

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880010576.9

[51] Int. Cl.

C07D 249/04 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 24 日

[11] 公开号 CN 101679318A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
G01N 33/532 (2006.01)

[22] 申请日 2008.4.7

[21] 申请号 200880010576.9

[30] 优先权

[32] 2007.4.5 [33] US [31] 60/922,065

[86] 国际申请 PCT/US2008/059599 2008.4.7

[87] 国际公布 WO2008/124703 英 2008.10.16

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.28

[71] 申请人 美国西门子医疗解决公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 H·C·科尔布 J·C·沃什

D·卡西 V·莫查拉 王 兵

U·B·甘达哈马斯

B·A·杜克洛斯 陈 凯 张 炜

陈 钢 H·C·帕吉特

F·卡里米 P·J·H·斯科特

高志勇 梁千瓦 T·L·柯利耶

赵铁铭 夏春芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周 铁 林 森

权利要求书 25 页 说明书 161 页 附图 7 页

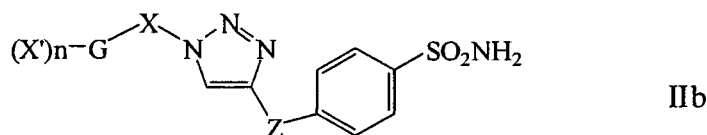
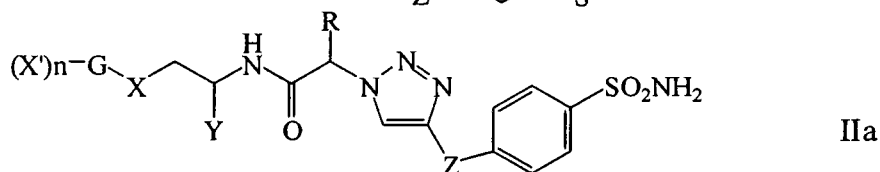
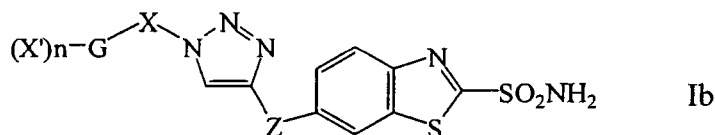
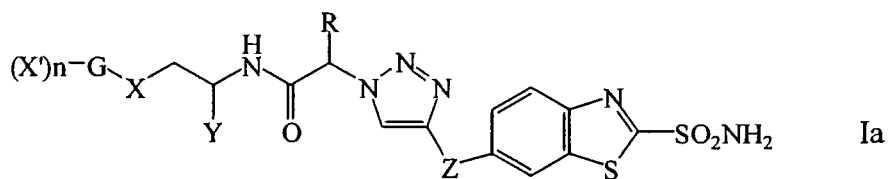
[54] 发明名称

使用链接化学法的用于碳酸酐酶 - IX 的分子
成像探针的发展

[57] 摘要

本申请公开了使用链接化学法鉴定对于碳酸酐酶 - IX (CA - IX) 酶具有高结合亲和性的抑制剂的方法及其作为正电子发射断层显象 (PET) 成像剂的用途。

1. 通式 Ia, Ib, IIa 或 IIb 的化合物:



其中对于 Ia 和 IIa:

各 G 独立地是键或独立地选自取代或未被取代的杂环基, 芳基和杂芳基;

n 是 0, 1, 2 或 3;

X 是键, 氨基酸残基, 或选自 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR°- 且其中 R° 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, C₁₋₆ 烷基以及 C₁₋₆ 烷基且其中该 C₁₋₆ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- 或 -NR'''- 替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 和其中该 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 或 2 个选自于 -OH, -SH, NH₂, 杂环基, 芳基和杂芳基中的取代基所取代;

X' 选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -COOH, -COOC₁₋₅ 烷基, -COC₁₋₅ 烷基, -CO-芳基, -CO-杂芳基, C₁₋₆ 烷基, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-, Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z' 选自卤素,

-CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基;

Y 是 H 或选自带电荷的物质, -COOR'', -SO₃R'', -P(O)₂OR'' 和 -OP(O)₂OR'', 其中 R'' 是 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R 是 H 或氨基酸或它的衍生物的侧链, -C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(O-CH₂CH₂)₁₋₅-卤素或-C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(CH₂CH₂)₁₋₅-卤素; 和

Z 是键或选自-O-, -C(O)-, -C(O)NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'-且其中 R' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被-O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR'''-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'''-或-NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基; 和

其中对于 Ib 和 IIb:

各 G 独立地是键或独立地选自取代或未被取代的杂环基, 芳基和杂芳基;

n 是 0, 1, 2 或 3;

X 是键, 氨基酸残基, 或选自-O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR°-且其中 R° 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基且其中该 C₁₋₆ 烷基的 1 或 2 个碳原子被-O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-或-NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 和其中该 C₁₋₆ 烷基任选被 1 或 2 个选自-OH-, -SH-, -NH₂-, 杂环基、芳基和杂芳基中的取代基所取代;

X' 选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -COOH, -COOC₁₋₅ 烷基, -COC₁₋₅ 烷基, -CO-芳基, -CO-杂芳基, C₁₋₆ 烷基, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z' 选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基;

Z 是键或选自-O-, -C(O)-, -C(O)NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'-且其中 R' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被-O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR'''-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'''-或-NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基; 和

其中基团 X, X', G, X 和 Y 中的至少一个包含放射性核素或非放射性元素;

或其药物学上可接受的盐, 任选地是以其单种立体异构体或其立体

异构体的混合物形式。

2. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物具有通式 Ia，或其药物学上可接受的盐，任选地是以其单种立体异构体或其立体异构体的混合物的形式。

3. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物具有通式 Ib，或其药物学上可接受的盐，任选地是以其单种立体异构体或其立体异构体的混合物的形式。

4. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物具有通式 IIa，或其药物学上可接受的盐，任选地是以其单种立体异构体或其立体异构体的混合物的形式。

5. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物具有通式 IIb，或其药物学上可接受的盐，任选地是以其单种立体异构体或其立体异构体的混合物的形式。

6. 权利要求 1 的通式 Ia、Ib、IIa 或 IIb 的化合物，其中放射性核素选自 ^{11}C ， ^{18}F ， ^{13}N 和 ^{15}O 。

7. 权利要求 1 的通式 Ia、Ib、IIa 或 IIb 的化合物，其中：

Z 是键或选自 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷基且其中该 C_{1-5} 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR'''-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'''-或 -NR'''-替代，其中 R''' 是 H 或 C_{1-5} 烷基。

8. 权利要求 1 的通式 Ia、Ib、IIa 或 IIb 的化合物，其中带电荷的物质选自羧酸、磺酸、膦酸和铵离子和它们各自的盐。

9. 权利要求 1 的通式 Ia、Ib、IIa 或 IIb 的化合物，其中带电荷的物质包括选自于 -COOH、-SO₃H、-PO₃H、-N(C₁₋₆ 烷基)₃⁺X⁻ 中的基团，其中 X⁻ 是抗衡阴离子。

10. 权利要求 8 的通式 Ia、Ib、IIa 或 IIb 的化合物，其中：

Z 是键或选自 -CH₂-O-、-CH₂CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-、-(CH₂)₂₋₃O-CH₂- 和 -CH₂-O-(CH₂)₂₋₃-。

11. 权利要求 1 的通式 Ia，Ib，IIa 或 IIb 的化合物，其中：

X 是键，氨基酸残基，或选自杂环基，芳基，杂芳基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基且其中该 C_{1-6} 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 或 -NR'''- 替代，其中 R''' 是 H 或 C_{1-5} 烷基，并且其中该 C_{1-6} 烷基任选被 1 或 2 个选自 -OH、-SH、NH₂、杂环基、芳基和杂芳基中的取代

基所取代。

12. 权利要求 1 的通式 Ia, Ib, IIa 或 IIb 的化合物, 其中:

各 G 独立地是键或独立地选自取代或未被取代的杂环基, 芳基和杂芳基; 和

Z 是键或选自 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR'''-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'''-或 -NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基。

13. 权利要求 1 的通式 Ia, Ib, IIa 或 IIb 的化合物, 其中:

各 G 独立地是键或独立地选自取代或未被取代的杂环基, 芳基和杂芳基;

Z 是键或选自 C₁₋₃ 烷基, 其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR'''-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'''-或 -NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基; 和

X' 选自带电荷的物质, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -COOH, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z' 选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基。

14. 权利要求 1 的通式 Ia 或 IIa 的化合物, 其中:

Y 是 H 或选自带电荷的物质, -COOR'', -SO₃R'', -P(O)₂OR'' 和 -OP(O)₂OR'', 其中 R'' 是 H 或 C₁₋₃ 烷基;

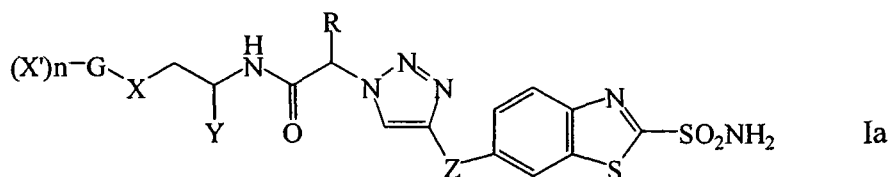
R 是 H 或氨基酸或它的衍生物的侧链, -C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(O-CH₂CH₂)₁₋₅-卤素或-C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(CH₂CH₂)₁₋₅-卤素; 和

Z 是键或选自 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR'''-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'''-或 -NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基。

15. 权利要求 1 的通式 Ia, Ib, IIa 或 IIb 的化合物, 其中:

X' 选自带电荷的物质, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z' 选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基。

16. 具有通式 Ia 的权利要求 1 的化合物:



各 G 独立地是键或独立地选自取代或未被取代的杂环基, 芳基和杂芳基;

n 是 1 或 2;

X 是键, 氨基酸残基, 或选自 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR°-且其中 R°是 H 或 C₁₋₅ 烷基, C₁₋₆ 烷基以及 C₁₋₆ 烷基且其中该 C₁₋₆ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-或 -NR'''-替代, 其中 R'''是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 和其中该 C₁₋₆ 烷基任选被 1 或 2 个选自于 -OH-, -SH-, NH₂、杂环基、芳基和杂芳基中的取代基所取代;

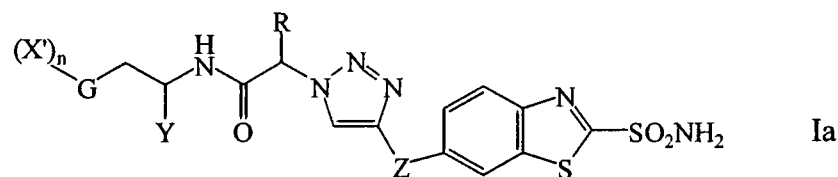
X'选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -COOH, -COOC₁₋₅ 烷基, -COC₁₋₅ 烷基, -CO-芳基, -CO-杂芳基, C₁₋₆ 烷基, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z'选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基;

Y 是 H 或选自带电荷的物质, -COOR'', -SO₃R'', -P(O)₂OR''和 -OP(O)₂OR'', 其中 R''是 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R 是 H 或氨基酸或它的衍生物的侧链, -C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(O-CH₂CH₂)₁₋₅-卤素或 -C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(CH₂CH₂)₁₋₅-卤素; 和

Z 是键或选自 -O-, -C(O)-, -C(O)NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'-且其中 R'是 H 或 C₁₋₅ 烷基, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR'''-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'''-或 -NR'''-替代, 其中 R'''是 H 或 C₁₋₅ 烷基。

17. 具有通式 Ia 的权利要求 1 的化合物:



其中:

G选自杂环基、芳基和杂芳基;

n是1或2;

X'选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -COOH, -COOC₁₋₅ 烷基, -COC₁₋₅ 烷基, -CO-芳基, -CO-杂芳基, C₁₋₆ 烷基, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z'选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基;

Y选自带电荷的物质, -COOR'', -SO₃R'', -P(O)₂OR''和-OP(O)₂OR'', 其中 R''是H或C₁₋₃ 烷基;

R是H或氨基酸或它的衍生物的侧链, -C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(O-CH₂CH₂)₁₋₅-卤素或-C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(CH₂CH₂)₁₋₅-卤素; 和

Z是键或选自-O-, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的1或2个碳原子被-O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR''', -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'''-或-NR'''-替代, 其中 R'''是H或C₁₋₅ 烷基。

18. 权利要求17的化合物, 其中:

G选自杂环基、芳基和杂芳基;

n是1或2;

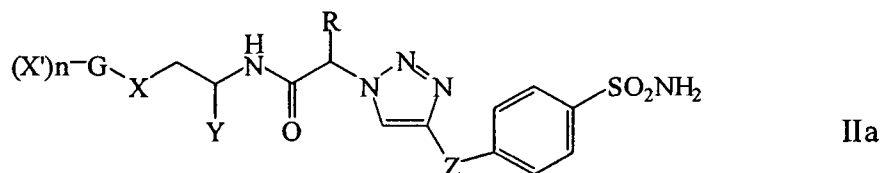
X'选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -COOH, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z'选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂;

Y选自带电荷的物质, -COOR'', -SO₃R'', -P(O)₂OR''和-OP(O)₂OR'', 其中 R''是H或C₁₋₃ 烷基;

R是H或氨基酸或它的衍生物的侧链; 和

Z 是键或选自 -O-, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -S- 或 -NR'''- 替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基。

19. 具有通式 IIa 的权利要求 1 的化合物:



其中:

各 G 独立地是键或独立地选自取代或未被取代的杂环基, 芳基和杂芳基;

n 是 1 或 2;

X 是键, 氨基酸残基, 或选自 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR°- 且其中 R° 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, C₁₋₆ 烷基以及 C₁₋₆ 烷基且其中该 C₁₋₆ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- 或 -NR'''- 替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 和其中该 C₁₋₆ 烷基任选被 1 或 2 个选自于 -OH-, -SH-, NH₂-, 杂环基, 芳基和杂芳基中的取代基所取代;

X' 选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -COOH, -COOC₁₋₅ 烷基, -COC₁₋₅ 烷基, -CO-芳基, -CO-杂芳基, C₁₋₆ 烷基, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z' 选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基;

Y 是 H 或选自带电荷的物质, -COOR'', -SO₃R'', -P(O)₂OR'' 和 -OP(O)₂OR'', 其中 R'' 是 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R 是 H 或氨基酸或它的衍生物的侧链, -C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(O-CH₂CH₂)₁₋₅-卤素或 -C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(CH₂CH₂)₁₋₅-卤素; 和

Z 是键或选自 -O-, -C(O)-, -C(O)NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'- 且其中 R' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR'''-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'''- 或 -NR'''- 替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基。

20. 权利要求 19 的化合物, 其中:

G 选自杂环基、芳基和杂芳基;

n 是 1 或 2;

X' 选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -COOH, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z' 选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂;

Y 选自带电荷的物质, -COOR'', -SO₃R'', -P(O)₂OR'' 和 -OP(O)₂OR'', 其中 R'' 是 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R 是 H 或氨基酸或它的衍生物的侧链; 和

Z 是键或选自 -O-, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -S- 或 -NR'''- 替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是:

(R)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(2S)-2-((2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙酰胺;

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸;

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(S)-3-(4-氰基苯基)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸;

(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((S)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯;

(R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((R)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基

苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((S)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-2-((S)-3-(4-(((4S,5R)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(S)-2-((R)-3-(4-(((4S,5R)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-(4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-2-((S)-3-(4-((2S,3R)-4-氟-2,3-二羟基丁氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(S)-2-((R)-3-(4-((2S,3R)-4-氟-2,3-二羟基丁氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(2R)-3-(3-((1-(1-氟-3-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基亚磺酰基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(3-(3-氟-2-羟基丙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸; 和

(2S)-3-(4-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸。

22. 权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是:

(S)-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(R)-3-(苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯;

(R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯;

(S)-3-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯;

(S)-3-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(S)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)丙酰胺;

(S)-N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)甲基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-1-(3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯;

(2S)-N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-1-(3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)丙酰胺;

(S)-1-(3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰基)哌啶-4-羧酸;

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯;

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸; 和

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸。

23. 一种化合物, 它是:

4-(2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)苯甲酸丙酯;

(R)-3-(苄基硫基)-2-(2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯;

4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-(4-甲基吡啶-2-基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

4-(1-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-羟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-苄基-4-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊酰胺;

4-(1-(3-(二甲基氨基)-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(3-溴苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-((4-(4-氨基磺酰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸乙酯;

4-(1-(3-(6-氯-2-甲氧基吡啶-9-基氨基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺;

4-(1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(2-(2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(2-(1H-吡唑-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(3-甲氧基-3-氧代-2-(4-(4-氨基磺酰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)苯甲酸;

4-(1-(4-((1S,2R)-1,2-二羟基辛基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(7-氯喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-((1R)-(6-甲氧基喹啉-4-基))((2R)-8-乙烯基奎宁环-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(6-羟基己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(2-(2,4-二氧代-1,2-二羟基喹唑啉-3(4H)-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(E)-4-(1-(1-肉桂酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺

2-(4-(4-氨基磺酰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

N-苄基-3-(4-(4-氨基磺酰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

N-吗啉代-3-(4-(4-氨基磺酰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺;

3-(1H-咪唑-5-基)-2-(2-(4-(4-氨基磺酰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

4-(1-(2-(4-(3,5-二氯苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(3-氨基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(E)-4-(1-(1-(苯乙烯基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(2-(1,2-二羟基乙基)-4,5-二羟基四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(R)-3-(苄基硫基)-2-(2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯;

N-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-吗啉代-3-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(2,5-二氟苄基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(苄基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(3-(二甲基氨基)-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-((2R)-3-甲基-1-(3-甲基哌啶-1-基)-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(2,5-二甲基苄基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(3-溴苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;
4-氨基磺酰基-N-((1-((2-硫代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)苯甲酰胺;

N-((1-(1-(3-氟-4-甲基苄基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(环己基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

4-((4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸乙酯;

(S)-N-((1-(1-(苄基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(呋喃-2-基甲基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-

三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

4-(3-甲氧基-3-氧代-2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)苯甲酸;

4-(2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)苯甲酸丙酯;

(S)-N-((1-(3-甲基-1-(3-吗啉代丙基氨基)-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(2-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-3-甲基-2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸;

(S)-N-((1-(1-(联苯-4-基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(4-((1S,2R)-1,2-二羟基辛基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(7-氯喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-((1R)-(6-甲氧基喹啉-4-基)((2R)-8-乙烯基奎宁环-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(6-羟基己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-((1S,2S)-2-(肉桂基氧基)-1,2-二苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(3-甲基-1-氧代-1-(2-(噻吩-3-基)乙基氨基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

3-(1H-咪唑-5-基)-2-(2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

N-((1-(2-(2,4-二氧代-1,2-二羟基喹唑啉-3(4H)-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(2-(4-(3,5-二氯苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-

基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(3-氨基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(E)-N-((1-(1-(苯乙烯基磺酰基)吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(E)-N-((1-(1-肉桂酰基吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-3-甲基-2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸;

2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)十二烷酸;

N-((1-(2-(1,2-二羟基乙基)-4,5-二羟基四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

6-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-(4-甲基吡啶-2-基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

N-吗啉代-3-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺;

(S)-N-苄基-4-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊酰胺;

6-((1-((2R)-3-甲基-1-(3-甲基吡啶-1-基)-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-(2,5-二甲基苄基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-环己基-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-苄基-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

4-(3-甲氧基-3-氧代-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)苯甲酸;

4-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑

-1-基)乙酰胺基)苯甲酸丙酯;

6-((1-(2-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(R)-N-(联苯-4-基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

6-((1-(4-((1S,2R)-1,2-二羟基辛基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

6-((1-(7-氯喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

6-((1-(6-羟基己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

6-((1-((1S,2S)-2-(肉桂基氧基)-1,2-二苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2-(噻吩-3-基)乙基)丁酰胺;

6-((1-(2-(2,4-二氧代-1,2-二羟基喹啉-3(4H)-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

6-((1-(2-(4-(3,5-二氯苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(E)-6-((1-(1-(苯乙烯基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(E)-6-((1-(1-肉桂酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

4-(1-((2R)-3-甲基-1-(3-甲基哌啶-1-基)-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-(2,5-二氟苄基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(3-氟-4-甲基苄基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-苄基-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸;

(S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2-(噻吩-3-基)乙基)丁酰胺;

(S)-N-(4-氟苄基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-苄基-N,3-二甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)丁酰胺;

(S)-4-(1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(R)-2-((S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-苯基丙酸乙酯;

(S)-3-甲基-2-((S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丁酸乙酯;

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯;

(S)-3-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-环己基-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(环丙基甲基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(3-羟丙基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-甲基-N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)甲基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-(N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸乙酯;

(S)-1-(3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰基)哌啶-4-羧酸乙酯;

(S)-4-(1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(2S)-N-((2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-4-(1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-3-甲基-N-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-4-(1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-2-氟-N,N-二甲基-N-((5-((3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)甲基)呋喃-2-基)甲基)乙基铵溴化物;

(S)-N-(4-氟苄基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-苄基-N-甲基-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(2-((5-((二甲基氨基)甲基)呋喃-2-基)甲硫基)乙基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-4-(1-(1-氧代-3-苯基-1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-3-苯基-N-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)甲基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

4-(1-((S)-1-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-4-(1-(1-氧代-3-苯基-1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(R)-3-苯基-2-((S)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸乙酯;

(S)-3-甲基-2-((S)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丁酸乙酯;

(S)-2-((S)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸甲酯;

(S)-3-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-环己基-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(环丙基甲基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(3-羟丙基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)甲基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-3-(N-(呋喃-2-基甲基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸乙酯;

(S)-1-(3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯;

(S)-4-(1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(2S)-N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-4-(1-(1-氧代-3-苯基-1-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(4-氟苄基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-苄基-N,3-二甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(2-((5-((二甲基氨基)甲基)呋喃-2-基)甲硫基)乙基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-6-((1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(咪唑-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-3-甲基-N-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)甲基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

6-((1-((S)-1-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-6-((1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-苯基丙酸乙酯;

(S)-3-甲基-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丁酸乙酯;

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯;

(S)-3-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-环己基-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(环丙基甲基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(3-羟丙基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-甲基-N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)甲基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-6-((1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-6-((1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)丁-2-

基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-(1H-吡啶-3-基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸乙酯;

(S)-N-(4-氟苄基)-3-苄基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-苄基-N-甲基-3-苄基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(2-((5-((二甲基氨基)甲基)咪唑-2-基)甲硫基)乙基)-3-苄基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-6-((1-(1-氧代-3-苄基-1-(4-(咪唑-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-3-苄基-N-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)甲基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

6-((1-((S)-1-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代-3-苄基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-6-((1-(1-氧代-3-苄基-1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(R)-3-苄基-2-((S)-3-苄基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸乙酯;

(S)-3-甲基-2-((S)-3-苄基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丁酸乙酯;

(S)-3-苄基-N-(吡啶-2-基甲基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-环己基-3-苄基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(环丙基甲基)-3-苄基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(3-羟丙基)-3-苄基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-6-((1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(2S)-N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-6-((1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-6-((1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N,N,N-三甲基-2-氧代-2-(6-氧代-5-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(4-(三氟甲基)苄基氨基)己基氨基)乙基铵;

(S)-3,10-二氧代-4-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-13,16,19,22,25-五氧杂-2,9-二氮杂二十八烷-28-酸;

(S)-4-氧代-4-(6-氧代-5-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(4-(三氟甲基)苄基氨基)己基氨基)丁酸;

(S)-4-(6-(4-(乙氧基羰基)环己基)-6-氧代-5-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己基氨基)-4-氧代丁酸; 和

(S)-6-((S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)己酰胺盐酸盐。

24. 检测哺乳动物中含氧量低的肿瘤的方法, 该方法包括:

- a) 对所述哺乳动物施用权利要求 1 的化合物; 和
- b) 获得含氧量低的肿瘤的诊断图像。

25. 权利要求 24 的方法, 其中诊断图像是通过使用正电子发射断层

显象法(PET)获得的。

26. 权利要求 25 的方法, 其中放射性核素是 ^{11}C 或 ^{18}F 。

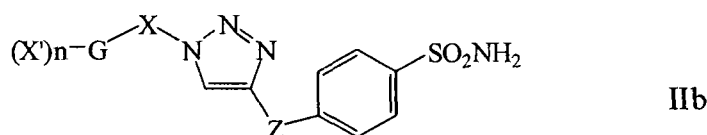
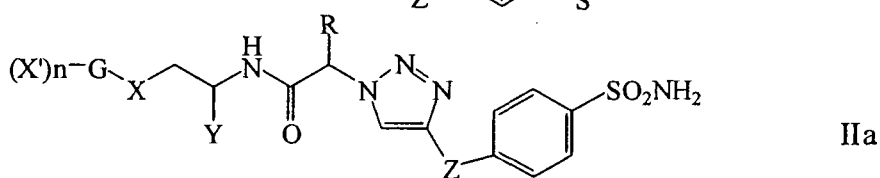
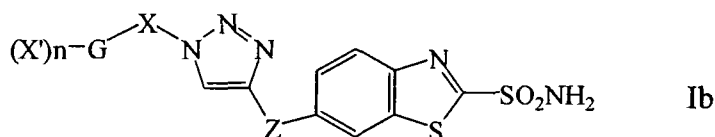
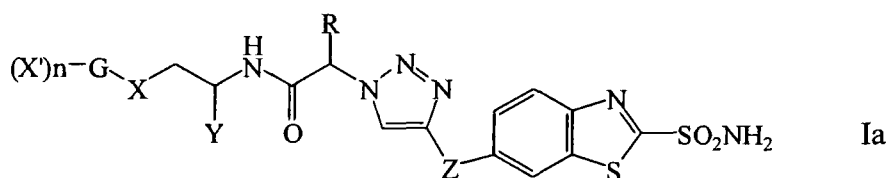
27. 检测组织的碳酸酐酶 IX(CA-IX)活性的方法, 该方法包括:

- a) 将权利要求 1-20 中任何一项的化合物施用于所述组织; 和
- b) 检测在所述组织中的 CA-IX 活性。

28. 权利要求 27 的方法, 其中 CA-IX 活性的检测是通过使用正电子发射断层显象法(PET)进行的。

29. 哺乳动物中含氧量低的组织的诊断显象的方法, 该方法包括:

- a) 对哺乳动物施用包括通式 Ia、Ib、IIa 或 IIb 的化合物的药物配制剂:



其中对于 Ia 和 IIa:

各 G 独立地是键或独立地选自取代或未被取代的杂环基, 芳基和杂芳基;

n 是 0, 1, 2 或 3;

X 是键, 氨基酸残基, 或选自 -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^o-且其中 R^o是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, C₁₋₆ 烷基以及 C₁₋₆ 烷基且其中该 C₁₋₆ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -C(O)-、-S-, -S(O)-、-S(O)₂-或 -NR'''-替代, 其中 R'''是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 和其中该 C₁₋₆ 烷基任选被 1 或 2 个选自于 -OH、-SH、NH₂、杂环基、芳基和杂芳基中的取代

基所取代;

X'选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -COOH, -COOC₁₋₅ 烷基, -COC₁₋₅ 烷基, -CO-芳基, -CO-杂芳基, C₁₋₆ 烷基, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z'选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基;

Y 是 H 或选自带电荷的物质, -COOR'', -SO₃R'', -P(O)₂OR'' 和 -OP(O)₂OR'', 其中 R''是 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R 是 H 或氨基酸或它的衍生物的侧链, -C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基 -(O-CH₂CH₂)₁₋₅-卤素或-C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(CH₂CH₂)₁₋₅-卤素; 和

Z 是键或选自-O-, -C(O)-, -C(O)NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'-且其中 R'是 H 或 C₁₋₅ 烷基, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被-O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR'''-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'''-或-NR'''-替代, 其中 R'''是 H 或 C₁₋₅ 烷基; 和

其中对于 Ib 和 IIb:

各 G 独立地是键或独立地选自取代或未被取代的杂环基, 芳基和杂芳基;

n 是 0, 1, 2 或 3;

X 是键, 氨基酸残基, 或选自-O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR°-且其中 R°是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基且其中该 C₁₋₆ 烷基的 1 或 2 个碳原子被-O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-或-NR'''-替代, 其中 R'''是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 和其中该 C₁₋₆ 烷基任选被 1 或 2 个选自-OH、-SH、NH₂、杂环基、芳基和杂芳基中的取代基所取代;

X'选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -COOH, -COOC₁₋₅ 烷基, -COC₁₋₅ 烷基, -CO-芳基, -CO-杂芳基, C₁₋₆ 烷基, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z'选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基;

Z 是键或选自 -O-, -C(O)-, -C(O)NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'- 且其中 R' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR'''-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'''- 或 -NR'''- 替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基; 和

其中基团 X, X', G, X 和 Y 中的至少一个包含放射性核素或非放射性元素;

或施加包括所述化合物的药物学上可接受的盐的药物配制剂, 该盐任选地是以其单种立体异构体或其立体异构体的混合物的形式; 和

b) 获得含氧量低的组织的诊断图像。

30. 权利要求 29 的方法, 其中所述组织选自心脏, 肺, 肾, 肝脏和脑组织。

31. 权利要求 29 的方法, 其中所述方法用于在肿瘤中含氧量低的组织的诊断。

使用链接化学法的用于碳酸酐酶-IX 的分子成象探针的发展

本发明的领域

本发明涉及放射性标记的高亲合性 CA-IX 配位体,该配位体可鉴定细胞表面表达的 CA-IX(一种在肿瘤生长的患者体内中过表达的蛋白质)酶活性。这些不渗透细胞的示踪剂对于 CA-IX 有高亲合性,因此与 CA-II 相比对于 CA-IX 更有选择性,并具有有利的成像性能。另外,这些示踪剂结合于表达 CA-IX 的肿瘤上。因为这些示踪剂提供与 CA-IX 酶活性有关的生物化学信息,所以这些示踪剂可提供与患者对治疗、输出预测和治疗方案的潜在性响应相关的有价值信息。

本发明的背景

正电子发射断层显象(PET)是一种分子成像技术,能够非侵入性地检测无数的疾病。PET 成像系统以患者组织中正电子发射同位素的分布为基础产生图像。该同位素典型地通过探针分子的注射被施用于患者,该分子是由正电子发射性同位素如 F-18、C-11、N-13 或 O-15 组成,以共价键连接于在体内代谢或定位的分子上,或结合于体内受体部位。最广泛使用的正电子发射体标记的 PET 分子成象探针中的一种是 2-脱氧-2-[^{18}F]氟-D-葡萄糖([^{18}F]FDG)。[^{18}F]FDG 主要瞄准葡萄糖输送剂,是癌症的早期检测、分期和再分期的准确临床工具。PET-FDG 成像法越来越多地用于监测癌症化疗和放射治疗,因为在葡萄糖利用上的早期变化已显示与输出预测结果有关。肿瘤细胞的特征是它们加速的糖酵解速率,这是由快速增殖的肿瘤组织的高代谢需求所产生的。与葡萄糖相似,FDG 经由葡萄糖输送剂被癌细胞摄取并且被己糖激酶磷酸化成 FDG-6 磷酸酯。后者在糖酵解链中无法更进一步进行或由于其电荷而离开细胞,从而使得可以检测到具有高的糖酵解速率的细胞。

虽然在许多情况下是有用的,但是用于监测癌症的 FDG-PET 成像法的几个限制依然存在。FDG 在炎症性组织中的积聚限制 FDG-PET 的特异性。相反地,非特异性的 FDG 摄取也可能限制 PET 对于肿瘤响应预测的敏感性。治疗诱导的细胞应激反应已表明在由放射线疗法和化学治疗药物治疗过的肿瘤细胞线中引起 FDG 摄取量的临时增加。此外,

生理学上高的正常本底放射性(例如在脑中的FDG摄取)能够使得癌症相关的FDG摄取量的定量分析在体内的一些区域中变得不可能。

由于这些限制,其它PET成像示踪剂正在被开发来追踪在癌组织中各种的酶媒介的转化,如用于多巴胺合成的6-[F-18]-氟-L-DOPA,用于DNA复制的3'-[F-18]氟-3'-脱氧胸苷(FLT),和用于胆碱激酶的[C-11](甲基)胆碱,以及超高的比放射性受体-配体结合(例如,16 α [F-18]氟雌二醇)。分子标靶的试剂已经对于在癌症中特定的代谢性靶的非侵入式PET成像法表明了重大的潜在价值。尽管将PET成像法引入到病人管理中有明显的临床价值,但是各种限制仍然存在。在某些情况下,当前的成像探针缺乏特异性或对于背景特性具有不足够的信号。另外,被测试治疗介入的新生物学靶将需要新的成像探针来评价它们的治疗潜力。需要附加的生物标志物,其对肿瘤靶显示出非常高的亲合性和对肿瘤靶有特异性以便支持癌症药物发展并且为卫生保健提供者提供精确地诊断疾病和监测治疗的手段。

碳酸酐酶(CA, EC 4.2.1.1)形成了为具有重大生理学重要性的锌金属酶编码的基因的大家族。作为二氧化碳的可逆水合的催化剂,这些酶参与许多不同的生物进程,其中包括呼吸,钙化,酸碱平衡,骨吸收,和参与脑脊髓液和胃酸的形成。作为这些酶的重要性的反映,碳酸酐酶广泛地分布在许多不同的活生物体中。在高级脊椎动物(包括人)中,迄今为止已经鉴定出16种同功酶,它们在它们的亚细胞定位、催化活性和对不同类型的抑制剂的敏感性上各不相同。这些同功酶中的一些是细胞溶质型(cytosolic)(CA-I, CA-II, CA-III, CA-VII和CA-XIII),其它是膜结合型(CA-IV, CA-IX, CA-XII和CA-XIV),两个是线粒体(CA-VA和CA-VB),一个是在唾液中分泌的(CA-VI)。CA系列和CA相关的蛋白质在它们的组织分布、表达水平以及推定的或确定的生物功能上显示出广泛的多样性。一些CA无所不在地在几乎所有的组织中表达,如CA-II,而其它CA的表达好象在它们的组织表达型式上有限制。

最近已经表明两种CA同功酶(CA-IX和CA-XII)主要与许多肿瘤有联系且在许多肿瘤中过表达,在肿瘤中它们参与到与癌症进展有关系的决定性过程中。发现与癌症有联系的第一种CA是CA-IX,已在1992年报道(Pastorekova S.等人, Virology, 1992, 187, 620-626)。在CA-IX表达和肿瘤内缺氧之间的强烈关联已经在子宫颈癌,乳腺癌,头颈癌,膀胱

癌和非小细胞肺癌中体现。另外，在乳腺癌和非小细胞肺癌中，观察到在 CA-IX 与血管生成、细胞凋亡抑制和细胞-细胞粘着破坏中所涉及的蛋白质的构象之间的相互关系。缺氧与促进肿瘤侵入的细胞外环境的酸化有关联，且 CA-IX 被认为在这一过程中通过它的催化活性起一定作用。因此，有几个原因使得 CA-IX 被认为是癌症诊断和治疗用的最佳靶中的一个。例如，CA-IX 是具有细胞外暴露的酶活性位点的整体胞质膜蛋白质。同时，CA-IX 具有非常高的催化活性，且在已知的 CA 当中具有最高的质子传递速率。另外，CA-IX 存在于极少数的正常组织如胆囊和胃部中，但是它的过表达与许多肿瘤组织如肺癌，头颈癌、肾癌和宫颈癌强烈关联。最后，CA-IX 水平通过 CA-IX 基因被 HIF-1 的直接转录激活来响应缺氧而显著地增加(Giatromanolaki 等人, *Cancer Res.*, 2001, 61, 7992-7998; Dubois 等人, *Br. J. Cancer*, 2004, 91, 1947-1954), 以及 CA-IX 在某些肿瘤中的表达能够是弱预测的迹象。因此，CA-IX 的特定抑制剂的发现构成了癌症(CA-IX 在其中表达)的诊疗和治疗的新途径。

碳酸酐酶的酶活性能够被磺酰胺抑制剂有效地阻断，这一事实已经在治疗上被用于由某些 CA 同种型(例如在青光眼病症中的 CA-II)的过高活性所引起的疾病中。还有实验证据表明，磺酰胺类同时阻断在活体外的肿瘤细胞增殖和侵入和在活体内的肿瘤生长，但是这些磺酰胺的靶还未被鉴定。不幸地，迄今可利用的磺酰胺不加区别地抑制各种 CA 同功酶，并且磺酰胺缺乏选择性影响到它们的临床应用，这代表磺酰胺类在特定的 CA-IX 靶治疗中应用的主要缺点。

目前，只有少数的已报导的 PET 成像剂，它们对于 CA-IX 酶有选择性并且可提供有用的活体内图像。例如，已经报道了放射性同位素标记的单克隆抗体 ^{124}I -G250 用于靶在含氧量低的肿瘤中的 CA-IX 和在异种移植人肾细胞癌动物模型中的 CA-IX 表达(Lawrentschuk, N.等人, *British Journal of Urology*, 2006, 97, Suppl. 1, 10-10(1))。然而，在文献中已充分陈述，单克隆抗体的应用具有相当大的限制，如缓慢的清除。

本发明的概述

我们已经确定了对于开发用于鉴定不可透过膜的高亲合性 CA-IX 抑制剂的方法和对于将抑制剂发展成 PET 示踪剂(用于在活体内使

CA-IX 表达成像)的有用候选者的需求。本发明满足这些需求。在一个方面, 本发明提供在抑制碳酸酐酶(CA)上特别有活性的新型磺酰胺化合物, 尤其有选择地标靶与癌症相关的、缺氧诱导的 CA-IX 同功酶的那些化合物。此类磺酰胺化合物和它们的衍生物可用于活体内正电子发射断层显象(PET)成像剂的开发, 该成像剂用于疾病如癌症的诊断。

在本申请的一个实施方案中, 提供通式 I 的化合物:



通式 I

其中:

A 是 3-7 元饱和或不饱和的杂环,

B 是芳基, 杂芳基, C₃-C₇ 环烷基, C₃-C₇ 环烯基, C₃-C₇ 饱和杂环, 或 C₃-C₇ 不饱和杂环;

X 是连接基, 其中包括烷基, 烷氧基, C₃-C₇ 环烷基, C₃-C₇ 环烯基, 芳基, 或 3-7 元杂环, 它们中的每一个可任选被一个或多个卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 链烯基、(C₁-C₆ 亚烷基)-芳基、C₁-C₆ 炔基、-N(R₁)₂、-CN、-OR₁、-SR₁、-S(O)-R₁、-SO₂-R₁、-SO₂NH-R₁、-SO₃H、-NH-SO₂-R₁、-C(O)R₂、P(O)(OR₁)₂ 或 -NHC(O)R₂ 基团取代;

Y 是连接基, 其中包括化学键, 烷基, 烷氧基, C₃-C₇ 环烷基, C₃-C₇ 环烯基, 或 3-7 元杂环, 它们中的每一个任选被一个或多个卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 链烯基、(C₁-C₆ 亚烷基)-芳基、C₁-C₆ 炔基、聚(烷氧基)、-N(R₁)₂、-CN、-OR₁、-SR₁、-S(O)-R₁、-SO₂-R₁、-SO₂NH-R₁、-SO₃H、-NH-SO₂-R₁、-C(O)R₂、-P(O)(OR₁)₂ 或 -NHC(O)R₂ 基团取代;

各个 R₁ 独立地是 H, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 链烯基, C₁-C₆ 炔基, 芳基, 杂芳基, (C₁-C₆ 亚烷基)-芳基, C₃-C₇ 环烷基, C₃-C₇ 环烯基或 3-7 元杂环;

各个 R₂ 独立地是 -R₁, -N(R₁)₂ 或 -OR₁;

Z 是任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的 C₃-C₇ 环烷基, 任选取代的 C₃-C₇ 环烯基, 或任选取代的 3-7 元杂环;

C 是带电荷的组分或物质, 它任选地存在于 X 或 Y 或 Z 中;

W 是放射性核素, 它任选地存在于 X 或 Y 或 Z 中; 和

包括通式 I 的化合物的单个立体异构体和立体异构体的混合物和药

物学上可接受的盐类。

在一个实施方案中，A 是三唑，B 是任选取代的芳基，Y 是化学键，X 独立地是化学键，任选取代的烷基，任选取代的芳基，任选取代的杂环，任选取代的氨基羰基，Z 是任选取代的芳基，任选取代的杂芳基，或任选取代的杂环。取代基选自于羟基，氨基或取代氨基，低级烷基，低级链烯基，烷氧基，芳基，烷氧基芳基，杂芳基，卤素，羧基，取代氨基羰基，氰基，硝基，磺酰基，取代氨基酸，如 Ala、Asn、Cys、Glu、Gly、Gln、His、Lys、Ser、Tyr、Val 或 Phe，尤其 Cys、His 和 Phe。

在另一个实施方案中，A 是甲基三唑，B 是任选取代的芳基，Y 是氨基羰基，X 独立地是共价键，任选取代的烷基，任选取代的芳基，任选取代的杂环，任选取代的氨基羰基，Z 是任选取代的芳基，任选取代的杂芳基，或任选取代的杂环。取代基选自于羟基，氨基或取代氨基，低级烷基，低级链烯基，烷氧基，芳基，烷氧基芳基，杂环烷基，杂芳基，卤素，任选取代的羧基，取代的氨基羰基，氰基，硝基，磺酰基，取代的氨基酸，如 Ala、Asn、Cys、Glu、Gly、Gln、His、Lys、Ser、Tyr、Val 或 Phe，尤其 Cys、His 和 Phe。

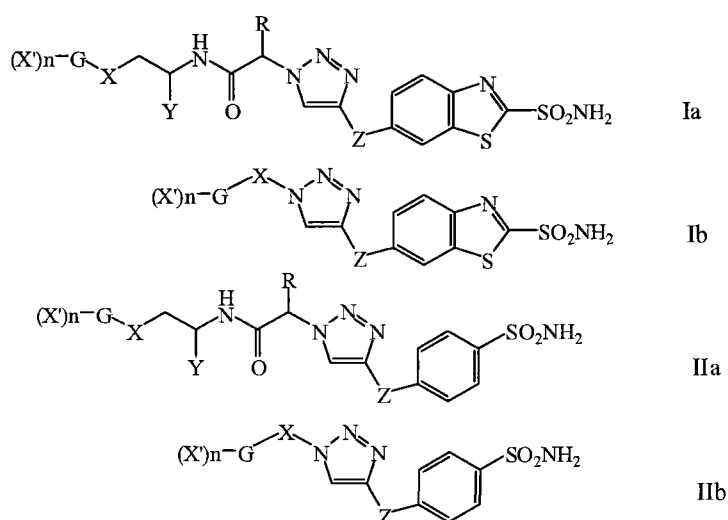
在又一个实施方案，A 是三唑，B 是任选取代的杂芳基，Y 是烷氧基，优选亚甲基氧基，X 独立地是共价键，任选取代的烷基，任选取代的芳基，任选取代的杂环，任选取代的酰基，或任选取代的氨基羰基，Z 是任选取代的芳基，任选取代的杂芳基，任选取代的杂环，或任选取代的氨基酸，优选 Ala、Val、Phe、Cys、Pro 或 Trp。取代基选自于羟基，氨基或取代氨基，取代低级烷基，取代低级链烯基，烷氧基，芳基，烷氧基芳基，杂环烷基，杂芳基，卤素，任选取代的羧基，取代的氨基羰基，氰基，硝基，磺酰基，取代的氨基酸，如 Ala、Asn、Cys、Glu、Gly、Gln、His、Lys、Ser、Tyr、Val 或 Phe，尤其 Cys、His 和 Phe。

在全部这些实施方案中，属于阳离子或阴离子的带电荷的结构部分能够任选地被引入到 X、Y 和 Z 中。不希望受到在这里所建议的任何理论束缚，可以相信带电荷的结构部分对于实现所述化合物的细胞不渗透性是重要的，因此允许选择性结合于细胞外定位的 CA-IX 酶。阳离子结构部分可选自于季铵盐，亚氨基酸盐，硫醇盐，氧鎓阳离子，路易斯酸碱配合物如硼-胺盐，或吡啶鎓盐，等等。阴离子结构部分可选自于在生理 pH 下带电荷的酸基团，如羧酸，磺酸，磷酸，膦酸，N-氧化物，亚磺

酸盐，或硼酸。

在另一个实施方案中，提供在以上通式中表示的化合物，但是这些化合物已经转化成放射性同位素标记的衍生物。在一个实施方案中，A是三唑，B是任选取代的杂芳基，Y是烷氧基，优选亚甲基氧基，X独立地是共价键，任选取代的烷基，任选取代的芳基，任选取代的杂环，任选取代的酰基，或任选取代的氨基羰基，Z是任选取代的芳基，任选取代的杂芳基，任选取代的杂环，或任选取代的氨基酸，优选 Ala、Val、Phe、Cys、Pro 或 Trp。取代基选自于羟基，氨基或取代氨基，取代低级烷基，取代低级链烯基，烷氧基，芳基，烷氧基芳基，杂环烷基，杂芳基，卤素，任选取代的羧基，取代的氨基羰基，氰基，硝基，磺酰基，取代的氨基酸，如 Ala、Asn、Cys、Glu、Gly、Gln、His、Lys、Ser、Tyr 或 Phe，尤其 Cys、His 和 Phe。属于阳离子或阴离子的带电荷的结构部分可被引入到 X、Y 或者 Z 中。阳离子结构部分可选自于季铵盐或吡啶鎓盐等等。阴离子结构部分可选自于在生理 pH 下带电荷的酸基团，如羧酸，磺酸，磷酸，膦酸，或硼酸。放射性元素或核素可以引入在 X，Y 或 Z 上。放射性元素可以选自 ^{18}F ， ^{11}C ， ^{13}N 或 ^{15}O ，优选 ^{18}F 。

在另一个实施方案中，提供通式 Ia，Ib，IIa 或 IIb 的化合物：



其中对于 Ia 和 IIa:

各个 G 独立地是键或独立地选自取代或未被取代的杂环基，芳基和杂芳基；

n 是 0，1，2 或 3；

X 是键, 氨基酸残基, 或选自于-O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^o-且其中 R^o是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基且该 C₁₋₆ 烷基的 1 或 2 个碳原子被-O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-或-NR'''-替代, 其中 R'''是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 和其中该 C₁₋₆ 烷基任选被 1 或 2 个选自-OH、-SH、NH₂、杂环基、芳基和杂芳基中的取代基取代;

X'选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -COOH, -COOC₁₋₅ 烷基, -COC₁₋₅ 烷基, -CO-芳基, -CO-杂芳基, C₁₋₆ 烷基, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z'选自卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基;

Y 是 H 或选自带电荷的物质, -COOR'', -SO₃R'', -P(O)₂OR''和 -OP(O)₂OR'', 其中 R''是 H 或 C₁₋₃ 烷基;

R 是 H 或氨基酸或其衍生物的侧链, -C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(O-CH₂CH₂)₁₋₅-卤素或-C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(CH₂CH₂)₁₋₅-卤素; 和

Z 是键或选自于-O-, -C(O)-, -C(O)NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR'-且其中 R'是 H 或 C₁₋₅ 烷基, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被-O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR'''-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'''-或-NR'''-替代, 其中 R'''是 H 或 C₁₋₅ 烷基; 和其中对于 Ib 和 IIb:

各个 G 独立地是键或独立地选自取代或未被取代的杂环基, 芳基和杂芳基;

n 是 0, 1, 2 或 3;

X 是键, 氨基酸残基, 或选自于-O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR^o-且其中 R^o是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, C₁₋₆ 烷基, 和 C₁₋₆ 烷基且该 C₁₋₆ 烷基的 1 或 2 个碳原子被-O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-或-NR'''-替代, 其中 R'''是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 和其中该 C₁₋₆ 烷基任选被 1 或 2 个选自-OH、-SH、NH₂、杂环基、芳基和杂芳基中的取代基取代;

X'选自带电荷的物质, -OH, 氨基, 卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -COOH, -COOC₁₋₅ 烷基, -COC₁₋₅ 烷基, -CO-芳基, -CO-杂芳基, C₁₋₆ 烷基, 氨基-C₁₋₅ 烷基-, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 卤素-C₁₋₅ 烷基, 卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃

烷基-, Z' - C_{2-6} 烷基-S-, Z' - C_{2-6} 烷基-NH-, Z' - C_{2-6} 烷基-NH- C_{1-3} 烷基-, Z' - C_{2-6} 烷基-N(C_{1-3} 烷基)- C_{1-3} 烷基-, Z' -(CH_2CH_2-O) $_{1-5}$ -, 其中 Z' 选自卤素, - CF_3 , - CH_2F , - CHF_2 , 芳基和杂芳基;

Z 是键或选自于 -O-, -C(O)-, -C(O)NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O) $_2$ -, -NR'-且其中 R' 是 H 或 C_{1-5} 烷基, C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷基且其中该 C_{1-5} 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR'''-, -S(O)-, -S(O) $_2$ -, -S(O) $_2$ NR'''-或 -NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C_{1-5} 烷基; 和

其中基团 X, X' , G, X 和 Y 中的至少一个包含放射性核素或非放射性元素;

或所述化合物的药理学上可接受的盐, 任选地是以其单种立体异构体或其立体异构体的混合物形式。

在一个变型中, 化合物为通式 Ia, 或它的药理学上可接受的盐, 任选地是以其单种立体异构体或其立体异构体的混合物的形式。在另一个变型中, 化合物为通式 Ib, 或它的药理学上可接受的盐, 任选地是以其单种立体异构体或其立体异构体的混合物的形式。在另一个变型中, 化合物为通式 IIa, 或它的药理学上可接受的盐, 任选地是以其单种立体异构体或其立体异构体的混合物的形式。在另一个变型中, 化合物为通式 IIb, 或它的药理学上可接受的盐, 任选地是以其单种立体异构体或其立体异构体的混合物的形式。在通式 Ia, Ib, IIa 或 IIb 的化合物的一个方面, 放射性核素选自于 ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N 和 ^{15}O 。在另一个方面, Z 是键或选自 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷基且其中该 C_{1-5} 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NR'''-, -S(O)-, -S(O) $_2$ -, -S(O) $_2$ NR'''-或 -NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C_{1-5} 烷基。在以上化合物的一种变型中, 带电荷的物质选自于羧酸, 磺酸, 膦酸和铵离子和它们的各自盐。在另一个变型中, 带电荷的物质包括选自 -COOH, -SO $_3$ H, -PO $_3$ H, -N(C_{1-6} 烷基) $_3^+X^-$ 的基团, 其中 X^- 是抗衡阴离子。在本申请的化合物的某些变型中, 带电荷的物质排除 4-链烯基苯磺酰胺的 1,2,3,5-取代吡喃鎓盐, 2-(1,2,3,5-取代吡喃鎓)-5-(磺酰胺)-1,3,4-噻二唑, 以及 2,4,6-三取代的-吡啶鎓-甲基羧酸的芳基和杂芳基磺酰胺和它们的衍生物。

在以上化合物的又一个变型中, Z 是键或选自于 -CH $_2$ -O-, -CH $_2$ CH $_2$ -O-, -CH $_2$ -O-CH $_2$ -, -(CH $_2$) $_{2-3}$ O-CH $_2$ -和 -CH $_2$ -O-(CH $_2$) $_{2-3}$ -. 在一个具体的变型中, X 是键, 氨基酸残基, 或选自杂环基, 芳基, 杂芳基,

C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基且其中该 C₁₋₆ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 并且其中该 C₁₋₆ 烷基任选被 1 或 2 个选自 -OH、-SH、NH₂、杂环基、芳基和杂芳基中的取代基所取代。在以上化合物的另一个变型, 各 G 独立地是键或独立地选自于取代或未被取代的杂环基, 芳基和杂芳基; 和 Z 是键或选自于 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR'''-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'''-或-NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基。

在以上化合物的又一个方面, 各 G 独立地是键或独立地选自于取代或未被取代的杂环基、芳基和杂芳基; Z 是键或选自于 C₁₋₃ 烷基, 其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR'''-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'''-或-NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基; 和 X' 选自于带电荷的物质、卤素、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-COOH、卤素-C₁₋₅ 烷基、卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z'-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z' 选自于卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基。

在通式 Ia 或 IIa 的化合物的一个方面, Y 是 H 或选自于带电荷的物质, -COOR'', -SO₃R'', -P(O)₂OR''和-OP(O)₂OR'', 其中 R'' 是 H 或 C₁₋₃ 烷基; R 是 H 或氨基酸或它的衍生物的侧链, -C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(O-CH₂CH₂)₁₋₅-卤素或-C₁₋₅ 烷基-邻、间或对-芳基-(CH₂CH₂)₁₋₅-卤素; 和 Z 是键或选自于 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基且其中该 C₁₋₅ 烷基的 1 或 2 个碳原子被 -O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR'''-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'''-或-NR'''-替代, 其中 R''' 是 H 或 C₁₋₅ 烷基。

在通式 Ia、Ib、IIa 或 IIb 的化合物的另一个实施方案中, X' 选自于带电荷的物质、卤素、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、卤素-C₁₋₅ 烷基、卤素-C₁₋₅ 烷氧基-; Z'-C₂₋₆ 烷基, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-, Z'-C₂₋₆ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-S-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-, Z'-C₂₋₆ 烷基-NH-C₁₋₃ 烷基-, Z'-C₂₋₆ 烷基-N(C₁₋₃ 烷基)-C₁₋₃ 烷基-, Z-(CH₂CH₂-O)₁₋₅-, 其中 Z' 选自于卤素, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, 芳基和杂芳基。

在另一个实施方案中, 提供了检测在哺乳动物中含氧量低的肿瘤的方法, 该方法包括: a) 对哺乳动物施用以上所述的化合物; 和 b) 获得含

氧量低的肿瘤的诊断学图像。在该方法的一个变型中,通过使用正电子发射断层显象(PET)获得诊断图像。在另一个变型中,放射性核素是 ^{11}C 或 ^{18}F 。

在又一个实施方案中,提供检测组织的碳酸酐酶 IX(CA-IX)活性的方法,该方法包括: a)将在这里公开的化合物施用于该组织;和 b)检测组织中 CA-IX 活性。在以上方法的一个变型中,通过使用正电子发射断层显象(PET)进行 CA-IX 活性的检测。在另一个实施方案中,提供了在哺乳动物中含氧量低的组织的诊断成象的方法,该方法包括: a)对该哺乳动物施用包括通式 Ia、Ib、IIa 或 IIb 的化合物或它的药物学上可接受的盐的药物配制剂,该化合物或它的盐任选地是以其单种立体异构体的形式或其立体异构体的混合物形式;和 b)获得含氧量低的组织的诊断图像。在一个变型中,该组织选自心脏,肺,肾,肝脏和脑组织。在该方法的另一个变型中,该方法用于在肿瘤中含氧量低的组织的诊断。

在另一个方面,提供了使用本申请的放射性标记化合物作为正电子发射断层显象(PET)成像剂来检测在患者中 CA IX 过表达的方法,该方法允许监测在患者中癌疾病的发展或退行。该方法包括以下步骤:

- a) 将这里所述的放射性标记的化合物施用于患者,
- b) 检测在步骤(a)施用的化合物的放射性发射。

在本发明的方法中,从放射性同位素如 ^{18}F 中的放射性发射能够通过使用正电子发射断层显象法将患者中的 CA-IX 表达成像来检测。该放射性发射能够在患者体内的任何地方检测。在一个实施方案中,患者可已知或被怀疑具有下列病症中的一种或多种:肿瘤前疾病或肿瘤病,其中包括癌如结肠直肠癌,卵巢癌,子宫癌,子宫颈癌,子宫内膜癌,鳞状上皮细胞和腺鳞癌;头颈癌;中胚叶肿瘤,如成神经细胞瘤和成视网膜细胞瘤;肉瘤,如骨肉瘤;和黑素瘤。特别是乳腺癌,胃肠道癌,胃癌(包括食道癌),结肠癌,肾癌,前列腺癌,肝癌,尿路癌(包括膀胱癌),肺癌,以及头颈癌。也特别是妇科癌症,其中包括卵巢癌,子宫癌,子宫颈癌,阴道癌,外阴癌和子宫内膜癌,特别是卵巢癌,子宫癌,子宫颈癌和子宫内膜癌。在另一个实施方案中,提供了使用链接化学法(click chemistry)产生在通式 I、Ia、Ib、IIa 和 IIb 中表示的组合化合物库的方法,这些化合物是 CA IX 酶的有效抑制剂。

在一个实施方案中,“传统的”组合化学库是通过链接化学途径来

合成的。鉴定方法牵涉到使用各种叠氮化物试剂和一系列的含炔烃的结构部分,例如苯磺酰胺炔烃(通式 IIa), N-(丙-2-炔基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺(通式 IIb), 和 6-(丙-2-炔基氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺(通式 IIc)。这些支架(scaffolds)在这三个示例性的组合库中产生总共 109 种化合物,它们然后通过使用标准的竞争性荧光型分析(A. Jain, S. G. Huang, G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 5057)相对于碳酸酐酶在 $1\mu\text{M}$ 浓度下进行筛选。它们中的十六种被鉴定是活性的,对于 CA IX 酶具有 5-20 nM 的结合亲和性 K_d 。

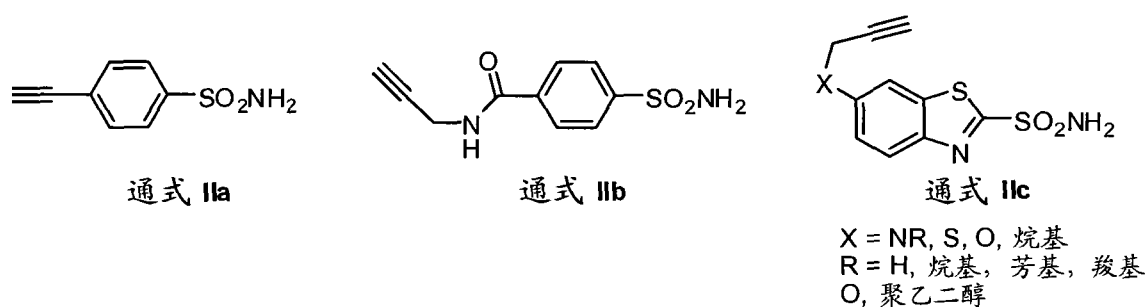


图 1

在另一个实施方案中,‘聚焦’组合化学库通过使用链接化学法产生的三唑构造单元来合成。该鉴定法涉及到使用各种胺试剂和若干的含三唑的酸结构部分(图 2),例如(S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸(通式 IIIa), (S)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸(通式 IIIb), (S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸(通式 IIIc), 和(S)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸(通式 IIId)。在四个组合库中总共 118 种含三唑的酰胺化合物(表 3)被制得,并通过使用标准的竞争性荧光型分析(A. Jain, S. G. Huang, G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 5057)相对于碳酸酐酶在 $1\mu\text{M}$ 浓度下筛选。它们中的二十二种被鉴定是活性的,对于 CA-IX 具有 0.5-10 nM 的结合亲和性 K_d ,其中示例性化合物的结合亲和性如表 4 中所示。抑制分析结果示于图 4 中。

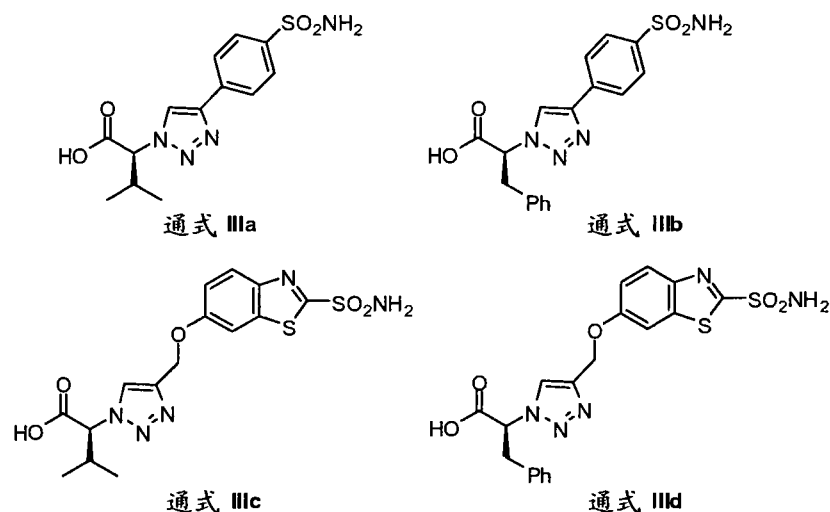


图 2

在另一个实施方案中,从铅 CA-IX 粘结剂衍生的小组的四种化合物被转化成铵盐或游离羧酸(表 5)。四种化合物中的三种被显示具有 10-20 nM 的 K_d 并同时在 ethoxazolamide (一种碳酸酐酶抑制剂) 阻断的和未阻断的细胞摄取分析中显示出高的细胞不渗透性特性(图 5)。

优选实施方案的详细说明

本发明现在在下文中更详细地进行描述。然而,本发明能够以许多不同的形式实施并且不应该认为限于这里所述的实施方案;相反地,提供这些实施方案以便使本公开内容更彻底和完全,并且完全地将本发明的范围传达给本领域中的那些技术人员。

定义:

当在本说明书中使用时,下列词汇一般希望具有下面所列出的意义,但在使用这些词汇的上下文中另外指明的除外。

术语“任选的”或“任选地”意指随后所述的事件或情况可能发生或不发生,并且该叙述包括所述事件或情形发生的情况和事件不发生的情况。例如,“任选取代的烷基”指如以下所定义的“烷基”或“取代的烷基”。本领域中的那些技术人员对于含有一个或多个取代基的任何基团应该理解,该基团不设想引入在空间上不切实际的和/或在合成上不可行的任何取代或取代型式。

某些化合物,反应物,或反应参数缩写被定义如下:

- “DCM” 指二氯甲烷
- “t-Bu” 指叔丁基
- “Boc” 指 tp
- “DIC” 指 N,N-二异丙基碳二亚胺
- “DIPEA” 指二异丙基乙基胺
- “DMAP” 指 4-N,N-二甲基氨基吡啶
- “DMF” 指 N,N-二甲基甲酰胺
- “Eq.” 指当量
- “MeOH” 指甲醇
- “TsOH” 指甲苯磺酸
- “EtOH” 指乙醇
- “PSC” 指聚(苯乙烯)碳二亚胺
- “HOBt” 指 1-羟基苯并三唑
- “DMTr” 指二甲氧基三苯甲基
- “TBDMS” 指叔丁基二甲基甲硅烷基
- “THF” 指四氢呋喃
- “TBAF” 指四丁基铵氟化物
- “TMEDA” 指 N,N,N',N'-四甲基乙二胺
- “EtOAc” 指乙酸乙酯。
- “TEA” 指三乙基胺
- “DCM” 指二氯甲烷
- “DMSO” 指二甲亚砜

术语“酰基”指基团-C(O)-H, -C(O)- (任选取代的烷基), -C(O)- (任选取代的环烷基), -C(O)- (任选取代的链烯基), -C(O)- (任选取代的环烯基), -C(O)- (任选取代的芳基), -C(O)- (任选取代的杂芳基)和-C(O)- (任选取代的杂环基)。

术语“链烯基”指具有约 2-20 个碳原子(即 C₂₋₂₀ 链烯基)、更优选约 2-10 个碳原子的单价支化或未支化的, 不饱和的或多不饱和的烃链。这一术语可通过基团来举例, 如乙烯基, 丁-2-烯基, 3-甲基-丁-2-烯基(也称作“异戊二烯基”), 辛-2,6-二烯基, 3,7-二甲基-辛-2,6-二烯基(也称作“香叶基”), 等等。

术语“氨基”指具有两个附加取代基的氮结构部分, 其中氢或碳原

子连接于氮上。例如，代表性的氨基包括 -NH_2 ， -NHCH_3 ， $\text{-N(CH}_3)_2$ ， $\text{-NHC}_{2-3}\text{-烷基}$ ， $\text{-N(C}_{2-3}\text{-烷基)}_2$ 等等。除非另外指明，否则含有氨基结构部分的本发明化合物可包括它们的受保护的衍生物。氨基结构部分的合适保护基团包括乙酰基，叔丁氧基羰基，苄氧基羰基等等。

术语“取代氨基”指基团 -NHR 或 -NRR ，其中各R独立地选自以下基团：任选取代的烷基，任选取代的环烷基，任选取代的链烯基，任选取代的环烯基，任选取代的炔基，任选取代的芳基，任选取代的杂芳基，任选取代的杂环基，酰基，任选取代的烷氧基，羧基和烷氧基羰基。

术语“氨基酸残基”指二价基团 -NH-CHR-COO- 或 -OOC-CHR-NH- ，其中R是现有技术中已知的氨基酸的侧链。

术语“取代链烯基”指其中1个或多个(至多约5个，优选至多约3个)氢原子被独立地选自下列这些中的取代基所替代的链烯基：任选取代的蒽醌，任选取代的芳基，(任选取代的芳基)羰基，任选取代的杂芳基，或任选取代的杂环基。链烯基的优选的任选的取代基是取代芳基和取代杂芳基。

术语“烷氧基”指基团 -O-烷基 ， -O-链烯基 ， -O-环烷基 ， -O-环烯基 ，和 -O-炔基 。优选的烷氧基是 -O-烷基 和 -O-链烯基 并且包括，例如，甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，叔丁氧基，仲丁氧基，正戊氧基，正己氧基，1,2-二甲基丁氧基，3,7-二甲基-辛-2,6-二烯基氧基等等。

术语“取代烷氧基”指基团 -O-(取代烷基) ， -O-(取代链烯基) ， -O-(取代环烷基) ， -O-(取代环烯基) ， -O-(取代炔基) 和 -O-(任选取代的亚烷基)-烷氧基 。一种优选的取代烷氧基是“多烷氧基”或 -O-(取代亚烷基)-烷氧基 ，并且包括基团，如 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，和(或PEG)基团如 $\text{-O(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_x\text{CH}_3$ 和 $\text{-O(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_x\text{H}$ ，其中x是约2-20，优选约2-10，和更优选约2-5的整数。另一个优选的取代烷氧基是三氟甲氧基。

术语“烷基”指优选具有约1-20个碳原子，更优选约1-10个碳原子，和甚至更优选约1-6个碳原子的单价支化或未支化的饱和烃链。这一术语通过基团举例，如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，正己基，正癸基，十四烷基，等等。

术语“取代烷基”指其中1个或多个(至多约5个，优选至多约3个)氢原子被独立地选自下列这些中的取代基替代的烷基： =O ， =S ，酰

基, 酰氧基, 任选取代的烷氧基, 任选取代的氨基, 叠氮基, 羧基, (任选取代的烷氧基)羰基, (任选取代的氨基)羰基, 氰基, 任选取代的环烷基, 任选取代的环烯基, 卤素, 羟基, 硫烷基(sulfanyl), 亚磺酰基和磺酰基。烷基的优选的任选的取代基中的一个羟基, 例如羟烷基, 如 2-羟乙基, 3-羟丙基, 3-羟基丁基, 4-羟基丁基, 等等; 二羟基烷基(二醇), 如 2,3-二羟基丙基, 3,4-二羟基丁基, 2,4-二羟基丁基, 等等; 混合羟基和羧基取代的烷基, 如丙酮酸酯; 以及已知为聚乙二醇, 聚丙二醇和聚丁二醇等等的那些化合物。

术语“亚烷基”指从以上所定义的单价烷基衍生的双基。这一术语可通过基团来举例, 如亚甲基(-CH₂-), 亚乙基(-CH₂CH₂-), 亚丙基异构体[例如, -CH₂CH₂CH₂-和-CH(CH₃)CH₂-]等等。

术语“取代亚烷基”指从以上所定义的单价取代烷基衍生的双基。取代亚烷基的例子是氯亚甲基(-CH(Cl)-), 氨基亚乙基(-CH(NH₂)CH₂-), 甲基氨基亚乙基(-CH(NHMe)CH₂-), 2-羧基亚丙基异构体(-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), 乙氧基亚乙基(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), 乙基(N-甲基)氨基亚乙基(-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-), 1-乙氧基-2-(2-乙氧基-乙氧基)亚乙基(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-), 等等。

术语“芳族”指具有共轭不饱和(4n + 2)π电子体系(其中 n 是正整数), 有时称为不定域π电子体系, 的环状或多环结构部分。

术语“芳基”指具有单个环(例如, 苯基)或多个稠合环(例如, 萘基或蒽基)的具有 6-20 个碳原子的芳族环烃。优选的芳基包括苯基, 萘基等等。

术语“取代芳基”指被 1-5 个取代基, 和优选 1-3 个取代基取代的以上定义的芳基(它除非另外受芳基取代基的定义所限制), 该取代基独立地选自: =O, =S, 酰基, 酰氧基, 任选取代的链烯基, 任选取代的烷氧基, 任选取代的烷基(如三卤甲基), 任选取代的炔基, 任选取代的氨基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳氧基, 叠氮基, 羧基, (任选取代的烷氧基)羰基, (任选取代的氨基)羰基, 氰基, 任选取代的环烷基, 任选取代的环烯基, 卤素, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳氧基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基氧基, 羟基, 羟氨基, 硝基, 亚硝基, 磷酰基, 硫烷基, 亚磺酰基, 和磺酰基。优选的芳基取代基包括: =O(例如, 蒽酮和蒽醌), 任选取代的链烯基, 任选取代的烷基, 烷氧基,

取代氨基, 卤素, 羟基, 烷氧基羰基, 羧基, 氰基, 硝基, 磷酰基, 2,4-二氢-吡唑-3-酮, 噻唑烷-2,4-二酮, 三卤甲基, 亚磺酰基, 磺酰胺, 甲基磺酰胺。

术语“羰基”指双基“-C(=O)-”, 它也被表示为“-C(O)-”。

术语“(任选取代的烷氧基)羰基”指基团: -C(O)O-(任选取代的烷基), -C(O)O-(任选取代的环烷基), -C(O)O-(任选取代的链烯基), -C(O)O-(任选取代的炔基), -C(O)O-(任选取代的芳基), -C(O)O-(任选取代的杂芳基), 和-C(O)O-(任选取代的杂环基)。这些结构部分也被称为酯。

术语“(任选取代的氨基)羰基”指基团-C(O)-(任选取代的氨基)。该结构部分也被称作伯、仲或叔羧酰胺。

术语“羧基”指结构部分“-C(O)O-”, 它也被表示为“-COO-”。

术语“通式的化合物”用来包括这里所公开的本发明的衍生物, 和/或此类化合物的药物学上可接受的盐类。另外, 用于本发明中的化合物包括各个立体化学异构体(从取代基的选择产生)和这些异构体的混合物。为了简洁起见, 除有相反的具体指定(例如, 由单种盐, 异构体或混合物的命名)之外, 该术语应该理解为包括单种立体异构体, 立体异构体的混合物, 和它们的药物学上可接受的盐类。

术语“环烷基”指具有单个环或多重稠环的具有 3-约 20 个(优选约 4-10 个)碳原子的非芳族环烃基团。此类环烷基包括, 例如, 单环结构如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环辛基等, 或多环结构如金刚烷基等。

术语“卤素”指氟, 氯, 溴和碘。

在本申请的某些特定的方面, 对于本申请的放射性标记化合物, 放射性核素可以连接于本申请化合物的变量 X' 上, 或 2-(^{18}F -氟乙基)-, 2-(^{18}F -氟甲基)-, ^{11}C -甲氧基-基团, 它们连接于例如通式 I、Ia、Ib、IIa 或 IIb 的化合物上, 和/或该放射性核素可以连接于 ^{18}F -氟乙基、 ^{18}F -氟甲基、 ^{18}F -氟乙氧基-、 ^{11}C -甲氧基、 ^{18}F -氟丙氧基等的变量 X、Y、R 和/或 Z 当中的任何一个或多个上, ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 或 ^{131}I 基团, 等等。除非另作说明, 否则, 被表示为被原子(如在连接于例如通式 I、Ia、Ib、IIa 或 IIb 的化合物上的 F-CH₂CH₂-或 F-CH₂CH₂O-中的原子氟所一般表示的)取代的化合物, 用于同时覆盖天然元素 ^{19}F (氟-19)以及元素本身的 ^{18}F (氟-18)同位素。

术语“杂芳基”指在至少一个环内具有 1-40 个(优选约 3-15 个)碳原子和约 1-10 个杂原子(优选约 1-4 个杂原子,选自于氮、硫、磷和/或氧中)的芳族环烃基团。该杂芳基能够具有单个环(例如,吡啶基)或多重稠环(例如,吡嗪基,苯并噻唑基,和苯并[1,3]二氧代-5-基)。优选的杂芳基包括吡啶基, [2,2']联吡啶基,吡咯基和苯并噻唑基。

术语“取代杂芳基”指被 1-5 个取代基,和优选 1-3 个取代基取代的以上定义的杂芳基(它除非另外由杂芳基取代基的定义所限制),该取代基独立地选自: =O, =S, 酰基, 酰氧基, 任选取代的链烯基, 任选取代的烷氧基, 任选取代的烷基(如三卤甲基), 任选取代的炔基, 任选取代的氨基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳氧基, 叠氮基, 羧基, (任选取代的烷氧基)羰基, (任选取代的氨基)羰基, 氰基, 任选取代的环烷基, 任选取代的环烯基, 卤素, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳氧基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基氧基, 羟基, 硝基, 硫烷基, 亚磺酰基, 和磺酰基。

术语“杂芳烷基”指结构部分“-亚烷基-杂芳基”, 各具有在这里定义的意义。

术语“取代杂芳烷基”指结构部分“-(任选取代的亚烷基)-(任选取代的杂芳基)”, 各具有在这里定义的意义。

术语“杂环”, “杂环族”和“杂环基”指在环内具有约 1-40 个(优选约 3-15 个)碳原子和约 1-10 个杂原子(优选约 1-4 个杂原子, 选自氮, 硫, 磷和氧)的单价饱和或不饱和的非芳族环烃基团。此类杂环基团可具有单个环或多重稠环。该杂环可包括吡咯烷基, 四氢呋喃基, 咪唑烷基和咪唑烷基等等。该杂环也可包括碳水化合物和它们的衍生物。优选的杂环基包括吗啉代, 哌啶基, 呋喃基, 噻唑基, 咪唑烷基, 等等。

术语“取代杂环”, “取代杂环族”和“取代杂环基”指被 1-5 个取代基, 和优选 1-3 个取代基取代的以上定义的杂环基基团(除非另外被杂环的定义所限制), 该取代基独立地选自: =O, =S, 酰基, 酰氧基, 任选取代的链烯基, 任选取代的烷氧基, 任选取代的烷基(如三卤甲基), 任选取代的炔基, 任选取代的氨基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳氧基, 叠氮基, 羧基, (任选取代的烷氧基)羰基, (任选取代的氨基)羰基, 氰基, 任选取代的环烷基, 任选取代的环烯基, 卤素, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂芳氧基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基氧基,

羟基，硝基，硫烷基，亚磺酰基，和磺酰基。优选的取代杂环包括 2-硫代-噻唑烷-4-酮和噻唑烷-2,4-二酮。

术语“杂环烷基”指各自具有在这里定义的意义结构部分“-亚烷基-杂环”。

术语“取代杂环烷基”指各具有在这里定义的意义结构部分“-(任选取代的亚烷基)-(任选取代的杂环)”。

该术语“药物学上可接受的盐”指保留本发明化合物的生物有效性和性能而且不是在生物学上所不希望或其它所不希望的那些盐类。在很多情况下，本发明的化合物能够因为氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在而形成酸和/或碱式盐。药物学上可接受的碱加成盐能够从无机和有机碱制备。从无机碱形成的盐类包括，例如，钠，钾，锂，铵，钙和镁盐。从有机碱形成的盐包括，但不限于，伯、仲和叔胺的盐类，如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代烷基胺、二(取代烷基)胺、三(取代烷基)胺、链烯基胺、二链烯基胺、三链烯基胺、取代链烯基胺、二(取代链烯基)胺、三(取代链烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代环烯基胺、二取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环族胺、三杂环族胺、混合的二胺和三胺，其中在胺上的至少两个取代基是不同的并选自于烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、芳基、杂芳基、杂环等等。也包括的是其中两个或三个取代基与氨基氮一起形成杂环或杂芳基的胺类。

合适胺的具体例子包括，仅仅举例，异丙基胺，三甲基胺，二乙基胺，三(异丙基)胺，三(正丙基)胺，乙醇胺，2-二甲基氨基乙醇，缓血酸胺，赖氨酸，精氨酸，组氨酸，咖啡因，普鲁卡因，哈胺青霉素 G，胆碱，甜菜碱，乙二胺，葡糖胺，N-烷基葡萄糖胺，可可碱，嘌呤，嘧啶，吡啶，吗啉，N-乙基吡啶，等等。

药物学上可接受的酸加成盐可以从无机和有机酸制备。从无机酸衍生的盐包括盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等等。从有机酸衍生的盐包括乙酸，丙酸，乙醇酸，丙酮酸，草酸，苹果酸，丙二酸，琥珀酸，马来酸，富马酸，酒石酸，柠檬酸，苯甲酸，肉桂酸，苦杏仁酸，甲磺

酸，乙磺酸，对甲苯磺酸，水杨酸等等。

术语“磷酰基”指基团 $-P(O)(OR'')_2$ ，其中 R'' 独立地选自氢或烷基和芳基，该基团有时也被称作“磷酰基”或称作“磷酸酯”或“磷酸”。

术语“磺酰基”指基团： $-S(O_2)-$ (任选取代的烷基)， $-S(O_2)-$ (任选取代的氨基)， $-S(O_2)-$ (任选取代的芳基)， $-S(O_2)-$ (任选取代的杂芳基)， $-S(O_2)-$ (任选取代的杂环基)。优选的磺酰基包括，例如，甲基磺酰基，乙基磺酰基，氨基磺酰基，哌啶-1-磺酰基和吗啉-4-磺酰基。

术语“生物学靶”可以是在与各种疾病和病症中的任何一种相关的生物学途径中牵涉到的任何生物分子，这些疾病和病症包括癌症(例如，白血病，淋巴瘤，脑肿瘤，乳腺癌，肺癌，前列腺癌，胃癌，以及皮肤癌，膀胱癌，骨癌，子宫颈癌，结肠癌，食道癌，眼癌，胆囊癌，肝癌，肾癌，喉癌，口腔癌，卵巢癌，胰腺癌，阴茎癌，腺肿瘤，直肠癌，小肠癌，肉瘤，睾丸癌，尿道癌，子宫癌，和阴道癌)，糖尿病，神经变性疾病，心血管疾病，呼吸系统疾病，消化系统疾病，传染病，炎症性疾病，自身免疫疾病等等。示例性的生物学途径包括例如细胞周期调节(例如，细胞增殖和凋亡)，血管生成，发信号途径，肿瘤抑制剂途径，炎症(COX-2)，致癌基因，缺氧相关的途径和生长因子受体。生物学靶也可称作“靶生物大分子”或“生物大分子”。生物学靶可以是受体，如酶受体，配体栅门化的离子通道，G 蛋白偶联的受体，和转录因子。该生物学靶优选是蛋白质或蛋白质配合物，如酶，膜转运蛋白质，激素，和抗体。在一个特别优选的实施方案中，蛋白质生物学靶是酶，如碳酸酐酶-II 和它的相关同功酶如碳酸酐酶 IX 和 XII。

在这里使用的术语“离去基团”指容易被例如亲核试剂如胺、硫醇或醇亲核试剂或它的盐置换的基团。此类离去基团是大家所熟知的并且包括，例如羧酸根，N-羟基琥珀酰亚胺，N-羟基苯并三唑，卤素，三氟甲磺酸根，甲苯磺酸根，硝基苯磺酸根(nosylates)， $-OR$ 和 $-SR$ 等。

术语“配体”是一种分子，优选具有低于约 800 Da、更优选低于约 600 Da 的分子量，它包括对于在生物学靶分子如蛋白质上的第一个结合部位具有亲合性的第一种基团和对于在同一生物学靶分子上的第二个结合部位具有亲合性的第二种基团。两个结合部位可以是在靶分子上的同一结合口袋内的单独区域。这些配位体优选对于生物学靶分子显示出毫微摩尔(nanomolar)结合亲合性。在这里公开的某些方面，配位体与“底

物”同义地使用。配位体可包括在这里定义的“分子结构”。

在这里使用的术语“连接基”指包括 1-10 个原子的链并且可以由原子或基团如 C、-NR-、O、S、-S(O)-、-S(O)₂-、CO、-C(NR)-等组成，其中 R 是 H 或选自于(C₁₋₁₀)烷基，(C₃₋₈)环烷基，芳基(C₁₋₅)烷基，杂芳基(C₁₋₅)烷基，氨基，芳基，杂芳基，羟基，(C₁₋₁₀)烷氧基，芳氧基，杂芳氧基，各自是取代的或未被取代的。该连接基链也可包括饱和、不饱和或芳族环的一部分，其中包括多环和杂芳族环。

术语“患者”指任何人或动物患者，特别地包括全部的哺乳动物。

术语“放射性化学品”用来指包括共价键连接的放射性同位素的任何有机、无机或有机金属化合物，任何无机放射性离子溶液(例如，Na[¹⁸F]F 离子溶液)，或任何放射性气体(例如，[C¹¹]CO₂)，特别地包括为了组织成像目的而施用于患者(例如，通过吸入，摄入，或静脉注射)的放射性分子成像探针，它们在现有技术中也被称作放射性药物、放射性示踪剂或放射性配体。虽然本发明主要地涉及用于 PET 成像系统中的正电子发射型分子成像探针的合成，但是本发明能够容易地适用于包含放射性核素的任何放射性化合物的合成，其中包括可用于其它成像系统中的放射性化学品，如单光子发射计算机断层照相(SPECT)。

术语“放射性同位素”指具有放射性衰变(即，发射正电子)的同位素和包括放射性同位素的放射性标记试剂(例如，[C¹¹]甲烷，[C¹¹]一氧化碳，[C¹¹]二氧化碳，[C¹¹]光气，[C¹¹]脲，[C¹¹]溴化氰，以及含有碳-11 的各种酰氯，羧酸，醇，醛，和酮)。此类同位素在现有技术中也称作放射性同位素或放射性核素。放射性同位素在这里通过使用元素的名称或符号和它的质量数的各种常用结合来命名(例如，¹⁸F，F-18，或氟-18)。示例性的放射性同位素包括 I-124，F-18 氟，C-11，N-13，和 O-15，它们分别具有 4.2 天、110 分钟、20 分钟、10 分钟和 2 分钟的半衰期。该放射性同位素优选溶于有机溶剂，如极性非质子溶剂中。优选，用于本发明方法中的放射性同位素包括 F-18，C-11，I-123，I-124，I-127，I-131，Br-76，Cu-64，Tc-99m，Y-90，Ga-67，Cr-51，Ir-192，Mo-99，Sm-153 和 Tl-201。可以使用的其它放射性同位素包括：As-72，As-74，Br-75，Co-55，Cu-61，Cu-67，Ga-68，Ge-68，I-125，I-132，In-111，Mn-52，Pb-203，Ru-97。

术语“光学成像试剂”指具有大于 400 nm 和低于 1200 nm 的发射波长的分子。光学成像试剂的例子是 Alex Fluor，BODIPY，Nile Blue，

COB, 若丹明, 俄勒冈绿, 荧光素和吖啶。

在有配位体放射性化学品实施方案的方法的特殊方面, 前体分子中的一种也可包括离去基团, 后者能够容易地被亲核取代所替代以便以共价键方式将放射性同位素连接于前体。示例性的反应活性前体包括与现有 PET 探针分子有结构相似性的小分子, EGF, 癌症标记物(例如, 乳腺癌的 p185HER2, 卵巢、肺、乳腺、胰脏和胃肠道癌症的 CEA, 和前列腺癌症的 PSCA), 生长因子受体(例如, EGFR 和 VEGFR), 与自身免疫疾病相关的糖蛋白(例如, HC gp-39), 肿瘤或炎症特定的糖蛋白受体(例如, 选择蛋白), 整联蛋白特异抗体, 病毒相关的抗原(例如, HSV 糖蛋白 D, EV gp), 和器官特异基因产品。

命名法则

一般, 在本申请中使用的命名是通过使用在 CambridgeSoft Corp(Cambridge, Mass.)的程序的 ChemOffice® version 10.0 程序组之内的 AUTONOM®命名程序包来产生的。在通式 I 中的化合物, 例如, 其中 B 是苯并噻唑磺酰胺, Y 是亚甲基氧基, A 是三唑, X 是丁酰胺, 和 Z 是 4-三氟苄基, 可以命名为(S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)丁酰胺。

本发明化合物的合成

合成反应参数

术语“溶剂”, “惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”指在与溶剂相关描述的反应条件下表现惰性的溶剂。用于本发明化合物的合成中的溶剂包括, 例如甲醇, 丙酮, 水, 乙腈, 1,4-二噁烷, 二氯甲烷(“DCM”), 二甲基甲酰胺(“DMF”), 苯, 甲苯, 四氢呋喃(“THF”), 氯仿, 乙醚, 吡啶等等, 以及它们的混合物。除非有相反的规定, 否则, 用于本发明的反应中的溶剂是惰性有机溶剂。

除非有相反的规定, 否则, 这里所述的反应是在 0°C-110°C(优选 0°C到 25°C; 最优选在“室温”或“环境”温度, 例如 20°C)的温度范围内在大气压力下进行。此外, 除非另作说明, 否则反应时间和条件被认为是粗略估计的, 例如, 在约 0°C-约 110°C(优选约 0°C-约 25°C; 最优选在约“室温”或“环境”温度, 例如, 约 20°C)的温度范围内在约大

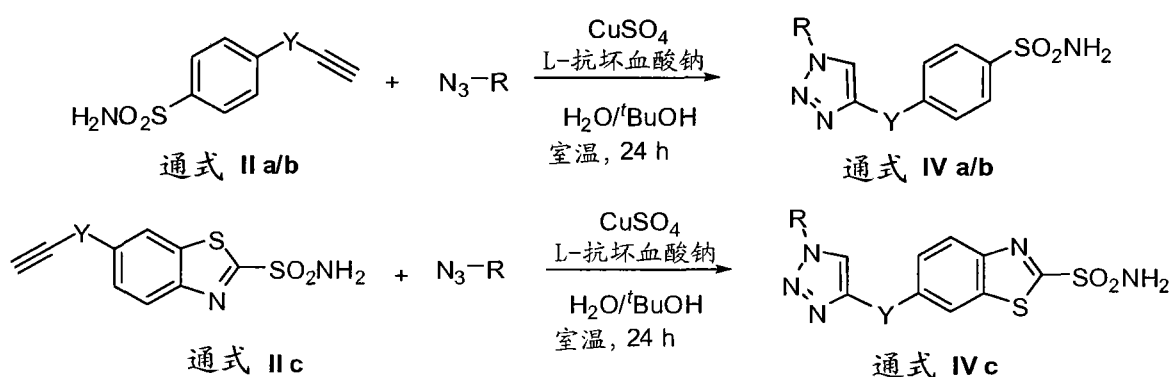
气压力下进行约 1-约 20 小时(优选约 5 个小时)的时间。在实施例中给出的参数被认为是特定的, 不是粗略估计的。

如果需要的话, 在这里所述的化合物和中间体的分离和提纯能够通过任何合适的分离或提纯程序来进行, 例如过滤, 萃取, 结晶, 柱色谱法, 薄层色谱法或厚层色谱法, 或这些程序的结合。合适的分离和离析程序的特定例子能够通过参考下面的实施例来描述。然而, 不对称合成途径和其它等同分离或离析程序当然也能够使用。

化合物库的合成

本发明的通式 I 的化合物, 其中 A 是三唑, B 是苯或苯并噻唑, X 和 Z 被 R 连在一起, Y 如上所述, 能够按照合成反应路线 I 来制备。

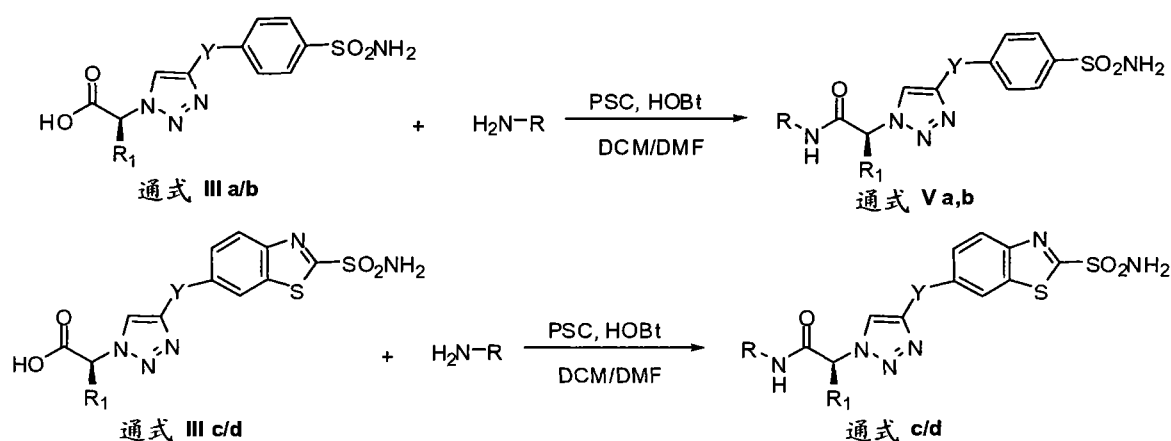
合成反应路线 I



通式 II a/b 的苯磺酰胺炔烃, 其中 Y 是共价键, 能够使用文献程序从 4-乙炔基苯基磺酰胺制备(Hayman, D.F.; Jackman, G.B.; Petrow, V.; Stephenson, O. and Wild, A.M., J. Pharma. Pharmacol., 1964, 16, 677-689). 或者, 它也能够通过使用 Sonogashira 反应条件从 4-溴苯磺酰胺和三甲基甲硅烷基乙炔制备。其中 Y 是亚甲基酰胺基羰基(-CH₂NHC(O)-)的通式 II a/b 的苯磺酰胺炔烃能够从 4-氨基磺酰基苯甲酸和炔丙基胺制备。R-N₃ 的叠氮基化合物, 其中 R 被通式 I 中的 X 和 Z 连在一起, 是可商购的或能够通过现有技术中众所周知的方法来制备。其中 Y 是亚甲基氧基(-CH₂O-)的通式 II c 的苯并噻唑磺酰胺炔烃能够在惰性条件下通过使用碱如碳酸钾从 4-羟基苯并噻唑磺酰胺和炔丙基溴制备。该炔烃(如在

通式 II a/b 和 IIc 中) 和叠氮化物($R-N_3$)在 $Cu(I)$ 盐存在下能够进行 1,3-双极性环加成, 形成 1,4-二取代的 1,2,3-三唑, 如在通式 IV a/b 和通式 IV c 中所示。该 $Cu(I)$ 盐能够从 $Cu(II)SO_4$ 和 L-抗坏血酸 Na 产生, 或能够直接从 $Cu(I)I$ 或 $CuOAc$ 等等使用。

合成反应路线 II



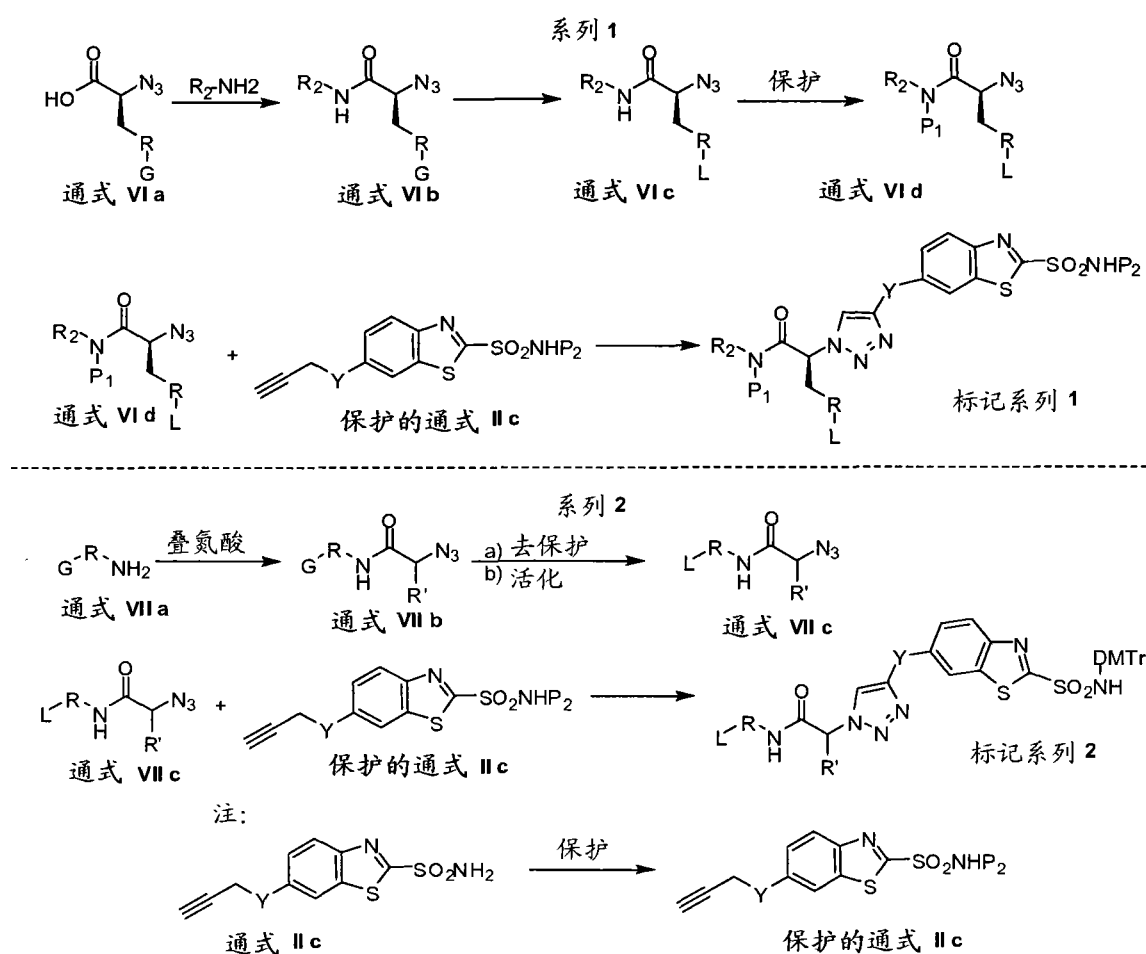
其中 A 是三唑、B 是苯或苯并噻唑、X 是 α -取代乙酰胺、Y 与如上所述的相同、和 Z 等于 R 且与如上所述的相同的本发明的通式 I 化合物能够按照合成反应路线 II 来制备。通式 III a/b 和通式 III c/d 的前体能够按照在合成反应路线 I 中所说明的相同方式来制备, 其中 $R-N_3$ 是 R_1 取代叠氮基乙酸。这些 R_1 取代的叠氮基乙酸一般可通过使用重氮基转移反应从各种氨基酸制备(Lundquist IV, J.T. and Pelletier, J.C. Org. Lett., 2001, 3, 781-783)。或者, 它们也能够通过使用 NaN_3 与 α -溴取代酸的亲核置换反应来合成。这些前体与各种胺($R-NH_2$)在偶联反应剂例如聚(苯乙烯)碳二亚胺(PSC)的存在下在合适的溶剂如二氯甲烷(DCM)和 DMF 中的反应能够得到通式 V a/b 和通式 V c/d 的所需化合物库。

放射性标记化合物的合成

放射标记一种小分子通常包括适当活化的前体与放射性结构部分在相容性反应介质中的置换。对于 ^{18}F -标记的情况, $[^{18}F]$ 氟连接于前体上是通过离去基团, 如甲磺酸根, 甲苯磺酸根, 溴, 碘, 或重氮盐, 或硝基的亲核取代来发生的。放射性标记的化合物的制备因此一般由两个

序列组成。第一个序列包括放射标记前体的制备，其中各种官能团已经适当地保护和适当的离去基团已经引入。第二个序列则包括放射标记，和保护基团的除去。合成反应路线 III 和 IV 用于举例说明 ^{18}F -标记的化合物的制备序列。

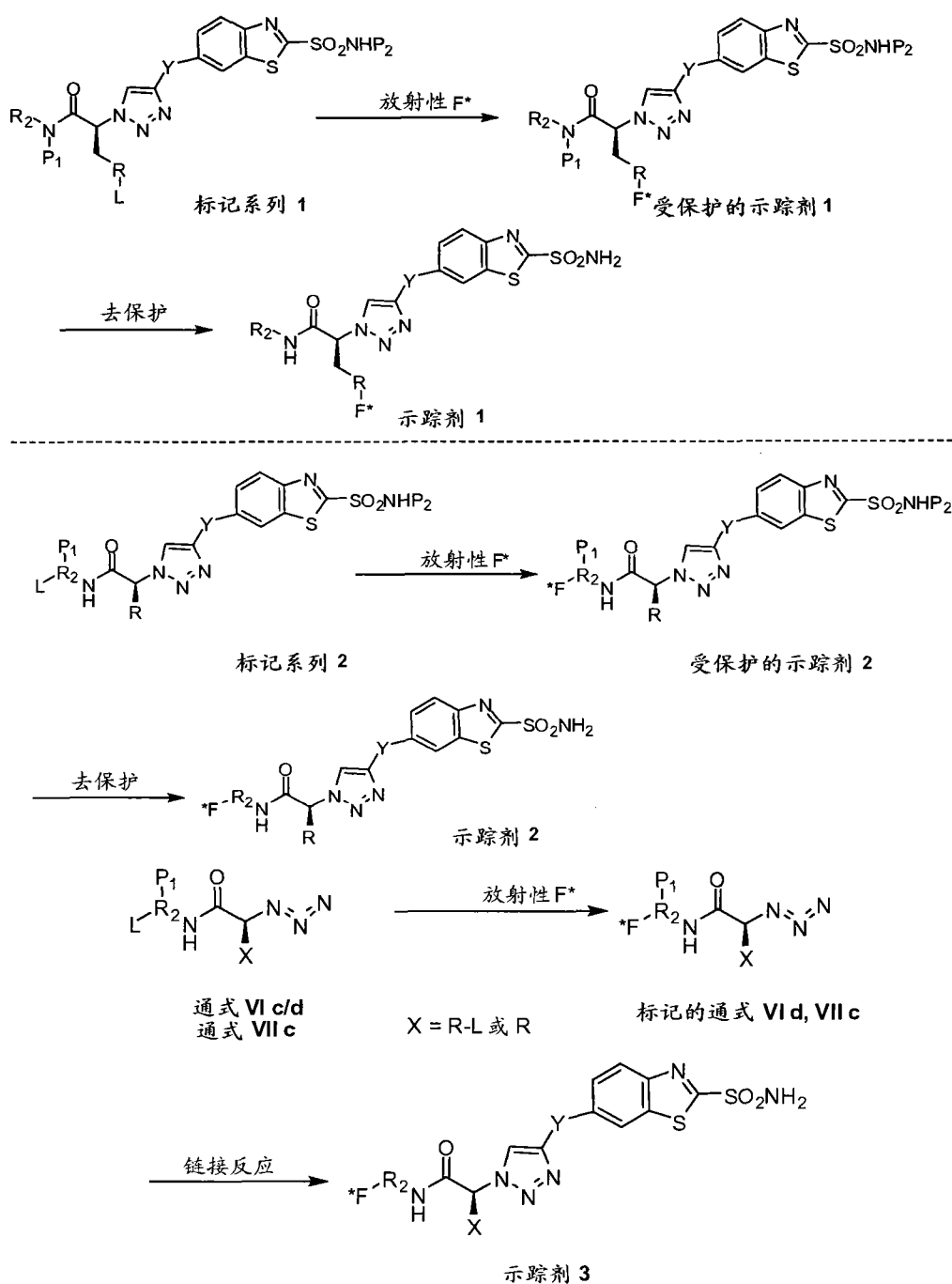
合成反应路线 III



标记系列 1/2 的放射性标记前体的制备示于合成反应路线 III 中。通式 VI a、VII a 和通式 VI b、VII b 的起始中间体，其中 R 是连接基并且可以是烷基、链烯基、炔基或芳基，G 是官能团且可以选自羟基、硝基或氨基，能够按照与反应路线 II 中所述的相同方式来制备。将在中间体 VI b 中的官能团 G 转化成合适的离去基团 L 能够通过制备甲磺酸盐，甲苯磺酸盐，溴化物，碘化物，重氮盐等等来进行。所制备的通式 VI c、VII c 化合物然后进行任选的酰胺保护。保护基团 P1 能够选自于现有技术中已知的许多 NH 保护基团，优选 Boc 基团。通式 II c 的磺酰胺的保

护基团可选自 Boc, 三苯甲基, 二甲氧基三苯甲基(DMTTr), Fmoc, 或 N,N-二甲基亚胺代甲酰胺(formimide), 优选 DMTTr。中间体 VI c/d, VII c 和受保护的通式 II c 在 Cu(I)盐存在下, 在合适的介质中在环境温度下的链接化学反应得到标记系列 1/2 的放射性标记前体。

合成反应路线 IV



放射标记方法包括两个顺序步骤。第一个是标记系列 1/2 的离去基团 L 的放射性亲核 F^* 置换。然后, P_1 和 P_2 的保护基团在合适的条件下被除去, 得到放射性标记的 PET 成像探针保护示踪剂 1/2。在本发明的优选实施方案中, 该放射性元素是 $[^{18}F]$, 离去基团 L 是硝基苯磺酸根(nosylate)或甲苯磺酸根。在这种情况下, 放射性标记步骤一般在升高的温度下在乙腈中在四-N-丁基铵碳酸氢盐或 K222, K_2CO_3 的存在下进行 5-10 分钟。保护基团的除去是通过使用 a)HCl 水溶液在升高的温度下经过 5-10 分钟或 b)LiOH 皂化在室温下经历 30 分钟, 随后用 HCl 水溶液在升高的温度下经过 5-10 分钟的处理, 来实现的。然而, 必须理解的是, 如上所述, 放射性元素能够被引入到通式 I 的 X, Y 或 Z 中。在这里使用的结构能够仅仅用于显示制备放射性标记的 PET 成像剂的一般方法并且不应该用作本发明范围的描述。

或者, 该叠氮化物能够通过标记前体通式 VI c/d 和 VII c 的离去基团 L 被 F^* 的亲核置换来进行放射性同位素标记。然后保护基团被除去, 该物质然后用炔烃来链接而获得放射性标记的示踪剂 3。在本发明的优选实施方案中, 放射性元素是 $[^{18}F]$, 离去基团 L 是甲苯磺酸根。在这种情况下, 放射性标记步骤一般在升高的温度下在乙腈中在四-N-丁基铵碳酸氢盐或 K222, K_2CO_3 的存在下进行 5-10 分钟。保护基团的除去是通过使用 a)HCl 水溶液在升高的温度下经过 5-10 分钟或 b)LiOH 皂化在室温下经历 30 分钟, 随后用 HCl 水溶液在升高的温度下经过 5-10 分钟的处理, 来实现的。该链接反应是在炔烃和热量和/或金属催化剂的存在下发生偶联来进行的。可添加还原剂如抗坏血酸钠。优选的金属催化剂是处于 Cu(I)氧化态中的铜。

优选的化合物

取代基(分别按照优选递增次序分组)的以下结合和排列定义了优选作为物质的组合物的化合物和在方法中用作本发明的 PET 成像剂的化合物。

通式 I 中任何一个的那些化合物, 其中 B 是环烷基, 环烯基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 特别地 B 是苯, 和优选 B 是苯并噻唑。

通式 I 中任何一个的那些化合物, 其中 Y 是任选被取代的烷基, 烷氧基, 链烯基, 环烷基, 环烯基, 芳基。该优选的取代基是 H, 低级烷

基, 卤代烷基, 羟烷基, 羧基烷基, 氨基烷基和芳基烷基。特别地是其中 Y 是烷基(酰胺基羰基), 优选 Y 是共价键, 和更优选 Y 是亚甲基氧基的那些化合物。通式 I 中任何一个的那些化合物, 其中 A 是 3-7 元杂环, 更优选三唑, 和最优选 1,4-取代三唑。通式 I 中任何一个的那些化合物, 其中 X 是任选被取代的低级烷基, 烷氧基, C₃-C₇ 环烷基, 环烯基, 和 3-7 元杂环, 优选(酰胺基羰基)烷基, 更优选任选取代的乙酰胺。优选的取代基是卤素, 低级烷基, 烷氧基, 卤代烷基, 羧基烷基, 氨基烷基, 羟烷基, 氰基烷基, 磺基烷基, 氨基磺酰基烷基, (酰胺基羰基)烷基, 链烯基, 炔基, 任选取代的芳基, 芳基烷基和氨基酸。更优选的取代基是 H, 异丙基, 亚甲基羧酸酯(methylene carboxylate), 和苄基。最优选的是 4-(2-氟乙氧基)苄基, 4-(4-氟-2,3-二羟基丁氧基)苄基, 4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苄基, 2-氟乙基和 3-氟-2-羟丙基。通式 I 中任何一项的那些化合物, 其中 Z 是任选被取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 任选取代的杂环, 或任选取代的氨基酸。更优选的 Z 包括三氟苄基, 呋喃-2-基-甲基, 吡啶鎓盐, 哌啶-4-羧酸, 和取代氨基酸 Phe、Cys 和 Pro。优选的取代基团是羟基, 氨基或取代氨基, 取代低级烷基, 取代低级链烯基, 烷氧基, 卤素, 任选取代的羧基, 取代氨基羰基, 硝基和磺酰基。更优选的取代基是卤代烷基, 羟烷基, 氨基烷基, 卤代烷氧基和氰基。最优选的基团是三氟甲基, 2-氟乙氧基, 4-氟-2,3-二羟基丁氧基和 3-氟-2-羟基丙氧基。

通式 I 中任何一个的那些化合物, 其中带电荷的结构部分包括在 X, Y 或 Z 中。带电荷的结构部分的优选位置是在 X 或 Z 上。优选的带电荷的结构部分包括季铵盐, 吡啶鎓盐, 硼酸, 磺酸, 膦酸, 和羧酸。

通式 I 中任何一个的那些化合物, 其中放射性元素包括在 X, Y 或 Z 中。放射性元素的优选位置是在 X 或 Z 上。优选的放射性元素包括 ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, 和 ¹⁸F。最优选的放射性元素是 ¹⁸F。

优选的化合物包括下列这些, 以及它们的立体异构体, 互变异构体, 盐, 和它们的混合物:

(R)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(2S)-2-((2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)

苯基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙酰胺;

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸;

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(S)-3-(4-氰基苯基)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸;

(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((S)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯;

(R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((R)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((S)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-2-((S)-3-(4-(((4S,5R)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(S)-2-((R)-3-(4-(((4S,5R)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-(4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-2-((S)-3-(4-((2S,3R)-4-氟-2,3-二羟基丁氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(S)-2-((R)-3-(4-((2S,3R)-4-氟-2,3-二羟基丁氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(2R)-3-(3-((1-(1-氟-3-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑

-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基亚磺酰基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(3-(3-氟-2-羟基丙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苄基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苄基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苄基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苄基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苄基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苄基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苄基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸; 和

(2S)-3-(4-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苄基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸。

这里也提供的是下面的化合物:

4-(2-(4-(4-氨基磺酰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)苯甲酸丙酯;

(R)-3-(苄基硫基)-2-(2-(4-(4-氨基磺酰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯;

4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-(4-甲基吡啶-2-基)-3-苄基-2-(4-(4-氨基磺酰基苄基)-1H-1,2,3-

三唑-1-基)丙酰胺;

4-(1-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-羟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-苄基-4-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊酰胺;

4-(1-(3-(二甲基氨基)-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(3-溴苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-((4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸乙酯;

4-(1-(3-(6-氯-2-甲氧基吡啶-9-基氨基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺;

4-(1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(2-(2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(2-(1H-吡唑-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(3-甲氧基-3-氧代-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)苯甲酸;

4-(1-(4-((1S,2R)-1,2-二羟基辛基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(7-氯喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-((1R)-(6-甲氧基喹啉-4-基)((2R)-8-乙烯基奎宁环-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(6-羟基己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(2-(2,4-二氧代-1,2-二羟基喹唑啉-3(4H)-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(E)-4-(1-(1-肉桂酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

N-苄基-3-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

N-吗啉代-3-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺;

3-(1H-咪唑-5-基)-2-(2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙

酰胺基)丙酸;

4-(1-(2-(4-(3,5-二氯苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(3-氨基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(E)-4-(1-(1-(苯乙烯基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

4-(1-(2-(1,2-二羟基乙基)-4,5-二羟基四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(R)-3-(苄基硫基)-2-(2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯;

N-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-吗啉代-3-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(2,5-二氟苄基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(苄基氨基)-4-甲基-1-氧代戊-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(3-(二甲基氨基)-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-((2R)-3-甲基-1-(3-甲基哌啶-1-基)-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(2,5-二甲基苄基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(3-溴苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;
4-氨基磺酰基-N-((1-((2-硫代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)苯甲酰胺;

N-((1-(1-(3-氟-4-甲基苄基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(环己基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-

基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

4-((4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸乙酯;

(S)-N-((1-(1-(苄基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(1-(呋喃-2-基甲基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

4-(3-甲氧基-3-氧代-2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)苯甲酸;

4-(2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)苯甲酸丙酯;

(S)-N-((1-(3-甲基-1-(3-吗啉代丙基氨基)-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(2-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-3-甲基-2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸;

(S)-N-((1-(1-(联苯-4-基氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(4-((1S,2R)-1,2-二羟基辛基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(7-氯喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-((1R)-(6-甲氧基喹啉-4-基)((2R)-8-乙烯基奎宁环-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(6-羟基己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-((1S,2S)-2-(肉桂基氧基)-1,2-二苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-N-((1-(3-甲基-1-氧代-1-(2-(噻吩-3-基)乙基氨基)丁-2-

基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

3-(1H-咪唑-5-基)-2-(2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

N-((1-(2-(2,4-二氧代-1,2-二羟基喹唑啉-3(4H)-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(2-(4-(3,5-二氯苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

N-((1-(3-氨基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(E)-N-((1-(1-(苯乙烯基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(E)-N-((1-(1-肉桂酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

(S)-3-甲基-2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸;

2-(4-((4-氨基磺酰基苯甲酰胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)十二烷酸;

N-((1-(2-(1,2-二羟基乙基)-4,5-二羟基四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺;

6-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-(4-甲基吡啶-2-基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

N-吗啉代-3-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺;

(S)-N-苄基-4-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊酰胺;

6-((1-((2R)-3-甲基-1-(3-甲基哌啶-1-基)-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-(2,5-二甲基苄基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-环己基-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-苄基-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

4-(3-甲氧基-3-氧代-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)苯甲酸;

4-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)苯甲酸丙酯;

6-((1-(2-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(R)-N-(联苯-4-基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

6-((1-(4-((1S,2R)-1,2-二羟基辛基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

6-((1-(7-氯喹啉-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

6-((1-(6-羟基己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

6-((1-((1S,2S)-2-(肉桂基氧基)-1,2-二苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2-(噻吩-3-基)乙基)丁酰胺;

6-((1-(2-(2,4-二氧代-1,2-二羟基喹啉-3(4H)-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

6-((1-(2-(4-(3,5-二氯苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(E)-6-((1-(1-(苯乙烯基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(E)-6-((1-(1-肉桂酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

4-(1-((2R)-3-甲基-1-(3-甲基哌啶-1-基)-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-(2,5-二氟苄基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三

唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(3-氟-4-甲基苄基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-苄基-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸;

(S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(2-(噻吩-3-基)乙基)丁酰胺;

(S)-N-(4-氟苄基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-苄基-N,3-二甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)丁酰胺;

(S)-4-(1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(R)-2-((S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-苯基丙酸乙酯;

(S)-3-甲基-2-((S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丁酸乙酯;

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯;

(S)-3-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-环己基-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(环丙基甲基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(3-羟丙基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-甲基-N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)甲基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-(N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸乙酯;

(S)-1-(3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰基)哌啶-4-羧酸乙酯;

(S)-4-(1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(2S)-N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-4-(1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-3-甲基-N-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-4-(1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-2-氟-N,N-二甲基-N-((5-((3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)甲基)呋喃-2-基)甲基)乙基铵(ethanaminium)溴化物;

(S)-N-(4-氟苄基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-苄基-N-甲基-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(2-((5-((二甲基氨基)甲基)呋喃-2-基)甲硫基)乙基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-4-(1-(1-氧代-3-苯基-1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-3-苯基-N-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)甲基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

4-(1-((S)-1-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-

基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-4-(1-(1-氧代-3-苯基-1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(R)-3-苯基-2-((S)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸乙酯;

(S)-3-甲基-2-((S)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丁酸乙酯;

(S)-2-((S)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸甲酯;

(S)-3-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-环己基-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(环丙基甲基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(3-羟丙基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)甲基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-3-(N-(呋喃-2-基甲基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸乙酯;

(S)-1-(3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯;

(S)-4-(1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(2S)-N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-4-(1-(1-氧代-3-苯基-1-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺;

(S)-N-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰

基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(4-氟苄基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-苄基-N,3-二甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(2-((5-((二甲基氨基)甲基)呋喃-2-基)甲硫基)乙基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-6-((1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(咪啉-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-3-甲基-N-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)甲基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

6-((1-((S)-1-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-6-((1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-苯基丙酸乙酯;

(S)-3-甲基-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丁酸乙酯;

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯;

(S)-3-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-环己基-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(环丙基甲基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-N-(3-羟丙基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-甲基-N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)甲基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-6-((1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-6-((1-(3-甲基-1-氧代-1-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺;

(S)-3-(1H-吡啶-3-基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸乙酯;

(S)-N-(4-氟苄基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-苄基-N-甲基-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(2-((5-((二甲基氨基)甲基)呋喃-2-基)甲硫基)乙基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-6-((1-(1-氧代-3-苯基-1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-3-苯基-N-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)甲基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

6-((1-((S)-1-((R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-6-((1-(1-氧代-3-苯基-1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(R)-3-苯基-2-((S)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸乙酯;

(S)-3-甲基-2-((S)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丁酸乙酯;

(S)-3-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基

氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-环己基-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(环丙基甲基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N-(3-羟丙基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-6-((1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(2S)-N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-6-((1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-6-((1-(1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺;

(S)-N-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺;

(S)-N,N,N-三甲基-2-氧代-2-(6-氧代-5-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(4-(三氟甲基)苄基氨基)己基氨基)乙基铵;

(S)-3,10-二氧代-4-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-13,16,19,22,25-五氧杂-2,9-二氮杂二十八烷-28-酸;

(S)-4-氧代-4-(6-氧代-5-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(4-(三氟甲基)苄基氨基)己基氨基)丁酸;

(S)-4-(6-(4-(乙氧基羰基)环己基)-6-氧代-5-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己基氨基)-4-氧代丁酸; 和

(S)-6-((S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)己酰胺盐酸盐。

更优选的化合物包括下列，以及它们的立体异构体，互变异构体，盐，和它们的混合物：

(S)-N-(4-甲基吡啶-2-基)-3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺

4-(1-((2-硫代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺

4-(1-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯磺酰胺

(S)-N-(2,5-二氟苄基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺

6-((1-(3-溴苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺

(S)-N-(3-氟-4-甲基苄基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺

4-((4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸乙酯

(S)-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺

6-((1-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺

4-((4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苯甲酸

(S)-1,4-二甲基-2-(3-苯基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)吡啶鎓碘化物

(R)-3-(苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸

(R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯

(S)-1-(3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰基)哌啶-4-羧酸

(S)-2-((S)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸甲酯

(S)-1-(3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰基)哌啶-4-羧酸

(S)-3-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-苯基丙酸甲酯

(R)-2-羟基-N,N,N-三甲基-4-氧代-4-((S)-6-氧代-5-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(4-(三氟甲基)苄基氨基)己基氨基)丁-1-铵氯化物。

最优选的化合物包括下列，以及它们的立体异构体，互变异构体，盐，和它们的混合物：

(S)-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺

(R)-3-(苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯

(R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸

(2S)-N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯

(S)-3-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯

(S)-3-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸

(S)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)丙酰胺

(S)-N-((5-甲基-3-苯基异噻唑-4-基)甲基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺

(S)-1-(3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯

(2S)-N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺

(S)-1-(3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)丙酰胺

(S)-1-(3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰基)哌啶-4-羧酸

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸。

(R)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸；

(2S)-2-((2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸；

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙酰胺；

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸；

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酸；

(S)-3-(4-氰基苯基)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酸；

(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((S)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯;

(R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((R)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((S)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-2-((S)-3-(4-(((4S,5R)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(S)-2-((R)-3-(4-(((4S,5R)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-(4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-2-((S)-3-(4-((2S,3R)-4-氟-2,3-二羟基丁氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(S)-2-((R)-3-(4-((2S,3R)-4-氟-2,3-二羟基丁氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸;

(2R)-3-(3-((1-(1-氟-3-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2R)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基亚磺酰基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(3-(3-氟-2-羟基丙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰

基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸;

(2S)-3-(4-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸。

用途, 试验, 和给药

用途

放射性同位素标记的三唑化合物能够用作成像剂, 在患者中使 CA-IX 表达成像。

在一个方面, 放射性同位素标记的三唑化合物对于 CA-IX 具有高亲和性和特异性。正如在 K_d 值上所反映, 铅化合物以毫微摩尔的水平结合于 CA-IX。另外, CA-IX 型和 CA-II 型分析测得铅化合物是 CA-IX 以及 CA-II 的良好抑制剂。在 CA-IX 和 CA-II 之间的选择性是约 10 倍。红细胞膜透性分析表明, 铅化合物具有红细胞膜的最小穿透力, 因此铅化合物不太可能参与 CA-II 交叉反应。

另外, 本发明涉及放射性同位素标记的三唑化合物用于检测在活体内 CA-IX 表达的用途。尤其, 在活体内检测 CA-IX 表达的本发明方法使用 PET, 其中成像用示踪剂是本发明的放射性同位素标记的三唑化合物。PET 可用于相对于各种组织, 尤其骨和软组织如软骨、滑膜和器官, 来直观显现患者的病症。具体的器官和组织包括但不限于, 患者的脑, 心脏, 肾, 肝脏, 脾, 结肠, 脊髓, 淋巴结, 或它们的任何组合。通过

使用 PET, 能够获得所需器官组织的计算机层析 X 射线照片, 从而实现 CA-IX 的定位和定量分析。

本发明的放射性同位素标记的三唑化合物能够用于检测和/或定量地测量在患者(包括人)中的 CA-IX 水平。放射性同位素标记的三唑化合物也能够用来测量和/或检测在 CA-IX 相关的疾病、障碍和病症中的 CA-IX, 其中包括但不限于: 肿瘤前的/肿瘤的疾病, 这些疾病包括癌, 如结肠直肠癌, 卵巢癌, 子宫癌, 子宫颈癌, 子宫内膜癌, 鳞状上皮细胞和腺鳞癌; 头颈癌症; 中胚叶肿瘤, 如成神经细胞瘤和成视网膜细胞瘤; 肉瘤, 如骨肉瘤; 和黑素瘤。特别是乳腺癌, 胃肠道癌, 胃癌(包括食道癌), 结肠癌, 肾癌, 前列腺癌, 肝癌, 尿路癌(包括膀胱癌), 肺癌, 以及头和颈的癌。还特别是妇科癌症, 其中包括卵巢癌, 子宫癌, 子宫颈癌, 阴道癌, 外阴癌和子宫内膜癌, 特别是卵巢癌, 子宫癌, 子宫颈癌和子宫内膜癌。此外, 放射性同位素标记的三唑化合物能够用于筛选个体来测定被施用来治疗疾病或病症(牵涉到 CA-IX 表达的上调节)的 CA-IX 抑制剂的效力。

放射性同位素标记的三唑化合物的给药

如上所述, 放射性同位素标记的三唑化合物可用于在患者上使 CA-IX 对象成像。当施用于患者时, 放射性同位素标记的三唑化合物能够作为包括生理上可接受的载体或媒介物的组合物中的一个组分来给药。包括放射性同位素标记的三唑化合物的本发明组合物能够通过任何方便的途径给药, 例如通过灌注, 快速浓注, 或通过透过上皮或粘膜皮肤衬层的吸收作用, 并且能够与另一种生物活性剂一起给药。给药能够是系统的或局部的。给药的方法包括, 但不限于, 皮内, 肌内, 腹膜内, 静脉内, 皮下, 鼻内, 舌下, 硬膜外, 脑内, 阴道内, 透皮, 直肠, 或局部。

在一个实施方案中, 希望局部地施用该放射性同位素标记的三唑化合物。这能够例如和没有限制意义地通过在外科过程中的局部灌注, 通过注射, 利用导管, 利用栓剂或灌肠剂, 或利用植入物来实现, 其中该植入物为多孔、无孔或凝胶状的物质, 其中包括膜(如硅橡胶(silastic)膜)或纤维。

在另一个实施方案中, 放射性同位素标记的三唑化合物能够在控释

体系或缓释体系中输送。控释体系或缓释体系能够放置在放射性同位素标记的三唑化合物的靶例如脊柱、脑、心脏、肾或胃肠道附近，因此需要仅仅一部分的系统剂量。

组合物能够任选包括合适量的生理上可接受的赋形剂，以便获得适合给药于患者的形式。此类生理上可接受的赋形剂能够是液体，如注射用水，注射用的抑菌水，或灭菌注射水。生理上可接受的赋形剂当施用于患者时是无菌的。当放射性同位素标记的三唑化合物通过静脉内途径给药时，水是特别有用的赋形剂。盐溶液也能够用作液体赋形剂，特别地用于可注射的溶液。药物赋形剂能够是盐水，阿拉伯树胶，淀粉，葡萄糖，乳糖，甘油，乙醇等等。

放射性同位素标记的三唑化合物能够被配制用于静脉内给药。典型地，静脉内给药的组合物包括无菌的等渗压的水性缓冲剂。当放射性同位素标记的三唑化合物通过注射来给药时，可提供灭菌注射水或盐水的安瓿，这样各种成分能够在给药之前被混合。当放射性同位素标记的三唑化合物通过灌注来给药时，它们能够用含有无菌的药物级水或盐水的输液瓶来分配。

有效作为成像剂来检测在患者中 CA-IX 的放射性同位素标记的三唑化合物的量能够通过使用标准的临床和核医学技术来测定。另外，活体外或活体内试验能够任选地用于帮助鉴定最佳的剂量范围。使用的精确剂量也将取决于给药途径，患者的属性和所检测的具体放射性核素的属性，并且应根据专业医生的判断和各个患者的情形在考虑到已出版的临床研究的情况下作出决定。放射性同位素标记的三唑化合物在给药时具有 $> 1000 \text{ Ci/mmol}$ 的比活性，以确保低的注入量和成像所需的足够计数。

实施例：

一般程序。CA-IX人重组体酶用C末端His标记物在小鼠骨髓瘤细胞系NS0(R & D Systems Inc., 分类目录号2188-CA)中表达。人红细胞是从Research Blood Components, LLC获得的。全部的吸光率测量是在SPECTRA MAX M2板读数器上在25℃下进行的。LC/MS分析是在Agilent 1100系列LC/MSD(SL)上，通过使用带有Phenomenex C18预分离柱的30 × 2.1 mm Zorbax C8柱来进行。化合物检测是通过电喷射质谱法

按照正性的所选择的离子模式(LC/MS-SIM)来进行。洗脱溶剂是含有0.05% TFA的乙腈和水。核磁共振(NMR)谱是在Bruker AMX 300 MHz光谱仪上或在Varian 400上获得的。 ^{19}F NMR谱是在Bruker AMX 282.35 MHz或Varian 400光谱仪上记录的。质谱是在带有电喷雾质谱检测的Agilent 1100系列LC/MSD上记录的。快速柱色层分离法是通过使用所指定的溶剂体系在Merck硅胶(40-63 μm)上进行的。放射性化学品和化学品纯度通过RP-HPLC分析。

CA-IX 的一般组合库筛选规程

CA-IX 筛选分析用于通过使用乙氧唑磺胺(ethoxzolamide)作为正对照来试验从各种“锚固剂”分子得到的库。该分析是在200 μm 的底物(1-二甲胺基萘-5-磺酰胺, DNSA)浓度, 以及分别100 nM和1000 nM的样品浓度下进行的。改进的竞争性荧光基分析法(A. Jain, S. G. Huang, G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 5057)用来测量CA-IX活性。酶催分析是在96孔板上进行的。在这些孔中, 添加去离子水, 40 μL 的磷酸盐缓冲液(250 mM, pH 7.4), 2.4 μL 的CA-IX(17 μM), 和2 μL 或20 μL 的抑制剂(100 nM或1000 nM的浓度), 达到180 μL 的最终容积。通过向各孔中添加20 μL DNSA(200 μM)来引发反应, 板在25 $^{\circ}\text{C}$ 下培养1小时。板的各个孔的荧光强度通过使用具有290 nm的激发波长的板读数器在460 nm下读取。

CA-IX 抑制剂的结合亲和性(K_d)测定的一般程序

使用DNSA作为被试验化合物替代的报导配体的由Whitesides等人(A. Jain, S. G. Huang, G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 5057)和J. C. Kernohan(R. F. Chen, J. C. Kernohan, J. Biol. Chem. 1967, 242, 5813)开发的荧光竞争分析法用于结合亲和性的测量。该分析是以下面的观察结果为基础的: 在290 nm下激发时在460 nm下检测到的唯一荧光信号 - DNSA 的吸收最低值 - 是DNSA·CA配合物的信号。通过提高样品浓度, 由DNSA·CA引起的荧光强度因为试验化合物的竞争而下降, 因此可以从斯卡查德(Scatchard)曲线上测得离解常数。后者(曲线)是通过使用质量平衡来计算结合于DNSA上的CA浓度[DNSA·CA], 结合于非荧光样品上的CA浓度[CA·Inh]以及在溶液中的游离CA浓度

[CA], 为各试验化合物开发的, K_d 值是通过由怀特赛德(Whitesides)等人描述的以下方程式从斯卡查德曲线上测定的。

$$[CA \cdot Inh]/[CA]_{\text{总}} \cdot [Inh] = K_{11}^{inh} - K_{11}^{inh} \{ [CA \cdot Inh] + [CA \cdot DNSA] \} / ([CA]_{\text{总}})$$

$[CA \cdot DNSA]$, $[CA \cdot Inh]$ 和游离 CA 项是通过使用以 $CA \cdot DNSA$ 的离解常数的已知值为基础的质量平衡和在各反应中 CA 的总浓度来计算的。

红细胞膜透性分析的一般程序

分离出的人红细胞用或不用 1 mM 乙氧唑磺胺处理 30 分钟, 随后用 0.2 mM 的单种化合物分别培养 60 分钟。在培养之后, 红细胞被洗涤三次, 以除去全部未结合的抑制剂。该细胞然后被溶解化和离心处理, 上层清液通过 LC/MS 分析来测量在红细胞内化合物的水平。

化合物的制备

当量(equiv)指摩尔当量。体积(vol)指相对于克当量的限定试剂的 ml。

酚烷基化的一般实验程序: (A)

在含有 DMF(10 vol)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的圆底烧瓶中加入苯酚(1 当量)。向该溶液中添加烷基化剂(1.1 当量), CS_2CO_3 (1.2 当量), 然后反应在 90°C 下搅拌 15 小时。反应然后被倾倒入水(25 vol)中, 并萃取到 EtOAc(3 × 20 vol)中。合并的有机萃取物用盐水(25 vol)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)和真空浓缩。残留物通过使用己烷:EtOAc 作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得最终产物。

Boc、THP和酮缩醇去保护的一般实验程序: (B)

在装有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中加入受保护的物质(1 当量)。在这一化合物中添加 HCl(在二噁烷中 4M 溶液, 3.8 vol), 然后反应在室温下搅拌 2 小时。在该溶液中添加在 MeOH(3.8 vol)中的浓 HCl(0.08 vol), 反应在室温下搅拌 2 小时。在反应完成之后, 在真空中除去溶剂而获得最终化合物。

偶联的一般实验程序: (C)

在含有 DMF(20 vol)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的圆底烧瓶中加入胺(1 当量)。在该溶液中添加叠氮酸(1 当量), EDC(1 当量), HOBt(1 当量), NaHCO_3 或 TEA(使用 NaHCO_3 时 5 当量, 或使用 TEA 时 2 当量), 反应在室温下搅拌 15 小时。反应然后被倾倒入水(50 vol)中, 并萃取到 EtOAc(4×40 vol)中。合并的有机萃取物用 H_2O (3×40 vol)、盐水(50 vol)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)和真空浓缩。残留物通过使用己烷:EtOAc 作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得最终偶联产物。

醇的甲苯磺酰化的一般实验程序: (D)

在含有 DCM(17 vol)的装有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中加入已冷却至 0°C 的醇(1 当量)。在该溶液中添加 Ts_2O (1.5 当量), Et_3N (3 当量), 然后反应在室温下搅拌 1 小时。在反应完成之后, 在真空中除去 DCM。残留物通过使用己烷:EtOAc 作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得最终甲苯磺酸盐。

使用 CuI 和 DIPEA 在叠氮化物和乙炔之间进行链接反应的一般实验程序: (E)

在含有 THF(29 vol)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的圆底烧瓶中加入叠氮化物(1 当量)。向该溶液中添加乙炔(1 当量), CuI(0.2 当量), DIPEA(0.4 当量), 然后反应在室温下搅拌, 直至由 LCMS 测得认为完全为止。在反应完成之后, 在真空中除去溶剂。残留物通过使用己烷:EtOAc 作为洗脱剂在硅胶(用 5-10%三乙基胺:己烷混合物中和)上提纯, 获得最终三唑。

用氢氧化钠的丝氨酸烷基化的一般实验程序: (F)

在含有 DMF(17 vol)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的圆底烧瓶中加入 N-Boc-丝氨酸(1.2 当量)。在 0°C 下在该溶液中添加 NaH(在油中 60%分散体, 3 当量), 反应在 0°C 下搅拌 30 分钟。在 0°C 下在该反应中添加烷基化剂(1 当量), 反应在室温下搅拌 15 小时。在由 LCMS 测得反应完成之后, 在真空中除去溶剂。反应然后被倾倒入水(54 vol)中, pH 调节到 >10 并萃取到 EtOAc(2×21 vol)中。有机层被废弃, 水层的 pH 用 1N HCl 调节到 $\text{pH} = 4$, 然后萃取到 EtOAc(3×27 vol)中。合并的有机萃取物用盐水(11 vol)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)和真空浓缩, 获得烷基化产物。

用三甲基甲硅烷基叠氮化物的酸酯化的一般实验程序: (G)

在含有甲苯:MeOH(2:1.5, 23 vol)的装有磁力搅棒的圆底烧瓶中加入酸(1 当量)。在该溶液中添加 TMSCHN₂(在醚中 2M 溶液, 1.5 当量), 反应在室温下搅拌 30 分钟。在反应完成之后, 在真空中除去溶剂。残留物通过使用己烷:EtOAc 作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得酯化的物质。

二醇的选择性单甲苯磺酰化的一般实验程序: (H)

在含有 ACN 或 DCM(67 vol)的装有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中加入二醇(1 当量)。在该溶液中添加 Bu₂SnO(0.2 当量), TsCl(0.95 当量), Et₃N(1 当量)和反应在室温下搅拌 1 小时。在反应完成之后, 在真空中除去溶剂。残留物通过使用己烷:EtOAc 作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得单甲苯磺酸盐。

醇的乙酰化的一般实验程序: (I)

在含有 DCM(26 vol)的装有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中加入已冷却至 0℃的醇(1 当量)。在该溶液中添加 Ac₂O(2 当量), DMAP(1 当量), Et₃N(2 当量)和反应在室温下搅拌 1 小时。反应然后被倾倒入水(53 vol)中, 并萃取到 DCM(3 × 53 vol)中。合并的有机萃取物用盐水(53 vol), NaHCO₃ 溶液(53 vol)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)和真空浓缩。残留物通过使用己烷:EtOAc 作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得乙酰化物质。

氟化的一般实验程序: (J)

在装有磁力搅拌棒的圆底烧瓶或管形瓶中加入前体(1 当量)。在这一化合物中添加 Bu₄NF(在 THF 中 4M 溶液, 20 vol), 反应在 90℃下搅拌 30 分钟。在该反应中添加 HCl(1N, 40 vol), 反应在 65℃下搅拌 30 分钟。反应混合物用水/乙腈(1 mL)稀释, 经由 0.45μm 过滤器进行过滤, 之后通过使用两者都含有 0.05% TFA 的 ACN:水由 HPLC 提纯, 获得氟化产物。

使用LiOH的酯水解的一般实验程序: (K)

在含有 THF:水(1:1)(20 vol)的装有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中加入酯(1 当量)和 LiOH(2-5 当量), 然后反应在室温下搅拌 30 分钟-1 小时。反应然后被浓缩和产物通过 HPLC 提纯被分离为无色固体。

使用TFA的Boc和酮缩醇去保护的一般实验程序: (L)

在装有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中加入已溶于 DCM(200 vol)中的受保护物质(1 当量)。在这一化合物中添加 TFA(10 vol), 反应在室温下搅拌 15 小时。反应然后被倾倒入水(200 vol)中, 然后萃取到 DCM(2 × 100

vol)中。合并的有机萃取物用盐水(50 vol), NaHCO_3 溶液(50 vol)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)和真空浓缩。残留物通过使用己烷:EtOAc 作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得去保护的物质。

叠氮化的一般实验程序: (M)

在 0°C 下在含有吡啶(12 vol)的装有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中加入 NaN_3 (5 当量)。反应在 0°C 下搅拌 5 小时。在该溶液中添加已溶于 MeOH(100 vol)中的胺(1 当量), CuSO_4 (0.3 当量), 然后反应在室温下搅拌 15 小时。反应然后被倾倒在 NaHCO_3 溶液(100 vol)中并萃取到 EtOAc(3×100 vol)。合并的有机萃取物用 CuSO_4 溶液(100 vol), 稀 HCl 溶液(100 vol), 盐水(2×100 vol)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)和真空浓缩。残留物通过使用己烷:EtOAc 作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得叠氮化物。

用于组合库合成中的一般程序:

使用 $\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和抗坏血酸钠在叠氮化物和乙炔之间进行链接反应的一般实验程序: (N)

在含有 t-BuOH : H_2O (1:1, 100 vol)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氦气导入管的圆底烧瓶中加入叠氮化物(1 当量)。向该溶液中添加乙炔(0.9 当量), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.2 当量), L-抗坏血酸钠(0.4 当量), 然后反应在室温下搅拌, 直至由 LC/MS 测得认为完全为止。在反应完成之后, 在真空中除去溶剂。残留物用水(100 vol)洗涤, 在 0°C 冷却, 过滤, 用乙醚(50 vol)洗涤, 真空干燥, 获得最终的三唑。如果固体物看来似乎含有痕量的铜, 这可通过绿色的颜色来证明, 则固体用附加份的 0.1% NH_4OH (100 vol)洗涤, 用水(100 vol)洗涤, 用乙醚(50 vol)洗涤, 真空干燥。全部的库成员进行 LC/MS 分析以评价纯度。具有高于 85% 的纯度的化合物进行生物学分析。纯度低于 85% 的化合物经由快速色层分离法再提纯, 然后进行生物学分析。

酰胺与 PS-碳二亚胺偶合的一般实验程序(O)

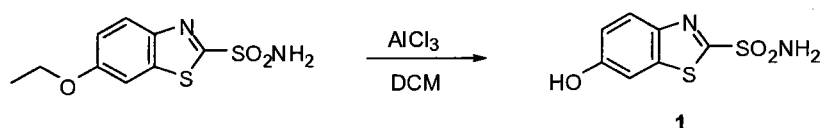
在 5 ml 微波管中加入已溶于二氯甲烷(50 vol)和二甲基甲酰胺(5 vol)中的酸(1 当量), PS-碳二亚胺(2 当量), 1-羟基苯并三唑(0.99 当量)和胺(0.95 当量)。悬浮液在 Biotage Emrys Optimizer 微波反应器(250 W)中在 100°C 下辐射 10 分钟。在冷却到室温之后反应混合物经由 SPE-过滤盒(预填充 500 mg 硅石结合的碳酸盐, 和用 CH_2Cl_2 (100 vol)预调理, 然后用二氯甲烷(100 vol)洗涤)过滤。二氯甲烷洗液被废弃。过滤盒进一步用甲

醇(3×100 vol)洗涤,洗脱剂经由在闪烁管中的重力过滤来收集。全部挥发性组分在真空离心蒸发器(Genevac HT-4)中的挥发得到酰胺。全部的库成员进行 LC/MS 分析以评价纯度。对具有高于 85%的纯度的化合物进行生物学分析。纯度低于 85%的化合物经由快速色层分离法再提纯,然后进行生物学分析。

HPLC提纯:

全部的 HPLC 提纯是通过使用梯度乙腈:水混合物(含有 0.05-0.1% TFA)作为洗脱剂在 Shimadzu semi prep 系统上进行的, 在 T_0 下从 5% ACN : 95%水 (两者都含有 0.05-1% TFA)开始, 经过 30-40 分钟进行到 100% ACN(含有 0.05-0.1% TFA)。

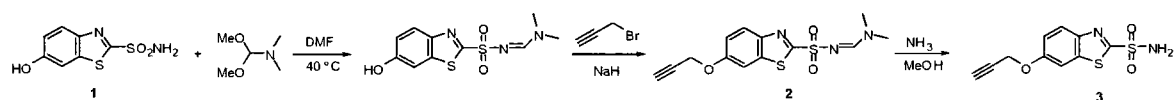
6-羟基苯并[d]噻唑-2-磺酰胺(1)的制备:



在含有DCM(500 mL)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的1L圆底烧瓶中加入6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-磺酰胺(25 g, 108.7 mmol)。向0℃(冰浴)的这一溶液中分几份添加AlCl₃(50 g, 376 mmol), 反应然后在室温下搅拌24小时。在真空中除去溶剂, 残留物小心地淬灭到3 M HCl(600 mL)中。混合物进行过滤, 固体用冷却了的3 M HCl(2 × 50 mL)洗涤。产物在高真空下干燥48小时, 获得黄色固体形式的化合物1(24 g)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H); MS(ESI) *m/z* 231 (M+H⁺).

6-(丙-2-炔基氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺(3)的制备:



N,N-二甲基-N'-(6-(丙-2-炔基氧基)苯并[d]噻唑-2-基磺酰基)亚胺代甲酰胺(2)的制备:

在放置在冰浴中的含有 DMF(25 ml)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的 100 ml 圆底烧瓶中加入化合物 1(17.5 g, 76.1 mmol), 反应在室温下搅拌直至固体溶解为止。在溶液中添加 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(60 g), 混合物在 40℃ 下加热 4 小时。在真空中于 42℃ 除去溶剂, 将残留物溶于无水 DMF(60 mL)中。在 0℃ 下向该溶液中分几份添加 NaH(4.56 g, 在油中 60%, 114 mmol), 反应在 0℃ 下搅拌 30 分钟。在混合物中滴加炔丙基溴(18 g, 80% 甲苯溶液, 121.7 mmol)。移走冰浴, 混合物在室温下搅拌 1 小时。将残留物倾倒在水和 EtOAc(200 mL/200 mL)的混合物中。混合物被过滤和收集固体, 将固体溶于 DCM(300 ml)中和然后用饱和 NaHCO₃(3 × 200 mL)和水(200 mL)洗涤。在该溶液中添加 100 g 的硅胶并在真空中干燥。固体混合物加载在硅胶柱上并用 10% EtOAc(在 DCM 中)洗涤, 获得黄色固体形式的化合物 2(9.2 g, 37.4%)。

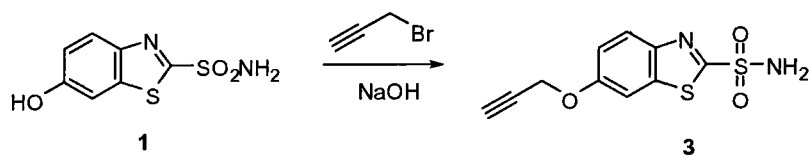
¹H NMR (300 MHz, 丙酮 -d₆) δ: 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3 H), 3.14 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z* 324 (M+H⁺).

6-(丙-2-炔基氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺(3)的制备:

在装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的 500 mL 圆底烧瓶中加入化合物 2(9 g, 27.8 mmol)和 200 mL 的由氨在甲醇中形成的溶液(7 N)。混合物在室温下搅拌 24 小时。溶液用空气鼓泡 1 小时, 然后过滤。滤液用浓 HCl 酸化至 pH = 2, 然后浓缩和干燥。这一固体再次在室温下用氨甲醇溶液(7 N, 200 mL)处理 24 小时。溶液用空气鼓泡 1 小时, 然后过滤。滤液用浓 HCl 酸化至 pH = 2, 然后浓缩。进行过滤, 所得固体用冷却了的水洗涤, 然后干燥而获得黄色固体形式的化合物 3(5.2 g, 70%)。

¹H NMR (300 MHz, 丙酮 -d₆) δ: 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.30 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); MS(ESI) *m/z* 269 (M+H⁺).

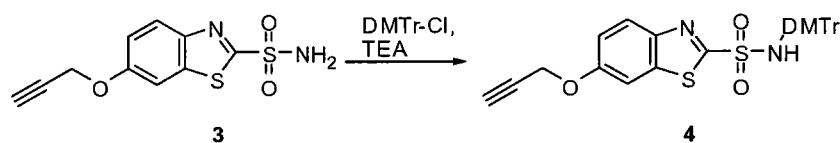
6-(丙-2-炔基氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺(3)的另一种制备方法:



向 NaOH 在 MeOH(2.5 M, 18.8 mL)和 DMF(60 mL)中形成的搅拌溶液中添加化合物 1(4.33 g, 18.8 mmol)。混合物在 23℃下搅拌 45 分钟,然后经过 10 分钟将炔丙基溴(在 PhMe 中 80%, 3.36 mL, 22.56 mmol)慢慢地添加进去。在 2.5 小时后,添加 1M HCl 的水溶液来达到 pH = 6,因此形成白色沉淀物。然后添加水,有机层用 3 × EtOAc 萃取,然后合并的有机萃取物用 1 × H₂O, 1 × 盐水洗涤,然后在 MgSO₄上干燥。在真空中除去溶剂,粗残留物通过使用己烷:EtOAc 在 Biotage 提纯系统上由快速色层分离法提纯,得到浅黄色固体形式的化合物 3(1.43 g, 29%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (2H, s), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 2.3 Hz, 1H)。

N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)-6-(丙-2-炔基氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺(4)的制备:



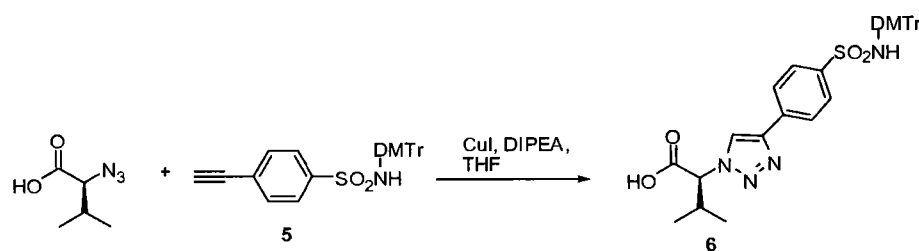
向化合物 3(0.2g, 0.76 mmol)和二甲氧三苯甲基氯化物(0.31 g, 0.91 mmol)(DMTr-Cl)在 DCM(15 mL)中形成的搅拌淤浆中添加 TEA(0.15 mL)。所得透明溶液在室温下搅拌 4 小时。将硅胶(0.5 g)添加到溶液中,然后在真空中旋转蒸发溶剂。吸附了样品的硅胶然后装载到预平衡过的柱(含有溶于己烷中的 10% TEA)中。通过使用 O-50% EtOAc(在己烷中)作为洗脱剂进行快速色层分离法,得到黄色固体形式的产物 4(0.30g, 69%)。

N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)-4-乙炔基苯磺酰胺(5)的制备:



在由 4-乙炔基苯磺酰胺(1.81g, 10.0 mmol)和 DMTr-Cl(4.07 g, 12.0 mmol)在 DCM(100 mL)中形成的搅拌淤浆中添加 TEA(2.8 mL)。所得溶液在室温下搅拌一夜。将硅胶(3 g)添加到溶液中,然后在真空中旋转蒸发溶剂。吸附了样品的硅胶被装载到预平衡过的柱(含有溶于己烷中的 10% TEA)上。通过使用 O-30% EtOAc(在己烷中)作为梯度洗脱剂进行快速色层分离法,得到黄色固体形式的产物 5(4.8g, 99%)。

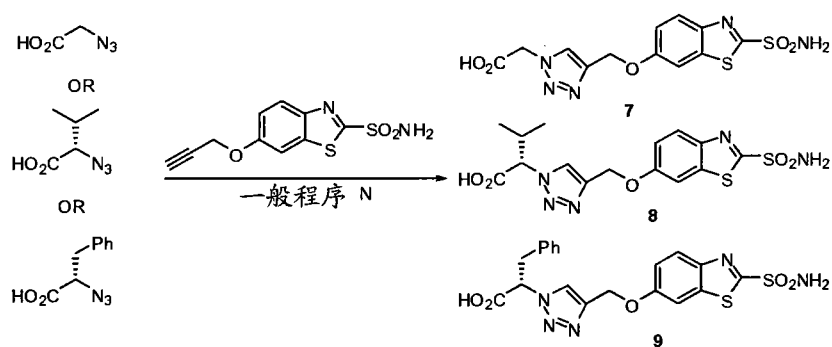
(S)-2-(4-(4-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁酸(6)的制备:



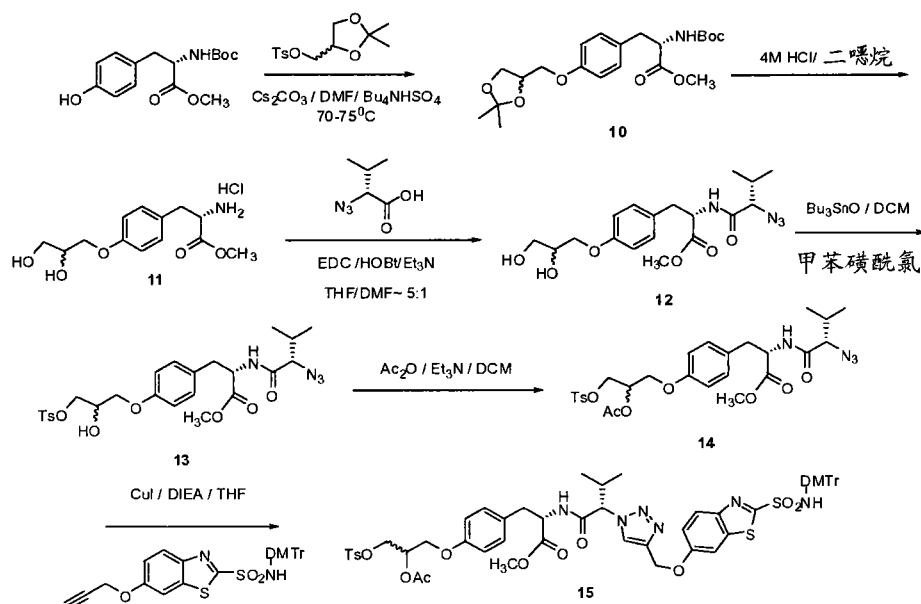
链接反应根据一般程序(E)来进行。按照 1.1 当量用 DIEA 在 0.97g 规模上进行。在 THF 的蒸发后,将残留物溶于 DCM 中,用水洗涤(2 次),在无水硫酸钠上干燥,然后浓缩,之后装载到柱之上。通过使用 5-20% MeOH(在 DCM 中)在硅胶柱(40 g)上进行快速色层分离法,得到所需产物 6(0.545 g, 65%)。

2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸(7), (S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸(8), 和(S)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸(9)的制备:

经由一般程序(N)制备化合物 7, 8 和 9。各化合物的粗反应混合物独立地真空浓缩到硅胶上,然后通过首先使用己烷:EtOAc、然后使用二氯甲烷/甲醇在 Biotage 提纯系统上进行快速色层分离提纯,得到三唑 7-9, 为灰白色结晶固体(77-100%)。



VM4047 前体的制备:



(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)丙酸甲酯的制备(10):

按照烷基化的一般实验程序(A)。通过使用酮缩醇甲苯磺酸盐, 和硫酸四丁铵盐在 5g 规模上进行。反应混合物通过首先使用 DCM、随后使用己烷:EtOAc 在硅胶上进行提纯, 获得黄色液体形式的 10(6g, 85%)。MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 432

(S)-2-氨基-3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)丙酸甲酯(11)的制备:

按照去保护的一般程序(B)。在 1.5g 规模上进行。在反应完成之后, 蒸发除去溶剂, 用 Et_2O 研制, 洗涤, 然后获得白色固体形式的所得产物 11(100%产率)。

(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)

丙酸甲酯(12)的制备:

根据一般程序(C)来进行偶联反应。通过使用缬氨酸叠氮酸和作为碱的三乙基胺,在 0.5g 规模上进行。在这一特定的情况下,在这一步骤中发生了在缬氨酸中心上的外消旋作用。分离出 0.65 g(86%)的 12,为异构体的混合物。MS: $[M+H]^+$: 353.4。

(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(2-羟基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)苯基)丙酸甲酯(13)的制备

根据一般程序(H)进行甲苯磺酰化。在 0.55g 规模上进行。分离 0.6 g(100%)的 13。MS: $[M+H]^+$: 549.2

(S)-3-(4-(2-乙酰氧基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)苯基)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)丙酸甲酯(14)的制备:

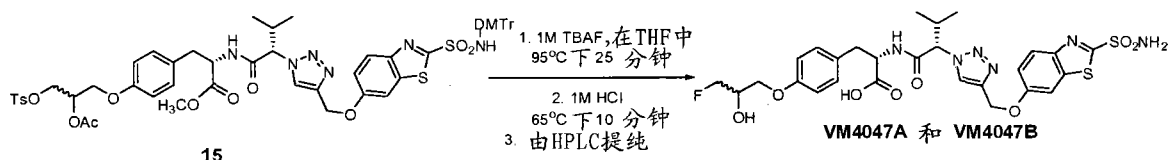
根据一般程序(I)来进行乙酰化。在 0.55g 规模上进行。EtOAc:己烷(45:55)用作洗脱剂。分离 0.6 g(100%)的 14,为无色油。MS: $[M+H]^+$: 591.1

(S)-3-(4-(2-乙酰氧基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)苯基)-2-((S)-2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁酰胺基)丙酸甲酯(15)的制备:

链接反应根据一般程序(E)来进行。按照 1.1 当量用 DIEA 在 0.5g 规模上进行。获得产物 15(0.7 g, 75%),为无色固体。

$C_{58}H_{60}N_6O_{14}S_3$ 的 LCMS, 计算值: 1160.33, 实测值: 1161.4, 1183.4(M+H, M+Na)

VM4047 标准(VM4047A 和 VM4047B)的制备:



(S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸(VM4047A 和 VM4047B)的制备:

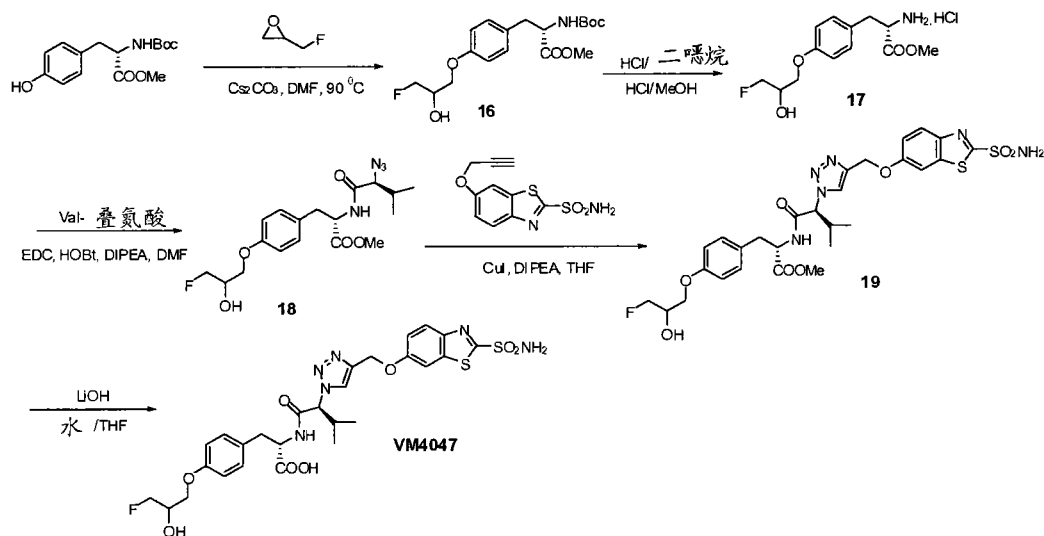
按照氟化的一般实验程序(J)。在 0.6g 规模上进行。反应混合物由 HPLC 提纯,获得 3:2 比率的两种异构体(16%总体, A: 2.51 mg, B: 2.95

mg), 为无色固体。A 和 B 的 MS $[M+H]^+$: 651.2(M+H)

VM4047A: ^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.21 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.34 (dd, $J=9.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.13 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.60 (dq, $J=9.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.49 (dq, $J=9.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.12 (dd, $J=13.9, 5.3$ Hz, 2H), 2.95 (dd, $J=14.3, 8.0$ Hz, 2H), 2.49-2.44 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.04 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

VM4047B: ^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.05 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.62 (dq, $J=9.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.49 (dq, $J=9.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.19 (dd, $J=14.1, 4.7$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J=14.0, 9.4$ Hz, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 0.81 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.63 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

VM4047 标准(VM4047)的另一种制备方法:



(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)丙酸甲酯(16)的制备:

按照酚烷基化的一般实验程序(A)。反应在 2g 规模上进行。己烷:EtOAc(50:50)用作提纯的洗脱剂。分离出 1.9 g(76%)的 16, 为无色油。MS: $[M-\text{Boc}+H]^+$: 271。

(2S)-2-氨基-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)丙酸甲酯盐酸盐(17)的制备方法:

按照去保护的一般实验程序(B)。反应在 2.4g 规模上进行。分离出 1.9 g(96%)的 17, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 308。

(2S)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)丙酸甲酯(18)的制备:

按照偶联的一般实验程序(C)。反应在 1.9g 规模上进行。己烷:EtOAc(60:40)用作提纯的洗脱剂。分离出 1.6 g(67%)的 18, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 397。

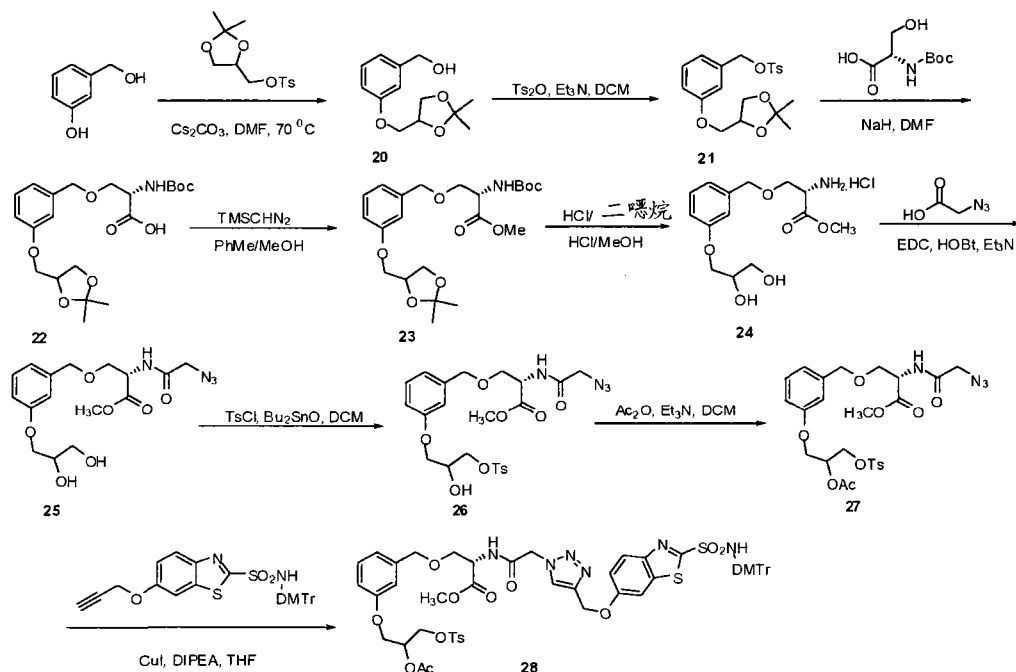
(2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯(19)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。反应在 0.025g 规模上进行。己烷:EtOAc(10:90)用作提纯的洗脱剂。分离出 0.02 g(48%)的 19, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 665

VM4047a的制备

水解的一般实验程序(K)能够用于制备 VM4047a。

VM391前体的制备:



3-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)甲醇(20)的制备

按照酚烷基化的一般实验程序(A)。反应在 20g 规模上进行。己烷:EtOAc(40:60)用作提纯的洗脱剂。分离出 17 g(72%)的 20。MS: $[M+H]^+$: 239。

4-甲基苯磺酸 3-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苄酯(21)的制备

按照甲苯磺酰化的一般实验程序(D)。反应在 17g 规模上进行。己烷:EtOAc(50:50)用作提纯的洗脱剂。分离出 9.5 g(35%)的 21。MS: $[M+H]^+$: 393。

(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苄氧基)丙酸(22)的制备

按照丝氨酸烷基化的一般实验程序(F)。反应在 5.8g 规模上进行。分离出 6 g(60%)的 22。MS: $[M-Boc+H]^+$: 326。

(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苄氧基)丙酸甲酯(23)的制备

按照酯化的一般实验程序(G)。反应在 6g 规模上进行。己烷:EtOAc(60:40)用作提纯的洗脱剂。分离出 4 g(66%)的 23。MS: $[M-Boc+H]^+$: 340。

(2S)-2-氨基-3-(3-(2,3-二羟基丙氧基)苄氧基)丙酸甲酯盐酸盐(24)的制备

按照去保护的一般实验程序(B)。反应在 4g 规模上进行。分离出 2.7 g(90%)的 24, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 300。

(2S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(2,3-二羟基丙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(25)的制备

按照偶联的一般实验程序(C)。反应在 2.7g 规模上进行。EtOAc 用作提纯的洗脱剂。分离出 1.5 g(50%)的 25。MS: $[M+H]^+$: 383。

(2S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(2-羟基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(26)的制备

按照二醇的选择性单甲苯磺酰化的一般实验程序(H)。反应在 1.5g 规模上进行。己烷:EtOAc(30:70)用作提纯的洗脱剂。分离出 1.9 g(90%)的 26。MS: $[M+H]^+$: 537。

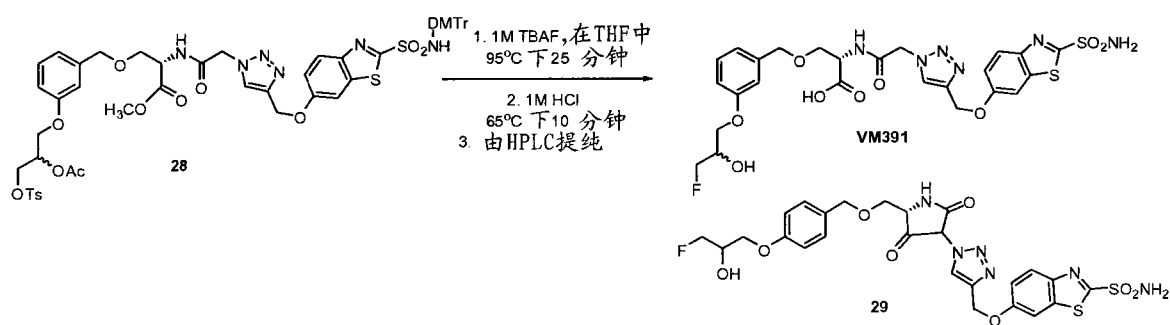
(2S)-3-(3-(2-乙酰氧基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)苄氧基)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)丙酸甲酯(27)的制备

按照醇的乙酰化的一般实验程序(I)。反应在 1.9g 规模上进行。己烷:EtOAc(30:70)用作提纯的洗脱剂。分离出 1.9 g(95%)的 27。MS: $[M+H]^+$: 579。

3-(3-(2-乙酰氧基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(28)的制备

按照链接反应的一般实验程序(E)。反应在 0.45g 规模上进行。己烷:EtOAc(20:80)用作提纯的洗脱剂。分离出 0.88 g(99%)的 28, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 1149。

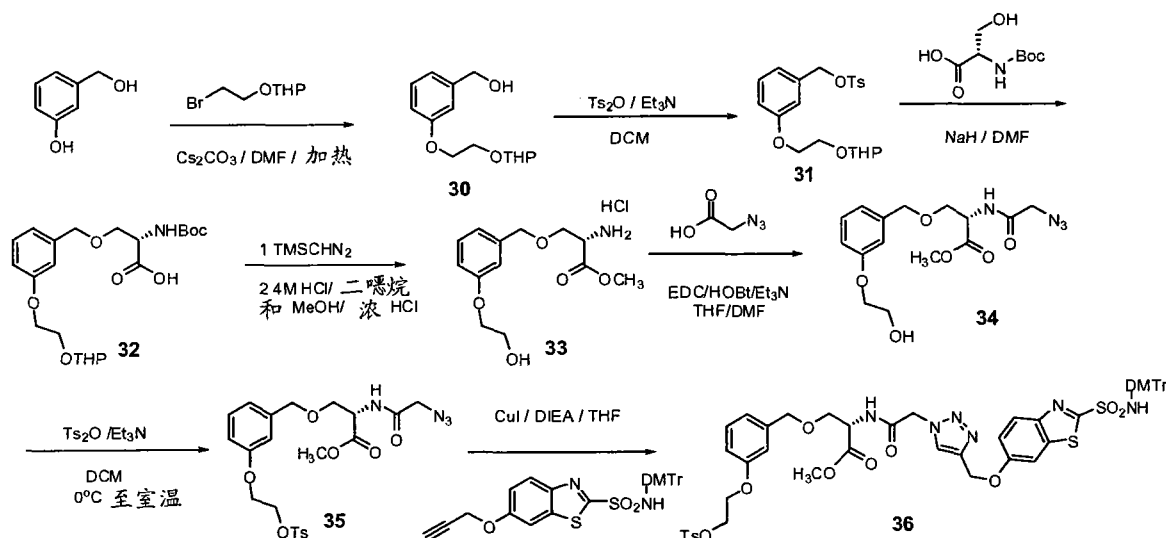
VM391 标准的制备:



(S)-3-(3-(3-氟-2-羟基丙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(VM391)的制备

按照氟化的一般实验程序(J)。在 0.1g 规模上进行。反应混合物由 HPLC 提纯, 获得两种化合物(产率没测定)(VM391 和化合物 29), 为无色固体。MS: (VM391) $[M+H]^+$: 639.1。MS:(化合物 29) $[M+H]^+$: 621.0

VM2133 前体的制备:



(3-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯基)甲醇(30)的制备:

按照一般烷基化程序(A)。在 15g 规模上进行。产物用 65:35 己烷:EtOAc 以梯度洗脱方式在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。产物 30 作为黄色油被分离(24g, 79%)。

4-甲基苯磺酸 3-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苄酯(31)的制备:

按照一般的甲苯磺酰化程序(D)。在 23g 规模上进行。反应时间 10 分钟。产物用约 25% EtOAc:己烷, 通过使用梯度洗脱, 在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。产物作为黄色油分离出来(17g, 45%)

(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苄氧基)丙酸(32)的制备:

按照使用 NaH 的烷基化的一般实验程序(F)。通过使用 N-Boc L-丝氨酸在 5g 规模上进行。在后处理后, 产物作为稠厚黄色油分离(~7g, 62%), 并原样用于下一步。MS: $[M+Na]^+$: 462.4。

(S)-2-氨基-3-(3-(2-羟基乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(33)的制备:

按照使用 TMS-重氮甲烷的一般酸酯化实验程序(G)。反应是在 7g 规模上进行, 在 0°C 下添加, 然后 TMS-重氮甲烷慢慢地滴加。化合物使用 28% EtOAc:己烷, 采用梯度洗脱法, 在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。分离出无色油形式的产物(4.9 g, 72%)。MS: $[M+Na]^+$: 476.2。

通过使用一般实验程序(B)除去 Boc 和 THP 基团。在 4.9g 规模上进行。在溶剂的除去后, 残留物用乙醚研制。产物 33 作为 HCl 盐分离(无色固体, 3.1 g, 94%)。MS: $[M+Na]^+$: 270.1。

(S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(2-羟基乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(34)的制备:

按照偶联反应的一般实验程序(C)。Et₃N 作为碱和 THF:DMF(1:1)作为溶剂,在 2g 规模上进行。化合物使用 65% EtOAc:己烷,采用梯度洗脱法,在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。分离出 34(1.6g, 70%),为浅黄色油。MS: [M+Na]⁺: 375.1, [M+H]⁺: 353.2。

(S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(35)的制备:

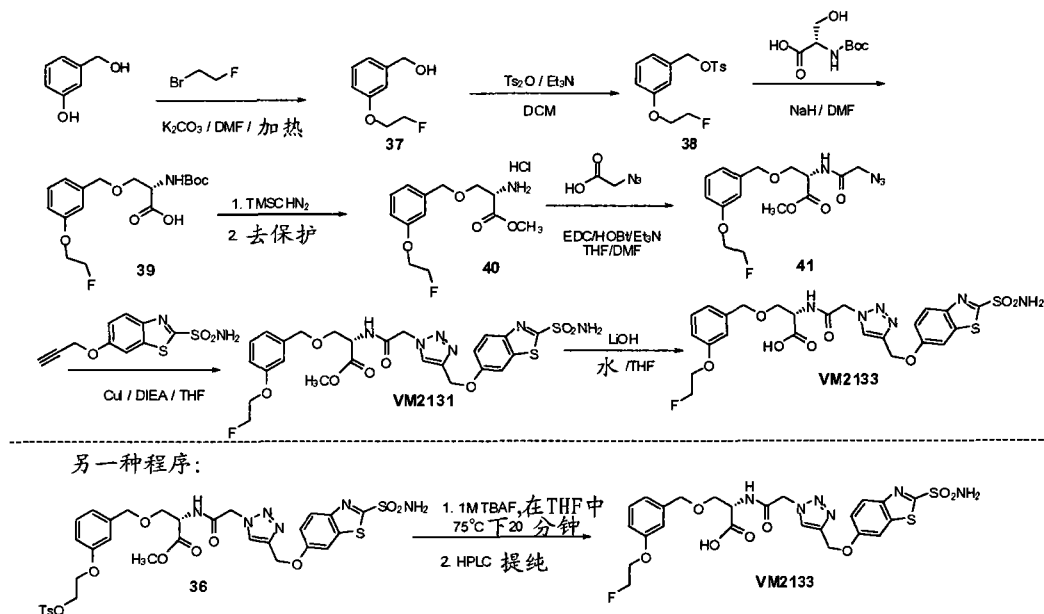
按照甲苯磺酰化的一般实验程序(D)。在 1g 规模上和 0℃ 下进行 10 分钟。产物使用 58% EtOAc:己烷,采用梯度洗脱法,在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。分离出 35(1.4g, 95%),为黄色油。

(S)-2-(2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)-苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-(3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(36)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。针对 0.3g 规模和 1.1 当量的碱进行。产物用 78% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。分离出 36(纯 0.5 g, 不纯 0.13 g, 总定量),为无色固体。MS: [M+Na]⁺: 1099.6, [M+H]⁺: 1077.5。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮 -d₆) δ: 8.15 (s, 1H), 8.08 (br s, 2H), 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 4H), 7.30-7.16 (m, 9H), 6.90-6.78 (m, 3H), 6.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.90 (dd, *J* = 9.8, 4.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.8, 3.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 2.46 (s, 3H)。

VM2131 和 VM2133 的制备,包括 VM2133 的另一种制备:



(3-(2-氟乙氧基)苄基)甲醇(37)的制备:

按照苯酚的烷基化的一般程序(A)。K₂CO₃作为碱,在10g规模上进行。在后处理之后分离37,为棕色油(13 g, 95%产率)。

4-甲基苯磺酸 3-(2-氟乙氧基)苄酯(38)的制备:

按照甲苯磺酰化的一般实验程序(D)。在12g规模上进行。产物用30% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出38(14.2g, 62%产率),为黄色油。

MS: [M+Na]⁺: 347.1

(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄氧基)-丙酸(39)的制备:

按照烷基化的一般实验程序(F)。在10g规模上进行。调节pH至3-4。产物用45% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出39(纯6.2 g, 36%),为稠厚浅黄色油。

MS: [M+Na]⁺: 380.1, [M-Boc]⁺: 258.1

(S)-2-氨基-3-(3-(2-氟乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(40)的制备:

进行酸的酯化的一般实验程序(G)和去保护(B)。按3 g的Boc-酸进行。分离出40(2.25 g, 100%产率)产物,为HCl盐的无色固体。MS: [M+Na]⁺: 294.0, [M+H]⁺: 272.1

(S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄氧基)-丙酸甲酯(41)的制备:

按照偶联的一般实验程序(C)。Et₃N 作为碱和 THF 作为溶剂, 在 0.125g 规模上进行。产物用 51% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。分离出 41(0.27 g, 68%), 为无色固体。MS: [M+H]⁺: 355.1

(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(VM2131)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。针对 0.09g 规模和 1.1 当量的碱进行。产物用 96% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。分离出 VM2131(0.074 g, 45%), 为无色固体。MS: [M+H]⁺: 623

(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(VM2133)的制备:

按照酯水解的一般实验程序(K)。在 0.03g 规模上进行。HPLC 提纯, 获得(0.017 g, 55%)VM2133, 为无色固体。

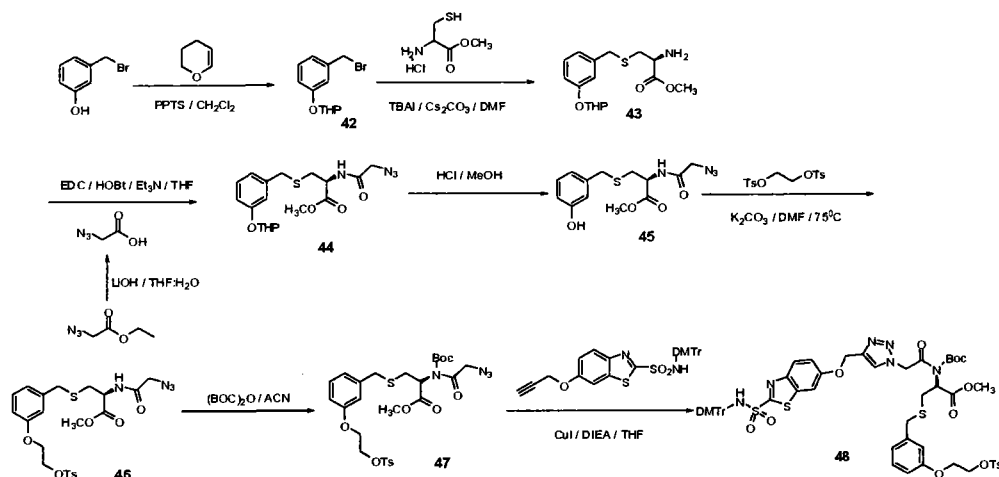
MS: [M+H]⁺: 609.1

从 36 开始制备(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸酯(VM2133):

按照氟化的一般实验程序(J)。在 0.1g 规模上进行。反应混合物由 HPLC 提纯, 获得 VM2133(30, 38%), 为无色固体。[M+H]⁺: 609.0

¹H NMR (400 MHz, 丙酮 -d₆) δ: 8.17 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.32 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 3H), 5.37 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.33 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz, 1H).

VM241 前体的制备:



叠氮基乙酸的制备:

向叠氮基乙酸乙酯(在二氯甲烷中 30wt%, 63 g, 146 mmol, 1 当量)在 THF(90ml)和水(90ml)中的溶液中添加 LiOH 一水合物(12.3 g, 293 mmol, 2 当量)。反应在室温下搅拌 2 小时。反应通过在冰浴温度下缓慢添加 HCl(浓盐酸 22.5 ml, 293 mmol, 2 当量)来淬灭。混合物在冰浴中搅拌另外 20 分钟, 然后被倾倒在分液漏斗中。水层与有机层分离, 然后用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤(2 × 40 mL)。有机层在 MgSO₄ 上干燥和过滤。溶液在没有加热的情况下在真空下小心地浓缩以除去 100-150 mL 的二氯甲烷而获得在 THF 和二氯甲烷中的 2-叠氮基乙酸溶液(5.65 wt%(大约), 223 g, 125 mmol, 85%产率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆), δ: 13.16(br s, 1H), 3.95(s, 2H)。

2-(3-(溴甲基)苯氧基)四氢-2H-吡喃(42)的制备:

将 3-羟基苄基溴化物(1.00 g, 5.35 mmol), DHP(0.89 g, 10.09 mmol), 对甲苯磺酸吡啶盐(0.20 g, 0.80 mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中, 然后在室温下搅拌 5 小时。混合物被浓缩, 在没有后处理的情况下进行层分离。获得无色油形式的产物 42(1.25 g, 87%产率)。

2-氨基-3-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苄甲硫基)丙酸甲酯(43)的制备:

向已溶于 DMF 中并冷却至 0°C 的半胱氨酸甲酯盐酸盐(0.63 g, 3.69 mmol)中添加 Cs₂CO₃(1.21 g, 3.69 mmol)和碘化四丁基铵(1.36 g, 3.69 mmol), 然后搅拌。在 10 分钟后, 移走冰浴, 反应混合物在室温下反应 1 小时。它然后被冷却到 0°C 和添加溴化物(1.00 g, 3.69 mmol)。在 10 分钟之后移走冰浴, 混合物在室温下反应。在 2 小时后, 反应用水淬灭,

用乙酸乙酯萃取，用水、盐水洗涤，然后在 MgSO_4 上干燥。在溶剂蒸发后，反应混合物进行色层分离(5%甲醇/二氯甲烷)，得到稠厚无色油形式的产物 43(0.74g, 62%产率)。

2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(44)的制备:

按照一般肽偶联程序(C)。使用叠氮基乙酸(0.9 g 的在 THF/ CH_2Cl_2 中的 ~40%溶液), Et_3N 和 THF。在提纯之后, 分离出 44, 为无色油(0.89 g, 95%产率)。

2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-羟基苄基硫基)丙酸甲酯(45)的制备:

将少数几滴的浓 HCl(5 滴)添加到已溶于甲醇中的 44(0.25 g)中, 并搅拌 30 分钟, 直到由 LCMS 没有发现起始原料为止。在甲醇蒸发后, 盐水被添加到反应混合物中和用乙酸乙酯萃取, 在 MgSO_4 上干燥, 浓缩和进行色层分离(己烷/ EtOAc , 然后 5%甲醇/二氯甲烷), 以定量的产率获得 0.2 g 的 45, 为无色油。

2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(46)的制备:

将苯酚(0.47g, 1.45 mmol), 二甲苯磺酸乙二醇酯(1.62 g, 4.37 mmol)和 K_2CO_3 (1.01 g, 7.27 mmol)加入到圆底烧瓶中, 然后溶于 DMF(4 mL)中。淤浆被加热至 75°C 保持 2 小时。反应然后用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤几次, 随后用盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥。在浓缩和由快速色层分离法提纯(二氯甲烷/乙酸乙酯)之后获得 46, 为浅黄色油(0.11 g)。

2-(2-叠氮基-N-(叔丁氧基羰基)乙酰胺基)-3-(3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(47)的制备:

向已溶于乙腈(3 mL)中的酰胺 46(0.11 g, 0.21 mmol)中添加 Boc 酸酐(0.07 g, 0.32 mmol)和 DMAP(0.002 g, 0.011 mmol)。反应在室温下搅拌 18 小时。溶剂被蒸发掉, 反应混合物用快速色层分离法(己烷/乙酸乙酯)提纯, 获得油形式的 47(0.05 g)。

2-(2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(叔丁氧基羰基)乙酰胺基)-3-(3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(48)的制备:

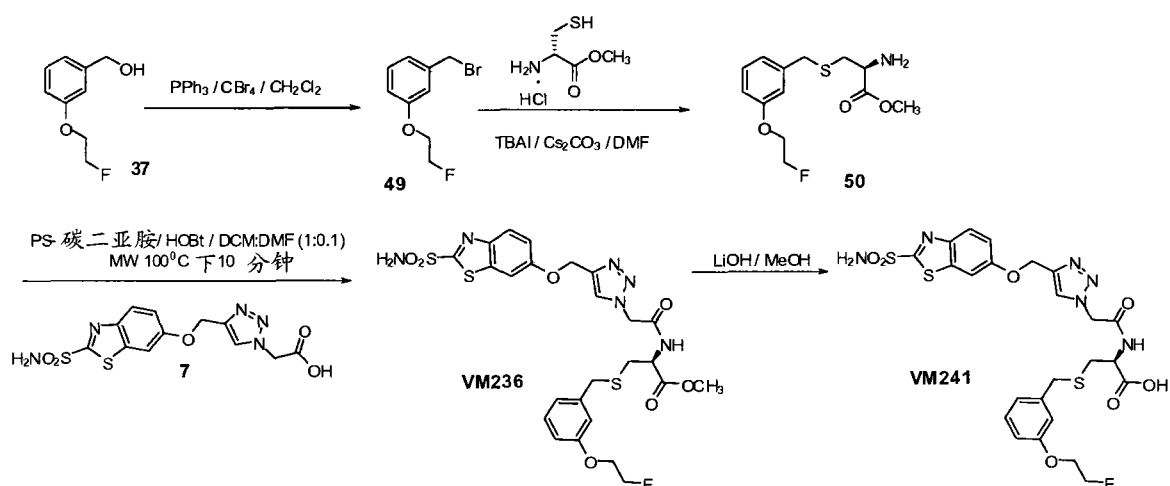
按照链接反应的一般实验程序(E)。针对 0.046g 规模和 1.1 当量的碱

进行。使用 EtOAc:己烷作为梯度洗脱剂由 Combiflash 提纯系统提纯。分离出 48(0.027 g), 为无色固体。

MS: $[M+H]^+$: 1193.5

^1H NMR (400 MHz, 丙酮 $-d_6$) δ : 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 4H), 7.29-7.15 (m, 9H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.18 (dd, $J = 14.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 14.5, 9.6$ Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

VM241 标准的制备:



1-(溴甲基)-3-(2-氟乙氧基)苯(49)的制备:

在氮气氛围中将 PPh_3 (3.08 g, 11.8 mmol) 和 CBr_4 (2.93 g, 8.82 mmol) 添加到由 37 (1.00 g, 5.88 mmol) 在 DCM (20 mL) 中所形成的溶液中, 然后在室温下搅拌 1 小时。反应混合物进行过滤、浓缩和进行色层分离, 分离出无色固体形式的 49 (0.85 g, 62% 产率)。

2-氨基-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(50)的制备:

向已溶于 DMF 中和冷却到 0°C 的 L-半胱氨酸甲酯盐酸盐 (0.037 g, 0.215 mmol) 中添加 Cs_2CO_3 (0.069 g, 0.215 mmol) 和四丁基铵碘化物 (0.079 g, 0.215 mmol)。在 10 分钟后, 移走冰浴, 反应混合物在室温下反应 1 小时。它然后被冷却到 0°C 和添加溴化物 (0.05 g, 0.215 mmol)。

在 10 分钟之后移走冰浴，混合物在室温下反应。在 2 小时后，反应用水淬灭，用乙酸乙酯萃取，用水、盐水洗涤，然后在 MgSO_4 上干燥。在溶剂的蒸发后，反应混合物进行色层分离得到稠厚无色油形式的 50(0.025g, 41%产率)。

3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(VM236)的制备:

按照偶联的一般实验程序(O)。针对 0.01g 规模和 1.1 当量的碱进行。使用 EtOAc:己烷作为梯度洗脱剂由 Combiflash 提纯系统提纯。分离出 VM236(20%)，为无色固体。

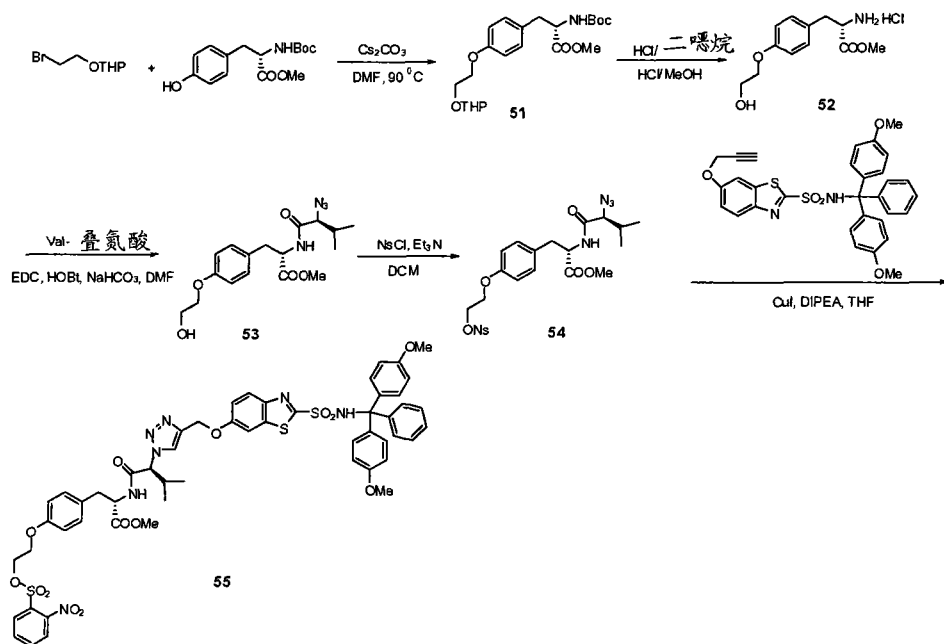
3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(VM241)的制备:

按照酯水解的一般实验程序(K)。反应在 0.008g 规模上进行。分离出 VM241(0.005 g, 64%产率)，为无色固体。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 625.2

^1H NMR (400 MHz, 丙酮 $-\text{d}_6$) δ : 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 3H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.5 (s, 4H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.86-4.85 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.16 (dd, $J = 14.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 14.2, 5.2$ Hz, 1H).

VM4037 硝基苯磺酸酯前体:



(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯基)丙酸甲酯(51)的制备:

按照酚烷基化的一般实验程序(A)。反应在 10g 规模上进行。产物用 30% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。分离出 13 g(91%产率)的 51, 为无色油。MS: $[M+H]^+$: 424。

(S)-2-氨基-3-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)丙酸甲酯盐酸盐(52)的制备:

按照去保护的一般实验程序(B)。反应在 13g 规模上进行。分离出 7.5 g(69%产率)的 52, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 240。

(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)丙酸甲酯(53)的制备:

按照偶联的一般实验程序(C)。反应在 5g 规模上进行。产物用 50% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。分离出 5.2 g(79%产率)的 53, 为无色油。MS: $[M+H]^+$: 365。

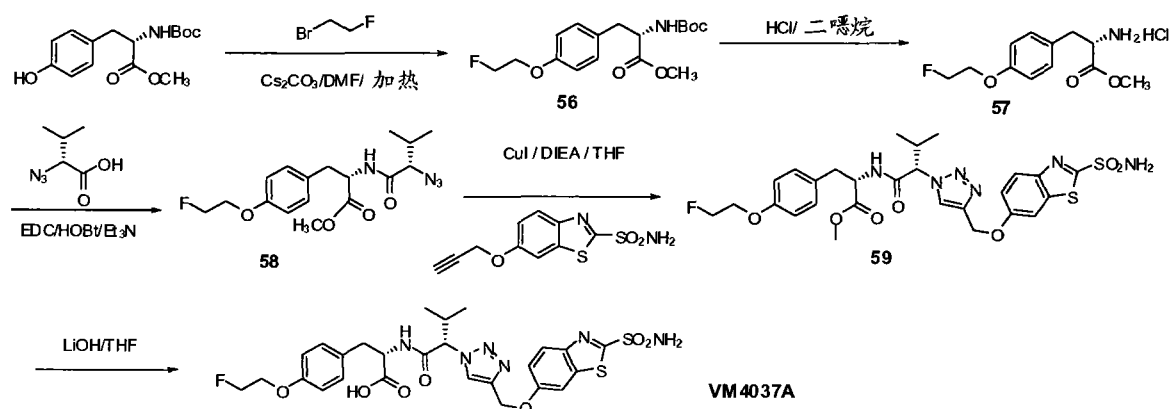
(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(2-(2-硝基苯基磺酰基氧基)乙氧基)苯基)丙酸甲酯(54)的制备:

在含有 DCM(100 mL)的装有磁力搅拌棒的 100 mL 圆底烧瓶中加入 62(1.3 g, 3.6 mmol)。在该溶液中添加硝基苯磺酰氯(0.87 g, 3.9 mmol)、 Et_3N (0.4 g, 3.9 mmol), 反应在室温下搅拌 15 小时。在反应完成之后, 在真空中除去 DCM。残留物通过使用己烷:EtOAc(50:50)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得 54(1.5 g, 77%产率), 为无色油。MS: $[M+H]^+$: 560。

(S)-2-((S)-2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(2-(2-硝基苯基磺酰基氧基)乙氧基)苯基)丙酸甲酯(55)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。反应在 0.34g 规模上进行。产物用 90% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在 Combiflash 提纯系统上进行洗脱。分离出 0.55 g(79%产率)的 55, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 1120。

VM 4037a 的制备:



2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)丙酸甲酯(56)的制备:

通过一般的实验程序(A)制备化合物 56, 并作为无色固体分离出 56(6g 规模, 产率 80%)。C₁₇H₂₄FNO₅+H⁺的 LRMS, 计算值: 342.2, 实测值: 342.2(M+H⁺), 364.1(M+Na)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.82 (m, 1H), 4.67 - 4.70 (m, 1H), 4.53 - 4.56 (m, 1H), 4.21 - 4.24 (m, 1H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.00 - 3.05 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

2-氨基-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)丙酸甲酯盐酸盐(57)的制备:

通过一般的实验程序(B)制备 57, 并作为无色固体被分离出来(5.5g 规模, 产率 99%)。C₁₂H₁₆FNO₃+H⁺的 LRMS, 计算值: 242.2, 实测值: 242.2(M+H⁺)。

(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)丙酸甲酯(58)的制备:

通过一般的实验程序(C)制备化合物 58, 并作为无色固体分离出来(4.5g 规模, 产率 72%)。C₁₇H₂₃FN₄O₄+H⁺的 LRMS, 计算值: 367.2, 实测值: 367.2(M+H⁺)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.60 (br s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H); 0.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯(59)的制备:

通过一般的实验程序(E)制备化合物59, 并作为无色固体分离出来(4.1g规模, 产率98%)。C₂₇H₃₁FN₆O₇S₂+H⁺的 LRMS, 计算值: 635.2, 实测值: 635.2(M+H⁺)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.05 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H); 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) 0.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

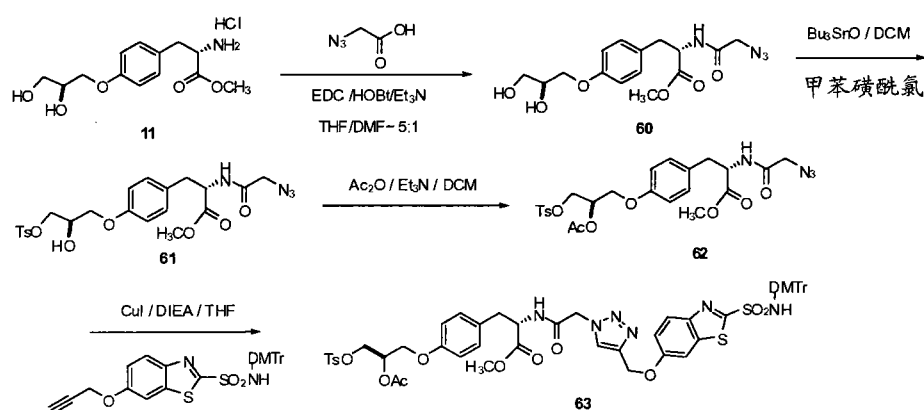
(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸(4037a)的制备:

通过一般的实验程序(K)制备VM-4037a, 并作为无色固体分离出来(7.0g规模, 产率60%)。C₂₆H₂₉FN₆O₇S₂+H⁺的 LRMS, 计算值: 621.2, 实测值: 621.2(M+H⁺)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.90 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.03 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.70-4.58 (m, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H); 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H) 0.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.0, 168.0, 167.2, 158.9, 158.6, 158.1, 157.4, 146.9, 142.8, 138.0, 129.9, 125.6, 124.5, 118.6, 118.4, 115.5, 114.8, 106.6, 83.6, 82.0, 69.0 (d), 67.3 (d), 62.3, 54.5, 36.3, 31.9, 19.3. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -222.4.

VM4041前体的制备:



(S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)丙酸甲酯 (60)的制备

根据一般程序(C)来进行偶联反应。通过使用甘氨酸叠氮基酸和作为碱的三乙基胺,在0.8g规模上进行。EtOAc:己烷(95:5)用作洗脱剂。产物60被分离出来(0.52 g, 60%),为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 353.4。

(S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(4-(2-羟基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)-苯基)丙酸甲酯(61)的制备

根据一般程序(H)进行甲苯磺酰化。在0.5g规模上进行。产物用50% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在CombiFlash提纯系统上进行洗脱。分离出无色油形式的61, 88%产率。MS: $[M+H]^+$: 507.1。

(S)-3-(4-(2-乙酰氧基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)苯基)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)丙酸甲酯(62)的制备

根据一般程序(I)来进行乙酰化。在0.6g规模上进行。产物用55%

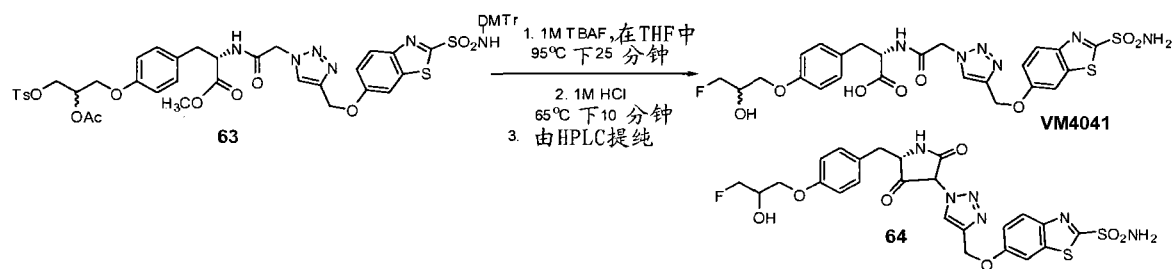
EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出无色油形式的62, 95%产率。 $C_{24}H_{28}N_4O_9S$ 的LCMS, 计算值: 548.16, 实测值: 549.1(M+H)。

(S)-3-(4-(2-乙酰氧基-3-(甲磺酰氧基)丙氧基)苯基)-2-(2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(63)的制备

链接反应根据一般程序(E)来进行。针对0.6g规模和1.1当量的碱进行。产物用80% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。获得63(1.0 g, 87%), 为黄色固体。MS: $[M+Na]^+$: 1141.2。

1H NMR (400 MHz, 丙酮 $-d_6$) δ : 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.30-7.10 (m, 9H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.63 ((d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 5.32 (s, 2H), 5.32-5.29 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.10 (t br, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.10 (dd, $J = 25.5, 13.9$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H)。

VM4041 标准的制备:



(S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(VM4041)的制备:

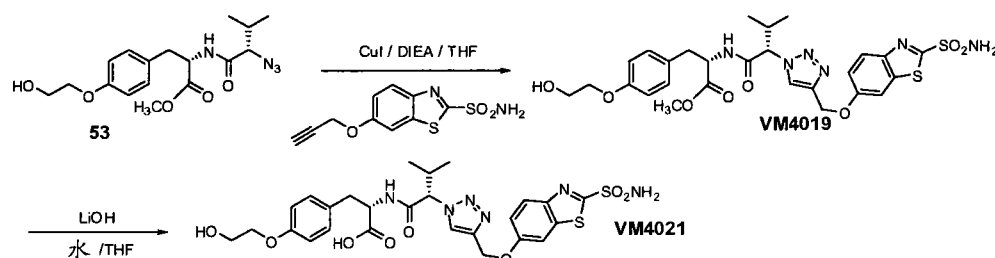
按照氟化的一般实验程序(J)。在0.1g规模上进行。反应混合物由HPLC提纯, 获得两种化合物(64和VM4041)(产率没测定), 为无色固体。

MS:(VM4041) $[M+H]^+$: 609.1

MS:(化合物 64) $[M+H]^+$: 591.1

VM4041: ^1H NMR (400 MHz, 丙酮 $-\text{d}_6$) δ : 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.57-4.67 (m, 1H), 4.50 (dq, $J = 9.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 14.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz, 1H).

VM4021的制备:



(S)-3-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯(64)的制备:

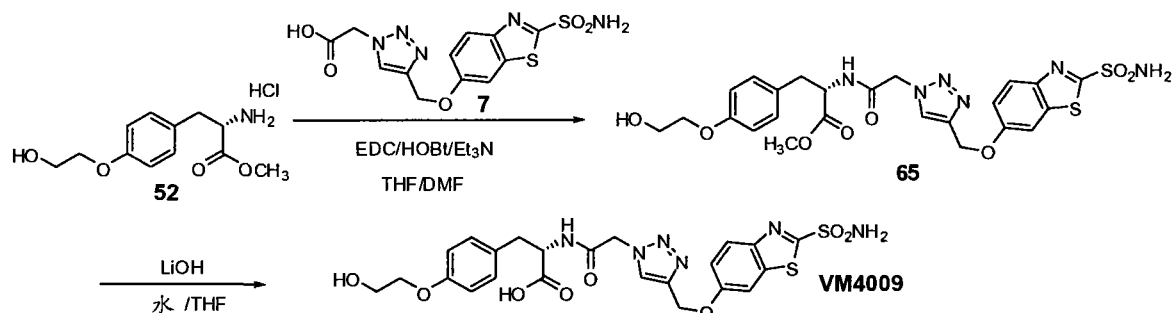
链接反应根据一般程序(E)来进行。在0.05g规模上进行。反应没有用色层分离法提纯,而是在从反应混合物中除去THF之后,用乙醚/EtOAc混合物研制。分离出0.05 g(58%)的64,为浅绿色固体。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 633.5。

(S)-3-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸(VM4021)的制备:

使用一般程序(K)来进行水解。在HPLC提纯后,该产物作为无色固体获得。没有计算产率。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 619.1。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮 $-\text{d}_6$) δ : 8.12 (br s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.12 (dd, $J = 14.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.9, 7.8$ Hz, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

VM4009 的制备:



(S)-3-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(65)的制备:

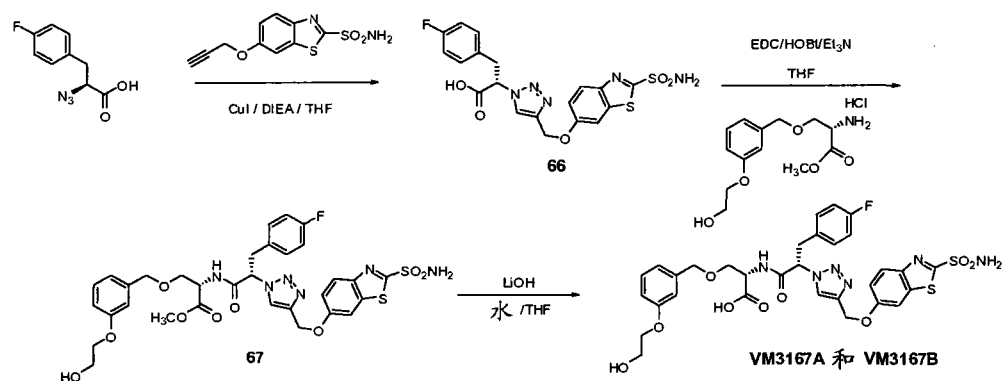
根据一般程序(C)来进行偶联反应。Et₃N作为碱和THF:DMF(5:1)作为溶剂,在0.1g规模上进行。在后处理过程中,不可溶性的固体也被收集,并与有机层一起混合。在蒸发后,残留物被转送到下一步,在没有进一步提纯的情况下进行水解。没有测定产率。MS: [M+H]⁺: 591.2。

(S)-3-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(VM4009)的制备:

使用一般程序(K)来进行水解。在HPLC提纯后,该产物作为无色固体获得。没有计算产率。MS: [M+H]⁺: 实测: 577.0。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮 -d₆) δ: 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.0, Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H).

VM3167 的制备:



(S)-3-(4-氟苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸(66)的制备:

根据一般程序(E)来进行链接反应。在0.1g规模上进行。在真空下除去THF之后,反应混合物用乙醚/EtOAc混合物研制。分离出0.2 g(100%)的66,为浅绿色固体。MS: $[M+H]^+$: 478.3。

(S)-2-((S)-3-(4-氟苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(3-(2-羟基乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(67)的制备:

根据一般程序(C)来进行偶联反应。在色层分离之后,产物被分离出来,为无色固体(没有计算产率)。MS: $[M+H]^+$: 729.1。

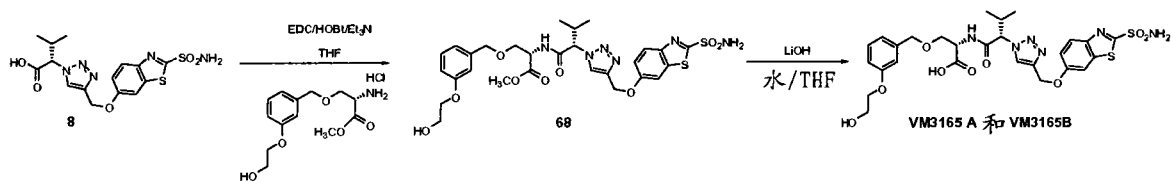
(S)-2-((S)-3-(4-氟苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(3-(2-羟基乙氧基)苄氧基)丙酸(VM4167A和VM4167B)的制备:

根据一般程序(K)来进行酯的水解。在0.03g规模上进行。在HPLC提纯后,以73%总产率分离出两种异构体(A:B, 2:1),为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 715.1。

VM4167A: ^1H NMR (400 MHz, 丙酮 $-d_6$) δ : 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.30 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.89-6.82 (m, 5H), 5.93 (dd, $J = 10.2, 5.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J = 9.8, 4.1$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.74 (dd, $J = 9.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 14.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 14.3, 10.2$ Hz, 1H)。

VM4167B: ^1H NMR (400 MHz, 丙酮 $-\text{d}_6$) δ : 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.31 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.95-6.84 (m, 5H), 5.91 (dd, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 9.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J = 9.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 14.1, 9.4$ Hz, 1H).

VM3165 的制备:



(S)-3-(3-(2-羟基乙氧基)苄氧基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯(68)的制备:

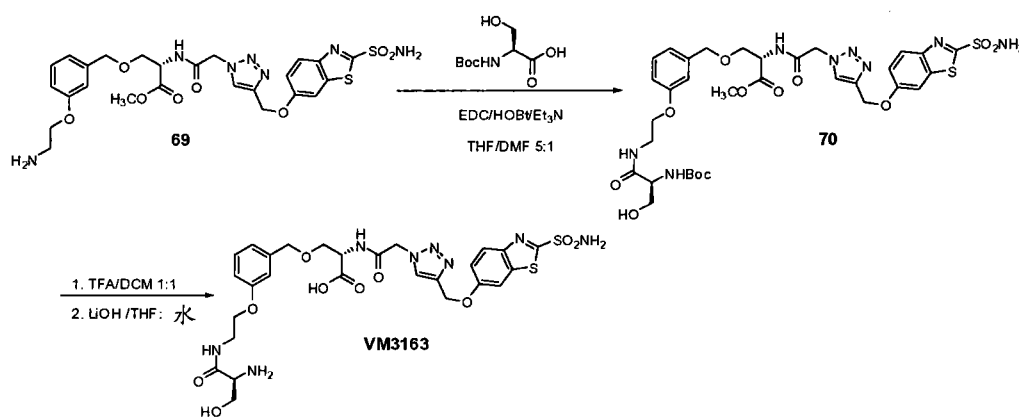
根据一般程序(C)来进行偶联反应。使用 Et_3N 作为碱和THF作为溶剂在0.12g规模上进行。产物用85% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出68,为无色固体(没有计算产率)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 663.6。

(S)-3-(3-(2-羟基乙氧基)苄氧基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸(VM3165A和VM3165B)的制备:

根据一般程序(K)来进行酯的水解。在0.01g规模上进行。在HPLC提纯后,分离出两种异构体(A:B, 2:1),为无色固体(A: 4.4 mg, B: 2.1 mg, 67%总产率)。MS:(A和B) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 649.1。

VM3165B: ^1H NMR (400 MHz, 丙酮 $-d_6$) δ : 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.39 (s_{br}, 2H), 7.33 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 5.30 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.97 (dd, $J = 9.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.80 (dd, $J = 9.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

VM3163 的制备:



(S)-3-(3-(2-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基丙酰胺基)乙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(70)的制备:

根据一般程序(C)来用胺69和N-Boc丝氨酸进行偶联反应。在0.02g规模上进行。分离出0.02 g(67%)的70。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 707.1。

(S)-3-(3-(2-((S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺基)乙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(VM3163)的制备:

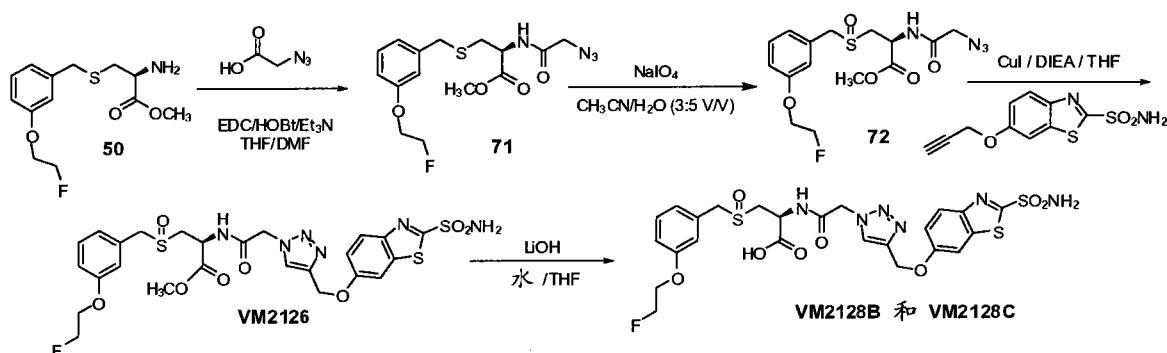
向装有磁力搅拌棒的10 mL管形瓶中添加DCM(0.5 mL)和TFA(0.5 mL)。在其中添加化合物70, 继续反应30分钟。在反应完成之后, 在真空中除去溶剂, 添加THF(0.2mL), 随后添加LiOH水溶液(0.4 mL), 反应搅拌30分钟。在反应完成后, 除去THF, 残留物由HPLC提纯, 获得无色固体形式的VM3163(33%)。C₂₇H₃₂N₈O₁₀S₂的LCMS, 计算值: 692.17, 实测值: 693.0(M+H)。

VM2126 和 VM2128 的制备:

(S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(71)的制备:

按照肽偶联的一般程序(C)。Et₃N作为碱和THF作为溶剂,使用2当量的叠氮基酸,在0.33g规模上进行。产物用55% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。

分离出无色固体形式的 71(0.42 g, 100%)。MS: [M+H]⁺: 371.1。



(2S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基亚磺酰基)丙酸甲酯(72)的制备:

在含有乙腈/水(10 mL, 3:5 v/v)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氦气导入管的圆底烧瓶中加入硫醚71(0.2 g, 0.54 mmol)。在该溶液中添加偏高碘酸钠(0.23 g, 1.08 mmol),然后反应在室温下搅拌,直至由LCMS认定已完成为止(2-3小时)。在反应完成之后,在真空中除去溶剂。反应然后被倾倒在水中,并萃取到EtOAc(4 × 20 mL)中。合并的有机萃取物用H₂O、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和真空浓缩,获得最终的偶联产物72(0.12 g, 58%),为无色固体。MS: [M+H]⁺: 387.1。

((2S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基亚磺酰基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(VM2126)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。针对0.10g规模和1.1当量的碱进行。甲醇:DCM(在20%甲醇中洗脱)用作洗脱剂。分离出0.123 g(73%)的VM126,为黄色固体。MS: [M+H]⁺: 654.9。

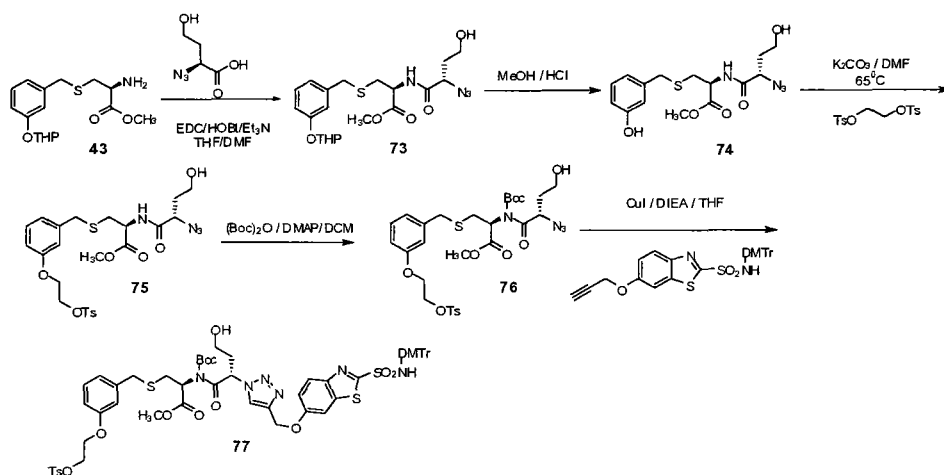
^1H NMR (400 MHz, 丙酮 $-d_6$) δ : 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.01-6.95 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 13.4, 9.2$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 1H).

(2S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基亚磺酰基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(VM2128B和VM2128C)的制备:

按照酯水解的一般实验程序(K)。在0.02g规模上进行。HPLC提纯获得两种异构体, 为无色固体(没有测定产率)。MS: B和C $[\text{M}+\text{H}]^+$: 641.1。

VM128B: ^1H NMR (400 MHz, 丙酮 $-d_6$) δ : 8.19 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.35$, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.32 (d, $J = 19.4$, 2H), 4.92-4.91 (m, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.29-3.12 (m, 4H).

VM2106 前体的制备:



(2S)-2-((S)-2-叠氮基-4-羟基丁酰胺基)-3-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(73)的制备:

按照肽偶联的一般程序(C)。Et₃N作为碱和THF作为溶剂, 使用2当量的叠氮基酸, 在0.05g规模上进行。产物用65% EtOAc:己烷混合物以梯

度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。

分离出 0.06 g(86%)的 73, 为黄色油。MS: $[M+Na]^+$: 475.2。

(S)-2-((S)-2-叠氮基-4-羟基丁酰胺基)-3-(3-羟基苄基硫基)丙酸甲酯(74)的制备:

通过使用一般实验程序(B)除去THP基团。使用HCl/MeOH, 在0.06g规模上进行。产物用65% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.018 g(40%)的74, 为无色油。MS: $[M+Na]^+$: 369.2。

(S)-2-((S)-2-叠氮基-4-羟基丁酰胺基)-3-(3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(75)的制备:

按照苯酚的烷基化的一般程序(A)。使用作为碱的 K_2CO_3 和乙二醇二甲苯磺酸酯, 在0.57g规模上进行。产物用30% EtOAc:DCM混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.09 g的75, 为黄色油。MS: $[M+H]^+$: 567.1。

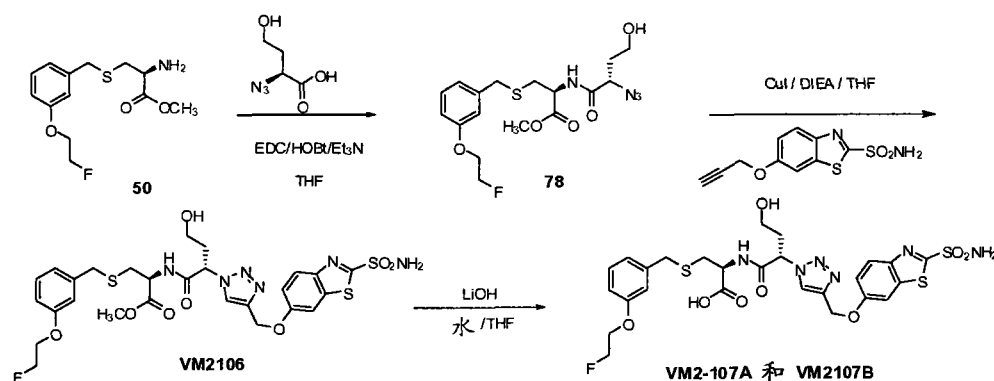
(S)-2-((S)-2-叠氮基-N-(叔丁氧基羰基)-4-(叔丁氧基羰基氧基)丁酰胺基)-3-(3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(76)的制备:

在含有DCM(26 vol)的装有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中加入叠氮基醇75(0.09 g, 0.16 mmol)。在该溶液中添加 $(Boc)_2O$ (0.1 g, 0.47 mmol), DMAP(0.1当量), 然后反应在室温下搅拌3小时。在溶剂的蒸发后, 残留物通过使用己烷:EtOAc作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得Diboc保护的化合物76(0.07 g), 为稠厚无色油。

(S)-2-((S)-2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(叔丁氧基羰基)-4-(叔丁氧基羰基氧基)丁酰胺基)-3-(3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苄基硫基)丙酸(77)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。针对0.07g规模和1.1当量的碱进行。产物用55% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.07g(56%)的77, 为无色泡沫。MS: $[M+H]^+$: 1337.5。

VM2-106和VM2-107的制备:



(S)-2-((S)-2-叠氮基-4-羟基丁酰胺基)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(78)的制备:

按照肽偶联的一般程序(C)。Et₃N作为碱和THF作为溶剂,使用2当量的叠氮基酸,在0.18g规模上进行。产物用65% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.07 g(28%)的78,为无色油。MS: [M+H]⁺: 415.2。

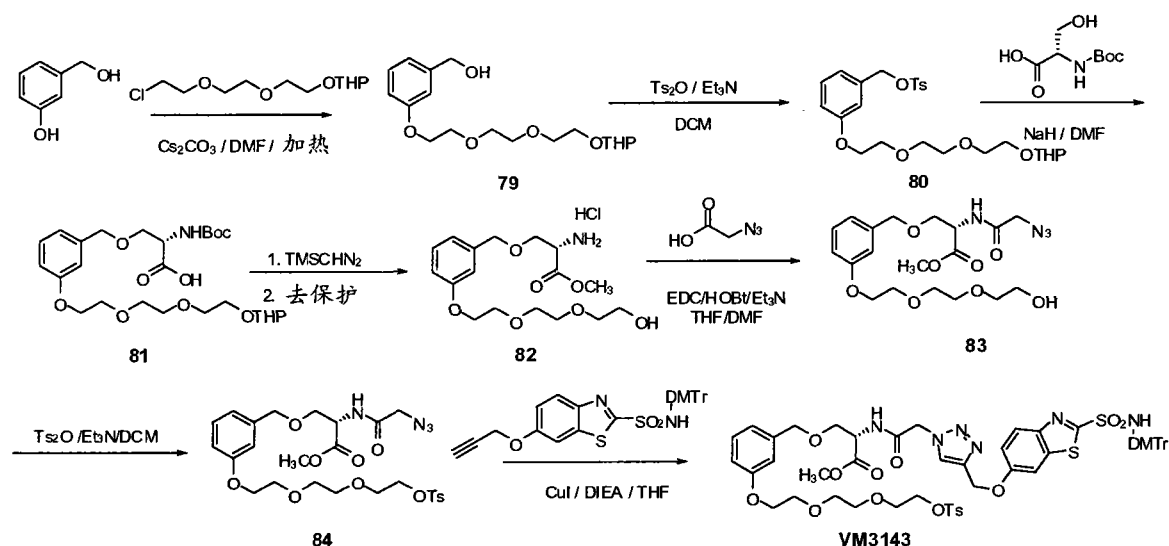
(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((S)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸甲酯(VM2106)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。针对0.07g规模和1.1当量的碱进行。产物用55% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.1 g(84%)的VM2106,为浅黄色固体。MS: [M+H]⁺: 682.2。

(S)-3-(3-(2-氟乙氧基)苄基硫基)-2-((S)-4-羟基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸(VM2107A和VM2107B)的制备:

按照酯水解的一般实验程序(K)。在0.08g规模上进行。除去THF,酸化,随后EtOAc萃取,获得无色固体形式的纯VM2107A和VM2107B(0.05 g, 66%)。MS: A和B[M+H]⁺: 669.5。

VM3143的制备:



(3-(2-(2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄基)甲醇(79)的制备:

按照苯酚的烷基化的一般程序(A)。没有计算产率。MS: [M+Na]⁺: 363.2。

4-甲基苯磺酸3-(2-(2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄酯(80)的制备:

按照甲苯磺酰化的一般程序(D)。没有计算产率。MS: [M+Na]⁺: 517.4。

(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-(2-(2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄氧基)丙酸(81)的制备:

按照烷基化的一般实验程序(F)。调节反应至pH = 4.5-5。产物用55% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出稠厚无色油形式的81。没有计算产率。

(S)-2-氨基-3-(3-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(82)的制备:

进行酸的酯化的一般实验程序(G)和去保护(B)。针对1.45 g的Boc-酸进行。分离出无色固体形式的1.4 g(定量)的82。MS: [M+H]⁺: 358.2。

(S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(83)的制备:

按照肽偶联的一般程序(C)。Et₃N作为碱和THF作为溶剂,使用1.5当量的叠氮基酸,在1.4g规模上进行。产物用75% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.36 g(23%)的

83, 为黄色油。MS: $[M+H]^+$: 441.2。

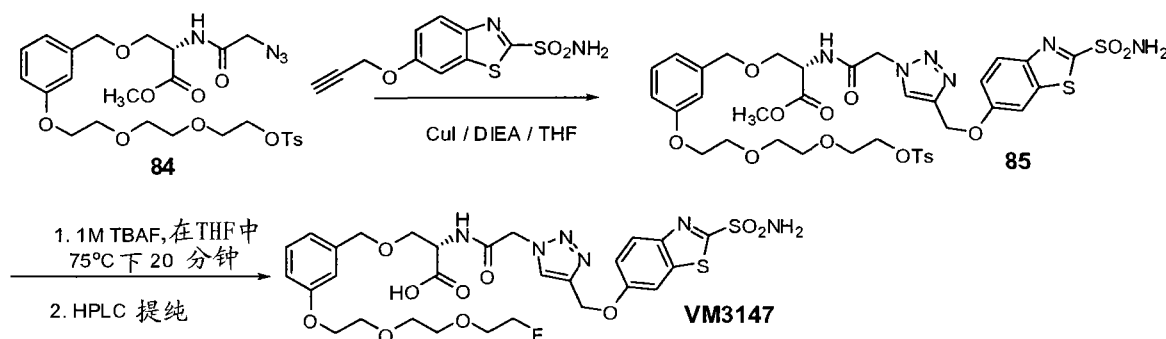
(S)-2-(2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(2-(2-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(84)的制备:

按照甲苯磺酰化的一般实验程序(D)。在0.34g规模上和 0°C 下进行10分钟。产物用58% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.33 g(72%)的84, 为无色油。MS: $[M+H]^+$: 595.2。

(S)-2-(2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-(3-(2-(2-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(VM3143)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。针对0.14g规模和1.1当量的碱进行。产物用85% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.13g(48%)的VM3143, 为无色泡沫。MS: $[M+Na]^+$: 1187.2。

VM3147 的制备:



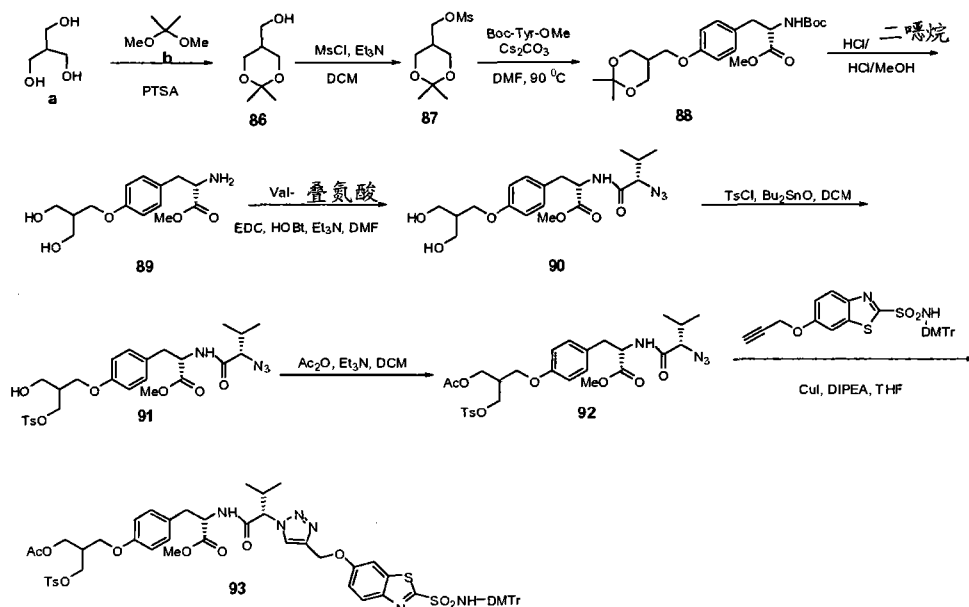
(S)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-(3-(2-(2-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄氧基)丙酸甲酯(85)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。针对0.12g(炔烃)规模和1.1当量的碱进行。在真空下除去THF之后,反应混合物用乙醚/DCM混合物研制。分离出0.04 g(93%)的85, 为绿色固体。MS: $[M+Na]^+$: 863.1。

(S)-3-(3-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄氧基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(VM3147)的制备:

按照氟化的一般实验程序(J)。在0.04g规模上进行。在真空中除去THF之后,反应混合物用乙醚/DCM混合物研制。分离出8.7 mg(27%)的VM3147,为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 697.1。

DHK3183 前体的制备:



(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇(86)的制备:

在含有THF(75 mL)的装有磁力搅拌棒的100 mL圆底烧瓶中加入a(4 g, 38 mmol, 1当量)。在该溶液中添加b(4.5 g, 43 mmol, 1.15当量), PTSA(0.2 g, 1.1 mmol, 0.03当量),然后反应在室温下搅拌2小时。在反应完成之后,在真空中除去溶剂。残留物在硅胶上提纯。产物用60% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出无色油形式的86(5 g, 91%)。

MS: $[M+H]^+$: 147。

甲磺酸(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲酯(87)的制备:

在含有DCM(200 mL)的装有磁力搅拌棒的500 mL圆底烧瓶中加入86(5 g, 34 mmol, 1当量)。在该溶液中添加甲磺酰氯(4.3 g, 38 mmol, 1.1当量), Et₃N(5 g, 51 mmol, 1.5当量),然后反应在室温下搅拌3小时。反应然后被倾倒入水(100 mL)中,并萃取到DCM(3 × 100 mL)中。合并的有机萃取物用盐水(100 mL)、NaHCO₃溶液(100 mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)和真空浓缩。残留物在硅胶上提纯。产物用50% EtOAc:己烷混合物以梯

度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出无色固体形式的87(7 g, 91%)。MS: $[M+H]^+$: 225。

(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲氧基)苯基)丙酸甲酯(88)的制备:

按照酚烷基化的一般实验程序(A)。反应在3.5g规模上进行。产物用40% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离4.5 g(100%)的88, 为无色油。MS: $[M+H]^+$: 424。

(S)-2-氨基-3-(4-(3-羟基-2-(羟甲基)丙氧基)苯基)丙酸甲酯(89)的制备:

按照去保护的一般实验程序(B)。反应在4.3g规模上进行。分离出3 g(92%)的89, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 284。

(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(3-羟基-2-(羟甲基)丙氧基)苯基)丙酸甲酯(90)的制备:

按照偶联的一般实验程序(C)。反应在1.7g规模上进行。产物用100% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出1 g(46%)的90, 为无色油。MS: $[M+H]^+$: 409。

(2S)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(3-羟基-2-(甲苯磺酰氧基甲基)丙氧基)苯基)丙酸甲酯(91)的制备:

按照二醇的选择性单甲苯磺酰化的一般实验程序(H)。反应在0.9g规模上进行。产物用60% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.7 g(57%)的91, 为无色油。MS: $[M+H]^+$: 563。

(2S)-3-(4-(3-乙酰氧基-2-(甲苯磺酰氧基甲基)丙氧基)苯基)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)丙酸甲酯(92)的制备:

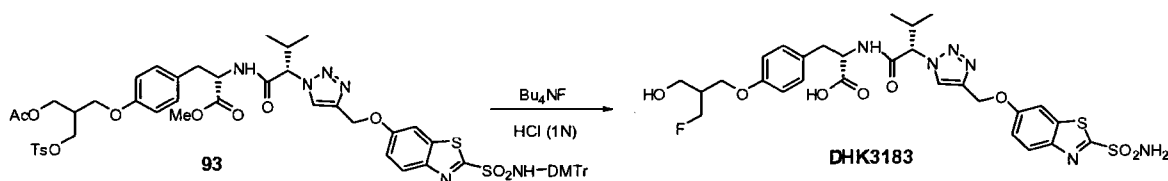
按照醇的乙酰化的一般实验程序(I)。反应在0.7g规模上进行。产物用40% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.68 g(42%)的92, 为无色油。MS: $[M+H]^+$: 605。

3-乙酰氧基-2-(甲苯磺酰氧基甲基)丙氧基)苯基)-2-((S)-2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁酰胺基)丙酸酯(93)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。反应在0.15g规模上进行。产物

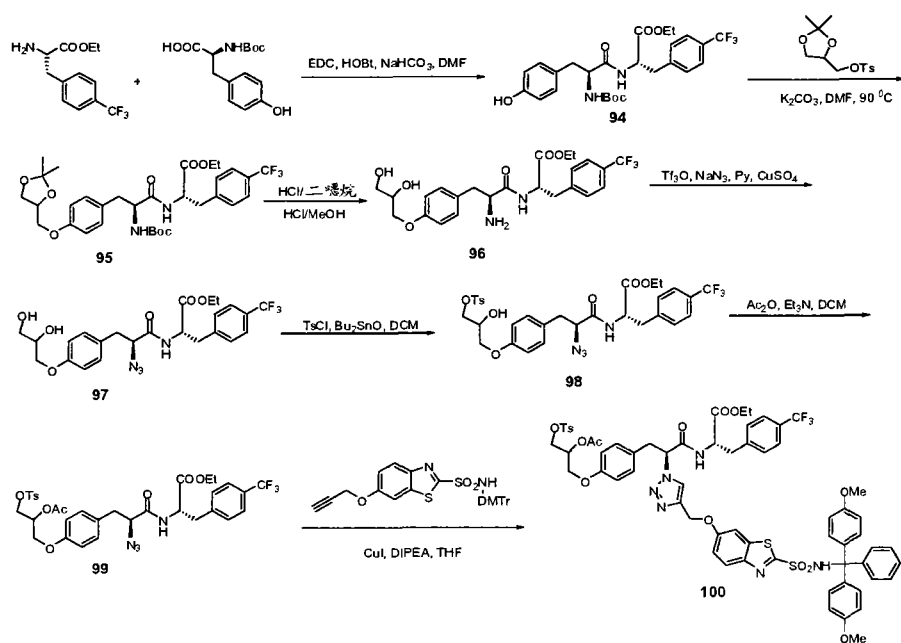
用65% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.24 g(82%)的93, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 1176。

DHK3183 的制备:



按照氟化的一般实验程序(J)。反应在0.024g规模上进行。分离出0.013 g(56%)的DHK3183, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 665。

DHK2173 前体的制备:



(S)-2-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(94)的制备:

按照偶联的一般实验程序(C)。反应在4g规模上进行。产物用50% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出1 g(81%)的94, 为无色固体。MS: $[M-Boc+H]^+$: 425。

(2S)-2-((2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(95)的制备:

按照酚烷基化的一般实验程序(A)。反应在5g规模上进行。 K_2CO_3 用作碱。产物用50% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出1.5 g(25%)的95。MS: $[M-Boc+H]^+$: 539。

(2S)-2-((2S)-2-氨基-3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(96)的制备:

按照去保护的一般实验程序(B)。反应在1.5g规模上进行。分离出1.1 g(100%)的无色固体形式的96。MS: $[M+H]^+$: 499。

(2S)-2-((2S)-2-叠氮基-3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(97)的制备:

按照叠氮化的一般实验程序(M)。反应在0.04g规模上进行。产物用80% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.25 g, 25%产率的无色固体形式的97。MS: $[M+H]^+$: 525。

(2S)-2-((2S)-2-叠氮基-3-(4-(2-羟基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(98)的制备:

按照二醇的选择性单甲苯磺酰化的一般实验程序(H)。反应在0.22g规模上进行。产物用60% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.23 g(82%)的98。MS: $[M+H]^+$: 679。

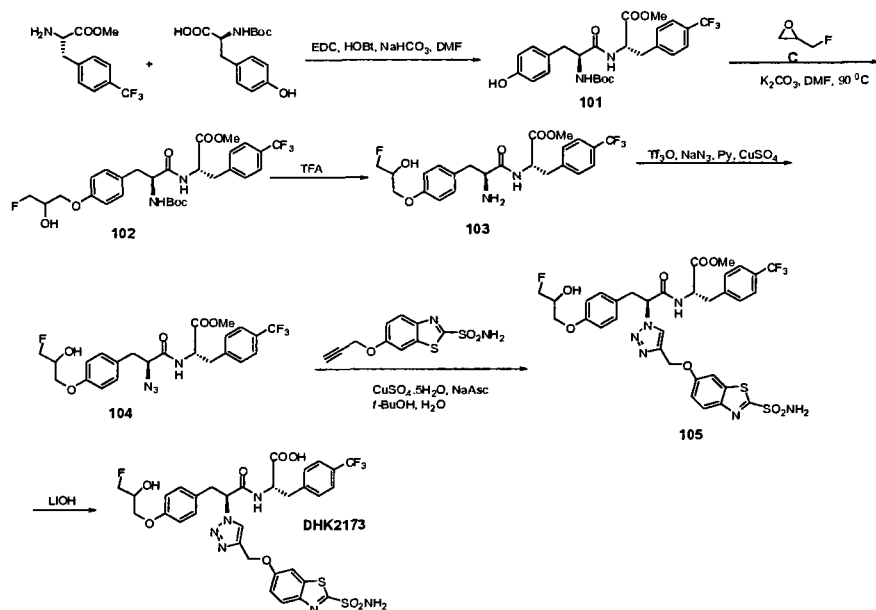
(2S)-2-((2S)-3-(4-(2-乙酰氧基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)苯基)-2-叠氮基丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(99)的制备:

按照醇的乙酰化的一般实验程序(I)。反应在0.043g规模上进行。产物用40% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.032 g(71%)的99。MS: $[M+H]^+$: 721。

(2S)-2-((2S)-3-(4-(2-乙酰氧基-3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)苯基)-2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(100)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。反应在0.044g规模上进行。产物用70% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.075 g(96%)的100, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 1192。

DHK2173的制备:



(S)-2-(((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-羟苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(101)的制备:

按照偶联的一般实验程序(C)。反应在5g规模上进行。产物用50% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出6.1 g(86.1%)的101, 为无色固体。MS: $[M-Boc+H]^+$: 411。

(2S)-2-((2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(102)的制备:

按照酚烷基化的一般实验程序(A)。反应在0.22g规模上进行。 K_2CO_3 用作碱。产物用30% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出0.053 g(23%)的102。MS: $[M-Boc+H]^+$: 487。

(2S)-2-((2S)-2-氨基-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(103)的制备:

按照去保护的一般实验程序(L)。反应在0.05g规模上进行。分离出0.04 g(75%)的103。MS: $[M+H]^+$: 487。

(2S)-2-((2S)-2-叠氮基-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(104)的制备:

按照叠氮化的一般实验程序(M)。反应在0.04g规模上进行。分离0.042 g(100%)的104。MS: $[M+H]^+$: 513。

(2S)-2-((2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)

苯基)丙酸甲酯(105)的制备:

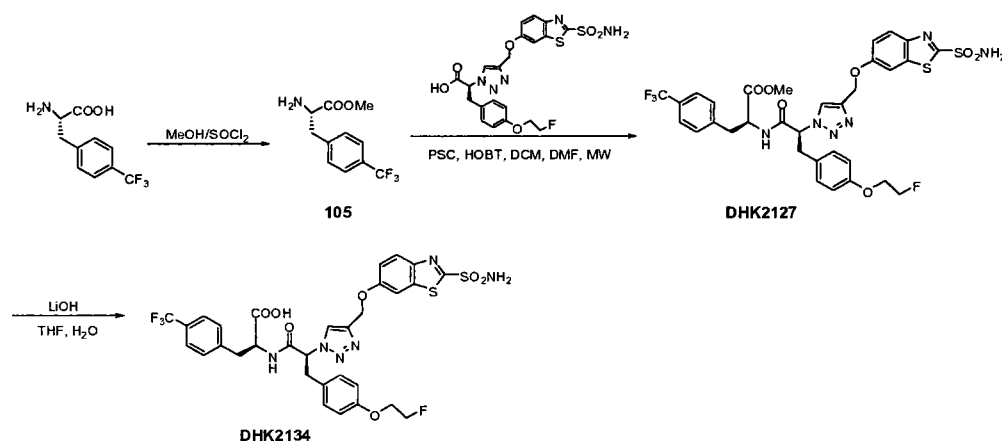
按照链接反应的一般实验程序(N)。反应在0.036g规模上进行。分离出0.037 g(69%产率)的105, 为无色固体。

MS: $[M+H]^+$: 781。

(2S)-2-((2S)-3-(4-(3-氟-2-羟基丙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸(DHK2173)的制备:

按照酯水解的一般实验程序(K)。反应在0.035g规模上进行。分离出0.0132 g(39%产率)的DHK2173, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 767。

DHK2134 的制备:



(S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(105)的制备:

在含有MeOH(5 mL)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的50 mL圆底烧瓶中加入酸(0.13 g, 0.56 mmol)。在0℃下在该溶液中添加亚硫酰氯(在DCM中2M溶液, 5 mL), 反应在室温下搅拌24小时。在反应完成之后, 在真空中除去MeOH, 用DCM(50 mL)稀释。DCM层用10 % NaHCO₃溶液(25 mL), H₂O(2 × 25 mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)和真空浓缩, 获得105(0.08 g, 58%), 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 248。

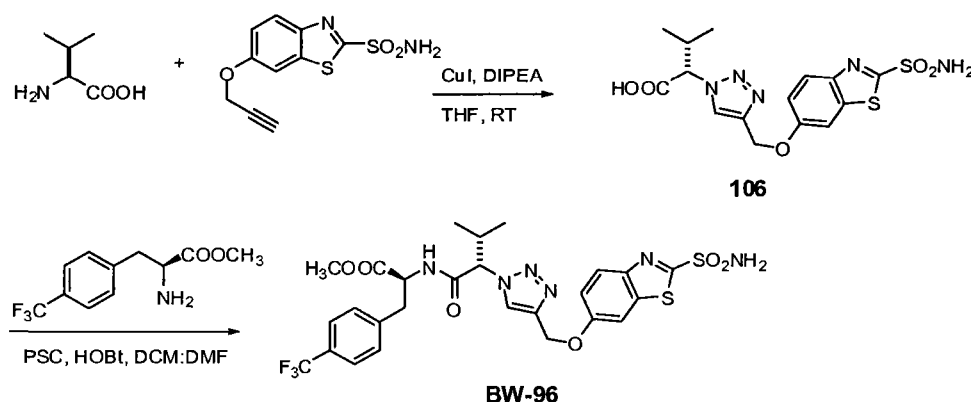
(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(DHK2127)的制备:

按照酰胺偶联的一般实验程序(O)。反应在0.007g规模上进行。分离出0.010 g(43%产率)的DHK2127, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 751。

(S)-2-((S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸(DHK2134)的制备:

按照酯水解的一般实验程序(K)。反应在0.007g规模上进行。分离出0.003 g(40%产率)的DHK2134, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 737。

BW96 的制备:



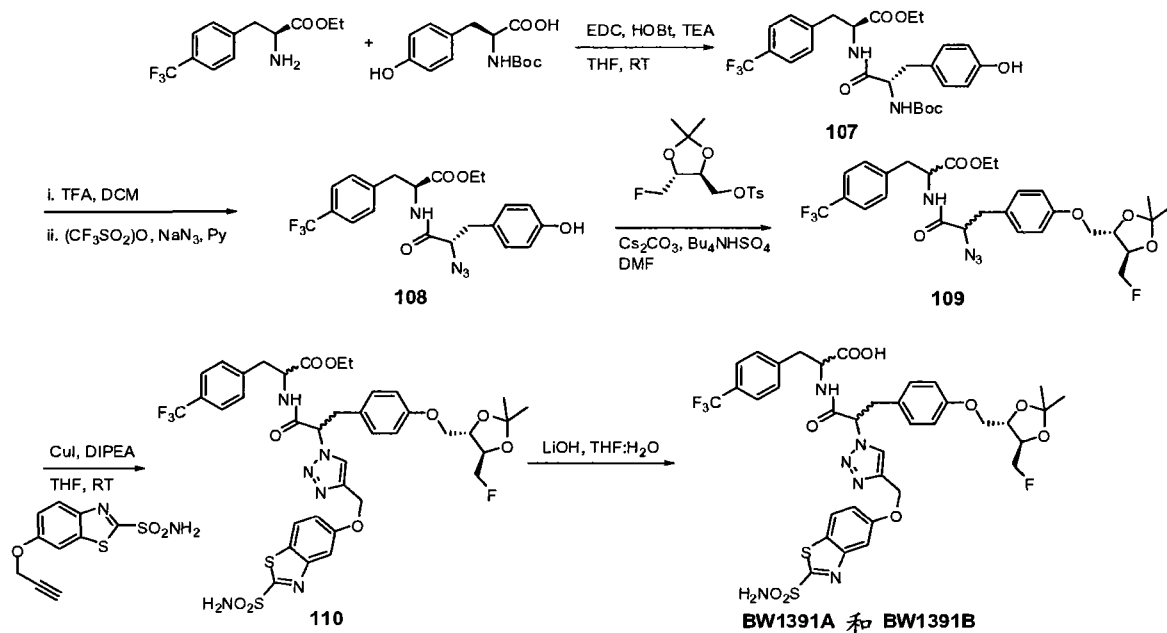
(S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酸(106)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。反应在0.14g规模上进行。0%-40% MeOH(在DCM中)用作提纯的洗脱剂。分离出0.40 g(98%)的固体形式的106。MS: $[M+H]$: 412。

(S)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(BW96)的制备:

按照酰胺偶联的一般实验程序(O)。反应在0.015g规模上进行。0%-80% EtOAc(在DCM中)用作提纯的洗脱剂。分离出0.019 g(49%)的固体形式的BW96。MS: $[M+H]$: 641。

BW1391A 和 BW1391B 的制备:



(S)-2-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-羟苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(107)的制备:

按照偶联的一般实验程序(C)。反应在3.9g规模上进行。50%-100% EtOAc(在DCM中)用作提纯的洗脱剂。分离出7.0 g(90%)的固体形式的107。MS: [M+Na]: 547。

(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-(4-羟苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(108)的制备:

按照去保护的一般实验程序(L), 随后进行叠氮化(M)。反应在1.1g规模上进行。0%-45% EtOAc(在DCM中)用作提纯的洗脱剂。分离出0.31 g(41%)的固体形式的108。MS: [M+H]: 551。

2-(2-叠氮基-3-(4-(((4S,5R)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(109)的制备:

按照酚烷基化的一般实验程序(A)。反应在0.1g规模上进行, 使用四丁基铵硫酸盐。残留物通过使用0%-50% EtOAc(在己烷中)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得0.07 g(49%)的109。MS: [M+H]: 597。

2-(3-(4-(((4S,5R)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(110)的制备:

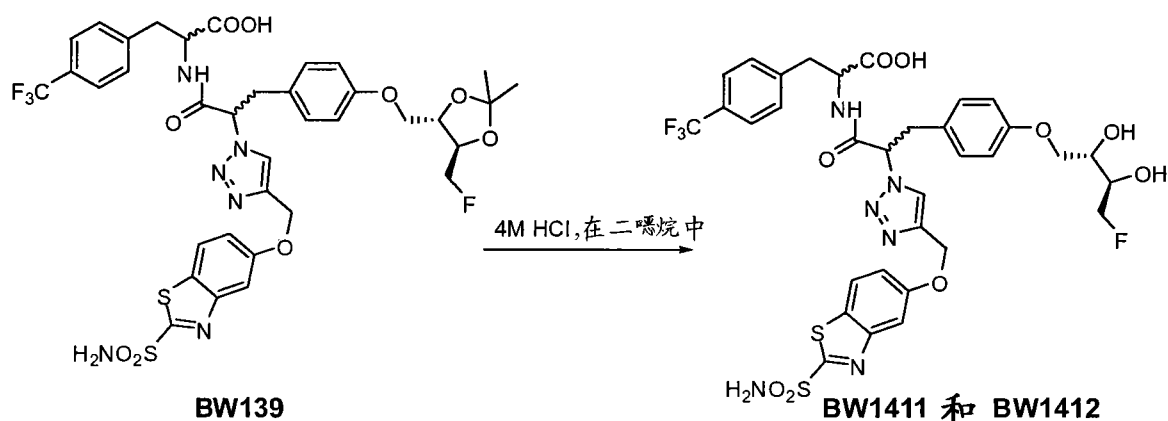
按照链接反应的一般实验程序(E)。反应在0.07g规模上进行。

50%-80% EtOAc(在己烷中)用作提纯的洗脱剂。分离出0.009 g(9%)的固体形式的110。MS: [M+H]: 865。

2-(3-(4-(((4S,5R)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸(BW1391A和BW1391B)的制备:

按照水解的一般实验程序(K)。反应在0.009g规模上进行。HPLC用作提纯方法。分离出0.004 g(43%)的BW139(A和B), 为无色固体。MS: [M+H]: 839。

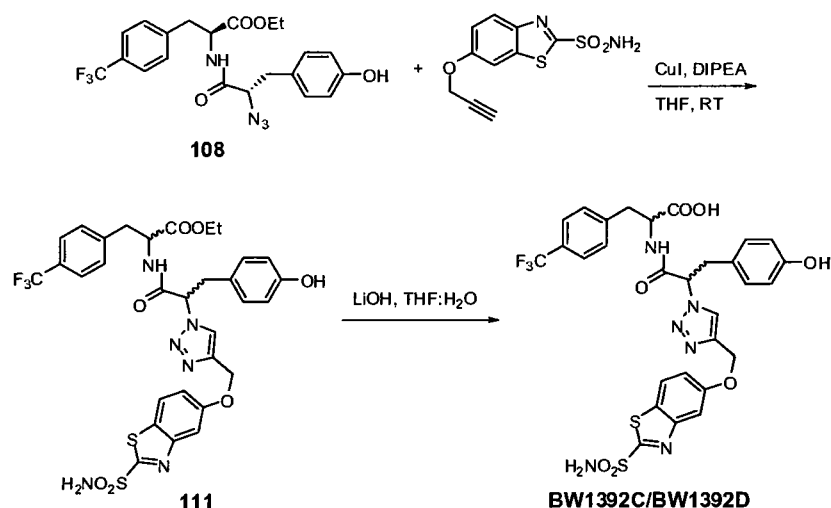
BW1411和BW1412的制备:



2-(3-(4-((2S,3R)-4-氟-2,3-二羟基丁氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸(BW-141-1和BW-141-2)的制备:

按照去保护的一般实验程序(B)。反应在0.004g规模上进行。HPLC用作提纯方法。分离出0.002 g(43%)的BW1411和BW1412, 为无色固体。MS: [M+H]: 797。

BW1392C和BW1392D的制备:



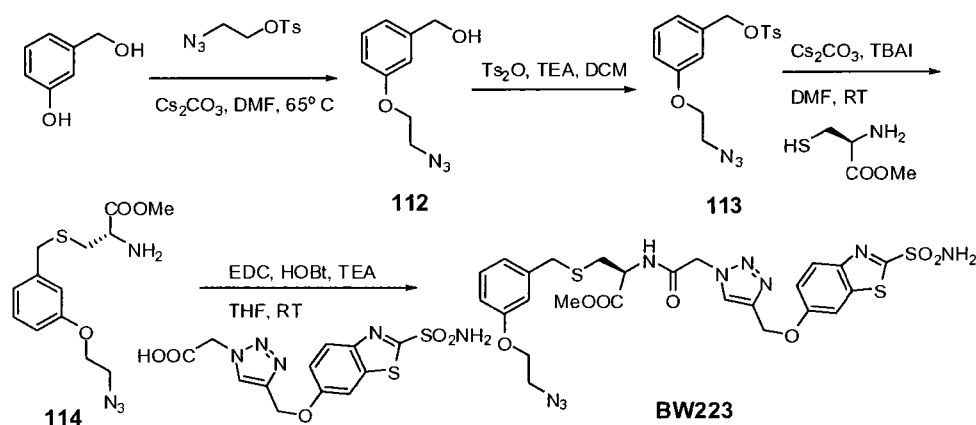
2-(3-(4-羟苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(111)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(E)。反应在0.07g规模上进行。50%-80% EtOAc(在己烷中)用作提纯的洗脱剂。分离出0.01 g(8%)的111, 为无色固体。MS: [M+H]: 719。

2-(3-(4-羟苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-5-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸(BW1392C和BW1392D)的制备:

按照水解的一般实验程序(K)。反应在10mg规模上进行。HPLC用作提纯方法。分离出4 mg(40%)的BW1392C和BW1392D, 为无色固体。MS: [M+H]: 691。

BW223的制备:



(3-(2-叠氮基乙氧基)苄基)甲醇(112)的制备:

按照酚烷基化的一般实验程序(A)。反应在1.2g规模上进行。0%-50% EtOAc(在己烷中)用作提纯的洗脱剂。分离出0.61g(63%)的112, 为无色油。MS: [M+Na]: 216。

4-甲基苯磺酸(3-(2-叠氮基乙氧基)苄酯(113)的制备:

按照甲苯磺酰化的一般实验程序(D)。反应在0.59g规模上进行。分离出1.0 g(99%)的113, 为固体。MS: [M+Na]: 370。

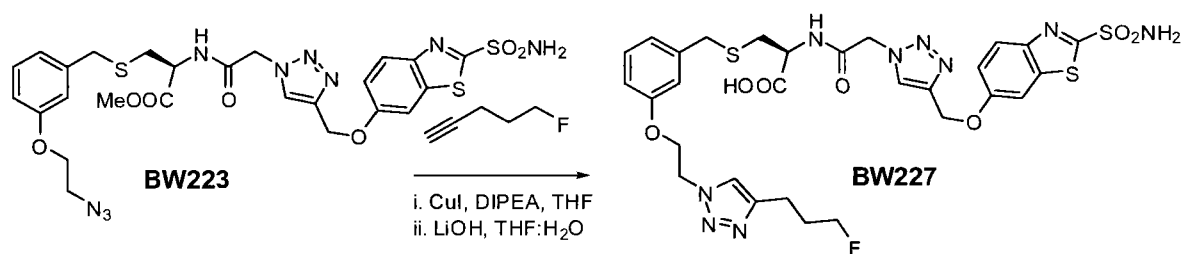
(S)-2-氨基-3-(3-(2-叠氮基乙氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(114)的制备:

在含有DMF(10 mL)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的圆底烧瓶中加入甲苯磺酸酯(1.0 g, 3.1 mmol)。反应被冷却到0℃。在这一预冷却了的溶液中添加硫醇(0.53 g, 3.1 mmol), Cs₂CO₃(1.1 g, 3.4 mmol), 碘化四丁铵(1.1 g, 3.1 mmol), 然后在0℃下搅拌。在1小时后, 反应在室温下搅拌4小时。反应然后被倾倒入水(25 vol)中, 并萃取到EtOAc(3 × 20 vol)中。合并的有机萃取物用盐水(25 vol)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)和真空浓缩, 获得0.34 g(36%)的114。MS: [M+H]: 311。

(S)-3-(3-(2-叠氮基乙氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(BW223)的制备:

按照偶联的一般实验程序(C)。反应在0.1g规模上进行。100% EtOAc用作提纯的洗脱剂。分离出0.068 g(32%)的BW223, 为固体。MS: [M+H]: 662。

BW227的制备:

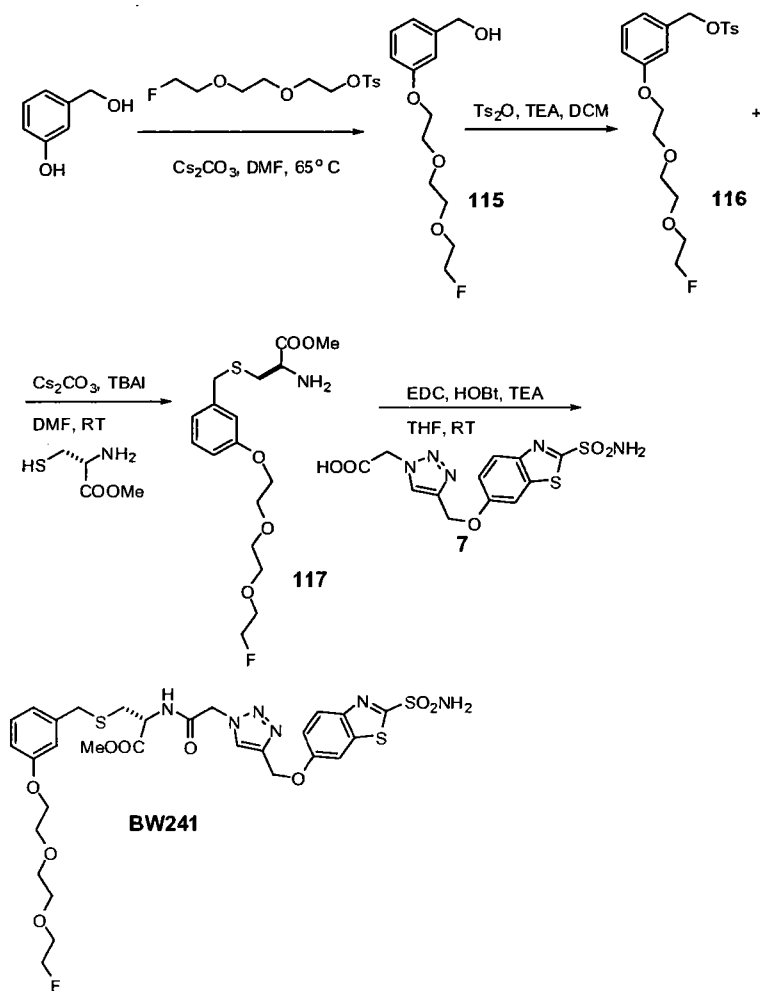


(S)-3-(3-(2-(4-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(BW227)的制备:

在链接反应的一般实验程序(E)之后进行水解(K)。反应在0.044g规

模上进行。HPLC用作提纯方法。分离出0.005 g(10%)的BW227, 为无色固体。MS: $[M+H]^+$: 734。

BW241 的制备:



(3-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)甲醇(115)的制备:

按照酚烷基化的一般实验程序(A)。反应在3.2g规模上进行。分离出4.1g(62%)的115, 为粗油。MS: $[M+H]^+$: 281。

4-甲基苯磺酸3-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄酯(116)的制备:

按照甲苯磺酰化的一般实验程序(D)。反应在3.3g规模上进行。0%-50% EtOAc(在己烷中)用作提纯的洗脱剂。分离出3.3g(63%)的116, 为无色油。MS: $[M+Na]^+$: 435。

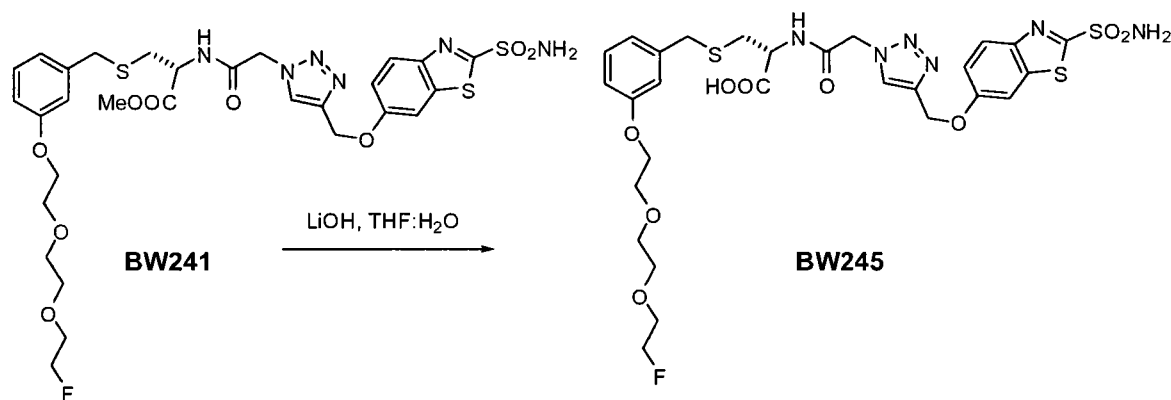
(S)-2-氨基-3-(3-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄基硫基)丙酸甲酯(117)的制备:

在含有DMF(10 mL)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的圆底烧瓶中加入甲苯磺酸酯(0.94 g, 2.2 mmol)。反应被冷却到0℃。在这一预冷却了的溶液中添加硫醇(0.39 g, 2.2 mmol), Cs₂CO₃(0.79 g, 2.4 mmol), 碘化四丁铵(0.81 g, 2.2 mmol), 然后在0℃下搅拌。在1小时后, 反应在室温下搅拌4小时。反应然后被倾倒入水(25 vol)中, 并萃取到EtOAc(3 × 20 vol)中。合并的有机萃取物用盐水(25 vol)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)和真空浓缩。通过使用0%-50% EtOAc(在DCM中)由硅胶柱提纯, 获得0.34 g(46%)的无色油形式的117。MS: [M+H]: 376。

(S)-3-(3-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(BW241)的制备:

按照偶联的一般实验程序(C)。反应在0.35g规模上进行。0%-100% EtOAc(在DCM中)用作提纯的洗脱剂。分离出0.1 g(15%)的BW241, 为固体。MS: [M+H]: 749。

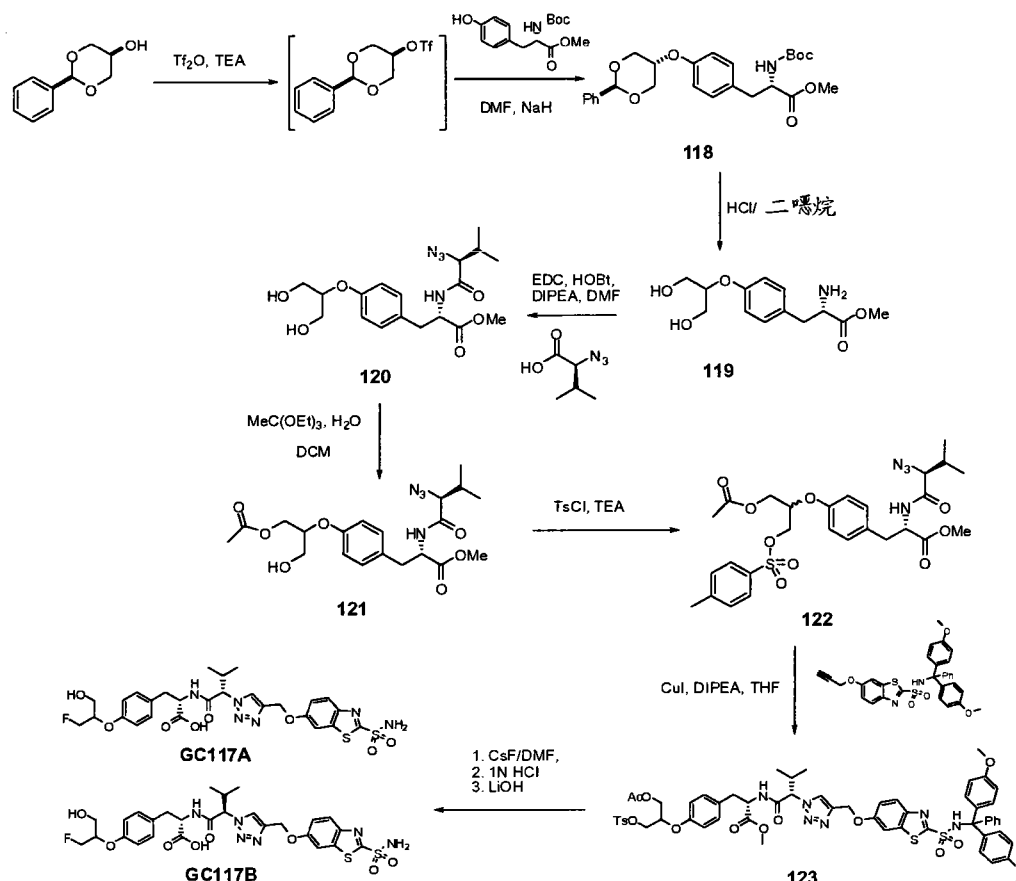
BW245的制备:



(S)-3-(3-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(BW245)的制备:

按照水解的一般实验程序(K)。反应在10mg规模上进行。制备HPLC用作提纯方法。分离出0.005 g(50%)的固体形式的BW245。MS: [M+H]: 713。

GC117a和GC117b的制备:



(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-((2S,5R)-2-苯基-1,3-二噁烷-5-基氧基)苯基)丙酸甲酯(118)的制备:

在含有DCM(150 mL)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的200 mL圆底烧瓶中加入反-2-苯基-1,3-二噁烷-5-醇(8.0 g, 44 mmol)。向该溶液中添加TEA(13.5 g, 133 mmol), 然后反应在冰浴温度下搅拌30分钟。将三氟甲烷磺酸酐(15 mL, 89 mmol)经过30分钟滴加进去。在反应完成(30分钟)之后进行真空浓缩。残留物通过使用己烷:EtOAc(5:1)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得三氟甲烷磺酸反-2-苯基-1,3-二噁烷-5-基酯(5.7 g, 41%), 为黄色固体。将(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-羟苯基)丙酸甲酯(6.4 g, 22 mmol)和氢化钠(95%, 悬浮在矿物油中)(0.51 g, 20 mmol)溶于DMF(45 mL)中。在室温下搅拌5分钟后, 将以上三氟甲烷磺酸反-2-苯基-1,3-二噁烷-5-基酯(5.2 g, 17 mmol)添加到该反应在DMF(45 mL)中的溶液之中。反应在室温下搅拌15小时。反应产物真空浓缩。残留物用EtOAc(150 mL)稀释和用盐水(50 mL)洗涤。有机层再次浓缩和在硅胶上提纯。产物用50% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出黄色固体形式的118(1.9 g,

25%)。

$C_{25}H_{31}NO_7+Na^+$ 的LRMS, 计算值: 480.2, 实测值: 480.2(M+Na⁺)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.04, (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.50-4.44 (m, 4H), 3.81 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

(S)-2-氨基-3-(4-(1,3-二羟基丙烷-2-基氧基)苯基)丙酸甲酯(119)的制备:

通过一般的实验程序(B)制备119, 并作为无色固体被分离出来(40mg规模, 产率85%)。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.20 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.70-3.55 (m, 7H), 3.15-2.97 (m, 2H); $C_{13}H_{19}NO_5+H^+$ 的 LRMS, 计算值: 269.1, 实测值: 269.2 (M+H⁺)

(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(1,3-二羟基丙-2-基氧基)苯基)丙酸甲酯(120)的制备:

通过一般的实验程序(C)制备120, 并作为无色固体被分离出来(320mg规模, 产率65%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.70 (b, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H);

$C_{18}H_{26}N_4O_6+H^+$ 的LRMS, 计算值: 395.4, 实测值: 395.6(M+H⁺)。

(S)-3-(4-(1-乙酰氧基-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)丙酸甲酯(121)的制备:

在含有二氯甲烷(5 mL)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的25 mL圆底烧瓶中加入(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)-3-(4-(1,3-二羟基丙-2-基氧基)苯基)丙酸甲酯(320 mg, 0.811 mmol)。向该溶液中添加三乙氧基原乙酸酯(197 mg, 1.22 mmol)。反应在室温下搅拌20分钟。

向反应中添加水(21.9 mg, 1.22 mmol)。反应在室温下搅拌15小时。

产物用30% EtOAc:己烷混合物以梯度洗脱方式在Combiflash提纯系统上进行洗脱。分离出无色固体形式的121(230 mg, 65.0 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.70 (b, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.8, 3H), 0.79 (d, J = 7.2 Hz, 3Hz).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7 + \text{H}^+$ 的LRMS, 计算值: 437.2, 实测值: 437.3($\text{M} + \text{H}^+$).

(2S)-3-(4-(1-乙酰氧基-3-(甲苯磺酰氧基)丙-2-基氧基)苯基)-2-((S)-2-叠氮基-3-甲基丁酰胺基)丙酸甲酯(122)的制备:

通过一般的实验程序(D)制备122, 并作为无色固体被分离出来(230mg规模, 产率77%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.70 (br s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.90-3.79(m, 4H), 3.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 7.2 Hz, 3Hz)

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_9\text{S} + \text{H}^+$ 的LRMS, 计算值: 591.2, 实测值: 395.6($\text{M} + \text{H}^+$).

(2S)-3-(4-(1-乙酰氧基-3-(甲苯磺酰氧基)丙-2-基氧基)苯基)-2-((S)-2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁酰胺基)丙酸甲酯(123)的制备:

通过一般的实验程序(E)制备化合物123, 并作为无色固体被分离出来(225mg规模, 产率77%)。

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 8.21 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80-7.70, (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 4H), 7.30-7.12 (m, 8H), 6.95 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 6.60 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 5.30 (s, 2H), 5.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 2H), 4.35-4.15 (m, 4H), 3.84 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (6 H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

$C_{58}H_{60}N_6O_{14}S_3+H^+$ 的LRMS, 计算值: 1161.3, 实测值: 1161.3($M+H^+$)。

(2S)-3-(4-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)-2-((S)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸(GC2117a)的制备:

通过一般的实验程序(J)制备GC2117a, 并作为无色固体被分离出来(10mg规模, 产率23%)。

1H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ : 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.8$, 1H), 7.27-7.10 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.61-4.30 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$C_{27}H_{31}FN_6O_8S_2+H^+$ 的LRMS, 计算值: 651.2, 实测值: 651.2($M+H^+$)

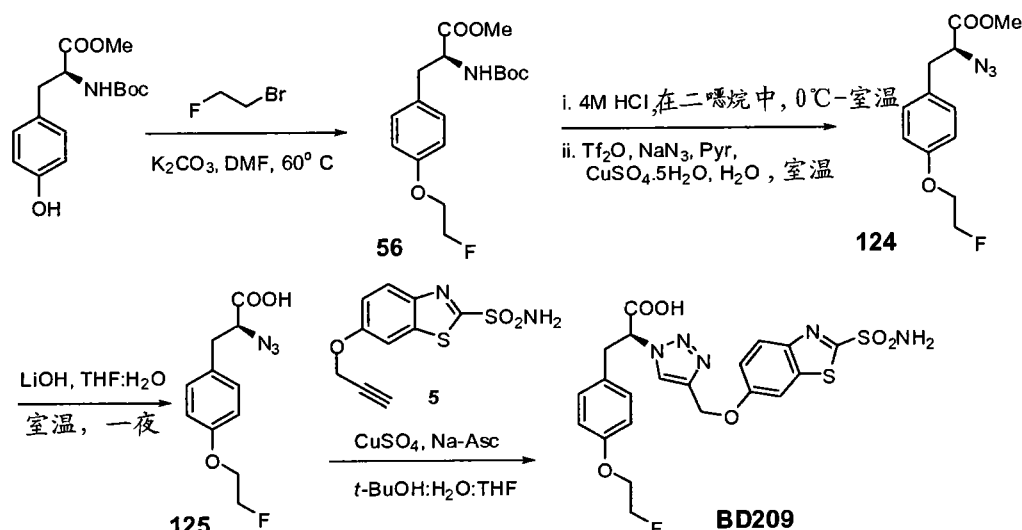
(2S)-3-(4-(1-氟-3-羟基丙-2-基氧基)苯基)-2-((R)-3-甲基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)丙酸(GC2117B)的制备:

通过一般的实验程序(J)制备GC2117b, 并作为无色固体被分离出来(10mg规模, 产率23%)。

1H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ : 8.12 (s, 1H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.27, (s, 2H), 7.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.61-4.40 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 0.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$C_{27}H_{31}FN_6O_8S_2+H^+$ 的LRMS, 计算值: 651.2, 实测值: 651.2($M+H^+$)。

BD209的制备:



(S)-2-叠氮基-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)丙酸甲酯(124)的制备:

在0℃下向含有56(5.3 g, 15.5 mmol)的500 mL圆底烧瓶中添加在二噁烷中所形成的4M HCl(310 mL)。温度提高至室温，然后搅拌2.5小时。在反应完成之后，在真空中除去二噁烷，得到无色盐(4.29 g, 100%)并用于下一步。在其中添加NaN₃(1.51 g, 23.25 mmol)在吡啶(23 mL)中所形成的0℃淤浆，Tf₂O(3.91 mL, 23.25 mmol)，反应升至室温然后搅拌1小时。在其中添加水(11 mL)，CuSO₄·5H₂O(0.579 g, 2.325 mmol)，然后在室温下搅拌12小时。反应用饱和NaHCO₃(50 mL)小心地淬灭，在EtOAc(100 mL)中调和，用10% CuSO₄·5H₂O(2 × 30 mL)、盐水(30 mL)洗涤，在MgSO₄上干燥和真空浓缩。残留物通过使用EtOAc:己烷(1:1)作为洗脱剂在硅胶上提纯，获得124(4.13 g, 100%)，为无色油。LC/MS: 对于C₁₂H₁₄FN₃O₃预测值: 267.1; 实测值: 290.1(M+Na)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.80 -4.82 (m, 1H), 4.68 – 4.70 (m, 1H), 4.23 – 4.25 (m, 1H), 4.16 – 4.18 (m, 1H), 4.01 – 4.05 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.1 – 3.15 (m, 1H), 2.94 – 2.99 (m, 1H).

(S)-2-叠氮基-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)丙酸(125)的制备:

按照水解的一般实验程序(K)。反应在4.13g规模上进行。在反应完成之后，除去THF，然后水层用6M HCl酸化至pH = 3。反应然后被倾倒在盐水(50 mL)中，并萃取到CHCl₃(3 × 30 mL)中。合并的有机萃取物用水(50 mL)，盐水(50 mL)洗涤，在MgSO₄上干燥和真空浓缩，获得125(3.92

g, 100%), 为无色油。

LC/MS: 对于 $C_{11}H_{12}FN_3O_3$ 的预测值: 253.09; 实测值: 276.1(M+Na)。

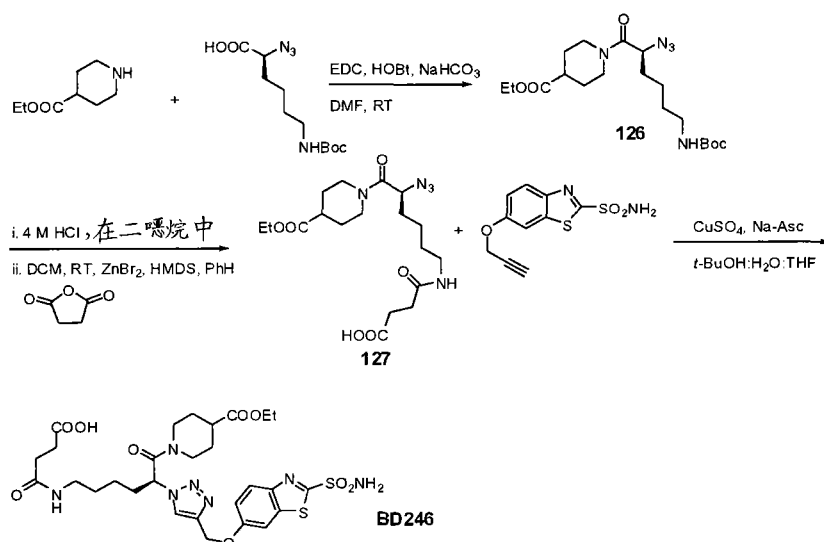
(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸(BD209)的制备:

按照链接反应的一般实验程序(N)。在0.7 g(炔烃)规模上进行, 使用 MeOH:CH₂Cl₂(1:4)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得BD209(0.55 g, 42%), 为黄色结晶固体。

LC/MS: 对于 $C_{21}H_{20}FN_5O_6S_2$ 的预测值: 521.08; 实测值: 522.1(M+H)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.34 (s, 1H), 8.27 (br, s, 2H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.72 - 4.76 (m, 1H), 4.61 - 4.63 (m, 1H), 4.37 - 4.38 (m, 1H), 4.02 - 4.11 (m, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 2H), 3.15 - 3.17 (m, 2H)。

BD246 的制备:



(S)-1-(2-叠氮基-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基)哌啶-4-羧酸乙酯(126)的制备:

按照偶联反应的一般实验程序(C)。在1.1g规模上进行。残留物通过使用 EtOAc:己烷(1:1)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得126(1.13 g, 76%), 为无色油。

LC/MS: 对于 $C_{19}H_{33}N_5O_5$ 的预测值: 411.25; 实测值: 434.2(M+Na)。

(S)-4-(5-叠氮基-6-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-6-氧代己基氨基)-4-氧代丁酸(127)的制备:

在0℃下向含有126(1.1 g, 2.68 mmol)的100 mL圆底烧瓶中添加在二噁烷中所形成的4M HCl(54 mL)。温度提高至室温, 然后搅拌2.5小时。在反应完成之后, 在真空中除去二噁烷, 得到无色盐(0.928 g, 100%)并用于下一步。在含有二氢呋喃-2,5-二酮(6 mg, 0.06 mmol)、催化量的DMAP的50 mL圆底烧瓶中添加胺(20 mg, 0.0576 mmol), 然后在室温下搅拌5小时。在反应完成之后, 添加硅石, 浓缩, 和使用MeOH:CHCl₃(1:9)作为洗脱剂通过快速柱色谱法提纯, 获得无色固体形式的127(16 mg, 73%)。

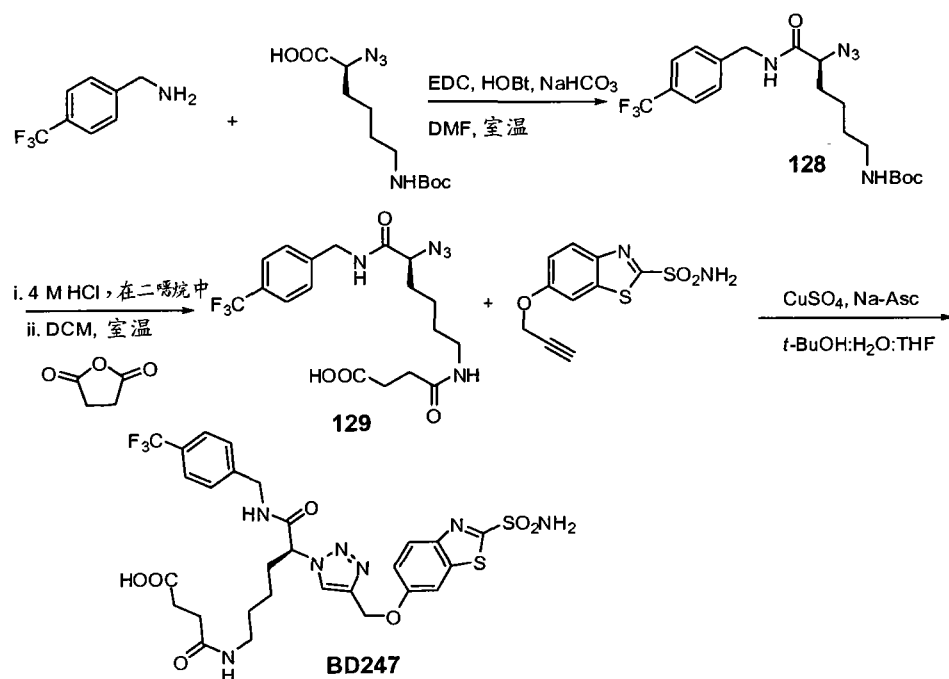
LC/MS: 对于 C₁₈H₂₉N₅O₆ 的预测值: 411.21; 实测值: 412.2(M+H⁺)。

(S)-4-(6-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-6-氧代-5-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己基氨基)-4-氧代丁酸(BD246)的制备:

在含有t-BuOH:THF:H₂O(1:1:1, 1 mL)的装有磁力搅拌棒的10 mL圆底烧瓶中加入叠氮化物(16 mg, 0.0389 mmol)和炔烃(20 mg, 0.0389 mmol)。在该溶液中添加CuSO₄(2 mg, 0.0097 mmol), 抗坏血酸钠(1.5 mg, 0.0078 mmol), 然后搅拌12小时。添加硅石, 浓缩至干燥, 通过使用MeOH:CH₂Cl₂(1:4)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得BD246(8.1 mg, 31%), 为浅黄色固体。

LC/MS: 对于C₂₈H₃₇N₇O₉S₂预测值: 679.21; 实测值: 680.3(M+H⁺)。

BD247的制备:



(S)-5-叠氮基-6-氧代-6-(4-(三氟甲基)苄基氨基)己基氨基甲酸叔丁酯(128)的制备:

在室温下,在含有已溶于DMF(100 mL)中的酸(3.1g, 11.55 mmol)的200 mL圆底烧瓶中添加HOBt(4.25 g, 31.5 mmol)和EDC(6.0 g, 31.5 mmol)进行处理。在搅拌1小时后,将胺(1.5 mL, 10.5 mmol)在DMF(2 mL)和NaHCO₃(4.4 g, 52.5 mmol)中所形成的溶液添加到反应混合物中并搅拌12小时。反应然后被倾倒入水(300 mL)中,并用EtOAc萃取(3 × 100 mL)。合并的有机萃取物用水(100 mL)、盐水(100 mL)洗涤,在MgSO₄上干燥和真空浓缩。残留物通过使用EtOAc:己烷(1:2)作为洗脱剂在硅胶上提纯,获得128(3.9 g, 87%),为无色固体。

LC/MS: 对于 C₁₉H₂₆F₃N₅O₃ 预测值: 429.2; 实测值: 452.4(M+Na⁺)。

(S)-4-(5-叠氮基-6-氧代-6-(4-(三氟甲基)苄基氨基)己基氨基)-4-氧代丁酸(129)的制备:

在0℃下向含有128(3.9 g, 9.09 mmol)的500 mL圆底烧瓶中添加在二噁烷中所形成的4M HCl(182 mL)。温度提高至室温,然后搅拌2.5小时。在反应完成之后,在真空中除去二噁烷,得到无色盐(3.3 g, 100%)并用于下一步。在含有二氢呋喃-2,5-二酮(5.4 mg, 0.0546 mmol)、催化量的DMAP的50 mL圆底烧瓶中添加胺(19 mg, 0.052 mmol),然后在室温下搅拌5小时。在反应完成之后,添加硅石,浓缩,和使用MeOH/CHCl₃(10%)

作为洗脱剂通过快速柱色谱法提纯, 获得无色固体形式的129(6.6 mg, 31%)。

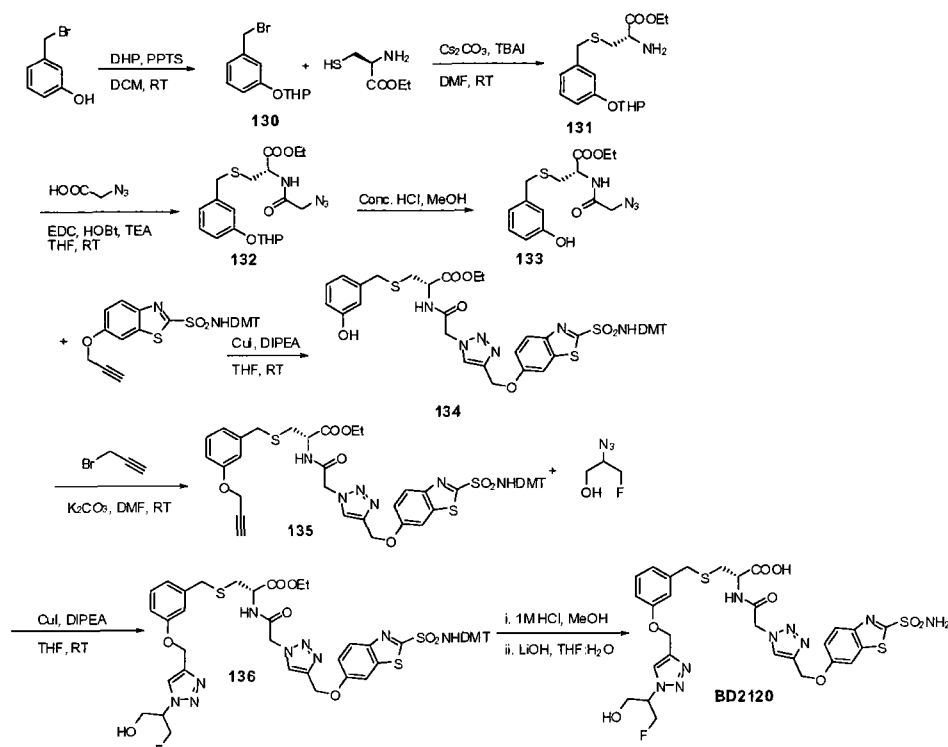
LC/MS: 对于 $C_{18}H_{22}F_3N_5O_4$ 的预测值: 429.16; 实测值: 430.2(M+H)。

(S)-4-氧代-4-(6-氧代-5-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(4-(三氟甲基)苄基氨基)己基氨基)丁酸(BD-2-47)的制备:

在含有t-BuOH:THF:H₂O(1:1:1, 1 mL)的装有磁力搅拌棒的10 mL圆底烧瓶中加入129(6.6 mg, 0.0154 mmol)和炔烃(8 mg, 0.0154 mmol)。在该溶液中添加CuSO₄(1 mg, 0.0039 mmol), 抗坏血酸钠(0.6 mg, 0.0031 mmol), 然后搅拌12小时。添加硅石, 浓缩至干燥, 通过使用MeOH:CH₂Cl₂(1:4)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得BD-2-47(9.3 mg, 93%), 为浅黄色固体。

LC/MS: 对于 $C_{28}H_{30}F_3N_7O_7S_2$ 的预测值: 697.16; 实测值: 698.3(M+H)。

BD2120 的制备:



2-(3-(溴甲基)苯氧基)四氢-2H-吡喃(130)的制备:

在含有DCM(133 mL)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的

250 mL圆底烧瓶中加入溴化物(5 g, 26.7 mmol)。在该溶液中添加DHP(4.83 mL, 53.4 mmol)和PPTS(1.0 g, 4.0 mmol), 反应在室温下搅拌12小时。反应混合物在硅石上浓缩, 残留物通过使用EtOAc:己烷(1:9)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得130(5.7 g, 79%), 为无色油。

(2S)-2-氨基-3-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苄基硫基)丙酸乙酯(131)的制备:

在含有DMF(200 mL)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的500 mL圆底烧瓶中加入130(5.7 g, 21.0 mmol)。在该溶液中加入 Cs_2CO_3 (6.8 g, 21.0 mmol)和TBAI(7.75 g, 21.0 mmol), 反应在室温下搅拌2小时。反应然后被冷却到0℃, 添加硫醇, 反应在室温下搅拌12小时。反应然后被倾倒入水(500 mL)中, 并萃取到EtOAc(3×150 mL)中。合并的有机萃取物用水(150 mL)、盐水(150 mL)洗涤, 在 MgSO_4 上干燥和真空浓缩。残留物通过使用EtOAc:己烷(9:1)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得131(5.9 g, 83%), 为无色油。

LC/MS: 对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ 的预测值: 339.15; 实测值: 340.4(M+H)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 – 7.01 (m, 1H), 6.91 – 6.94 (m, 2H), 5.40 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$, 14 Hz, 2H), 3.85 – 3.92 (m, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.56 – 3.66 (m, 2H), 2.84 – 2.88 (m, 1H), 2.71 (2dd, $J = 1.6$, 7.6 Hz, 1H), 1.93 – 2.01 (m, 1H), 1.81 – 1.84 (m, 2H), 1.54 – 1.72 (m, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

(2S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苄基硫基)丙酸乙酯(132)的制备:

在室温下在含有已溶于THF(174 mL)中的131(5.9 g, 17.38 mmol)和叠氮基酸(2.13 g, 20.8 mmol)的500 mL圆底烧瓶添加EDC(5.33 g, 27.81 mmol), HOBt(3.75 g, 27.81 mmol)和TEA(12.2 mL, 86.9 mmol)进行处理, 然后搅拌12小时。反应混合物在硅石上浓缩, 残留物通过使用EtOAc:己烷(1:1)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得132(6.5 g, 89%), 为无色油。

LC/MS: 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 的预测值: 422.16; 实测值: 445.2(M+Na)。

(S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(3-羟基苄基硫基)丙酸乙酯(133)的制备:

在室温下向含有已溶于MeOH(150 mL)中的132(6.5 g, 15.4 mmol)

的250 mL圆底烧瓶中添加浓HCl(1 mL), 然后搅拌2.5小时。反应混合物在硅石上浓缩, 残留物通过使用EtOAc:己烷(1:1)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得133(4.8 g, 92%), 为无色油。

LC/MS: 对于C₁₄H₁₈N₄O₄S的预测值: 338.1; 实测值: 361.1(M+Na)。

(S)-2-(2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-(3-羟基苄基硫基)丙酸乙酯(134)的制备:

在含有THF(5 mL)的装有磁力搅拌棒的25 mL圆底烧瓶中加入炔烃(149 mg, 0.44 mmol)和叠氮化物(251 mg, 0.44 mmol)。在该溶液中添加CuI(8 mg, 0.044 mmol)和DIPEA(0.084 mL, 0.484 mmol), 然后搅拌12小时。添加硅石, 浓缩至干燥, 通过使用EtOAc:己烷(1:1)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得134(379 mg, 95%), 为浅黄色固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 – 7.84 (m, 2H), 7.05 – 7.35 (m, 12H), 6.68 – 6.77 (m, 3H), 6.52 – 6.55 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 5.07 (br, s, 2H), 4.66 – 4.69 (m, 1H), 4.06 – 4.12 (m, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.16 – 1.25 (m, 3H)。

(S)-2-(2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-(3-(丙-2-炔基氧基)苄基硫基)丙酸乙酯(135)的制备:

在含有DMF(0.5 mL)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩气导入管的10 mL圆底烧瓶中加入134(49 mg, 0.054 mmol)。在该溶液中添加K₂CO₃(22 mg, 0.162 mmol)和3-溴丙-1-炔(0.01 mL, 0.0702 mmol), 反应在60℃下搅拌12小时。反应然后被倾倒入水(50 mL)中, 并萃取到EtOAc(3 × 20 mL)中。合并的有机萃取物用水(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤, 在MgSO₄上干燥和真空浓缩, 无需进一步提纯就用于下一步。

(2S)-2-(2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-(3-((1-(1-氟-3-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苄基硫基)丙酸乙酯(136)的制备:

在含有THF(1 mL)的装有磁力搅拌棒的10 mL圆底烧瓶中加入135(46 mg, 0.0486 mmol)和叠氮化物(6 mg, 0.0486 mmol)。在该溶液中

添加CuI(1 mg, 0.00486 mmol)和DIPEA(0.09 mL, 0.0535 mmol), 然后搅拌12小时。添加硅石, 浓缩至干燥, 通过使用EtOAc:己烷(1:2)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得136(没有测定产率), 为浅黄色固体。

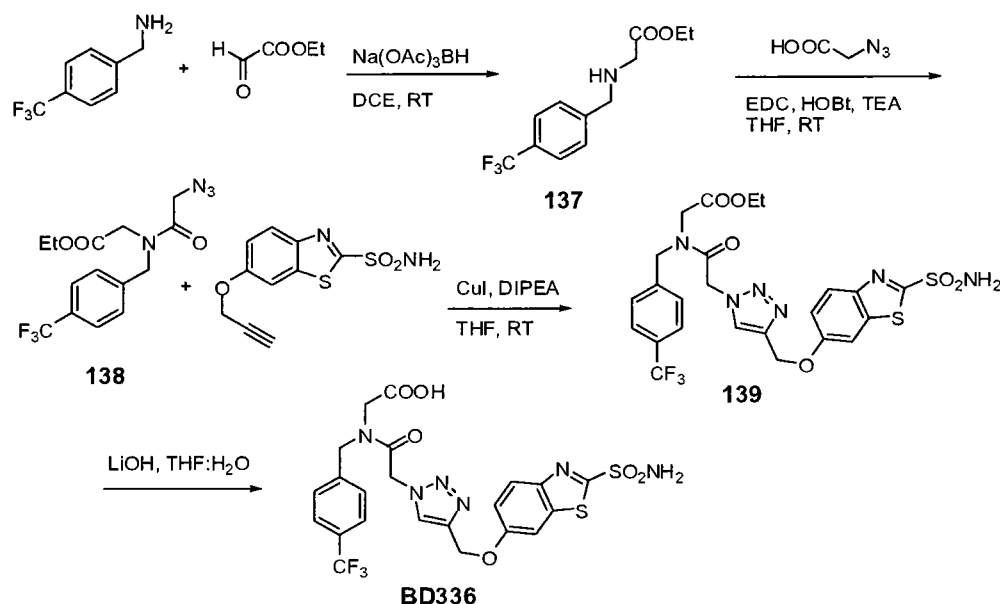
LC/MS: 对于 $C_{51}H_{52}FN_9O_{10}S_3$ 的预测值: 1065.3; 实测值: 764.1(M-DMT)。

(2S)-3-(3-((1-(1-氟-3-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(BD2120)的制备:

在室温下向含有已溶于MeOH(2 mL)中的136(51 mg, 0.0486 mmol)的10 mL圆底烧瓶中添加1M HCl(1 mL), 然后搅拌2小时。在反应完成之后, 除去MeOH, 将残留物溶于THF:H₂O(1:1, 0.5 mL)中。在其中添加LiOH(3 mg, 0.0309 mmol), 然后反应在室温下搅拌2小时, 样品用水(5 mL)稀释, 然后通过使用CH₃CN:H₂O(1:2)作为洗脱剂由HPLC提纯, 获得BD-2-120(5.9 mg, 27%), 为无色固体。

LC/MS: 对于 $C_{28}H_{30}FN_9O_8S_3$ 的预测值: 735.1; 实测值: 736.0(M+H)。

BD336 的制备:



2-(4-(三氟甲基)苄基氨基)乙酸乙酯(137)的制备:

在室温下向含有已溶于DCE(60 mL)的胺(3 g, 17.1 mmol)的200mL圆底烧瓶中添加醛(1.83 g, 18.0 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(5.07 g,

23.94 mmol), 然后搅拌2小时。在反应完成之后, 反应被倾倒在饱和 NaHCO_3 (200 mL) 中, 然后用DCM(3×50 mL)萃取。合并的有机用盐水(50 mL)洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 在硅石上浓缩, 然后通过使用EtOAc:己烷(1:2)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得137(3.91 g, 88%), 为黄色油。LC/MS: 对于 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ 的预测值: 261.10; 实测值: 262.1(M+H)。

2-(2-叠氮基-N-(4-(三氟甲基)苄基)乙酰胺基)乙酸乙酯(138)的制备:

在室温下在含有已溶于THF(8 mL)中的137(0.307 g, 1.18 mmol)和叠氮基酸(0.89 g, 1.77 mmol)的25 mL圆底烧瓶中添加EDC(0.362 g, 1.89 mmol), HOBt(0.255g, 1.89 mmol)和TEA(0.83 mL, 5.9 mmol)进行处理, 然后搅拌12小时。反应混合物在硅石上浓缩, 残留物通过使用EtOAc:己烷(2:1)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得138(0.259 g, 64%), 为黄色油。

LC/MS: 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的预测值: 344.11; 实测值: 367.1(M+Na)。

2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)乙酰胺基)乙酸乙酯(139)的制备:

在含有THF(4 mL)的装有磁力搅拌棒的10 mL圆底烧瓶中加入138(0.259 mg, 0.75 mmol)和炔烃(0.201 mg, 0.75 mmol)。在该溶液中添加CuI(0.014 g, 0.075 mmol)和DIPEA(0.2 mL, 1.125 mmol), 然后搅拌4小时。在硅石上浓缩至干燥, 通过使用EtOAc:己烷(1:1)作为洗脱剂在硅胶上提纯, 获得139(0.177 g, 38%), 为浅黄色固体。

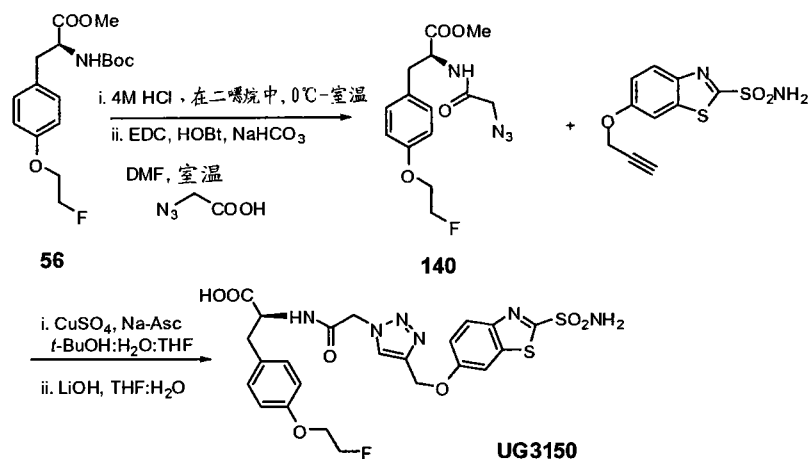
LC/MS: 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ 的预测值: 612.11; 实测值: 613.1(M+H)。

2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)乙酰胺基)乙酸(BD336)的制备:

在含有THF:H₂O(1:1, 10 mL)的装有磁力搅拌棒的20mL圆底烧瓶中加入139(176 mg, 0.29 mmol)。在该溶液中添加LiOH(61 mg, 1.45 mmol), 然后反应在室温下搅拌3小时。在反应完成之后, 除去THF, 然后水层用6M HCl酸化至pH = 3。反应然后被倾倒在盐水(50 mL)中, 并萃取到 CHCl_3 (3×20 mL)中。合并的有机萃取物用水(20 mL), 盐水(20 mL)洗涤, 在 MgSO_4 上干燥和真空浓缩, 获得BD336(没有测定产率), 为无色固体。

LC/MS: 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ 的预测值: 584.08; 实测值: 585.1(M+H)。

UG3150的制备:



(S)-2-(2-叠氮基乙酰胺基)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)丙酸甲酯(140)的
制备:

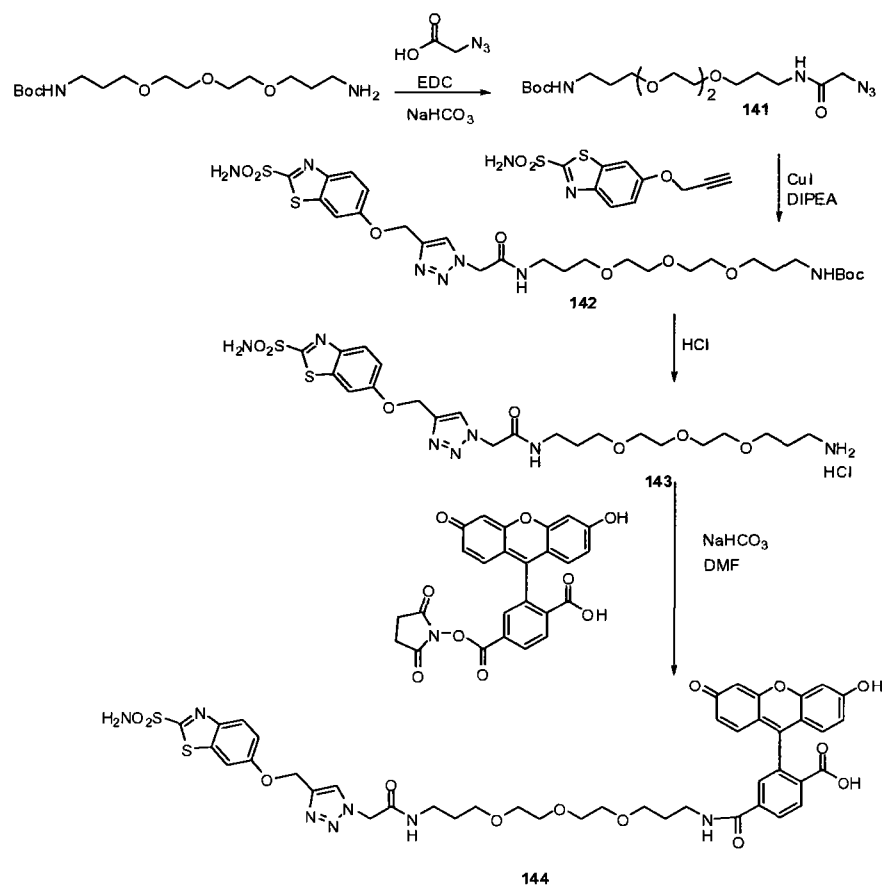
在0℃下向含有56(2.16 g, 6.33 mmol)的500 mL圆底烧瓶中添加在二噁烷中所形成的4M HCl(127 mL)。温度提高至室温，然后搅拌2.5小时。在反应完成之后，在真空中除去二噁烷，得到无色盐(1.75 g, 100%)并用于下一步。在室温下，在含有已溶于DMF(38 mL)中的叠氮基酸(1.91 g, 18.9 mmol)的100 mL圆底烧瓶中添加EDC(3.61 g, 18.92 mmol)和HOBt(2.55 g, 18.92 mmol)进行处理。在搅拌1小时后，将HCl盐(1.52 g, 5.49 mmol)和NaHCO₃(2.65 g, 31.54 mmol)添加到反应混合物中并搅拌12小时。反应然后被倾倒入水(150 mL)中，并用EtOAc萃取(3 × 50 mL)。合并的有机萃取物用水(50 mL)、盐水(50 mL)洗涤，在MgSO₄上干燥和真空浓缩。残留物通过使用EtOAc:己烷(1:1)作为洗脱剂在硅胶上提纯，获得140(1.55 g, 87%)，为无色油。LC/MS: 对于C₁₄H₁₇FN₄O₄的预测值: 324.12; 实测值: 325.2(M+H)。

(S)-3-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(UG3150)的制备:

在含有t-BuOH:THF:H₂O(1:1:1, 9 mL)的装有磁力搅拌棒的25 mL圆底烧瓶中加入140(0.39 g, 1.194 mmol)和炔烃(0.32 g, 1.194 mmol)。在该溶液中添加CuSO₄(0.015 g, 0.056 mmol), 抗坏血酸钠(0.024 g, 0.119 mmol), 然后搅拌12小时。反应混合物被浓缩至干燥并用于下一步。在其中添加LiOH(0.012 g, 0.279 mmol), 然后反应在室温下搅拌2小时, 样品用水(25 mL)稀释, 然后通过使用CH₃CN:H₂O(1:2)作为洗脱剂由HPLC提纯, 获得UG3150(0.09 g, 84%), 为无色固体。

LC/MS: 对于 $C_{23}H_{23}FN_6O_7S_2$ 的预测值: 578.11; 实测值: 579.1(M+H)。

荧光标记物:



1-叠氮基-2-氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷-16-基氨基甲酸叔丁酯(141)的制备:

在含有3-(2-(2-(3-氨基丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯(胺, 160 mg, 0.5 mmol)、2-叠氮基乙酸(56 mg, 0.55 mmol, 在50% DCM 溶液中)、 $NaHCO_3$ (168 mg, 2 mmol)和1 mL DMF的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氦气导入管的25 mL圆底烧瓶中加入EDC(115 mg, 0.6 mmol)。混合物在室温下搅拌3小时, 然后真空浓缩。粗产物由硅胶色层分离法(梯度5%-90% EtOAc(在己烷中))提纯, 获得化合物141, 为澄明油(130 mg, 65%)。MS(ESI)m/z 426(M+Na⁺)。

2-氧代-1-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷-16-基氨基甲酸叔丁酯(142)的制备:

在含有1-叠氮基-2-氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷-16-基氨基甲

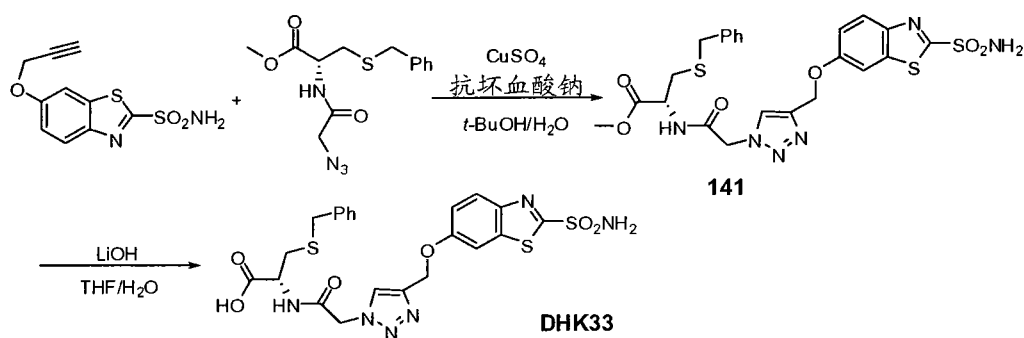
酸叔丁酯(130 mg, 0.36 mmol)、6-(丙-2-炔基氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺(炔烃, 107 mg, 0.4 mmol)、CuI(6.9 mg, 0.036 mmol)和THF(3 mL)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氦气导入管的25 mL圆底烧瓶中添加DIPEA(52 mg, 0.4 mmol)。混合物在室温下搅拌15小时, 然后浓缩。粗物质用硅胶色层分离法(梯度10%-90% EtOAc(在己烷中))提纯, 获得化合物142, 为澄明蜡(125 mg, 52%)。MS(ESI)m/z 694(M+Na⁺)。

2-(6-羟基-3-氧代-3H-咕吨-9-基)-4-(2-氧代-1-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷-16-基氨基甲酰基)苯甲酸(144)的制备:

在含有2-氧代-1-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷-16-基氨基甲酸叔丁酯(142, 125 mg, 0.18 mmol)的装有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氦气导入管的25 mL圆底烧瓶中添加在二噁烷中所形成的4 M HCl(2 mL)。混合物在室温下搅拌1小时, 然后真空浓缩和进一步在高真空下干燥, 获得盐酸盐143, 为澄明蜡(140 mg, 100%)。MS(ESI)m/z 572(M+H⁺)。

在该盐酸盐(30 mg, 0.049 mmol)在1 mL DMF中所形成的溶液中添加NaHCO₃(21 mg, 0.25 mmol), 然后混合物搅拌3分钟。在用铝箔覆盖的该溶液中添加4-((2,5-二氧化吡咯烷-1-基氧基)羰基)-2-(6-羟基-3-氧代-3H-咕吨-9-基)苯甲酸(荧光素, 25 mg, 0.054 mmol)。反应在室温下在黑暗中搅拌2小时, 然后浓缩, 然后用10 mL的MeOH和10 mL的水稀释。该溶液被加载在制备性RP-HPLC上, 然后用TFA(0.05%)缓冲的MeCN和水(梯度10%-80% MeCN)洗脱。含有所需产物144的级分被冻干, 获得黄色固体(20 mg, 40%)。MS(ESI)m/z 930(M+H⁺)。

DHK33的制备:



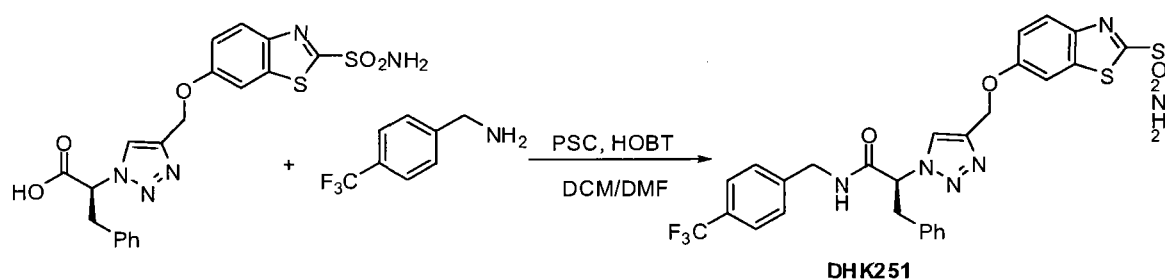
(R)-3-(苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸甲酯(141)的制备

乙炔(6.1 mg, 0.023 mmol, 1.05当量)用已溶于t-BuOH(0.5 mL)和H₂O(0.5 mL)中的叠氮化物(6.7 mg, 0.022 mmol, 1当量)和CuSO₄·5H₂O(在pH 7.4的磷酸盐缓冲液中0.04 M水溶液, 0.2当量), 抗坏血酸钠(在pH 7.4的磷酸盐缓冲液中0.1 M水溶液, 0.4当量)处理。混合物在室温下搅拌24小时。在反应完成之后, 混合物用1 mL的水和1 mL的乙醚稀释。固体产物被过滤, 用0.1% NH₄OH水溶液(1 mL)、水(1 mL)和乙醚(1 mL)洗涤, 然后在真空下干燥。产率: 0.011 g, 88%。

(R)-3-(苄基硫基)-2-(2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)丙酸(DHK33)的制备:

已溶于 THF/H₂O 混合物(1:1, 1 mL)中的化合物 141(5.0 mg, 0.0087 mmol, 1 当量)用 LiOH(0.4 mg, 0.010 mmol, 1.2 当量)处理, 然后在 Biotage Emrys Optimizer 微波反应器(250 W)中在 100℃ 下辐射 10 分钟。在将管的内容物冷却至室温之后, 除去溶剂, 粗产物由 HPLC 提纯。产量和产率: 3 mg, 63%。

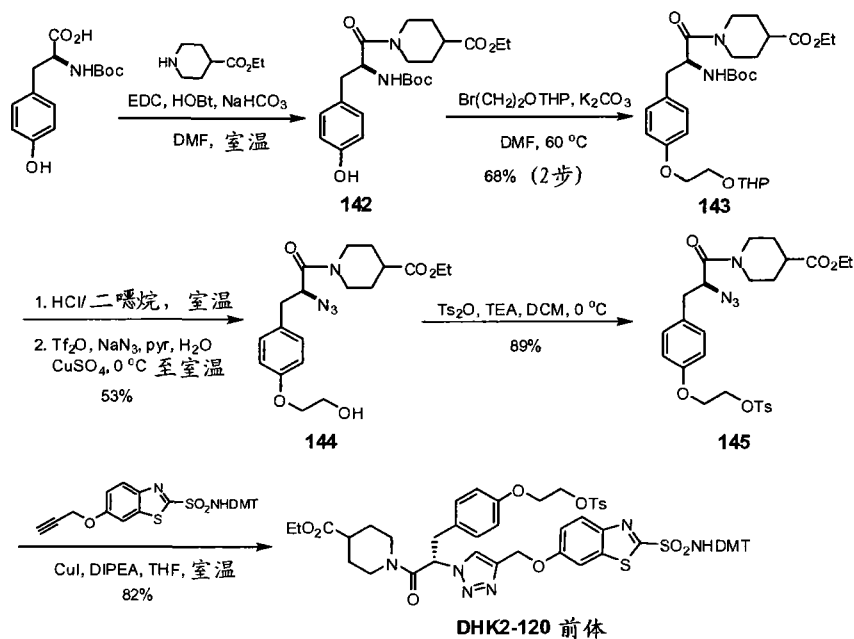
(S)-3-苯基-2-(4-((2-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)丙酰胺(DHK251)的制备:



在 5 mL 微波管中加入已溶于二氯甲烷(1 mL)和二甲基甲酰胺(0.1 mL)中的酸(14 mg, 0.030 mmol, 1 当量), PS-碳二亚胺(49 mg, 0.061 mmol, 2 当量), 1-羟基苯并三唑(4.0 mg, 0.030 mmol, 1 当量)和 4-三氟甲基苄基胺(0.004 mL, 0.027 mmol, 0.9 当量)。该悬浮液在 Biotage Emrys Optimizer 微波反应器(250 W)中在 100℃ 下辐射 10 分钟。在冷却到室温之后反应混合物经由 SPE 过滤盒(预填充 500 mg 硅石结合的碳酸盐并用 2 mL 的 CH₂Cl₂ 预调理)进行过滤, 然后用二氯甲烷(2 mL)洗涤。二氯甲

烷洗液被废弃。该过滤盒进一步用甲醇(3×2 mL)洗涤,洗脱剂通过在闪烁管中的重力过滤来收集。全部挥发性组分在真空离心蒸发器(Genevac HT-4)中的蒸发可得到所需产物(0.078 g, 42%)。

(DHK2120 前体)的制备:



1-((2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯基)丙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯(143)的制备:

向商购胺(10 g, 35.5 mmol)在 DMF(250 mL)中的搅拌淤浆中顺序地添加 EDC(13.6 g, 71.1 mmol)、HOBt(9.6 g, 71.1 mmol)、NaHCO₃(10 g, 118.5 mmol)和哌啶-4-羧酸乙酯(3.72 g, 23.7 mmol)。混合物在 23℃ 下搅拌一夜。反应混合物然后被倾倒入水中, 用 3 × EtOAc 萃取, 然后合并的有机萃取物用 1 × H₂O, 1 × 盐水洗涤, 然后在 MgSO₄ 上干燥。在真空中除去溶剂, 粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 在硅胶上由快速色层分离法提纯, 从而得到无色粘性油形式的酰胺 142。将酰胺 142(9.96 g, 23.7 mmol)溶于 DMF(80 mL)中和添加 K₂CO₃(6.6 g, 47.4 mmol), 随后添加 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(7.16 mL, 47.4 mmol)。混合物被加热至 60℃ 和保持搅拌一夜。反应混合物然后被倾倒入水中, 用 3 × EtOAc 萃取, 然后合并的有机萃取物用 1 × H₂O, 1 × 盐水洗涤, 然后在 MgSO₄ 上干燥。在真空中除去溶剂, 粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 在硅胶上由快

速色层分离法提纯，从而得到无色粘性油形式的酰胺 143(8.8 g, 68%)。

(S)-1-(2-叠氮基-3-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)丙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯(144)的制备:

在 23℃ 下向酰胺 143(8.8 g, 16 mmol)在二噁烷(20 mL)中的搅拌溶液中添加在二噁烷(320 mL)中所形成的 4 M HCl 溶液。混合物被搅拌 9 小时，真空浓缩，获得粗的，澄明的，粘性的浅黄色油。然后将 NaN₃(1.56 g, 24 mmol)在吡啶(25 mL)中的淤浆冷却到 0℃，滴加三氟甲烷磺酸酐(4 mL, 24 mmol)，然后让混合物升至 23℃ 并搅拌 3 小时。将该胺盐酸盐(6.4 g, 16 mmol)在 H₂O(11 mL)中的溶液添加进去，随后添加 CuSO₄ · 5H₂O(600 mg, 2.4 mmol)。合并的混合物在 23℃ 下搅拌一夜。然后添加 NaHCO₃ 饱和水溶液，有机层用 3 × EtOAc 萃取。合并的有机萃取物用 1 × 10% CuSO₄，2 × 1 M HCl，1 × 盐水洗涤，然后在 MgSO₄ 上干燥。在真空中除去溶剂，粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂，由在硅胶上的快速色层分离法提纯，得到无色粘性油形式的叠氮化物 144(3.3 g, 53%)。

(S)-1-(2-叠氮基-3-(4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯基)丙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯(145)的制备:

向醇 144(650 mg, 1.67 mmol)在冷却到 0℃ 的 DCM(17 mL)中所形成的搅拌溶液中添加三乙胺(0.7 mL, 5 mmol)，随后添加对甲苯磺酸酐(1.09 g, 3.34 mmol)。混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟，在真空中除去溶剂。粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂，由在硅胶上的快速色层分离法提纯，得到无色粘性油形式的甲苯磺酸酯 145(807 mg, 89%)。

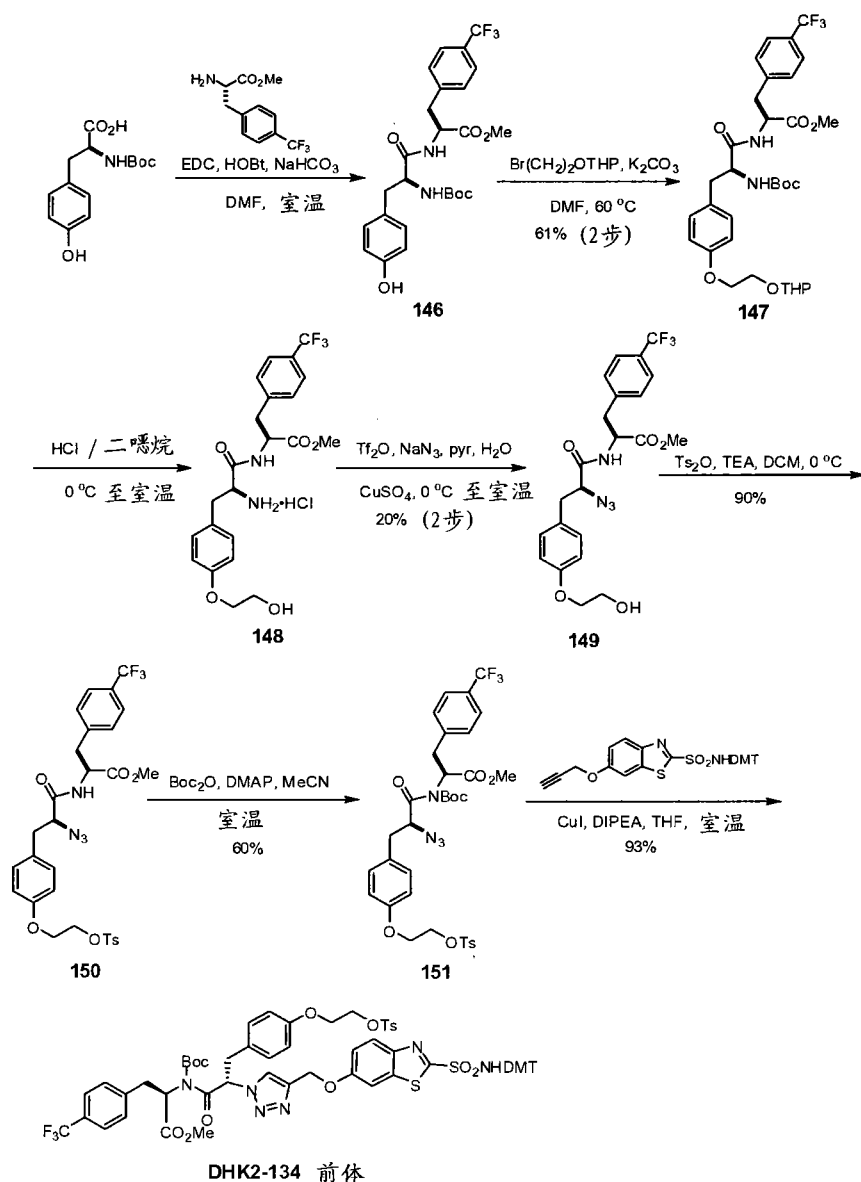
(S)-1-(2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯基)丙酰基)哌啶-4-羧酸乙酯(DHK2-120 前体)的制备:

向 N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)-6-(丙-2-炔基氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺(91 mg, 0.159 mmol)和甲苯磺酸酯 145(87 mg, 0.159 mmol)在 THF(1 mL)中所形成的搅拌溶液中添加碘化铜(I)(3 mg, 0.0159 mmol)，然后添加二异丙基乙胺(30 μL, 0.175 mmol)。混合物在 23℃ 下搅拌 2 小时，然后真空浓缩，粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂，由在硅胶上的快速色层分离法提纯，从而得到白色结

晶固体形式的所需产物(145 mg, 82%)。

实施例 6:

(S)-2-((S)-2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(叔丁氧基羰基)-3-(4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(DHK2-134 前体)的制备:



(2S)-2-((2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(147)的制备:

向商购 145(5.9 g, 21.2 mmol)在 DMF(140 mL)中的搅拌淤浆中顺序

地添加 EDC(8.1 g, 42.3 mmol)、HOBT(5.7 g, 42.3 mmol)、 NaHCO_3 (5.92 g, 70.5 mmol)和(S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(3.5 g, 14.1 mmol)。混合物在 23℃ 下搅拌一夜。反应混合物然后被倾倒入水中, 用 $3 \times \text{EtOAc}$ 萃取, 然后合并的有机萃取物然后用 $1 \times \text{H}_2\text{O}$, $1 \times$ 盐水洗涤, 然后在 MgSO_4 上干燥。在真空中除去溶剂, 粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 在硅胶上由快速色层分离法提纯, 从而得到无色粘性油形式的酰胺 146。然后将酰胺 146(7.19 g, 21.2 mmol)溶于 DMF(50 mL)中, 添加 K_2CO_3 (3.89 g, 28.2 mmol), 随后添加 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(4.26 mL, 28.2 mmol)。混合物被加热至 60℃ 并保持搅拌一夜。反应混合物然后被倾倒入水中, 用 $3 \times \text{EtOAc}$ 萃取, 合并的有机萃取物然后用 $1 \times \text{H}_2\text{O}$, $1 \times$ 盐水洗涤, 然后在 MgSO_4 上干燥。在真空中除去溶剂, 粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 在硅胶上由快速色层分离法提纯, 从而得到浅黄色粘性油形式的酰胺 147(5.5 g, 61%)。

(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(149)的制备:

在 23℃ 下向酰胺 147(5.5 g, 8.6 mmol)在二噁烷(20 mL)中的搅拌溶液中添加在二噁烷(172 mL)中所形成的 4 M HCl 溶液。混合物被搅拌 4 小时, 真空浓缩, 获得粗的、澄明的、粘性的浅黄色油。然后将 NaN_3 (839 mg, 12.9 mmol)在吡啶(13 mL)中的淤浆冷却到 0℃, 滴加三氟甲烷磺酸酐(2.17 mL, 12.9 mmol), 然后让混合物升至 23℃ 并搅拌 3 小时。然后将胺盐酸盐 148(4.22 g, 8.6 mmol)在 H_2O (6 mL)中的溶液添加进去, 随后添加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (321 mg, 1.29 mmol)。合并的混合物在 23℃ 下搅拌一夜。然后添加 NaHCO_3 饱和水溶液, 有机层用 $3 \times \text{EtOAc}$ 萃取。合并的有机萃取物用 $1 \times 10\% \text{ CuSO}_4$, $2 \times 1 \text{ M HCl}$, $1 \times$ 盐水洗涤, 然后在 MgSO_4 上干燥。在真空中除去溶剂, 粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 在硅胶上由快速色层分离法提纯, 从而得到浅黄色粘性油形式的叠氮化物 149(800 mg, 20%)。

(S)-2-((S)-2-叠氮基-3-(4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(150)的制备:

向醇 149(800 mg, 1.67 mmol)在冷却到 0℃ 的 DCM(17 mL)中所形成的搅拌溶液中添加三乙胺(0.7 mL, 5 mmol), 随后添加对甲苯磺酸酐(1.09

g, 3.34 mmol)。混合物在 0℃下搅拌 20 分钟, 在真空中除去溶剂。粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 由在硅胶上的快速色层分离法提纯, 得到粘性琥珀色油形式的甲苯磺酸酯 150(945 mg, 90%)。

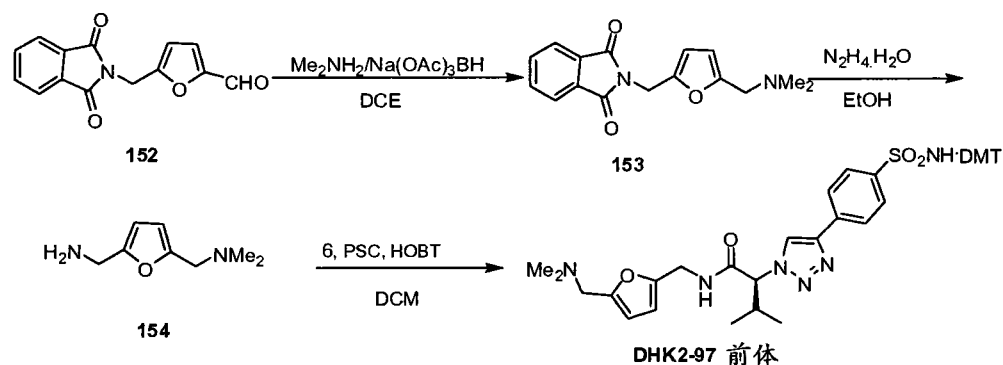
(S)-2-((S)-2-叠氮基-N-(叔丁氧基羰基)-3-(4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(151)的制备:

向甲苯磺酸酯 150(376 mg, 0.59 mmol)在乙腈(5 mL)中所形成的搅拌溶液中添加重碳酸二叔丁酯(193 mg, 0.89 mmol), 随后添加 4-二甲基氨基吡啶(4 mg, 0.03 mmol)。溶液在 23℃下搅拌一夜。在真空中除去溶剂, 粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 在硅胶上由快速色层分离法提纯, 从而得到浅黄色粘性油形式的 Boc 保护的酰胺 151(262 mg, 60%)。

(S)-2-((S)-2-(4-((2-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-6-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-(叔丁氧基羰基)-3-(4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)苯基)丙酰胺基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸甲酯(DHK2134 前体)的制备:

向 N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)-6-(丙-2-炔基氧基)苯并[d]噻唑-2-磺酰胺(83mg, 0.145 mmol)和 Boc 保护的酰胺 151(107 mg, 0.145 mmol)在 THF(0.7 mL)中所形成的搅拌溶液中添加碘化铜(I)(3 mg, 0.0145 mmol), 然后添加二异丙基乙胺(28μL, 0.16 mmol)。混合物在 23℃下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩, 粗残留物通过在 Biotage 提纯系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 由在硅胶上的快速色层分离法提纯, 从而得到黄色结晶固体形式的所需产物(145 mg, 82%)。

(S)-2-(4-(4-(N-(双(4-乙氧基苯基)(苯基)甲基)氨基磺酰基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁酸(DHK2-97 前体)的制备:

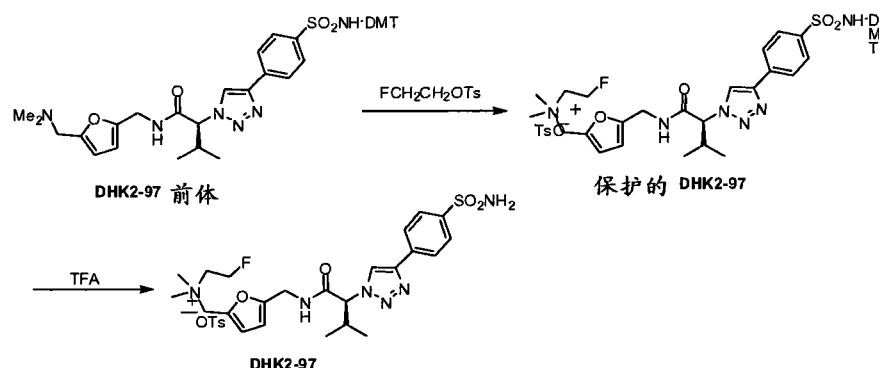


已溶于 1,2-二氯乙烷(2 mL)中的醛 152(57 mg, 0.22 mmol, 1.0 当量)用二甲基胺(在 THF 中 2 M 溶液)(0.17 mL, 0.34 mmol, 1.5 当量)处理, 所得混合物在室温下搅拌 1 小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(71 mg, 0.34 mmol, 1.5 当量)和乙酸(0.01 mL), 然后在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用 25 mL 的二氯甲烷稀释, 用 2×10 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液、50 mL 的水洗涤, 在硫酸钠上干燥和真空中蒸发, 得到胺 153(60 mg, 95%)。已溶于乙醇(50 mL)中的胺 153(0.86 g, 3.0 mmol, 1 当量)用水合肼(0.40 mL, 3.6 mmol, 1.2 当量)处理, 所得混合物被加热回流一夜。通过将反应混合物冷却到室温来沉淀白色固体, 过滤和固体被废弃。滤液在真空下浓缩, 然后通过使用 100 % EtOAc 至 10 % MeOH/90 % EtOAc 混合物的梯度, 由在 SiO_2 上的柱色谱法提纯, 得到 1-(5-(氨基甲基)呋喃-2-基)-N,N-二甲基甲胺 154(0.17 g, 37%)。

在 5 mL 微波管中加入已溶于二氯甲烷(3 mL)中的酸 6(62 mg, 0.099 mmol, 1 当量), PS-碳二亚胺(0.16 g, 0.20 mmol, 2 当量), 1-羟基苯并三唑(13 mg, 0.098 mmol, 0.99 当量)和 1-(5-(氨基甲基)呋喃-2-基)-N,N-二甲基甲胺 154(15 mg, 0.097 mmol, 0.98 当量)。该悬浮液在 Biotage Emrys Optimizer 微波反应器(250 W)中在 60°C 下辐射 5 分钟。在冷却到室温之后反应混合物经由 SPE 过滤盒(预填充 500 mg 硅石结合的碳酸盐和用 2 mL 的 CH_2Cl_2 预调理)进行过滤, 然后用二氯甲烷(2 mL)洗涤。二氯甲烷洗液被废弃。该过滤盒再次用甲醇(3×2 mL)洗涤, 洗脱剂通过在闪烁管中的重力过滤来收集。全部挥发性组分在真空离心蒸发器(Genevac HT-4)中的蒸发可得到所需产物(S)-2-(4-(4-(N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)氨基磺酰基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁酸, DHK297 前体(60 mg, 80%)。

(S)-2- 氟 -N,N- 二 甲 基 -N-((5-((3- 甲 基 -2-(4-(4- 氨 基 磺 酰 基 苯

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)甲基)呋喃-2-基)甲基)乙基铵 4-甲基苯磺酸盐(DHK2-97)的制备:



已溶于 THF(5 mL)中的 DHK297 前体(25 mg, 0.033 mmol, 1 当量)用 4-甲基苯磺酸 2-氟乙酯(7.3 mg, 0.033 mmol, 1.02 当量)处理, 然后在 75℃ 下搅拌一夜。在真空中除去溶剂, 所得残留物用乙醚(5 mL)洗涤, 然后在真空下干燥, 得到甲苯磺酸盐保护的 DHK2-97(28 mg, 88%)。

已溶于 THF(2 mL)中的受保护的 DHK2-97(10 mg, 0.001 mmol, 1 当量)用 TFA(1 mL)处理, 然后在室温下搅拌 1 小时。在真空下蒸发溶剂, 所得残留物由 HPLC 提纯, 得到(S)-2-氟-N,N-二甲基-N-((5-((3-甲基-2-(4-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丁酰胺基)甲基)呋喃-2-基)甲基)乙基铵 4-甲基苯磺酸盐, DHK297(5 mg, 72%)。

化合物的放射性标记的一般程序:

使用 K222/K₂CO₃ 制备干燥的、活化的[F-18]氟化物:

氧-18 水通过使用 11 MeV 质子(RDS-111 Eclipse, Siemens Molecular Imaging)辐射, 以常规方式产生 [¹⁸F]氟离子。在轰击结束后, 含有 [¹⁸F]氟离子的 [¹⁸O]水从靶转移到自动化的亲核氟化模块(explora RN, Siemens Biomarker Solutions)中。在计算机控制下, 该 [¹⁸O]水/[¹⁸F]氟离子溶液被转移到预先用水(10 mL)漂洗过的小型阴离子交换树脂柱(Chromafix 45-PS-HCO₃, Machery-Nagel)中。回收 [¹⁸O]水(1.8 mL)用于后续提纯和再利用。捕获的 [¹⁸F]氟离子通过由碳酸钾(3.0 mg)在水(0.4 mL)中形成的溶液洗脱到反应器中。将穴状化合物(Kryptofix)222(20 mg)在乙腈(1.0 mL)中的溶液添加进去, 混合物在真空下加热(70-95℃), 通入氩气流来蒸发乙腈和水。

使用四正丁基铵碳酸氢盐制备干燥的、活化[F-18]氟化物:

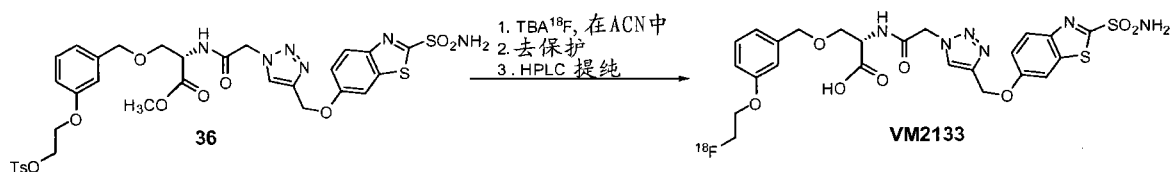
氧-18水通过使用 11 MeV 质子(RDS-111 Eclipse, Siemens Molecular Imaging)辐射,以常规方式产生 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物离子。在轰击结束后,含有 $[^{18}\text{F}]$ 氟离子的 $[^{18}\text{O}]$ 水从钽靶转移到自动化的亲核氟化模块(explora RN, Siemens Biomarker Solutions)中。在计算机控制下,该 $[^{18}\text{O}]$ 水/ $[^{18}\text{F}]$ 氟离子溶液被转移到预先用水(5 mL)漂洗过的小型阴离子交换树脂柱(Chromafix 45-PS- HCO_3 , Machery-Nagel)中。回收 $[^{18}\text{O}]$ 水(1.8 mL)用于后续提纯和再利用。捕获的 $[^{18}\text{F}]$ 氟离子通过由四正丁基铵碳酸氢盐(14 mg)在水(0.4 mL)中形成的溶液洗脱到反应器中。将乙腈(1.0 mL)溶液添加进去,混合物在真空下加热(70-95 $^{\circ}\text{C}$),通入氦气流来蒸发乙腈和水。

CA-IX 化合物的放射性标记的一般两釜(Two-Pot)程序:

在冷却之后,在“干的”反应活性 $[^{18}\text{F}]$ -氟离子的残留物中添加由合适的前体(15 ± 5 mg)在无水 MeCN(1 mL)中所形成的溶液,然后添加到 Explora RN 合成模块的反应容器中,反应在 $95 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下加热 5 分钟。反应然后被冷却到 35 $^{\circ}\text{C}$,用 HPLC 溶剂(1.5 mL)稀释。混合物流过氧化铝轻质分离用填充柱(alumina-light sep-pak),然后直接由半制备性 HPLC(柱: 10.0 mm $\times$ 250.0 mm Phenomenex Gemini, 移动相: 60% MeCN(+0.05% v/v TFA): 40%水(+0.05% v/v TFA),流动速率= 5 ml/min)提纯,然后收集与受保护的中间体对应的级分。当在 γ -检测器图表记录仪上峰达到 10 计数时开始收集,当信号下降到低于 10 计数时停止收集。

然后向所收集的 HPLC 级分中添加 LiOH(2M, 0.25 mL),反应为室温下维持 30 分钟。在这一段时间之后,添加 HCl(6M-12M, 1.0 ± 0.1 mL),然后反应被加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 保持 10 分钟。反应然后被冷却和随后由半制备性 HPLC(柱: 10.0 mm $\times$ 250.0 mm Phenomenex Gemini, 流动速率 = 5 mL/min)提纯。

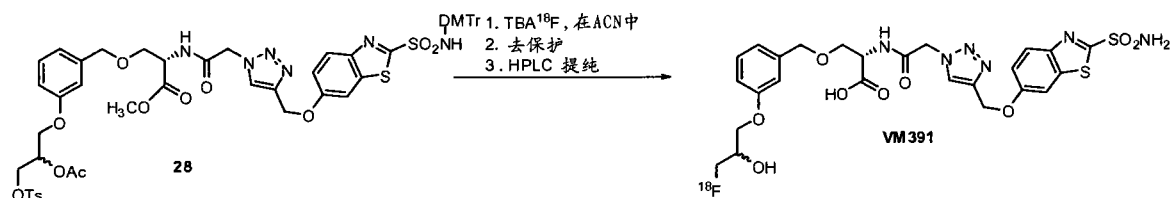
^{18}F -VM2133 的制备:



移动相: 梯度 5% MeCN(+0.05% v/v TFA):95%水(+0.05% v/v

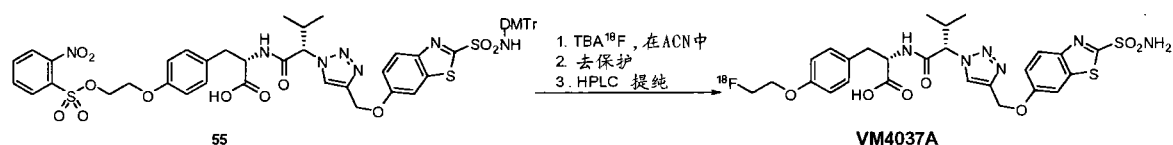
TFA)-95% MeCN(+0.05% v/v TFA):5%水(+0.05% v/v TFA), 经过 30 分钟; 得到: 4.0-112 mCi($n = 9$); 放射化学纯度: >99%; 比活性: 20-36 Ci/ μmol .

^{18}F -VM391 的制备:



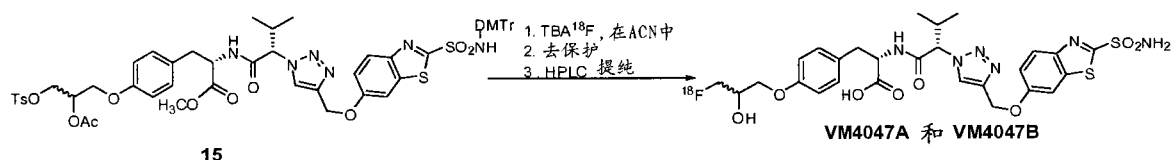
移动相: 梯度 5% MeCN(+0.05% v/v TFA):95%水(+0.05% v/v TFA)-95% MeCN(+0.05% v/v TFA):5%水(+0.05% v/v TFA), 经过 30 分钟; 得到: 4.0-10.4 mCi($n = 9$); 放射化学纯度: >99%; 比活性: 没有测定。

^{18}F -VM4037 的制备:



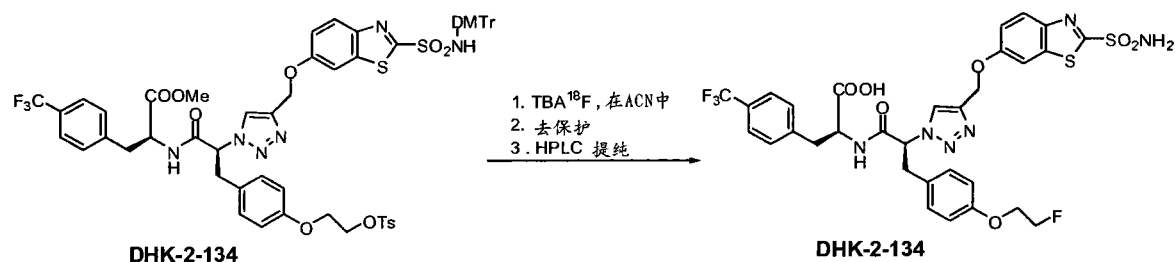
移动相: 38% MeCN(+0.05% v/v TFA):62%水(+0.05% v/v TFA); 得到: 1.3-193 mCi($n = 16$); 放射化学纯度: >99%; 比活性: 1.8-8.2 Ci/ μmol .

^{18}F -VM4047 的制备:



移动相: 30% MeCN(+0.05% v/v TFA):70%水(+0.05% v/v TFA); 得到: 1.0-14.7 mCi($n = 9$); 放射化学纯度: >99%; 比活性: 1.8-2.8 Ci/ μmol .

^{18}F -DHK-2134 的制备:



移动相: 45% MeCN(+0.05% v/v TFA):55%水(+0.05% v/v TFA); 得到: 2.75 mCi(n = 1); 放射化学纯度: >99%; 比活性: 没有测定。

用于将放射性同位素标记的化合物再配制成适合于注射的 10%乙醇: 90%无菌水配制剂的一般程序:

收集与放射性同位素标记的化合物对应的 HPLC 级分, 稀释到无菌水(40 mL)中, 然后流过 C-18 分离用填充柱(sep-pak)。化合物保持结合于分离用填充柱上且与此同时残留 HPLC 溶剂被洗去, 该分离用填充柱然后用附加的无菌水(10 mL)洗涤。放射性同位素标记的化合物然后用 USP 乙醇(1.0 mL)洗脱, 然后用无菌水(9 mL)稀释。或者, 产物用 60% EtOH:水(1.0 mL)洗脱, 然后用无菌水(5 mL)稀释。这得到了在 5 或 10 mL 的 10%乙醇中配制的放射性同位素标记的化合物。

通过使用热室剂量校准器记录活性, 然后立即进行 QC 分析(化学和放射化学纯度由分析 HPLC 测定: 柱: 4.6 mm × 150.0 mm Phenomenex Gemini; 移动相: 梯度 5% MeCN(+0.05% v/v TFA):95%水(+0.05% v/v TFA)-95% MeCN(+0.05% v/v TFA):5%水(+0.05% v/v TFA), 经过 30 分钟; 流动速率= 1 mL/min)。

其它放射性同位素标记的 CA-IX 生物标志物的制备程序:

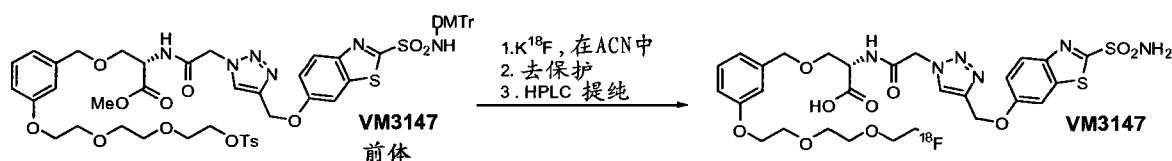
典型的单釜(One-Pot)标记程序

VM3147 和 VM241 的制备

根据上述的典型程序, 使用 TBAB 来制备 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物。在冷却之后, 将合适的前体(15 ± 5 mg)在无水 MeCN(1 mL)中所形成的溶液添加到在 Explora RN 合成模件的反应容器中的“干”反应活性 $[^{18}\text{F}]$ 氟离子的残留物中, 反应在 $95 \pm 5^\circ\text{C}$ 下加热 5 分钟。反应然后被冷却到室温, 添加 LiOH(2M, 0.25 mL), 反应为室温下维持 30 分钟。在这一段时间之后, 添加 HCl(6M, 0.3 ± 0.01 mL), 然后反应被加热至 100°C 保持 10 分钟。

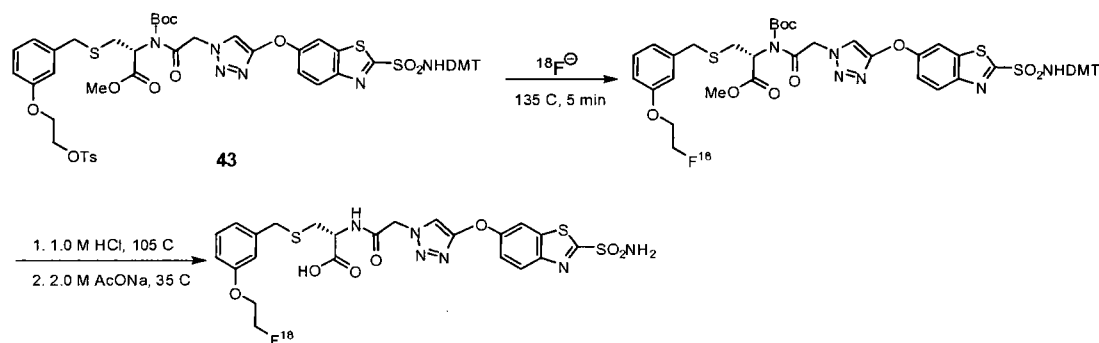
反应被冷却, 随后由半制备性 HPLC(柱: 10.0 mm × 250.0 mm Phenomenex Gemini, 移动相: 梯度 5% MeCN(+0.05% v/v TFA): 95%水(+0.05% v/v TFA)-95% MeCN(+0.05% v/v TFA): 5%水(+0.05% v/v TFA), 经过 30 分钟, 流动速率= 5 mL/min)提纯。所收集的 HPLC 级分然后通过使用如上所述的一般程序, 再配制成适合于注射的 10% EtOH 配制剂。

¹⁸F-VM3147 的制备:



得到: 从 933 mCi 氟化物获得的 58 mCi; 放射化学纯度: >99%;
比活性: 没有测定。

¹⁸F-VM241 的制备:



得到: 从 1000 mCi 氟化物获得的 33 mCi; 放射化学纯度: >90%;
比活性: 没有测定。

经由“链接”化学过程的放射性标记

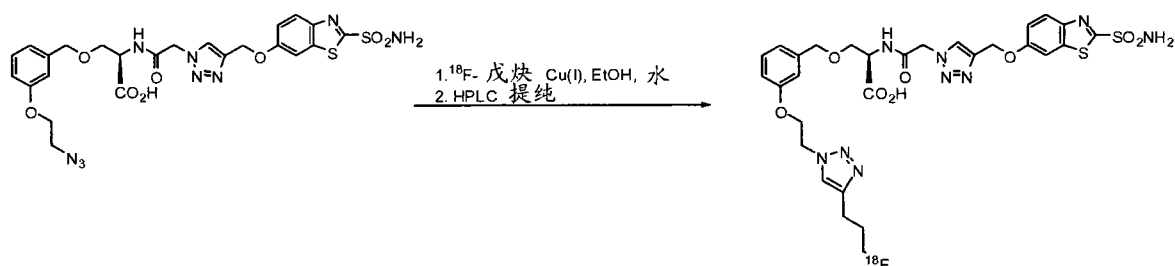
制备[¹⁸F]氟戊炔的一般程序

根据如上所述的典型的程序, 使用 K₂CO₃ 和穴状化合物-2.2.2 来制备[¹⁸F]氟化物。在冷却之后, 将甲苯磺酰基戊炔(20 ± 2.5 mg)在无水 MeCN(0.8 mL)中所形成的溶液添加到在 Explora RN 合成模件的反应容器中的“干”反应活性[¹⁸F]氟离子的残留物中, 反应在 110 ± 5°C 下加热 3 分钟。在这一时间之后, 粗物质通过蒸馏提纯, 在 MeCN 的溶液中分

离出纯 $[^{18}\text{F}]$ 氟戊炔, 并收集在 -78°C (干冰/丙酮)的冷阱中。

通过“链接”化学过程的 VM3135 制备

将 $[^{18}\text{F}]$ 氟戊炔的溶液升至室温, 然后在其中添加由抗坏血酸钠(40 mg), 三(苄基三唑基甲基)胺(TBTA 配体, 25 mg), 硫酸铜(II)(1M 水溶液, 0.25 mL)和 VM3135 前体(3 mg)在 DMF(0.35 mL): H_2O (0.2 mL):MeCN(0.1 mL)中所形成的混合物, 然后混合物在室温下保持 45 分钟, 偶尔搅动。在此之后, 反应用水(2 mL)稀释并由半制备性 HPLC(柱: 10.0 mm $\times$ 250.0 mm Phenomenex Luna C18, 移动相: 梯度 5% MeCN(+0.05% v/v TFA): 95%水(+0.05% v/v TFA)-95% MeCN(+0.05% v/v TFA): 5%水(+0.05% v/v TFA), 经过 30 分钟; 流动速率= 1 mL/min)提纯, 然后收集与受保护的中间体对应的级分。当在 γ -检测器图表记录仪上峰达到 10 计数时开始收集, 当信号下降到低于 10 计数时停止收集。所收集的 HPLC 级分然后通过使用如上所述的一般程序, 再配制成适合于注射的 10% EtOH 配制剂。

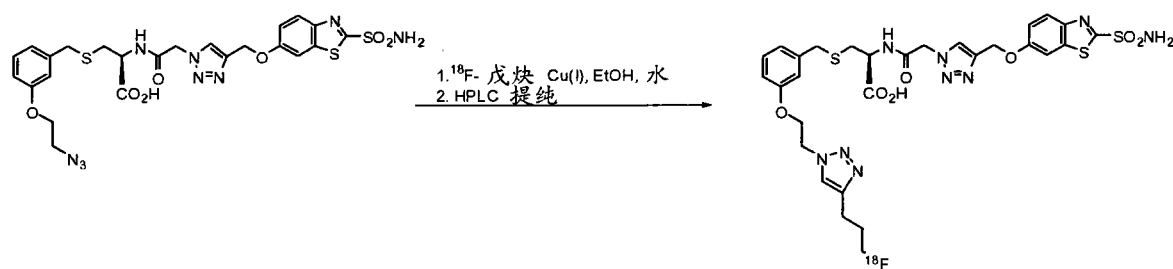


得到: 从 560 mCi 氟化物获得的 73 mCi; 放射化学纯度: $>95\%$; 比活性: 没有测定。

通过“链接”化学过程的 BW2-13 制备

将 $[^{18}\text{F}]$ 氟戊炔的溶液升至室温, 然后在其中添加由抗坏血酸钠(29 mg)、氨水(在 MeOH 中 0.7 M, 0.1 mL)、乙酸铜(I)(1.5 mg)和 BW2-13 前体(2 mg)在 DMF(0.2 mL): H_2O (0.25 mL):MeCN(0.25 mL)中所形成的混合物, 然后混合物在室温下保持 30 分钟, 偶尔搅动。在此之后, 反应用水(2 mL)稀释并由半制备性 HPLC(柱: 10.0 mm $\times$ 250.0 mm Phenomenex Luna-C18, 移动相: 梯度 5% MeCN(+0.05% v/v TFA): 95%

水(+0.05% v/v TFA)-95% MeCN(+0.05% v/v TFA): 5%水(+0.05% v/v TFA), 经过 30 分钟; 流动速率= 1 mL/min)提纯, 然后收集与受保护的中间体对应的级分。当在 γ -检测器图表记录仪上峰达到 10 计数时开始收集, 当信号下降到低于 10 计数时停止收集。所收集的 HPLC 级分然后通过使用如上所述的一般程序, 再配制成适合于注射的 10% EtOH 配制剂。



得到: 18.4 mCi; 放射化学纯度: 没有测定; 比活性: 没有测定。

典型的甲苯磺酸 ^{18}F 氟乙酯标记程序

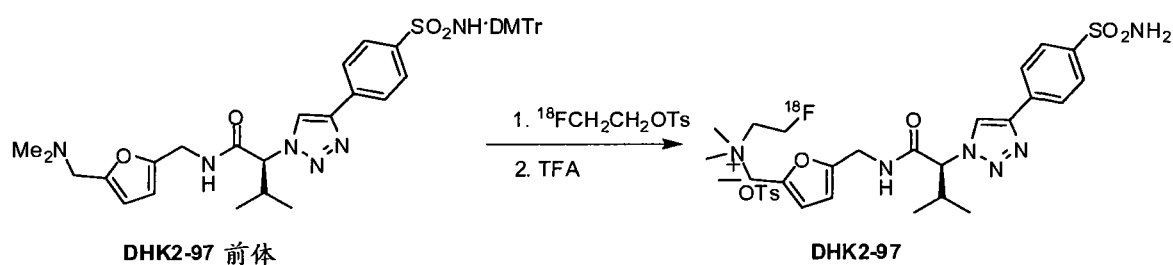
根据如上所述的典型的程序, 使用 K_2CO_3 和穴状化合物-2.2.2 来制备 ^{18}F 氟化物。在冷却之后, 将双甲苯磺酸亚乙酯(9 ± 1 mg)在无水 MeCN(0.9 mL)中所形成的溶液添加到在 Explora RN 合成模件的反应器中的“干”反应活性 ^{18}F 氟离子的残留物中, 反应在 $115 \pm 5^\circ\text{C}$ 下加热 10 分钟。反应然后被冷却到室温, 随后由半制备性 HPLC(柱: 10.0 mm $\times$ 250.0 mm Phenomenex ACE-C18, 移动相: 50% MeCN : 50% 甲酸铵水溶液; 流动速率 = 5 mL/min)提纯。

收集与甲苯磺酸 ^{18}F 氟乙酯对应的 HPLC 级分, 稀释到无菌水(15 mL)中, 然后流过 Phenomenex Strata-X 33 μm 聚合物反相分离用填充柱(sep-pak)。化合物保持结合于分离用填充柱上且与此同时残留 HPLC 溶剂被洗去, 该分离用填充柱然后用附加的无菌水(10 mL)洗涤。甲苯磺酸 ^{18}F 氟乙酯然后用 DMSO(0.5 mL)从分离用填充柱中洗脱出来。

DHK97 的制备

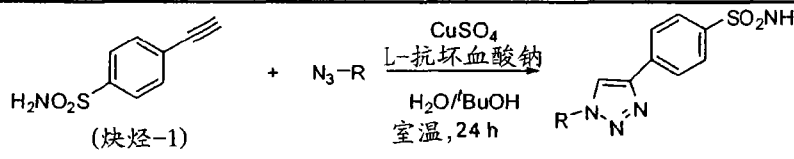
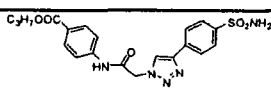
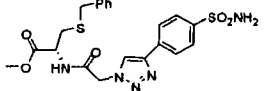
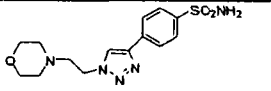
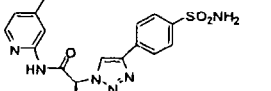
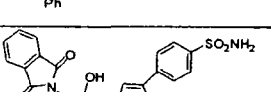
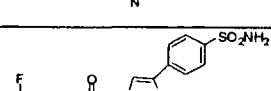
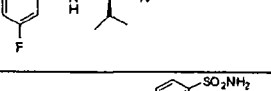
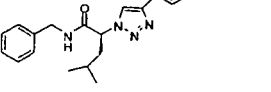
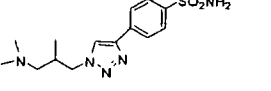
如上所述制备甲苯磺酸 ^{18}F 氟乙酯, 用 DMSO(0.5 mL)洗脱到装有已溶于 MeCN(0.8 mL)中的 DHK97 前体(8 ± 2 mg)的管形瓶中。反应在

100℃下加热 10 分钟。在这一时间之后，添加 HCl(1M, 0.9 ± 0.1 mL)，然后反应被加热至 100℃保持 10 分钟。反应被冷却，用乙酸钠(2M, 0.45 ± 0.05 mL)中和，随后由半制备性 HPLC(柱：10.0 mm × 250.0 mm Phenomenex Luna-C18，移动相：梯度 5% MeCN(+0.05% v/v TFA): 95% 水(+0.05% v/v TFA)-95% MeCN(+0.05% v/v TFA): 5%水(+0.05% v/v TFA)，经过 30 分钟，流动速率= 5 mL/min)提纯。所收集的 HPLC 级分然后通过使用如上所述的一般程序，再配制成适合于注射的 10% EtOH 配制剂。

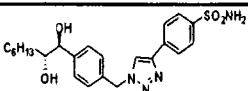
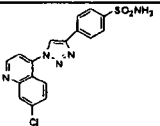
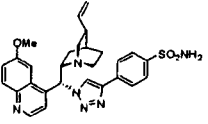
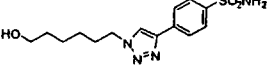
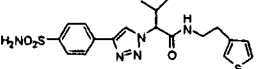
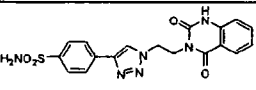
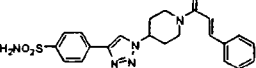
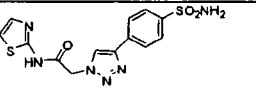
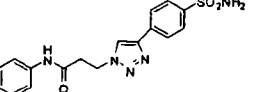
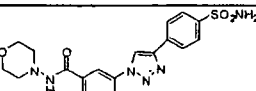
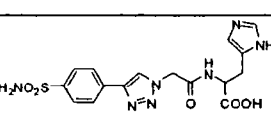
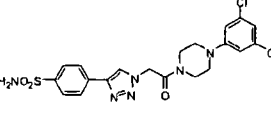
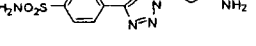
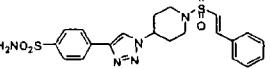
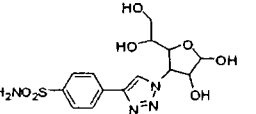


得到：0.2-2.2 mCi($n = 3$)；放射化学纯度：>99%；比活性：没有测定。

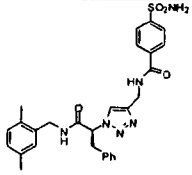
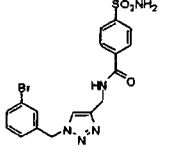
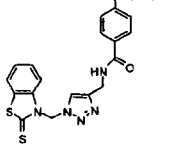
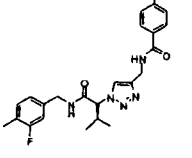
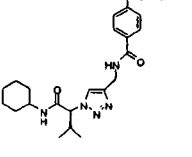
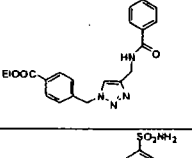
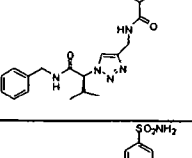
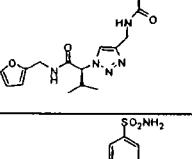
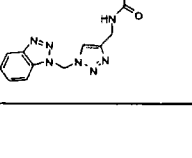
表 1

库1				
编号	代码名称	化学结构	分子量	体外结合试验 (库筛选)
1	DHK3		443.48	× ^a
2	DHK4		489.57	×
3	DHK5		337.40	×
4	DHK7		462.52	√
5	DHK8		427.43	×
6	DHK11		449.47	×
7	DHK12		427.52	×
8	DHK14		323.41	×
9	DHK15		405.51	×

10	DHK18		393.26	×
11	DHK19		403.50	√
12	DHK20		445.51	×
13	DHK22		386.42	×
14	DHK23		413.49	×
15	DHK24		523.01	×
16	DHK25		403.46	√√
17	DHK26		375.41	×
18	DHK27		354.39	×
19	DHK29		355.37	√
20	DHK63		412.42	×
21	DHK65		382.40	×
22	DHK66		324.36	×
23	DHK67		430.43	×

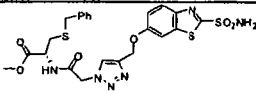
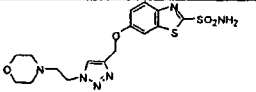
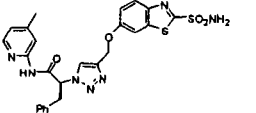
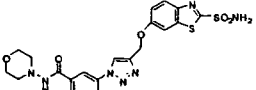
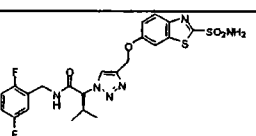
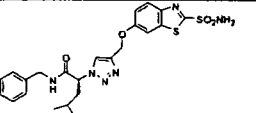
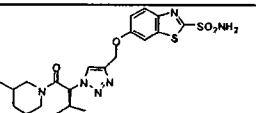
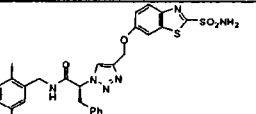
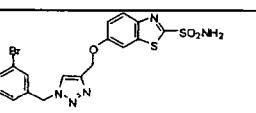
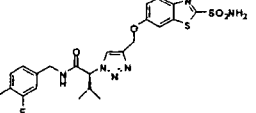
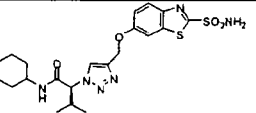
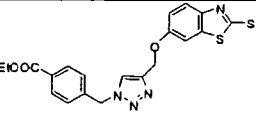
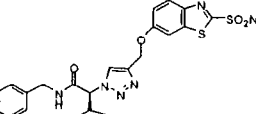
24	DHK70		458.57	×
25	DHK71		385.83	×
26	DHK72		530.64	×
27	DHK73		324.40	×
28	DHK76		433.55	×
39	DHK78		412.42	×
30	DHK82		437.51	×
31	DHK101		364.40	×
32	DHK102		371.41	×
33	DHK104		428.46	×
34	DHK106		419.42	×
35	DHK107		495.38	×
36	DHK108		281.33	×
37	DHK109		473.57	×
38	DHK111		386.38	×

库2		<chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)N)cc1C#CC</chem> + <chem>N=[N+]=[N-]R</chem> $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}/\text{BuOH, 室温, 24 h}]{\text{CuSO}_4, \text{L-抗坏血酸钠}}$ <chem>NC(=O)c1ccc(S(=O)(=O)N)cc1CN1C=NN=N1R</chem> (炔烃-2)		
39	DHK33		546.62	×
40	DHK34		394.45	×
41	DHK36		519.58	×
42	DHK39		485.52	×
43	DHK40		506.53	×
44	DHK41		484.57	×
45	DHK43		380.47	×
46	DHK44		462.57	×

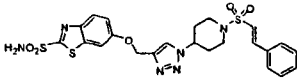
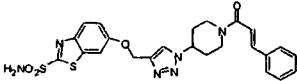
47	DHK45		546.64	×
48	DHK47		450.31	×
49	DHK48		460.55	×
50	DHK49		502.56	×
51	DHK50		462.57	×
52	DHK51		443.48	×
53	DHK52		470.54	×
54	DHK54		460.51	×
55	DHK55		412.43	×

56	DHK56		487.49	×
57	DHK57		500.53	×
58	DHK58		507.61	×
59	DHK59		527.64	×
60	DHK60		381.41	×
61	DHK61		532.61	×
62	DHK85		515.63	×
63	DHK86		442.88	×
64	DHK87		587.69	×
65	DHK88		381.45	×

66	DHK90		593.70	×
67	DHK91		490.60	×
68	DHK92		476.47	×
69	DHK93		469.47	×
70	DHK94		552.43	×
71	DHK95		338.39	×
72	DHK96		530.62	×
73	DHK97		494.57	×
74	DHK100		381.41	×
75	DHK110		479.59	×
76	DHK112		443.43	×
库3		(炔烃-3)		

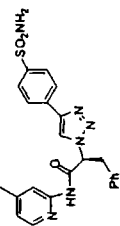
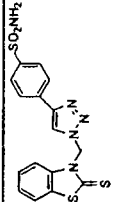
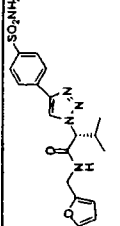
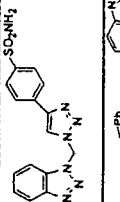
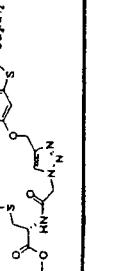
77	DHK113		576.67	√√
78	DHK114		424.50	× ^b
79	DHK115		549.62	×
80	DHK116		515.57	×
81	DHK117		536.57	√
82	DHK118		514.62	×
83	DHK119		492.61	×
84	DHK120		576.69	×
85	DHK121		480.36	√
86	DHK123		532.61	√
87	DHK124		492.61	×
88	DHK125		473.53	√
89	DHK126		500.59	×

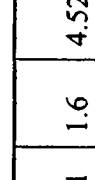
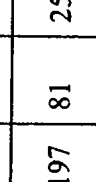
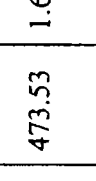
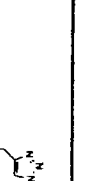
90	DHK127		490.56	√
91	DHK128		442.47	√
92	DHK129		517.53	×
93	DHK130		530.58	×
94	DHK132		557.68	×
95	DHK134		562.66	×
96	DHK135		545.67	×
97	DHK136		472.93	×
98	DHK137		411.50	×
99	DHK138		623.74	×
100	DHK139		520.65	×
101	DHK140		499.52	×
102	DHK141		582.48	×

103	DHK143		560.67	×
104	DHK144		524.62	×

^a 抑制率%低于 40%。

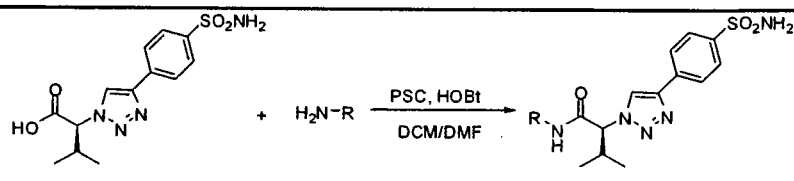
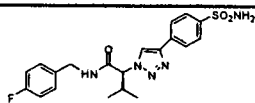
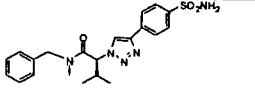
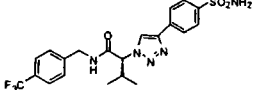
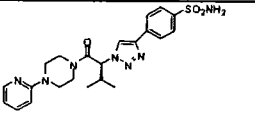
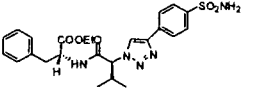
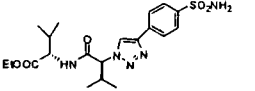
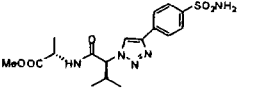
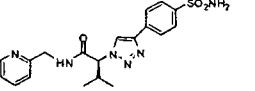
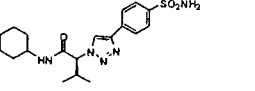
表2

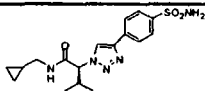
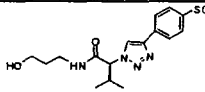
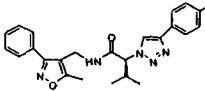
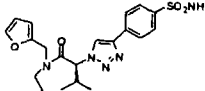
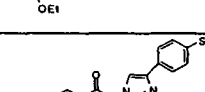
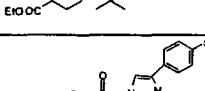
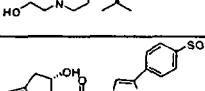
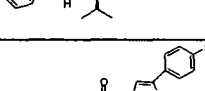
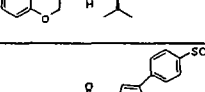
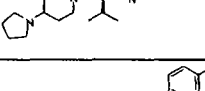
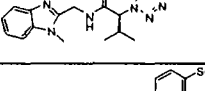
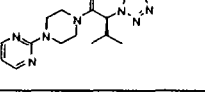
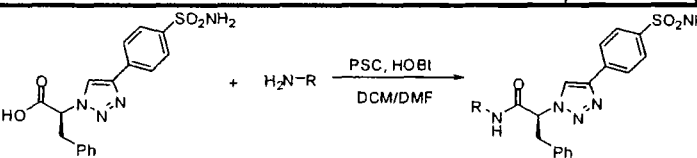
编号	代码 名称	化学结构	分子量	QPLogPo/w (计算) ^a	活体外					
					结合亲和性				红细胞摄取	
					IC ₅₀ (nM)		K _d (nM)		(-) 乙氧唑 磺胺	(+) 1mM 乙氧唑 磺胺
					CA- IX	CA- II	CA- IX	CA- II		
1	DHK7		462.52	2.54	1157	59	17	1.1	15.13 ^b	2.58
2	DHK19		403.50	1.92	960	57	14	1	15.53	7.15
3	DHK25		403.46	0.80	348	36	5	0.5	23.48	6.81
4	DHK29		355.37	1.05	944	36	20	1	10.04	4.01
5	DHK113		576.67	2.07	586	81	10	1.3	19.97	5.18

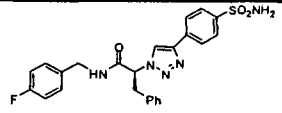
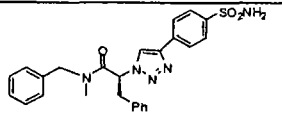
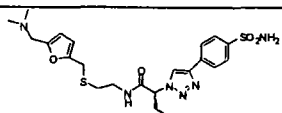
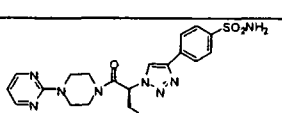
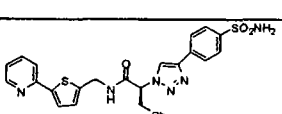
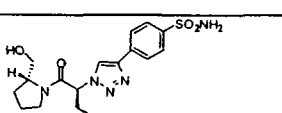
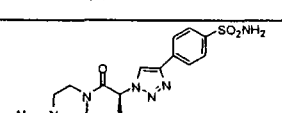
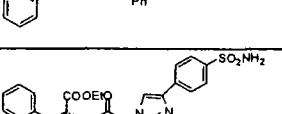
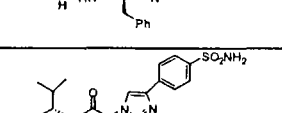
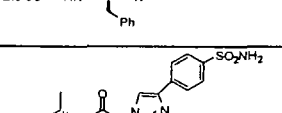
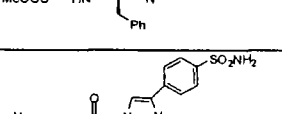
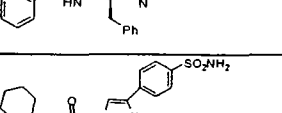
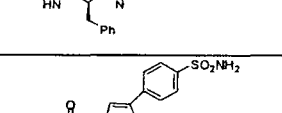
6	DHK117		536.57	2.28	1011	89	14.1	1.6	4.52	2.21
7	DHK121		480.36	2.35	1197	81	25	1.1	7.58	3.26
8	DHK123		532.61	2.17	961	83	12.5	1	9.59	3.78
9	DHK125		473.53	1.62	1000	74	16.7	1.4	14.27	4.35
10	DHK127		490.56	1.30	1653	217	25	0.5	15.68	4.64
11	DHK128		442.47	0.92	737	81	12.5	0.2	20.41	5.31

^a 使用 Schrödinger, Inc. 的 QikProp 程序计算的值
^b 在红细胞中的浓度 (μM)

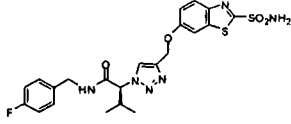
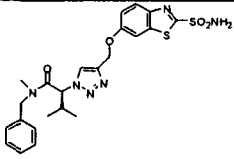
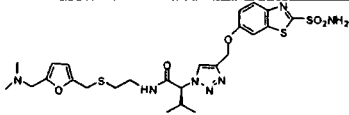
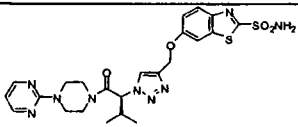
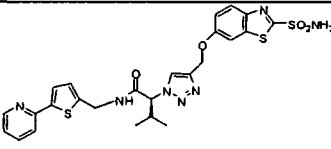
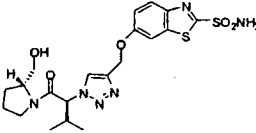
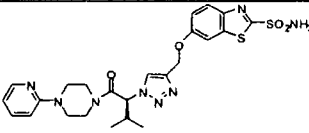
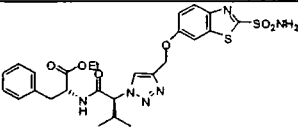
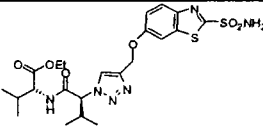
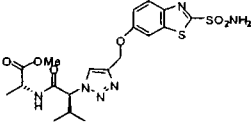
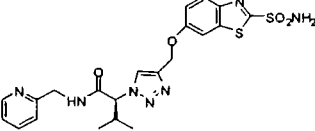
表 3

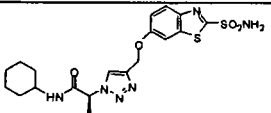
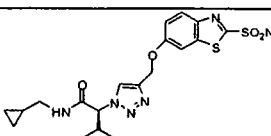
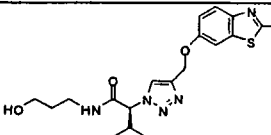
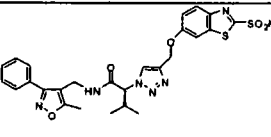
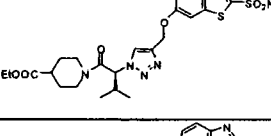
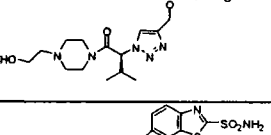
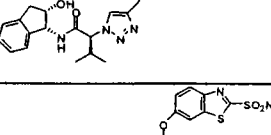
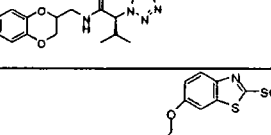
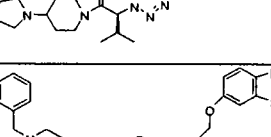
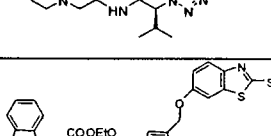
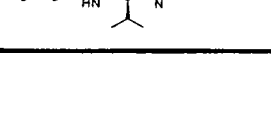
库4				
编号	代码名称	化学结构	分子量	活体外结合试验 (库筛选)
1	DHK165		431.48	× ^a
2	DHK166		427.52	×
3	DHK168		481.49	×
4	DHK174		469.56	×
5	DHK175		499.58	×
6	DHK176		451.54	×
7	DHK177		409.46	×
8	DHK178		414.48	×
9	DHK179		405.51	×

10	DHK180		377.46	×
11	DHK181		381.45	×
12	DHK182		494.57	×
13	DHK183		503.57	×
14	DHK184		463.55	×
15	DHK185		436.53	×
16	DHK186		455.53	×
17	DHK187		471.53	×
18	DHK188		460.59	×
19	DHK189		467.54	×
20	DHK190		470.55	×
21	DHK191		525.67	×
库 5				

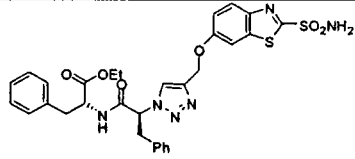
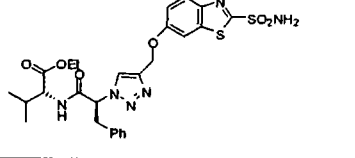
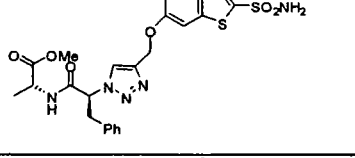
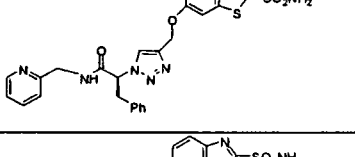
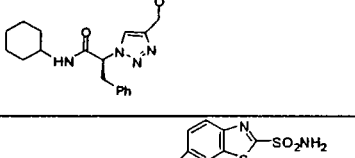
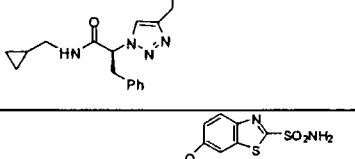
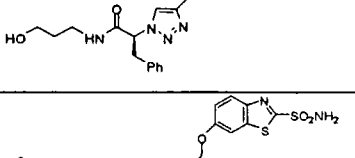
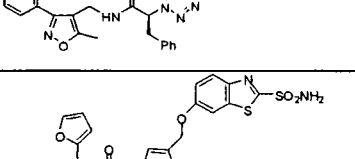
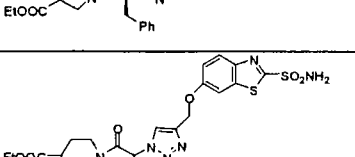
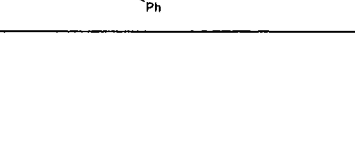
22	DHK-2-1		479.53	×
23	DHK-2-2		475.56	×
24	DHK-2-3		568.71	×
25	DHK-2-4		518.59	×
26	DHK-2-5		544.65	×
27	DHK-2-6		455.53	×
28	DHK-2-7		517.60	×
29	DHK-2-8		547.63	×
30	DHK-2-9		499.58	×
31	DHK-2-10		457.50	×
32	DHK-2-11		462.52	×
33	DHK-2-12		453.56	×
34	DHK-2-13		425.50	×

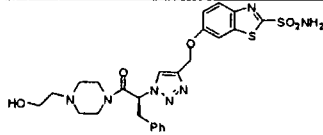
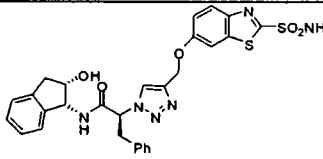
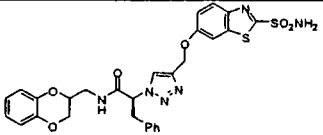
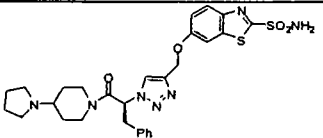
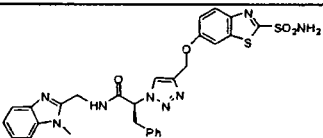
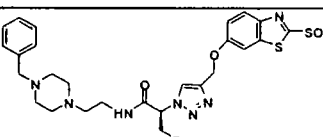
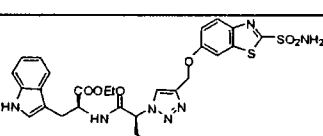
35	DHK-2-14		429.49	×
36	DHK-2-15		542.61	×
37	DHK-2-16		551.61	×
38	DHK-2-17		511.59	×
39	DHK-2-18		484.57	×
40	DHK-2-19		503.57	×
41	DHK-2-20		519.57	×
42	DHK-2-21		508.64	×
43	DHK-2-22		515.59	×
44	DHK-2-23		573.71	×
库 6				
45	DHK-2-24		568.59	√√

46	DHK-2-25		518.58	×
47	DHK-2-26		514.62	×
48	DHK-2-27		607.77	×
49	DHK-2-28		557.65	×
50	DHK-2-29		583.71	×
51	DHK-2-30		494.59	×
52	DHK-2-31		556.66	×
53	DHK-2-32		586.68	×
54	DHK-2-33		538.64	×
55	DHK-2-34		496.56	×
56	DHK-2-35		501.58	×

57	DHK-2-36		492.61	×
58	DHK-2-37		464.56	×
59	DHK-2-38		468.55	×
60	DHK-2-39		581.67	×
61	DHK-2-41		550.65	√
62	DHK-2-42		523.63	×
63	DHK-2-43		542.63	×
64	DHK-2-44		558.63	√
65	DHK-2-45		547.69	×
66	DHK-2-47		612.77	×
67	DHK-2-48		625.72	×

库 7				
68	DHK-2-51		616.63	√
69	DHK-2-52		566.63	×
70	DHK-2-53		562.66	×
71	DHK-2-54		655.81	×
72	DHK-2-55		605.69	×
73	DHK-2-56		631.75	×
74	DHK-2-57		542.63	×
75	DHK-2-58		604.70	×

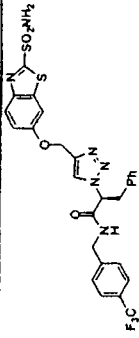
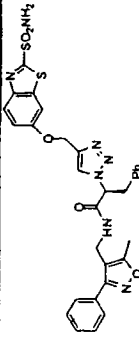
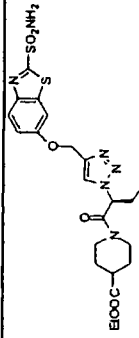
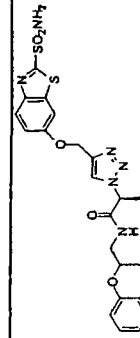
76	DHK-2-59		634.73	×
77	DHK-2-60		586.68	×
78	DHK-2-61		544.60	✓
79	DHK-2-62		549.62	×
80	DHK-2-63		540.66	×
81	DHK-2-64		512.60	×
82	DHK-2-65		516.59	×
83	DHK-2-66		629.71	✓✓
84	DHK-2-67		638.71	×
85	DHK-2-68		598.69	✓

86	DHK-2-69		571.67	×
87	DHK-2-70		590.67	×
88	DHK-2-71		606.67	✓
89	DHK-2-72		595.74	×
90	DHK-2-73		602.69	×
91	DHK-2-74		660.81	×
92	DHK-2-75		673.76	×

^a 抑制率%低于 40%。

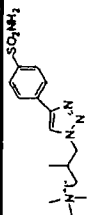
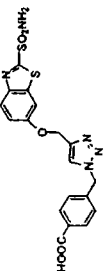
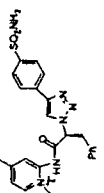
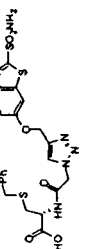
表4

编号	代码名称	化学结构	分子量	QPLogPo/w (计算) ^a	活体外				
					结合亲和性			红细胞摄取	
					IC ₅₀ (nM)		K _d (nM)		
					CA-IX	CA-II	CA-IX	CA-II	
1	DHK-2-24		568.59	2.82	196	61	1	0.25	—
2	DHK-2-41		550.65	0.84	620	74	5	1	—
3	DHK-2-44		558.63	1.85	198	56	5	0.5	—

4	DHK-2- 51		616.63	3.74	82	56	2.5	0.2	—	—
5	DHK-2- 66		629.712	3.04	212	62	2	0.34	—	—
6	DHK-2- 68		598.69	1.91	469	68	3.4	0.5	—	—
7	DHK-2- 71		606.67	2.89	118	56	2.5	0.25	—	—

^a 使用 Schrödinger, Inc. 的 QikProp 程序计算的值

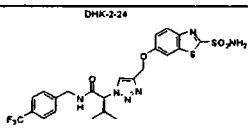
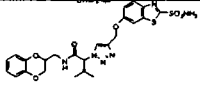
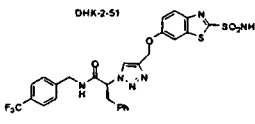
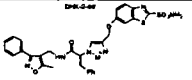
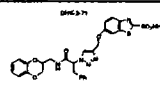
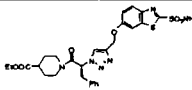
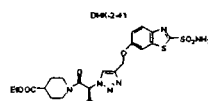
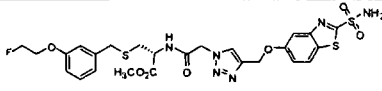
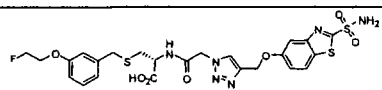
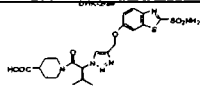
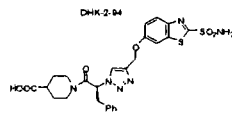
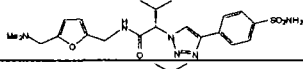
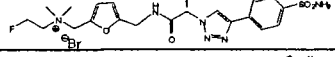
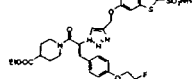
表5

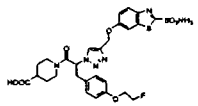
编号	代码名称	化学结构	分子量	活体外					
				结合亲和性			红细胞摄取		
				IC ₅₀ (nM)		K _d (nM)			
				CA-IX	CA-II	CA-IX	CA-II	(-) 乙氧唑磺胺	(+) 1mM 乙氧唑磺胺
1	DHK149		465.35	2083	745	100	10	0.06 ^a	0.02
2	DHK159		445.47	982	120	14.1	2	0.04	0.03
3	DHK160		604.46	1467	46	20	1	0.02	0.01
4	DHK161		562.64	625	99	10	1.4	0.03	0.02

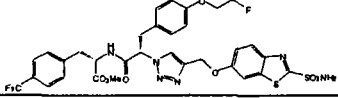
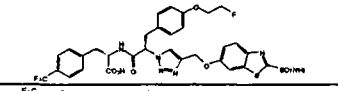
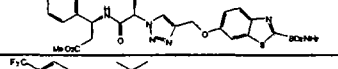
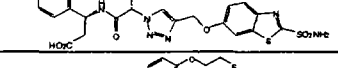
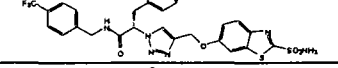
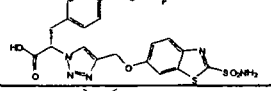
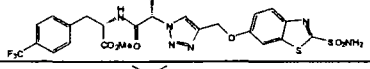
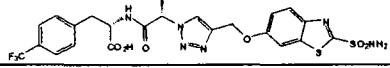
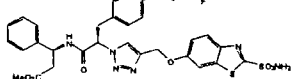
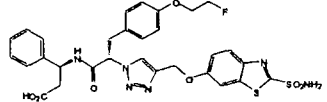
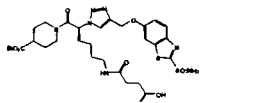
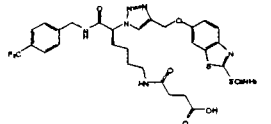
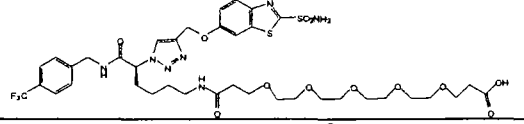
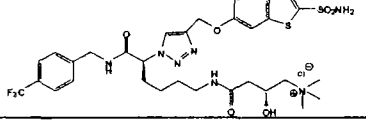
^a 在红细胞中的浓度 (μM)

表 6

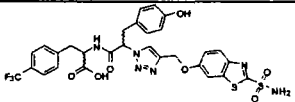
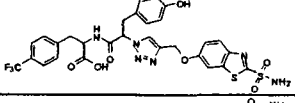
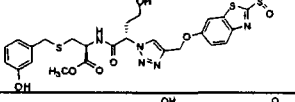
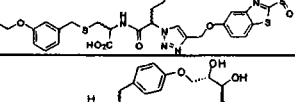
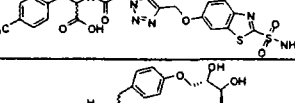
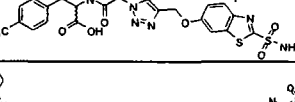
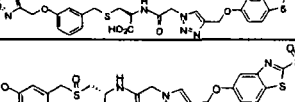
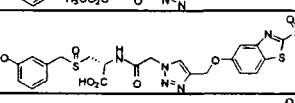
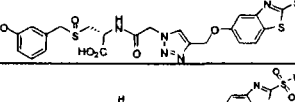
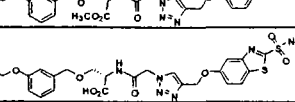
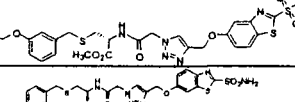
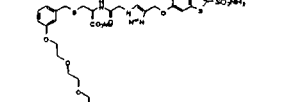
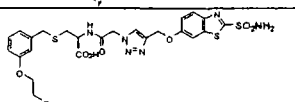
名称	化学结构	K _d (nM)
		CA-IX
DHK7		17
DHK19		14
DHK25		5 CLogP: 1.3936
DHK29		20
DHK113		10
DHK117		14.1
DHK121		25
DHK123		12.5
DHK125		16.7
DHK127		25
DHK128		12.5
DHK159		14.1
DHK160		20
DHK161		10

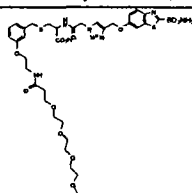
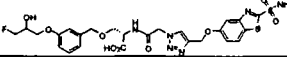
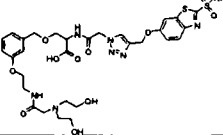
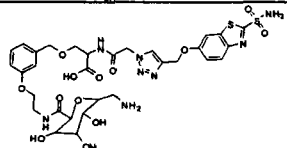
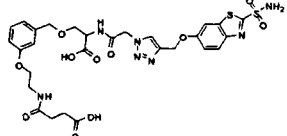
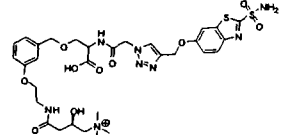
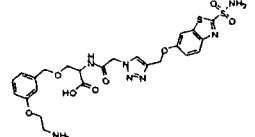
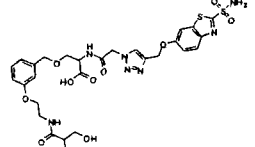
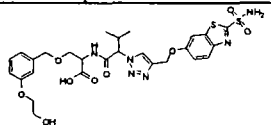
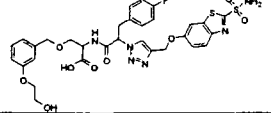
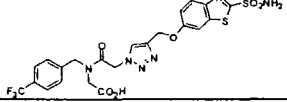
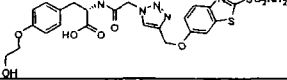
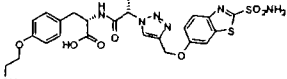
名称	化学结构	K _d (nM)
		CA-IX
DHK2-24		1 CLogP: 3.85914
DHK2-44		5 CLogP: 3.22094
DHK2-51		2.5
DHK2-66		2 CLogP: 3.69214
DHK2-71		2.5 CLogP: 3.71094
DHK2-68		3.4 CLogP: 1.78814
DHK2-41		5 CLogP: 1.29814
VM2-36		10
VM2-41		5 CLogP: 2.74794
DHK2-84		10
DHK2-94		10
DHK2-95		25
DHK2-97		34
DHK2-118		5 CLogP: 1.95914

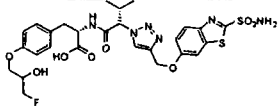
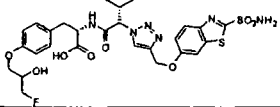
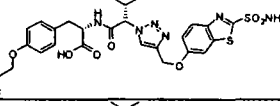
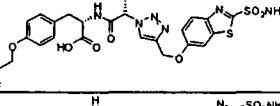
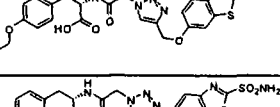
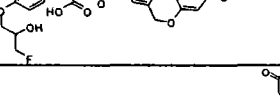
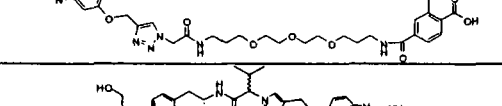
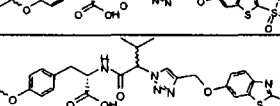
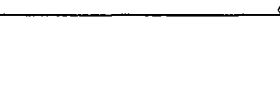
DHK2-120		5 CLogP: 1.58314
----------	---	---------------------

名称	化学结构	K _d (nM)
		CA-IX
DHK2-127		2
DHK2-134		0.5
DHK2-130		5
DHK2-133		1.7
DHK2-119		3.4
BD2-09		17
DHK2-129		1.2
DHK2-132		0.5
DHK2-128		10
DHK2-135		5
BD2-46		34
BD2-47		20
DHK2-148		34
DHK2-147		11

名称	化学结构	K _d (nM)
		CA-IX
DHK2-157		25
DHK2-141		34
DHK2-160-F1		10
DHK2-160-F2		5
DHK2-161		5
DHK2-173		2
DHK2-176		5
DHK2-180		14
DHK2-181		2
DHK2-187		17
BW-96		1.7
VM2-106		5
VM2-107a		10
BW-139-1A		1.7
BW-139-1B		2.5

名称	化学结构	K _d (nM) CA-IX
BW-139-2C		1.2
BW-139-2D		2.5
VM2-93		10
VM2-107b		5
BW-141-1		5
BW-141-2		3.4
BD2-120		5
VM2-126		10
VM2-128B		2.5
VM2-128C		5
VM2-131		11
VM2-133		5
BW2-23		10
BW2-27		10
BW2-41		5
BW2-45		5

名称	化学结构	K _d (nM) CA-IX
DHK3-48		10
VM3-91		5 CLogP: 0.99834
DHK3-158		14 (QPlogPo/w) : -3.83
DHK3-155		11 (QPlogPo/w) : -5.14
DHK3-154		25 (QPlogPo/w) : -0.47
DHK3-156		10 CLogP: -3.36806
DHK3-149		10 (QPlogPo/w) : -2.35
VM3-163		10 (QPlogPo/w) : -4.13
VM3-165A/B		5/11 (QPlogPo/w) : 0.95
VM3-167A/B		5/10 (QPlogPo/w) : 1.69
BD3-36		14 CLogP: 3.16314
VM4009		5 CLogP: 0.80194
VM4021		3.3 CLogP: 2.03994

VM4047a		5 CLogP: 2.22084
VM4047b		11 CLogP: 2.22084
VM4037a		1.3 CLogP: 3.16394
VM4037b		5 CLogP: 3.16394
UG3150		3.3 CLogP: 1.92694
VM4041		5 CLogP: 0.983939
WZ01101		14 CLogP: 3.16394
GGC121A		11 CLogP: 1.92694
GGC121B		13 CLogP: 0.983939

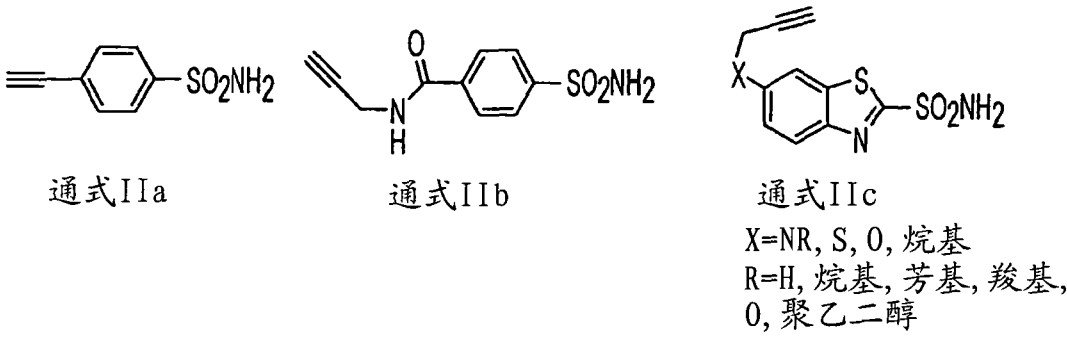


图 1

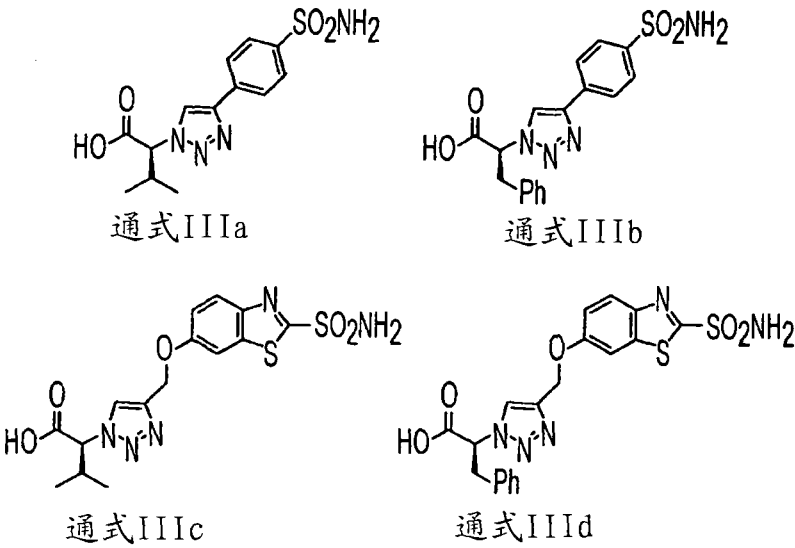
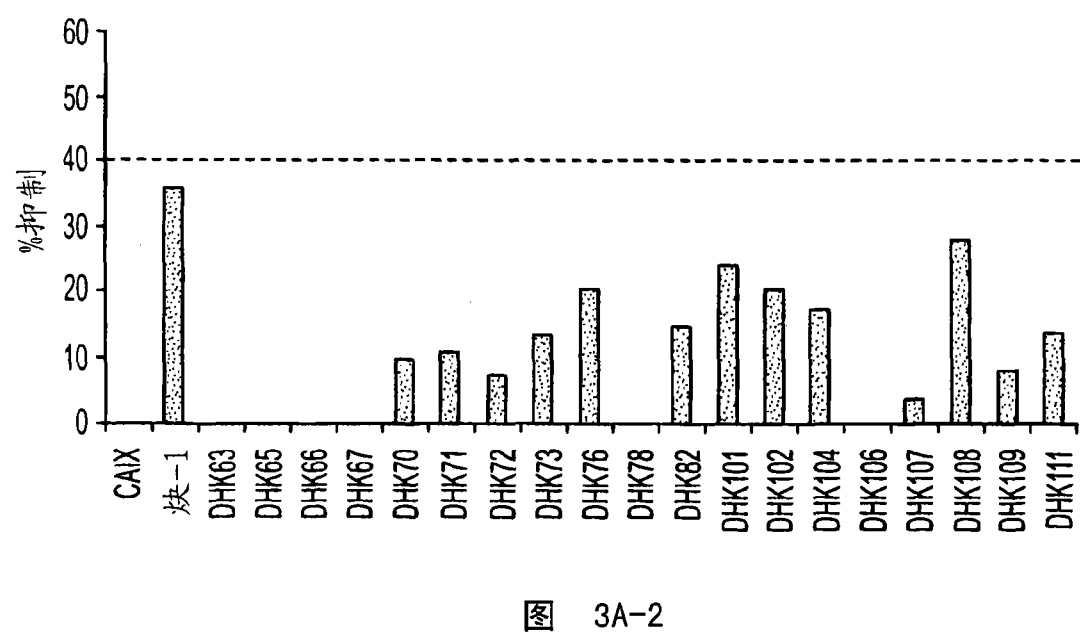
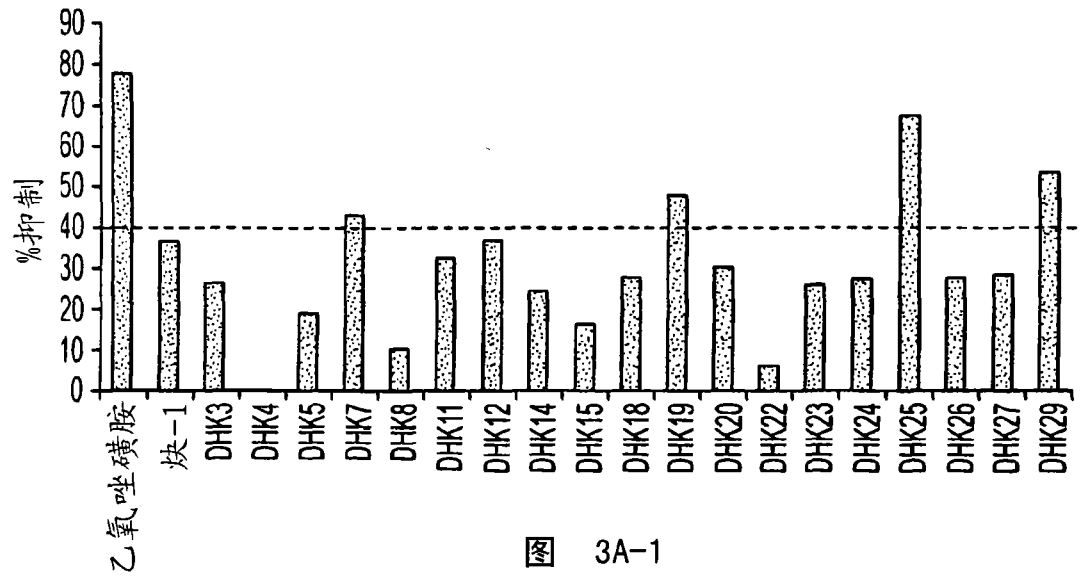


图 2



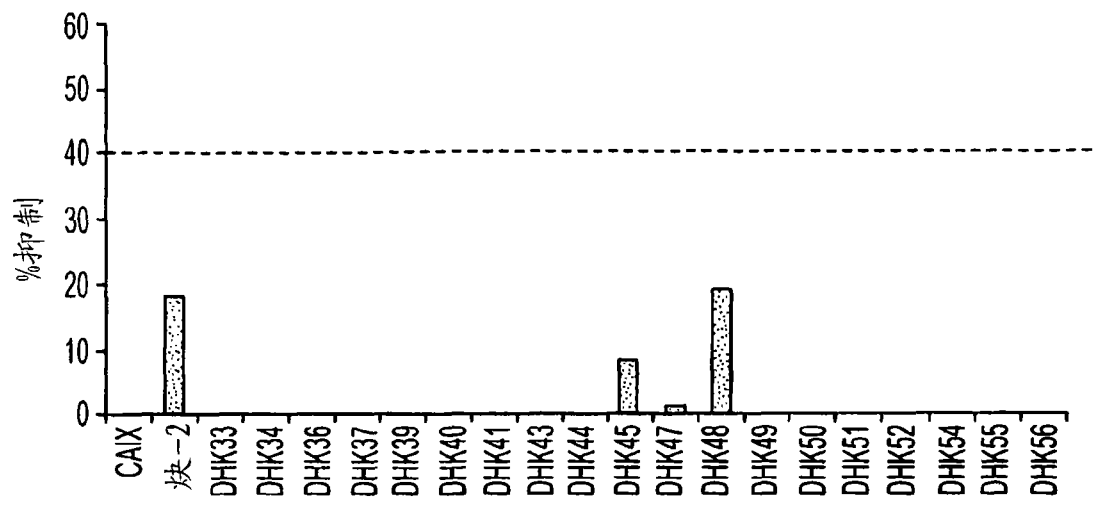


图 3B-1

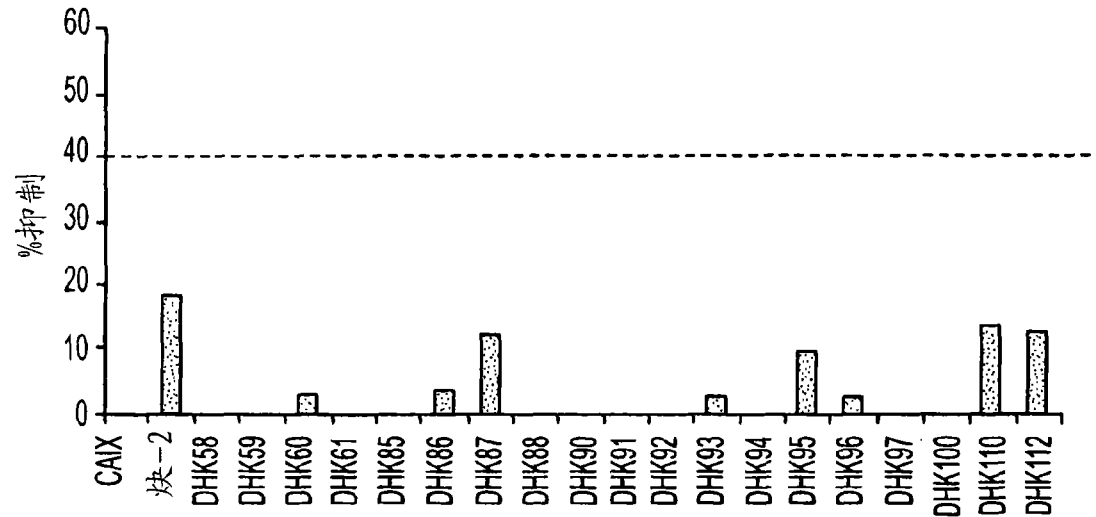


图 3B-2

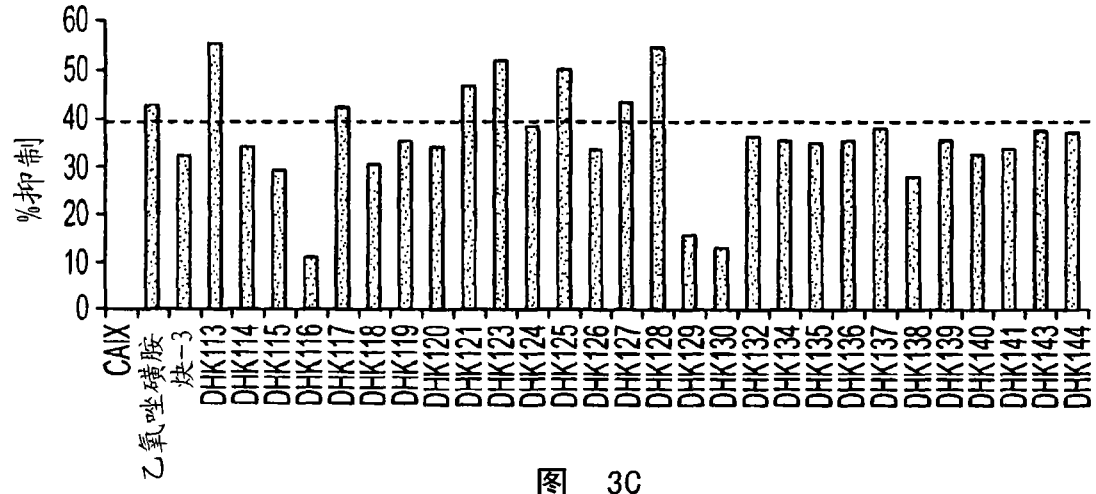


图 3C

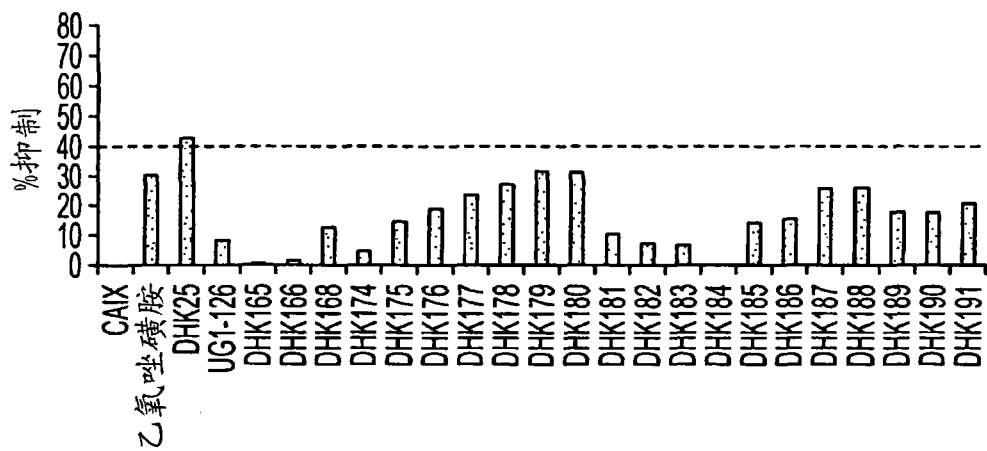


图 4A

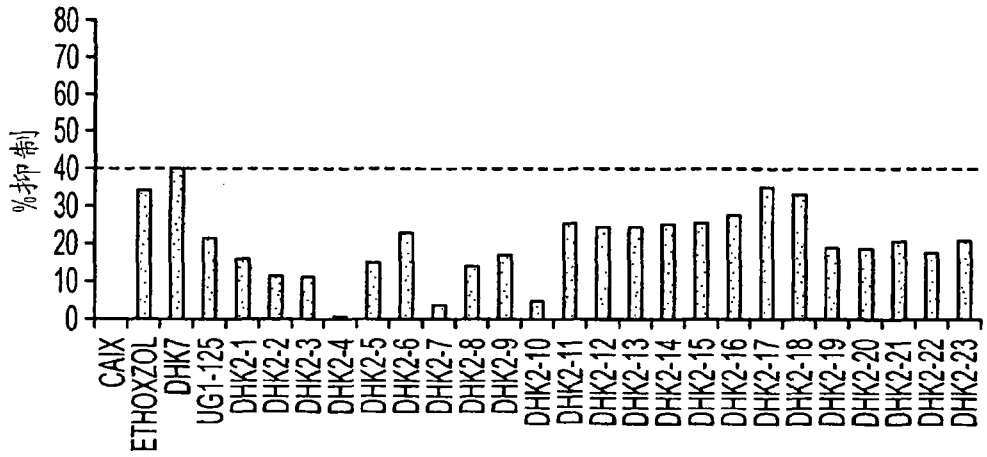


图 4B

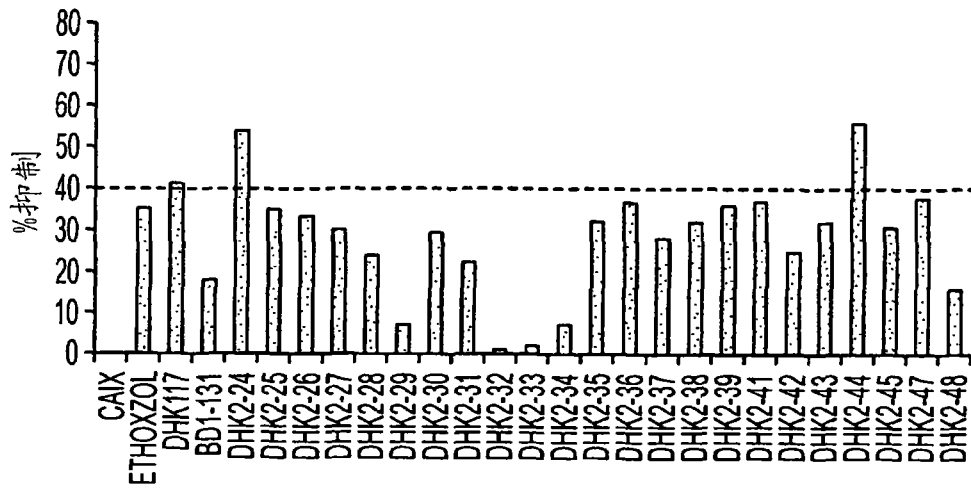


图 4C

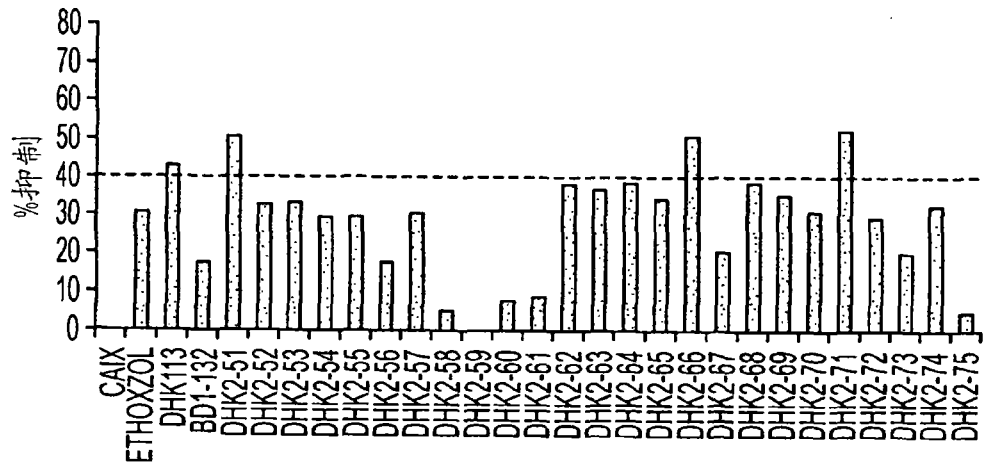


图 4D

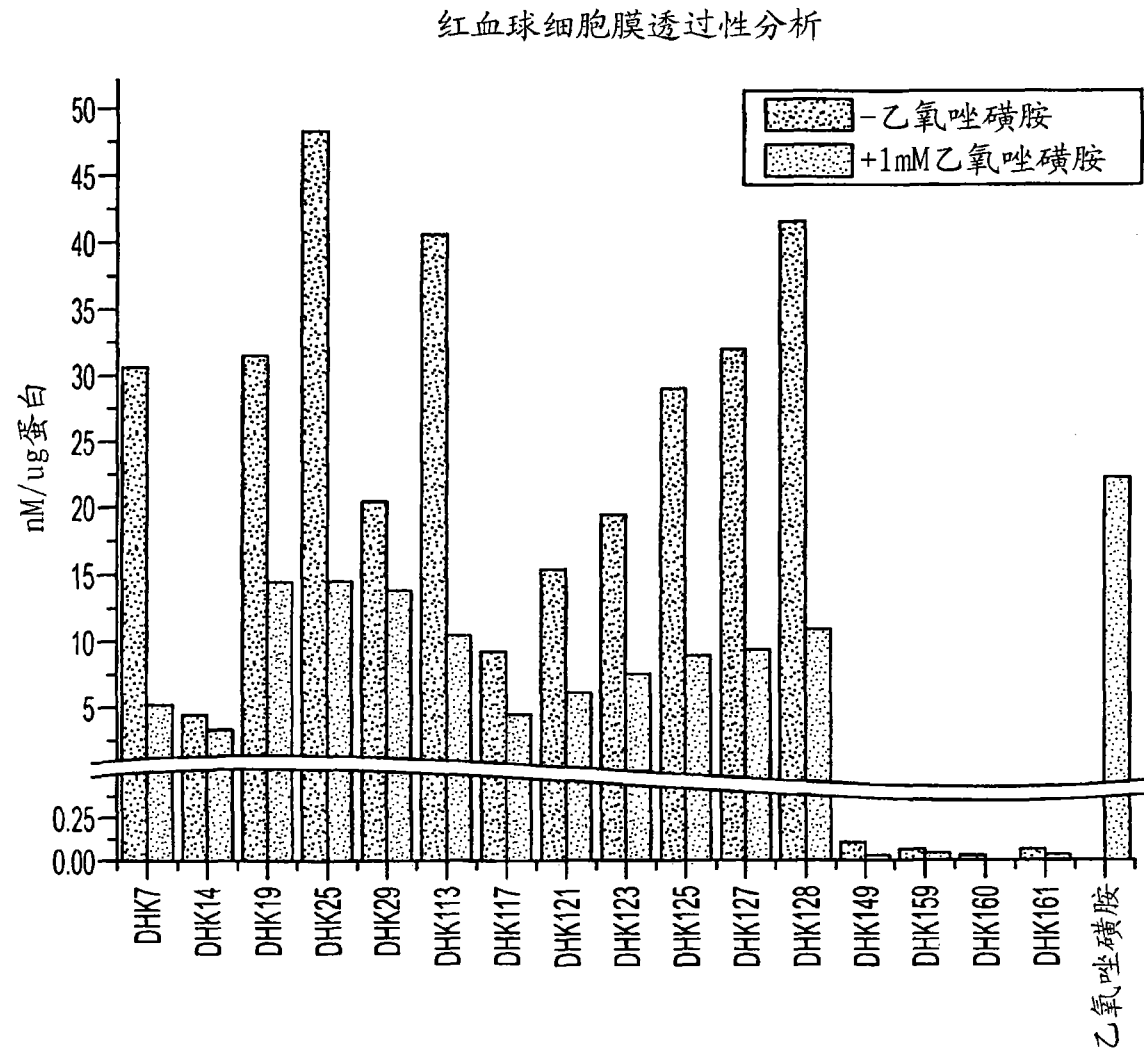


图 5

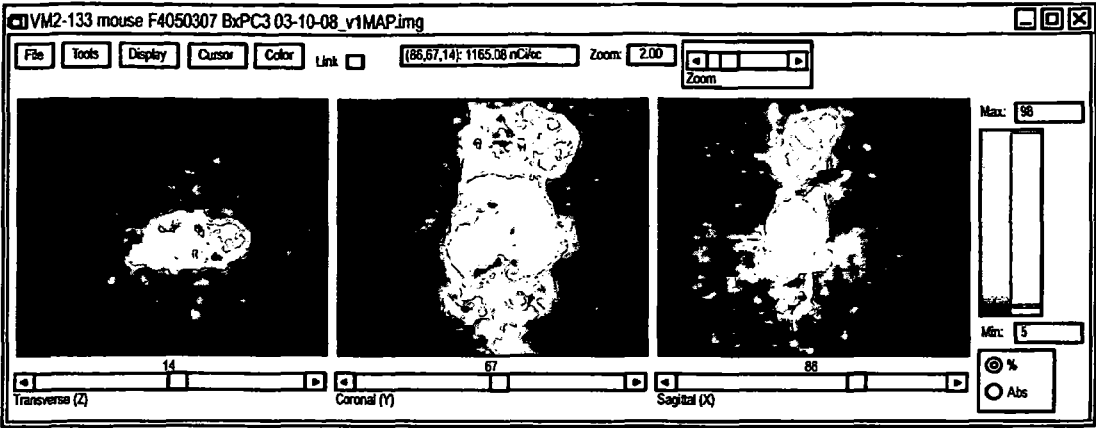


图 6A

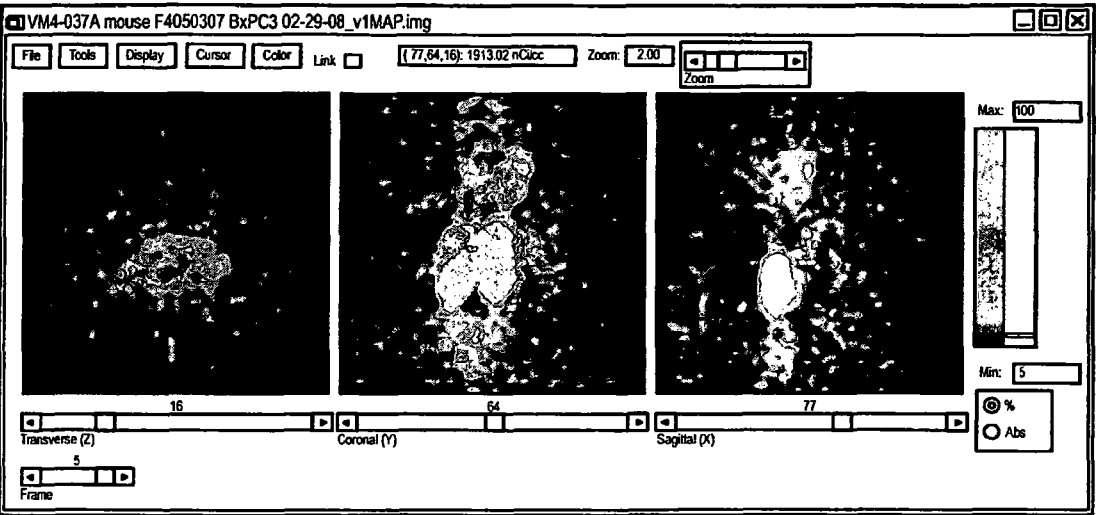


图 6B

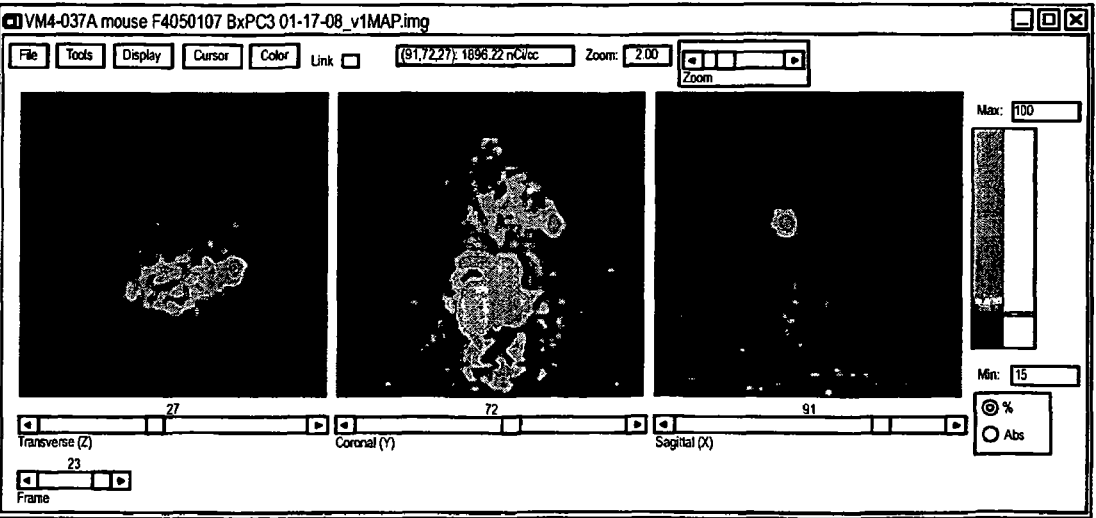


图 6C