

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101506183 B

(45) 授权公告日 2012. 08. 08

(21) 申请号 200780030939. 0

C07D 417/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 06. 27

A61K 31/425 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/816, 730 2006. 06. 27 US

(56) 对比文件

US 6596772 B1, 2003. 07. 22, 说明书第 1 栏
第 14 行至第 120 栏第 24 行.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2009. 02. 20

US 20040167183 A1, 2004. 08. 26, 说明书第
[0002]-[0527] 段.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2007/014822 2007. 06. 27

审查员 王明哲

(87) PCT 申请的公布数据

W02008/002569 EN 2008. 01. 03

(73) 专利权人 华纳奇考特有限责任公司

地址 波多黎各法哈多

(72) 发明人 J·L·格瑞 K·阿马拉辛哈

C·M·克拉克 M·B·梅尔

R·尼科尔斯

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 钟守期 唐铁军

(51) Int. Cl.

C07D 277/28 (2006. 01)

C07D 277/60 (2006. 01)

C07D 277/64 (2006. 01)

权利要求书 10 页 说明书 72 页

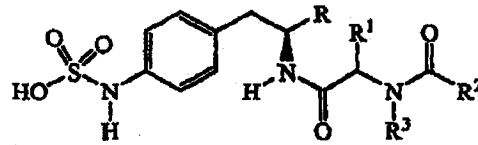
(54) 发明名称

人蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂及其使用方法

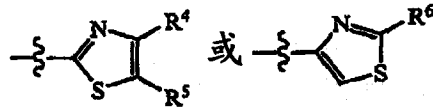
(57) 摘要

本发明涉及能有效作为人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂从而调节血管生成的化合物。本发明还涉及含有所述人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂的组合物, 以及调节血管生成的方法。

1. 一种具有下式的化合物：



其中 R 为下式的被取代的或未被取代的噻唑基单元：



R^4 和 R^5 各自独立地选自：

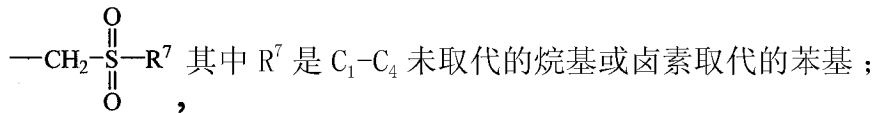
- i) 氢；
- ii) 被取代的或未被取代的 C_1-C_6 直链、 C_3-C_6 支链或 C_3-C_6 环状的烷基；
- iii) 被取代的或未被取代的苯基；和
- iv) 被取代的或未被取代的噻吩基；或

R^4 和 R^5 可连接在一起形成一个环，其中 R 代表 5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑-2-基和 4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基；

所述取代基独立地选自一个或多个 C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链的烷基或卤素单元；

R^6 为选自以下的单元：

- i) 氢；和
- ii) 未被取代的 C_1-C_6 直链、 C_3-C_6 支链或 C_3-C_6 环状的烷基；或具有下式的取代的 C_1-C_6 直链烷基



- iii) 未被取代的苯基；和

iv) 被取代的或未被取代的吡啶、呋喃、噻吩、嘧啶或噻唑 4-基，其中所述取代基独立地选自 C_1-12 直链或 C_3-C_{12} 支链烷基或卤素；

R^1 选自：

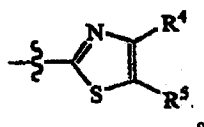
- i) 氢；
- ii) C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链的烷基；
- iii) 未被取代的苯基；

R^2 选自：

- i) C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链的烷基；或
- ii) C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链的烷氧基；

R^3 为氢。

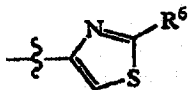
2. 权利要求 1 的化合物，其中 R 具有下式：



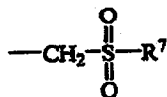
3. 权利要求 2 的化合物，其中 R^4 和 R^5 各自为氢。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^5 为氢, 并且 R^4 为被取代的或未被取代的 C_1-C_6 直链、 C_3-C_6 支链或 C_3-C_6 环状的烷基。
5. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^4 选自甲基、乙基、正丙基、叔丁基、环丙基和环己基。
6. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^4 选自具有下式的单元: $-CH_2CF_3$ 和 $-CH_2CH_2CF_3$ 。
7. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^4 为 2, 2- 二氟环丙基。
8. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^5 为氢, 并且 R^4 为被取代的或未被取代的苯基。
9. 权利要求 8 的化合物, 其中 R^4 选自苯基、3, 4- 二甲基苯基和 4- 氯苯基。
10. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^5 为氢, 并且 R^4 为被取代的或未被取代的噻吩 -2- 基和噻吩 -3- 基。
11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^4 选自噻吩 -2- 基和 5- 氯噻吩 -2- 基。
12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 为 5, 6- 二氢 -4H- 环戊 [d] 噻唑 -2- 基或 4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [d] 噻唑 -2- 基。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 单元具有下式

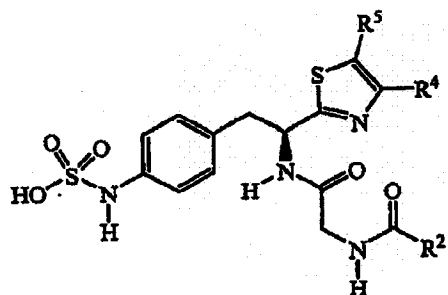


14. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^6 选自甲基、乙基和异丙基。
15. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^6 为未被取代的苯基。
16. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^6 为被取代的或未被取代的杂芳基单元, 所述杂芳基单元选自咪唑 -2- 基、噻吩 -2- 基和噻唑 -4- 基。
17. 权利要求 16 的化合物, 其中 R^6 选自噻吩 -2- 基和噻唑 -4- 基。
18. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^6 具有下式:



其中 R^7 为 C_1-C_4 未被取代的烷基和被卤素取代的苯基。

19. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^6 为 4- 氯苯磺酰基甲基或叔丁基磺酰基甲基。
20. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为氢。
21. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为未被取代的苄基。
22. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为 C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链的烷基。
23. 权利要求 22 的化合物, 其中 R^1 为异丙基。
24. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为具有下式的 C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链的烷氧基单元:
 $-OR^8$
 其中 R^8 选自甲基或叔丁基。
25. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为 C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链的烷基单元。
26. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 为氢。
27. 具有下式的化合物:



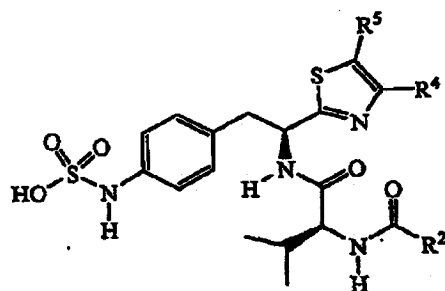
其中 R^2 选自 C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链的烷氧基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自：

i) 氢；和

ii) 未被取代的 C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链或烷基。

28. 具有下式的化合物：



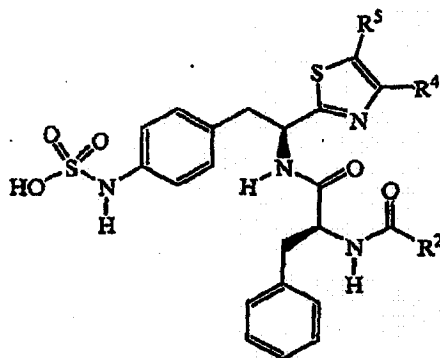
其中 R^2 选自 C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链的烷氧基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自：

i) 氢；和

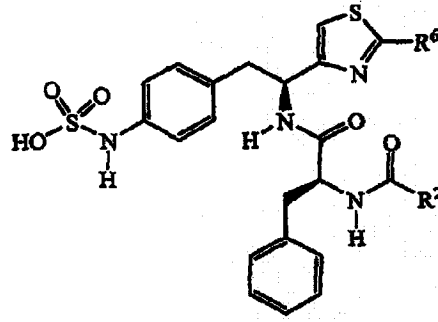
ii) 未被取代的 C_1-C_6 直链或 C_3-C_6 支链的烷基。

29. 具有下式的化合物：



其中 R^2 、 R^4 和 R^5 如权利要求 1 中所定义。

30. 具有下式的化合物：



其中 R² 和 R⁶ 如权利要求 1 中所定义。

31. 一种选自以下的化合物：

4-[(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-[(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸；

{1-[1-(5-乙基噻唑-2-基)-(S)-2-(4-磺氨基苯基)乙基氨基甲酰基]-(S)-2-苯基乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯；

{(S)-2-苯基-1-[1-(2-苯基噻唑-2-基)-(S)-2-(4-磺氨基苯基)乙基-氨基甲酰基]乙基}氨基甲酸叔丁酯；

4-[(S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基-2-(2-苯基噻唑-4-基)]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-甲基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-丙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-(4-环丙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-(4-环己基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基]乙基]苯基氨基磺酸；

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-2-基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(甲氧基-甲基)噻唑-2-基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-(4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(5-苯基噻唑-2-基)]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-(S)-丁基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-(4-乙基-5-苯基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[4-(4-氯苯基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-苯基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-(5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[4-(5-氯噻吩-2-基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(乙氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-(2-乙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸;

基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-(2-异丙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]

乙基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]

乙基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-{2-[(4-氯苯基磺酰基)甲基]噻唑-4-基}-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[2-(叔丁基磺酰基甲基)噻唑-4-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[2-(3-氯噻吩-2-基)噻唑-4-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(3-甲基噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-(2-(呋喃-2-基)噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(2-甲基噻唑-4-基)噻唑-4-基]乙基} 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-吡嗪-2-基)噻唑-4-基} 苯基氨基磺酸;和

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(6-甲基吡啶-3-基)噻唑-4-基]乙基} 苯基氨基磺酸。

32. 选自以下的化合物:

4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基] 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)乙基] 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-[4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基]乙基] 苯基氨基磺酸;

4-[(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基] 苯基氨基磺酸;

(S)-4-{2-[2-(叔丁氧基羰基)乙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基} 苯基-氨基磺酸;

(S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(甲氧基羰基氨基)乙酰胺基]乙基} 苯基-氨基磺酸;

4-[(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰胺基]-乙

基} 苯基氨基磺酸;

4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基)-4-甲基戊酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙

基} 苯基氨基磺酸;

4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]乙

基} 苯基氨基磺酸;

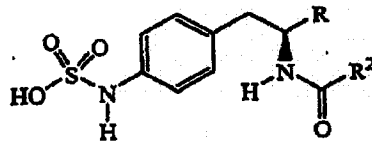
4-((S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-[2-(甲氧基羰基)乙酰胺]-3-苯基丙酰胺基]乙基) 苯基氨基磺酸;

4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基} 苯基氨基磺酸;

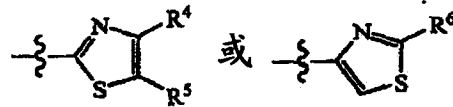
4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基} 苯基氨基磺酸;和

(S)-4-{2-[2-(叔丁氧基羰基)乙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}-苯基氨基磺酸。

33. 具有下式的化合物:



其中 R 为被取代的或未被取代的具有下式的噻唑基单元:



R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自:

i) 氢;

ii) 被取代的或未被取代的 C₁-C₆ 直链或 C₃-C₆ 支链的烷基;

iii) 被取代的或未被取代的苯基;和

iv) 未被取代的噻吩-3-基;

所述取代基独立地选自一个或多个 C₁-C₆ 直链或 C₃-C₆ 支链的烷基或羟基单元;

R⁶ 为选自以下的单元:

i) 未被取代的 C₁-C₆ 直链或 C₃-C₆ 支链的烷基;和

ii) 未被取代的苯基;

R² 选自:

i) C₁-C₆ 直链或 C₃-C₆ 支链的烷基;或

ii) C₁-C₆ 直链或 C₃-C₆ 支链的烷氧基。

34. 选自以下的化合物:

[1-(S)-(苯基噻唑-2-基)-2-(4-磺氨基苯基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯;

(S)-4-(2-(4-甲基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基) 苯基氨基磺酸;

(S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基) 苯基氨基磺酸;

(S)-N-(1-(4-羟基甲基)噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基) 苯基氨基磺酸;

(S)-4-(2-(4-乙氧基羰基)噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基) 苯基氨基磺酸;

- (S)-4-(2-(4- 苄基噻唑 -2- 基)-2- 新戊酰胺基乙基) 苄基氨基磺酸；
4-((S)-2-(4-(3- 甲氧基苄基) 噻唑 -2- 基)-2- 新戊酰胺基乙基) 苄基氨基磺酸；
N-((S)-1-(4-(4- 氯苄基) 噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苄基) 乙基) 新戊酰胺；
4-((S)-2-(4-(3- 甲氧基苄基) 噻唑 -2- 基)-2- 新戊酰胺基乙基) 苄基氨基磺酸；
4-((S)-2-(4-(2,4- 二甲氧基苄基) 噻唑 -2- 基)-2- 新戊酰胺基乙基) 苄基 - 氨基磺酸；
- (S)-4-(2-(4- 苄基噻唑 -2- 基)-2- 新戊酰胺基乙基) 苄基氨基磺酸；
(S)-4-(2- 新戊酰胺基 -2-(4-(噻吩 -2- 基甲基) 噻唑 -2- 基) 乙基) 苄基氨基磺酸；
(S)-4-(2-(4-(3- 甲氧基苄基) 噻唑 -2- 基)-2- 新戊酰胺基乙基) 苄基氨基磺酸；
4-((S)-2-(4-(2,3- 二氢苯并 [b][1,4] 二氧芑 -6- 基) 噻唑 -2- 基)-2- 新戊酰胺基乙基) 苄基氨基磺酸；
- (S)-4-(2-(5- 甲基 -4- 苄基噻唑 -2- 基)-2- 新戊酰胺基乙基) 苄基氨基磺酸；
(S)-4-(2-(4-(4- 联苄基) 噻唑 -2- 基)-2- 新戊酰胺基乙基) 苄基氨基磺酸；
(S)-4-(2- 叔丁氧基羰基 -2-(2- 甲基噻唑 -4- 基)- 苄基氨基磺酸；
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4- 丙基噻唑 -2- 基) 乙基)- 苄基氨基磺酸；
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4- 叔丁基噻唑 -2- 基) 乙基)- 苄基氨基磺酸；
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(甲氧基甲基) 噻唑 -2- 基) 乙基)- 苄基氨基磺酸；
- (S)- 叔丁基 2-(4- 硝基苄基)-1-(4-(三氟甲基) 噻唑 -2- 基) 乙基氨基甲酸酯；
(S)-4-(2- 叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(2- 羟基甲基) 噻唑 -2- 基) 乙基) 苄基氨基磺酸；
- (S)-4-(2- 叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(2- 乙氧基 -2- 氧乙基)- 噻唑 -2- 基)- 乙基) 苄基氨基磺酸；
- (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(4-(2-(2- 甲氧基 -2- 氧乙基氨基)-2- 氧乙基) 噻唑 -2- 基) 乙基) 苄基氨基磺酸；
- (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(2- 新戊酰胺基噻唑 -4- 基) 乙基) 苄基 - 氨基磺酸；
- (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(5- 苄基噻唑 -2- 基) 乙基)- 苄基氨基磺酸；
4-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(3-(三氟甲基) 苄基) 噻唑 -2- 基) 乙基)- 苄基氨基磺酸；
- (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(5- 苄基噻唑 -2- 基) 乙基)- 苄基氨基磺酸；
(S)-{4-[2,2- 二甲基 - 丙酰氨基)-2-(2- 苄基 - 噻唑 -4- 基) 乙基] 苄基}- 氨基磺酸；
- (S)-4-(2- 叔丁氧基羰基氨基)-2-(4- 苄基)-2-(4- 苄基噻唑 -2- 基)- 乙基)- 苄基氨基磺酸；
- (S, S)-2-(2-{2-[1- 叔丁氧基羰基氨基 -2-(4- 磺氨基 - 苄基)- 乙基]- 噻唑 -4- 基}- 乙酰基氨基 -3- 苄基 - 丙酸甲酯)；
- (S)-[1-{1- 氧 -4-[2-(1- 苄基 -1H- 四 唑 -5- 磺 酰 基 乙 基)]-1H-1 λ 4- 噻唑 -2- 基}-2-(4- 磺氨基 - 苄基)- 乙基]- 氨基甲酸叔丁酯；

4-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸;

(S)-4-(2-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)苯基氨基磺酸;和
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)-苯基氨基磺酸。

35. 一种药物组合物,含有:

A) 一种或多种权利要求 1、31、32 或 34 的化合物;和

B) 一种或多种赋形剂或载体。

36. 权利要求 1、31、32 或 34 的化合物的用途,用于制造治疗选自以下病症的疾病的药物:糖尿病性视网膜病、黄斑变性、癌症、镰状细胞性贫血、结节病、梅毒、弹性假黄瘤、佩吉特病、静脉阻塞、动脉阻塞、颈动脉阻塞性疾病、慢性葡萄膜炎/玻璃体炎、分枝杆菌感染、莱姆病、系统性红斑狼疮、早产儿视网膜病、伊耳斯病、贝切特病、引起视网膜炎或脉络膜炎的感染、眼拟组织胞浆菌病、贝斯特病、近视、视窝、斯塔加特病、扁平部睫状体炎、慢性视网膜脱离、高粘滞综合征、弓形体病、创伤及激光后并发症、与发红相关的疾病,以及增殖性玻璃体视网膜病变。

37. 权利要求 1、31、32 或 34 的化合物的用途,用于制造治疗选自以下病症的疾病的药物:克罗恩病和溃疡性结肠炎、牛皮癣、结节病、类风湿性关节炎、血管瘤、奥-韦-郎三氏病,或遗传性出血性毛细血管扩张、实体瘤或血生瘤以及获得性免疫缺陷综合征。

38. 权利要求 1、31、32 或 34 的化合物的用途,用于制造治疗选自以下病症的疾病的药物:骨骼肌和心肌缺血、中风、冠状动脉疾病、周围血管疾病。

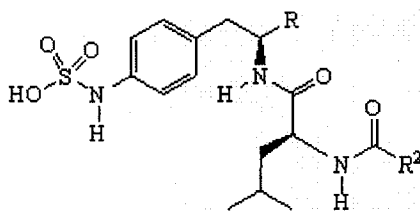
39. 权利要求 1、31、32 或 34 的化合物的用途,用于制造调节人血管生成的药物。

40. 权利要求 1、40、41 或 43 的化合物的用途,用于制造使人缺血组织血管化的药物。

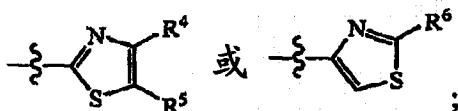
41. 权利要求 1、31、32 或 34 的化合物的用途,用于制造促进皮肤移植替代物生长的药物。

42. 权利要求 1、31、32 或 34 的化合物的用途,用于制造在引导性组织再生(GTR)过程中促进组织修复的药物。

43. 具有下式的化合物:



其中 R 为被取代的或未被取代的具有下式的噻唑基单元:



R² 选自 C₁-C₆ 直链或 C₃-C₆ 支链的烷氧基;

R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自:

i) 氢;

ii) 未被取代的 C₁-C₆ 直链或 C₃-C₆ 支链的烷基;和

iii) 未被取代的噻吩基。

44. 一种药物组合物, 含有:

A) 一种或多种权利要求 27-30 和 43 中任一项的化合物; 和

B) 一种或多种赋形剂或载体。

45. 权利要求 1、27-30 和 43 中任一项的化合物的用途, 用于制造治疗选自以下病症的疾病的药物: 糖尿病性视网膜病、黄斑变性、癌症、镰状细胞性贫血、结节病、梅毒、弹性假黄瘤、佩吉特病、静脉阻塞、动脉阻塞、颈动脉阻塞性疾病、慢性葡萄膜炎 / 玻璃体炎、分枝杆菌感染、莱姆病、系统性红斑狼疮、早产儿视网膜病、伊耳斯病、贝切特病、引起视网膜炎或脉络膜炎的感染、眼拟组织胞浆菌病、贝斯特病、近视、视窝、斯塔加特病、扁平部睫状体炎、慢性视网膜脱离、高粘滞综合征、弓形体病、创伤及激光后并发症、与发红相关的疾病, 以及增殖性玻璃体视网膜病变。

46. 权利要求 1、27-30 和 43 中任一项的化合物的用途, 用于制造治疗选自以下病症的疾病的药物: 克罗恩病和溃疡性结肠炎、牛皮癣、结节病、类风湿性关节炎、血管瘤、奥-韦-郎三氏病, 或遗传性出血性毛细血管扩张、实体瘤或血生瘤以及获得性免疫缺陷综合征。

47. 权利要求 1、27-30 和 43 中任一项的化合物的用途, 用于制造治疗选自以下病症的疾病的药物: 骨骼肌和心肌缺血、中风、冠状动脉疾病、周围血管疾病。

48. 权利要求 1、27-30 和 43 中任一项的化合物的用途, 用于制造调节人血管生成的药物。

49. 权利要求 1、27-30 和 43 中任一项的化合物的用途, 用于制造使人缺血组织血管化的药物。

50. 权利要求 1、27-30 和 43 中任一项的化合物的用途, 用于制造促进皮肤移植替代物生长的药物。

51. 权利要求 1、27-30 和 43 中任一项的化合物的用途, 用于制造在引导性组织再生 (GTR) 过程中促进组织修复的药物。

52. 权利要求 1、27-32、34 和 43 中任一项的化合物的药学上可接受的盐, 其中所述化合物为药学上可接受的具有碱性基团或酸性基团的化合物。

53. 权利要求 52 的化合物的药学上可接受的盐, 其中所述盐含有选自以下的阴离子: 氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、碳酸根、碳酸氢根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、乳酸根、草酸根、丙二酸根、马来酸根、丁二酸根、酒石酸根、富马酸根和柠檬酸根。

54. 权利要求 52 的化合物的药学上可接受的盐, 其中所述盐含有选自以下的阳离子: 钠离子、锂离子、钾离子、钙离子、镁离子和铋离子。

人蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂及其使用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及能有效作为人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂从而调节血管生成的化合物。本发明还涉及含有所述人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂的组合物,以及调节血管生成的方法。

背景技术

[0002] 血管生成——从已存在的脉管系统中形成新的血管——在诸多生理及病理过程中发挥重要作用 (Nguyen, L. L. et al., *Int. Rev. Cytol.*, 204, 1-48, (2001))。血管生成是一个由衬在血管内壁的内皮细胞及其周围环境之间的交流介导的复杂过程。在血管生成的早期阶段,组织及肿瘤细胞对环境刺激例如缺氧发生响应而产生并分泌前血管生成 (pro-angiogenic) 生长因子。这些因子扩散至附近的内皮细胞并刺激能导致蛋白酶产生和分泌的受体,所述蛋白酶能降解周围的细胞外基质。被活化的内皮细胞开始迁移并增殖进入周围组织中,向这些生长因子的来源增殖 (Bussolino, F., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 251-256, (1997))。然后内皮细胞停止增殖并分化为管状结构,这是形成稳定的、成熟的血管的第一步。接着,周围内皮细胞,例如周皮细胞和平滑肌细胞,在达到血管成熟的另一步骤中被补充到新形成的血管中。

[0003] 血管生成通过自发的前血管生成因子和抗血管生成因子的平衡进行调节。血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和血管生成素 (angiopoietin) 代表许多潜在的前血管生成生长因子中的几种。这些配体结合至它们各自的位于内皮细胞表面的酪氨酸激酶受体上,对促进细胞迁移和增殖的信号进行转导。尽管许多调节因子已被识别出,但是该过程的分子机制仍不完全明了。

[0004] 存在许多由永久不可调节或不适当调节的血管生成带来的病症。在这类病症中,不可调节或不适当调节的血管生成可导致特定疾病或使已有的病理症状恶化。例如,眼部新血管形成是最常见的失明的原因,并且是约 20 种眼睛疾病的病理基础。在某些先前存在的病症例如关节炎中,新形成的毛细血管会侵入关节并破坏软骨。在糖尿病中,在视网膜中形成的新的毛细血管会侵入玻璃体液,造成出血和失明。实体瘤的生长和转移也与血管生成有关 (Folkman et al., "Tumor Angiogenesis," Chapter 10, 206-32, in *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn et al., eds., W. B. Saunders, (1995))。已表明,增大至直径大于 2mm 的肿瘤必须获得它们自己的血液供给,并通过诱导新毛细血管的生长而实现。这些新血管嵌入肿瘤中之后,它们为肿瘤生长提供必需的营养物和生长因子,并为肿瘤细胞进入循环和转移至远位点处例如肝脏、肺或骨提供了途径 (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324, 1, 1-8 (1991))。当用作荷瘤 (tumor-bearing) 动物的药物时,血管生成的天然抑制剂可以防止小肿瘤的生长 (O' Reilly et al., *Cell*, 79, 315-28 (1994))。在一些治疗方案中,这类抑制剂的应用导致甚至在停止治疗之后肿瘤的消退和休眠 (O' Reilly et al., *Cell*, 88, 277-85 (1997))。而且,向某些肿瘤供应血管生成抑制剂可增强它们对其他疗法的响应 (Teischer et al., *Int. J. Cancer*, 57, 920-25 (1994))。

[0005] 虽然许多病症是由永久性不可调节或不适当调节的血管生成引起的,但是一些病症可通过增加血管生成而进行治疗。组织的生长和修复即为发生细胞增生和血管生成的生物事件。因此伤口修复的一个重要方面是通过血管生成使受损组织的血管再形成。

[0006] 慢性、非愈合性伤口是老年人群中病状延长的主要原因。在发展成严重的、非愈合性皮肤溃疡的卧床不起或糖尿病患者中尤为如此。在许多所述情形下,延迟愈合是由于持续压迫或血管阻塞而导致的不充足的血液供应的结果。由于小动脉的动脉粥样硬化或静脉阻塞而引起的较差的毛细血管循环促使不能修复受损组织。这类组织经常被其繁殖不受躯体的先天防御体系干预的微生物感染,所述躯体需要良好地血管化的组织来有效消除致病微生物。因此,大多数治疗性干预集中于使缺血性组织恢复血液流,从而使营养物质和免疫因子到达伤口部位。

[0007] 大血管中的动脉粥样硬化病变可导致组织局部缺血,所述组织局部缺血可通过调节血管使之生长到受感染的组织上而加以改善。例如,冠状动脉中的粥样硬化病变可导致咽喉炎和心肌梗塞,如果可以通过刺激侧支动脉的生长而恢复血液流通,则可以预防所述疾病。类似地,供应腿部的大动脉中的粥样硬化病变可导致骨骼肌的局部缺血,这会限制移动并且在一些情况下需要截肢,这也可通过用血管生成治疗来改善血液流通进行预防。

[0008] 其他疾病例如糖尿病和高血压的特征在于小血管例如小动脉和毛细血管的数目和密度的减少。这些小血管对输送氧和营养物质而言是重要的。所述血管数目和密度的减少会导致高血压和糖尿病的不利后果,包括跛行、缺血性溃疡、急进型高血压和肾衰竭。这些常见病症和许多其他略不常见的小病例例如伯格病可通过使用血管生成疗法增加小血管的数目和密度加以改善。

[0009] 已建议的调节血管生成的一种方法是用人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂来治疗患者 (Kruegar et al., EMBO J., 9, (1990)), 因此,为满足该需要而制备了本发明的该化合物。

发明内容

[0010] 本发明的化合物是一类新的可调节人血管生成的化合物。

[0011] 本发明还涉及药物组分及其药学上可接受的盐和 / 或其药物组合物,所述组合物包括:

[0012] a) 有效量的一种或多种本发明的化合物;和

[0013] b) 一种赋形剂等。

[0014] 本发明还涉及控制血管生成的方法,从而为受血管生成影响的疾病提供治疗,所述方法包括将有效量的本发明的化合物给药至患者。

[0015] 对于本领域普通技术人员来说,所述及其他目的、特征和优点可通过阅读以下详细描述和所附的权利要求书明显看出。本文中所有的百分比、比率和份数均以重量计,除非另有指明。所有温度均为摄氏度 ($^{\circ}\text{C}$),除非另有指明。所有引用的文献均属相关领域,通过引用纳入本文;对任何文献的引用不应解释为承认其为与本发明相关的现有技术。

具体实施方式

[0016] 在本说明书和所附的权利要求书中,将涉及多个术语,所述术语将被定义为具有

以下含义：

[0017] “药学上可接受的”意指一种物质其不为生物学上或其他方面所不希望的，即该材料可与相关活性化合物一起给药于某一个体而不会引起临床上不可接受的生物效应或与含有其的药物组合物中任一其他组分以一种有害方式相互作用。

[0018] 本申请的说明书及权利要求书全文中，词语“包括”及该词语的其他形式，例如动名词形式和第三人称单数形式，意指包括但不限于，并且不意欲排除例如其他添加剂、组分、整体或步骤。

[0019] 说明书和所附权利要求书中所用单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数个指示物，除非文中另有明确指出。因此，例如提及“一种组合物”时，包括两种或多种所述组合物的混合物。

[0020] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且该描述包括该事件或情况发生的情形和其不发生的情形。

[0021] 文中范围可表述为从“约”一个特定值和 / 或至“约”另一特定值。当表述为这样一个范围时，另一方面包括从该特定值和 / 或至该另一特定值。类似地，当通过使用先行词“约”将数值表述为近似值时，应理解为特定值形成另一方面。还应理解的是，每个范围的端值不论是与另一个端值相关，还是与另一个端值无关，均是有意义的。还应理解的是，本文公开了多个数值，并且每一个数值除其本身外本文也公开“约”该特定值。例如，如果数值“10”被公开，则“约 10”也被公开。还应理解的是，当一个数值被公开时，则“小于或等于该数值”、“大于或等于该数值”及数值之间可能的范围也被公开，正如本领域技术人员所恰当理解的。例如，如果数值“10”被公开，则“小于或等于 10”以及“大于或等于 10”也被公开。还应理解的是，整篇申请中，数据以多种不同的形式提供，并且该数据表示终点和起点及各数据点任意结合的范围。例如，如果一个特定数据点“10”和一个特定数据点“15”被公开，则应理解为大于、大于或等于、小于、小于或等于及等于 10 和 15，以及 10 和 15 之间的范围也被公开。还应理解为两个具体单元之间的每个单元也被公开。例如，如果 10 和 15 被公开，则 11、12、13 和 14 也被公开。

[0022] 本文所述术语“有机单元”指的是含有一个或多个碳原子的基团或部分，并且其形成其中一种化合物或其药学上可接受的盐的一部分。例如，文中他处涉及的许多取代基为有机单元。为了使它们在本文公开的化合物和 / 或盐中存在的情况下有效地起作用，有机单元通常应该具有有限大小和 / 或分子量的可变范围，以便提供所希望的与靶酶的结合、溶解度、生物吸收特性。例如，有机单元可具有例如 1-26 个碳原子、1-18 个碳原子、1-12 个碳原子、1-8 个碳原子或 1-4 个碳原子。有机单元通常具有与该有机单元中的至少一些碳原子键合的氢，并且可任选地含有在被取代的有机化合物中常见的杂原子，例如氧、氮、硫等，或无机原子例如卤素、磷等。不含无机原子的有机基团的一个实例为 5,6,7,8-四氢-2-萘基基团。在一些实施方案中，一个有机基团可含有键合至其上或其中的 1-10 个无机杂原子，包括卤素、氧、硫、氮、磷等。有机基团的实例包括但不限于烷基、被取代的烷基、环烷基、被取代的环烷基、被单取代的氨基、被二取代的氨基、酰氧基、氰基、羧基、碳酰烷氧基、烷基酰胺基、被取代的烷基酰胺基、二烷基酰胺基、被取代的二烷基酰胺基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫代烷基、硫代卤代烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、杂环基团或被取代的杂环基团，其中所述术语在本文别处进行定

义。含有杂原子的有机基团的几个非限制性实例包括烷氧基基团、三氟甲氧基基团、乙酰氧基基团、二甲基氨基基团等。

[0023] 被取代的和未被取代的直链的、支链的或环状烷基单元包括以下非限制性实例：甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、环丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、环丁基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环己基 (C₆) 等；而被取代的直链、支链或环状的烷基的非限制性实例包括羟甲基 (C₁)、氯甲基 (C₁)、三氟甲基 (C₁)、氨基甲基 (C₁)、1-氯乙基 (C₂)、2-羟乙基 (C₂)、1,2-二氟乙基 (C₂)、2,2,2-三氟乙基 (C₂)、3-羧基丙基 (C₃)、2,3-二羟基环丁基 (C₄) 等。

[0024] 被取代的和未被取代的直链的、支链的或环状烯基包括乙烯基 (C₂)、3-丙烯基 (C₃)、1-丙烯基 (也称为 2-甲基乙烯基) (C₃)、异丙烯基 (也称为 2-甲基乙烯-2-基) (C₃)、丁烯-4-基 (C₄) 等；被取代的直链或支链的烯基的非限制性实例包括 2-氯乙烯基 (C₂)、4-羟基丁烯-1-基 (C₄)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基 (C₉)、7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基 (C₉) 等。

[0025] 被取代的和未被取代的直链或支链的炔基包括乙炔基 (C₂)、丙-2-炔基 (也称为炔丙基) (C₃)、丙炔-1-基 (C₃) 和 2-甲基-己-4-炔-1-基 (C₇)；被取代的直链或支链的炔基的非限制性实例包括 5-羟基-5-甲基己-3-炔基 (C₇)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基 (C₈)、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基 (C₉) 等。

[0026] 本文所用被取代的和未被取代的“烷氧基”表示具有通式 -OR¹⁰⁰ 的单元，其中 R¹⁰⁰ 为上文定义的烷基、烯基或炔基单元，例如甲氧基、甲氧基甲基、甲氧基甲基。

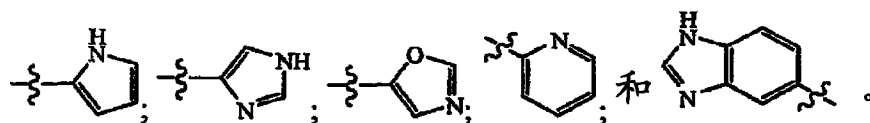
[0027] 本文所用被取代的和未被取代的“卤代烷基”表示氢原子被一个或多个卤原子取代的烷基单元，例如三氟甲基、1,2-二氯乙基和 3,3,3-三氟丙基。

[0028] 本文所用术语“芳基”表示含有至少一个具有共轭的芳香族六元环的苯环的环状有机单元，其非限制性实例包括苯基 (C₆)、萘-1-基 (C₁₀)、萘-2-基 (C₁₀)。芳基环上的一个或多个氢原子可被另外的有机或无机基团取代。被取代的芳基环的非限制性的实例包括：4-氟苯基 (C₆)、2-羟基苯基 (C₆)、3-甲基苯基 (C₆)、2-氨基-4-氟苯基 (C₆)、2-(N,N-二乙氨基) 苯基 (C₆)、2-氰基苯基 (C₆)、2,6-二-叔丁基苯基 (C₆)、3-甲氧基苯基 (C₆)、8-羟基萘-2-基 (C₁₀)、4,5-二甲氧基萘-1-基 (C₁₀) 和 6-氰基萘-1-基 (C₁₀)。

[0029] 术语“杂芳基”表示含有一个五元或六元共轭芳环并且环中至少一个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子的有机单元。该杂芳基环可含有一个单环，例如具有 5 或 6 个原子并且其中至少一个环原子为不限于氮、氧或硫的杂原子的环，例如吡啶环、呋喃环或噻吩环。“杂芳基”也可为稠合的多环杂芳环体系，其中至少一个环为芳环并且该芳环中的至少一个原子为杂原子，所述杂原子包括氮、氧或硫。

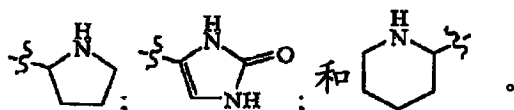
[0030] 以下为本发明的杂芳基环的非限制性实例：

[0031]



[0032] 术语“杂环”表示具有 3-10 个原子并且其中至少一个环原子为不限于氮、氧或硫的杂原子的环体系。所述环可以为单环、稠环或双环。杂环的非限制性实例包括：

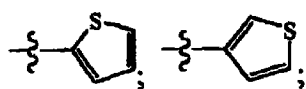
[0033]



[0034] 所有的上述杂芳基环或杂环的氢原子可如本文进一步所述的任选被一个或多个取代基取代。

[0035] 在本公开内容中说明书的通篇描述中,拼写为“thiophene-2-yl(噻吩-2-基)和 thiophene-3-yl(噻吩-3-基)”的术语用于描述分别具有下式的杂芳基单元:

[0036]



[0037] 而在本发明化合物的命名中,这些部分的化学名称通常分别拼写为“thiophen-2-yl(噻吩-2-基)和 thiophen-3-yl(噻吩-3-基)”。本文中,当这些环被描述为构成本发明化合物的单元或部分时,使用术语“thiophene-2-yl 和 thiophene-3-yl”,仅是为了使本领域普通技术人员明白本文提及的是何种环。

[0038] 术语“被取代的”在整篇说明书中使用。术语“被取代的”在本文中被定义为“非环状或环状的烃基部分中,一个或多个氢原子被下文定义的一个取代基或几个取代基替代”。所述取代基对氢原子进行取代时,能一次替代烃基部分的一个氢原子、两个氢原子或三个氢原子。此外,所述取代基可替代两个相邻碳上的两个氢原子从而形成所述取代基、新的部分或单元。例如仅需要替代一个氢原子的取代单元包括卤素、羟基等。替代两个氢原子的包括羰基、肟基等。替代相邻碳原子上的两个氢原子的包括环氧等。替代三个氢原子的包括氰基等。在整篇说明书中使用术语被取代的来表明烃基部分——尤其是芳环、烷基链——中一个或多个氢原子可被一个取代基替代。当一个部分被描述为“被取代的”时,可替代任意数目的氢原子。例如,4-羟基苯基是一个“被取代的芳族碳环”,(N,N-二甲基-5-氨基)辛基是一个“被取代的 C₈ 烷基单元”,3-胍基丙基是一个“被取代的 C₃ 烷基单元”,2-羧基吡啶基是一个“被取代的杂芳基单元”。

[0039] 以下为可取代烃基或其他单元上的氢原子的单元的非限制性实例:

[0040] i) C₁-C₁₂ 直链、支链或环状的烷基、烯基和炔基;例如,甲基(C₁)、乙基(C₂)、乙烯基(C₂)、乙炔基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、环丙基(C₃)、3-丙烯基(C₃)、1-丙烯基(也称为2-甲基乙烯基)(C₃)、异丙烯基(也称为2-甲基乙烯-2-基)(C₃)、丙-2-炔基(也称为炔丙基)(C₃)、丙炔-1-基(C₃)、正丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、环丁基(C₄)、丁烯-4-基(C₄)、环戊基(C₅)、环己基(C₆);

[0041] ii) 被取代的或未被取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基;例如苯基、萘基(本文中也称为萘-1-基(C₁₀)或萘-2-基(C₁₀));

[0042] iii) 如本文所述的被取代的或未被取代的 C₁-C₉ 杂环;

[0043] iv) 如下文所述的被取代的或未被取代的 C₁-C₉ 杂芳基环;

[0044] v) -(CR^{13a}R^{13b})_zOR¹²;例如-OH、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃和 -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

[0045] vi) -(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)R¹²;例如-COCH₃、-CH₂COCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂COCH₂CH₃、-COCH₂CH₂CH₃和 -CH₂COCH₂CH₂CH₃;

[0046] vii) -(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)OR¹²;例如-CO₂CH₃、-CH₂CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-CH₂CO₂CH₂CH₃、-CO₂

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

[0047] viii) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$; 例如 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CO}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$;

[0048] ix) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{N}(\text{R}^{12})_2$; 例如 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$;

[0049] x) 卤素 ; $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 和 $-\text{I}$;

[0050] xi) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{CN}$;

[0051] xii) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{NO}_2$;

[0052] xiii) $-\text{CH}_j\text{X}_k$; 其中 X 为卤素, j 为 0-2, $j+k = 3$; 例如 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 或 $-\text{CBr}_3$;

[0053] xiv) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{SR}^{12}$; $-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SC}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$;

[0054] xv) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{SO}_2\text{R}^{12}$; $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$; 和

[0055] xiii) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{SO}_3\text{R}^{12}$; 例如 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$;

[0056] 其中每一个 R^{12} 独立地为氢、被取代的或未被取代的 C_1 - C_4 直链、支链或环状的烷基、苯基、苄基 ; 或者两个 R^{12} 单元可连接在一起形成一个含 3-7 个原子的环 ; R^{13a} 和 R^{13b} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 直链或支链的烷基 ; 下标 p 为 0-4。

[0057] 本发明中, 术语“化合物”、“类似物”和“组分”同等地代表本文所述的被公开的化学实体, 包括所有的对映体、非对映体、盐等, 并且术语“化合物”、“类似物”和“组分”在本申请通篇中可互换使用。

[0058] 本发明针对几种未满足的医学需求, 尤其是 :

[0059] 1) 提供有效作为人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂的组合物 ; 从而提供调节其中血管生成增加的失调、疾病、不适或病症中的血管生成的方法 ;

[0060] 2) 提供有效作为人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂的组合物 ; 从而提供调节失调、疾病、不适或病症中的血管生成的方法 ; 和

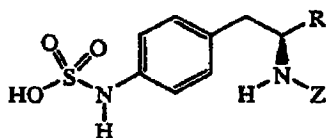
[0061] 3) 提供有效作为人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂的组合物 ; 从而提供调节其中血管生成减少的失调、疾病、不适或病症中的血管生成的方法。

[0062] 这些及其他未满足的医学需求通过本发明的人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂得以解决, 所述抑制剂能够调节血管生成从而用作治疗人体内或疾病治疗中的血管生成增加或减少的方法, 所述疾病由人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 的不充分调节引起。

[0063] 本文公开的化合物包括所有药学上可接受的盐形式, 例如, 碱性基团的盐, 尤其是胺的盐, 以及酸性基团的盐, 尤其是氨基磺酸盐和羧酸盐。以下为可与碱性基团形成盐的阴离子的非限制性实例 : 氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、碳酸根、碳酸氢根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、丙酮酸根、乳酸根、草酸根、丙二酸根、马来酸根、丁二酸根、酒石酸根、富马酸根、柠檬酸根等。以下为可形成酸性基团的盐的阳离子的非限制性实例 : 钠离子、锂离子、钾离子、钙离子、镁离子、铋离子等。

[0064] 本发明的化合物具有式 (I) :

[0065]

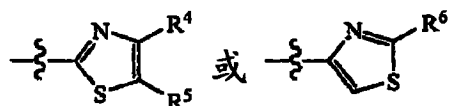


(I)

[0066] 其中具有氨基单元的碳原子具有 (S) 立体化学, 如该式中所标明。

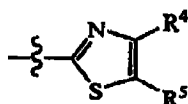
[0067] R 为一个被取代的或未被取代的具有下式的噻唑基单元:

[0068]

[0069] R^4 、 R^5 和 R^6 为可独立地选自多种无机取代基单元 (氢、羟基、氨基、卤素等) 或有机取代基单元例如烷基、环烷基、杂环基、杂芳基等的取代基, 其中所述取代基单元可任选地具有 1-12 个碳原子, 或 1-10 个碳原子, 或 1-6 个碳原子。

[0070] 式 (I) 化合物的一个实例, R 单元指的是具有下式的噻唑 -2- 基单元:

[0071]

[0072] 其中 R^4 和 R^5 各自独立地选自:

[0073] i) 氢;

[0074] ii) 被取代的或未被取代的 C_1 - C_6 直链、支链或环状的烷基;

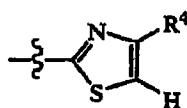
[0075] iii) 被取代的或未被取代的苯基;

[0076] iv) 被取代的或未被取代的杂芳基; 或者

[0077] R^4 和 R^5 可连接在一起形成一个饱和或不饱和的具有 5-7 个原子的环。

[0078] 式 (I) 化合物的一个实例包括具有下式的 R 单元:

[0079]

[0080] 其中 R^5 为氢, 并且 R^4 为一个选自以下基团的单元: 甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、正戊基 (C_5)、1-甲基丁基 (C_5)、2-甲基丁基 (C_5)、3-甲基丁基 (C_5)、环丙基 (C_3)、正己基 (C_6)、4-甲基戊基 (C_6) 和环己基 (C_6)。[0081] 式 (I) 化合物的另一个实例, R 单元包括这样的单元: 其中 R^4 为选自甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4) 和叔丁基 (C_4) 的单元; 并且 R^5 为选自甲基 (C_1) 或乙基 (C_2) 的单元。R 的该方面的非限制性实例包括 4,5-二甲基噻唑 -2- 基、4-乙基 -5- 甲基噻唑 -2- 基、4-甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基和 4,5-二乙基噻唑 -2- 基。[0082] 式 (I) 化合物的另一个实例, R 单元包括这样的单元: 其中 R^5 为氢并且 R^4 为一个被取代的烷基单元, 所述取代基选自:

[0083] i) 卤素 : -F、-Cl、-Br 和 -I ;

[0084] ii) $-N(R^{11})_2$;和

[0085] iii) $-OR^{11}$;

[0086] 其中每一个 R^{11} 独立地为氢或 C_1-C_4 直链或支链的烷基。

[0087] 可为 R 单元上氢的取代基的单元的非限制性实例包括 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 和 $-CH_2NH(CH_2CH_3)$ 。

[0088] 含有 R 单元的单元的其他非限制性实例包括 2,2-二氟环丙基、2-甲氧基环己基和 4-氯环己基。

[0089] 式 (I) 化合物的又一个实例, R 单元包括其中 R^5 为氢并且 R^4 为苯基或被取代的苯基的单元, 其中 R^4 单元的非限制性实例包括苯基、3,4-二甲基苯基、4-叔丁基苯基、4-环丙基苯基、4-二乙基氨基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-甲氧基苯基、4-(二氟甲氧基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和 3,4-二氯苯基, 当将所述基团并入 R 的定义中时, 得到以下 R 单元: 4-苯基噻唑-2-基、3,4-二甲基苯基噻唑-2-基、4-叔丁基苯基噻唑-2-基、4-环丙基苯基噻唑-2-基、4-二乙基氨基苯基噻唑-2-基、4-(三氟甲基)苯基噻唑-2-基、4-甲氧基苯基噻唑-2-基、4-(二氟甲氧基)苯基噻唑-2-基、4-(三氟甲氧基)苯基噻唑-2-基、3-氯苯基、4-氯苯基噻唑-2-基和 3,4-二氯苯基噻唑-2-基。

[0090] 式 (I) 化合物的再一个实例包括其中 R^4 选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基并且 R^5 为苯基或被取代的苯基的 R 单元。根据第一类 R 单元的第五方面, R 单元的一个非限制性实例包括 4-甲基-5-苯基噻唑-2-基和 4-乙基-5-苯基噻唑-2-基。

[0091] 式 (I) 化合物的再一实例包括其中 R^5 为氢并且 R^4 为一个被取代的或未被取代的选自 1,2,3,4-四唑-1-基、1,2,3,4-四唑-5-基、[1,2,3]三唑-4-基、[1,2,3]三唑-5-基、[1,2,4]三唑-4-基、[1,2,4]三唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、[1,2,4]噻二唑-3-基、[1,2,4]噻二唑-5-基和 [1,3,4]噻二唑-2-基的杂芳基单元的 R 单元。

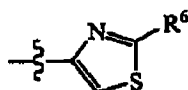
[0092] 式 (I) 化合物的另一非限制性实例包括其中 R^4 为被取代的或未被取代的噻吩-2-基例如噻吩-2-基、5-氯噻吩-2-基和 5-甲基噻吩-2-基的 R 单元。

[0093] 式 (I) 化合物的再一实例包括其中 R^4 为被取代的或未被取代的噻吩-3-基例如噻吩-3-基、5-氯噻吩-3-基和 5-甲基噻吩-3-基的 R 单元。

[0094] 式 (I) 化合物的再一实例包括其中 R^4 和 R^5 连接在一起形成一个饱和或不饱和的具有 5-7 个原子的环的 R 单元。第一类 R 单元的第六方面的非限制性实例包括 5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑-2-基和 4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基。

[0095] 式 (I) 化合物的再一实例包括为下式的噻唑-4-基单元的 R 单元:

[0096]



[0097] 其中 R⁶ 为选自以下的单元：

[0098] i) 氢；

[0099] ii) 被取代的或未被取代的 C₁-C₆ 直链、支链或环状的烷基；

[0100] iii) 被取代的或未被取代的具有 5-10 个环原子的苯基环；或者

[0101] iv) 被取代的或未被取代的具有 5-10 个环原子的杂芳基。

[0102] 式 (I) 化合物的一个实例包括其中 R⁶ 为氢的 R 单元。

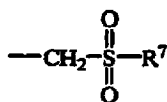
[0103] 式 (I) 化合物的另一实例包括其中 R⁶ 为选自甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄) 和叔丁基 (C₄) 的 R 单元。R 的该方面的非限制性实例包括 2- 甲基噻唑 -4- 基、2- 乙基噻唑 -4- 基、2-(正丙基) 噻唑 -4- 基和 2-(异丙基) 噻唑 -4- 基。

[0104] 式 (I) 化合物的再一实例包括其中 R⁶ 为被取代的或未被取代的苯基的 R 单元，所述被取代的或未被取代的苯基的非限制性实例包括苯基、2- 氟苯基、2- 氯苯基、2- 甲基苯基、2- 甲氧基苯基、3- 氟苯基、3- 氯苯基、3- 甲基苯基、3- 甲氧基苯基、4- 氟苯基、4- 氯苯基、4- 甲基苯基和 4- 甲氧基苯基。

[0105] 式 (I) 化合物的再一实例包括其中 R⁶ 为被取代的或未被取代的杂芳基的 R 单元，所述被取代的或未被取代的杂芳基的非限制性实例包括噻吩 -2- 基、噻吩 -3- 基、噻唑 -2- 基、噻唑 -4- 基、噻唑 -5- 基、2,5- 二甲基噻唑 -4- 基、2,4- 二甲基噻唑 -5- 基、4- 乙基噻唑 -2- 基、噁唑 -2- 基、噁唑 -4- 基、噁唑 -5- 基和 3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基。

[0106] 式 (I) 化合物的另一实例包括其中 R⁶ 为具有下式的单元的 R 单元：

[0107]



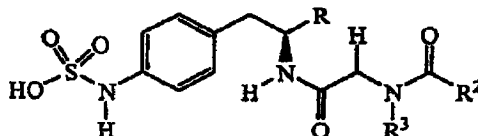
[0108] 其中 R⁷ 为被取代的或未被取代的 C₁-C₄ 烷基和被取代的或未被取代的苯基，R⁶ 的非限制性实例包括 4- 氯苯磺酰基甲基和叔丁基磺酰基甲基。

[0109] 式 (I) 化合物的另一实例包括其中 R⁶ 为选自被取代的或未被取代的吡啶基、吡嗪基和嘧啶基的单元的 R 单元，R⁶ 的非限制性实例包括吡嗪 -2- 基和 (2- 甲基) 吡啶 -5- 基。

[0110] R¹ 单元

[0111] R¹ 单元的一个实例包括其中 R¹ 为氢的化合物。其中 R¹ 为氢的本发明的化合物具有下式：

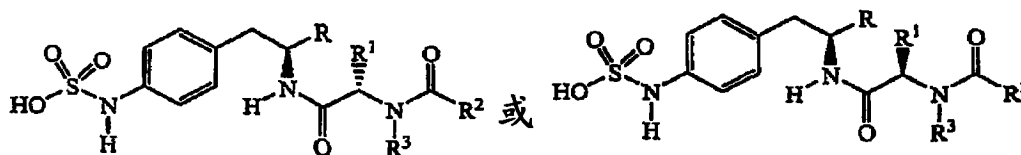
[0112]



[0113] 并且因此该类化合物不含有第二个手性中心。

[0114] 式 (I) 化合物的另一实例包括具有第二个手性中心并且具有例如下式以及式中所标明的立体化学的 R¹ 单元：

[0115]



[0116] (S), (S)-非对映体 (S), (R)-非对映体

[0117] 所公开的化合物可以是单一的非对映体或其混合物,并且可由配制者以下述任意方式获得:

[0118] i) 以 (S), (S) 和 (S), (R) 非对映体的混合物形式,并以混合物形式用于调节血管生成;

[0119] ii) 以 (S), (S) 和 (S), (R) 非对映体的混合物形式,然后将该混合物在用于调节血管生成之前分离成单一的非对映体;或者

[0120] iii) 直接以单一的 (S), (S) 或 (S), (R) 非对映体形式制备,该方法在下文进一步描述。

[0121] 式 (I) 化合物的一个实例包括为苄基的 R^1 单元,其非限制性实例包括 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸、4-{(S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基)-3-苯基丙酰胺基-2-(2-苯基噻唑-4-基)}苯基氨基磺酸、4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基)-3-苯基丙酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸和 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸,以及下文所述其他化合物。

[0122] 式 (I) 化合物的另一个实例包括为被取代的苄基的 R^1 单元,其非限制性实例包括 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基)-3-(4-羟基苯基)丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;4-{(S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基)-3-(4-氯苯基)丙酰胺基-2-(2-苯基噻唑-4-基)}苯基氨基磺酸和 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基)-3-(4-甲基苯基)丙酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸。

[0123] 式 (I) 化合物的另一实例包括为苄基的 R^1 单元,其非限制性实例包括 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙酰氨基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸、4-{(S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙酰氨基-2-(2-苯基噻唑-4-基)}苯基氨基磺酸和 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基)-2-苯基乙酰氨基]-乙基}苯基氨基磺酸。

[0124] 式 (I) 化合物的再一实例包括为 C_1 - C_4 直链或支链的烷基的 R^1 单元,其非限制性实例包括 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基丁酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸、4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基)-4-甲基戊酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸和 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基)-4-甲基戊酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸,以及下文所述其他化合物。

[0125] R^2 为选自以下的单元:

[0126] i) C_1 - C_6 直链或支链的烷基;或者

[0127] ii) C_1 - C_6 直链或支链的烷氧基。

[0128] R^2 的一个实例包括 C_1 - C_6 直链或支链的具有下式的烷氧基单元:

[0129] $-OR^8$

[0130] 其中 R^8 为选自甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、正戊基 (C_5) 或正己基 (C_6) 的 C_1 - C_6 直链或支链的烷基单元。

[0131] 式 (I) 化合物的另一实例包括为选自以下基团的 C_1 - C_6 直链或支链的烷基的 R^2 单元, 所述 R^2 单元选自: 甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、正戊基 (C_5) 或正己基 (C_6)。

[0132] R^3 为氢或 C_1 - C_4 直链或支链的烷基。

[0133] R^3 的一个实例包括其中 R^3 为氢的化合物。

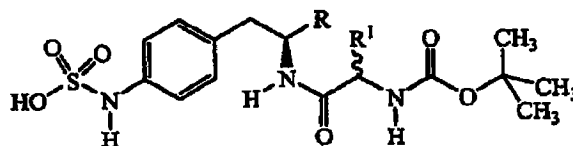
[0134] R^3 的另一个实例包括其中 R^3 为甲基的化合物。

[0135] R^3 的再一个实例包括其中 R^3 选自乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4) 和叔丁基 (C_4) 的化合物。

[0136] 为严格地以非限制性方式描述制备本文未进行明确示例的式 (I) 范围内亚属化合物的合成策略的供选方案之目的, 可将式 (I) 化合物分成几种类别。这种主观分类不意味着本文所述的任何化合物或组分的生物效能的任何增加或降低。

[0137] 本发明公开类别 I 的第一个方面涉及具有下式的化合物:

[0138]



[0139] 其中 R 为被取代的或未被取代的噻唑-2-基单元, 并且 R 和 R^1 的非限制性实例及 R^1 处的立体化学在表 I 中进一步描述。

[0140] 表 I

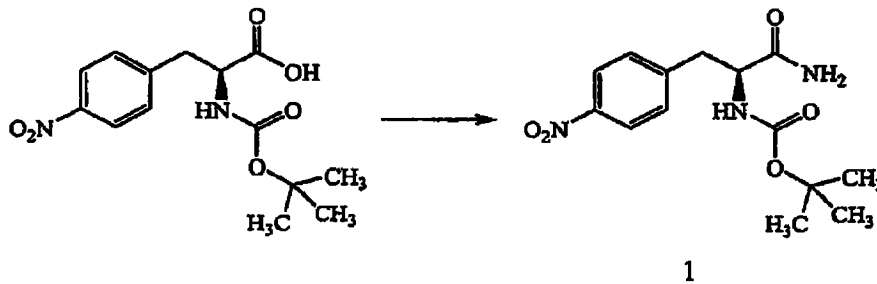
[0141] 序号	R	R^1
[0142] 1	噻唑-2-基	(S)-苄基
[0143] 2	4-甲基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0144] 3	4-乙基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0145] 4	4-丙基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0146] 5	4-异丙基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0147] 6	4-环丙基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0148] 7	4-丁基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0149] 8	4-叔丁基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0150] 9	4-环己基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0151] 10	4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0152] 11	4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0153] 12	4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0154] 13	4-(甲氧基甲基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0155] 14	4-(羧酸乙酯)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0156] 15	4,5-二甲基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0157] 16	4-甲基-5-乙基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0158] 17	4-苯基噻唑-2-基	(S)-苄基

[0159]	18	4-(4-氯苯基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0160]	19	4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0161]	20	4-甲基-5-苯基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0162]	21	4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0163]	22	4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0164]	23	4-(5-氯噻吩-2-基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0165]	24	5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑-2-基	(S)-苄基
[0166]	25	4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基	(S)-苄基

[0167] 本发明的类别 I 的第一个方面中包含的化合物可通过方案 I 中概述的过程进行制备,并在下文实施例 1 中有描述。

[0168] 方案 I

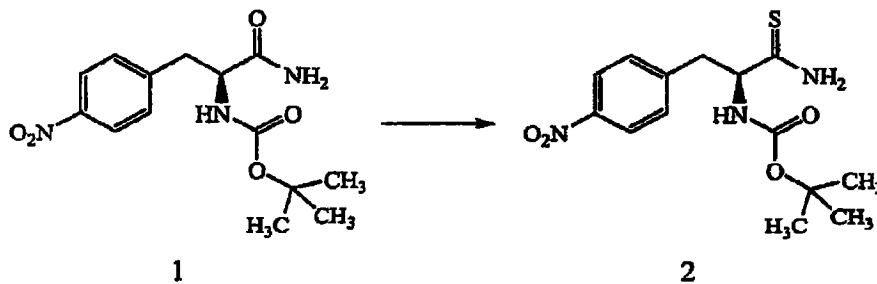
[0169]



[0170] 试剂和条件:(a) (i) (异丁基)OCOC1、NMM、DMF ;0°C, 20min。

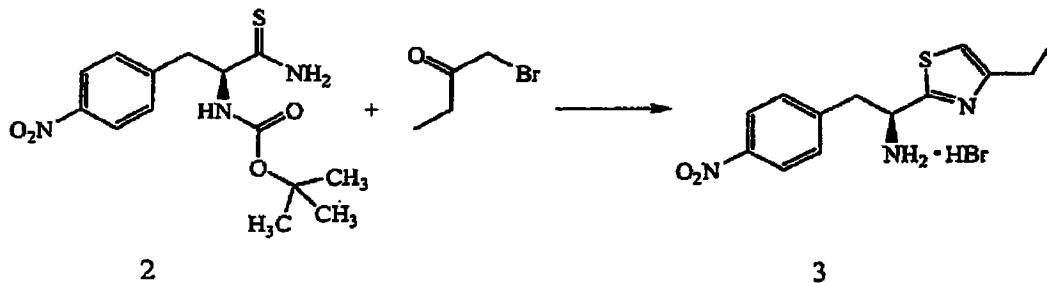
[0171] (ii)NH₃ ;0°C, 30min。

[0172]



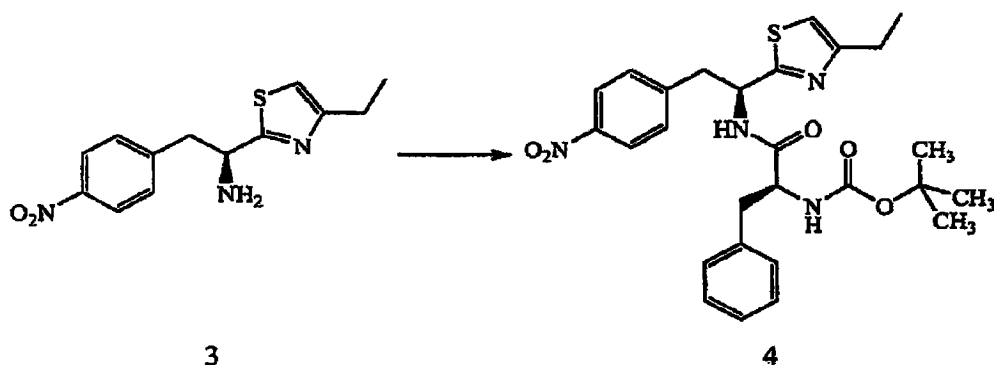
[0173] 试剂和条件:(b)Lawesson 试剂, THF ;室温, 3h。

[0174]



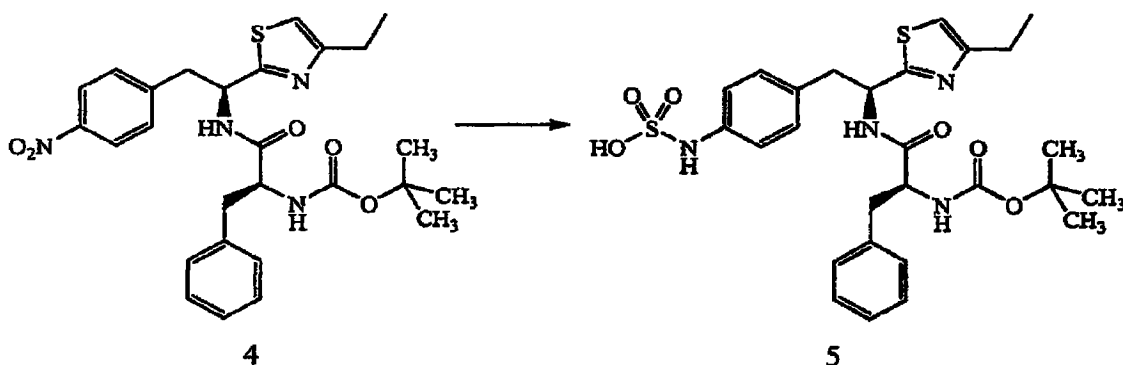
[0175] 试剂和条件:(c)CH₃CN ;回流, 3h。

[0176]



[0177] 试剂和条件：(d) Boc-Phe、EDCI、HOBt、DIPEA、DMF；室温，18h。

[0178]



[0179] 试剂和条件：(e) (i) H_2 ；Pd/C，MeOH；(ii) SO_3^- 吡啶， NH_4OH ；室温，2h。

[0180] 实施例 1

[0181] 4-[(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸 (5)

[0182] [1-(S)-氨基甲酰基-2-(4-硝基苯基)乙基-氨基甲酸叔丁酯 (1) 的制备：向 $0^\circ C$ 的 2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-(4-硝基苯基)-丙酸和 N-甲基吗啉 (1.1mL, 9.65mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中逐滴添加氯甲酸异丁酯 (1.25mL, 9.65mmol)。将该混合物在 $0^\circ C$ 搅拌 20 分钟，之后在 $0^\circ C$ 向该反应混合物中通入 $NH_3(g)$ 30 分钟。浓缩反应混合物并将剩余物溶解在 EtOAc 中，接连用 5% 柠檬酸、水、5% $NaHCO_3$ 、水和盐水进行洗涤，干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空下浓缩，得到一种剩余物，将该剩余物与 EtOAc/石油醚的混合物一起研磨，得到 2.2g (74%) 白色固态所需产物。

[0183] [2-(4-硝基苯基)-1-(S)-硫代氨基甲酰基乙基]氨基甲酸叔丁酯 (2) 的制备：向 [1-(S)-氨基甲酰基-2-(4-硝基苯基)乙基-氨基甲酸叔丁酯 1 (0.400g, 1.29mmol) 的 THF (10mL) 溶液中添加 Lawesson 试剂 (0.262g, 0.65mmol)。将反应混合物搅拌 3 小时并浓缩得到一种剩余物，将该剩余物用硅胶纯化从而得到 0.350g (83%) 所需产物。
 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.11-3.30 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

[0184] 1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺 (3) 的制备：将 [2-(4-硝基苯基)-1-(S)-硫代氨基甲酰基乙基]-氨基甲酸叔丁酯 2 (0.245g, 0.753mmol)、1-溴-2-丁酮 (0.125g, 0.828mmol) 在 CH_3CN (5mL) 中的混合物回流 3 小时。冷却反应混合物至室温并向该溶液中添加乙醚，并通过过滤除去形成的沉淀物。将该固体在真空下干燥，从而得到

0.242g(90%产率)所需产物。ESI+MS 278(M+1)。

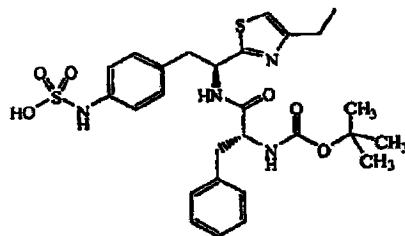
[0185] {1-[1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基氨基甲酰基]-2-苯基乙基}氨基甲酸叔丁酯(4)的制备:向0℃的1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺的氢溴化物3(0.393g,1.1mmol)、(S)-(2-叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酸(0.220g,0.828mmol)和1-羟基苯并三唑(HOBt)(0.127g,0.828mmol)的DMF(10mL)溶液中添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)(0.159g,0.828mmol),接着添加二异丙胺(0.204g,1.58mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1N HCl水溶液、5% NaHCO₃水溶液、水和盐水进行洗涤,用Na₂SO₄干燥。在真空下除去溶剂,得到0.345g所需产物,该产物无需进一步纯化即可使用。LC/MSESI+525(M+1)。

[0186] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸(5)的制备:将{1-[1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基氨基甲酰基]-2-苯基乙基}氨基甲酸叔丁酯4(0.345g)溶解在MeOH(4mL)中。添加催化量的Pd/C(10%重量/重量)并将该混合物在氢气氛下搅拌2小时。通过CELITE™床过滤反应混合物并减压除去溶剂。将粗产物溶解在吡啶(12mL)中并用SO₃-吡啶(0.314g)进行处理。将反应物在室温下搅拌5分钟,之后添加7%的NH₄OH的溶液(50mL)。然后浓缩混合物并将得到的剩余物通过反相色谱法进行纯化,得到0.222g铵盐形式的所需产物。¹H(CD₃OD): δ 7.50-6.72(m,10H),5.44-5.42(d,1H,J=6.0Hz),4.34(s,1H),3.34-2.79(m,4H),2.83-2.76(q,2H,J=7.2Hz),1.40(s,9H),1.31(t,3H,J=7.5Hz)。

[0187] 本发明的最终化合物也可离解为游离酸。该过程的一个非限制性实例在下文实施例4中有描述。

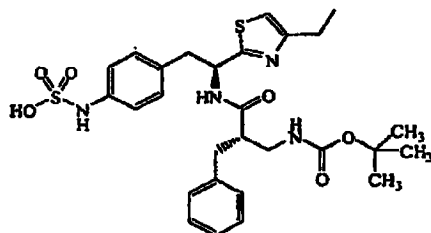
[0188] 以下为本发明公开的类别I的第一方面中包含的化合物的非限制性实例。

[0189]



[0190] 4-{(S)-2-[(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD): δ 7.22-7.02(m,10H),5.39(s,1H),4.34(s,1H),3.24-2.68(m,6H),1.37(s,9H),1.30(t,3H,J=7.5Hz)。

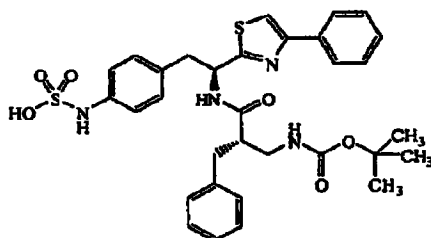
[0191]



[0192] {1-[1-(5-乙基噻唑-2-基)-(S)-2-(4-磺氨基苯基)乙基氨基甲酰基]-2-苯基乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯:¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 8.36(d, J =

8. 1Hz, 1H), 7. 04-7. 22 (m, 9H), 5. 45 (s, 1H), 3. 01-3. 26 (m, 2H), 2. 60-2. 88 (m, 4H), 2. 33 (s, 3H), 1. 30 (s, 9H)。

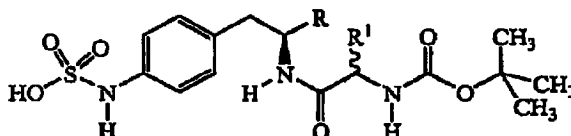
[0193]



[0194] {1-[1-(5-苯基噻唑-2-基)-(S)-2-(4-磺氨基苯基)乙基氨基甲酸酯]-2-苯基乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯:¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 8. 20(d, J = 8. 1Hz, 1H), 7. 96-7. 99 (m, 2H), 7. 48-7. 52 (m, 3H), 7. 00-7. 23 (m, 7H), 6. 89 (s, 1H), 5. 28 (q, J = 7. 5Hz, 1H), 4. 33 (t, J = 6. 6Hz, 1H), 3. 09-3. 26 (m, 2H), 3. 34 (dd, J = 13. 2 和 8. 4Hz, 1H), 2. 82 (dd, J = 13. 2 和 8. 4Hz, 1H), 1. 38 (s, 9H)。

[0195] 本发明的类别 I 的第二个方面涉及具有下式的化合物:

[0196]



[0197] 其中 R 为被取代的或未被取代的噻唑-4-基单元, 并且 R 和 R¹ 的非限制性实例及 R¹ 处的立体化学在表 II 中进一步被描述。

[0198] 表 II

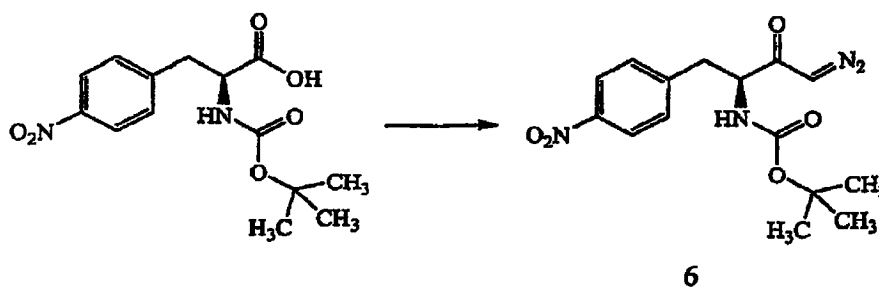
[0199] 序号	R	R ¹
[0200] 26	噻唑-4-基	(S)-苄基
[0201] 27	2-甲基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0202] 28	2-乙基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0203] 29	2-丙基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0204] 30	2-异丙基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0205] 31	2-环丙基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0206] 32	2-丁基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0207] 33	2-叔丁基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0208] 34	2-环己基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0209] 35	2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0210] 36	2-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0211] 37	2-(2,2-二氟环丙基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0212] 38	2-苯基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0213] 39	2-(4-氯苯基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0214] 40	2-(3,4-二甲基苯基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0215] 41	2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0216] 42	2-(噻吩-3-基)噻唑-4-基	(S)-苄基

[0217]	43	2-(3-氯噻吩-2-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0218]	44	2-(3-甲基噻吩-2-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0219]	45	2-(2-甲基噻唑-4-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0220]	46	2-(呋喃-2-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0221]	47	2-(吡嗪-2-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0222]	48	2-[(2-甲基)吡啶-5-基]噻唑-4-基	(S)-苄基
[0223]	49	2-(4-氯苯磺酰基甲基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0224]	50	2-(叔丁基磺酰基甲基)噻唑-4-基	(S)-苄基

[0225] 本发明的类别 I 的第二方面中含有的化合物可通过方案 II 中概述的和下文实施例 2 中描述的过程来制备。

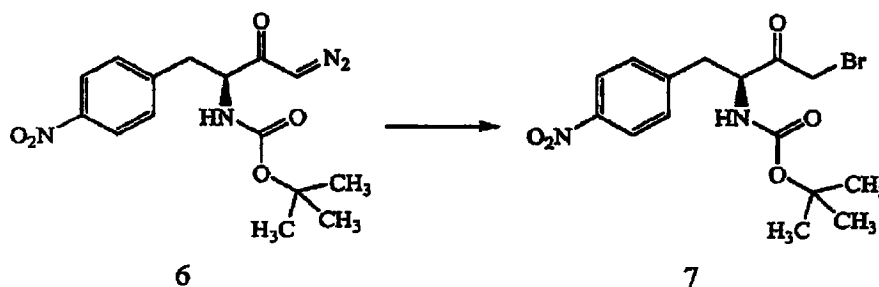
[0226] 方案 II

[0227]



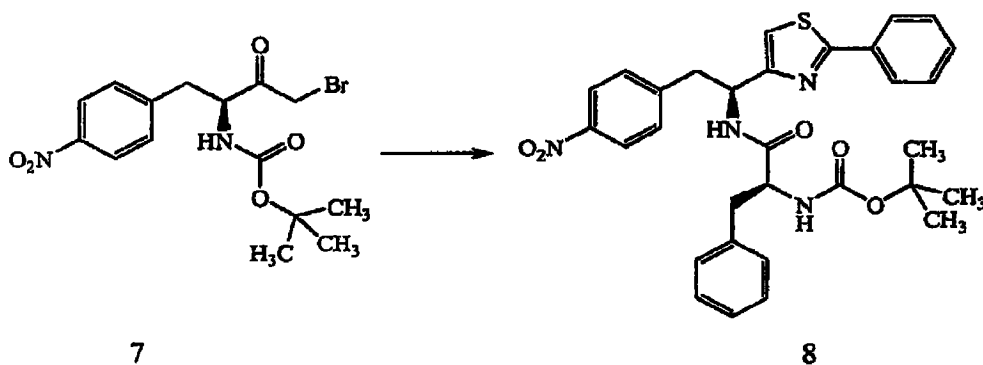
[0228] 试剂和条件：(a) (i) (异丁基)OCOC₂H₅, Et₃N, THF ; 0°C, 20min。 (ii) CH₂N₂ ; 室温, 3h。

[0229]



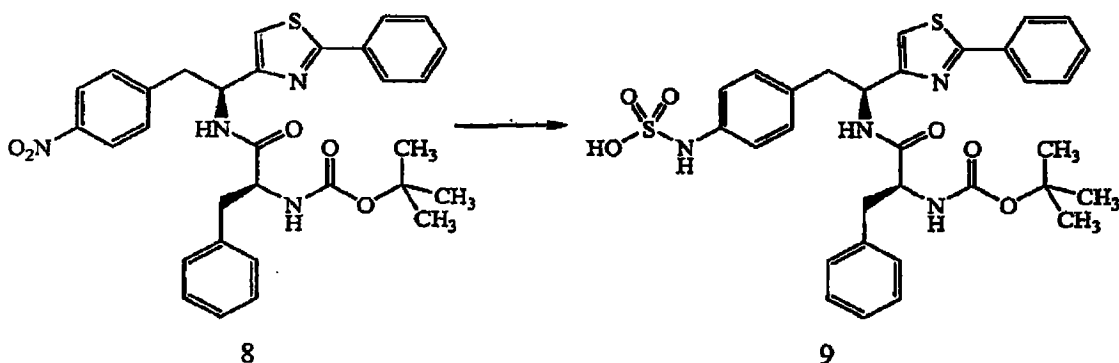
[0230] 试剂和条件：(b) 48% HBr, THF ; 0°C, 1.5h。

[0231]



[0232] 试剂和条件：(c) (i) 硫代苯甲酰胺, CH₃CN ; 回流, 2h。 (ii) Boc-Phe, HOBT, DIPEA, DMF ; 室温, 18h。

[0233]



[0234] 试剂和条件：(d) (i) H_2 :Pd/C, MeOH；(ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH ；室温, 12h。

[0235] 实施例 2

[0236] 4-{(S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基-2-(2-苯基噻唑-4-基)}苯基氨基磺酸(9)

[0237] (S)-[3-重氮基-1-(4-硝基苄基)-2-氧-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(6)的制备：向 $0^\circ C$ 的 2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-(4-硝基苄基)-丙酸(1.20g, 4.0mmol) 的 THF(20mL) 溶液中逐滴添加三乙胺(0.61mL, 4.4mmol)，接着添加氯甲酸异丁酯(0.57mL, 4.4mmol)。将反应混合物在 $0^\circ C$ 搅拌 20 分钟并过滤。滤液用 $0^\circ C$ 的重氮甲烷(~ 16 mmol) 的醚溶液处理。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时，然后在真空下浓缩。将得到的剩余物溶解在 EtOAc 中，并用水和盐水依次洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并浓缩。将该剩余物用硅胶纯化(己烷/EtOAc 2:1)，得到 1.1g(82% 的产率) 浅黄色固态所需产物。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 8.16(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.39(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.39(s, 1H), 5.16(d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.49(s, 1H), 3.25(dd, $J = 13.8$ 和 6.6, 1H), 3.06(dd, $J = 13.5$ 和 6.9Hz, 1H), 1.41(s, 9H)。

[0238] (S)-叔丁基-4-溴-1-(4-硝基苄基)-3-氧基丁-2-基氨基甲酸酯(7)的制备：向 $0^\circ C$ 的 (S)-[3-重氮基-1-(4-硝基苄基)-2-氧-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 6(0.350g, 1.04mmol) 的 THF(5mL) 溶液中逐滴添加 48% HBr(0.14mL, 1.25mmol) 水溶液。将反应混合物在 $0^\circ C$ 搅拌 1.5 小时，然后在 $0^\circ C$ 用饱和的 Na_2CO_3 使反应停止。用 EtOAc(3x 25mL) 萃取混合物并将合并的有机萃取液用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤并浓缩，得到 0.400g 产物，其无需进一步纯化即可在下一步骤中使用。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 8.20(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.06(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.80(q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.04(s, 2H), 1.42(s, 9H)。

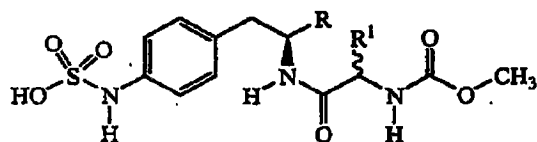
[0239] 叔丁基(S)-1-(S)-2-(4-硝基苄基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙氨基-1-氧-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯(8)的制备：将硫代苯甲酰胺(0.117g, 0.85mmol) 和 (S)-叔丁基-4-溴-1-(4-硝基苄基)-3-氧基丁-2-基氨基甲酸酯 7(0.300g, 0.77mmol) 在 CH_3CN (4mL) 中的混合物回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温并添加乙醚以使中间体 2-(硝基苄基)-(S)-1-(4-苯基噻唑-2-基)乙胺沉淀，该沉淀物通过过滤以氢溴酸盐的形式分离出。将该氢溴酸盐与二异丙基乙基胺(0.42mL, 2.31mmol)、1-羟基苯并三唑(0.118g, 0.79mmol) 和 (S)-(2-叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酸(0.212g, 0.80mmol) 一起溶解在 DMF(3mL) 中。将该混合物在 $0^\circ C$ 搅拌 30 分钟，然后在室温搅拌过夜。用水稀释反应混合物并用 EtOAc 萃取。将合并的有机相用 1N HCl 水溶液、5% $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤，并用 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂，得到 0.395g(90% 的产率) 所需产物，其无需

进一步纯化即可使用。LC/MS ESI+573(M+1)。

[0240] 4-{(S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基-2-(2-苯基噻唑-4-基)}苯基氨基磺酸(9)的制备:将叔丁基(S)-1-(S)-2-(4-硝基苯基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙基氨基-1-氧-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯8(0.360g)溶解在MeOH(4mL)中。添加催化量的Pd/C(10%重量/重量),并将该混合物在氢气氛下搅拌12小时。将反应混合物通过CELITE™床进行过滤并在减压下除去溶剂。将粗产物溶解在吡啶(12mL)中并用SO₃-吡啶(0.296g)处理。将反应物在室温下搅拌5分钟,之后添加7%的NH₄OH的溶液(10mL)。然后浓缩混合物并将得到的剩余物通过反相色谱法纯化,得到0.050g铵盐形式的所需产物。¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 8.20(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.96-7.99(m, 2H), 7.48-7.52(m, 3H), 7.00-7.23(m, 7H), 6.89(s, 1H), 5.28(q, J = 7.5Hz, 1H), 4.33(t, J = 6.6Hz, 1H), 3.09-3.26(m, 2H), 3.34(dd, J = 13.2和8.4Hz, 1H), 2.82(dd, J = 13.2和8.4Hz, 1H), 1.38(s, 9H)。

[0241] 本发明公开的种类II的第一方面涉及具有下式的化合物:

[0242]



[0243] 其中R为被取代的或未被取代的噻唑-2-基单元,并且R和R¹的非限制性实例及R¹处的立体化学在表III中进行进一步描述。

[0244] 表III

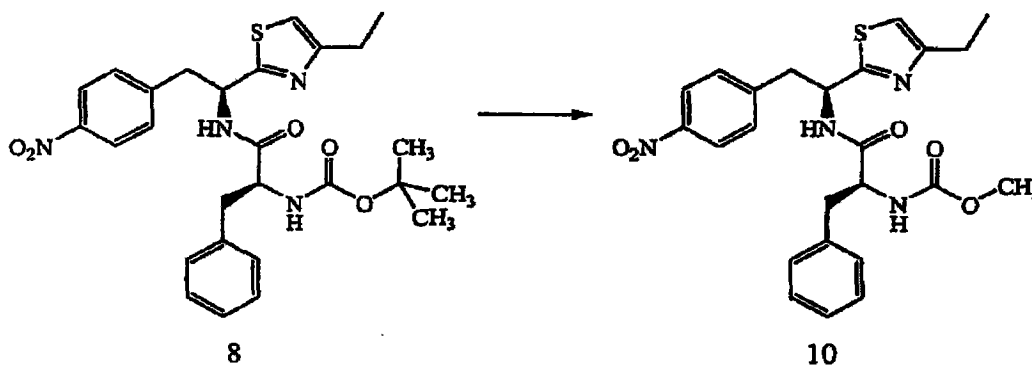
[0245] 序号	R	R ¹
[0246] 51	噻唑-2-基	(S)-苄基
[0247] 52	4-甲基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0248] 53	4-乙基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0249] 54	4-丙基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0250] 55	4-异丙基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0251] 56	4-环丙基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0252] 57	4-丁基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0253] 58	4-叔丁基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0254] 59	4-环己基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0255] 60	4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0256] 61	4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0257] 62	4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0258] 63	4-(甲氧基甲基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0259] 64	4-(羧酸乙酯)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0260] 65	4,5-二甲基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0261] 66	4-甲基-5-乙基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0262] 67	4-苯基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0263] 68	4-(4-氯苯基)噻唑-2-基	(S)-苄基

[0264]	69	4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0265]	70	4-甲基-5-苯基噻唑-2-基	(S)-苄基
[0266]	71	4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0267]	72	4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0268]	73	4-(5-氯噻吩-2-基)噻唑-2-基	(S)-苄基
[0269]	74	5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑-2-基	(S)-苄基
[0270]	75	4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基	(S)-苄基

[0271] 本发明的类别 II 的第一个方面中含有的化合物可通过方案 III 中概述的和下文实施例 3 中描述的过程来制备。

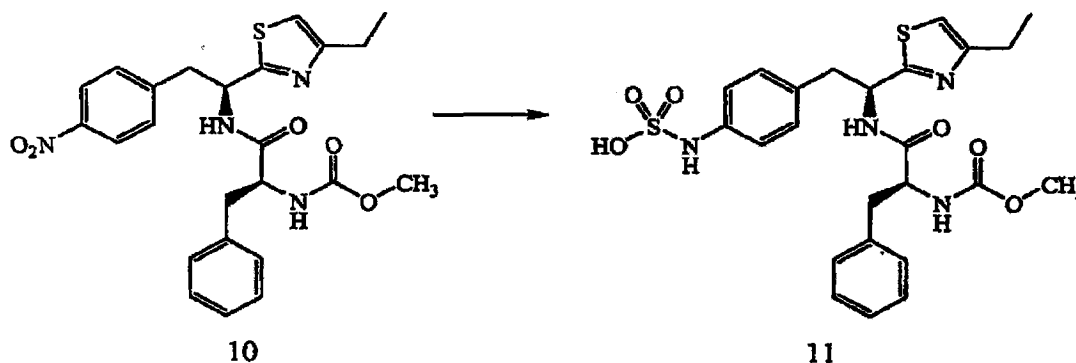
[0272] 方案 III

[0273]



[0274] 试剂和条件：(a) (i) 4M HCl, 二噁烷；室温, 1h；(ii) 氯甲酸甲酯, 吡啶, CHCl₃, 0°C 至室温, 48h。

[0275]



[0276] 试剂和条件：(b) (i) H₂:Pd/C, MeOH；(ii) SO₃-吡啶, NH₄OH；室温, 4h。

[0277] 实施例 3

[0278] 4-[(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸 (11)

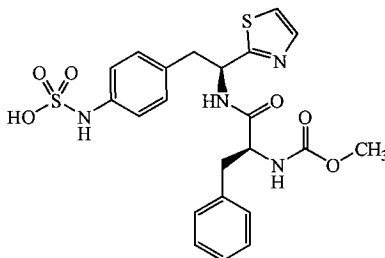
[0279] 甲基-(S)-1-[(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基-氨基]-1-氧-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯 (10) 的制备：将叔丁基 (S)-1-(S)-2-(4-硝基-苯基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙基氨基-1-氧-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯 8 (0.460mg, 0.881mmol) 溶解在 4M 的氯化氢的 1,4-二噁烷 (4mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 1 小时，并在减压下除去溶剂。将得到的粗胺溶解在 CHCl₃ (8mL) 中并添加吡啶 (1mL)。将温度冷却至 0°C 并逐滴添加氯甲酸甲酯 (0.083g, 0.881mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌 2 天。

添加水,将溶液搅拌 15 分钟,然后用 CHCl_3 萃取数次。将合并的有机层用 1NHCl 、 $5\% \text{NaHCO}_3$ 和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并过滤。真空下除去溶剂,得到 0.297g 所需产物。

[0280] 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸(11)的制备:将甲基-(S)-1-[(S)-1-(4-乙基-噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基-氨基]-1-氧-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯 10(0.297g)溶解在 MeOH (4mL) 中。添加催化量的 Pd/C (10%重量/重量)并将该混合物在氢气氛下搅拌 4 小时。通过 $\text{CELITE}^{\text{TM}}$ 床过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。将粗产物溶解在吡啶(12mL)中并用 SO_3 -吡啶(0.196g)处理。将反应物在室温搅拌 5 分钟,之后添加 7%的 NH_4OH 的溶液(25mL)。然后浓缩混合物并将得到的剩余物通过反相色谱法用硅胶纯化,得到 0.172g 铵盐形式的所需产物。 $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.26-7.00(m, 10H), 5.39(t, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.38(t, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.62(s, 3H), 3.34-2.75(m, 6H), 1.30(t, 3H, $J = 7.5\text{Hz}$)。

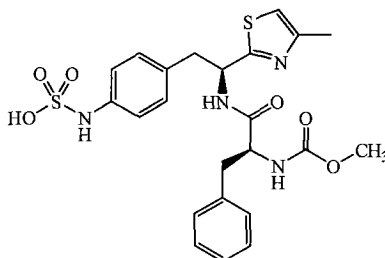
[0281] 以下为本发明公开的种类 II 的第一方面的非限制性实例。

[0282]



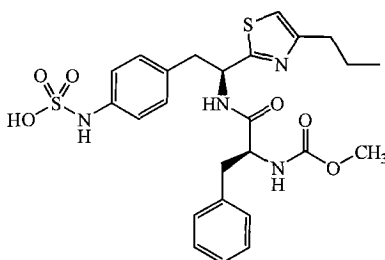
[0283] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸: $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.78-7.75(m, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.30-7.02(m, 9H), 5.49-5.43(m, 1H), 4.39(t, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 3.56(s, 3H), 3.51-2.71(m, 4H)。

[0284]



[0285] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-甲基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 8.52-8.49(m, 1H), 7.20-6.99(m, 10H), 5.37(bs, 1H), 4.36(bs, 1H), 3.62-3.48(m, 3H), 3.32-3.22(m, 1H), 3.11-3.01(m, 2H), 2.80-2.72(m, 1H), 2.42(s, 3H)。

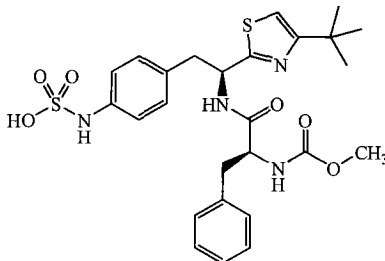
[0286]



[0287] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-丙基噻

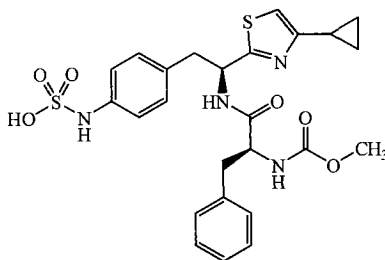
唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.51-8.49(m, 1H), 7.22-6.99(m, 10H), 5.39(t, J = 6.0Hz, 1H), 4.38(dd, J = 14.4, 9.0Hz, 1H), 3.62(s, 2H), 3.59-3.48(m, 1H), 3.27(dd, J = 13.5, 6.3Hz, 1H), 3.12-3.02(m, 2H), 2.81-2.71(m, 3H), 1.81-1.68(m, 2H), 0.985(t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0288]



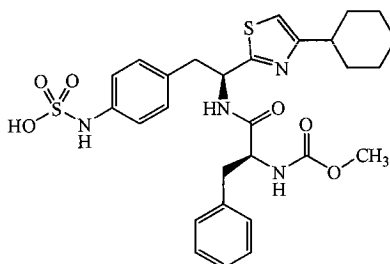
[0289] 4-((S)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 7.23-7.19(m, 5H), 7.10-6.98(m, 5H), 5.42-5.38(m, 1H), 4.37(dd, J = 8.4, 5.4Hz, 1H), 3.61(s, 2H), 3.48(bs, 1H), 3.32-3.25(m, 1H), 3.13-3.07(m, 2H), 2.77(dd, J = 13.5, 9.3Hz, 1H), 1.36(s, 9H)。

[0290]



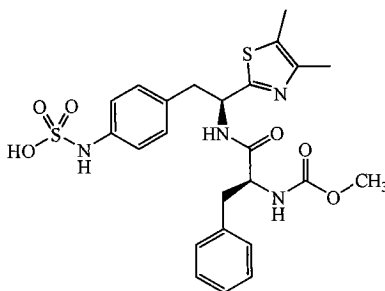
[0291] 4-((S)-2-(4-环丙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD) : δ 7.13-6.91(m, 10H), 6.81(s, 1H), 5.23(t, 1H, J = 7.8Hz), 4.24(t, 1H, J = 8.4Hz), 3.50(s, 3H), 3.12-2.66(m, 4H), 1.94(t, 1H, J = 5.1Hz), 0.84-0.73(m, 4H)。

[0292]



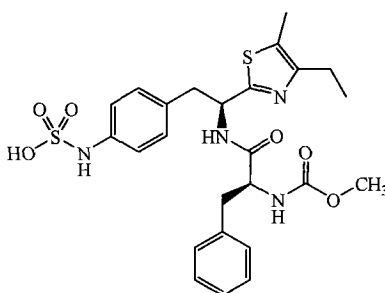
[0293] 4-((S)-2-(4-环己基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 7.21-6.97(m, 10H), 5.45-5.25(m, 1H), 5.42-5.36(m, 1H), 5.10-5.02(m, 1H), 4.03-4.35(m, 1H), 3.63(s, 2H), 3.60-3.49(m, 1H), 3.12-3.06(m, 1H), 2.95(dd, J = 14.1, 9.9Hz, 1H), 2.82-2.72(m, 2H), 2.07-1.77(m, 3H), 1.56-1.31(m, 10H)。

[0294]



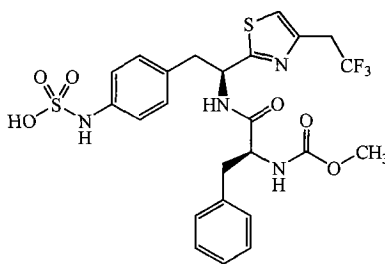
[0295] 4-((S)-2-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.45(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.22-7.03(m, 9H), 5.28(t, J = 7.2Hz, 1H), 4.36(t, J = 7.8Hz, 1H), 3.62(s, 2H), 3.52-3.46(m, 1H), 3.22(dd, J = 14.1, 6.3Hz, 1H), 3.07-2.99(m, 2H), 2.77(dd, J = 13.5, 8.4Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 2.30(s, 3H)。

[0296]



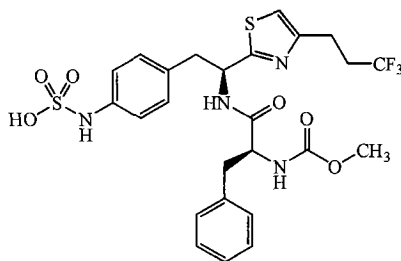
[0297] 4-((S)-2-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.45(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.36-7.00(m, 9H), 5.31(bs, 1H), 4.37(bs, 1H), 3.62-3.46(m, 3H), 3.28-2.64(m, 6H), 2.34(d, J = 5.4Hz, 3H), 1.37-1.20(m, 3H)。

[0298]



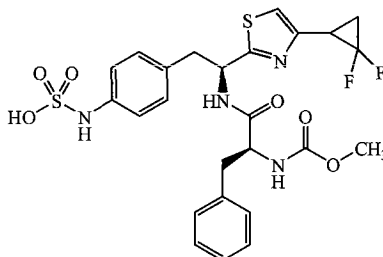
[0299] 4-((S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 7.40(d, J = 11.1Hz, 1H), 7.30-7.15(m, 5H), 7.12-7.00(m, 5H), 5.41(dd, J = 8.4, 5.1Hz, 1H), 4.42-4.36(m, 1H), 3.77-3.52(m, 5H), 3.33-3.23(m, 1H), 3.15-3.02(m, 2H), 2.97-2.91(m, 1H), 2.82-2.70(m, 1H)。

[0300]



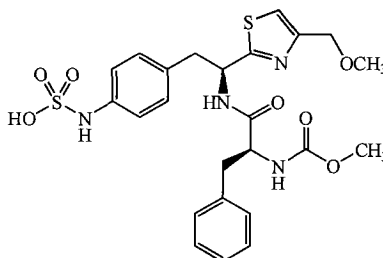
[0301] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-[4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 7.23-7.03(m, 10H), 5.46-5.34(m, 1H), 4.54-4.44(m, 1H), 3.63(s, 2H), 3.62-3.35(m, 1H), 3.34-3.24(m, 1H), 3.17-2.99(m, 4H), 2.82-2.74(m, 1H), 2.69-2.56(m, 2H)。

[0302]



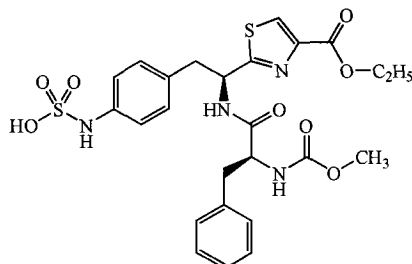
[0303] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-[4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 7.28-7.00(m, 10H), 5.42-5.37(m, 1H), 4.41-4.38(m, 1H), 3.60(s, 2H), 3.61-3.52(m, 1H), 3.35-3.23(m, 1H), 3.04-2.91(m, 2H), 2.78-2.68(m, 1H), 1.99-1.90(m, 2H)。

[0304]



[0305] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-[4-(甲氧基-甲基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 8.55(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.21-7.05(m, 9H), 5.41(bs, 1H), 4.53(s, 2H), 4.37(bs, 1H), 3.62(s, 2H), 3.59-3.46(m, 1H), 3.41(s, 3H), 3.28-3.22(m, 1H), 3.13-3.00(m, 3H), 2.80-2.72(m, 1H)。

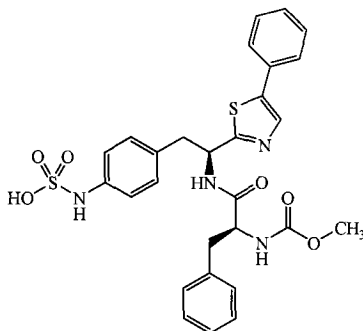
[0306]



[0307] 4-((S)-2-((S)-2-(乙氧基羰基)噻唑-2-基)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 8.25(s, 1H), 7.20-7.07(m,

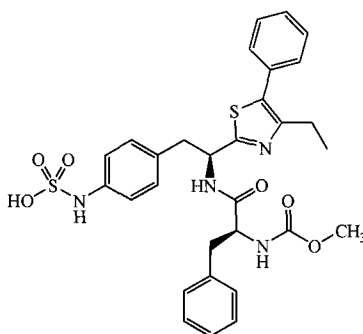
10H), 5.40 (dd, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.36 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.17-3.00 (m, 2H), 2.79 (dd, $J = 13.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.42 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0308]



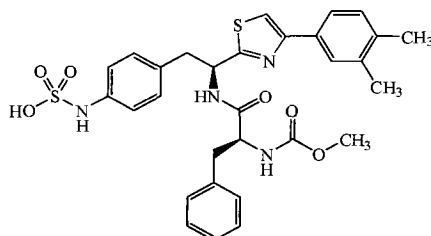
[0309] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(5-苯基噻唑-2-基))乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.63(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.96(s, 1H), 7.59(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.36(m, 3H), 7.19-7.10(m, 10H), 5.42-5.40(m, 1H), 4.41(t, $J = 7.2$, 1H), 3.65-3.50(m, 3H), 3.16-2.77(m, 4H)。

[0310]



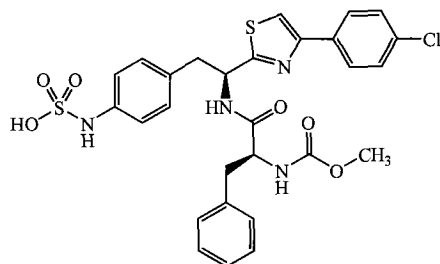
[0311] 4-((S)-2-(4-乙基-5-苯基噻唑-2-基)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 7.50-7.38(m, 4H), 7.21-7.11(m, 10H), 5.45-5.35(m, 1H), 5.42-4.37(m, 1H), 3.63-3.50(m, 3H), 3.34-3.29(m, 3H), 3.15-3.03(m, 2H), 2.84-2.74(m, 3H), 1.31-1.21(m, 3H)。

[0312]



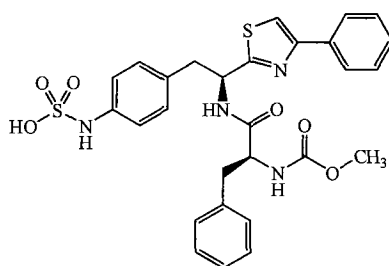
[0313] 4-((S)-2-[4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基]-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.60(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.73(s, 1H), 7.65(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.57(s, 1H), 7.21-7.11(m, 10H), 5.47(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.38(m, 1H), 3.63(s, 2H), 3.62-3.51(m, 1H), 3.40-3.32(m, 1H), 3.20-3.05(m, 2H), 2.84-2.77(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32(s, 3H)。

[0314]



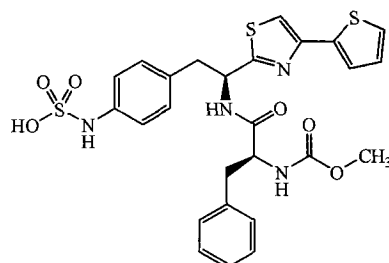
[0315] 4-((S)-2-[4-(4-氯苯基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 8.65(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.95-7.91(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.46-7.41(m, 2H), 7.19-7.10(m, 9H), 5.50-5.45(m, 1H), 4.41(t, J = 6.6Hz, 1H), 3.63(s, 2H), 3.62-3.51(m, 1H), 3.41-3.33(m, 1H), 3.20-3.04(m, 2H), 2.81(dd, J = 13.8, 9.0Hz, 1H)。

[0316]



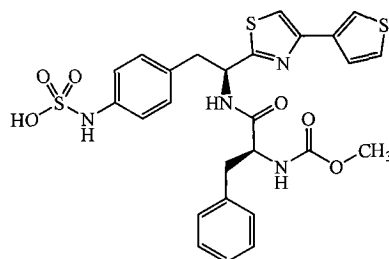
[0317] 4-((S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-苯基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸：¹H(CD₃OD) : δ 7.94-7.92(d, 2H, J = 7.3Hz), 7.65(s, 1H), 7.45-7.31(m, 3H), 7.22-7.10(m, 9H), 5.46(t, 1H, J = 6.8Hz), 4.39(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.36-2.79(m, 6H)。

[0318]



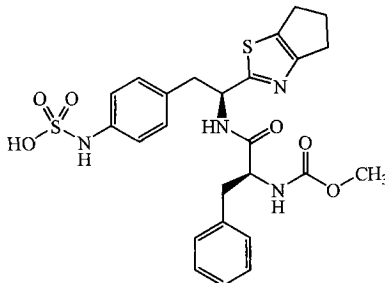
[0319] 4-((S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 8.63(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.52-7.51(m, 2H), 7.39(dd, J = 5.1, 1.2Hz, 1H), 7.20-7.08(m, 10H), 5.50-5.40(m, 1H), 4.39(t, J = 8.1Hz, 1H), 3.63(s, 2H), 3.50(bs, 1H), 3.39-3.32(m, 1H), 3.18-3.04(m, 2H), 2.80(dd, J = 13.5, 8.7Hz, 1H)。

[0320]



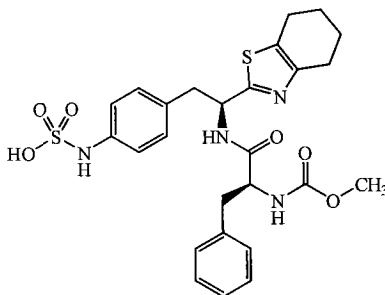
[0321] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.60(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.83(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.56-7.46(m, 3H), 7.14(d, J = 25.2Hz, 10H), 5.46-5.43(m, 1H), 4.40-4.38(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.55-3.45(m, 1H), 3.19-3.04(m, 4H), 2.84-2.75(m, 1H)。

[0322]



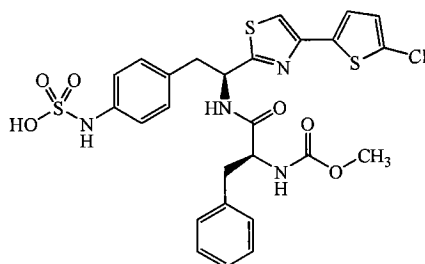
[0323] 4-{(S)-2-(5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.46(bs, 1H), 7.16-7.05(m, 9H), 5.31(bs, 1H), 4.35(bs, 1H), 3.61(s, 2H), 3.52-3.43(m, 1H), 3.28-3.18(m, 1H), 3.10-2.98(m, 2H), 2.92-2.74(m, 4H), 2.58-2.44(m, 2H)。

[0324]



[0325] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 7.21-7.08(m, 9H), 5.45-5.25(m, 1H), 4.45-4.30(m, 1H), 3.63(s, 2H), 3.64-3.34(m, 1H), 3.33-3.20(m, 1H), 3.09-3.02(m, 2H), 2.75(bs, 5H), 1.90(bs, 4H)。

[0326]

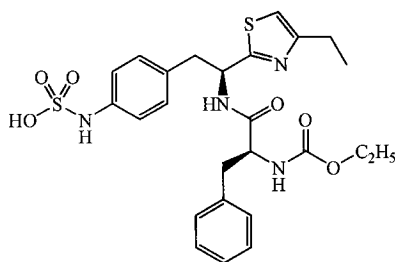


[0327] 4-{(S)-2-[4-(5-氯噻吩-2-基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.63(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.39-7.31(m, 1H), 7.23-7.10(m, 9H), 7.00-6.97(m, 1H), 5.43-5.40(m, 1H), 5.39(t, J = 14.7Hz, 1H), 3.63(s, 2H), 3.60-3.51(m, 1H), 3.34-3.27(m, 1H), 3.17-3.03(m, 2H), 2.80(dd, J = 14.1, 8.4Hz, 1H)。

[0328] 另外提及的类别 II 的第一方面涉及其中 R² 含有 -OCH₂CH₃ (乙氧基) 的化合物;以

下为它的非限制性实例。

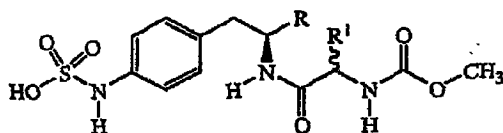
[0329]



[0330] 4-{(S)-2-[(S)-2-(乙氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD): δ 7.22-7.00(m, 10H), 5.39(t, 1H, J = 6.0Hz), 4.37(t, 1H, J = 6.1Hz), 4.08-4.00(q, 2H, J = 7.1Hz), 3.25-2.74(m, 6H), 1.30(t, 3H, J = 7.5Hz), 1.20(t, 3H, J = 6.9Hz)。

[0331] 本发明的类别 II 的第二个方面涉及具有下式的化合物:

[0332]



[0333] 其中 R 为被取代的或未被取代的噻唑-4-基单元, 并且 R 和 R¹ 的非限制性实例及 R¹ 处的立体化学在表 IV 中进行进一步描述。

[0334] 表 IV

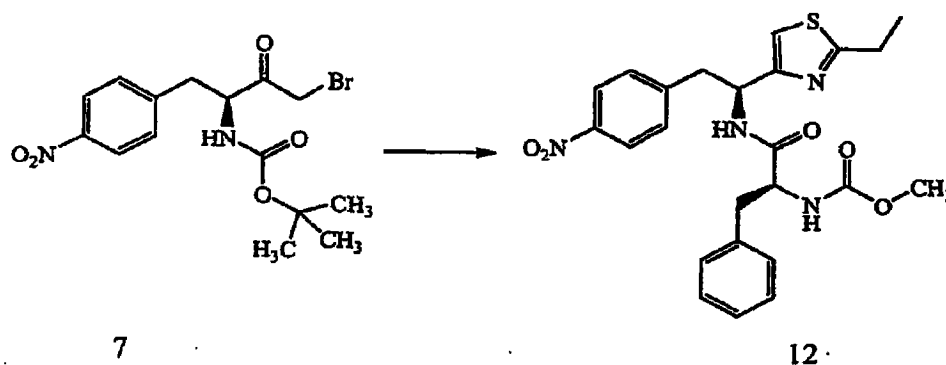
[0335] 序号	R	R ¹
[0336] 76	噻唑-4-基	(S)-苄基
[0337] 77	2-甲基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0338] 78	2-乙基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0339] 79	2-丙基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0340] 80	2-异丙基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0341] 81	2-环丙基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0342] 82	2-丁基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0343] 83	2-叔丁基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0344] 84	2-环己基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0345] 85	2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0346] 86	2-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0347] 87	2-(2,2-二氟环丙基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0348] 88	2-苯基噻唑-4-基	(S)-苄基
[0349] 89	2-(4-氯苯基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0350] 90	2-(3,4-二甲基苯基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0351] 91	2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0352] 92	2-(噻吩-3-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0353] 93	2-(3-氯噻吩-2-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0354] 94	2-(3-甲基噻吩-2-基)噻唑-4-基	(S)-苄基

[0355]	95	2-(2-甲基噻唑-4-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0356]	96	2-(咪喃-2-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0357]	97	2-(吡嗪-2-基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0358]	98	2-[(2-甲基)吡啶-5-基]噻唑-4-基	(S)-苄基
[0359]	99	2-(4-氯苯磺酰基甲基)噻唑-4-基	(S)-苄基
[0360]	100	2-(叔丁基磺酰基甲基)噻唑-4-基	(S)-苄基

[0361] 本发明的类别 II 的第二个方面中包括的化合物可通过方案 IV 概述的过程和下文实施例 4 中描述的过程来制备。

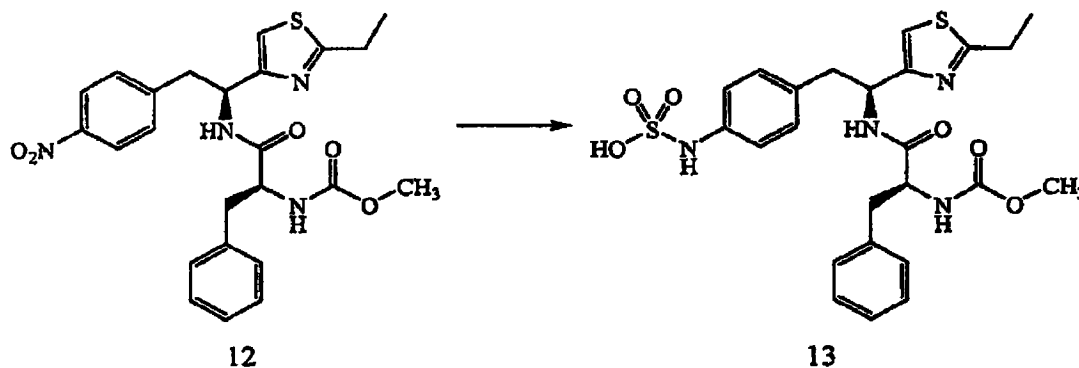
[0362] 方案 IV

[0363]



[0364] 试剂和条件:(a) (i) 丙基硫代酰胺, CH_3CN ; 回流, 2h。(ii) Boc-Phe, HOBT, DIPEA, DMF; 室温, 18h。

[0365]



[0366] 试剂和条件:(b) (i) H_2 : Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH ; 室温, 18h。

[0367] 实施例 4

[0368] 4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸 (13)

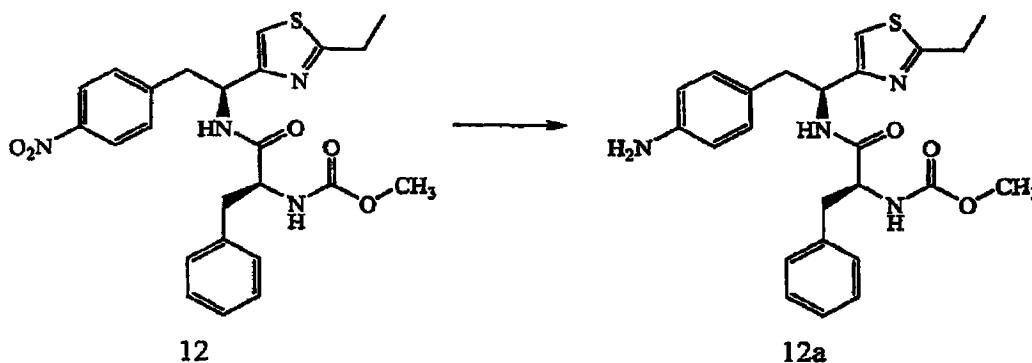
[0369] 甲基 (S)-1-[(S)-1-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(4-硝基苯基)-乙基]氨基-1-氧-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯 (12) 的制备: 将丙基硫代酰胺 (69mg, 0.78mmol) 和 (S)-叔丁基 4-溴-1-(4-硝基苯基)-3-氧基丁-2-基氨基甲酸酯 7 (0.300g, 0.77mmol) 在 CH_3CN (4mL) 中的混合物回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温并添加乙醚以使中间体 2-(硝基苯基)-(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)乙基胺沉淀, 该沉淀物通过过滤以氢溴酸盐的形式分离出。将该氢溴酸盐与二异丙基乙基胺 (0.38mL, 2.13mmol)、1-羟基苯并三唑 (107mg, 0.71mmol) 和 (S)-(2-甲氧基羰基-氨基)-3-苯基丙酸 (175mg, 0.78mmol) 一起溶

解在 DMF (8mL) 中。将该混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟,然后在室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用 EtOAc 萃取。合并的有机相用 1N HCl 水溶液、5% NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤,并用 Na₂SO₄ 干燥。在真空下除去溶剂,得到 0.300g (81% 的产率) 所需产物,其无需进一步纯化即可使用。LC/MS ESI+MS 483(M+1)。

[0370] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸铵盐 (13) 的制备:将叔丁基 (S)-1-(S)-2-(4-硝基苯基)-1-(2-乙基噻唑-4-基)乙基氨基-1-氧-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯 12 (0.300g) 溶解在 MeOH (4mL) 中。添加催化量的 Pd/C (10% 重量/重量) 并将该混合物在氢气氛下搅拌 18 小时。通过 CELITE™ 床过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。将粗产物溶解在吡啶 (12mL) 中并用 SO₃-吡啶 (223mg, 1.40mmol) 处理。将反应物在室温搅拌 5 分钟,之后添加 7% 的 NH₄OH 的溶液 (12mL)。然后浓缩混合物并将得到的剩余物通过反相色谱法纯化,得到 25mg 铵盐形式的所需产物。¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 7.14-7.24 (m, 6H), 6.97-7.0 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 5.10-5.30 (m, 1H), 4.36 (t, J = 7.2Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 13.5 和 6.3Hz, 1H), 2.93-3.07 (m, 5H), 2.81 (dd, J = 13.5 和 6.3Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.8Hz, 3H)。

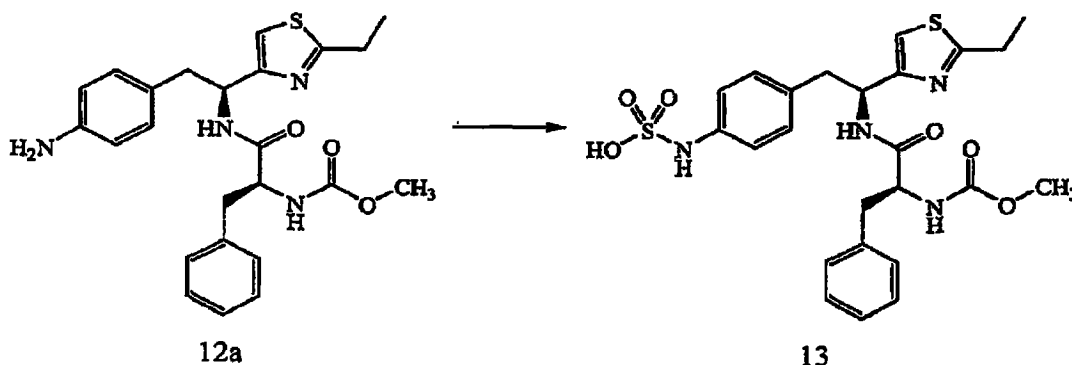
[0371] 本发明方法的另一过程中,化合物 13 以及本发明的其他类似物,可通过采用下文所述过程以游离酸的形式分离出。

[0372]



[0373] 试剂和条件:(a) H₂:Pd/C, MeOH;室温,40h。

[0374]



[0375] 试剂和条件:(b) SO₃-吡啶, CH₃CN;加热,45min。

[0376] 实施例 4a

[0377] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸 [游离酸的形式] (13)

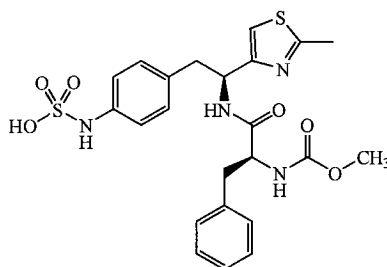
[0378] {1-[2-(S)-(4-(S)-氨基苯基)-1-(2-乙基噻唑-4-基)乙基-氨基甲

酰基]-2-苯基乙基}-氨基甲酸甲酯(12a)的制备:在帕尔氢化容器中装入叔丁基(S)-1-(S)-2-(4-硝基苯基)-1-(2-乙基噻唑-4-基)乙基胺基-1-氧-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯 12(18.05g, 37.4mmol, 1.0 当量)和固态的Pd/C(10%的负载在C上的Pd, 50%湿度, Degussa 型 E101NE/W, 2.68g, 15 重量%)。添加 MeOH(270mL, 15mL/g)从而得到一种悬浮液。将该容器放在帕尔氢化装置上。用 N₂(3×20psi)对该容器进行充入/真空排气过程至呈惰性,接着用 H₂(3×40psi)进行相同的过程。使容器中充满 H₂并在 40psi H₂下摇动约 40h。将容器排空并用 N₂(5×20psi)吹扫。过滤该试样并通过 HPLC 进行分析,以确保完全转化。使该悬浮液通过塞里塑料衬垫进行过滤以除去催化剂,并通过旋转蒸发浓缩该均相黄色滤液,得到 16.06g(95%的产率)褐色固态所需产物,该产物无需进一步纯化即可使用。

[0379] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸(13)的制备:在 100mL RBF 中装入{1-[2-(S)-(4-(S)-氨基苯基)-1-(2-乙基噻唑-4-基)乙基-氨基甲酰基]-2-苯基乙基}-氨基甲酸甲酯——在上文所述步骤中制备的 12a(10.36g, 22.9mmol, 1.0 当量)。添加乙腈(50mL, 5mL/g),并将该黄色悬浮液在室温下搅拌。在另一个 500mL 3 颈 RBF 中装入 SO₃·吡啶(5.13g, 32.2mmol, 1.4 当量)和乙腈(50mL 5mL/g),并将该白色悬浮液在室温下搅拌。将这两份悬浮液温和地加热直至含{1-[2-(S)-(4-(S)-氨基苯基)-1-(2-乙基噻唑-4-基)乙基-氨基甲酰基]-2-苯基乙基}-氨基甲酸甲酯的反应溶液变成橘红色(对于该实施例通常为约 44°C)。将该含溶液的物质一次性倒入 35°C 的搅拌着的 SO₃·吡啶的悬浮液中。使得到的不透明混合物(39°C)在剧烈搅拌下缓慢冷却至室温。搅拌 45min 之后,通过 HPLC 确定反应进行完全。向该橙色悬浮液中添加 H₂O(200mL, 20mL/g),从而得到一种具有约 2.4 的 pH 的桔黄色均相溶液。在 12 分钟内缓慢添加浓 H₃PO₄ 以使 pH 降至约 1.4。在 pH 调节过程中,形成灰白色沉淀物,将该溶液在室温下搅拌 1h。过滤该悬浮液并用滤液洗涤滤饼。将滤饼在过滤器上进行空气干燥过夜,得到 10.89g(89%的产率)褐色固态所需产物。

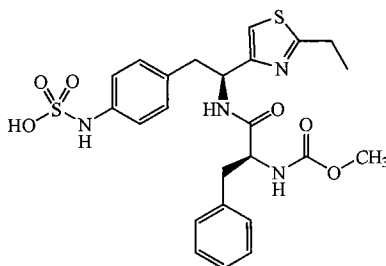
[0380] 以下为本发明的类别 II 的第二方面的其他非限制性实例。

[0381]



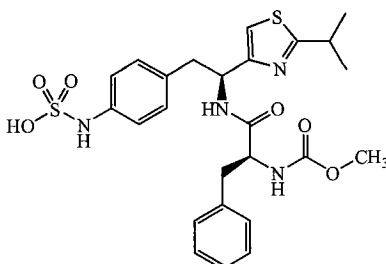
[0382] 4-((S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 8.15(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.16-7.25(m, 5H), 6.97-7.10(m, 4H), 6.61(s, 1H), 5.00-5.24(m, 1H), 4.36(t, J = 7.2Hz, 1H), 3.64(s, 2H), 3.11-3.19(s, 1H), 2.92-3.04(s, 2H), 2.81(dd, J = 13.5 和 8.1Hz, 1H), 2.75(s, 3H)。

[0383]



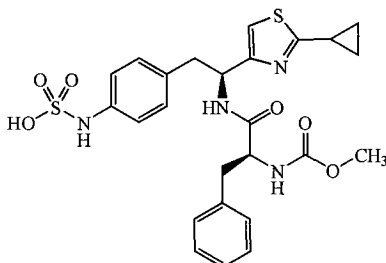
[0384] 4-((S)-2-(2-乙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.16-7.29(m, 5H), 7.02-7.12(m, 4H), 6.83(s, 1H), 5.10-5.35(m, 1H), 3.52-3.67(m, 3H), 3.18-3.25(m, 2H), 3.05(q, J = 7.5Hz, 2H), 2.82-2.95(m, 2H), 2.65(s, 3H), 1.39(t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0385]



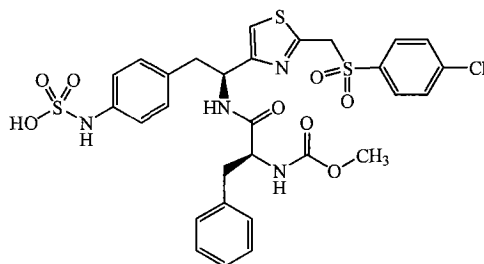
[0386] 4-((S)-2-(2-异丙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(CD₃OD) δ 8.16(d, 1H, J = 8.7Hz), 7.22-7.13(m, 3H), 7.07(d, 1H, J = 8.4Hz), 6.96(d, 1H, J = 8.1Hz), 6.62(s, 1H), 5.19(t, 1H, J = 7.2Hz), 4.36(t, 1H, J = 7.8Hz), 3.63(s, 3H), 3.08(1H, ABX 中的 A, J = 3.6, 14.5Hz), 2.99(1H, ABX 中的 B, J = 7.2, 13.8Hz), 2.85-2.78(m, 1H), 1.41(d, 6H, J = 6.9Hz)。

[0387]



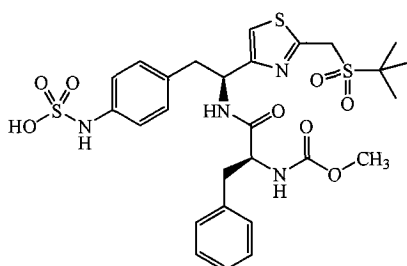
[0388] 4-((S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸：¹H(CD₃OD) : δ 7.15-7.02(m, 5H), 6.96-6.93(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.86-6.83(d, 2H, J = 8.3Hz), 6.39(s, 1H), 5.01(t, 1H, J = 5.0Hz), 4.22(t, 1H, J = 7.4Hz), 3.51(s, 3H), 2.98-2.69(m, 2H), 2.22-2.21(m, 1H), 1.06-1.02(m, 2H), 0.92-0.88(m, 2H)。

[0389]



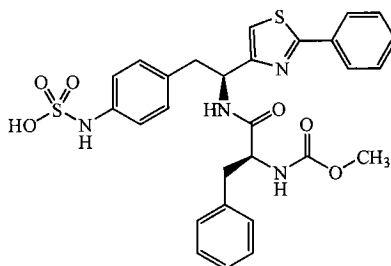
[0390] 4-((S)-2-((2-((4-氯苯基磺酰基)甲基)噻唑-4-基)-2-((甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD) : δ 7.96-7.93(d, 2H, J = 8.6Hz), 7.83-7.80(d, 2H, J = 8.6Hz), 7.44-7.34(m, 5H), 7.29-7.27(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.14-7.11(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.97(s, 1H), 5.31(t, 1H, J = 6.8Hz), 5.22-5.15(m, 2H), 4.55(t, 1H, J = 7.3Hz), 3.84(s, 3H), 3.20-2.96(m, 4H)。

[0391]



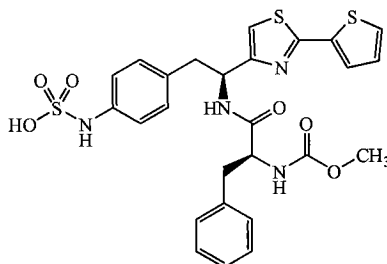
[0392] 4-((S)-2-((2-((叔丁基磺酰基)甲基)噻唑-4-基)-2-((甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD) : δ 7.40-7.30(m, 5H), 7.21-7.10(m, 4H), 7.02(s, 1H), 5.37(t, 1H, J = 6.9Hz), 5.01-4.98(m, 2H), 4.51(t, 1H, J = 7.1Hz), 3.77(s, 3H), 3.34-2.91(m, 4H), 1.58(s, 9H)。

[0393]



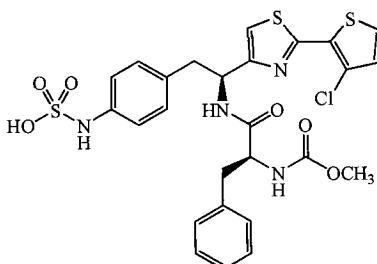
[0394] 4-((S)-2-((S)-2-((甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-((2-苯基噻唑-4-基)乙基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.96-7.99(m, 2H), 7.51-7.56(m, 3H), 7.13-7.38(m, 6H), 6.92-6.95(m, 4H), 5.11-5.16(m, 1H), 4.32-4.35(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.39-3.40(m, 2H), 3.09-3.19(m, 1H), 2.92-3.02(m, 2H), 2.75(dd, J = 10.5Hz 和 9.9Hz, 1H)。

[0395]



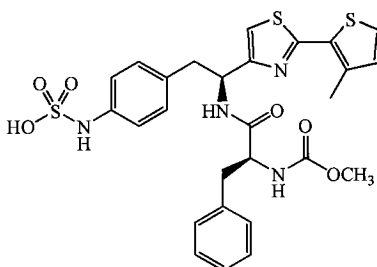
[0396] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD): δ 7.61-7.56(m, 2H), 7.25-7.01(m, 10H), 6.75(s, 1H), 5.24-5.21(q, 1H, J = 1.2Hz), 4.38(t, 1H, J = 7.2Hz), 3.60(s, 3H), 3.23-3.14(m, 1H), 3.08-3.00(m, 2H), 2.87-2.80(m, 1H)。

[0397]



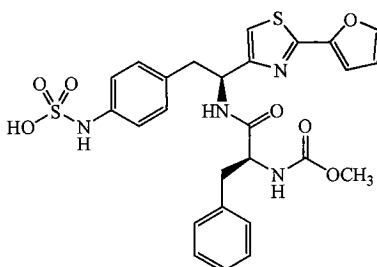
[0398] 4-{(S)-2-[2-(3-氯噻吩-2-基)噻唑-4-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD): δ 7.78-7.76(d, 1H, J = 5.4Hz), 7.36-7.14(m, 10H), 7.03(s, 1H), 5.39(t, 1H, J = 6.9Hz), 4.54(t, 1H, J = 7.3Hz), 3.80(s, 3H), 3.39-2.98(m, 4H)。

[0399]



[0400] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(3-甲基噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD): δ 7.38(d, 1H, J = 5.1Hz), 7.15-6.93(m, 10H), 6.73(s, 1H), 5.17(t, 1H, J = 6.9Hz), 4.31(t, 1H, J = 7.3Hz), 3.57(s, 3H), 3.18-3.11(m, 1H), 3.02-2.94(m, 2H), 2.80-2.73(m, 1H), 2.46(s, 3H)。

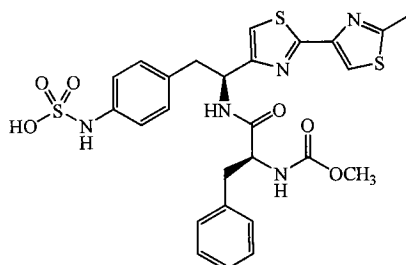
[0401]



[0402] 4-[[S)-2-(2-(呋喃-2-基)噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯

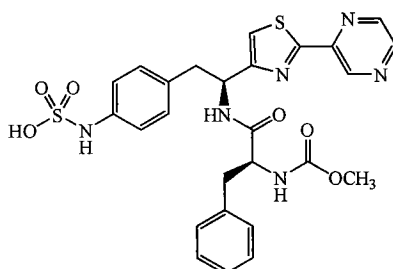
基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD): δ 7.54-7.46(m,1H),7.02-6.79(m,10H),6.55-6.51(m,1H),6.44-6.41(m,1H),5.02-5.00(q,1H,J=6.4Hz),4.16-4.14(q,1H,J=7.1Hz),3.43(s,3H),2.96-2.58(m,4H)。

[0403]



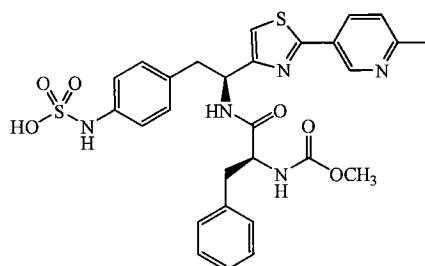
[0404] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-[2-(2-甲基噻唑-4-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 8.27(d, J=5.4Hz,1H),7.97(s,1H),6.99-7.21(m,8H),5.18-5.30(m,1H),4.30-4.39(m,1H),3.64(s,3H),3.20(dd, J=14.1和6.6Hz,1H),2.98-3.08(m,2H),2.84(dd, J=14.1和6.6Hz,1H),2.78(s,3H)。

[0405]



[0406] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(2-(2-吡啶-2-基)噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 9.34(s,1H),8.65(s,2H),8.34(d, J=8.1Hz,1H),7.00-5.16(m,9H),5.30(q, J=7.2 Hz,1H),4.41(t, J=7.2Hz,1H),3.65(s,3H),3.23(dd, J=13.8和6.9Hz,1H),2.98-3.13(m,2H),2.85(dd, J=13.8和6.9Hz,1H)。

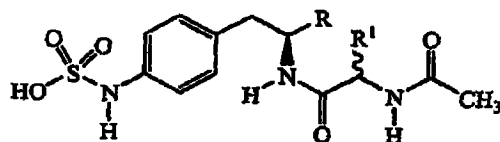
[0407]



[0408] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-[2-(6-甲基吡啶-3-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD): δ 8.90(s,1H),8.19-8.13(m,1H),7.39-7.36(d,1H,J=8.2Hz),7.07-6.88(m,9H),6.79(s,1H),5.17(t,1H,J=7.0Hz),4.29(t,1H,J=7.4Hz),3.54(s,3H),3.10-2.73(m,4H),2.53(s,3H)。

[0409] 本发明的类别 III 涉及具有下式的化合物:

[0410]



[0411] 其中 R 为被取代的或未被取代的噻唑 -2- 基单元, 并且 R 和 R¹ 的非限制性实例及 R¹ 处的立体化学在表 V 中进行进一步描述。

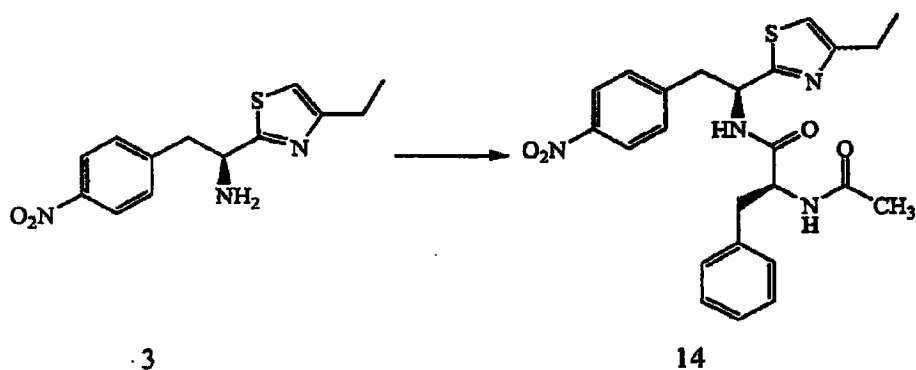
[0412] 表 V

[0413]	序号	R	R ¹
[0414]	101	噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0415]	102	4- 甲基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0416]	103	4- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0417]	104	4- 丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0418]	105	4- 异丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0419]	106	4- 环丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0420]	107	4- 丁基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0421]	108	4- 叔丁基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0422]	109	4- 环己基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0423]	110	4-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0424]	111	4-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0425]	112	4-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0426]	113	4-(甲氧基甲基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0427]	114	4-(羧酸乙酯) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0428]	115	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0429]	116	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0430]	117	4- 苯基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0431]	118	4-(4- 氯苯基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0432]	119	4-(3,4- 二甲基苯基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0433]	120	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0434]	121	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0435]	122	4-(噻吩 -3- 基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0436]	123	4-(5- 氯噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0437]	124	5,6- 二氢 -4H- 环戊 [d] 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
[0438]	125	4,5,6,7- 四氢苯并 [d] 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基

[0439] 本发明的类别 III 中包括的化合物可通过方案 V 中概述的和下文实施例 5 中描述的过程来制备。

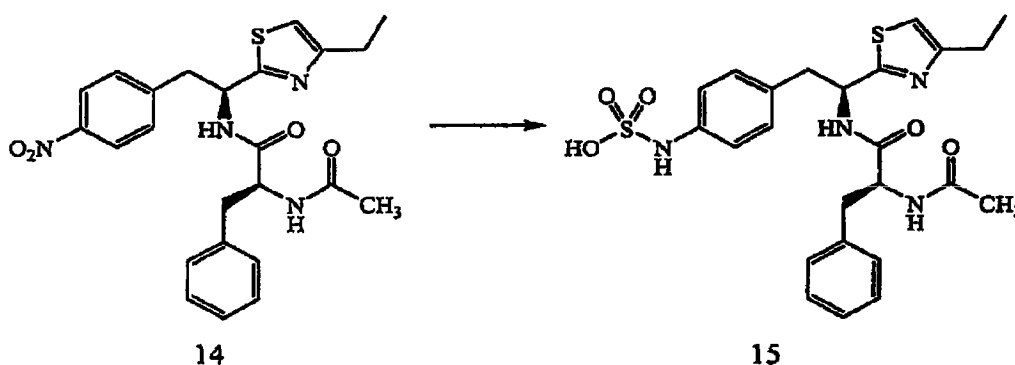
[0440] 方案 V

[0441]



[0442] 试剂和条件 : (a) Ac-Phe, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF ; 室温, 18h。

[0443]



[0444] 试剂和条件 : (b) (i) H_2 : Pd/C, MeOH ; (ii) SO_3^- 吡啶, NH_4OH 。

[0445] 实施例 5

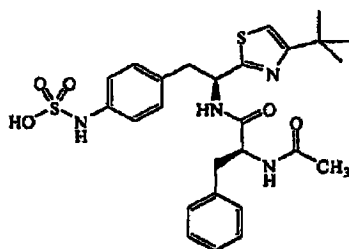
[0446] 4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸 (15)

[0447] (S)-2-乙酰胺基-N-[(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基]-3-苯基丙酰胺 (14) 的制备 : 向 $0^{\circ}C$ 的 1-(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙胺氢溴化物 3 (0.343g, 0.957mmol)、N-乙酰胺基-L-苯基丙氨酸 (0.218g)、1-羟基苯并三唑 (HOBt) (0.161g)、二异丙基乙胺 (0.26g) 的 DMF (10mL) 溶液中, 添加 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (EDCI) (0.201g)。将混合物在 $0^{\circ}C$ 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌过夜。反应混合物用水稀释并用 EtOAc 萃取。合并的有机相用 1N HCl 水溶液、5% $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂, 得到 0.313g (70% 的产率) 所需产物, 其无需进一步纯化即可使用。LC/MS ESI+467 (M+1)。

[0448] 4-((S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸 (15) 的制备 : 将 (S)-2-乙酰胺基-N-[(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基]-3-苯基丙酰胺 14 (0.313g) 溶解在 MeOH (4mL) 中。添加催化量的 Pd/C (10% 重量 / 重量) 并将该混合物在氢气氛下搅拌 2 小时。使反应混合物通过 CELITE™ 床进行过滤并在减压下除去溶剂。将该粗产物溶解在吡啶 (12mL) 中并用 SO_3^- 吡啶 (0.320g) 处理。将反应物在室温搅拌 5 分钟, 之后添加 7% 的 NH_4OH 的溶液 (30mL)。然后浓缩该混合物并将得到的剩余物通过反相色谱法纯化, 从而得到 0.215g 铵盐形式的所需产物。 1H (CD_3OD) : δ 7.23-6.98 (m, 10H), 5.37 (t, 1H), 4.64 (t, 1H, $J = 6.3Hz$), 3.26-2.74 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.5Hz$)。

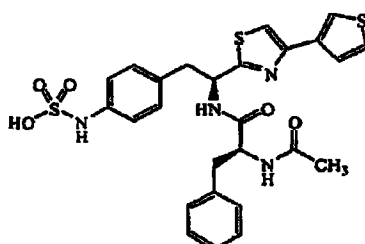
[0449] 以下为本发明的类别 III 中包括的化合物的其他非限制性实例。

[0450]



[0451] 4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 7.22-7.17(m, 5H), 7.06(dd, J = 14.1, 8.4Hz, 4H), 6.97(d, J = 0.9Hz, 1H), 5.39(dd, J = 8.4, 6.0Hz, 1H), 4.65(t, J = 7.2Hz, 1H), 3.33-3.26(m, 1H), 3.13-3.00(m, 3H), 2.80(dd, J = 13.5, 8.7Hz, 1H), 1.91(s, 3H), 1.36(s, 9H)。

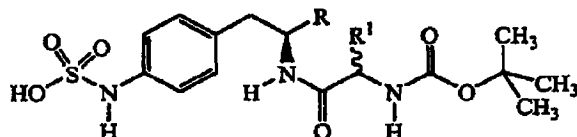
[0452]



[0453] 4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-[4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基]乙基]苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.58(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.83-7.82(m, 1H), 7.57-7.46(m, 3H), 7.28-6.93(m, 11H), 5.54-5.43(m, 1H), 4.69-4.55(m, 2H), 3.41-3.33(m, 1H), 3.14-3.06(3H), 2.86-2.79(m, 1H), 1.93(s, 3H)。

[0454] 本发明公开的类别 IV 的第一方面涉及具有下式的化合物:

[0455]



[0456] 其中 R 为被取代的或未被取代的噻吩-2-基单元, 并且 R 和 R¹ 的非限制性实例及 R¹ 处的立体化学在表 VI 中进行进一步描述。

[0457] 表 VI

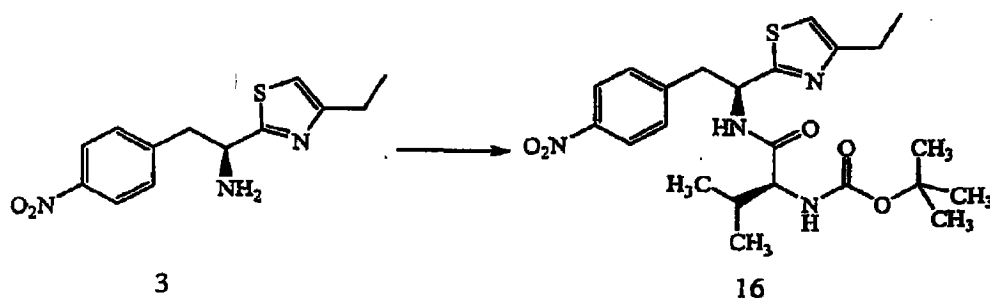
[0458]	序号	R	R ¹
[0459]	126	噻唑-2-基	氢
[0460]	127	4-甲基噻唑-2-基	氢
[0461]	128	4-乙基噻唑-2-基	氢
[0462]	129	4-丙基噻唑-2-基	氢
[0463]	130	4-异丙基噻唑-2-基	氢
[0464]	131	4-环丙基噻唑-2-基	氢
[0465]	132	4-丁基噻唑-2-基	氢
[0466]	133	4-叔丁基噻唑-2-基	氢
[0467]	134	4-环己基噻唑-2-基	氢

[0468]	135	4,5-二甲基噻唑-2-基	氢
[0469]	136	4-甲基-5-乙基噻唑-2-基	氢
[0470]	137	4-苯基噻唑-2-基	氢
[0471]	138	噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0472]	139	4-甲基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0473]	140	4-乙基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0474]	141	4-丙基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0475]	142	4-异丙基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0476]	143	4-环丙基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0477]	144	4-丁基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0478]	145	4-叔丁基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0479]	146	4-环己基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0480]	147	4,5-二甲基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0481]	148	4-甲基-5-乙基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0482]	149	4-苯基噻唑-2-基	(S)-异丙基
[0483]	150	4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基	(S)-异丙基

[0484] 本发明的类别 IV 中包含的化合物可通过方案 VI 中概述的和下文实施例 6 中描述的过程来制备。

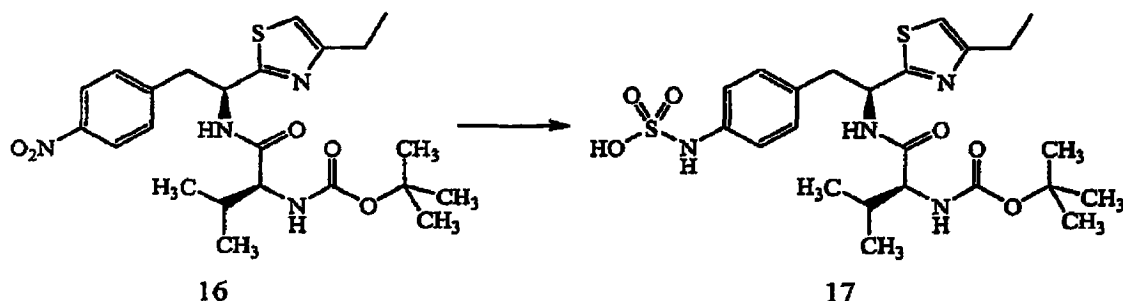
[0485] 方案 VI

[0486]



[0487] 试剂和条件：(a) Boc-Val ;EDCI, HOBt, DIPEA, DMF ;室温, 18h.

[0488]



[0489] 试剂和条件：(b) (i) H₂ :Pd/C, MeOH ;(ii) SO₃-吡啶, NH₄OH, 室温, 2h.

[0490] 实施例 6

[0491] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸 (17)

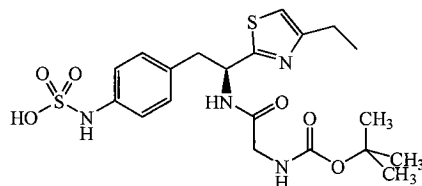
[0492] {1-[1-(乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基氨基甲酰基]-2-甲基丙基}氨

基甲酸叔丁酯 (16) 的制备:向 0°C 的 1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙胺氢溴化物 3 (0.200g, 0.558mmol)、(S)-(2-叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (0.133g) 和 1-羟基苯并三唑 (HOBt) (0.094g) 的 DMF (5mL) 溶液中,添加 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (EDCI) (0.118g),接着添加二异丙胺 (0.151g)。将该混合物在 0°C 搅拌 30 分钟,然后在室温搅拌过夜。用水稀释反应混合物并用 EtOAc 萃取。合并的有机相用 1NHCl 水溶液、5% NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤,并用 Na₂SO₄ 干燥。在真空下除去溶剂,从而得到 0.219g (82% 的产率) 所需产物,其无需进一步纯化即可使用。LC/MS ESI+477 (M+1)。

[0493] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基)-3-甲基丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸 (17) 的制备:将 {1-[1-(乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基氨基甲酰基]-2-甲基丙基} 氨基甲酸叔丁酯 16 (0.219g) 溶解在 MeOH (4mL) 中。添加催化量的 Pd/C (10% 重量 / 重量),并将该混合物在氢气氛下搅拌 2 小时。使反应混合物通过 CELITE™ 床进行过滤,并在减压下除去溶剂。将该粗产物溶解在吡啶 (5mL) 中并用 SO₃-吡啶 (0.146g) 处理。将反应物在室温搅拌 5 分钟,之后添加 7% 的 NH₄OH 的溶液 (30mL)。然后浓缩该混合物,并将得到的剩余物通过反相色谱法纯化,得到 0.148g 铵盐形式的所需产物。¹H(CD₃OD): δ 7.08 (s, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.28-2.77 (m, 4H), 1.94 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (s, 3H, J = 7.3Hz), 0.83 (s, 6H)。

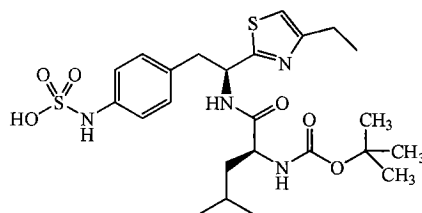
[0494] 以下为本发明公开的类别 IV 的第一方面的其他非限制性实例。

[0495]



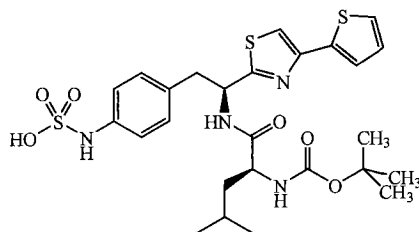
[0496] (S)-4-{2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD): δ 7.09-6.91 (m, 5H), 5.30 (t, 1H, J = 8.4Hz), 3.60-2.64 (m, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (t, 3H, J = 7.5Hz)。

[0497]



[0498] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(CD₃OD) δ 7.19-7.00 (m, 4H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.32 (1H, ABX 中的 A, J = 7.5, 18Hz), 3.12 (1H, ABX 中的 B, J = 8.1, 13.8Hz), 2.79 (q, 2H, J = 7.8, 14.7Hz), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (t, 3H, J = 2.7Hz), 0.92 (q, 6H, J = 6, 10.8Hz)。

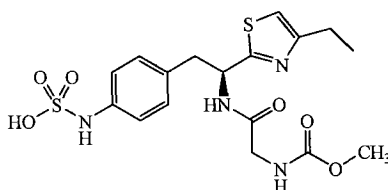
[0499]



[0500] 4-((S)-2-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基)-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(CD₃OD) δ 8.06(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.61-7.58(m, 1H), 7.57(s, 1H), 7.15(t, 1H, J = 0.6Hz), 7.09-6.98(m, 6H), 5.30-5.20(m, 1H), 4.10-4.00(m, 1H), 3.19-3.13(m, 2H), 1.63-1.55(m, 2H), 1.48-1.33(m, 10H), 0.95-0.89(m, 6H)。

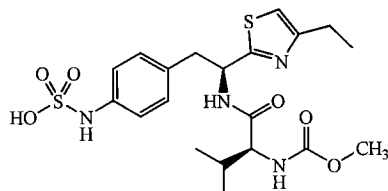
[0501] 以下为本发明的类别 IV 的第二方面的非限制性实例。

[0502]



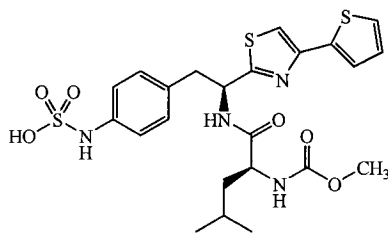
[0503] (S)-4-((2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(甲氧基羰基氨基)乙酰胺基]乙基)-苯基氨基磺酸：¹H(CD₃OD) : δ 7.12-7.07(m, 4H), 7.03(s, 1H), 5.42(t, 1H, J = 5.7Hz), 3.83-3.68(q, 2H, J = 11.4Hz), 3.68(s, 3H), 3.34-3.04(m, 2H), 2.83-2.76(q, 2H, J = 7.8Hz), 1.31(t, 3H, J = 7.5Hz)。

[0504]



[0505] 4-((S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(CD₃OD) **δ 8.56**(d, 1H, J = 7.8Hz), 7.09(s, 4H), 7.03(s, 1H), 5.26-5.20(m, 1H), 3.90(d, 1H, J = 7.8Hz), 3.70(s, 3H), 3.30(1H, ABX 中的 A, 被溶剂遮蔽), 3.08(1H, ABX 中的 B, J = 9.9, 9Hz), 2.79(q, 2H, J = 11.1, 7.2Hz), 2.05-1.97(m, 1H), 1.31(t, 3H, J = 7.5Hz), 0.88(s, 3H), 0.85(s, 3H), 0.79-0.75(m, 1H)。

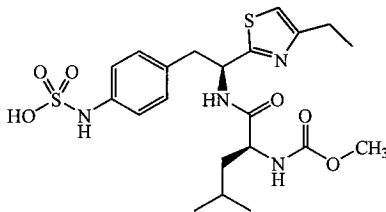
[0506]



[0507] 4-((S)-2-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸：¹H NMR(CD₃OD) δ 7.19-7.00(m, 4H), 5.50-5.40(m, 1H), 4.13-4.06(m, 1H), 3.32(1H, ABX 中的 A, J = 7.5, 18Hz), 3.12(1H, ABX 中的 B, J = 8.1,

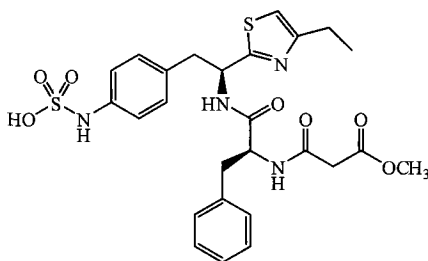
13.8Hz), 2.79 (q, 2H, $J = 7.8, 14.7$ Hz), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (t, 3H, $J = 2.7$ Hz), 0.92 (q, 6H, $J = 6, 10.8$ Hz)。

[0508]



[0509] 4-((S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR(CD₃OD) δ 7.12-7.03 (m, 5H), 6.84 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 5.40 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 4.16 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 3.69 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.81 (q, 2H, $J = 3.9, 11.2$ Hz), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.31 (t, 3H, $J = 4.5$ Hz), 0.96-0.90 (m, 6H)。

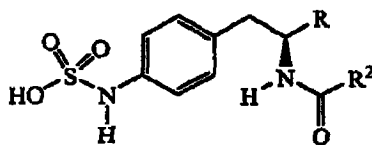
[0510]



[0511] 4-((S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-[2-(甲氧基羰基)乙酰胺基]-3-苯基丙酰胺基]乙基)苯基氨基磺酸:¹H(CD₃OD) : δ 7.22-7.01 (m, 9H), 6.97 (s, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 4.64 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 3H), 1.28 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz)。

[0512] 本发明的类别 V 涉及具有下式的化合物:

[0513]



[0514] 其中 R 为被取代的或未被取代的噻吩-2-基或噻吩-4-基单元, 并且 R² 的非限制性实例在表 VII 中进行进一步描述。

[0515] 表 VII

[0516]	序号	R	R ²
[0517]	151	噻唑-2-基	-OC(CH ₃) ₃
[0518]	152	4-甲基噻唑-2-基	-OC(CH ₃) ₃
[0519]	153	4-乙基噻唑-2-基	-OC(CH ₃) ₃
[0520]	154	4-环丙基噻唑-2-基	-OC(CH ₃) ₃
[0521]	155	4-叔丁基噻唑-2-基	-OC(CH ₃) ₃
[0522]	156	4-环己基噻唑-2-基	-OC(CH ₃) ₃
[0523]	157	4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基	-OC(CH ₃) ₃

[0524]	158	4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-2-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0525]	159	4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-2-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0526]	160	4,5-二甲基噻唑-2-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0527]	161	4-甲基-5-乙基噻唑-2-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0528]	162	4-苯基噻唑-2-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0529]	163	4-(4-氯苯基)噻唑-2-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0530]	164	4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0531]	165	4-甲基-5-苯基噻唑-2-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0532]	166	4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0533]	167	噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0534]	168	4-甲基噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0535]	169	4-乙基噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0536]	170	4-环丙基噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0537]	171	4-叔丁基噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0538]	172	4-环己基噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0539]	173	4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0540]	174	4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0541]	175	4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0542]	176	4,5-二甲基噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0543]	177	4-甲基-5-乙基噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0544]	178	4-苯基噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0545]	179	4-(4-氯苯基)噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0546]	180	4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0547]	181	4-甲基-5-苯基噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0548]	182	4-(噻吩-2-基)噻唑-4-基	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0549]	183	噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0550]	184	4-甲基噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0551]	185	4-乙基噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0552]	186	4-环丙基噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0553]	187	4-叔丁基噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0554]	188	4-环己基噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0555]	189	4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0556]	190	4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0557]	191	4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0558]	192	4,5-二甲基噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0559]	193	4-甲基-5-乙基噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0560]	194	4-苯基噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0561]	195	4-(4-氯苯基)噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$
[0562]	196	4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基	$-\text{OCH}_3$

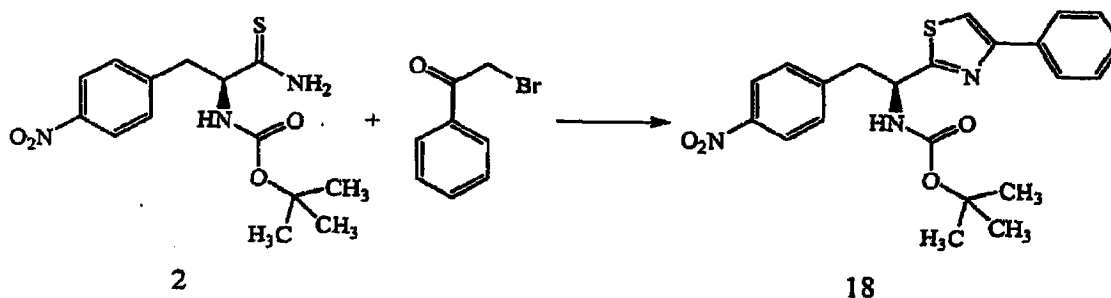
[0563]	197	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -2- 基	-OCH ₃
[0564]	198	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	-OCH ₃
[0565]	199	噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0566]	200	4- 甲基噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0567]	201	4- 乙基噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0568]	202	4- 环丙基噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0569]	203	4- 叔丁基噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0570]	204	4- 环己基噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0571]	205	4-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0572]	206	4-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0573]	207	4-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0574]	208	4,5- 二甲基噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0575]	209	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0576]	210	4- 苯基噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0577]	211	4-(4- 氯苯基) 噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0578]	212	4-(3,4- 二甲基苯基) 噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0579]	213	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0580]	214	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基	-OCH ₃
[0581]	215	噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0582]	216	4- 甲基噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0583]	217	4- 乙基噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0584]	218	4- 环丙基噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0585]	219	4- 叔丁基噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0586]	220	4- 环己基噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0587]	221	4-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0588]	222	4-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0589]	223	4-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0590]	224	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0591]	225	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0592]	226	4- 苯基噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0593]	227	4-(4- 氯苯基) 噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0594]	228	4-(3,4- 二甲基苯基) 噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0595]	229	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0596]	230	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	-CH ₃
[0597]	231	噻唑 -4- 基	-CH ₃
[0598]	232	4- 甲基噻唑 -4- 基	-CH ₃
[0599]	233	4- 乙基噻唑 -4- 基	-CH ₃
[0600]	234	4- 环丙基噻唑 -4- 基	-CH ₃
[0601]	235	4- 叔丁基噻唑 -4- 基	-CH ₃

[0602]	236	4-环己基噻唑-4-基	-CH ₃
[0603]	237	4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-基	-CH ₃
[0604]	238	4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-4-基	-CH ₃
[0605]	239	4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-4-基	-CH ₃
[0606]	240	4,5-二甲基噻唑-4-基	-CH ₃
[0607]	241	4-甲基-5-乙基噻唑-4-基	-CH ₃
[0608]	242	4-苯基噻唑-4-基	-CH ₃
[0609]	243	4-(4-氯苯基)噻唑-4-基	-CH ₃
[0610]	244	4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-4-基	-CH ₃
[0611]	245	4-甲基-5-苯基噻唑-4-基	-CH ₃
[0612]	246	4-(噻吩-2-基)噻唑-4-基	-CH ₃

[0613] 本发明公开的种类 V 中包括的化合物可通过方案 VI 中概述的及下文实施例 7 中描述的过程来制备。

[0614] 方案 VI

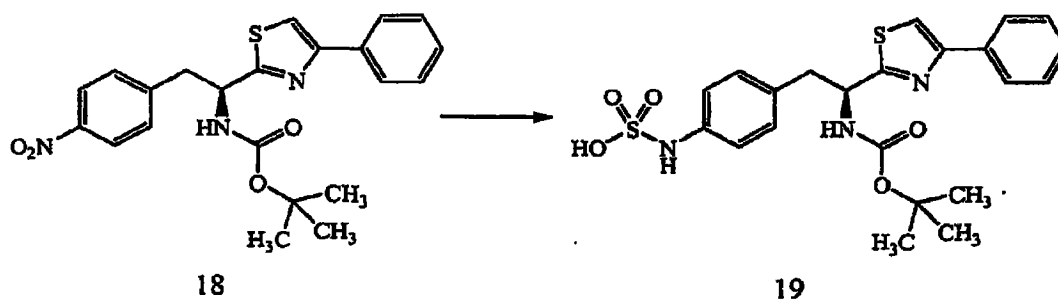
[0615]



[0616] 试剂和条件：(a) (i) CH₃CN；回流，1.5h。

[0617] (ii) Boc₂O，吡啶，CH₂Cl₂；室温，2h。

[0618]



[0619] 试剂和条件：(b) (i) H₂；Pd/C，MeOH；回流 (ii) SO₃-吡啶，NH₄OH；室温，12h。

[0620] 实施例 7

[0621] [1-(S)-(苯基噻唑-2-基)-2-(4-磺氨基苯基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (19)

[0622] [2-(4-硝基苯基)-1-(S)-(4-苯基噻唑-2-基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (18)

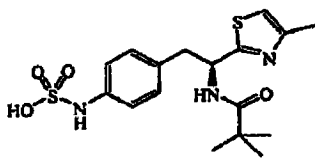
的制备：将 [2-(4-硝基苯基)-1-(S)-硫代氨基甲酰基乙基]-氨基甲酸叔丁酯 2 (0.343g, 1.05mmol)、2-溴-乙酰苯 (0.231g, 1.15mmol) 在 CH₃CN (5mL) 中的混合物回流 1.5 小时。在减压下除去溶剂并将剩余物再次溶解在 CH₂Cl₂ 中，然后添加吡啶 (0.24mL, 3.0mmol) 和 Boc₂O (0.24mL, 1.1mmol)。将反应物搅拌 2 小时并向该溶液中添加乙醚，通过过滤除去形成

的沉淀物。将有机层干燥 (Na_2SO_4)、过滤并浓缩得到一种剩余物,用硅胶纯化该剩余物,得到 0.176g (39%) 所需产物 ESI+MS 426(M+1)。

[0623] [1-(S)-(苯基噻唑-2-基)-2-(4-磺氨基苯基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (19) 的制备:将 [2-(4-硝基苯基)-1-(S)-(4-苯基噻唑-2-基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 18 (0.176g, 0.41mmol) 溶解在 MeOH (4mL) 中。添加催化量的 Pd/C (10% 重量/重量), 并将混合物在氢气氛下搅拌 12 小时。将反应混合物通过 CELITE™ 床进行过滤, 并在减压下除去溶剂。将粗产物溶解在吡啶 (12mL) 中并用 SO_3 -吡啶 (0.195g, 1.23mmol) 处理。将反应物在室温搅拌 5 分钟, 之后添加 7% 的 NH_4OH 的溶液 (10mL)。然后浓缩混合物并将得到的剩余物通过反相色谱法纯化, 得到 0.080g 铵盐形式的所需产物。 ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.93 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 5.13-5.18 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 4.5$ 和 15.0Hz , 1H), 3.04 (dd, $J = 9.6$ 和 14.1Hz , 1H), 1.43 (s, 9H)。

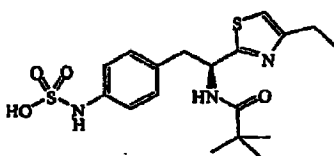
[0624] 以下为本发明公开的其他非限制性实例。

[0625]



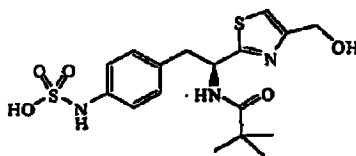
[0626] (S)-4-(2-(4-甲基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸: ^1H (CD_3OD): δ 7.31 (s, 4H), 7.20 (s, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 3.57-3.22 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

[0627]



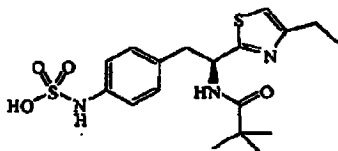
[0628] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.92 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.14 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.38-5.46 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 10.2$ 和 13.8Hz , 1H), 2.79 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.13 (s, 9H)。

[0629]



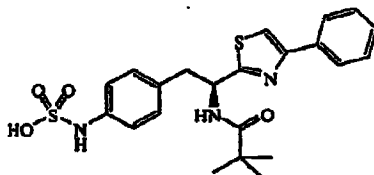
[0630] (S)-N-(1-(4-羟基甲基)噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.92 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.29-5.37 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.30 (dd, $J = 4.8$ 和 13.5Hz , 1H), 2.99 (dd, $J = 10.5$ 和 13.5Hz , 1H), 0.93 (s, 9H)。

[0631]



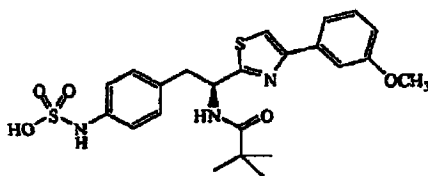
[0632] (S)-4-(2-(4-乙氧基羰基)噻唑-2-基)-2-(新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸：
 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, MeOH- d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.13 (s, 4H), 5.41-5.49 (m, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.1$ 和 13.8Hz , 1H), 3.14 (dd, $J = 5.7$ 和 9.9Hz , 1H), 1.42 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.14 (s, 9H)。

[0633]



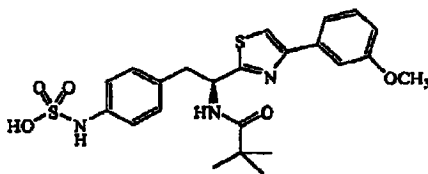
[0634] (S)-4-(2-(4-苯基噻唑-2-基)-2-(新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸：
 $^1\text{HNMR}$ (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.94-8.01 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.32-7.47 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 5.48-5.55 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 5.1$ 和 14.1Hz , 1H), 3.18 (dd, $J = 10.2$ 和 14.1Hz , 1H), 1.67 (s, 9H)。

[0635]



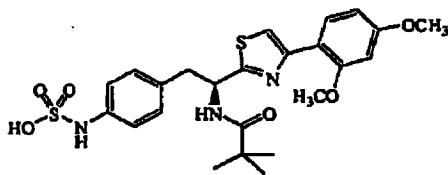
[0636] 4-((S)-2-(4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸：
 $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.96-7.93 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.33 (t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.14 (s, 4H), 6.92-6.90 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.50 (t, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.13 (m, 2H), 1.15 (s, 9H)。

[0637]



[0638] 4-((S)-2-(4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸：
 $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.98-7.85 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 2H), 5.54-5.46 (m, 1H), 3.52-3.13 (m, 2H), 1.15 (s, 9H)。

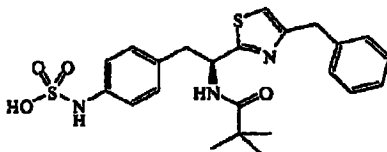
[0639]



[0640] 4-((S)-2-(4-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(新戊酰胺基乙基)苯基-氨基磺酸：
 $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 8.11-8.09 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.96-7.93 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.74 (s,

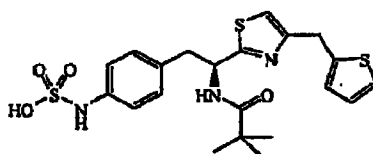
1H), 7.18-7.16 (m, 4H), 6.67-6.64 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.55-5.47 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.13 (m, 2H), 1.17 (s, 9H)。

[0641]



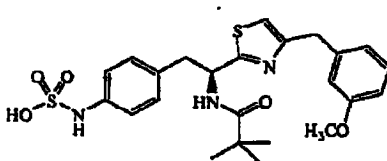
[0642] (S)-4-(2-(4-苄基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.85 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.38-7.20 (m, 4H), 7.11-7.02 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 1.13 (s, 9H)。

[0643]



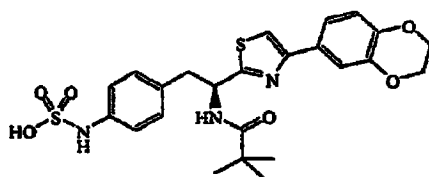
[0644] (S)-4-(2-新戊酰胺基-2-(4-(噻吩-2-基甲基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸： ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.88-7.85 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 1.13 (s, 9H)。

[0645]



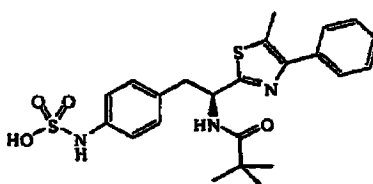
[0646] (S)-4-(2-(4-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸： ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.85 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 1.10 (s, 9H)。

[0647]



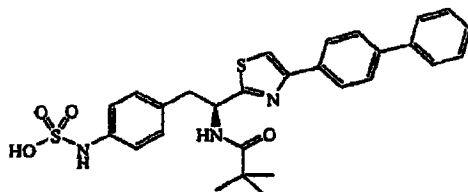
[0648] 4-((S)-2-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苜-6-基)噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸： ^1H (CD_3OD)： δ 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.40 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.19-7.15 (m, 4H), 6.91-6.88 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.51-5.46 (m, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.51-3.12 (m, 2H), 1.16 (s, 9H)。

[0649]



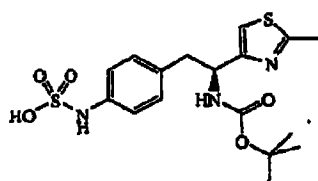
[0650] (S)-4-(2-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸：
 $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.63-7.60(d, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.49-7.35(m, 3H), 7.14(s, 4H), 5.43-5.38(m, 1H), 3.42-3.09(m, 2H), 2.49(s, 3H), 1.14(s, 9H)。

[0651]



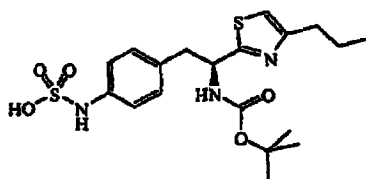
[0652] (S)-4-(2-(4-(联苯-4-基)噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸：
 $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 8.04-8.01(m, 2H), 7.72-7.66(m, 5H), 7.48-7.35(m, 3H), 7.15(s, 4H), 5.50(t, 1H, $J = 5.0\text{Hz}$), 3.57-3.15(d, 2H), 1.16(s, 9H)。

[0653]



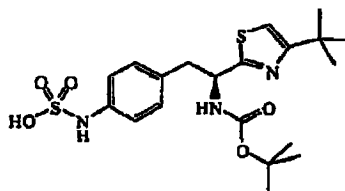
[0654] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)-苯基氨基磺酸 ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 6.99-7.002(m, 4H), 6.82(s, 1H), 2.26(dd, $J = 13.8$ 和 7.2Hz , 1H), 2.76(dd, $J = 13.8$ 和 7.2Hz , 1H), 2.48(s, 3H), 1.17(s, 9H)。

[0655]



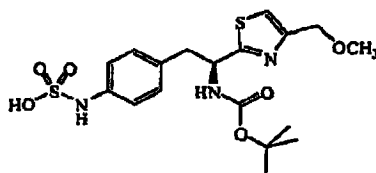
[0656] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(4-丙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸：
 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) : δ 7.18-7.02(m, 5H), 5.06-5.03(m, 1H), 3.26(dd, $J = 13.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.95(dd, $J = 13.8, 9.3\text{Hz}$, 1H), 2.74(dd, $J = 15.0, 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.71(m, 2H), 1.40(s, 7H), 1.33(bs, 2H), 0.988(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0657]



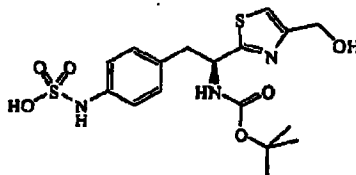
[0658] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸：
 ^1H NMR(300Hz, CD_3OD) : δ 7.12(s, 4H), 7.01(s, 1H), 5.11-5.06(m, 1H), 3.32-3.25(m, 1H), 2.96(m, 1H), 1.42(s, 8H), 1.38(s, 9H), 1.32(s, 1H)。

[0659]



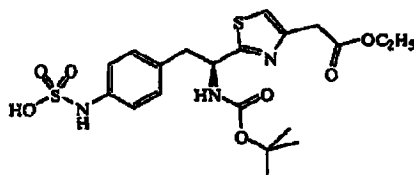
[0660] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(4-(甲氧基甲基)噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 7.36(s, 1H), 7.14-7.05(m, 4H), 5.06(dd, J = 9.0, 5.1Hz, 1H), 4.55(s, 2H), 3.42(s, 3H), 3.31-3.24(m, 1H), 2.97(dd, J = 13.8, 9.9Hz, 1H), 1.47-1.31(m, 9H)。

[0661]



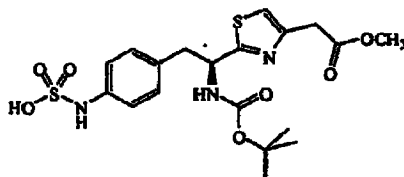
[0662] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(4-(2-羟基甲基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.22-7.25(m, 1H), 7.09-7.15(m, 4H), 5.00-5.09(m, 1H), 4.32-4.35(m, 1H), 3.87(t, J = 6.6Hz, 2H), 3.23-3.29(m, 1H), 3.09-3.18(m, 1H), 2.98(t, J = 6.6Hz, 2H), 1.41(s, 9H)。

[0663]



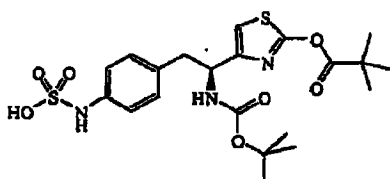
[0664] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(4-(2-乙氧基-2-氧乙基)-噻唑-2-基)-乙基)苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.29(s, 1H), 7.09-7.16(m, 4H), 5.04-5.09(m, 1H), 4.20(q, J = 6.9Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.30(dd, J = 4.8 和 14.1Hz, 1H), 2.97(dd, J = 9.6Hz 和 13.8Hz, 1H), 1.41(s, 9H), 1.29(t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0665]



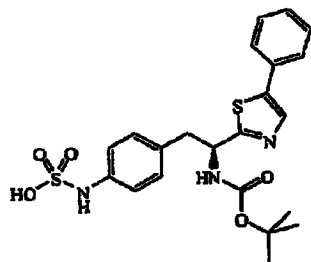
[0666] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(4-(2-(2-甲氧基-2-氧乙基氨基)-2-氧乙基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.31(s, 1H), 7.01-7.16(m, 4H), 5.04-5.09(m, 1H), 4.01(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.29(dd, J = 5.1 和 13.8Hz, 1H), 2.99(dd, J = 9.3 和 13.8Hz, 1H), 1.41(s, 9H)。

[0667]



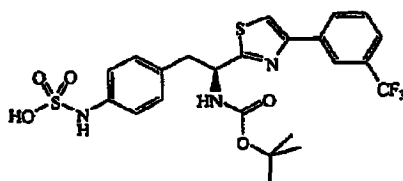
[0668] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(2-新戊酰胺基噻唑-4-基)乙基)苯基-氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 6.95(s, 4H), 6.63(s, 1H), 2.94(dd, J = 13.5 和 4.8Hz, 1H), 2.75(dd, J = 13.5 和 4.8Hz, 1H), 1.16(s, 9H), 1.13(s, 9H)。

[0669]



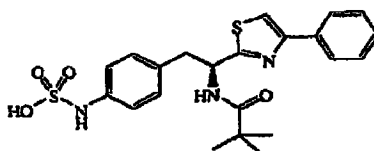
[0670] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(5-苯基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 7.98(s, 1H), 7.62(d, J = 7.2Hz, 2H), 7.46-7.35(m, 4H), 7.14(s, 4H), 5.09(bs, 1H), 3.07-2.99(m, 2H), 1.43(s, 9H)。

[0671]



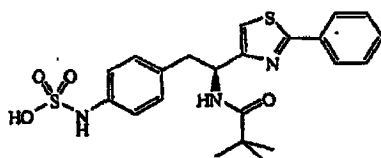
[0672] 4-((S)-2-(叔丁氧基羰基)-2-(4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 8.28(s, 1H), 8.22-8.19(m, 1H), 7.89(s, 1H), 7.65(d, J = 5.1Hz, 2H), 7.45(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.15(s, 4H), 5.17-5.14(m, 1H), 3.43-3.32(m, 1H), 3.05(dd, J = 14.1, 9.6Hz, 1H), 1.42(s, 9H)。

[0673]



[0674] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(5-苯基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 7.98(s, 1H), 7.94(d, J = 7.2Hz, 2H), 7.46-7.35(m, 4H), 7.14(s, 4H), 5.09(bs, 1H), 3.07-2.99(m, 2H), 1.43(s, 9H)。

[0675]

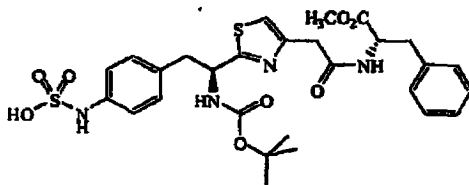


[0676] (S)-{4-[2,2-二甲基-丙酰基氨基]-2-(2-苯基-噻唑-4-基)乙基}苯基-氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.92-7.96(m, 2H), 7.65(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.45-7.49(m, 3H), 7.18(s, 1H), 7.08-7.15(m, 4H), 5.34-5.41(m, 1H), 3.26(dd, J = 14.1 和 6.0Hz, 1H), 3.08(dd, J = 13.8 和 9.0Hz, 1H), 1.47(s, 9H)。

[0677] (S)-4-(2-叔丁氧基碳酰胺基)-2-(4-苯基)-2-(4-苯基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸：¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.93(d, J = 6.0Hz, 2H), 7.68(s, 1H),

7.46-7.42(m, 3H), 7.37-7.32(m, 1H), 7.14-7.18(m, 3H), 5.13-5.18(m, 1H), 3.40(dd, J = 4.5 和 15.0Hz, 1H), 3.04(dd, J = 9.6 和 14.1Hz, 1H), 1.43(s, 9H)。

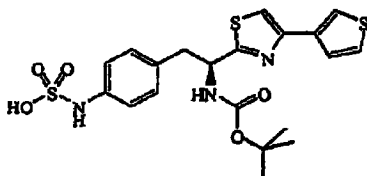
[0678]



[0679] (S,S)-2-(2-{2-[2-叔丁氧基碳酰胺基-2-(4-磺氨基苯基)乙基]噻唑-4-基}乙酰胺基)-3-苯基丙酸甲酯:¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 6.85-6.94(m, 9H), 6.64(s, 1H), 4.83(s, 1H), 4.54-4.58(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.39(s, 2H), 2.80-2.97(m, 1H), 2.64-2.78(m, 1H), 1.12(s, 9H)。

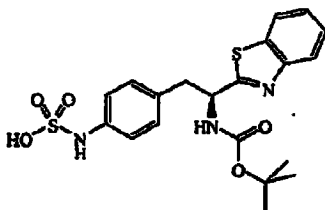
[0680] (S)-[1-{1-氧-4-[2-(1-苯基-1H-四唑-5-磺酰基)乙基]-1H-1λ⁴-噻唑-2-基}-2-(4-磺氨基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯:¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.22-7.75(m, 2H), 7.62-7.69(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.10-7.20(m, 5H), 5.25(m, 1H), 4.27-4.36(m, 1H), 4.11-4.21(m, 1H), 3.33-3.44(m, 4H), 2.84-2.90(m, 1H), 1.33(s, 9H)。

[0681]



[0682] 4-((S)-2-(叔丁氧基碳酰胺基)-2-(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 7.84(dd, J = 3.0, 1.5Hz, 1H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.47(dd, J = 4.8, 3.0Hz, 1H), 7.15(s, 4H), 5.15-5.10(m, 1H), 3.39-3.34(m, 1H), 3.01(dd, J = 14.1, 9.6Hz, 1H), 1.42(s, 8H), 1.32(s, 1H)。

[0683]



[0684] (S)-4-(2-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)-2-(叔丁氧基羰基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR(CD₃OD) δ 7.86-7.82(m, 2H), 7.42(t, 2H, J = 7.1Hz), 7.33(t, 1H, J = 8.2Hz), 7.02(s, 4H), 5.10-5.05(m, 1H), 2.99-2.91(m, 2H), 1.29(s, 9H)。

[0685] (S)-4-(2-叔丁氧基碳酰胺基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 6.99-7.002(m, 4H), 6.82(s, 1H), 2.26(dd, J = 13.8 和 7.2Hz, 1H), 2.76(dd, J = 13.8 和 7.2Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 1.17(s, 9H)。

[0686] HPTP-β 的调节提供了一种调节血管形成素受体型酪氨酸激酶 Tie-2 的活性的方法,从而调解由人体不适当调节血管生成而导致的病状。本发明的化合物可作为对血管生成进行调节的一种方法。因此本发明针对几种未满足的医学需求,尤其是:

[0687] 1) 提供能有效作为人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP-β) 抑制剂的组合物;从而提供

调节其中血管生成增加的病症中的血管生成的方法；

[0688] 2) 提供能有效作为人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂的组合物；从而提供调节病症中的血管生成的方法；和

[0689] 3) 提供能有效作为人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂的组合物；从而提供调节其中血管生成减少的病症中的血管生成的方法。

[0690] 本发明中，术语“调节”被定义为其在词典中的已被接受的含义。因此，术语“调节”的含义包括但不限于通过多种手段进行上调或下调、使固定不变、使有序或均一、控制或支配。一方面，抗体可用于治疗“血管生成增加的病症”或“血管生成减少的病症”的方法中。本文所用的“血管生成增加的病症”为涉及在疾病、失调和 / 或病症的生物学表现形式中、在导致该病症的生物级联中、或作为一种失调症状的不想要的或增加的血管生成的病症。类似地，“血管生成减少的病症”涉及在生物学表现形式中的不想要的或减少的血管生成。在血管生成增加 / 减少的病症中“涉及”血管生成的含义包括但不限于以下方面：

[0691] 1. 血管生成是病症或生物学表现形式的一种“原因”，不论血管生成的水平是通过感染、自身免疫、创伤、生物力学原因、生活方式或一些其他原因而遗传性地增加或是减少。

[0692] 2. 血管生成是疾病或病症的可见表现形式中的一部分。即所述疾病或病症可根据增加或减少的血管生成进行衡量。从临床观点而言，血管生成表明疾病；但是，血管生成不一定是疾病或病症的“标志”。

[0693] 3. 血管生成是导致疾病或病症的生物级联或细胞级联的一部分。在该方面，调节血管生成可使级联中断，并可控制疾病。可通过本发明治疗的由血管生成调节的病症的非限制性实例在下文进行描述。

[0694] 制剂

[0695] 本发明还涉及含有本发明的 Kv1.5 钾通道抑制剂的组合物或制剂。通常地，本发明的组合物包括：

[0696] a) 有效量的一种或多种可有效作为人蛋白酪氨酸磷酸酶 β (HPTP- β) 抑制剂的本发明的苯基氨基磺酸及其盐；和

[0697] b) 一种或多种赋形剂。

[0698] 本发明中，术语“赋形剂”和“载体”在本发明的整篇说明书中可互换使用，并且所述术语在本文中定义为“在安全有效的药物组合物的配制实践中使用的成分”。

[0699] 配制者将理解的是，赋形剂主要用于递送安全、稳定的功能性药物，不仅用作整个递送载体的一部分，而且用作实现被活性成分受体有效吸收的一种方式。赋形剂可以仅简单并直接地充当惰性填料，或者本文所用赋形剂可为 pH 稳定体系或确保将成分安全递送至胃中的涂层的一部分。配制者还可利用本发明的化合物具有改进的细胞潜能、药物动力学特性以及改进的口腔生物利用度的优点。

[0700] 本发明的组合物的非限制性实例包括：

[0701] a) 约 0.001mg 至约 1000mg 一种或多种本发明的苯基氨基磺酸；和

[0702] b) 一种或多种赋形剂。

[0703] 本发明公开的另一实施方案涉及以下组合物：

[0704] a) 约 0.01mg 至约 100mg 一种或多种本发明的苯基氨基磺酸；和

[0705] b) 一种或多种赋形剂。

[0706] 本发明公开的另一实施方案涉及以下组合物：

[0707] a) 约 0.1mg 至约 10mg 一种或多种本发明的苯基氨基磺酸；和

[0708] b) 一种或多种赋形剂。

[0709] 本文所用术语“有效量”意指“一种或多种苯基氨基磺酸的量，其在达到所需治疗结果所需的时间和剂量下有效”。有效量可根据本领域已知的因素而变化，例如待治疗的人或动物的疾病状况、年龄、性别和体重。虽然特定剂量体系在本文实施例中有描述，但是本领域技术人员将认识到的是，剂量体系可以改变，从而提供最佳治疗响应。因此，不可能指定一个精确的“有效量”。例如，每日可以几次分剂量进行给药 或者根据治疗情形的紧急程度按比例降低所述剂量。此外，本发明的组合物可根据需要进行频繁给药，以达到治疗用量。

[0710] 使用方法

[0711] 本发明涉及调节人血管生成的方法，该方法包括将一种或多种本发明的化合物给药于人。

[0712] 本发明方法的一个实例包括治疗受试者的由血管生成调节的病症的方法，其中由血管生成调节的病症为血管生成增加的病症，并且所述病症选自糖尿病性视网膜病、黄斑变性、癌症、镰状细胞性贫血、结节病、梅毒、弹性假黄瘤、佩吉特病、静脉阻塞、动脉阻塞、颈动脉阻塞性疾病、慢性葡萄膜炎 / 玻璃体炎、分枝杆菌感染、莱姆病、系统性红斑狼疮、早产儿视网膜病、伊耳斯病、贝切特病、引起视网膜炎或脉络膜炎的感染、眼拟组织胞浆菌病 (presumed ocular histoplasmosis)、贝斯特病、近视、视窝 (optic pits)、斯塔加特病、扁平部睫状体炎、慢性视网膜脱离、高粘滞综合征、弓形体病、创伤及激光后并发症 (trauma and post-laser complications)、与发红相关的疾病，以及增殖性玻璃体视网膜病变。

[0713] 本发明方法的另一实例包括治疗受试者的由血管生成调节的病症的方法，其中由血管生成调节的病症为血管生成增加的病症，并且所述病症选自炎性肠疾病例如克罗恩病和溃疡性结肠炎、牛皮癣、结节病、类风湿性关节炎、血管瘤、奥-韦-郎三氏病，或遗传性出血性毛细血管扩张、实体瘤或血生瘤 (blood borne tumor) 以及获得性免疫缺陷综合征。

[0714] 本发明方法的另一实例包括治疗受试者的由血管生成调节的病症的方法，其中由血管生成调节的病症为血管生成减少的病症，并且所述病症选自骨骼肌和心肌缺血、中风、冠状动脉疾病、周围血管疾病。

[0715] 本发明方法的又一实例包括血管化缺血性组织的方法，本文所用“缺血性组织”意指丧失足够的血流量的组织。缺血性组织的实例包括但不限于由心肌梗塞和脑梗塞、肠系膜或肢体缺血、或由血管闭塞或狭窄引起的缺少充足的血液供给的组织。在一个实例中，氧合血的供应的中断可能由血管闭塞引起。所述血管闭塞可由动脉硬化、创伤、手术过程、疾病和 / 或其他病因引起。本发明的治疗方法中还包括对骨骼肌和心肌缺血、中风、冠状动脉疾病、周围血管疾病的治疗。

[0716] 本发明方法的再一实例包括修复组织的方法。本文所用“修复组织”意指促进组织的修复、再生、生长和 / 或维护，包括但不限于伤口的修复或组织工程。本领域技术人员应认识到的是，新血管的形成是组织修复所需要的。而组织可被包括但不限于跌打损伤或病症包括关节炎、骨质疏松及其他骨骼病症以及烧伤所破坏。组织也可被由于手术过程、辐射、撕裂、毒性化学药品、病毒感染或细菌感染或烧伤造成的损伤所破坏。需要修复的组织

还包括非愈合性伤口。非愈合性伤口的实例包括由糖尿病病理引起的非愈合性皮肤溃疡；或不易愈合的骨折。

[0717] 本发明的化合物还适用于在引导性组织再生 (GTR) 过程中实现组织修复。当前本领域技术人员使用所述过程来加速侵害性手术操作之后伤口的愈合。

[0718] 本发明方法的又一实例包括促进组织修复的方法,其特征在于提高组织工程过程中组织的生长。本文所用“组织工程”被定义为生物学假体装置的创造、设计和制造,与合成或天然材料相结合,用于强化或替代身体组织和器官。因此,本发明方法也可用于强化体外的人体组织的设计和生长,以便以后在患病组织的修复或替代中植入。例如,抗体可用于促进在烧伤处理中作为疗法使用的皮肤移植替代物的生长。

[0719] 本发明方法中组织工程的其他实例包括在需要再生的位置处植入时诱导功能性人组织的再生的含细胞或无细胞的装置中。本文所论述的生物材料引导的组织再生可用于促进例如牙周病中骨的再生长。因此,抗体可用于促进在需要这类修复的伤口或其他组织处三维构型的重建组织的生长。

[0720] 本发明方法中组织工程的又一实例,本发明的化合物可包括在含有被设计成替代患病内部组织的功能的人组织的外部或内部装置中。该方法包括,将细胞从身体上分离出,将其与结构基质一起放置,和在身体内部植入新体系或在身体外部使用该体系。例如,抗体可包含在细胞衬里的血管移植物中以促进移植物中所含细胞的生长。可以想象的是,本发明方法可用于加强例如软骨和骨、中枢神经系统组织、肌肉、肝脏以及胰岛(产生胰岛素)细胞等产品中的组织修复、组织再生和组织工程。

[0721] 本发明还涉及所公开的苯基氨基磺酸在制备用于促进皮肤移植替代物生长的药物中的用途。

[0722] 本发明还涉及本发明所公开的苯基氨基磺酸在制备在引导性组织再生 (GTR) 过程中用于实现组织修复的药物中的用途。

[0723] 本发明的化合物可用于制备一种或多种药物,所述药物的非限制性实例有:

[0724] 治疗受试者的由血管生成调节的病症的药物,其中由血管生成调节的病症为血管生成增加的病症。

[0725] 治疗受试者的由血管生成调节的病症的药物,其中由血管生成调节的病症为血管生成增加的病症,该病症选自克罗恩病和溃疡性结肠炎、牛皮癣、结节病、类风湿性关节炎、血管瘤、奥-韦-郎三氏病,或遗传性出血性毛细血管扩张、实体瘤或血生瘤以及获得性免疫缺陷综合征。

[0726] 可用于组织工程之目的并从而诱发增加的组织生长的药物。

[0727] 治疗受试者的由血管生成调节的病症的药物,其中由血管生成调节的病症为血管生成减少的病症。

[0728] 过程

[0729] 使用血管生成的体外和体内模型的筛选试验

[0730] 所公开的抗体可在本领域已知的血管生成试验中进行筛选。所述试验包括测量培养细胞中血管替代物的生长或由组织外植体形成的脉管结构的体外试验,和直接或间接测量血管生长的体内试验 (Auerbach, R., et al. (2003). Clin Chem 49, 32-40, Vailhe, B., et al. (2001). Lab Invest 81, 439-452)。

[0731] 1. 血管生成的体外模型

[0732] 适于在本发明中使用的体外模型使用培养的内皮细胞或组织外植体并测量试剂对“生成血管的”细胞响应或对血液毛细血管样结构的形成的影响。体外血管生成试验的非限制性实例包括但不限于内皮细胞的迁移和增殖、毛细血管的形成、内皮生长、主动脉环外植体试验及小鸡的弓动脉试验。

[0733] 2. 血管生成的体内模型

[0734] 将适于在本发明中使用的体内试剂或抗体在存在或不存在生长因子（即 VEGF 或血管生成素 1）的情况下进行局部给药或全身给药，并通过直接观察或通过测量替代物标志例如血红蛋白含量或荧光指示剂来测量新血管的生长。体外血管生成试验的非限制性实例包括但不限于小鸡的绒毛膜尿囊膜试验、角膜的血管生成试验和 Matrigel[®] 栓塞 (plug) 试验。

[0735] 3. 测定缺血组织的血管化的过程

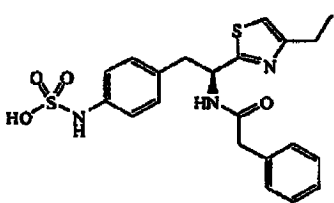
[0736] 如果组织具有由于不希望的血管闭塞而遭受缺血性损害的危险，则可使用标准常规技术进行测定。例如，在心肌病中这些方法包括多种显像技术（例如，放射性示踪剂方法、x 射线及 MRI）和生理试验。因此，可容易地测定诱导血管生成，所述诱导血管生成作为防止或减弱受血管闭塞影响或处于受血管闭塞影响的危险中的组织缺血的一种有效方式。

[0737] 使用标准技术的本领域技术人员可测量组织的血管化作用。测量受试者血管化作用的非限制性实例包括 SPECT（单光子发射计算机断层术）；PET（正电子发射断层摄影术）；MRI（磁共振成像）；及其结合，所述测量通过测量治疗前和治疗后流向组织的血流量进行。可使用血管造影术评估肉眼可见的血管供应。组织学评定可用于定量小血管水平的血管供应。这些及其他技术在 Simons, et al., “Clinical trials in coronary angiogenesis,” *Circulation*, 102, 73-86 (2000) 中有论述。

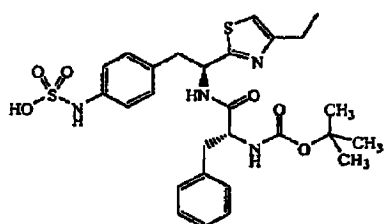
[0738] 以下为 HPTP β (IC₅₀ μ M) 和 PTP1B (IC₅₀ μ M) 的非限制性实例，其活性列在下文表 VIII 中。

[0739] 表 VIII

[0740]

化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M	PTP1B IC ₅₀ μ M
 <p>(S)-{4-[2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(苯基乙酰胺基)乙基]-苯基}氨基磺酸</p>	0.000157	0.722

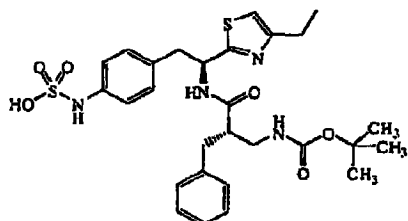
[0741]



0.004

7.12

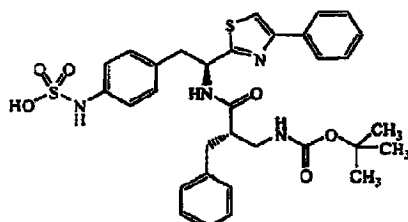
4-((*S*)-2-((*R*)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸



0.031

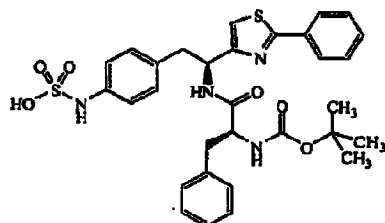
7.05

{1-[1-(5-乙基噻唑-2-基)-(*S*)-2-(4-磺氨基苯基)乙基-氨基甲酰基]-(*S*)-2-苯基乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯

 $<5 \times 10^{-8}$

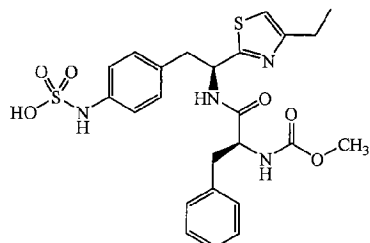
0.754

{1-[1-(5-苯基噻唑-2-基)-(*S*)-2-(4-磺氨基苯基)乙基-氨基甲酰基]-(*S*)-2-苯基乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯

 $<5 \times 10^{-8}$

0.905

4-((*S*)-2-(*S*)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基-2-(2-苯基噻唑-4-基))苯基氨基磺酸



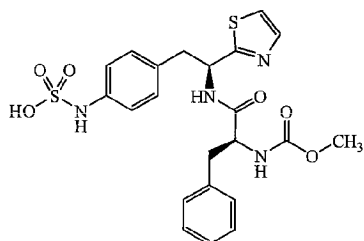
0.000162

0.49

4-((*S*)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-((*S*)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸

[0742]

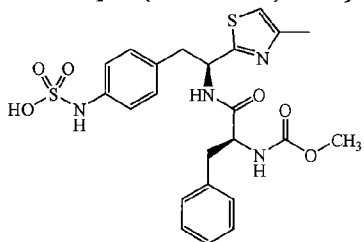
氨基磺酸



0.006

1.02

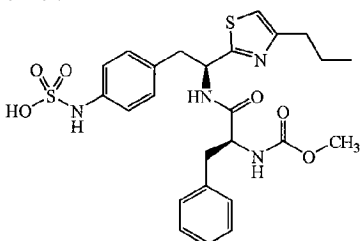
4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸



0.001

0.48

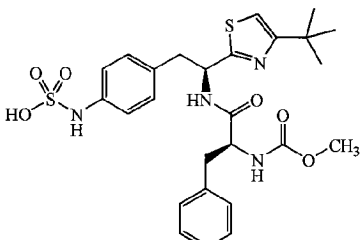
4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-甲基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸



0.0001

1.03

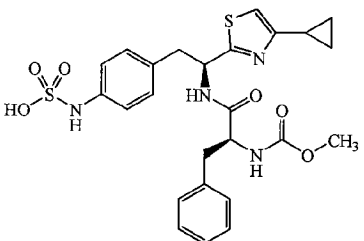
4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-丙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸



0.0002

0.708

4-((S)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸



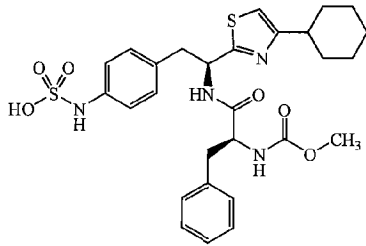
0.00001

0.3

4-((S)-2-(4-环丙基噻唑-2-基)-2-((S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯

[0743]

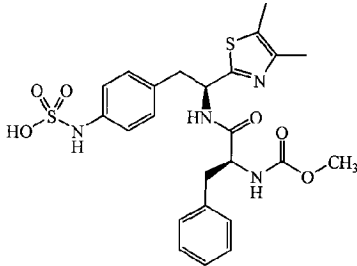
基氨基磺酸



<math><5 \times 10^{-8}</math>

1.78

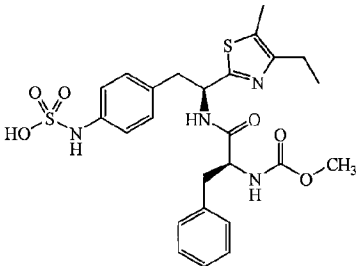
4-((S)-2-(4-环己基噻唑-2-基)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸



0.001

0.31

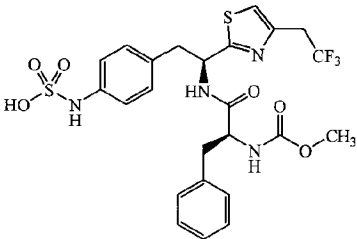
4-((S)-2-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸



0.0001

1.12

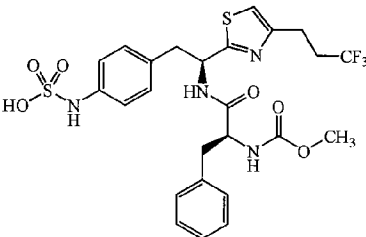
4-((S)-2-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-((S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸



0.0003

1.63

4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基]乙基)苯基氨基磺酸

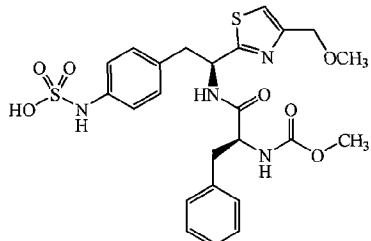


0.00008

0.12

[0744]

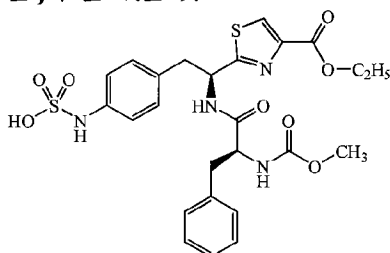
4- $\{(S)-2-[(S)-2-(\text{甲氧基羰基氨基})-3\text{-苯基丙酰胺基})-2-[4-(3,3,3\text{-三氟丙基})\text{噻唑}-2\text{-基}]乙基\}$ 苯基氨基磺酸



0.001

0.64

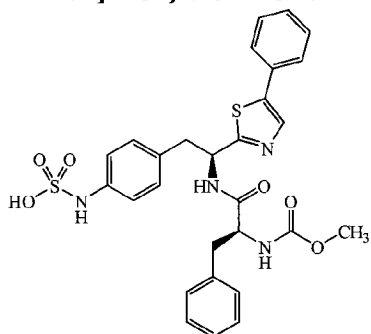
4- $\{(S)-2-[(S)-2-(\text{甲氧基羰基氨基})-3\text{-苯基丙酰胺基})-2-[4-(\text{甲氧基甲基})\text{噻唑}-2\text{-基}]乙基\}$ 苯基氨基磺酸



0.0002

0.07

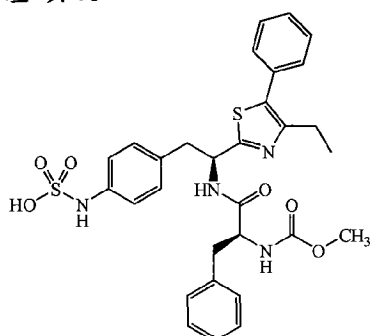
4- $\{(S)-2-(4-(\text{乙氧基羰基})\text{噻唑}-2\text{-基})-2-[(S)-2-(\text{甲氧基羰基氨基})-3\text{-苯基丙酰胺基}]乙基\}$ 苯基氨基磺酸



0.0003

0.81

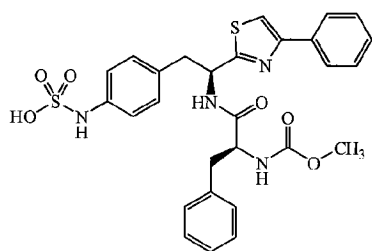
4- $\{(S)-2-[(S)-2-(\text{甲氧基羰基氨基})-3\text{-苯基丙酰胺基})-2-(5\text{-苯基噻唑}-2\text{-基})乙基\}$ 苯基氨基磺酸

 $<5 \times 10^{-8}$

0.39

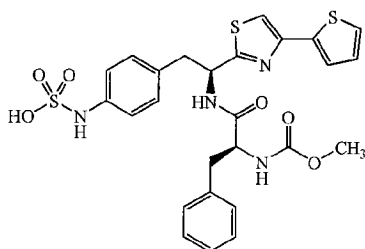
4- $\{(S)-2-(4\text{-乙基}-5\text{-苯基噻唑}-2\text{-基})-2-[(S)-2-(\text{甲氧基羰基氨基})-3\text{-苯基丙酰胺基}]乙基\}$ 苯基氨基磺酸

[0745]

 $<2 \times 10^{-6}$

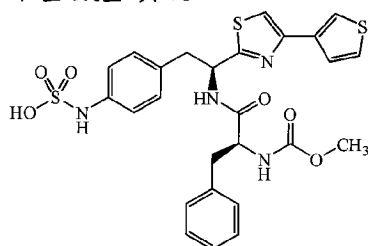
0.597

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-苯基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸

 $<5 \times 10^{-8}$

0.99

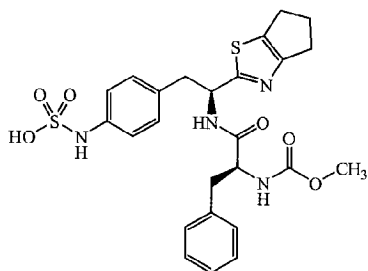
4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基]乙基]苯基氨基磺酸



0.00009

0.44

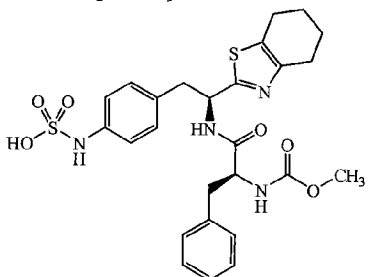
4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基]乙基]苯基氨基磺酸



0.001

0.18

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸

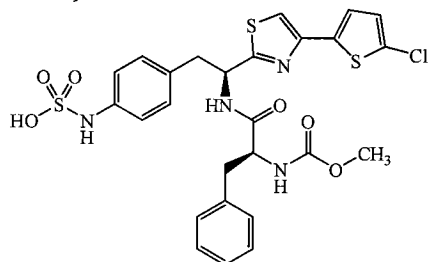


0.0004

0.089

[0746]

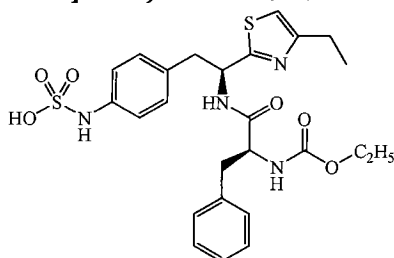
4- $\{(S)$ -2- $\{(S)$ -2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸



<math><5 \times 10^{-8}</math>

0.37

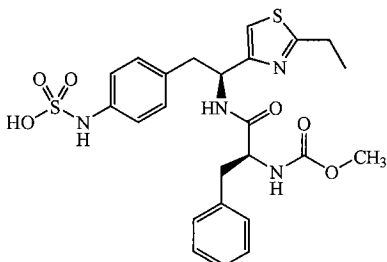
4- $\{(S)$ -2-[4-(5-噻吩-2-基)噻唑-2-基]-2- $\{(S)$ -2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基-氨基磺酸



0.00014

0.68

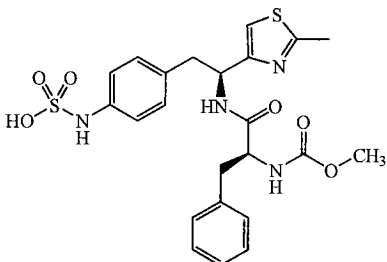
4- $\{(S)$ -2- $\{(S)$ -2-(乙氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸



0.0001

1.01

4- $\{(S)$ -2- $\{(S)$ -2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸

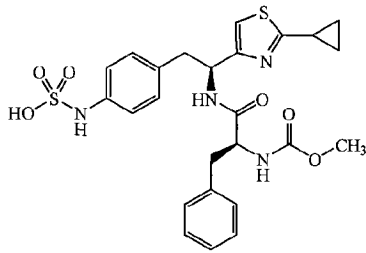


0.001

1.16

4- $\{(S)$ -2- $\{(S)$ -2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸

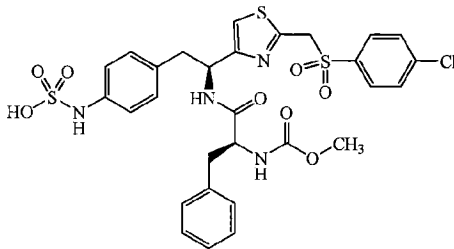
[0747]



0.0002

1.35

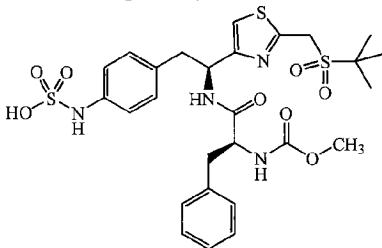
4-((S)-2-(2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸



0.00008

2.54

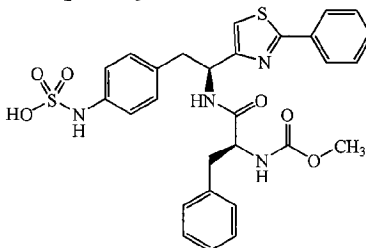
4-((S)-2-(2-[(4-氯苯基磺酰基)甲基]噻唑-4-yl)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸



0.002

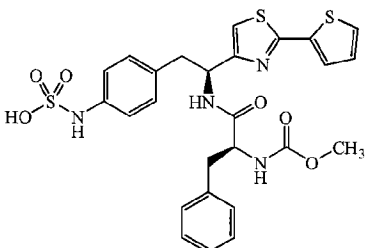
1.21

4-((S)-2-(2-(叔丁基磺酰基甲基)噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸

 7×10^{-7}

0.508

4-((S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸

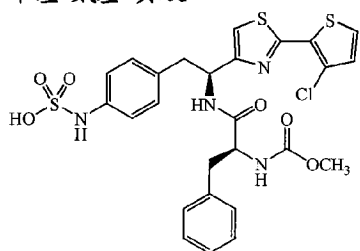
 5×10^{-8}

0.604

4-((S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙

[0748]

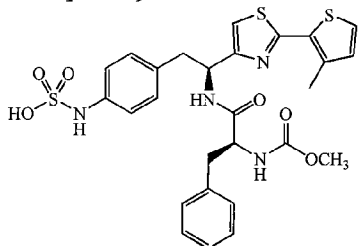
酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}
苯基氨基磺酸



<math> < 5 \times 10^{-8}</math>

0.95

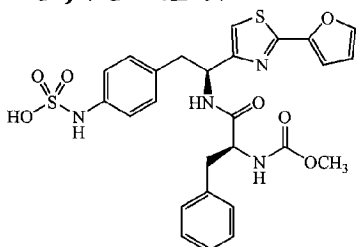
4-[(S)-2-[2-(3-氯噻吩-2-基)噻唑-4-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸



<math> < 5 \times 10^{-8}</math>

1.09

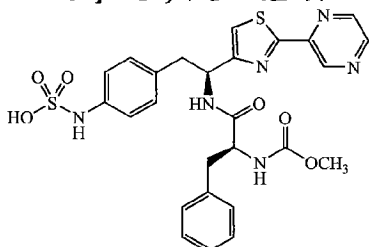
4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(3-甲基噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基]苯基氨基磺酸



0.0004

5

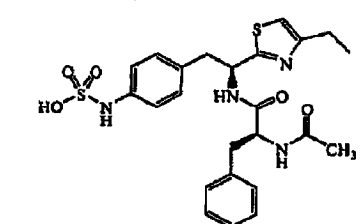
4-[(S)-2-(2-(咪唑-2-基)噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸



0.003

0.295

4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(吡嗪-2-基)噻唑-4-基]乙基]苯基氨基磺酸

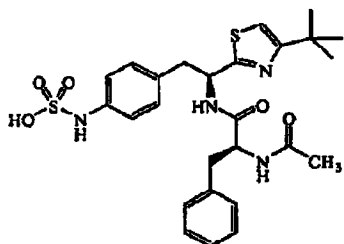


0.001

1.97

[0749]

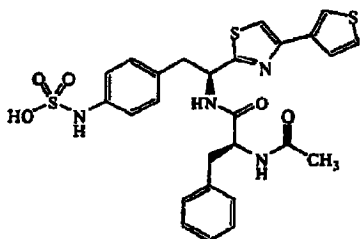
4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸



0.0003

1.52

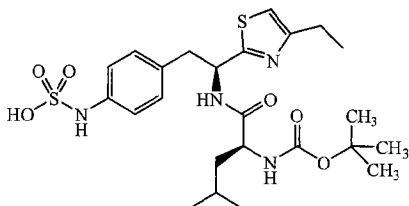
4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸



0.00024

1.16

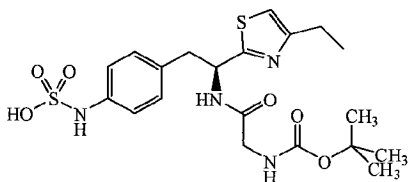
4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-[4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基]乙基]苯基氨基磺酸



0.006

1.06

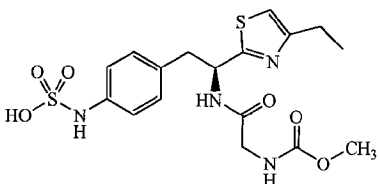
4-[(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸



0.028

16.0

(S)-4-[2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸

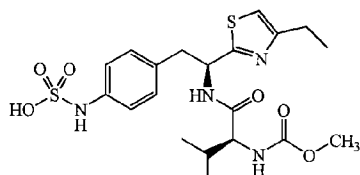


0.020

5.26

(S)-4-[2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(甲氧基羰基氨基)乙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸

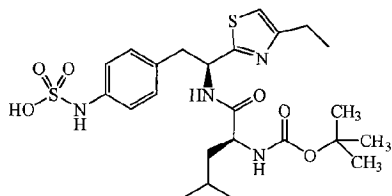
[0750]



0.003

1.03

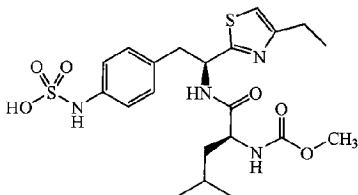
4-*[(S)*-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-*[(S)*-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸



0.001

0.48

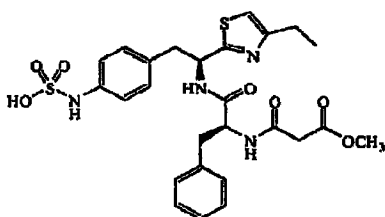
4-*[(S)*-2-*[(S)*-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸



0.0003

0.07

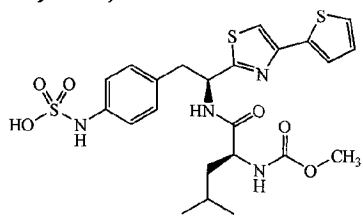
4-*[(S)*-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-*[(S)*-2-(甲氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸



0.0003

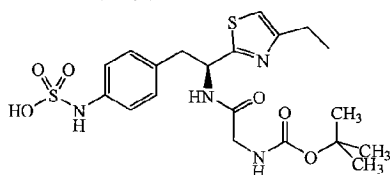
0.299

4-*[(S)*-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-*[(S)*-2-[2-(甲氧基羰基氨基)-乙酰胺基]-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸

 $<5 \times 10^{-8}$

0.52

4-*[(S)*-2-*[(S)*-2-(甲氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸

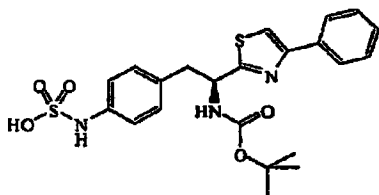


0.028

16.0

[0751]

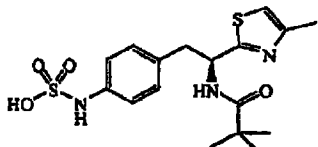
(S)-4-{2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}-苯基氨基磺酸



0.049

33.02

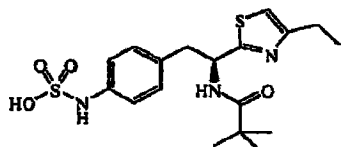
[1-(S)-(苯基噻唑-2-基)-2-(4-磺氨基苯基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯



0.112

50

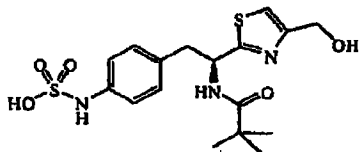
(S)-4-(2-(4-甲基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基-氨基磺酸



0.085

142

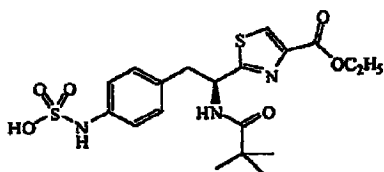
(S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基-氨基磺酸



0.266

50

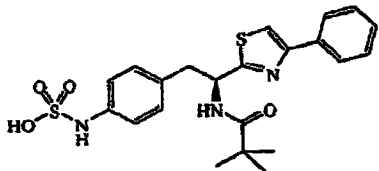
(S)-4-{2-[4-(羟基甲基)噻唑-2-基]-2-新戊酰胺基乙基}苯基-氨基磺酸



0.584

44.9

(S)-4-[[2-(4-乙氧基羰基)噻唑-2-基]-2-新戊酰胺基乙基]苯基氨基磺酸

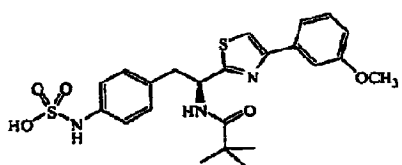


0.042

82.3

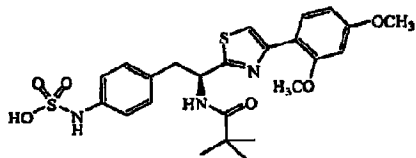
(S)-4-(2-(4-苯基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸

[0752]



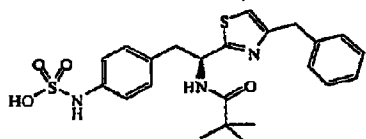
0.110

40.1

4-((*S*)-2-(4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸

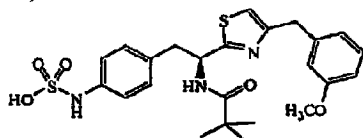
0.086

43.1

4-((*S*)-2-(4-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基-氨基磺酸

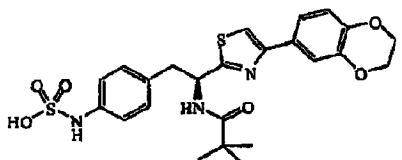
0.113

38.2

(S)-4-(2-(4-苄基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸

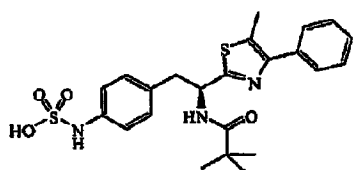
0.132

50

(S)-4-(2-(4-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸

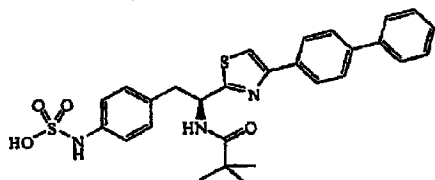
0.138

38.3

4-((*S*)-2-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧苊-6-基)噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸

0.098

50.5

(S)-4-(2-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)-2-新戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸

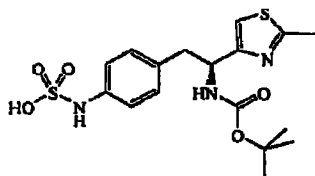
0.381

28.6

(S)-4-(2-(4-(联苯-4-基)噻唑-2-基)-2-新戊酰

[0753]

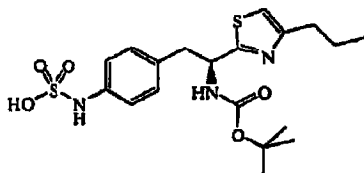
胺基乙基)苯基氨基磺酸



0.033

18.9

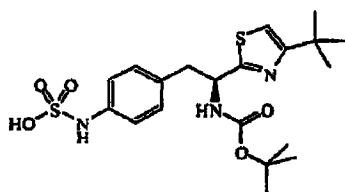
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸



0.04

35.6

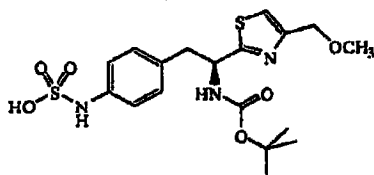
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-丙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸



0.027

50

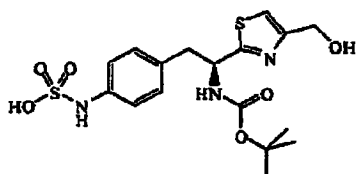
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸



0.18

27.6

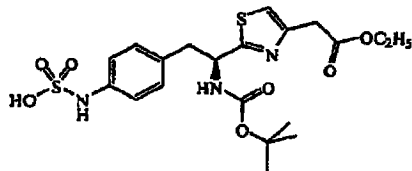
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(甲氧基甲基)噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸



0.644

31.6

(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸

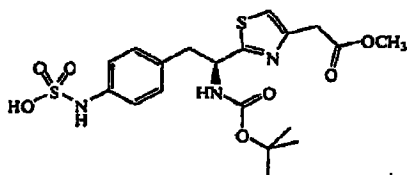


0.167

50

(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(2-乙氧基-2-氧乙基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸

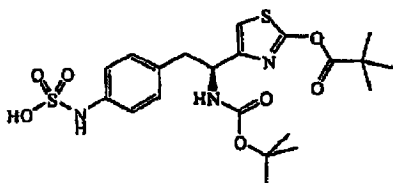
[0754]



0.132

50

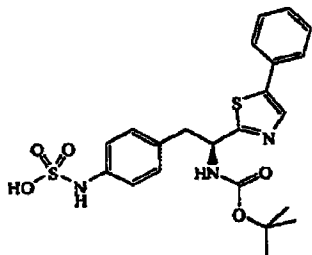
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(4-(2-(2-甲氧基-2-氧乙基氨基)-2-氧乙基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸



0.555

9.12

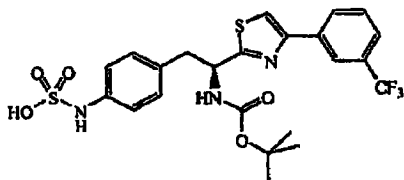
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(2-新戊酰胺基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸



0.308

11.4

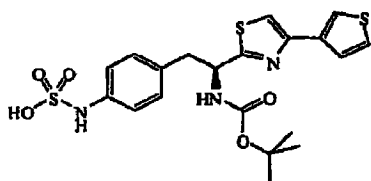
(S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(5-苯基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸



0.253

11.8

4-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸



0.045

14.6

4-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸

[0755] 用大鼠后肢模型评估新 HPTPb 抑制剂的血管生成特性。尤其是测定当动物处于运动激发状态时,是否具有增加的流向侧支依赖性后肢缺血区域的血流量。在该试验中评估的具体化合物为 (4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸。

[0756] 侧支发展的大鼠后肢模型

[0757] 选择动物

[0758] 努力控制影响跑台运转的实施的变量,在手术之前一周,使大鼠熟悉在跑台

(tmi11) 上的运动。这包括使大鼠以 20-25m/s 的速度和 7° 的仰角在跑台上跑动,每天间歇性进行总计五分钟。以前的经验表明在熟悉阶段不能良好跑动的动物在随后的血流量测定过程中进行得同样较差,可能会改变侧支血流量的测量结果。根据该经验,该研究中不包括在熟悉阶段不能良好执行的大鼠。

[0759] 手术过程

[0760] 初始进行的手术是为了使后肢缺血和植入渗透泵,基本上同以前所述相同,仅有较小的改变。简言之,首先将成年雄性斯普拉-道来大鼠(重量 340-390 克)放在 O₂ 流速为 1L/min 和异氟烷 (ISO) 为 2.5% 的吸气室 (induction chamber) 中,通过该室下面的加热垫保持体温。吸气之后,将该动物转至手术垫上并通过一个非重复吸入回路继续麻醉。将一个加温灯放置在大鼠之上并放置一个直肠探针来监测该动物的体温。夹住腹股沟区域两侧并交替用聚烯吡酮磺和酒精进行擦洗 (3x),并用无菌布裹住大鼠。通过皮肤切口露出左股动脉,随后在远离腹股沟韧带并接近股旋动脉的相距 1cm 的两个位置处进行结扎。使用缝皮钉或 Vetbond 闭合皮肤。对右侧重复相同的步骤。连续输注组的动物具有插入它们背部上的皮下 (SubQ) 空间中的 Alzet 2ML2 泵 (已预先起动),该泵送递 15mg/kg/ 天或 5mg/kg/ 天的 4-[(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸,或者载体,取决于处理组。VEGF 处理组的动物进行了一个附加过程,在它们的颈部放置一个渗透泵 (Alert™ 模型 #2004)。在植入之前,以 15 μg/kg/ 天的剂量在渗透泵中装入 VEGF 165 溶液,并在水浴 (37°C) 中的无菌盐水烧杯中起动过夜。将涂有 PPG (聚丙二醇 Aldrich#20-235-5) 的拉伸的 PE50 导管在手术之前的下午使用无菌技术并根据生产厂家的说明进行连接。对于泵的放置,切一切口以使右颈静脉露出,从颈的右侧到背部形成一个皮下通道区域,并将泵放在形成的皮下袋中。用 4-0 丝线扎结该脉管,在远离该扎结处对该脉管做一切口,并将来自渗透泵的导管穿向下游 (约 2cm) 并用另一根丝线固定。以与上述相同的方式闭合皮肤。

[0761] 血流量的评估

[0762] 导管的放置

[0763] 结扎手术后两周,对大鼠进行第二次急性手术,以放置进行微球测量的留置导管。按上述对大鼠进行麻醉。将该动物夹持、处理,并将 EMLA 膏剂应用于每一个入口部位。首先用 10 号刀片在尾根部腹面处纵向切开。将逐渐变细的 PE 50 导管插入腹部尾动脉中约 3cm 并固定。然后将导管的末端缠绕在尾部,并在背部形成皮下通道,出口介于肩胛骨之间。尾部动脉插管插入后,在颈部中线切开以露出左颈动脉,用来进行闭合性插管。将一逐渐变细的 PE 50 导管放入该颈动脉中 3cm,并且远端在皮下通过,出口介于肩胛骨之间。用缝皮钉或 Vetbond 闭合颈部,并施以 EMLA 膏剂。用荷包缝合用缝线缝合导管的出口位置。导管的末端进行烧灼闭合,并使该大鼠至少用 4 小时从麻醉状态中复苏。

[0764] 跑台方案和微球测量

[0765] 为测量血流量,将大鼠放在跑台上,并通过 22 号插头-插头连接件将导管连至延长管上。为收回微球和测量血压,将尾动脉导管连接至注射器 (涂有吐温和肝素-) 上,该导管“T”连接 (Ed) 至抽吸泵和压力传感器上。颈动脉导管用于注射微球。大鼠开始以 20m/min 的速度和 7° 的仰角跑动。跑动一分钟后打开泵,速率为 0.5ml/min,10 秒钟后将 0.5ml (1×10⁶ 个球 /mL) 荧光微球注入颈动脉管中,接着用 0.5ml 冲洗 30 秒。90 秒时使

泵停止。停止跑台，替换延长管线并冲洗动物管线，使动物休息。从泵上除去注射器和管线并将参比血样放在经标记的管中以待处理。抽吸注射器和延长管线用 2% 的吐温冲洗三次，冲洗参比血液管上的废液。在泵上放一个新的注射器和管线，并在动物以更快的速度 (25m/min) 跑动和注射不同颜色的微球的情况下重复该程序。第二次跑动完成后，用 0.3ml Buthaneasia 使动物安乐死。

[0766] 组织的采集和分析

[0767] 安乐死之后，将组织除去、修整、称重、记录，并放在经标记的管中以待处理。左侧和右侧的试样如下：比目鱼肌、跖肌、腓肠肌、Red Quad 和肾。血样用 0.75ml 16N KOH 进行过夜浸渍。组织用 5ml 4N KOH 进行过夜浸渍。然后使用 8 微米的聚碳酸酯过滤器真空过滤试样，并将滤纸放在装有 1ml 2-乙氧基乙基乙酸酯 (2EEA) 并贴有标签的小瓶中。过夜浸渍之后，使用黑色聚丙烯 (polypropylene) 板在波长设置为 495-506 和 534-552 的荧光计上读取试样。准确地将 270ml 试样移液至每一个孔中。对于稀释的任何其他要求均注释在动物的数据表格中并对原始数据荧光进行了校正。通过方程将原始数据转换为以 ml/min/100g 组织表示的血流量 ($\{(组织荧光 / 组织重量 g) / (参比血液荧光 / 血液抽吸速率 mL/min)\} * 100g$)。对于每一个动物，将左腿组织和右腿组织的流量值进行平均得到一个值，只要显示出在肾之间平均分布。

[0768] 在本研究中，VEGF 处理组相对于载体对照组在 GPS 血流量方面具有预期的显著改进。根据血液动力学数据，组之间的唯一显著不同在处理组的血压方面观测到。这些压力实际上低于 VEGF 组和 / 或载体组，表明到达 GPS 的灌注压也稍低。这意味着测得的血流量的任何改变实际上并不只是一个计算结果。自皮下连续输注获得的血流量表明，两种剂量 (5mg/kg/天和 15mg/kg/天) 的化合物同载体相比均显示出腓肠血流量的显著提高。该数据还揭示了更低的剂量 (5mg/kg/天) 不能引起 VEGF 的最大响应，表明对于该化合物的可能的剂量依赖性。

[0769] 本试验的结果在下文中进行概述。

[0770] 表 IX

[0771] 血压和心率

[0772]

	连续的皮下输注				ANOVA p 值
	VEGF 15µg/kg/天	载体	低 5 mg/kg/天	高 15 mg/kg/天	
血压					
运动前	146±2.5	141±3.1	132±3.9†	137±4.5	NS
运动中	156±2.3	151±4.6	142±3.2†	144±4.6	NS
运动后	149±2.8	148±5.3	135±3.1	133±3.7*†	<0.05
心率					
运动前	452±29.5	463±18.1	429±19.8	428±13.5	NS
运动中	489±10.0	577±15.2	487±10.1	456±13.0	NS
运动后	476±18.1	468±15.9	465±18.8	462±14.8	NS
N	10	8	10	10	

[0773] 数据表达为均值 \pm SE。ANOVA 分析使用图基氏检验 * 显著不同于载体, † 显著不同的 $p < 0.05$, 相对于 VEGF

[0774] 表 X

[0775] 血流量和体重

[0776]

	连续的皮下输注			ANOVA p 值	
	VEGF 15 μ g/kg/天	载体	低 5 mg/kg/天		高 15 mg/kg/天
血流量					
运动过程中 腓肠(GPS)	76 \pm 1.1*	53 \pm 1.4	69 \pm 2.0*†	75 \pm 1.7*	<0.001
肾	296 \pm 32.3	248 \pm 24.9	318 \pm 30.1	319 \pm 37.9	NS
重量					
初始体重	372 \pm 3.6	369 \pm 2.7	365 \pm 4.8	364 \pm 4.8	NS
最终体重	421 \pm 5.5	411 \pm 5.5	413 \pm 5.6	409 \pm 5.5	NS
N	10	8	9	8	

[0777] 数据表达为均值 \pm SE。ANOVA 分析使用图基氏检验 * 显著不同于载体, † 显著不同的 $p < 0.05$, 相对于 VEGF

[0778] 本文公开的尺寸和数值不应理解为严格限于所列举的精确数值。相反, 除非另有指明, 否则每一个所述尺寸意指所列举数值和该数值周围的功能相等的范围。例如, 公开为“40mm”的尺寸意指“约 40mm”。

[0779] 在本发明具体实施方式中引用的所有文献均属相关领域, 将其以引用的方式纳入本文; 任何文献的引用均不应解释为承认其为本发明的现有技术。如果本申请中某一术语的任何含义或定义与该同一术语在通过引用纳入的文献中的任何含义或定义相抵触, 则以该术语在本文中指定的含义或定义为准。

[0780] 虽然已对本发明的具体实施方案进行了说明和描述, 但是对本领域技术人员来说明显的是, 在不偏离本公开内容主旨和范围的情况下, 可进行多种其他改变和改进。因此所附权利要求书中意欲涵盖落于本发明范围内的所有所述改变和改进。