

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510003591.9

[51] Int. Cl.

C07D 333/34 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 307/64 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 7 月 12 日

[11] 公开号 CN 1800176A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/28 (2006.01)

[22] 申请日 2001.12.11

[21] 申请号 200510003591.9

分案原申请号 01820518.6

[30] 优先权

[32] 2000.12.13 [33] US [31] 60/255,105

[71] 申请人 惠 氏

地址 美国新泽西州

共同申请人 亚魁里公司

[72] 发明人 A·F·克雷夫特 D·C·科尔

K·R·沃勒 J·R·斯托克

G·迪亚马尼提蒂斯

D·M·库布雷克

K·M·库特雷尔 W·J·莫尔

D·S·卡斯贝尔 L·雷斯尼克

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陶家蓉

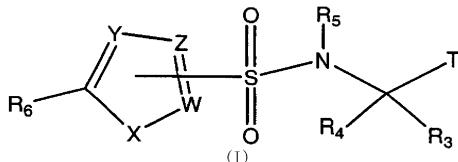
权利要求书 1 页 说明书 86 页

[54] 发明名称

β 淀粉样蛋白产生的杂环磺酰胺类抑制剂

[57] 摘要

结构式(I)的化合物，其中和药学上可接受的盐、水合物和/或其前体药物一起提供了 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、T、W、X、Y 和 Z。描述了使用这些化合物以抑制 β 淀粉样蛋白产物和治疗阿尔茨海默病和唐氏综合征的方法。



1. 一种溶解手性纯的 N-[(5-氯-2-噻吩基) 磺酰基]-3-乙基降缬氨酸以用于制造手性纯的 α -氨基酸的方法，该方法包括步骤：

- 5 (a) 在乙醇中形成摩尔比为 1: 1 的(+) - 麻黄碱半水合物和 N-[(5-氯-2-噻吩基) 磺酰基]-3-乙基降缬氨酸的混合物；
(b) 加热至至少 80°C 以溶解所述固体；
(c) 冷却混合物以使其形成沉淀；
(d) 用乙醇和乙酸乙酯洗涤沉淀以得到非对映的盐；
10 (e) 重结晶该非对映的盐；
(f) 提取重结晶的非对映的盐以提供有机提取物；
(g) 洗涤该有机提取物； 和
(h) 干燥并任选浓缩该有机提取物以提供手性纯的 N-[(5-氯-2-噻吩基) 磺酰基]-3-乙基降缬氨酸。

15 2. 一种制造手性纯的 α -氨基酸的方法，该方法包括步骤：

- (a) 使醛和氰化钾与 α -甲基苄胺或其盐酸盐反应并过滤以得到产物(a)；
(b) 使硫酸和产物(a) 反应；
(c) 中和反应(b) 中的酸；
(d) 从中和的酸中提取产物(b)；
20 (e) 将产物(b) 混合物在盐酸中以得到手性纯的 α -氨基酸的盐； 和
(f) 中和手性纯的 α -氨基酸的盐以得到手性纯的氨基酸。

β 淀粉样蛋白产生的杂环磺酰胺类抑制剂

本申请是申请日为 2001.12.11，申请号为 01820518.6，名为 β 淀粉样蛋白产生的杂环磺酰胺类抑制剂的分案申请。在本文中提及的所有文件都全部通过引用纳入本文。

发明背景

本发明涉及 β 淀粉样蛋白产生的抑制剂，它可用于治疗阿尔茨海默病。

阿尔茨海默病(AD)是老年痴呆(失去记忆)最常见的形式。在大脑中发现的 AD 的主要病理损伤包括噬斑和血管病形式的 β 淀粉样蛋白的胞外沉积和聚集的超磷酸化 τ 蛋白的胞内神经原纤维缠结。最近的证据揭示大脑中升高的 β 淀粉样蛋白水平不仅在 τ 病理学之前发生，而且和认知下降有关。最近的研究已经显示，聚集的 β 淀粉样蛋白对细胞培养物中的神经元是有毒的，它进一步说明 β 淀粉样蛋白是导致 AD 的原因。

β 淀粉样蛋白主要由 39–42 个氨基酸肽构成，并是由称为淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的大型前体蛋白通过 β 蛋白酶和 γ 分泌酶的依次作用产生的。尽管十分罕见，但早期发作的 AD 与导致总 β 淀粉样蛋白或其更有聚集倾向的含 42 个氨基酸的同种型生产过剩的 APP 的遗传突变有关。此外，患有唐氏综合征的患者拥有额外的含有编码 APP 的基因的染色体，因此具有升高的 β 淀粉样蛋白水平且在晚年不可避免的会患上 AD。

可有效抑制 β 淀粉样蛋白的产生和治疗阿尔茨海默病(AD)的组合物仍无法满足需要。

发明概要

本发明提供了已被发现可特异性抑制从 APP 产生 β 淀粉样蛋白并能通过血脑屏障的 2-氨基-1-乙醇的杂环磺酰胺衍生物和相关同系物。这些化合物可有效治疗 β 淀粉样蛋白水平升高的症状(如 AD、唐氏综合征)。对可能患有或已患有这些疾病的受试者全身施用这些化合物可降低 β 淀粉样蛋白水平，从而随后降低这些患者大脑中的毒性 β 淀粉样蛋白聚集物。

一方面，本发明提供了如这里定义的结构式(I)的化合物、药学上可接受的盐、水合物或其前体药物。在一个实施方案中，结构式(I)的化合物是噻吩磺酰胺。在另一个实施方案中，结构式(I)的化合物是呋喃磺酰胺。在特别合乎需要的化合物中有那些在杂环的 5 位上含有卤素的化合物(如 5-卤代噻吩磺酰胺)和在伯醇的侧

链上有 β -分支的化合物。

另一方面，本发明提供了含有一种或几种结构式(I)的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

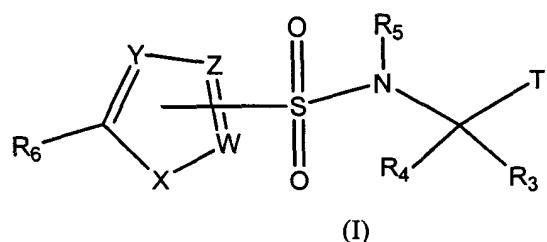
仍在另一方面，本发明提供了通过输递结构式(I)的化合物在受试者中抑制 β 淀粉样蛋白产生的方法。

仍在另一方面，本发明提供了通过以足以减轻 AD 症状或发展的量向受试者施用结构式(I)的化合物以在受试者中治疗阿尔茨海默病(AD)的方法。

通过阅读以下本发明的详细描述，本发明的这些方面和其它方面对于精通此领域的技术人员是显而易见的。

发明详述

本发明包括结构式(I)的化合物，它们的药物制剂，以及在可能患有或患有 AD 或其它因大脑中升高的 β 淀粉样蛋白水平而导致的疾病的受试者中调节 β 淀粉样蛋白产生的应用。结构式(I)的化合物包括药学上可接受的盐和/或水合物或其前体药物，其中：



(I)

R_1 和 R_2 独立选自氢、烷基、取代的烷基、 CF_3 、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、苯基、取代的苯基、和 $(CH_2)_n$ ($1, 3$) 而噁烷，其中 n 为 $2-5$ ；

R_3 选自氢、烷基、取代的烷基；

R_4 选自氢、烷基、取代的烷基、烷基环烷基、取代的烷基环烷基、苯基(取代的)烷基、烷基 OH、取代的烷基 OH、烷基 OBn、取代的烷基 OBr、烷基吡啶基、取代的烷基吡啶基、烷基呋喃基、取代的烷基呋喃基、 $CH(OH)$ 苯基、 $CH(OH)$ 取代的苯基、链烯基、取代的链烯基、环烷基、取代的环烷基、N-取代的-哌啶基、哌啶基、取代的哌啶基、四氢噻吩、取代的四氢噻吩、2-二氢化茚、取代的 2-二氢化茚、苯基、取代的苯基、烷基 NHR_7 和取代的烷基 NHR_7 ；

条件是 R_3 和 R_4 不同时是氢；

R_7 是烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、苄基、取代的苄基、烷基 OH、取代的烷基 OH、烷基 SR_8 或取代的烷基 SR_8 ;

R_8 是烷基、取代的烷基、苄基或取代的苄基;

或者 R_3 和 R_4 可以连接形成环;

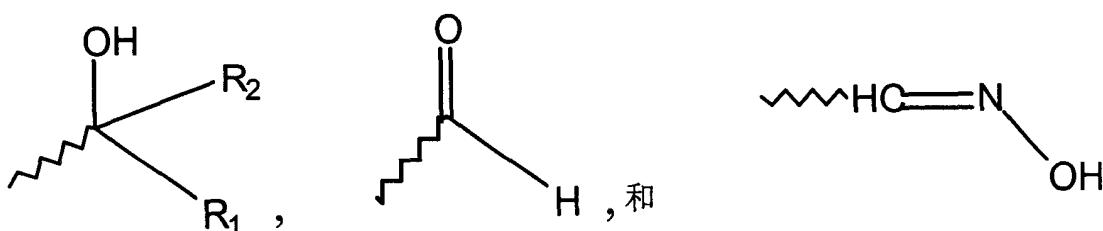
R_5 选自氢、低级烷基、取代的低级烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、 CH_2 环烷基、取代的 CH_2 环烷基、苄基、取代的苄基、和 $CH_2CH_2QR_9$;

Q 是 O、NH 或 S;

R_9 是低级烷基、取代的低级烷基、苯基或取代的苯基;

R_6 选自氢、卤素和 CF_3 ;

T 选自



W 、 Y 和 Z 独立选自 C、 CR_{10} 和 N;

R_{10} 选自氢和卤素，但至少 W 、 Y 和 Z 其中之一是 C;

X 选自 O、S、 SO_2 和 NR_{11} ;

R_{11} 选自氢、低级烷基、取代的低级烷基、苄基、取代的苄基、苯基和取代的苯基;

条件是如果此化合物含有一个或多个手性中心，至少手性中心之一必须为 S-立体化学。

本发明不受杂环 $W-X-Y-Z-C$ 与 SO_2 基团连接点的限制。然而，在一个优选的实施方案中，该环通过碳原子结合到 SO_2 基团上。然而，该环可以通过 O、S 或 N 杂原子结合。

本发明的化合物可以含有一个或多个不对称碳原子，且一些化合物可以含有一个或多个不对称(手性)中心并因此造成光学异构体和非对映体。虽然在结构式(I)中没有按照立体化学显示，当结构式(I)的化合物含有一个或多个手性中心时，至少一个手性中心为 S-立体化学。最优先的是，结合有 N、T、 R_3 和 R_4 的碳原子是 S-立体化学。因此，本发明包括这种光学异构体和非对映体；以及外消旋的和拆分的、对映体纯的立体异构体；以及 R 和 S 立体异构体的其它混合物；以及药学上可

接受的盐、水合物和其前体药物。

这里使用的术语“烷基”是指直链-和支链的含有1-10个碳原子，较好的是1-8个碳原子，最好1-6个碳原子的饱和的脂肪族碳氢基团；当用在这里时，术语“低级烷基”是指直链-和支链的含有1-6个碳原子的饱和的脂肪族碳氢基团；“链烯基”包括直链-和支链的至少有一个碳碳双键并含有2-8个碳原子，较好的是2-6个碳原子的烷基；“炔基”包括直链-和支链的至少有一个碳碳三键并含有2-8个碳原子，较好的是2-6个碳原子的烷基。

术语“取代的烷基”、“取代的链烯基”和“取代的炔基”是指含有1-3个选自卤素、CN、OH、NO₂、氨基、芳基、杂环基、取代的芳基、取代的杂环、烃氧基(alkoxy)、取代的烃氧基、芳氧基、取代的烷氧基(烷基oxy)、烷基羰基、烷基羧基、烷基氨基、芳硫基的取代基的上述烷基、链烯基和炔基。这些取代基可以连接到烷基、链烯基或炔基的任何碳上，只要连接物能构成稳定的化学部分。

术语“芳基”用在这里是指碳环型的芳环系统，它可以是单环，或是稠合或连接在一起的多个芳香环，使得至少一部分稠合或连接的环形成了共轭的芳香系统。芳基包括但不限于苯基、萘基、联苯、蒽基、四氢萘基、菲基和二氢化茚。

术语“取代的芳基”是指含有1-4个选自卤素、CN、OH、NO₂、氨基、烷基、环烷基、链烯基、炔基、烃氧基、芳氧基、取代的烷氧基、烷基羰基、烷基羧基、烷基氨基和芳硫基的取代基的如上定义的芳基。

术语“取代的苄基”是指有1-5个包括卤素、CN、OH、NO₂、氨基、烷基、环烷基、链烯基、炔基、烃氧基、芳氧基、取代的烷氧基、烷基羰基、烷基羧基、烷基氨基和芳硫基的取代基在苯环上发生取代的苄基。

术语“杂环的”用在这里是指稳定的4-7元单环的或稳定的多环的杂环，它是饱和的、部分不饱和的或不饱和的，并由碳原子和1-4个选自N、O和S原子的杂原子构成。N和S原子可以被氧化。该杂环也包括任何上述杂环与芳环稠合的任何多重环。杂环可以在任何杂原子或碳原子结合，只要所得结构是化学稳定的。这种杂环包括，例如，四氢呋喃、哌啶基、哌嗪基、2-氧化哌啶基、氮杂草基、吡咯烷基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、吗啉基、吲哚基、喹啉基、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉亚砜、异喹啉基和四氢噻喃。

术语“取代的杂环”用在这里是指含有1-4个选自卤素、CN、OH、NO₂、氨基、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取

代的炔基、烃氧基、取代的烃氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷氧基、取代的烷氧基、烷基羰基、取代的烷基羰基、烷基羧基、取代的烷基羧基、烷基氨基、取代的烷基氨基、芳硫基或取代的芳硫基的取代基的如上定义的杂环。

术语“取代的环烷基”用在这里是指含有3个以上形成稳定环的碳原子并含有1-5个选自卤素、CN、OH、NO₂、氨基、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、烃氧基、芳氧基、取代的芳氧基、烷氧基、烷基羰基、烷基羧基、烷基氨基、取代的烷基氨基、芳硫基、杂环、取代的杂环、氨基烷基和取代基的氨基烷基的取代基的以碳为基础的环。

当提到术语“取代的烷基环烷基”、“取代的烷基OBn”、“取代的烷基吡啶基”、“取代的烷基呋喃基”、“取代的烷基NHR₇”、“取代的烷基OH”和“取代的烷基SR₈”时，取代可以发生在烷基或相应的基础化合物上。

在定义R₄基团时，N-取代的哌啶基可定义为取代的杂环基。特别合乎需要的取代基中有N-烷基、N-芳基、N-酰基和N-磺酰基哌啶基。特别适合的N-酰基-哌啶基是N-叔-丁氧基羰基(BOC)-哌啶。然而，精通此领域的技术人员可以容易的确定其它合适的取代基。

术语“烃氧基”用在这里是指OR基团，其中R是烷基或取代的烷基。术语“芳氧基”用在这里是指OR基团，其中R是芳基或取代的芳基。术语“烷基羰基”用在这里是指RCO基团，其中R是烷基或取代的烷基。术语“烷基羧基”用在这里是指COOR基团，其中R是烷基或取代的烷基。术语“氨基烷基”是指仲胺和叔胺，其中含有1-8个碳原子的烷基或取代的烷基可以相同或不同，且连接点在氮原子上。

术语“卤素”是指Cl、Br、F或I。

术语“环”结构，例如当R₃和R₄形成环结构时，除非对环结构的类型另有说明，包括单环结构、桥接的环结构和稠合的环结构。

本发明的化合物可以衍生自药物或药学上可接受的酸或碱的盐的形式使用。这些盐包括但不限于与有机和无机酸形成的下列盐，如乙酸、乳酸、柠檬酸、琥珀酸、延胡索酸、马来酸、丙二酸、苦杏仁酸、mallic、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、甲苯磺酸和类似的已知的可接受的酸及其混合物。其它的盐包括碱金属或碱土金属，如钠(如氢氧化钠)、钾(如氢氧化钾)、钙或镁。

这些盐以及本发明的其它化合物可以是酯、氨基甲酸酯的形式或其它常规的“前体药物”的形式，当以这种形式施用时，它可以在体内转化成活性部分。在

这里优选的实施方案中，前体药物是酯类。参见，例如，B. Testa 和 J. Caldwell, “Prodrugs Revisited: The ‘Ad Hoc’ Approach as a Complement to Ligand Design”, *Medicinal Research Reviews*, 16(3): 233-241, 编辑, John Wiley & Sons (1996)。

在一个特别优选的实施方案中，结构式(I)的化合物是噻吩磺酰胺，更好的是5-卤代噻吩磺酰胺，最好是在伯醇的侧链上有 β -分支的5-卤代噻吩磺酰胺。因此，根据结构式(I)，本发明的化合物优选具有这样的结构，其中X是S，W是C(或CR₁₀)，Y是C(或CR₁₀)且Z是C(或CR₁₀)，且磺酰胺连接到噻吩环的C₂上。更好的是，X是S，W是C(或CR₁₀)，Y是C(或CR₁₀)，Z是C(或CR₁₀)，且R₆是卤素。最好的是，X是S，X是C，W是C，Y是C，Z是C，R₆是卤素，且T是C(OH)R₁R₂，其中R₁和R₂是氢，R₃是H，R₄是S-立体化学构象的低级烷基，R₅是H。在体外和体内初步筛选时，这些结构的化合物有未曾预料的良好的 β 淀粉样蛋白抑制活性，且在许多情况下，此活性优于含有其它杂环(如呋喃，其中X是O)的结构式(I)的化合物的活性。然而，其它此类结构式(I)的化合物对于这里所述的目的也是有效的。

例如，在另一个实施方案中，结构式(I)的化合物是呋喃磺酰胺，其中X是O、W是C、Y是C且Z是C。在一个特别优选的实施方案中，结构式(I)的呋喃磺酰胺的特点是在伯胺的侧链上含有 β -分支。因此，根据结构式(I)，在这些化合物中T是C(OH)R₁R₂，其中R₁和R₂是氢，R₃是H，R₄是S-立体化学构象的低级烷基，R₅是H且R₆是卤素。

仍在另一个实施方案中，结构式(I)的化合物的特征为结构式(I)的磺酰胺在伯胺基团的侧链上有 β -分支。因此，根据结构式(I)，在这些化合物中T是C(OH)R₁R₂，其中R₁和R₂是氢，R₃是H，R₄是S-立体化学构象的低级烷基，R₅是H。

本发明的这些和其它化合物是根据下述流程制备的。

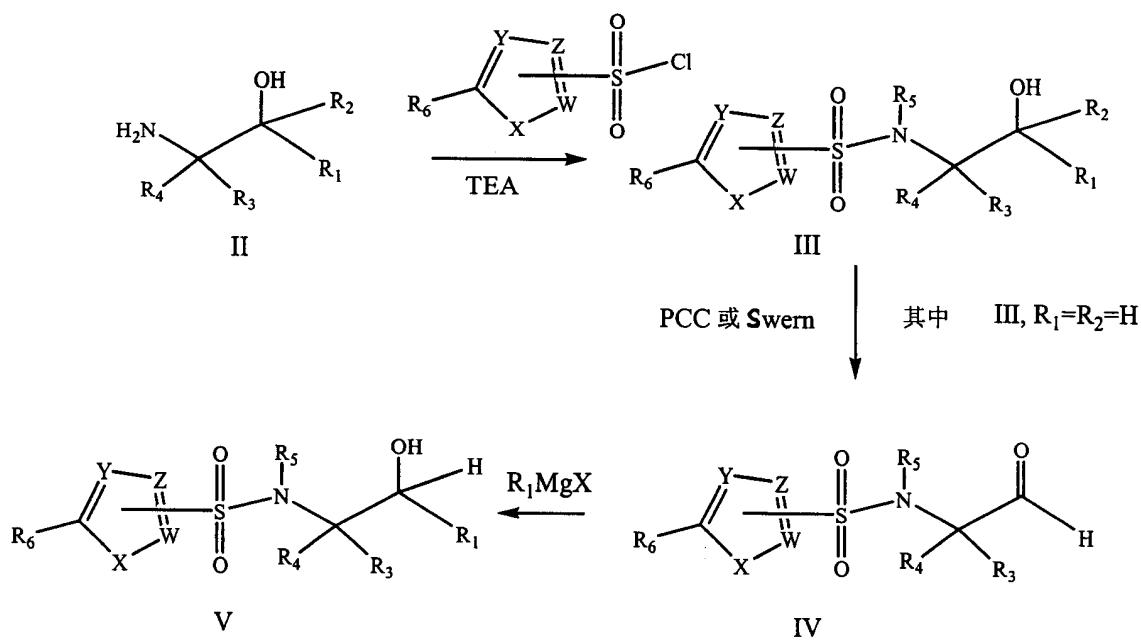
合成

可以用精通有机合成领域的技术人员熟知的各种方法制备本发明的化合物。精通此领域的技术人员可以用下述方法以及有机合成领域已知的合成方法或这些方法的变异制备本发明的化合物。(通常可以参见, *Comprehensive Organic synthesis*, “Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry”, I. Fleming 编, Pergamon 出版社, 纽约(1991); *Comprehensive Organic*

Chemistry, “The Synthesis and Reactions of Organic Compounds” J. F. Stoddard 编, Pergamon 出版社, 纽约(1979)。优选的方法包括但不限于下面列出的那些。

第一种制备方法包括，在三乙胺(TEA)等碱性物质存在时，在合适的溶解中使2-氨基醇 II 与合适的磺酰卤反应以提供结构式 III 的化合物。对于 R₂ 和 R₁ 是氢的化合物，用氯铬酸吡啶(PCC)或在 Swern 条件下氧化 N-磺酰基伯醇以提供相应的醛 IV，IV 可以和 Grignard 试剂(RMgX，其中 R 是有机基，X 是卤素)反应以提供仲醇 V，V 是非对映体的混合物可以用高效液相色谱(HPLC)分离(流程 1)。

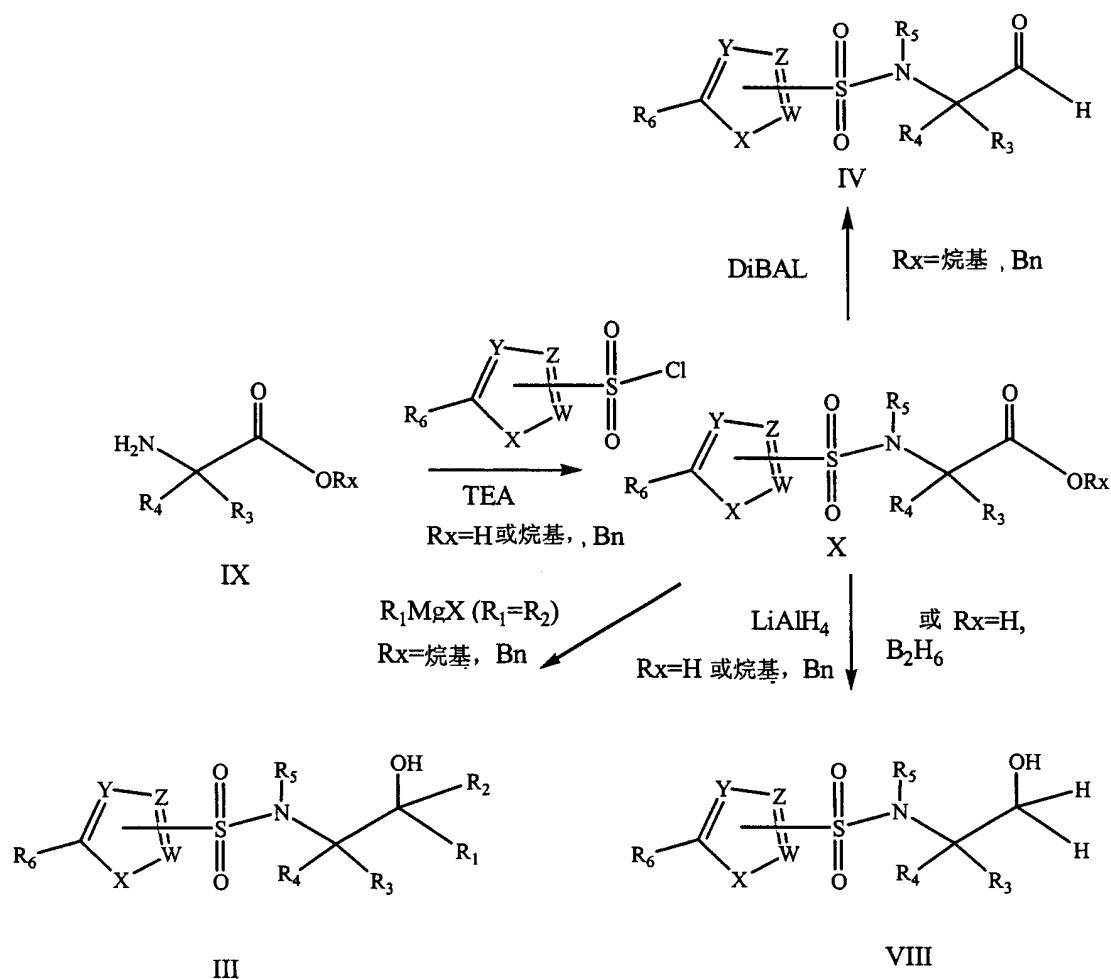
流程 1



第二种制备方法包括，在三乙胺等碱性物质存在时，在合适的溶解中使 α -氨基酸或酯IX与合适的磺酰卤反应以提供结构式X的化合物(流程2)。用LiAlH₄、B₂H₆或氰尿酰氯/NaBH₄等标准方法可将中间产物N-磺酸X($R_x=H$)转化成相应的伯醇VIII($R_1=R_2=H$)。也可以用LiAlH₄等标准方法将中间产物N-磺酰酯X($R_x=烷基、Bn$)还原为相应的伯醇VIII($R_1=R_2=H$)。或者，可以用DiBAL将中间产物N-磺酰酯X($R_x=烷基、Bn$)转化成醛IV。最后，将中间产物N-磺酰酯X($R_x=烷基、Bn$)和2当量的Grignard试剂反应以提供 $R_1=R_2$ 的叔醇III。或者，对于 R_1 不同于 R_2 的叔醇III，可以制备相应的N-磺酸的Weinreb酰胺(见流程10)，然后和 R_1MgX 和 R_2MgX

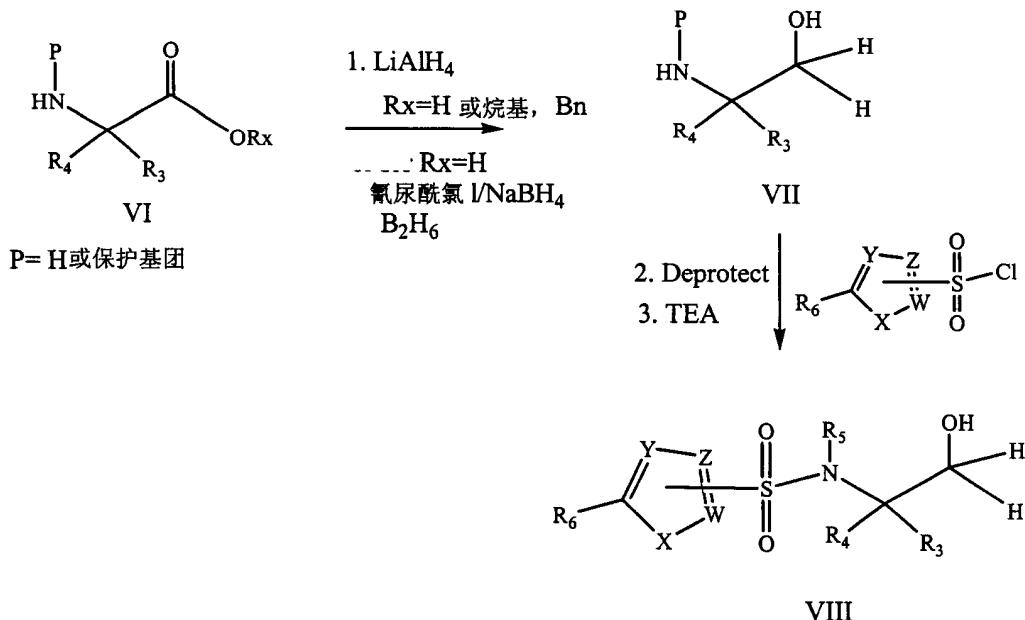
反应。对于在 α -氨基酸碳上有不对称中心的结构式 X 的化合物 ($R_x=H$)，通过标准拆分过程，将用各种手性碱形成的盐再结晶可以得到纯的对映体。

流程 2

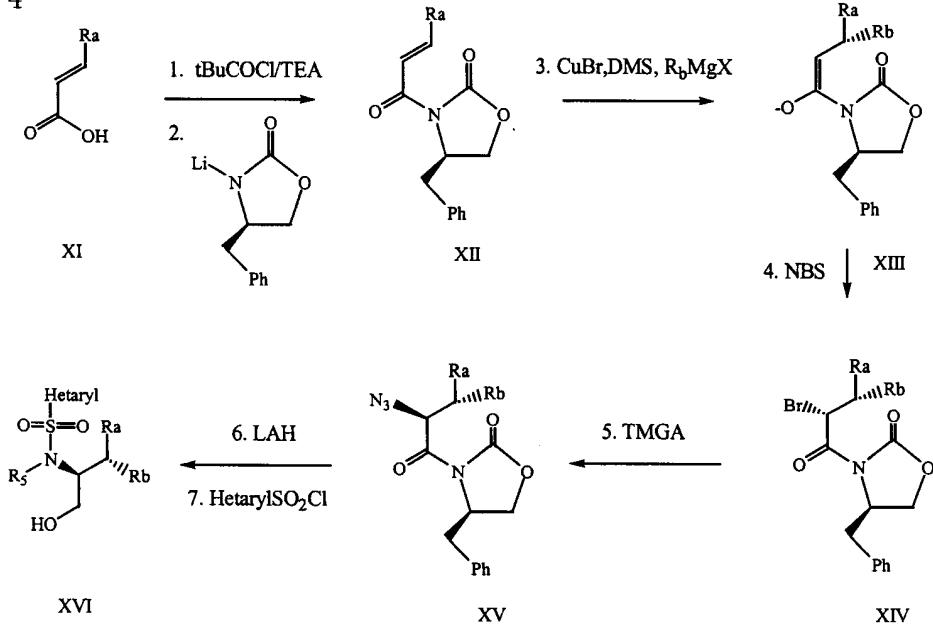


在第二种制备伯醇的方法的一个变体中， α -氨基酸或酯(或其 N-保护的衍生物)VI首先被转化成相应的伯2-胺醇VII(用前一段中列出的方法)，然后在去保护后(如果需要的话)使其与合适的磺酰卤反应(流程3)以提供结构式VIII的化合物。为制备衍生自在氨基酸侧链含有 β 分支的非天然 α -氨基酸的化合物，在流程4中列出了基于Hruby的工作(*Tet. Lett.* 38:5135-5138(1997))的制备方法。这一方法需要将 α , β -不饱和酸XI制成Evans手性助剂的 α , β -不饱和的酰胺XII，然后共轭加成有机铜酸盐，用NBS捕获所得烯醇化物阴离子XIII，用叠氮阴离子(由叠氮化四甲基胍(TMGA)提供)取代溴化物XIV以生产XV，然后还原成2-氨基醇，随后再磺酰化以提供目标化合物XVI。在流程1-4中， R_5 是H。

流程 3

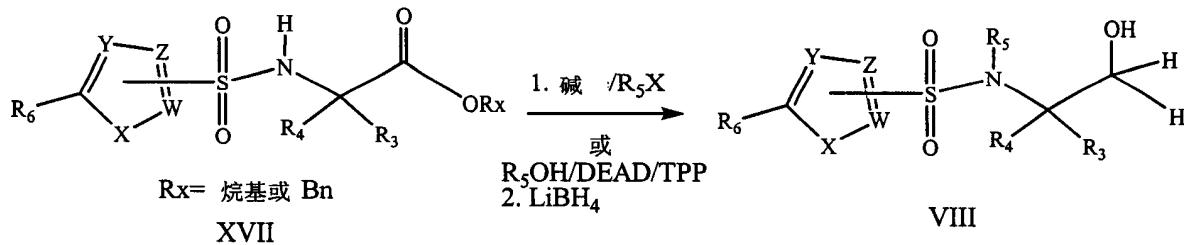


流程 4



为制备 N-烷基化的磺酰胺 VIII (R_5 =烷基等)，或者用碳酸钾等合适的碱性物质处理再用烷基化试剂 R_5X 处理，或者采用 Mitsunobu 条件 ($\text{R}_5\text{OH}/\text{DEAD}$, TPP)，这样可以将磺酰胺酯 XVII N-烷基化。用 LiBH_4 还原 N-烷基化的磺酰胺酯在伯醇 VIII 系列中提供了 N-烷基化的磺酰胺 (流程 5)。通过上述化学方法可以将这些伯醇 VIII 转化成仲醇 V 或醛 IV 系列。或者，可以用 Grignard 试剂处理 N-烷基化的磺酰胺酯或其相应的 Weinreb 酰胺以提供 N-烷基化的叔醇 III。

流程 5



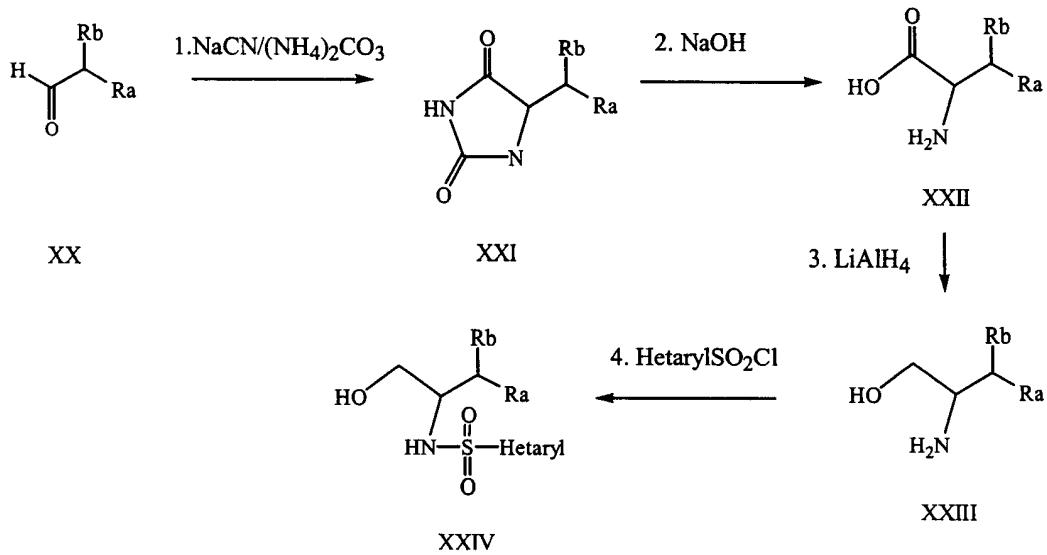
当上述醇中连接到磺酰胺的杂环是噻吩时，可以用 MCPBA 氧化噻吩化合物 XVIII 以得到相应的砜衍生物 XIX (流程 6)

流程 6



另一种制备衍生自非天然 2-氨基醇的磺酰胺的方法使用 Strecker α -氨基酸合成法的 Bucherer 改良法(流程 7)。在这个方法中，将醛 XX 和氰化物阴离子和碳酸铵反应以提供乙内酰胺 XXI，它水解成 α 氨基酸 XXII。然后将这一化合物还原成 XXIII 并磺酰化以提供所需的结构式 XXIV 的化合物。

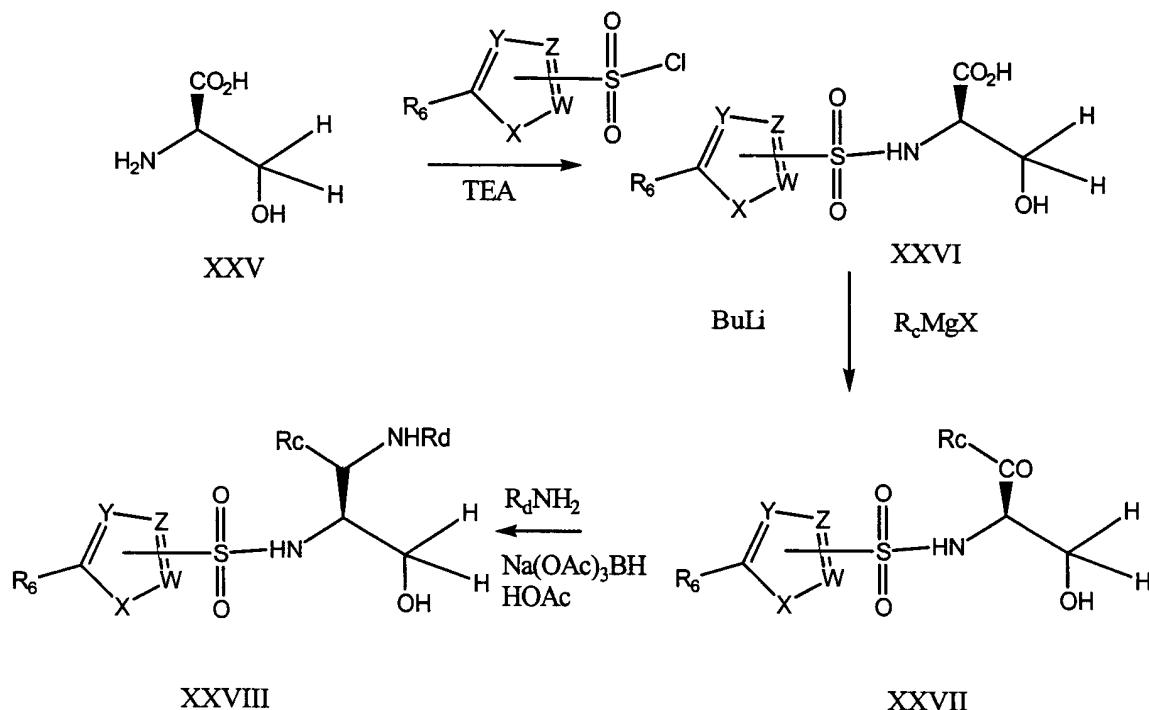
流程 7



对于衍生自 2-氨基醇的在侧链上含有 N 或 O 杂原子的碘酰胺，发明了从 D-

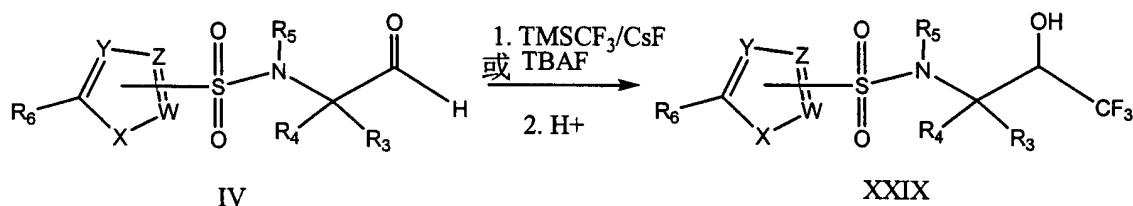
丝氨酸开始的途径(流程 8)。在这个方法中, D-丝氨酸 XXV 首先被磺酰化成 XXVI, 随后转化成酮 XXVII, XXVII 被还原性胺化成结构式 XXVIII 的目标化合物。

流程 8



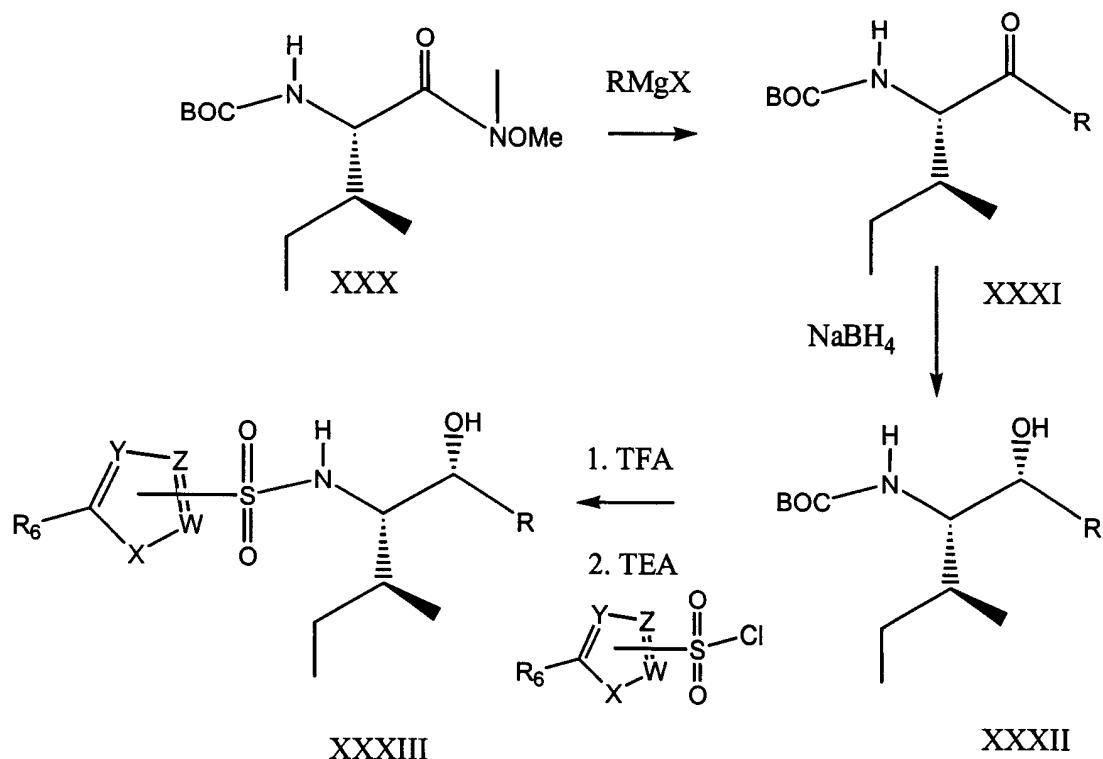
对于衍生自 $R_1=H$ 且 $R_2=CF_3$ 的仲醇系列(化合物 XXIX)中 2-氨基醇的磺酰胺, 设计了从醛 IV(按流程 1 制备)开始的合成方法, 它列在流程 9 中。

流程 9



如在流程 1 这一部分中提到的, 制备衍生自仲醇系列 V 中 2-氨基醇的磺酰胺会导致形成非对映体的混合物。在流程 10 中列出了另一种可制得纯非对映体的制备这些化合物的方法, 以制造衍生自 L-异亮氨酸的化合物。这种方法利用了 Roux 先前采用的化学方法(*Tetrahedron* 50: 5345–5360 (1994)), 它包括在 Weinreb 酰胺 XXX (衍生自所必需的 α -氨基酸) 中加入 Grignard 试剂, 然后使酮 XXXI 发生立体定向反应以提供单一的非对映的 N-保护的 2-氨基醇 XXXII。使此化合物去保护, 然后和磺酰氯反应以提供纯的非对映的结构式 XXXIV 的磺酰胺仲醇。

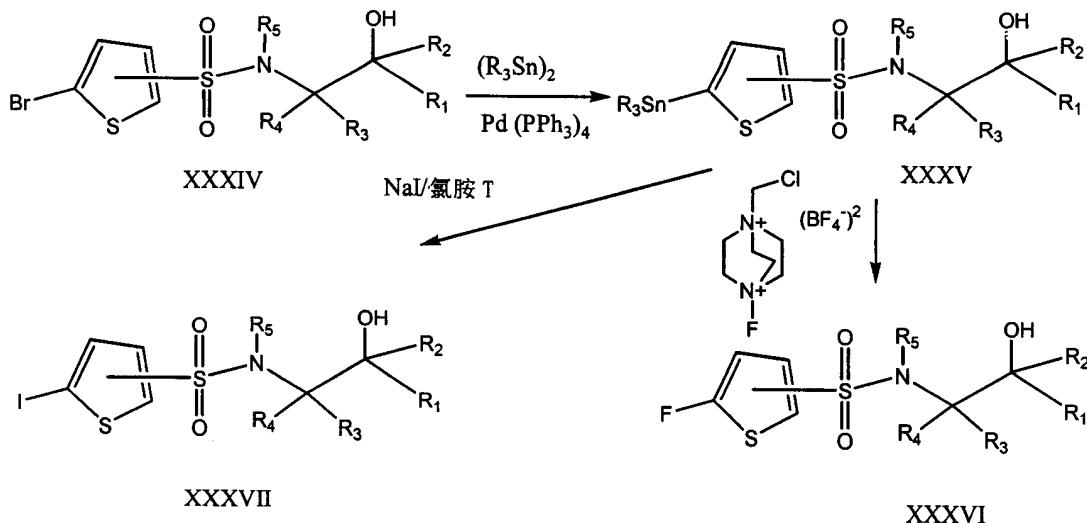
流程 10 :



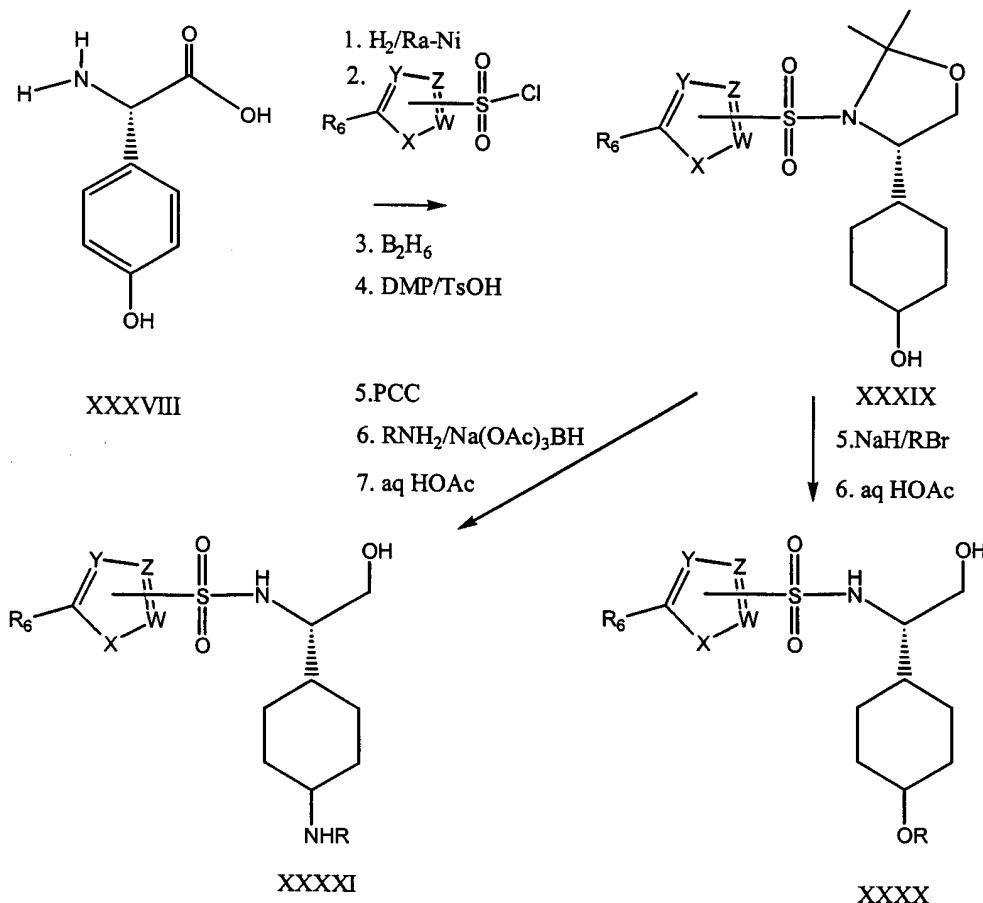
当上述醇中连接到磺酰胺的杂环是噻吩时，可以将 5-溴-噻吩衍生物 XXXIV(如流程 1 获得)转化成 5-三烷基锡-噻吩衍生物 XXXV，用碘化钠和氯胺 T 处理 XXXV 可将其转化成 5-碘-噻吩(XXXVII)，或用 SelectfluorTM(Aldrich Chemical 公司)处理 XXXV 使其变为 5-氟-噻吩(XXXVII)，这样就可以得到相应的 5-碘-和 5-氟-噻吩衍生物(流程 11)。

按照这里描述的方法可以制备衍生自环己环的 4 位被烷氧基和氨基取代的环己基甘氨醇的磺酰胺(流程 12)。这种方法必需先氢化 4-L-羟苯基甘氨酸 XXXVIII，然后磺酸化，用乙硼烷还原羧酸并制得 N, O-丙酮化合物 XXXIX。然后用氢化钠和烷基或苄基溴化物等烷基化试剂 O-烷基化 4-羟基丙酮化合物 XXXIX。然后用含水酸处理除去保护基团以提供结构式 XXX 的 4-醚衍生物。或者，4-羟基丙醇化合物 XXXIX 可被氧化成 4-酮，它可被还原性胺化并被去保护以提供相应的结构式 XXXXI 的 4-氨基类似物。

流程 11



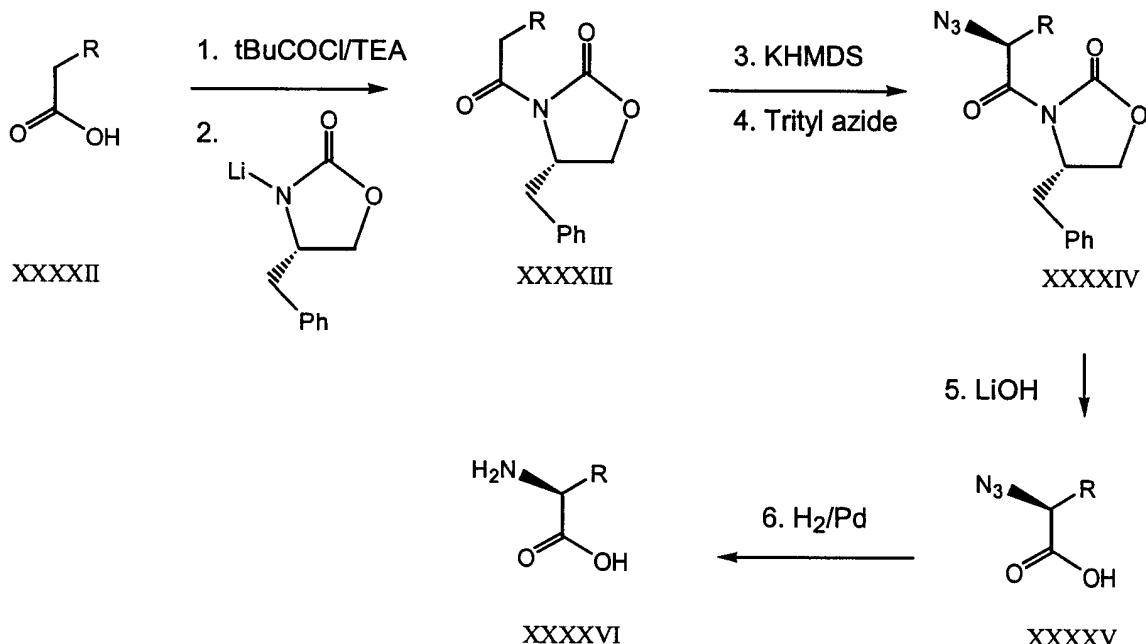
流程 12



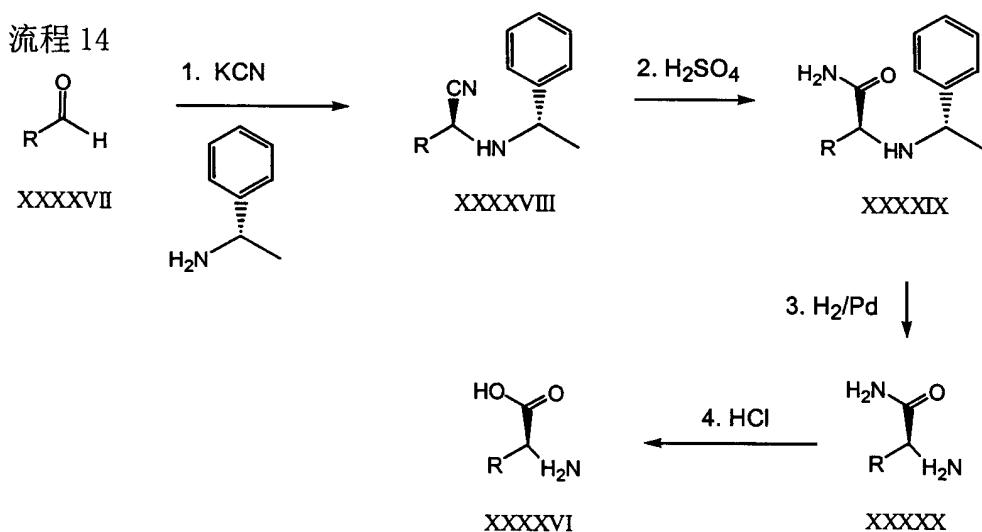
另一种制备衍生自 α -氨基酸的手性纯 N-碘酰 2-氨基醇的方法列在流程 13 中。这一方法包括从 XXXXII 构建 Evans 噻唑烷酮手性助剂 XXXXIII，然后将其转

化成相应的烯醇化物并用三苯甲基叠氮化物将其亲电子胺化以提供关键的中间产物 XXXXIV (*J. Am. Chem. Soc.* **109**: 6881–6883 (1987))。然后将叠氮中间产物 XXXXIV 水解成 α -叠氮氨基酸 XXXXV 并还原成手性纯的 α -氨基酸 XXXXVI, 用上述方法(例如流程 2)可将 XXXXVI 转化成相应的 N-磺酰 2-氨基醇。

流程 13

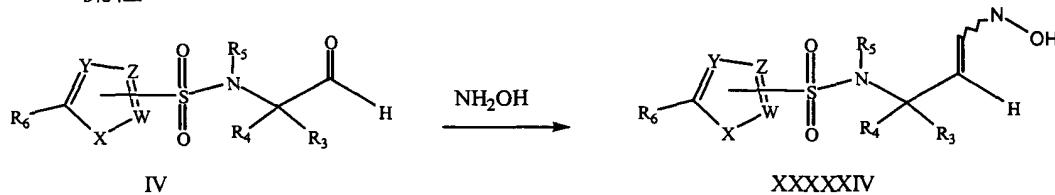


最后, 也可以用如流程 14 中列出的 Strecker α -氨基酸合成的不对称变体制备手性纯的 α -氨基酸 XXXXVI—上述手性 N-磺酰 2-氨基醇的一种可能的合成前体 (*J. Org. Chem.* **54**: 1055–1062 (1989))。



用流程 15 中所述的标准方面可由相应的醛 IV 衍生出肟 XXXXIV。

流程 15



使用方法

结构式(I)的化合物是 β 淀粉样蛋白产生的抑制剂。在使用蛋白酶特异性测定的初步研究中，结构式(I)的化合物的范例已对蛋白酶活性显示了特异的抑制效应。因此，本发明的化合物可有效治疗并预防许多症状，其中对 β 淀粉样蛋白水平的调节提供了治疗作用。此类症状包括，例如，淀粉样蛋白血管病、脑淀粉样蛋白血管病、全身性淀粉样变性、阿尔茨海默病(AD)、荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血(包括体肌炎)、唐氏综合症等。

此外，结构式(I)的化合物可用于制造制剂，这种制剂可有效诊断与 β 淀粉样蛋白水平异常有关的症状。例如，结构式(I)的化合物可用于产生对各种诊断测定有用的抗体。产生单克隆抗体、多克隆抗体、重组体以及合成抗体或其片段的方法是精通此领域的技术人员熟知的。(例如可参见 E. Mark 和 Padlin, “Humanization of Monoclonal Antibodies”，第 4 章，The Handbook of Experimental Pharmacology，第 113 卷，The Pharmacology of Monoclonal Antibodies，Springer-Verlag(1994 年 6 月)；Kohler 和 Milstein 以及许多人知道它的修饰；PCT 专利申请第 PCT/GB85/00392 号；英国专利申请公布第 GB2188638A 号；Amit 等，Science, 233:747-753(1986)；Queen 等，Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 86:10029-10033(1989)；国际专利公布第 WO90/07861 号；以及 Riechmann 等，Nature, 332:323-327(1988)；Huse 等，Science, 246:1275-1281(1988))。或者，结构式(I)的化合物自身也可用于此类诊断测定。无论所选试剂(如抗体或结构式(I)的化合物)，例如包括放射免疫测定和酶联免疫吸附测定(ELISAs)在内的合适的诊断模式是精通此领域的技术人员熟知的，且未对本发明的实施方案造成限制。

用阻遏物释放测定(RRA)已经确定了本发明许多化合物的 β 淀粉样蛋白抑制活性。参见下面的表 23。如果一种化合物在 20 μ M 时使萤光素酶的活性至少增加了 1.5 倍且是无毒的，则在 RRA 中认为它是活性的。

此外，检测 β 淀粉样蛋白产生抑制剂的胞内、无细胞和体内筛选法是此领域

已知的。这种测定法中包括放射免疫测定和酶联免疫吸附测定(ELISA)。例如可参见 P.D. Mehta 等, Techniques in Diagnostic Pathology, 第 2 卷, Bullock 等编, 学术出版社, 波士顿, 第 99–112 页(1991), 国际专利公布第 WO 98/22493 号, 欧洲专利第 0652009 号, 美国专利第 5, 703, 129 号和美国专利第 5, 593, 846 号。本发明没有限制对合适的体外或体内筛选法的选择。

药物制剂

考虑到已经选择的特定的症状, 可以通过任何所需的途径向受试者施用本发明的化合物。受试者可以是任何合适的哺乳动物, 包括人类、家畜(如犬和猫)和牲畜, 它们已经被识别为患有或可能患有一种或多种需要对 β 淀粉样蛋白水平进行调节的症状。因此, 本发明的化合物可有效治疗和/或预防许多人类和兽类症状。当用在这里时, “预防”包括在确定为可能患有但还未确诊患有这种症状的受试者和/或还未出现其任何症状的患者中预防这种症状。

可以用合适的输递途径输递或施用这些化合物, 如, 口服、静脉内、皮下、肌肉内、舌下、颅骨内、硬膜外、气管内、直肠、阴道等。最好的是, 这种化合物是通过口服或通过合适的非肠胃途径施用的。可以和药学上可接受的常规的药物载体一起制备该化合物。任选地, 可以将一种或多种本发明的化合物和其它活性剂混合。

精通此领域的技术人员可以容易的选择出合适的药学上可接受的载体。例如, 合适的固体载体其中包括一种或多种可作为润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、浓缩辅助物、粘合剂或片剂崩解剂或成胶囊材料的物质。在粉剂中, 载体是细微分散的和细微分散的活性成分混合的固体。在片剂中, 活性成分和具有必需的浓缩特性等合适特性的载体混合并被压制成所需的形状和尺寸。合适的固体载体包括, 例如, 淀粉、糖类(例如包括乳糖和蔗糖)、磷酸二钙、纤维素(例如包括微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠)和高岭土。

在制备溶液剂、悬浮剂、乳剂、糖浆剂和酏剂时可以使用液体载体。本发明的活性成分可以溶解或悬浮在如水、有机溶剂、这两者的混合物或药学上可接受的油或脂等药学上可接受的载体中。液体载体可以含有其它合适的药物添加剂, 如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、悬浮剂、增稠剂、浓度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。供口服和肠道外施用的液体载体的合适例子包括水(尤其是含有上述添加剂, 如纤维素衍生物, 较好的是羧甲基纤维素钠溶液的水)、醇类(包括一元醇和

多元醇，如甘油)和它们的衍生物，以及油类(如分馏的椰子油、花生油、玉米油、花生油和芝麻油)。为肠道外施用，这种载体还可以是油脂，如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。在无菌液体中使用了无菌液体载体以供肠道外施用。

任选地，本发明的组合物中可以包括通常用于药物组合物制备的添加剂。这种成分包括，例如，甜味剂或其它芳香剂、染色剂、防腐剂和抗氧化剂(如维生素E、抗坏血酸、BHT 和 BHA)。

无菌溶液或悬浮液形式的液态药物组合物可用在，例如，肌肉内、腹膜内或皮下注射。也可以静脉内施用无菌溶液。口服施用可以是液体或固体组合物的形式。

优选的药物组合物为单位剂量型，如片剂或胶囊剂。在这种形式中，此组合物被细分成含有合适量活性成分的单位剂量；此单位剂量型可以是包装的组合物，如包装的粉末、小瓶、安瓿、预装填的注射器或含有液体的小袋。例如单位剂量型可以是其胶囊或片剂，或者它可以是包装形式的适当量的任何此类组合物。

如此所述，本发明化合物的治疗或预防有效量是可减轻疾病(如 AD)症状，或可防止症状发生或防止更加严重的症状发生的化合物的量。通常，本发明化合物的单独剂量(即单位量，如片剂)可以在约 $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ -约 10g/kg 的范围内，更好的是为 10mg/kg -约 5g/kg ，最好是约 1mg/kg -约 200mg/kg 。理想的是，这些量是以日为基础提供的。然而，可以由主治医师主观确定在治疗或预防特定认知缺陷或其它症状中所用的剂量。其中的变化包括特定的认知缺陷和患者的体积、年龄和响应模式。例如，基于本发明化合物的活性曲线和潜能，起始剂量约为每天 10mg ，然后逐步增加日剂量直至每天约 200mg ，这可以在人类中提供所需的剂量水平。

或者，可能需要使用持续输递装置，以避免患者以日为基础的摄取药物的需要。“持续输递”被定义为延迟活性剂(即本发明的化合物)的释放，直到放置在输递环境中以后，然后药剂在随后的时间中持续释放。精通此领域的技术人员知道合适的持续输递装置。例如，合适的持续输递装置的例子包括水凝胶(例如参见例如参见美国专利第 5, 266, 325 号；4, 959, 217 号；和 5, 292, 515 号)，渗透泵，如 Alza(美国专利第 4, 295, 987 号和美国专利第 5, 273, 752 号)或 Merck(欧洲专利第 314, 206 号)等人描述的；疏水膜物质，如乙烯基异丁烯酸酯(EMA)和乙烯乙酸乙烯(EVA)；生物再吸收聚合物系统(例如参见 Bioxid 和 Cellomedica 的国际专利公布第 WO 98/44964 号；美国专利第 5, 756, 127 号美国专利第 5, 854, 388 号)；还描述了其它的生物再吸收灌输装置，例如包括聚酯、聚酐、或乳酸/乙醇

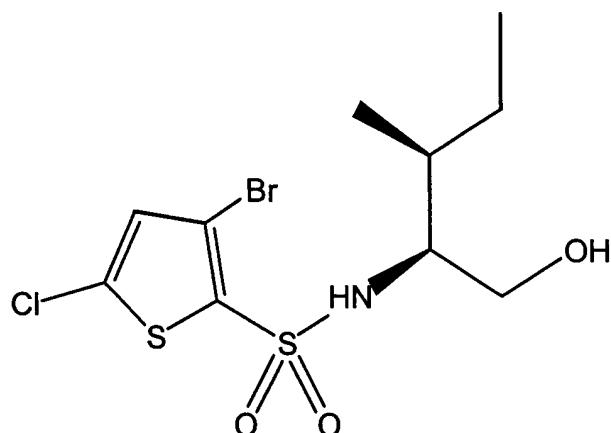
酸共聚物(例如参见美国专利第5, 817, 343号(Alkermes Inc.))。为用在这种持续输递装置中, 可以按这里的描述制备本发明的化合物。

实施例

提供了以下实施例以阐明本发明的表化性合物的制造和活性, 并阐明了它们在筛选测定中的性能。精通此领域的技术人员应该认识的是, 尽管在以下实施例中列出了特定的试剂和条件, 但这些试剂和条件不受本发明限制。

实施例 1

3-溴-5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺



在(S)-+-异亮氨醇(23 mg, 0.2 mmol)的THF溶液(3 mL)中加入三乙胺(46 μL, 0.24 mmol)和3-溴-5-氯噻吩-2-磺酰氯(59.2 mg, 0.2 mmol)。将溶液搅拌8-16小时, 然后浓缩。将残余物溶解在MeOH(1.5 mL)中并通过半制备的RP-HPLC¹纯化以得到实施例1(20.3 mg)。

按照实施例1中列出的方法, 用3-溴-5-氯噻吩-2-磺酰氯、5-溴噻吩-2-磺酰氯、3-溴-2-氯噻吩-5-磺酰氯、5-氯噻吩-2-磺酰氯、2, 5-二氯噻吩-3-磺酰氯、2, 3-二氯噻吩-5-磺酰氯和2-噻吩磺酰氯制造了以下化合物(实施例1-7, 表1)。

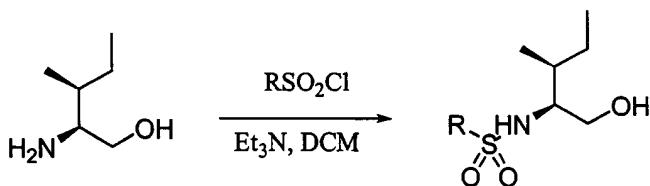
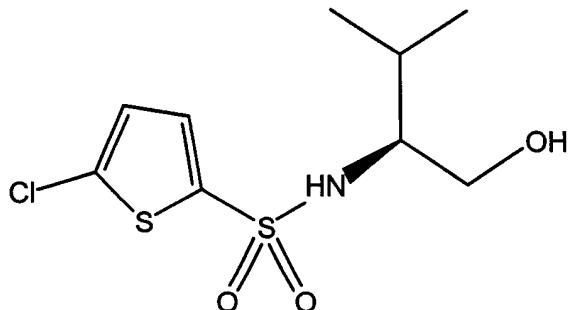


表 1 (LCMS₂ 数据: 分子例子和保留时间)

RSO ₂ Cl	(S)-(+)-异亮氨酸
3-溴-5-氯噻吩-2-磺酰氯	实施例 1 (377 M+H); 3.25 min
5-溴噻吩-2-磺酰氯	实施例 2 (344 M+H); 3.01 min
3-溴-2-氯噻吩-5-磺酰氯	实施例 3 (378 M+H); 3.35 min
5-氯噻吩-2-磺酰氯	实施例 4 (298 M+H); 2.97 min
2, 5-二氯噻吩-3-磺酰氯	实施例 5 (332 M+H); 3.18 min
2, 3-二氯噻吩-5-磺酰氯	实施例 6 (332 M+H); 3.33 min
2-噻吩磺酰氯	实施例 7 (264 M+H); 2.35 min

实施例 8

5-氯-N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-甲基丙基]噻吩-2-磺酰胺



在 L-缬氨酸 (25.8 mg, 0.25 mmol) 的 THF 溶液 (3 mL) 中加入三乙胺 (58 μL, 0.24 mmol) 和 5-氯噻吩-2-磺酰氯 (54 mg, 0.25 mmol)。将溶液搅拌 8-16 小时，然后浓缩。将残余物溶解在 MeOH (1.5 mL) 中并通过半制备的 RP-HPLC¹ 纯化以得到实施例 8 (19.5 mg)。

按照实施例 8 中列出的方法，用 5-噻吩-2-磺酰氯和 5-溴噻吩磺酰氯和 L-缬氨酸和 D-缬氨酸制备以下化合物 (实施例 8-10, 表 2)。

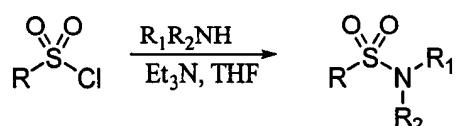
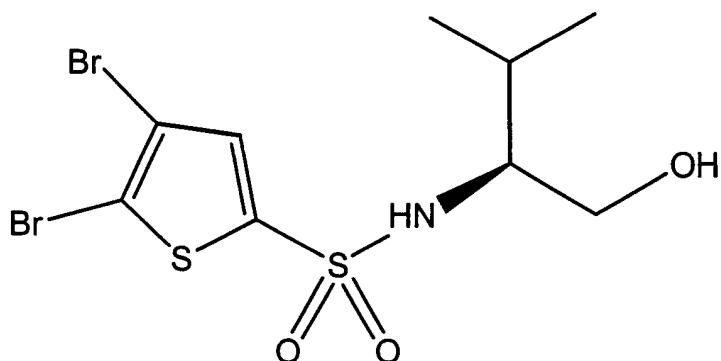


表 2 (LCMS₂ 数据: 分子离子和保留时间)

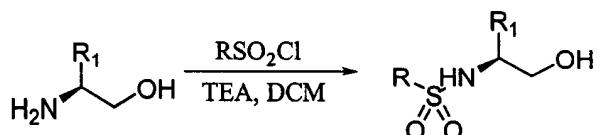
	RSO ₂ Cl	
胺	5-氯噻吩-2-磺酰氯	5-溴噻吩-2-磺酰氯
L-缬氨醇	实施例 8 (284 M+H); 2.70 min	实施例 9 (330 M+H); 2.75 min
D-缬氨醇		实施例 10 (330 M+H); 2.75 min

实施例 11

4, 5-二溴-N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-甲基丙基]噻吩-2-磺酰胺



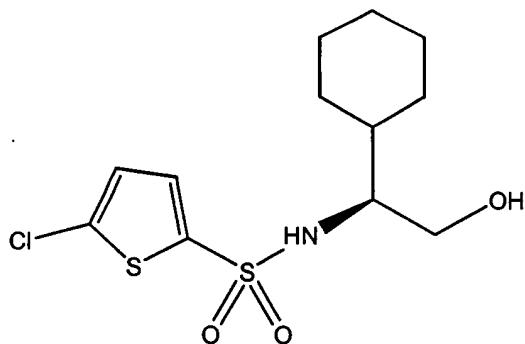
在(S)-(+) -2-氨基-3-甲基-1-丁醇(20.6 mg, 0.2 mmol)的 THF 溶液(3 mL)中加入三乙胺(46 μL, 0.24 mmol)和 4, 5-二溴噻吩-2-磺酰氯(68 mg, 0.2 mmol)。将溶液搅拌 8-16 小时, 除去溶剂并通过 RP-HPLC¹ 纯化残余物以得到实施例 11(49.6 mg)。

表 3 (LCMS₂ 数据: 分子离子和保留时间)

	NH ₂ CH(R ₁)CH ₂ OH
RSO ₂ Cl	(S)-(+) -2-氨基-3-甲基-1-丁醇
4, 5-二溴噻吩-2-磺酰氯	实施例 11 (408 M+H); 3.22 min

实施例 12

5-氯-N-[(1S)-1-环己基-2-羟乙基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

在 L-环己基-甘氨酸 (48.5 mg, 0.25 mmol) 的 THF (2 mL) 中加入氢化铝锂 (1 M 的 THF 溶液) (0.8 mL, 0.8 mmol)，并在 60°C 将溶液加热 4 小时。在 25°C 将溶液搅拌 8-16 小时。加入水 (45 μL)、15% 的氢氧化钠水溶液 (45 μL) 和水 (105 μL) 结束反应，每次加入时剧烈搅拌。然后过滤并浓缩混合物。

B. 步骤 2

在步骤 1 的残留物的 THF 溶液 (3 mL) 中加入三乙胺 (69 μL, 0.50 mmol) 和 5-氯噻吩-2-磺酰氯 (54.3 mg, 0.25 mmol)。将溶液搅拌 8-16 小时，除去溶剂并通过 RP-HPLC¹ 纯化残余物以得到实施例 12 (25.9 mg)。

按照实施例 12 中列出的方法，用 5-氯噻吩-2-磺酰氯和 5-溴噻吩-2-磺酰氯以及 L-环己基甘氨酸、β-甲基-DL-苯丙氨酸和 L-别-异亮氨酸制备了以下化合物 (实施例 12-17，表 4)。

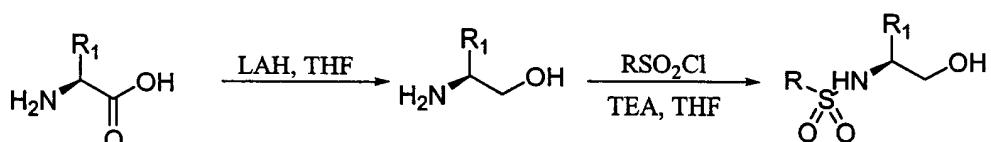
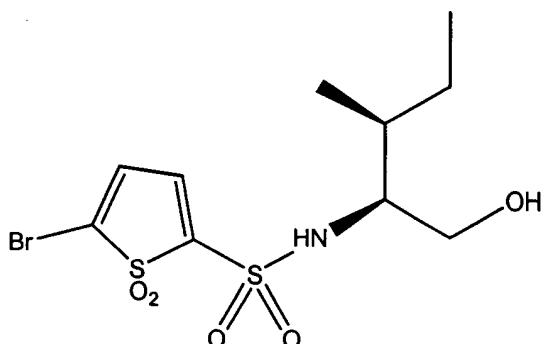


表 4 (LCMS₂ 数据: 分子离子和保留时间)

	RSO ₂ Cl	
氨基酸	5-氯噻吩-2-磺酰氯 5-溴噻吩-2-磺酰氯	5-溴噻吩-2-磺酰氯
L-环己基-甘氨酸	实施例 12 (324 M+H); 3.07 min 实施例 13 (370 M+H); 3.10 min	实施例 13 (370 M+H); 3.10 min
β-甲基-DL-苯丙氨酸	实施例 14 (346 M+H); 3.05 min 实施例 15 (392 M+H); 3.08 min	实施例 15 (392 M+H); 3.08 min
L-别-异亮氨酸	实施例 16 (298 M+H); 2.78 min 实施例 17 (344 M+H); 2.82 min	实施例 17 (344 M+H); 2.82 min

实施例 18

5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺 1, 1-二氧化物



A. 步骤 1

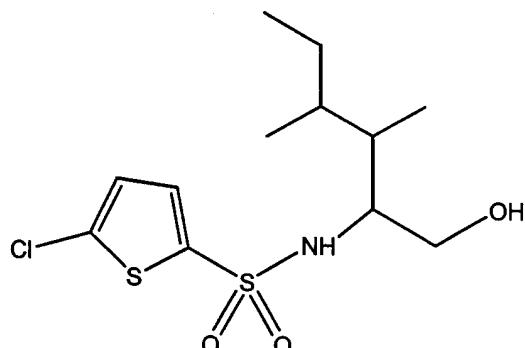
在(S)-异亮氨酸醇(58.6 mg, 0.5 mmol)的DCM(5 mL)溶液中加入三乙胺(210 μL, 1.5 mmol)和5-溴噻吩-2-磺酰氯(130.8 mg, 0.5 mmol)。将溶液搅拌8-16小时，然后浓缩。

B. 步骤 2

将步骤2的残余物(0.5 mmol)溶解于二氯甲烷(3 mL)并加入间-氯过苯甲酸(2.5 mmol)。将溶液搅拌8-16小时，除去溶剂并通过RP-HPLC纯化残余物以得到实施例18(4.3 mg)。LCMS₂数据：分子离子和保留时间，375.9 M+H⁺；3.37 min。

实施例 19

5-氯-N-[1-(羟甲基)-2, 3-二甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

在氰化钠(735.15 mg, 15 mmol)和碳酸铵(1.92 g, 20 mmol)的EtOH/H₂O溶液(1:1, 35 mL)中加入2, 3-二甲基戊醛(570.95 mg, 5 mmol)。将溶液在50℃加入20h，然后浓缩。

B. 步骤 2

将步骤 1 的残余物(5 mmol)溶解于 35mL 3N 的氢氧化钠溶液，并在 95°C 加热 22h。继续搅拌 8-16 小时，然后除去溶剂。

C. 步骤 3

在步骤 2 的残余物(2.5 mmol)的 THF(10 mL)溶液中加入氢化铝锂(1M 的 THF 溶液)(5 mL, 5 mmol)，并将溶液在 60°C 加热 4h。将溶液在 25°C 搅拌 8-16h。加入水(285 μL)、15%的氢氧化钠水溶液(285 μL)和水(665 μL)以结束反应，每次加入时剧烈搅拌。然后过滤并浓缩混合物。

D. 步骤 4

在步骤 3 的残余物(0.5 mmol)的 THF(5 mL)溶液中加入三乙胺(83.7 μL, 0.6 mmol)和 5-氯噻吩-2-磺酰氯(108.54 mg, 0.5 mmol)。将溶液搅拌 8-16 小时，除去溶剂并通过 RP-HPLC1 纯化残余物以得到实施例 19(46.1 mg)。

按照实施例 19 中列出的方法，用 2, 3 二甲基戊醛、2-甲基戊醛、2-乙基己醛、2, 4, 6-三甲基-3-环己烯-1-甲醛、1, 2, 3, 6-四氢-苯甲醛、环戊基甲醛制造了以下化合物(实施例 19 - 24, 表 5)。

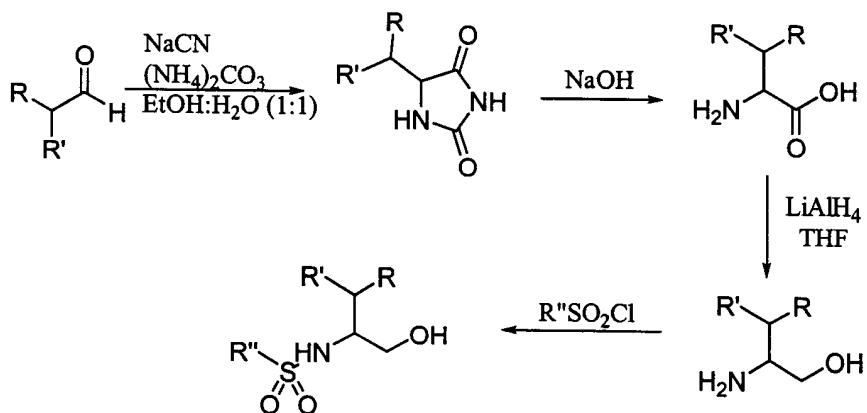


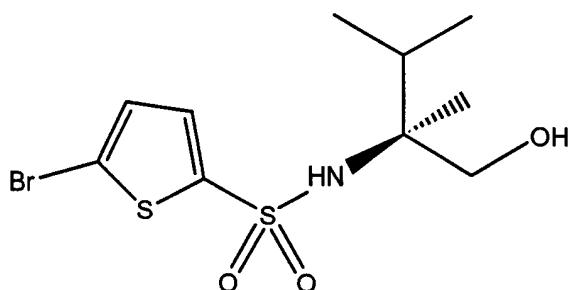
表 5 (LCMS₂ 数据: 分子离子和保留时间)

	R''SO ₂ Cl
醛	5-氯噻吩-2-磺酰氯
2, 3 二甲基戊醛	实施例 19 (326 M+H); 3.47 min
2-甲基戊醛	实施例 20 (312 M+H); 3.25 min
2-乙基己醛	实施例 21

	(340 M+H)； 3.74 min
2, 4, 6-三甲基-3-环己烯-1-甲醛	实施例 22 (364 M+H)； 3.76 min
1, 2, 3, 6-四氢苯甲醛	实施例 23 (322 M+H)； 3.11 min
环戊基甲醛	实施例 24 (310 M+H)； 3.07 min

实施例 25

5-溴-N-[*(1S)*-1-(羟甲基)-1, 2-二甲基丙基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

在(S)- α -甲基缬氨酸(131 mg, 1 mmol)的 THF 溶液(5 mL)中加入氢化铝锂(1M 的 THF 溶液)(2 mL, 2 mmol)，并将溶液在 60°C 加热 4h。将溶液在 25°C 搅拌 8-16h。加入水(114 μ L)、15%的氢氧化钠水溶液(114 μ L)和水(114 μ L)以结束反应，每次加入时剧烈搅拌。然后过滤并浓缩混合物。

B. 步骤 2

在步骤 1 残余物(0.5 mmol)的 THF 溶液(2 mL)中加入三乙胺(83.7 μ L, 0.6 mmol)和 5-溴噻吩-2-磺酰氯(130.8 mg, 0.5 mmol)。将溶液搅拌 8-16 小时，除去溶剂并通过 RP-HPLC1 纯化残余物以得到实施例 25(50.8 mg)。

按照实施例 25 中列出的方法，用 5-溴噻吩-2-磺酰氯和 5-氯噻吩-2-磺酰氯制备了以下化合物(实施例 25-26，表 6)。

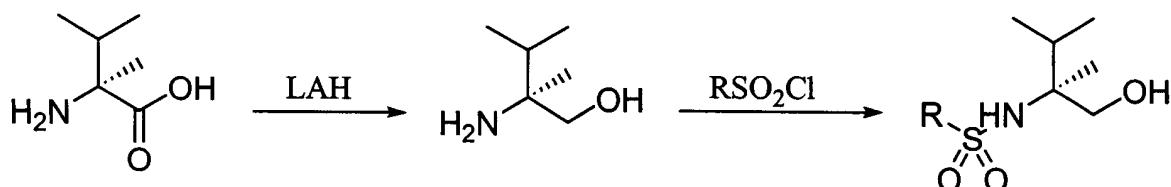
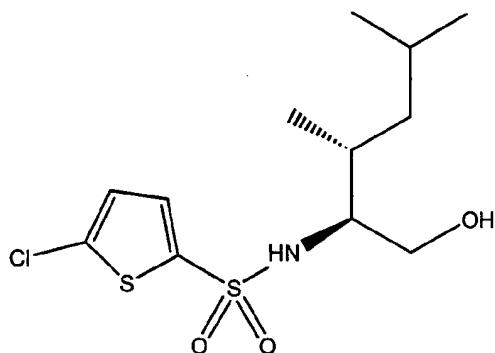


表 6 (LCMS₂ 数据:分子离子和保留时间)

RSO ₂ Cl	S- α -甲基-缬氨酸
5-溴噻吩-2-磺酰氯	实施例 25 (344 M+H)； 2.97 min
5-氯噻吩-2-磺酰氯	实施例 26 (298 M+H)； 2.92 min

实施例 27

5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2, 4-二甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

将 4-甲基-2-戊烯酸(7.6 mL, 40 mmol)的 THF 溶液(100 mL)冷却至-78°C。用针筒按照顺序加入三乙胺(5.85 mL, 42 mmol)和三甲基乙酰氯(新戊酰氯)(5.17 mL, 42 mmol)。用冰浴替代干冰浴，并将反应物在 0°C 搅拌 1h，然后将反应物冷却至-78°C。

在一个单独的烧瓶中将(R)-(+)-4-苄基-2-恶唑烷酮(7.0 g, 40 mmol)溶解于 THF(100 mL)并冷却至-78°C，然后通过针筒加入 n-丁基锂(1.6 M, 25 mL)。将混合物搅拌 20 分钟，然后通过除去隔膜加入反应混合物并迅速由一个烧瓶倒进另一个烧瓶(注意：由于混合物中悬浮的氯化三甲基铵，通过套管转移反应混合物会失败)。

将所得混合物在-78°C 搅拌 30min，然后在 25°C 加热 1-2h，然后用饱和的 NH₄Cl 水溶液(100 mL)终止反应。在旋转蒸发器中除去挥发性物质并用水(200 mL)和乙酸乙酯(2 x 200 mL)稀释含水浆液。通过无水 MgSO₄ 干燥合并的有机相，过滤并浓缩。产物可以从溶液中结晶出来且为高纯度的。如果需要纯化，可以用 20-30% 的乙酸乙酯的己烷溶液通过快速层析纯化粗产品。

B. 步骤 2

在冷却至-40°C 的溴化铜(I)/二甲基硫化物复合物(246 mg, 1.2 mmol)的 THF/DMS(2:1, 15 mL)溶液中加入甲基溴化镁(2.4 mL, 1M 的 THF 溶液, 2.4 mmol)。

将溶液搅拌 10 分钟并使其升温至 -15° C。将混合物冷却至 -40°C 并加入步骤 1 产物 (245 mg, 1 mmol) 的 THF 溶液 (6 mL)。将溶液在 25°C 搅拌 8-16h。将溶液再冷却至 -78°C 并加入 N-溴琥珀酰亚胺 (356 mg, 2 mmol) 的 THF 溶液 (2 mL)。使溶液升至 0°C 并在 0°C 振荡 3h。用 1:1 的饱和的碳酸铵溶液和 0.5 N 的硫酸氢钾 (5 mL) 终止反应。倒出有机相并浓缩。

C. 步骤 3

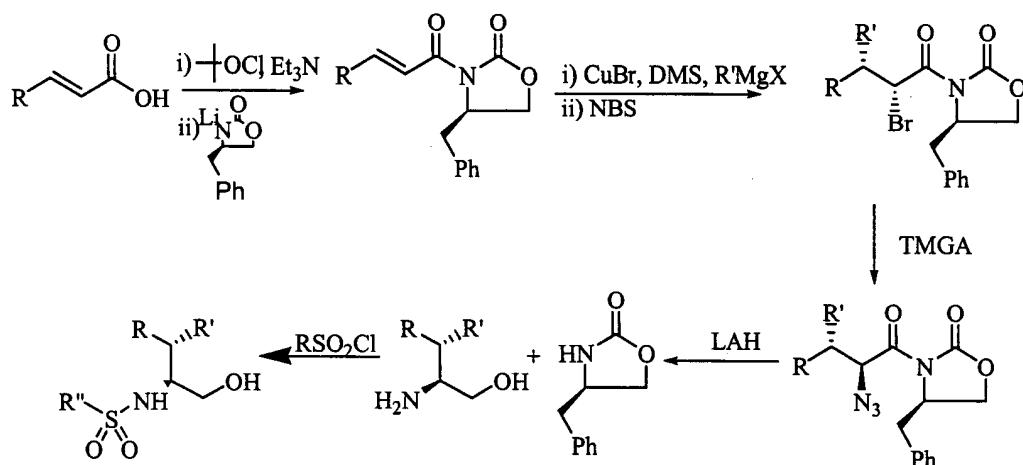
在溶解于乙腈 (5 mL) 的步骤 3 的产物中加入四甲基胍叠氮化物 (0.6 mL, 4 mmol)。将溶液搅拌 72-120h。将溶液浓缩至干，再溶解于 CH₂Cl₂ 并加入 1N 的 HCl (2 mL)。分离各层并通过用 CH₂Cl₂ (5 mL) 洗涤的硅胶垫过滤有机层，并浓缩。

D. 步骤 4

在 0°C 的步骤 3 产物 (131 mg, 1 mmol) 的 THF 溶液中 (5 mL) 加入氢化铝锂 (1M 的 THF 溶液) (2 mL, 2 mmol)，并将溶液在 25°C 搅拌 4h。加入水 (114 μL)、15% 的氢氧化钠水溶液 (114 μL) 和水 (114 μL) 以结束反应，每次加入时剧烈搅拌。然后过滤并浓缩混合物。

E. 步骤 5

在步骤 4 残余物 (0.5 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液中加入三乙胺 (83.7 μL, 0.6 mmol) 和 5-氯噻吩-2-磺酰氯 (108 mg, 0.5 mmol)。将溶液搅拌 8-16 小时，除去溶剂并按照实施例 1 的描述纯化残余物以得到 50.8 mg 产物。



R=甲基、乙基、正丙基、异丙基、己基、苯基

联苯基、3-吡啶基、2-呋喃基

R'MgX=甲基、乙基、异丁基、己基、苯基、4-MeOPh

按照实施例 27 中列出的方法，用 5-氯噻吩-2-磺酰氯和巴豆酸、2-戊烯酸、2-己烯酸、2-辛烯酸、肉桂酸、呋喃基丙烯酸、4-甲基-2-戊烯酸、以及 4-苯基肉

桂酸和甲基、乙基、异丁基、4-甲氧基苯基、己基和苯基溴化镁制备了以下化合物(实施例 27-55, 表 7)。

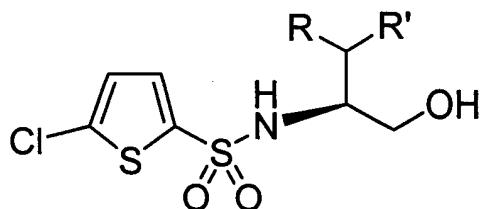
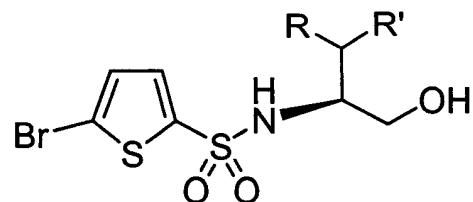


表 7 (LCMS₂ 数据: 分子离子和保留时间)

	R'MgX							
R	甲基	乙基	异丁基	4-甲氧基 苯基	己基	苯基	正丙基	
甲基			Ex. 27 (326 M+H); 3.50 min	Ex. 28 (376 M+H); 3.13 min	Ex. 29 (354 M+H); 4.05 min			
乙基		Ex. 30 (312 M+H); 3.18 min	Ex. 31 (340 M+H); 3.69 min	Ex. 32 (390 M+H); 3.32 min				
正丙基	Ex. 33 (312 M+H); 3.26 min	Ex. 34 (326 M+H); 3.49 min	Ex. 35 (354 M+H); 3.93 min	Ex. 36 (404 M+H); 3.66 min	Ex. 37 (382 M+H); 4.46 min	Ex. 38 (374 M+H); 3.744 min	Ex. 39 (340 M+H); 3.6 min	
戊基	Ex. 40 (340 M+H); 3.79 min	Ex. 41 (354 M+H); 4.00 min	Ex. 42 (382 M+H); 4.39 min	Ex. 43 (432 M+H); 4.11 min	Ex. 44 (410 M+H); 4.57 min	Ex. 45 (402 M+H); 4.185 min		
苯基	Ex. 46 (346 M+H); 3.27 min		Ex. 47 (388 M+H); 3.91 min					
2-呋喃 基	Ex. 48 (336 M+H); 3.00 min	Ex. 49 (350 M+H); 3.28 min	Ex. 50 (378 M+H); 3.69 min		Ex. 51 (406 M+H); 4.19 min			
异丙基					Ex. 52 (382 M+H); 4.47 min			
二苯基	Ex. 53 (422 M+H); 3.90 min	Ex. 54 (436 M+H); 4.14 min	Ex. 55 (464 M+H); 4.46 min					

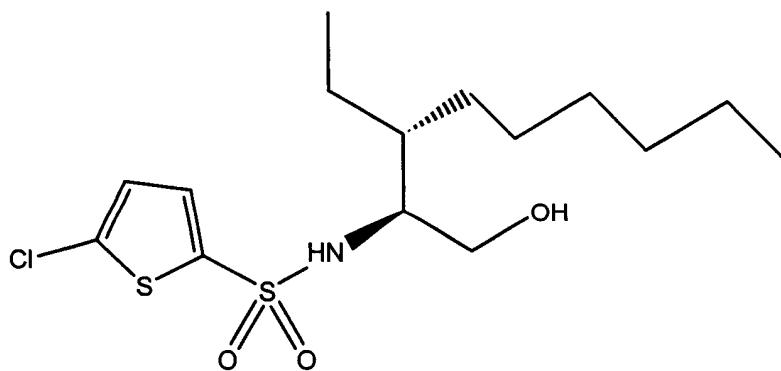
按照实施例 27 中列出的方法, 用 5-溴噻吩-2-磺酰氯和巴豆酸、2-戊烯酸、2-己烯酸、2-辛烯酸、肉桂酸、 β -(3-吡啶基)-丙烯酸、呋喃基丙烯酸、4-甲基-2-戊烯酸以及 4-苯基肉桂酸和甲基、乙基、异丁基、4-甲氧基苯基、己基和苯基溴化镁制备了以下化合物(实施例 56-76, 表 8)。

表 8 (LCMS₂ 数据: 分子离子和保留时间)

	$R'MgX$				
R	甲基	乙基	异丁基	4-甲氧基苯基	己基
甲基			Ex. 56 (372 M+H); 3.52 min		Ex. 57 (400 M+H); 4.07 min
乙基		Ex. 58 (358 M+H); 3.26 min	Ex. 59 (386 M+H); 3.71 min		
正丙基		Ex. 60 (372 M+H); 3.52 min	Ex. 61 (400 M+H); 3.95 min		
戊基		Ex. 62 (400 M+H); 4.02 min	Ex. 63 (428 M+H); 4.41 min	Ex. 64 (478 M+H); 4.12 min	Ex. 65 (456 M+H); 4.57 min
苯基	Ex. 66 (392 M+H); 3.31 min	Ex. 67 (405 M+H); 3.55 min	Ex. 68 (434 M+H); 3.93 min		
吡啶基			Ex. 69 (433 M+H); 2.67 min		
2-呋喃基	Ex. 70 (382 M+H); 3.04 min	Ex. 71 (395 M+H); 3.32 min	Ex. 72 (424 M+H); 3.71 min		Ex. 73 (452 M+H); 4.21 min
异丙基		Ex. 74 (372 M+H); 3.49 min	Ex. 75 (400 M+H); 3.96 min		
二苯基		Ex. 76 (482 M+H); 4.16 min			

实施例 77A

5-氯-N-[(1S, 2R)-2-乙基-1-(羟甲基)辛基]噻吩-2-磺酰胺



按照实施例 27(步骤 1 和 2)中列出的方法, 将 2-戊烯酸和 4R-4-苄基-2-𫫇唑烷酮偶联以制得 R-3-(2'-戊烯基)-4-苄基-2-𫫇唑烷酮。加入的己基溴化镁随后被 N-溴琥珀酰亚胺捕获。检查后, 在使用 5% 的含在己烷中的乙醚的硅胶上进行快速层析, 得到了大约 2:1 的(1R-2R)- : (1R-2S)-3-(2'-溴-3'乙基壬基)-4-苄基-2-𫫇唑烷酮的混合物。

用实施例 27(步骤 3-5)中的方法将各个异构体转变为相应的碘酰化的氨基醇。

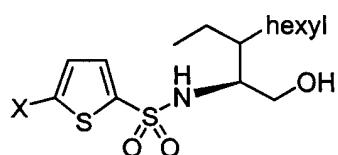
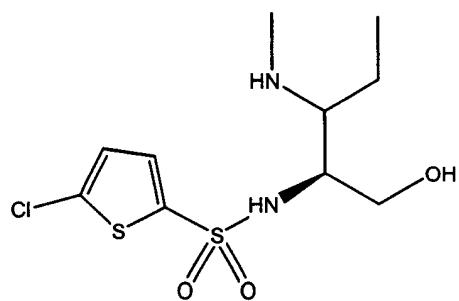


表 9 (LCMS₂ 数据: 分子离子和保留时间)

	5-氯噻吩-2-磺酰	5-溴噻吩-2-磺酰
1S-2R	实施例 77A (368 M+H) 4.24 min	实施例 78A (414 M+H) 4.26 min
1S-2S	实施例 77B (368 M+H) 4.24 min	实施例 78B (414 M+H) 4.26 min

实施例 79

5-氯-N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-(甲基氨基)丁基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1:

在 0°C 的 D-丝氨酸 (1.05 g, 10 mmol) 的 H₂O/THF (1:1, 100 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (2.17 g, 30 mmol) 和 5-氯噻吩-2-磺酰氯 (2.17 g, 10 mmol)。将溶液搅拌 2-3h，然后浓缩有机相，用 1N 的 HCl 酸化含水相并将其提取进乙酸乙酯并浓缩。

B. 步骤 2:

-78°C 下，在溶解于的 THF (25 mL) 的步骤 1 的残余物中加入乙基溴化镁 (7.5 mL, 7.5 mmol)。将混合物加热至 25°C，然后搅拌 48h。然后用 1N HCl 酸化，提取进乙酸乙酯并浓缩。

C. 步骤 3:

在溶解于 DMF (500 μL) 的步骤 2 的残余物 (0.1 mmol) 中加入 CH₂Cl₂ (1.5 mL)、乙酸 (12 μL, 0.2 mmol) 和甲基胺 (2M 的 THF 溶液) (100 μL, 0.2 mmol)。将反应混合物搅拌 5 分钟并加入三乙酸基硼氢化钠 (105.6 mg, 0.5 mmol)。将溶液搅拌 8-16h 并通过 RP-HPLC¹ 纯化以得到实施例 79 (6.8 mg)。

按照实施例 79 中列出的方法，用甲基、乙基或戊基溴化镁和甲胺 (2M 的 THF 溶液)、乙胺 (2M 的 THF 溶液)、乙醇胺、苄胺和环戊胺制造了以下化合物 (实施例 79-86，表 10)。

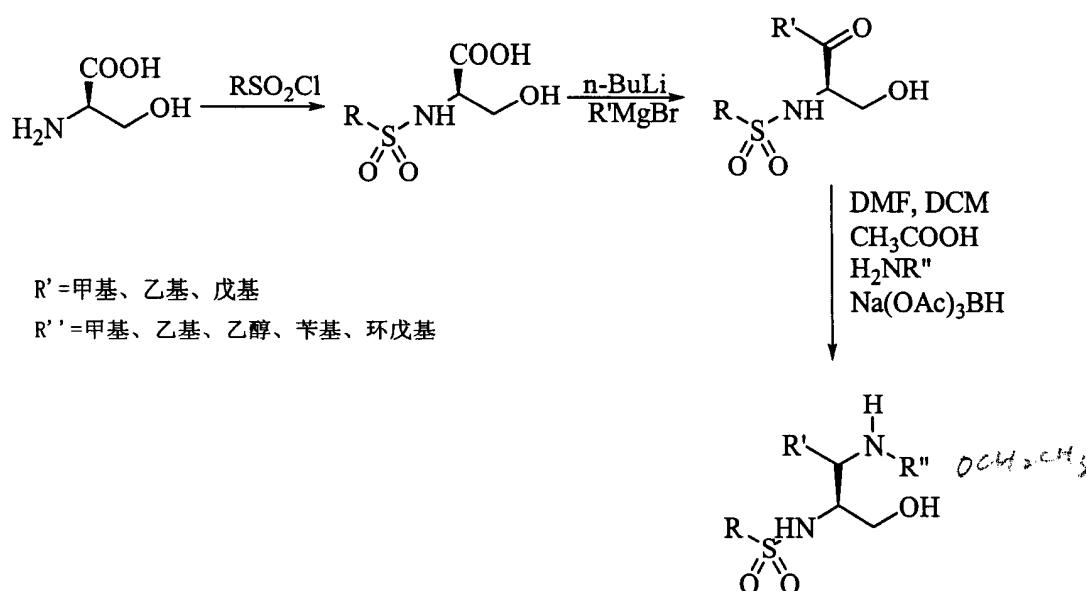


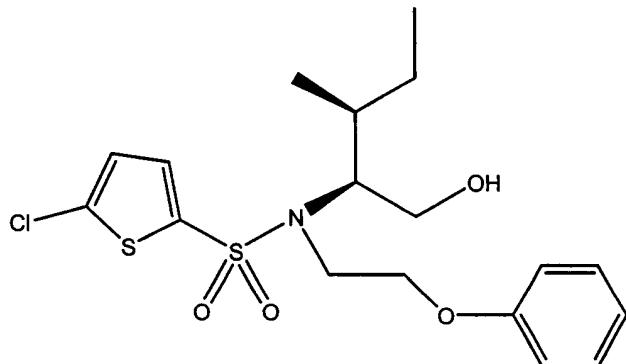
表 10 (LCMS₂ 数据: 分子离子和保留时间)

R'MgBr			
NHR''	甲基	乙基	戊基
甲胺		实施例 79 (313.0 M+H) ⁺	

		1.67 min	
乙胺	实施例 80 (313.0 M+H)； 1.53 min		
乙醇胺	实施例 81 (329.0 M+H)； 1.22 min	实施例 82 (343.0 M+H)； 1.73 min	实施例 83 (385.0 M+H)； 2.36 min
苄胺	实施例 84 (375.0 M+H)； 2.12 min	实施例 85 (389.0 M+H)； 2.25 min	
环戊胺	实施例 86 (353.0 M+H)； 1.99 min		

实施例 87

5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-N-(2-苯氧乙基)噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

在 L-异亮氨酸甲酯盐酸盐(1.82 g, 10 mmol)和 5-氯噻吩-2-磺酰氯(1.82 g, 10 mmol)的溶液中加入三乙胺(4.18 mL, 30 mmol)。在 60°C 将混合物搅拌过夜，然后过滤并浓缩。在使用 10% 的溶于己烷的乙酸乙酯的硅胶上通过快速层析纯化粗产品以得到 2.53g 5-氯噻吩-2-磺酰异亮氨酸甲酯。

B. 步骤 2

在溶于 DMF(1 mL)的 5-氯噻吩-2-磺酰异亮氨酸甲酯溶液(103 mg, 0.25 mmol)中加入 β -溴苯乙醚(55 mg, 0.5 mmol)和碳酸钾(103 mg, 0.75 mmol)。将反应物在 25°C 振荡过夜，然后浓缩。

C. 步骤 3

将步骤 2 的残余物溶于 5% 的溶于 THF(1 mL)的甲醇并加入硼氢化锂(11 mg, 0.5 mmol)。将反应物在 25°C 振荡 2 天，然后加入水(1mL)终止反应，并提取进乙

酸乙酯(3.5 mL)。将有机相蒸发并通过 RP-HPLC¹ 纯化得到实施例 87(48 mg)。

以下化合物(实施例 87-88, 表 11)是用β-溴苯乙醚和 3-氯苄基溴 并按照实施例 87 中列出的方法制造的。

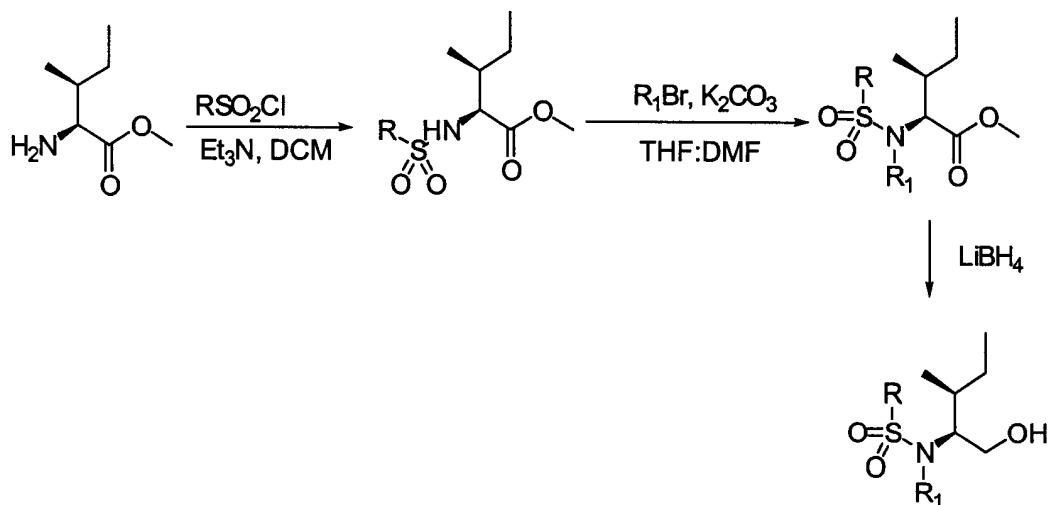
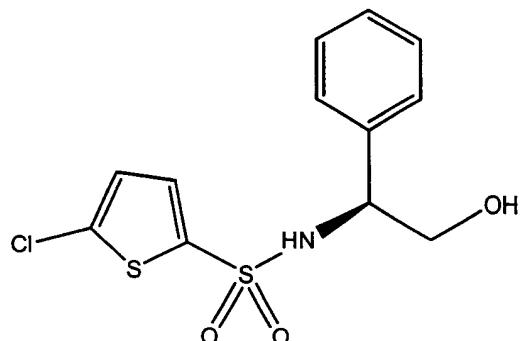


表 11 (LCMS₂ 数据:分子离子和保留时间)

	RSO ₂ Cl
R ₁ Br	5-氯噻吩-2-磺酰氯
β-溴苯乙醚	实施例 87 (418.0 M+H); 4.05 min
3-氯苄基溴	实施例 88 (422.0 M+H); 4.12 min

实施例 89

5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-苯基乙基]噻吩-2-磺酰胺



在溶于 CH₃CN(200 μL) 的(S)-(+) -2-苯基甘氨醇(6.8 mg, 0.05 mmol) 溶液中加入 Et₃N(105 μL, 1M 溶于 CH₃CN) 和 5-氯噻吩-2-磺酰氯(10.9 mg, 0.05 mmol) 作为 CH₃CN 溶液(200 μL)。将小瓶盖上并在 40°C 下振荡 8-12h。在真空下除去溶剂，并将残余物溶解于 1.6mL DMSO(0.03 M)。

按照实施例 89 中列出的方法，用 5-氯噻吩-2-磺酰氯和 5-溴噻吩-2-磺酰氯和 (S)-(+)-2-苯基甘氨醇、L-亮氨醇、DL-2-氨基-1-己醇、2-氨基-2-甲基-1-丙醇、2-氨基-2-乙基-1,3-丙二醇、环亮氨醇、(S)-环己基丙氨醇、L-苯基丙氨醇、L-甲硫氨醇、DL-2-氨基-1-戊醇、L-叔-亮氨醇、氯霉素、(S)-(+)-2-氨基-1-丁醇，(S)-苄基-L-半胱氨醇、苄基-L-苏氨醇、4-甲基苄基-H-半胱氨醇、苄基-H-酪氨醇和 L-苏氨醇制造了以下化合物(实施例 89-117，表 12)

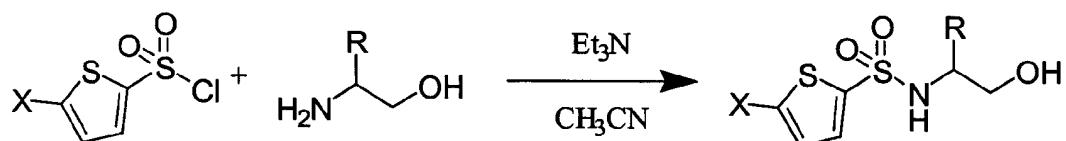


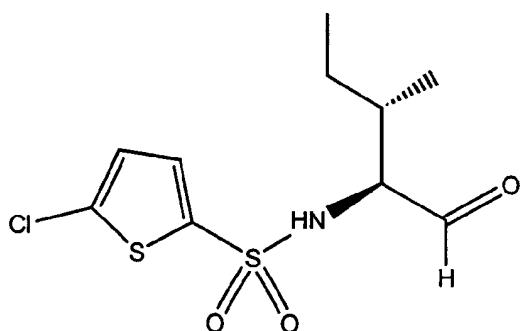
表 12(LCMS 数据：分子离子和保留时间)

胺	X = Cl	X = Br
(S)-(+)-2-苯基甘氨醇	实施例 89 (316.46 M-H)， 0.95 min	实施例 104 (361.31 M-H)； 0.98 min
L-亮氨醇	实施例 90 (296.48 M-H)， 1.01 min	实施例 105 (342.41 M-H)； 1.02 min
DL-2-氨基-1-己醇	实施例 91 (296.49 M-H)， 1.02 min	实施例 106 (342.39 M-H)； 1.04 min
2-氨基-2-甲基-1-丙醇	实施例 92 (268.45 M-H)， 0.81 min	实施例 107 (314.38 M-H)； 0.83 min
2-氨基-2-乙基-1,3-丙二醇	实施例 93 (298.46 M-H)， 0.69 min	实施例 108 (344.37 M-H)； 0.69 min
环亮氨醇	实施例 94 (295.02 M-H)， 0.92 min	实施例 109 (340.4 M-H)； 0.93 min
(S)-环己基丙氨醇	实施例 95 (336.31 M-H)， 1.19 min	实施例 110 (382.41 M-H)； 1.2 min
L-苯基丙氨醇	实施例 96 (330.50 M-H)， 1.03 min	
L-甲硫氨醇		实施例 111 (360.33 M-H)； 0.9 min
DL-2-氨基-1-戊醇	实施例 97 (282.68 M-H)， 0.92 min	(实施例 112 327.07 M-H)； 0.94 min
L-叔-亮氨醇	实施例 98 (296.50 M-H)， 1.22 min	实施例 113 (341.44 M-H)； 1.01 min
氯霉素	实施例 99 (391.44 M-H)， 0.89 min	
(S)-(+)-2-氨基-1-丁醇	实施例 100	

	(268.45 M-H), 0.61 min	
S-苄基-L-半胱氨醇	实施例 101 (377.77 M-H), 1.13 min	实施例 114 (422.35 M-H); 1.15 min
苄基-L-苏氨酸	实施例 102 (374.49 M-H), 1.21 min	
4-甲基苄基-H-半胱氨醇		实施例 115 (436.31 M-H); 1.01 min
苄基-H-酪氨酸		实施例 116 (480.43 M-H); 1.15 min
L-苏氨酸	实施例 103 284.10 (M-H), 0.58 min	实施例 117 329.99 (M-H), 0.68 min

实施例 118

5-氯-N-[S, S]-1-甲酰基 2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

在溶于 CH₃CN(100 mL) 的 5-氯噻吩-2-磺酰氯(11 g, 50.7 mmol) 溶液和(S)-异亮氨酸(6.2 g, 53 mmol) 中加入 Et₃N(11 mL, 109 mmol)。在 50°C 加入反应混合物并搅拌 24h。除去溶剂并将油状物溶解于 EtOAc(100 mL)。用水(2 x 100 mL)、盐水(1 x 100 mL)洗涤溶液并通过 Na₂SO₄ 上干燥。除去溶剂以得到 13.85g(88%) 所需的磺酰胺。

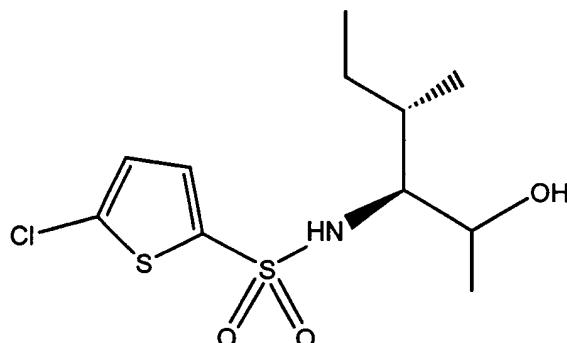
B. 步骤 2

将分子筛(15 g, 4 Å)在无水 CH₂Cl₂(175 mL)中搅拌 10 min。然后加入吡啶-碘氯铬酸盐(8.6 g, 39.9 mmol)和硅胶(9g)的混合物，并再将混合物搅拌 10min。在悬液中加入溶于 CH₂Cl₂(15 mL)的 5-氯噻吩-2-磺酰异亮氨酸(4g, 13.4 mmol)，并将所得浆液搅拌 2h。过滤反应混合物并除去溶剂。将残余物用于 BiotageTM，用 20% EtOAc/己烷洗脱以得到 3.22 g(81%) 醛(LCMS = 294.21 (M-H), rt = 1.10

min)。

实施例 119

5-氯-N-[*(S, S)*-1-(1-羟乙基 2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺



在溶于 THF (400 μL) 的实施例 118 的醛溶液 (23.7 mg, 0.08 mmol) 中加入甲基溴化镁 (400 μL, 1.0 M, 溶于 THF, 5 eq)。盖上瓶子并在 50°C 振荡 12h。用饱和的 NH₄Cl 水溶液 (1.5 mL) 和 EtOAc (1 mL) 终止反应。将有机层转移到已称重的瓶中并用 EtOAc (1 mL) 提取含水层。将合并的有机物浓缩 (Savant, 中热) 并将得到的非对映体的混合物溶于 DMSO 以使最终浓度为 30 mM。

按照实施例 119 中列出的方法，用 5-氯噻吩-2-磺酰异亮氨醇 (实施例 118) 和 5-溴噻吩-2-磺酰异亮氨醇 (按实施例 118 制备) 甲基溴化镁、环戊基溴化镁、己基溴化镁、戊基溴化镁、丁基溴化镁、异丙基溴化镁、邻-甲苯基溴化镁、叔-丁基溴化镁、异丁基溴化镁、乙烯基溴化镁、烯丙基溴化镁、乙基溴化镁、4-氟苯基溴化镁、4-氯苯基溴化镁、2-甲基-1-丙烯基溴化镁、异丙烯基溴化镁、4-甲氧基溴化镁、1-甲基-1-丙烯基溴化镁、2-[2-(1, 3-二噁烷基)]乙基溴化镁、3-丁烯基溴化镁、1-丙炔基溴化镁、4-硫代苯甲醚溴化镁和 4-*N*, *N*-二甲基苯胺溴化镁制备了以下化合物 (实施例 119-154, 表 13)。

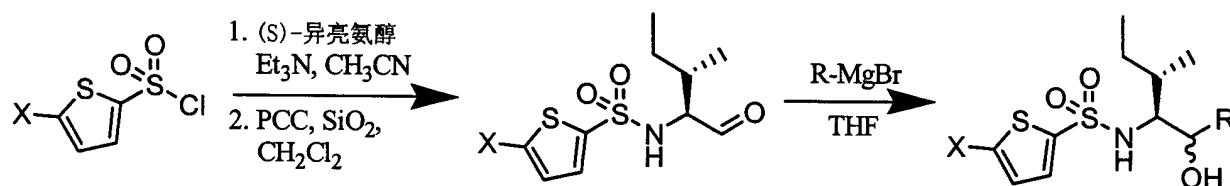


表 13 (LCMS 数据: 分子离子和保留时间)

R-MgBr	5-氯噻吩	噻吩
甲基溴化镁	Ex. 119 310.09 (M-H), 1.06 min	

	310.10 (M-H), 1.12 min	
环戊基溴化镁	Ex. 120 364.13 (M-H), 1.41 min	Ex. 140 330.19 (M-H), 1.26 min
己基溴化镁	Ex. 121 380.16 (M-H), 1.50 min 380.17 (M-H), 1.54 min	Ex. 141 346.24 (M-H), 1.38 min 346.24 (M-H), 1.42 min
戊基溴化镁	Ex. 122 366.15 (M-H), 1.42 min 366.16 (M-H), 1.47 min	Ex. 142 332.19 (M-H), 1.30 min 332.19 (M-H), 1.35 min
丁基溴化镁	Ex. 123 352.15 (M-H), 1.34 min 352.13 (M-H), 1.40 min	Ex. 143 318.18 (M-H), 1.26 min
异丙基溴化镁	Ex. 124 338.11 (M-H), 1.31 min	
σ -甲苯基溴化镁		Ex. 144 352.16 (M-H), 1.24 min
叔-丁基溴化镁	Ex. 125 352.14 (M-H), 1.41 min	Ex. 145 318.2 (M-H), 1.28 min
异丁基溴化镁	Ex. 126 352.14 (M-H), 1.33 min 352.13 (M-H), 1.38 min	
乙烯基溴化镁	Ex. 127 322.09 (M-H), 1.14 min 322.10 (M-H), 1.19 min	Ex. 146 288.15 (M-H), 0.98 min 288.15 (M-H), 1.02 min
烯丙基溴化镁	Ex. 128 336.11 (M-H), 1.22 min 336.12 (M-H), 1.27 min	Ex. 147 302.17 (M-H), 1.06 min 302.17 (M-H), 1.11 min
乙基溴化镁	Ex. 129 324.10 (M-H), 1.18 min 324.11 (M-H), 1.22 min	Ex. 148 290.18 (M-H), 1.01 min 290.17 (M-H), 1.06 min

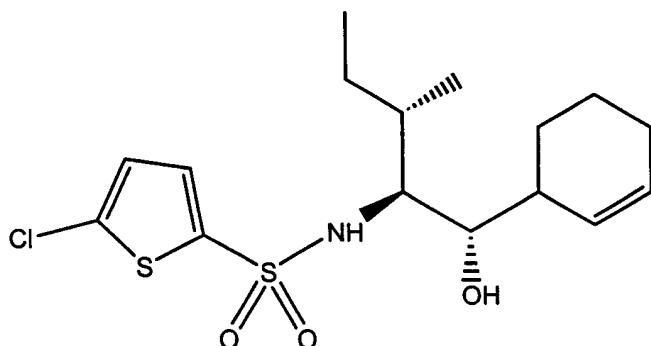
表 13(续表)

R-MgBr	5-氯噻吩	噻吩
4-氯苯基溴化镁	Ex. 131 406.06 (M-H), 1.36 min 406.06 (M-H), 1.41 min	
2-甲基-1-丙烯基溴化镁	Ex. 132 350.13 (M-H), 1.25 min 350.10 (M-H), 1.31 min	
异丙烯基溴化镁	Ex. 133 336.11 (M-H), 1.25 min	

	336.10 (M-H), 1.28 min	
4-甲氧基溴化镁	Ex. 134 402.13 (M-H), 1.25 min 402.12 (M-H), 1.31 min	Ex. 149 368.16 (M-H), 1.14 min 368.16 (M-H), 1.16 min
1-甲基-1-丙烯基溴化镁	Ex. 135 350.13 (M-H), 1.27 min 350.12 (M-H), 1.35 min	
2-[2-(1, 3-二噁烷基)]乙基溴化镁	Ex. 136 410.15 (M-H), 1.15 min	Ex. 150 376.19 (M-H), 0.98 min
3-丁烯基溴化镁	Ex. 137 350.11 (M-H), 1.30 min 350.12 (M-H), 1.33 min	Ex. 151 316.17 (M-H), 1.15 min 316.17 (M-H), 1.18 min
1-丙炔基溴化镁		Ex. 152 300.17 (M-H), 1.20 min (M-H), min
4-硫代苯甲醚溴化镁	Ex. 138 418.11 (M-H), 1.35 min 418.11 (M-H), 1.39 min	Ex. 153 384.13 (M-H), 1.26 min (M-H), min
4-N, N-二甲基苯胺溴化镁	Ex. 139 415.15 (M-H), 0.89 min 415.17 (M-H), 0.93 min	Ex. 154 381.21 (M-H), 0.68 min 381.21 (M-H), 0.71 min

实施例 155

5-氯-N-{(S, S)-1-[(S)-环己-2-烯-1-基(羟基)甲基]-2-甲基丁基}噻吩-2-磺酰胺



在两个含有悬浮于 THF (3 mL) 的镁屑 (60 mg, 2.5 mmol) 的微量瓶中加入 2-溴环己烯 (288 μL, 2.5 mmol)，然后加入 5-氯噻吩-2-磺酰异亮氨醇 (1 mL 1M 的 THF 溶液, 1 mmol, 实施例 118)。盖上瓶子并在 50°C 振荡 18h。将瓶子冷却并加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (1 mL)。将瓶子涡旋振荡并将有机层转移到已称重的瓶中并用 EtOAc (1 mL) 提取含水层。在真空下浓缩合并的有机物并用以下条件对残余物进行半制备 RP-HPLC。

半制备 RP-HPLC 条件。

柱子: Spring Axial 加压柱; Kromasil C18 粒径 $10\mu\text{m}$; $50 \times 150 \text{ mm}$

溶剂 A: 水 (0.1% TFA)

溶剂 B: 乙腈

溶剂梯度: 24 分钟内 15–95%, 整个循环 35 min

流速: 60 ml/min

基于 UV(或 ELSD) 吸收收集产物峰。

按照实施例 155 中列出的方法用 2-溴环己烯、巴豆基溴、1-溴-2-戊烯、3-溴-2-甲基丙烯和肉桂基溴制备了以下化合物(实施例 155–161, 表 14)。

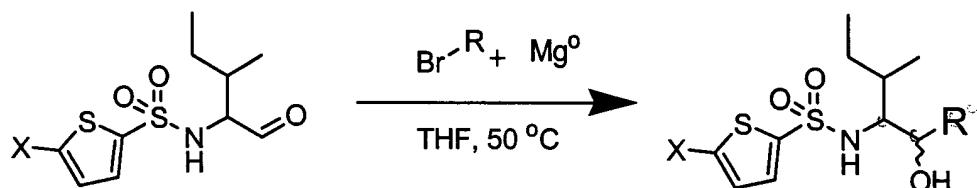
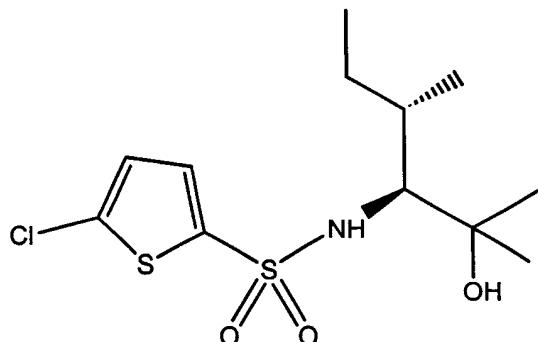


表 14 (LCMS 数据: 分子离子和保留时间)

烷基溴	
2-溴环己烯	实施例 155 376.70 ($\text{M}-\text{H}$) , 1.27 min
巴豆基溴	实施例 156 350.50 ($\text{M}-\text{H}$) , 1.22 min
巴豆基溴	实施例 157 350.70 ($\text{M}-\text{H}$) , 1.25 min
1-溴-2-戊烯	实施例 158 364.60 ($\text{M}-\text{H}$) , 1.35 min
3-溴-2-甲基丙烯	实施例 159 350.60 ($\text{M}-\text{H}$) , 1.20 min
3-溴-2-甲基丙烯	实施例 160 350.60 ($\text{M}-\text{H}$) , 1.24 min
肉桂基溴	实施例 161 412.60 ($\text{M}-\text{H}$) , 1.34 min

实施例 162

5-氯-N-[*(S, S)*-1-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

在溶于 CH₃CN(20 mL) 的 5-氯噻吩-2-磺酰氯 (1.09 g, 5 mmol) 溶液中加入 (L)-异亮氨酸甲酯盐酸盐 (908.5 mg, 5 mmol) 作为 CH₃CN(10 mL) 和 Et₃N(1 mL, 7.2 mmol) 的溶液。将反应混合物在 50°C 加热并振荡 3 天。除去溶剂并将油相溶于 EtOAc(10 mL)。用水 (5 mL)、饱和的 NH₄OH(5 mL) 和盐水 (5 mL) 洗涤溶液并在 MgSO₄ 上干燥。除去溶剂以得到 1.44 g(88%) 所需的磺酰胺。

B. 步骤 2

在溶于 THF(500 μL) 的步骤 1 的酯溶液 (40.7 mg, 0.125 mmol) 中加入甲基溴化镁 (333 μL, 3.0 M 溶于 THF, 8 eq)。盖上瓶子并在 50°C 振荡 12h。用饱和的 NH₄Cl 水溶液 (1.5 mL) 和 EtOAc(1 mL) 终止反应。将有机层转移到已称重的瓶中并用 EtOAc(1 mL) 提取含水层。将合并的有机物浓缩 (Savant, 中热) 并将得到的非对映体的混合物溶于 DMSO 以使最终浓度为 30 mM。

按照实施例 162 中列出的方法用 5-氯噻吩-2-磺酰异亮氨酸甲酯和 5-溴噻吩-2-磺酰异亮氨酸甲酯 (来自步骤 2) 和甲基溴化镁、戊基溴化镁、苯基溴化镁、烯丙基溴化镁、乙基溴化镁、4-氯苯基溴化镁、异丙烯基溴化镁、4-甲氧基溴化镁、1-甲基-1-丙烯基溴化镁、3-丁烯基溴化镁、1-丙炔基溴化镁、1-萘基溴化镁制备了以下化合物 (实施例 162-176, 表 15)。

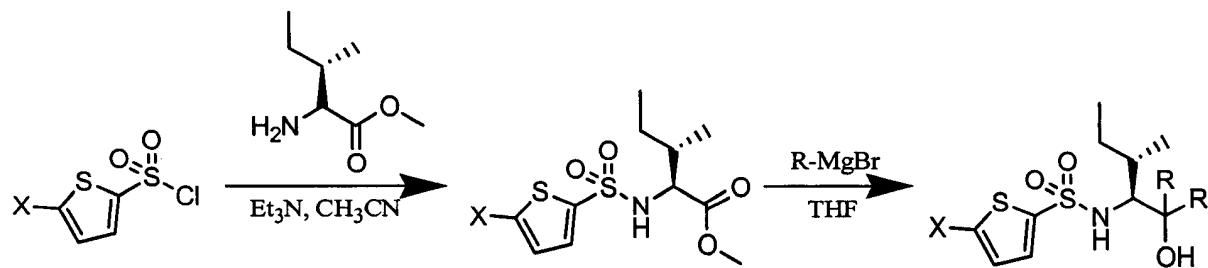
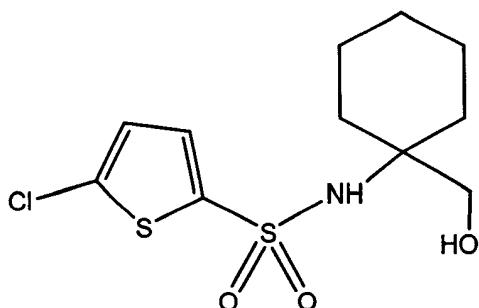


表 15 (LCMS 数据: 分子离子和保留时间)

R-MgBr	X = Cl	X = Br
甲基溴化镁	实施例 162 324.58 (M-H), 1.19 min	
戊基溴化镁	实施例 163 436.69 (M-H), 1.79 min	
苯基溴化镁	实施例 164 448.60 (M-H), 1.50 min	
烯丙基溴化镁	实施例 165 376.58 (M-H), 1.44 min	
乙基溴化镁	实施例 166 352.63 (M-H), 1.39 min	实施例 173 395.49 (M-H), 1.45 min
4-氯苯基溴化镁	实施例 167 516.49 (M-H), 1.62 min	
异丙烯基溴化镁	实施例 168 376.60 (M-H), 1.51 min	实施例 174 421.29 (M-H), 1.39 min
4-甲氧基溴化镁	实施例 169 508.59 (M-H), 1.45 min	
1-甲基-1-丙烯基溴化镁	实施例 170 404.61 (M-H), 1.65 min	实施例 175 447.46 (M-H), 1.52 min
3-丁烯基溴化镁	实施例 171 404.64 (M-H), 1.54 min	实施例 176 447.25 (M-H), 1.26 min
1-萘基溴化镁	实施例 172 548.56 (M-H), 1.64 min	

实施例 177

5-氯-N-[1-(羟甲基)环己基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

0°C下。在 1-氨基-1-环己烷羧酸(5 g, 35 mmol)和 THF(100 mL)的悬液中加入硼烷二甲基硫化物(50 mL, 2M 溶于 THF)。用冷浴终止反应并在 25°C 将反应物搅拌过夜。加入 NaOH(3M, 100 mL)并将混合物搅拌 4h。用 K_2CO_3 使反应混合物饱和并用 Et_2O (2×100 mL)提取。用盐水(100 mL)洗涤合并的有机物并在 $MgSO_4$ 上干燥以得到 4.35g(96%)所需的氨基醇。

B. 步骤 2

按实施例 89 将氨基醇磺酰化。

按照实施例 177 中列出的方法，用 1-氨基-1-环己烷羧酸、2-氨基-2-降莰烷羧酸、D, L-1-氨基二氢化茚-1-羧酸和 2-氨基二氢化茚-2-羧酸盐酸盐的氨基醇和 5-氯噻吩-2-磺酰氯和 5-溴噻吩-2-磺酰氯制备了以下化合物(实施例 177-183, 表 16)。

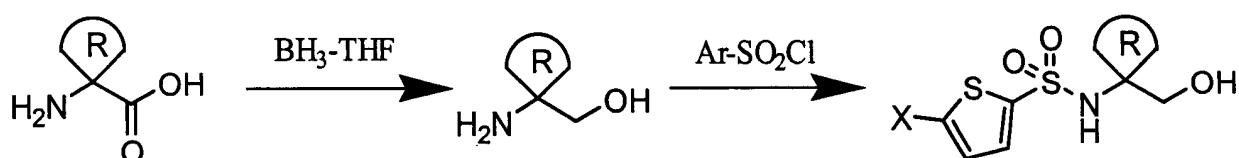


表 16(LCMS 数据: 分子离子和保留时间)

氨基酸	X = Cl	X = Br
1-氨基-1-环己烷羧酸	实施例 177 308.14(M-H), 1.00 min	实施例 181 353.99(M-H), 1.02 min
2-氨基-2-降莰烷羧酸	实施例 178 320.13(M-H), 1.04 min	实施例 182 366.03(M-H), 1.06 min
D, L-1-氨基二氢化茚-1-羧酸	实施例 179 342.12(M-H), 1.09 min	

2-氨基二氢化茚-2-羧酸 HCl	实施例 180 342.12(M-H), 1.07 min	实施例 183 388.01(M-H), 1.08 min
----------------------	----------------------------------	----------------------------------

用实施例 119 中列出的方法, 用 5-氯噻吩-2-磺酰异亮氨酸和 5-溴噻吩-2-磺酰异亮氨酸与甲基溴化镁、正丙基氯化镁和烯丙基溴化镁制备了用以下化合物(实施例 184-195, 表 17)。按照实施例 155 中列出的条件通过半制备 RP-HPLC 分离所得非对映体的混合物。

表 17(LCMS Data³: 分子离子和保留时间)

R-MgX	X = Cl	X = Br
甲基溴化镁	实施例 184 310.41(M-H), 0.87 min	实施例 190 356.20(M-H), 0.95 min
	实施例 185 310.44(M-H), 0.93 min	实施例 191 356.15(M-H), 1.02 min
正丙基氯化镁	实施例 186 338.47(M-H), 1.06 min	实施例 192 384.17(M-H), 1.13 min
	实施例 187 338.45(M-H), 1.12 min	实施例 193 384.24(M-H), 1.18 min
烯丙基溴化镁	实施例 188 336.10(M-H), 1.2 min	实施例 194 382.00(M-H), 1.2 min
	实施例 189 336.10(M-H), 1.24 min	实施例 195 382.00(M-H), 1.25 min

按以下方法制备纯的合成的实施例 189 的非对映体。

A. 步骤 1

在-78°C 的 BOC-保护的异亮氨酸(13.17 g, 48 mmol)的 Weinreb 酰胺溶液(参见: F. Roux 等, *Tetrahedron*, 1994, 50(18), 5345-5360)中加入烯丙基溴化镁(90 mL, 1M, 溶于 THF)。用冷浴终止反应并将反应物在 25°C 下搅拌过夜。加入冷的 HCl 水溶液(150 mL, 1M)终止反应。搅拌 30 min 后, 分离各层并用乙酸乙酯(3 x 75 mL)提取含水层。在 MgSO₄ 上干燥合并的有机物, 除去溶剂以得到 8.41 g (69 %) 所需的酮。

B. 步骤 2

在溶于 MeOH(200 mL)的步骤 1 的酮溶液中加入固体 NaBH₄ (1.5 g, 39.6 mmol)。将反应物在 25°C 搅拌 5h, 随后在真空下除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(100 mL)并用水洗涤(2 x 50 mL)。将粗制品用于 BiotageTM, 用 5-15 % EtOAc/己烷洗

脱以得到 4.12 g (49 %) 所需的醇。

C. 步骤 3

将步骤 2 的醇溶液 (4.12 g, 16 mmol)、CH₂Cl₂ (75 mL) 和 TFA (15 mL) 在 25°C 搅拌 15min。用 NaOH 溶液 (15 mL, 1M) 终止反应，然后用 NaOH 颗粒碱化至 pH 12。用 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) 提取所得溶液，并用水 (25 mL)、盐水 (25 mL) 洗涤合并的有机物，在 MgSO₄ 上干燥以得到 2.44 g (97 %) 所需的氨基醇，无需进一步纯化即可将其用于步骤 4。

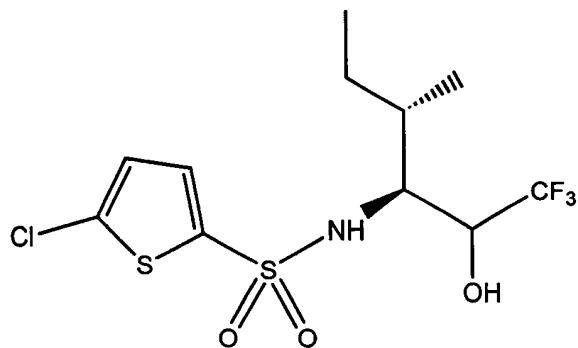
D. 步骤 4

按实施例 89 将此氨基醇磺酰化。用下述方法获得纯的合成的实施例 193 的非对映体：

在溶于纯 EtOH (50 mL) 的 BOC-氨基高烯丙基醇溶液 (1.1 g, 4.27 mmol，见实施例 188 的步骤 1-2) 中加入 Pd/C (110 mg)。将烧瓶至于氢气下 (气球) 并在 25°C 搅拌。完全反应后 (2h)，通过 Celite 垫子过滤混合物并除去溶剂以得到 1.16 g (定量) 丙基类似物。BOC 基团被除去，同时按照实施例 189 中列出的方法将胺磺酰化。

实施例 196

5-氯-N-[(S, S)-2-甲基-1-(2, 2, 2-三氟-1-羟乙基)丁基]噻吩-2-磺酰胺



在 0°C 的溶于 THF (5 mL) 的 5-氯噻吩-2-磺酰异亮氨醇 (770 mg, 2.6 mmol，参见实施例 118, 步骤 1 和 2) 溶液中加入 TMS-CF₃ (5 mL, 0.5M 溶于 THF)。用 TBAF (250 μL, 1M in THF) 处理所得混合物。除去冷浴并在 25°C 将反应物搅拌过夜。用 HCl (25 mL, 2M) 终止反应并用乙酸乙酯 (3 x 15 mL) 提取所得溶液。用水 (25 mL) 和盐水 (25 mL) 洗涤合并的有机提取物，然后在 MgSO₄ 上干燥。对残余物进行 RP-HPLC (见实施例 155 以了解过程) 以得到 74 mg 所需产品 (*m/z* = 364.0 (M-H), *rt* = 1.23 min)。

分别按照实施例 177 (步骤 1&2)、118 (步骤 2) 和 119 中列出的方法，用 1-氨基-1-环己烷羧酸和 5-氯噻吩-2-磺酰氯与烯丙基溴化镁和 2-甲基烯丙基氯化镁合

成了以下化合物(实施例 197–198, 表 18)。

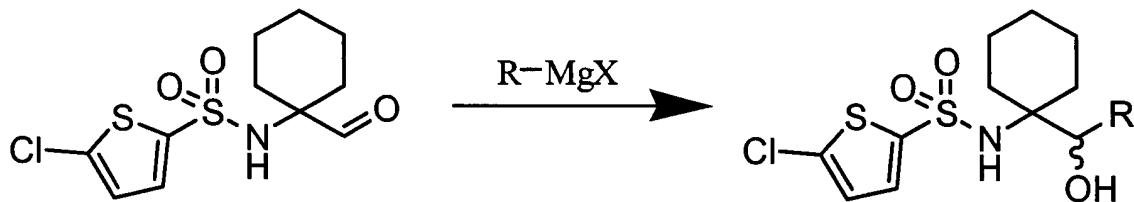
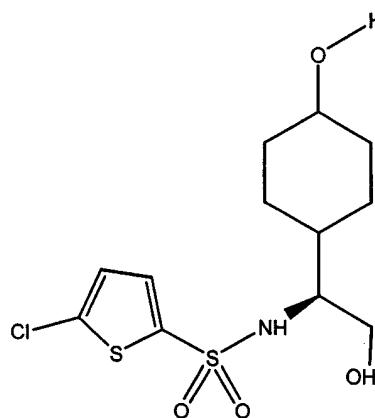


表 18(LCMS 数据: 分子离子和保留时间)

R-MgX	
烯丙基溴化镁	实施例 197 348.10(M-H), 1.18 min
2-甲基烯丙基氯化镁	实施例 198 364.10(M-H), 1.26 min

实施例 199A

5-氯-N-[*(S*)-2-羟基-1-(4-羟基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

在溶于 NaOH(20 mL, 3M) 的 4-羟基-L-苯基甘氨酸(10 g, 60 mmole) 溶液中加入水(380 mL)和拉尼镍(30 g)。在氢高压反应器中于 60–80°C、约 3atm 下，将反应混合物氢化 36h。通过 Celite 过滤反应混合物并将体积减至约 80–100 mL，并加入二噁烷(100 mL)。将所得混合物冷却至 0°C 并用 Et₃N(10 mL) 和 5-氯噻吩-2-磺酰氯(16 g, 72 mmoles) 处理。使反应物升至 25°C 并搅拌过夜。除去二噁烷和 Et₃N 并用 1N 的 HCl 水溶液稀释保留的水溶液。收集所得沉淀，用水和乙醚洗涤以得到白色固体状的所需产物(12g, 50%, 两个步骤)(ELSD 测得 100% 纯, m/z=

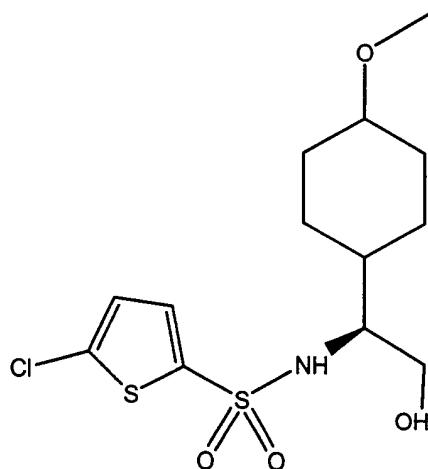
352 (M-1)。

B. 步骤 2

0℃下，在溶于无水 THF 的 (S)-N-(5-Cl-噻吩-2-磺酰)-4-羟基环己基甘氨酸 (12 g, 33.99 mmol, 步骤 1) 悬液中逐滴加入硼烷-THF (110 mL, 1 M, 溶于 THF, 110 mmoles)。将所得混合物在 25℃ 下搅拌一周。用 0℃ 的 HCl (75 mL, 1M) 终止反应并在 25℃ 搅拌 1h。除去 THF 并收集沉淀，用水(含有少量乙醚)洗涤，并干燥以得到白色固体状的所需产品 (9 g, 78%) (ELSD 测得 100% 纯, m/z= 338.5 (M-1), HPLC 保留时间 $t_3=0.64 \text{ min}$)。

实施例 199

5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-甲氧基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

将溶于无水苯 (120 mL) 实施例 199A 的 5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-羟基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺 (6.4 g, 18.83 mmol)、2,2-二甲氧基丙烷 (7 mL, 5.65 mmol) 和 TsOH·H₂O (72 mg, 0.38 mmol) 的混合物回流。1 小时后，苯在大气压下缓慢蒸馏，最终体积为 10 mL。加入新鲜的苯 (100 mL) 和 2,2-二甲氧基丙烷 (5 mL) 并重复上述操作。将残余物分散在乙醚和饱和 NaHCO₃ 之间。用乙醚 (3 x 100 mL) 提取含水层，合并提取物并在 MgSO₄ 上干燥。以 1:5 EtOAc/CH₂Cl₂ 的作为洗脱液，通过柱层析纯化粗产品以得到 N, O-丙酮化合物 (5.77 g, 81%) (100%, m/z=380 (M+1))。

B. 步骤 2

在 0℃ 的溶于 THF (7 mL) 和 DMF (2 mL) 的 (S)-2-(5-Cl-噻吩-2-氨基磺酰)-2-(4-羟基环己基)-N, O-丙酮化合物 (379 mg, 1 mmol) 溶液中加入 NaH (80 mg, 2 mmol)。

将所得反应物在 0°C 搅拌 10min，然后加入碘甲烷(311 μL, 5 mmol)。使反应物回复 25°C 并搅拌 18h。除去溶剂并加入乙酸(80%, 15 mL)。将混合物在 25°C 下搅拌一周。在真空中除去乙酸后，用 MeOH/CH₂Cl₂(3:10)洗脱，对残余物进行柱层析以得到 303 mg(86 %)所需产品。

按照实施例 199 中列出的方法，用 (S)-2-(5-Cl-噻吩氨磺酰)-2-(4-羟基环己基)-N, O-丙酮化合物(来自实施例 199，步骤 1)和碘甲烷、1-溴丙烷、烯丙基溴、苄基溴、2-吡啶甲基氯盐酸盐和 3-吡啶甲基氯盐酸盐制备了以下化合物(实施例 199-202B，表 19)。

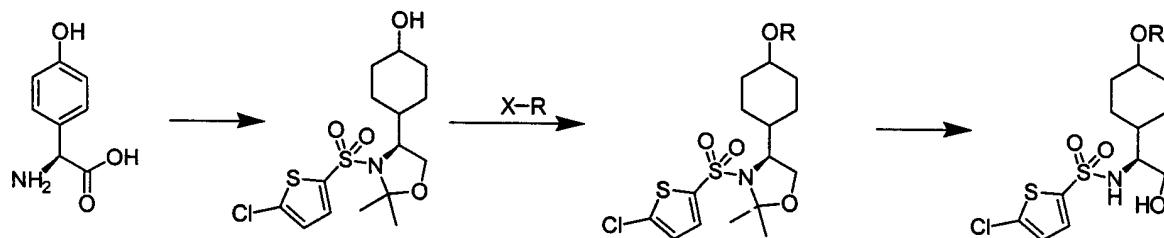
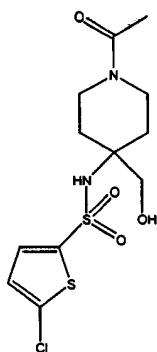


表 19(LCMS Data³: 分子离子和保留时间)

R-X	
碘甲烷	实施例 199 352.1(M-H), 0.82min
1-溴丙烷	实施例 200 366.0(M-H), 0.91min
烯丙基溴	实施例 201 378.0(M-H), 1.01min
苄基溴	实施例 202 428.1(M-H), 1.21min
2-吡啶甲基氯 HC1	实施例 202A 429.4(M-H), 0.57min
3-吡啶甲基氯 HC1	实施例 202B 429.0(M-H), 0.57min

实施例 203

N-[1-乙酰基-4-(羟甲基)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺.



A. N-[1-Boc-4-(羧酸)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺

在 25°C 下将三乙胺 (2.28 mL, 1.66 g, 16.45 mmol) 加入溶于乙腈:水 (1:1) (40 mL) 的 1-Boc-4-氨基哌啶-4-羧酸 (2.68 g, 10.973 mmole) 浆液中。在添加结束时浆液由淡黄色变为绿色溶液。将浆液微热 (5 分钟) 以得到溶液。将混合物冷却至 0°C, 逐滴加入溶于乙腈 (8 mL) 的 5-氯噻吩-2-磺酰氯 (2.62 g, 12.07 mmol) (5 min)。在 25°C 加热此溶液过夜。19 小时后, 取出一份。TLC (9:1 CH₂Cl₂:CH₃OH) 说明反应进行了约 90%。加入水 (50 mL)、CH₂Cl₂ (50 mL) 和冰冷的 1N HCl (10 mL) 终止反应。用水和饱和的 NaCl 洗涤有机层。在 MgSO₄ 上干燥, 过滤, 并浓缩成黄色油状物 (2.1 g)。通过柱层析 (230-400 目硅胶, 洗脱液: 开始是溶于 CH₂Cl₂ 的 5% MeOH、最后是溶于 CH₂Cl₂ 的 10% MeOH) 纯化粗产物, 以得到白色无定形固体状的 N-[1-Boc-4-(羧酸)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺 (1.2 g, 25.7%)。质谱 (-ESI): 423 (M-H)⁻。

B. N-[1-Boc-4-(羟甲基)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺

在 0°C 下, 在 30 分钟内将 1N 硼烷-THF (1.019 g, 12.14 mL, 11.86 mmol) 逐滴加入溶于无水四氢呋喃 (15 mL) 的 N-[1-Boc-4-(羧酸)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺 (1.2 g, 2.82 mmol) 溶液。在 25°C 加热此溶液过夜, 然后加入 30 mL 溶于甲醇的 10% 的乙酸溶液终止反应。蒸发溶剂后, 将粗产物溶于乙酸乙酯并用 1M HCl、水和 10% NaHCO₃ 洗涤。在 MgSO₄ 上干燥, 过滤, 并浓缩以得到粗制的黄色油状物 (1.1 g)。通过柱层析 (230-400 目硅胶, 洗脱液: 开始用 1:3 的 EtOAc-己烷, 最后是 1:1 的 EtOAc-己烷) 纯化粗产物, 以得到无色油状的 N-[1-Boc-4-(羟甲基)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺 (0.79 g, 68.2%)。质谱 (-ESI): 409 (M-H)⁻。

C. N-[4-(羟甲基)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺盐酸盐

在搅拌的溶于 EtOAc (4 mL) 的 N-[1-Boc-4-(羟甲基)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺 **5** (0.7 g, 1.7 mmol) 溶液中加入 4N HCl (5 mL)。在 25°C 搅拌此溶液。30 分钟后形成了絮状溶液。2 h 后形成了沉淀。TLC (1:1 EtOAc-己烷) 说明完全反应进行。

将溶剂减少至约 2–3 mL，用乙醚(6 mL)稀释并通过过滤漏斗过滤。用乙醚(3 x 5 mL)洗涤沉淀以得到无定形白色固体状的 N-[4-(羟甲基)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺(0.48 g, 90.7%)。质谱(+ESI)：311(M+H)⁺。

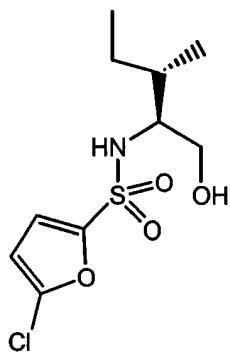
D. N-[1-乙酰基-4-(羟甲基)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺

在 0°C 冰冷的溶于 CH₂Cl₂(5 mL) 和三乙胺(0.44 mL, 3.18 mmol) 的 N-[4-(羟甲基)哌啶-4-基]-5-氯-噻吩-2-磺酰胺(0.19g, 0.61 mmol) 溶液中逐滴加入溶于 CH₂Cl₂(1 mL) 的乙酰氯(0.15g, 1.894 mmol)。在 25°C 加热此溶液过夜(19h)。取出一份，TLC(1:1 EtOAc-己烷)说明完全反应进行。用 CH₂Cl₂(10 mL) 稀释并用 1N HCl(50 mL)、饱和的 NaHCO₃水溶液(50 mL) 和 NaCl(50 mL) 洗涤有机层。过滤，并浓缩以得到粗制的黄色油状物(175 mg)。通过柱层析(230–400 目硅胶，洗脱液：开始用 1:4 的 EtOAc-己烷，最后是 1:1 的 EtOAc-己烷)纯化粗产物，以得到黄色油状的 N-[1-乙酰基-4-(羟甲基)-哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺(62 mg, 28.9%)。

质谱(+ESI)：353(M+H)⁺。分析计算值：C₁₂H₁₇C1N₂O₄S₂ · 1.62 H₂O: C, 37.29; H, 5.70; N, 7.26。实测值：C, 37.62; H, 5.36; N, 7.31。

实施例 204

5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-呋喃磺酰胺.



A. 2-氯呋喃

25°C 下，在 10 分钟内将 1.6 M nBuLi(15.37 g, 150 mL, 0.24 mol) 逐滴加入溶于无水乙醚(200 mL)的呋喃溶液(13.6 g, 0.20 mol)。逐滴加入完成后将反应混合物冷却至-70°C。在此温度下，在 10 分钟内加入六氯乙烷溶液(49.8g, 0.21 mol) 并使温度不要超过-55°C。使反应混合物在-70°C 保持 3h。然后将其加热至 25 °C，用冰水水解并用乙醚(100 mL)提取水相两次。合并的乙醚相用 NaHCO₃ 溶液(50

mL) 和水 (50 mL) 分别洗涤一次并在 $MgSO_4$ 上干燥。通过分级柱蒸馏去乙醚并在 78–79°C 收集产物以得到无色油状的 2–氯呋喃 (20.0 g, 97.6 %)。 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 7.34 (d, 1H); 6.38 (d, 1 H); 6.21 (d, 1H)。

B. 5–氯呋喃–2–磺酰氯

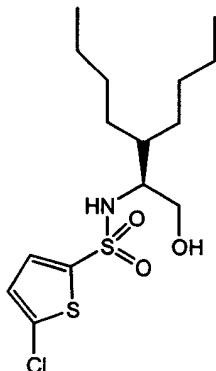
25°C 下, 在 5 分钟内在氯磺酸 (56.8 g, 32.4 mL, 0.487 mol) 中一次性加入五氯化磷 (40.53 g, 0.1947 mol) 并将所得溶液在 25°C 搅拌 10min。然后, 一次性加入 2–氯呋喃 (20.0 g, 0.1947 mol), 将所得黑色悬液加热至 55°C 并保持 1h, 其间会有泡沫产生并破裂。然后将反应混合物倒入冰中并用 CH_2Cl_2 (250 mL) 提取所得悬液。通过硅藻土垫过滤有机物, 用盐水 (70 mL) 洗涤并用 $MgSO_4$ 干燥。在真空下除去溶剂以得到黑色油状的 5–氯呋喃–2–磺酰氯 (14.1 g, 36.02 %)。 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 7.05 (d, 1H); 6.35 (d, 1 H)。

C. 5–氯–N–[(1S, 2S)–1–(羟甲基)–2–甲基丁基]–2–呋喃磺酰胺.

在 0°C 的溶于 CH_2Cl_2 (15 mL) 和三乙胺 (2.69 mL, 19.38 mmol) 的 L–异亮氨酸 (1.5 g, 12.92 mmol) 溶液中逐滴加入溶于 CH_2Cl_2 (10 mL) 的 5–氯呋喃–2–磺酰氯 (3.376 g, 16.79 mmol)。将溶液在 25°C 温热过夜 (19h)。取出一份, TLC (1:1 EtOAc–己烷) 说明完全反应。用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释并用 1N HCl (2x50 mL)、饱和的 NaCl 水溶液 (50 mL) 洗涤有机层。并在 $MgSO_4$ 上干燥有机层, 过滤, 并浓缩以得到粗制的黑色油状物 (2.69 g)。通过柱层析 (230–400 目硅胶, 洗脱液: 开始用 1:4 的 EtOAc–己烷, 最后是 1:1 的 EtOAc–己烷) 纯化粗产物, 以得到无定形的白色固态 5–氯–N–[(1S, 2S)–1–(羟甲基)–2–甲基丁基]–2–呋喃磺酰胺 (0.98 g, 26.92 %)。质谱 (–ESI): 280 ($M-H^-$)。分析计算值: $C_{10}H_{16}ClN_2O_4S$: C, 42.63; H, 5.72; N, 4.97。实测值: C, 42.34; H, 5.65; N, 4.77。

实施例 205

N–[(1S)–2–丁基–1–(羟甲基)己基]–5–氯–2–噻吩磺酰胺 .



A. (*4R*)-4-苄基-3-[(*E*)-2-庚烯酰]-1, 3-𫫇唑烷-2-酮

在-78℃溶于 THF(80 mL)的 2-庚烯酸(6 g, 46.81 mmole)溶液中逐滴加入三乙胺(6.85g, 49.15 mmol)和三甲基乙酰氯(6.05 mL, 49.15 mmol)。将浆液在-78℃下搅拌 5min, 然后换成 0℃的冷却系统。在此温度下搅拌 1h。在单独的烧瓶中将 R-(+)-4-苄基-2-𫫇唑烷酮(8.295 g, 46.81 mmol)溶液冷却至-78℃并在 10min 内逐滴加入 nBuLi(1.6M, 46.8 mmol)。在室温下将无色溶液搅拌 45min, 并通过套管将其转移到-78℃的酯溶液中。将黄色浆液在 25℃温热过夜(19h)。取出一份, TLC(1:1 EtOAc-己烷)说明完全反应。冷却至 0℃并通过加 H₂O(20 mL)终止反应。用乙酸乙酯(200 mL)稀释并分离有机层。在 MgSO₄ 上干燥有机层, 过滤, 并浓缩以得到粗制的黄色油状物(13.69 g)。通过柱层析(230-400 目硅胶, 洗脱液: 1:4 的 EtOAc-己烷)纯化粗产物以得到无色油状的 (*4R*)-4-苄基-3-[(*E*)-2-庚烯酰]-1, 3-𫫇唑烷-2-酮(12.1g, 92.80 %)。质谱(-ESI): 288(M-H)⁻。

B. (*4R*)-4-苄基-3-[(*2R*)-2-溴-3-丁基庚烯酰]-1, 3-𫫇唑烷-2-酮

将以 THF(60 mL)和二甲基 硫化物(30 mL)作为共溶剂的溴化铜(I)二甲基 硫化物复合物(5.132g, 24.967 mmol)冷却至-40℃, 在 10 分钟内逐滴加入正-丁基氯化镁(25 mL, 49.93 mmol)并搅拌 20min 同时加热至-15℃。将黑色浆液冷却至-40℃并在 10 分钟内逐滴加入-40℃的溶于 THF(20 mL)的 (*4R*)-4-苄基-3-[(*E*)-2-庚烯酰]-1, 3-𫫇唑烷-2-酮溶液(6g, 20.80 mmol)。使反应物在 25℃温热过夜(20h)。在冷的-78℃的上述黑色浆液中一次性加入 N-溴琥珀酰亚胺(7.407g, 41.61 mmol)。使其回复至 0℃并继续搅拌 3h。用 1:1 的饱和的碳酸铵溶液和 0.5 N 硫酸氢钾终止反应。黑色浆液变为蓝绿色。形成沉淀(淡蓝色)。将其过滤。用乙酸乙酯(150 mL)稀释母液, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤, 浓缩以得到粗制的半固体状态的 (*4R*)-4-苄基-3-[(*2R*)-2-溴-3-丁基庚烯酰]-1, 3-𫫇唑烷-2-酮。质谱(-ESI): 423(M-H)⁻。

C. (*4R*)-3-[(*2S*)-2-叠氮基-3-丁基庚烯酰]-4-苄基-1, 3-𫫇唑烷-2-酮

将四甲基胍叠氮化物(TMGA)(5.398g, 37.70 mmol)逐滴(5 min)加入 25° C 的溶于乙腈(50 mL)的 (*4R*)-4-苄基-3-[(*2R*)-2-溴-3-丁基庚烯酰]-1, 3-𫫇唑烷-2-酮(4.0g, 9.42 mmol)溶液。将反应物搅拌 4 点。取出一份, TLC(1:4 EtOAc-己烷)说明完全反应。在真空下除去溶剂。将所得黑色半固体溶于 CH₂Cl₂(200 mL)并用 1N HCl(30 mL)终止反应。在 MgSO₄ 上干燥有机相, 过滤, 并在真空下浓缩以得到

粗制的黄色油状(*4R*)-3-[*(2S*)-2-叠氮基-3-丁基庚烯酰]-4-苄基-1, 3-𫫇唑烷-2-酮(3.61 g, 99.1 %)。质谱(-ESI): 385(M-H)⁻。

D. (*2S*)-2-氨基-3-丁基-1-庚醇

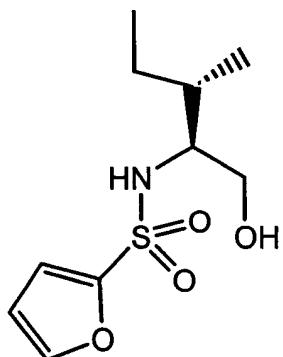
0℃下与20分钟内在溶于THF(60 mL)的LAH(1.219g, 32.13 mmol)浆液中逐滴加入(*4R*)-3-[*(2S*)-2-叠氮基-3-丁基庚烯酰]-4-苄基-1, 3-𫫇唑烷-2-酮(3.6g, 9.37 mmol)。将反应物在36℃加入18h。将反应浆液(棕色)冷却至0℃, 用H₂O(15 mL)终止反应, 并用1N NaOH(30 mL)和H₂O(15 mL)洗涤。持续搅拌2h以得到白色浆液。过滤此浆液并再在MgSO₄上干燥母液, 过滤, 并在真空下浓缩以得到粗制的黄色油状(*2S*)-2-氨基-3-丁基-1-庚醇(1.93g, 73.75%)。质谱(+ESI): 188(M+H)⁺。

E. N-[*(1S*)-2-丁基-1-(羟甲基)己基]-5-氯-2-噻吩磺酰胺.

将溶于CH₂Cl₂(20 mL)的5-氯噻吩-2-磺酰氯(2.42g, 11.55 mmol)溶液逐滴(5min)加入0℃的(*4R*)-3-[*(2S*)-2-叠氮基-3-丁基庚烯酰]-4-苄基-1, 3-𫫇唑烷-酮(1.9 g, 10.14 mmol)和三乙胺(2.11 mL, 15.21 mmol)溶液。使溶液在25℃下温热过夜(19 h)。取出一份, TLC(1:1 EtOAc-己烷)说明完全反应。用CH₂Cl₂(100 mL)稀释并用1N HCl(2x50 mL)和饱和的NaCl水溶液(50 mL)洗涤有机层。在MgSO₄上干燥有机层, 过滤, 并浓缩以得到粗制的油状物(2.98 g)。通过柱层析(230-400目硅胶, 洗脱液: 开始用1:3的EtOAc-己烷, 最后是1:2的EtOAc-己烷)纯化粗产物, 以得到无定形白色固体状的N-[*(1S*)-2-丁基-1-(羟甲基)己基]-5-氯-2-噻吩磺酰胺(0.630g, 16.9 %)。质谱(-ESI): 366(M-H)⁻。分析计算值: C₁₅H₂₅NClO₃S₂: C, 48.96; H, 7.12; N, 3.81。实测值: C, 49.08, H, 6.83, N, 3.82。

实施例 206

N-[*(1S, 2S*)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-呋喃磺酰胺.



A. 2-呋喃磺酰氯

0℃下于5min内将五氯化磷(15.29g, 73.44 mmol)一次性(小心, 泡沫)加入

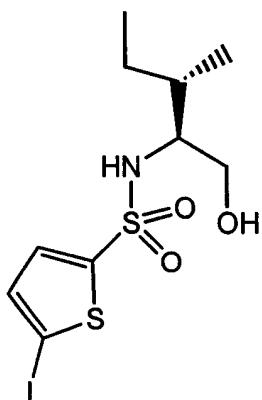
氯磺酸(21.39g, 183.6 mmol)并将所得溶液在0°C下搅拌10min。然后，一次性加入呋喃(5.0 g, 73.44 mmol)，将所得黑色悬液在0°C下搅拌15min，其间会有泡沫并破裂。然后将反应混合物倒进冰中并用CH₂Cl₂(150 mL)提取所得悬液。通过硅藻土垫过滤有机提取物，用盐水洗涤并在MgSO₄上干燥。在真空下除去溶剂以提供黑色油状的2-呋喃磺酰氯(1.01g, 7.9%)。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.4(d, 1H); 6.38(d, 1H); 6.35(d, 1H)。

B. N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-呋喃磺酰胺

将溶于CH₂Cl₂(5 mL)的2-呋喃磺酰氯(1.01g, 8.69 mmol)逐滴加入0°C的溶于CH₂Cl₂(20 mL)和三乙胺(2.42 mL, 17.38 mmol)的L-异亮氨酸(0.909 g, 7.83 mmol)溶液。使溶液在25°C下温热过夜(19 h)。取出一份，TLC(1:1 EtOAc-己烷)说明完全反应。用CH₂Cl₂(100 mL)稀释并用1N HCl(2×50 mL)和饱和的NaCl水溶液(50 mL)洗涤有机层。在MgSO₄上干燥有机层，过滤，并浓缩以得到粗制的黑色油状物(0.65 g)。通过柱层析(230-400目硅胶，洗脱液：开始用1:3的EtOAc-己烷，最后是1:2的EtOAc-己烷)纯化粗产物，以得到无定形白色固体状的N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-呋喃磺酰胺(0.155g, 72.12%)。质谱(-ESI)：246(M-H)⁻。分析计算值：C₁₀H₁₇C₁N₀₄S: C, 48.57; H, 6.93; N, 5.66。实测值：C, 48.72; H, 6.78; N, 5.39。

实施例 207

N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-5-碘-2-噻吩磺酰胺



A. 5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-噻吩磺酰胺。

将溶于CH₂Cl₂(10 mL)的5-溴噻吩-2-磺酰氯(5.0 g, 19.11 mmol)逐滴加入0°C的溶于CH₂Cl₂(15 mL)和三乙胺(3.77 mL, 27.24 mmol)的L-异亮氨酸(2.108g, 18.16 mmol)溶液。使溶液在25°C下温热过夜(19 h)。取出一份，TLC(1:1 EtOAc-

己烷)说明完全反应。将其稀释在二氯甲烷(100 mL)中并用1N HCl(2x50 mL)和饱和的NaCl水溶液(50 mL)洗涤有机层。在MgSO₄上干燥有机层，过滤，并浓缩以得到粗制的黄色油状物(5.2 g)。通过柱层析(230-400目硅胶，洗脱液：开始用1:4的EtOAc-己烷，最后是1:1的EtOAc-己烷)纯化粗产物，以得到无定形白色固体状的5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-噻吩磺酰胺(4.3 g, 70.49%)。质谱(-ESI)：246(M-H)⁻。

B. N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-5-(三丁基甲锡烷基)-2-噻吩磺酰胺

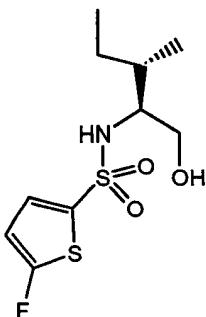
将双(三丁基锡)(9.28 mL, 18.52 mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(0.7133 g, 0.617 mmol)加入溶于1,4-二噁烷(42 mL)的5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-噻吩磺酰胺溶液(4.2 g, 12.34 mmol)。将此棕色溶液加热回流过夜(19 h)。取出一份，TLC(1:1 EtOAc-己烷)说明完全反应。然后过滤浆液并在真空下除去溶剂以得到粗制的黄色油状物(2.1 g)。通过柱层析(230-400目硅胶，洗脱液：1:2的EtOAc-己烷)纯化粗产物，以得到黄色油状的N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-5-(三丁基甲锡烷基)-2-噻吩磺酰胺(0.88 g, 12.9%)。质谱(-ESI)：551(M-H)⁻。

C. N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-5-碘-2-噻吩磺酰胺

在溶于甲醇(4 mL)的N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-5-(三丁基甲锡烷基)-2-噻吩磺酰胺(0.35 g, 0.633 mmol)溶液中连续加入醋酸钠(0.104 g, 1.27 mmol)、碘化钠(0.190 g, 1.27 mmol, 溶于H₂O)和三水合氯胺T(0.36 g, 1.27 mmol, 溶于甲醇(0.5 mL))。加入氯胺T后微黄的溶液经红色变为橙色。将反应物在25°C下搅拌2 h，然后通过加入1 M亚硫酸氢钠(10 mL)终止反应。加入H₂O(10 mL)后，用乙醚(3 x 50 mL)洗涤水层。在MgSO₄上干燥有机层，过滤，浓缩以得到微黄的油状物(0.210 g)。通过HPLC纯化粗制的产物(流速1.0 mL/min；洗脱液，6%溶于CH₂Cl₂的MTBE)以得到白色无定形固体状的N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-5-碘-2-噻吩磺酰胺(0.125 g, 51.02%)。质谱(-ESI)：388(M-H)⁻。分析计算值：C₁₁H₁₇NI₂S₂ 0.07 EtOAc:C, 31.58; H, 4.21; N, 3.64。实测值：C, 31.22; H, 4.22; N, 3.54。

实施例 208

5-氟-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-噻吩磺酰胺



A. N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-5-(三甲基甲锡烷基)-2-噻吩磺酰胺

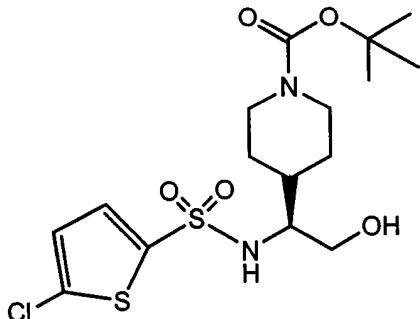
将六甲基二锡 (5.055g, 15.43 mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.7133g, 0.617 mmol) 加到溶于 1,4-二噁烷 (70 mL) 的 5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-噻吩磺酰胺溶液 (在实施例 199, 步骤 A 中制备) (3.5g, 10.27 mmol) 中。将此棕色溶液加热回流过夜 (19h)。取出一份, TLC (1:1 EtOAc-己烷) 说明完全反应然后过滤浆液并在真空下除去溶剂以得到粗制的黄色油状物 (2.1 g)。通过柱层析 (230-400 目硅胶, 洗脱液: 1:2 的 EtOAc-己烷) 纯化粗产物, 以得到黄色油状的 N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-5-(三甲基甲锡烷基)-2-噻吩磺酰胺 (3.1g, 70.8%)。质谱 (-ESI): 425 (M-H)⁻。分析计算值: C₁₁H₁₇NiO₄S₂: C, 36.64; H, 5.91; N, 3.29。实测值: C, 36.64; H, 5.81; N, 3.21。

B. 5-氟-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-噻吩磺酰胺

在氮气中于 25°C 下搅拌溶于无水乙腈 (20 mL) 的 N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-5-(三甲基甲锡烷基)-2-噻吩磺酰胺溶液 (1.0g, 2.34 mmol)。一次性加入 Selectfluor (0.850g, 2.40 mL) 并在 25°C 下将溶液搅拌 19h。3h 后开始形成白色沉淀。取出一份, TLC (1:1 EtOAc-己烷) 说明未反应完全。主要是存在起始物质。将反应物在 80°C 加热 6h。取出一份, TLC (1:1 EtOAc-己烷) 说明完全反应。然后过滤浆液并在真空下除去溶剂以得到粗制的黄色油状物 (0.6g)。通过柱层析 (230-400 目硅胶, 洗脱液: 1:2 的 EtOAc-己烷) 纯化粗产物, 以得到无定形白色固体状的 5-氟-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基-丁基]-2-噻吩磺酰胺 (0.102g, 15.49 %)。质谱 (-ESI): 280 (M-H)⁻。分析计算值: C₁₀H₁₆NFO₄S₂: C, 42.69; H, 5.73; N, 4.98。实测值: C, 42.47; H, 5.74; N, 4.87。

实施例 209

4-[1-(5-氯-噻吩-2-磺酰氨基)-2-羟基-乙基]-哌啶-1-羧酸叔-丁酯



A. 4-((1S)-1-{[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]氨基}-2-羟乙基)哌啶-1-羧酸叔-丁酯

在溶于 DME (40 mL) 的氰尿酰氯溶液 (1.44 g, 7.80 mmol) 中加入 25°C 的 N-甲基吗啉 (0.79 g, 7.80 mmol)。有白色沉淀形成，在此混合物中加入溶于 DME (20 mL) 的 4-[羧基-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-甲基]-哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (3.75 g, 7.80 mmol) 溶液。5h 后，过滤混合物并在冰浴中将液态滤液冷却至 0°C，并通过吸量管加入预先溶解于 H₂O (15 mL) 的 NaBH₄ (0.44 g, 11.63 mmol)。再在 0°C 下将反应混合物搅拌 20min。加入乙醚 (100 mL) 然后用 1N 的 HCl 溶液酸化。然后分离有机相并用 10% 的 Na₂CO₃ 溶液和盐水洗涤，然后在 MgSO₄ 上干燥。以乙酸乙酯-己烷, 1-1 作为洗脱液，快速层析过滤和蒸发制成的粗制玻璃状物质。这样得到了所需的固体产物 (1.03 g, 28%)。MS (+ESI)₃ 67.1 ([M+H]⁺)；282.2；189.1。

B. 4-[(1S)-1-氨基-2-羟乙基]-1-哌啶羧酸叔-丁酯

在 4-((1S)-1-{[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]氨基}-2-羟乙基)哌啶-1-羧酸叔-丁酯 (0.95 g, 2.03 mmol) 中一次性全部加入 20% 溶于二甲基甲酰胺的哌啶 (20 mL)。在 25°C 下将反应物搅拌过夜。蒸发去二甲基甲酰胺并对粗制的残余物进行快速层析，以 95-5-0.1% 的二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵作为洗脱液。如此制得了在放置后结晶的油状物 (0.392 g, 80%)。MS (+ESI)₂ 45.2 ([M+H]⁺)；189.2；150.2。

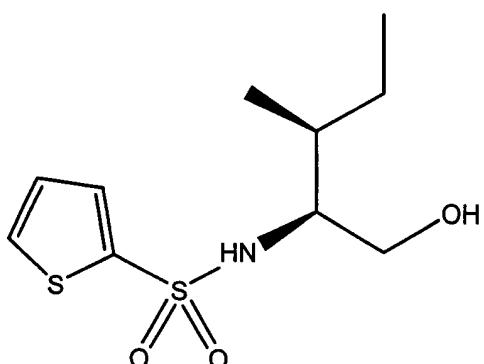
C. 4-[1-(5-氯-噻吩-2-磺酰氨基)-2-羟基-乙基]-哌啶-1-羧酸叔-丁酯

在搅拌的冷却至 0°C 的 4-[(1S)-1-氨基-2-羟乙基]-1-哌啶羧酸叔-丁酯 (0.107 g, 0.44 mmol)、三乙胺 (0.046 g, 0.46 mmol) 和二氯甲烷 (5 mL) 的混合物中逐滴或通过吸量管加入溶于 2 mL 二氯甲烷的 5-氯噻吩-2-磺酰氯 (0.095 g, 0.44 mmol) 溶液。15 min 后，移去冰浴使反应物达到 25°C 并搅拌过夜。将反应物

倒入饱和的碳酸氢钠溶液(25 mL)和额外的二氯甲烷(15 mL)以终止反应。分离有机相，然后用1N的HCl溶液、H₂O、盐水洗涤并在MgSO₄上干燥。过滤有机相并蒸发以制出粗制的油状物，以乙酸乙酯-己烷，1-1作为洗脱液，对此油状物进行快速层析。这样制得了固态的标题化合物(0.109 g, 58%)。MS(+APCI) 442.18 ([M+NH₄]⁺)；386.08; 357.01; 325.07; 307.01; 285.06。分析计算值：C₁₆H₂₅C1N₂O₅S₂：C, 45.22; H, 5.93; N, 6.59; 实测值：C, 45.31; H, 5.87; N, 6.44。

实施例 210

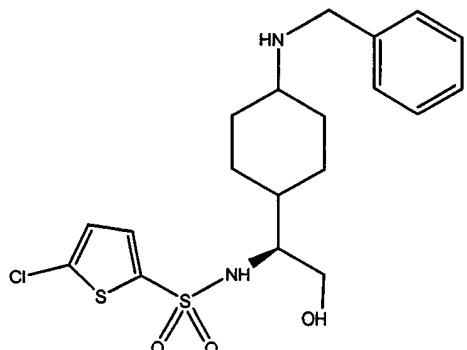
N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺



在溶于CH₂Cl₂(5 mL)和(S)-异亮氨醇(642 mg, 5.48 mmol)的2-噻吩磺酰氯溶液(1 g, 5.48 mmol)中加入Hunig's碱(1.05 mL, 6.02 mmol)。在25°C将反应混合物搅拌24h。除去溶剂并将油状物溶于EtOAc(100 mL)。用水(2 x 100 mL)、盐水(1 x 100 mL)洗涤此溶液并在Na₂SO₄上干燥。用实施例195中列出的条件，通过半制备RP-HPLC分离所需的磺酰胺(m/z = 264.0(M+H), rt = 0.79 min)。

实施例 211

5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-苄基氨基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺



A. 步骤 1

将溶于CH₂Cl₂(50 mL) (S)-2-(5-Cl-噻吩氨基磺酰基)-2-(4-羟基环己基)-N, 0-

丙酮化合物(4.8 g, 12.7 mmol, 见实施例 199 步骤 1-3)的溶液加入溶于 CH₂Cl₂(30 mL) 的 PCC(5.46 g, 25.3 mmol)、硅胶(5.46 g)和醋酸钠(1 g, 12.2 mmol)的浆液中。将所得反应混合物在 25°C 搅拌过夜。用 Et₂O 稀释此混合物并过滤。用二乙醚(3 x 50 mL)洗涤固体并在 MgSO₄ 上干燥合并的有机提取物。在真空下除去溶剂，以 1:1 EtOAc/己烷作为洗脱液，通过柱层析纯化残余物以得到白色固体状的酮(4 g, 84%) (100% 纯)。

B. 步骤 2

在溶于 1, 2-二氯乙烷(6 mL)的(S)-2-(5-Cl-噻吩氨基磺酰基)-2-(4-环己酮)-N, O-丙酮化合物(340 mg, 0.9 mmol)溶液中加入苄胺(118 μL, 1.08 mmol)、三乙酸基硼氢化钠(286 mg, 1.35 mmol)和乙酸(52 μL, 0.9 mmol)。将反应物在 25°C 搅拌过夜并加入 NaHCO₃ 水溶液终止反应，用乙醚提取并蒸发。在所得残余物中缓慢加入乙酸(10 mL of 80%)，并将反应物在 40°C 加入 9 天。除去乙酸并通过柱层析(MeOH/CH₂Cl₂/0.5-1% NH₄OH)纯化残余物以得到所需化合物(254 mg, 66%)，它是非对映体的混合物。

按照实施例 211 中列出的流程，用(S)-2-(5-Cl-噻吩氨基磺酰基)-2-(4-环己酮)-N, O-丙酮化合物(来自实施例 211, 步骤 1)和苄胺、甲胺、乙胺、丙胺、烯丙胺、3-(氨基甲基)吡啶、吗啉、4-(氨基甲基)吡啶、2-(氨基甲基)吡啶和甘氨酸乙酯制备了以下化合物(实施例 211-220, 表 20)。

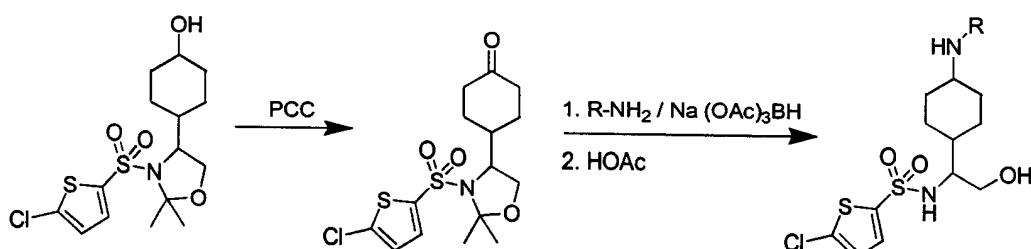


表 20: (LCMS Data³: 分子离子和保留时间)

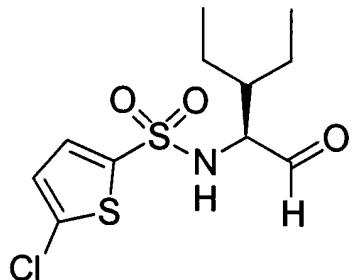
R-NH ₂	
苄胺	Ex. 211 427.2(M-H), 0.62 min 427.2(M-H), 0.66 min
甲胺	Ex. 212 351.2(M-H), 0.39 min 351.1(M-H), 0.45 min
乙胺	实施例 213

	365.2 (M-H), 0.47 min 365.2 (M-H), 0.53 min
正丙基胺	Ex. 214 379.2 (M-H), 0.55 min 379.2 (M-H), 0.59 min
烯丙胺	Ex. 215 376.9 (M-H), 0.42 min 376.9 (M-H), 0.47 min
3-(氨基甲基) 吡啶	Ex. 216 427.9 (M-H), 0.35 min 427.9 (M-H), 0.41 min
吗啉	Ex. 217 406.9 (M-H), 0.40 min 406.9 (M-H), 0.44 min
4-(氨基甲基)吡啶	Ex. 218 428.0 (M-H), 0.49 min 428.0 (M-H), 0.51 min
2-(氨基甲基)吡啶	Ex. 219 428.0 (M-H), 0.36 min 428.0 (M-H), 0.37 min
甘氨酸 乙酯	Ex. 220 423.0 (M-H), 0.47 min 423.0 (M-H), 0.51 min

实施例 221A

方法 1

5-氯-N-[*(S*)-2-乙基-1-甲酰基丁基]噻吩-2-磺酰胺



A. 5-(1-乙基-丙基)-咪唑烷-2, 4-二酮

将氰化钠(12.0 g, 244.8 mmol)和2-乙基丁醛(10.0 mL, 81.3 mmol)加入溶于H₂O(300 mL)的碳酸铵(25.4 g, 325.3 mmol)。加入乙醇(300 mL)并有盐沉淀出来。将反应混合物加热至90°C。1h后，混合物变得均匀，并在90°C搅拌18h。冷

却至 25°C 后，在真空下除去约 500 mL 溶剂。加入浓缩的 HCl 以将混合物酸化至 pH 1-2，并有沉淀形成。过滤并使沉淀从 EtOAc 中结晶出来以得到白色固体状的 5-(1-乙基-丙基)-咪唑烷-2, 4-二酮(12.9 g, 93%)。

质谱(-ESI)：169(M-H)⁻。

B. N-[5-(5-氯-2-噻吩基)碘酰基]-3-乙基降缬氨酸

将 5-(1-乙基-丙基)-咪唑烷-2, 4-二酮(12.3 g, 72.3 mmol)溶于 150mL NaOH 的水溶液(11.6 g, 289.2 mmol)。在密闭容器中通过微波炉将溶液加热 1h。(微波条件：15 min @ 100 % 功率，150 °C, 50 psi, 然后 5 min 0% 功率，然后 15 min @ 100% 功率，150 °C, 50 psi, 然后重复。)在真空中从反应混合物中除去水和氢氧化铵，将得到的粗制的氨基酸和 NaOH 的混合物用于下一步骤而无需进一步纯化。

将粗制的氨基酸和 NaOH 的混合物溶于 300 mL 水。在冰浴中将混合物冷却至 0°C。将 5-氯噻吩-2-碘酰氯(17.3 g, 79.5 mmol)溶于 100 mL THF 并在 0.5h 内将其逐滴加入反应混合物。1h 后，将反应混合物逐渐加热到 25°C 并搅拌 16h，在真空中除去 THF，然后用 1N HCl 将混合物酸化至 pH 1。大约 15min 后乳白色的溶液中开始有沉淀出现。1h 后，将混合物在冰箱中冷却 1h，然后过滤。用 1 N HCl 洗涤沉淀物以得到白色固体状的 N-[5-(5-氯-2-噻吩基)碘酰]-3-乙基正缬氨酸(18.5 g, 78%)。质谱(-ESI)：325(M-H)⁻。

C. N-[5-(5-氯-2-噻吩基)碘酰基]-3-乙基-L-降缬氨酸

将 (+)-(1S, 2R)-半水合麻黄碱(16.7 g, 95.6 mmol)加入溶于 185 mL EtOH 的 N-[5-(5-氯-2-噻吩基)碘酰基]-3-乙基降缬氨酸悬液(31.2 g, 95.6 mmol)。稍许加热混合物以溶解固体并有沉淀形成。在 5°C 冷却 18h 后，过滤所得悬液，并用冷的 EtOH 和 EtOAc 洗涤沉淀以得到产率为 27 % 的非对映盐。该盐从沸腾的 EtOAc(420 mL)中再结晶出来，然后过滤。然后将所得白色固体溶解于 300 mL EtOAc 和 300 mL 1N HCl。将各个层分离并用 1N HCl(2 x 200 mL)洗涤有机提取物，用无水(Na₂SO₄)干燥，并浓缩以得到白色固体状的 N-[5-(5-氯-2-噻吩基)碘酰]-3-乙基-L-降缬氨酸(5.6 g, 18 %)。手性 HPLC [chiralpak AD(25 x 0.46 cm), 8:2 己烷(0.1% TFA)：异丙醇，在 9.6 min 用 L-异构体洗脱，在 13.1 min 用 D-异构体洗脱]证明手性纯度为 96%。

$[\alpha]_D^{25} = +44.5^\circ (c = 1\% \text{ SOLUTION, MeOH})$ 。质谱(-ESI)：325(M-H)⁻。分析

计算值: $C_{11}H_{16}ClNO_3S_2$: C, 40.55; H, 4.95; N, 4.30。实测值: C, 40.30; H, 4.78; N, 4.16。

D. 5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]-2-噻吩磺酰胺

在溶于 0°C THF(150 mL) 的 N -[(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3-乙基-L-降缬氨酸(5.6 g, 17.2 mmol) 中逐滴或通过加料漏斗加入溶于 THF(69 mL, 69 mmol) 的 1M 硼烷四氢呋喃复合物溶液。15 min 后, 将反应混合物加热至 25°C 并搅拌 18h。然后缓慢加入 90mL 10% 的溶于 MeOH 的 AcOH 终止反应。在真空下除去挥发性物质。然后将残余物溶于 EtOAc(300 mL) 并用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液(3 x 200 mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并浓缩成白色沉淀(5.1 g, 产率 96%, 手性纯度 96 %)。用庚烷/EtOAc(4:1)再结晶沉淀以得到光学纯白色针状的 5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]-2-噻吩磺酰胺(4.4 g, 81% yield)。 $[\alpha]_D^{25} = +4.5^\circ$ (c = 1% 溶液, DMSO)。质谱(-ESI): 310(M-H)⁻。分析计算值: $C_{11}H_{18}ClNO_3S_2$: C, 42.37; H, 5.82; N, 4.49。实测值: C, 42.37; H, 5.79; N, 4.38。

E. 5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-甲酰基丁基]噻吩-2-磺酰胺

将重铬酸吡啶(2.4 g, 6.4 mmol)加入 5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]-2-噻吩磺酰胺(0.5 g, 1.6 mmol)的 CH_2Cl_2 溶液(20 mL)。18 h 后, 通过硅藻土垫过滤反应混合物。浓缩滤液并通过硅胶柱层析(洗脱液:1:4 EtOAc-己烷)纯化所得残余物以得到白色固体状的 5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-甲酰基丁基]噻吩-2-磺酰胺(303 mg, 61%)。

$[\alpha]_D^{25} = +136.76^\circ$ (c = 1% SOLUTION, $CHCl_3$)。质谱(-ESI): 308(M-H)⁻。分析计算值: $C_{11}H_{16}ClNO_3S_2$: C, 42.64; H, 5.21; N, 4.52。实测值: C, 42.57; H, 5.24; N, 4.52。

实施例 221B

方法 2

5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-甲酰基丁基]噻吩-2-磺酰胺

A. (S)-3-乙基-2-{[(S)-1-苯基乙基]氨基}戊腈

在溶于 80 mL 1:1 MeOH/H₂O 的(S)-(−)-α-甲基苄胺盐酸盐(1.2 g, 7.6 mmol)中加入氰化钾(0.5 g, 7.6 mmol)和 2-甲基丁醛(0.94 mL, 7.6 mmol)。在 30min

后形成沉淀。20 h 后，过滤悬液并用 H₂O 洗涤以得到白色粉末状的 (S)-3-乙基-2-[(S)-1-苯基乙基]氨基戊腈 (1.29 g, 74%)。质谱 (+ESI)：310 (M+H)⁺。分析计算值：C₁₅H₂₂N₂：C, 78.21；H, 9.63；N, 12.16。实测值：C, 77.90；H, 9.75；N, 12.32。

B. 3-乙基-N₂-[(S)-1-苯基乙基]-L-降缬氨酰胺 (norvalinamide)

在 25 mL 0℃ 的硫酸中分几次加入 (S)-3-乙基-2-[(S)-1-苯基乙基]氨基戊腈 (2.7 g, 11.6 mmol)。将混合物加热至 25℃。2 天后，将反应混合物倒进约 100g 碎冰中。加入浓 NH₄OH 中和酸。用 EtOAc (3 x 100 mL) 提取此混合物，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩以得到 3-乙基-N₂-[(S)-1-苯基乙基]-L-降缬氨酰胺 (2.6 g, 90%)，它被用于下一步骤而无需纯化。质谱 (+ESI)：249 (M+H)⁺。分析计算值：C₁₅H₂₄N₂O：C, 72.54；H, 9.74；N, 11.28。实测值：C, 72.24；H, 10.04；N, 11.01。

C. 3-乙基-L-降缬氨酰胺

在 Parr 装置中与 3 atm 的 H₂ 下将 3-乙基-N₂-[(S)-1-苯基乙基]-L-降缬氨酰胺 (2.6 g, 10.5 mmol) 和 5% Pd/C (800 mg) 的混合物振荡 24 h。通过硅藻土塞过滤混合物并在真空下除去溶剂以得到白色固体状的 3-乙基-L-降缬氨酰胺 (1.4 g, 93 %)，它被用于下一步骤而无需进一步纯化。质谱 (+ESI)：145 (M+H)⁺。

D. N-[(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3-乙基-L-降缬氨酸

将 3-乙基-L-降缬氨酰胺 (1.2 g, 4.8 mmol) 溶于浓 HCl (10 mL) 并在 100 °C 加热 16 h。将反应混合物浓缩成含有氨基酸盐酸盐和等量 NH₄Cl 的白色固体，它被用于下一步骤而无需进一步纯化。

将氨基酸盐酸盐和等量的 NH₄Cl (0.28 g, 1.19 mmol) 溶于 6 mL H₂O，然后加入 (0.24 g, 6.00 mmol)。将溶液冷却至 0 °C，然后逐滴加入溶于 6 mL THF 的 5-氯噻吩-2-磺酰氯 (0.29 g, 1.32 mmol)。将混合物加热至 25°C。19h 后，在真空下除去 THF。用 10 mL H₂O 稀释剩余的溶液并用 EtOAc (2 x 10 mL) 洗涤。用 1N HCl 酸化此溶液并有沉淀形成。将其过滤以得到白色固体状的 N-[(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3-乙基-L-降缬氨酸 (0.17 g, 44%)。手性 HPLC 说明只有 S 对映体存在。

然后按照实施例 221A，由 N-[(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3-乙基-L-降缬氨酸 制备了 5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]-2-噻吩磺酰胺和 5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-甲酰基丁基]噻吩-2-磺酰胺。

实施例 221C

5-氯-N-[*(S*)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]-2-噻吩磺酰胺

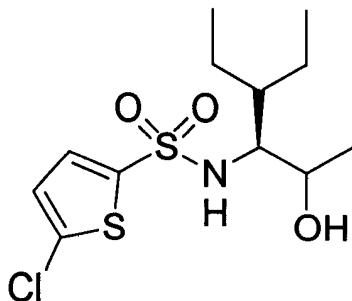
在装有氮气输入管、机械搅拌器和具塞加料漏斗的 3L 3-颈烧瓶中放入硼氢化锂(145 mL, 2 M 的 THF 溶液, 0.29 mol)。将溶液置于氮气下并冷却至 0°C。在 30 分钟内逐滴加入氯三甲基硅烷(73.8 mL, 0.58 mol)。移去冰浴并将所得浆液在室温下搅拌 30 min。将反应混合物冷却至 0°C, 然后在 15min 内分批加入按流程 13 制备的 2-(*S*)-氨基-3-乙基-戊酸(21.1 g, 0.145 mol)。随冰浴融化使反应混合物缓慢升至室温。室温下 3 天后, 将反应混合物冷却至 0°C 并在 80min 内小心加入甲醇(217 mL)。在室温下将溶液再搅拌 40min, 然后在 60°C 的水浴中减压浓缩。用 20% 的氢氧化钠(37.5 mL)使所得浆液成为碱性。加入水(37.5 mL), 并用二氯甲烷(300 mL)提取整个水层, 并干燥(Na_2SO_4)。减压浓缩得到了油状的 2(*S*)-氨基-3-乙基戊醇(17.3 g, 91%), 它被立即使用或在冰箱中保存过夜: Opt. Rot. $[\alpha]_D^{25} = -3.7^\circ$ (1% 溶液, DMSO); ^1H NMR (DMSO-d⁶, 500 MHz): δ 4.38 (s 谱带, 1H), 3.35 (dd 和谱带 s 在 δ 3.32 处重叠, $J=4.5, 10.3$ Hz, 3H), 3.14 (dd, $J=7.9, 10.2$ Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.45–1.05 (m, 5H), 0.82 和 0.81 (两个重叠的三峰, $J=7.4$ Hz, 6H); MS (+ESI): [M+H]⁺, 132 (60%)。

将 2(*S*)-氨基-3-乙基戊醇(34.1 g, 0.26 mol)和二氯甲烷(700 mL)的混合物置于氩气下, 并冷却至 0°C。加入三乙胺(36.2 mL, 0.26 mol), 然后逐滴加入溶于二氯甲烷(400 mL)的 5-氯噻吩-2-磺酰氯(56.4 g, 0.26 mol)。随冰浴融化使反应混合物缓慢回复室温。室温下 3 天后, 将反应混合物分成两部分, 每份 0.6L。用乙酸乙酯(1L)稀释每一份, 用饱和的一水磷酸钾(200 mL)洗涤三次, 用盐水(200 mL)洗涤一次, 并干燥(Na_2SO_4)。减压浓缩以得到白色固体(74.5 g, 92%)。将若干次处理的产物(87.98 g)合并并从热的庚烷:乙酸乙酯(4:1, 775 mL)中再结晶以得到晶体状的标题化合物(74.9 g, 85%): mp 115–117.6°C; Opt. Rot. $[\alpha]_D^{25} = +10.81^\circ$ (1% 溶液, MeOH); ^1H NMR (DMSO-d⁶, 500 MHz): δ 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=5.2$ Hz, 0H), 3.31–3.15 (m, 3H), 1.40–1.15 (m, 4H), 1.07 (m, 1H), 0.79 和 0.76 (两个重叠的三峰, $J=7.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (DMSO-d⁶, 100 MHz): δ 141.75, 133.73, 130.95, 127.60, 60.41, 56.89, 41.57, 21.31, 20.80, 11.79, 11.51; MS (-ESI): [M-H]⁻, 1 氯同位素模式, 310 (100%), 312 (30%); Anal. Calc.: C₁₁H₁₈ClNO₃S₂:C, 42.37, H, 5.82, N,

4.49。实测值:C, 42.34, H, 5.65, N, 4.43。手性HPLC(Chiralpak AD, 25x0.46 cm, 洗脱液含0.1% TFA的8:2己烷/异丙醇, 流速0.5 mL/min, 在254nm处进行UV检测, S和R异构体的保留时间为10.95 min和11.95 min)说明S/R比例为100.0:0.0。

实施例222

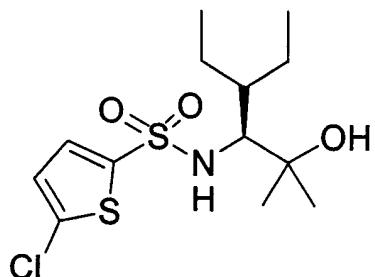
5-氯-N-[*(S*)-2-乙基-1-(1-羟乙基)丁基]噻吩-2-磺酰胺



将溶于甲苯/THF(75:25)的甲基溴化镁(1.4 M, 7.0 mL, 9.7 mmol)溶液加入0°C的5-氯-N-[*(S*)-2-乙基-1-甲酰基丁基]噻吩-2-磺酰胺(实施例221, 1.0 g, 3.2 mmol)的THF溶液(30 mL)。将混合物加热至25°C, 并在2h后小心地用饱和的氯化铵水溶液(25 mL)终止反应。用EtOAc(3 x 25 mL)提取混合物。在Na₂SO₄上干燥有机提取物, 过滤并浓缩以得到无色油状物。通过柱层析(Biotage)(洗脱液:1:4 EtOAc-己烷)纯化产物以得到白色固体状的5-氯-N-[*(S*)-2-乙基-1-(1-羟乙基)丁基]噻吩-2-磺酰胺(876 mg, 83%)。该产物是比例为3:7的非对映混合物。熔点95-98°C。分析计算值: C₁₂H₂₀ClNO₃S₂: C, 44.23; H, 6.19; N, 4.30。实测值: C, 44.25; H, 6.35; N, 4.29。质谱(-ESI): 324(M-H)⁻。

实施例223

5-氯-N-[*(S*)-2-乙基-1-(1-羟基-1-甲基乙基)丁基]噻吩-2-磺酰胺



A. N-[*(5*-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3-乙基-L-降缬氨酸甲酯

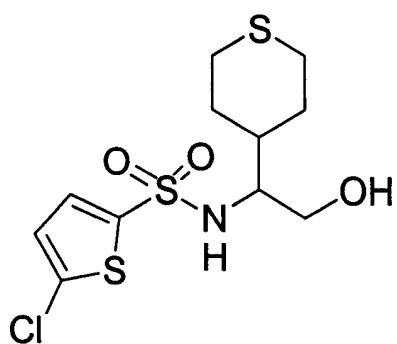
将三甲基甲硅烷基重氮甲烷(3.1 mL, 6.1 mmol)加入溶于 THF(20 mL)和 MeOH(5 mL)的 *N*-(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3-乙基-L-降缬氨酸(1.0 g, 3.1 mmol)溶液。2h 后浓缩混合物以得到白色固体状的 *N*-(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3-乙基-L-降缬氨酸甲酯(1.0 g, 99%)。质谱(-ESI)：338.00(M-H)⁻。

B. 5-氯-*N*-(*S*-2-乙基-1-(1-羟基-1-甲基乙基)丁基]噻吩-2-磺酰胺

将溶于甲苯/THF(75:25)的甲基溴化镁(1.4 M, 9.5 mL, 13.2 mmol)溶液加入0°C的 *N*-(5-氯-2-噻吩基)磺酰基]-3-乙基-L-降缬氨酸甲酯(0.90 g, 2.65 mmol)的 THF(26 mL)溶液。使溶液升温至 25°C，然后加热至 55°C 并搅拌 18h。然后冷却至 0°C 并缓慢加入饱和的 NH₄Cl 水溶液终止反应。加入 EtOAc(75 mL)并分离各相。用 Na₂SO₄ 干燥有机相，过滤并浓缩以得到黄色油状物。通过柱层析(Biotage)(洗脱液:1:4 EtOAc-己烷)纯化产物以得到无色油状的 5-氯-*N*-(*S*-2-乙基-1-(1-羟基-1-甲基乙基)丁基]噻吩-2-磺酰胺(0.72 g, 80%)。质谱(-ESI)：338(M-H)⁻。分析计算值：C₁₃H₂₂ClNO₃S₂: C, 45.94; H, 6.52; N, 4.12。实测值:C, 46.10; H, 6.63; N, 4.04。

实施例 224

5-氯-*N*-(2-羟基-1-四氢-4-基乙基)噻吩-2-磺酰胺



A. (5-氯-噻吩-2-磺酰氨基)-(四氢-噻喃-4-基)-乙酸

将氢氧化钠(0.20 g, 5.04 mmol)加入 25°C 溶于 MeOH:水(2:1)的 *N*-Fmoc-氨基-(4-四氢噻喃基)乙酸(0.50 g, 1.26 mmol)的混合物。将反应混合物搅拌 20h。TLC(1:9 MeOH/CHCl₃)说明完全反应。用水稀释混合物并用 EtOAc 洗涤。将水层浓缩以得到残留有 NaOH 的白色固体。将此白色固体溶于 H₂O:THF(1:2, 15 mL)并冷却至 0 °C。将 5-氯噻吩-2-磺酰氯(0.683 g, 3.15 mmol)溶于 THF(2 mL)并将其逐

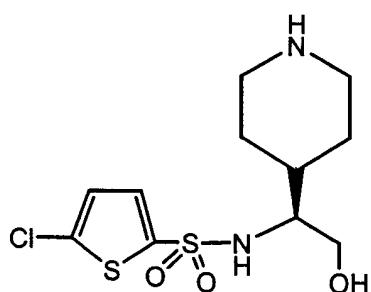
滴加入混合物中，然后在 25℃温热过夜。加入 1N HCl 水溶液以将混合物酸化至 pH 1。加入 EtOAc 并分离各层。用 1N HCl 和 H₂O 洗涤有机提取物，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩以得到红黑色固体状的(5-氯-噻吩-2-磺酰氨基)-(四氢-噻喃-4-基)-乙酸(0.14, 31%)，无需纯化即可将其用于下一步骤。质谱(+ESI)：357 (M+H)⁺

B. 5-氯-N-(2-羟基-1-四氢-H-噻喃-4-基乙基)噻吩-2-磺酰胺

将(5-氯-噻吩-2-磺酰氨基)-(四氢-噻喃-4-基)-乙酸(0.14 g, 0.40 mmol)溶于 THF(2 mL)并冷却至 0℃。逐滴加入溶于 THF 的硼烷四氢呋喃复合物(1 M, 3.2 mL, 3.2 mmol)溶液并使此混合物在 25℃温热过夜。在真空下除去挥发性溶剂，用 EtOAc 稀释所得橙色油状物并用 H₂O、1N HCl 和饱和的 NaHCO₃ 水溶液洗涤。在 Na₂SO₄ 上干燥有机提取物，过滤并浓缩。通过柱层析(Biotage)(洗脱液:1:1 EtOAc:己烷)纯化所得残余物以得到白色固体状的 5-氯-N-(2-羟基-1-四氢-H-噻喃-4-基乙基)噻吩-2-磺酰胺(40 mg, 30%)。mp 108–110 °C。质谱(-ESI)：340 (M-H)⁻。分析计算值：C₁₁H₁₆C1NO₃S₃：C, 38.64; H, 4.72; N, 4.10。实测值：C, 38.80; H, 4.69; N, 3.88。

实施例 225

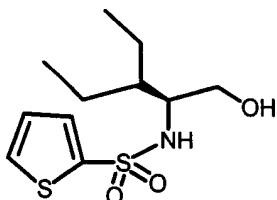
5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-哌啶-4-基乙基]噻吩-2-磺酰胺



在溶于 0℃二氯甲烷(2 mL)的 4-[1-(5-氯-噻吩-2-磺酰氨基)-2-羟基-乙基]-哌啶-1-羧酸叔-丁酯(0.204 g, 0.48 mmol(见实施例 209))溶液中加入三氟乙酸(0.5 mL)。将反应加热至 25℃并搅拌过夜。然后浓缩此混合物，加入二氯甲烷并蒸发 6 次以得到粗制固体。通过 HPLC(C-18 柱(21x75 mm)，洗脱系统：60–100% 乙腈-水+0.1% TFA, 20min 梯度)纯化得到了油状产物(0.0166 g, 11%)。MS (ESI) m/z 325 ([M+H]⁺)。

实施例 226

N-[(S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]噻吩-2-磺酰胺



A. N-[(1S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]-5-(三甲基甲锡烷基)噻吩-2-磺酰胺.

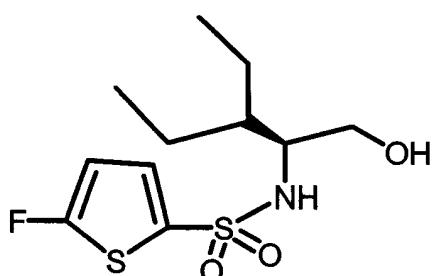
在氮气下将 5-溴-N-[(1S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]噻吩-2-磺酰胺 (0.71 g, 2.0 mmol)、六甲基二锡 (0.983 g, 3.0 mmol)、四(三苯基膦)合钯 (0.115 g, 0.10 mmol) 和 1, 4-二噁烷 (15 mL) 溶液回流 16h。冷却至 25°C 后，加入二氯甲烷 (10 mL)，过滤混合物并蒸发以制得粗制的油状物 (0.49g)，无需纯化即可将其用于下一步骤，步骤 B。MS (-ESI) 439.20 ([M-H]⁻)。

B. N-[(S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]噻吩-2-磺酰胺

在搅拌的无水乙腈 (6 mL) 和 N-[(1S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]-5-(三甲基甲锡烷基) 噻吩-2-磺酰胺 (0.24 g, 0.56 mmol) 的混合物中一次性加入所有的 Selectfluor (Aldrich) (0.204 g, 0.57 mmol)。在氮气下将混合物加热至 75°C，搅拌 16h，冷却至 25°C 并过滤。蒸发去溶剂以制得粗制的油状物，将其加到乙酸乙酯中并再次过滤以除去不溶性固体。以己烷-乙酸乙酯 (2-1) 作为洗脱液，通过快速层析纯化蒸发去残留溶剂而制得的油状物，由此制得的产物主要是标题化合物 (0.051 g, 33%)。MS (-ESI) 76.20 ([M-H]⁻)。

实施例 227

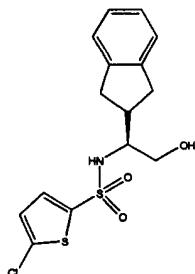
N-[(S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]-5-氟噻吩-2-磺酰胺



此化合物是用实施例 226 (步骤 A 和 B) 中发现的方法作为副产物合成的，并是由同样的快速层析柱作为固体分离的 (0.024 g, 15%)。MS (-ESI) 94.20 ([M-H]⁻)。

实施例 228

5-氯-N-[(1S)-1-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基)-2-羟乙基]噻吩-2-磺酰胺



A. 9H-芴-9-基甲基-(1S)-1-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基)-2-羟乙基氨基甲酸酯基
0℃下，在 30min 内将 1N 硼烷-THF(24.18 mL)逐滴加入(2S-2, 3-二氢-1H-茚-2-基)[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]氨基]乙酸(2.0 g, 4.84 mmol)的无水四氢呋喃溶液(20 mL)。使反应物在 25℃温热过夜，然后加入 10.0 mL 10%乙酸的甲醇溶液终止反应。蒸发去溶剂后，将粗制产物溶于乙酸乙酯并用 1N HCl、水和 10% NaHCO₃洗涤。在 MgSO₄ 上干燥有机层，过滤并浓缩以得到粗制的黄色油状物(1.8 g)。通过柱层析(230-400 目硅胶，洗脱液：1:2 的 EtOAc-己烷)纯化粗产物。这样制得了无定形固体状的标题化合物(1.05 g, 54.4 %)。质谱(-ESI)：398(M-H)⁻. (+ESI)：400(M+H)⁺。

B. (2S)-2-氨基-2-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基)乙醇

将 20%的哌啶 DMF 溶液(15 mL)加入 9H-芴-9-基甲基-(1S)-1-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基)-2-羟乙基氨基甲酸酯(1.05 g, 2.63 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)。将反应混合物在 25℃搅拌 19h。蒸发去溶剂后，将粗制产物溶于乙酸乙酯(50 mL)并在 MgSO₄ 上干燥，过滤并浓缩以得到粗制的黄色油状物(1.05 g)。质谱(+ESI)：179(M+H)⁺。

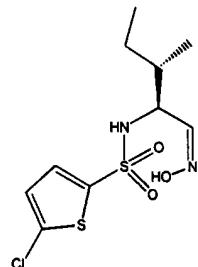
C. 5-氯-N-[(1S)-1-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基)-2-羟乙基]噻吩-2-磺酰胺

将 5-氯噻吩-2-磺酰氯(0.856 g, 3.94 mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液(5 mL)逐滴加入 0℃溶于 CH₂Cl₂(5mL)和三乙胺(3.8 mL, 5.26 mmol)的(2S)-2-氨基-2-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基)乙醇(0.46 g, 2.63 mmol)溶液。将溶液在 25℃温热过夜(19 h)。取出一份，TLC(1:1 EtOAc-己烷)说明完全反应。用 CH₂Cl₂(50 mL)稀释并用 1N HCl(2x50 mL)和饱和的 NaCl 水溶液(50 mL)洗涤有机层。在 MgSO₄ 上干燥有机层，过滤并浓缩以得到粗制油状物(0.89 g)。通过柱层析(230-400 目硅胶，洗脱液：

1:4 的 EtOAc-己烷) 纯化粗产物以制得无定形白色固体状的 5-氯-N-[(1S)-1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-羟基乙基]噻吩-2-磺酰胺(0.361 g, 38.4 %)。质谱 (-ESI): 356 (M-H)⁻。分析计算值: C₁₅H₁₀ClN₀₃S₂: C: 50.34 H: 4.51 N: 3.91 实测值:C: 50.28 H: 4.36 N: 3.77。

实施例 229

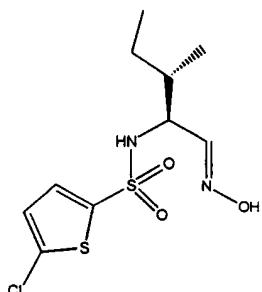
5-氯-N-[(1S, 2S)-1-[(Z)-(肟基)甲基]-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺



将溶于甲醇(10 mL)的 5-氯-N-[(1S, 2S)-1-甲酰-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺(实施例 118, 1.0 g, 3.4 mmol)、盐酸羟胺(0.464 g, 6.78 mmol)和醋酸钠(0.556 g, 6.78 mmol)溶液回流搅拌 19 h。蒸发去溶剂后, 用 K₂CO₃ 水溶液(20 mL)稀释残余物, 然后用 CH₂Cl₂(2×40 mL)提取。用盐水洗涤合并的反应提取物, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤并浓缩以得到粗制油状物(0.89 g)。通过柱层析(230–400 目硅胶, 洗脱液: 1:4 的 EtOAc-己烷)纯化粗产物。这样制得了无定形白色固体状的标题化合物(Z-异构体)(32 mg, 3.1 %)。质谱 (-ESI): 309 (M-H)⁻。分析计算值: C₁₀H₁₅ClN₂O₃S₂ · 0.10 C₄H₈O₂: C: 39.08 H: 4.98 N: 8.76 实测值: C: 38.72 H: 4.67 N: 8.43。

实施例 230

5-氯-N-[(S, S)-1-[(E)-(肟基)甲基]-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺



将溶于甲醇(10 mL)的 5-氯-N-[(1R, 2S)-1-甲酰-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺(实施例 118, 1.0 g, 3.4 mmol)、盐酸羟胺(0.464 g, 6.78 mmol)和醋酸钠(0.556

g, 6.78 mmol) 溶液回流搅拌 19 h。蒸发去溶剂后, 用 K_2CO_3 水溶液(20 mL)稀释残余物, 然后用 CH_2Cl_2 (2x40 mL) 提取。用盐水洗涤合并的反应提取物, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤并浓缩以得到粗制油状物(0.89 g)。通过柱层析(230–400 目硅胶, 洗脱液: 1:4 的 EtOAc -己烷)纯化粗产物。这样制得了无定形白色固体状的标题化合物(E-异构体)(300 mg, 28.3 %)。质谱(-ESI): 309($\text{M}-\text{H}$)⁻。分析计算值: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.40 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$: C: 40.26 H: 5.30 N: 8.09 实测值:C: 39.78 H: 5.23 N: 7.77

A. 二乙基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2, 2-二羧酸酯

在 150mg 溶于 150mL 纯乙醇的钠中加入乙酰氨基丙二酸二乙酯(5.3 g, 25 mmol)和乙基-(2E)-戊-2-烯酯(3.5 g, 27.3 mmol)。然后将反应混合物回流 20h。然后加入 2mL 冰醋酸, 在压力下通过水流抽气管和加热浴的帮助除去挥发性挥发性物质。通过冷却使残余物固化。将残余物溶于 50mL 甲苯并在其中加入 20mL 石油醚。当混合物冷却时有产物沉淀。收集晶体并用水洗涤, 在真空下进一步干燥以得到白色固体(5.6 g, 79.77 %)。质谱(+ESI): 258($\text{M}+\text{H}$)⁺。

B. 3-乙基谷氨酸

将 5.6g 二乙基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2, 2-二羧酸酯(21.76, 84.67 mmol)在 80mL 49%的发烟 HBr 中回流 4 h。然后, 将内含物放在真空下并除去挥发性成分。将胶状残余物溶于 25mL 蒸馏水并像上面那样除去水。将此过程重复一次。将残余物溶于 20mL 水并用浓缩的氨(2mL)溶液将溶液的 pH 调至 3。此时可通过冰浴冷却或用含 100mL 纯乙醇的水溶液稀释以得到乙基谷氨酸沉淀。水-乙醇混合物沉淀在 48h 内完成。要小心地慢慢加入乙醇以避免不需要的产物沉淀。通过水-乙醇(1:1)混合物结晶纯化此混合物。这样制得的标题化合物为无定形白色固体(3.5 g, 99 %)。质谱(+ESI): 176($\text{M}+\text{H}$)⁺。

C. 3-乙基-2-甲基戊-1, 5-二醇

0°C 下, 在 20 分子内在溶于 THF(60 mL)的 LAH(2.06 g, 54.29 mmol)浆液中逐滴加入 3-乙基谷氨酸(3.5 g, 21.71 mmol)。将反应物在 36°C 加热 18h。将反应浆液(灰色)冷却至 0°C 并用 H_2O (3 mL)终止反应, 然后用 1N NaOH (9 mL)和 H_2O (3 mL)洗涤。然后在 25 °C 下搅拌 6h 以得到白色浆液。将此浆液过滤并在 MgSO_4 上进一步干燥母液, 过滤并在真空下浓缩以得到粗制的黄色油状 3-乙基-2-甲基戊-1, 5-

二醇(2.85 g, 89.17 %)。质谱(+ESI): 170 (M+Na)⁺。

D. 5-氯-N-[2-乙基-4-羟基-1-(羟甲基)丁基]噻吩-2-磺酰胺

将溶于 CH₂Cl₂(5 mL) 的 5-氯噻吩-2-磺酰氯(6.4 g, 24.48 mmol)逐滴加入 0 °C 溶于 CH₂Cl₂(30 mL) 和三乙胺(5.66 mL, 40.81 mmol) 的 3-乙基-2-甲基戊-1, 5-二醇(2.85 g, 19.34 mmol)溶液。将此溶液在 25°C 下温热过夜(19h)。取出一份, TLC(1:1 EtOAc-己烷)说明完全反应。用 CH₂Cl₂(50 mL)稀释并用 1N HCl(2x50 mL) 和饱和的 NaCl 水溶液(50 mL)洗涤有机层。在 MgSO₄ 上干燥有机层, 过滤并浓缩以得到粗制油状物(4.9 g)。通过柱层析(230-400 目硅胶, 洗脱液: 1:4 的 EtOAc-己烷)纯化粗产物以制得无定形白色固体状的5-氯-N-[2-乙基-4-羟基-1-(羟甲基)丁基] 噻吩-2-磺酰胺(0.450 g, 7.3 %)。质谱(-ESI): 326 (M-H)⁻。

1. 半制备 RP-HPLC 条件:

Gilson 半制备 HPLC 系统和 Unipoint 软件。

Column: Phenomenex C18 Luna 21.6 mm x 60 mm, 5 μ

溶剂 A: 水(0.02% TFA 缓冲液)

溶剂 B: 乙腈(0.02 % TFA buffer)

溶剂梯度: 时间 0:10 % B; 2.5 min : 10 % B; 14 min : 90 % B.

流速: 22.5 mL/min

基于 UV 吸收收集产物峰并浓缩。

2. 分析型 LCMS 条件:

Hewlett Packard 1100 MSD 和 ChemStation 软件

柱:YMC ODS-AM 2.0 mm x 50 mm 5 μ柱, 23°C;

3 μL 注射;

溶剂 A: 水(0.02% TFA 缓冲液)

溶剂 B: 乙腈(0.02 % TFA 缓冲液)

梯度: 时间 0: 95% A; 0.3 min: 95% A; 4.7 min: 10% A; 4.9 min: 95% A。

流速 1.5 mL/min;

检测: 254 nm DAD;

API-ES 扫描模式 Positive 150-700; Fragmentor 70 mV.

3. 分析型 LCMS 条件:

ZMD(Waters) 或 Platform(Micromass) 或 LCZ(Micromass)

柱: Zorbax SB-C8

溶剂: 乙腈+H₂O 含 0.1%TFA 或 0.1%FA

梯度: 梯度: 2.5min 15% 乙腈 – 95% 乙腈

流速 3ml\min

检测: ELSD 检测(SEDEX 55)

UV 253 检测(Schimadzu)

实施例 233 – 阻抑物释放测定(RRA)

根据公布的技术[Shuey, D. J., Sheiffele, P., Jones, D., Cockett, M. I., 和 Quinet, E. M. (1999), “Repressor release: a useful tool for monitoring amyloid precursor protein(APP) proteolysis in mammalian cells”, *Society for Neuroscience Abstracts*, 第 25 卷, 神经科学协会第 29 界年会, 迈阿密滩, 佛罗里达州, 1999 年 10 月 23–28 日]检测了按实施例 1–220 的描述制得的化合物。简单地说, 这种测定是如下进行的。

A. 细胞培养

在 37°C 和 5%CO₂ 下将 CHO-K1 细胞培养在完全 DMEM 培养基(DMEM–含有 10% 胎牛血清、1% 非必需氨基酸和 1% 青霉素–链霉素的高葡萄糖) 中。转染前 24 小时将 2 百万个细胞涂布到 10-cm 培养皿上。

按照 Gibco BRL 的建议用他们的 Lipofectamine Plus 系统完成瞬时转染。首先, 在 460 μL 的 Opti-Mem 转染培养基中加热 6 μg pRSV0-luc 和 6 μg APP-lacI 组成型 DNA, 并和 30 μL Plus 试剂共培养 15 分钟。在温育 DNA–脂类时, 将 CHO-K1 细胞洗涤一次并将其置于没有青霉素–链霉素的 DMEM 培养基中。然后将 DNA–脂类制剂放在这些细胞上并在 37°C 温育过夜。

将每个孔(总体积 100 μL)中一百万和一百五十万个转染的细胞放在置于澄清 DMEM 完全培养基(无酚红的 DMEM)中的无菌且不透明的 Packard 96–孔培养板中, 并在 37°C 和 5%CO₂ 下温育 3–5 小时。

B. 化合物稀释

用两种不同的方法稀释化合物; 一种方法用于净提供的化合物(小瓶中的称重

粉末), 另一种方法用于溶液中的化合物(20mM, 在 96 孔板中的 DMSO 中)。这两种方法都新鲜制备了用作洗脱液的 25 mM Hepes 和 25 mM Hepes/1% DMSO。Hepes/DMSO 在所有实验平板中都被用作洗脱对照。

下表描述了化合物稀释的步骤(请注意, 最后一步仅适用于组织培养平板中的细胞/培养基化合物):

表 21

	浓度	稀释
储备溶液	10 mg/mL	用 100% DMSO 稀释的 x mg 化合物(小瓶)
稀释液 1	1 mg/mL	20 μL 储备溶液 180 μL 25mM Hepes
稀释液 2	200 μg/mL	60 μL 稀释液 1 240 μL 25 mM Hepes
稀释液 3 (细胞平板中)	20 μg/mL	11.3μL 稀释液 2 (在 100 μL 细胞/孔中)

由于一些化合物以 20mM 的浓度存在于 96 孔板中, 以下代表了它们的稀释方法(注意, 这些化合物的平均分子量被用来计算这些稀释液, 而且和上面一样, 最后一步仅适用于组织培养平板中的细胞/培养基化合物):

表 22

	浓度	稀释
储备溶液(原始浓度)	-	20 mM 溶液
稀释液 1	约 200 μg/mL	6 μL 储备溶液 194 μL 25 mM Hepes
稀释液 23 (细胞平板中)	约 20 μg/mL	11.3μL 稀释液 2 (在 100 μL 细胞/孔中)

一旦化合物被稀释, 它们就可用来在组织培养平板(上面制备)中复制细胞。将细胞和化合物在 37°C 和 5%CO₂ 下在温育 36–48 小时。

C. 分析测量

进行萤光素酶测定(LucLite 试剂, Packard)并在 Packard TopCount 装置上读数。将 96 孔板中的培养基除去并换成每孔 100 μL PBS(含有 Mg²⁺和 Ca²⁺)。在各个孔中加入等量的(100 μL)的 LucLite 溶解/底物缓冲液, 密封平板并在室温下在

黑暗中于旋转振荡器上混合 15–30 分钟。然后在 TopCount 装置上进行萤光素酶阅读。测量结果是以相对光度单位 (RLU) 表示的，并如下所述在 MS Excel 中进行计算和分析。

D. 数据分析

下表提供了与这里列举的化合物相对应的测量结果。如果一种化合物在 20 μM 时使萤光素酶的活性至少增加 1.5 倍且无毒（以信号损失（增加 ≤ 0.75 倍）确定），则认为它在 RRA 中是活跃的。增加的倍数是萤光素酶活性（以相对光度单位测量）和稀释对照的比值。所有被试验的化合物都是无毒的。

表 23

实施例 编号	浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	APPI 增加 倍数	名称
1	10	1.57	3-溴-5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
2	10	3.2	5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
	3	2.34	
	10	3.06	
	10	4.26	
	1	1.79	
	20	4.5	
	20	5.5	
	20	6.3	
	3	2.96	
	1	1.54	
3	10	1	4-溴-5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
	20	1.5	
	20	25.4	
4	10	3.3	5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
	3	2.98	
	3	3.52	
	20	4	
	20	4	
	20	5.4	
	20	3.3	
	20	5.1	
	1	2.22	
	10	5.03	
5	3	1.1	2, 5-二氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-3-磺酰胺
	1	0.9	
	0.3	0.9	

	10	1. 1	
6	10	1. 1	4, 5-二氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
	20	1. 5	
	20	2. 9	
7	20	3. 2	N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
8	10	3. 7	5-氯-N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-甲基丙基]噻吩-2-磺酰胺
	3	2. 5	
	20	3. 3	
	20	5	
	20	3. 8	
	1	1. 5	
9	10	1. 81	5-溴-N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-甲基丙基]噻吩-2-磺酰胺
	20	4. 1	
10	20	1. 2	5-溴-N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-甲基丙基]噻吩-2-磺酰胺
	20	6. 4	
	20	1. 7	
11	20	2	4, 5-二溴-N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-甲基丙基]噻吩-2-磺酰胺
	20	4. 9	
12	3	3. 07	5-氯-N-[(1S)-1-环己基-2-羟乙基]噻吩-2-磺酰胺
	1	2. 58	
	10	4. 2	
	20	4. 3	
	3	3. 1	
	20	8. 6	
	1	2	
	10	3. 9	
13	10	3. 94	5-溴-N-[(1S)-1-环己基-2-羟乙基]噻吩-2-磺酰胺
	1	2. 17	
	3	4. 02	
14	10	3. 45	5-氯-N-[1-(羟甲基)-2-苯基丙基]噻吩-2-磺酰胺
	3	1. 87	
	3	3. 33	
15	10	3. 08	5-溴-N-[1-(羟甲基)-2-苯基丙基]噻吩-2-磺酰胺
16	10	4. 19	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
	0. 3	1. 7	
	1	1. 9	
	3	3. 1	
	20	3. 7	
	20	14. 2	
	20	4. 8	
	20	3. 2	

	20 20 10 1 3	5.6 6.1 3.2 2.56 4.47	
17	1	2.38	5-溴-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
	3	3.47	
	10	3.29	
	20	6.1	
	20	3.5	
18	10	5.23	5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺 1, 1-二氧化物
	20	5.7	
	3	2.19	
	20	3	
19	20	6	5-氯-N-[1-(羟甲基)-2, 3-二甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺
20	20	5	5-氯-N-[1-(羟甲基)-2-甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺
21	20	3.3	5-氯-N-[2-乙基-1-(羟甲基)己基]噻吩-2-磺酰胺
22	20	7	5-氯-N-[2-羟基-1-(2, 4, 6-三甲基环己-3-烯-1-基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
23	20	6.4	5-氯-N-(1-环己-3-烯-1-基-2-羟乙基)噻吩-2-磺酰胺
24	20	6	5-氯-N-(1-环戊基-2-羟乙基)噻吩-2-磺酰胺
25	20	7.5	5-溴-N-[(1S)-1-(羟甲基)-1, 2-二甲基丙基]噻吩-2-磺酰胺
26	20	5	5-氯-N-[(1S)-1-(羟甲基)-1, 2-二甲基丙基]噻吩-2-磺酰胺
27	20	8.7	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2, 4-二甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺
28	20	7	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-(4-甲氧基苯基)丙基]噻吩-2-磺酰胺
29	20	2.6	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-甲基辛基]噻吩-2-磺酰胺
30	20	6.7	5-氯-N-[(1S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]噻吩-2-磺酰胺
	20	4.4	
31	20	4.4	5-氯-N-[(1S, 2R)-2-乙基-1-(羟甲基)-4-甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺
32	20	5	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基]噻吩-2-磺酰胺
33	20	6.5	5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺

34	20	5. 9	5-氯-N-[(1S, 2S)-2-乙基-1-(羟甲基)戊基] 嘙吩-2-磺酰胺
35	20	3. 7	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-4-甲基-2-丙基戊基] 嘙吩-2-磺酰胺
36	20	3. 8	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-(4-甲氧基苯基) 戊基] 嘙吩-2-磺酰胺
37	20	4. 8	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-丙基辛基] 嘙吩-2-磺酰胺
38	20	4. 1	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-苯基戊基] 嘙吩-2-磺酰胺
39	20	5. 7	5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基庚基] 嘙吩-2-磺酰胺
40	20	3. 9	5-氯-N-[(1S)-2-丙基-1-(羟甲基) 戊基] 嘙吩-2-磺酰胺
41	20	4. 7	5-氯-N-[(1S, 2S)-2-乙基-1-(羟甲基) 庚基] 嘙吩-2-磺酰胺
42	20	3. 4	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-异丁基庚基] 嘙吩-2-磺酰胺
43	20	1. 7	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-(4-甲氧基苯基) 庚基] 嘙吩-2-磺酰胺
44	20	1. 6	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-戊基辛基] 嘙吩-2-磺酰胺
45	20	2. 1	5-氯-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-苯基庚基] 嘙吩-2-磺酰胺
46	20	5. 8	5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-苯基丙基] 嘙吩-2-磺酰胺
47	20	5. 4	5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-4-甲基-2-苯基戊基] 嘙吩-2-磺酰胺
48	20	4. 7	5-氯-N-[(1S, 2R)-2-(2-呋喃基)-1-(羟甲基) 丙基] 嘙吩-2-磺酰胺
49	20	6. 1	5-氯-N-[(1S, 2R)-2-(2-呋喃基)-1-(羟甲基) 丁基] 嘙吩-2-磺酰胺
50	20	7. 7	5-氯-N-[(1S, 2R)-2-(2-呋喃基)-1-(羟甲基)-4-甲基戊基] 嘙吩-2-磺酰胺
51	20	4	5-氯-N-[(1S, 2R)-2-(2-呋喃基)-1-(羟甲基) 辛基] 嘙吩-2-磺酰胺
52	20	7	5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-异丙基辛基] 嘙吩-2-磺酰胺
53	20	3. 9	N-[(1S, 2S)-2-[1, 1'-联苯]-4-基-1-(羟甲基) 丙基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺
54	20	3. 3	N-[(1S, 2S)-2-[1, 1'-联苯]-4-基-1-(羟甲基) 丁

			基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺
55	20	1. 9	N-[(1S, 2S)-2-[1, 1'-联苯]-4-基-1-(羟甲基)-4-甲基戊基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺
56	20	6. 8	5-溴-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2, 4-二甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺
57	20	6. 4	5-溴-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-甲基辛基]噻吩-2-磺酰胺
58	20	10	5-溴-N-[(1S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]噻吩-2-磺酰胺
59	20	4. 5	5-溴-N-[(1S, 2R)-2-乙基-1-(羟甲基)-4-甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺
60	20	6. 9	5-溴-N-[(1S, 2S)-2-乙基-1-(羟甲基)戊基]噻吩-2-磺酰胺
61	20	5. 7	5-溴-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-4-甲基-2-丙基戊基]噻吩-2-磺酰胺
62	20	4. 5	5-溴-N-[(1S, 2S)-2-乙基-1-(羟甲基)庚基]噻吩-2-磺酰胺
63	20	3. 3	5-溴-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-异丁基庚基]噻吩-2-磺酰胺
64	20	2. 9	5-溴-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-(4-甲氧基苯基)庚基]噻吩-2-磺酰胺
65	20	1. 9	5-溴-N-[(1S, 2R)-1-(羟甲基)-2-戊基辛基]噻吩-2-磺酰胺
66	20	5. 3	5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-苯基丙基]噻吩-2-磺酰胺
67	20	4. 7	5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-苯基丁基]噻吩-2-磺酰胺
68	20	2. 3	5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-4-甲基-2-苯基戊基]噻吩-2-磺酰胺
69	20	1. 5	5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-4-甲基-2-吡啶-3-基戊基]噻吩-2-磺酰胺
70	20	4. 6	5-溴-N-[(1S, 2R)-2-(2-呋喃基)-1-(羟甲基)丙基]噻吩-2-磺酰胺
71	20	5. 2	5-溴-N-[(1S, 2R)-2-(2-呋喃基)-1-(羟甲基)丁基]噻吩-2-磺酰胺
72	20	6. 4	5-溴-N-[(1S, 2R)-2-(2-呋喃基)-1-(羟甲基)-4-甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺
73	20	1. 9	5-溴-N-[(1S, 2R)-2-(2-呋喃基)-1-(羟甲基)辛基]噻吩-2-磺酰胺
74	20	5. 1	5-溴-N-[(1S, 2S)-2-乙基-1-(羟甲基)-3-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺

75	20	4. 7	5-溴-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-异丙基-4-甲基戊基]噻吩-2-磺酰胺
76	20	3. 2	N-[(1S, 2S)-2-[1, 1'-联苯]-4-基-1-(羟甲基)丁基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺
77A	20	3. 1	5-氯-N-[(1S, 2R)-2-乙基-1-(羟甲基)辛基]噻吩-2-磺酰胺
77B	20	16. 9	5-氯-N-[(1S, 2S)-2-乙基-1-(羟甲基)辛基]噻吩-2-磺酰胺
78A	20	5. 8	5-溴-N-[(1S, 2R)-2-乙基-1-(羟甲基)辛基]噻吩-2-磺酰胺
78B	20	23. 0	5-溴-N-[(1S, 2S)-2-乙基-1-(羟甲基)辛基]噻吩-2-磺酰胺
79	20	1. 6	5-氯-N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-(甲基氨基)丁基]-2-噻吩磺酰胺
80	20	1. 8	5-氯-N-[(1S)-2-(乙基氨基)-2-(羟甲基)丙基]-2-噻吩磺酰胺
81	20	1. 5	5-氯-N-[(1S)-2-[(2-羟乙基)氨基]-1-(羟甲基)丙基]-2-噻吩磺酰胺
82	20	2. 2	5-氯-N-[(1S)-2-[(2-羟乙基)氨基]-1-(羟甲基)丁基]-2-噻吩磺酰胺
83	20	1. 7	5-氯-N-[(1S)-2-[(2-羟乙基)氨基]-1-(羟甲基)庚基]-2-噻吩磺酰胺
84	20	3. 8	N-[(1S)-2-(苄基氨基)-1-(羟甲基)丙基]-5-氯-2-噻吩磺酰胺
85	20	8. 9	N-[(1S)-2-(苄基氨基)-1-(羟甲基)丁基]-5-氯-2-噻吩磺酰胺
86	20	20	5-氯-N-[(1S)-2-(环戊基氨基)-1-(羟甲基)丙基]-2-噻吩磺酰胺
87	20	3. 1	5-氯-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-N-(2-苯氧乙基)噻吩-2-磺酰胺
88	20	4. 9	5-氯-N-(3-氯苄基)-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
89	20	2. 3	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-苯基乙基]噻吩-2-磺酰胺
90	10 20 3	3.82 3.6 1.74	5-氯-N-[(S)-1-(羟甲基)-3-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
91	20	2	5-氯-N-[1-(羟甲基)戊基]噻吩-2-磺酰胺
92	20	1. 5	5-氯-N-(2-羟基-1, 1-二甲基乙基)噻吩-2-磺酰胺
93	20	2	N-[1, 1-二(羟甲基)丙基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺
94	10 20	2. 4 2	5-氯-N-[1-(羟甲基)环戊基]噻吩-2-磺酰胺

	20 20 20 20	3. 4 2. 2 2. 2 5. 8	
95	10 20 20 20	1. 9 4. 1 3. 8 1. 9	5-氯-N-[(S)-2-环己基-1-(羟甲基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
96	20	1. 5	N-[(S)-1-苄基-2-羟乙基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺
97	20	1. 8	5-氯-N-[1-(羟甲基)丁基]噻吩-2-磺酰胺
98	10 20 20 20	2. 43 2. 8 4. 9 2. 4	5-氯-N-[(S)-1-(羟甲基)-2,2-二甲基丙基]噻吩-2-磺酰胺
99	20	1. 5	5-氯-N-[(R, R)-2-羟基-1-(羟甲基)-2-(4-硝基苯基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
100	20	1. 5	5-氯-N-[(S)-1-(羟甲基)丙基]噻吩-2-磺酰胺
101	20	2. 7	N-[R-2-(苄基硫代)-1-(羟甲基)乙基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺
102	20	1. 6	N-[(R, S)-2-(苄氧基)-1-(羟甲基)丙基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺
103	20	2. 3	5-氯-N-[(R, R)-2-羟基-1-(羟甲基)丙基]噻吩-2-磺酰胺
104	20	2. 5	5-溴-N-[(S)-2-羟基-1-苯基乙基]噻吩-2-磺酰胺
105	10 3 1 20 20	3. 93 2. 23 1. 57 2. 4 1. 5	5-溴-N-[(S)-1-(羟甲基)-3-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
106	20	2. 4	5-溴-N-[1-(羟甲基)戊基]噻吩-2-磺酰胺
107	20	1. 5	5-溴-N-(2-羟基-1, 1-二甲基乙基)噻吩-2-磺酰胺
108	20	2	N-[1, 1-双(羟甲基)丙基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺
109	10 3 20 20 20 20 20	2 1. 8 2. 5 1. 7 2. 7 4. 3 4. 8	5-溴-N-[1-(羟甲基)环戊基]噻吩-2-磺酰胺
110	10 20	1. 71 2. 9	5-溴-N-[(S)-2-环己基-1-(羟甲基)乙基]噻吩-2-磺酰胺

	20	2. 3	
	20	3. 6	
111	20	1. 8	5-溴-N-[(S)-1-(羟甲基)-3-(甲基硫代)丙基] 嘧吩-2-磺酰胺
112	20	1. 6	5-溴-N-[1-(羟甲基)丁基] 嘧吩-2-磺酰胺
113	10	2. 86	5-溴-N-[(S)-1-(羟甲基)-2, 2-二甲基丙基] 嘙吩-2-磺酰胺
	20	3. 7	
	20	1. 7	
	20	3	
114	20	1. 8	N-[R-2-(苄基硫代)-1-(羟甲基)乙基]-5-溴噻吩-2-磺酰胺
115	20	4. 4	5-溴-N-(R-2-羟基-1-{[(3-甲基苄基)硫代]甲基}乙基) 嘙吩-2-磺酰胺
116	20	2. 2	N-{(S)-1-[4-(苄氧基)苄基]-2-羟乙基}-5-溴噻吩-2-磺酰胺
117	20	2. 6	5-溴-N-[(R, R)-2-羟基-1-(羟甲基)丙基] 嘙吩-2-磺酰胺
118	20	4. 8	5-氯-N-[(S, S)-1-甲酰基-2-甲基丁基] 嘙吩-2-磺酰胺
119	10	4. 1	5-氯-N-[(S, S)-1-(1-羟乙基)-2-甲基丁基] 嘙吩-2-磺酰胺
	0. 3	1. 54	
	3	2. 49	
	10	3. 76	
120	10	8. 83	5-氯-N-{(S, S)-1-[环戊基(羟基)甲基]-2-甲基丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
	10	5. 24	
	3	1. 9	
121	10	1. 74	5-氯-N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基] 辛基} 嘙吩-2-磺酰胺
	10	1. 5	
	10	1. 56	
122	10	1. 68	5-氯-N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基] 庚基} 嘙吩-2-磺酰胺
	10	1. 8	
123	10	2. 14	5-氯-N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基] 己基} 嘙吩-2-磺酰胺
	10	1. 76	
124	10	2. 32	5-氯-N-{(S)-2-羟基-3-甲基-1-[(S)-1-甲基丙基] 丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
	10	2. 42	
125	10	6. 52	5-氯-N-{(S)-2-羟基-3, 3-二甲基-1-[(S)-1-甲基丙基] 丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
	3	1. 58	
	10	3. 94	
126	10	5. 25	5-氯-N-{(S)-2-羟基-4-甲基-1-[(S)-1-甲基丙基] 戊基} 嘙吩-2-磺酰胺
	10	3. 31	
127	10	4. 27	5-氯-N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基] 丁-3-烯}

			基} 嘙吩-2-磺酰胺
128	10 1 20 3 10	5. 62 1. 52 5. 9 2. 48 3. 86	5-氯-N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-4-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
129	10 3 10	7. 43 1. 61 4. 59	5-氯-N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
130	10	1. 85	5-氯-N-{(S,S)-1-[(4-氟苯基)(羟基)甲基]-2-甲基丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
131	10	3. 64	5-氯-N-{(S,S)-1-[(4-氯苯基)(羟基)甲基]-2-甲基丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
132	10	1. 68	5-氯-N-{(S)-2-羟基-4-甲基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-3-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
133	10	2. 51 1. 68	5-氯-N-{(S)-2-羟基-3-甲基-1-[(S)-1-甲基丙基]丁-3-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
134	10	2. 42	5-氯-N-{(S, S)-1-[羟基(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
135	10 10	1. 93 1. 75	5-氯-N-{(S, E)-2-羟基-3-甲基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-3-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
136	10	2. 13	5-氯-N-{(S)-4-(1, 3-二噁烷-2-基)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
137	10	1. 96	5-氯-N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]己-5-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
138	10	3. 54	5-氯-N-{(S, S)-1-[羟基[4-(甲基硫代)苯基]甲基]-2-甲基丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
139	10	3. 97	5-氯-N-{(S, S)-1-[[4-(二甲基氨基)苯基](羟基)甲基]-2-甲基丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
140	10	2. 57	N-{(S,S)-1-[环戊基(羟基)甲基]-2-甲基丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
141	10	4. 2	N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]辛基} 嘙吩-2-磺酰胺
142	10	3. 59	N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]庚基} 嘙吩-2-磺酰胺
143	10	1. 64	N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]己基} 嘙吩-2-磺酰胺
144	10	1. 51	N-{(S,S)-1-[羟基(2-甲基苯基)甲基]-2-甲基丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
145	10	1. 72	N-{(S)-2-羟基-3, 3-二甲基-1-[(S)-1-甲基丙基]丁基} 嘙吩-2-磺酰胺

146	10	1. 83	N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]丁-3-烯基} 嘙 吩-2-磺酰胺
147	10	2. 04	N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-4-烯基} 嘙 吩-2-磺酰胺
148	10	1. 52	N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]丁基} 嘙吩-2- 磺酰胺
149	10	1. 62	N-{(S, S)-1-[羟基(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基丁 基} 嘙吩-2-磺酰胺
150	10	1. 6	N-{(S)-4-(1, 3-二噁烷-2-基)-2-羟基-1-[(S)-1- 甲基丙基]丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
151	10	1. 94	N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]己-5-烯基} 嘙 吩-2-磺酰胺
152	10	1. 51	N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-3-烯基} 嘙 吩-2-磺酰胺
153	10	2. 09	N-((S, S)-1-{羟基[4-(甲基硫代)苯基]甲基}-2-甲 基丁基) 嘙吩-2-磺酰胺
154	10	4. 23	N-{(S, S)-1-[[4-(二甲基氨基)苯基](羟基)甲基]- 2-甲基丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
155	20	4. 2	5-氯-N-{(S, S)-1-[(S)-环己-2-烯-1-基(羟基)甲 基]-2-甲基丁基} 嘙吩-2-磺酰胺
	20	2. 6	
156	20	5. 3	5-氯-N-{(S, S, E)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]己 -4-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
	20	5. 9	
157	20	6. 7	5-氯-N-{(S, R, E)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]己 -4-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
	20	6. 8	
158	20	1. 6	5-氯-N-{(S, R, E)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]庚 -4-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
	20	5. 4	
159	20	3. 8	5-氯-N-{(S, S)-2-羟基-4-甲基-1-[(S)-1-甲基丙 基]戊-4-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
	20	3. 2	
160	20	4	5-氯-N-{(S, R)-2-羟基-4-甲基-1-[(S)-1-甲基丙 基]戊-4-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
	20	3. 3	
161	20	2. 6	5-氯-N-{(S, E)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]-5-苯 基戊-4-烯基} 嘙吩-2-磺酰胺
162	10	2. 6	5-氯-N-[(S, S)-1-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲基丁 基] 嘙吩-2-磺酰胺
163	10	3. 3	5-氯-N-{(S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]-2-戊基 庚基} 嘙吩-2-磺酰胺
164	10	1. 72	5-氯-N-{(S, S)-1-[羟基(二苯基)甲基]-2-甲基丁 基} 嘙吩-2-磺酰胺
165	10	1. 73	N-{(S)-2-烯丙基-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊- 4-烯基}-5-氯噻吩-2-磺酰胺
166	10	1. 78	5-氯-N-{(S)-2-乙基-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]}

			丁基} 嘻吩-2-磺酰胺
167	10	3.42	N-{(S, S)-1-[双(4-氯苯基)(羟基)甲基]-2-甲基丁基}-5-氯噻吩-2-磺酰胺
168	10	5.87	5-氯-N-{(S)-2-羟基-2-异丙烯基-3-甲基-1-[(S)-1-甲基丙基]丁-3-烯基} 噻吩-2-磺酰胺
	10	1.6	
	3	1.5	
169	10	1.51	5-氯-N-((S, S)-1-{羟基[双(4-甲氧基苯基)]甲基}-2-甲基丁基) 噻吩-2-磺酰胺
170	10	1.95	5-氯-N-{(S, E)-2-羟基-3-甲基-2-[(E)-1-甲基丙-1-烯基]-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-3-烯基} 噻吩-2-磺酰胺
171	10	5.32	N-{(S)-2-丁-3-烯基-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]己-5-烯基}-5-氯噻吩-2-磺酰胺
172	10	2	5-氯-N-((S, S)-1-{羟基[二(1-萘基)]甲基}-2-甲基丁基) 噻吩-2-磺酰胺
173	10	1.5	5-溴-N-{(S)-2-乙基-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]丁基} 噻吩-2-磺酰胺
174	10	1.75	5-溴-N-{(S)-2-羟基-2-异丙烯基-3-甲基-1-[(S)-1-甲基丙基]丁-3-烯基} 噻吩-2-磺酰胺
175	10	2.27	5-溴-N-{(S, E)-2-羟基-3-甲基-2-[(E)-1-甲基丙-1-烯基]-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-3-烯基} 噻吩-2-磺酰胺
	10	1.7	
	20	3.3	
176	10	1.52	5-溴-N-{(S)-2-丁-3-烯基-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]己-5-烯基} 噻吩-2-磺酰胺
177	20	5.1	5-氯-N-[1-(羟甲基)环己基] 噻吩-2-磺酰胺
	20	3.7	
178	20	2.3	5-氯-N-[2-(羟甲基)二环[2.2.1]庚-2-烯基] 噻吩-2-磺酰胺
179	20	8.3	5-氯-N-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-H-茚-1-基] 噻吩-2-磺酰胺
180	20	2.3	5-氯-N-[2-(羟甲基)-2,3-二氢-H-茚-2-基] 噻吩-2-磺酰胺
181	20	2.6	5-溴-N-[1-(羟甲基)环己基] 噻吩-2-磺酰胺
182	20	4.2	5-溴-N-[2-(羟甲基)二环[2.2.1]庚-2-烯基] 噻吩-2-磺酰胺
183	20	3.7	5-溴-N-[2-(羟甲基)-2,3-二氢-H-茚-2-基] 噻吩-2-磺酰胺
184	20	3.7	5-氯-N-{(S, S)-1-[(S)-1-羟乙基]-2-甲基丁基} 噻吩-2-磺酰胺
	20	2.7	
185	20	2.4	5-氯-N-{(S, S)-1-[R-1-羟乙基]-2-甲基丁基} 噻吩-2-磺酰胺
	20	5.4	

186	20	6.3	5-氯-N-[(S, S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊基]噻吩-2-磺酰胺
	20	2.4	
187	20	5.7	5-氯-N-[(S, R)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊基]噻吩-2-磺酰胺
	20	3	
188	20	6.3	5-氯-N-[(S, S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-4-烯基]噻吩-2-磺酰胺
	20	3.6	
	20	3.6	
189	20	8.1	5-氯-N-[(S, R)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-4-烯基]噻吩-2-磺酰胺
	20	7.9	
	20	7.2	
	20	4.4	
190	20	4.4	5-溴-N-[(S, S)-1-[(S)-1-羟乙基]-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
	20	2.6	
191	20	5.4	5-溴-N-[(S, S)-1-[R-1-羟乙基]-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
	20	4.8	
192	20	2.2	5-溴-N-[(S, S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊基]噻吩-2-磺酰胺
	20	1.9	
	20	1.7	
193	20	8.5	5-溴-N-[(S, R)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊基]噻吩-2-磺酰胺
	20	4.5	
	20	3	
194	20	9	5-溴-N-[(S, S)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-4-烯基]噻吩-2-磺酰胺
	20	5.3	
195	20	4.2	5-溴-N-[(S, R)-2-羟基-1-[(S)-1-甲基丙基]戊-4-烯基]噻吩-2-磺酰胺
	20	6.7	
196	20	20.7	5-氯-N-[(S, S)-2-甲基-1-(2, 2, 2-三氟-1-羟乙基)丁基]噻吩-2-磺酰胺
197	20	3.4	5-氯-N-[1-(1-羟基丁-3-烯基)环己基]噻吩-2-磺酰胺
	20	1.8	
198	20	4.4	5-氯-N-[1-(1-羟基-3-甲基丁-3-烯基)环己基]噻吩-2-磺酰胺
199	20	2.8	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-甲氧基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
199A	20	2.4	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-羟基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
200	20	2	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-丙氧基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
201	20	2.2	N-[(S)-1-[4-(烯丙氧基)环己基]-2-羟乙基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺
202	20	2	N-[(S)-1-[4-(苄氧基)环己基]-2-羟乙基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺

203	20	1.5	N-[1-乙酰基-4-(羟甲基)哌啶-4-基]-5-氯噻吩-2-磺酰胺
204	20	2.8	5-氯-N-[(1S,2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-呋喃磺酰胺
	20	2.5	
205	20	2.6	N-[(1S)-2-丁基-1-(羟甲基)己基]-5-氯-2-噻吩磺酰胺
206	20	1.8	N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-呋喃磺酰胺
207	20	5.6	N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-5-碘-2-噻吩磺酰胺
208	20	16.5	5-氟-N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]-2-噻吩磺酰胺
209	20	2.1	4-[1-(5-氯-噻吩-2-磺酰氨基)-2-羟基-乙基]-哌啶-1-羧酸 叔-丁酯
210	20	7.7	N-[(1S, 2S)-1-(羟甲基)-2-甲基丁基]噻吩-2-磺酰胺
211	20	1.9	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-苄基氨基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
212	20	1.7	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-甲基氨基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
213	20	1.6	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-乙基氨基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
214	20	2.1	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-正丙基氨基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
215	20	2.0	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-烯丙基氨基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
216	20	1.5	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-(3-吡啶基)甲基氨基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
217	20	1.8	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-吗啉代环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
218	20	2.8	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-(4-吡啶基)甲基氨基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
219	20	2.3	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-(2-吡啶基)甲基氨基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
220	20	2.5	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-(4-(乙氧羰基甲基)氨基环己基)乙基]噻吩-2-磺酰胺
221	20	4.9	5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-甲酰基丁基]噻吩-2-磺酰胺
222	20	7.2	5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-(1-羟乙基)丁基]噻吩-2-磺酰胺
		9.7	
223	20	5.6	5-氯-N-[(S)-2-乙基-1-(1-羟基-1-甲基乙基)丁基]噻吩-2-磺酰胺
		8.4	

224	20	7. 2	5-氯-N-(2-羟基-1-四氢-H-噻喃-4-基乙基)噻吩-2-磺酰胺
225	20	8. 0	5-氯-N-[(S)-2-羟基-1-哌啶-4-基乙基]噻吩-2-磺酰胺
226	20	7. 6	N-[(S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]噻吩-2-磺酰胺
227	20	26. 3	N-[(S)-2-乙基-1-(羟甲基)丁基]-5-氟噻吩-2-磺酰胺
228	20	9. 9	5-氯-N-[(S)-1-(2, 3-二氢-H-茚-2-基)-2-羟乙基]噻吩-2-磺酰胺
229	20	6. 3	5-氯-N-{ (S, S)-1-[(Z)-(肟基)甲基]-2-甲基丁基}噻吩-2-磺酰胺
230	20	4. 8	5-氯-N-{ (S, S)-1-[(E)-(肟基)甲基]-2-甲基丁基}噻吩-2-磺酰胺

在此并入此说明书中提到的所有出版物以供参考。由于已经根据特别优选的实施方案描述了本发明，应该感谢的是，在不背离本发明精神的情况下可对其做出修改。这种修改应在附加权利要求的范围内。