202039437

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202039437 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：108145065　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl.：　*C07D213/82 (2006.01)*　*C07D239/22 (2006.01)*

A61K31/44 (2006.01)　*A61K31/505 (2006.01)*

C07K14/62 (2006.01)　*A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2018/12/11　歐洲專利局　18306657.0

2018/12/11　歐洲專利局　18306658.8

2018/12/11　歐洲專利局　18306659.6

(71)申請人：法商賽諾菲公司 (法國) SANOFI　(FR)

法國

(72)發明人：門德斯佩雷斯　瑪麗亞 MENDEZ PEREZ, MARIA (ES)；拉克曼　尼爾斯 RACKELMANN, NILS (DE)；蓋斯雷根　史蒂芬 GUESSREGEN, STEFAN (DE)；威爾　馬丁 WILL, MARTIN (DE)；柏姆　湯瑪斯 BOEHME, THOMAS (DE)；維拉爾加雷　安納 VILLAR GAREA, ANA (ES)；波德斯瓦　麥可 PODESCHWA, MICHAEL (DE)；比亞力　勞倫特 BIALY, LAURENT (DE)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：14 項　圖式數：2　共 135 頁

(54)名稱

肽黏合劑

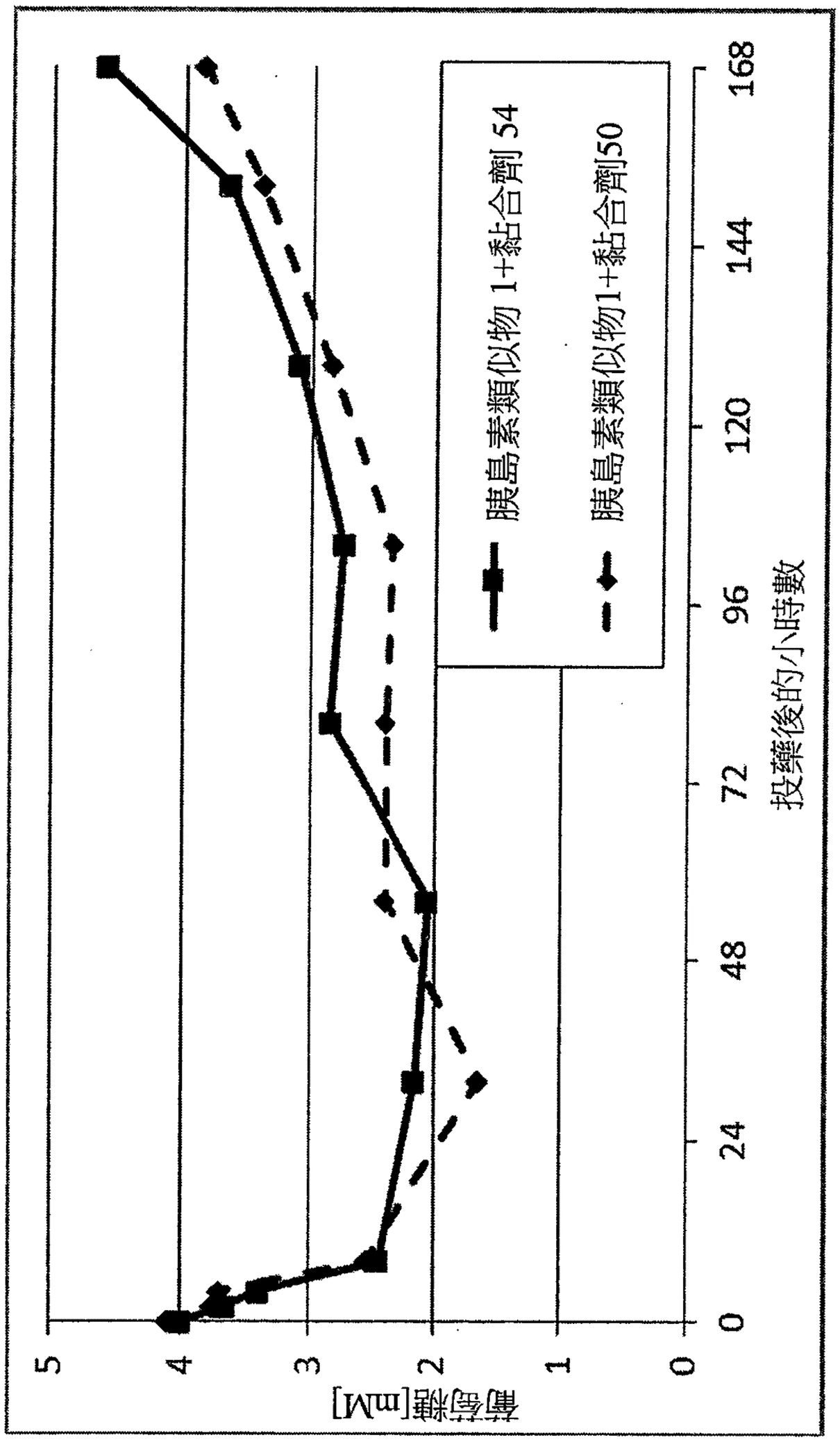
(57)摘要

本發明是有關通式(A)之磺醯胺；包含式(A)之磺醯胺及活性醫藥成分的接合物；製備包含式(A)之磺醯胺及活性醫藥成分的接合物的方法；包含含有式(A)之磺醯胺及活性醫藥成分之接合物的醫藥組合物；以及該接合物作為藥劑的用途。

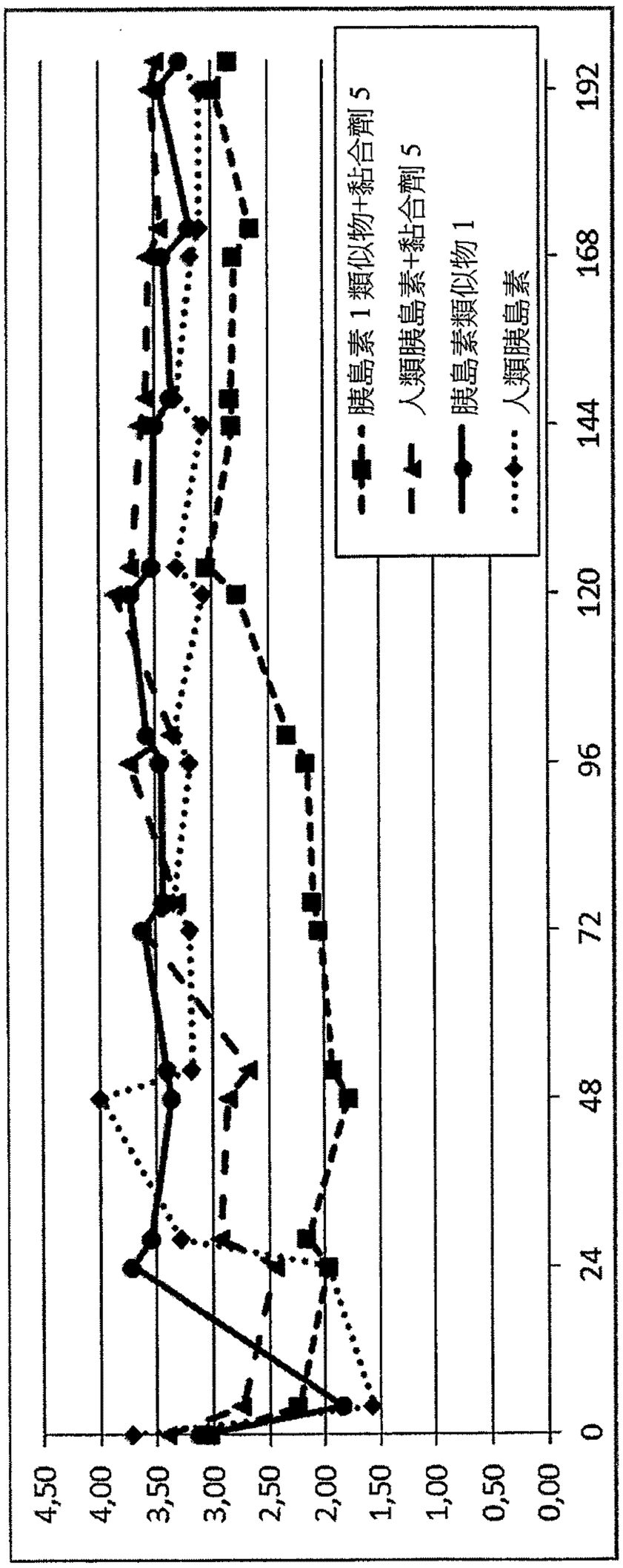
The present invention relates to a sulfonamide of formula (A); a conjugate comprising a sulfonamide of formula (I) and an active pharmaceutical ingredient; a process for preparing a conjugate comprising a sulfonamide of formula (I) and an active pharmaceutical ingredient; a pharmaceutical composition comprising the conjugate comprising a sulfonamide of formula (I) and an active pharmaceutical ingredient; and to the use of the conjugate as a medicament.

指定代表圖：

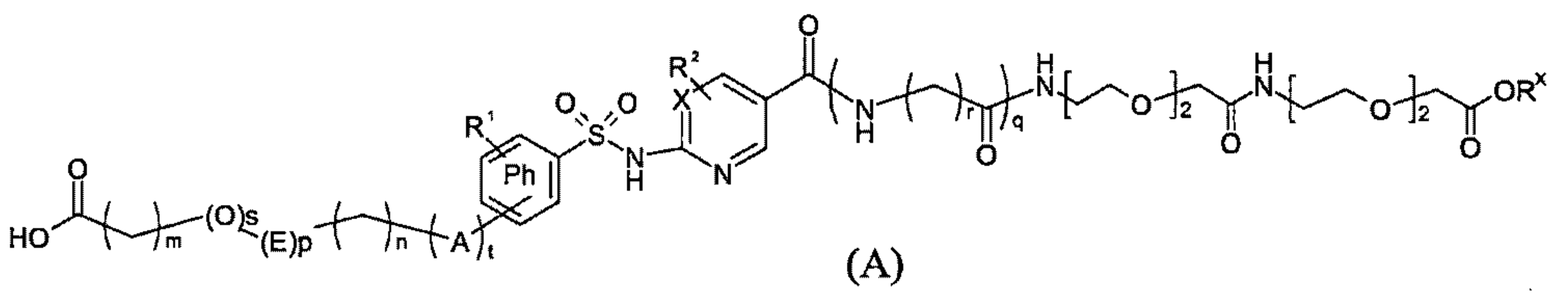
【圖1】


葡萄糖[mM]
0
1
2
3
4
5
0
24
48
72
96
120
144
168
投藥後的小時數
胰島素類似物 1+黏合劑 54
胰島素類似物1+黏合劑50

【圖2】


胰島素 1 類似物+黏合劑 5
人類胰島素+黏合劑 5
胰島素類似物 1
人類胰島素
0
24
48
72
96
120
144
168
192
4,50
4,00
3,50
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00

特徵化學式：


HO
O
m
(O)s
(E)p
n
A
t
Ph
R1
R2
X
O
S
N
H
N
r
q
O
N
H
O
2
O
N
H
O
2
O
ORX
O

(A)

202039437

【發明摘要】

【中文發明名稱】　肽黏合劑

【英文發明名稱】　PEPTIDE BINDER

【中文】

本發明是有關通式(A)之磺醯胺；包含式(A)之磺醯胺及活性醫藥成分的接合物；製備包含式(A)之磺醯胺及活性醫藥成分的接合物的方法；包含含有式(A)之磺醯胺及活性醫藥成分之接合物的醫藥組合物；以及該接合物作為藥劑的用途。

【英文】

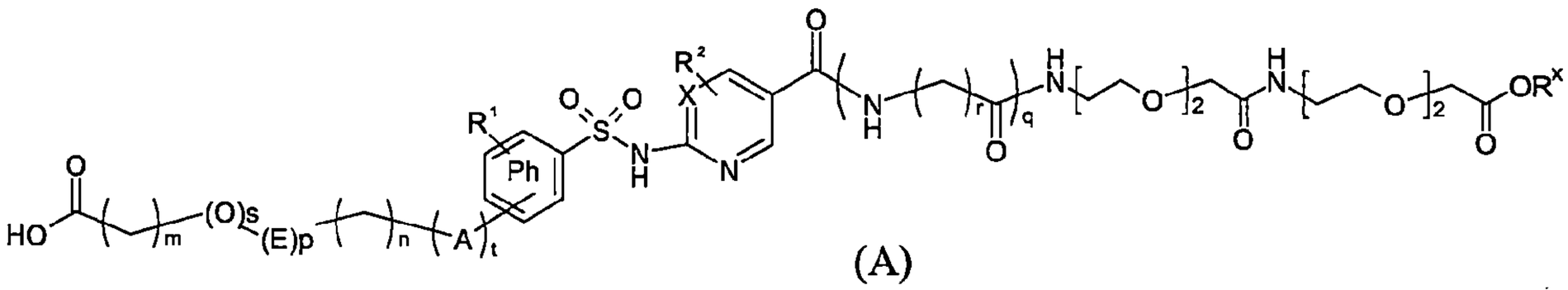
The present invention relates to a sulfonamide of formula (A); a conjugate comprising a sulfonamide of formula (I) and an active pharmaceutical ingredient; a process for preparing a conjugate comprising a sulfonamide of formula (I) and an active pharmaceutical ingredient; a pharmaceutical composition comprising the conjugate comprising a sulfonamide of formula (I) and an active pharmaceutical ingredient; and to the use of the conjugate as a medicament.

【指定代表圖】　　圖1，圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(A)

【發明說明書】

【中文發明名稱】　肽黏合劑

【英文發明名稱】　PEPTIDE BINDER

【技術領域】

【0001】 本文提供通式(A)之磺醯胺；包含式(A)之磺醯胺及活性醫藥成分或診斷化合物的接合物；製備包含式(A)之磺醯胺及活性醫藥成分的接合物的方法；包含含有式(A)之磺醯胺及活性醫藥成分或診斷化合物之接合物的醫藥組合物；以及該接合物作為藥劑的用途。

【先前技術】

【0002】 由胰臟釋放的胰島素與血糖濃度密切相關。血糖水平升高(諸如發生在飯後)是透過胰島素(降血糖激素)分泌對應增加而迅速得到抵銷。在禁食狀態下，血漿胰島素水平下降至足以確保將葡萄糖持續供應給胰島素敏感性器官和組織，並在夜間保持低水平肝葡萄糖生成的基礎值。糖尿病是一種血糖嚴密調控受到擾亂的代謝病症。

【0003】 糖尿病的特徵在於胰臟的胰島素生產減少/缺失，及/或無法使用胰島素。結果，血糖水平未獲得適當控制並因而升高。血糖水平升高數年但沒有初始症狀是相當大的健康風險。在美國進行的大規模DCCT研究(The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986)清楚地證明，長期升高的血糖水平是導致糖尿病晚期併發症(諸如微血管和大血管損傷)發生的主要原因，微血管和大血管損傷在某些情況下表現為視網膜病變，腎病變或神經病變，並導致視力喪失，腎功能衰竭和失去肢端。此外，糖尿病伴隨著心血管疾病風險增加。

【0004】 在2016年，全世界約有4.22億人罹患有第1型和第2型糖尿病。糖尿病分為第1型和第2型糖尿病。在第1型糖尿病患者中，身體本身不產生胰島素。因此，由於無藥可用，對於第1型糖尿病來說，缺乏內分泌胰島素分泌的代用品是目前唯一可能的治療方法。受影響的人終生依賴胰島

素注射，通常每天多次。與第1型糖尿病相反，在第2型糖尿病中基本上沒有胰島素缺乏症，但是在很多情況下，尤其是在晚期時，使用胰島素(視情況並用口服抗糖尿病劑)治療被認為是最合適的療法形式。

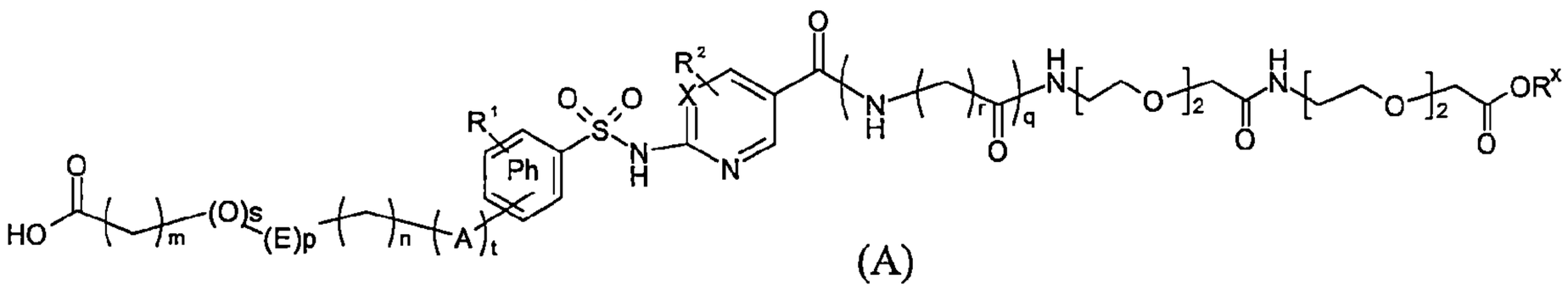
【0005】 目前糖尿病治療的目的主要是將血糖維持在盡可能接近生理範圍內。現有療法建議包括用口服抗糖尿病藥GLP-1受體促效劑治療，且最後用胰島素治療。

【0006】 人類胰島素是一個具有51個胺基酸的多肽，由2個胺基酸鏈組成：A鏈具有21個胺基酸，而B鏈具有30個胺基酸。兩條鏈是藉著2個二硫橋接而彼此連接(鏈間二硫橋接存在於Cys(A7)和Cys(B7)以及Cys(A20)和Cys(B19)之間)。此外，一個鏈內二硫橋接存在於Cys(A6)和Cys(A11)之間。胰島素製劑已被用於糖尿病療法多年。在此不僅使用人類胰島素，近來也使用胰島素衍生物以及類似物。

【0007】 有鑑於每天或重複每天注射所帶來的問題和不適，目前正在努力尋找作用曲線長的胰島素製劑-目標為一週一次的給藥方案。

【發明內容】

【0008】 本文提供式(A)之磺醯胺



(A)

。

【圖式簡單說明】

【0009】

圖1 顯示分別在(哥廷根(Göttingen))小型豬(12-18 kg，n=3)中，皮下(s.c.)施用胰島素類似物1與黏合劑編號50和黏合劑編號54的接合物後的降血糖效用。兩種化合物均以(18 nmol/kg)的劑量進行測試。

圖2 顯示分別在(哥廷根)小型豬(19-20 kg，n=3)中，皮下施用胰島素與胰島素接合物後的降血糖效用：人類胰島素+黏合劑編號5 (18

nmol/kg)、人類胰島素(3 nmol/kg)、胰島素類似物1+黏合劑編號5 (18 nmol/kg)、胰島素類似物1 (3 nmol/kg)。

【實施方式】

【0010】 如本文所用，術語「胰島素的類似物」和「胰島素類似物」是指一種肽，其具有在形式上可能衍生自天然胰島素之(例如人類胰島素之)結構的分子結構，相差在於天然胰島素中出現至少一個胺基酸殘基缺失及/或取代，及/或添加至少一個胺基酸殘基。添加及/或交換的胺基酸殘基可能是可編碼胺基酸殘基或其他天然殘基或純合成胺基酸殘基。胰島素類似物的實例包括，但不限於以下：

(i) 「天冬胰島素(Insulin aspart)」是人類胰島素，其中胺基酸B28 (即人類胰島素B鏈中第28號胺基酸)(其為脯胺酸)被天冬胺酸置換。天冬胰島素是短效胰島素。

(ii) 「離脯胰島素(Insulin lispro)」是人類胰島素，其中在B鏈的C端上，倒數第二個離胺酸和脯胺酸殘基被反置(人類胰島素：ProB28LysB29；離脯胰島素：LysB28ProB29)。離脯胰島素是短效胰島素。

(iii) 「格林辛胰島素(Insulin glulisine)」與人類胰島素不同之處在於，在位置B3處的胺基酸天冬醯胺酸被離胺酸置換，而在位置B29中的離胺酸被麩胺酸置換。格林辛胰島素是短效胰島素。

(iv) 「甘精胰島素(Insulin glargine)」與人類胰島素不同之處在於，在位置A21處的天冬醯胺酸被甘胺酸置換，而B鏈在羧基端處延長兩個精胺酸。甘精胰島素是長效胰島素。

【0011】 如本文所用，術語「胰島素接合物」與「胰島素的衍生物」及「胰島素衍生物」同義-該術語是指一種肽，其具有在形式上可能衍生自天然胰島素之(例如人類胰島素之)結構的分子結構，其中一或多個有機取代基(例如脂肪酸)結合至胺基酸中的一或多者。該一或多個有機取代基被設計成與血清蛋白質(像是白蛋白)交互作用並且在此被稱為「黏合劑(binder)」或「黏合劑分子」。視情況，天然胰島素中出現的一或多個胺基酸缺失及/或

被其他胺基酸(包括非編碼胺基酸)置換，或胺基酸(包括非編碼胺基酸)被添加至天然胰島素。胰島素之接合物的實例包括，但不限於以下：

(i) 「地特胰島素(Insulin detemir)」，其與人類胰島素不同之處在於，在位置B30處的胺基酸蘇胺酸缺失，而脂肪酸殘基(肉豆蔻酸)在B29附接至離胺酸的ε胺基官能基。地特胰島素是長效胰島素。

(ii) 「新基礎胰島素(Insulin degludec)」，其與人類胰島素不同之處在於，在位置B30處的胺基酸蘇胺酸缺失，且十六酸經由γ-L-麩胺醯基-連接子接合至胺基酸離胺酸B29。新基礎胰島素是長效胰島素。

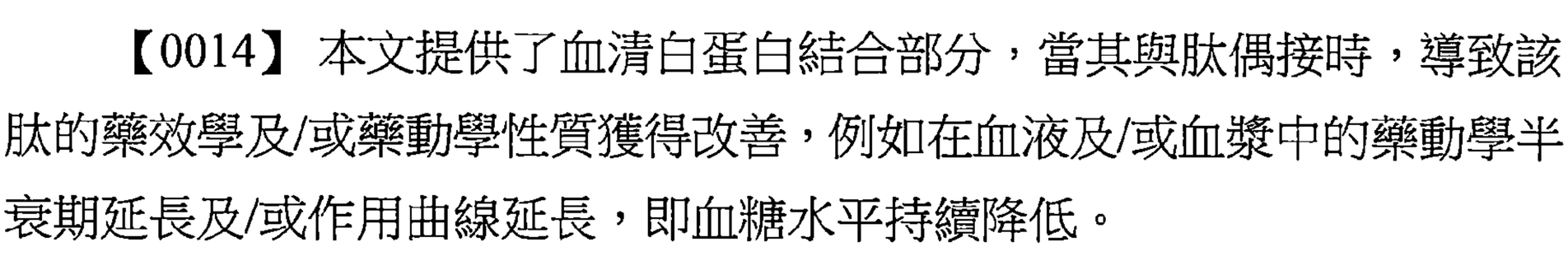
【0012】 如本文所用，術語「速效胰島素」是指胰島素類似物及/或胰島素衍生物，其中胰島素媒介的效用在5至15分鐘內開始且活性持續3至4小時。速效胰島素的實例包括，但不限於以下：(i). 天冬胰島素；(ii). 離脯胰島素以及(iii). 格林辛胰島素。

【0013】 如本文所用，術語「長效胰島素」是指胰島素類似物及/或胰島素衍生物，其中胰島素媒介的效用在0.5至2小時內開始且活性持續約24小時或超過24小時。速效胰島素的實例包括，但不限於以下：(i). 甘精胰島素；(ii). 地特胰島素以及(iii). 新基礎胰島素。

【0014】 本文提供了血清白蛋白結合部分，當其與肽偶接時，導致該肽的藥效學及/或藥動學性質獲得改善，例如在血液及/或血漿中的藥動學半衰期延長及/或作用曲線延長，即血糖水平持續降低。

【0015】 出乎意料地，發現到可以使用可用於肽接合物的特定磺醯胺來提供此等肽接合物。所得到的肽接合物在血液及/或血漿中展現出有利的半衰期且作用曲線延長。可以證明，與未接合的肽相比，所得到的肽接合物的藥動學半衰期($t_{1/2}$)增加且平均滯留時間(MRT)增加。此外，相對於未接合的肽，該肽接合物的活體內作用持續時間明顯延長。

【0016】 因此，本文提供式(A)之磺醯胺



(A)

其中：

A 選自由氧原子、-CH_2CH_2-基團，-OCH_2-基團和-CH_2O-基團組成之群組；

E 表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X 表示氮原子或-CH-基團；

m 為範圍 5 至 17 的整數；

n 為零或範圍 1 至 3 的整數；

p 為零或 1；

q 為零或 1；

r 為範圍 1 至 6 的整數；

s 為零或 1；

t 為零或 1；

R^1 表示至少一個選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基及鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的殘基；

R^2 表示至少一個選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的殘基；

R^x 表示氫原子或活化基團，視情況選自由7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自HATU [1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠-3-氧化六氟磷酸]或HBTU [3-[雙(二甲基胺基)甲基]-3H-苯并三唑-1-氧化六氟磷酸])，4-硝基苯和N-琥珀醯亞胺基基團組成之群組的活化基團，其中R^X視情況為N-琥珀醯亞胺基基團。

【0017】 在一些具體例中，排除s為1，p為零，n為零，A為氧原子和t為1的組合。在一些具體例中，s為零，其中其餘殘基和標號具有如上式(A)所指的涵義。

【0018】 例如，R^1的鹵化C1至C3烷基及/或R^2的鹵化C1至C3烷基被部分鹵化或全鹵化。在一些具體例中，R^1的鹵化C1至C3烷基及/或R^2的鹵化C1至C3烷基被全鹵化。

【0019】 如本文所用，術語「式(A)之磺醯胺」包含式(A)之磺醯胺，其醫藥上可接受之鹽及所有醫藥上可接受經同位素標記之式(A)的磺醯胺，其中一或多個原子被置換成具有相同原子數，但原子質量或質量數與自然

界中占主導地位的原子質量或質量數不同的原子。這同樣適用於式(A)之磺醯胺的所有亞型，即分別適用於如下所詳述的式(A-1)至(A-5)之磺醯胺及其亞結構，例如式(A-1-1)之磺醯胺。也就是說，術語「式(A-...)之磺醯胺」，其中(A-...)表示如下詳述的式(A-1)至(A-5)之磺醯胺的編號及其亞結構，包含化合物本身，其醫藥上可接受之鹽及所有醫藥上可接受經同位素標記的化合物。

【0020】 式(A)之磺醯胺的醫藥上可接受之鹽為鹼鹽。合適的鹼鹽是由形成無毒鹽之鹼所形成的。實例包括鋁鹽、精胺酸鹽、苄星青黴素鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、雙(2-羥乙基)胺(二乙醇胺)鹽、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、2-胺基乙醇(乙醇胺)鹽、鉀鹽、鈉鹽、2-胺基-2-(羥甲基)丙烷-1,3-二醇(tris或三木甲胺)和鋅鹽。有關合適的鹽的綜述，參見Stahl and Wermuth的Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, 2002)。

【0021】 式(A)的磺醯胺及其醫藥上可接受之鹽可呈未溶劑化和溶劑化形式存在。本文中使用術語「溶劑化物」來描述包含式(A)之磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之溶劑分子(例如乙醇)的分子複合物。當該溶劑是水時，則採用術語「水合物」。

【0022】 適合納入式(A)之磺醯胺中的同位素的實例包括以下的同位素：氫(諸如^{2}H和^{3}H)、碳(諸如^{11}C，^{13}C和^{14}C)、氯(諸如^{36}Cl)、氟(諸如^{18}F)、碘(諸如^{123}I和^{125}I)、氮(諸如^{13}N和^{15}N)、氧(諸如^{15}O，^{17}O和^{18}O)，以及硫(諸如^{35}S)。

【0023】 某些經同位素標記之式(A)之磺醯胺(例如那些併入放射性同位素者)可用於藥物及/或受質組織分佈研究。有鑑於併入容易且檢測方式簡單，放射性同位素氚(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)尤其適用於此目的。

【0024】 用更重的同位素(諸如氘，即^{2}H)取代可能因為代謝穩定性更高(例如活體內半衰期增加或劑量需求減低)而產生某些治療優勢。

【0025】 用正電子發射性同位素(例如^{11}C、^{18}F，^{15}O和^{13}N)取代可用於正電子發射斷層掃描儀(PET)研究中，以供檢驗受質受體佔用率。

【0026】 經同位素標記的式(A)之磺醯胺通常可以透過那些習於技藝者已知的常規技術來製備。

【0027】 依據本發明，醫藥上可接受的溶劑化物包括那些其中結晶溶劑可以被同位素取代者，例如D_2O、d_6-丙酮，d_6-DMSO。

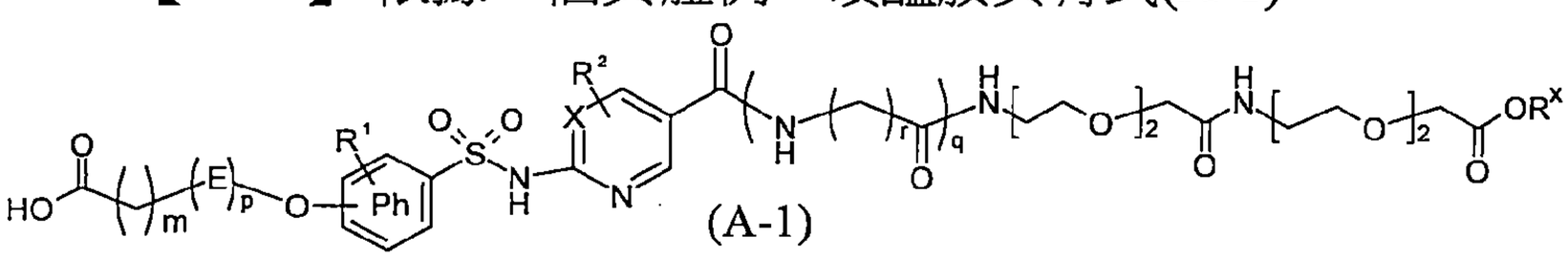
【0028】 為了鑑定合適的黏合劑分子(當結合至肽(諸如胰島素)時能夠增進血漿半衰期並延長作用曲線)，基於親和力層析使用血清白蛋白管柱(意即具有固定型血清白蛋白的管柱)建立一個系統。

【0029】 依據以下公式計算黏合劑(樣本)的淨滯留時間：

淨滯留時間= $RetTime_{樣本}$–$RetTime_{t0標記}$

【0030】 式(A)之磺醯胺的淨滯留在範圍9至19內，例如在範圍9.5至18內，並因而被認為是可用於肽接合物(諸如胰島素接合物)的黏合劑。

【0031】 依據一個具體例，磺醯胺具有式(A-1)



(A-1)

其中：

E 表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組，且例如為氟原子；

X 表示氮原子或-CH-基團；

p 為零或 1；

q 為零或 1；

r 為範圍 1 至 6 的整數

R^1 表示選自氫原子和鹵素原子之群組的至少一個殘基，其中鹵素原子為例如氟或氯原子；

R^2 表示選自氫原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基，其中 C1 至 C3 烷基為例如甲基，而鹵化 C1 至 C3 烷基為例如全鹵化，諸如三氟甲基；

R^X 表示氫原子或活化基團，視情況選自由以下組成之群組的活化基團：7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自HATU或HBTU)，4-硝基苯和N-琥珀醯亞胺基基團，其中R^X視情況為N-琥珀醯亞胺基基團；

若p為零，則m為範圍5至15的整數；若p為1，則m為範圍7至15的整數。

【0032】 在磺醯胺的一個具體例中，R^1和R^2為氫原子。

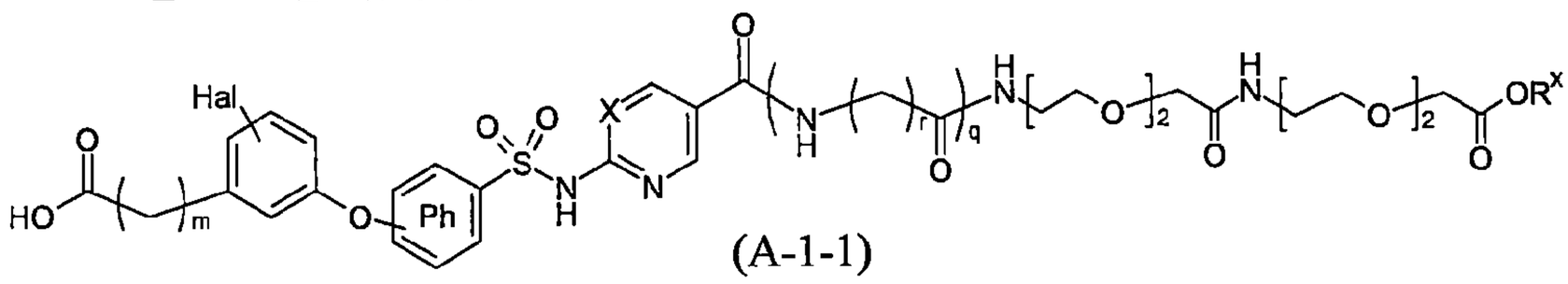
【0033】 在磺醯胺的一個具體例中，X表示氮原子。

【0034】 依據磺醯胺的另一個具體例，式(A)的$HOOC-(CH_2)_m-(O)_s-(E)_p-(CH_2)_n-(A)_t-$基團，或式(A-1)的$HOOC-(CH_2)_m-(E)_p-O-$基團相對於$-S(O)_2-$基團位於苯環Ph上的間位或對位。

【0035】 依據磺醯胺的另一個具體例，若p為1，則$HOOC-(CH_2)_m-(O)_s-$基團和$-(CH_2)_n-(A)_t-$基團位於式(A)的$(E)_p$上的間位或對位，或$HOOC-(CH_2)_m-$基團和-O-位於式(A-1)的$(E)_p$上的間位或對位。

【0036】 依據磺醯胺的另一個具體例，q為零。

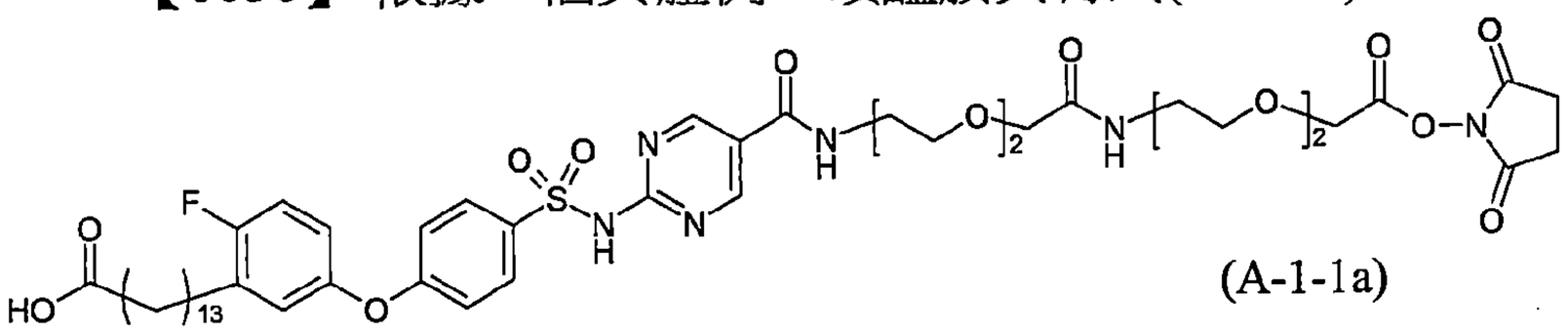
【0037】 依據另一個具體例，磺醯胺具有式(A-1-1)



(A-1-1)

其中X為氮原子或-CH-基團，例如氮原子；m為範圍7至15的整數；r為範圍1至6的整數；q為零或1，例如零；Hal是選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組的鹵素原子，例如氟原子；R^X為氫原子或活化基團，視情況選自由以下組成之群組的活化基團；7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自HATU或HBTU)，4-硝基苯和N-琥珀醯亞胺基基團，其中R^X視情況為N-琥珀醯亞胺基基團；且$HOOC-(CH_2)_m-C_6H_3Hal-O-$基團相對於$-S(O)_2-$基團位於苯環Ph上的間位或對位。

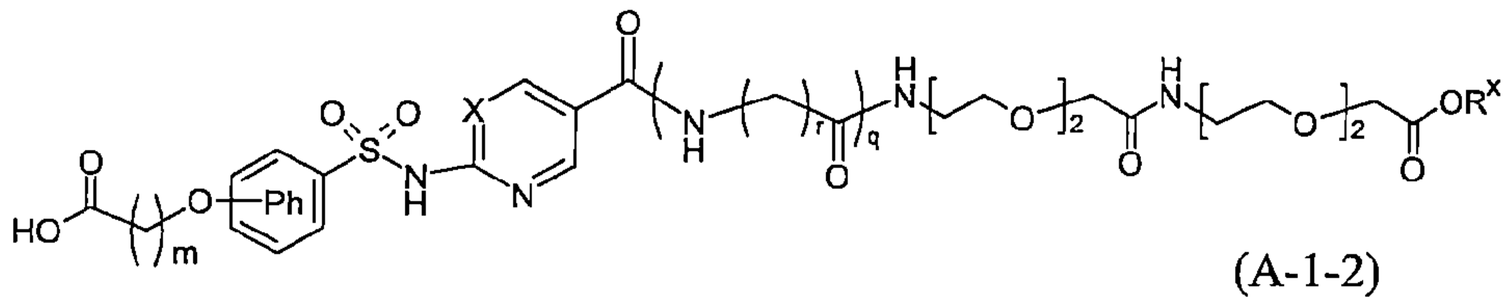
【0038】 依據一個具體例，磺醯胺具有式(A-1-1a)



(A-1-1a)

。

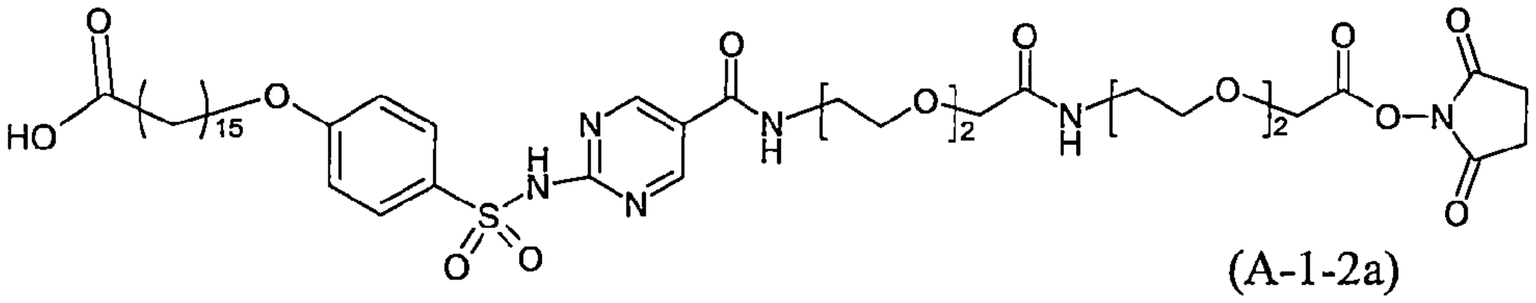
【0039】 依據另一個具體例，磺醯胺具有式(A-1-2)



(A-1-2)

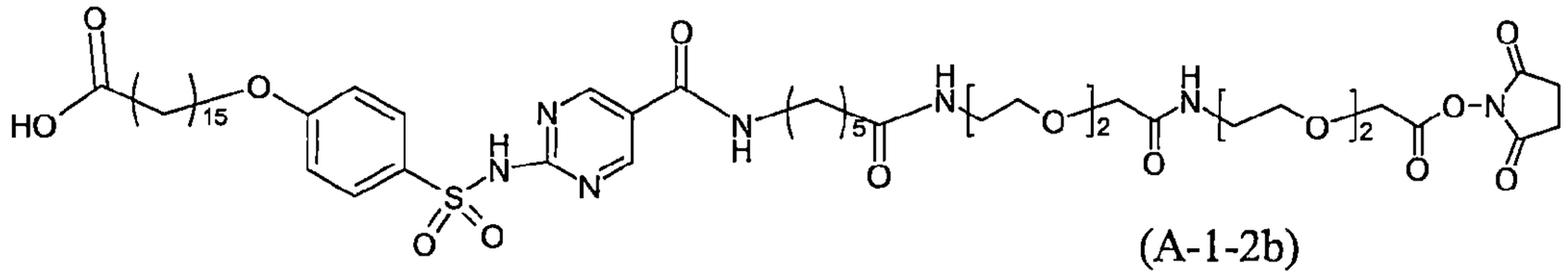
其中X為氮原子或-CH-基團，例如氮原子；m為範圍5至15的整數；r為範圍1至6的整數；q為零或1，例如零；R^X為氫原子或活化基團，視情況選自由以下組成之群組的活化基團：7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自HATU或HBTU)，4-硝基苯和N-琥珀醯亞胺基基團，其中R^X視情況為N-琥珀醯亞胺基基團；且$HOOC-(CH_2)_m-O-$基團相對於$-S(O)_2-$基團位於苯環Ph上的間位或對位。

【0040】 依據一個具體例，磺醯胺具有式(A-1-2a)



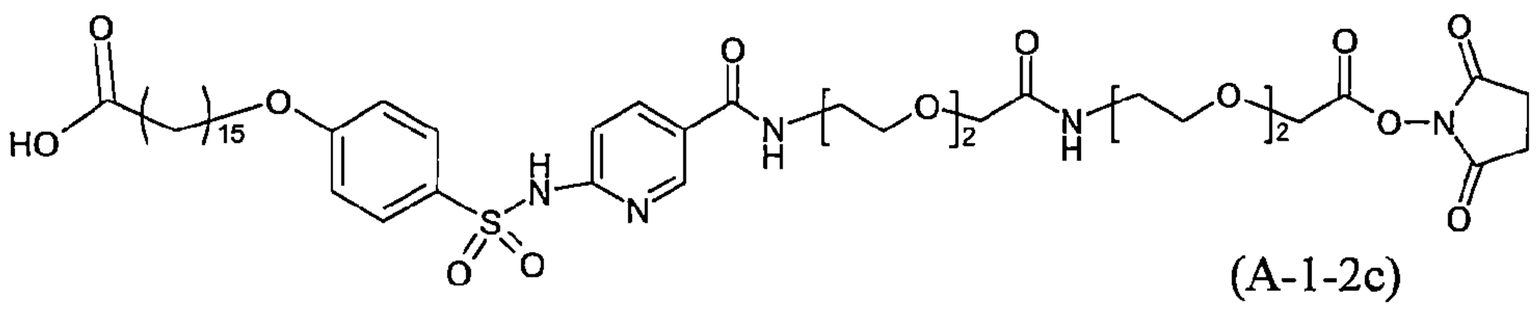
(A-1-2a)

或式(A-1-2b)



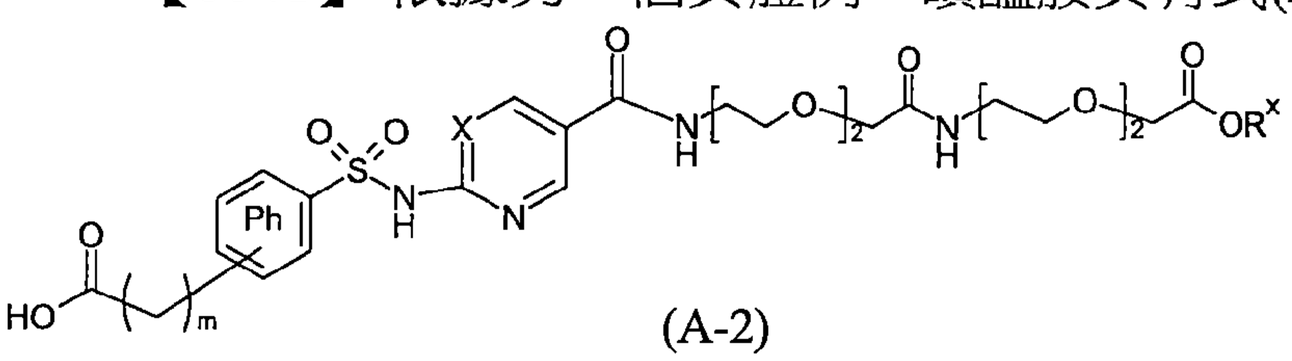
(A-1-2b)

或式(A-1-2c)



(A-1-2c)。

【0041】 依據另一個具體例，磺醯胺具有式(A-2)



(A-2)

其中

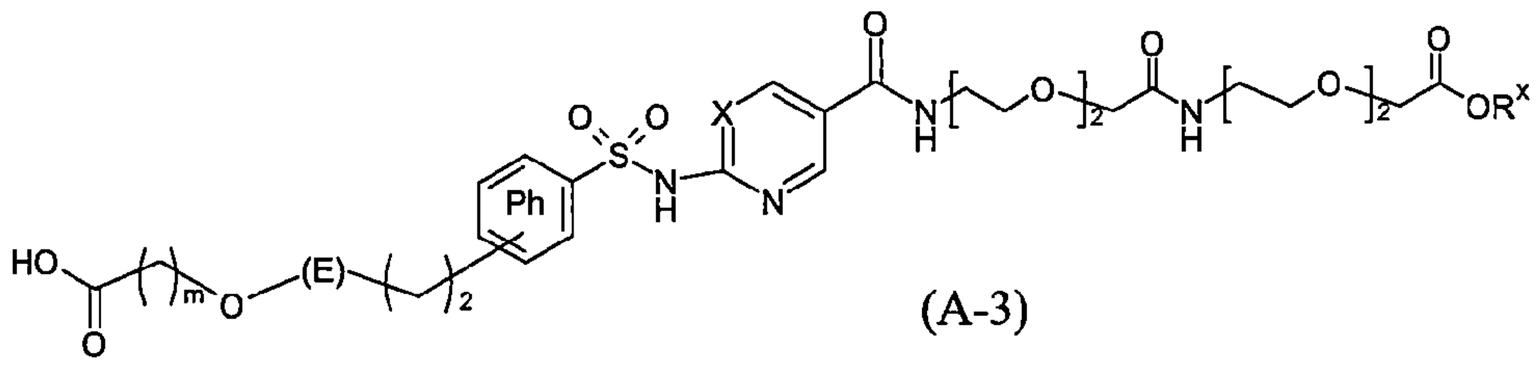
X 表示氮原子或-CH-基團；

R^X 表示氫原子或活化基團，視情況選自由以下組成之群組的活化基團：7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自 HATU 或 HBTU)，4-硝基苯和 N-琥珀醯亞胺基基團，其中 R^X 視情況為 N-琥珀醯亞胺基基團；及

m 為範圍5至17的整數，例如範圍11至17的整數。

【0042】 依據式(A-2)的磺醯胺的一個具體例，$HOOC-(CH_2)_m$-基團相對於-$S(O)_2$-基團位於苯環Ph上的間位或對位。

【0043】 依據另一個具體例，磺醯胺具有式(A-3)



(A-3)

其中

E 表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

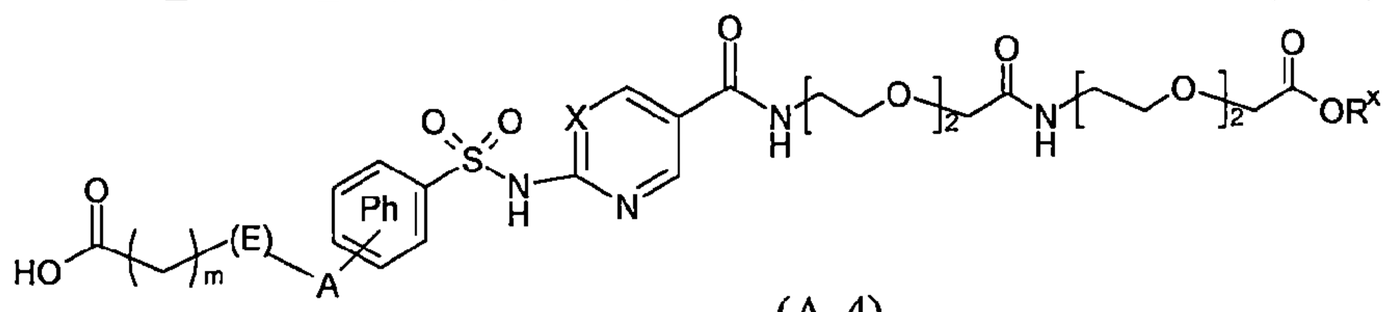
X 表示氮原子或-CH-基團；

R^X 表示氫原子或活化基團，視情況選自由以下組成之群組的活化基團：7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自 HATU 或 HBTU)，4-硝基苯和 N-琥珀醯亞胺基基團，其中 R^X 視情況為 N-琥珀醯亞胺基基團；及

m 為範圍5到17的整數，例如11。

【0044】 依據式(A-3)之磺醯胺的一個具體例，$HOOC-(CH_2)_m$-O-基團和-$(CH_2)_2$-基團位於式(A-3)的(E)上的對位，而$HOOC-(CH_2)_m$-O-(E)-$(CH_2)_2$-基團相對於-$S(O)_2$-基團位於苯環Ph上的對位。

【0045】 依據另一個具體例，磺醯胺具有式(A-4)



(A-4)

其中

A 為-OCH_2-基團或-CH_2O-基團；

E　表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

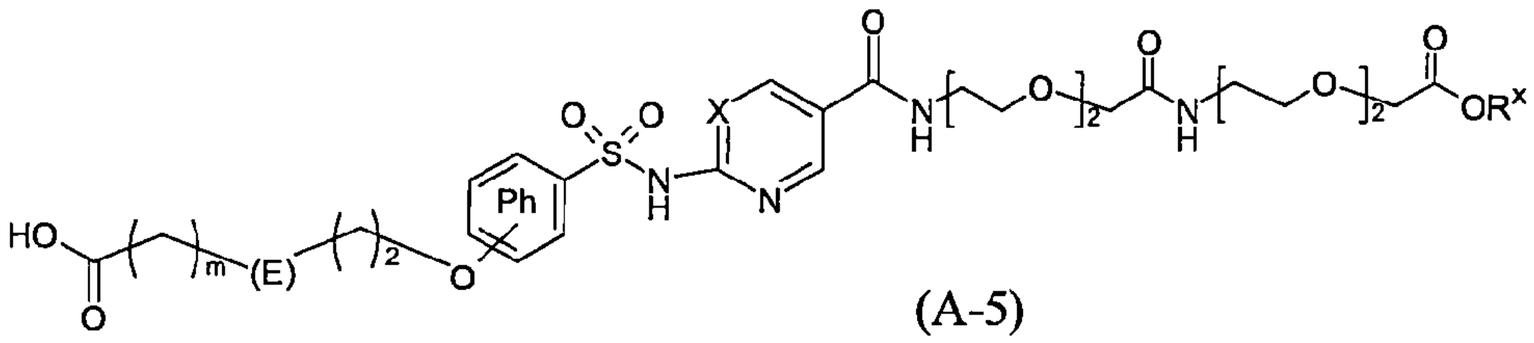
X　表示氮原子或-CH-基團；

R^X表示氫原子或一個活化基團，視情況選自由以下組成之群組的活化基團：7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自 HATU 或 HBTU)，4-硝基苯和 N-琥珀醯亞胺基基團，其中 R^X視情況為 N-琥珀醯亞胺基基團；及

m　為範圍5至17的整數，例如範圍9至13的整數。

【0046】 依據式(A-4)之磺醯胺的一個具體例，HOOC-$(CH_2)_m$-基團和-A-基團位於式(A-4)的(E)上的對位，而-A-基團相對於-$S(O)_2$-基團位於苯環Ph上的對位。

【0047】 依據另一個具體例，磺醯胺具有式(A-5)



(A-5)

其中

E　表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X　表示氮原子或-CH-基團；

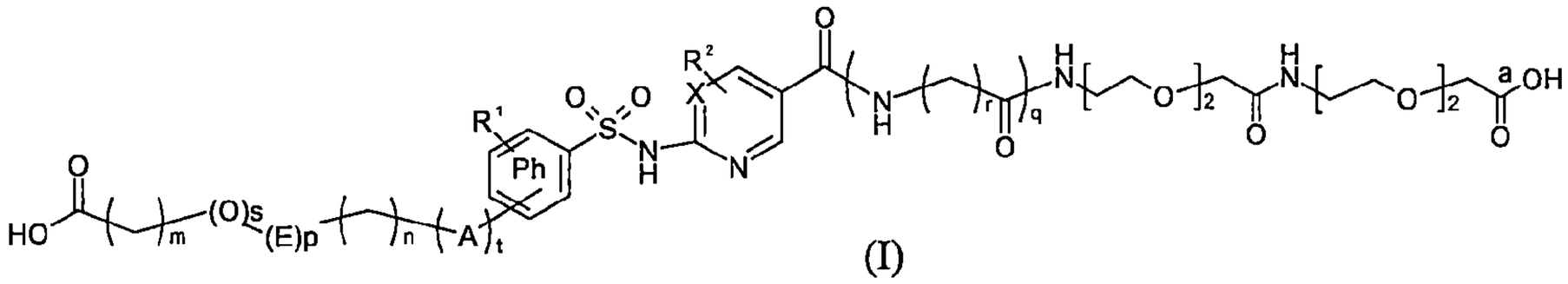
R^X表示氫原子或一個活化基團，視情況選自由以下組成之群組的活化基團：7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自 HATU 或 HBTU)，4-硝基苯和 N-琥珀醯亞胺基基團，其中 R^X視情況為 N-琥珀醯亞胺基基團；及

m　為範圍5至17的整數，例如範圍7至9的整數。

【0048】 依據式(A-5)之磺醯胺的一個具體例，相對於-$S(O)_2$-基團，HOOC-$(CH_2)_m$-基團和-$(CH_2)_2$-基團位於式(A-5)的(E)上的對位，而HOOC-$(CH_2)_m$E)-$(CH_2)_2$-O-基團位於苯環Ph上的對位。

接合物

【0049】 本文提供包含式(I)之磺醯胺及活性醫藥成分或診斷化合物的接合物



(I)

其中在式(I)之磺醯胺中：

A　選自由氧原子、-CH_2CH_2-基團，-OCH_2-基團和-CH_2O-基團組成之群組；

E　表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X　表示氮原子或-CH-基團；

m　為範圍 5 至 17 的整數；

n　為零或範圍 1 至 3 的整數；

p　為零或 1；

q　為零或 1；

r　為範圍 1 至 6 的整數；

s　為零或 1；

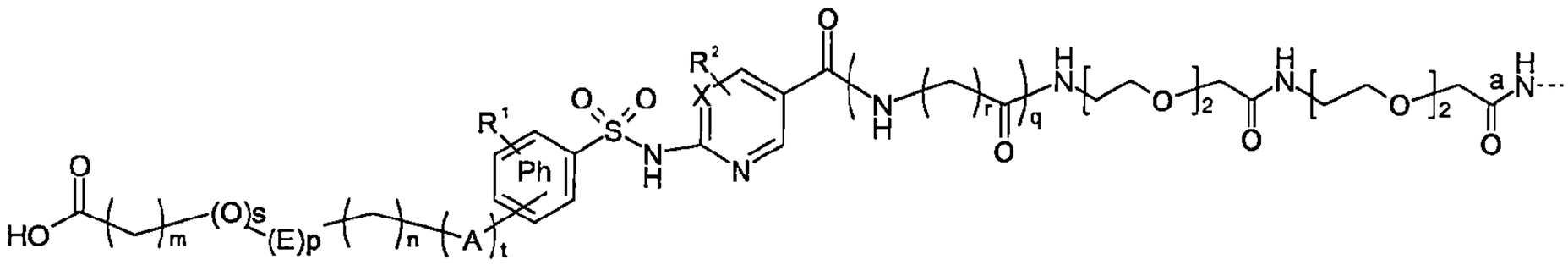
t　為零或 1；

R^1　表示選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

R^2　表示選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

其中式(I)之磺醯胺共價結合至活性醫藥成分或診斷化合物在於式(I)之磺醯胺的末端羧基基團「a」共價結合至活性醫藥成分或診斷劑的合適官能基(例如活性醫藥成分或診斷劑的胺基或羥基)。

【0050】 舉例來說，活性醫藥成分是肽，其中肽和式(I)之磺醯胺是例如透過醯胺鍵連接，例如在式(I)之磺醯胺的末端羧基「a」與肽的胺基之間形成的醯胺鍵。不用說，在醯胺鍵的情況下，羧基「a」以羰基-C(=O)-形式存在於接合物中，如下所示，其中所有殘基E、A、R^1、R^2，X以及標號m、s、p、n、t，r和q具有如上式(I)所示的涵義，且NH----基團已經是肽之胺基的其餘部分：



。

【0051】 在一些具體例中，針對式(I)的磺醯胺，排除s為1，p為零，n為零，A為氧原子及t為1的組合。在一些具體例中，s為零，其中其餘殘基和標號具有如上式(I)所示的涵義。

【0052】 在一些具體例中，式(I)之磺醯胺的R^1的鹵化C1至C3烷基及/或R^2的鹵化C1至C3烷基被部分鹵化或被全鹵化。在一些具體例中，式(I)之磺醯胺的R^1的鹵化C1至C3烷基及/或R^2的鹵化C1至C3烷基被全鹵化。

【0053】 如上文已討論的，出乎意料地發現，該等接合物在血液及/或血漿中展現出有利的半衰期和延長的作用曲線，這例如在臨床前動物模型中已獲得證實。

【0054】 如本文所用，術語「包含式(I)之磺醯胺及活性醫藥成分或診斷化合物的接合物」包含接合物本身，其醫藥上可接受之鹽及所有醫藥上可接受之經同位素標記的接合物，其中一或多個原子被置換成具有相同原子數，但原子質量或質量數與自然界中占主導地位的原子質量或質量數不同的原子。這同樣適用於接合物的所有亞型，即適用於包含如下所詳述的式(I-1)至(I-5)之磺醯胺及其亞結構的接合物，例如包含式(I-1-1)之磺醯胺的接合物。這同樣適用於式(I)之磺醯胺的所有亞型，即分別適用於如下所詳述的式(I-1)至(I-5)之磺醯胺及其亞結構，例如式(I-1-1)的磺醯胺。也就是說，術語「包含式(I-...)之磺醯胺的接合物」，其中式(I-...)表示如下詳述的式(I-1)至(I-5)之磺醯胺的數目及其亞結構，包含接合物本身，其醫藥上可接受之鹽及所有醫藥上可接受經同位素標記的化合物。

【0055】 接合物的醫藥上可接受之鹽包括酸加成鹽和鹼鹽。合適的酸加成鹽是由形成無毒鹽的酸所形成。實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、羥苯醯苯酸鹽、氫氯化物/氯化物、氫溴化物/溴化物、氫碘化物/碘化物、羥乙磺

酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、蔗糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽、1,5-萘二磺酸和萘酚酸鹽。合適的鹼鹽是由形成無毒鹽之鹼所形成的。實例包括鋁鹽、精胺酸鹽、苄星青黴素鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、雙(2-羥乙基)胺(二乙醇胺)鹽、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、2-胺基乙醇(乙醇胺)鹽、鉀鹽、鈉鹽、2-胺基-2-(羥甲基)丙烷-1,3-二醇(tris或三木甲胺)和鋅鹽。也可以形成酸與鹼的半鹽，例如半硫酸鹽以及半鈣鹽。有關合適的鹽的綜述，參見Stahl and Wermuth的Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, 2002)。

【0056】 接合物及其醫藥上可接受之鹽可呈未溶劑化和溶劑化形式存在。術語「溶劑化物」在本文中被用來描述包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽以及一或多種醫藥上可接受之溶劑分子(例如乙醇)的分子複合物。當該溶劑是水時，則採用術語「水合物」。

【0057】 適於納入接合物中的同位素的實例包括以下的同位素：氫(諸如^{2}H和^{3}H)、碳(諸如^{11}C，^{13}C和^{14}C)、氯(諸如^{36}Cl)、氟(諸如^{18}F)，碘(諸如^{123}I和^{125}I)、氮(諸如^{13}N和^{15}N)、氧(諸如^{15}O，^{17}O和^{18}O)，以及硫(諸如^{35}S)。

【0058】 某些經同位素標記之接合物(例如那些併入放射性同位素者)可用於藥物及/或受質組織分佈研究。有鑑於併入容易且檢測方式簡單，放射性同位素氚(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)尤其適用於此目的。

【0059】 用更重的同位素(諸如氘，即^{2}H)取代可能因為代謝穩定性更高(例如活體內半衰期增加或劑量需求減低)而產生某些治療優勢。

【0060】 用正電子發射性同位素(例如^{11}C、^{18}F，^{15}O和^{13}N)取代可用於正電子發射斷層掃描儀(PET)研究中，以供檢驗受質受體佔用率。

【0061】 經同位素標記的接合物通常可以透過那些習於技藝者已知的常規技術來製備。

【0062】 依據本發明，醫藥上可接受的溶劑化物包括那些其中結晶溶劑可以被同位素取代者，例如D_2O、d_6-丙酮、d_6-DMSO。

【0063】 如本文所用，術語「活性醫藥成分(API)」包括提供某些藥理學效用並用於治療或預防病症的任何醫藥活性化學或生物化合物及其醫藥上可接受之鹽及其任一混合物。如本文所用，術語「活性醫藥成分」、「活性劑」、「活性成分」，「活性物質」和「藥物」是指同義詞，即具有相同的涵義。

【0064】 在一個具體例中，活性醫藥成分選自包含以下之群：抗糖尿病劑、抗-肥胖劑、食慾調節劑、抗高血壓劑，用於治療及/或預防由於糖尿病或與糖尿病有關之併發症的藥劑，以及用於治療及/或預防由於肥胖或與肥胖有關的併發症和病症的藥劑。這些活性醫藥成分的實例為：胰島素、磺醯脲類、雙胍類、美格列奈(meglitinides)、葡萄糖苷酶抑制劑、升糖素拮抗劑、DPP-IV (二肽基肽酶-IV)抑制劑、參與刺激葡萄糖新生及/或肝糖分解之肝酶的抑制劑、葡萄糖攝取調節劑、調節脂質代謝的化合物(諸如作為HMG CoA抑制劑(他汀類(statins)的抗高血脂劑)、胃抑制性多肽(GIP類似物)、降低食物攝取的化合物、RXR促效劑和作用於細胞ATP-依賴性鉀通道的藥劑；考來烯胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)、氯貝特(clofibrate)、吉非貝齊(gemfibrozil)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普羅布考(probucol)、右旋甲狀腺素、奈格列奈(neteglinide)、瑞格列奈(repaglinide)；-阻斷劑、諸如阿普洛爾(alprenolol)、阿替洛爾(atenolol)、噻嗎洛爾(timolol)、吲哚洛爾(pindolol)、普萘洛爾(propranolol)和美托洛爾(metoprolol)；ACE (血管收縮素轉換酶)抑制劑，諸如貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、阿曲普利(alatriopril)、喹那普利(quinapril)和雷米普利(ramipril)；鈣通道阻斷劑，諸如硝苯地平(nifedipine)、非洛地平(felodipine)、尼卡地平(nicardipine)、伊拉地平(isradipine)、尼莫地平(nimodipine)、地爾硫卓(diltiazem)和維拉帕米(verapamil)；及a-阻斷劑，諸如多沙唑嗪(doxazosin)、烏拉地爾(urapidil)、哌唑嗪(prazosin)和特拉唑嗪(terazosin)；CART (古柯鹼安非他命調節的轉錄)促效劑、NPY (神經肽Y)拮抗劑、PYY促效劑、PYY2促效劑、PYY4促效劑、混合型PPY2/PYY4促效劑、MC4 (黑皮質素4)促效劑、食慾激素拮抗劑、TNF (腫瘤壞死因子)促效

劑、CRF (促皮質素釋放因子)促效劑、CRF BP (促皮質素釋放因子結合蛋白)拮抗劑、尿皮質素促效劑、3促效劑、MSH (黑色素細胞刺激激素)促效劑、MCH (黑色素細胞濃縮激素)拮抗劑、CCK (膽囊收縮素)促效劑、血清素再吸收抑制劑、血清素和正腎上腺素再吸收抑制劑、混合型血清素和正腎上腺素能化合物、5HT (血清素)促效劑、鈴蟾素促效劑、甘丙胺素拮抗劑、生長激素、生長激素釋放化合物、TRH (促甲狀腺素釋放激素)促效劑、UCP 2或3 (解偶聯蛋白2或3)調節劑、瘦素促效劑、DA促效劑(溴隱亭(bromocriptin)、多普瑞辛(doprexin))、脂肪酶/澱粉酶抑制劑、RXR (類視色素X受體)調節劑、TR促效劑；組織胺H3拮抗劑、促效劑或拮抗劑的胃抑制性多肽(GIP類似物)、胃泌素和胃泌素類似物。在一個具體例中，活性醫藥成分選自由以下組成之群：抗糖尿病劑、抗肥胖劑、食慾調節劑、抗高血壓劑，用於治療及/或預防由於糖尿病或與糖尿病有關之併發症的藥劑，以及用於治療及/或預防由於肥胖或與肥胖有關的併發症和病症的藥劑。這些活性醫藥成分的實例為：胰島素、磺醯脲類、雙胍類、美格列奈、葡萄糖苷酶抑制劑、升糖素拮抗劑、DPP-IV (二肽基肽酶-IV)抑制劑、參與刺激葡萄糖新生及/或肝糖分解之肝酶的抑制劑、葡萄糖攝取調節劑、調節脂質代謝的化合物(諸如作為HMG CoA抑制劑(他汀類)的抗高血脂劑)、胃抑制性多肽(GIP類似物)、降低食物攝取的化合物、RXR促效劑和作用於細胞ATP-依賴性鉀通道的藥劑；考來烯胺、考來替泊、氯貝特、吉非貝齊、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、普羅布考、右旋甲狀腺素、奈格列奈、瑞格列奈；阻斷劑、諸如阿普洛爾、阿替洛爾、噻嗎洛爾、吲哚洛爾、普萘洛爾和美托洛爾；ACE (血管收縮素轉換酶)抑制劑，諸如貝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、賴諾普利、阿曲普利、喹那普利和雷米普利；鈣通道阻斷劑，諸如硝苯地平、非洛地平、尼卡地平、伊拉地平、尼莫地平、地爾硫卓和維拉帕米；及a-阻斷劑，諸如多沙唑嗪、烏拉地爾、哌唑嗪和特拉唑嗪；CART (古柯鹼安非他命調節的轉錄)促效劑、NPY (神經肽Y)拮抗劑、PYY促效劑、PYY2促效劑、PYY4促效劑、混合型PPY2/PYY4促效劑、MC4 (黑皮質素4)促效劑、食慾激素拮抗劑、TNF (腫瘤壞死因子)促效劑、CRF (促皮質素釋放因子)促效劑、CRF BP (促皮質素釋放因子結合蛋白)拮抗劑、尿

皮質素促效劑、3促效劑、MSH (黑色素細胞刺激激素)促效劑、MCH (黑色素細胞濃縮激素)拮抗劑、CCK (膽囊收縮素)促效劑、血清素再吸收抑制劑、血清素和正腎上腺素再吸收抑制劑、混合型血清素和正腎上腺素能化合物、5HT (血清素)促效劑、鈴蟾素促效劑、甘丙胺素拮抗劑、生長激素、生長激素釋放化合物、TRH (促甲狀腺素釋放激素)促效劑、UCP 2或3 (解偶聯蛋白2或3)調節劑、瘦素促效劑、DA促效劑(溴隱亭、多普瑞辛)、脂肪酶/澱粉酶抑制劑、RXR (類視色素X受體)調節劑、TR促效劑；組織胺H3拮抗劑、促效劑或拮抗劑的胃抑制性多肽(GIP類似物)、胃泌素和胃泌素類似物。

【0065】 在一個具體例中，活性醫藥成分是一種治療活性肽，其中該肽包含至少2個胺基酸。在一些具體例中，該肽包含至少10個胺基酸或至少20個胺基酸。在一些具體例中，該肽包含不超過1000個胺基酸，諸如不超過500個胺基酸，例如不超過100個胺基酸。

【0066】 在接合物的一個具體例中，活性醫藥成分是抗糖尿病劑，諸如肽。在一些具體例中，該肽是GLP-1、GLP-1類似物、GLP-1促效劑；雙重GLP-1受體/升糖素受體促效劑；人類FGF21、FGF21類似物、FGF21衍生物；胰島素(例如人類胰島素)，胰島素類似物或胰島素衍生物。

【0067】 依據接合物的一個具體例，活性醫藥成分選自包含胰島素、胰島素類似物，GLP-1和GLP-1類似物(例如GLP(-1)促效劑)之群組。在接合物的一個具體例中，活性醫藥成分選自由胰島素、胰島素類似物，GLP-1和GLP-1類似物(例如GLP(-1)促效劑)組成之群組。

【0068】 如本文所用，術語「GLP-1類似物」是指一種肽，其具有在形式上衍生自天然類升糖素肽-1 (GLP-1)(例如人類GLP-1)之結構的分子結構，該分子結構是在透過缺失及/或交換天然GLP-1中出現的至少一個胺基酸殘基，及/或添加至少一個胺基酸殘基而產生。添加及/或交換的胺基酸殘基可以是可編碼胺基酸殘基或其他天然殘基或純合成胺基酸殘基。

【0069】 如本文所用，術語「GLP(-1)促效劑」是指GLP(-1)的類似物，其活化類升糖素肽-1-受體(GLP-1-受體)。GLP(-1)促效劑的實例包括但不限於以下：利西拉來(lixisenatide)、艾塞那肽/exendin-4、塞馬魯肽

(semaglutide)、他沙普魯肽(taspoglutide)、阿比魯肽(albiglutide)、杜拉魯肽(dulaglutide)。

【0070】利西拉來具有以下胺基酸序列(SEQ ID NO：1)：

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH_2。

【0071】艾塞那肽具有以下胺基酸序列(SEQ ID NO：2)：

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2。

【0072】偶聯至Lys(20)的塞馬魯肽-白蛋白黏合劑具有以下胺基酸序列(SEQ ID NO：3)：

H-His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys(AEEAc-AEEAc-γ-Glu-17-羧基十七醯基)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH

【0073】杜拉魯肽(經由肽連接子偶聯至fc-片段的GLP-1 (7-37))具有以下胺基酸序列(SEQ ID NO：4)：

H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly

【0074】如本文所用，術語「FGF-21」指「纖維母細胞生長因子21」。FGF-21化合物可以是人類FGF-21，FGF-21的類似物(稱為「FGF-21類似物」)或FGF-21的衍生物(稱為「FGF-21衍生物」)。

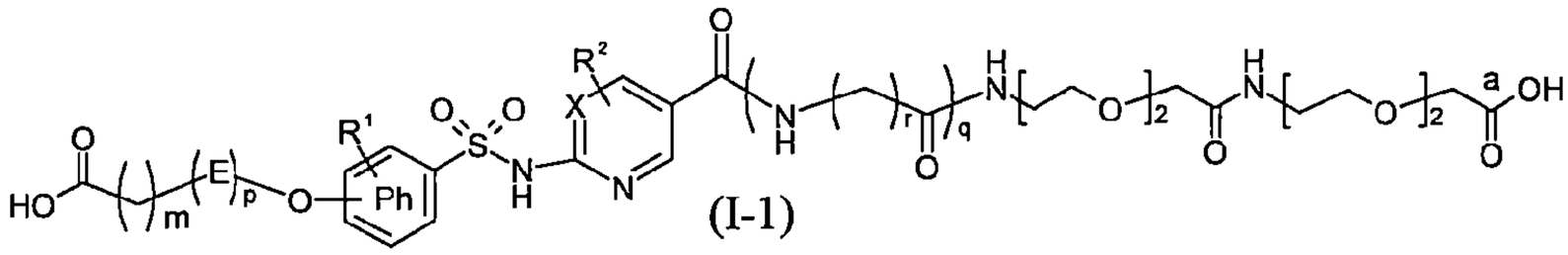
【0075】依據接合物的一個具體例，活性醫藥成分是胰島素或胰島素類似物，例如胰島素類似物，其中式(I)之磺醯胺共價結合之肽的胺基基團是一個存在於胰島素或胰島素類似物中之離胺酸的ε胺基基團，或是胰島素或胰島素類似物的B鏈的N-端胺基基團。例如，胰島素或胰島素類似物具有一個在A鏈及/或B鏈中的離胺酸。在一些具體例中，胰島素或胰島素類似物具有一個在A鏈與B鏈中的離胺酸。

【0076】 依據接合物的一個具體例，式(I)之磺醯胺共價結合之肽的胺基基團是存在於位置B26至B29處(例如人類胰島素或人類胰島素類似物之B鏈的B29)之離胺酸的ε胺基基團。

【0077】 依據接合物的另一個具體例，診斷化合物是造影劑，諸如放射性造影劑。在一些具體例中，造影劑是基於釓或碘的磁共振成像(MRI)造影劑。在一些具體例中，造影劑是釓噴酸二甲葡胺(gadopentetate dimeglumine)、釓噴酸葡胺(gadoterate meglumine)、釓貝葡胺(gadobenate dimeglumine)、釓特醇(gadoteridol)、釓雙胺(gadodiamide)、釓弗塞胺(gadoversetamide)、釓塞酸二鈉(gadoxetate disodium)、泛影酸(amidotrizoate)或泛影酸之鹽(例如泛影酸的甲葡胺(meglumine)鹽，鈉鹽及/或離胺酸鹽)、碘海醇(iohexol)(5-[乙醯基(2,3-二羥丙基)胺基]-1-N,3-N-雙(2,3-二羥丙基)-2,4,6-三碘苯-1,3-二甲醯胺)、碘帕醇(iopamidol)((1-N,3-N-雙(1,3-二羥丙烷-2-基)-5-[[((2S)-2-羥基丙醯基]胺基]-2,4,6-三碘苯-1,3-二甲醯胺)、碘普羅胺(iopromide)((1-N,3-N-雙(2,3-二羥丙基)-2,4,6-三碘-5-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]-3-N-甲基苯-1,3-二甲醯胺))或碘克沙醇(ioxidanol)(5-[乙醯基-[3-[乙醯基-[3,5-雙(2,3-二羥丙基胺基甲醯基)-2,4,6-三碘-苯基]胺基]-2-羥基-丙基]胺基]-*N,N'*-雙(2,3-二羥丙基)-2,4,6-三碘苯-1,3-二羧醯胺)。在一些具體例中，造影劑是選自由以下組成之組：釓噴酸二甲葡胺、釓噴酸葡胺、釓貝葡胺、釓特醇、釓雙胺、釓弗塞胺、釓塞酸二鈉、泛影酸或泛影酸之鹽(例如泛影酸的甲葡胺鹽，鈉鹽及/或離胺酸鹽)、碘海醇(5-[乙醯基(2,3-二羥丙基)胺基]-1-N,3-N-雙(2,3-二羥丙基)-2,4,6-三碘苯-1,3-二甲醯胺)、碘帕醇(1-N,3-N-雙(1,3-二羥丙烷-2-基)-5-[[((2S)-2-羥基丙醯基]胺基]-2,4,6-三碘苯-1,3-二甲醯胺)、碘普羅胺((1-N,3-N-雙(2,3-二羥丙基)-2,4,6-三碘-5-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]-3-N-甲基苯-1,3-二甲醯胺)或碘克沙醇(5-[乙醯基-[3-[乙醯基-[3,5-雙(2,3-二羥丙基胺基甲醯基)-2,4,6-三碘-苯基]胺基]-2-羥基-丙基]胺基]-*N,N'*-雙(2,3-二羥丙基)-2,4,6-三碘苯-1,3-二羧醯胺)。

【0078】 如上文所討論，式(I)之磺醯胺共價結合至診斷化合物，因為式(I)之磺醯胺的末端羧基「a」共價結合至診斷化合物的合適官能基團。合適的官能基團可以是例如診斷化合物的胺基(一級或二級)或羥基。

【0079】 依據接合物的一個具體例，磺醯胺具有式(I-1)



(I-1)

其中

E 表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組，並例如為氟原子；

X 表示氮原子或-CH-基團；

p 為零或 1；

q 為零或 1；

r 為範圍 1 至 6 的整數；

R^1 表示選自氫原子和鹵素原子之群組的至少一個殘基，其中鹵素原子為例如氟或氯原子；

R^2 表示選自氫原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基，其中 C1 至 C3 烷基為例如甲基，而鹵化 C1 至 C3 烷基為例如全鹵化，例如三氟甲基；

若p為零，則m為範圍5到15的整數，或若p為1，則m為範圍7到15的整數。

【0080】 在接合物的一個具體例中，磺醯胺的殘基R^1和R^2為氫原子。

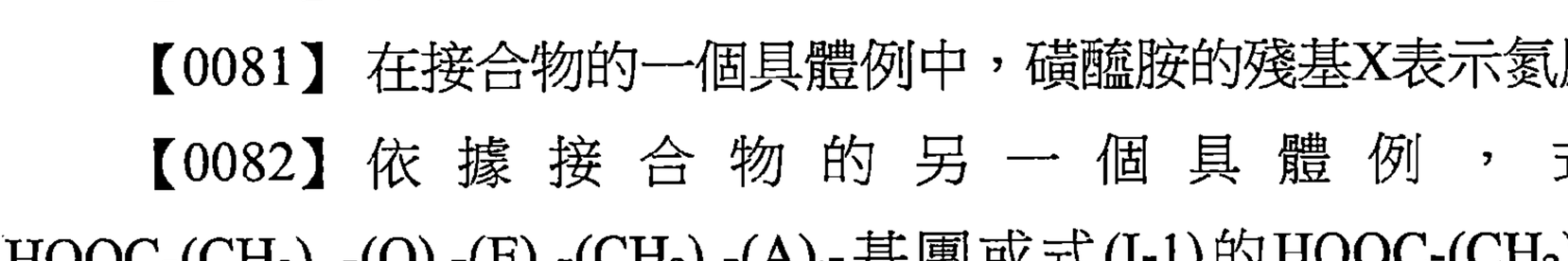
【0081】 在接合物的一個具體例中，磺醯胺的殘基X表示氮原子。

【0082】 依據接合物的另一個具體例，式(I)的$HOOC-(CH_2)_m-(O)_s-(E)_p-(CH_2)_n-(A)_t$-基團或式(I-1)的$HOOC-(CH_2)_m-(E)_p-O$-基團相對於$-S(O)_2$-基團位於苯環Ph上的間位或對位。

【0083】 依據接合物的另一個具體例，若p為1，則$HOOC(CH_2)_m-(O)_s$-基團和$-(CH_2)_n-(A)_t$-基團位於式(I)之磺醯胺的$(E)_p$上的間位或對位，或$HOOC-(CH_2)_m$-基團位於式(I-1)的$(E)_p$上的間位或對位。

【0084】 依據接合物的另一個具體例，磺醯胺的指數q為零。

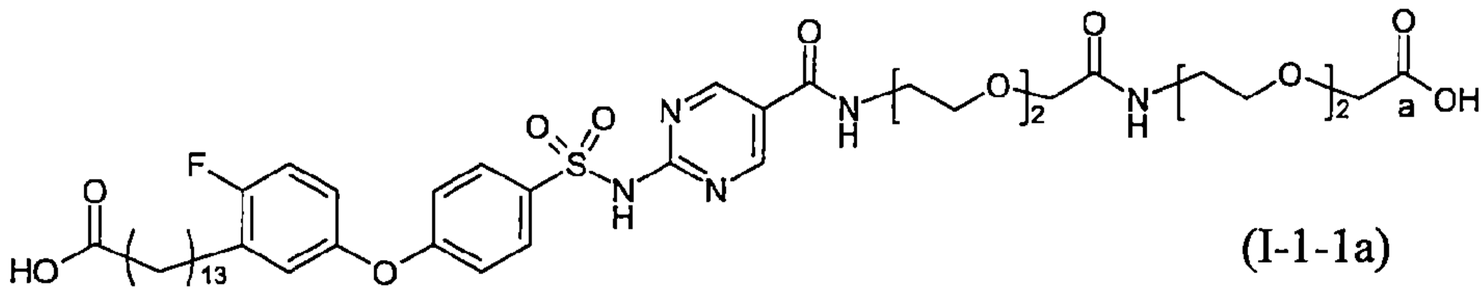
【0085】 依據接合物的另一個具體例，磺醯胺具有式(I-1-1)



(I-1-1)

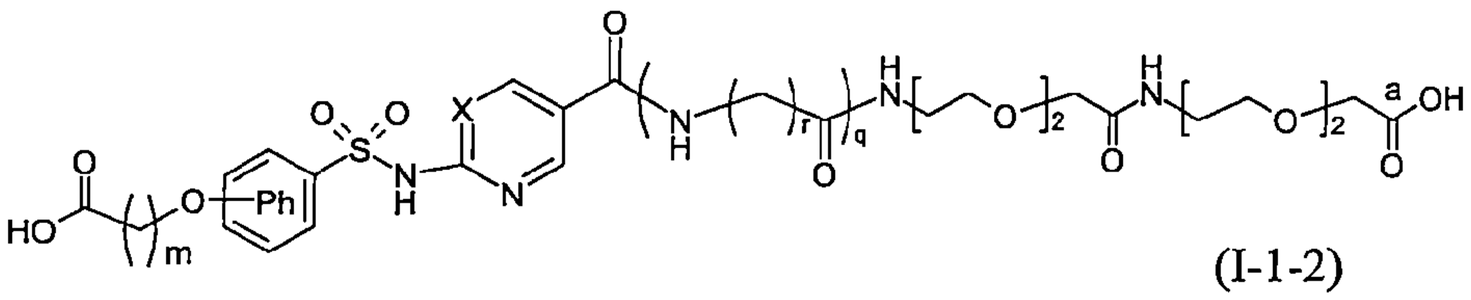
其中X是氮原子或-CH-基團，例如氮原子；m為範圍7至15的整數；r為範圍1至6的整數；q為零或1，例如零；Hal是選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組的鹵素原子，例如氟原子；且$HOOC-(CH_2)_m-C_6H_3Hal-O-$基團相對於$-S(O)_2-$基團位於苯環Ph上的間位或對位。

【0086】 依據接合物的一個具體例，磺醯胺具有式(I-1-1a)



(I-1-1a)

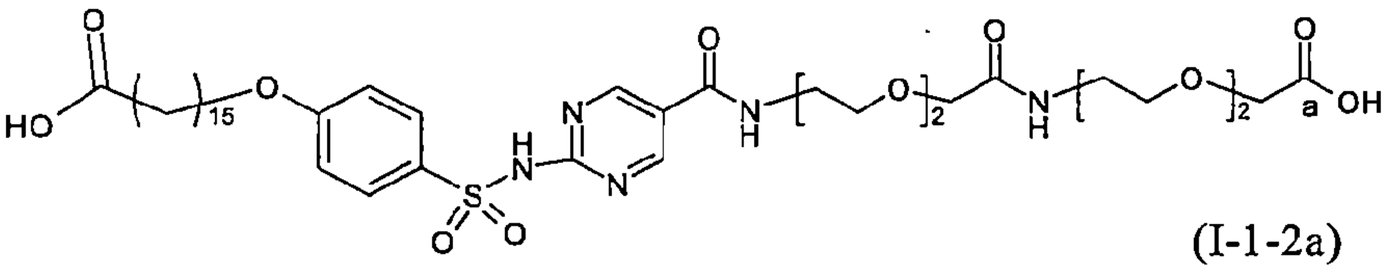
【0087】 依據接合物的另一個具體例，磺醯胺具有式(I-1-2)



(I-1-2)

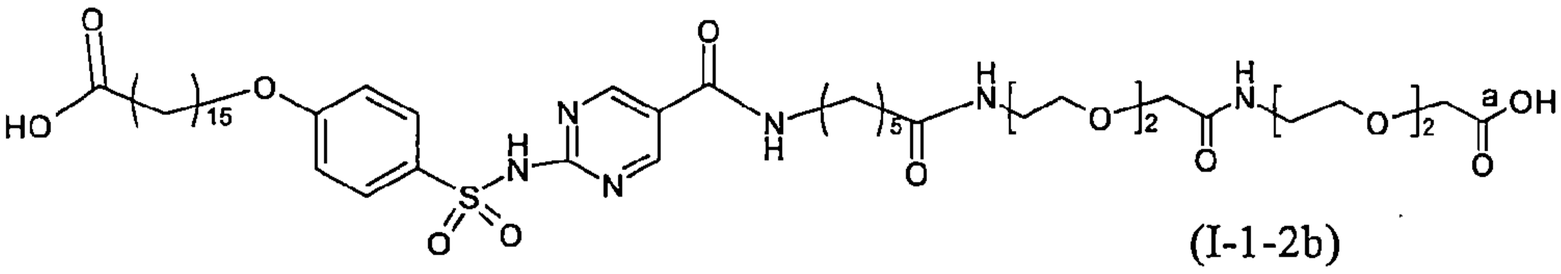
其中X是氮原子或-CH-基團，例如氮原子；m為範圍5至15的整數；r為範圍1至6的整數；q為零或1，例如零；且$HOOC-(CH_2)_m-O-$基團相對於$-S(O)_2-$基團位於苯環Ph上的間位或對位。

【0088】 依據接合物的一個具體例，磺醯胺具有式(I-1-2a)



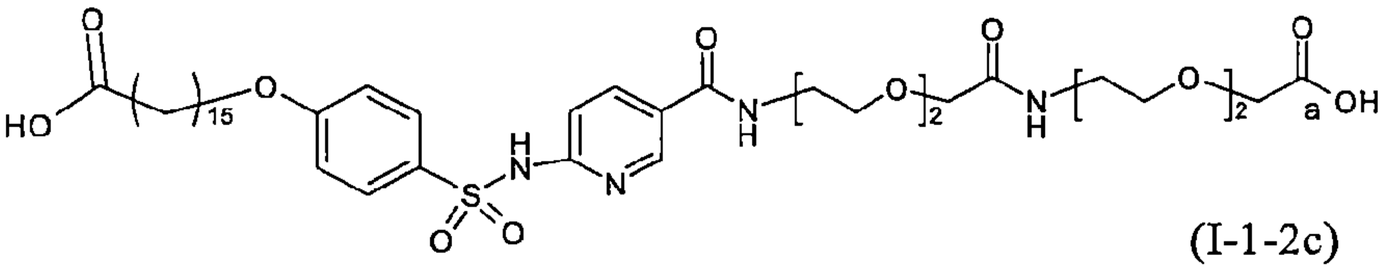
(I-1-2a)

或式(I-1-2b)



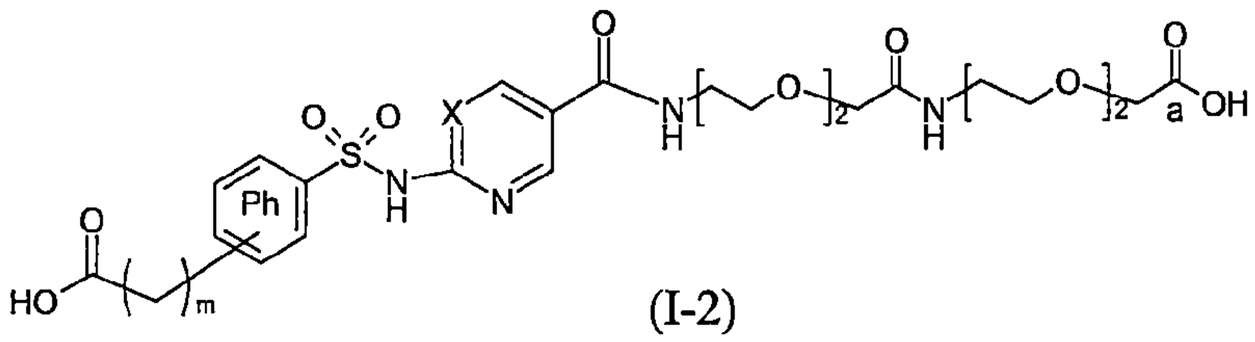
(I-1-2b)

或式(I-1-2c)



(I-1-2c) 。

【0089】 依據接合物的另一個具體例，磺醯胺具有式(I-2)



(I-2)

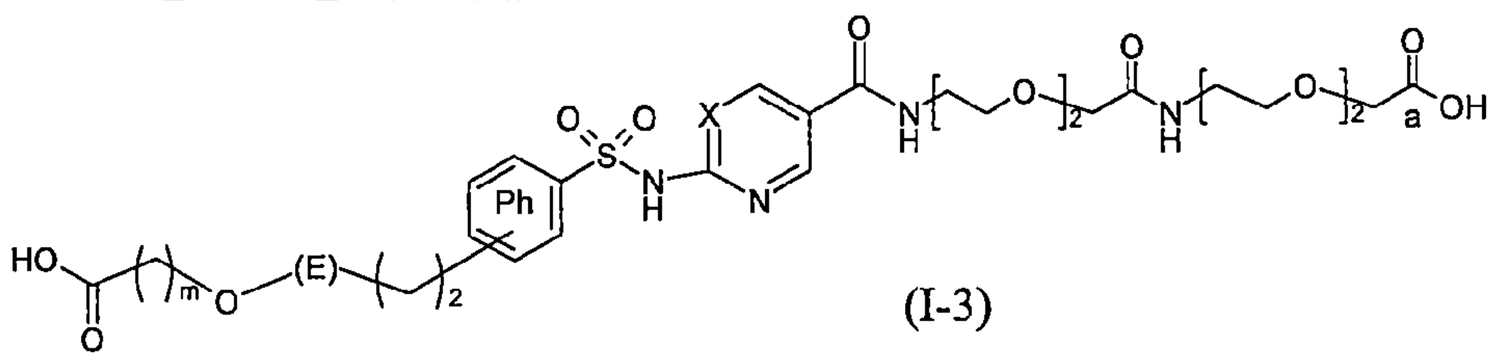
其中

X　表示氮原子或-CH-基團；且

m　為範圍5至17的整數，例如範圍11至17的整數。

【0090】依據接合物的一個具體例，式(I-2)之磺醯胺的$HOOC-(CH_2)_m-$基團相對於$-S(O)_2-$基團位於苯基環Ph上的間位或對位。

【0091】依據接合物的另一個具體例，磺醯胺具有式(I-3)



(I-3)

其中

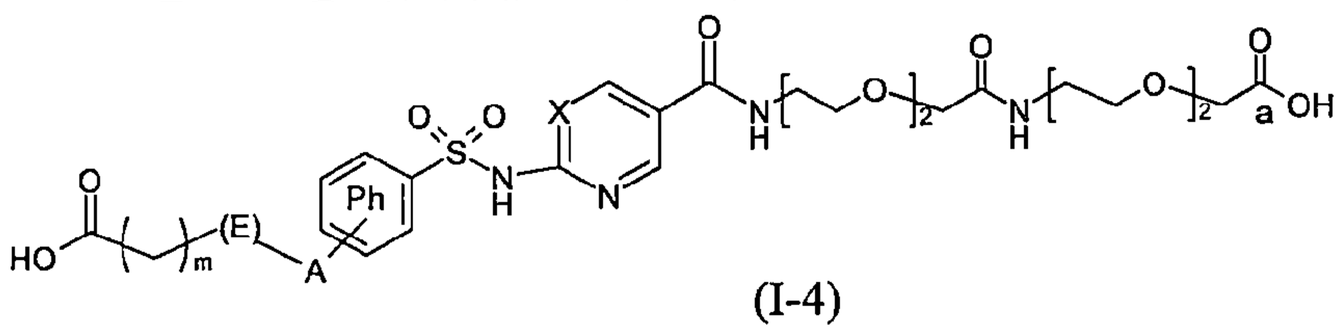
E　表示$-C_6H_3R-$基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群；

X　表示氮原子或-CH-基團；

m　為範圍5到17的整數，例如11。

【0092】依據接合物的一個具體例，式(I-3)之磺醯胺的$HOOC-(CH_2)_m-O-$基團和$-(CH_2)_2-$基團位於式(I-3)之(E)上的對位，而$HOOC-(CH_2)_m-O-(E)-(CH_2)_2-$基團相對於$-S(O)_2-$基團位於苯環Ph上的對位。

【0093】依據接合物的另一個具體例，磺醯胺具有式(I-4)



(I-4)

其中

A　為 OCH_2-基團或$-CH_2O-$基團；

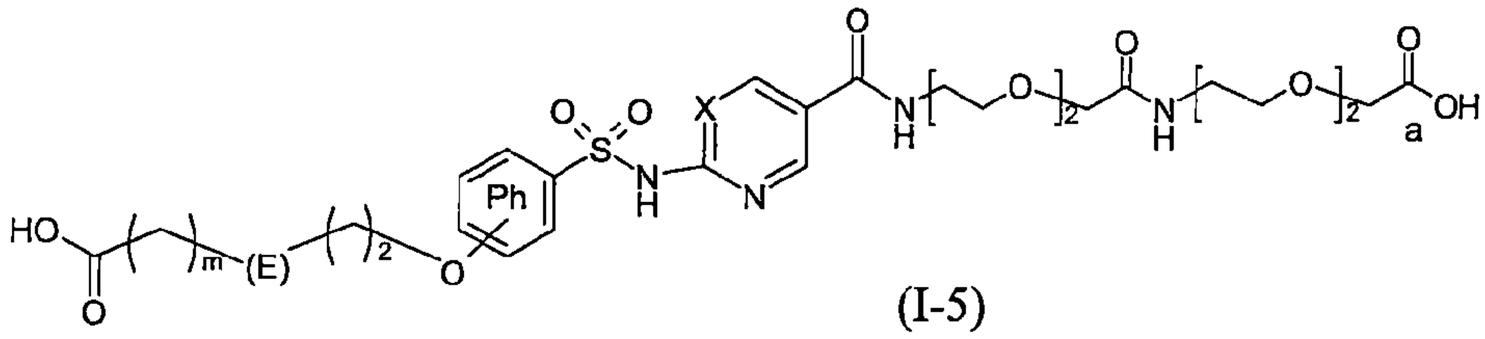
E　表示$-C_6H_3R-$基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X　表示氮原子或-CH-基團；

m　為範圍5至17的整數，例如範圍9至13的整數。

【0094】 依據接合物的一個具體例，式(I-4)之磺醯胺的$HOOC-(CH_2)_m-$基團和-A-基團位於式(I-4)的(E)上的對位，而-A-基團相對於$-S(O)_2-$基團位於苯環Ph上的對位。

【0095】 依據接合物的另一個具體例，磺醯胺具有式(I-5)



(I-5)

其中

E　表示$-C_6H_3R-$基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

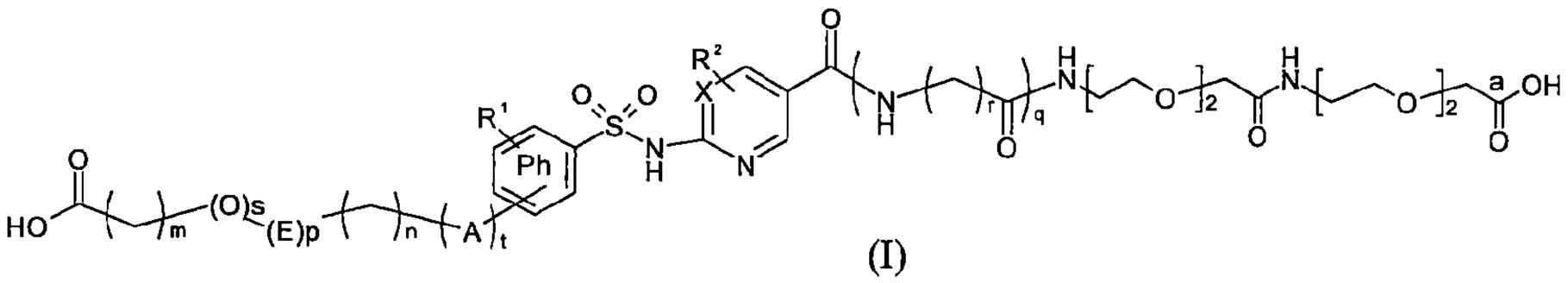
X　表示氮原子或-CH-基團；

m　為範圍5至17的整數，例如範圍7至9的整數。

【0096】 依據接合物的一個具體例，式(I-5)之磺醯胺的$HOOC-(CH_2)_m-$基團和$-(CH_2)_2-$基團位於式(I-5)之(E)上的對位，而$HOOC-(CH_2)_m$ (E)$-(CH_2)_2-O-$基團相對於$-S(O)_2-$基團位於苯環Ph上的對位。

製備接合物的方法

【0097】 本文提供了製備包含式(I)之磺醯胺及活性醫藥成分之接合物的方法



(I)

其中在式(I)之磺醯胺中：

A　選自由氧原子、$-CH_2CH_2-$基團，$-OCH_2-$基團和$-CH_2O-$基團組成之群組；

E　表示$-C_6H_3R-$基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X　表示氮原子或-CH-基團；

m　為範圍 5 至 17 的整數；

n　為零或範圍 1 至 3 的整數；

p　為零或 1；

q　為零或 1；

r　為範圍 1 至 6 的整數；

s　為零或 1；

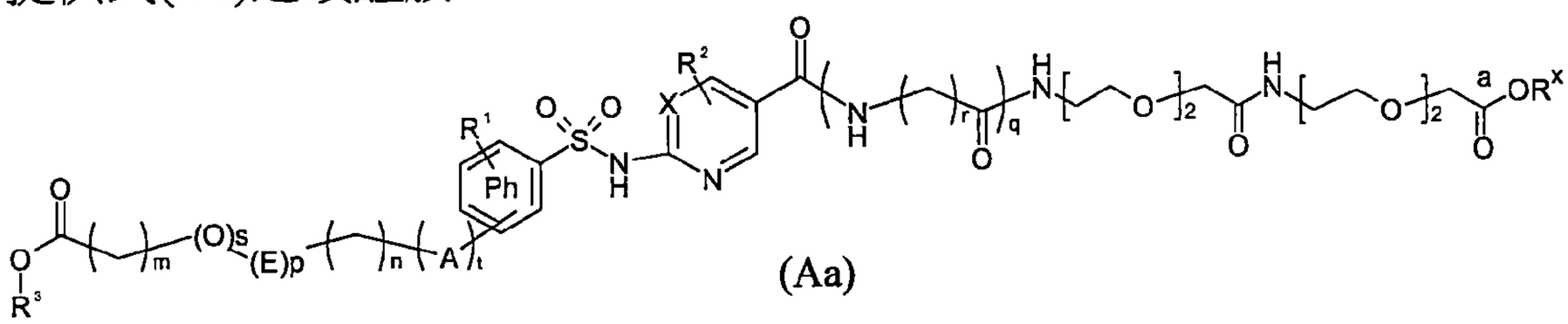
t　為零或 1；

R^1　表示選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

R^2　表示選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

其中式(I)之磺醯胺共價結合至活性醫藥成分，因為式(I)之磺醯胺的末端羧基「a」共價結合至活性醫藥成分的胺基基團；

(a) 提供式(Aa)之磺醯胺



(Aa)

其中X、Y、A、E、R^1，R^2和標號m、n、p、q、r、s、t具有如上文相對於式(I)所定義的涵義，R^x是氫原子或一個活化基團，視情況選自由以下組成之群的活化基團：7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自HATU或HBTU)，4-硝基苯和N-琥珀醯亞胺基基團，其中R^X視情況為N-琥珀醯亞胺基基團，且R^3為保護基或氫原子，視情況為氫原子；

以及具有受保護或未受保護之C端的活性醫藥成分；

(b)在適合於在式(Aa)之磺醯胺的游離或經活化(視情況經活化)羧基基團「a」與具有受保護或未受保護 C 端之活性醫藥成分的胺基基團之間形成醯胺鍵的條件下，使式(Aa)之磺醯胺與具有受保護或未受保護之 C 端的活性醫藥成分反應；

(c) 視情況移除一或兩個保護基，例如移除兩個保護基。

【0098】 在該方法的一些具體例中，對於式(I)的磺醯胺以及對於式(Aa)的磺醯胺，排除s為1，p為零，n為零，A為氧原子且t為1的組合。在一

些具體例中，對於式(I)的磺醯胺以及對於式(Aa)的磺醯胺，s為零，其中其餘殘基和標號分別具有上面式(I)和(Aa)所指明的涵義。

【0099】本文提供用於製備包含式(I)之磺醯胺以及診斷化合物之接合物的方法，其中依據上文所述方法，該診斷化合物以適當官能基與式(Aa)之磺醯胺的游離或經活化(視情況經活化羧基「a」)共價結合，以便與活性醫藥成分鍵結。

【0100】可以如本文上面中所述藉由包含以下的方法來製備接合物：

a) 提供式(Aa)之磺醯胺，其中R^x表示活化基團(R^x=活化基團)；

b) 提供活性醫藥成分的水溶液，其中該水溶液視情況包含醇；

c) 使b)的水溶液與a)的式(Aa)的磺醯胺(R^x＝活化基團)接觸；及

d) 使式(Aa)之磺醯胺與活性醫藥成分反應，獲得包含磺醯胺和活性醫藥成分之接合物的溶液，其中該磺醯胺共價結合至該活性醫藥成分。

【0101】在這個方法中，活性醫藥成分視情況是具有游離胺基基團的胰島素多肽，視情況是如本文上面所述的胰島素類似物或其前體，其各自具有游離胺基基團，其中胰島素類似物的前體包含額外的連接子肽，其長度為至少兩個胺基酸，或長度範圍在2至30個胺基酸，或長度範圍在4至9個胺基酸。在這個方法中，a)中提供的水溶液的pH值範圍為9至12，或範圍為9.5至11.5，或範圍為10至11，其中依據ASTM E 70：2007使用pH敏感性玻璃電極來測定pH值；其中視情況透過添加以下將pH值調整在對應範圍內：鹼；或選自由鹼金屬氫氧化物(氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀)，烷基胺及其兩者或更多者的混合物組成之群組的鹼；或選自三級烷基胺N(C1至C5烷基)$_3$、一級烷基胺H_2N-C(C1至C5烷基)$_3$及其兩者或更多者的混合物組成之群組，其中三級胺與一級胺的C1至C5烷基各自獨立地選自支鏈或直鏈C1至C5烷基，且其中每個C1至C5烷基具有至少一個選自氫原子，羥基和羧基之群組的取代基；視情況選自以下之群組：三級烷基胺N(C1至C3烷基)$_3$，一級烷基胺H_2N-C(C1至C3烷基)$_3$及其兩者或更多者的混合物，其中三級胺與一級胺的C1至C3烷基各自獨立地選自支鏈或直鏈C1至C3烷基，且其中每個C1至C3烷基具有至少一個選自氫原子，羥基和羧基之群組的取代基；視情況

選自二羥乙甘胺酸、三甲胺，叁(羥甲基)胺基甲烷及其兩者或更多者的混合物之群組；其中該鹼視情況至少包含三乙胺。

【0102】在這個方法的一個變化形式中，依據步驟c)，使b)的水溶液與式(Aa)的磺醯胺(R^x=活化基團)接觸，因為式(Aa)的磺醯胺(R^x=活化基團)以式(Aa)的磺醯胺(R^x＝活化基團)的溶液被添加至b)的水溶液，其中式(Aa)的磺醯胺(R^x＝活化基團)的溶液視情況為有機溶液，視情況為包含式(Aa)的磺醯胺(R^x＝活化基團)和極性非質子有機溶劑的溶液，視情況於標準條件下(T：20-25℃，p：1013 mbar)具有辛醇-水分配係數(K_{ow})範圍在1至5或範圍在2至4的極性非質子有機溶劑；視情況選自由四氫呋喃、乙腈、二甲基甲醯胺，及其兩者或更多者的混合物組成之群組；或選自四氫呋喃，乙腈及四氫呋喃與乙腈的混合物之群組。

【0103】在這個方法的一個變化形式中，依據步驟c)，使b)的水溶液與式(Aa)的磺醯胺(R^x=活化基團)接觸，因為式(Aa)的磺醯胺(R^x＝活化基團)以固體形式，或至少部分以結晶形式或至少90重量%的結晶形式被添加至b)的水溶液中。

【0104】在這個方法中，步驟d)視情況包含：d.1)使該式(Aa)的磺醯胺(R^X=活化基團)與胰島素類似物的前體在pH範圍為9至12，或範圍為9.5到11.5，或範圍為10至11下反應，獲得包含式(I)的磺醯胺和胰島素類似物前體的前接合物，其中該式(I)的磺醯胺藉由在式(I)的磺醯胺的-C(=O)-O(R)與胰島素類似物前體的胺基基團之間形成的醯胺鍵C(=O)-NH-共價結合至胰島素類似物前體；d.2)酶促消化，視情況在範圍低於9的pH下或pH範圍在7-9下，對依據d.1)獲得之前接合物的胰島素類似物前體進行消化，得到包含式(I)的磺醯胺和胰島素類似物的接合物的溶液。該方法視情況包含：e)從在d)或d.2)中獲得的溶液分離式(I)的磺醯胺和胰島素類似物的接合物。

【0105】在這個方法中，式(Aa)之磺醯胺的活化基團R^X視情況選自由7-氮雜苯并三唑(衍生自HATU或HBTU)，4-硝基苯和N-琥珀醯亞胺基基團組成之群組，其中R^x視情況為N-琥珀醯亞胺基基團。

【0106】在這個方法的一個變化形式中，依據b)之胰島素類似物前體的水溶液包含選自由C1至C4一元醇以及其兩者或更多者之混合物組成之群

組的醇，或選自由甲醇、乙醇、丙-2-醇、丙-1-醇、丁-1-醇及其兩者或更多者的混合物組成之群組，或選自由乙醇，丙-2-醇，丙-1-醇及其兩者或更多者的混合物組成之群組。視情況，醇是以範圍0.0001至35體積%，或範圍0.001至30體積%，或範圍0.01至25體積%，或範圍0.1至20體積%之量存在於水溶液中，其各自是基於水與醇的總體積。在這個方法中，依據d.2)的酶促消化包含使用至少一種選自由胰蛋白酶、TEV蛋白酶(煙草蝕刻病毒蛋白酶)及其兩者或更多者之混合物組成之群組的酶。在這個方法中，胰島素類似物是如本文上面所述的胰島素類似物。在這個方法中，式(I)的磺醯胺分別藉由式(I)之磺醯胺的-C(=O)-O(R^3)和胰島素類似物及其前體的游離胺基基團之間形成醯胺鍵C(=O)-NH-而共價結合至胰島素類似物及其前體，其中胰島素類似物及其前體的游離胺基基團分別為視情況包含在胰島素類似物及其前體中之離胺酸的胺基基團，視情況末端離胺酸，視情況分別存在於胰島素類似物及其前體之C端處的離胺酸，視情況存在於B鏈之C端處的離胺酸。

【0107】本文提供得自或可得自如上所述方法的接合物，其包含式(I)之磺醯胺，及活性醫藥成分或診斷化合物。

【0108】本文提供醫藥組合物，其包含醫藥或診斷有效量，該接合物包含如上所述之式(I)之磺醯胺及活性醫藥成分或診斷化合物。

【0109】本文提供如上所述包含式(I)的磺醯胺及用作藥劑之活性醫藥成分的接合物。

【0110】一個具體例是有關如上所述包含式(I)之磺醯胺及用作藥劑之活性醫藥成分的接合物，以供治療選自由妊娠糖尿病、第1型糖尿病、第2型糖尿病及高血糖症組成之群的疾病，及/或降低血糖水平。

【0111】本文提供治療患有選自由以下組成之群的疾病及/或需要降低血糖水平的患者的方法：妊娠糖尿病、第1型糖尿病，第2型糖尿病和高血糖症；該方法包含投與治療有效量之如上所述包含式(I)之磺醯胺及活性醫藥成分的接合物。

【0112】本文提供如上所述包含式(I)的磺醯胺及活性醫藥成分之接合物用於製造供治療選自由以下組成之群的疾病及/或供降低血糖水平之藥劑的用途：妊娠糖尿病、第1型糖尿病，糖尿病2型糖尿病和高血糖症。

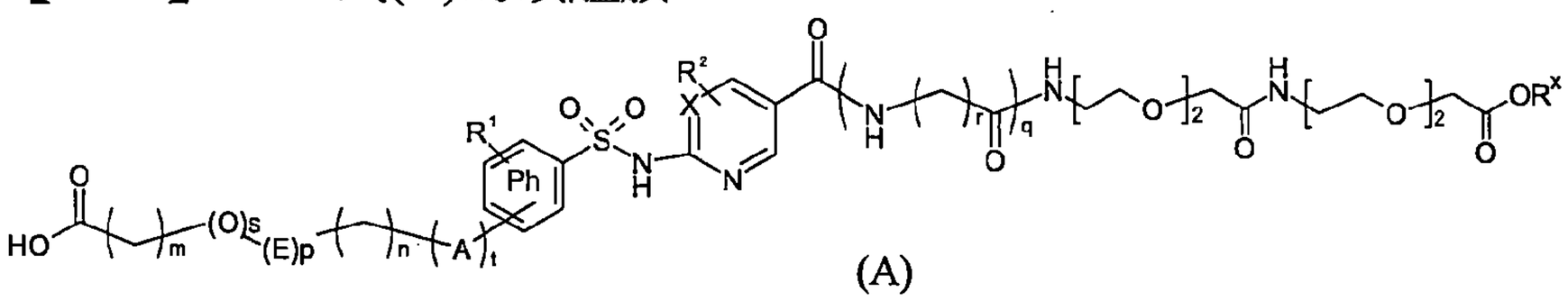
【0113】本文提供如上所述包含式(I)之磺醯胺及供用作為診斷劑之診斷化合物的接合物。

【0114】本文提供在患者體內診斷疾病(例如選自心血管疾病和癌症之群的疾病)的方法，或用於確定患者發生疾病(例如選自心血管疾病和癌症之群的疾病)之風險的方法，其包含投與診斷有效量之如上所述包含式(I)之磺醯胺及診斷化合物的接合物。

【0115】本文提供如上所述包含式(I)之磺醯胺及診斷化合物之接合物的用途，其用於製造供診斷疾病(例如選自心血管疾病和癌症之群組的疾病)的診斷劑。

【0116】藉由以下各自從屬和反向參考所指明的具體例和具體例組合來進一步說明本發明。具體而言，在提到具體例範圍的每種情況下，例如在諸如「如具體例1至4中任一項之...」的術語的上下文中，這個範圍內的每個具體例對於習於技藝者將會是明確揭示，即技藝中具有通常技術者理解此術語與「如具體例1、2，3和4中任一者之...」同義。

【0117】1. 式(A)的磺醯胺



(A)

其中

A 選自由氧原子、-CH_2CH_2-基團，-OCH_2-基團和-CH_2O-基團組成之群組；

E 表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X 表示氮原子或-CH-基團；

m 為範圍 5 至 17 的整數；

n 為零或範圍 1 至 3 的整數；

p 為零或 1；

q 為零或 1；

r 為範圍 1 至 6 的整數；

s　為零或 1；

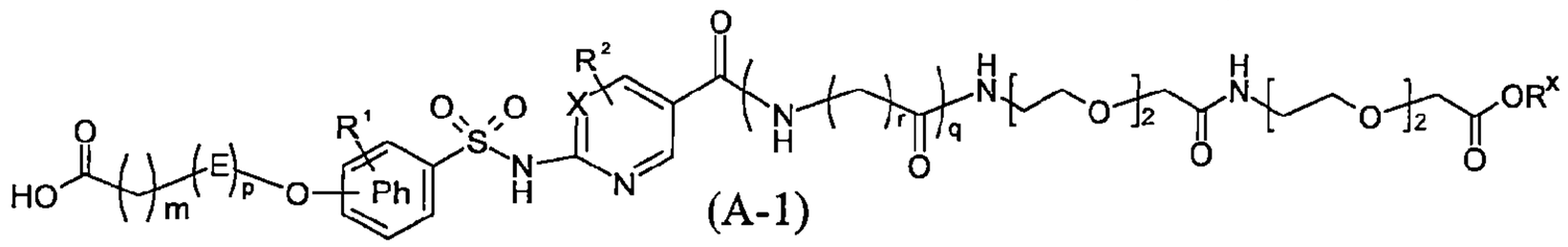
t　為零或 1；

R^1 表示選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

R^2 表示選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

R^X 表示氫原子或一個活化基團，視情況選自由以下組成之群組的活化基團：7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自HATU或HBTU)，4-硝基苯和N-琥珀醯亞胺基基團，其中R^X視情況為N-琥珀醯亞胺基基團。

【0118】 2.　如具體例1之磺醯胺，其具有式(A-1)



(A-1)

其中：

E 表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X 表示氮原子或-CH-基團；

p 為零或 1；

q 為零或 1；

r 為範圍 1 至 6 的整數；

R^1 表示選自氫原子和鹵素原子之群組的至少一個殘基；

R^2 表示選自氫原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

R^X表示氫原子或活化基團，視情況選自由以下組成之群組的活化基團：7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自 HATU 或 HBTU)，4-硝基苯和 N-琥珀醯亞胺基基團，其中 R^X視情況為 N-琥珀醯亞胺基基團；及

若p為零，則m為範圍5至15的整數；若p為1，則m為範圍7至15的整數。

【0119】 3.　如具體例1或2之磺醯胺，其中R^1和R^2為氫原子。

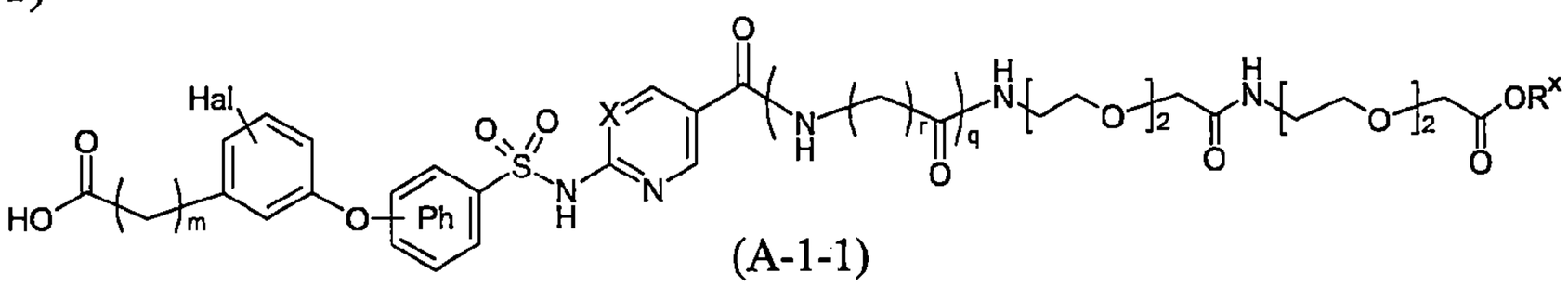
【0120】 4.　如具體例1至3中任一項之磺醯胺，其中X表示氮原子。

【0121】 5. 如具體例1至4中任一項之磺醯胺，其中式(A)的 $HOOC-(CH_2)_m-(O)_s-(E)_p-(CH_2)_n-(A)_t-$ 基團或者式(A-1)的 $HOOC-(CH_2)_m-(E)_p-O-$基團相對於$-S(O)_2-$基團位於苯環Ph上的間位或對位。

【0122】 6. 如具體例1至5中任一項之磺醯胺，其中若p為1，則 $HOOC-(CH_2)_m-(O)_s-$基團和$-(CH_2)_n-(A)_t-$基團位於式(A)的$(E)_p$上的間位或對位，或$HOOC-(CH_2)_m-$基團和-O-位於式(A-1)的$(E)_p$上的間位或對位。

【0123】 7. 如具體例1至6中任一項之磺醯胺，其中q為零。

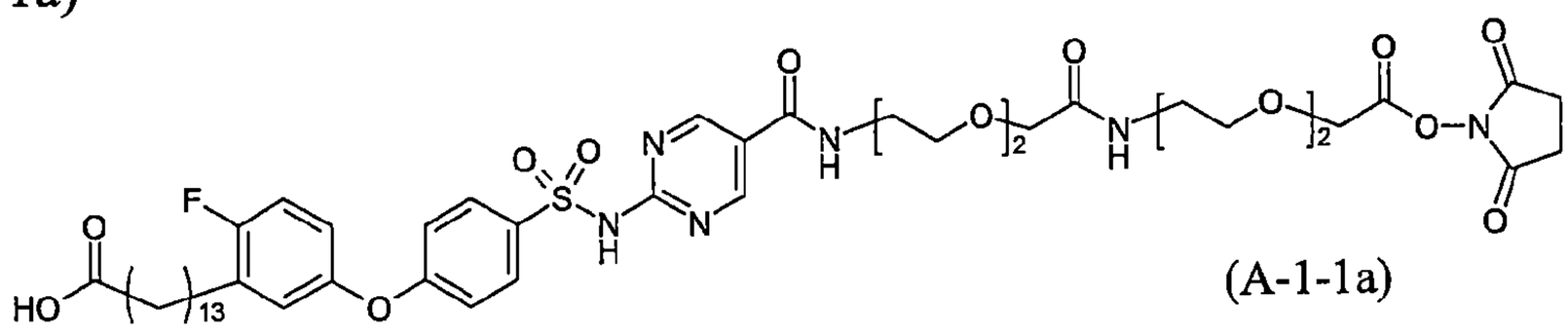
【0124】 8. 如具體例1至7中任一項之磺醯胺，其中該磺醯胺具有式(A-1-1)



(A-1-1)

其中 X 是氮原子或-CH-基團；m 為範圍 7 至 15 的整數；r 為範圍 1 至 6 的整數；q 為零或 1；Hal 是選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組的鹵素原子；R^X表示氫原子或活化基團，視情況選自由以下組成之群組的活化基團：7-氮雜苯并三唑(視情況衍生自 HATU 或 HBTU)，4-硝基苯和 N-琥珀醯亞胺基基團，其中 R^X視情況為 N-琥珀醯亞胺基-基團；且相對於$-S(O)_2-$基團，$HOOC-(CH_2)_m-C_6H_3Hal-O-$基團位於苯環 Ph 上的間位或對位。

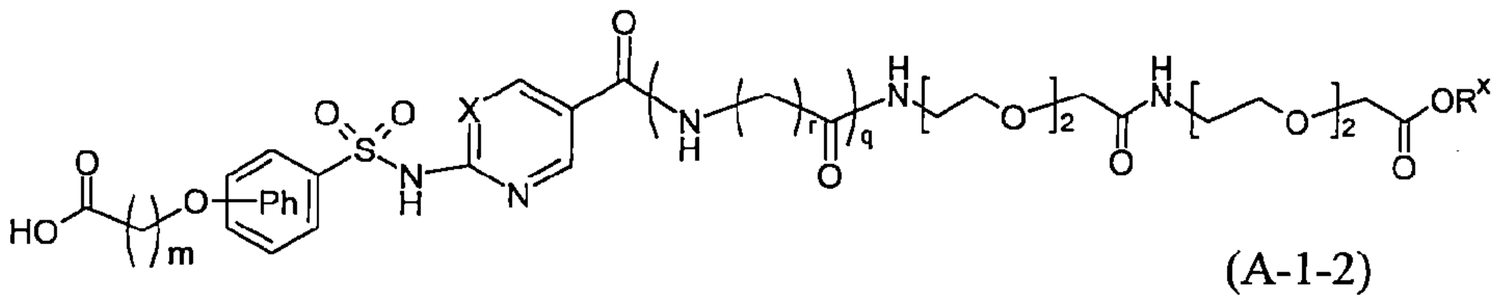
【0125】 9. 如具體例1至8中任一項之磺醯胺，其中該磺醯胺具有式(A-1-1a)



(A-1-1a)

。

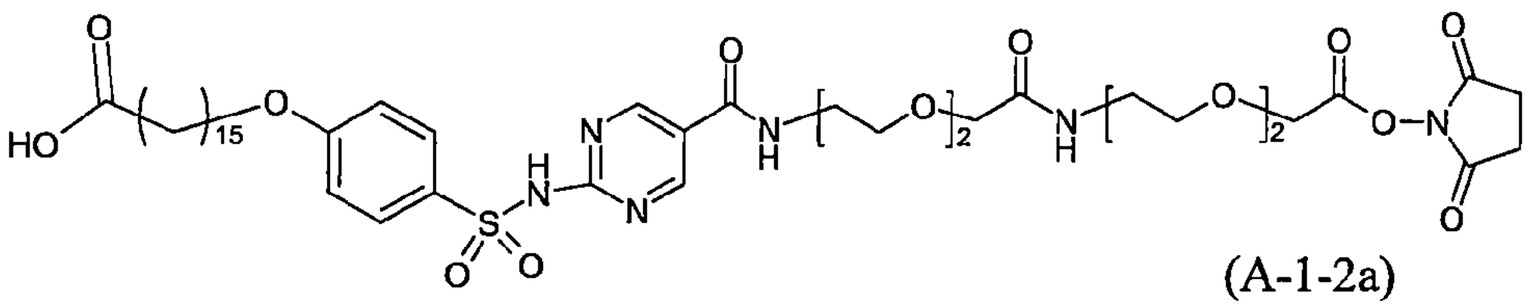
【0126】 10. 如具體例1至7中任一項之磺醯胺，其中該磺醯胺具有式(A-1-2)



(A-1-2)

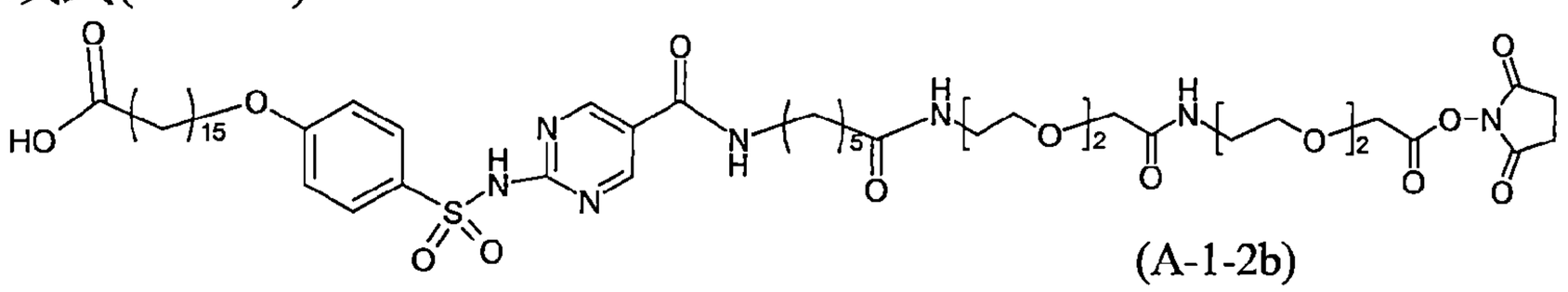
其中X為氮原子或-CH-基團；m為範圍5至15的整數；r為範圍1至6的整數；q為零或1；且HOOC-$(CH_2)_m$-O-基團相對於-$S(O)_2$-基團位於苯環Ph上的間位或對位。

【0127】 11. 如具體例1至7或10中任一項之磺醯胺，其中該磺醯胺具有式(A-1-2a)



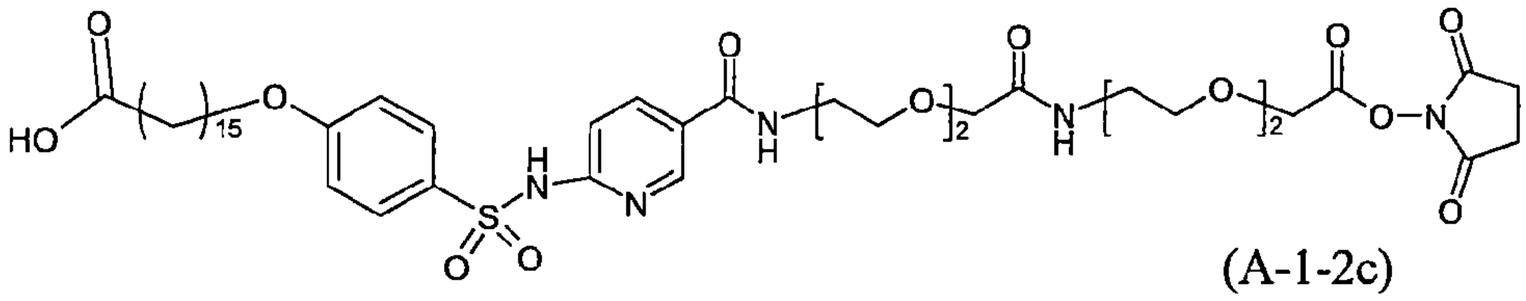
(A-1-2a)

或式(A-1-2b)



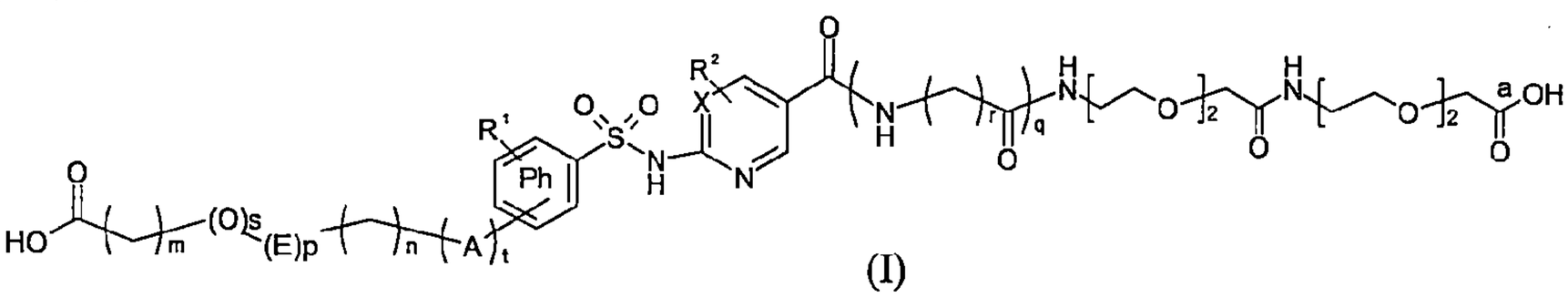
(A-1-2b)

或式(A-1-2c)



(A-1-2c) 。

【0128】 12. 一種包含式(I)之磺醯胺及活性醫藥成分或診斷化合物的接合物



(I)

其中在式(I)之磺醯胺中：

A 選自由氧原子、-CH_2CH_2-基團，-OCH_2-基團和-CH_2O-基團組成之群組；

E 表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組，較佳為氟原子；

X 表示氮原子或-CH-基團；

m 為範圍 5 至 17 的整數；

n 為零或範圍 1 至 3 的整數；

p 為零或 1；

q 為零或 1；

r 為範圍 1 至 6 的整數；

s 為零或 1；

t 為零或 1；

R^1 表示選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

R^2 表示選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

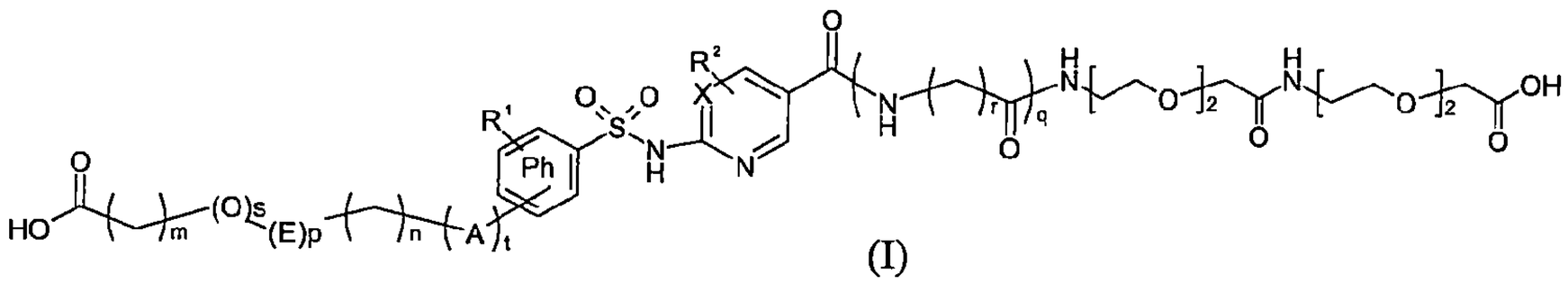
其中式(I)的磺醯胺共價結合至活性醫藥成分或診斷化合物在於式(I)的磺醯胺的末端羧基「a」共價結合至醫藥活性劑或診斷化合物的適當官能基。

【0129】 13. 如具體例12之接合物，其中該活性醫藥成分選自由胰島素、胰島素類似物、GLP-1及GLP-1類似物組成之群組。

【0130】 14. 如具體例12或13之接合物，其中該活性醫藥成分為胰島素或胰島素類似物，其中式(I)的磺醯胺共價結合之肽的胺基基團是存在於胰島素或胰島素類似物中的離胺酸的ε胺基基團，或是胰島素或胰島素類似物的B鏈的N端胺基基團。

【0131】 15. 如具體例14之接合物，其中式(I)的磺醯胺共價結合之肽的胺基基團是存在於人類胰島素或人類胰島素類似物的B鏈的位置B26至B29處之離胺酸的ε胺基基團。

【0132】 16. 一種製備包含式(I)之磺醯胺及活性醫藥成分之接合物的方法



(I)

其中在式(I)的磺醯胺中：

A 選自由氧原子、-CH_2CH_2-基團，-OCH_2-基團和-CH_2O-基團組成之群組；

E 表示-C_6H_3R-基團，其中 R 為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組，較佳為氟原子；

X 表示氮原子或-CH-基團；

m 為範圍 5 至 17 的整數；

n 為零或範圍 1 至 3 的整數；

p 為零或 1；

q 為零或 1；

r 為範圍 1 至 6 的整數；

s 為零或 1；

t 為零或 1；

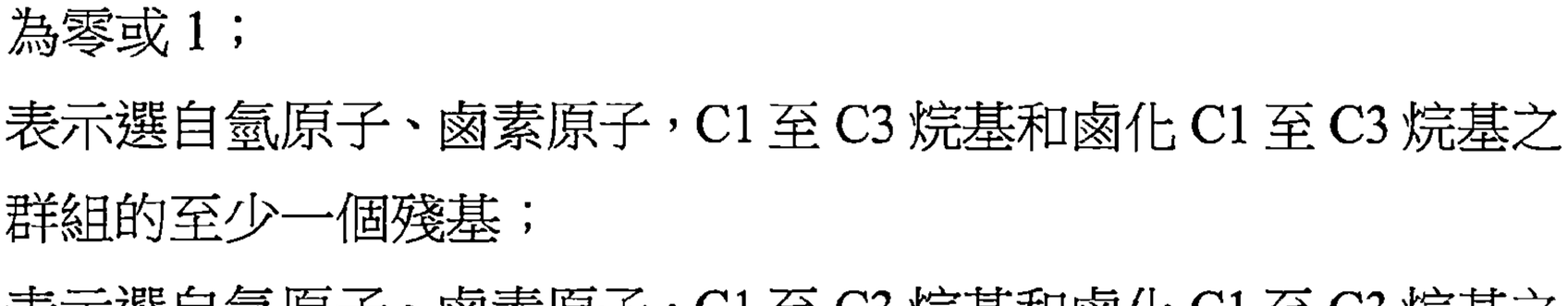
R^1 表示選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

R^2 表示選自氫原子、鹵素原子，C1 至 C3 烷基和鹵化 C1 至 C3 烷基之群組的至少一個殘基；

其中式(I)的磺醯胺共價結合至活性醫藥成分，因為式(I)的磺醯胺的末端羧基「a」共價結合至活性醫藥成分的胺基；

該方法`包含：

(a) 提供式(Aa)之磺醯胺



(Aa)

其中X、Y、A、E、R^1，R^2和標號m、n、p、q、r、s、t具有如具體例1中所定義的涵義，R^x是氫原子或一個活化基團，較佳選自由以

下組成之群組的活化基團：7-氮雜苯并三唑(較佳衍生自HATU或HBTU)，4-硝基苯和N-琥珀醯亞胺基基團，其中R^X視情況為N-琥珀醯亞胺基基團；且R^3為保護基或氫原子，較佳為氫原子；以及具有受保護或未受保護之C端的活性醫藥成分；

(b) 在適於在式(Aa)之磺醯胺的游離或經活化(較佳經活化)羧基「a」與具有受保護或未受保護之 C 端的活性醫藥成分的胺基之間形成醯胺鍵的條件下，使式(Aa)之磺醯胺與具有受保護或未受保護之 C 端的活性醫藥成分反應；

(b) 視情況移除一或兩個保護基。

【0133】 17. 一種得自或可得自具體例16之方法的包含式(I)的磺醯胺以及活性醫藥成分的接合物。

【0134】 18. 一種醫藥組合物，其包含呈醫藥或診斷有效量之如具體例12至15或如具體例17中任一項之包含式(I)的磺醯胺以及活性醫藥成分或診斷化合物的接合物。

【0135】 19. 如具體例12至15或如具體例17中任一項之包含式(I)的磺醯胺以及活性醫藥成分的接合物，其用作藥劑。

【0136】 20. 如具體例12至15或如具體例17中任一項之包含式(I)的磺醯胺以及活性醫藥成分的接合物，其用作供治療選自由妊娠糖尿病、第1型糖尿病、第2型糖尿病及高血糖症組成之群組的疾病，及/或降低血糖水平的藥劑。

【0137】 21. 如具體例12至15中任一項之包含式(I)的磺醯胺以及診斷化合物的接合物，其用作診斷劑。

【0138】 透過以下實例進一步說明本發明。

實例

1. 所使用縮寫的列表：

Ac	乙醯基
Boc	第三丁基氧基羰基
DCM	二氯甲烷

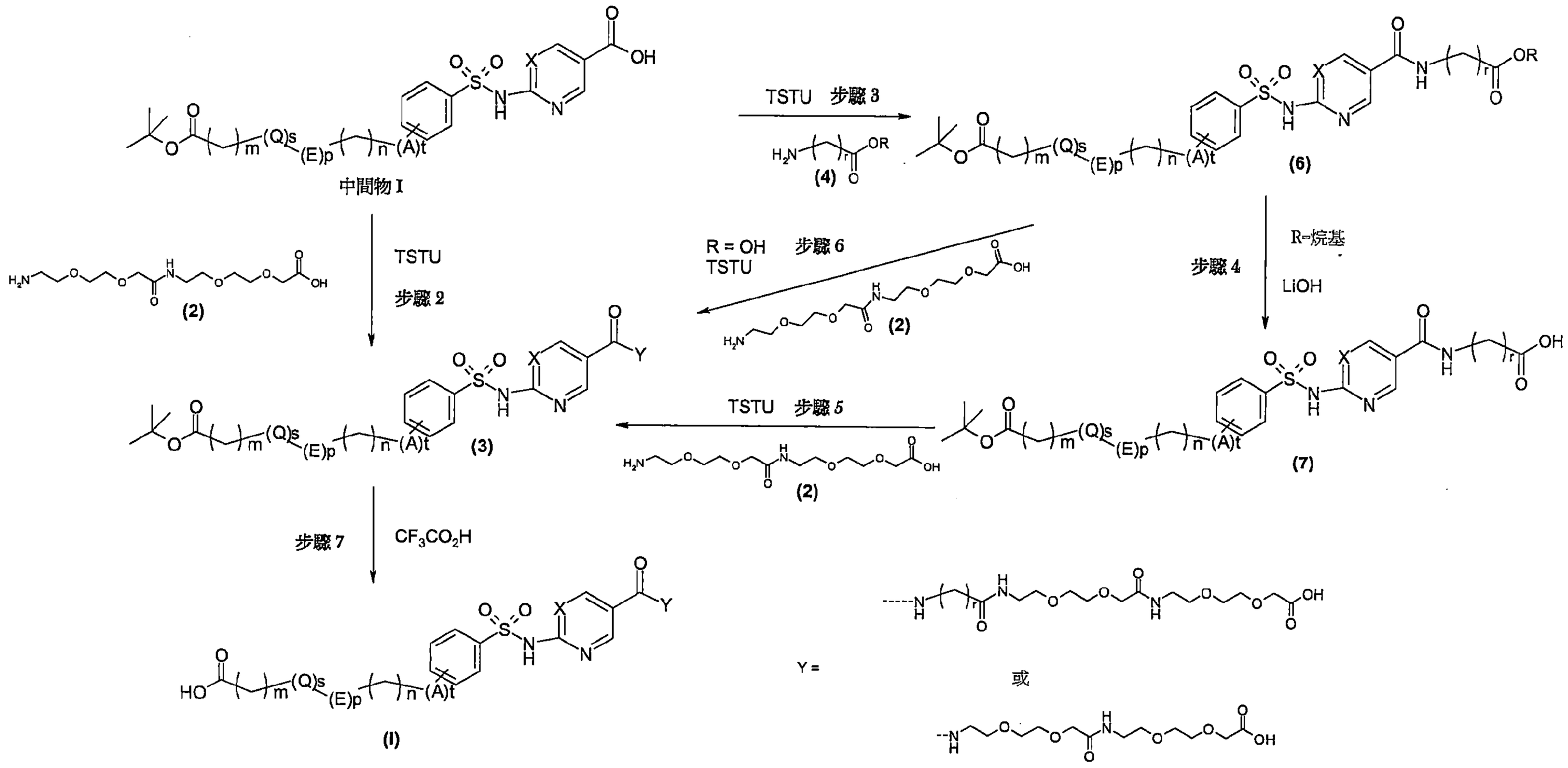
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EA	乙酸乙酯
HMPA	六甲基磷醯胺
HPLC	高效液相層析
LC	液相層析
LCMS	液相層析/質譜
MeCN	MeCN
NMM	*N*-甲基嗎啉
NMP	*N*-甲基-2-吡咯啶酮
PE	石油醚
RP	逆相
RT	室溫(25℃)
TEA	三乙胺
TEMPO	2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧化物
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
TMS	三甲基矽基
Ts	甲苯磺醯基
TSTU	O-(N-琥珀醯亞胺基 l)-N,N,N,N-四甲基脲四氟硼酸酯

【0139】 適用於製備式(A)化合物的一般性方性法描述於下。式I化合物是透過不同的化學方法來製備。除非另有明確定義它們，否則在以下方法中(尤其是在方案中)提及的基團和標號具有上述式(I)所表示的涵義。

2. 式(A)化合物的一般性合成

【0140】 從對應的中間物I開始來合成式(A)的化合物(方案1)。用TSTU活化後，中間物I與胺基酸(4)(步驟3)或化合物(2)(步驟2)偶合，分別得到(3)

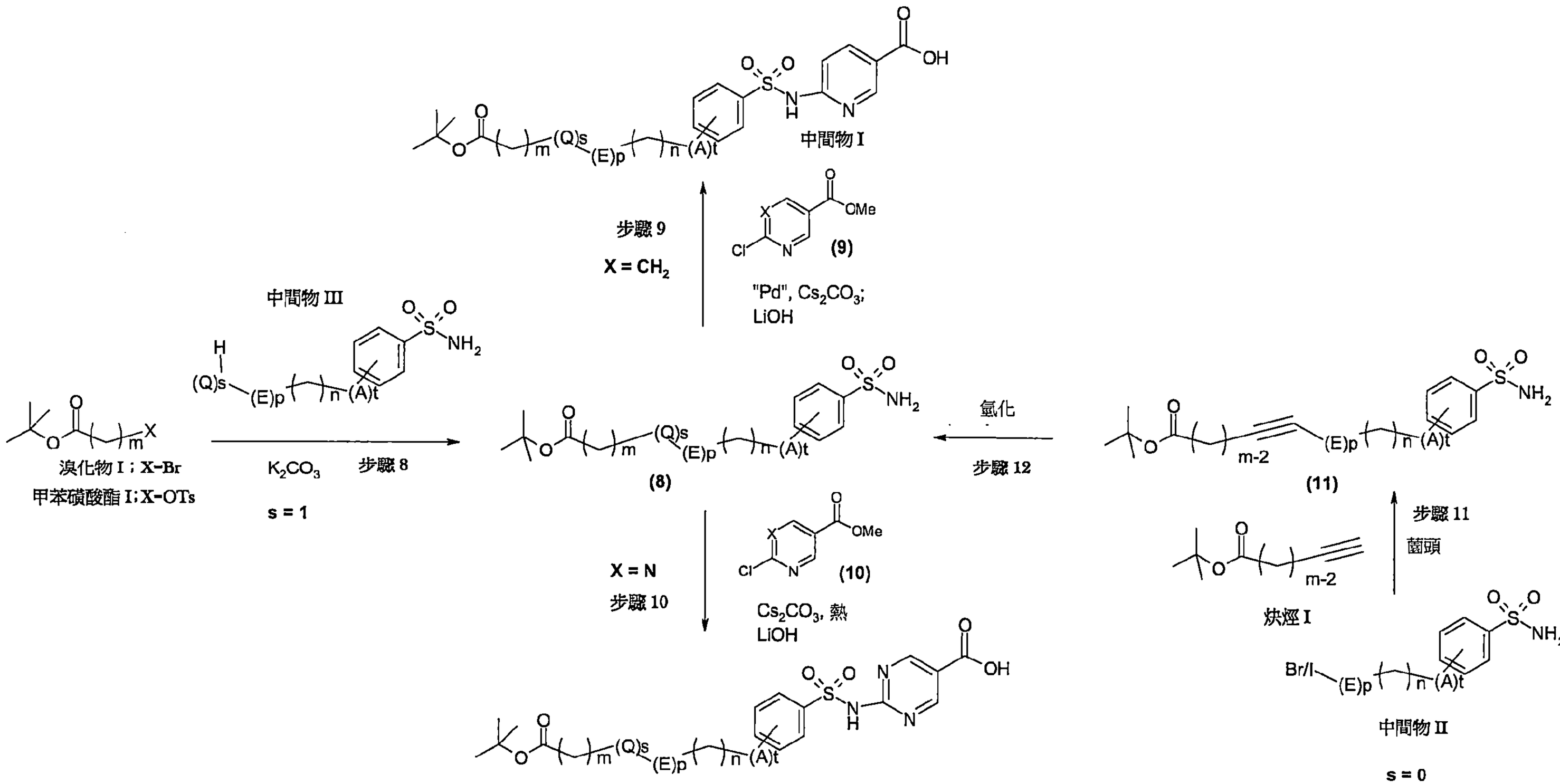
和(6)。在步驟3中使用烷基酯(R＝烷基)的情況下，利用LiOH達到皂化。用TSTU活化兩個羧酸(6)和(7)，並與(2)偶合而得到(3)。為了要完成式(I)化合物的合成，(3)的第三丁酯在最終步驟7中透過用CF_3CO_2H處理而裂解。中間物I的合成顯示於方案2中。


中間物 I
TSTU 步驟 3
(4)
(6)
步驟 4
R=烷基
LiOH
(7)
TSTU
步驟 2
(2)
(3)
R = OH 步驟 6
TSTU
(2)
TSTU 步驟 5
(2)
步驟 7
CF_3CO_2H
(I)
Y =
或

方案1

2.1 中間物I的一般性合成

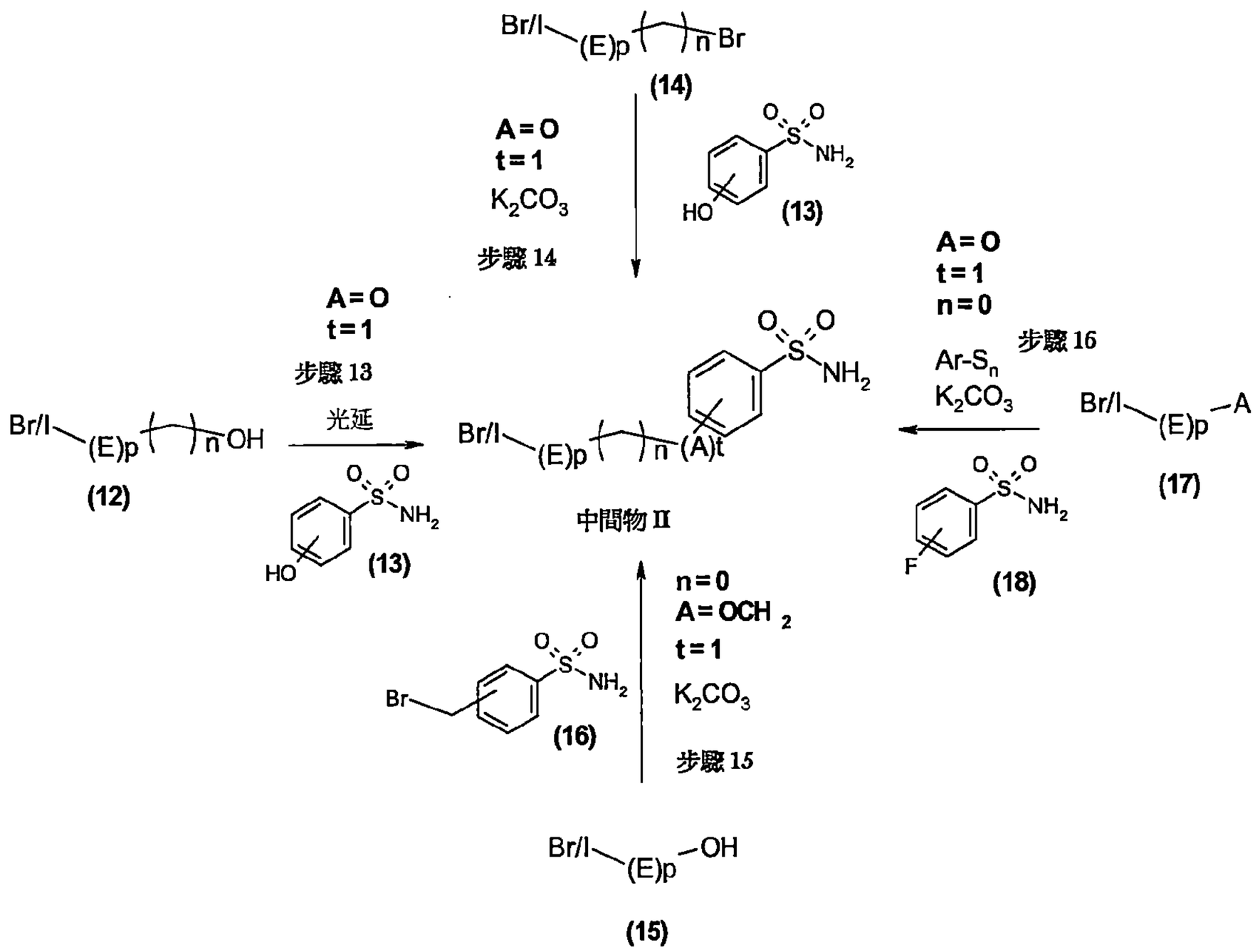
【0141】 如方案2中所示來合成中間物I。在K_2CO3存在下，從溴化物I或甲苯磺酸酯I開始，來達到中間物III的烷基化(步驟8)。或者，在從炔烴I和中間物II的薗頭反應開始(步驟11)，然後在分別由鈀和鉑催化的氫氣氣氛下將所得的(11)氫化(步驟12)的一系列反應之後分離(8)。之後，在鈀催化的反應中，將(8)與2-氯吡啶(9)進行縮合(步驟9)，或與2-氯嘧啶(10)進行熱縮合(步驟10)。在這兩種情況下，隨後將烷基酯用LiOH水解以獲得所需的中間物I。


中間物 I
步驟 9
X = CH2
(9)
"Pd", Cs2CO3;
LiOH
中間物 III
溴化物 I；X-Br
甲苯磺酸酯 I;X-OTs
K2CO3
步驟 8
s = 1
(8)
氫化
步驟 12
(11)
步驟 11
菌頭
炔烴 I
X = N
步驟 10
(10)
Cs2CO3, 熱
LiOH
中間物 II
s = 0
中間物 I

方案2

2.2 中間物II的一般性合成

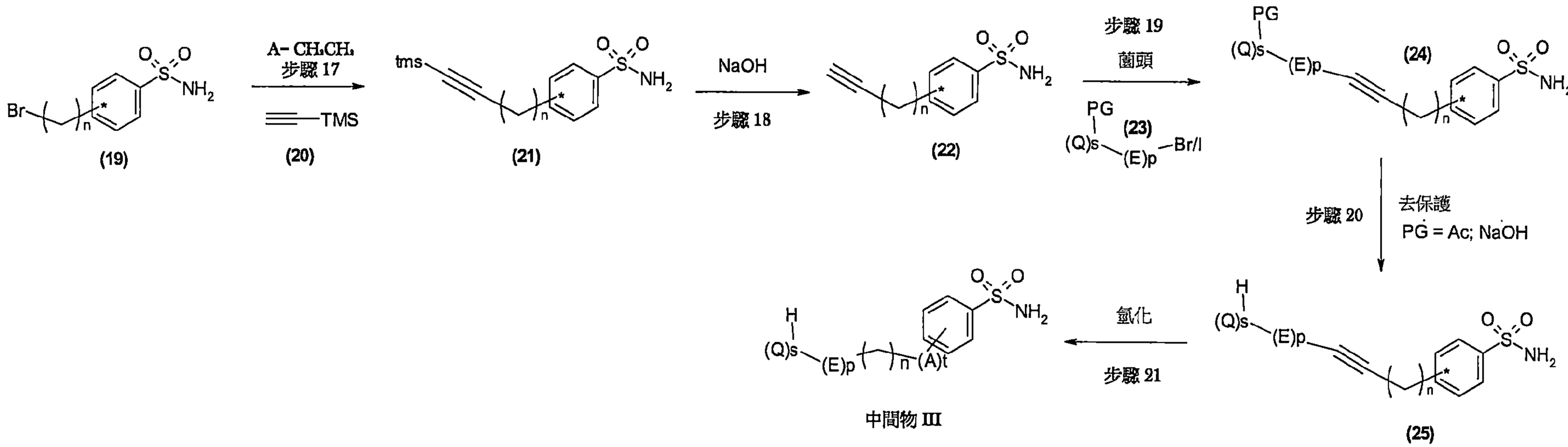
【0142】 如方案3中所示，在苯酚(13)和醇(12)的光延反應之後分離中間物II (步驟13)。或者，在K_2CO_3存在下經由苯酚(13)(步驟14)或苯酚(15)(步驟15)的烷基化來合成中間物II。合適的烷基化劑分別為(14)和(16)。氟化物(18)用苯酚(17)的親核芳族取代也產生了中間物Ⅱ (步驟16)。



方案3

2.3 中間物III的一般性合成

【0143】 如方案4中所述，在線性反應順序之後獲得中間物III。從炔烴(20)與溴化物(19)的烷基化開始，分離出受TMS保護的炔烴(21)。在鹼性條件下，使用NaOH對炔烴(21)進行去保護。經分離的炔烴(22)與對應芳族鹵化物(23)的後續薗頭反應(步驟19)產生(24)。(24)的合適保護基是例如乙醯基(PG = Ac)，其在用NaOH處理後裂解(步驟20)。在H_2氣氛下，藉由鈀或鉑催化最終的氫化步驟21，以提供所需的中間物III。


Br
n
(19)
A- CH₂CH₂
步驟 17
TMS
(20)
tms
(21)
NaOH
步驟 18
(22)
步驟 19
菌頭
PG
(Q)s
(E)p
Br/I
(23)
(24)
步驟 20
去保護
PG = Ac; NaOH
(25)
氫化
步驟 21
中間物 III
(A)t

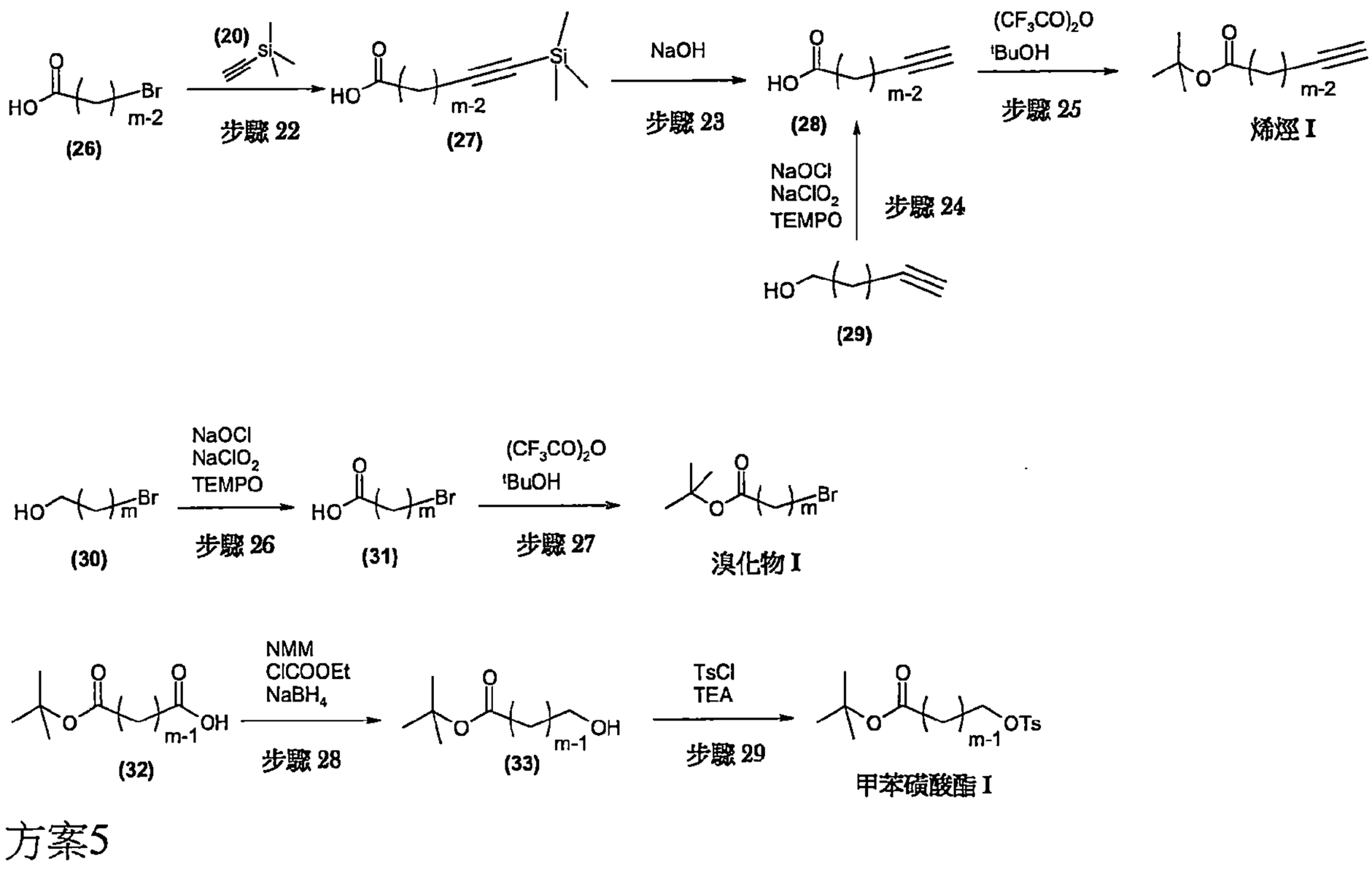
方案4

2.4 炔烴I和溴化物I的一般性合成

【0144】 如方案5中所示，合成起始材料溴化物I和炔烴I。關於炔烴I，採用了兩種不同的合成路徑。在醇(29)氧化後分離出羧酸(28)-所述氧化是透過NaOCl和$NaClO_2$的混合物在催化量的TEMPO存在下(步驟24)-或透過溴化物(26)的烷基化/去保護順序而實現。關於所使用的烷基化劑(20)。然後將分離的產物(27)用NaOH處理以裂解TMS保護基。在用$(CF_3CO)_2O$活化並且與第三丁基OH反應之後，實現將羧酸(28)必要保護為第三丁酯以得到所需炔烴I。

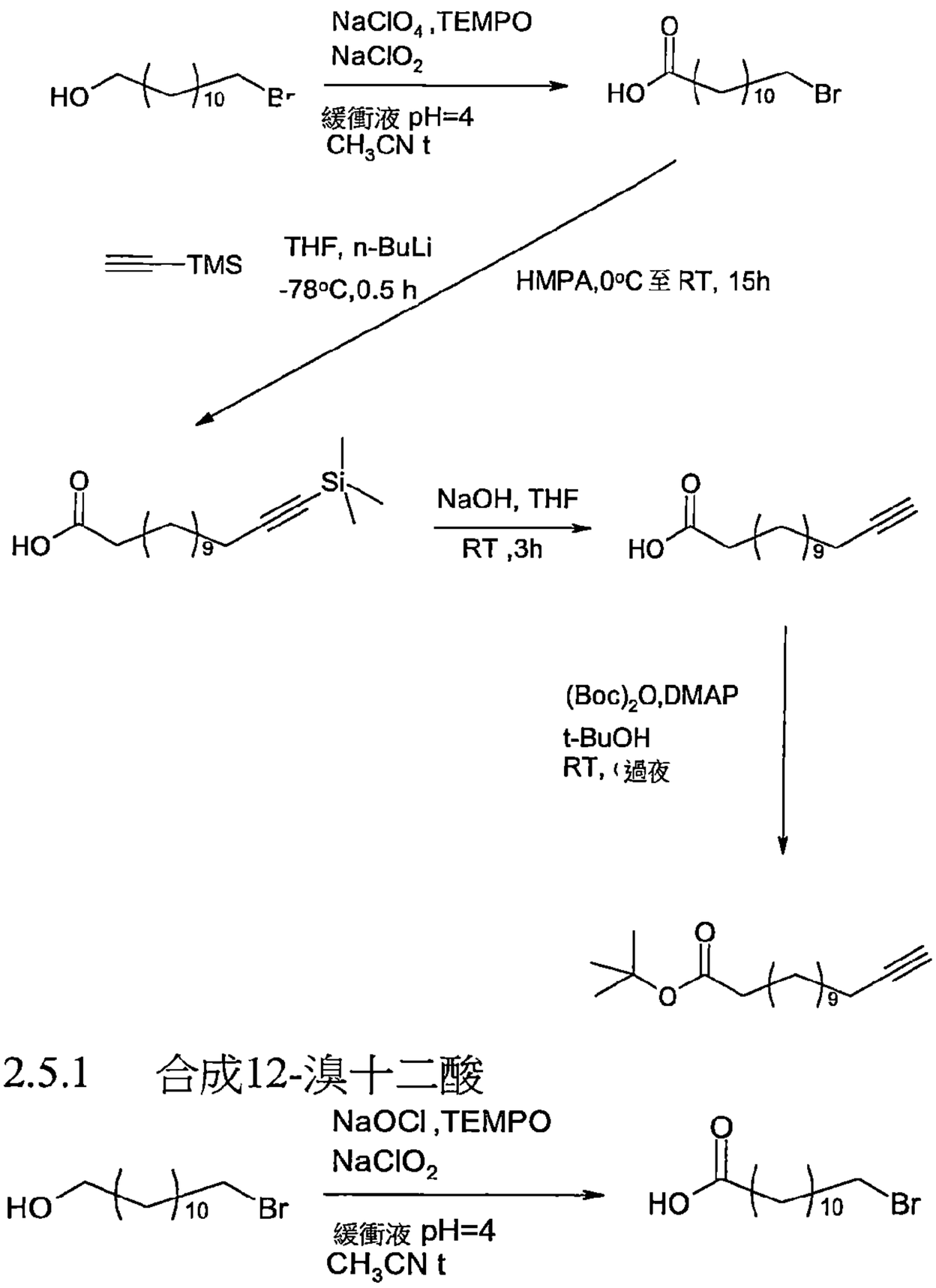
【0145】 關於合成溴化物I，使用了將(29)轉化為炔烴I所述的類似順序(步驟24和25)。氧化醇(30)且隨後保護所得的羧酸(31)，得到所需的溴化物I。

【0146】 甲苯磺酸酯I可以藉由對醇(33)進行甲苯磺酸化來合成(步驟29)。還原羧酸(32)後分離(33)，將其原位轉移到混合酸酐中，且接著用$NaBH_4$還原(步驟28)。



方案5

2.5 依據方案5合成炔烴I和溴化物I的實例

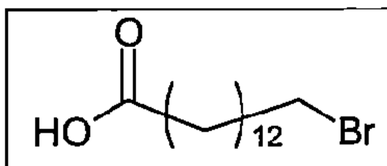


2.5.1 合成12-溴十二酸

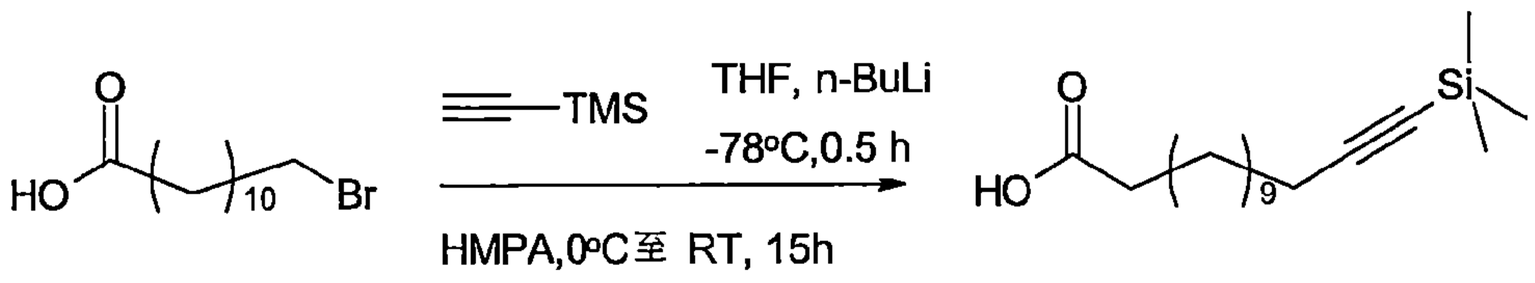
【0147】將$NaClO_2$ (37.5g，414.8 mmol)於H_2O (60 ml)中的溶液，以及10% NaOCl (28 g，37.7 mmol)的溶液同時添加到12-溴十二-1-醇(20 g，75.4 mmol)和TEMPO (5.9 g，37.7 mmol)於CH_3CN (400 ml)和pH 4-緩衝液(60 ml)中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物用EA (1200 ml)稀釋，用水(1000 ml)和鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮，得到如黃色固體狀的所需產物12-溴十二酸(20 g，71.6 mmol，產率95%)。

【0148】^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 3.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (s, 2H), 1.21 (d, J = 32.6 Hz, 12H)。

【0149】對應合成以下化合物：

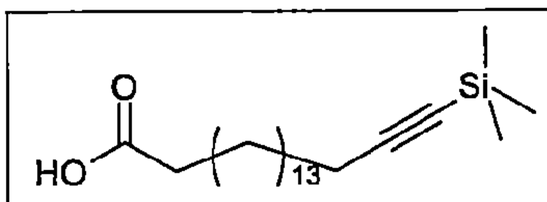
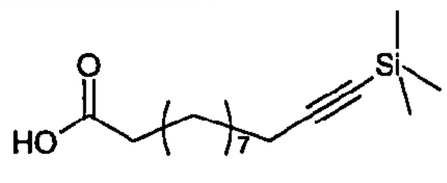
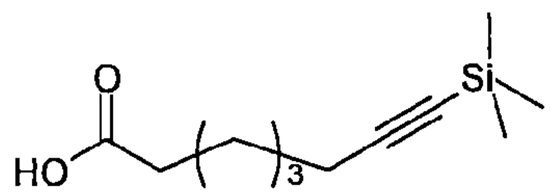

14-溴十四酸

2.5.2 合成14-(三甲基矽基)十四-13-炔酸

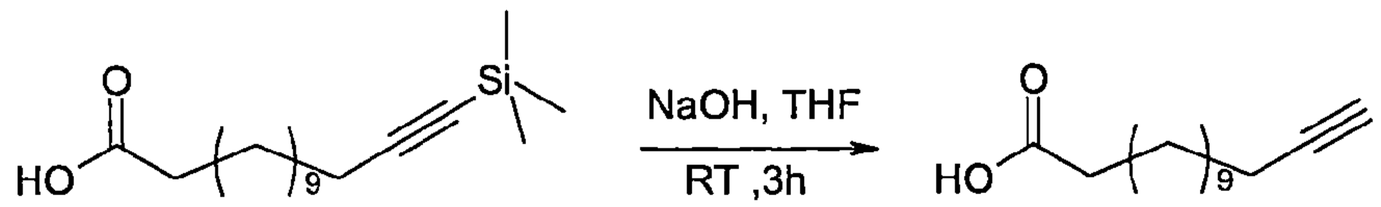


【0150】在-78℃及N_2下，向乙炔基-三甲基-矽烷(63.3 g，644.7 mmol)在THF (300 ml)的混合物中添加正-BuLi (2.5 M在己烷中)(258 ml，644.7mmol)，10分鐘後，添加HMPA (115.5 g，644.7 mmol)，並將混合物溫熱至0℃歷時30分鐘。然後加入在THF (300 ml)中的12-溴十二酸(30 g，107.45 mmol)。接著將混合物在室溫下攪拌過夜。將水(1200 ml)在0℃下緩慢添加至混合物中，然後用HCl水溶液將pH值調整到3，用EA (800 ml)萃取。有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮以得到如棕色油狀物的粗產物14-(三甲基矽基)十四-13-炔酸(35 g)並用於下一個步驟。

【0151】對應合成以下化合物：

		
18-三甲基矽基十八-17-炔酸	12-三甲基矽基十二-11-炔酸	8-三甲基矽基辛-7-炔酸

2.5.3 合成十四-13-炔酸

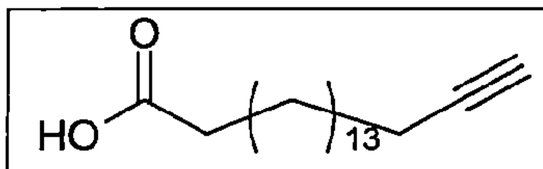
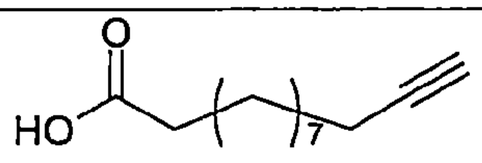
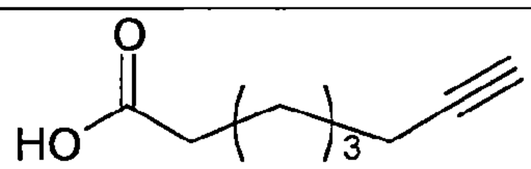


【0152】將NaOH (8.6 g，214.9 mmol)添加至14-(三甲基矽基)十四-13-炔酸(35 g，107.45 mmol)於H_2O (150 ml)和THF (150 ml)的混合物中。然後在室溫下攪拌混合物歷時3h。接著用HCl水溶液將pH值調整至4，用EA萃取(300 ml*2)。有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮。藉由矽膠

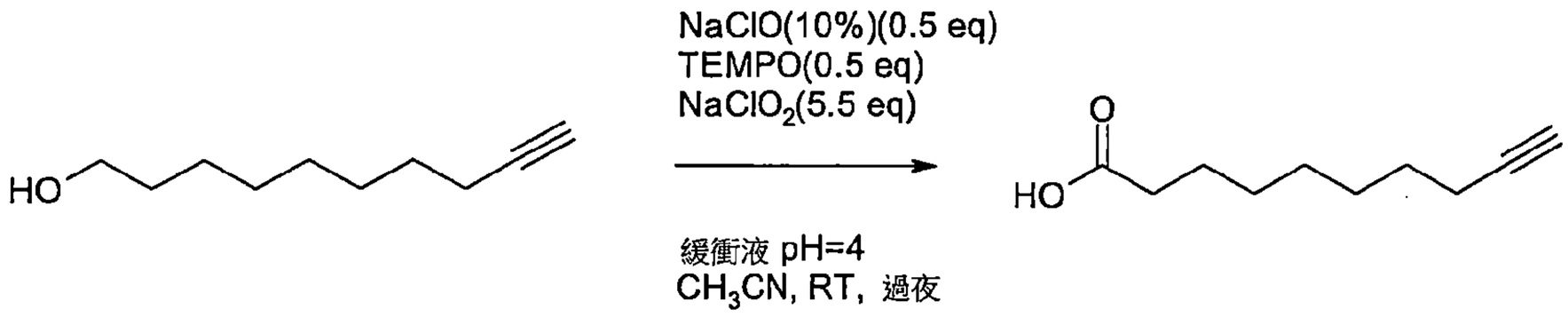
層析(PE：EA=4：1)純化粗產物，得到呈黃色固體狀的所需產物十四-13-炔酸(23 g，102.5 mmol，兩步驟產率：95%)。

【0153】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.17 (dd, J = 16.3, 8.9 Hz, 4H), 1.51 - 1.21 (m, 18H)。

【0154】 對應合成以下化合物：

		
十八-17-炔酸	十二-11-炔酸	辛-7-炔酸

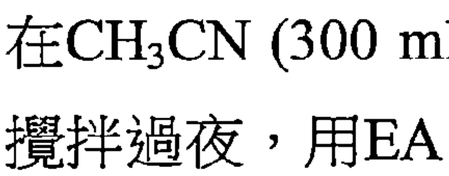
2.5.4 合成癸-9-炔酸



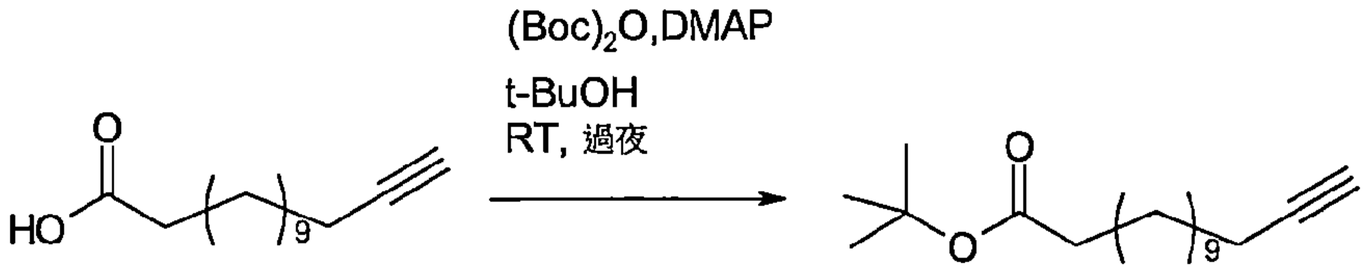
【0155】 將$NaClO_2$ (48.2 g，536 mmol)和NaOCl (36.0 g，48.7 mmol)的溶液同時添加至癸-9-炔-1-醇(15 g，97.4 nmol)和TEMPO (7.6 g，48.7 mmol)在CH_3CN (300 ml)和pH 4-緩衝液(75 ml)的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，用EA (900 ml)稀釋、用水(900 ml)和鹽水洗滌、經Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮。藉由矽膠層析(PE/EA＝1/1)純化粗產物，得到呈無色油狀物的所需癸-9-炔酸(20 g，粗產物)。

【0156】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (td, J = 6.9, 2.3 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.54 (td, J = 14.1, 7.2 Hz, 2H), 1.48 - 1.30 (m, 6H) ppm。

【0157】 對應合成以下化合物：


十六-15-炔酸

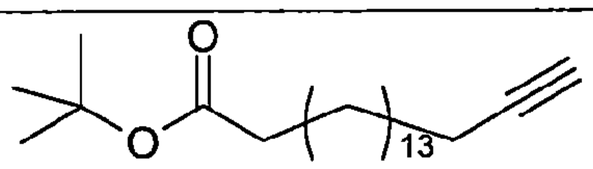
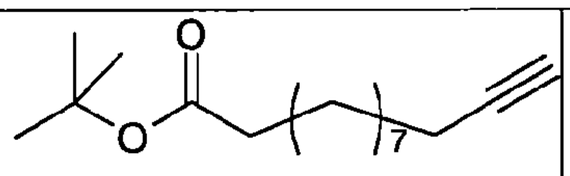
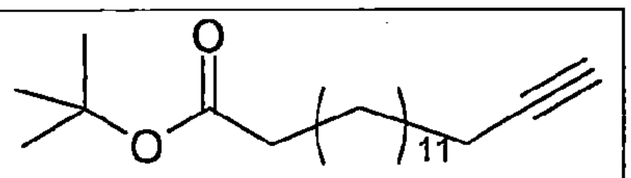
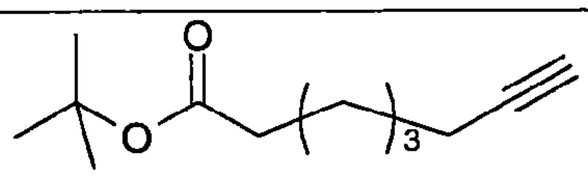
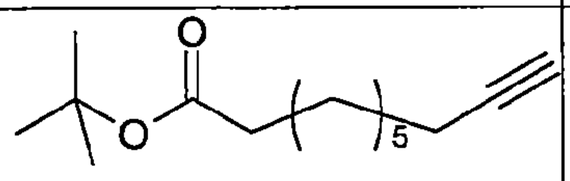
2.5.5 合成十四-13-炔酸第三丁酯



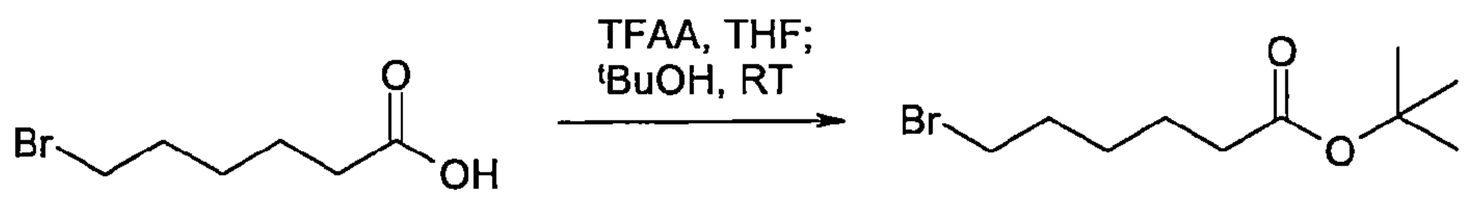
【0158】將$(Boc)_2O$ (33.6 g，153.8 mmol)和DMAP (3.7 g，30.7 mmol)添加至十四-13-炔酸(23 g，102.5 mmol)於t-BuOH (200 ml)中的混合物。然後將混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下移除溶劑。將水(400 ml)加入混合物中，並用EA (400 ml)萃取。有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE：EA＝30:1)純化，得到呈黃色液體狀的預期產物十四-13-炔酸第三丁酯(23.5 g，83.8 mmol，82%產率)。

【0159】^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.72 (s, 1H), 2.15 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 1.49 - 1.21 (m, 27H)。

【0160】對應合成以下化合物：

		
十八-17-炔酸第三丁酯	十二-11-炔酸第三丁酯	十六-15-炔酸第三丁酯
		
辛-7-炔酸第三丁酯	癸-9-炔酸第三丁酯	

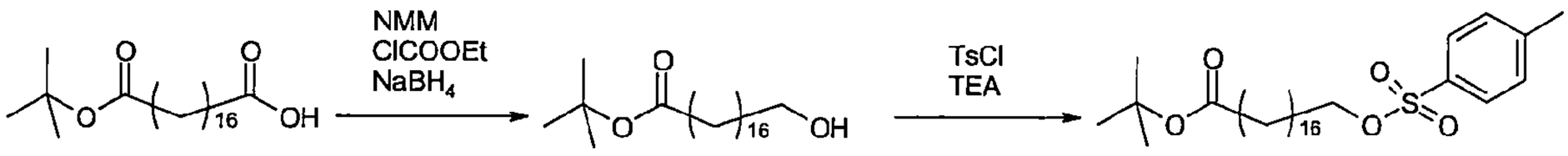
2.5.6　合成6-溴己酸第三丁酯



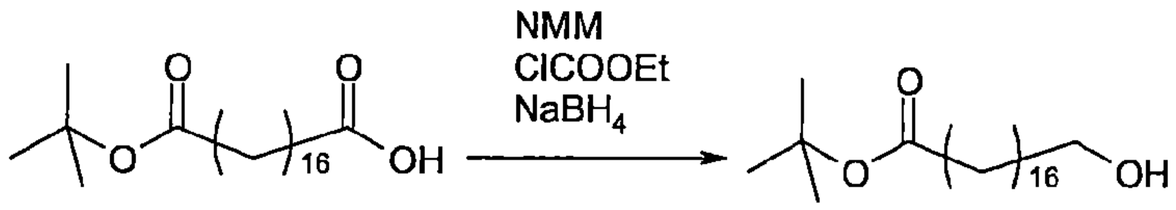
【0161】將6-溴己酸(6.0 g，31 mmol)、TFAA (26.0 g，124 mmol)添加至THF (60 ml)中，混合物在室溫下反應1小時。然後將第三丁基OH (30 ml)加入到混合物中，並在室溫下攪拌16 h。然後，用$NaHCO_3$溶液將反應混合物的pH調整至pH=8，將混合物用EA (150 ml*3)萃取、經Na_2SO_4乾燥、濃縮，得到目標化合物6-溴己酸第三丁酯(7.6 g，30.4 mmol，98%產率)。

【0162】 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (dd, J = 15.0, 7.8 Hz, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.52 (ddd, J = 19.3, 10.9, 5.7 Hz, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 9H)。

2.5.6 合成甲苯磺酸酯I



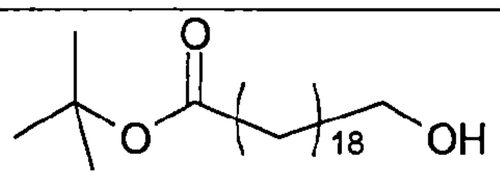
2.5.7 合成18-羥基十八酸第三丁酯



【0163】 將N-甲基嗎啉(1638 mg，16.5 mmol)添加至18-第三丁氧基-18-側氧基-十八酸(5 g，13.5 mmol)於THF (150 ml)中的溶液。將混合物冷卻至-25℃，然後逐滴添加氯甲酸乙酯(1277 mg，13.5 mmol)。將混合物在-25℃下攪拌歷時20分鐘，並藉由過濾移除固體。將該溶液在0℃下小心地添加到$NaBH_4$ (770 mg，20.25 mmol)於水(15 mL)中的溶液。將混合物在室溫下攪拌歷時1小時。在真空下移除THF，並將水相用EA (3×50 mL)萃取。合併的有機相經$MgSO_4$乾燥，並在真空下濃縮，得到呈白色固體狀的18-羥基十八酸第三丁酯(4.7 g，99.8%)。

【0164】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.57 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 4H), 1.43 (d, J = 3.9 Hz, 9H), 1.38 - 1.20 (m, 27H)。

【0165】 對應合成以下化合物：

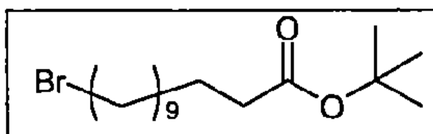
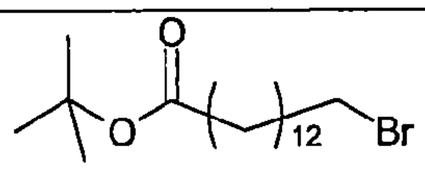
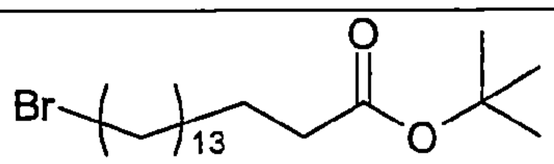

20-羥基二十酸第三丁酯

2.5.8 合成18-(對甲苯磺醯基氧基)十八酸第三丁酯

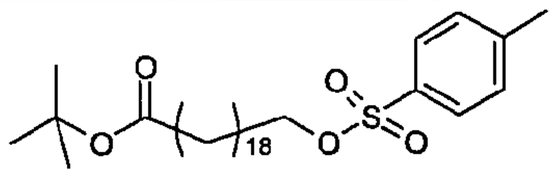


【0166】將TEA (400 mg，39.6 mmol)添加至18-羥基十八酸第三丁酯(4700 mg，13.2 mmol)和TsCl (2508 mg，13.2 mmol)於DCM (100 mL)中的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加水(50 mL)，並用DCM萃取(50 ml*2)。合併的有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱(EA/正己烷＝1：20)純化粗產物，得到18-(對甲苯磺醯基氧基)十八酸第三丁酯(4.5 g，67%產率)。

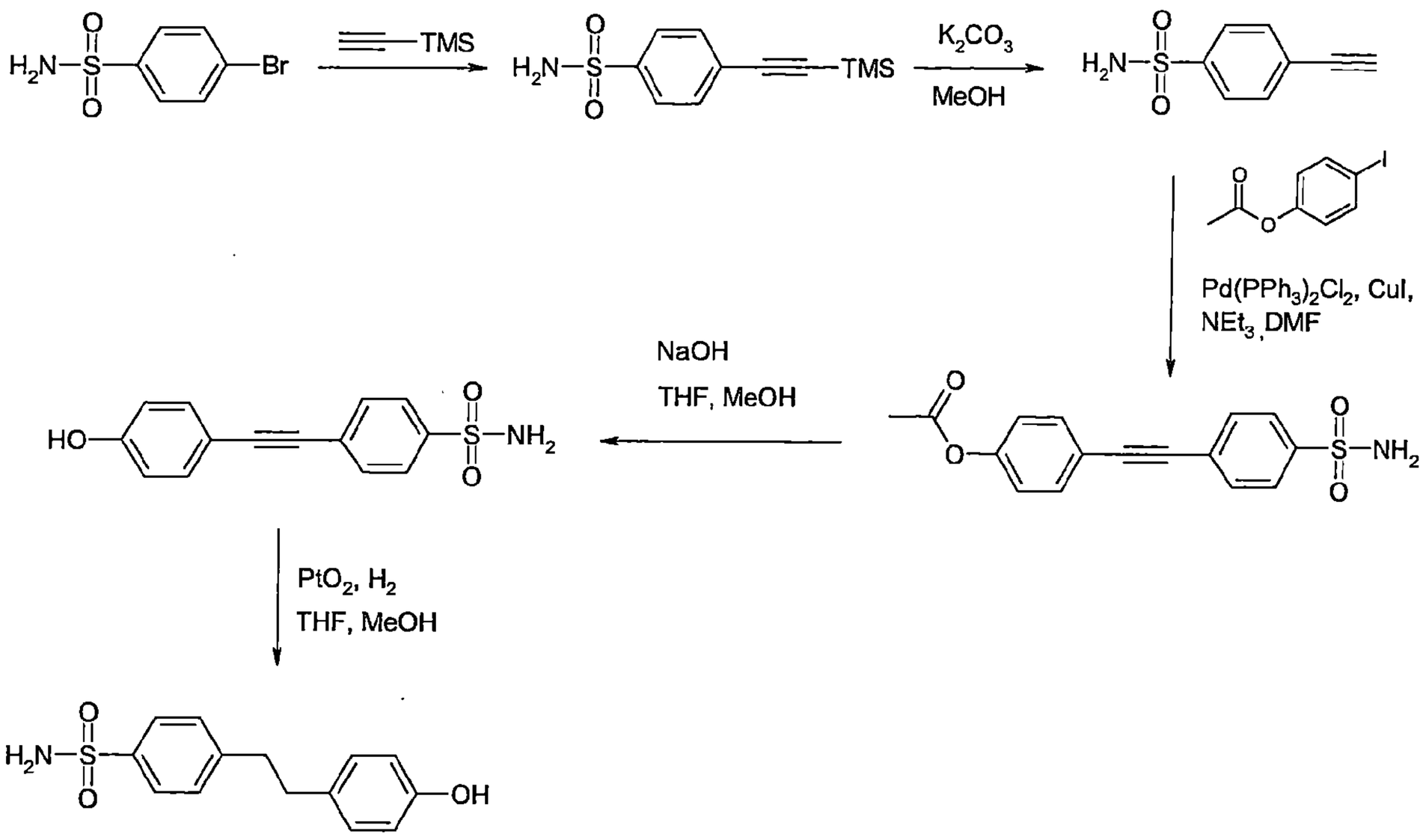
【0167】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (t, J = 12.1 Hz, 24H)。

		
12-溴十二酸第三丁酯	14-溴十四酸第三丁酯	16-溴十六酸第三丁酯

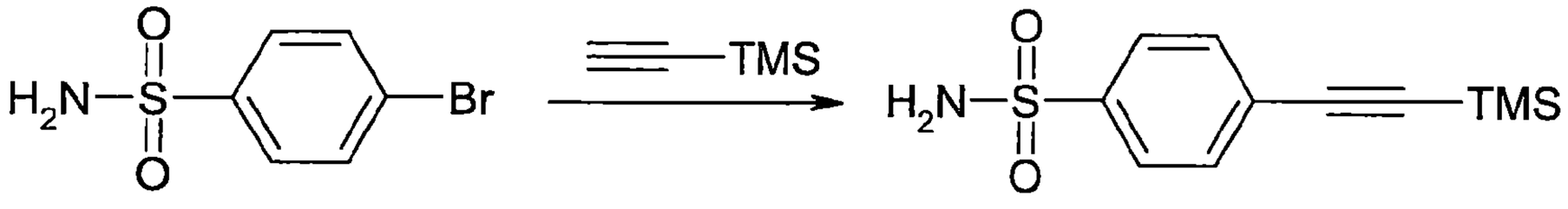
【0168】對應合成以下化合物：


20-(對甲苯磺醯基氧基)二十酸第三丁酯

2.6 依據方案4合成中間物III的實例



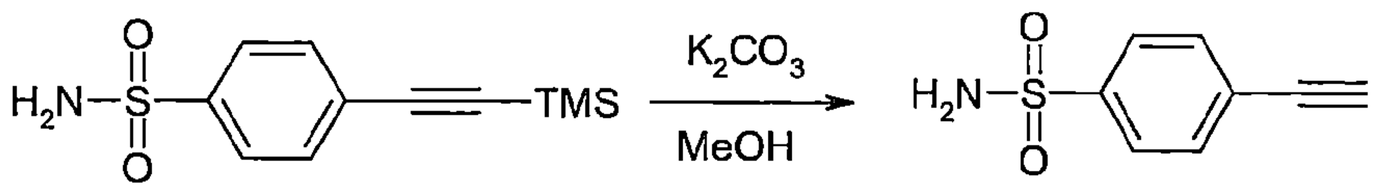
2.6.1 合成4-((三甲基矽基)乙炔基)苯磺醯胺



【0169】將4-溴苯磺醯胺(61 g，260 mmol)、三甲基矽基乙炔(38.2 g，0.09 mol)，肆(三苯基膦)鈀(7.5 g，6.5 mmol)和碘化銅(2.5 g，13 mmol)在三乙胺(500 ml)中的混合物在氮氣氣氛下加熱至80℃歷時8小時。將混合物在真空下濃縮，並用EA (300 ml)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(用於PE中的70% DCM溶析)純化粗產物，得到4-((三甲基矽基)乙炔基)苯磺醯胺(50 g，75%)。

【0170】LC-質譜法：移動相：A = 10 mM TFA/H_2O，B = MeCN；梯度：1.5分鐘內B = 5 % - 95 %；流速：2.0 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，50 × 4.6mm，3.5 um。LC純度：90 % (214 nm)；質量：在1.98 min處發現峰254.0 $(M + H)^+$。

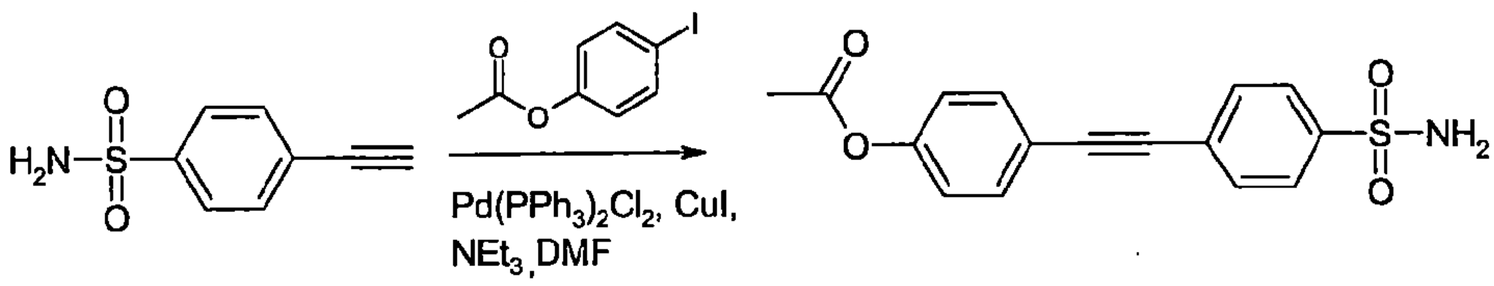
2.6.2 合成4-乙炔基苯磺醯胺



【0171】 將4-((三甲基矽基)乙炔基)苯磺醯胺(40 g，158 mmol)、K_2CO_3 (2.2 g，15.8 mmol)和甲醇(400 ml)在室溫下攪拌12h。反應完成後(依據LCMS監測)，用水(200 ml)稀釋，並用EA (2×200 ml)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(用在PE中的100% DCM溶析)純化粗產物，得到4-乙炔基苯磺醯胺(22 g，77%)。

【0172】 LC-質譜法：移動相：A = 10 mM TFA/H_2O，B = MeCN；梯度：在1.5分鐘內B = 5 % - 95 %；流速：2.0 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，50 × 4.6mm，3.5 um。LC純度：90 % (214 nm)；質量：在1.65分鐘時發現峰182.1 $(M + H)^+$。

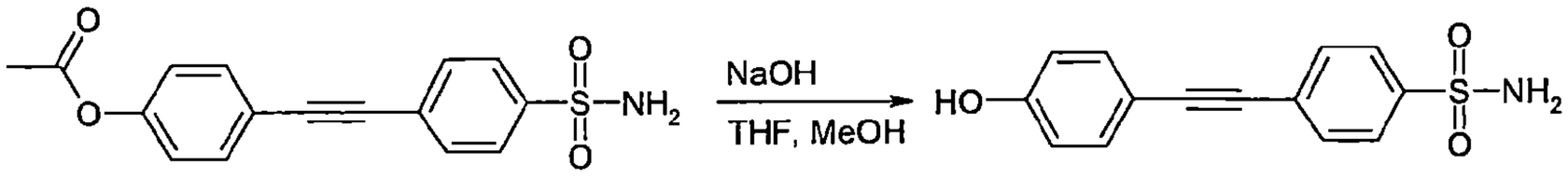
2.6.3 合成乙酸4-((4-胺磺醯基苯基)乙炔基)苯酯



【0173】 將$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5.8 g，8.3 mmol)、CuI (1.6 g，8.3 mmol)，Et_3N (25 g，249 mmol)和(4-碘苯基)乙酸(27 g，103 mmol)添加至4-乙炔基苯磺醯胺(15 g，83 mmol)於DMF (150 ml)中的混合物。將燒瓶抽真空並用N_2回填。然後將混合物在室溫下攪拌過夜。將水(200 ml)加入到混合物中，抽濾並在空氣中乾燥，得到呈褐色固體狀的乙酸4-((4-胺磺醯基苯基)乙炔基)苯酯(18 g，70%)。

【0174】 LC-質譜法：移動相：A = 10 mM TFA/H_2O，B = MeCN；梯度：1.5分鐘內B = 5 % - 95 %；流速：2.0 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，50 × 4.6mm，3.5 um。LC純度：90 % (214 nm)；質量：在1.88分鐘時發現峰338 $(M + Na)^+$。

2.6.4 合成4-((4-羥基苯基)乙炔基)苯磺醯胺

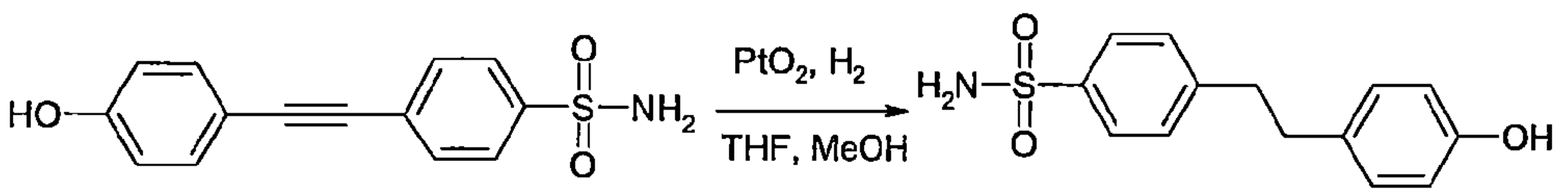


【0175】 在0℃下，將NaOH (4.5 g，114 mmol)添加至乙酸4-((4-胺磺醯基苯基)乙炔基)苯酯於THF (60 mol)，MeOH (60 ml)和H_2O (30 ml)中的溶液。將混合物在室溫下攪拌2h。反應完成後(依據LCMS監測)，將溶液用EA

(50 ml)稀釋，並用水(20 ml)和飽和NaCl水溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥。將濾液在真空下濃縮以提供粗產物。將粗產物用DCM製漿。抽濾並在空氣中乾燥，得到呈棕色固體狀的4-((4-羥基苯基)乙炔基)苯磺醯胺(10.9 g，70%)。

【0176】 LC-質譜法：移動相：A = 10 mM TFA/H_2O，B = MeCN；梯度：B =在1.5分鐘內5 % - 95 %；流速：2.0 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，50 × 4.6mm，3.5 um。LC純度：95 % (214 nm)；質量：在1.75 min處發現峰296.1 $(M + Na)^+$。

2.6.5 合成4-(4-羥基苯乙基)苯磺醯胺



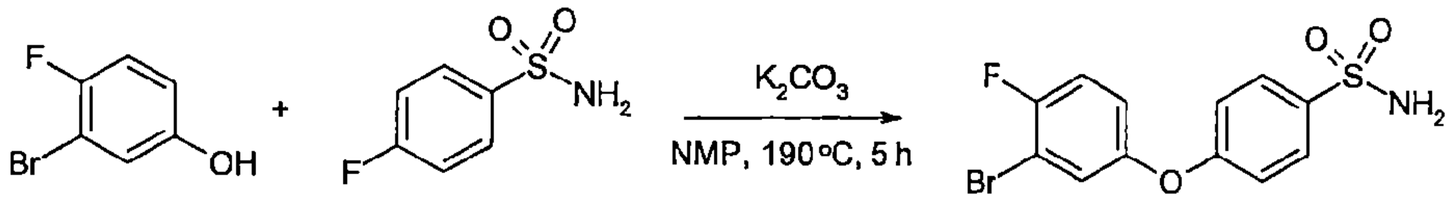
【0177】 向4-((4-羥基苯基)乙炔基)苯磺醯胺(10.9 g，40 mmol)在40ml THF和40 ml MeOH中的溶液加入PtO_2 (1 g)。將反應混合物在室溫下於H_2下攪拌歷時24h。反應完成後(依據LCMS監測)，接著將混合物過濾。在真空下濃縮濾液，得到4-(4-羥基苯乙基)苯磺醯胺(9.5 g，86%)。

【0178】 LC-質譜法：移動相：A = 10 mM TFA/H_2O，B = MeCN；梯度：在1.5分鐘內B = 5 % - 95 %；流速：2.0 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，50 × 4.6mm，3.5 um。LC純度：100 % (214 nm)；質量：在1.67分鐘時發現峰278.1 $(M + H)^+$。

【0179】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 - 6.60 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (dd, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J* = 9.2, 6.3 Hz, 2H)。

2.7 依據流程3合成中間物II的實例

2.7.1 合成4-(3-溴-4-氟苯氧基)苯磺醯胺

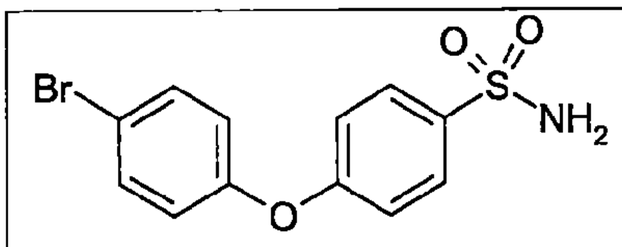


【0180】 將3-溴-4-氟苯酚(12.8 g，66.8 mmol)，4-氟苯磺醯胺(9.00 g，51.4 mmol)和K_2CO_3 (14.2 g，103 mmol)在NMP (50 ml)中的混合物在190℃下攪拌歷時5小時。將反應混合物用EA (500 ml)稀釋，用水(50 ml)、鹽水(50ml*3)洗滌，經Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠急速層析

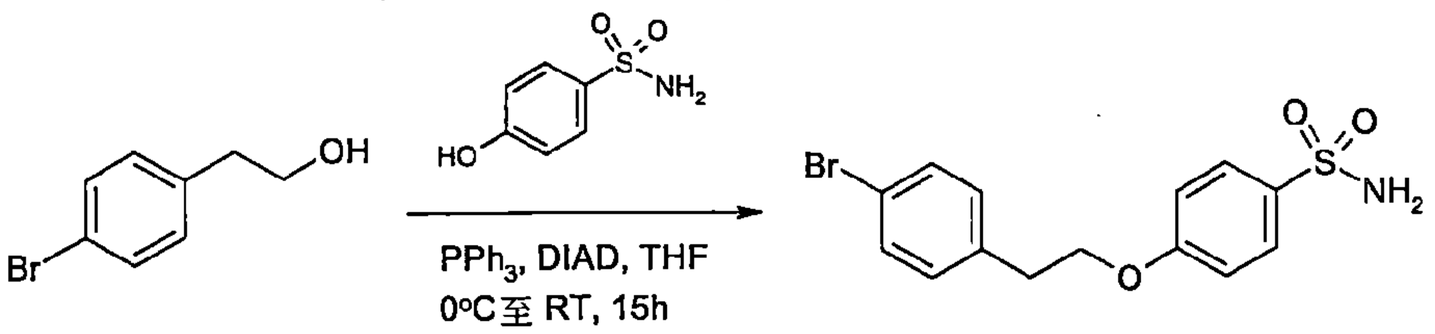
純化(用PE/EA＝3/1溶析)，得到呈白色固體狀的4-(3-溴-4-氟苯氧基)苯磺醯胺(10.8 g，31.3 mmol，61%產率)。

【0181】LC-質譜法：移動相：A = 2.5mM TFA/H_2O，B = 2.5mM TFA/MeCN；梯度：在1.0分鐘內B = 10%-95%；流速：1.5 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，30 × 4.6mm，2.5 um。LC (預期產物)純度：88% (214 nm)；在1.74分鐘時發現峰368.0 $(M + Na)^+$。

【0182】對應合成以下化合物：

	20
4-(4-溴苯氧基)苯磺醯胺	

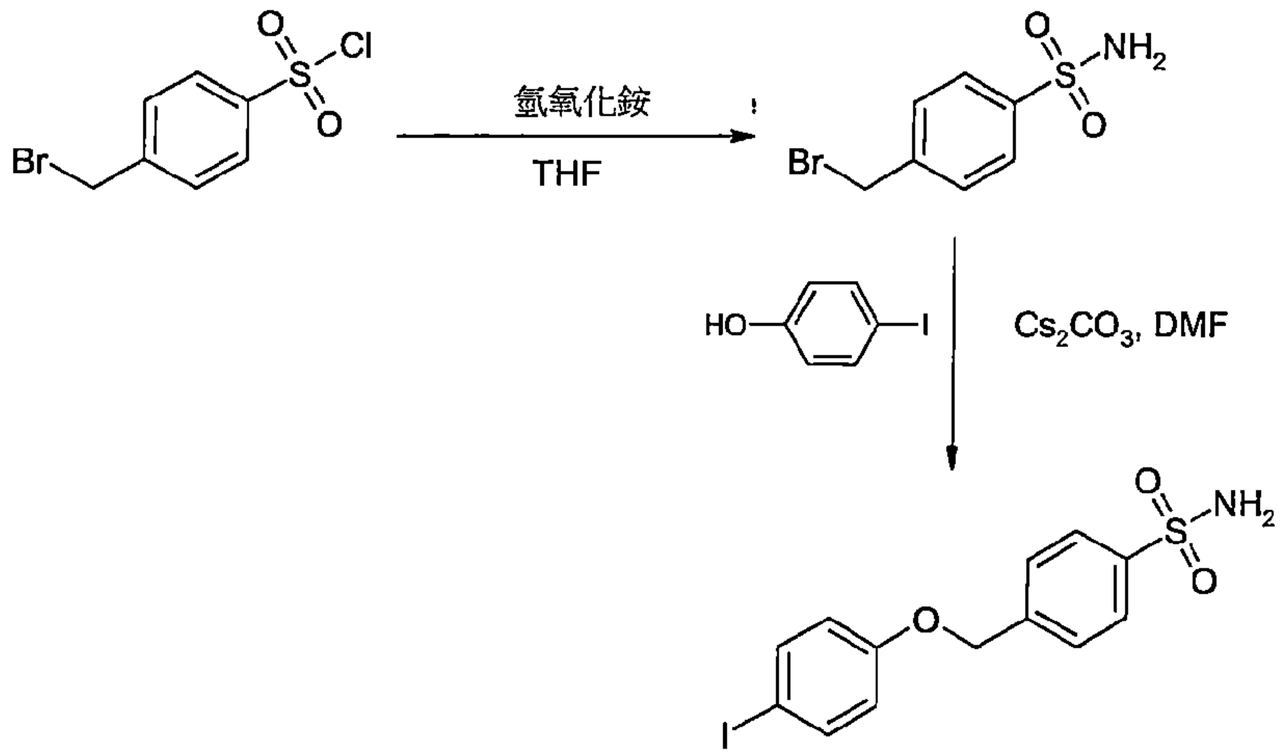
2.7.2　合成4-(4-溴苯乙氧基)苯磺醯胺



【0183】在0℃下，將DIAD (11.1 g，54.7 mmol)逐滴加入2-(4-溴苯基)乙醇(10 g，49.8 mmol)，4-羥基苯磺醯胺(8.6 g，49.8 mmol)和PPh_3 (14.3 g，54.795 mmol)於無水THF (200 ml)中的溶液。在攪拌歷時20小時下使反應升溫至室溫。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物溶於EA (200 ml)中，然後用水(50 ml)和鹽水(50 ml)洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥。過濾後，在減壓下移除溶劑，並將殘餘物藉由管柱層析純化(矽膠，用PE中的0至40% EA溶析)，得到4-(4-溴苯乙氧基)苯磺醯胺(6.8 g，如白色固體)，產率為39%。

【0184】LC-質譜法：移動相：H_2O (0.01% TFA (A) / MeCN (0.01% TFA)，(B)；梯度：在0.2分鐘內5% B，在1.3分鐘內增加至95% B；流速：1.8 ml/min；管柱：SunFire，50 × 4.6mm，3.5 um。LC純度：95% (214 nm)；質量：在2.08分鐘時發現峰356 $(M + H)^+$。

2.7.3　合成方案4-((4-碘苯氧基)甲基)苯磺醯胺



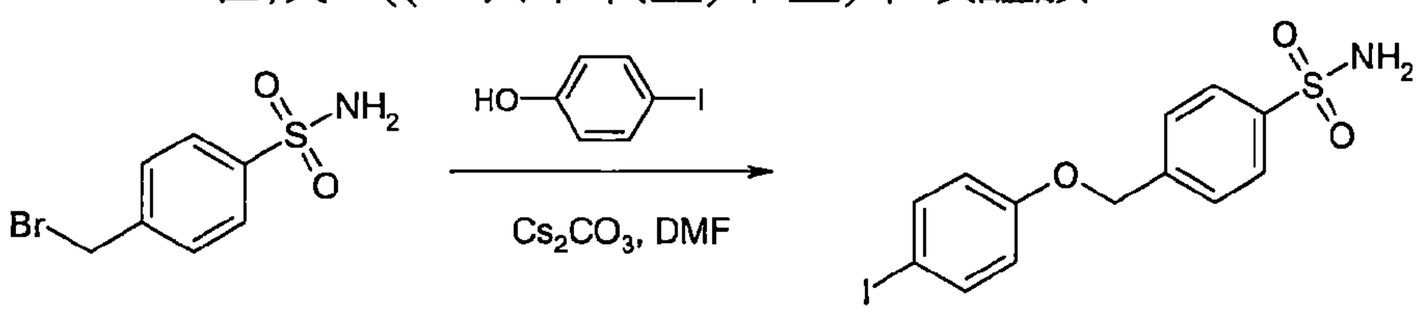
2.7.4　合成4-(溴甲基)苯磺醯胺



【0185】將4-(溴甲基)苯磺醯氯(7 g，26 mmol)在THF (80 ml)中的溶液冷卻至0℃，向其中加入28%氨水(6.5 ml)，並將混合物在室溫下攪拌歷時2h。濃縮反應溶液，並加入乙酸乙酯(200 ml)。分離有機層，乾燥並濃縮。粗製的4-(溴甲基)苯磺醯胺無需進一步純化即可直接使用。(5.5 克，86%)

【0186】LC-質譜法：流動相：A = 10 mM TFA/H_2O，B = MeCN；梯度：在1.5分鐘內B = 5 % - 95 %；流速：2.0 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，50 × 4.6mm，3.5 um。LC純度：90 % (214 nm)；質量：在1.64分鐘時發現峰250.1 $(M + H)^+$

2.7.5　合成4-((4-碘苯氧基)甲基)苯磺醯胺

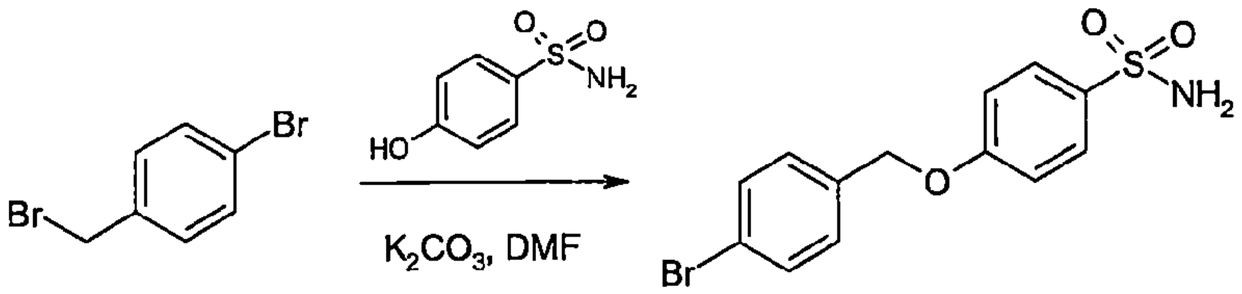


【0187】向在DMF (50ml)中的4-(溴甲基)苯磺醯胺(5.5 g，22 mmol)的混合物加入Cs_2CO_3 (10.7 g，33 mmol)和4-碘苯酚(6 g，27.5 mmol)。然後將混合物在室溫下攪拌12h。將水(200 ml)加到該混合物中，過濾所得固體，然後用Et_2O (50 ml)製漿；抽濾並在空氣中乾燥，得到呈白色固體狀的所需產物(5.5 g ，65%)。

【0188】LC-質譜法：方法：移動相：A = 10 mM TFA/H_2O，B = MeCN；梯度：在1.5分鐘內B = 5 % - 95 %；流速：1.8 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，

50 x 4.6mm，3.5 um。LC純度：80% (214 nm)；質量：在1.98分鐘時發現峰389.7 $(M+H)^+$。

2.7.6　合成4-(4-溴苄氧基)苯磺醯胺

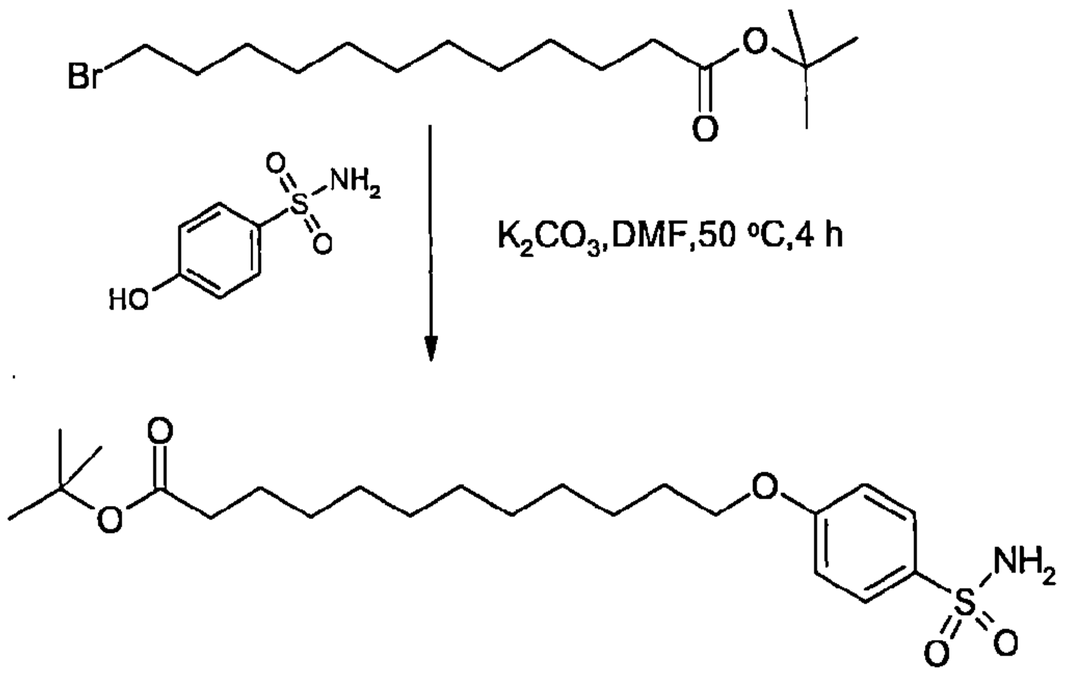


【0189】向1-溴-4-(溴甲基)苯(6.5 g，26 mmol)在DMF (50 ml)中的混合物加入K_2CO_3 (5.5 g，40 mmol)和4-羥基苯磺醯胺(4.5 g，26 mmol)。然後將混合物在50℃下攪拌歷時2小時。將水(200 ml)加入到混合物中，過濾固體。然後將固體用PE:EA＝1:2 (50 ml)製漿，抽濾並在空氣中乾燥，得到呈白色固體狀的所需產物(5.3 g，60%)。

【0190】LC-質譜法：方法：移動相：A = 10 mM TFA/H_2O，B＝MeCN；梯度：在1.5分鐘內B = 5 % - 95 %；流速：1.8 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，50 × 4.6mm，3.5 um。LC純度：80% (214 nm)；質量：在1.81分鐘時發現峰364 $(M+Na)^+$。

2.8 依據方案2合成中間物I的實例

2.8.1　合成12-(4-胺磺醯基苯氧基)十二酸第三丁酯

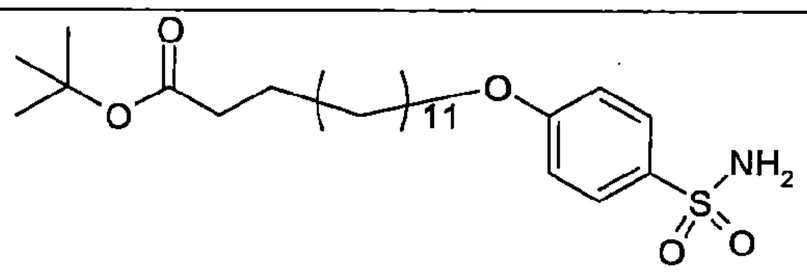
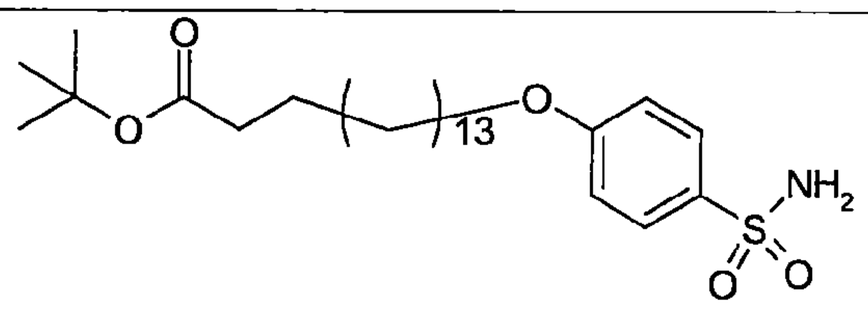
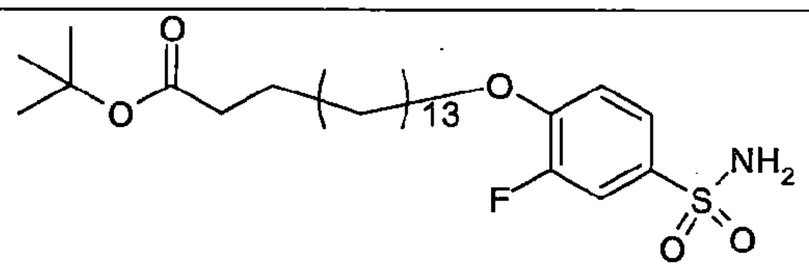
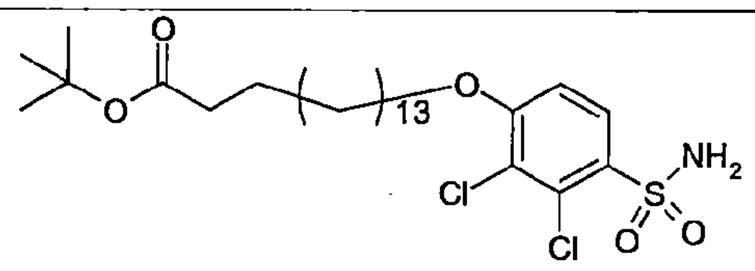
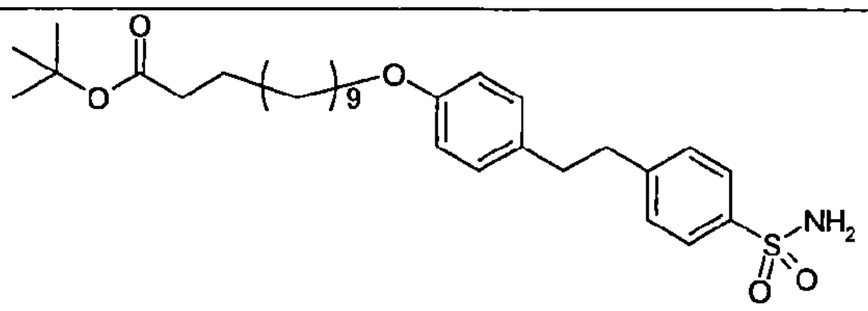
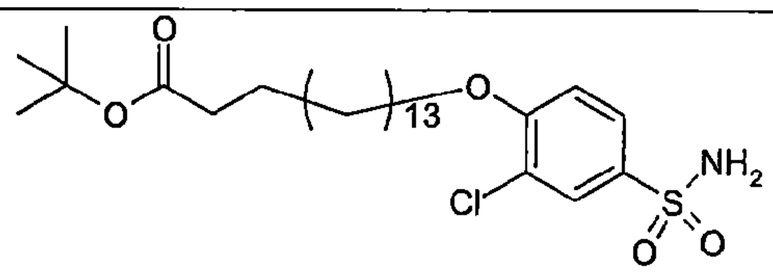
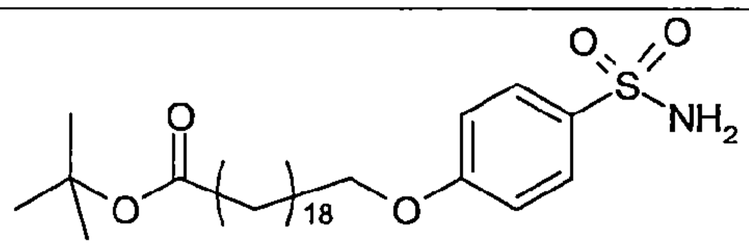
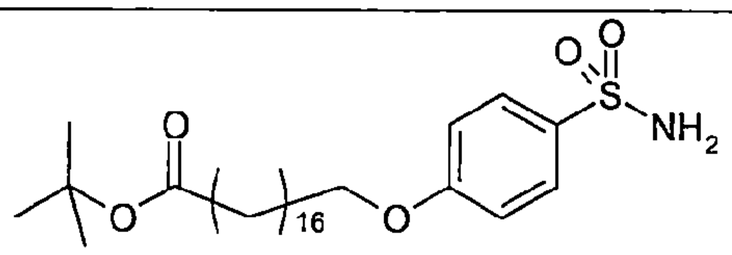


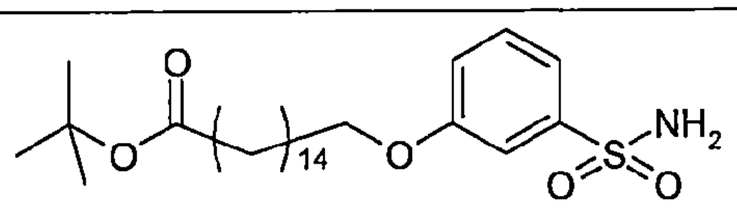
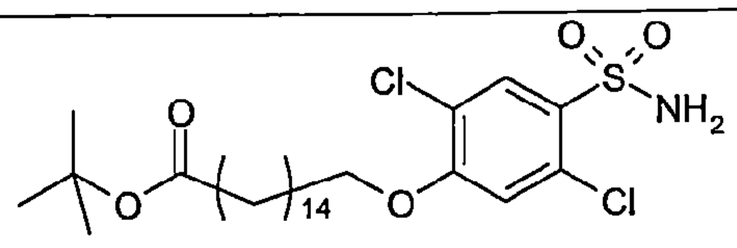
【0191】將12-溴十二酸第三丁酯(6 g，18 mmol)，4-羥基苯磺醯胺(3 g，18 mmol)和K_2CO_3 (5 g，36 mmol)在DMF (50 ml)中的混合物加熱至50℃並攪拌歷時4小時。然後加入水(300 ml)。收集所得沉澱物並乾燥，得到12-(4-胺磺醯基苯氧基)十二酸第三丁酯，將其用EA/PE (1/5，100 ml)製漿，得到7 g (93%)的12-(4-胺磺醯基苯氧基)十二酸酯：

【0192】 LC-質譜方法：移動相：A：水(0.01% TFA) B: MeCN (0.01% TFA)，梯度：5% B歷時0.2分鐘，在1.3分鐘內增加至95% B，95% B歷時1.5分鐘，在0.01分鐘內回到5% B；流速：1.8ml/min；管柱：Sunfire，50*4.6mm，3.5um管柱溫度：50℃。LC-MS純度：100% (214 nm)；質量：在2.23分鐘時發現峰450.2 $(M+Na)^+$。

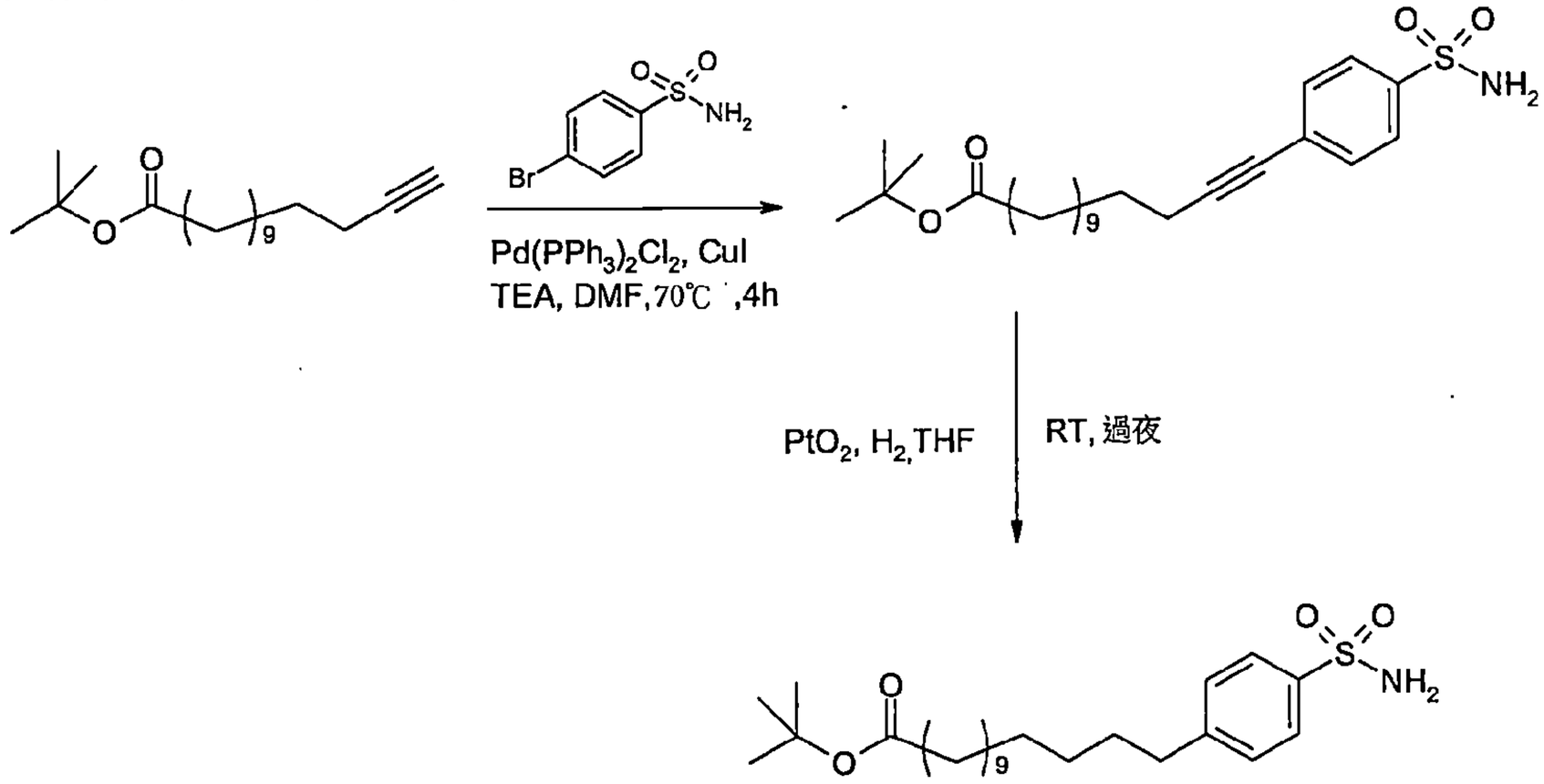
【0193】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.03 (dt, J = 13.0, 6.6 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 11H), 1.37 - 1.19 (m, 12H)。

【0194】 對應合成以下化合物：

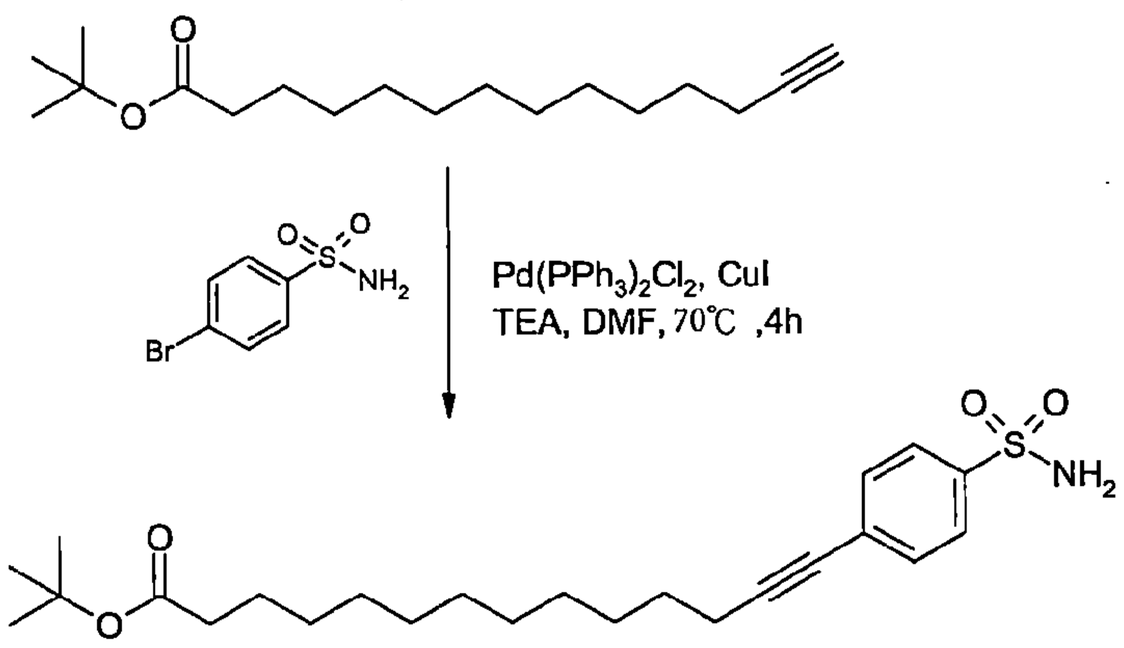
	
14-(4-胺磺醯基苯氧基)十四酸第三丁酯	16-(4-胺磺醯基苯氧基)十六酸第三丁酯
	
16-(2-氟-4-胺磺醯基-苯氧基)十六酸第三丁酯	16-(2,3-二氯-4-胺磺醯基-苯氧基)十六酸第三丁酯
	
12-[4-[2-[4-(胺磺醯基苯基)乙基]苯氧基]十二酸第三丁酯	16-(2-氯-4-胺磺醯基-苯氧基)十六酸第三丁酯
	
20-(4-胺磺醯基苯氧基)二十酸第三丁酯	18-(4-胺磺醯基-苯氧基)十八酸第三丁酯

	
16-(3-胺磺醯基苯氧基)十六酸第三丁酯	16-(2,5-二氯-4-胺磺醯基-苯氧基)十六酸第三丁酯

合成方案：合成14-(4-胺磺醯基苯基)十四酸酯



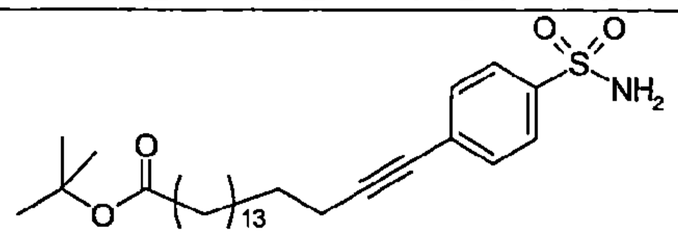
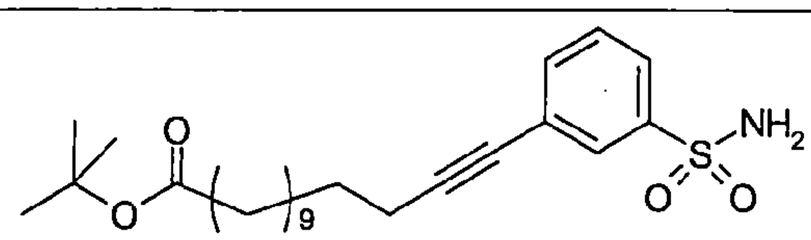
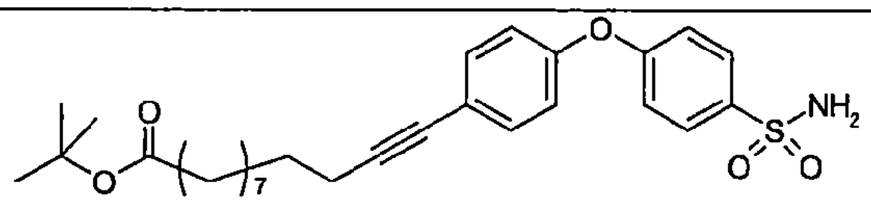
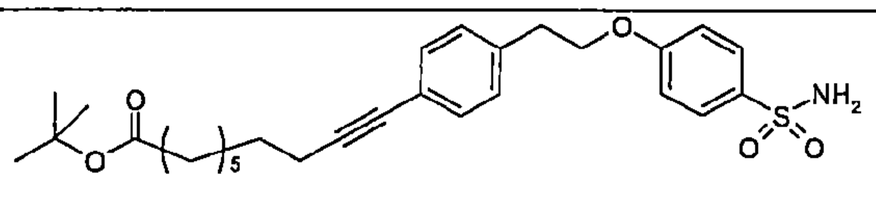
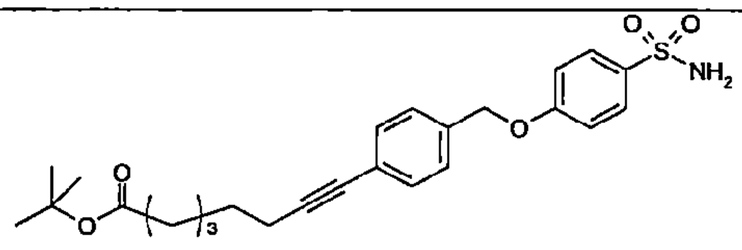
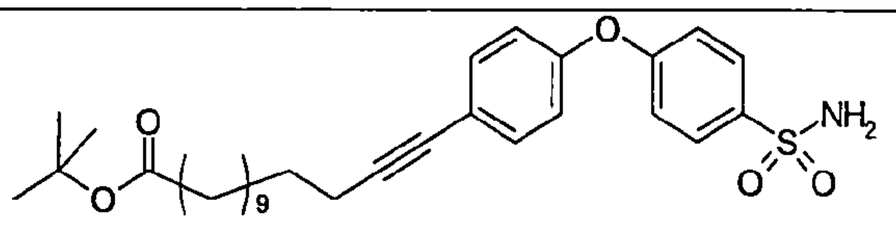
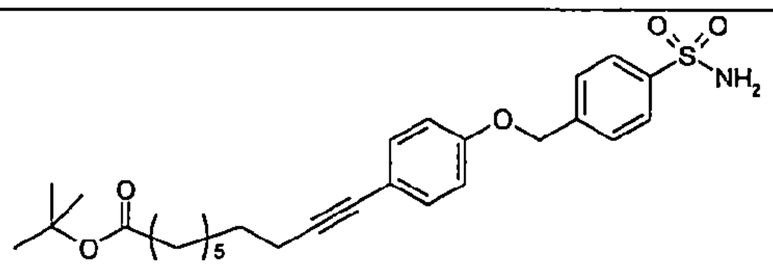
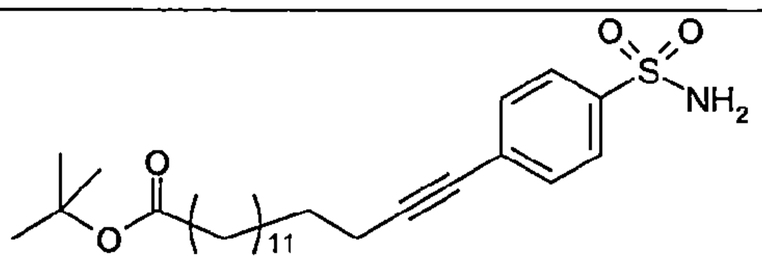
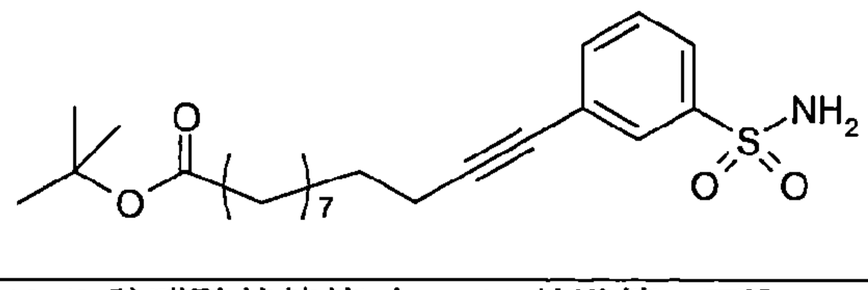
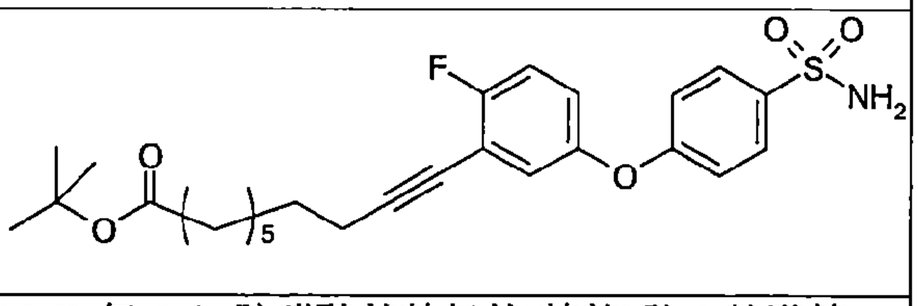
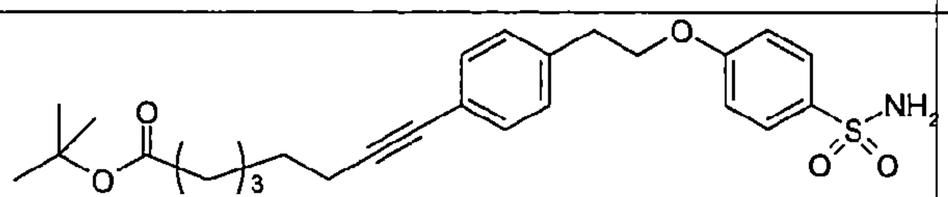
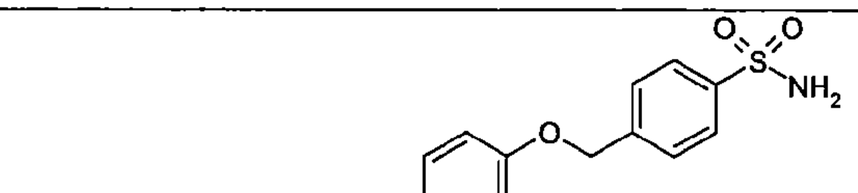
2.8.2 合成14-(4-胺磺醯基苯基)十四-13-炔酸第三丁酯

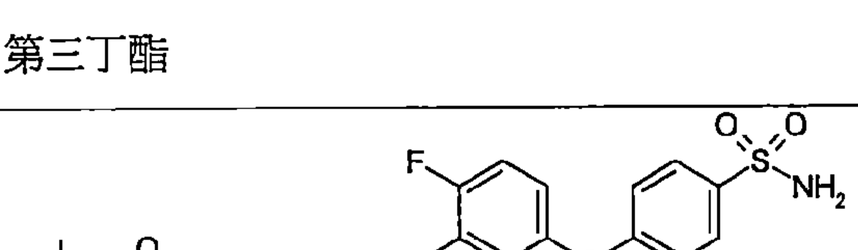
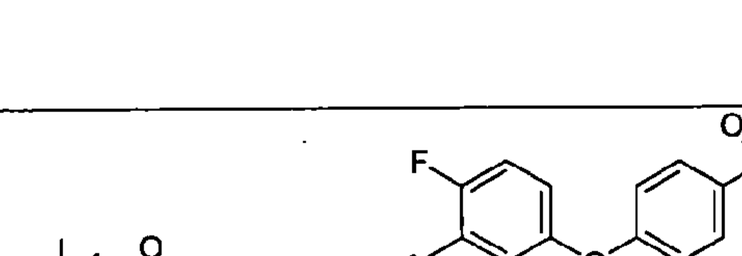
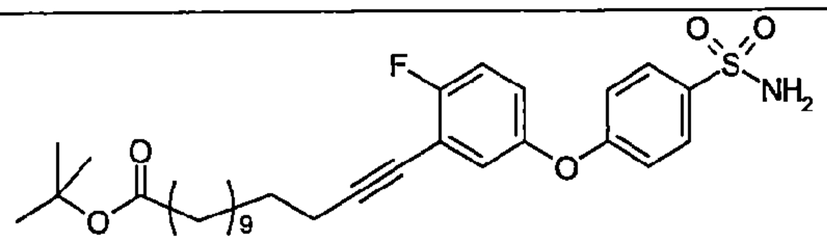
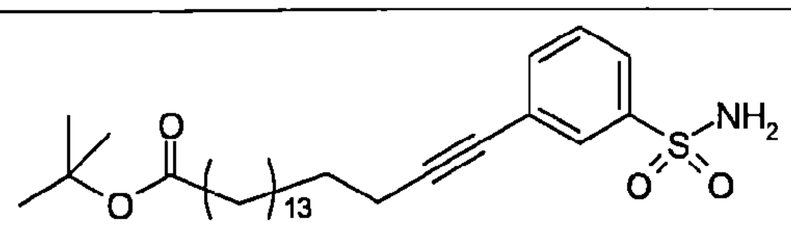
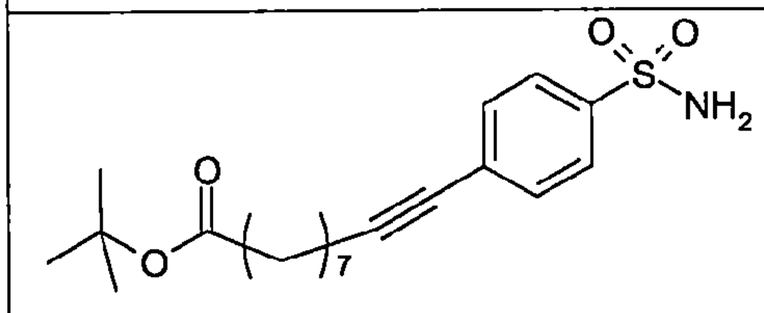


【0195】 將$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.47 g，0.68 mmol)、CuI (0.13 g，0.68 mmol)，Et_3N (2 g，20.33 mmol)和十四-13-炔酸第三丁酯(2.2 g，7.8 mmol)加入4-溴苯磺醯胺(1.6 g，6.8 mmol)於DMF (20 ml)中的混合物。將燒瓶抽真空並用N_2回填。然後將混合物在70℃下攪拌歷時4h。將水(80 ml)加入到混合物中，藉由EA (80 ml*2)萃取。合併的有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮。藉由矽膠層析(PE：EA=4：1)純化粗產物，得到呈黃色固體狀的14-(4-胺磺醯基苯基)十四-13-炔酸第三丁酯(2.2 g，5.05 mmol，產率：76%)。

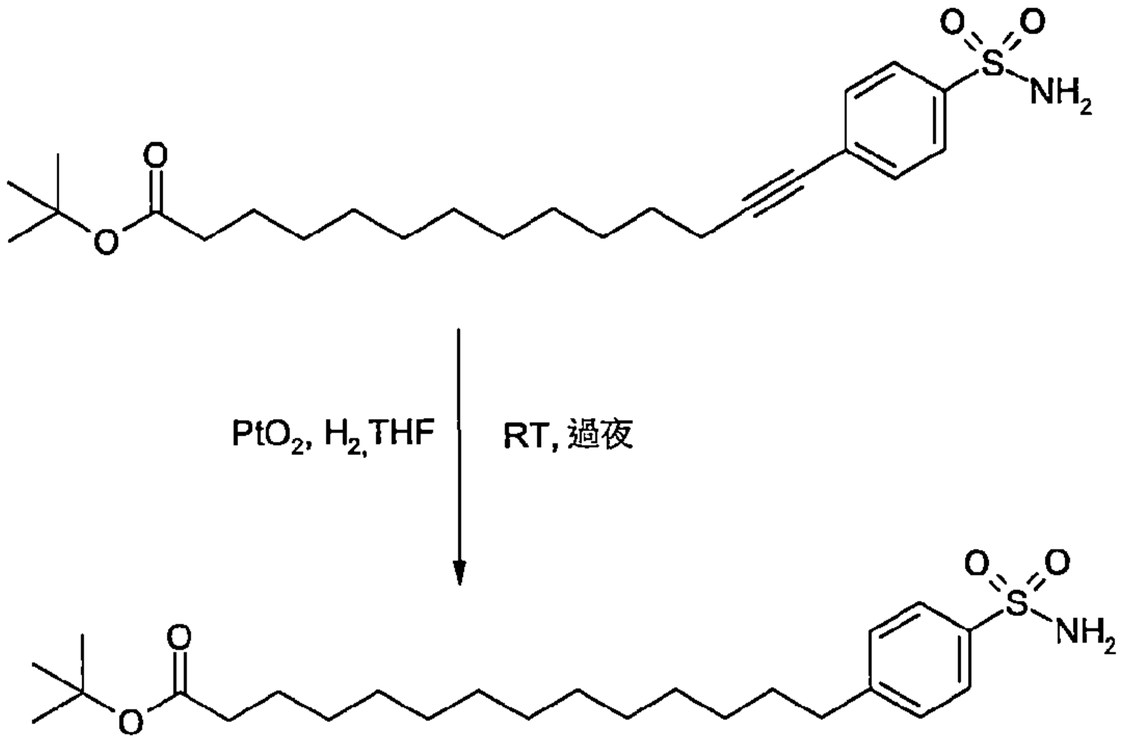
【0196】 LC-質譜法：方法：流動相：A = 10 mM TFA/H_2O，B = MeCN；梯度：在1.5分鐘內B = 5% - 95%；流速：1.8 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，50 x 4.6mm，3.5 um。LC純度：98% (214 nm)；質量：在2.37分鐘時發現峰458 $(M+H)^+$。

【0197】 對應合成以下化合物：

	
18-(4-胺磺醯基苯基)十八-17-炔酸第三丁酯	14-(3-胺磺醯基苯基)十四-13-炔酸第三丁酯
	
12-[4-(4-胺磺醯基苯氧基)苯基]十二-11-炔酸第三丁酯	10-[4-[2-(4-胺磺醯基-苯氧基)乙基]苯基]癸-9-炔酸第三丁酯
	
8-[4-[(4-胺磺醯基苯氧基)甲基]苯基]辛-7-炔酸第三丁酯	14[4-(4-胺磺醯基苯氧基)苯基]十四-13-炔酸第三丁酯
	
10-[4-[(4-胺磺醯基苯基)甲氧基]苯基]十-9-炔酸第三丁酯	16-(4-胺磺醯基苯基)十六-15-炔酸第三丁酯
	
12-(3-胺磺醯基苯基)十二-11-炔酸第三丁酯	10-[2-氟-5-(4-胺磺醯基苯氧基)苯基]癸-9-炔酸第三丁酯
	

8-[4-[2-[4-(胺磺醯基苯氧基)乙基]苯基]辛-7-炔酸第三丁酯	14-[4-[(4-胺磺醯基苯基)甲氧基]苯基]十四-13-炔酸第三丁酯
	
12-[2-氟-5-(4-胺磺醯基苯氧基)苯基]十二-11-炔酸第三丁酯	12-(4-胺磺醯基苯基)十二-11-炔酸第三丁酯
	
14-[2-氟-5-(4-胺磺醯基苯氧基)苯基]十四-13-炔酸第三丁酯	18-(3-胺磺醯基苯基)十八-17-炔酸第三丁酯
16-[2-氟-5-(4-胺磺醯基-苯氧基)苯基]十六-15-炔酸第三丁酯	8-[2-氟-5-(4-胺磺醯基-苯氧基)苯基]辛-7-炔酸第三丁酯
	
10-(4-胺磺醯基苯基)癸-9-炔酸第三丁酯	

2.8.3 合成14-(4-胺磺醯基苯基)十四酸第三丁酯

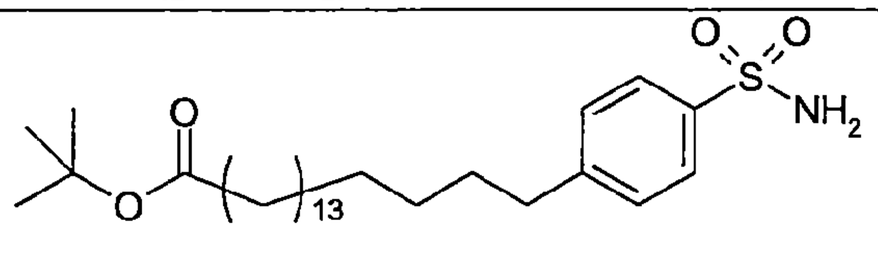
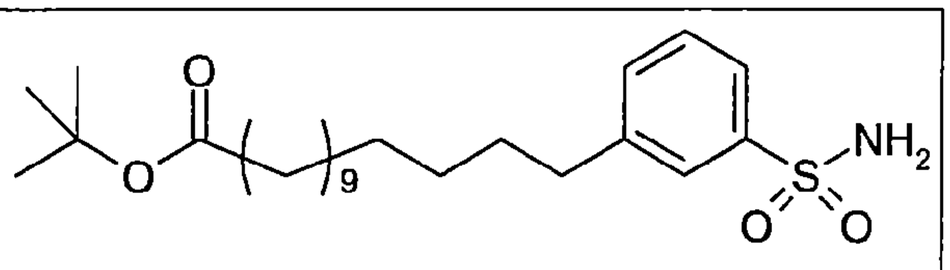
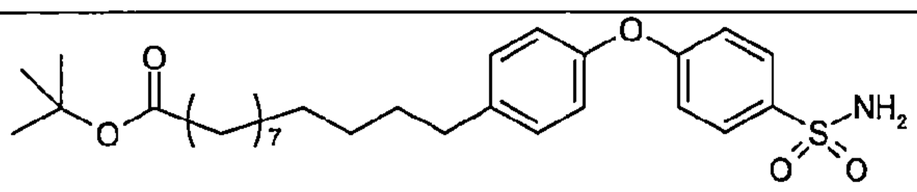
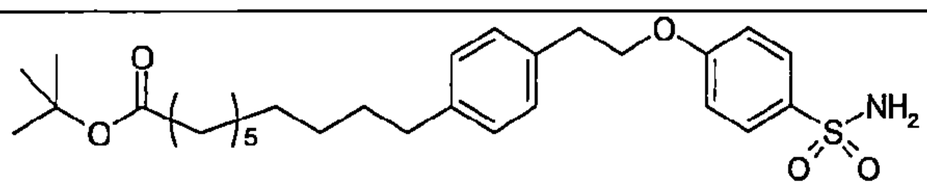
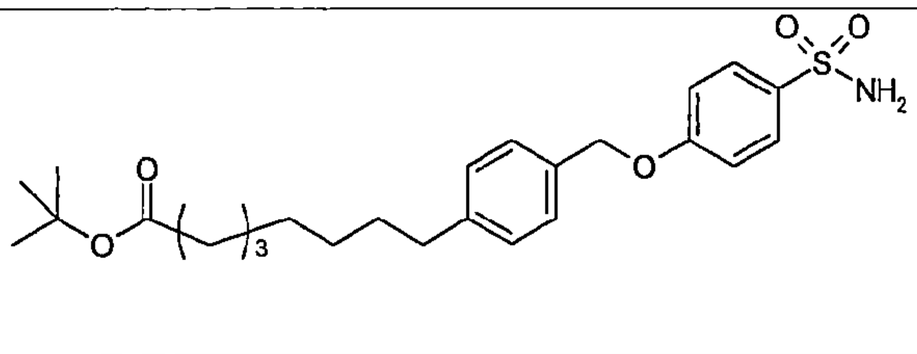
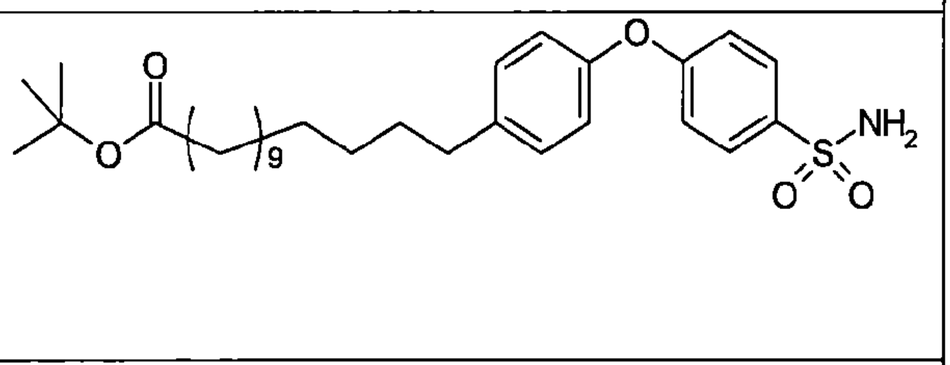
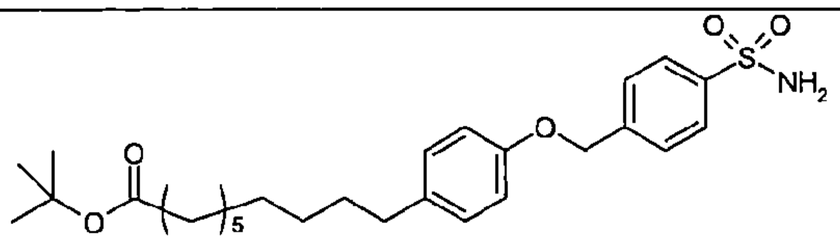
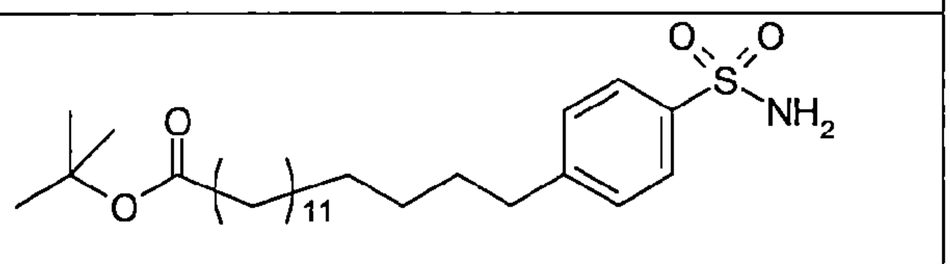


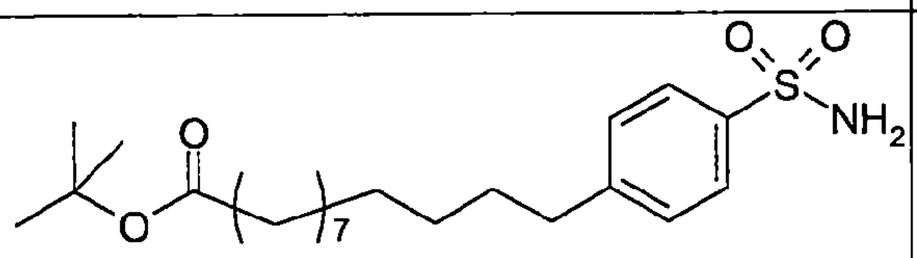
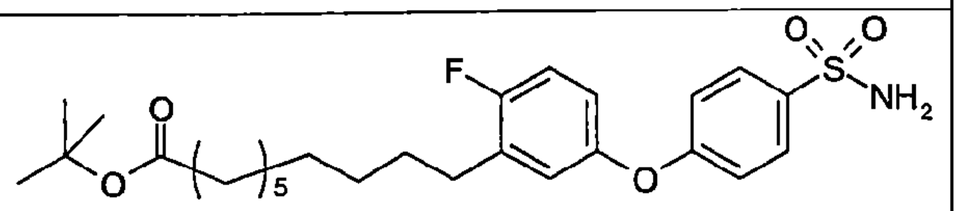
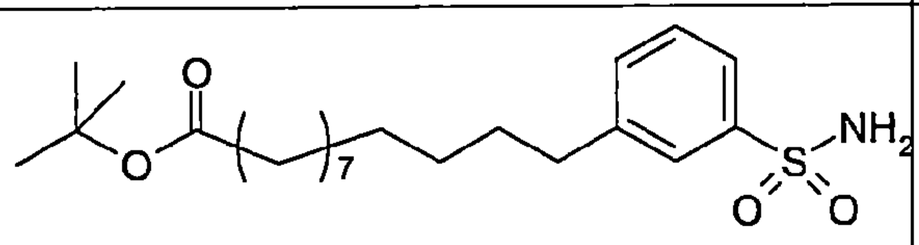
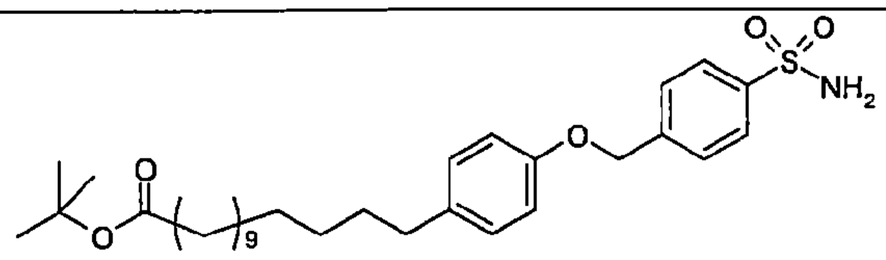
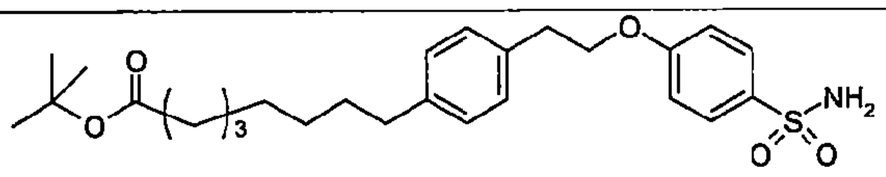
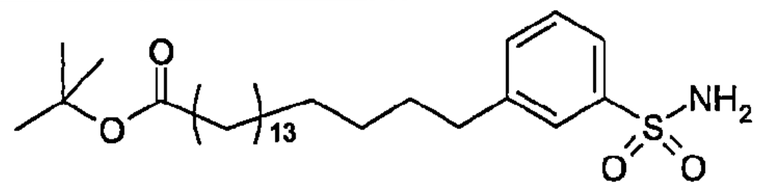
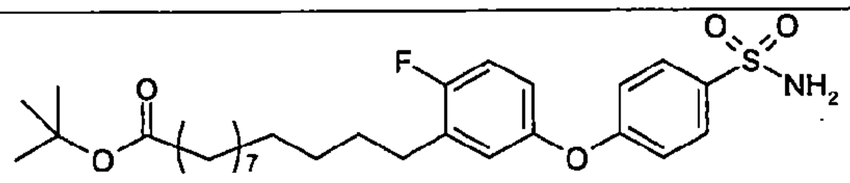
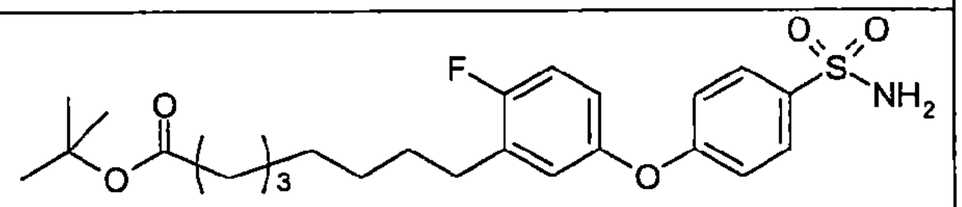
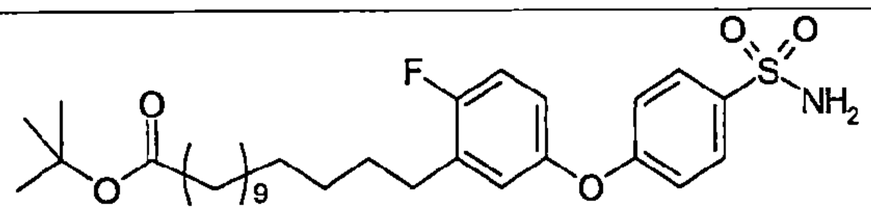
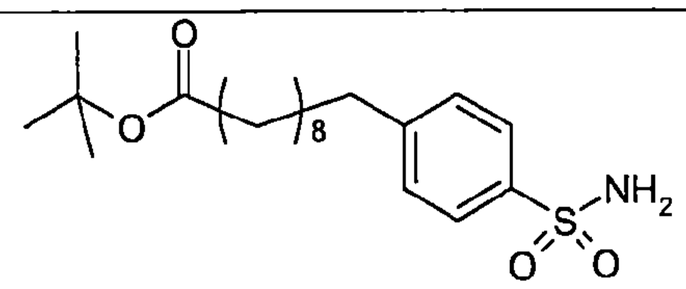
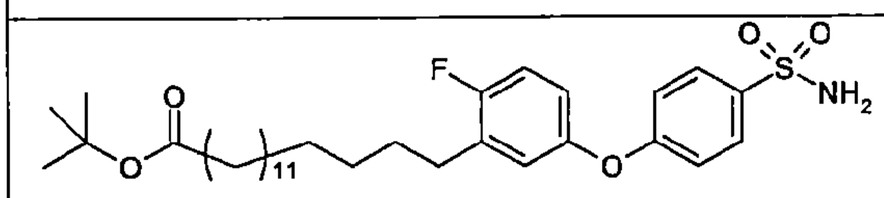
【0198】 將PtO_2 (0.23 g，1.01 mmol)添加到14-(4-胺磺醯基苯基)十四-13-炔酸第三丁酯(2.2 g，5.05 mmol)在THF (30 ml)中的混合物。將燒瓶抽真空並回填H_2。然後將混合物在室溫下攪拌過夜。過濾，在真空下濃縮，得到呈灰色固體狀的14-(4-胺磺醯基苯基)十四酸酯(2 g，4.55 mmol，產率：90%)。

【0199】 LC-質譜法：移動相：A = 10 mM TFA/H_2O，B = MeCN；梯度：在1.5分鐘內B = 5% - 95%；流速：1.8 ml/min；管柱：Xbridge-C_{18}，50 × 4.6mm，3.5 um。LC純度：93% (214 nm)；質量：在2.44分鐘時發現峰462 $(M+H)^+$。

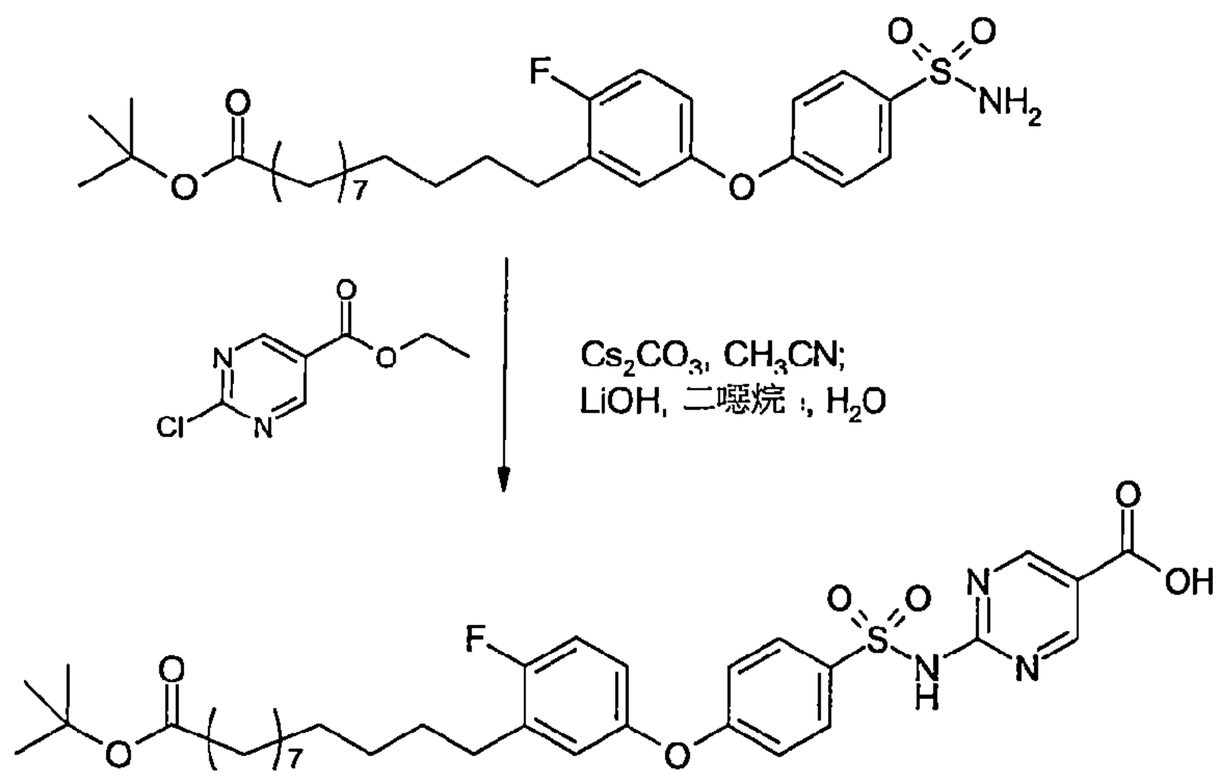
【0200】 ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (d, J = 14.5 Hz, 18H)。

【0201】 對應合成以下化合物：

	
18-(4-胺磺醯基苯基)十八酸第三丁酯	14-(3-胺磺醯基苯基)十四酸第三丁酯
	
12-[4-(4-胺磺醯基苯氧基)苯基]十二酸第三丁酯	10-[4-[2-[4-(胺磺醯基苯氧基)乙基]苯基]癸酸第三丁酯
	
8-[4-[(4-胺磺醯基苯氧基)甲基]苯基]辛酸第三丁酯	14-[4-(4-胺磺醯基苯氧基)苯基]十四酸第三丁酯
	

10-[4-[(4-胺磺醯基苯基)甲氧基]苯基]癸酸第三丁酯	16-(4-胺磺醯基苯基)十六酸第三丁酯
	
12-(4-胺磺醯基苯基)十二酸第三丁酯	10-[2-氟-5-(4-胺磺醯基-苯氧基)苯基]癸酸第三丁酯
	
12-(3-胺磺醯基苯基)十二酸第三丁酯	14-[4-[(4-胺磺醯基苯基)甲氧基]苯基]十四酸第三丁酯
	
8-[4-[2-[4-(胺磺醯基苯氧基)乙基]苯基]辛酸第三丁酯	18-(3-胺磺醯基苯基)十八酸第三丁酯
	
12-[2-氟-5-(4-胺磺醯基苯氧基)苯基]十二酸第三丁酯	8-[2-氟-5-(4-胺磺醯基-苯氧基)苯基]辛酸第三丁酯
	
14-[2-氟-5-(4-胺磺醯基-苯氧基)苯基]十四酸第三丁酯	10-(4-胺磺醯基苯基)癸酸第三丁酯
	
16-[2-氟-5-(4-胺磺醯基-苯氧基)苯基]十六酸第三丁酯	

2.8.4　合成2-[[4-[3-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸



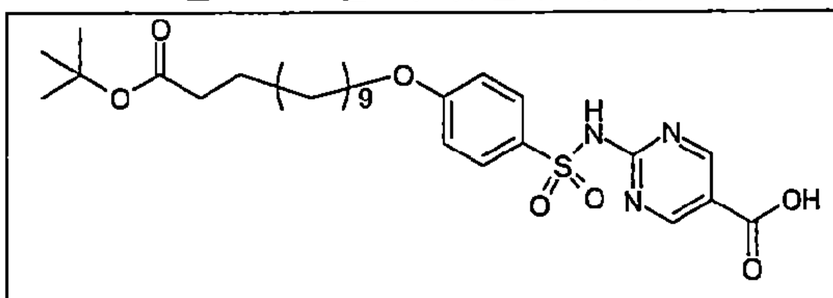
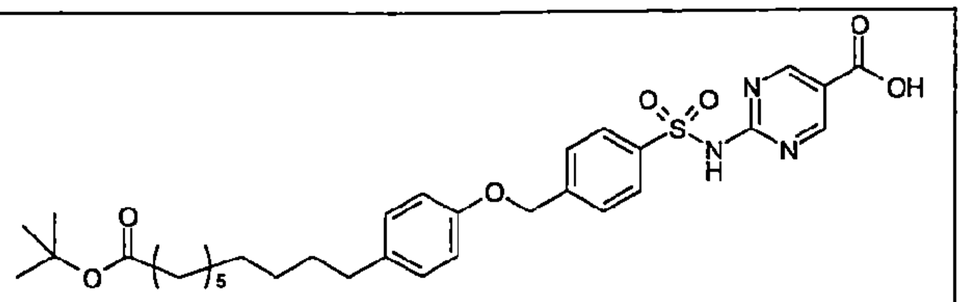
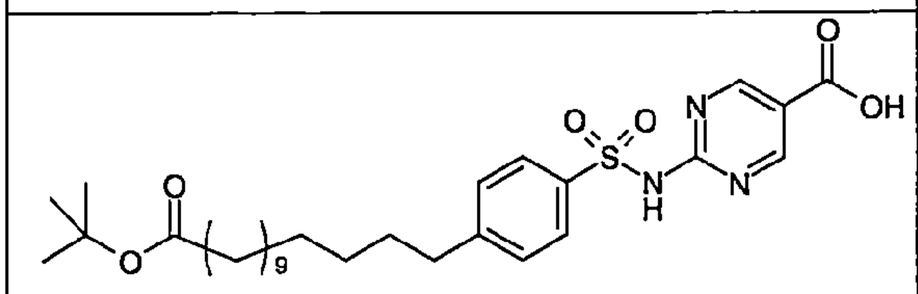
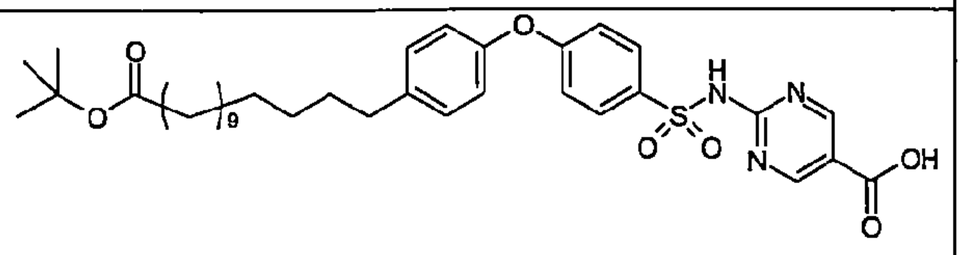
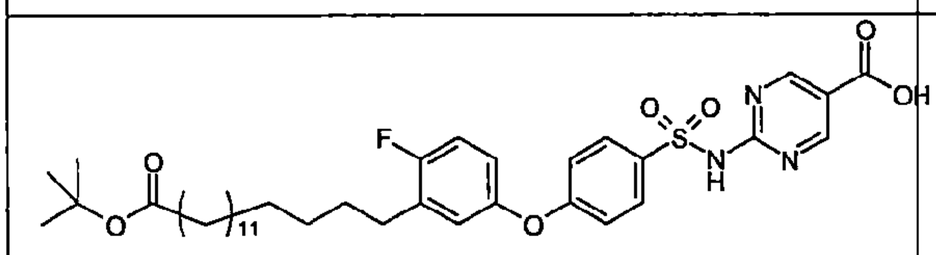
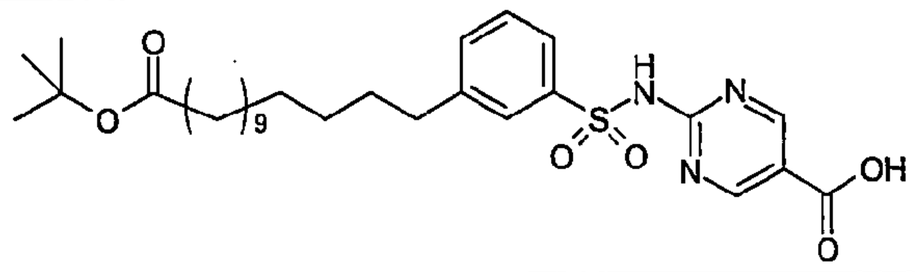
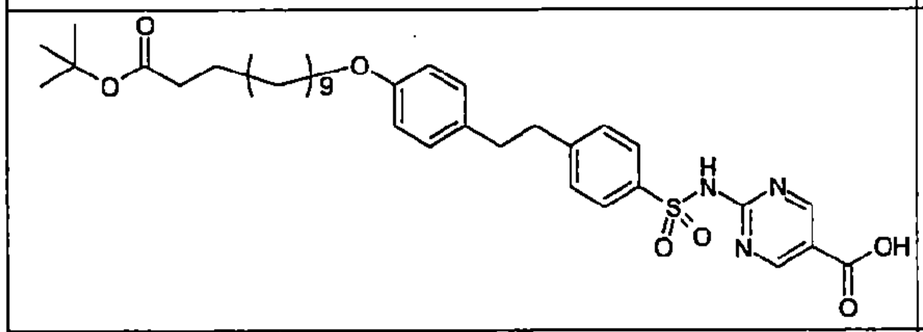
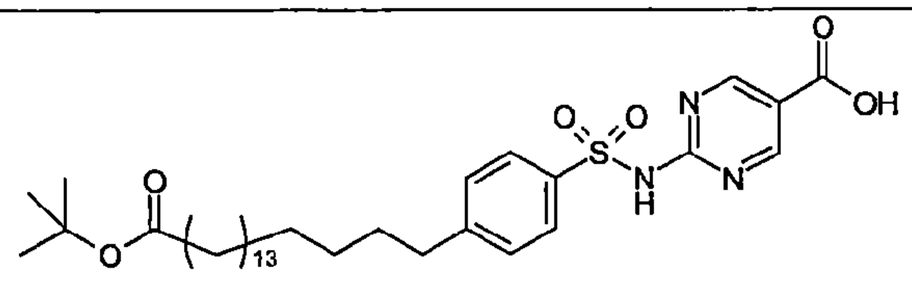
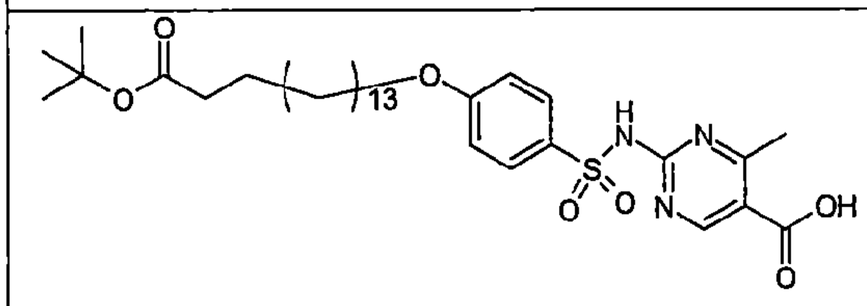
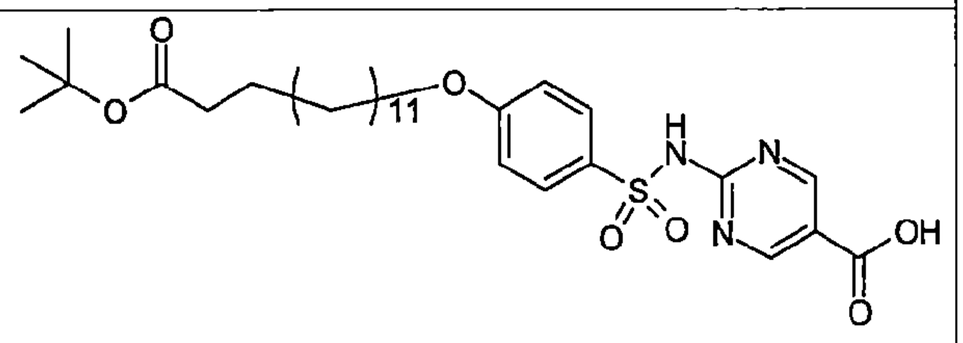
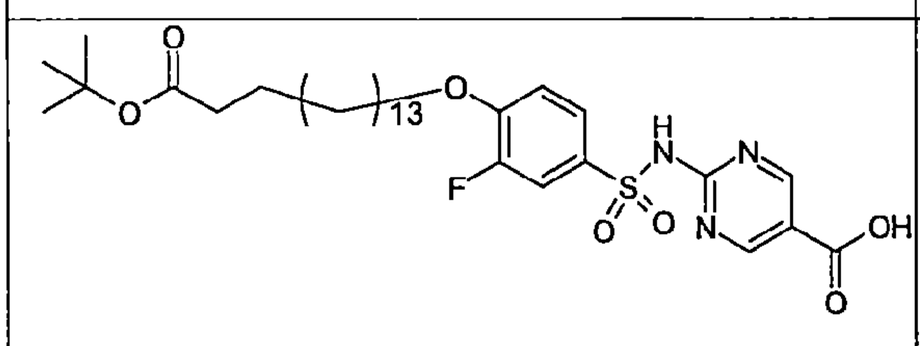
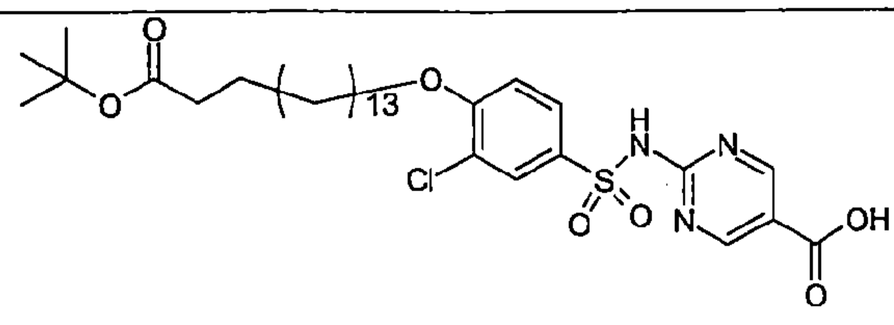
【0202】 將12-[2-氟-5-(4-胺磺醯基苯氧基)苯基]十二酸第三丁酯(300 mg，575 μmol)，2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(112 mg，603 μmol)和Cs_2CO_3(656 mg，2.01 mmol)於MeCN (6 ml)中的混合物加熱至60℃並攪拌歷時3h(TLC控制)。反應混合物無需進一步純化即可用於下一個皂化步驟。

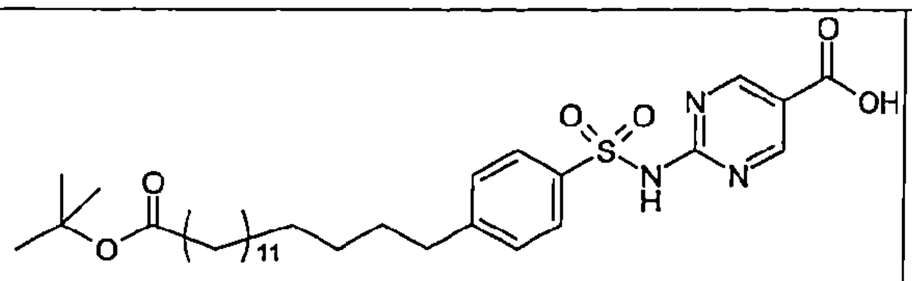
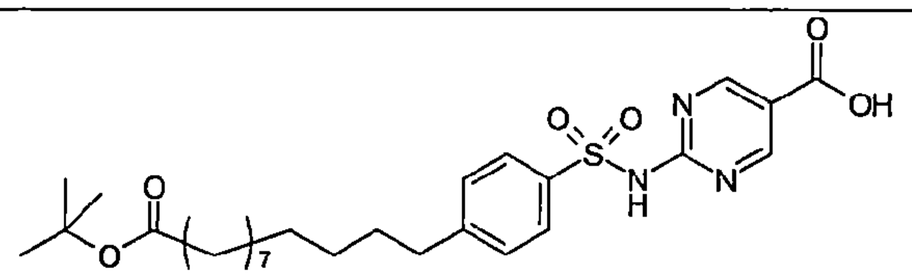
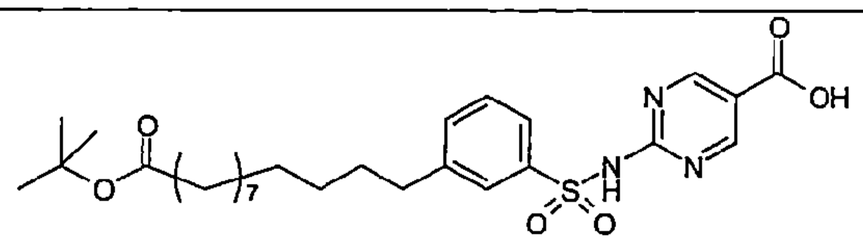
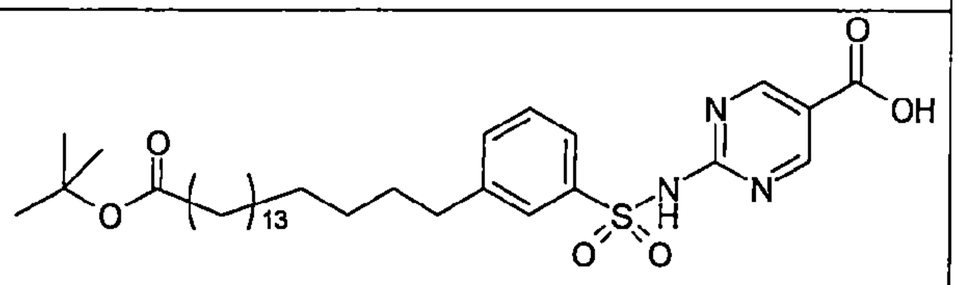
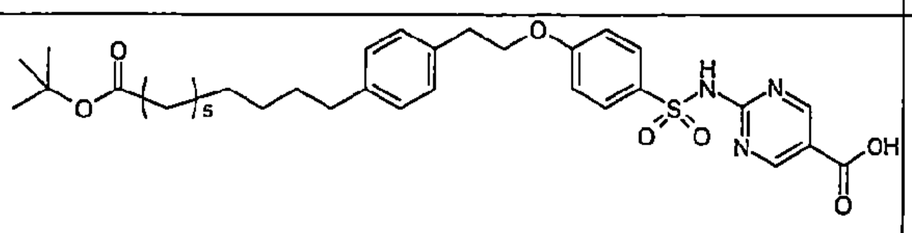
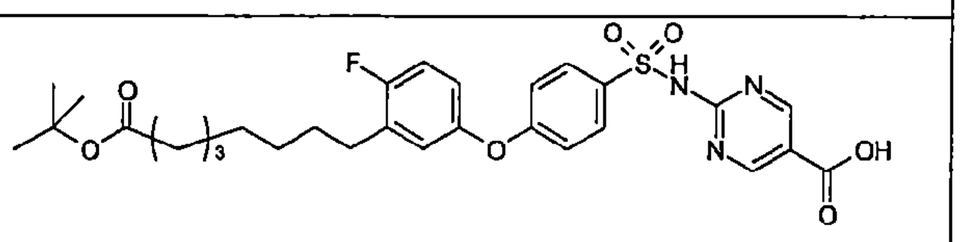
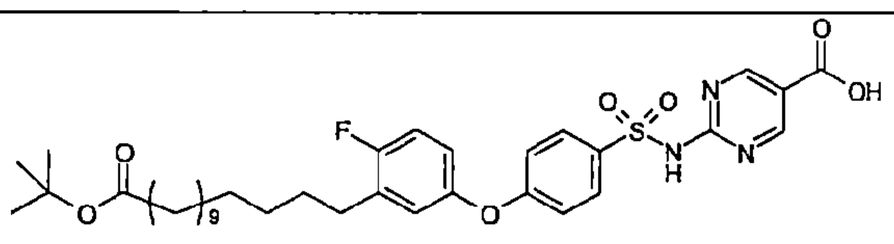
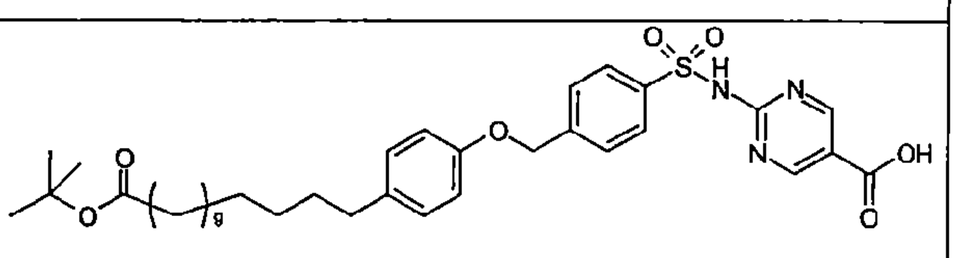
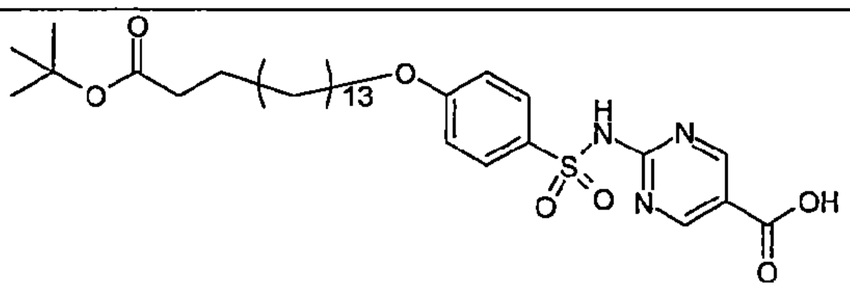
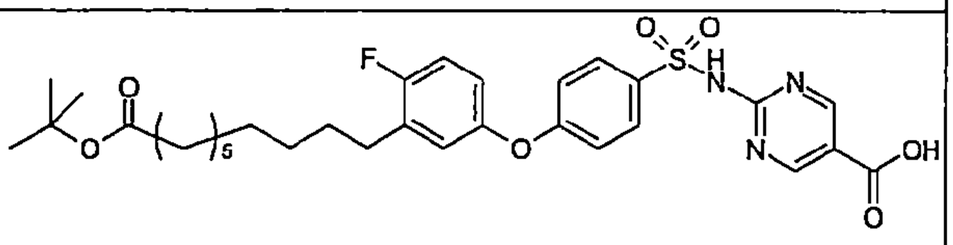
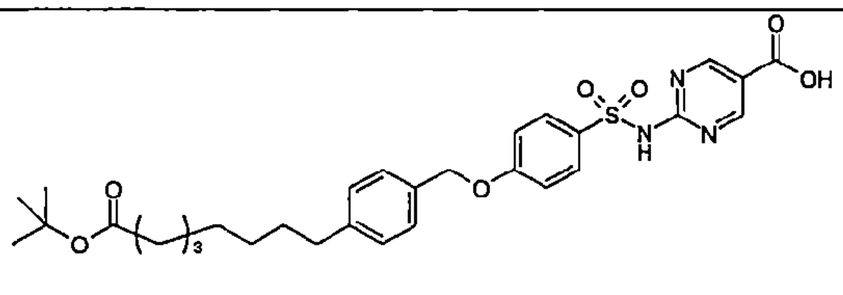
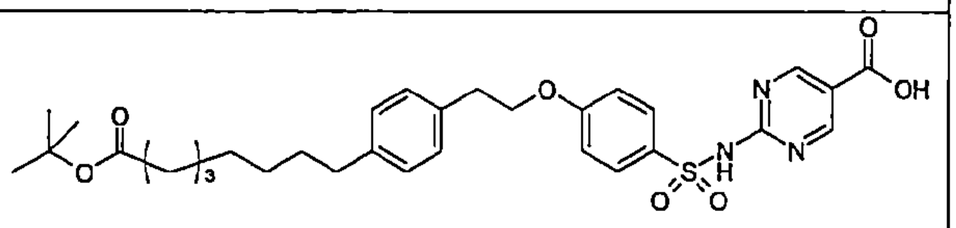
【0203】 將該懸浮液用二噁烷(6 ml)稀釋，並加入LiOH (37 mg，1.56 mmol)於水(6 ml)中的溶液。將混合物在室溫下攪拌歷時16h，並加入額外的LiOH (37 mg，1.56 mmol)。總體上，將混合物在室溫下攪拌歷時36h。將懸浮液傾倒在檸檬酸水溶液(10%，50 ml)上。過濾懸浮液，且用水洗滌濾餅並在真空下乾燥。獲得呈白色固體狀的標題化合物2-[[4-[3-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸(350 mg，quan.)。

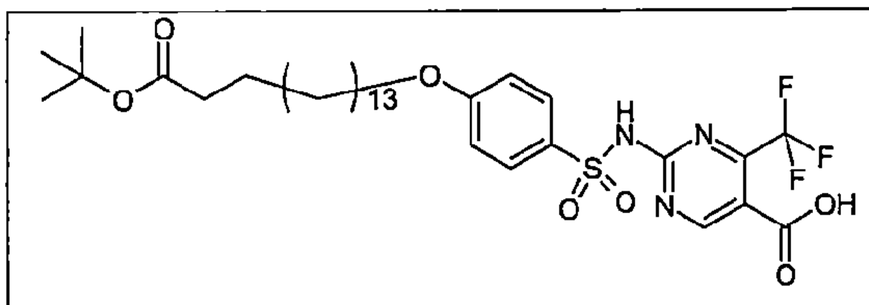
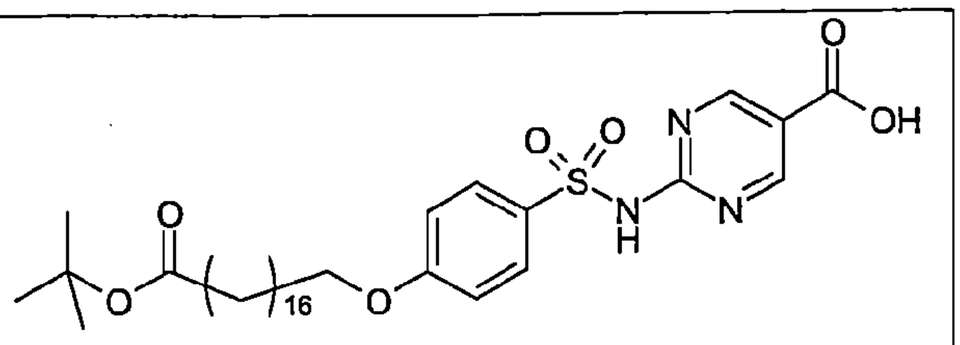
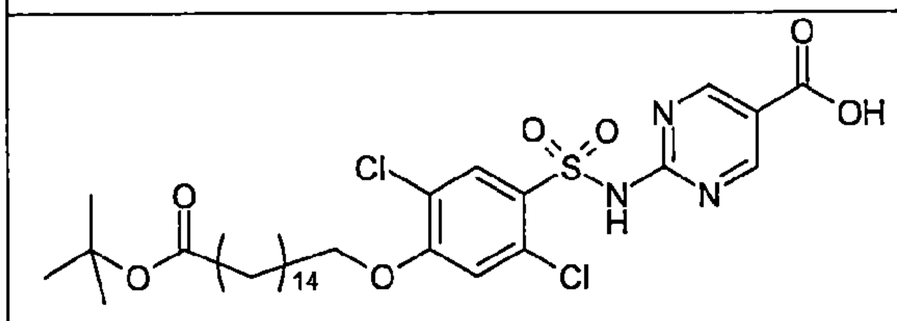
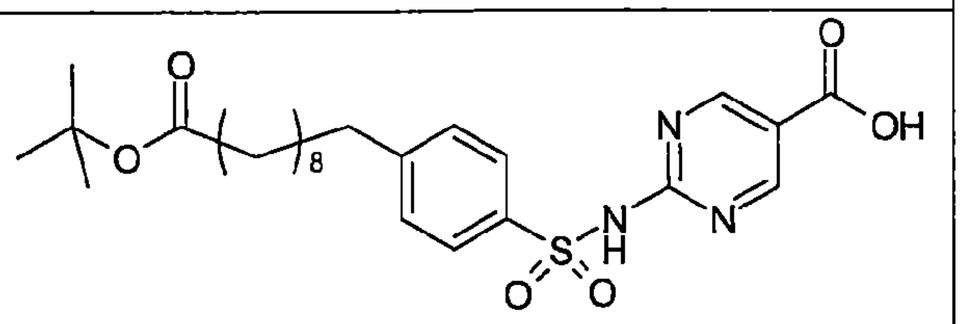
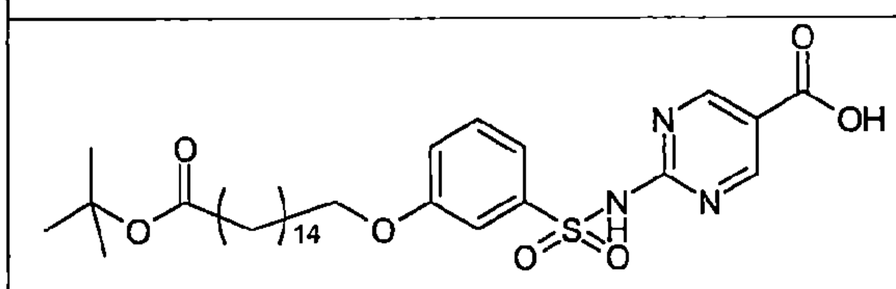
【0204】 ^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.2 (bs, 2 H), 8.89 (s, 2 H), 7.99 (d, J=8.93 Hz, 2 H), 7.21 (t, J=9.17 Hz, 1 H), 7.05 (m, 4 H), 2.58 (br t, J= 7.46 Hz, 2 H), 2.15 (t, J= 7.27 Hz, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.26-1.22 (m, 14 H)。

【0205】 如果所需產物傾倒至檸檬酸水溶液上時不沉澱，則將水層用乙酸乙酯萃取，將合併的有機層用Na_2SO_4乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將粗產物進行管柱層析，使用MeOH/CH_2Cl_2作為溶析液。

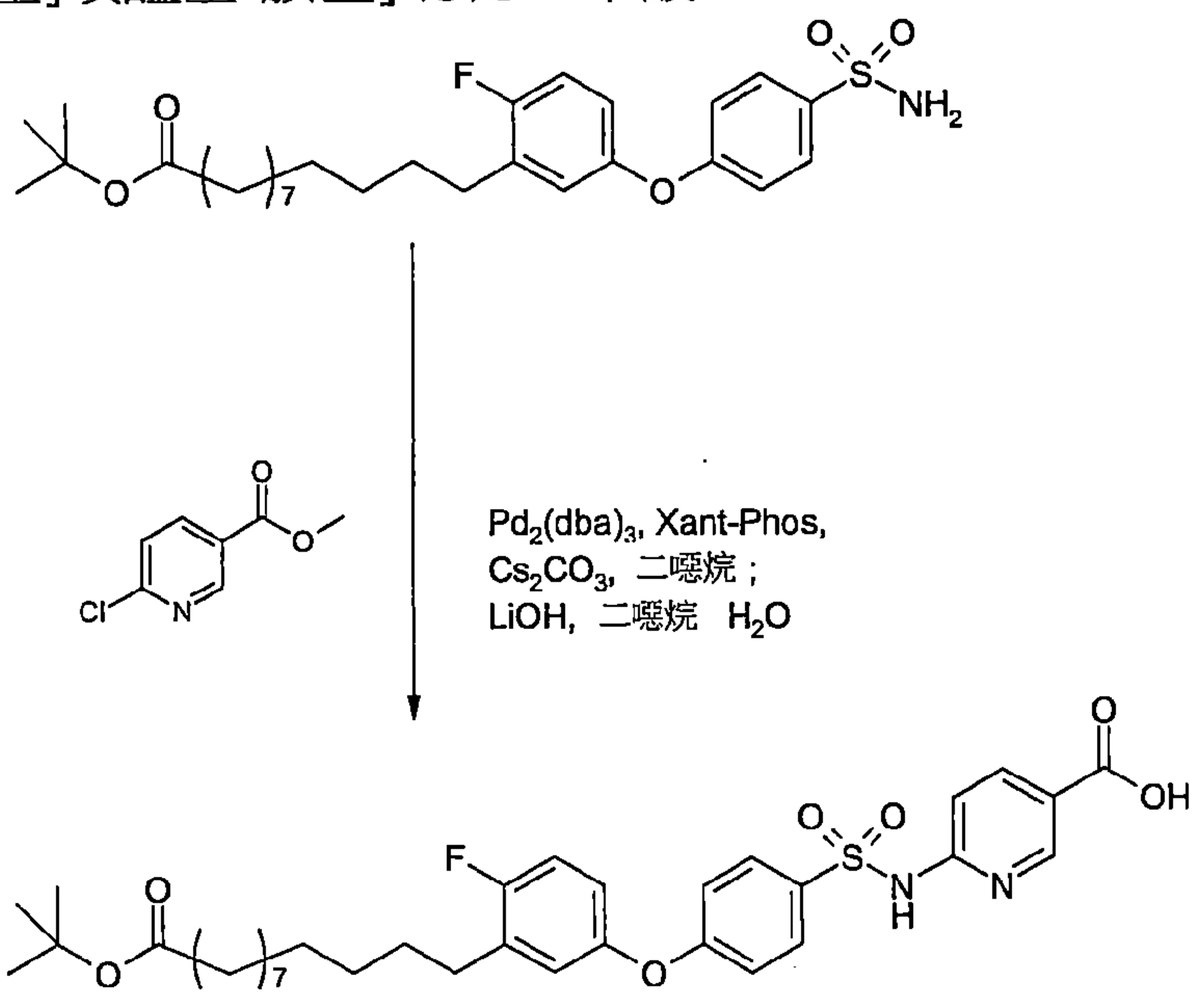
【0206】對應合成以下化合物：

	
5-[[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸	5-[[4-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯氧基]甲基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸
	
5-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸	5-[[4-[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸
	
5-[[4-[3-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸	5-[[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸
	
5-[[4-[2-[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基十二烷氧基)苯基]乙基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸	5-[[4-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸
	
2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]-4-甲基-嘧啶-5-甲酸	5-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸
	
2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-3-氟-苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸	2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-3-氯-苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸

	
2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸	2-[[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸
	
2-[[3-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸	2-[[3-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸
	
5-[[4-[2-[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯基]乙氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸	2-[[4-[3-(8-第三丁氧基-8-側氧基-辛基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸
	
5-[[4-[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸	2-[[4-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]甲基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸
	
5-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸	2-[[4-[3-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸
	
5-[[4-[[4-(8-第三丁氧基-8-側氧基-辛基)苯基]甲氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸	2-[[4-[2-[4-(8-第三丁氧基-8-側氧基-辛基)苯基]乙氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸

	
2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸	2-[[4-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸
	
2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-2,5-二氯-苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸	2-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸
	
2-[[3-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-甲酸	

2.8.5 合成6-[[4-[3-(12-第三-丁氧基-12-側氧基-十二基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基-胺基]吡啶-3-甲酸



【0207】 12-[2-氟-5-(4-胺磺醯基苯氧基)苯基]十二酸第三丁酯(300 mg，575 μmol)、6-氯菸酸甲酯(102 mg，603 μmol)、Cs_2CO_3 (468 mg，1.44

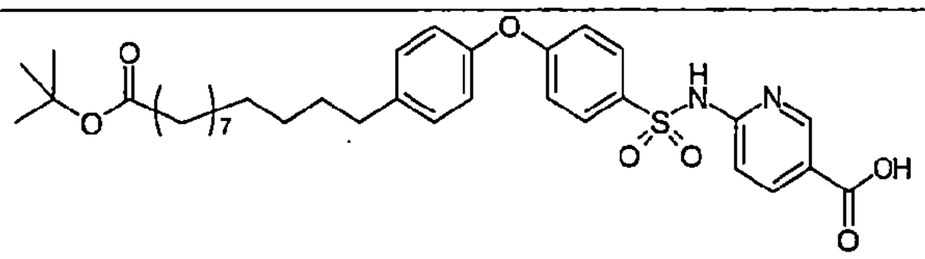
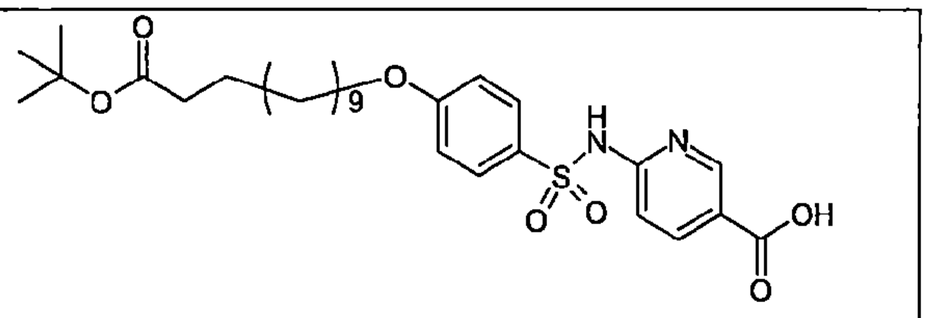
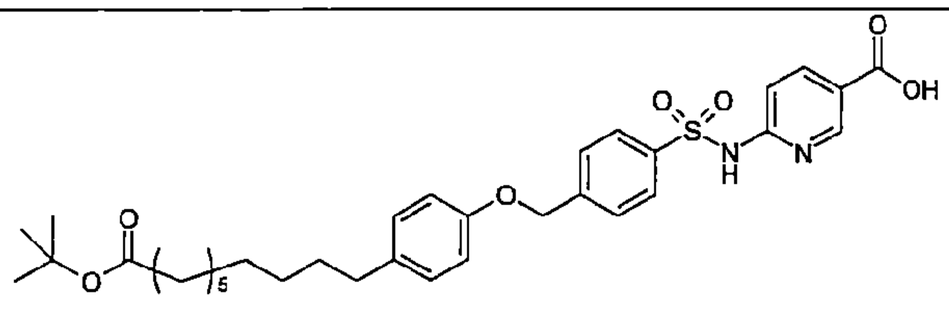
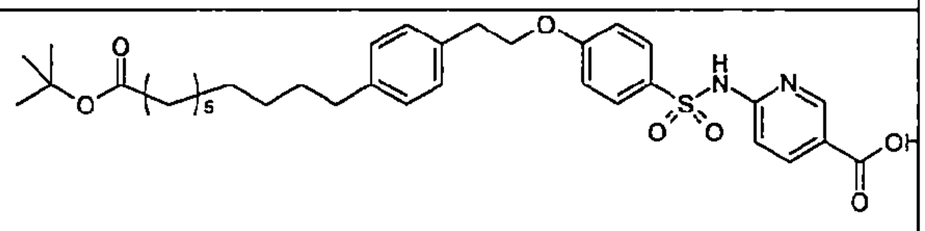
mmol)，叁(二亞苄基丙酮)二鈀(26 mg，29 μmol)和4,5-雙(二苯基-膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(「xantphos」，17 mg，29 μmol)在二噁烷(6 ml)中的混合物在氬氣氣氛中加熱到80℃歷時3小時(TLC控制)。反應混合物無需進一步純化即可用於下一個皂化步驟。

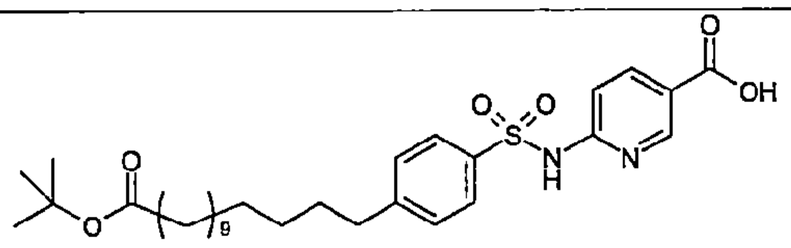
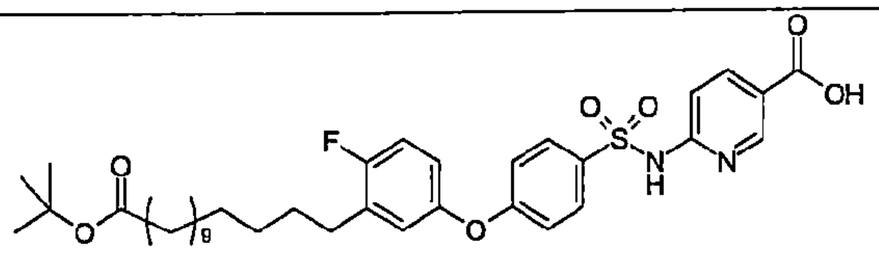
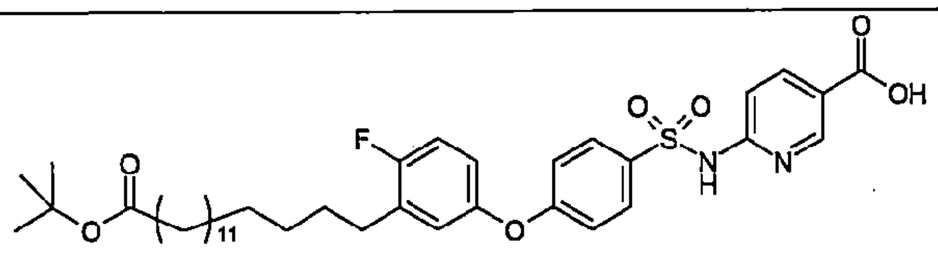
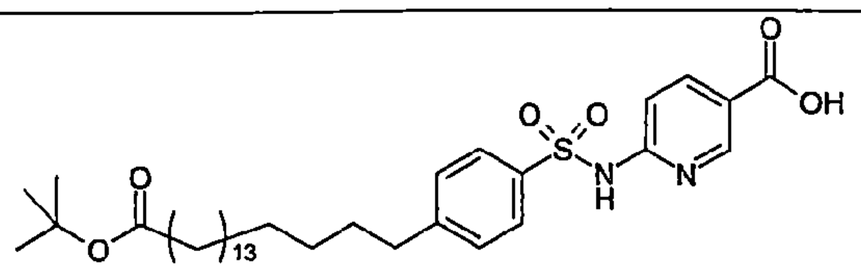
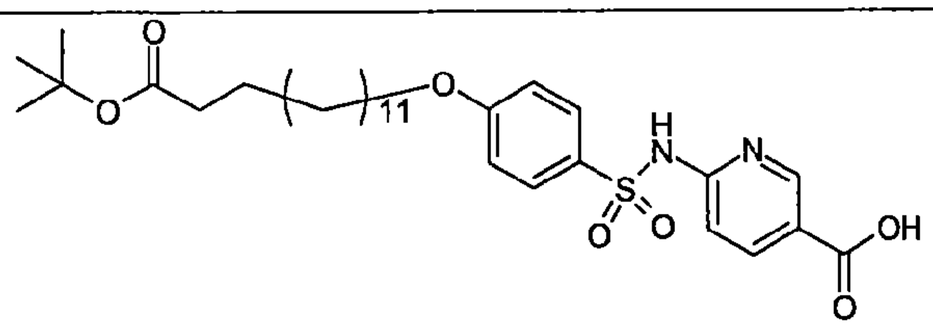
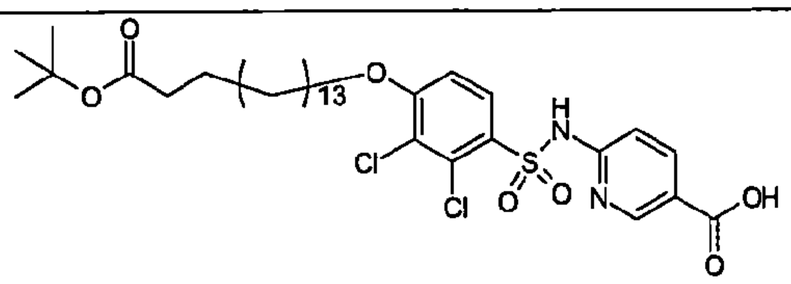
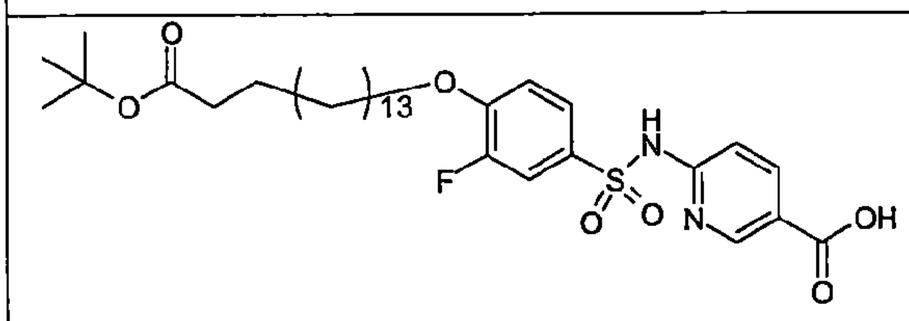
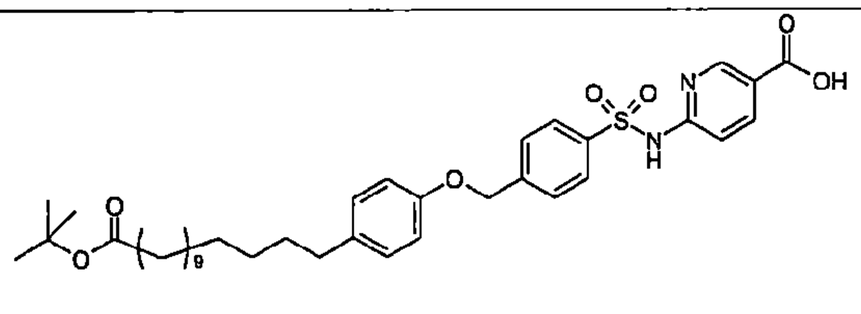
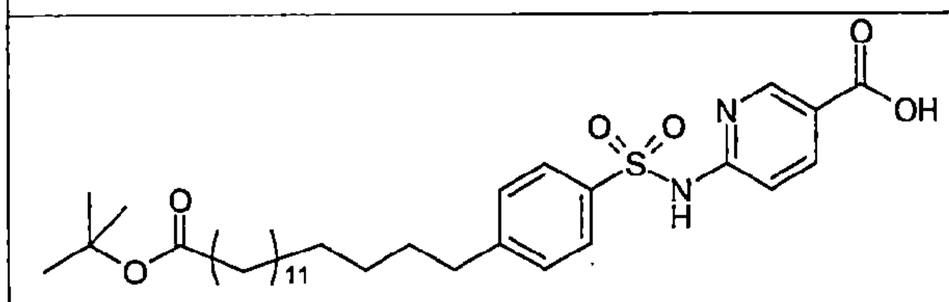
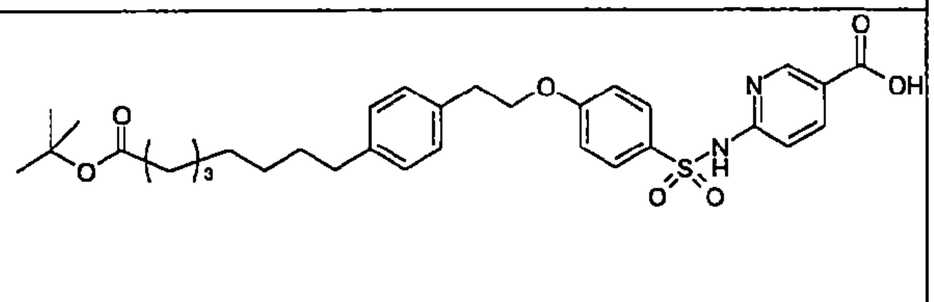
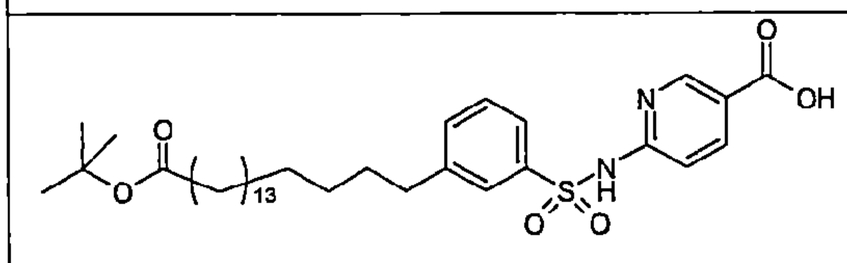
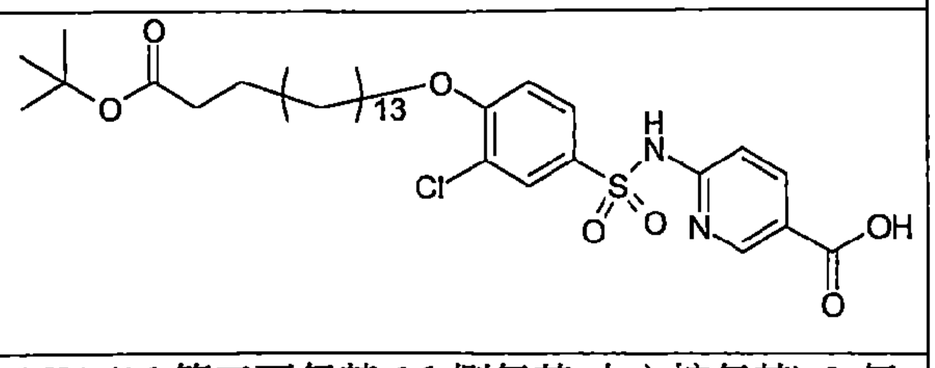
【0208】 將懸浮液用二噁烷(6 ml)稀釋，並加入LiOH (37 mg，1.56 mmol)於水(6 ml)中的溶液。將混合物在室溫下攪拌歷時16h，並加入額外的LiOH (37 mg，1.56 mmol)。總體上，將混合物在室溫下攪拌歷時36h。將懸浮液傾倒至檸檬酸水溶液(10%，50 ml)上。過濾懸浮液，且用水洗滌濾餅並真空乾燥。得到呈白色固體狀的標題化合物6-[[4-[3-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基-胺基]吡啶-3-甲酸(350 mg，quan.)。

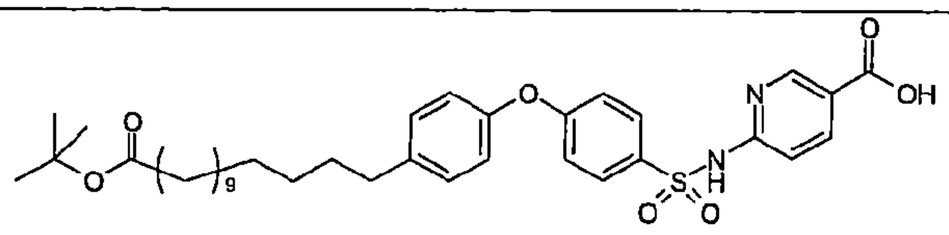
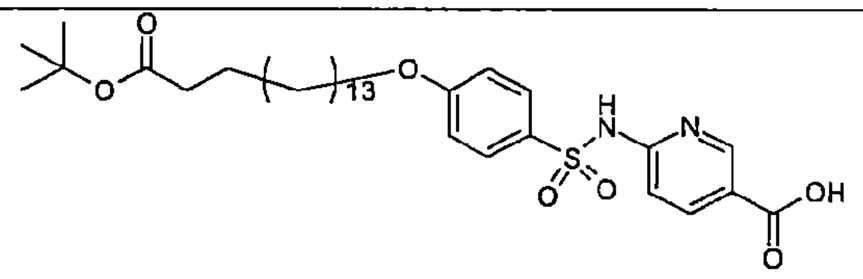
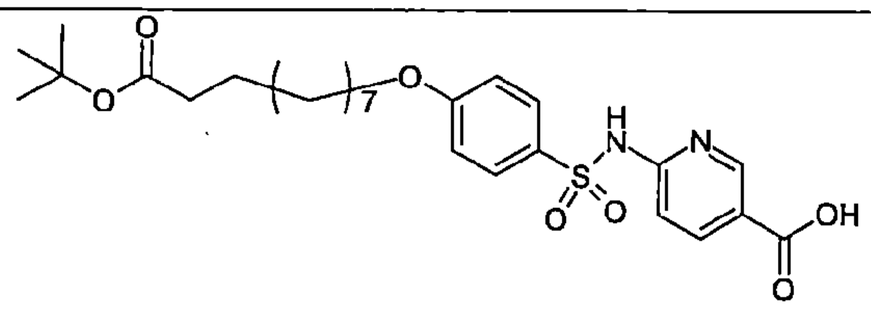
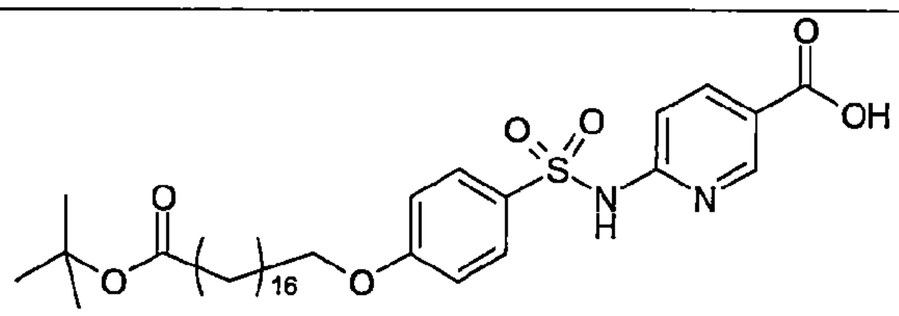
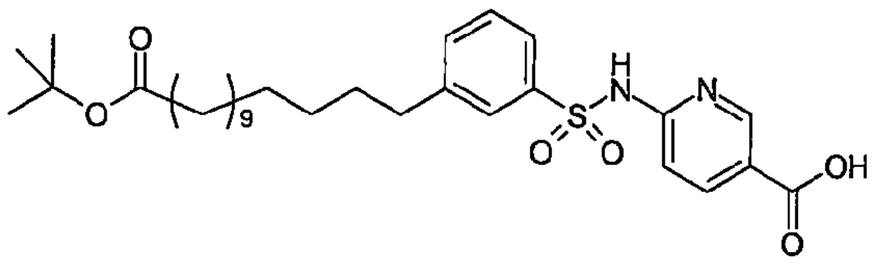
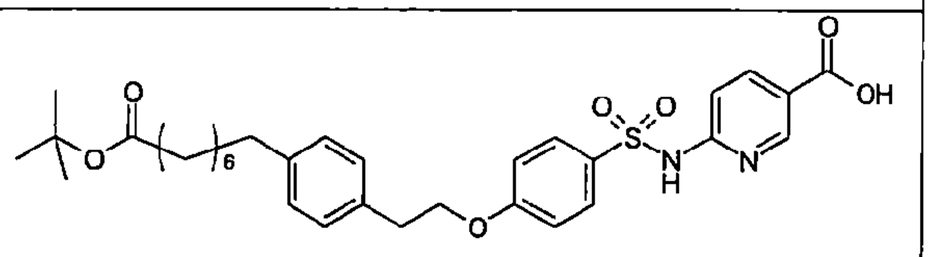
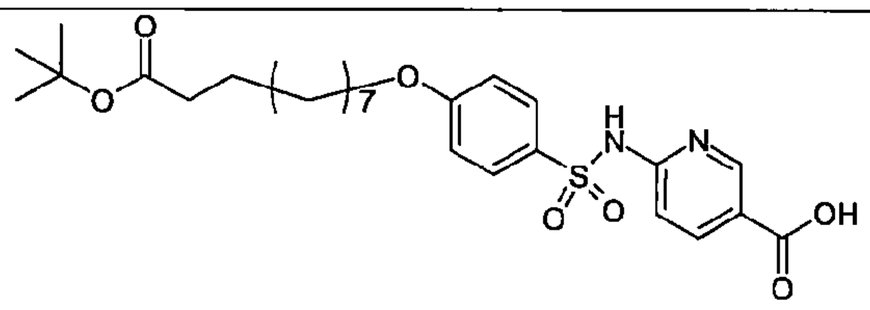
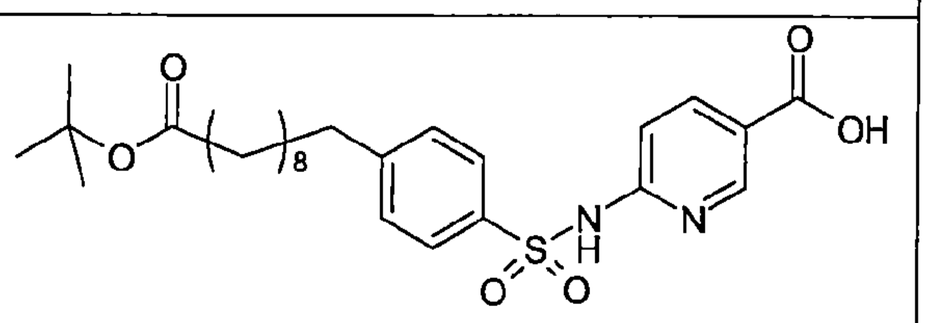
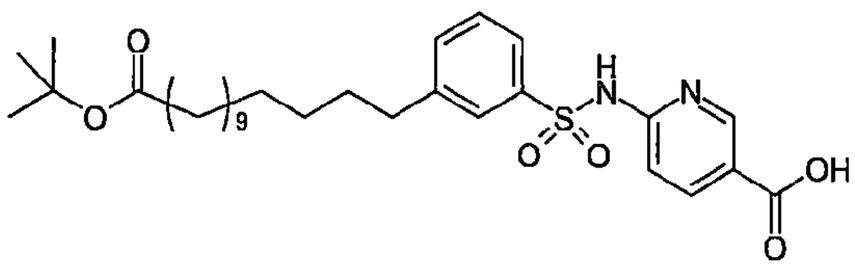
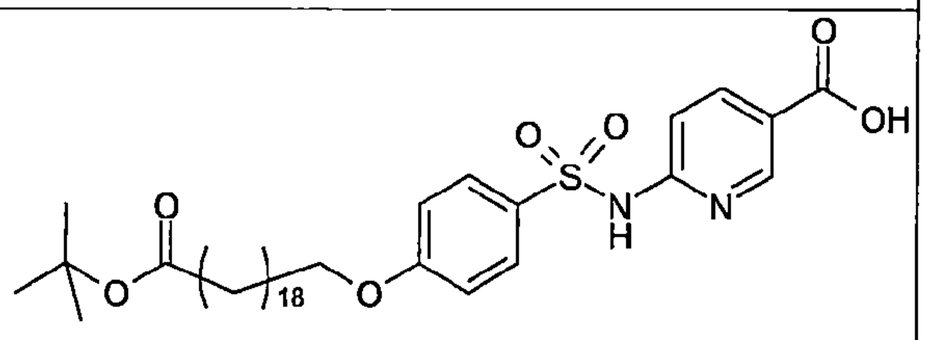
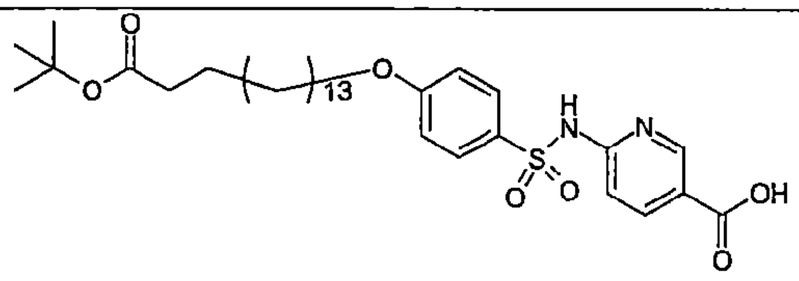
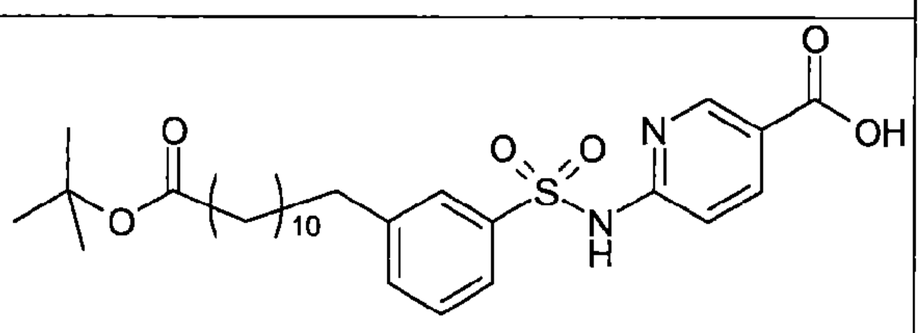
【0209】 ^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.5 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1 H), 8.11 (dd, J=8.93, 2.20 Hz, 1 H), 7.91 (br d, J=8.68 Hz, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.04 (m, 4 H), 2.58 (br t, J= 7.46 Hz, 2 H), 2.15 (t, J=7.27 Hz, 2 H), 1.48 (m, 4 H), 1.38 (s, 9 H), 1.26-1.22 (m, 14 H)。

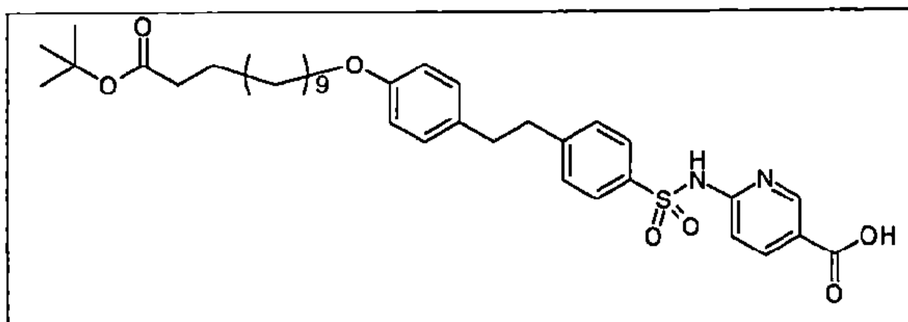
【0210】 如果所需產物傾倒至檸檬酸水溶液上時未沉澱，則將水層用乙酸乙酯萃取，將合併的有機層用Na_2SO_4乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將粗產物進行管柱層析，使用MeOH/CH_2Cl_2作為溶析液。

【0211】 對應合成以下化合物：

	
6-[[4-[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[4-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯氧基]甲基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-[2-[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯基]乙氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸

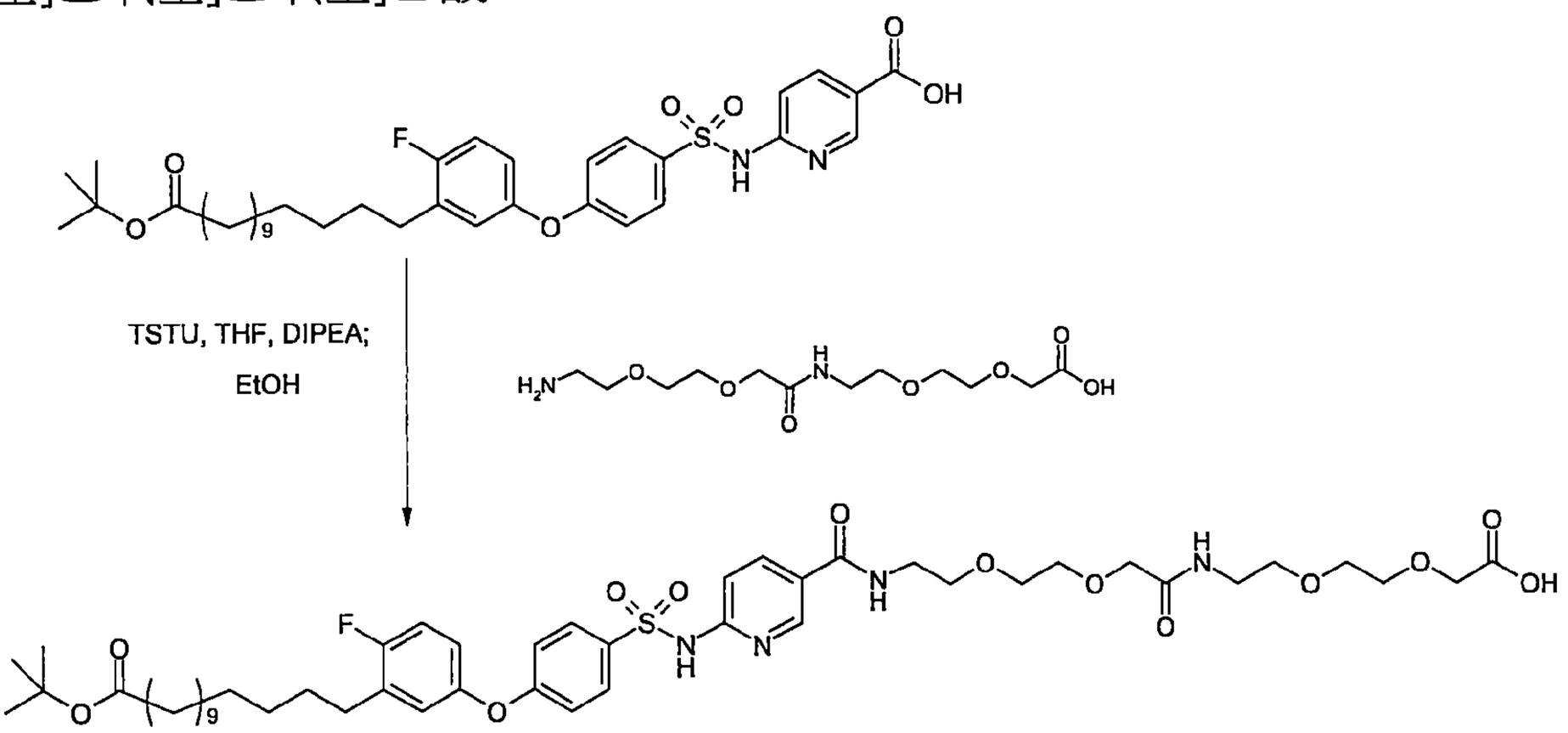
	
6-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[4-[3-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-2,3-二氯-苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-3-氟-苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]甲基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-[2-[4-(8-第三丁氧基-8-側氧基-辛基)苯基]乙氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[3-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-3-氯-苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸

	
6-[[4-[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-[2-[4-(8-第三丁氧基-8-側氧基-辛基)苯基]乙氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[4-(20-第三丁氧基-20-側氧基-二十烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸
	
6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	6-[[3-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸

	
6-[[4-[2-[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二烷氧基)苯基]乙基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸	-

2.9 依據方案1合成具有式I之化合物的實例

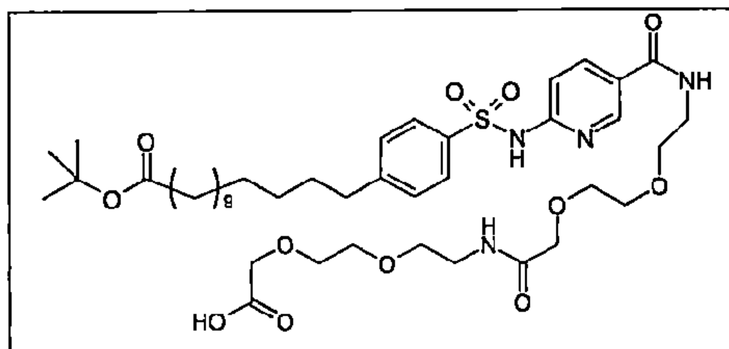
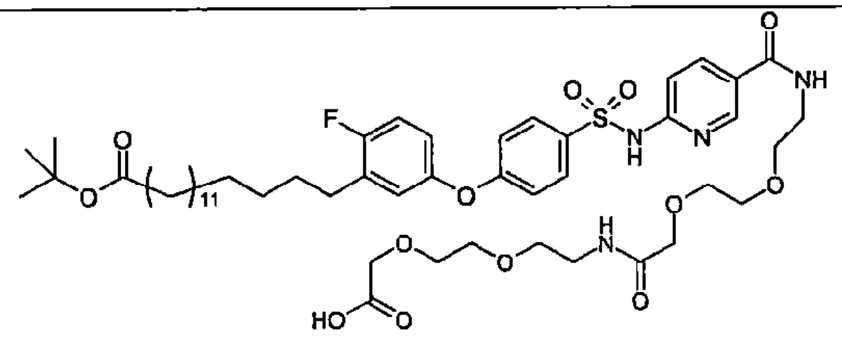
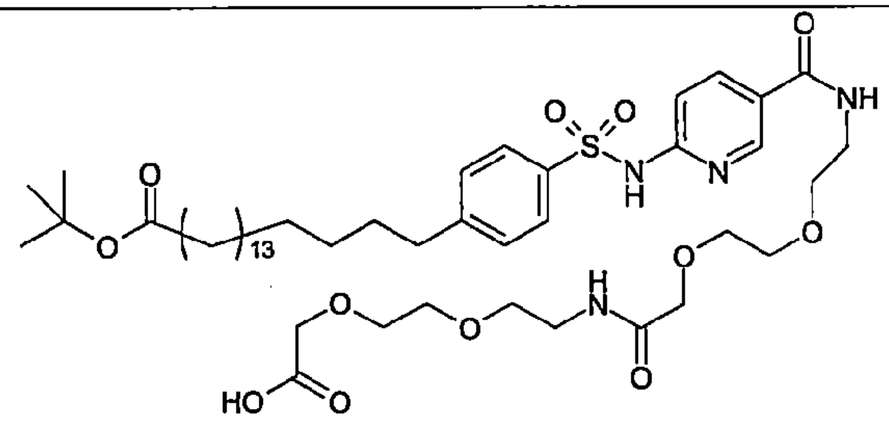
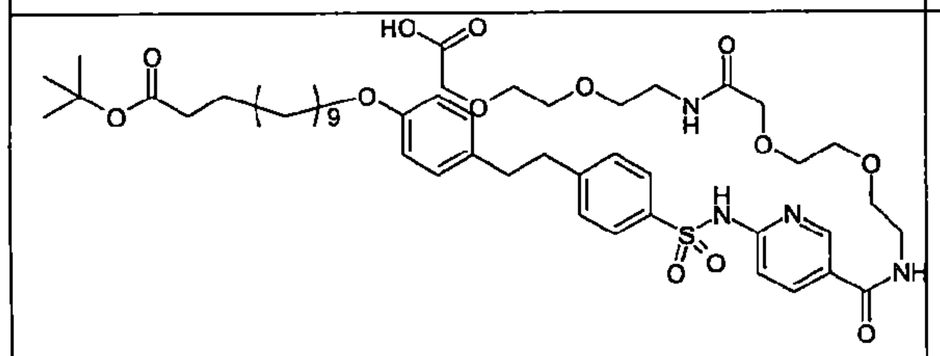
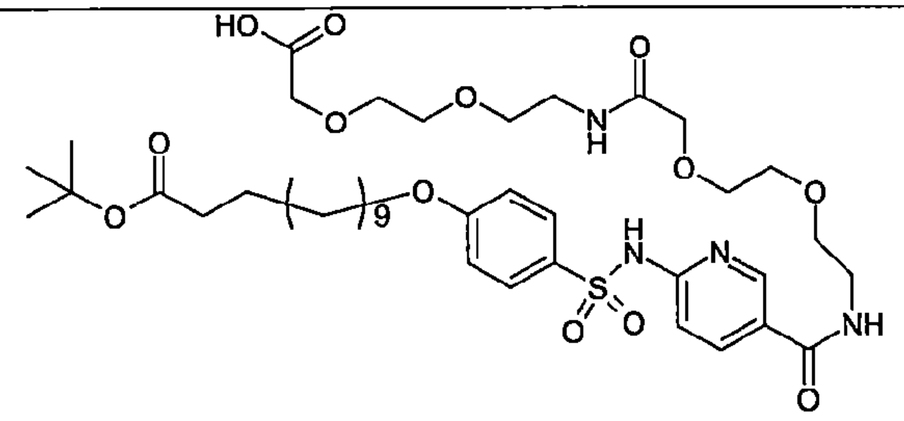
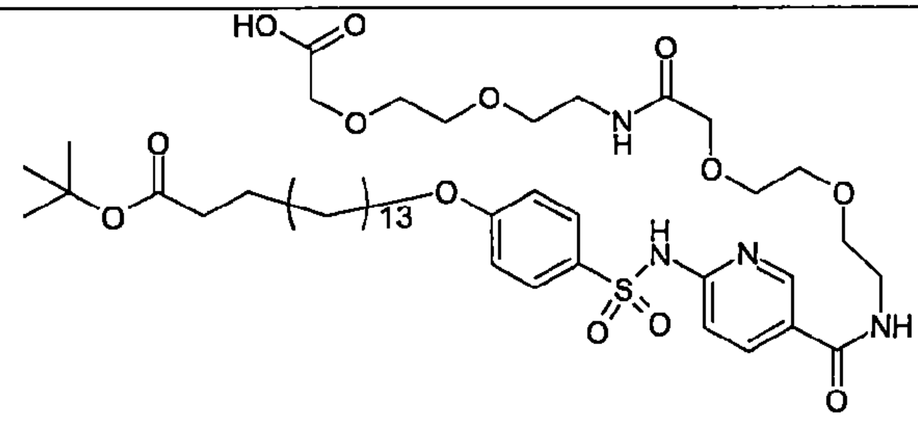
2.9.1 合成2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[3-(14-第三丁氧基-14-側氧-十四基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

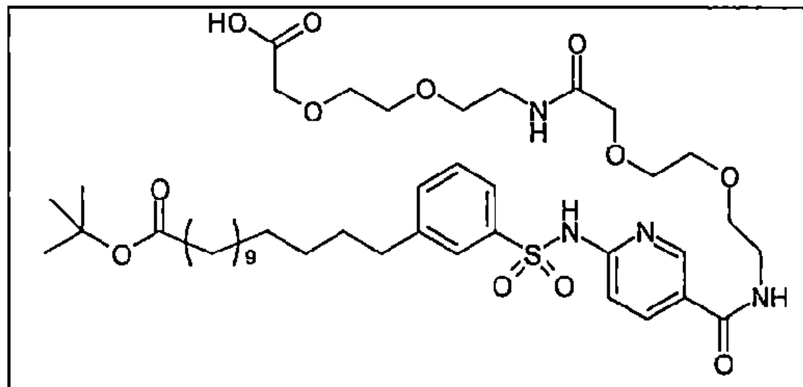
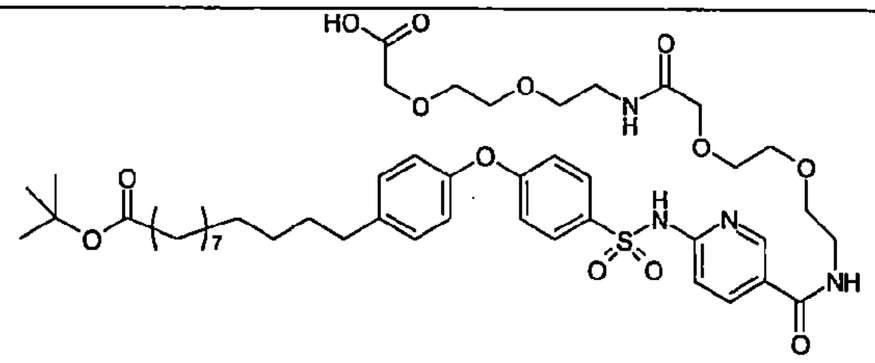
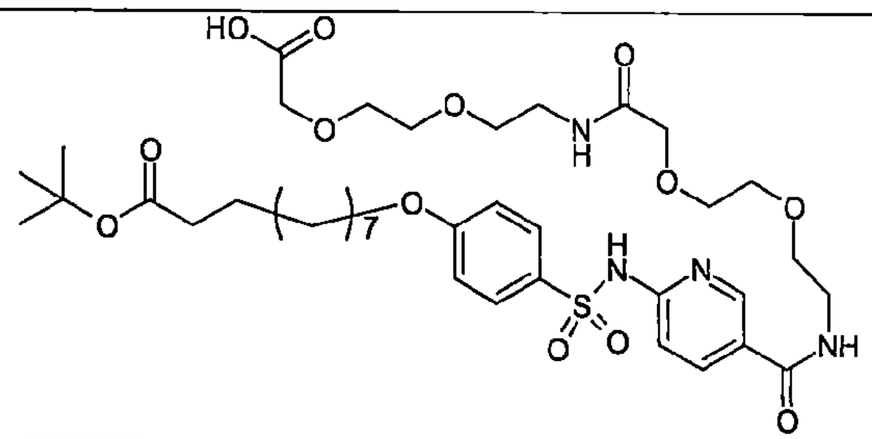
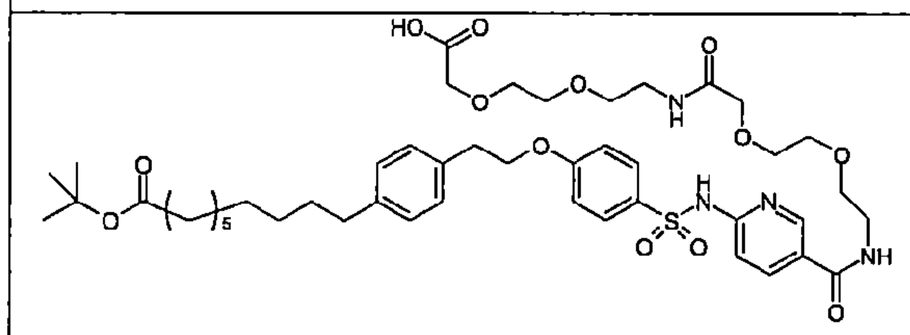
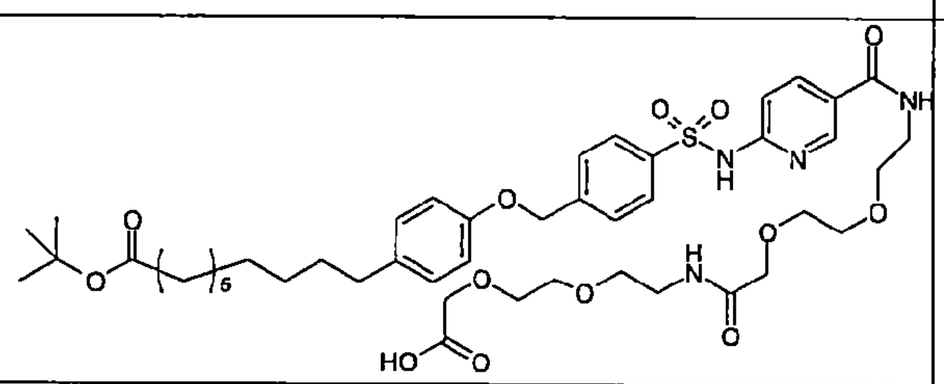
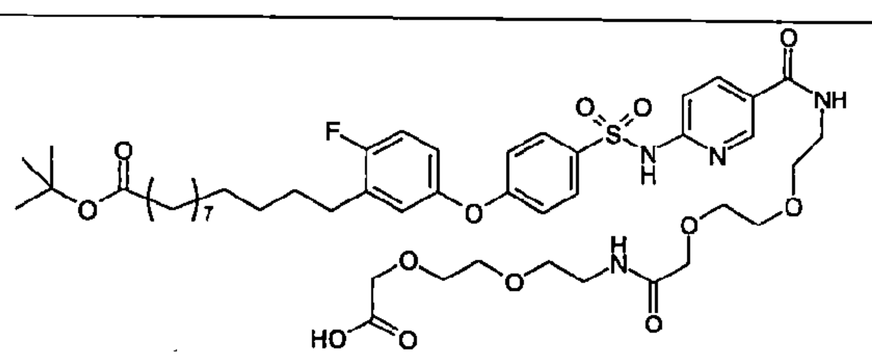
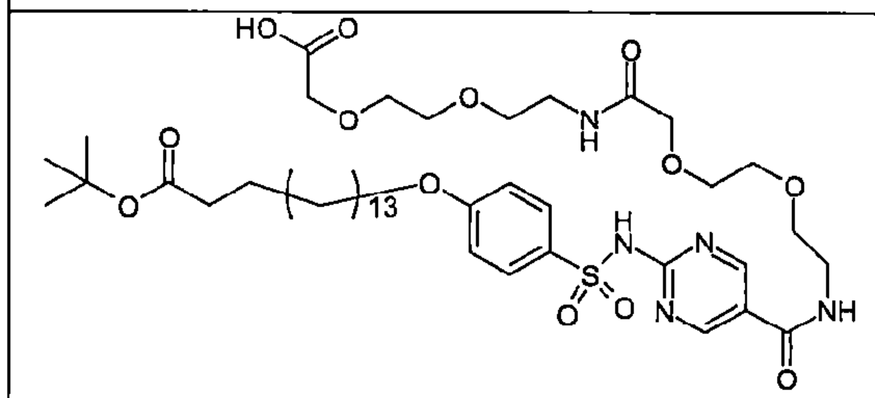
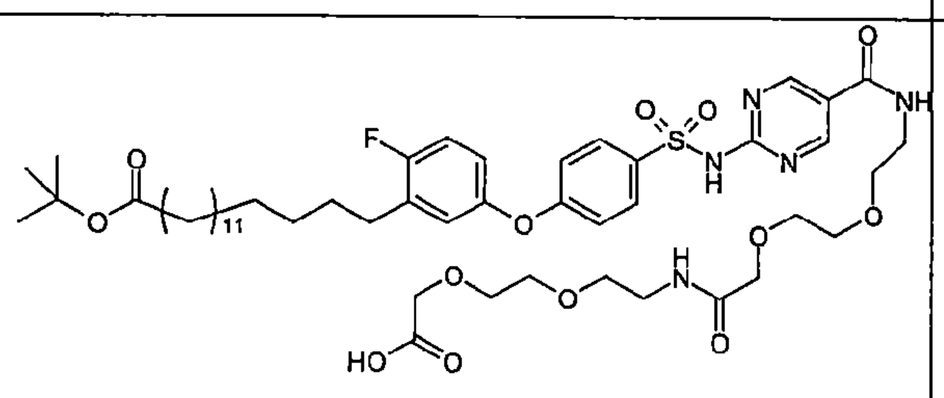
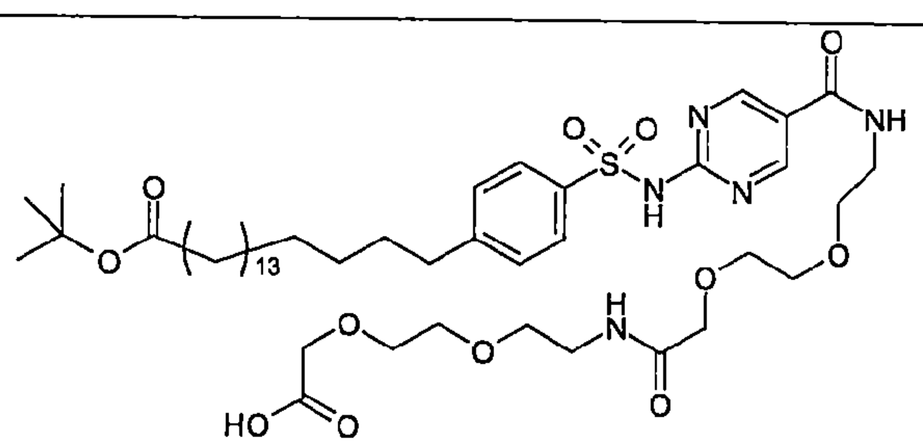


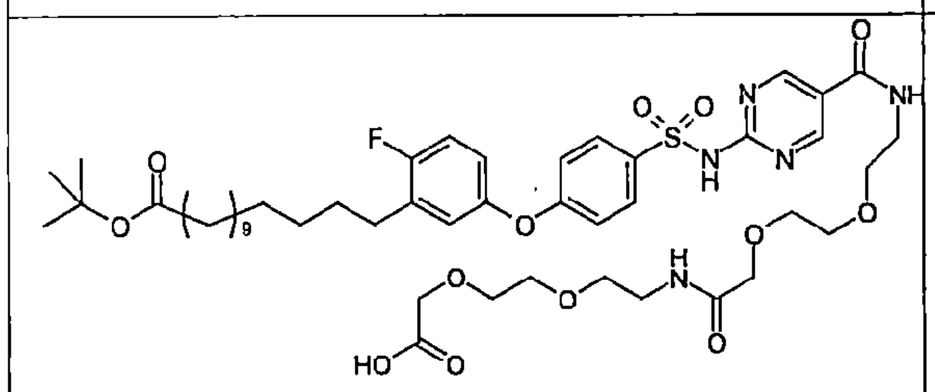
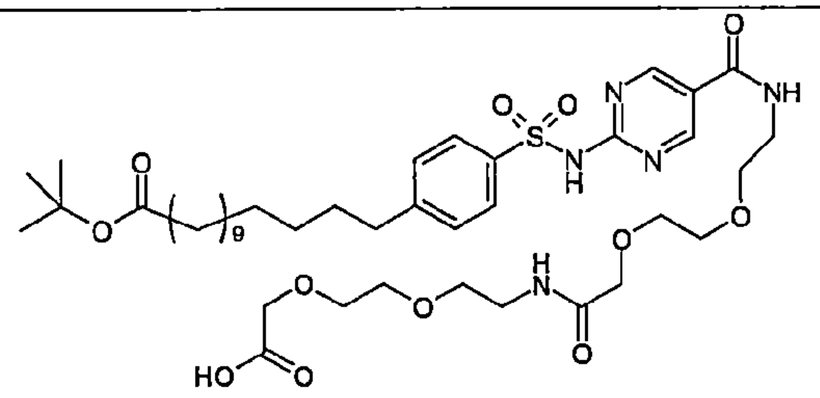
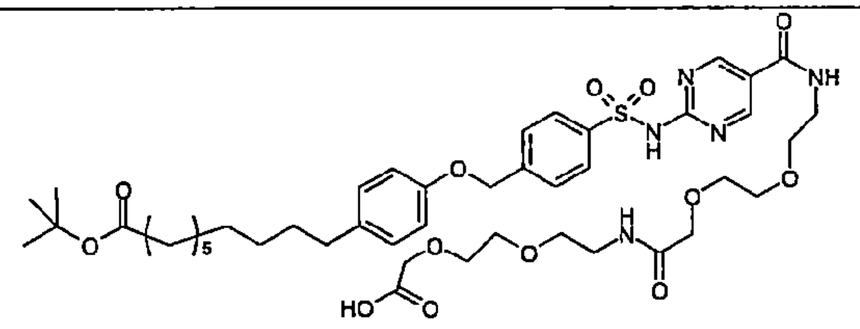
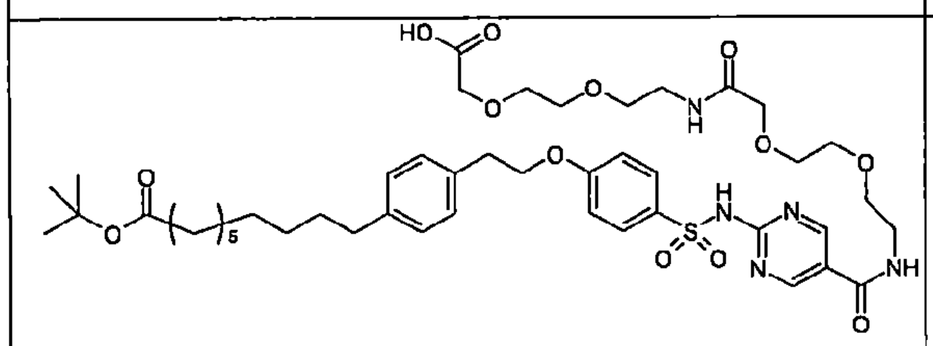
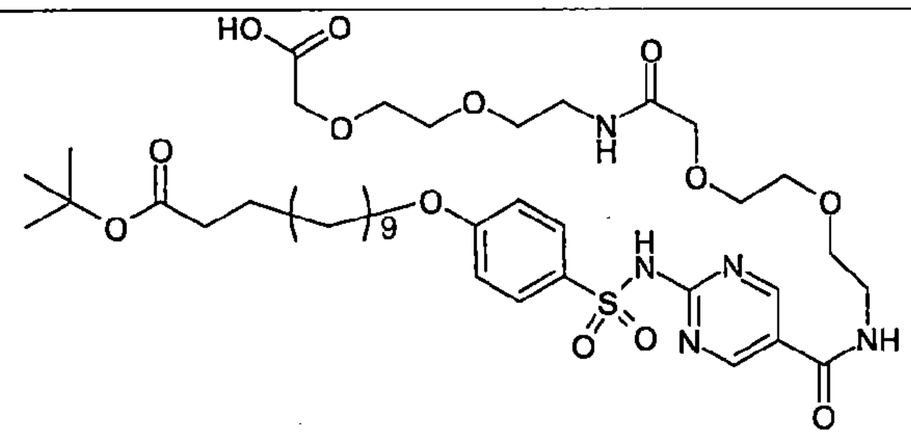
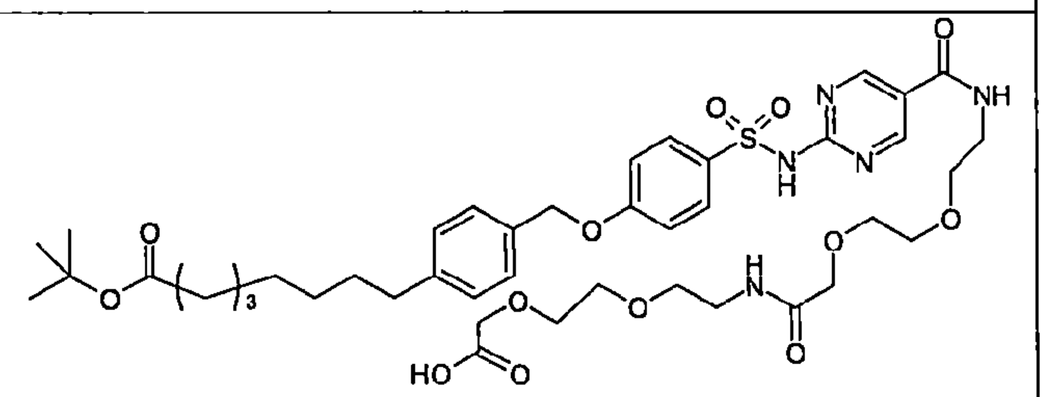
【0212】將6-[[4-[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-甲酸(169 mg，251 μmol)，TSTU (80 mg，264 μmol)和DIPEA (132 μl，97 mg，1.25 mmol)在6 ml THF中的混合物在室溫下攪拌歷時16小時。16小時後，在減壓下移除溶劑並添加[2-(2-{2-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基胺基}-乙氧基)-乙氧基]-乙酸(85 mg，277 μmol)在6 ml純EtOH中的溶液，且將混合物在室溫下攪拌歷時16h。在減壓下移除揮發性成分，將所得殘餘物溶解於CH_2Cl_2，並用10% $KHSO_4$水溶液洗滌。有機層用水和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗產物藉由RP HPLC純化，得到2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2-[[6-[[4-[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸(106 mg，44%)。

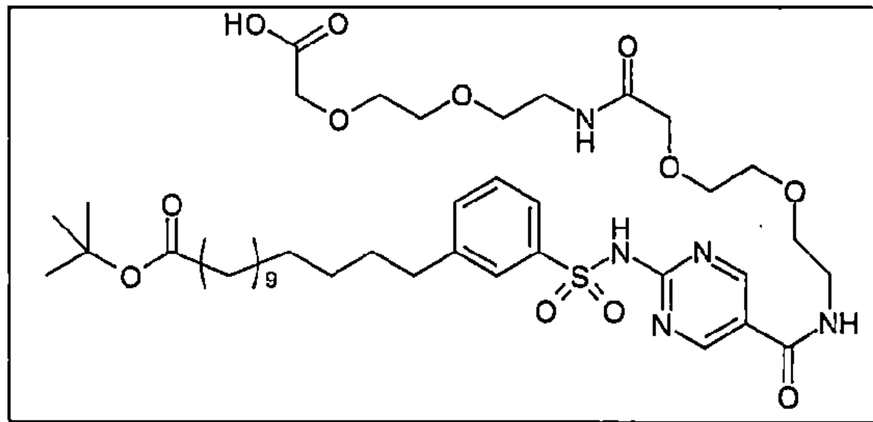
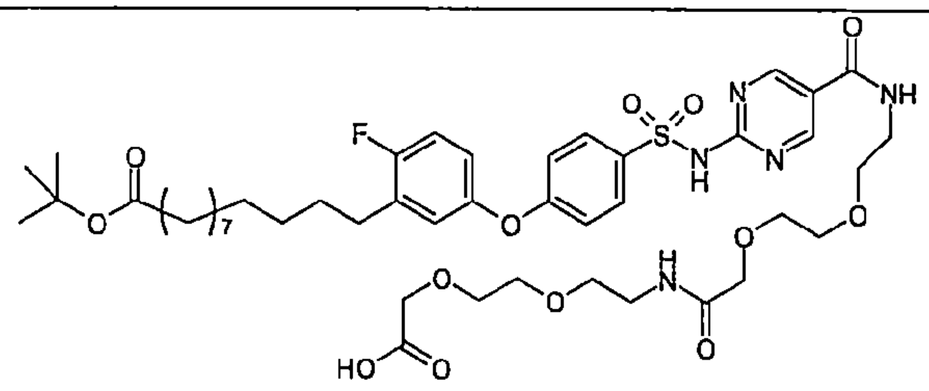
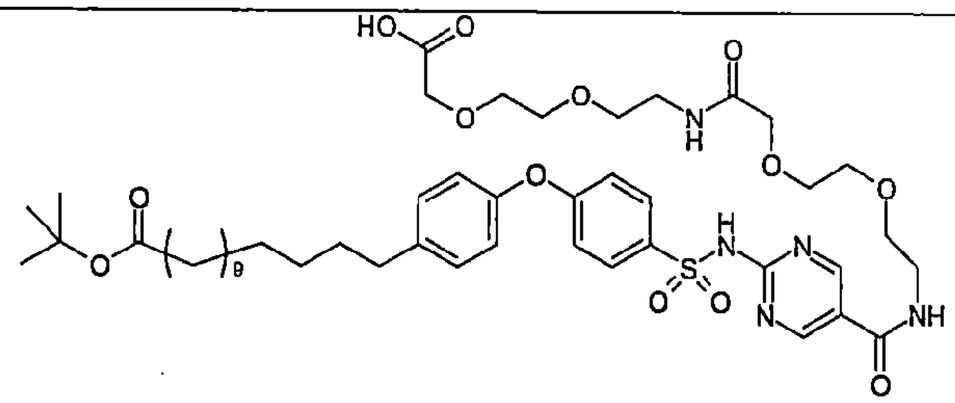
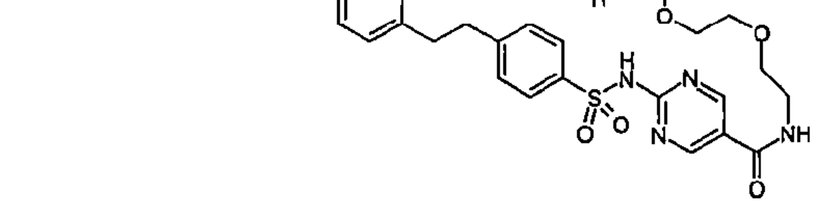
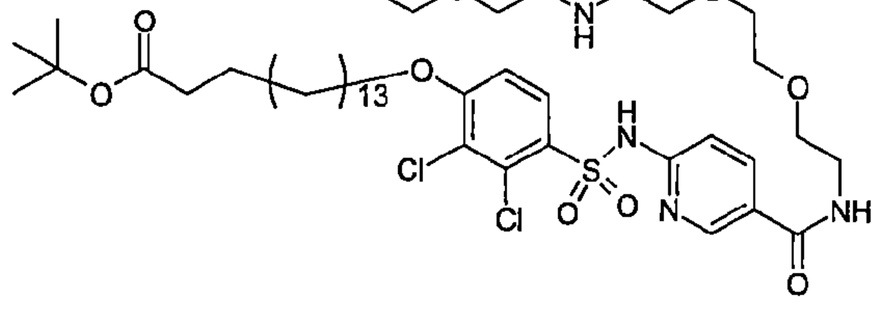
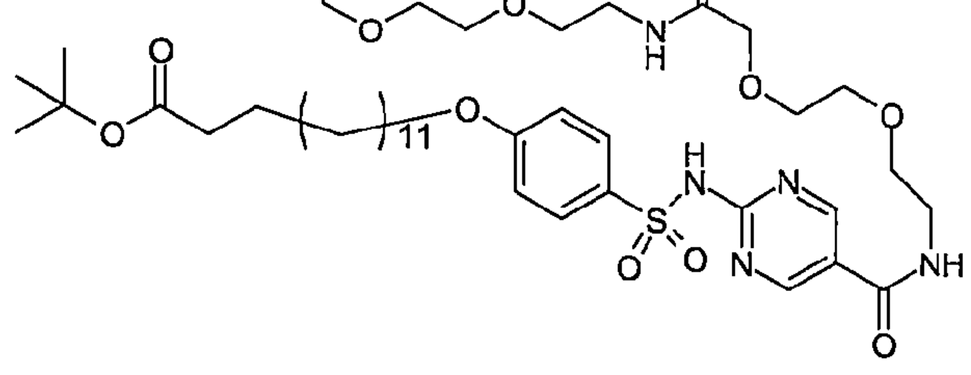
【0213】 ^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.29 (br s, 1 H), 8.52 (m, 2 H), 8.09 (dd, J=8.93, 2.32 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.80 Hz, 2 H), 7.61 (br t, J=5.69 Hz, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.03 (m, 4 H), 4.01 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.20 - 3.68 (m, 16 H), 2.58 (br t, J=7.52 Hz, 2 H), 2.15 (t, J=7.27 Hz, 2 H), 1.49 (m, 4 H), 1.38 (s, 9 H), 1.25 (m, 18 H)。

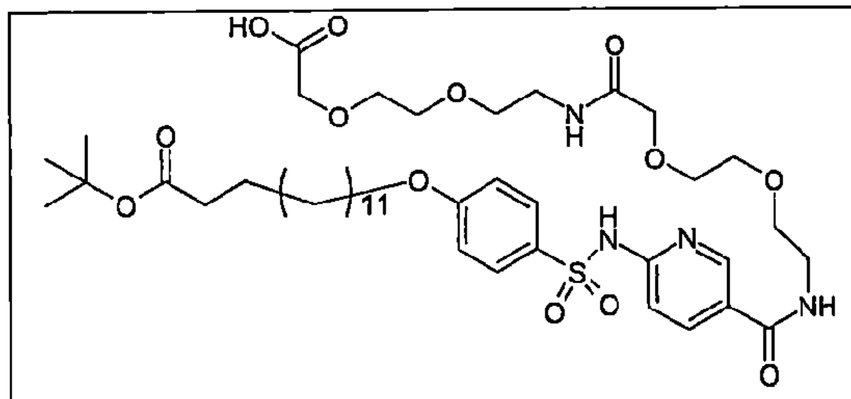
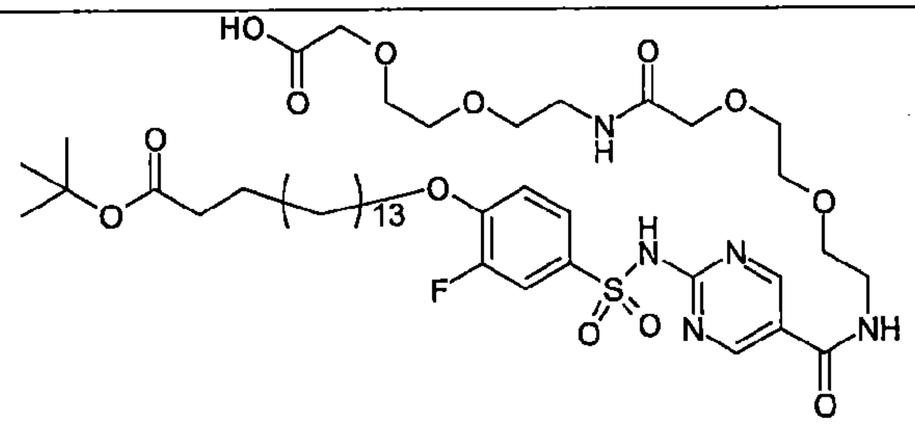
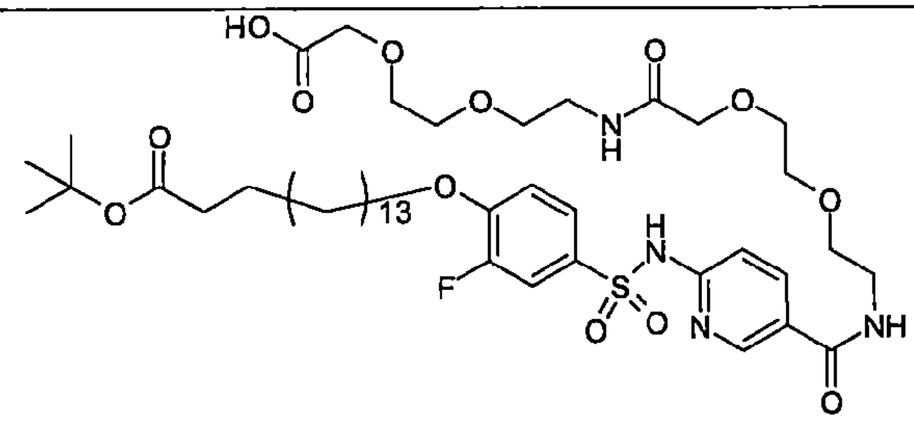
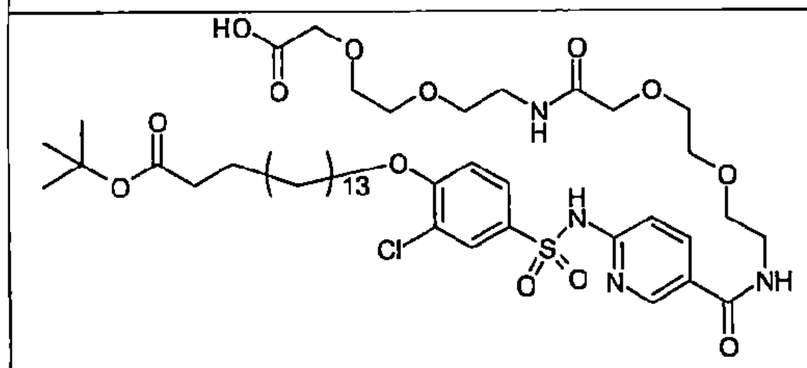
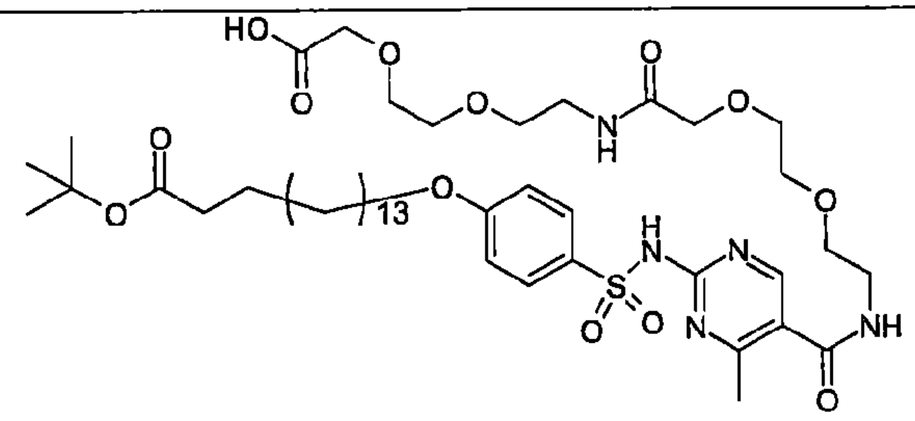
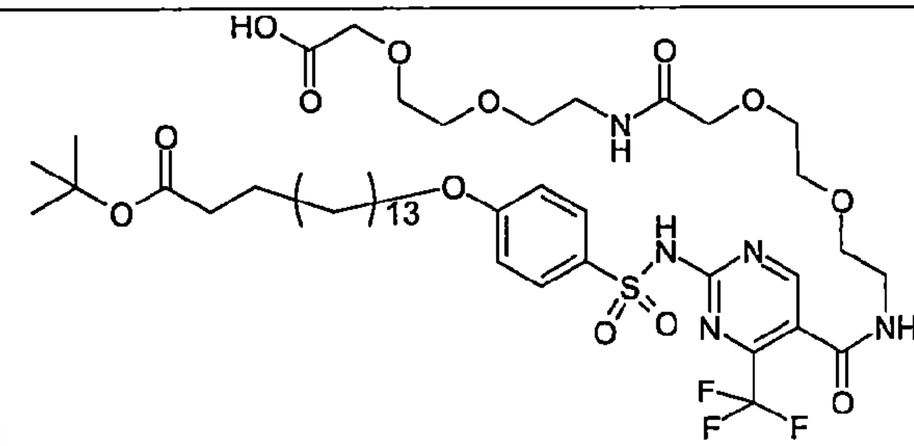
【0214】 對應合成以下化合物：

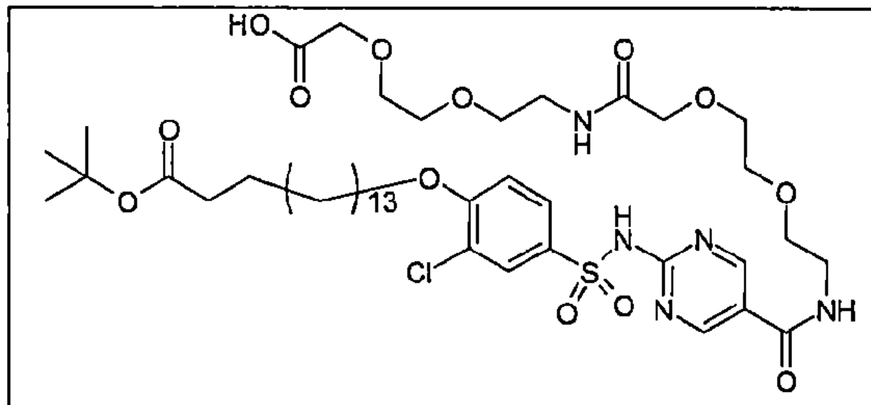
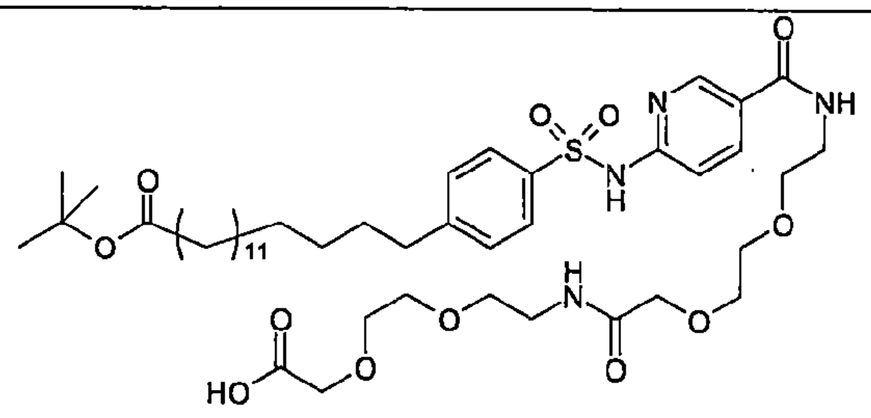
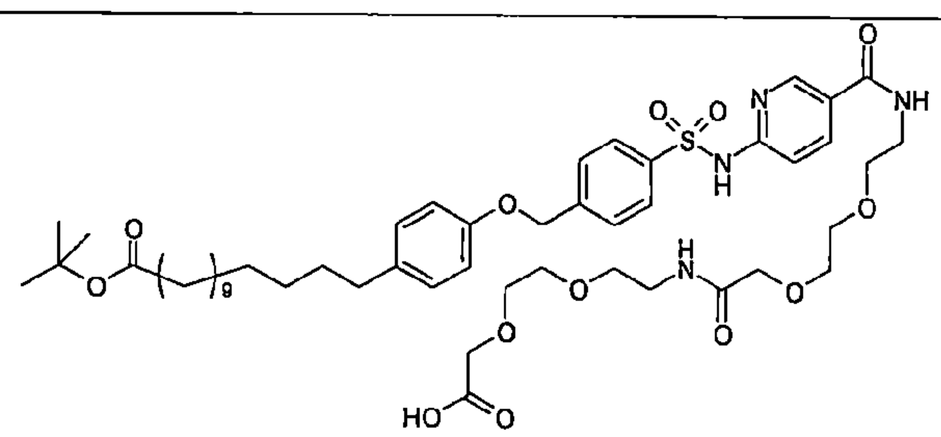
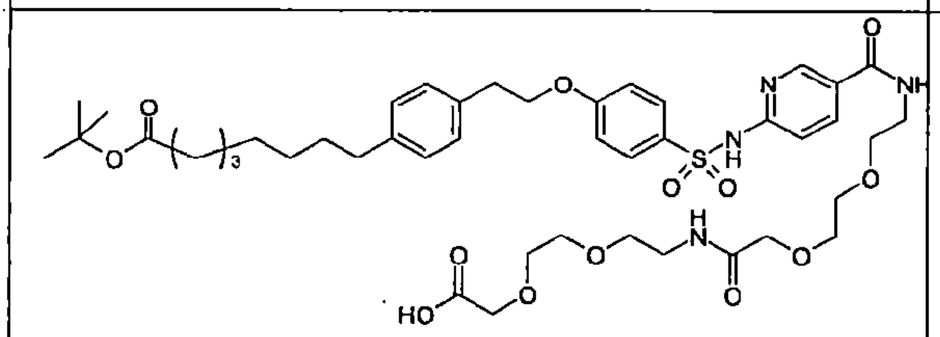
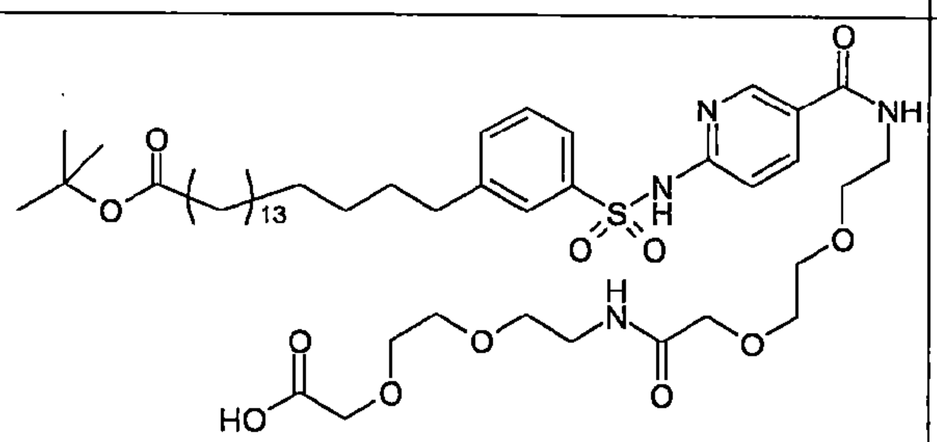
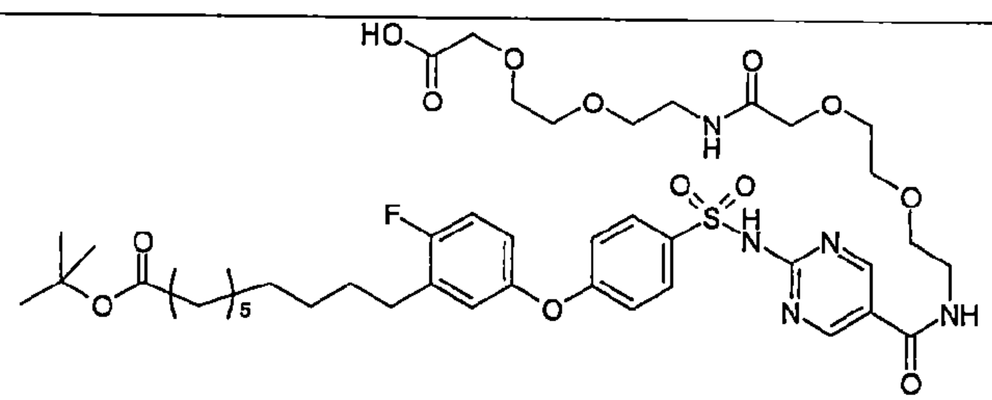
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[3-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六基)-4-氟-苯氧基]苯基]]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[2-[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二烷氧基)苯基]乙基]苯基]]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

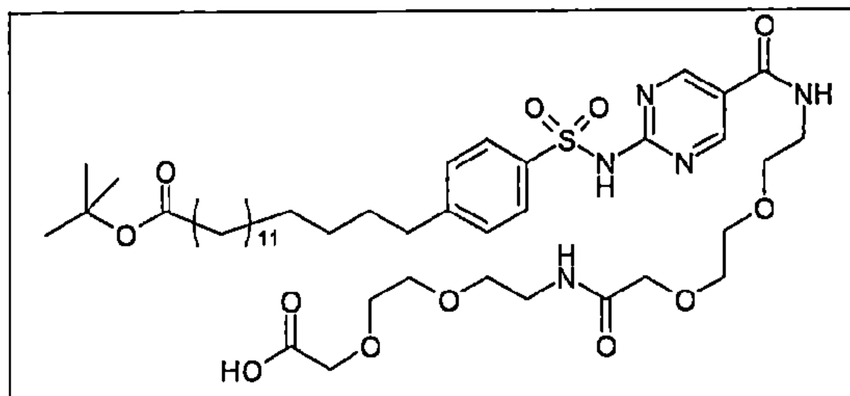
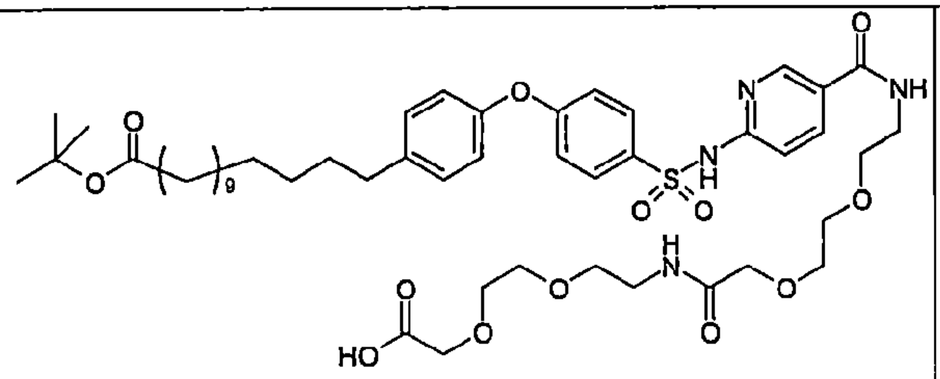
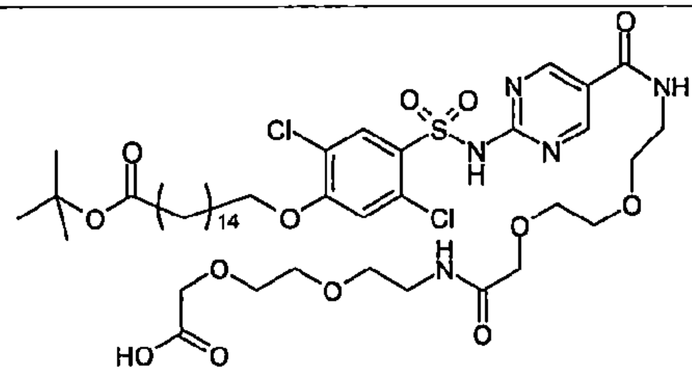
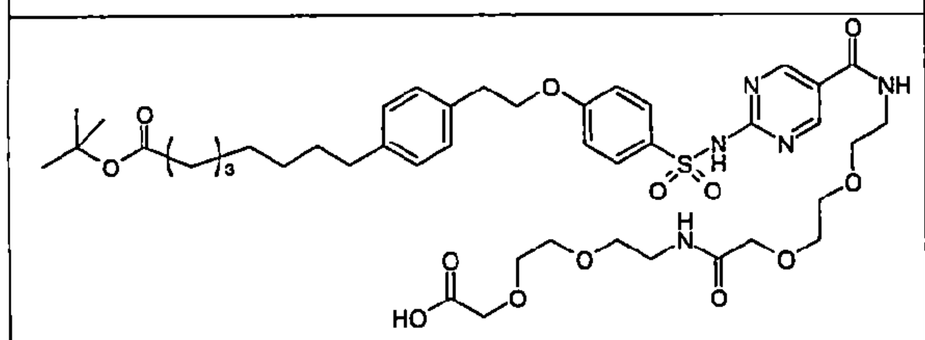
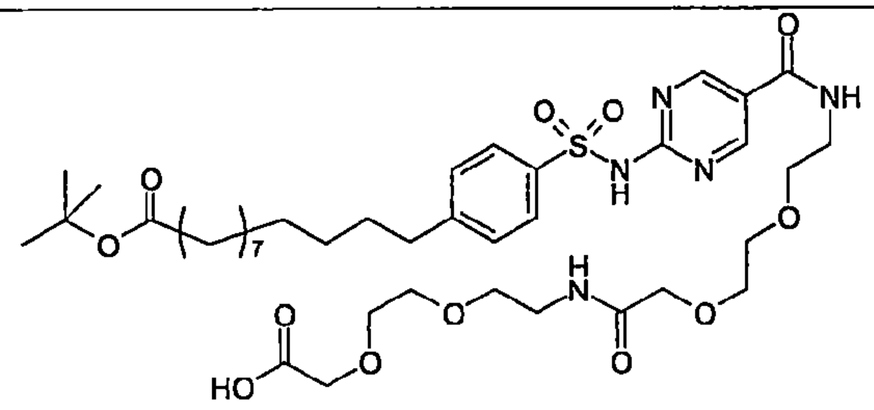
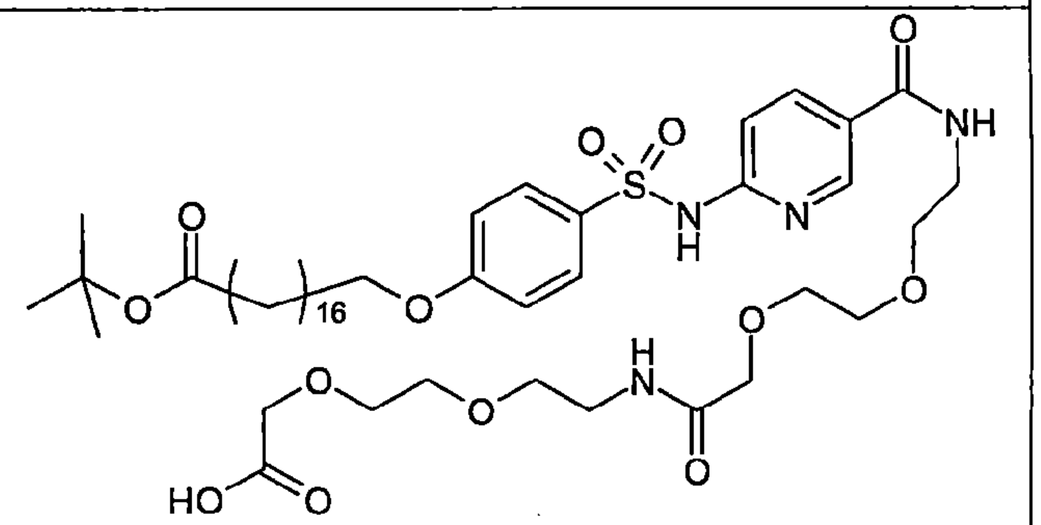
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[2-[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯基]乙氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯氧基]甲基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[3-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		

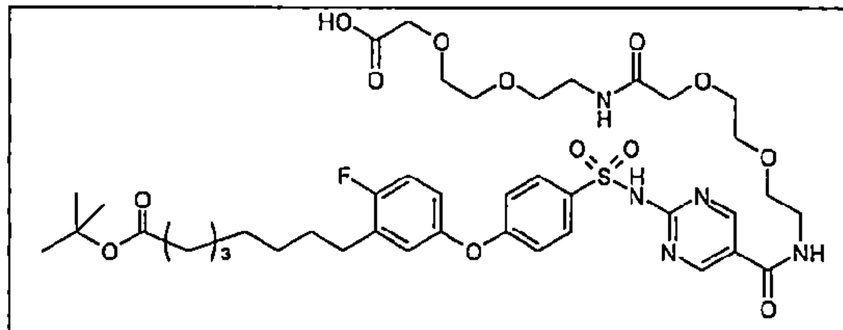
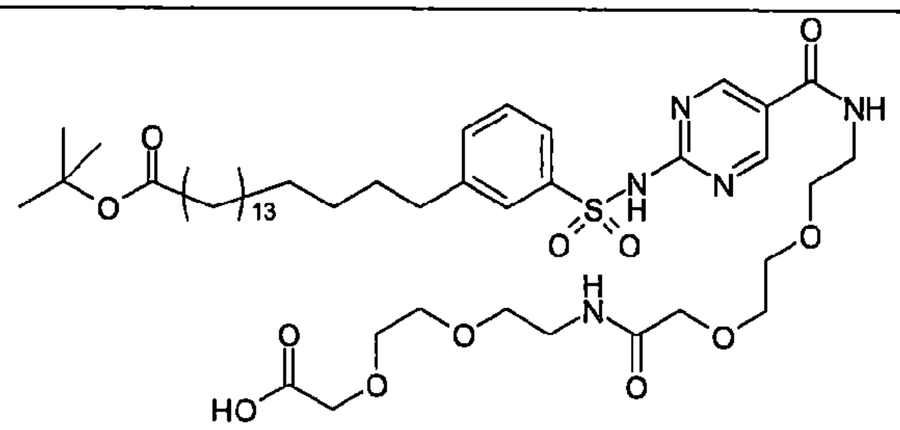
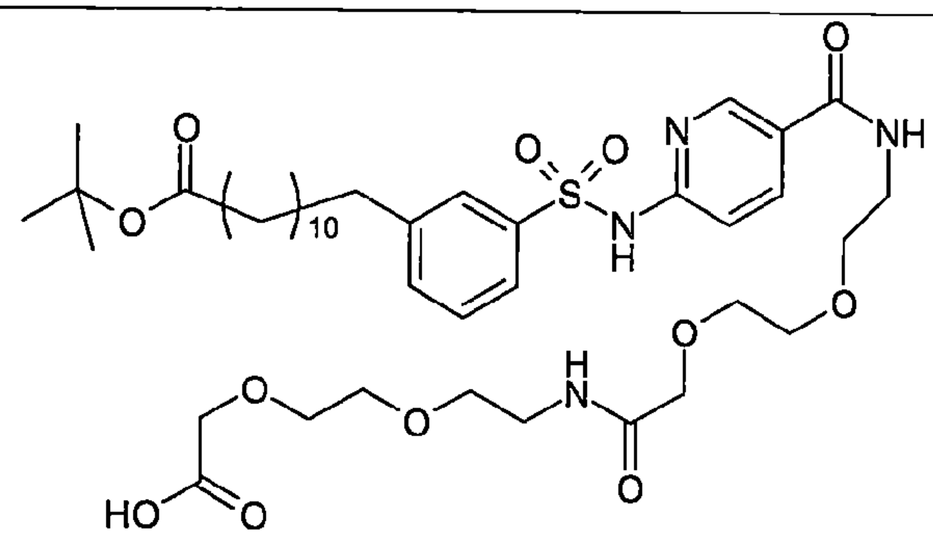
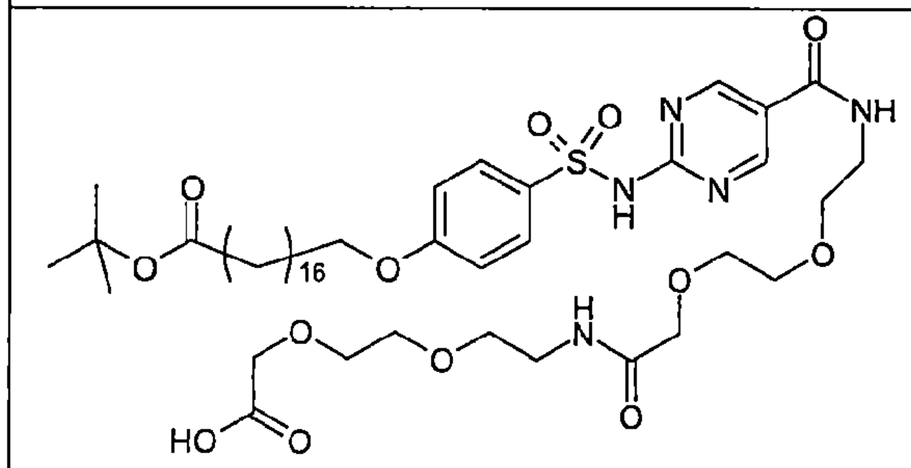
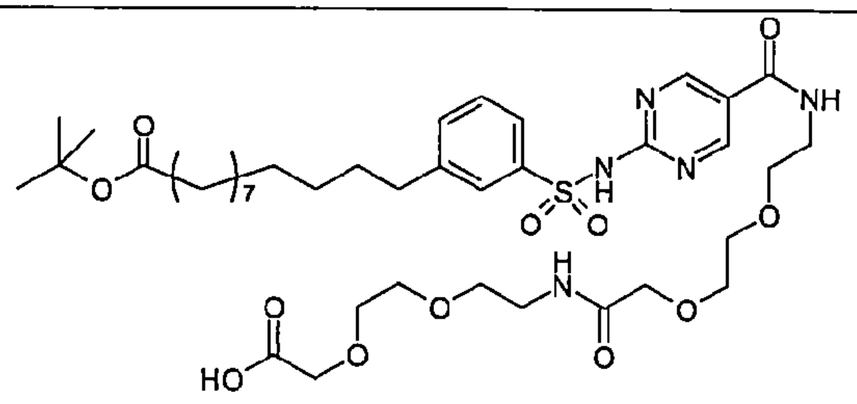
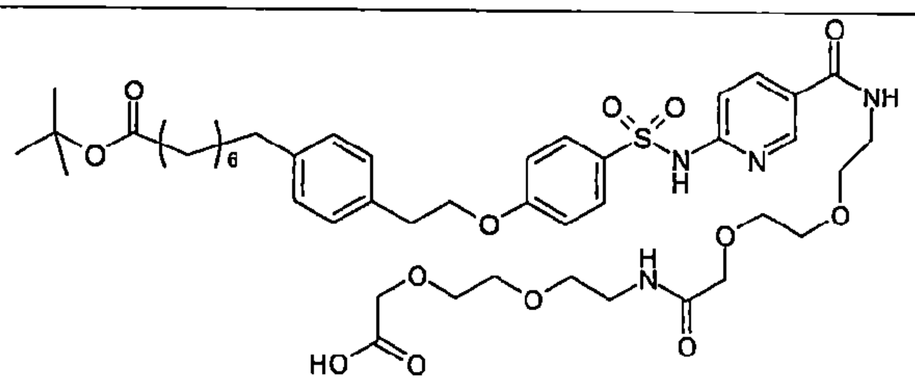
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[3-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六基)-4-氟-苯氧基]苯基]]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)-4-氟-苯氧基]苯基]]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯氧基]甲基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[2-[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯基]乙氧基]苯基]]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[[4-(8-第三丁氧基-8-側氧基-辛基)苯基]甲氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

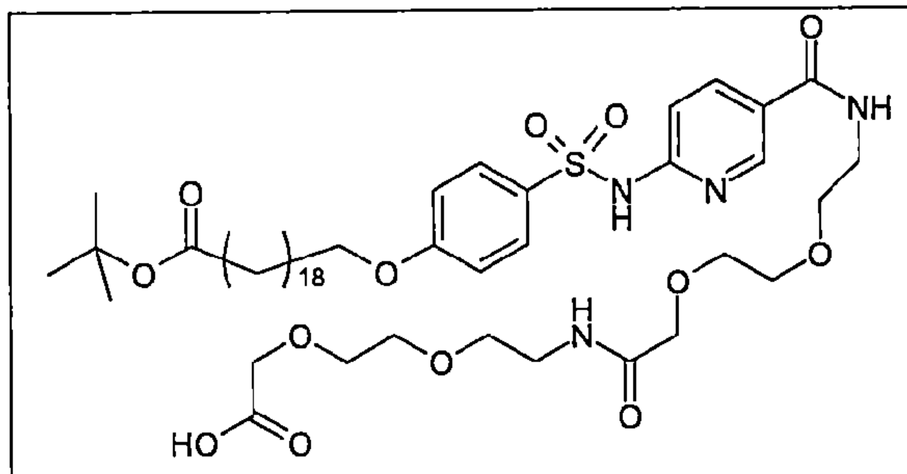
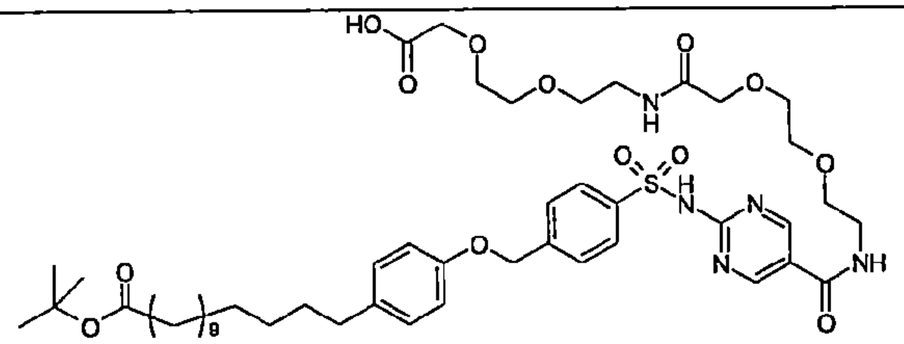
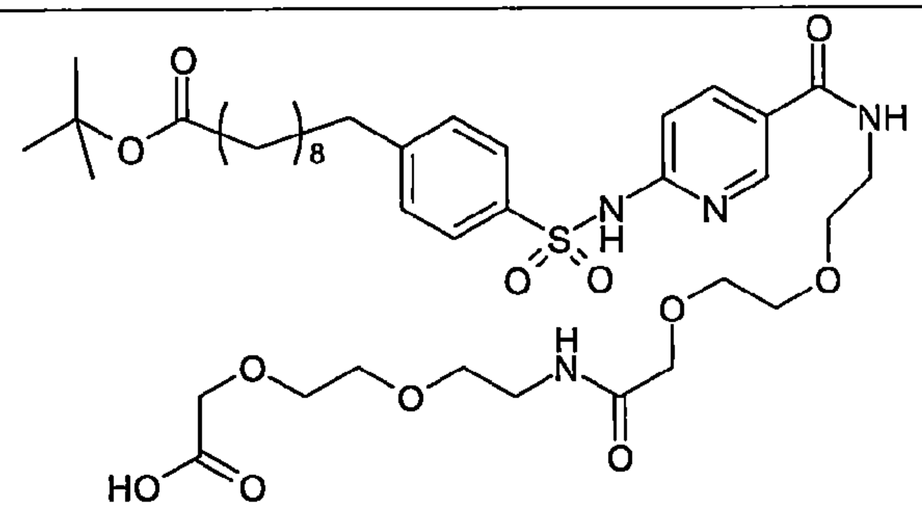
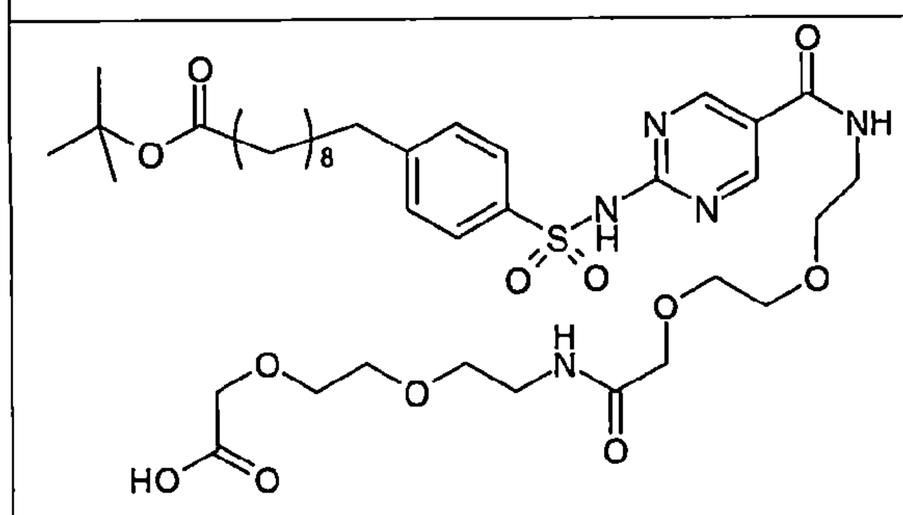
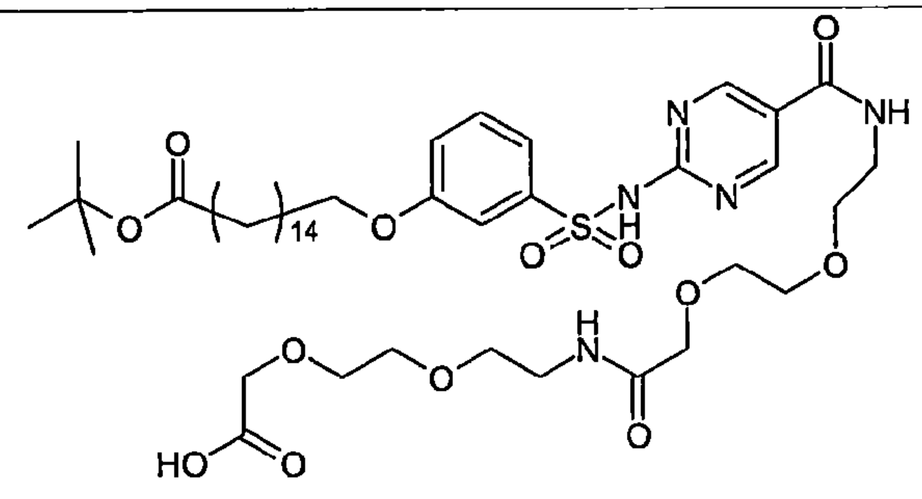
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[3-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)-4-氟-苯氧基]苯基]]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基]苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[2-[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二烷氧基)苯基]乙基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-2,3-二氯-苯基]磺醯基胺基]]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-3-氟-苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-3-氟-苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-3-氯-苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]-4-甲基-嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

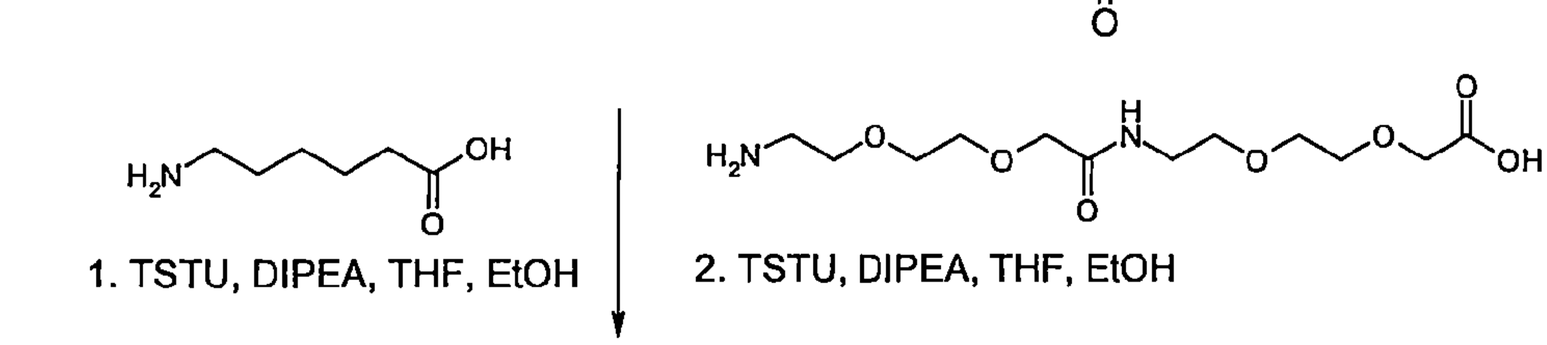
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-3-氯-苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]甲基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[2-[4-(8-第三丁氧基-8-側氧基-辛基)苯基]乙氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[3-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-[3-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

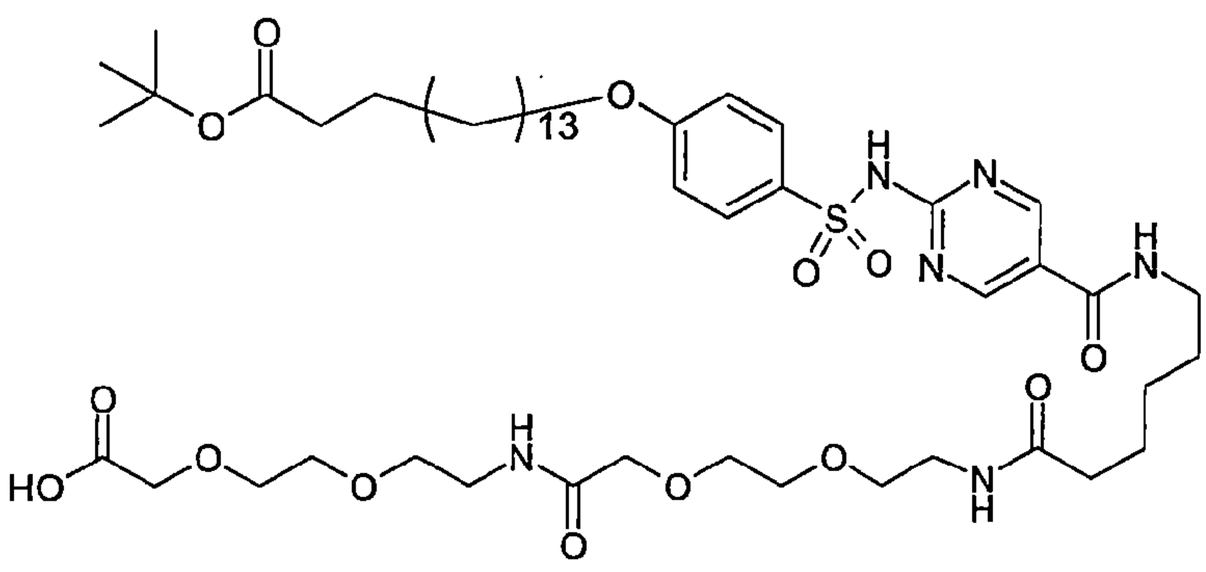
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-2,5-二氯-苯基]磺醯基胺基]]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-[2-[4-(8-第三丁氧基-8-側氧基-辛基)苯基]乙氧基]苯基]]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-[3-(8-第三丁氧基-8-側氧基-辛基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[3-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[3-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(18-第三丁氧基-18-側氧基-十八烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[3-(12-第三丁氧基-12-側氧基-十二基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[2-[4-(8-第三丁氧基-8-側氧基-辛基)苯基]乙氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-(20-第三丁氧基-20-側氧基-二十烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2-[[2-[[4-[[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]甲基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[6-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸
		
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4-(10-第三丁氧基-10-側氧基-癸基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[3-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸	

2.9.2　合成2-[2-[2-[[2-[2-[2-[6-[[5-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]己醯基胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸





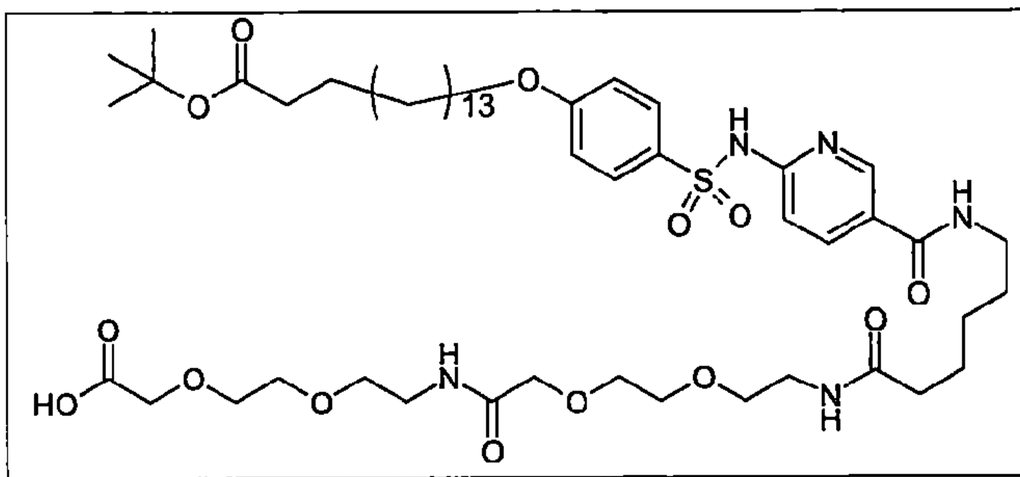
【0215】將5-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸(500 mg，825 μmol)，TSTU(310 mg，1.0 mmol)和DIPEA (360 μl，266 mg，2.06 mmol)在6 ml THF中的混合物在室溫下攪拌歷時16小時。16小時後，在減壓下移除溶劑，並添加6-胺基己酸(130 mg，990 μmol)和DIPEA (360 μl，266 mg，2.06 mmol)於6 ml純EtOH中的溶液，且將混合物在室溫下攪拌下歷時16h。在減壓下移除揮發性成分，將所得殘餘物溶於CH_2Cl_2中，並用10% $KHSO_4$水溶液洗滌。有機層用水和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。900 mg所得的粗製6-[[5-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]己酸無需進一步純化即用於下一個步驟。

【0216】將6-[[5-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]己酸(900 mg粗產物，純度65%，814 μmol)，TSTU (306 mg，1.02 mmol)和DIPEA (355 μl，262 mg，2.03 mmol)在6 ml THF

中的混合物在室溫下攪拌歷時16h。16小時後，在減壓下移除溶劑，並添加2-[2-[2-[[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸(301 mg，976 μmol)和DIPEA (355 μl，262 mg，2.03 mmol)於純EtOH中的溶液，且將混合物在室溫下攪拌歷時16h。在減壓下移除揮發性成分，將所得殘餘物溶解於CH_2Cl_2中，並用10% $KHSO_4$水溶液洗滌。有機層用水和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗產物藉由RP HPLC純化，得到2-[2-[2-[[2-[2-[2-[6-[[5-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]己醯基胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸(78 m g，10%)。

【0217】 ^1H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.29 (br s, 1 H), 8.82 (s, 2 H), 8.47 (br s, 1 H), 7.90 (d, J=8.93 Hz, 2 H), 7.79 (t, J=5.50 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=5.75 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=8.93 Hz, 2 H), 4.01 (m, 4 H), 3.87 (s, 2 H), 3.20 - 3.68 (m, 18 H), 2.15 (t, J=7.27 Hz, 2 H), 2.05 (t, J=7.34 Hz, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 1.48 (m, 6 H), 1.38 (s, 9 H), 1.25 (m, 24 H)。

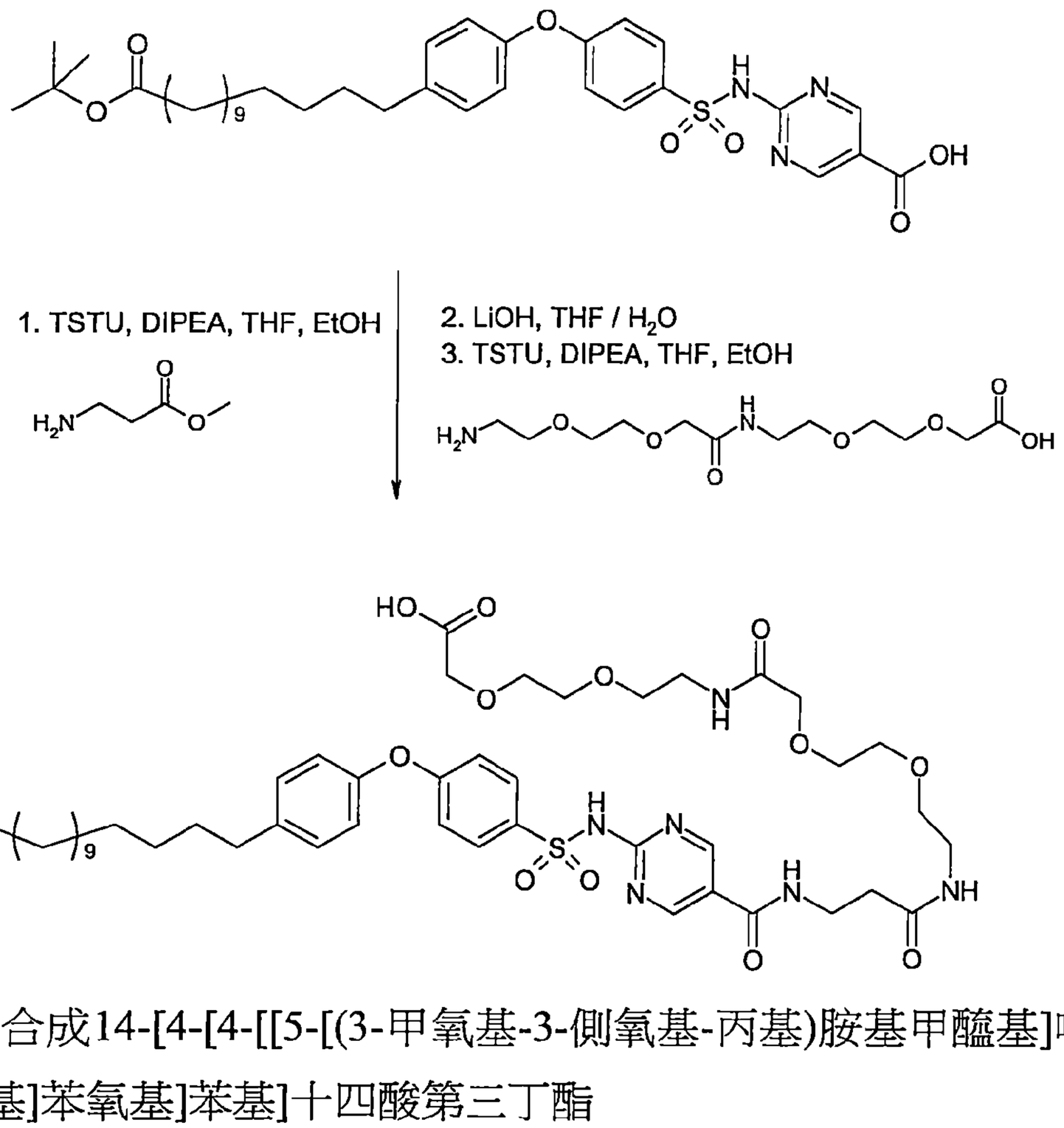
【0218】 對應合成以下化合物：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[6-[[6-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]吡啶]-3-羰基]胺基]己醯基胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

2.10 併入 (2)

2.10.1 合成2-[2-[2-[[2-[2-[2-[3-[[5-[[4-[4-[14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基]苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]丙醯基胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸



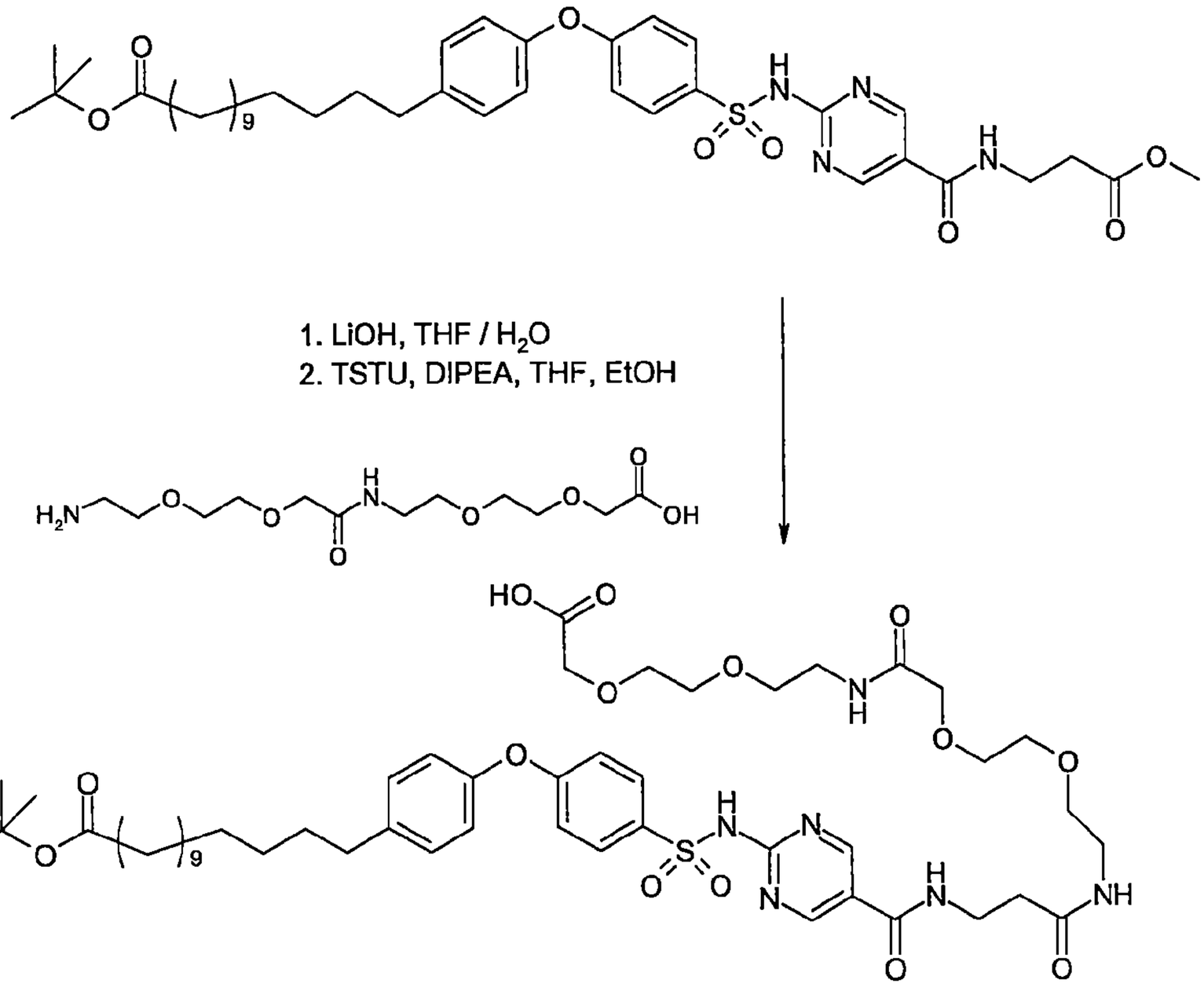
2.10.2　合成14-[4-[4-[[5-[(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]苯基]十四酸第三丁酯

【0219】將5-[[4-[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-甲酸(1.0 g，764 μmol)，TSTU (241 mg，803 μmol)和DIPEA (494 mg，3.82 mmol)在10 ml THF中的混合物在室溫下攪拌歷時16小時。加入額外的TSTU (80 mg，267 μmol)，並在RT下繼續攪拌歷時2h。加入3-胺基丙酸甲酯鹽酸鹽(117 mg，841 μmol)，並在室溫下繼續攪拌歷時

16h。在減壓下移除揮發性成分，將所得殘餘物溶解於CH_2Cl_2中，並用10% $KHSO_4$水溶液洗滌。有機層用水和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗產物藉由RP製備型HPLC純化，得到14-[4-[4-[[5-[(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]苯基]十四酸酯(235 mg，42%)。

【0220】 ^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.11 (br s, 1 H), 8.84 (s, 2 H), 8.66 (t, J=5.44 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=8.93 Hz, 2 H), 7.26 (d, J=8.44 Hz, 2 H), 7.04 (m, 4 H), 3.60 (s, 3 H), 3.46 (m, 2H), 2.57 (m, 4 H), 2.15 (t, J=7.27 Hz, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.29 (m, 18 H)。

2.10.3 合成2-[2-[2-[[2-[2-[2-[3-[[5-[[4-[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]丙醯基胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸



【0221】 將14-[4-[4-[[5-[(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]苯基]十四酸酯(235 mg，318 μmol)、LiOH (38 mg，1.59 mmol)，THF (5 ml)和H_2O (5 ml)的混合物在室溫下攪拌歷時2h。用HCl (2.0 M)將反應混合物酸化至大約pH=1.0，並用CH_2Cl_2萃取。有機層用鹽水

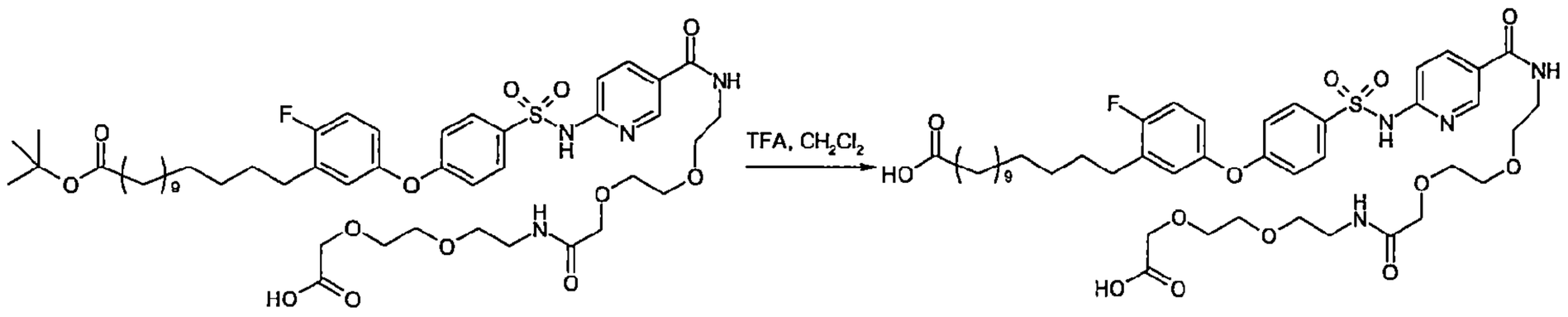
洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色固體狀的3-[[5-[[4-[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]丙酸(207 mg，產率89%)，其無需進一步純化即可用於下一個反應。

【0222】 將3-[[5-[[4-[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]丙酸(207 mg，285 μmol)，TSTU (90 mg，300 μmol)和DIPEA (150 μl，110 mg，850 μmol)在6 ml THF中的混合物在室溫下攪拌歷時1小時。1小時後，在減壓下移除溶劑，並添加2-[2-[2-[[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸(97 mg， 314 μmol)和DIPEA (150 μl，110 mg，850 μmol)於6 ml純EtOH中的溶液，且將混合物在室溫下攪拌歷時16h。在減壓下移除揮發性成分，將所得殘餘物溶解於CH_2Cl_2中，並用10% $KHSO_4$水溶液洗滌。有機層用水和鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗產物藉由RP HPLC純化，得到2-[2-[2-[[2-[2-[2-[3-[[5-[[4-[4-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]丙醯基胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸(163 mg，56%)。

【0223】 ^1H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.11 (br s, 2 H), 8.84 (s, 2 H), 8.61 (t, J= 5.62 Hz, 1 H), 7.97 (m, 3 H), 7.62 (t, J=5.56 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.44 Hz, 2 H), 7.04 (m, 4 H), 4.01 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.20 - 3.60 (m, 18 H), 2.58 (m, 2 H), 2.34 (t, J=7.03 Hz, 2 H), 2.15 (t, J=7.27 Hz, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.29 (m, 18 H)。

2.11 去保護

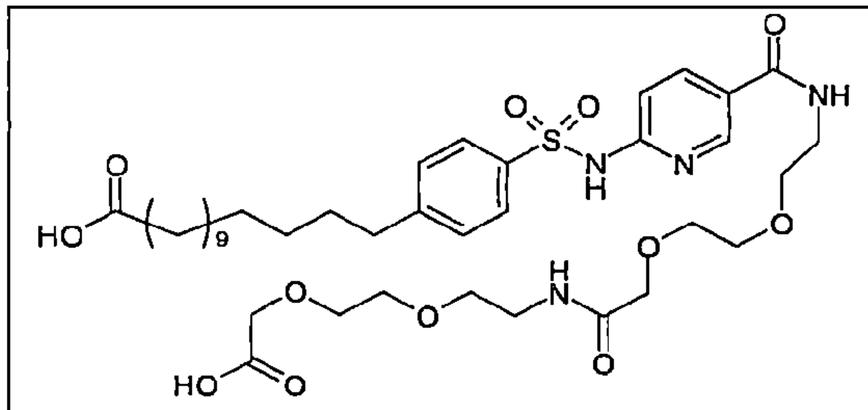
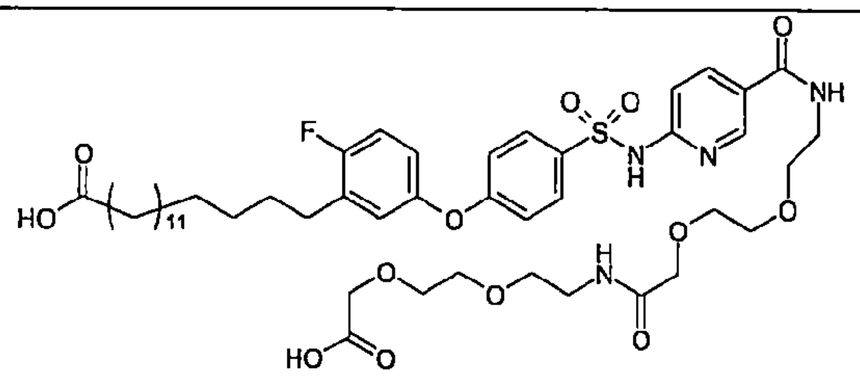
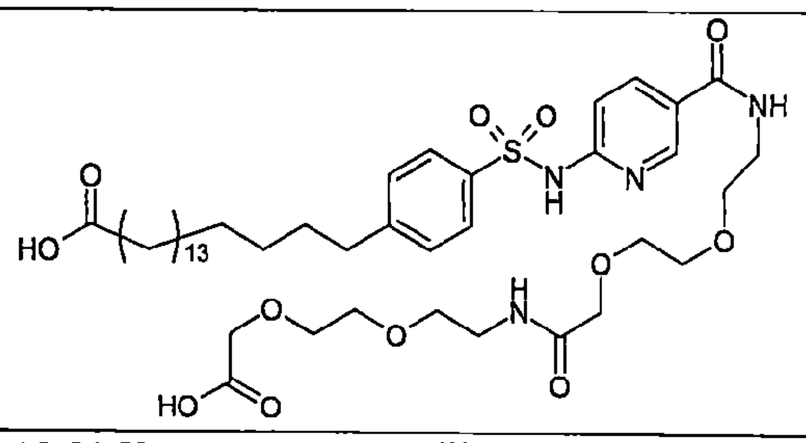
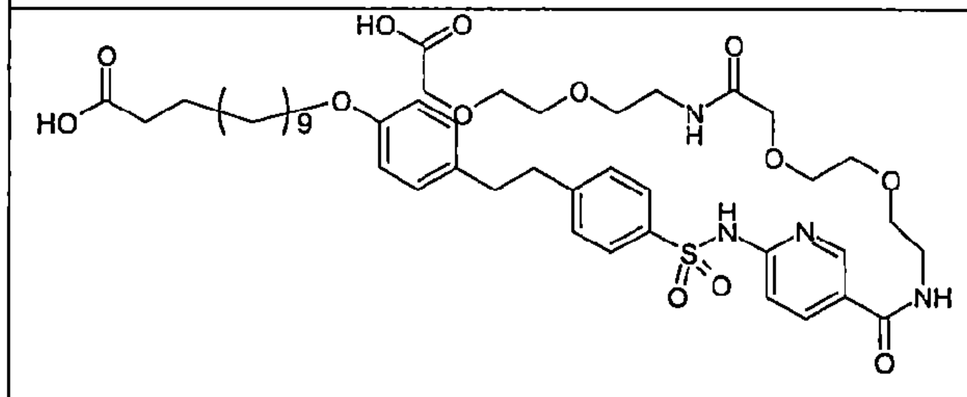
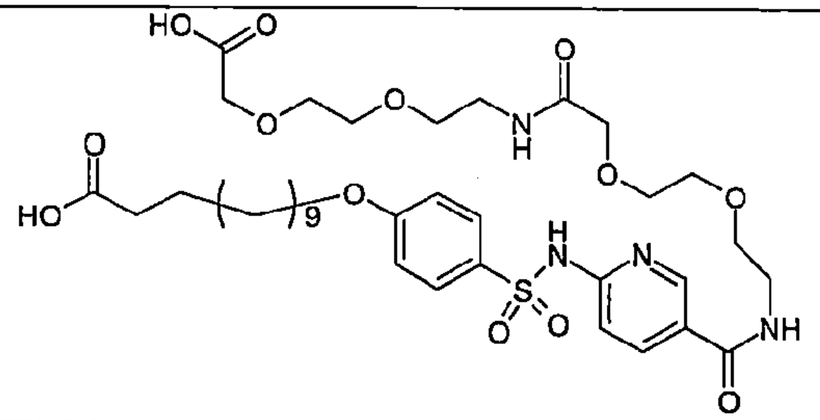
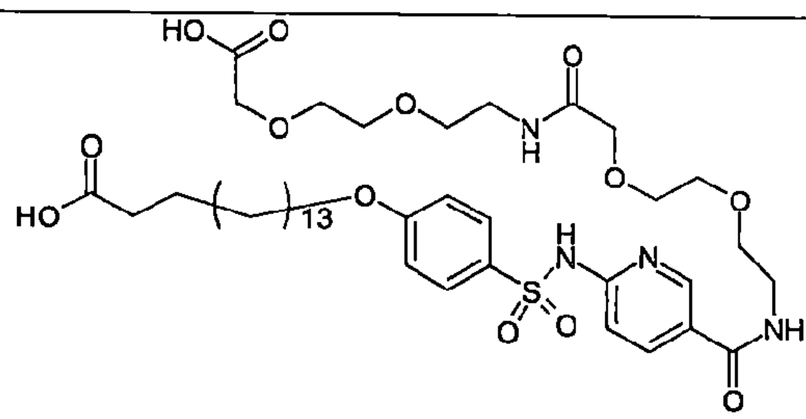
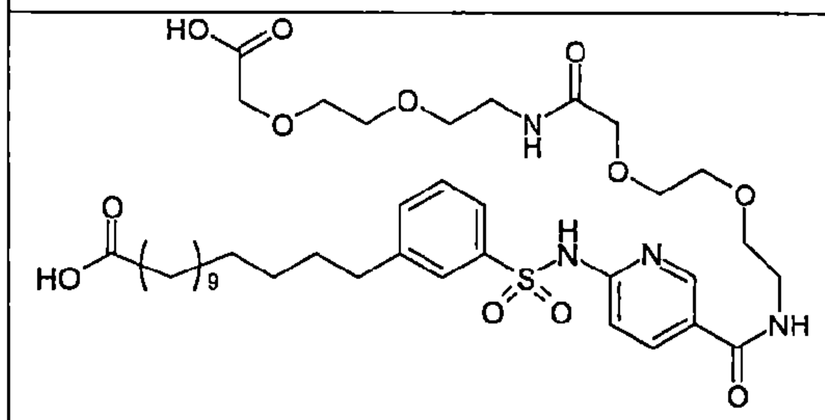
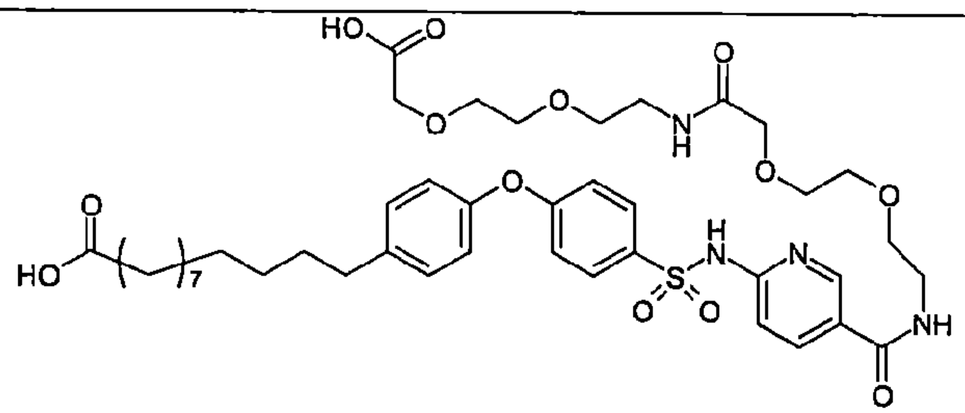
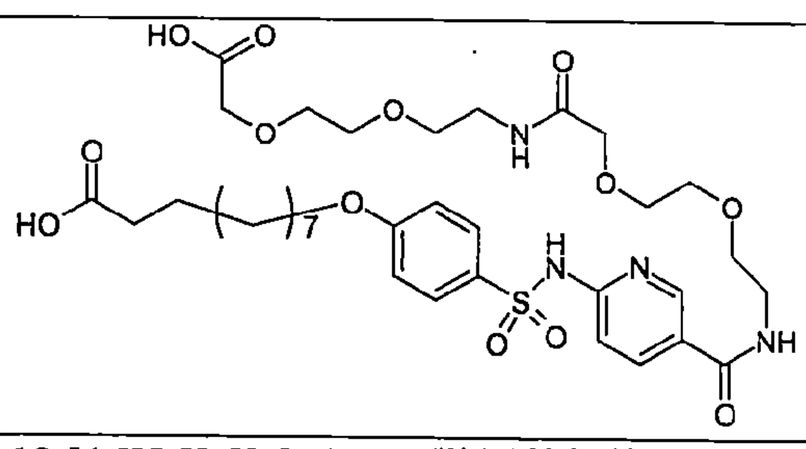
合成14-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]-2-氟-苯基]十四酸

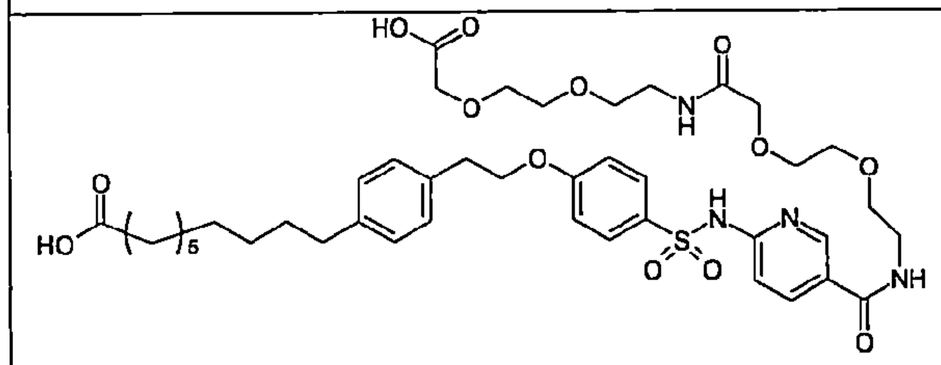
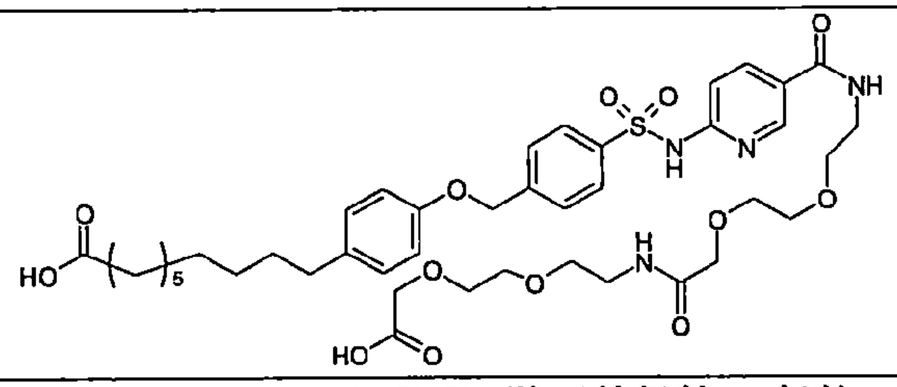
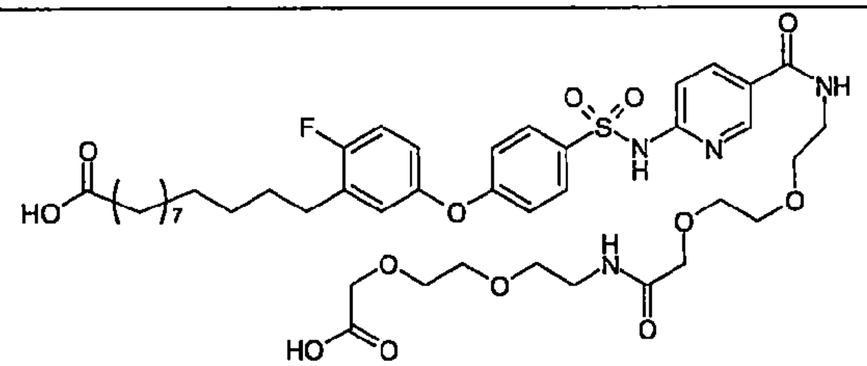
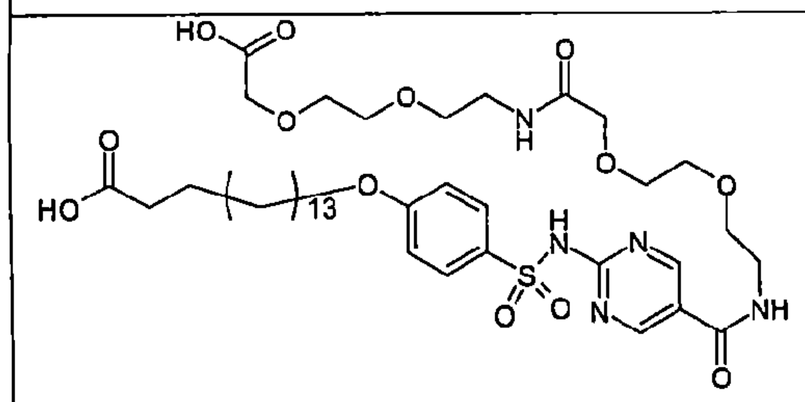
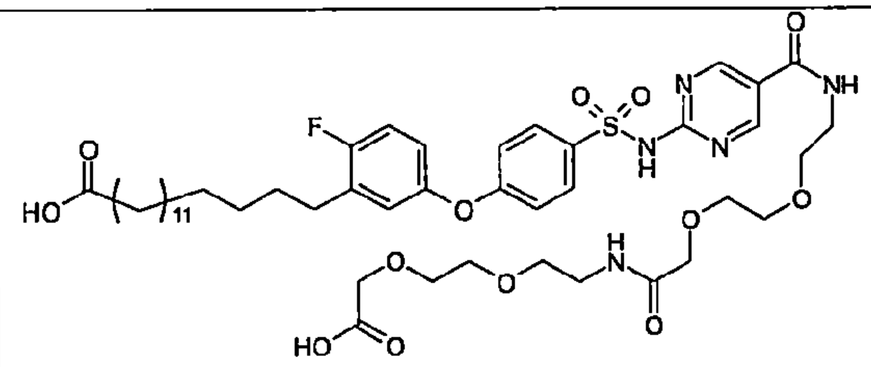
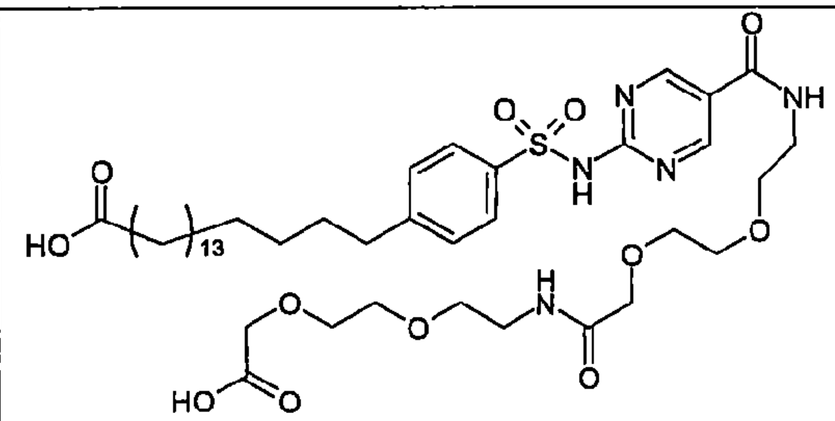
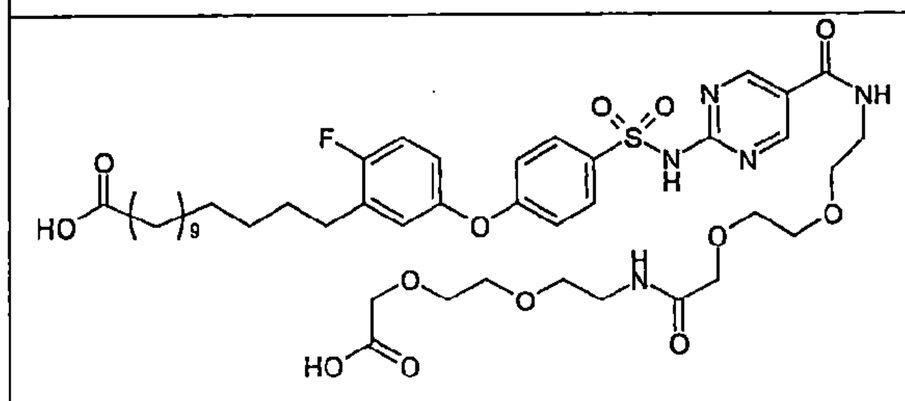
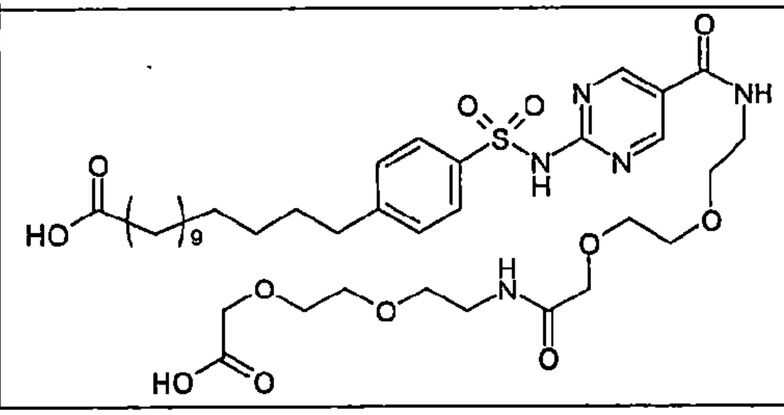
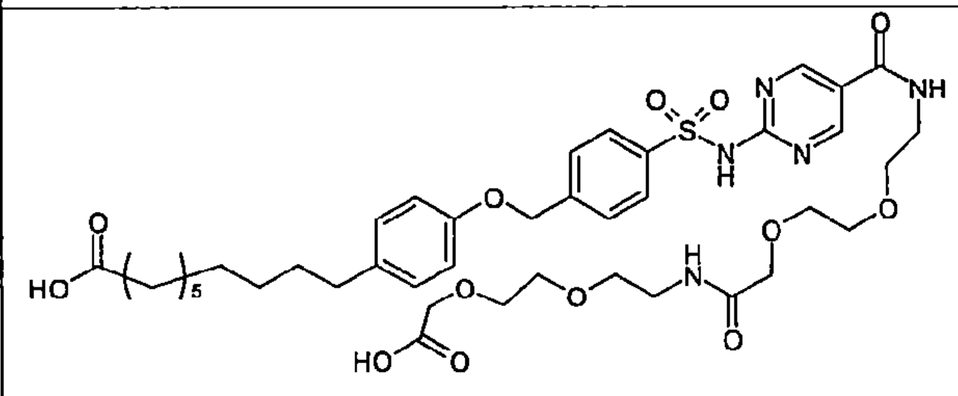

F
O
S
O
NH
N
H
N
O
O
O

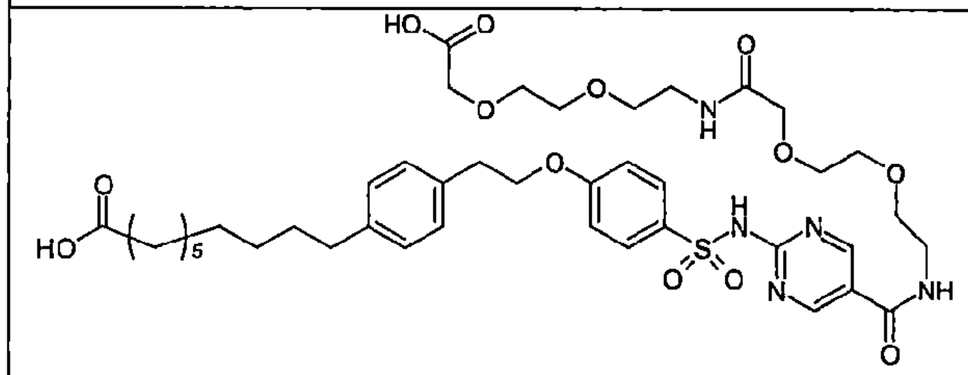
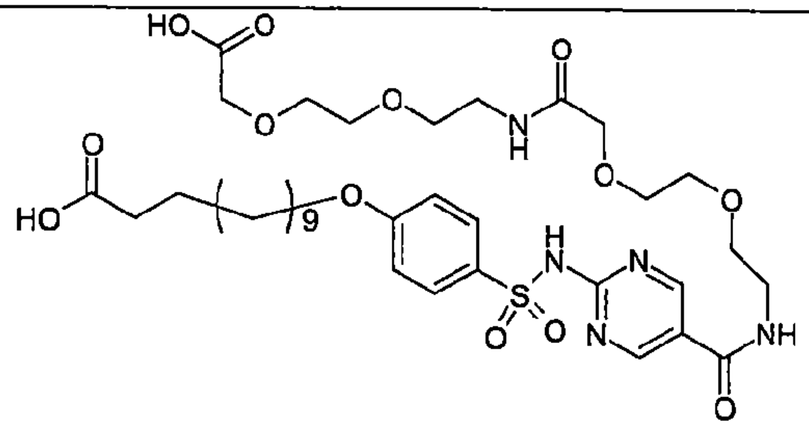
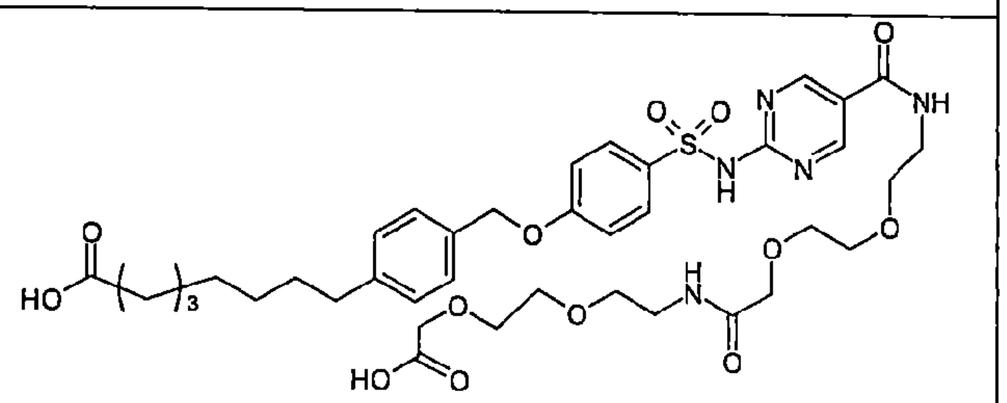
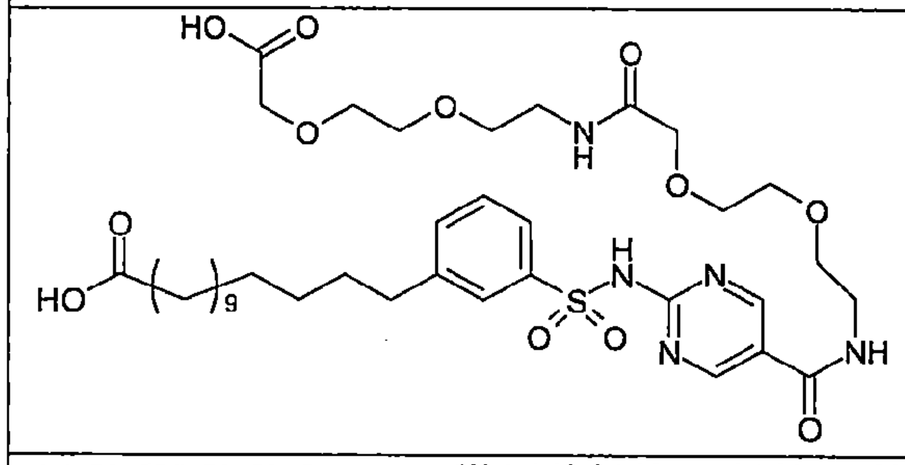
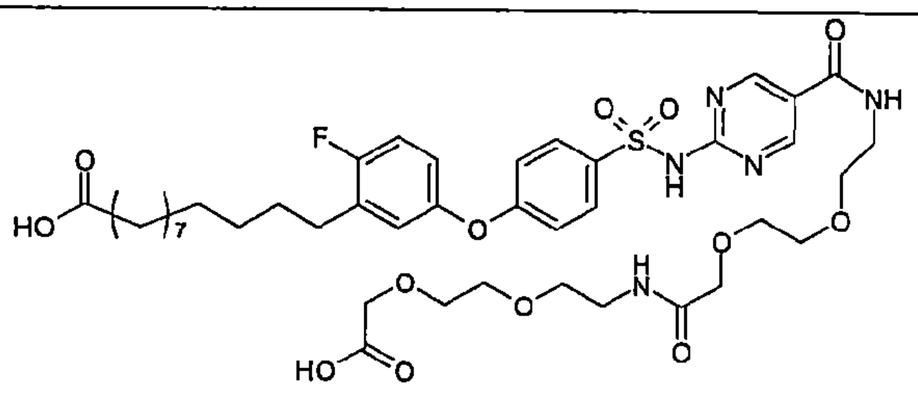
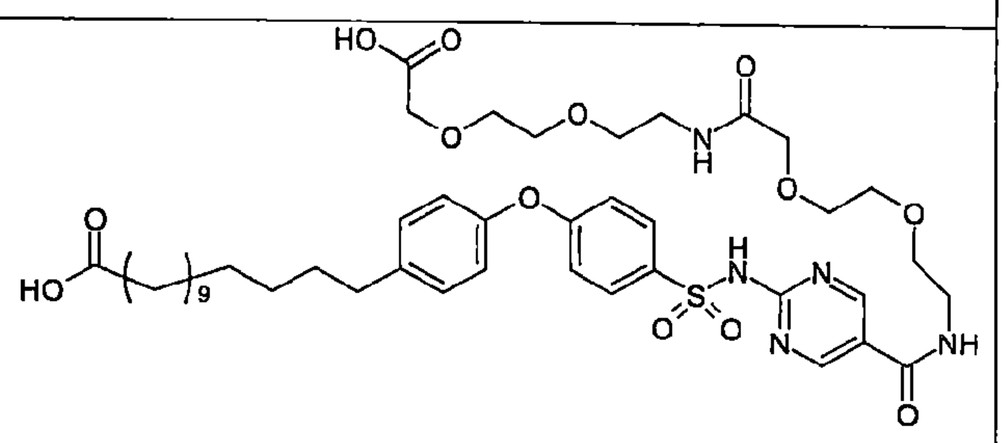
【0224】將2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[6-[[4-[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]吡啶-3-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸(20 mg，21 μmol)溶解在DCM (3.0 ml)中，並在室溫下添加TFA (0.5 ml)。在室溫下持續攪拌歷時16小時。在減壓下移除揮發性成分，並將所得殘餘物溶解於DCM中，並再蒸發兩次。粗產物藉由RP製備型HPLC純化。得到呈無色固體狀的標題化合物1914-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]-2-氟-苯基]十四酸(19 mg，21 μmol，quan.)。

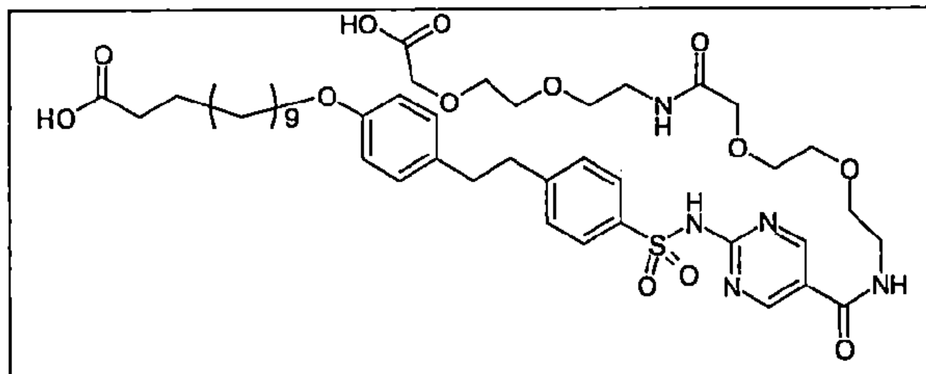
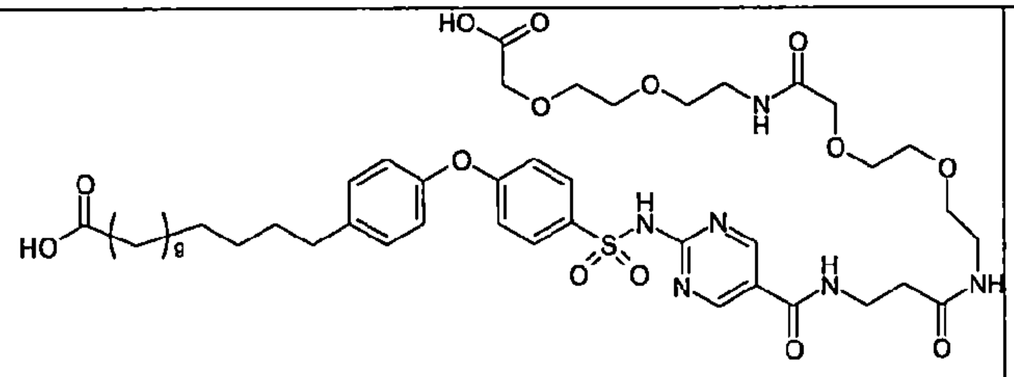
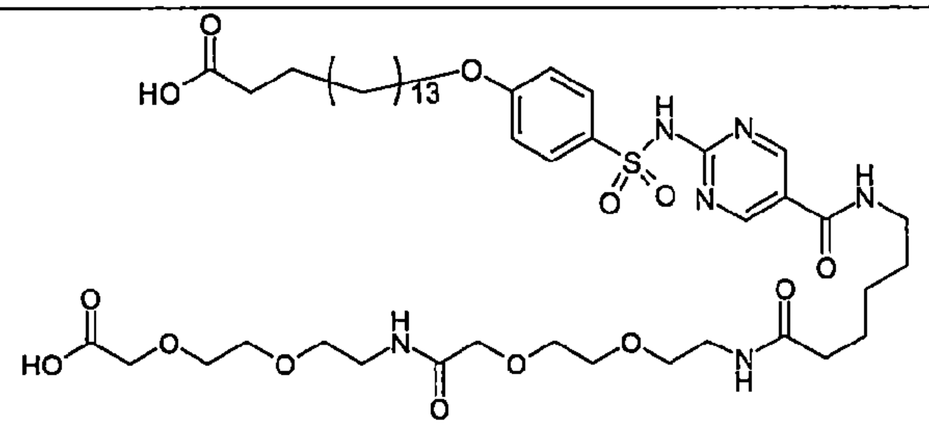
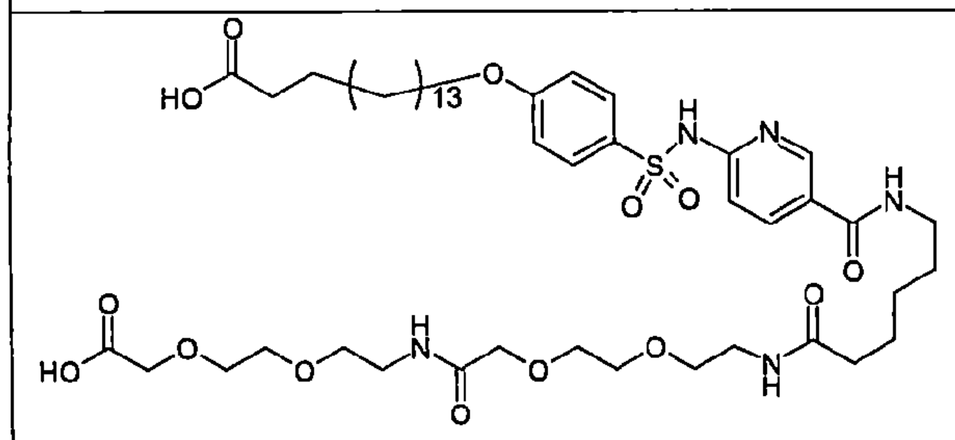
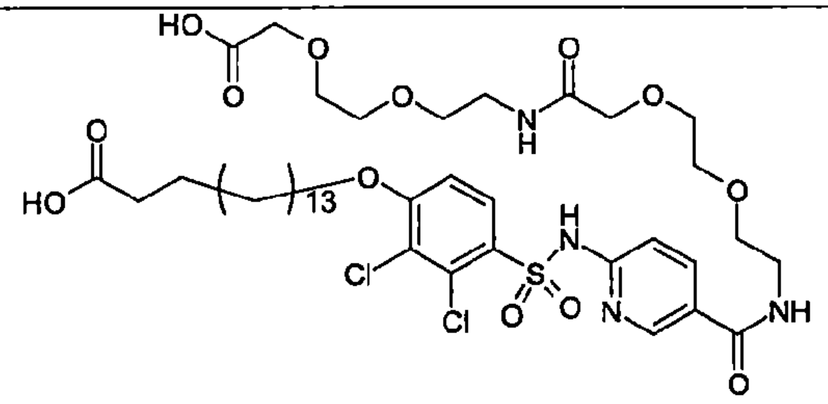
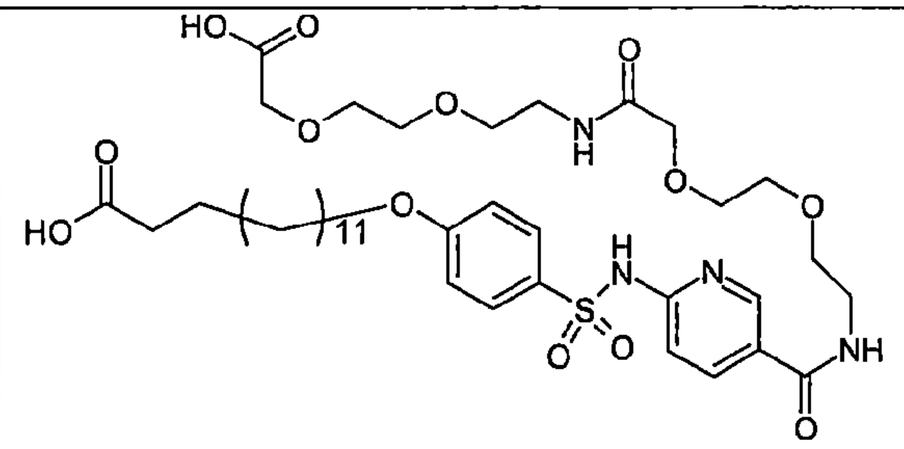
【0225】^{1}H NMR (400.23 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.19 (br s, 1 H), 8.51 (m, 2 H), 8.09 (dd, J=8.93, 2.32 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.93 Hz, 2 H), 7.61 (br t, J=5.56 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=8.93 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.19 Hz, 1 H), 7.03 (m, 4 H), 4.01 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.20 - 3.68 (m, 16 H), 2.58 (br t, J=7.52 Hz, 2 H), 2.17 (t, J=7.34 Hz, 2 H), 1.49 (m, 4 H), 1.25 (m, 18 H)。

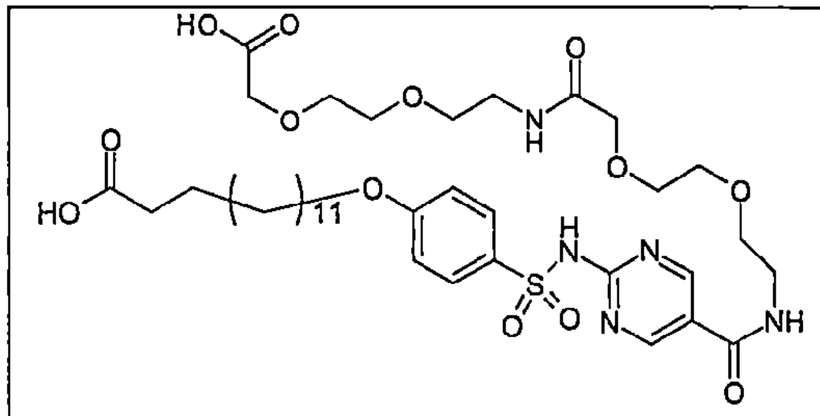
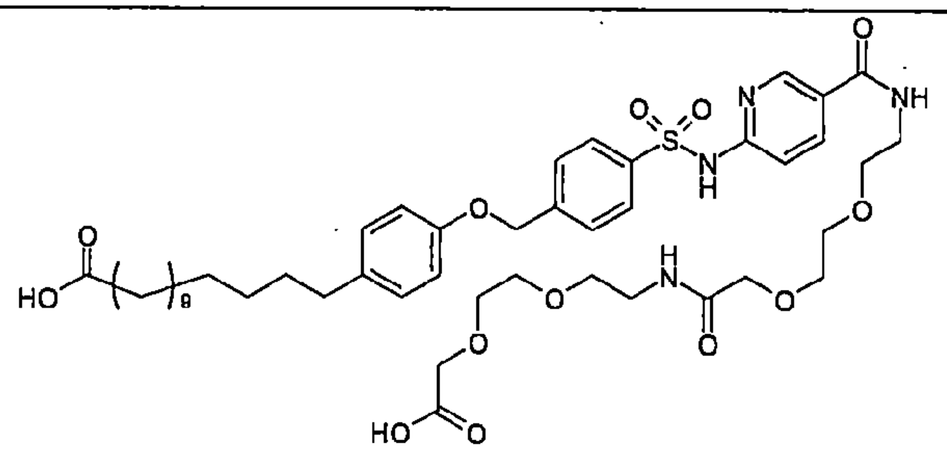
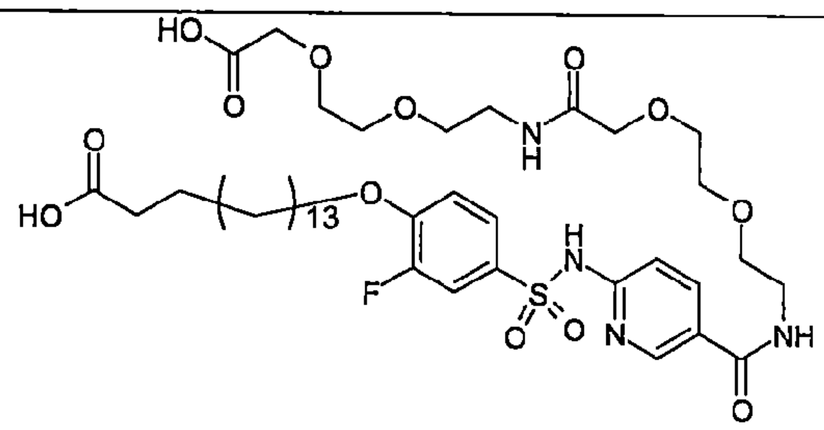
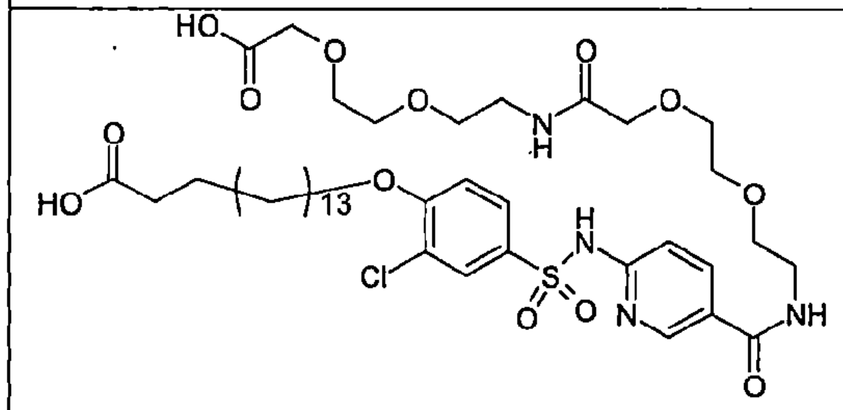
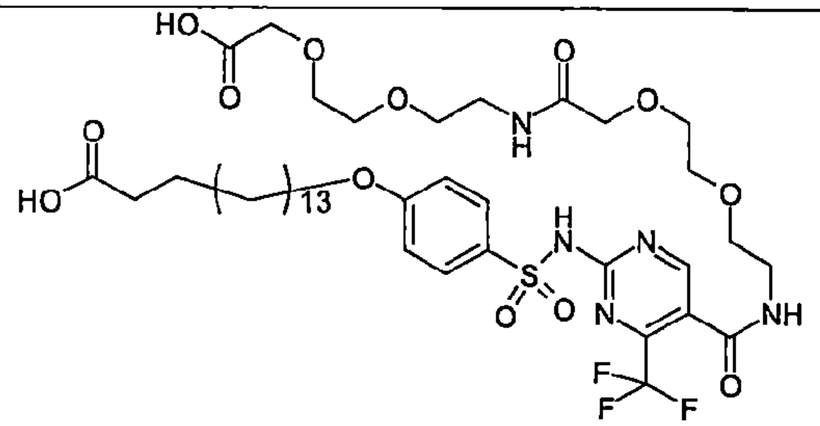
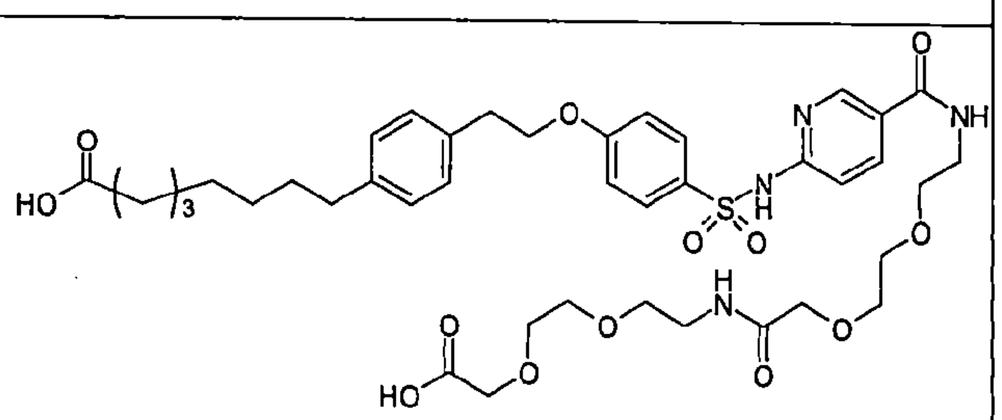
【0226】對應合成以下化合物：

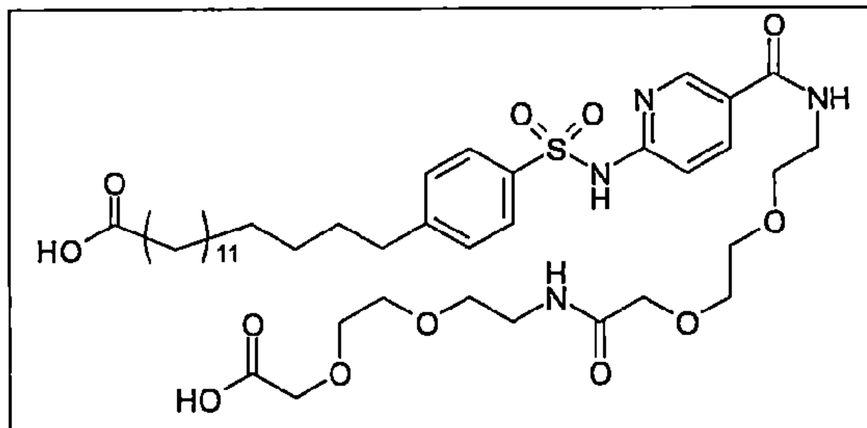
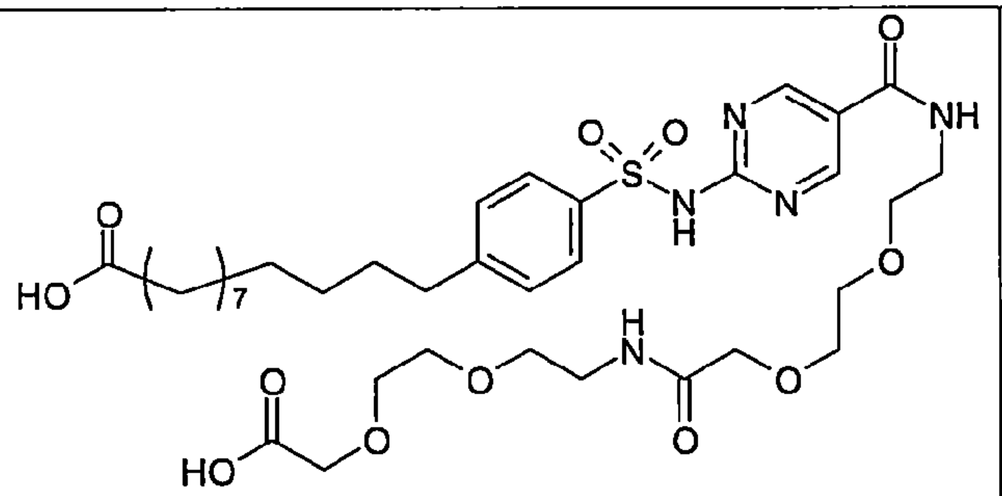
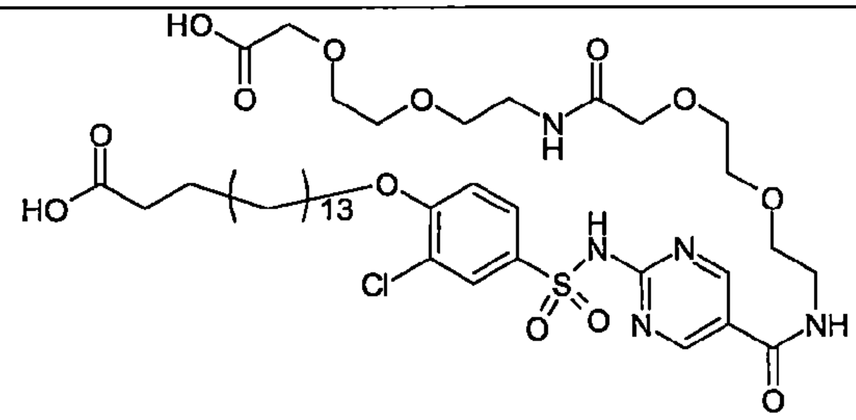
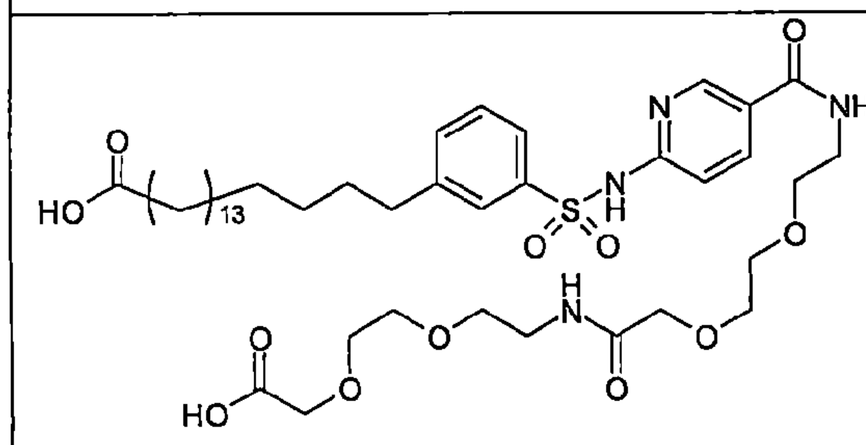
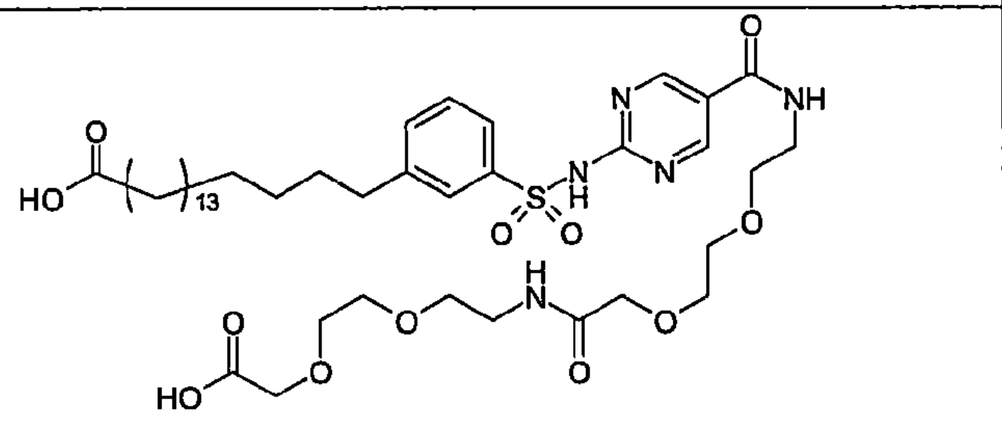
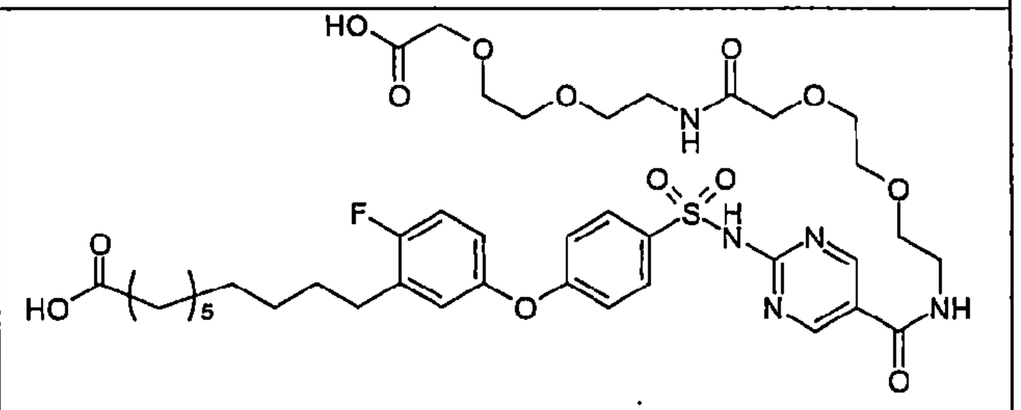
		
14-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯基]十四酸	16-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]-2-氟-苯基]十六酸	18-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯基]十八酸
		
12-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯基]乙基]苯氧基]十二酸	12-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]十二酸	16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸
		
14-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺	12-[4-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺	10-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺

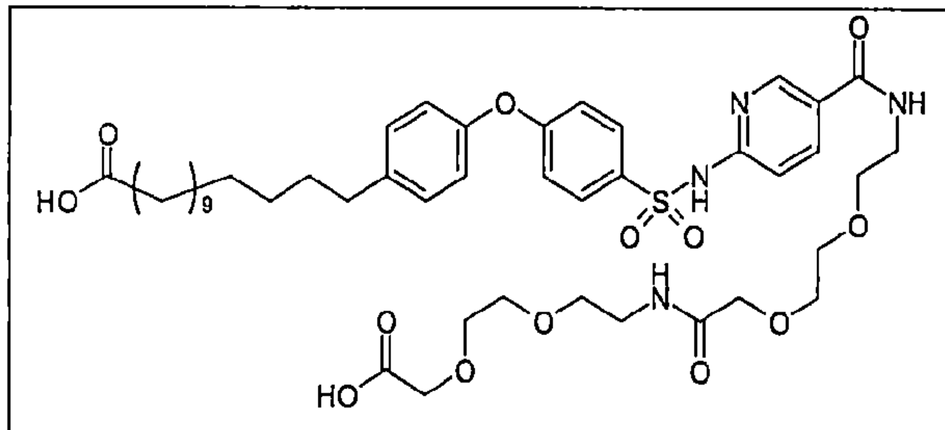
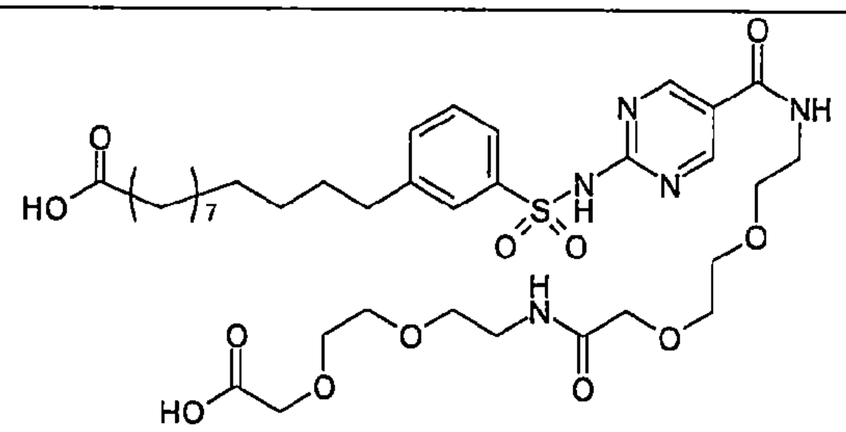
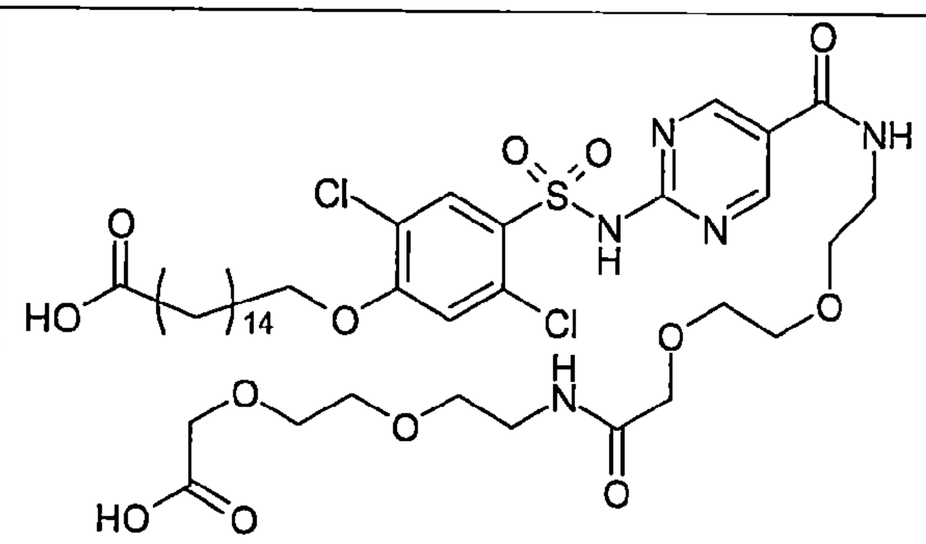
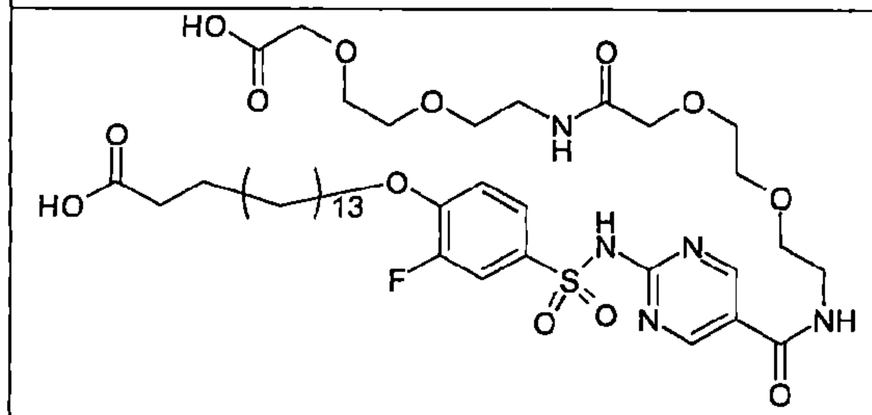
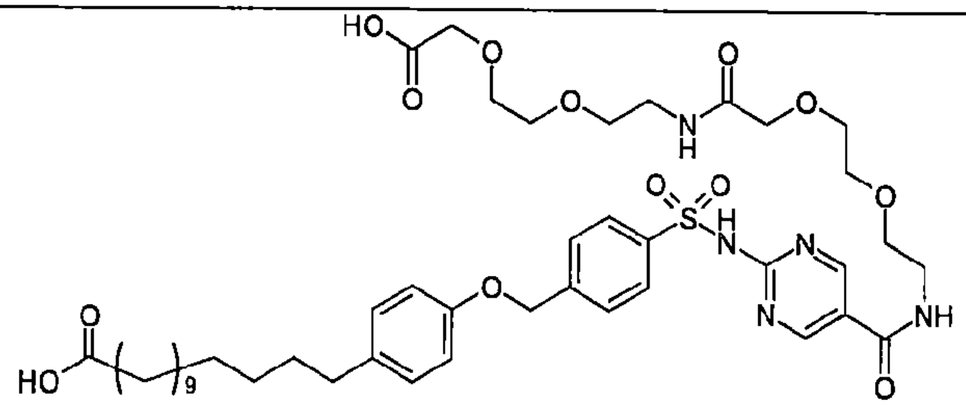
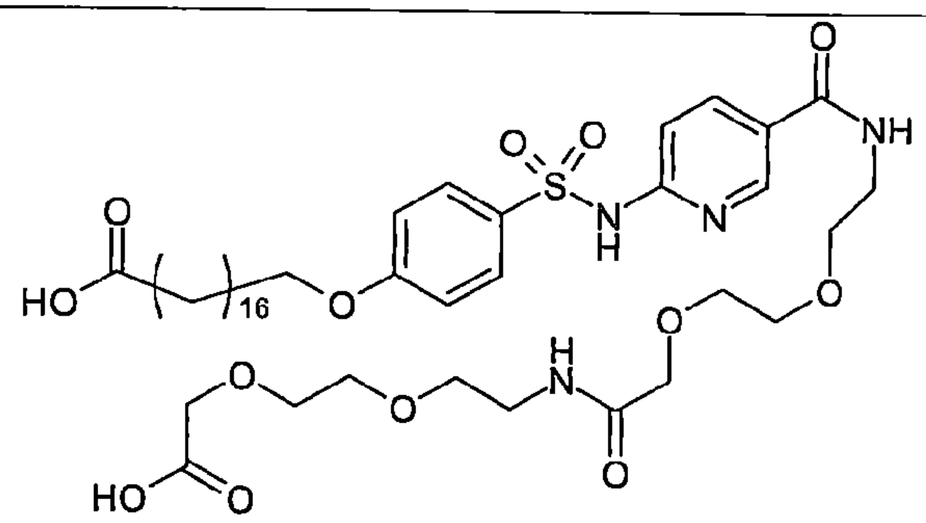
基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯基]十四酸	基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]苯基]十二酸	基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]癸酸
		
10-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]乙基]苯基]癸酸	10-[4-[[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯基]甲氧基]苯基]癸酸	12-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]-2-氟-苯基]十二酸
		
16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸	16-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]-2-氟-苯基]十六酸	18-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]十八酸
		

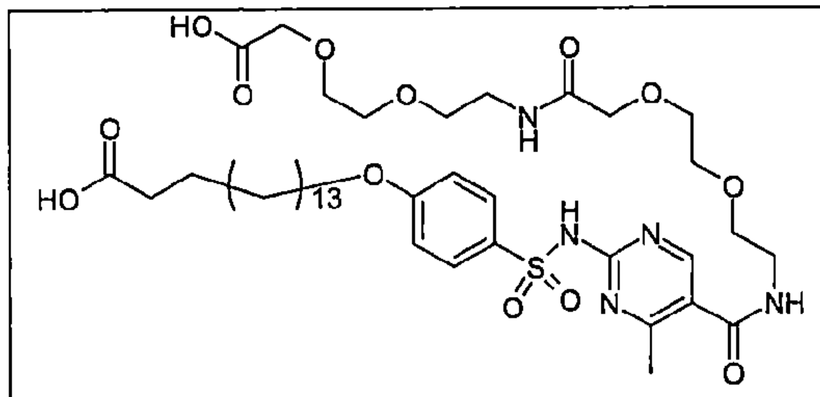
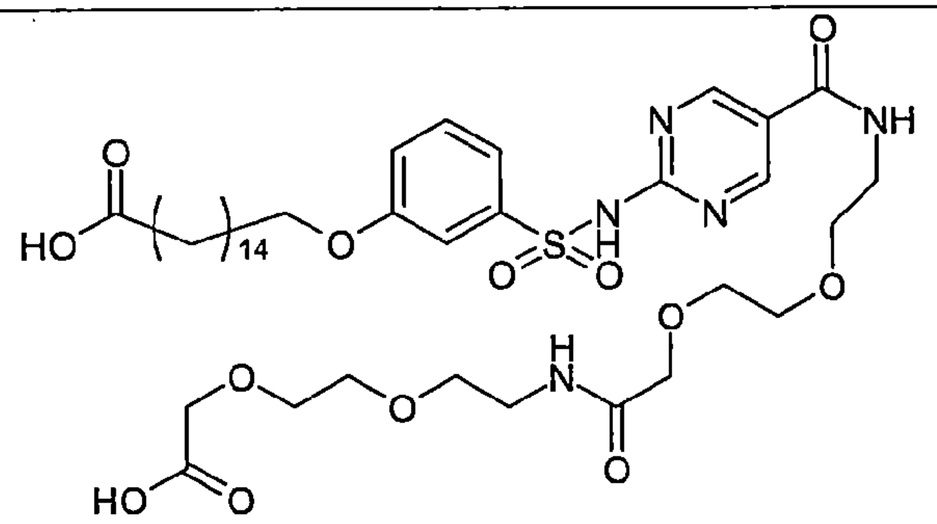
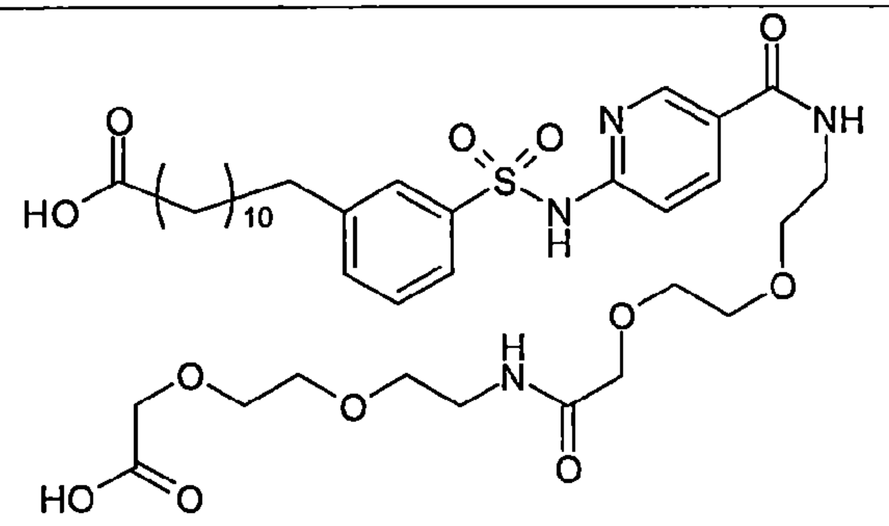
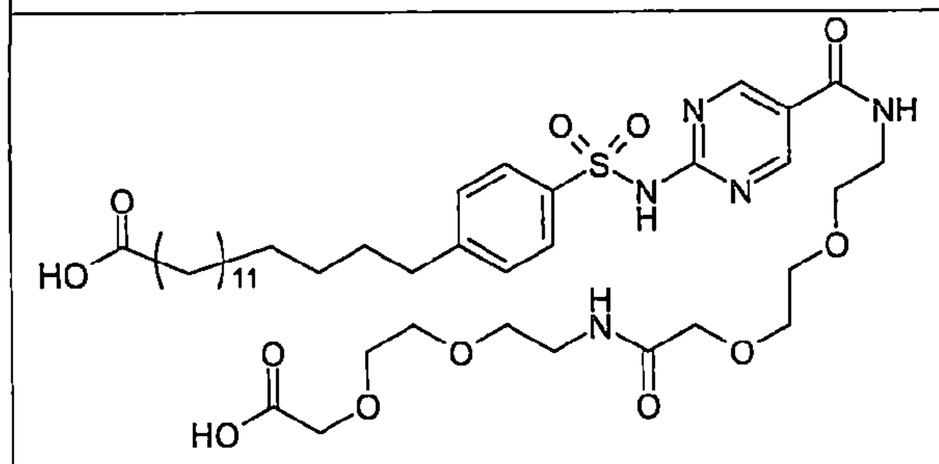
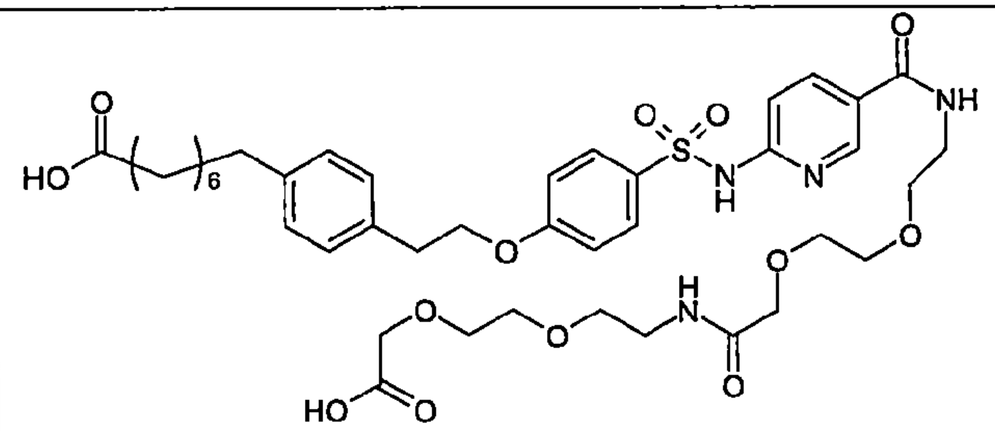
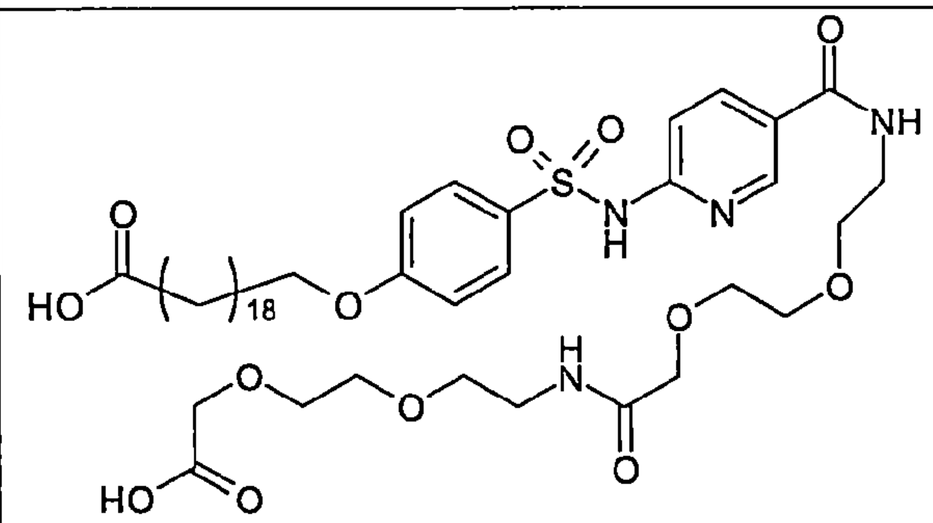
14-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]-2-氟-苯基]十四酸	14-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]十四酸	10-[4-[[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]甲氧基]苯基]癸酸
		
10-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]乙基]苯基]癸酸	12-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十二酸	8-[4-[[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]甲基]苯基]辛酸
		
14-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]十四酸	12-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]-2-氟-苯基]十二酸	14-[4-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]苯基]十四酸

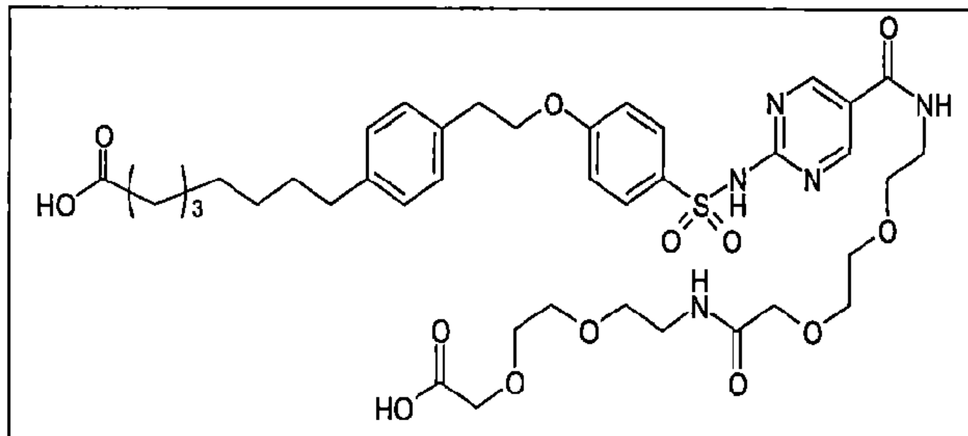
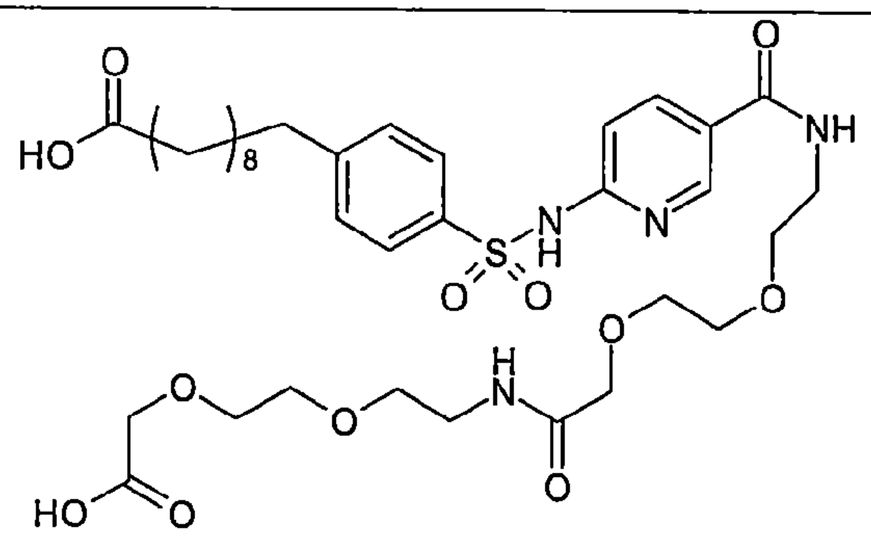
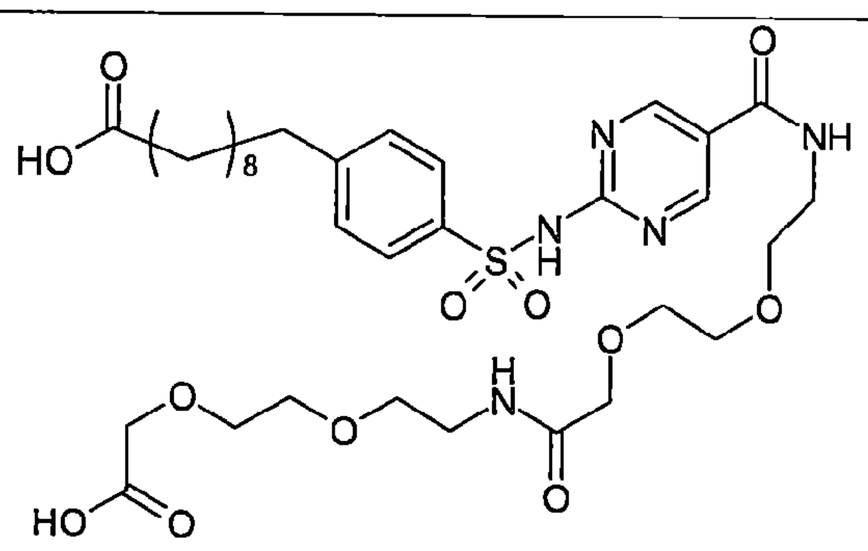
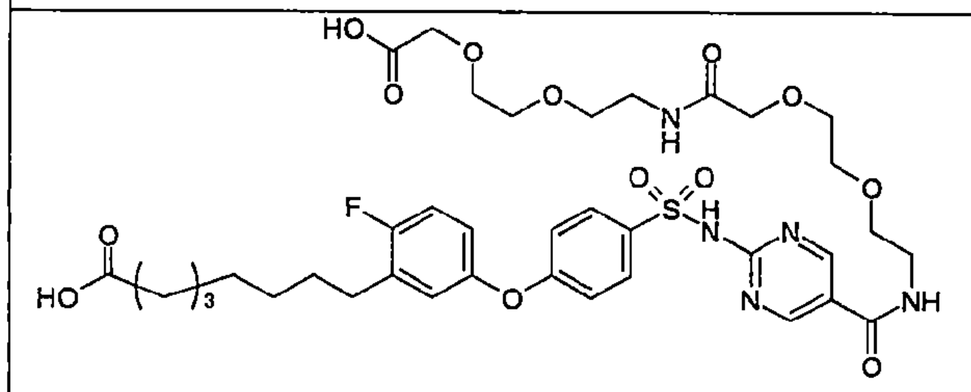
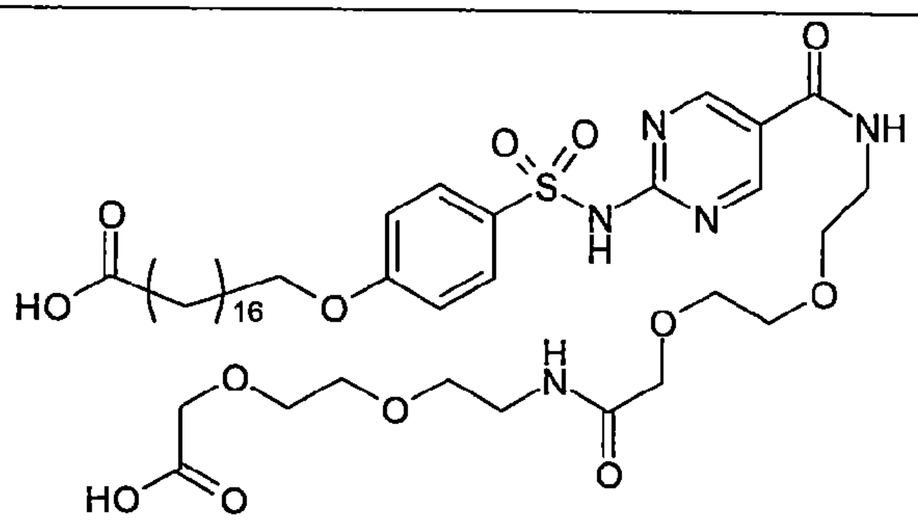
		
12-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-(2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]乙基]苯氧基]十二酸	14-[4-[4-[[5-[[3-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基]-3-側氧基丙基]胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]苯基]十四酸	16-[4-[[5-[[6-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基]-6-側氧基-己基]胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸
		
16-[4-[[5-[[6-[2-[2-[2-[2-(2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基]-6-側氧基-己基]胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸	16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-(2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]-2,3-二氯-苯氧基]十六酸	14-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]十四酸

		
14-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十四酸	14-[4-[[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯基]甲氧基]苯基]十四酸	16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-(2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]-2-氟-苯氧基]十六酸
		
16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-(2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]-2-氯-苯氧基]十六酸	16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸	8-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]乙基]苯基]辛酸

		
16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯基]十六酸	12-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]十二酸	16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-(2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]-2-氯-苯氧基]十六酸
		
18-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯基]十八酸	18-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]十八酸	10-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]-2-氟-苯基]癸酸

		
14-[4-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]苯基]十四酸	12-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]十二酸	16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-(2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]-2,5-二氯-苯氧基]十六酸
		
16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]-2-氟-苯氧基]十六酸	14-[4-[[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺基磺醯基]苯基]甲氧基]苯基]十四酸	18-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]十八酸

		
16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-4-甲基-嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸	16-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸	12-[3-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯基]十二酸
		
16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]十六酸	8-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]乙基]苯基]辛酸	20-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯氧基]二十酸

		
8-[4-[2-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]乙基]苯基]辛酸	10-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]-2-吡啶基]胺磺醯基]苯基]癸酸	10-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-(2-羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]癸酸
		
8-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]-2-氟-苯基]辛酸	18-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十八酸	

3. 胰島素及接合物合成

3.1 人類胰島素

【0227】 人類胰島素A鏈及B鏈的胺基酸序列為：

A鏈：GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (SEQ ID NO: 5)

B鏈：FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (SEQ ID NO:6)

【0228】 一個鏈內二硫橋接存在於Cys(A6)和Cys(A11)之間，兩個鏈間二硫橋接存在於Cys(A7)和Cys(B7)間以及Cys(A20)和Cys(B19)間。

3.2 胰島素類似物1

【0229】 胰島素類似物1是以人類胰島素為基礎，其在位置A14、B16、B25中帶有突變，且移除位置B30處的胺基酸：

Glu(A14)：在人類胰島素A鏈的位置14處的胺基酸(Y，酪胺酸，Tyr)被取代為麩胺酸(E，Glu)，

His(B16)：在人類胰島素B鏈的位置16處的胺基酸(Y，酪胺酸，Tyr)被取代為組胺酸(H，His)，

His(B25)：在人類胰島素B鏈的位置25處的胺基酸(F，苯丙胺酸，Phe)被取代為組胺酸(H，His)，

Des(B30)：在人類胰島素B鏈的位置30處的胺基酸缺失。

【0230】 關於A鏈和B鏈，胰島素類似物1的完整胺基酸序列為：

A鏈：GIVEQCCTSICSLEQLENYCN (SEQ ID NO: 7)

B鏈：FVNQHLCGSHLVEALHLVCGERGFHYTPK- (SEQ ID NO: 8)

【0231】 該一個鏈內二硫橋接以及該兩個鏈間二硫橋街與人類胰島素一致。

3.3 帶有人類胰島素的接合物/合成[16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸]Lys(B29)-胰島素

從依據3.1的人類胰島素，以及從實例2.9的2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸來製備接合物：

合成16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)氧基-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸酯：

【0232】 向296 mg 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸於9 ml DMF中的溶液，添加92.7 µl三乙胺、106 mg TSTU和微量DMAP。將該溶液攪拌歷時1小時。加入100 ml二氯甲烷，且所得溶液用50 ml鹽水洗滌3次。分離有機層，用硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮。將粗產物溶解於11 ml二氯甲烷和5.5 ml三氟乙酸中，並在5℃下儲存過夜。

【0233】 將溶液濃縮。接著，將粗產物溶解於30 ml二氯甲烷中三次並蒸發。將固體材料懸浮於5 ml甲基第三丁醚，傾析醚。在真空中乾燥殘餘物且無須進一步純化即可使用。

【0234】 將480 mg胰島素溶液懸浮在25 ml水中，然後加入0.45 ml三乙胺。對澄清溶液，先加入25 ml MeCN，然後加入0.9 ml (45.89 mM在DMF中)的16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)氧基-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸酯。將該溶液在室溫下攪拌歷時3小時。在氯化鈉磷酸鹽緩衝液中用waters UPLC H-classs於214 nm下分析反應。Waters BEH300 10 cm。胰島素滯留時間：3.85分鐘。胰島素接合物滯留時間6.46分鐘。該產物藉由HPLC純化，使用ÄKTA avant 25. Kinetex 5 µm C18 100 A 250 × 21.2 mm。

管柱體積(CV) 88 ml。

管柱體積(CV) 88 ml。

溶劑A：0.5%乙酸於水中

溶劑B：0.5乙酸於水/MeCN 2：8中

梯度：95% A 5% B至40% A 60%B，於14 CV中

【0235】 在氯化鈉磷酸鹽緩衝液中用Waters UPLC H-classs於214 nm下分析反應。Waters BEH300 10 cm。胰島素接合物滯留時間：6.419分鐘。將溶液凍乾並提供所需產物。93 mg 34%產率。質譜，6629.6 g/mol。

3.4 帶有胰島素類似物1的接合物

【0236】使用實例2.9的黏合劑分子，製備依據3.2之胰島素類似物1的接合物：

黏合劑5：16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸；第三丁酯

黏合劑8：14-[5-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]-2-氟-苯基]十四酸；第三丁酯：2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[5-[[4-[3-(14-第三丁氧基-14-側氧基-十四基)-4-氟-苯氧基]苯基]磺醯基胺基]嘧啶-2-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

黏合劑50：16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]-2-氯-苯氧基]十六酸；第三丁酯：2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)-3-氯-苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

黏合劑54：16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯基]十六酸；和第三丁酯：2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸

3.4.1 合成Glu(A14)His(B16)His(B25)[16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(羧甲基氧基)乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸]Lys(B29)Des(B30)-胰島素

【0237】 在離胺酸B29的ε-胺基基團和2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[[4-(16-第三丁氧基-16-側氧基-十六烷氧基)苯基]磺醯基胺基]嘧啶-5-羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酸呈其第三丁酯形式之黏合劑的經活化乙酸殘基之間如下形成一個醯胺鍵：將400 mg胰島素類似物1(依據實例3.2的Glu(A14)His(B16)His(B25)Des(B30)-胰島素)的溶液懸浮在20 ml水中，然後加入0.4 ml三乙胺。向該澄清溶液加入20ml DMF，然後加入5 ml (17.04 mM在DMF中)16-[4-[[5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)氧基-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基]-2-側氧基-乙氧基]乙氧基]乙基胺基甲醯基]嘧啶-2-基]胺磺醯基]苯氧基]十六酸酯。將該溶液在室溫下攪拌歷時2小時。在氯化鈉磷酸鹽緩衝液中用Waters UPLC H-class在214nm下分析反應。

Waters BEH300 10 cm。

胰島素滯留時間：2.643分鐘

胰島素接合物滯留時間6.224分鐘。

藉由HPLC使用ÄKTA avant 25純化產物。

Kinetex 5 μm C18 100 A 250×21.2 mm。管柱體積(CV) 88 ml。

溶劑A：0.5%乙酸於水中

溶劑B：0.5%乙酸於水/MeCN 4：6中

梯度：80% A 20% B至20% A 80% B，於10 CV中

【0238】 凍乾產物後，將粉末溶解於2 ml三氟乙酸中。一小時後，溶液用稀碳酸氫鈉中和。將產物藉由HPLC純化，使用ÄKTA avant 25. Kinetex 5 μm C18 100 A 250×21.2 mm。管柱體積(CV) 88 ml。

溶劑A：0.5%乙酸於水中

溶劑B：0.5%乙酸於水/MeCN 4：6中

梯度：70% A 30% B至30% A 70% B，於8 CV中

【0239】在氯化鈉磷酸鹽緩衝液中用waters UPLC H-classs於214 nm下分析反應。

Waters BEH300 10 cm。

胰島素接合物滯留時間：5.121分鐘。

將溶液凍乾並提供所需產物。

63 mg 14%產率。

質譜：6453.9 g/mol。

【0240】對應製備黏合劑8、50及54與胰島素類似物1的接合物。

4. 分析數據

4.1 液相層析質譜(LCMS)分析

質譜法	方法說明	質譜類型
A	Waters SQD 單四極，質量 00-1400 的掃描時間為 0.13s	UPLC esi
B	Waters SQD 單四極，質量 100-1400 的掃描時間為 0.5s	UPLC esi

液相層析法	方法說明
A	Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1.7um 2.1x50mm MV Kit；H2O+0.05% TFA:MeCN+0.035% TFA 98:2(0min)至 98:2(0.2min)至 2:98(3.8min)至 2:98(4.3min)至 98:2(4.5min), 1 ml/min 55℃
B	Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1.7um 2.1x50mm；H2O+0.05% TFA:MeCN+0.035% TFA 95:5(0min)至 5:95(2min)至 5:95(2.6min)至 95:5(2.7min)至 95:5(3min), 0.9 ml/min 55℃
C	Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1.7um 2.1x50mm；H2O+0.05% TFA:MeCN+0.035% TFA 98:2(0min)至 98:2(0.2min)至 2:98(3.8min)至 2:98(4.3min)至 98:2(4.5min), 1 ml/min 55℃

4.2段落中的表1顯示經分離黏合劑的LCMS分析結果。

4.2 分析白蛋白結合

儀器： 配備Waters Acquity光電二極體陣列檢測器的Waters Alliance 2795/Waters PDA 2996或Waters H-Class UPLC

軟體： Waters Empower 3

管柱： CHIRALPAK® HSA 50 x 4 mm；5μm粒徑

Chiraltech訂購編號：HSA: 34712

溶析液A： pH=7.4的磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)

Gibco PBS pH7.4 (10x)磷酸鹽緩衝食鹽水500 ml；訂購編號：70011-036 (500 ml)

溶析液B： 異丙醇

Fisher訂購編號：A461-1 (1L)

梯度

時間[分鐘]	%A	%B
0	98	2
2	98	2
17	60	40
22	60	40
22.2	98	2
30	98	2
31	95	5

管柱溫度：25℃

流速： 1.0 ml/min

偵測： λ = 220 nm

注射體積：20 μL

樣本濃度：
- 關於胰島素樣本，1 mg/ml胰島素溶液於PBS中
- 5μL的10 mM DMSO儲備溶液(DMSO蒸發後再溶於200 μL異丙醇/水1：1 v/v中)，用於經分離的黏合劑樣本(250 μM，在800Da MolWeight下為0.2mg/ml)

t0標記　　硝酸鈉($NaNO_3$)於水中的溶液，0.05 mg/ml是由1 mg/ml儲備水溶液(Fluka訂購編號：74246-100ML)稀釋而來

回報值　　樣本淨滯留時間：RetTime樣本-RetTime t0標記

【0241】針對以下來進行親和力層析：i)在配備有Waters光電二極體陣列檢測器2996的Waters Alliance Separation Module 2695或配備有Waters Acquity光電二極體陣列檢測器的Waters H-Class UPLC上，依據實例3.3和3.4的胰島素接合物；以及ii)在配備有Waters光電二極體陣列檢測器2996的Waters Alliance Separation Module2795或配備有Waters Acquity光電二極體陣列檢測器的Waters H-Class UPLC上，依據實例2.11的經分離黏合劑。

【0242】所有測量均使用Waters Empower 3作為數據處理軟體。

【0243】具有固定型人類血清白蛋白的管柱(50 x 4mm；5μm粒徑)是購自於Chiralpak並用於分離。

【0244】磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)是購自Gibco並用作為溶析液A，異丙醇是購自Fisher並用作溶析液B。

【0245】下面顯示流速為1.0 ml/min的施用梯度：

時間[分]	%溶析液 A	%溶析液 B
0	98	2
2	98	2
17	60	40
22	60	40
22.2	98	2
30	98	2
31	95	5

【0246】在LC運行期間，帶有固定型血清白蛋白的管柱保持於25℃下，在220 nm下進行UV偵測而注射體積為20 μL。

【0247】依據以下來報導樣本的淨滯留時間

淨滯留時間=RetTime樣本-RetTime t0標記

【0248】表1顯示經分離黏合劑的白蛋白結合結果，連同4.1段落的LCMS數據一起。

【0249】表1中使用的縮寫定義如下：

NRT： 帶有固定型人類血清白蛋白的管柱上的淨滯留時間

LCMS： 液相層析質譜

MSM： 質譜法

OIM： 觀察到的離子質量

OIT： 觀察到的離子類型

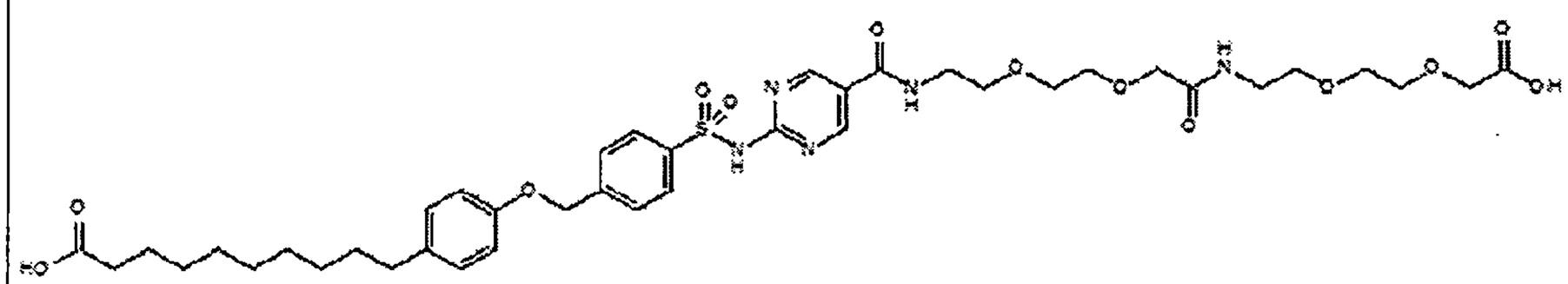
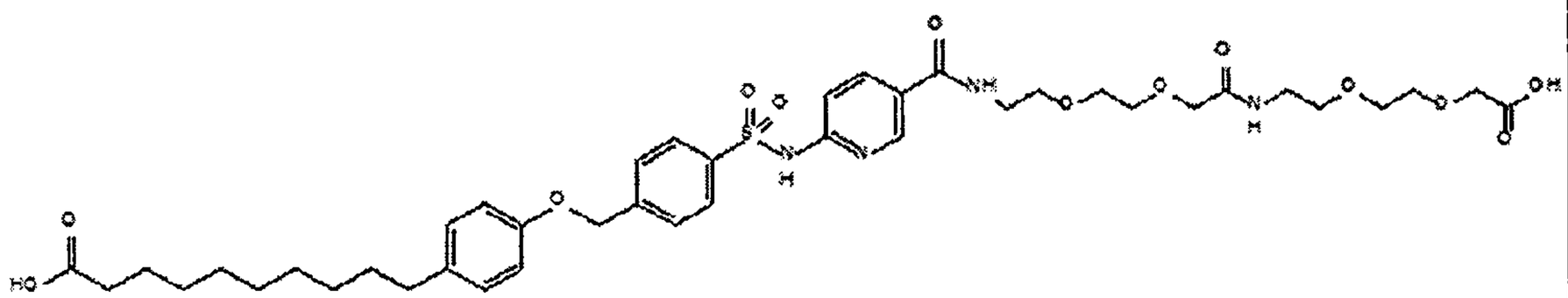
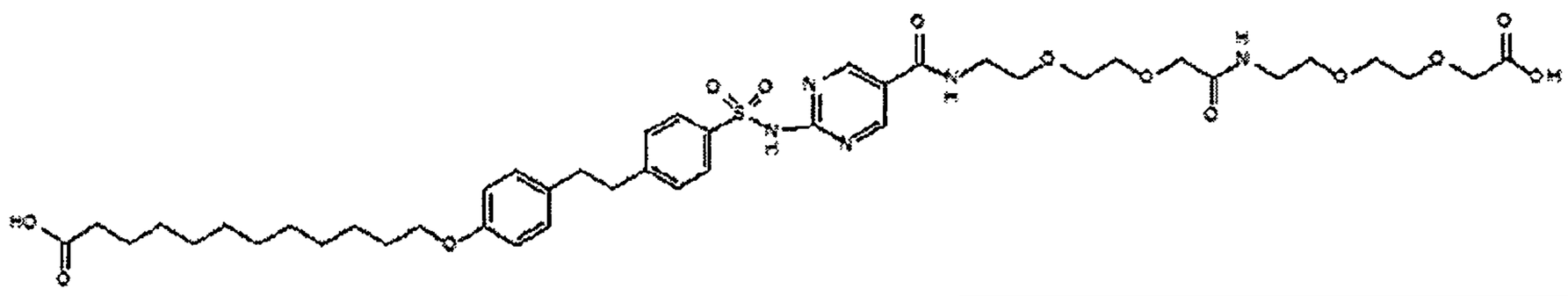
IM： 離子化方法

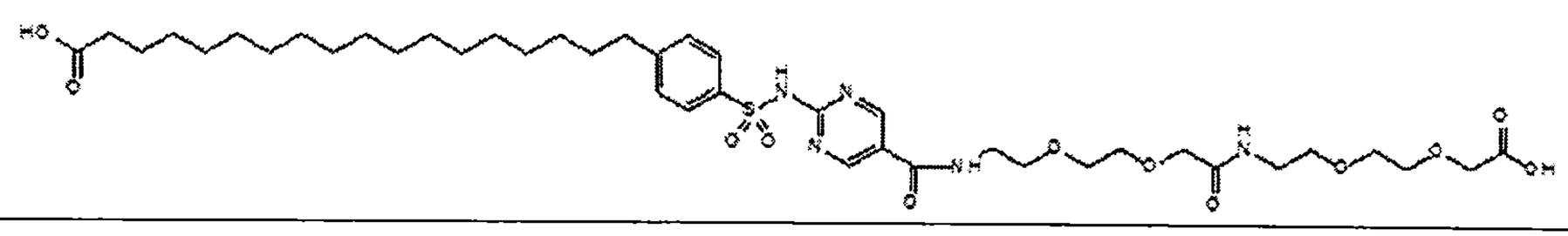
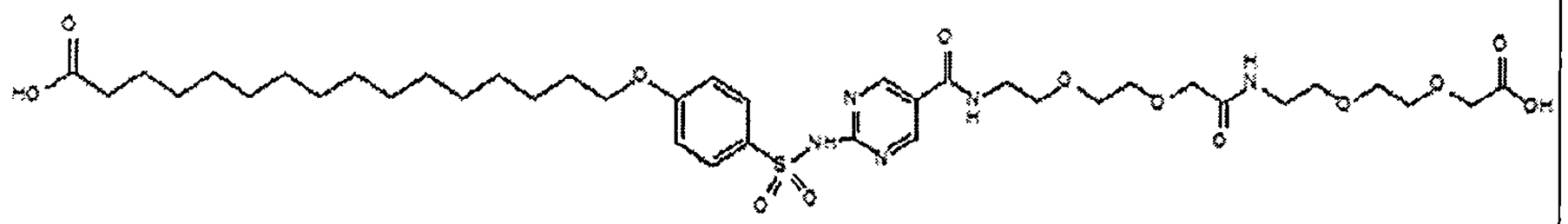
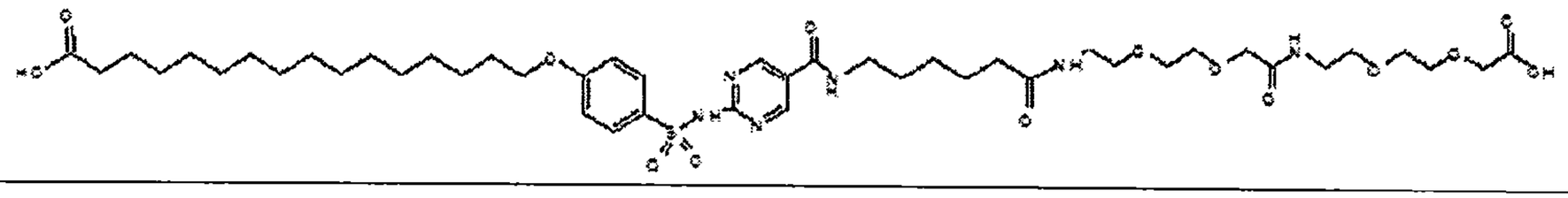
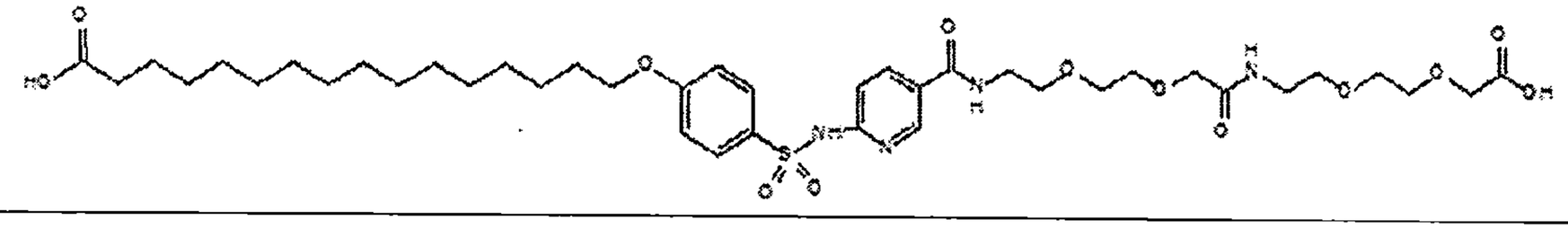
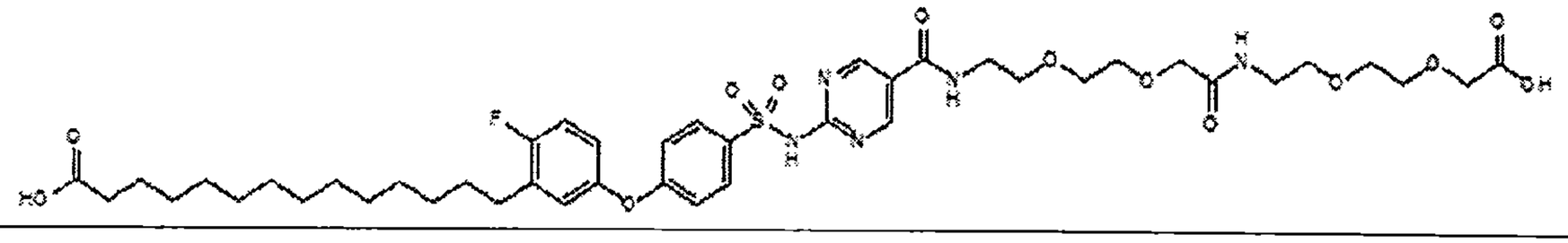
LCRT： 液相層析滯留時間

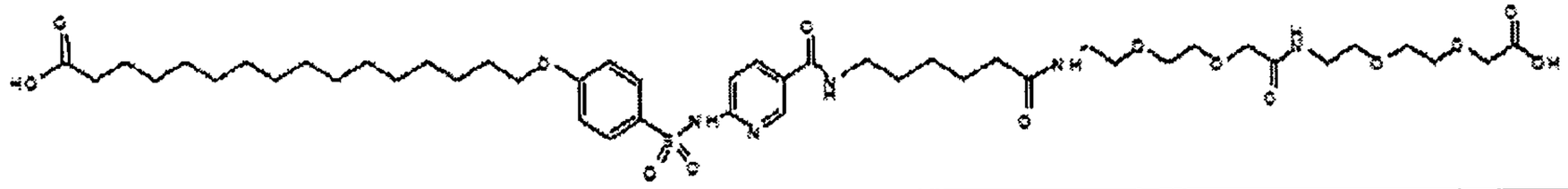
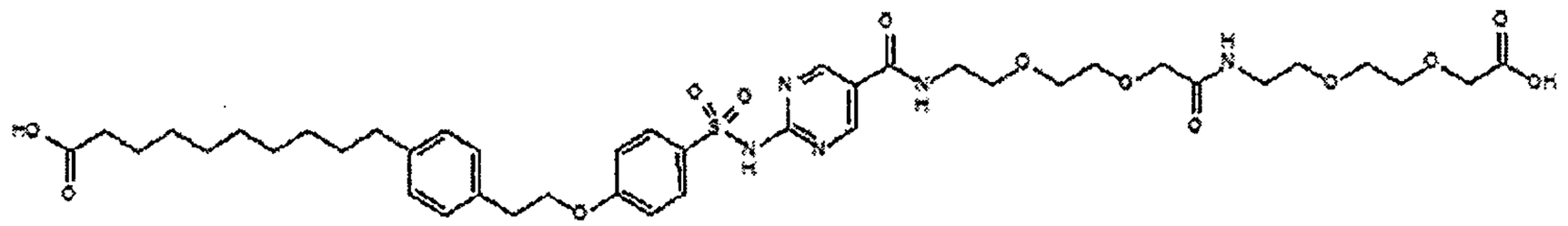
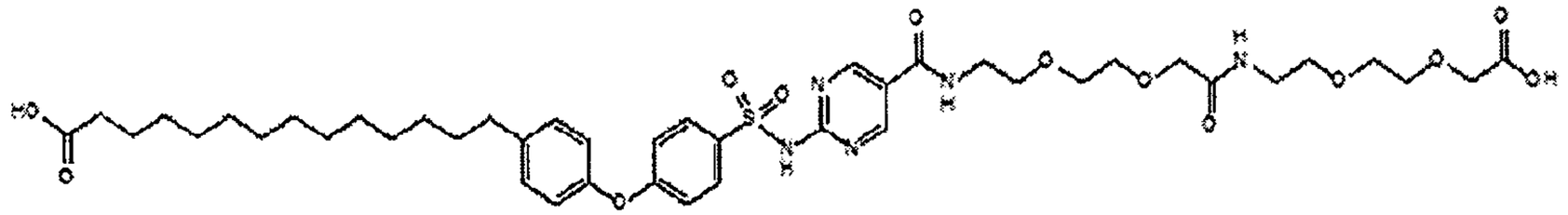
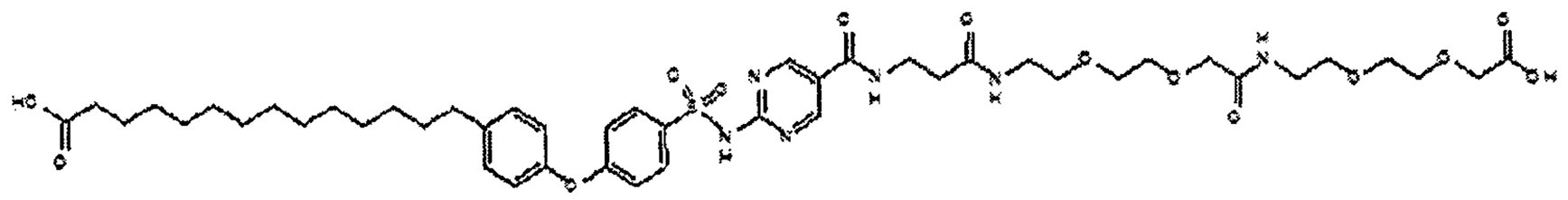
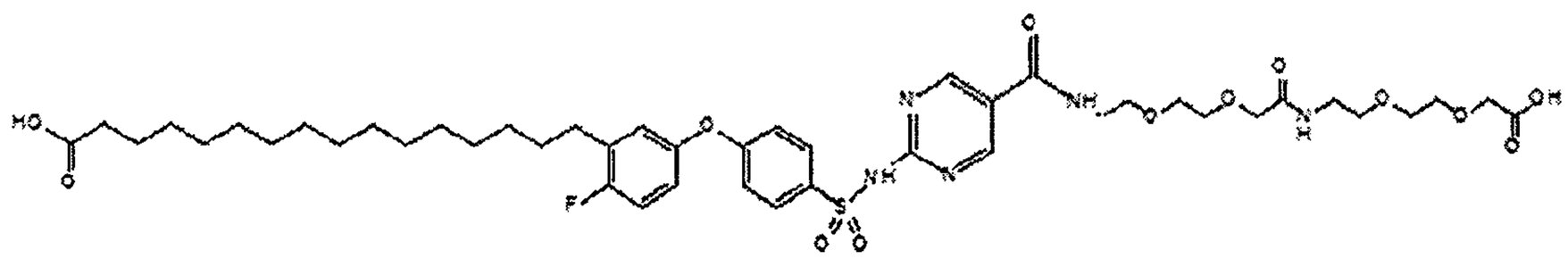
LCM： 液相層析法

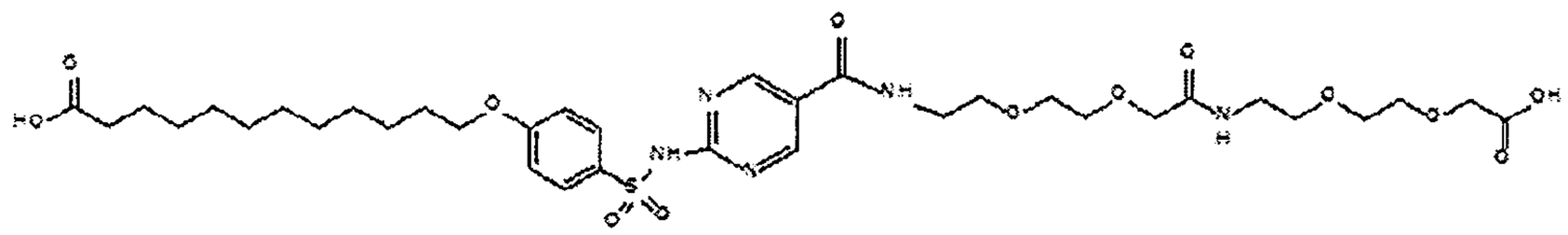
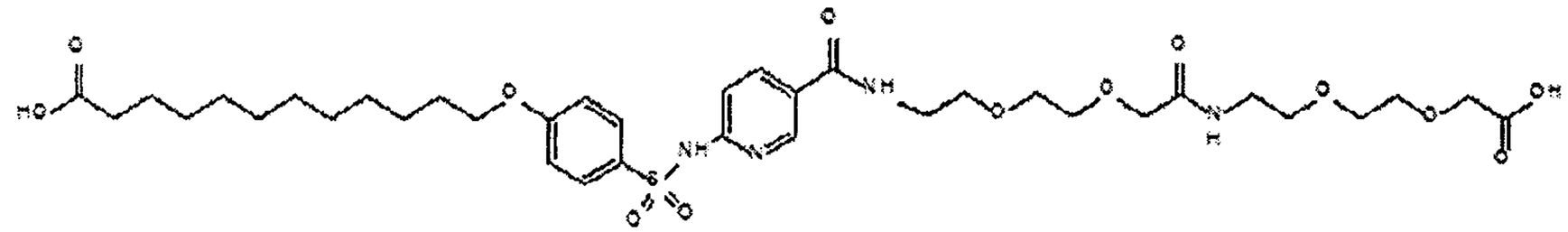
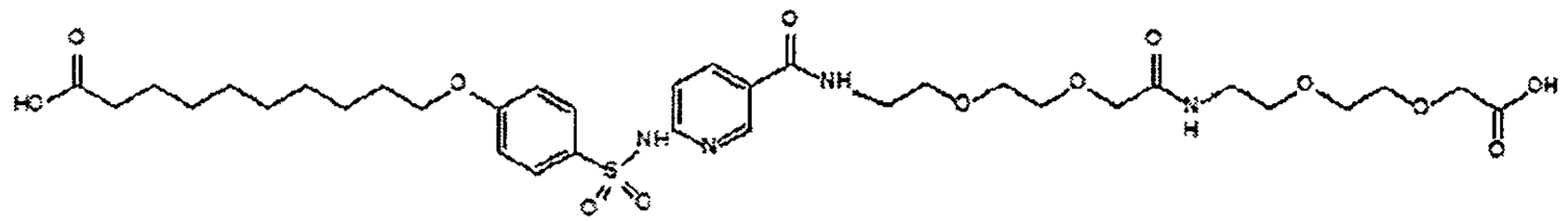
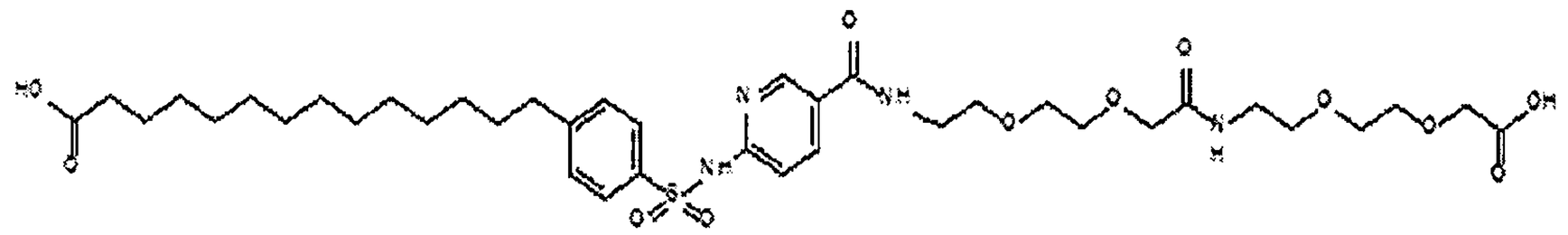
表1

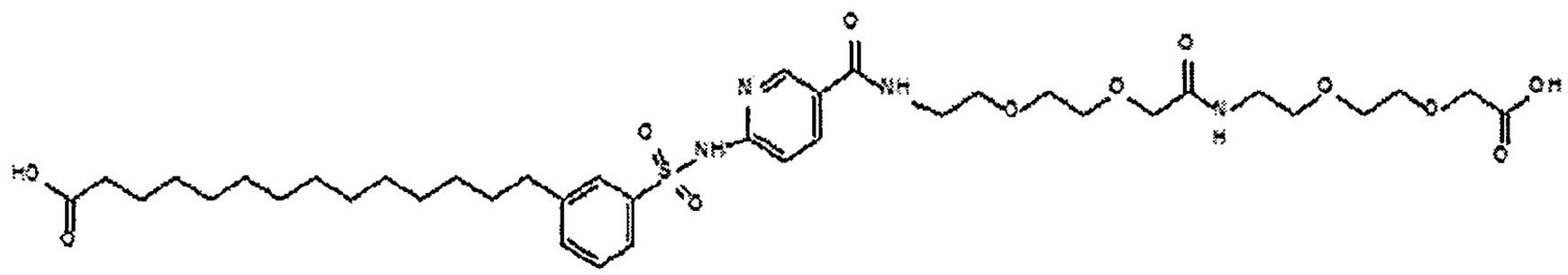
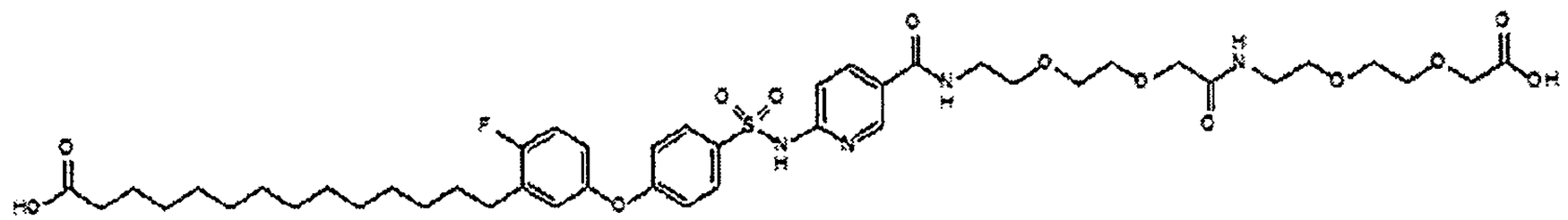
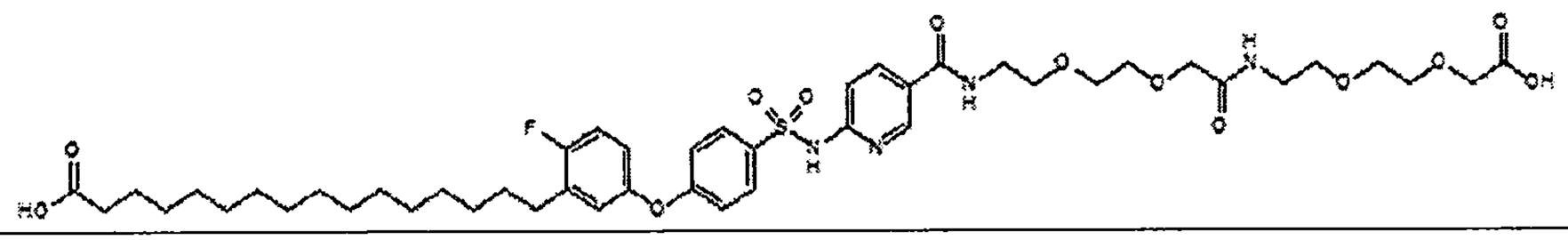
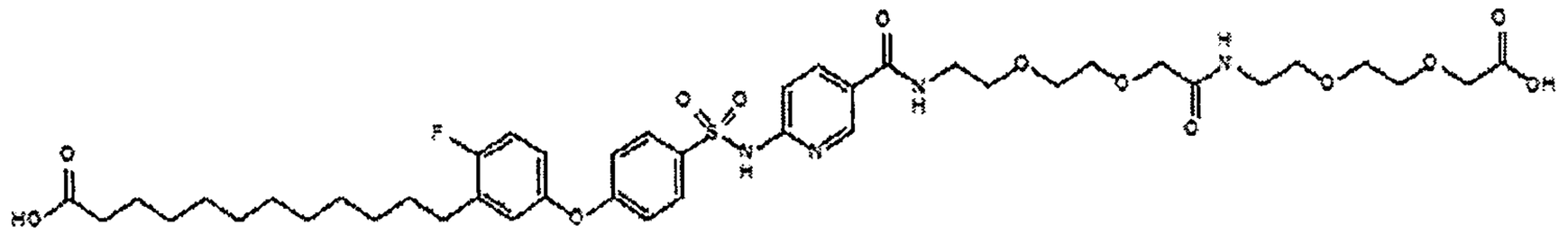
來自帶有固定型血清白蛋白之管柱的結果以及LCMS數據

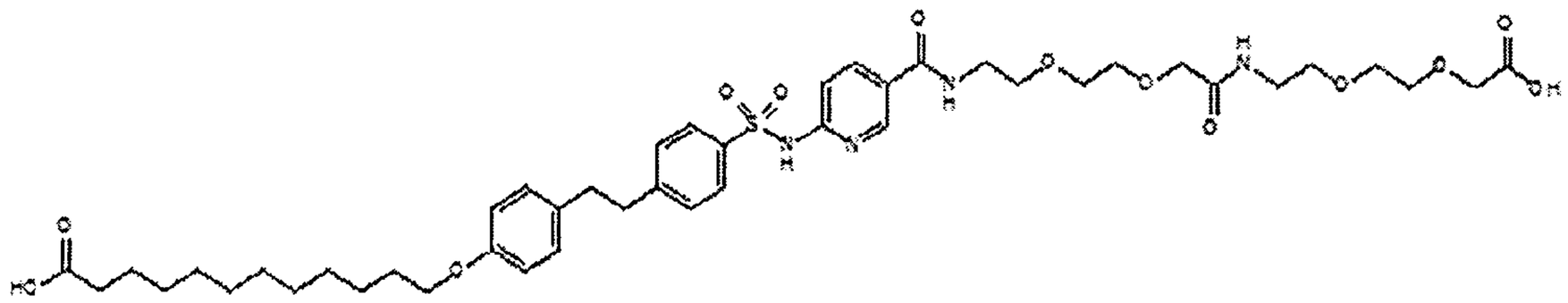
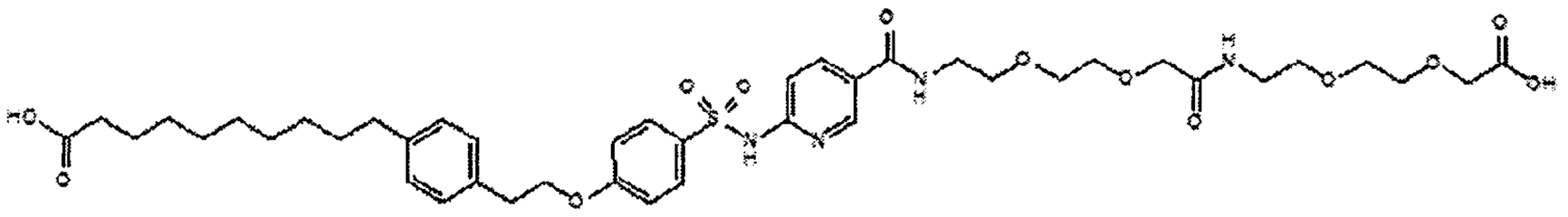
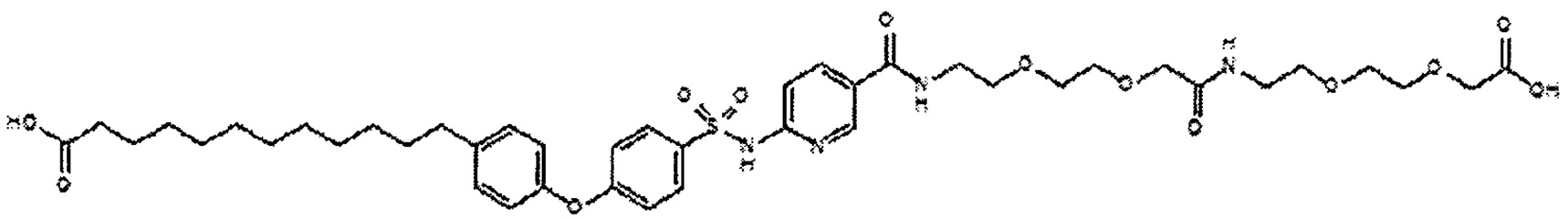
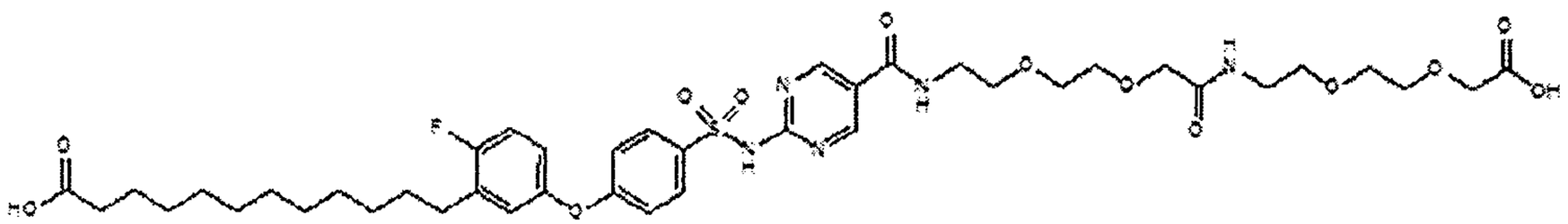
編號	結構	NRT [min]	LCMS					
			MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
1		16.76	b	846.37	[M+H]+	ES+	1.78	B
2		17.88	b	845.37	[M+H]+	ES+	2.28	C
3		17.51	b	888.35	[M+H]+	ES+	2.52	C

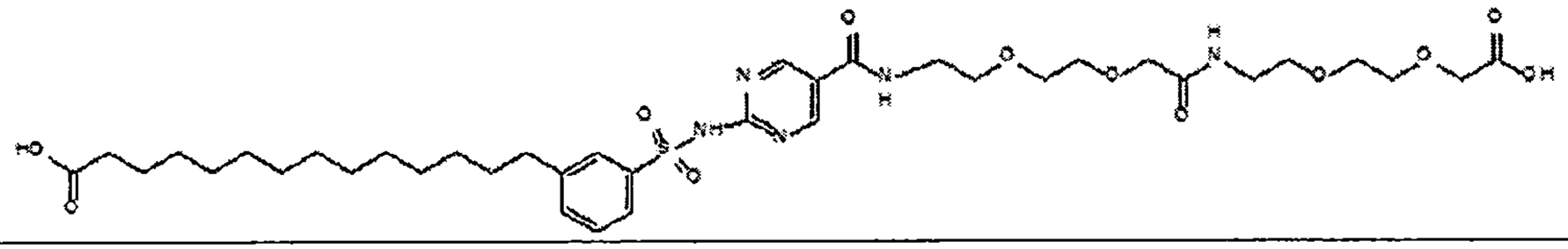
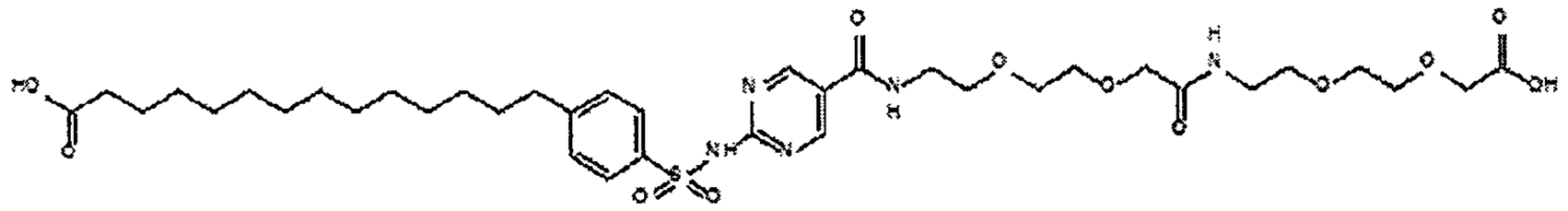
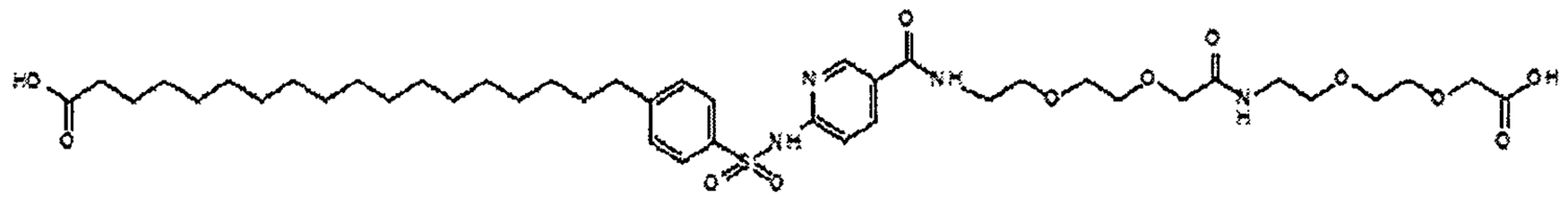
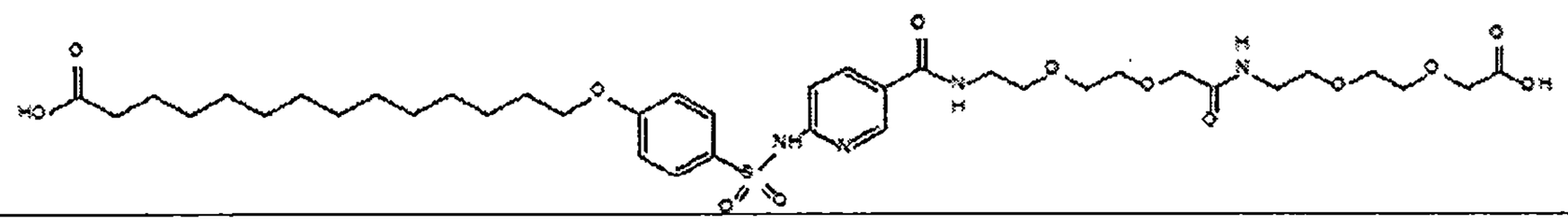
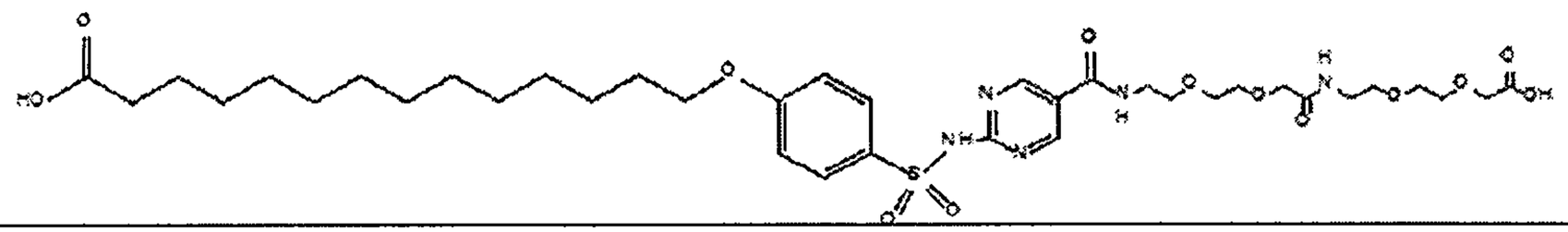
編號	結構	NRT [min]	LCMS					
			MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
4		15.75	b	852.7	[M+H]+	ES+	2.88	A
5		14.32	b	840.35	[M+H]+	ES+	2.59	C
6		14.31	b	953.46	[M+H]+	ES+	2.58	C
7		14.65	b	839.4	[M+H]+	ES+	2.58	C
8		15.29	a	906.52	[M+H]+	ES+	2.77	C

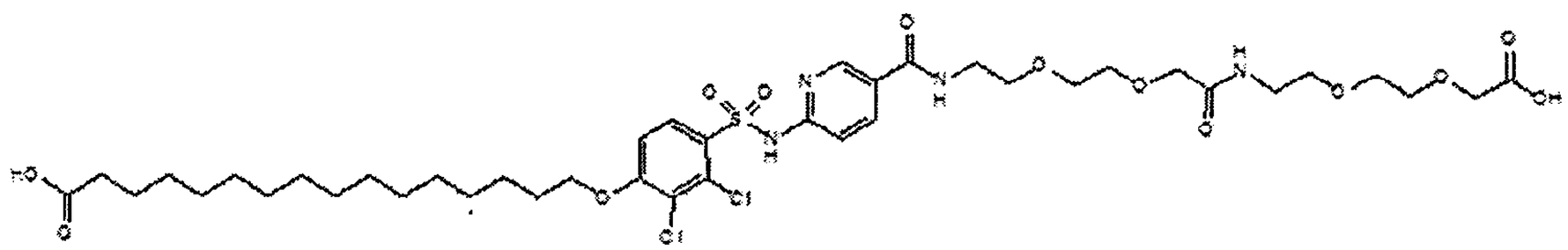
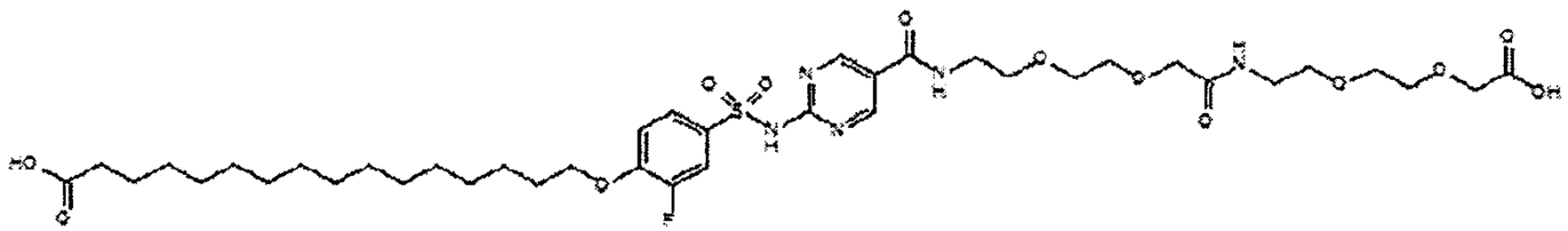
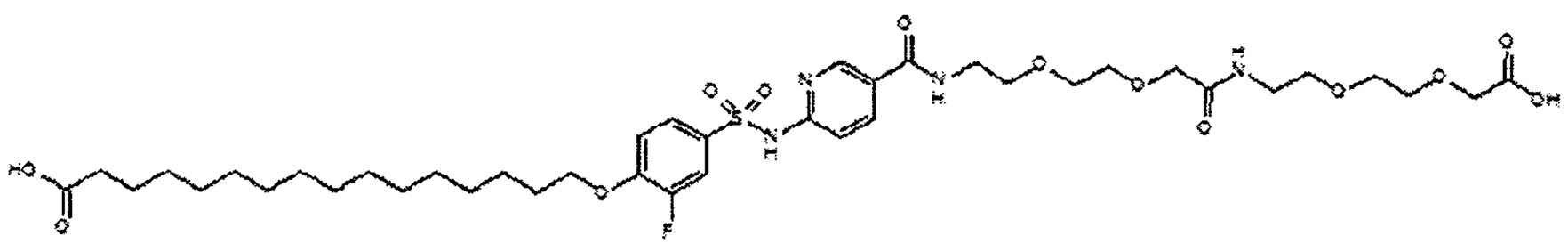
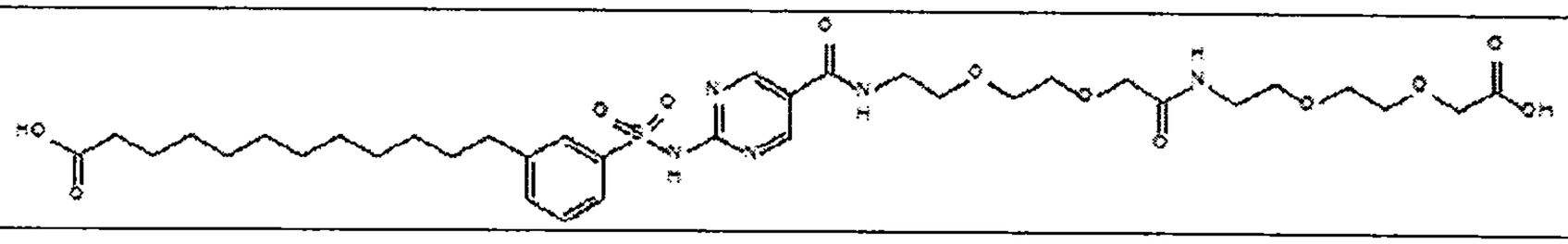
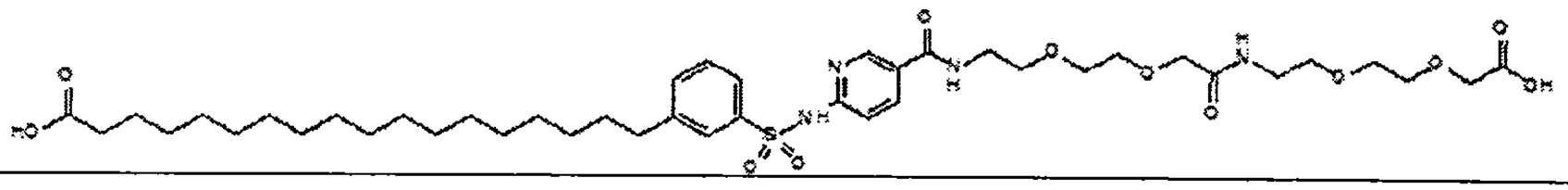
編號	結構	NRT [min]	LCMS					
			MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
9		14.01	b	952.4	[M+H]+	ES+	2.57	C
10		15.65	b	860.32	[M+H]+	ES+	2.38	C
11		14.52	b	888.7	[M+H]+	ES+	2.78	A
12		14.95	b	957.7	[M-H]-	ES-	2.73	A
13		15.29	b	934.78	[M+H]+	ES+	2.99	A

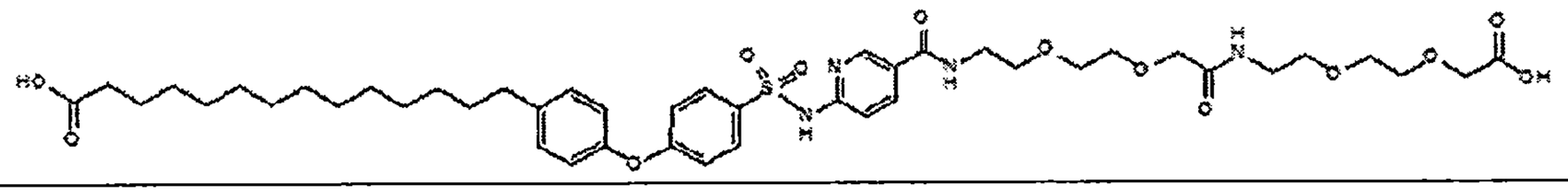
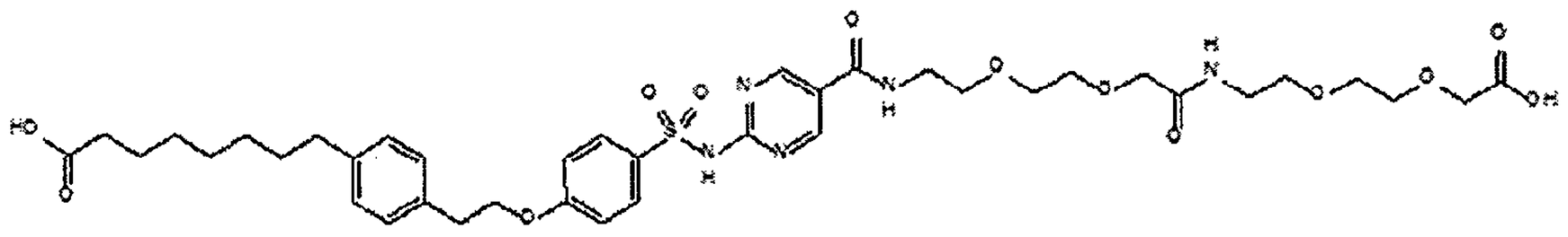
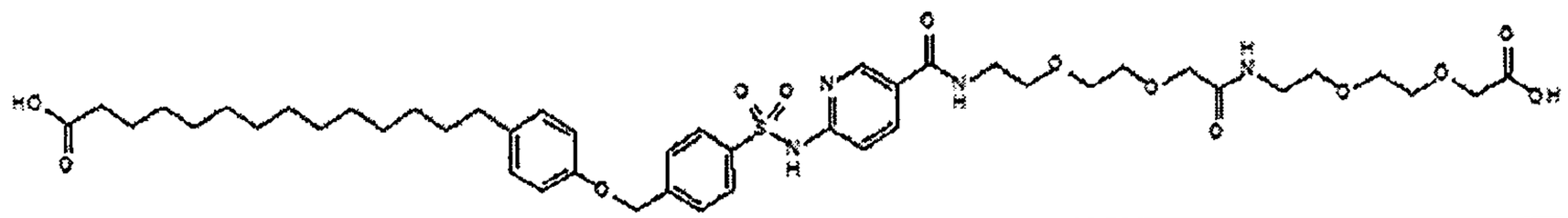
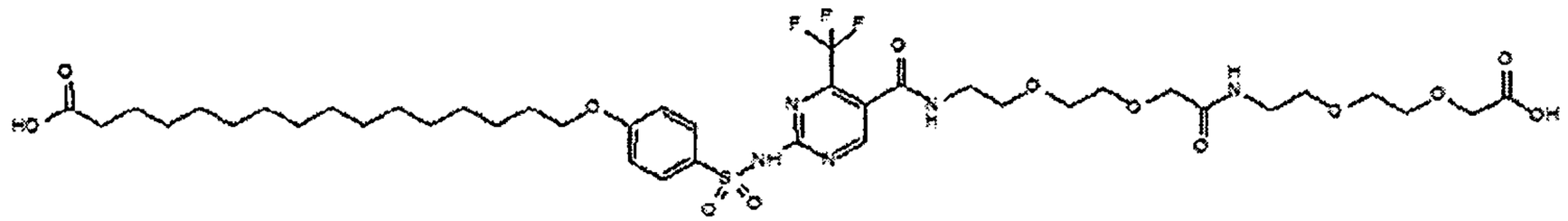
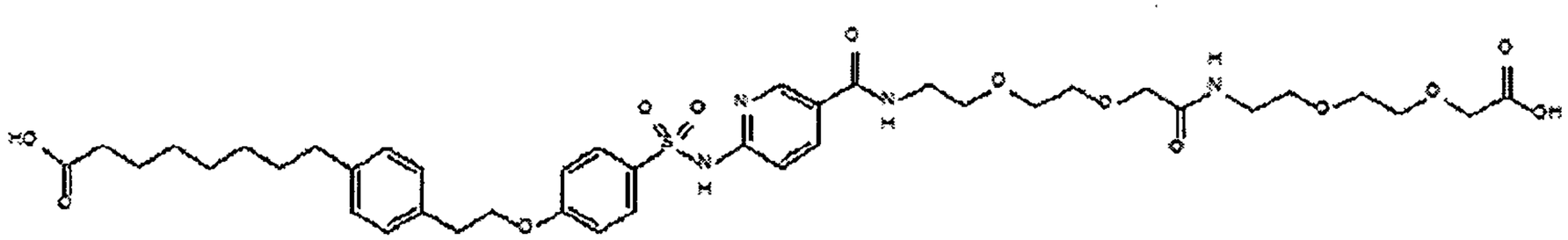
			LCMS					
編號	結構	NRT [min]	MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
16		11.88	a	784.28	[M+H]+	ES+	2.14	C
18		12.37	a	783.34	[M+H]+	ES+	2.13	C
19		10.82	a	755.28	[M+H]+	ES+	1.87	C
20		14.8	a	795.37	[M+H]+	ES+	2.4	C

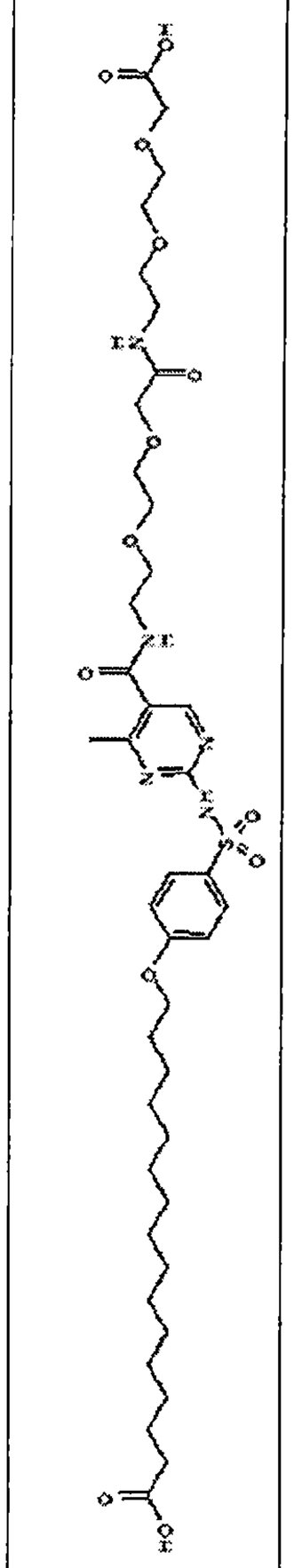
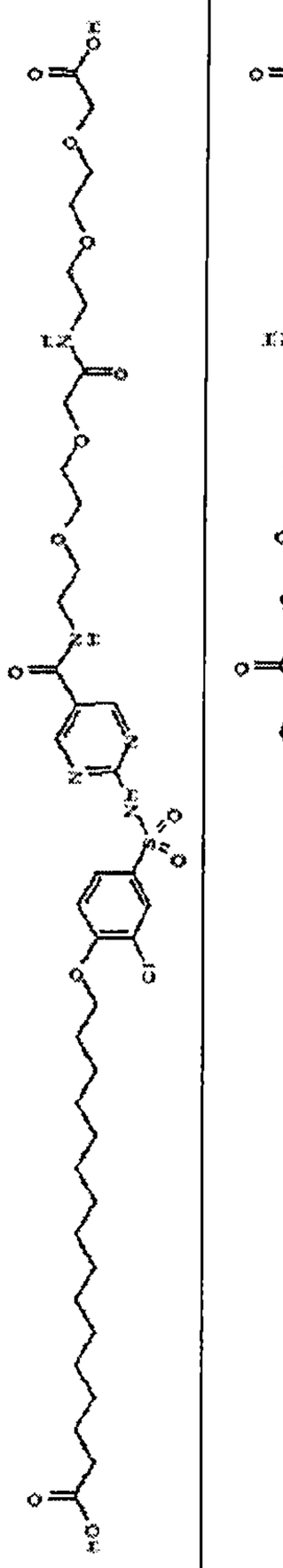
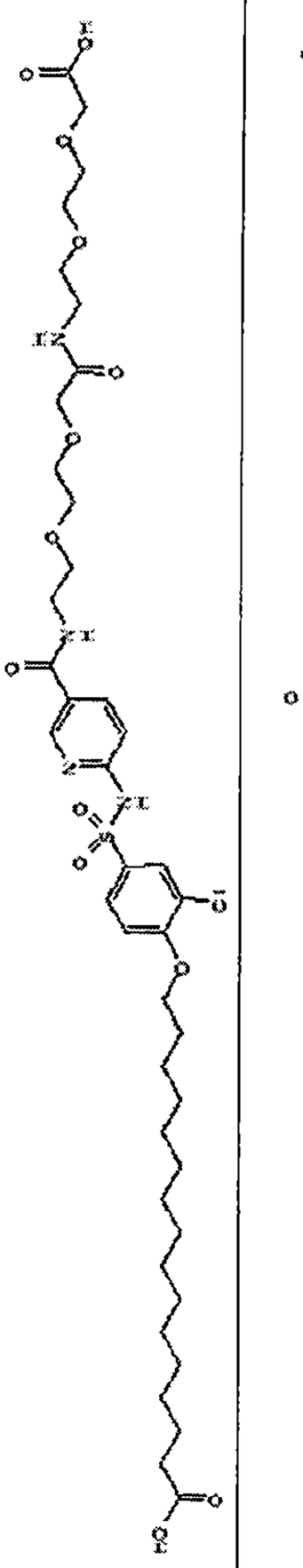
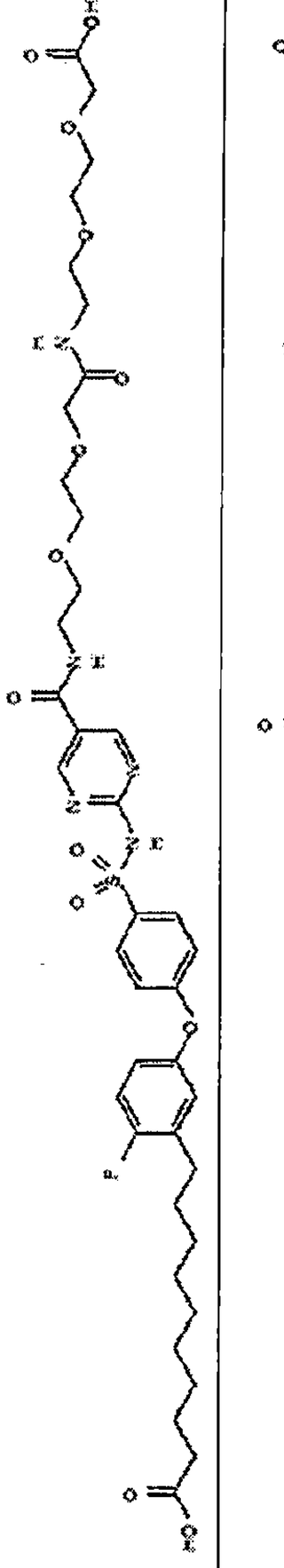
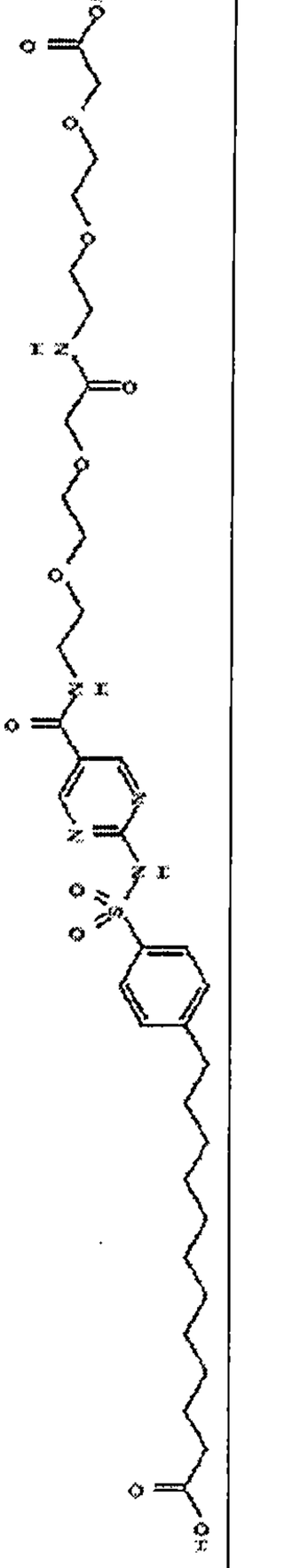
			LCMS					
編號	結構	NRT [min]	MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
21		16.26	a	795.37	[M+H]+	ES+	2.38	C
22		15.55	a	905.47	[M+H]+	ES+	2.77	C
23		15.61	a	933.54	[M+H]+	ES+	2.99	C
24		15.76	a	877.44	[M+H]+	ES+	2.55	C

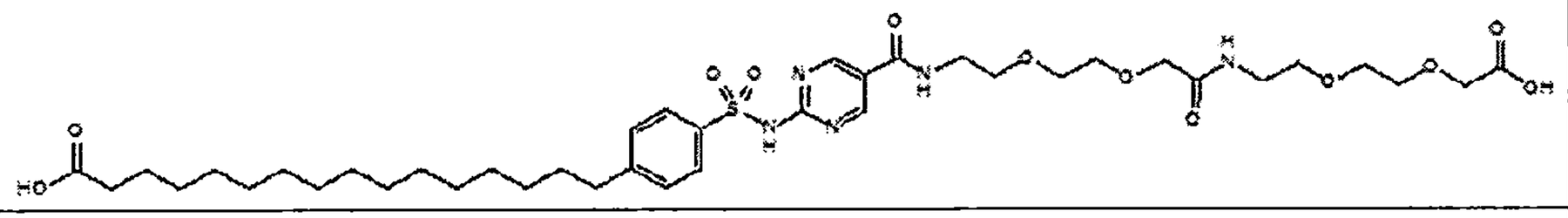
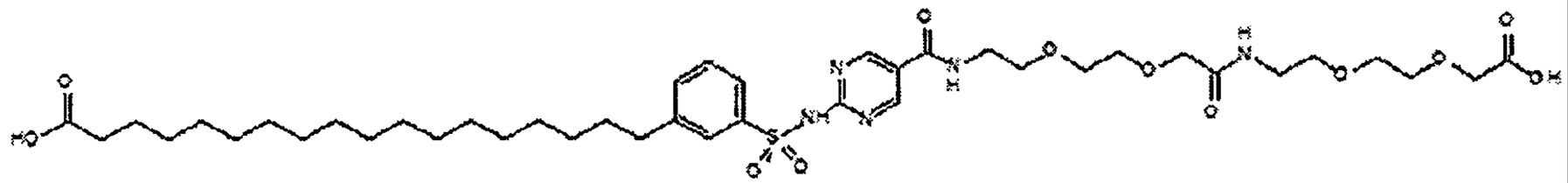
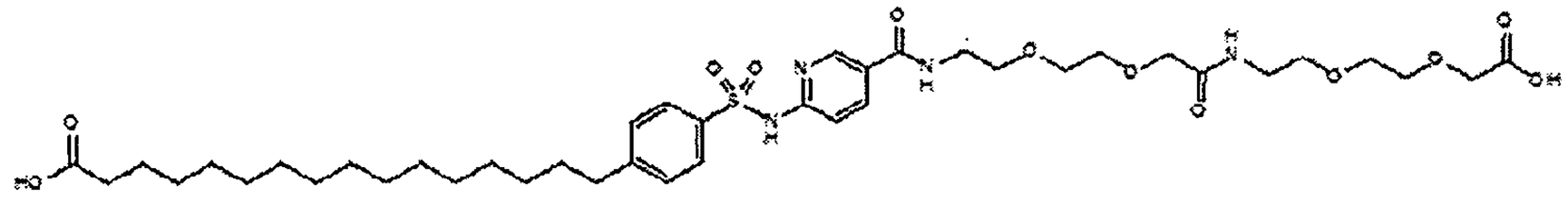
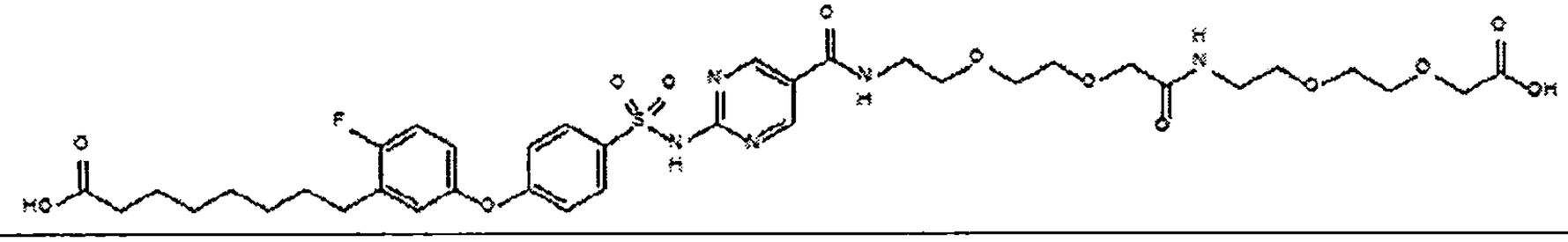
編號	結構	NRT [min]	LCMS					
			MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
25		17.48	a	887.49	[M+H]+	ES+	2.54	C
26		14.98	a	859.44	[M+H]+	ES+	2.41	C
27		15.01	a	859.45	[M+H]+	ES+	2.55	C
28		15.39	a	878.4	[M+H]+	ES+	2.57	C

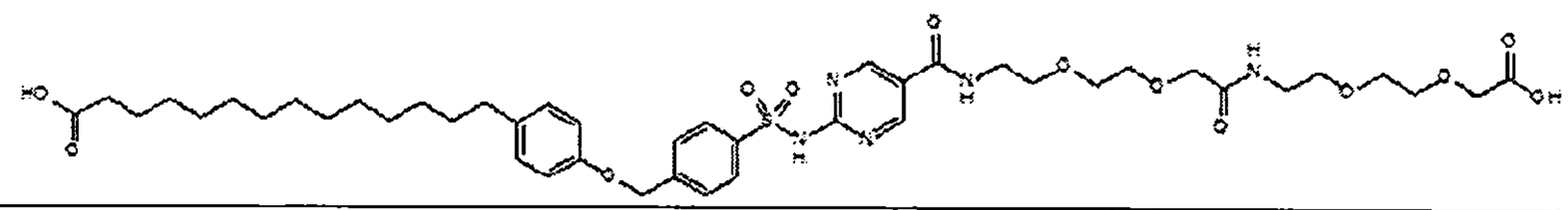
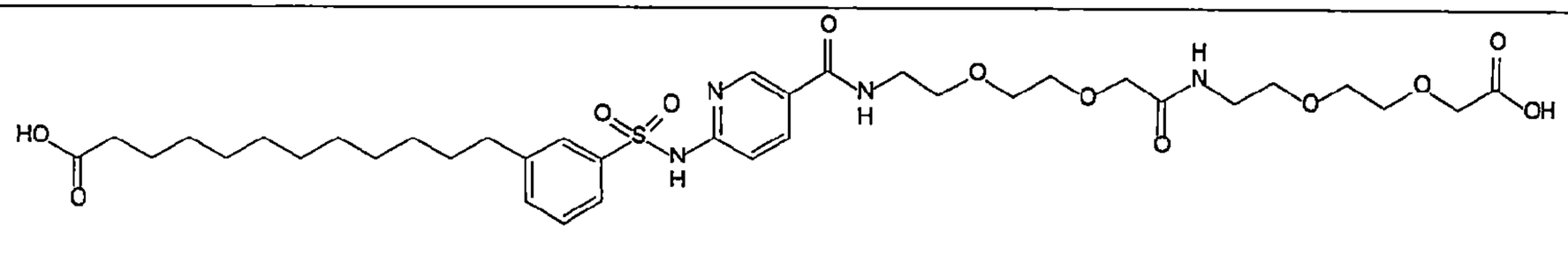
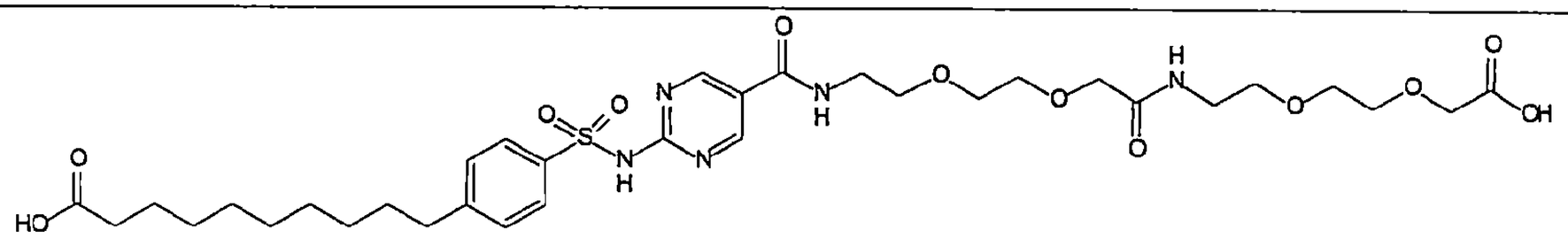
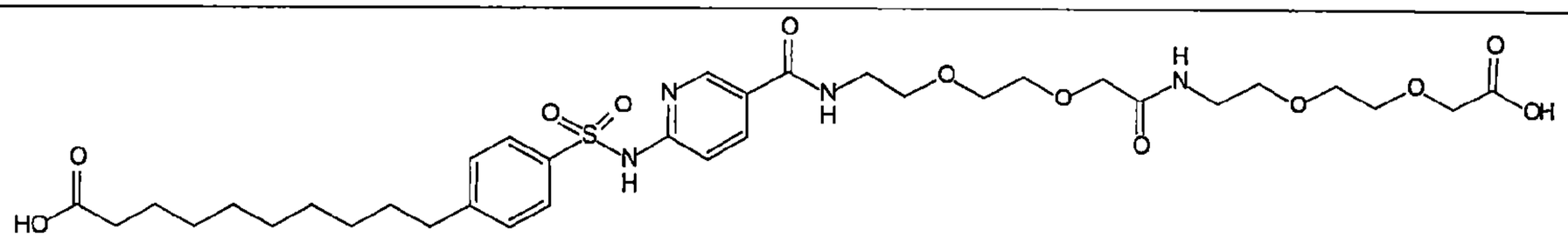
			LCMS					
編號	結構	NRT [min]	MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
29		15.66	a	796.4	[M+H]+	ES+	2.39	C
30		14.36	a	796.44	[M+H]+	ES+	2.41	C
31		15.77	a	851.51	[M+H]+	ES+	2.88	C
32		13.9	a	811.29	[M+H]+	ES+	2.36	C
33		13.57	a	812.23	[M+H]+	ES+	2.37	C

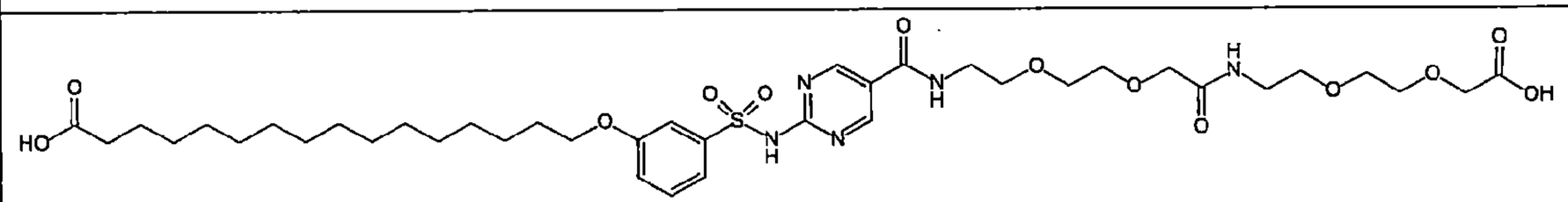
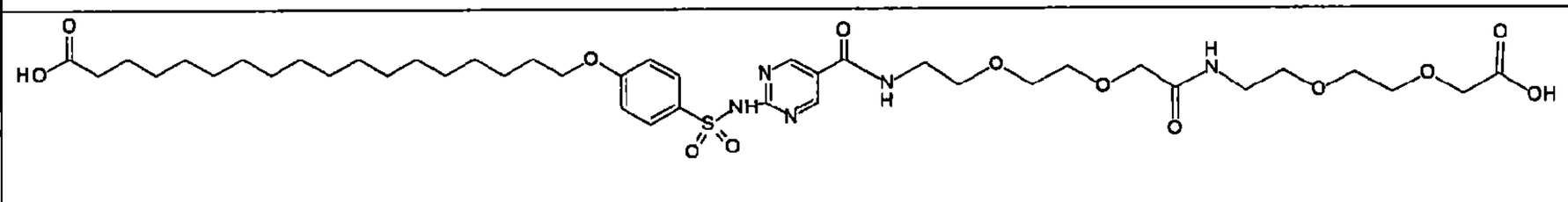
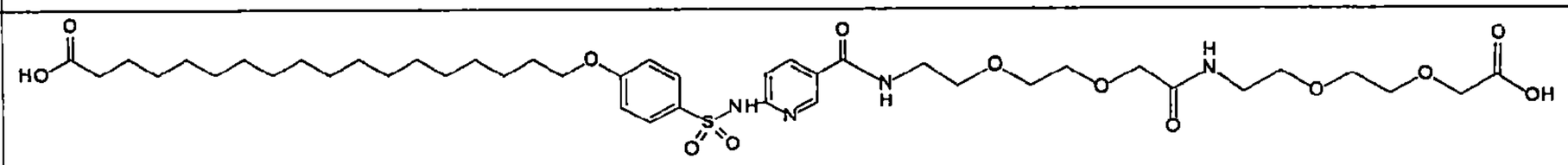
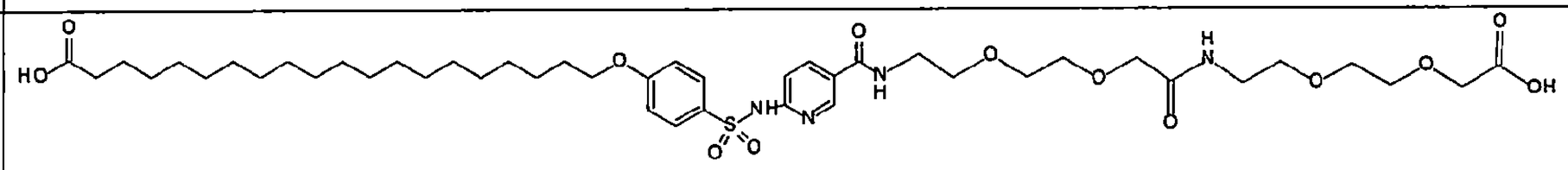
編號	結構	NRT [min]	LCMS					
			MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
36		13.89	a	907.59	[M+H]+	ES+	2.74	C
38		13.53	a	858.6	[M+H]+	ES+	2.62	C
39		13.68	a	857.62	[M+H]+	ES+	2.6	C
40		11.44	a	768.6	[M+H]+	ES+	2.14	C
41		14.98	a	851.7	[M+H]+	ES+	2.82	C

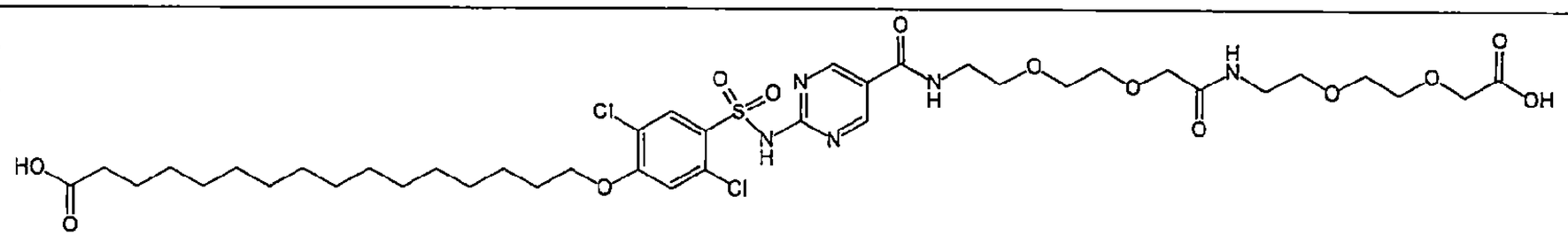
編號	結構	NRT [min]	LCMS					
			MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
42		14.35	a	887.65	[M+H]+	ES+	2.76	C
43		11.36	a	832.6	[M+H]+	ES+	2.18	C
44		15.04	a	901.72	[M+H]+	ES+	2.76	C
45		13.8	a	908.66	[M+H]+	ES+	2.77	C
46		14.48	a	831.6	[M+H]+	ES+	2.16	C

	編號	結構	NRT [min]	MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
	47		13.73	a	854.7	[M+H]+	ES+	2.63	C
	50		13.74	a	874.6	[M+H]+	ES+	2.7	C
	51		13.59	a	871.6	[M-H]-	ES-	2.68	C
	52		14.56	a	850.54	[M+H]+	ES+	2.33	C
	53		12.29	a	768.5	[M+H]+	ES+	2.16	C

			LCMS					
編號	結構	NRT [min]	MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
54		15.19	a	824.61	[M+H]+	ES+	2.64	C
55		15.01	a	852.58	[M+H]+	ES+	2.84	C
59		15.47	a	821.62	[M-H]-	ES-	2.62	C
63		13.42	a	822.52	[M+H]+	ES+	2.11	C

編號	結構	NRT [min]	LCMS					
			MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
64		14.78	a	902.65	[M+H]+	ES+	2.78	C
65		12.21	a	767.61	[M+H]+	ES+	2.13	C
66		9.87	a	740.57	[M+H]+	ES+	1.92	C
67		10.99	a	739.57	[M+H]+	ES+	1.91	C

			LCMS					
編號	結構	NRT [min]	MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
68		14.74	a	840.57	[M+H]+	ES+	2.60	C
69		14.24	a	868.82	[M+H]+	ES+	2.84	C
70		14.26	a	867.83	[M+H]+	ES+	2.83	C
71		14.42	a	895.81	[M+H]+	ES+	3.06	C

			LCMS					
編號	結構	NRT [min]	MSM	OIM	OIT	IM	LCRT[min]	LCM
72		13.96	a	908.79	[M+H]+	ES+	2.77	C

5　胰島素受體結合親和力

【0250】如在Hartmann et al. (Effect of the long-acting insulin analogues glargine and degludec on cardiomyocyte cell signaling and function. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:96)中所述，測定表2中所列之胰島素、胰島素類似物1以及對應接合物的胰島素受體結合親和力。如先前所述(Sommerfeld *et al.*, PLoS One. 2010; 5(3): e9540)進行胰島素受體嵌入質膜(M-IR)的分離以及競爭結合實驗。簡言之，收集過度表現IR的CHO細胞，然後將其再懸浮於冰冷的2.25 STM緩衝液(2.25 M蔗糖，5 mM Tris-HCl pH 7.4，5 mM $MgCl_2$，完全蛋白酶抑制劑)中，並使用Dounce均質機接著透過超音波處理使其破裂。用0.8 STM緩衝液(0.8 M蔗糖，5 mM Tris-HCl pH 7.4，5 mM $MgCl_2$，完全蛋白酶抑制劑)覆蓋均質物，並在100,000g下超速離心90分鐘。收集界面處的質膜並用磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)洗滌兩次。將最終丸粒再懸浮於稀釋緩衝液(50 mM Tris-HCl pH 7.4，5 mM $MgCl_2$，完全蛋白酶抑制劑)中，並再次用Dounce均質機予以均質。在96孔微量盤的結合緩衝液(50 mM Tris-HCl，150 mM NaCl，0.1% BSA，完全蛋白酶抑制劑，調整至pH 7.8)中進行競爭結合實驗。在各孔中，2 μg經分離的膜與0.25 mg小麥胚芽凝集素聚乙烯甲苯聚乙烯亞胺閃爍親近測定法(SPA)珠粒一起培育。在室溫(23℃)下，添加固定濃度的經[125I]標記的人類Ins (100 pM)與不同濃度的個別未標記Ins (0.001-1000 nM)歷時12 h。在微量盤閃爍計數器(Wallac Microbeta, Freigur, Germany)中於平衡狀態下測量放射性。

【0251】表2中所示類似物相對於人類胰島素的胰島素受體結合親和力包含以下範圍：A (≥40%)；B (<20%)。接合物人類胰島素+黏合劑5號屬於A類，而所有其他接合物和胰島素類似物1則歸在B類。

表2

相對於人類胰島素的胰島素受體B結合親和力

黏合劑編號	骨架	活體外胰島素受體 B 活化
5	人類胰島素	A
5	胰島素類似物 1	B
8	胰島素類似物 1	B

黏合劑編號	骨架	活體外胰島素受體 B 活化
50	胰島素類似物 1	B
54	胰島素類似物 1	B
---	胰島素類似物 1	B

6. 活體內測試-評估藥動學效用

【0252】血糖正常的健康哥廷根小型豬(年齡8-11個月，體重約12-18公斤)被用來評估極長效胰島素類似物在動物體內的藥效學和藥動學效用。將豬隻飼養在標準的動物房舍條件下，每天餵食一次，可隨意獲得自來水。在禁食過夜後，將豬隻單次皮下注射含有安慰劑配方，胰島素或胰島素類似物或對應接合物的溶液。測試純人類胰島素和純胰島素類似物1以及黏合劑5號與人類胰島素的接合物，還有黏合劑5、50和54與胰島素類似物1的接合物。

【0253】經由預先植入的中央靜脈導管進行採血，以便測定來自K-EDTA血漿的血糖，藥動學和額外生物標記。血液採樣在投與測試物之前(基線)開始，每天重複1-4次直到研究結束。在研究期間，在最後一個血液採樣日後餵食動物。對所有動物進行常規處理，並在治療當天記錄臨床徵象至少兩次，且在研究的其餘期間每天記錄一次。仔細監測動物的任何低血糖臨床徵象，包括行為、毛皮，尿液和糞便排泄，體孔狀況和任何疾病徵象。在嚴重低血糖的情況下，允許研究者提供食物或靜脈內輸注(iv)葡萄糖溶液，以防無法進食。在最後一次血液採樣之後，將動物轉回至非GLP動物飼養設施。

【0254】為了確定藥動學參數，使用以下實驗條件。

6.1 材料及化學品

【0255】MeCN (hyperSolv chromanorm)、二甲亞碸(uvasol)、2-丙醇，甲醇(hyperSolv chromanorm)、水(hyperSolv chromanorm)、甲酸(98-100%)購自Merck (Darmstadt, Germany)。分析物與合宜的內部參考品是得自Sanofi。空白血漿(K2-EDTA作為抗凝劑)是得自Seralab (West Sussex, UK)。

6.2 測試化合物以及內部標準品的儲備溶液與工作溶液

【0256】 在MeCN/水/甲酸(50：50：1，v/v/v)中以1 mg/ml的濃度製備測試化合物及其內部標準品的儲備溶液。在相同的溶劑中分別以100 μg/ml和1250 ng/ml的濃度製備測試化合物和對應內部標準品的工作溶液。

6.3 血漿樣本製備

【0257】 將25 μl的血漿部分加入10 μl內部標準品工作溶液(1250 ng/ml)到1.5 ml微量離心管中。密封並混合後，添加75 μl的MeCN/甲醇(80：20，v/v)並將樣本渦旋5秒且在約5℃和3000g下渦旋10分鐘。然後，將75 μl上清液轉移到含有75 μl水的自動進樣器小瓶中。將小瓶密封，混合並進行分析。

6.4 LC-MS/MS分析

【0258】 完整胰島素的LC-MS/MS分析是在偶合至ABSciex QqQ API 4000質譜儀(Darmstadt, Germany)的Agilent 1290 Series HPLC (Waldbronn, Germany)上進行。在40℃下操作配備有Aeris PEPTIDE XB-C18分析管柱(100 x 2.1 mm，粒徑3.6 μm，Phenomenex)的LC。流動相A由水/甲酸/DMSO (100：0.1：1，v/v/v)組成，而流動相B由MeCN/甲酸/DMSO (100：0.1：1，v/v/v)組成。藉由將初始條件維持在2% B歷時0.5分鐘開始HPLC程式，然後在7.5分鐘內施加2% B至90% B的梯度並再次平衡管柱2分鐘。流速為600 μl/min且將40 μl的體積注入系統中。質譜儀在5500 V的離子噴霧電壓下以正模式運行，並且優化去簇電位以有效分離5倍質子化的分子。質譜儀以正模式運行，並優化了MS化合物特定參數以實現最佳靈敏度。氮用作為碰撞氣體。

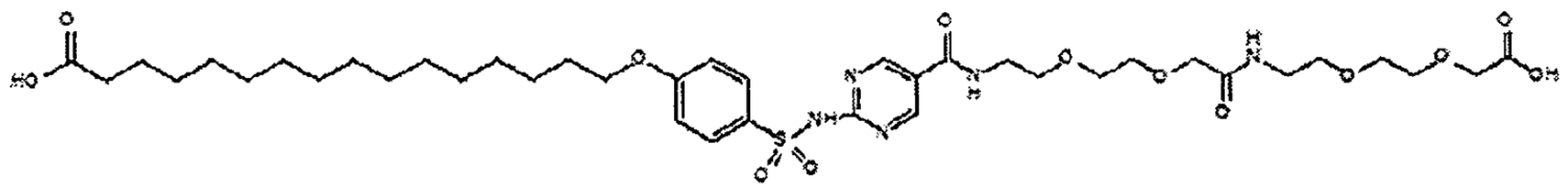
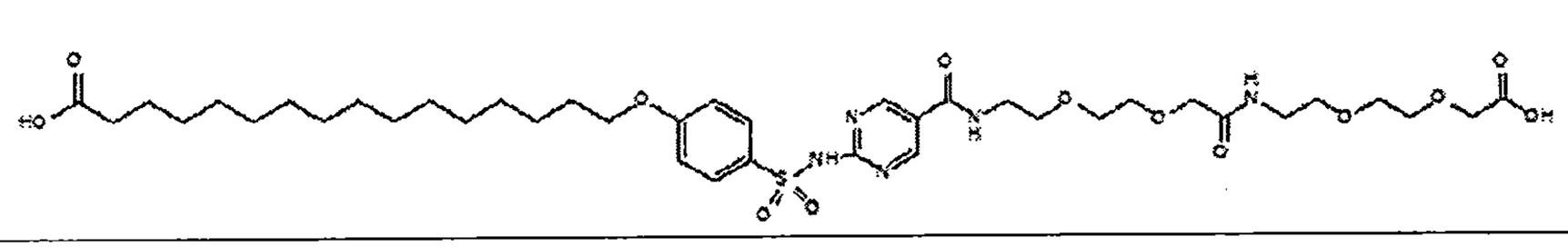
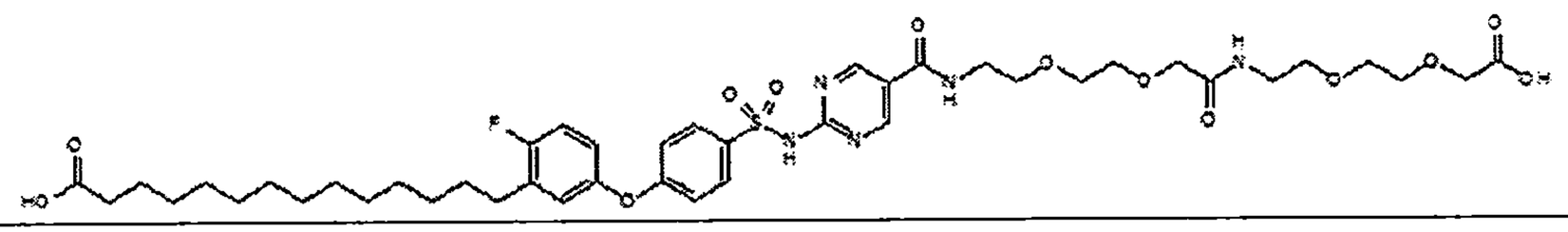
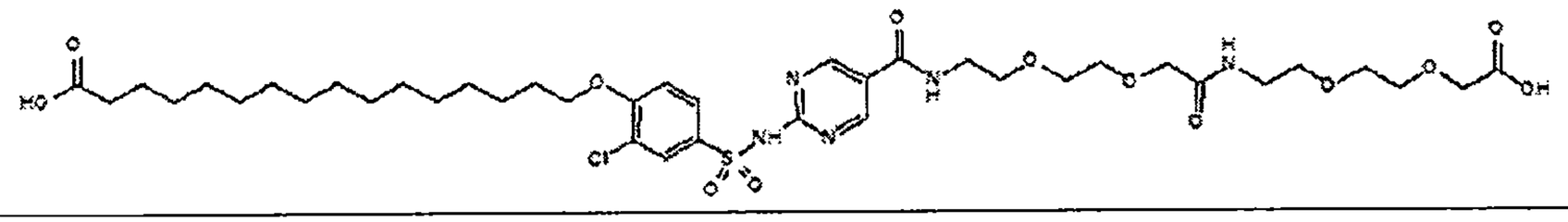
【0259】 藥動學(PK)參數半衰期($t_{1/2}$)和平均停留時間(MRT)顯示於表3中。

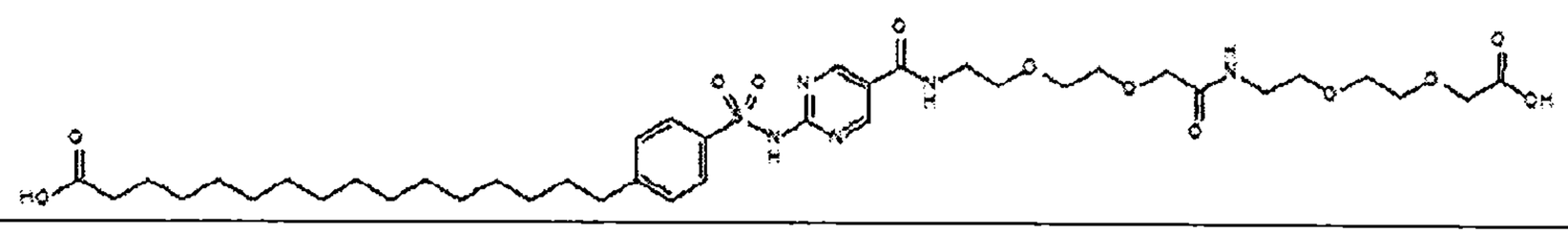
【0260】 關於人類胰島素，在慢性糖尿病猶卡坦小型豬(Yucatan minipig)中獲得文獻MRT值(Lin, S.; Chen, L.-L. H.; Chien, Y.W. The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1998, 286, 959-966)。依據Tozer與Rowland的教科書Clinical Pharmacokinetics Concepts and applications, 3rd edition (Publisher Lippincott Williams & Wilkins), 1995- Section II-6)，所列$t_{1/2}$已使用公式$t_{1/2}$ * 1.44被計算為近似值。

【0261】 可以看出，本發明之胰島素衍生物(在此是人類胰島素或胰島素類似物1)與黏合劑的接合對於所得接合物的PK (藥動學)性質具有顯著衝擊，在所有情況下均導致$t_{1/2}$和MRT增加。

表3

純胰島素相對於接合物的藥動學結果

黏合劑編號	黏合劑的結構	骨架	PK $t_{1/2}$	MRT
---	無黏合劑	人類胰島素	~2h**	2.8 h*
5		人類胰島素	30 h	47.2 h
5		胰島素類似物 1	37h	57.7 h
8		胰島素類似物 1	38h	63.3 h
50		胰島素類似物 1	52h	83 h

黏合劑編號	黏合劑的結構	骨架	PK $t_{1/2}$	MRT
54		胰島素類似物 1	33h	56.5 h

* 來自：Lin, S.; Chen, L.-L. H.; Chien, Y.W. The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1998, 286, 959-966。

** 依據Tozer與Rowland的Clinical Pharmacokinetics Concepts and applications by, 3rd edition (Publisher Lippincott Williams & Wilkins), 1995- Section II-6)從$t_{1/2}$ = MRT / 1.44計算。

【0262】 數種胰島素和接合物的藥效學效用顯示於圖1和2中，即描述在皮下(s.c.)投藥後對血糖的影響。數據證明，相對於胰島素類似物1和人類胰島素在測試劑量下觀察到的作用持續時間低於24 hr，經測試的所有胰島素-黏合劑接合物的作用持續時間均分別有顯著延長(>48 h)。就具有低胰島素受體結合親和力的測試胰島素接合物來說，所選定的活體內劑量要比對應的親本胰島素更高，未在更高的劑量下進行測試以避免低血糖效用。

【0263】 引用文獻

- S.; Chen, L.-L. H.; Chien, Y.W. The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1998, 286, 959-966
- Clinical Pharmacokinetics Concepts and applications by Tozer and Rowland, 3rd edition (Publisher Lippincott Williams & Wilkins), 1995- Section II-6).
- Hartmann et al., Effect of the long-acting insulin analogues glargine and degludec on cardiomyocyte cell signaling and function, Cardiovasc Diabetol. 2016;15:96
- Sommerfeld et al., PLoS One. 2010; 5(3): e9540
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)

【符號說明】

【0264】 無

【生物材料寄存】

【0265】 無

序列表

<110> 法商賽諾菲公司(Sanofi)

<120> 肽黏合劑

<130> DE2018/058

<150> EP 18 306 657.0
<151> 2018-12-11

<150> EP 18 306 658.8
<151> 2018-12-11

<150> EP 18 306 659.6
<151> 2018-12-11

<160> 8

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 利西拉來

<400> 1
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys
35 40

<210> 2
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 艾塞那肽

<400> 2
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 3
<211> 31

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 塞馬魯肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2
<223> Aib

<400> 3
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 4
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 杜拉魯肽

<400> 4
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 5
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類胰島素，A鏈

<400> 5
Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu
1 5 10 15
Glu Asn Tyr Cys Asn
20

<210> 6
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 人類胰島素，B鏈

<400> 6
Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15
Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr
20 25 30

<210> 7
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰島素類似物1，A鏈

<400> 7
Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Glu Gln Leu
1 5 10 15
Glu Asn Tyr Cys Asn
20

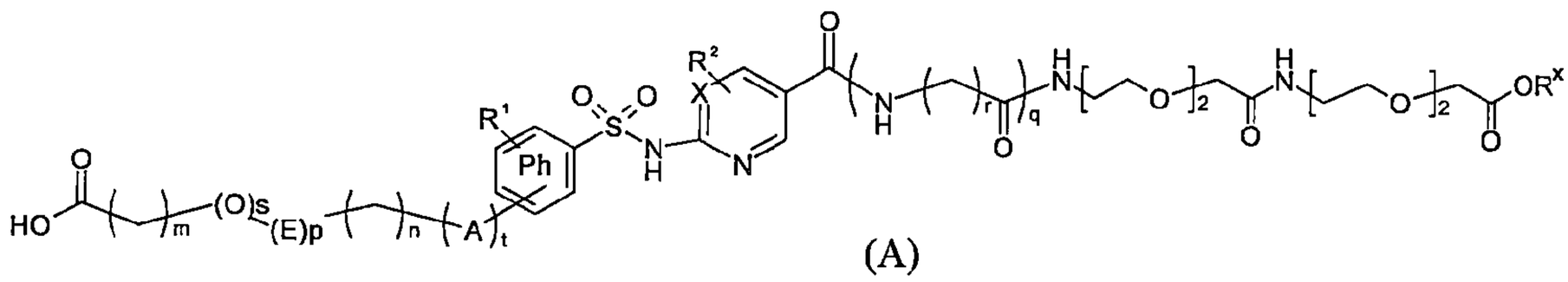
<210> 8
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰島素類似物1，B鏈

<400> 8
Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu His
1 5 10 15
Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe His Tyr Thr Pro Lys
20 25

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(A)的磺醯胺，



(A)

其中：

A　選自由氧原子、-CH_2CH_2-基團，-OCH_2-基團和-CH_2O-基團組成之群組；

E　表示-C_6H_3R-基團，其中R為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X　表示氮原子或-CH-基團；

m　為範圍5至17的整數；

n　為零或範圍1至3的整數；

p　為零或1；

q　為零或1；

r　為範圍1至6的整數；

s　為零或1；

t　為零或1；

R^1　表示選自氫原子、鹵素原子，C1至C3烷基和鹵化C1至C3烷基之群組的至少一個殘基；

R^2　表示選自氫原子、鹵素原子，C1至C3烷基和鹵化C1至C3烷基之群組的至少一個殘基；

R^X　表示氫原子或活化基團。

【請求項2】 如請求項1之磺醯胺，其具有式(A-1)



(A-1)

其中：

E　表示-C_6H_3R-基團，其中R為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X　表示氮原子或-CH-基團；

p　為零或1；

q　為零或1；

r　為範圍1至6的整數；

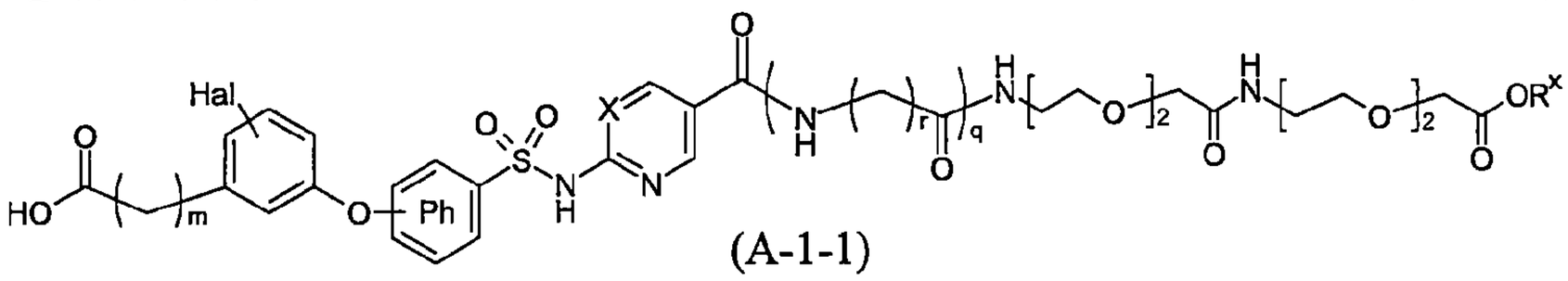
R^1　表示選自氫原子和鹵素原子之群組的至少一個殘基；

R^2　表示選自氫原子，C1至C3烷基和鹵化C1至C3烷基之群組的至少一個殘基；

R^X　表示氫原子或活化基團；及

若p為零，則m為範圍5至15的整數；若p為1，則m為範圍7至15的整數。

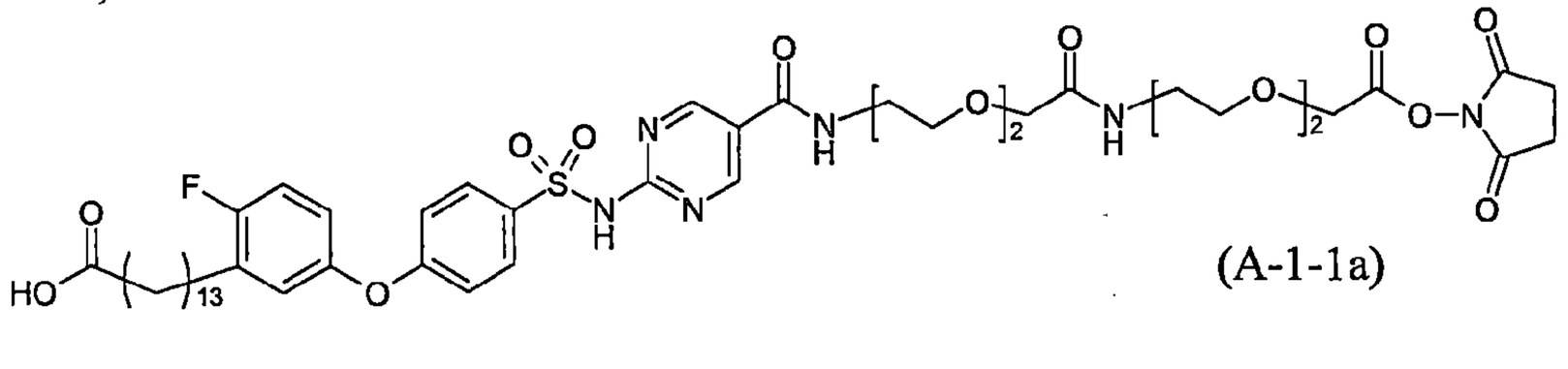
【請求項3】 如請求項1或2之磺醯胺，其中該磺醯胺具有式(A-1-1)



(A-1-1)

其中X是氮原子或-CH-基團；m為範圍7至15的整數；r為範圍1至6的整數；q為零或1；Hal是選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組的鹵素原子；R^X表示氫原子或活化基團；且相對於-$S(O)_2$-基團，HOOC-$(CH_2)_m$-C_6H_3Hal-O-基團位於苯環Ph上的間位或對位。

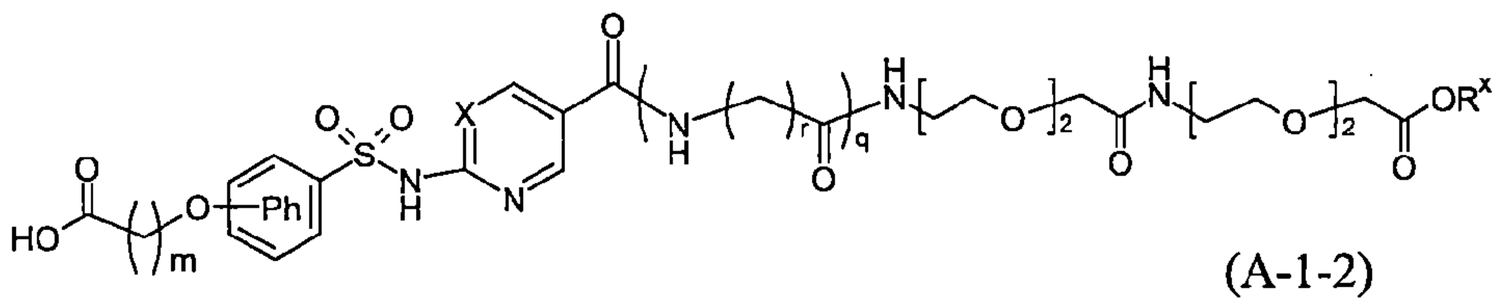
【請求項4】 如請求項1至3中任一項之磺醯胺，其中該磺醯胺具有式(A-1-1a)



(A-1-1a)

。

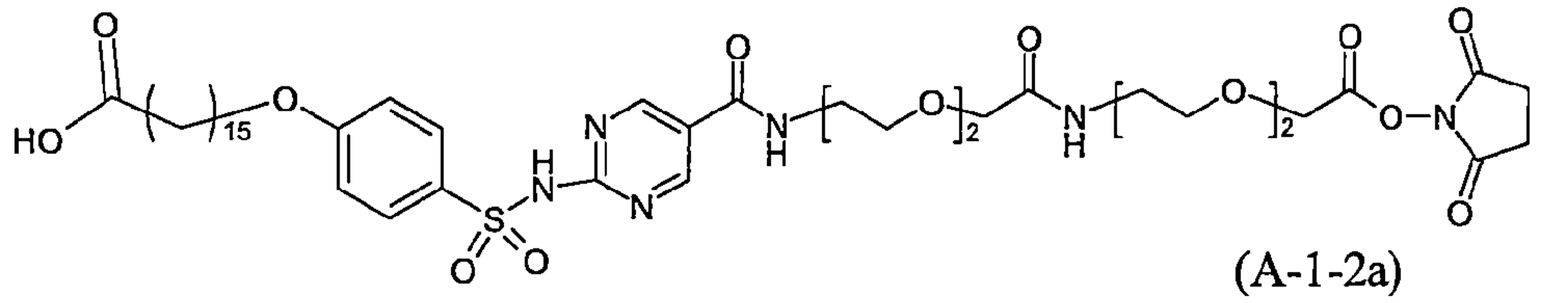
【請求項5】 如請求項1或2之磺醯胺，其中該磺醯胺具有式(A-1-2)



(A-1-2)

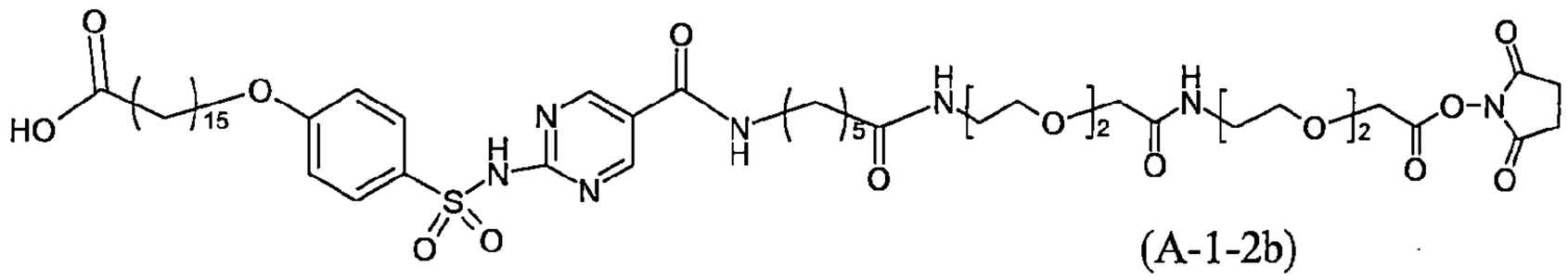
其中X為氮原子或-CH-基團；m為範圍5至15的整數；r為範圍1至6的整數；q為零或1；且HOOC-$(CH_2)_m$-O-基團相對於-$S(O)_2$-基團位於苯環Ph上的間位或對位。

【請求項6】 如請求項1至2或5中任一項之磺醯胺，其中該磺醯胺具有式(A-1-2a)



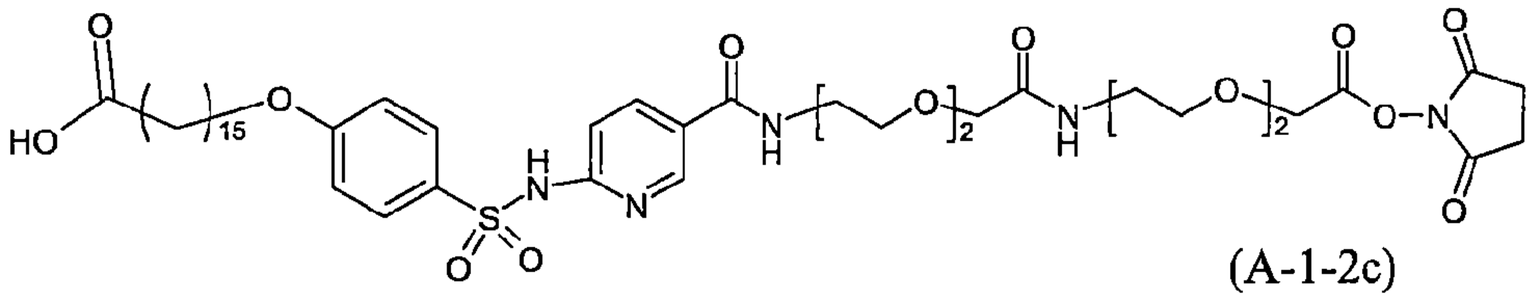
(A-1-2a)

或式(A-1-2b)



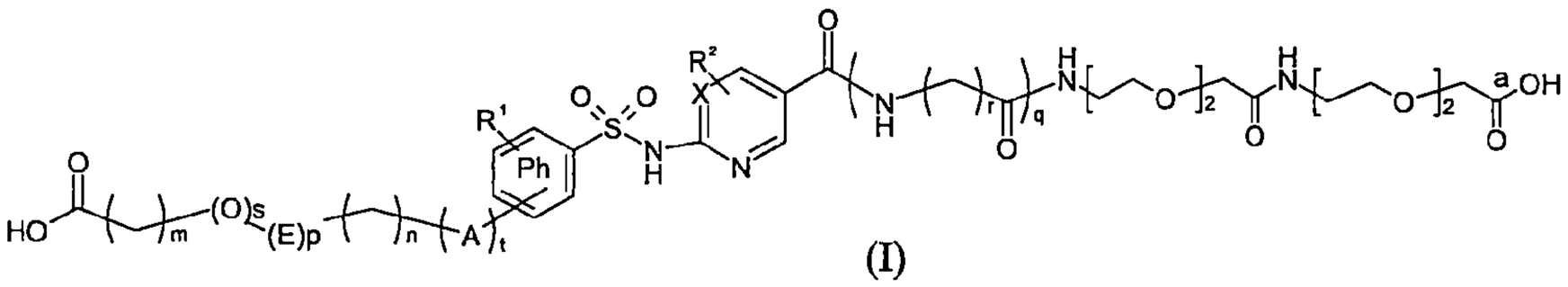
(A-1-2b)

或式(A-1-2c)



(A-1-2c)。

【請求項7】 一種包含式(I)之磺醯胺及活性醫藥成分的接合物，



(I)

其中在式(I)之磺醯胺中：

A　選自由氧原子、-CH_2CH_2-基團，-OCH_2-基團和-CH_2O-基團組成之群組；

E　表示-C_6H_3R-基團，其中R為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X　表示氮原子或-CH-基團；

m　為範圍5至17的整數；

n　為零或範圍1至3的整數；

p　為零或1；

q　為零或1；

r　為範圍1至6的整數；

s　為零或1；

t　為零或1；

R^1　表示選自氫原子、鹵素原子，C1至C3烷基和鹵化C1至C3烷基之群組的至少一個殘基；

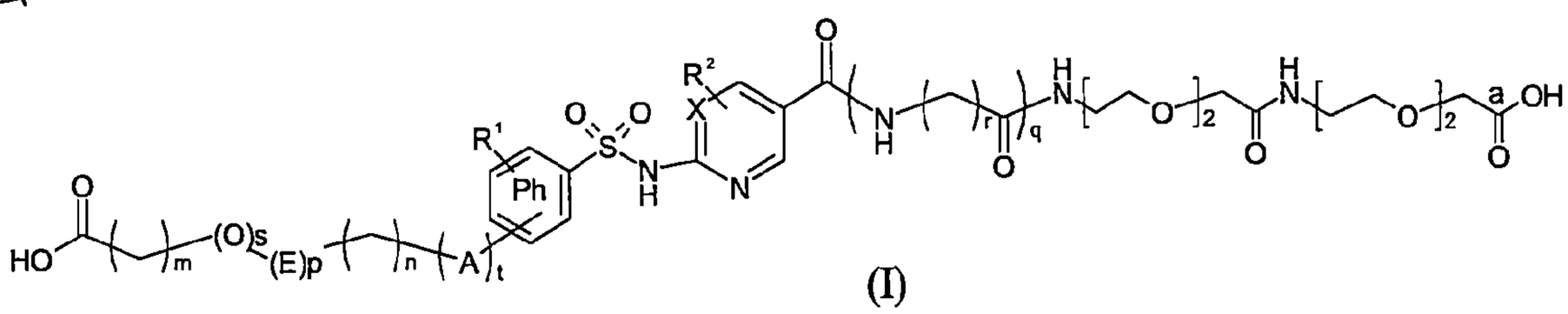
R^2　表示選自氫原子、鹵素原子，C1至C3烷基和鹵化C1至C3烷基之群組的至少一個殘基；

其中式(I)的磺醯胺共價結合至活性醫藥成分，因為式(I)的磺醯胺的末端羧基「a」共價結合至醫藥活性劑的胺基基團。

【請求項8】 如請求項7之接合物，其中該活性醫藥成分選自由胰島素、胰島素類似物、GLP-1及GLP-1類似物組成之群組。

【請求項9】 如請求項7或8之接合物，其中該活性醫藥成分為胰島素或胰島素類似物，其中式(I)的磺醯胺共價結合之肽的胺基基團是存在於胰島素或胰島素類似物中的離胺酸的ε胺基基團，或是胰島素或胰島素類似物的B鏈的N端胺基基團。

【請求項10】 一種製備包含式(I)之磺醯胺及活性醫藥成分之接合物的方法，



(I)

其中在式(I)的磺醯胺中：

A　選自由氧原子、$-CH_2CH_2-$基團，$-OCH_2-$基團和$-CH_2O-$基團組成之群組；

E　表示$-C_6H_3R-$基團，其中R為氫原子或鹵素原子，其中鹵素原子選自由氟、氯，溴和碘原子組成之群組；

X　表示氮原子或-CH-基團；

m　為範圍5至17的整數；

n　為零或範圍1至3的整數；

p　為零或1；

q　為零或1；

r　為範圍1至6的整數；

s　為零或1；

t　為零或1；

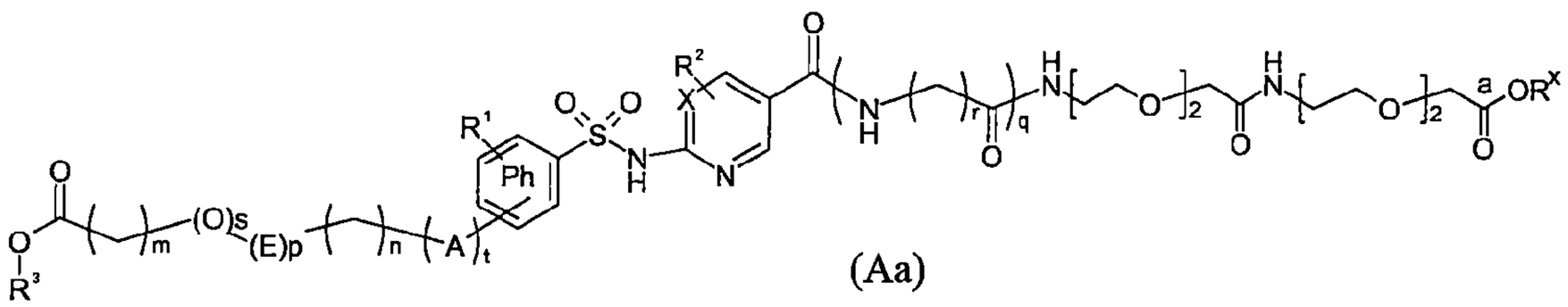
R^1　表示選自氫原子、鹵素原子，C1至C3烷基和鹵化C1至C3烷基之群組的至少一個殘基；

R^2　表示選自氫原子、鹵素原子，C1至C3烷基和鹵化C1至C3烷基之群組的至少一個殘基；

其中式(I)的磺醯胺共價結合至活性醫藥成分，因為式(I)的磺醯胺的末端羧基「a」共價結合至活性醫藥成分的胺基；

該方法包含：

(a)　提供式(Aa)之磺醯胺



(Aa)

其中X、Y、A、E、R^1，R^2和標號m、n、p、q、r、s、t具有如請求項1中所定義的涵義，R^x是氫原子或活化基團；且R^3為保護基或氫原子；以及具有受保護或未受保護之C端的活性醫藥成分；

(b)　在適於在式(Aa)之磺醯胺的游離或經活化羧基「a」與具有受保護或未受保護之C端的活性醫藥成分的胺基之間形成醯胺鍵的條件下，使式(Aa)之磺醯胺與具有受保護或未受保護之C端的活性醫藥成分反應；

(b)　視情況移除一或兩個保護基。

【請求項11】 一種得自或可得自如請求項10之方法的包含式(I)的磺醯胺以及活性醫藥成分的接合物。

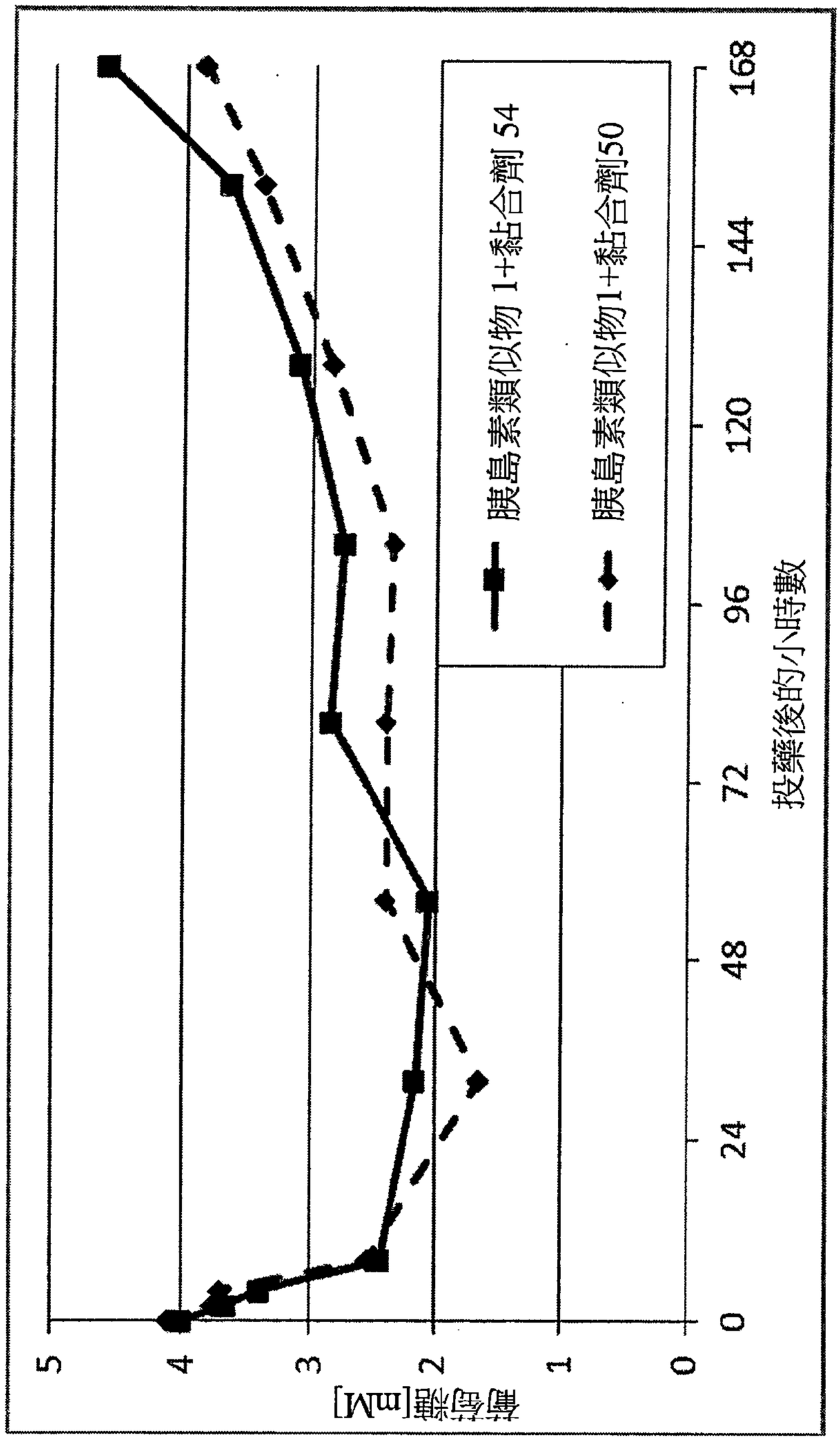
【請求項12】 一種醫藥組合物，其包含醫藥有效量之如請求項7至9或如請求項11中任一項之包含式(I)的磺醯胺以及活性醫藥成分的接合物。

【請求項13】 如請求項7至9或如請求項11中任一項之包含式(I)的磺醯胺以及活性醫藥成分的接合物，其用作藥劑。

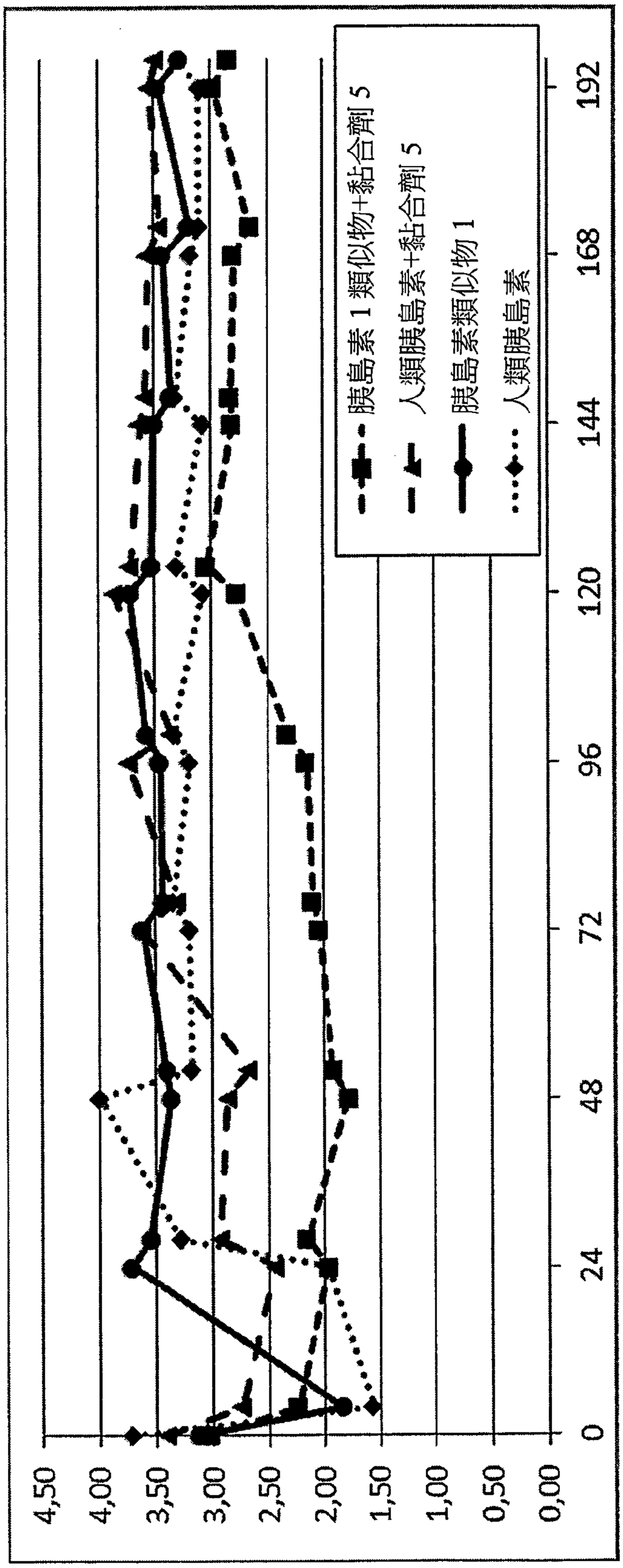
【請求項14】 如請求項7至9或如請求項11中任一項之包含式(I)的磺醯胺以及活性醫藥成分的接合物，其用作供治療選自由妊娠糖尿病、第1型糖尿病、第2型糖尿病及高血糖症組成之群組的疾病，及/或降低血糖水平的藥劑。

【發明圖式】

【圖1】


葡萄糖[mM]
0
1
2
3
4
5
0
24
48
72
96
120
144
168
投藥後的小時數
胰島素類似物 1+黏合劑 54
胰島素類似物1+黏合劑50

【圖2】


胰島素 1 類似物+黏合劑 5
人類胰島素+黏合劑 5
胰島素類似物 1
人類胰島素
192
168
144
120
96
72
48
24
0
4,50
4,00
3,50
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00