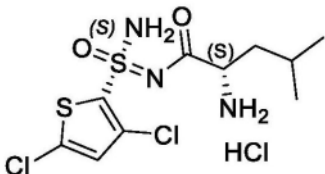
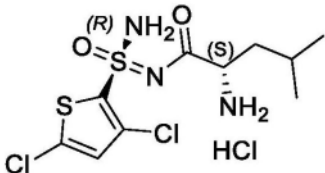
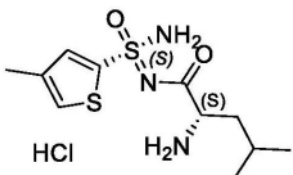
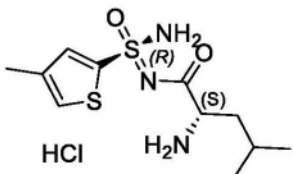
合成表 18		
结构	前体	分析数据
 ANASIA-104-1	Int-B-5.14 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 (bs, 1H), 7.94 (bs, 3H), 7.54 (s, 1H), 3.70 (bs, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.78-1.76 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 6H). LCMS ESI (m/z): 304.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 95.53%
	Int-B-5.14 -Fr-1	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.99 (bs, 5H), 7.53 (s, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 1H), 0.93-0.89 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 304.4 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 97.06%
 ANASIA-110-1	Int-B-5.16 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (bs, 2H), 8.00 (bs, 3H), 7.87 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 6H), 0.90-0.86 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 318.3(M+1) 在 254 nm 下纯度: 97.20%
	Int-B-5.16 -Fr-2	异构体-2

[1700]

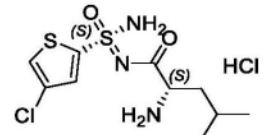
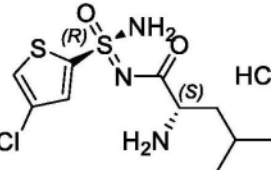
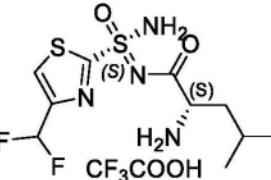
[1701]

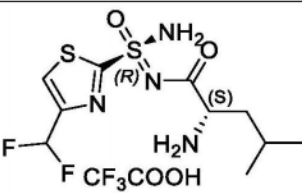
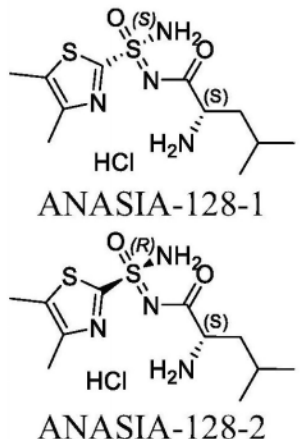
合成表 18		
结构	前体	分析数据
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 2H), 8.03 (bs, 3H), 7.86 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.36-3.57 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.31-1.15 (m, 6H), 0.91-0.84 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 318.2(M+1) 在 254 nm 下纯度: 97.11%
 ANASIA-119-1	Int-B-5.20 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 2H), 8.06 (bs, 3H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.64 (bs, 1H), 2.91 - 2.83 (q, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 304.4 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 97.25%
 ANASIA-119-2	Int-B-5.20 -Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 2H), 8.04 (brs, 3H), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.64 (bs, 1H), 2.91 - 2.83 (q, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.93-0.84 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 304.4

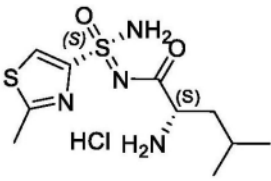
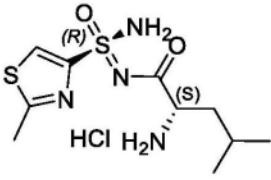
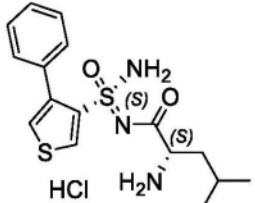
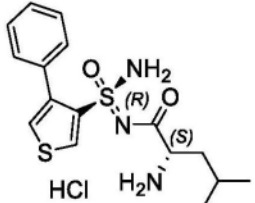
[1702]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
		(M+1) 在 210 nm 下纯度: 99.43%
 <p>ANASIA-120-1</p>  <p>ANASIA-120-2</p>	<p>Int-B-5.21 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.21 -Fr-1</p>	<p>异构体-1</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 (bs, 2H), 8.06 (bs, 3H), 7.51 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 6H) LCMS ESI (m/z): 344.4 & 346.4(M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100%</p> <p>异构体-2</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 8.68 (bs, 2H), 8.07 (bs, 3H), 7.51 (s, 1H), 3.70 (bs, 1H); 1.81-1.77 (m, 1H); 1.74-1.68 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 6H) LCMS ESI (m/z): 344.4 & 346.4(M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 95.10%</p>
 <p>ANASIA-095-1</p>  <p>ANASIA-095-2</p>	<p>Int-B-5.22 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.22 -Fr-2</p>	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (bs, 2H), 8.03 (bs, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.68-3.67 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 290.4(M+H) 在 210 nm 下纯度: 100%</p> <p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO)</p>

[1703]

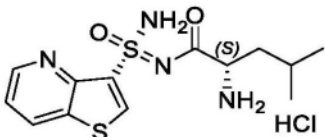
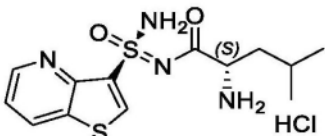
合成表 18		
结构	前体	分析数据
		δ 8.23 (bs, 2H), 8.03 (bs, 3H), 7.58 (s, 2H), 3.65 (bs, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.81 – 1.76 (m, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 1H), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 290.4(M+H) 在 254 nm 下纯度: 100%
 ANASIA-124-1	Int-B-5.23 -Fr-1	异构体-1 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (bs, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (bs, 3H), 7.69 (s, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 310.4 & 312.5 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100%
 ANASIA-124-2	Int-B-5.23 -Fr-2	异构体-2 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (bs, 5H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 0.90 (两个 d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.5 & 312.5 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100%
 ANASIA-127-1	Int-B-5.24 -Fr-1 Int-B-5.24 -Fr-2	异构体-1 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.04 (bs, 4H), 7.18 (t, $J = 54$ Hz, 1H), 3.73 (bs, 1H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 327.5

合成表 18		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-127-2</p>		<p>(M+H) 在 210 nm 下纯度: 95.47%</p> <p>异构体-2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.06 (s, 3H), 7.18 (t, J=53.6 Hz, 1H), 3.80 (bs, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 327.1 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 100.0%</p>
<p>[1704]</p>  <p>ANASIA-128-1</p> <p>ANASIA-128-2</p>	<p>Int-B-5.25 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.25 -Fr-2</p>	<p>异构体-1 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.00 (bs, 3H), 7.24 (bs, 2H), 3.72-3.69 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 2H) 1.83-1.79 (m, 1H); 1.69-1.63 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H), 0.90-0.84 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 305.1 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 100.00%</p> <p>异构体-2 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.11 (bs, 3H), 7.26 (bs, 2H), 3.67 (bs, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) 1.80-1.71 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 305.61 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 98.60%</p>

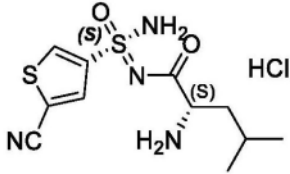
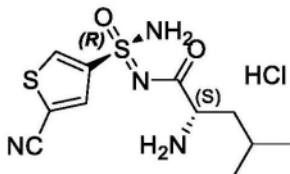
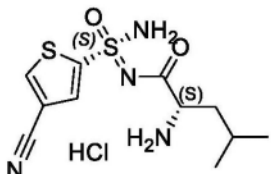
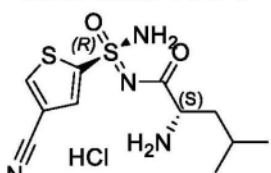
合成表 18		
结构	前体	分析数据
 ANASIA-129-1	Int-B-5.26 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.02 (bs, 5H), 3.66 (bs, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 0.89-0.88(d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS ESI (m/z): 291.5(M+H) 在 210 nm 下纯度: 100.0%
 ANASIA-129-2	Int-B-5.26 -Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 5H), 3.66 (bs, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 0.89-0.88(d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS ESI (m/z): 291.1(M+H) 在 210 nm 下纯度: 100.0%
 ANASIA-130-1	Int-B-5.27 -Fr-1	异构体-1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.95 (bs, 5H), 7.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.38 (m, 3H), 3.30 (bs, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.79-0.73 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 352.2 (M+1) 在 254 nm 下纯度: 95.97%
 ANASIA-130-2	Int-B-5.27 -Fr-2	异构体-2

[1705]

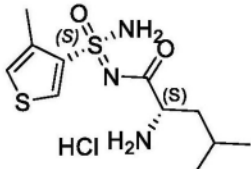
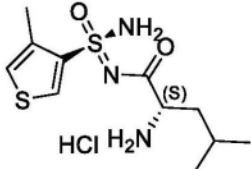
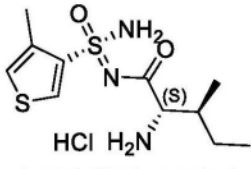
[1706]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.93 (bs, 5H), 7.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51-7.50 (m, 2H), 7.38- 7.37 (m, 3H), 3.14 (t, J=7 Hz, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.35-1.31(m, 2H), 0.80-0.74 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 352.1 (M+1) 在 254 nm 下纯度: 100%
 ANASIA-131-1	Int-B-5.28 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (bs, 5H), 7.56-7.52 (m, 1H), 3.63 (bs, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.25 -1.19 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 327.0 (M+1) 在 254 nm 下纯度: 100.0%
 ANASIA-131-2	Int-B-5.28 -Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (bs, 5H), 7.56-7.52 (m, 1H), 3.63 (bs, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.60 -1.50 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 327.0 (M+1) 在 254 nm 下纯度: 100.0%

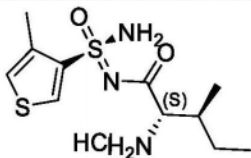
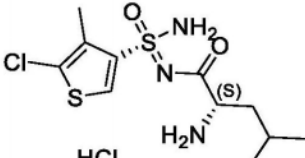
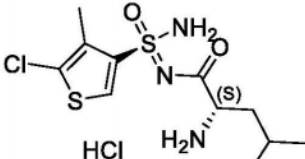
[1707]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-135-1</p>  <p>ANASIA-135-2</p>	<p>Int-B-5.30 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.30 -Fr-2</p>	<p>异构体-1</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (bs, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 1H), 0.86 (两个 d, J = 6.6 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 301.0 (M+H) 在 254 nm 下纯度: 95.10%</p> <p>异构体-2</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (bs, 2H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (bs, 3H), 3.69-3.68 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.67 – 1.64 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 0.91 – 0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 301.0 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 98.83%</p>
 <p>ANASIA-136-1</p>  <p>ANASIA-136-2</p>	<p>Int-B-5.31 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.31 -Fr-2</p>	<p>异构体-1</p> <p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.50 (bs, 2H), 8.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 3H), 3.71 (bs, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 301.0 (M+H) 在 254 nm 下纯度: 95.04%</p>

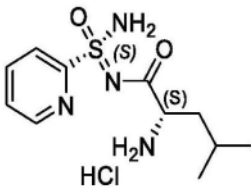
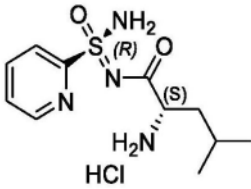
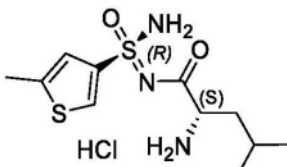
[1708]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
		异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.50 (bs, 2H), 8.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 3H), 3.70 (bs, 1H), 1.78-1.50 (m, 3H), 0.89-0.85 (m, 6H) LCMS ESI (m/z): 301.0 (M+H) 在 254 nm 下纯度: 95.02 %
 HCl H ₂ N ANASIA-094-1	Int-B-5.32 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 3.65 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 1H), 0.88-0.87 (d, J=6.4 Hz 6H). LCMS ESI (m/z): 290.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 100%
 HCl H ₂ N ANASIA-094-2	Int-B-5.32 -Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 3.65 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 1H), 0.88-0.87 (两个 d, J=6.4 Hz 6H). LCMS ESI (m/z): 290.3 (M+1) 在 210 nm 下纯度: 100%
 HCl H ₂ N ANASIA-079-1	Int-B-5.33 -Fr-1 Int-B-5.33 -Fr-2	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (bs, 2H), 8.01 (bs, 3H), 7.62-7.55 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.52

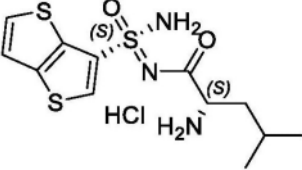
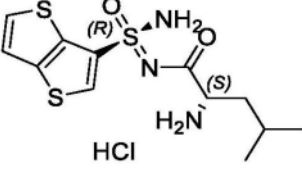
[1709]

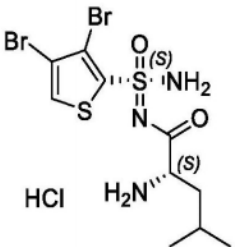
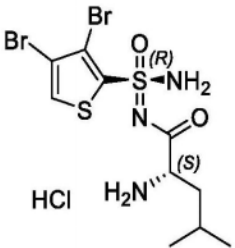
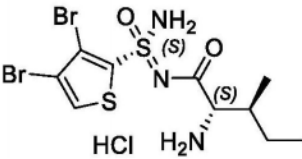
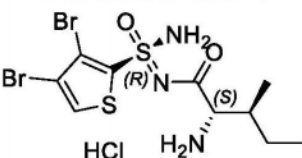
合成表 18		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-079-2</p>		<p>-1.46 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 290.3 (M+1) 在 238 nm 下纯度: 97.87%</p> <p>异构体-2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (bs, 2H), 7.98 (bs, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 290.3 (M+1) 在 254 nm 下纯度: 96.06%</p>
 <p>HCl ANASIA-122-1</p>  <p>HCl ANASIA-122-2</p>	<p>Int-B-5.34 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.34 -Fr-2</p>	<p>异构体-1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.02 (bs, 3H), 3.70 (bs, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 1H), 0.88 (d, J= 6 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 324.1 & 326.1 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 95.86%</p> <p>异构体-2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (bs, 5H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 0.92-0.89 (两个 d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 324.1 &</p>

[1710]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
		326.1 (M & M+1) 在 210 nm 下纯度: 100 %
 <p>ANASIA-075-1</p>  <p>ANASIA-075-2</p>	<p>Int-B-5.35 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.35 -Fr-2</p>	<p>异构体-1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.98-7.95 (m, 5H), 7.67 (dd, J = 5.4 Hz, 1H), 3.67 (bs, 1H), 1.85 – 1.55 (m, 3H), 0.88-0.85 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 271.3 (M+H) 在 220 nm 下纯度: 92.76%</p> <p>异构体-2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.15-8.11(m, 2H), 8.03-8.00 (m, 5H), 7.69-7.66 (m, 1H), 3.70 (bs, 1H), 1.80-1.55 (m, 3H), 0.91-0.84 (m, 6H). LCMS ESI (m/z): 271.2 (M+H) 在 220 nm 下纯度: 99.41%</p>
 <p>ANASIA-098-1</p>  <p>ANASIA-098-2</p>	<p>Int-B-5.39 -Fr-1</p> <p>Int-B-5.39 -Fr-2</p>	<p>异构体-1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.01 (bs, 3H), 7.93 (bs, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 6H). LCMS ESI (m/z): 290.4 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 98.15%</p> <p>异构体-2</p>

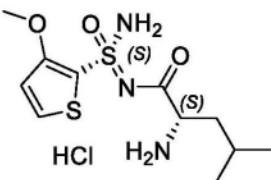
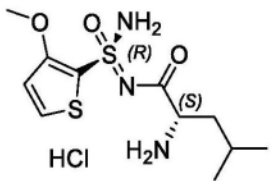
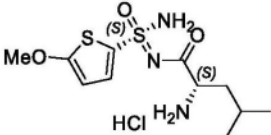
[1711]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20-8.00 (m, 4H), 7.95 (bs, 2H), 7.14(s, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 1H), 0.92-0.88 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 290.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 100.00 %
 ANASIA-100-1	Int-B-5.40 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.09 (bs, 5H), 7.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.47 – 1.41 (m, 1H), 0.87 (两个 d, J=7 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 332.5 (M+1) 在 254 nm 下纯度: 99.76%
 ANASIA-100-2	Int-B-5.40 -Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (bs, 2H), 8.06 (bs, 3H), 7.82 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.61-1.60 (m, 1H), 0.91 (两个 d, J=6.4 Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 332.5 (M+1)

合成表 18		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-107-1</p>	Int-B-5.42 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 3H), 3.74(bs, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.52-1.45(m, 1H), 0.90 (d, $J=6.4$ Hz 6H)。 LCMS ESI (m/z): 434.2 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 100%
 <p>ANASIA-107-2</p>	Int-B-5.42 -Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 3H), 3.72-3.67(m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.64-1.57(m, 1H), 0.92 (两个 d, $J=6.4$ Hz, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 434.24 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 100%
 <p>ANASIA-116-1</p>	Int-B-5.43 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (bs, 3H), 3.70 (bs, 1H), 1.99 (bs, 1H), 1.49-1.47 (m, 1H), 1.33-1.31(m, 1H), 0.96-0.89 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 434.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 100%
 <p>ANASIA-116-2</p>	Int-B-5.43 -Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (bs, 3H), 3.73 (bs, 1H), 2.02(bs, 1H),

[1712]

[1713]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
		1.32-1.23 (m, 1H), 1.21-1.17 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 434.2 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 100%
 ANASIA-108-1  ANASIA-108-2	Int-B-5.44 -Fr-1 Int-B-5.44 -Fr-2	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.01 (bs, 3H), 7.90-7.88 (m, 3H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (bs, 1H), 1.80-1.79 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 306.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 100% 异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 (bs, 3H), 7.96 (bs, 2H), 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 0.93-0.89 (两个 d, 6H) LCMS ESI (m/z): 306.3 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 99.72%
 ANASIA-109-1	Int-B-5.45 -Fr-1 Int-B-5.45 -Fr-2	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 (bs, 2H), 7.99 (bs, 3H), 7.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (bs,

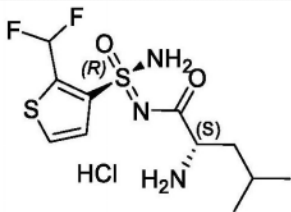
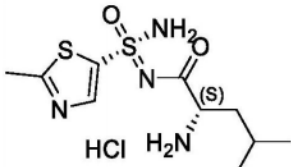
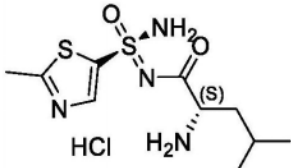
合成表 18		
结构	前体	分析数据
 ANASIA-109-2		<p>1H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.48-1.45 (s, 1H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 306.3 (M+1)</p> <p>在 232 nm 下纯度: 92.47%</p> <p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.16 (bs, 2H), 7.99 (bs, 3H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (bs, 1H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.48-1.45 (s, 1H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 306.3 (M+1)</p> <p>在 232 nm 下纯度: 97.72%</p>
 ANASIA-111-1	Int-B-5.46 -Fr-1	<p>异构体-1</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.19(bs,2H), 8.07(bs,3H), 7.56 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6Hz, 1H), 3.65 (bs, 1H), 3.24-3.20 (m,1H), 1.79-1.75 (m,1H), 1.66-1.59 (m,1H), 1.52-1.45(m,1H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, J=6.4Hz, 6H)。</p> <p>LCMS ESI (m/z): 318.4(M+1)</p> <p>在 210 nm 下纯度: 98.37%</p> <p>异构体-2</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.08(bs,5H),</p>
 ANASIA-111-2	Int-B-5.46 -Fr-2	

[1714]

[1715]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
		7.58 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6Hz, 1H), 3.66 (bs, 1H), 3.26-3.20 (m,1H),1.79-1.56 (m,3H), 1.28 (d, J=6.4 Hz, 6H), 0.87 (两个 d, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 318.0(M+1) 在 210 nm 下纯度: 92.00%
 ANASIA-121-1 HCl	Int-B-5.48 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ8.61 (s, 2H), 8.07 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 1.77- 1.72 (m, 1H), 1.67- 1.60 (m, 1H), 1.54 – 1.47 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 344.4 & 346.4 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100.0%
 ANASIA-121-2 HCl	Int-B-5.48 -Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (bs, 2H), 8.02 (s, 3H), 7.80 (s, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 344.4 & 346.3 (M & M+2) 在 210 nm 下纯度: 100.0%
 ANASIA-126-1 HCl	Int-B-5.49 -Fr-1 Int-B-5.49 -Fr-2	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (bs, 2H), 8.02-8.00 (m, 4H), 7.82-7.55 (t, J= 54.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 3.74 (bs, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.44-1.36

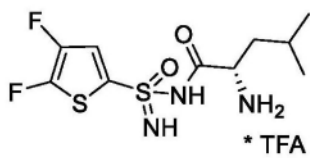
[1716]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-126-2</p>		<p>(m, 1H), 0.86-0.82 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 326.5 (M+H) 在 210 nm 下纯度: 97.81%</p> <p>异构体-2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 2H), 8.00-7.99 (m, 4H), 7.82-7.55 (t, J = 54.4, 1H), 7.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.68 (bs, 1H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 0.92-0.88 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 326.5 (M+H) 在 244 nm 下纯度: 99.30%</p>
 <p>ANASIA-137-1</p>	Int-B-5.50 -Fr-1	<p>异构体-1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (bs, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (bs, 3H), 3.69 (bs, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.76 - 1.74 (m, 1H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 291.2(M+1) 在 210 nm 下纯度: 100%</p>
 <p>ANASIA-137-2</p>	Int-B-5.50 -Fr-2	<p>异构体-2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (bs, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (sb, 3H), 3.65 (bs, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.54 (m, 2H), 0.92 - 0.88 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 291.1(M+1) 在 210 nm 下纯度: 100%</p>

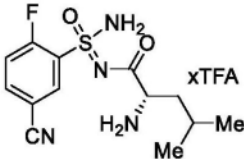
合成表 18		
结构	前体	分析数据
 HCl ANASIA-076	Int-B-5.51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 2H), 8.12 (bs, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 1.82 – 1.77 (m, 1H), 1.70-1.59(m, 2H), 1.54-1.50(m, 1H), 0.91-0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 345.2(M+H)
 HCl ANASIA-099	Int-B-5.52 -Fr-1 Int-B-5.52 -Fr-2	异构体-1 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.00 (bs, 5H), 7.39 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 1H), 0.88 (bs, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.3, 312.3 (M, M+2) 在 210 nm 下纯度: 100.00%
 HCl ANASIA-099-1		异构体-2 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21(s, 1H), 8.19 (bs, 2H), 8.02 (bs, 3H), 7.44 (s, 1H), 3.69-3.68 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 1H), 0.92-0.88 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z): 310.3, 312.3 (M, M+2) 在 254 nm 下纯度: 97.88 %
 HCl ANASIA-099-2		
 CF ₃ COOH ANASIA-112-1	Int-B-5.54 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03-8.00 (m, 5H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.68 (bs, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.78 – 1.71 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 0.89 – 0.87 (m, 6H)。 LCMS ESI (m/z):

[1717]

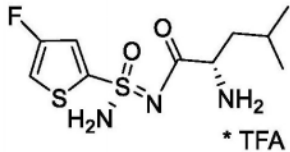
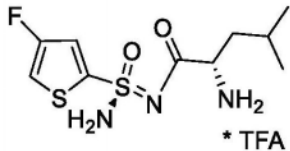
[1718]

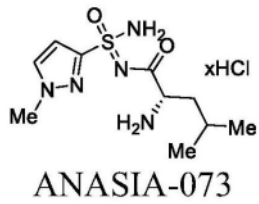
合成表 18		
结构	前体	分析数据
		318.3(M+H) 在 210 nm 下纯度: 100.0 %
 ANASIA-132-1	Int-B-5.55 -Fr-1	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (bs, 2H), 8.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (bs, 3H), 7.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.78 (bs, 1H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.42 – 1.38 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 6H). LCMS ESI (m/z): 327.1(M+1) 在 254 nm 下纯度: 99.18%
 ANASIA-132-2	Int-B-5.55 -Fr-2	异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, J=8Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8Hz, 1H), 7.40(bs, 4H), 3.50 (bs, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.50 – 1.35 (m, 1H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LCMS ESI (m/z): 327.1(M+1) 在 210 nm 下纯度: 100%
 ANASIA-063	Int-B-5.56	¹ H NMR (400 MHz, MeOD): 7.69 – 7.48 (m, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 1H), 1.15 – 0.79 (m, 6H). ¹³ C NMR (101 MHz, MeOD): 177.04, 162.32 (q, J = 36.1 Hz, TFA), 152.50 (d, J = 295.7 Hz), 152.36 (d, J =

[1719]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
		<p>296.7 Hz), 141.14 (dd, J = 260.3, 4.0 Hz), 141.07 (dd, J = 260.3, 4.0 Hz), 127.72 (d, J = 5.3 Hz), 127.66 (d, J = 4.8 Hz), 122.43 (d, J = 22.3 Hz), 117.92 (q, J = 296.1 Hz, TFA), 55.55, 55.48, 41.45, 41.32, 25.64, 22.94, 22.15, 22.09。</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD): -77.09 (TFA), -145.88 (t, J = 3.5 Hz), -145.97 – -146.00 (m), -146.44 – -146.49 (m)。</p> <p>在 210 nm 下纯度: 98.38%; 在 254 nm 下: 97.29%</p>
 <p>ANASIA-065</p>	Int-B-5.57	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) d 8.25 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.6, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 10.0, 8.6, 3.3 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 17.0, 8.3, 5.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.63 (m, 2H), 1.60 – 1.39 (m, 1H), 0.95 – 0.83 (m, 6H)。</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD) d 176.02, 175.89, 161.90, 161.80, 159.27, 159.18, 139.35, 139.33, 139.25, 139.22, 135.18, 135.09, 131.32, 131.18, 118.71, 118.66, 118.47, 118.43, 116.28, 116.26, 109.03, 109.00, 108.96, 54.13, 54.04, 40.09, 39.93, 24.23, 24.19, 21.61, 21.50, 20.78, 20.59。</p> <p>(所有峰之清单)。</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) d -76.90, -101.93, -102.45</p>

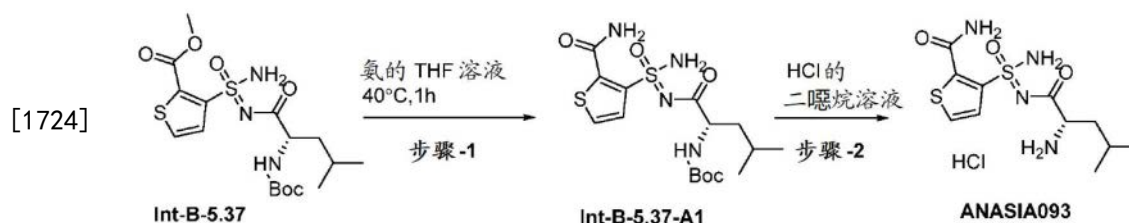
[1720]

合成表 18		
结构	前体	分析数据
		(m)。 UPLCMS ESI (m/z): 313 (M+H) ⁺ 在 210 nm 下纯度: 98.49%; 在 254 nm 下: 90.82%
 ANASIA-062-1  ANASIA-062-2	Int-B-5.58	异构体-1 ¹ H NMR (400 MHz, MeOD): 7.62 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 0.98 (t, J = 6.0 Hz, 6H)。 ¹³ C NMR (101 MHz, MeOD): 176.97, 157.42 (d, J = 261.4 Hz), 142.33 (d, J = 6.9 Hz), 123.28 (d, J = 27.0 Hz), 113.11 (d, J = 21.7 Hz), 55.57, 41.37, 25.62, 22.94, 22.13。 ¹⁹ F NMR (376 MHz, MeOD): -76.89 (TFA), -127.11。 在 210 nm 下纯度: 98.49%; 在 254 nm 下: 99.77% 异构体-2 ¹ H NMR (400 MHz, MeOD): 7.62 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。 ¹³ C NMR (101 MHz, MeOD): 176.95, 157.47 (d, J = 261.5 Hz), 142.32 (d, J =

合成表 18		
结构	前体	分析数据
[1721]		6.9 Hz), 123.27 (d, J = 27.0 Hz), 113.11 (d, J = 21.6 Hz), 55.53, 41.50, 25.64, 22.93, 22.17。 ¹⁹ F NMR (376 MHz, MeOD): -76.92 (TFA), -127.10。 在 210 nm 下纯度: 98.46%; 在 254 nm 下: 99.42%
	 ANASIA-073	Int-B-5.59 ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) 7.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (ddd, J = 8.3, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 1H), 1.05 – 0.94 (m, 6H)。 ¹³ C NMR (101 MHz, MeOD) 177.13, 177.05, 151.81, 134.06, 134.04, 108.73, 108.68, 55.63, 55.60, 41.49, 41.41, 39.98, 25.59, 25.54, 22.95, 22.93, 22.22。 UPLCMS ESI (m/z): 274.4 (M+H) ⁺ 在 210 nm 下纯度: 98.3%; 在 254 nm 下: 96.9%

[1722] 合成3-(N'-(L-亮氨酸基)磺酰胺酰亚胺基)噻吩-2-甲酰胺盐酸盐

[1723] (ANASIA-093)



[1725] 步骤-1: 在高压釜中, 将3-(N'-(叔丁氧羰基)-L-亮氨酸基)磺酰胺酰亚胺基)噻吩-2-甲酸甲酯 (0.11g, 0.26mmol) 溶解于THF (2mL) 中并添加饱和氨的THF溶液 (5mL)。在40℃下, 将反应混合物搅拌1小时。在TLC指示反应完成后, 真空浓缩反应混合物。将粗品通过反相色谱法 (水/乙腈:6:4) 纯化, 得到Int-B-5.37-A1 (0.05g, 47.08%)。LCMS ESI (m/z):

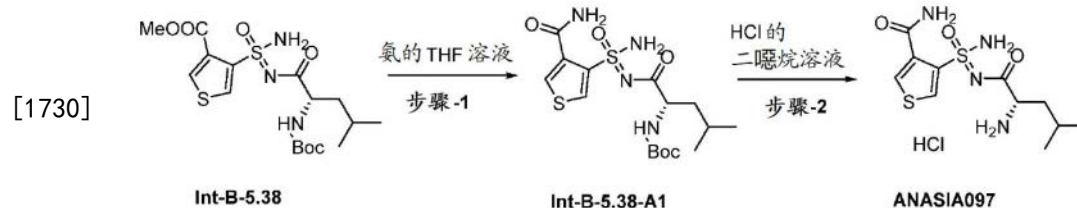
419.4 (M+H)。

[1726] 步骤-2: Int-A-5.37-A1的Boc脱保护是如关于ANASIA-059所示,使用4M HCl的二噁烷溶液进行。

[1727] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.29 (bs, 2H), 8.22-8.17 (m, 2H), 8.08 (bs, 2H), 7.85 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.75 (bs, 1H), 1.75-1.57 (m, 2H), 1.45-1.44 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 6H)。LCMS ESI (m/z): 319.3 (M+H)。在210nm下纯度: 100%。

[1728] 合成4-(N'-(L-亮氨酰基)磺酰胺酰亚胺基)噻吩-3-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

[1729] (ANASIA-097)

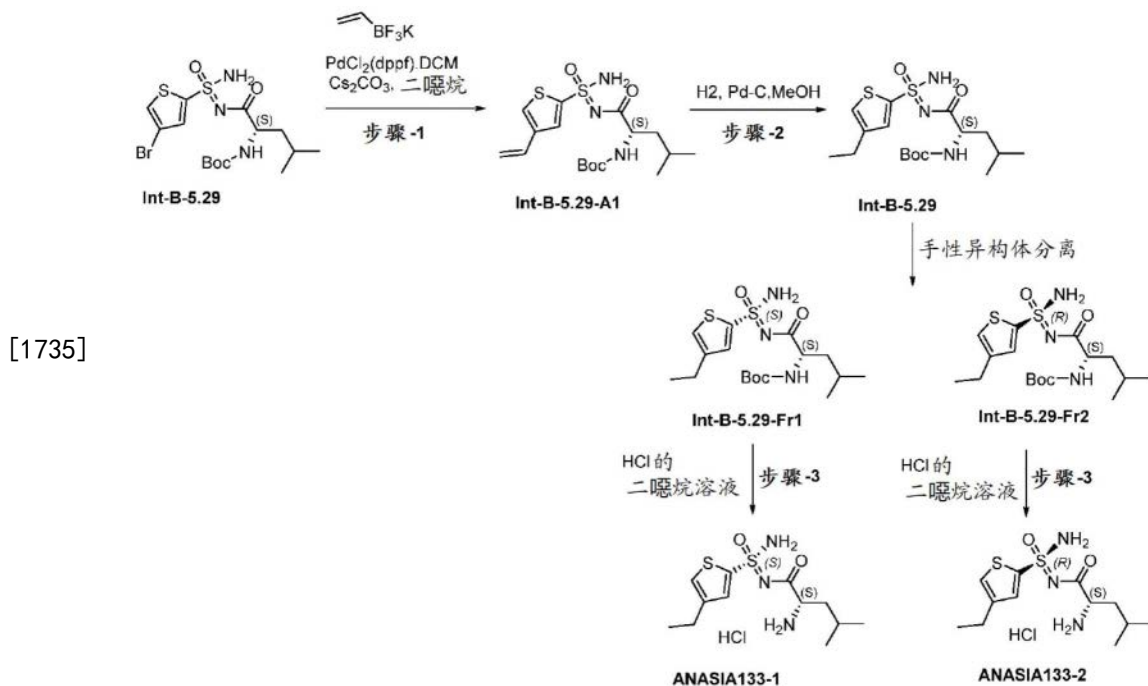


[1731] 步骤-1: 向4-(N'-(叔丁氧羰基)-L-亮氨酰基)磺酰胺酰亚胺基)噻吩-3-甲酸甲酯(0.24g, 0.55mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中吹入氨气,持续20分钟,接着在60℃下搅拌3小时。在TLC指示反应完成后,在真空下蒸发反应混合物。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到((2S)-1-((氨基(4-氨甲酰基噻吩-3-基)(氧代)- λ 6-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g, 40%)。LCMS ESI (m/z): 419.5 (M+1)。

[1732] 步骤-2: Int-B-5.38-A1的Boc脱保护是如关于ANASIA-059所示,使用4M HCl的二噁烷溶液进行。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.35 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.91-7.81 (m, 6H), 3.66-3.65 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.43-1.23 (m, 1H), 0.88 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H)。LCMS ESI (m/z): 319.2 (M+H)。在210nm下纯度: 100%

[1733] 合成(S)-2-氨基-N-((S)-氨基(4-乙基噻吩-2-基)(氧代)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺和(S)-2-氨基-N-((R)-氨基(4-乙基噻吩-2-基)(氧代)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺

[1734] (ANASIA-133-1和ANASIA-133-2)



[1736] 步骤-1:向((2S)-1-((氨基(4-溴噻吩-2-基)(氧代)-λ6-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g,0.55mmol)于1,4-二噁烷(2.5mL)中的脱气溶液中添加Cs₂CO₃(0.536g,1.65mmol)以及三氟(乙烯基)-14-硼烷钾盐(0.09g,0.66mmol)和PdCl₂(dppf)·DCM(0.045g,0.055mmol),并在100℃下搅拌16小时。通过TLC监测(50%乙酸乙酯/己烷)确定反应完成后,将反应混合物倒入水(30mL)中并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将粗品通过柱色谱法(35%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈黄色油状的Int-B-5.29-A1(0.20g,77.60%)。

[1737] 步骤-2:在室温下,向10%Pd/C(0.050g)于甲醇(2mL)中的悬浮液中添加((2S)-1-((氨基(氧代)(4-乙烯基噻吩-2-基)-λ6-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.20g,0.498mmol,1eq)于甲醇(4mL)中的溶液。使氢气吹扫穿过反应混合物,持续2小时。通过TLC监测来确定反应完成后,使用硅藻土过滤反应混合物并减压浓缩滤液。将粗品通过柱色谱法(27%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈黄色黏性固体状的标题化合物Int-B-5.29(0.120g,49.75%)。LCMS ESI(m/z):404.7(M+1)。

[1738] 将非对映异构体通过手性制备型HPLC(YMC CHIRALART CELLULOSE-SC,流动相:正庚烷:IPA(82:18))分离,得到异构体-1(Fr-1):滞留时间:14.70分钟;和异构体-2(Fr-2):滞留时间:32.61分钟。

[1739] 步骤-3: Int-A-5.29-Fr-1和Int-A-5.29-Fr-2的Boc脱保护是如关于ANASIA-059所示,使用4M HCl的二噁烷溶液进行,得到ANASIA-133-1和ANASIA-133-2。

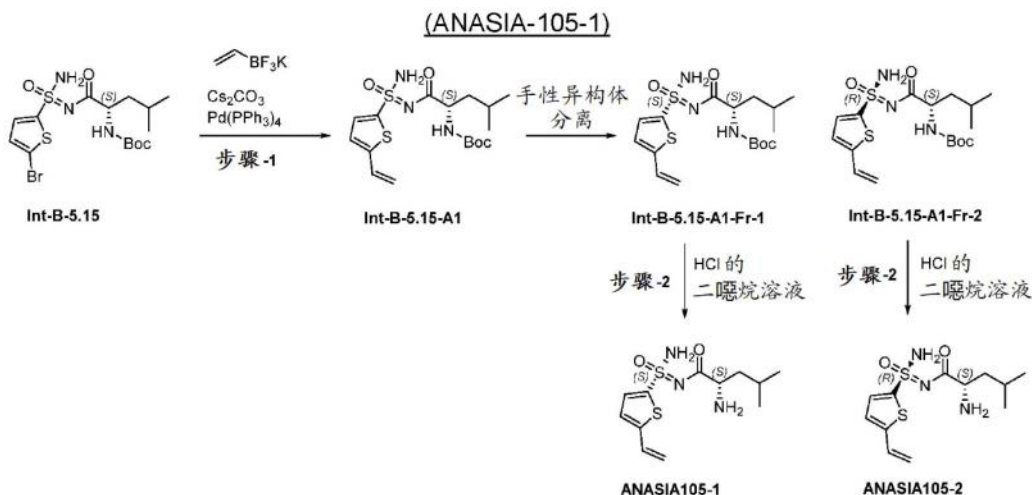
[1740] 异构体-1:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.09(s,5H),7.61(m,2H),3.66(bs,1H),2.63-2.57(q,2H),1.77-1.61(m,2H),1.50-1.48(m,1H),1.17(t,J=7.4Hz,3H),0.88-0.87(d,J=6Hz,6H)。LCMS ESI(m/z):304.1(M+H)。在210nm下纯度:99.01%。

[1741] 异构体-2:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.22(bs,2H),8.02(bs,3H),7.62(m,2H),3.66(bs,1H),2.61-2.57(q,2H),1.80-1.77(m,1H),1.72-1.66(m,1H),1.59-1.54(m,1H),1.81(t,J=7.6Hz,3H),0.90(两个d,J=7Hz,6H)。LCMS ESI(m/z):304.1(M+H)。在210nm下

纯度:100%。

[1742] 合成(S)-2-氨基-N-((S)-氨基(氧代)(5-乙基噻吩-2-基)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺和(S)-2-氨基-N-((R)-氨基(氧代)(5-乙基噻吩-2-基)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺

[1743] (ANASIA-105-1)



[1744]

[1745] 步骤-1:向((2S)-1-((氨基(5-溴噻吩-2-基)(氧代)- λ 6-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.44mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(0.795g,5.94mmol)和 Cs_2CO_3 (1.16g,3.56mmol)于THF: H_2O (5:0.5mL)中的脱气溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.13g,0.11mmol)并在100°C下加热48小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下蒸发。将粗品通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈非对映异构体混合物形式的标题化合物Int-B-5.15-A1(207mg,43.38%)。LCMS ESI(m/z):402.5(M+H)。

[1746] 将非对映异构体通过手性制备型HPLC(YMC CHIRALART Cellulose_SC,流动相:正庚烷_IPA-ACN(70-30)+2%MTBE_94:6)分离,得到异构体-1(Fr-1):滞留时间:26.71分钟和异构体-2(Fr-2):滞留时间:44.50分钟。

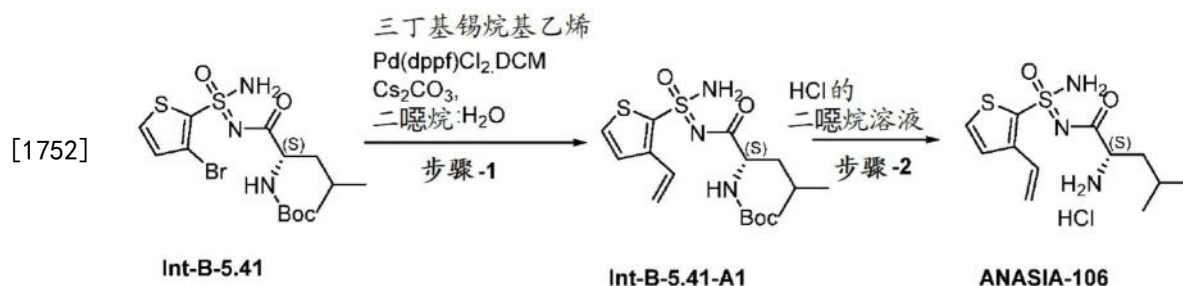
[1747] 步骤-3: Int-A-5.15-Fr-1和Int-A-5.15-Fr-2的Boc脱保护是如关于ANASIA-059所示,使用4M HCl的二噁烷溶液进行,得到ANASIA-105-1和ANASIA-105-2。

[1748] 异构体-1: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.31(bs,2H),8.04(s,3H),7.61(d,J=3.8Hz,1H),7.20(d,J=3.4Hz,1H),6.96-6.89(m,1H),5.75(d,J=17.4Hz,1H),5.38(d,J=10.9Hz,1H),3.68(bs,1H),1.76-1.48(m,3H),0.88(d,6H)。LCMS ESI(m/z):302.3(M+H)。在210nm下纯度:94.53%。

[1749] 异构体-2:LCMS ESI(m/z):302.4(M+H)。在210nm下纯度:84.46%。

[1750] 合成(2S)-2-氨基-N-(氨基(氧代)(3-乙基噻吩-2-基)- λ 6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐

[1751] (ANASIA-106)

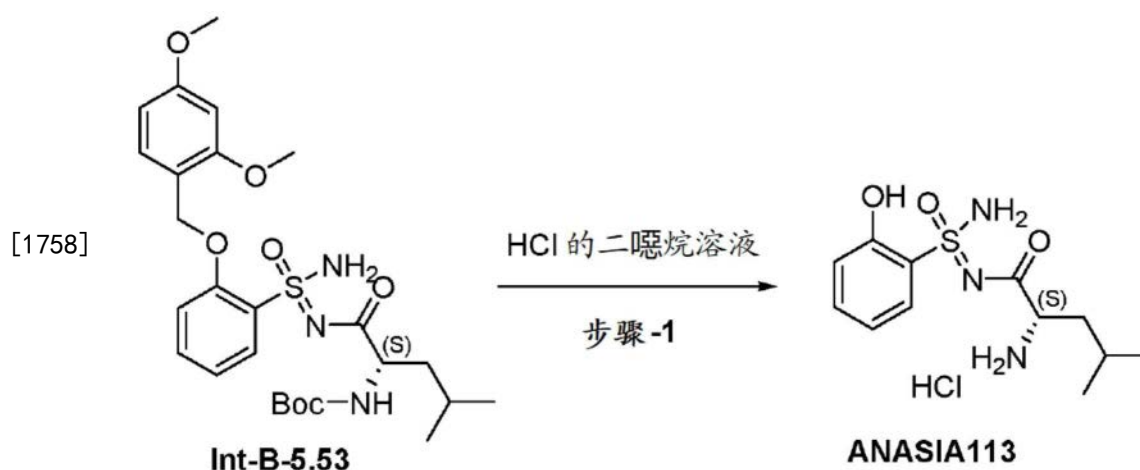


[1753] 步骤-1:向((2S)-1-((氨基(3-溴噻吩-2-基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.440g,0.96mmol)和Cs₂CO₃(0.945g,2.90mmol)于二噁烷:水(9:1)(4.4mL)中的脱气溶液中添加三丁基锡烷基乙烯(1.53g,4.84mmol)和PdCl₂(dppf)·DCM络合物(0.095g,0.11mmol)并在微波下,在100℃下将反应混合物加热2小时。在TLC指示反应完成后,将反应混合物倒入水(30mL)中并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。对粗产物进行硅胶柱色谱法,得到Int-B-5.41-A1(0.090g,23%)。LCMS ESI(m/z):402.5(M+H)。

[1754] 步骤-2: Int-B-5.41-A1的Boc脱保护是如关于ANASIA-059所示,使用4M HCl的二噁烷溶液进行。

[1755] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.3-8.8(bs,2H),7.97(bs,3H),7.89(d,J=5.2Hz,1H),7.55(d,J=5.2Hz,1H),7.24-7.15(m,1H),5.93(d,J=17.6Hz,1H),5.49(t,J=11.2Hz,1H),3.70-3.66(m,1H),1.78-1.57(m,2H),1.43-1.38(m,1H),0.92-0.87(m,6H)。LCMS ESI(m/z):302.1(M+H)。在210nm下纯度:95.32%。

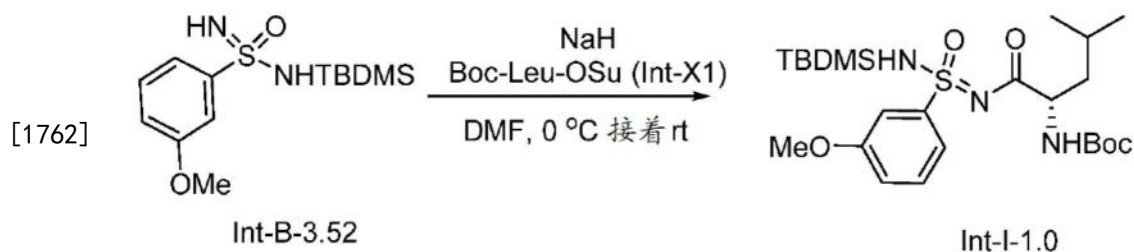
[1756] 合成(2S)-2-氨基-N-(氨基(2-羟基苯基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺
[1757] (ANASIA-113)



[1759] 步骤-1: Int-B-5.53的Boc脱保护是如关于ANASIA-059所示,使用4M HCl的二噁烷溶液进行,得到ANASIA-113。

[1760] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ10.94(bs,1H),7.91(bs,3H),7.76(d,J=6.4Hz,1H),7.45-7.44(m,3H),7.03-6.94(m,2H),3.63-3.58(m,1H),1.74-1.70(m,1H),1.55-1.44(m,2H),0.91-0.88(m,6H)。LCMS ESI(m/z):286.2(M+1)。在210nm下纯度:100%。

[1761] 合成((2S)-1-(((叔丁基二甲基硅烷基)氨基)(3-甲氧基苯基)(氧代)-λ⁶-亚硫烷基)氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-I-1.0)

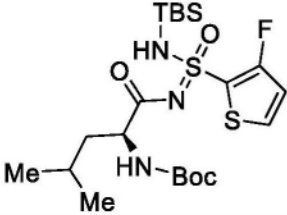
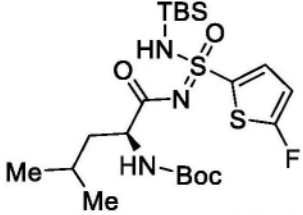
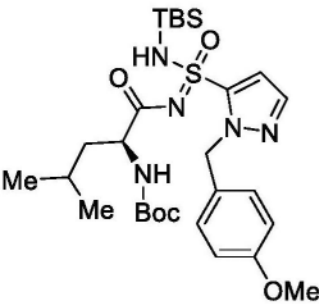


[1763] 将Int-B-3.52 (400mg, 1.33mmol, 1当量) 溶解于无水DMF (7mL) 中。将溶液冷却至0 °C并添加NaH (60%于油中, 138mg, 3.46mmol, 2.6当量) (溶液变为黄色)。在相同温度下, 将混合物搅拌10分钟。接着, 添加Boc-Leu-OSu Int-X1 (437mg, 1.33mmol, 1当量)。将混合物升温至室温并搅拌直至TLC指示完成, 接着将其倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空蒸发, 得到粗物质, 将其通过色谱法纯化, 得到呈非对映异构体混合物形式的标题化合物Int-I-1.0 (120mg, 18%)。UPLCMS ESI (m/z): 514.78 (M+H)⁺。

[1764] 以下中间物是根据关于Int-I-1.0所描述的程序制备。

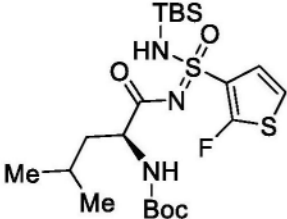
合成表 19			
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-I-1.1	Int-B-3.59	UPLCMS ESI (m/z): 528.84 (M+H) ⁺
	Int-I-1.3	Int-B-3.53	UPLCMS ESI (m/z): 294 (M+H) ⁺
	Int-I-1.4	Int-B-3.54	UPLCMS ESI (m/z): 520.77 (M+H) ⁺

合成表 19

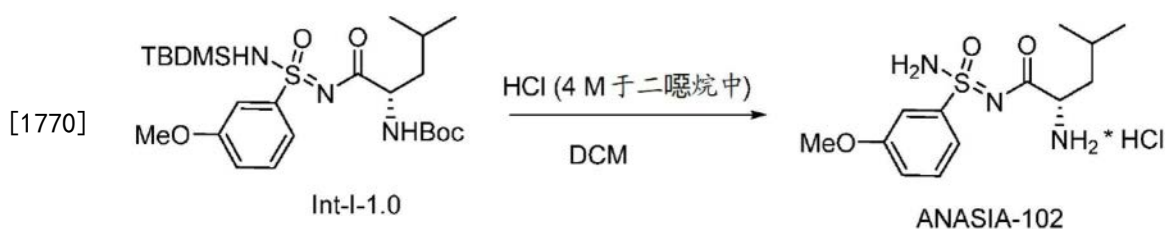
结构	化合物 ID	前体	分析数据
	Int-I-1.5	Int-B-3.60	UPLCMS ESI (m/z): 508.6 (M+H) ⁺
	Int-I-1.6	Int-B-3.61	UPLCMS ESI (m/z): 508.7 (M+H) ⁺
	Int-I-1.7	Int-B-3.62	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.28 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.24 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.74 – 1.55 (m, 3H), 1.50 – 1.35 (m, 10H), 0.98 – 0.82 (m, 15H), 0.32 – 0.08 (m, 6H)。

[1766]

合成表 19

结构	化合物 ID	前体	分析数据
<div data-bbox="177 555 256 584">[1767]</div> 	Int-I-1.8	Int-B-3.64	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.65 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.24 – 3.99 (m, 1H), 1.76 – 1.31 (m, 12H), 1.07 – 0.83 (m, 15H), 0.44 – -0.08 (m, 6H) 。

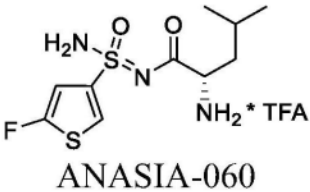
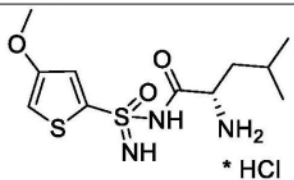
[1768] 合成 (2S) -2-氨基-N-(氨基(3-甲氧基苯基)(氧代)-16-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺
 [1769] (ANASIA-102)



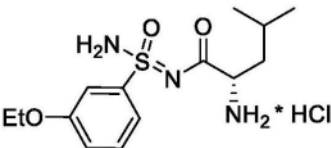
[1771] 将Int-I-1.0 (120mg, 0.23mmol, 1当量) 溶解于DCM (0.5mL) 中。向溶液中添加HCl (4M于二噁烷中, 4当量) 并将溶液搅拌直至完成Boc基团脱保护。减压蒸发溶剂并将粗产物通过反相色谱法 (H₂O/MeCN) (100:0至80:20) 纯化, 得到ANASIA-102 (26mg, 37%)。¹H NMR (400MHz, ACN) δ 7.67-7.34 (m, 3H), 7.34-7.11 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 3H), 3.80-3.71 (m, 1H), 1.77-1.52 (m, 3H), 0.97-0.81 (m, 6H)。¹³C NMR (101MHz, ACN) δ 176.66, 176.53, 160.81, 142.66, 142.62, 131.51, 120.49, 120.46, 120.05, 120.01, 112.79, 112.76, 56.64, 55.27, 55.24, 40.61, 25.18, 22.69, 22.60, 22.14, 22.10。在210nm下纯度: 93.14%; 在254nm下: 89.21% UPLCMS ESI (m/z): 300.49 (M+H)⁺。

[1772] 以下化合物是根据关于化合物ANASIA-102所描述的程序, 使用HCl或TFA制备。

[1773]

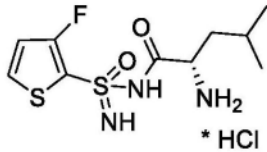
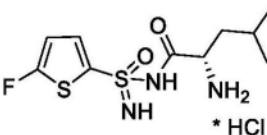
合成表 20		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-060</p>	Int-I-1.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN): 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 0.96 (t, J = 6 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 5.81 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CD ₃ CN) -76.26, -126.92 (dd, J = 18.7, 3.9 Hz). ¹³ C NMR (101 MHz, CD ₃ CN): 176.0, 175.8, 166.3 (d, J = 293.2 Hz), 137.0 (d, J = 5.2 Hz), 121.6 (d, J = 3.7 Hz), 107.1 (d, J = 14.1 Hz), 55.8, 55.8, 40.5, 25.2, 25.2, 22.6, 22.6, 22.0, 22.0. 在 210 nm 下纯度: 99.3%; 在 254 nm 下: 96.09%
 <p>* HCl</p>	Int-I-1.4	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): 7.42 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J =

合成表 20

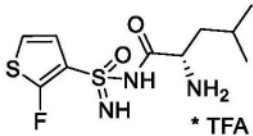
合成表 20		
结构	前体	分析数据
ANASIA-061		<p>0.5 Hz, 3H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.02 – 0.94 (m, 6H)。</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD): 176.9, 176.85, 158.9, 158.8, 141.5, 141.46, 125.50, 125.48, 106.53, 106.48, 58.3, 55.6 55.5, 41.5, 41.4, 25.6, 22.94, 22.92, 22.19, 22.15。</p> <p>在 210 nm 下纯度: 96.03%; 在 254 nm 下: 94.64%</p>
 <p>ANASIA-066</p>	Int-I-1.1	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD): 7.59 – 7.44 (m, 3H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 2H), 3.84 – 3.72 (m, 1H), 1.91 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 – 0.93 (m, 6H)。</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD) 177.01, 176.98, 160.6, 143.6, 143.6, 131.2, 120.6, 120.2, 120.1, 114.1, 114.0, 65.2, 55.5, 41.6, 41.5, 25.6, 23.0, 22.9, 22.24, 22.18, 15.0。</p> <p>UPLCMS ESI (m/z): 314 (M+H)⁺</p> <p>在 210 nm 下纯度: 97.6%; 在 254 nm 下: 99.08%</p>

[1774]

[1775]

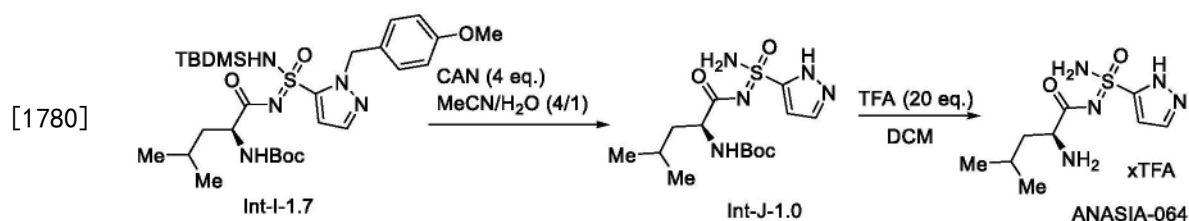
合成表 20		
结构	前体	分析数据
 <p>ANASIA-070</p>	Int-I-1.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) 8.06 (s, 2H), 7.76 (dd, J = 5.6, 3.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 3H), 0.99-0.88 (m, 6H). ¹³ C NMR (101 MHz, CD ₃ CN) 176.20, 175.90, 157.93 (d, J = 273.2 Hz), 157.89 (d, J = 273.1 Hz), 133.08 (d, J = 3.0 Hz), 132.99 (d, J = 3.0 Hz), 121.26 (d, J = 3.3 Hz), 121.14 (d, J = 3.4 Hz), 119.44, 119.20, 55.85, 55.81, 40.65, 40.61, 25.27, 25.24, 22.83, 22.76, 22.39, 22.36 (两种非对映异构体的混合物). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CD ₃ CN) -114.51 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz) (两种非对映异构体的混合物). UPLCMS ESI (m/z): 294 (M+H) ⁺ 在 210 nm 下纯度: 95.29%; 在 254 nm 下: 97%
 <p>ANASIA-071</p>	Int-I-1.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.41 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.52 (dt, J = 6.1, 4.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 1.85 - 1.45 (m, 3H), 0.93 - 0.83 (m, 6H). ¹³ C NMR (101 MHz,

[1776]

合成表 20		
结构	前体	分析数据
		<p>DMSO-d₆) 175.49, 175.36, 168.19 (d, J = 297.8 Hz), 168.25 (d, J = 297.7 Hz), 131.02 (d, J = 3.4 Hz), 130.88 (d, J = 3.4 Hz), 130.56 (t, J = 5.0 Hz), 109.81, 109.69, 53.55, 53.49, 23.76, 23.71, 22.64, 22.61, 21.90, 21.88 (两种非对映异构体的混合物)。</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -121.08 (d, J = 4.1 Hz), -121.21 (d, J = 4.1 Hz) (两种非对映异构体的混合物)。</p> <p>在 210 nm 下纯度: 96.39%; 在 254 nm 下: 97.46%</p>
 <p>ANASIA-074</p>	Int-I-1.8	<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD): 7.12 – 7.06 (m, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 1H), 1.03 – 0.88 (m, 6H)。</p> <p>¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD): -76.93 (TFA), -120.43 (t, J = 4.0 Hz), -120.56 (t, J = 4.0 Hz)。</p> <p>¹³C NMR (101 MHz, MeOD): 177.25, 177.17, 166.83 (d, J = 300.5 Hz), 166.76 (d, J = 300.4 Hz), 162.89 (q, J = 34.6 Hz, TFA), 125.13 (d, J = 4.9 Hz), 123.00</p>

合成表 20		
结构	前体	分析数据
[1777]		(d, J = 3.8 Hz), 122.94 (d, J = 3.7 Hz), 118.34 (q, J = 301.6 Hz, TFA), 114.84 (d, J = 3.3 Hz), 114.83 (d, J = 3.4 Hz), 55.55, 55.49, 41.55, 41.41, 25.62, 25.61, 22.98, 22.93, 22.16, 22.07。 在 210 nm 下纯度: 99.08%; 在 254 nm 下: 99.03%

[1778] 合成 (2S) -2-氨基-N-(氨基(氧代)(1H-吡唑-5-基)-I6-亚硫烷基)-4-甲基戊酰胺
 [1779] (ANASIA-064)



[1781] 步骤-1:向烧瓶中装入Int-I-1.7 (320mg, 0.54mmol)、CH₃CN (12mL)、H₂O (4mL) 和硝酸铈铵 (1.18mg, 2.15mmol)。在室温下搅拌3小时后,将H₂O (50mL) 添加至反应混合物中。将产物用乙酸乙酯 (70mL × 3) 萃取,并将有机层合并,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥。通过柱色谱法对混合物进行纯化,得到产物Int-J-1.0 (148mg, 76%) :UPLCMS ESI (m/z) : 360 (M+H) +。

[1782] 步骤-2:将Int-J-1.0 (148mg, 0.41mmol) 溶解于DCM (1mL) 中并添加TFA (0.5mL)。蒸发混合物,并对残余物进行反相色谱法,得到ANASIA-064 (175mg, 87%)。¹³C NMR (101MHz, MeOD) : 177.13, 177.07, 152.59, 131.72, 131.68, 107.75, 107.69, 55.65, 55.60, 49.80, 48.26, 48.25, 48.23, 48.22, 48.20, 48.19, 48.17, 48.16, 48.14, 48.13, 48.11, 48.08, 41.50, 41.43, 25.61, 25.56, 22.95, 22.93, 22.17, 22.14。¹H NMR (400MHz, MeOD) : 7.81 (dd, J = 2.5, 1.2Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.8, 2.4Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 8.3, 5.6Hz, 1H), 1.93-1.72 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, MeOD) : -77.22 (TFA)。在210nm下纯度:98.09%。

[1783] 生物方法

[1784] 研究1—酶抑制

[1785] 由氨酰基-tRNA合成酶 (aaRS) 催化的氨酰基化反应是分两个步骤进行。在第一个步骤中,aaRS在ATP存在下活化其同源氨基酸;并在第二个步骤中,将活化的氨基酸装载至其相应tRNA上。这一反应可概括如下:

[1786] aaRS+aa+ATP=aaRS-aa-AMP+PPi

[1787] $\text{aaRS}-\text{aa}-\text{AMP}+\text{tRNA}=\text{aa}-\text{tRNA}+\text{AMP}+\text{aaRS}$

[1788] 其中:aaRS,氨酰基-tRNA合成酶;aa,氨基酸;aaRS-aa-AMP,酶结合的氨酰基-腺苷酸;AMP,腺苷单磷酸;aa-tRNA,氨酰基-tRNA;PPi,无机焦磷酸。

[1789] 亮氨酰基-tRNA合成酶

[1790] a. 单点抑制百分比

[1791] 通过使用商购试剂盒AMP-Glo(Promega, Madison, USA) 测量AMP产生情况来监测致病性aaRS的活性。

[1792] 在100%DMSO中制备10mM浓度的配体储备液。在dH₂O中制备由100mM Tris HCl pH 7.6、40mM MgCl₂、20mM KCl和150mM NaCl组成的测定缓冲液。在测定中,在测定缓冲液中制备含有72.95μM LeuRS的酶溶液以提供20nM最终测定浓度和50nM储集器浓度,以1:2.5稀释。另外,在测定缓冲液中制备含50mM L-亮氨酸、10mM ATP和100mg/mL tRNA的底物溶液。在测定中,使用500μM L-亮氨酸、16.7μM ATP和0.5mg/mL tRNA的最终测定浓度以及833.33 μM L-亮氨酸、27.83μM ATP和0.83mg/mL tRNA的储集器浓度进行1:1.66稀释。

[1793] 一式三份,报告在100μM的单点浓度下酶的抑制百分比值。如果测试化合物在至少两个重复实验中抑制超过25%的氨酰基化反应,则用相同的酶测定来确定IC₅₀。

[1794] b. IC₅₀的确定

[1795] 在384孔板格式中,使用相同的酶测定,使用10μM最高浓度生成每种化合物的十点浓度反应曲线。使用已知抑制剂LeuAMS作为LeuRS测定的阳性对照。使用100%DMSO作为阴性对照。基于非线性回归分析来计算IC₅₀。

[1796] 异亮氨酰基-tRNA合成酶

[1797] a. 单点抑制百分比

[1798] 通过使用商购试剂盒AMP-Glo(Promega, Madison, USA) 测量AMP产生情况来监测致病性aaRS的活性。

[1799] 在100%DMSO中制备10mM浓度的配体储备液。在dH₂O中制备由100mM Tris HCl pH 7.6、40mM MgCl₂、20mM KCl和150mM NaCl组成的测定缓冲液。在测定中,在测定缓冲液中制备含有51.77μM IleRS的酶溶液以提供30nM最终测定浓度和75nM储集器浓度,以1:2.5稀释。另外,在测定缓冲液中制备含50mM L-异亮氨酸、10mM ATP和100mg/mL tRNA的底物溶液。在测定中,使用500μM L-异亮氨酸、5μM ATP和1mg/mL tRNA的最终测定浓度以及833.33 μM L-异亮氨酸、8.33μM ATP和1.67mg/mL tRNA的储集器浓度进行1:1.66稀释。

[1800] 一式三份,报告在100μM的单点浓度下酶的抑制百分比值。如果测试化合物在至少两个重复实验中抑制超过25%的氨酰基化反应,则用相同的酶测定来确定IC₅₀。

[1801] b. IC₅₀的确定

[1802] 在384孔板格式中,使用相同的酶测定,使用100μM最高浓度生成每种化合物的十点浓度反应曲线。使用已知抑制剂IleAMS作为IleRS测定的阳性对照。使用100%DMSO作为阴性对照。基于非线性回归分析来计算IC₅₀。

[1803] 缬氨酰基-tRNA合成酶

[1804] a. 单点抑制百分比

[1805] 通过使用商购试剂盒AMP-Glo(Promega, Madison, USA) 测量AMP产生情况来监测致病性aaRS的活性。

[1806] 在100%DMSO中制备10mM浓度的配体储备液。在dH₂O中制备由100mM Tris HCl pH 7.6、40mM MgCl₂、20mM KCl和150mM NaCl组成的测定缓冲液。在测定中,在测定缓冲液中制备含有42.33μM ValRS的酶溶液以提供30nM最终测定浓度和75nM储集器浓度,以1:2.5稀释。另外,在测定缓冲液中制备含50mM L-缬氨酸、10mM ATP和100mg/mL tRNA的底物溶液。在测定中,使用500μM L-缬氨酸、2.5μM ATP和0.5mg/mL tRNA的最终测定浓度以及833.33μM L-缬氨酸、9.3μM ATP和0.83mg/mL tRNA的储集器浓度进行1:1.66稀释。

[1807] 一式三份,报告在100μM的单点浓度下酶的抑制百分比值。如果测试化合物在至少两个重复实验中抑制超过25%的氨酰基化反应,则用相同的酶测定来确定IC₅₀。

[1808] b. IC₅₀的确定

[1809] 在384孔板格式中,使用相同的酶测定,使用100μM最高浓度生成每种化合物的十点浓度反应曲线。使用已知抑制剂ValAMS作为ValRS测定的阳性对照。使用100%DMSO作为阴性对照。基于非线性回归分析来计算IC₅₀。

[1810] 数据概括于下表中。

[1811]

生物数据表 1 酶抑制—IC ₅₀ (nM)			
化合物	大肠杆菌 LeuRS	大肠杆菌 IleRS	大肠杆菌 ValRS
ANASIA-001	429		
ANASIA-001-1	535		
ANASIA-001-2	3530		
ANASIA-002	110		
ANASIA-002-1	27.5		
ANASIA-002-2	1050		
ANASIA-003	92.9		
ANASIA-003-1	61.5		
ANASIA-003-2	2260		
ANASIA-004	91.6		
ANASIA-005	381		
ANASIA-005-1	3030		
ANASIA-005-2	151		
ANASIA-006	708		
ANASIA-007-1	63.3		
ANASIA-007-2	4900		
ANASIA-008	144		
ANASIA-008-1	30.6		
ANASIA-008-2	2000		
ANASIA-009-1	1830		
ANASIA-009-2	149		
ANASIA-010-1	9150		
ANASIA-011	71.9		
ANASIA-011-1	26.2		
ANASIA-011-2	729		
ANASIA-012	155		
ANASIA-012-1	87.4		
ANASIA-012-2	3230		
ANASIA-013	3570		

[1812]

生物数据表 1 酶抑制—IC ₅₀ (nM)			
化合物	大肠杆菌 LeuRS	大肠杆菌 IleRS	大肠杆菌 ValRS
ANASIA-014-1	81.1		
ANASIA-014-2	3980		
ANASIA-015-1	56.5		
ANASIA-015-2	1860		
ANASIA-016	3040		
ANASIA-016-1	2200		
ANASIA-016-2	5560		
ANASIA-017	145		
ANASIA-018-1	223		
ANASIA-018-2	2970		
ANASIA-019	2260		
ANASIA-020-1	2050		
ANASIA-020-2	4090		
ANASIA-021-1	2060		
ANASIA-022-1	6570		
ANASIA-023	1290		
ANASIA-024-1	141		
ANASIA-024-2	6280		
ANASIA-025		> 100000	21900
ANASIA-026-1	564		
ANASIA-026-2	4420		
ANASIA-027-1	4530		
ANASIA-028-1		46500	
ANASIA-029-1		67400	
ANASIA-029-2		4590	
ANASIA-030		9590	
ANASIA-031		6700	
ANASIA-031-2		2650	
ANASIA-032-1		50800	
ANASIA-033-1		67600	
ANASIA-034-1		14700	
ANASIA-035-1		18300	
ANASIA-035-2		4650	
ANASIA-036-1		7860	
ANASIA-036-2		30600	
ANASIA-037		2740	
ANASIA-038		15800	
ANASIA-039	8830		
ANASIA-040-1	2540		
ANASIA-041-1	17.7		

[1813]

生物数据表 1 酶抑制—IC ₅₀ (nM)			
化合物	大肠杆菌 LeuRS	大肠杆菌 IleRS	大肠杆菌 ValRS
ANASIA-041-2	832		
ANASIA-042-1	1110		
ANASIA-042-2	7920		
ANASIA-043-1	112		
ANASIA-043-2	735		
ANASIA-044-1	71		
ANASIA-044-2	2160		
ANASIA-045	5520		
ANASIA-046-1	960		
ANASIA-046-2	2570		
ANASIA-047-1	76.4		
ANASIA-047-2	1290		
ANASIA-048	6530		
ANASIA-049-1	296		
ANASIA-049-2	2630		
ANASIA-050-1	4330		
ANASIA-051-1	601		
ANASIA-052-1		37700	
ANASIA-052-2		40100	
ANASIA-053-1		20200	
ANASIA-054-1		83700	
ANASIA-054-2		19900	
ANASIA-055-1		35100	
ANASIA-056-1		84000	
ANASIA-057-1		27500	
ANASIA-058		58600	
ANASIA-059-1	在 10 μ M 下 46%		
ANASIA-060	227		
ANASIA-061	465		
ANASIA-062-1	47.5		
ANASIA-062-2	715		
ANASIA-063	223		
ANASIA-064	2170		
ANASIA-065	670		
ANASIA-066	553		
ANASIA-067-1	1920		
ANASIA-068	141		
ANASIA-069-2		13700	
ANASIA-070	143		

[1814]

生物数据表 1 酶抑制—IC ₅₀ (nM)			
化合物	大肠杆菌 LeuRS	大肠杆菌 IleRS	大肠杆菌 ValRS
ANASIA-071	173		
ANASIA-072-1		53100	
ANASIA-073	238		
ANASIA-074	99.2		
ANASIA-075-1	420		
ANASIA-075-2	2540		
ANASIA-076	2260		
ANASIA-077-1		40800	
ANASIA-078-1		16400	
ANASIA-078-2		599	
ANASIA-079-1		19800	
ANASIA-079-2		372	
ANASIA-080-1		1140	
ANASIA-080-2		41300	
ANASIA-081-1	33.9		
ANASIA-081-2	488		
ANASIA-082	449		
ANASIA-083-1	157		
ANASIA-083-2	2300		
ANASIA-084		2820	
ANASIA-085	594		
ANASIA-086-1	3330		
ANASIA-087-1	289		
ANASIA-087-2	4920		
ANASIA-088-1	75.3		
ANASIA-088-2	1560		
ANASIA-089-1	195		
ANASIA-089-2	2390		
ANASIA-090	199		
ANASIA-091-1	847		
ANASIA-091-2	8150		
ANASIA-092-1	48.4		
ANASIA-092-2	1970		
ANASIA-093	1330		
ANASIA-094-1	476		
ANASIA-095-1	29		
ANASIA-095-2	1890		
ANASIA-096	700		
ANASIA-097	2160		
ANASIA-098-1	148		

[1815]

生物数据表 1 酶抑制—IC ₅₀ (nM)			
化合物	大肠杆菌 LeuRS	大肠杆菌 IleRS	大肠杆菌 ValRS
ANASIA-098-2	5140		
ANASIA-099	72.2		
ANASIA-099-1	124		
ANASIA-099-2	511		
ANASIA-100	32.8		
ANASIA-100-1	27.8		
ANASIA-100-2	945		
ANASIA-101-1	1670		
ANASIA-102	385		
ANASIA-103-1	19.5		
ANASIA-103-2	210		
ANASIA-104-1	241		
ANASIA-104-2	3250		
ANASIA-105-1	489		
ANASIA-106	897		
ANASIA-107-1	106		
ANASIA-107-2	1290		
ANASIA-108-1	127		
ANASIA-108-2	4310		
ANASIA-109-1	2560		
ANASIA-110-1	425		
ANASIA-110-2	6240		
ANASIA-111-1	779		
ANASIA-112-1	294		
ANASIA-113	3230		
ANASIA-114-1	61.8		
ANASIA-114-2	982		
ANASIA-115-1		4700	
ANASIA-116-1		3830	
ANASIA-116-2		950	
ANASIA-117-1			47900
ANASIA-118		52900	38600
ANASIA-119-1	99.7		
ANASIA-119-2	4650		
ANASIA-120-1	293		
ANASIA-120-2	7600		
ANASIA-121-1	41.7		
ANASIA-121-2	1100		
ANASIA-122-1	167		
ANASIA-122-2	1930		

[1816]

生物数据表 1 酶抑制—IC ₅₀ (nM)			
化合物	大肠杆菌 LeuRS	大肠杆菌 IleRS	大肠杆菌 ValRS
ANASIA-123	4870	> 100E+03	
ANASIA-124-1	21.3		
ANASIA-124-2	4800		
ANASIA-125-1	304		
ANASIA-125-2	1930		
ANASIA-126-1	208		
ANASIA-126-2	1720		
ANASIA-127-1	6890		
ANASIA-127-2	192		
ANASIA-128-1	2610		
ANASIA-128-2	3440		
ANASIA-129-1	319		
ANASIA-130-1	324		
ANASIA-130-2	3700		
ANASIA-131-1	530		
ANASIA-132-1	4140		
ANASIA-133-1	97.3		
ANASIA-133-2	6370		
ANASIA-134-1	5150		
ANASIA-135-1	5070		
ANASIA-135-2	262		
ANASIA-136-1	71.8		
ANASIA-136-2	1410		
ANASIA-137-1	2670		
ANASIA-137-2	8890		
ANASIA-138		383	

[1817] 研究2—抗菌活性

[1818] 通过根据临床实验室标准化协会指南 (Clinical Laboratory Standards Institute guideline) 执行的微量肉汤稀释法来确定最低抑制浓度 (MIC)。对于测试, 通过将固体溶解于 DMSO 中来制备 5mg/mL DMSO 溶液。根据 CLSI 指南, 制备标准抗生素的 5mg/mL 储备液。在制备出 DMSO 储备液后, 通过将 38.4μL 储备液添加至 1461.6μL MH 培养基中来制备于 MH 培养基中的工作溶液。从这些工作溶液中转移 100μL 至 96 孔测定板第三行的孔中。测定板在除第三行各孔外的所有孔中都预先填充 50μL MH 培养基。在添加化合物和抗生素后, 将 50μL 从第三行转移至第四行中, 然后从第四行转移至第五行中, 以此类推。以此方式, 将化合物和抗生素的连续两倍稀释液涂铺于 96 孔测定板中, 所述稀释液是从 256μg/mL 或 64μg/mL 最高浓度开始。

[1819] 通过目测检查 96 孔板内的细菌生长情况来确定 MIC 值。无明显细菌生长的第一行被确定为在该特定行中测试的化合物或抗生素的 MIC 值。使用 ATCC 菌株作为参考菌株, 用于确定标准抗生素的 MIC 值。当标准抗生素的 MIC 值在 CLSI 指定的测试 ATCC 菌株的范围内时,

认为所述测定是有效的。

[1820] 数据概括于下表中。

[1821]

生物数据表 2 抗菌活性(MIC, mg/L)							
	细胞系(参见以下图例)						
化合物代码	A	B	C	D	E	F	G
ANASIA-00 1	32	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	
ANASIA-00 1-1	16	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	32	
ANASIA-00 2	2.83	> 45.3	> 22.6	> 64.0	> 45.3	5.66	
ANASIA-00 2-1	1	8	32	> 64.0	32	2	4
ANASIA-00 2-2	64	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	
ANASIA-00 3	2.83	16	8	50.8	32	16	
ANASIA-00 3-1	4	16	16	64	64	8	
ANASIA-00 4	16	> 64.0	> 64.0	64	64	8	
ANASIA-00 4-1	4	> 64.0	> 64.0	64	32		64
ANASIA-00 5	8	32	32	> 64.0	64	32	

[1822]

生物数据表 2 抗菌活性(MIC, mg/L)							
	细胞系(参见以下图例)						
化合物代码	A	B	C	D	E	F	G
ANASIA-00 5-2	8	64	> 64.0	> 64.0	> 64.0	16	32
ANASIA-00 6	64	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	
ANASIA-00 7-1	1	8	8	16	8	2	5.04
ANASIA-00 8	2	16	8	32	32	16	
ANASIA-00 8-1	2	8	8	32	32	4	
ANASIA-00 9-2	4	32	32	> 64.0	64	8	
ANASIA-01 1	1	8	8	32	16	4	
ANASIA-01 1-1	0.707	4	8	64	16	2	2.52
ANASIA-01 1-2	64	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	
ANASIA-01 2	8	64	> 64.0	> 64.0	> 64.0	16	32
ANASIA-01 2-1	4	32	64	> 64.0	64	8	16
ANASIA-01 4-1	4	16	64	> 64.0	64	4	
ANASIA-01 5-1	2	16	16	64	64	8	5.66
ANASIA-01 7	16	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	8	
ANASIA-01 7-1	4		> 256	> 64.0	> 64.0	4	22.6
ANASIA-02 4-1	16	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	16	
ANASIA-02 9-2	64	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	16	
ANASIA-03 1	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	64	
ANASIA-03 1-2	64	64	> 64.0	> 64.0	> 64.0	16	

[1823]

生物数据表 2 抗菌活性(MIC, mg/L)							
	细胞系(参见以下图例)						
化合物代码	A	B	C	D	E	F	G
ANASIA-03 4-1	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	64	
ANASIA-03 5-2	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	64	
ANASIA-03 7	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	32	
ANASIA-03 8	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	64	
ANASIA-04 1-1	5.66	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	2.83	64
ANASIA-04 3-1	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	45.3	
ANASIA-04 4-1	2	16	64	> 64.0	64	2	
ANASIA-04 5-1	4	> 64.0	> 64.0	> 64.0	64		45.3
ANASIA-04 6-1	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	64	
ANASIA-04 7-1	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	64	
ANASIA-06 0			32				16
ANASIA-06 1	16		256				64
ANASIA-06 2-1			32				8
ANASIA-06 3			> 256				64
ANASIA-06 6	64						> 64.0
ANASIA-06 8	32						> 64.0
ANASIA-07 0			64				32
ANASIA-07 1			32				8
ANASIA-07 4			32				16

[1824]

生物数据表 2 抗菌活性(MIC, mg/L)							
	细胞系(参见以下图例)						
化合物代码	A	B	C	D	E	F	G
ANASIA-07 5-1	32					> 64.0	
ANASIA-07 9-2	64						
ANASIA-08 1-1	2		256	> 64.0	32	1	8
ANASIA-08 3-1	32					32	
ANASIA-08 7-1	11.3	64	> 64.0	> 64.0	> 64.0	32	
ANASIA-08 8-1	4	64	> 256	> 64.0	> 64.0	4	32
ANASIA-08 9-1	64					64	
ANASIA-09 1-1	64						> 64.0
ANASIA-09 2-1	2		64	> 64.0	64	2	11.3
ANASIA-09 4-1	8		128				64
ANASIA-09 5-1	0.794	8	10.1	32	8		2
ANASIA-09 8-1	3.17	16	32	64	64		4
ANASIA-09 9	1		16	> 64.0	32	2	2.83
ANASIA-09 9-1	0.5	4	8	64	16		4
ANASIA-10 0	0.5		64	> 64.0	32	0.5	4
ANASIA-10 0-1	1	16	45.3	64	16		5.66
ANASIA-10 1-1	64						
ANASIA-10 2	16						> 64.0
ANASIA-10 3-1	1		64	64	16	1	10.1

[1825]

生物数据表 2 抗菌活性(MIC, mg/L)							
	细胞系(参见以下图例)						
化合物代码	A	B	C	D	E	F	G
ANASIA-10 3-2	16						
ANASIA-10 4-1	8		128				16
ANASIA-10 5-1	32						
ANASIA-10 7-1	32						
ANASIA-10 8-1	8		64	64	> 64.0	32	16
ANASIA-10 9-1	32						32
ANASIA-11 2-1	32						64
ANASIA-11 3	64						
ANASIA-11 9-1	4	32	64	> 64.0	32		8
ANASIA-12 0-1	32						
ANASIA-12 1-1	8		> 256				16
ANASIA-12 2-1	32						
ANASIA-12 4-1	0.25	8	16	32	8		1.59
ANASIA-12 5-1			> 256				64
ANASIA-12 6-1	5.66	> 64.0	256	> 64.0	> 64.0		32
ANASIA-12 9-1			128				64
ANASIA-13 1-1	32		256				> 64.0
ANASIA-13 3-1			128				8
ANASIA-13 5-2	8		> 256				64

生物数据表 2							
抗菌活性(MIC, mg/L)							
细胞系(参见以下图例)							
化合物代码	A	B	C	D	E	F	G
ANASIA-13 6-1	8		> 256				> 64.0
ANASIA-13 8	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	> 64.0	16	
[1826] 阿奇霉素 (Azithromycin)	4	16	32	32	16	2	
头孢他定 (Ceftazidime)	0.25	0.5	>64	>64	2	16	> 64.0
环丙沙星 (Ciprofloxacin)	<0.125	<0.125	1	64	<0.125	<0.125	> 64.0
美罗培南 (Meropenem)	0.5	0.5	0.5	>64	8	4	> 62.0

[1827] 图例

[1828] A=大肠杆菌ATCC 25922

[1829] B=阴沟肠杆菌B1966

[1830] C=肺炎克雷伯氏菌ATCC 700603

[1831] D=铜绿假单胞菌ATCC 27853

[1832] E=鲍曼不动杆菌B1931

[1833] F=流感嗜血杆菌ATCC 49247

[1834] G=大肠杆菌BAA-2469

[1835] 研究3—人细胞活力

[1836] 评估化合物针对人肝细胞系 (HepG2 ATCC HB-8065) 的潜在非特异性细胞毒性作用。用在每孔100μL MEM生长培养基中15,000个细胞的浓度的HepG2细胞接种96孔板,该培养基补充有1%NEAA和1%丙酮酸钠。边界孔填充100μL无菌PBS。培育细胞两天后,添加化合物。在96孔V型底板中的纯DMSO中制备化合物稀释液。抽吸出5个板中的生长培养基并用98.7μL新鲜生长培养基更换。用多通道移液管将1.28μL在V型底板中制备的化合物转移至测试板(78.1×稀释)中。最终DMSO浓度是每孔1.28%。在对照孔中,将1.28μL DMSO添加于98.7μL培养基中。一式两份测试化合物。当通过测量ATP水平来评估细胞活力时,将细胞与化合物一起培育24小时。通过将50μL CellTiter-Glo试剂添加至各孔中来测量ATP水平,并在培育5分钟后,用SpectraMax i3测量发光。通过将在不同浓度化合物存在下获得的信号与在仅DMSO存在下获得的信号相比较来确定测试化合物对细胞活力的潜在作用。接着,计算所述潜在作用并以IC₅₀值(μg/mL)呈现。

[1837] 数据概括于下表中。

[1838]

生物数据表 3 在 HepG2 ATCC HB-8065 细胞系中的细胞毒性	
化合物编号	IC ₅₀ (µg/mL)
ANASIA-001	> 64.0
ANASIA-001-1	> 64.0
ANASIA-001-2	> 64.0
ANASIA-002	> 64.0
ANASIA-002-1	> 64.0
ANASIA-002-2	> 64.0
ANASIA-003	> 64.0
ANASIA-003-1	> 64.0
ANASIA-003-2	> 64.0
ANASIA-004	> 64.0
ANASIA-005	> 64.0
ANASIA-005-1	> 64.0
ANASIA-005-2	> 64.0
ANASIA-006	> 64.0

[1839]

生物数据表 3 在 HepG2 ATCC HB-8065 细胞系中的细胞毒性	
化合物编号	IC ₅₀ (μg/mL)
ANASIA-007-1	> 64.0
ANASIA-007-2	> 64.0
ANASIA-008	> 64.0
ANASIA-008-1	> 64.0
ANASIA-008-2	> 64.0
ANASIA-009-1	> 64.0
ANASIA-009-2	> 64.0
ANASIA-011	> 64.0
ANASIA-011-1	> 64.0
ANASIA-011-2	> 64.0
ANASIA-012	> 64.0
ANASIA-012-1	> 64.0
ANASIA-012-2	> 64.0
ANASIA-013	> 64.0
ANASIA-014-1	> 64.0
ANASIA-014-2	> 64.0
ANASIA-015-1	> 64.0
ANASIA-015-2	> 64.0
ANASIA-016	> 64.0
ANASIA-016-1	> 64.0
ANASIA-016-2	> 64.0
ANASIA-017	> 64.0
ANASIA-017-1	> 64.0
ANASIA-018-1	> 64.0
ANASIA-018-2	> 64.0
ANASIA-019	> 64.0
ANASIA-020-1	> 64.0
ANASIA-020-2	> 64.0
ANASIA-021-1	> 64.0
ANASIA-022-1	> 64.0
ANASIA-023	> 64.0
ANASIA-024-1	> 64.0
ANASIA-024-2	> 64.0
ANASIA-025	> 64.0
ANASIA-026-1	> 64.0
ANASIA-026-2	> 64.0
ANASIA-027-1	> 64.0
ANASIA-029-2	> 64.0

[1840]

生物数据表 3 在 HepG2 ATCC HB-8065 细胞系中的细胞毒性	
化合物编号	IC ₅₀ (μg/mL)
ANASIA-030	> 64.0
ANASIA-031	> 64.0
ANASIA-031-2	> 64.0
ANASIA-034-1	> 64.0
ANASIA-035-1	> 64.0
ANASIA-035-2	> 64.0
ANASIA-036-1	> 64.0
ANASIA-037	> 64.0
ANASIA-038	> 64.0
ANASIA-039	> 64.0
ANASIA-040-1	> 64.0
ANASIA-041-1	> 64.0
ANASIA-041-2	> 64.0
ANASIA-042-1	> 64.0
ANASIA-042-2	> 64.0
ANASIA-043-1	> 64.0
ANASIA-043-2	> 64.0
ANASIA-044-1	> 64.0
ANASIA-046-1	> 64.0
ANASIA-046-2	> 64.0
ANASIA-047-1	46.5
ANASIA-047-2	45.3
ANASIA-049-1	> 64.0
ANASIA-051-1	> 64.0
ANASIA-052-1	> 64.0
ANASIA-081-1	> 64.0
ANASIA-087-1	> 64.0
ANASIA-088-1	> 64.0
ANASIA-092-1	> 64.0
ANASIA-099	> 64.0
ANASIA-100	> 64.0
ANASIA-103-1	> 64.0
ANASIA-108-1	> 64.0
ANASIA-138	> 64.0

[1841] 研究4—在尿路感染的鼠模型(大肠杆菌UTI89)中的功效

[1842] 方法

[1843] 动物

[1844] 所有动物研究都是根据英国内政部(UK Home Office)许可号PA67E0BAA(关于UTI模型的方案E9),在当地伦理审查委员会批准下执行。所有研究都是由已完成英国内政部个人执照课程A、B和C部分并持有当前个人执照的技术人员执行。所有实验都是在专门的

Biohazard 2设施(该站点持有指定证书)中执行。

[1845] 这些研究中使用的雌性小鼠是由Janvier实验室提供并且无特定病原体。所用小鼠品系是C3H/HeNRj,这是得到充分表征的近交系小鼠。小鼠在接收时是16-20g并在进行任何干预之前,使其适应至少7天。感染前五天,将小鼠转移至使用含有5%葡萄糖的饮用水。

[1846] 测试物

[1847] 提供环丙沙星的2mg/mL储备液(POM, Claris)并以5mL/kg静脉内施用以达到10mg/kg剂量。在每次剂量之间,将其储存于4℃。通过溶解于注射用水中来制备测试物,其中要考虑盐校正因子。研究用媒剂是注射用水(Braun)并且是澄清且无色的。

[1848] 程序

[1849] 在即将注射之前,将预先制备的大肠杆菌UTI89的冷冻储备液稀释至 2.3×10^9 cfu/mL。在肠胃外麻醉下,通过经尿道将0.05mL接种液直接施用至膀胱中来感染小鼠(n=6只/组)。在感染前两小时不饮用水,并在感染前排空膀胱。感染后,将感染导管在尿路中保留10分钟以减小生物体回流的风险。

[1850] 以适于临床状况的频率监测小鼠。每天记录小鼠体重至少一次以确保动物保持在伦理道德界限内并监测治疗功效。

[1851] 感染后二十四小时,从治疗前动物收集尿液并用于评估感染水平。在MacConkey琼脂板上定量培养尿液样品并在37℃下培育24小时,随后对群落计数。此外,使用过量剂量的戊巴比妥(pentobarbitone)对五只小鼠实施安乐死以提供治疗前24小时对照组。

[1852] 感染后四十八小时,从所有小鼠收集尿液。感染后七十二小时,评估所有剩余动物的临床状况和体重并收集尿液样品。然后,使用过量剂量的戊巴比妥对动物实施安乐死,并且取出肾脏和膀胱并称重。使用Precellys 24dual珠磨式研磨器,在2mL冰冷的无菌磷酸盐缓冲盐水中将组织样品均质化。在MacConkey琼脂板上定量培养匀浆和尿液样品并在37℃下培育24小时,随后对群落计数。

[1853] 数据分析

[1854] 使用适当非参数统计模型(Kruskal-Wallis,使用Conover-Inman进行各组间的所有逐对比较),利用StatsDirect软件分析由培养物负荷获得的数据,并与治疗前对照和媒剂对照相比较。

[1855] 实验1

[1856] 在感染后24小时,接着每4小时,通过套管(pinports)以注射用水皮下施用每剂5、15和45mg/kg化合物ANASIA-103-1。将功效与感染后24、36、48和60小时静脉内施用的环丙沙星(每剂10mg/kg)相比较。对小鼠接种 7.5×10^7 cfu大肠杆菌UTI89。在治疗前,尿液中的几何平均微生物负荷是 $7.42 \log_{10}$ cfu/mL,并在整个实验中保持相对恒定:在媒剂治疗组中,在48小时是 $7.31 \log_{10}$ cfu/mL,以及在收获(72小时)时是 $7.33 \log_{10}$ cfu/mL。膀胱中的微生物负荷也保持相当恒定:在治疗前是 $8.16 \log_{10}$ cfu/g;以及在收获时是 $7.99 \log_{10}$ cfu/g。肾脏中的微生物负荷从治疗前组中的 $5.31 \log_{10}$ cfu/g增加至收获时的 $6.20 \log_{10}$ cfu/g。测试物治疗组相对于媒剂对照组的微生物负荷降低显示于下表中。

生物数据表 4					
化合物	剂量 毫克/ 千克/	负荷相对于媒剂对照降低(Log ₁₀ cfu/g 或 mL)			
		尿液 48 小	尿液 72 小	膀胱 72 小	肾脏 72
	剂	时	时	时	小时
[1858] ANASI A-103- 1	5 sc	1.36 (P=0.02)	0.11 (NS)	1.28 (P=0.02)	0.93 (NS)
	15 sc	2.14 (P=0.0006)	2.71 (P<0.0001)	2.08 (P=0.0004)	2.28 (P=0.00 01)
	45 sc	1.74 (P=0.009)	2.64 (P<0.0001)	1.49 (P=0.02)	1.25 (NS)
环丙沙 星	10 iv	6.26 (P<0.0001)	4.82 (P<0.0001)	2.99 (P<0.0001)	4.19 (P<0.00 01)

[1859] NS,不显著

[1860] 实验2

[1861] 在感染后24小时,接着每4小时,以注射用水皮下施用每剂15和45mg/kg化合物ANASIA-124-1。将功效与感染后24、36、48和60小时静脉内施用的环丙沙星(每剂10mg/kg)相比较。对小鼠接种 1.3×10^7 cfu大肠杆菌UTI89。在媒剂治疗组中,尿液中的几何平均微生物负荷在治疗前是 $7.05 \log_{10}$ cfu/mL并且在48小时的时候增加至 $7.01 \log_{10}$ cfu/mL,并且在收获(72小时)时增加至 $7.12 \log_{10}$ cfu/mL。膀胱中的微生物负荷保持相当恒定:在治疗前是 $8.20 \log_{10}$ cfu/g;以及在收获时是 $7.98 \log_{10}$ cfu/g。肾脏中的微生物负荷从治疗前组中的 $5.54 \log_{10}$ cfu/g增加至收获时的 $6.37 \log_{10}$ cfu/g。测试物治疗组相对于媒剂对照组的微生物负荷降低显示于下表中。

生物数据表 5					
化合物	剂量 毫克/ 千克/ 剂	负荷相对于媒剂对照降低(Log ₁₀ cfu/g 或 mL)			
		尿液 48 小 时	尿液 72 小 时	膀胱 72 小 时	肾脏 72 小 时
[1862] ANASIA-1 24-1	15 sc	0.71 (P=0.007)	0.66 (P=0.04)	1.24 (NS)	1.60 (NS)
	45 sc	1.85 (P<0.0001)	1.21 (P=0.01)	1.38 (NS)	2.40 (P=0.001)
环丙沙星	10 iv	5.32 (P<0.0001)	4.76 (P<0.0001)	2.74 (P<0.0001)	4.12 (P<0.0001)

[1863] NS,不显著

[1864] 研究5—在弥漫性感染的鼠模型(大肠杆菌ATCC 25922)中的功效

[1865] 方法

[1866] 动物

[1867] 所有动物研究都是根据英国内政部许可号PA67E0BAA (关于败血症功效的方案E1), 在当地伦理审查委员会批准下执行。所有实验都是由已完成内政部个人执照课程A-C部分并持有当前个人执照的技术人员执行。

[1868] 这些研究中使用的小鼠是由Charles River (Margate UK) 提供并且无特定病原体。所用小鼠品系是ICR (又称为CD1小鼠), 这是得到充分表征的远交系鼠品系。小鼠 (雄性) 在设施处接收时是15-18g并使其适应至少7天。

[1869] 将小鼠圈养于个别通风的无菌笼中, 使小鼠始终暴露于HEPA过滤的无菌空气。小鼠自由取用食物和水, 并使用aspen chip床上用品 (每周更换至少一次)。室温是22℃+/-1℃, 相对湿度是60%, 并且最大背景噪声是56dB。使小鼠暴露于12小时亮/暗循环。

[1870] 测试物

[1871] 通过溶解于注射用水中来制备测试物, 其中要考虑盐校正因子。研究用媒剂是注射用水 (Braun) 并且是澄清且无色的。

[1872] 程序

[1873] 小鼠 (n=5只/组) 未经历免疫抑制。所用细菌菌株是大肠杆菌ATCC 25922。在即将感染前, 将先前制备的菌株的冷冻储备液的等分试样解冻, 并在无菌PBS和猪粘蛋白中稀释成含有5%猪粘蛋白的所需接种液。利用0.2mL细菌菌株悬浮液, 通过静脉内感染使小鼠感染。

[1874] 感染后1小时和3小时, 皮下施用测试物。包括另外的对照组, 所述对照组包含: 受感染治疗前组, 该组在感染后1小时实施安乐死; 在感染后1小时和3小时给药的媒剂治疗组; 以及接受一次30mg/kg SC比较测试物替加环素 (tigecycline) (感染后1小时) 的组。

[1875] 感染后5小时, 评估所有动物的临床状况并在末端麻醉下抽取末端心脏血液。解剖出脾脏和肾脏并在2mL冰冷的无菌PBS中均质化; 在CLED琼脂板上定量培养匀浆和血液, 并在37℃下培育18-24小时, 随后对群落计数。

[1876] 数据分析

[1877] 使用适当非参数统计模型 (Kruskal-Wallis, 使用Conover-Inman进行各组间的所有逐对比较), 利用StatsDirect软件分析由培养物负荷获得的数据, 并与媒剂对照相比较。

[1878] 实验1

[1879] 在感染后1小时和3小时, 以注射用水皮下施用每剂1.875、7.5和30mg/kg化合物ANASIA-103-1。在相同时间点, 通过经口管饲对不同组的动物给予7.5和30mg/kg。将功效与感染后1小时皮下施用的替加环素 (30mg/kg) 相比较。对小鼠接种 4.8×10^7 cfu大肠杆菌ATCC 25922。在媒剂治疗组中, 血液中的几何平均微生物负荷在治疗前是 $5.46 \log_{10}$ cfu/mL, 在5小时收获时间时升高至 $6.08 \log_{10}$ cfu/mL。肾脏中的微生物负荷在治疗前是 $6.19 \log_{10}$ cfu/mL, 在收获时升高至 $8.09 \log_{10}$ cfu/mL。脾脏中的微生物负荷在治疗前是 $6.75 \log_{10}$ cfu/mL, 在收获时升高至 $8.68 \log_{10}$ cfu/mL。测试物治疗组相对于媒剂对照组的微生物负荷降低显示于下表中。

[1880]

生物数据表 6

化合物	剂量 毫克/千 克/剂	负荷相对于媒剂对照降低(Log ₁₀ cfu/g 或 mL)		
		血液	肾脏	脾脏
[1881] ANASIA-103-1	1.875 sc	0.32 (NS)	1.26 (NS)	0.60 (NS)
	7.5 sc	1.26 (P=0.01)	1.66 (P=0.0008)	1.64 (P=0.001)
	30 sc	2.18 (P < 0.0001)	3.06 (P < 0.0001)	2.24 (P < 0.0001)
	7.5 po	0.43 (NS)	1.28 (NS)	1.46 (P=0.01)
	30 po	0.81 (NS)	1.59 (P=0.003)	1.61 (P=0.003)
替加环素	30 sc	5.13 (P < 0.0001)	5.62 (P < 0.0001)	5.15 (P < 0.0001)

[1882] NS,不显著

[1883] 前述已经描述了本发明的原理、优选实施方案和操作模式。然而,本发明布应解释为局限于所论述的特定实施方案。实际上,上述实施方案应视为说明性的而非限制性的。应理解,本领域技术人员可在不偏离本发明的范围内的情况下对这些实施方案进行修改。

[1884] 参考文献

[1885] 本文引用了许多公布来更完整地描述和公开本发明和本发明所涉及的现有技术。关于这些参考文献的完整引用提供于下。

[1886] 这些参考文献在此都以全文引用的方式并入本公开中,其引用程度就如同具体且个别地指示每一个别参考文献以引用的方式并入一般。

[1887] Finn et al.,2018,“2-Amino-N-(arylsulfinyl)-acetamide compounds as inhibitors of bacterial aminoacyl-tRNA synthetase”,international (PCT) patent publication number WO 2018/065611 A1 published 12 April 2018.

[1888] Gadakh et al.,2012,“Aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors as antimicrobial agents:a patent review from 2006 till present”,Expert Opin.Ther.Patents,Vol.22,No.12,pp.1453-1465.

[1889] Hurdle et al.,2005,“Prospects for aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors as new antimicrobial agents”,Antimicrobial Agents and Chemotherapy,Vol.49,pp.4821-4833.

[1890] Jirgensons et al.,2016,“Novel N-acyl-sulfonamide derivatives as aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors”,international (PCT) patent publication number WO 2016/129983 A1 published 18 August 2016.

[1891] Laupand et al.,2003,“Treatment of staphylococcus aureus colonization

and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin:An evidence-based review”,Clinical Infectious Diseases,Vol.37,pp.933-938.

[1892] Ochsner et al.,2007,“Aminoacyl-tRNA synthetases:essential and still promising targets for new anti-infective agents”,Expert Opinion on Investigational Drugs,Vol.16,pp.573-593

[1893] Pham et al.,2014,“Aminoacyl-tRNA synthetases as drug targets in eukaryotic parasites”,Int.J.Parasitol.Drugs Drug Resist.,Vol.4,Issue 1,pp.1-13.

[1894] Vondenhoff et al.,2011,“Aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors as potential antibiotics”,Eur.J.Med.Chem.,Vol.46,pp.5227-5236.