(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103976998 A
(43)申请公布日 2014.08.13

(21)申请号 201410144271.4

(22)申请日 2010.01.12

(30)优先权数据
61/223,260 2009.07.06 US

(62)分案原申请数据
201080012192.8 2010.01.12

(71)申请人 爱尔皮奥治疗有限公司
地址 美国俄亥俄州

(72)发明人 R·塞尔维茨 K·G·彼得斯

(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 张广育 钟守期

(51)Int.Cl.
A61K 31/427(2006.01)
A61K 31/426(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

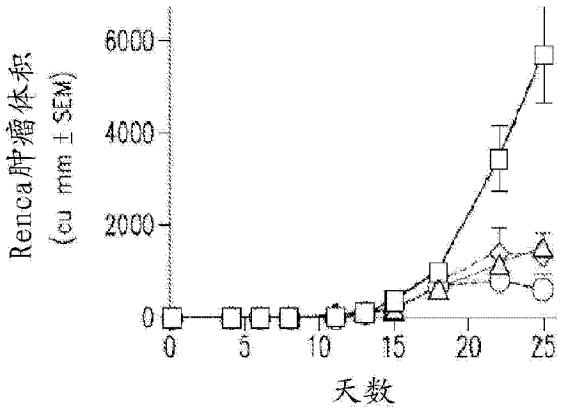
权利要求书4页 说明书164页 附图4页

(54)发明名称

用于防止癌细胞转移的化合物、组合物和方法

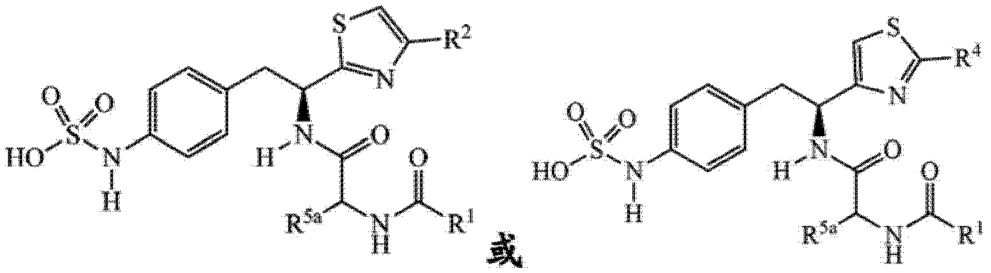
(57)摘要

本发明公开了用于防止癌细胞转移的方法。所公开的化合物可用于防止肿瘤或其他类型的癌细胞扩散。



CN 103976998 A

1. 一种化合物用于制备防止受试者中癌细胞转移的药物的用途，所述化合物为具有下式的化合物或其可药用盐：



R^2 和 R^4 各自独立地为：

i) 取代的或未取代的 C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；

ii) 取代的或未取代的苯基；或

iii) 取代的或未取代的噻吩基；

R^1 选自：

i) C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；或

ii) C_1-C_6 直链烷氧基、C_3-C_6 支链烷氧基或 C_3-C_6 环烷氧基；

R^{5a} 为：

i) 氢；

ii) C_1-C_6 直链烷基或 C_3-C_6 支链烷基；或

iii) 具有下式的单元：

$-[C(R^{7a}H)]_tR^8$

R^{7a} 为：

i) 氢；或

ii) C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；

R^8 为：

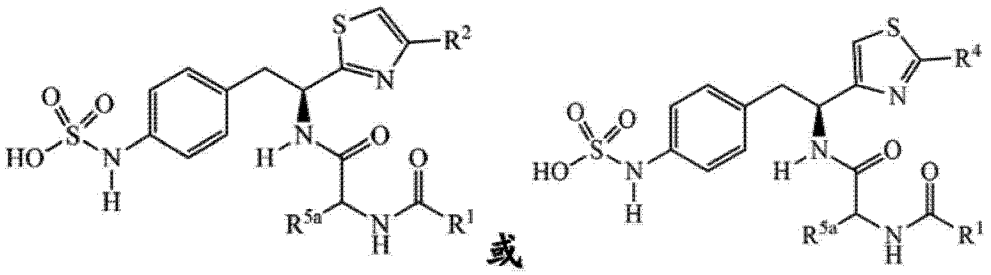
i) 氢；

ii) C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；或

iii) 苯基；

下标 t 为 0 至 4。

2. 一种化合物用于制备患癌症的受试者的药物的用途，所述化合物为具有下式的化合物或其可药用盐：



R^2 和 R^4 各自独立地为：

i) 取代的或未取代的 C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；

ii) 取代的或未取代的苯基；或

iii) 取代的或未取代的噻吩基；

R^1 选自：

i) C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；或

ii) C_1-C_6 直链烷氧基、C_3-C_6 支链烷氧基或 C_3-C_6 环烷氧基；

R^{5a} 为：

i) 氢；

ii) C_1-C_6 直链烷基或 C_3-C_6 支链烷基；或

iii) 具有下式的单元：

$-[C(R^{7a}H)]_tR^8$

R^{7a} 为：

i) 氢；或

ii) C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；

R^8 为：

i) 氢；

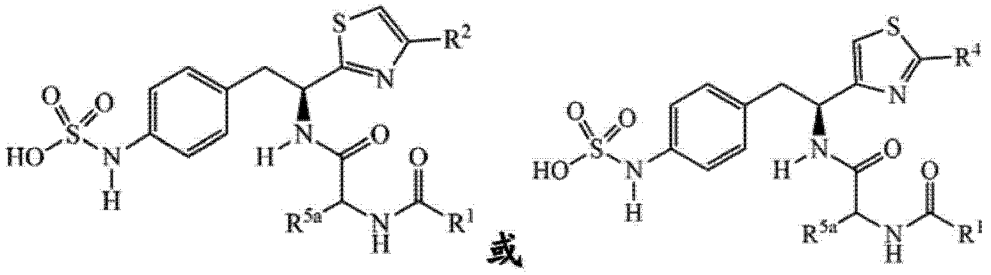
ii) C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；或

iii) 苯基；

下标 t 为 0 至 4。

3. 一种化合物用于制备防止受试者中的癌细胞转移的药物的用途，所述药物包含：

A) 有效量的一种或多种具有下式的化合物或其可药用盐：



或

R^2 和 R^4 各自独立地为：

i) 取代的或未取代的 C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；

ii) 取代的或未取代的苯基；或

iii) 取代的或未取代的噻吩基；

R^1 选自：

i) C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；或

ii) C_1-C_6 直链烷氧基、C_3-C_6 支链烷氧基或 C_3-C_6 环烷氧基；；

R^{5a} 为：

i) 氢；

ii) C_1-C_6 直链烷基或 C_3-C_6 支链烷基；或

iii) 具有下式的单元：

$-[C(R^{7a}H)]_tR^8$

R^{7a} 为：

i) 氢；或

ii)C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；

R^8 为：

i) 氢；

ii)C_1-C_6 直链烷基、C_3-C_6 支链烷基或 C_3-C_6 环烷基；或

iii) 苯基；

下标 t 为 0 至 4。

B) 有效量的一种或多种化疗剂。

4. 权利要求 3 的用途，其中所述化疗剂选自紫杉醇、IL-2、吉西他滨、厄洛替尼、阿霉素(doxil)、伊立替康和贝伐单抗。

5. 权利要求 1-4 任一项的用途，其中所述癌症选自肾细胞癌、肺癌、恶性黑色素瘤或胰腺癌。

6. 权利要求 1-5 任一项的用途，其中 R2 选自甲基、乙基和叔丁基。

7. 权利要求 1-5 任一项的用途，其中 R2 为苯基。

8. 权利要求 1-5 任一项的用途，其中 R2 为噻吩基。

9. 权利要求 1-5 任一项的用途，其中 R4 选自甲基、乙基、异丙基和环丙基。

10. 权利要求 1-5 任一项的用途，其中 R^4 为苯基。

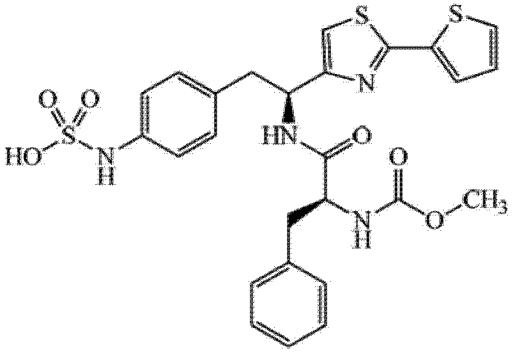
11. 权利要求 1-5 任一项的用途，其中 R^4 选自噻吩基。

12. 权利要求 1-11 任一项的用途，其中 R^{5a} 为氢。

13. 权利要求 1-11 任一项的用途，其中 R^{5a} 为异丙基或异丁基。

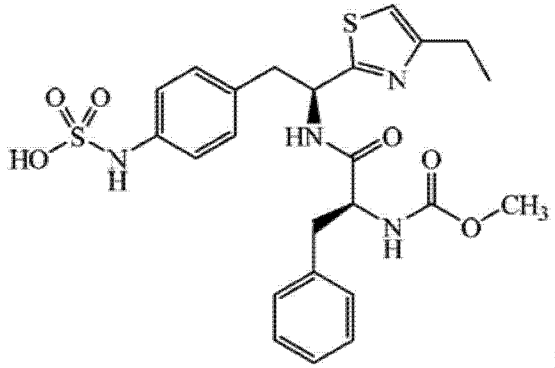
14. 权利要求 1-11 任一项的用途，其中 R^{5a} 具有式 -[CH_2]R^8，且 R^8 为苯基。

15. 权利要求 1-5 任一项的用途，其中所述化合物具有下式：

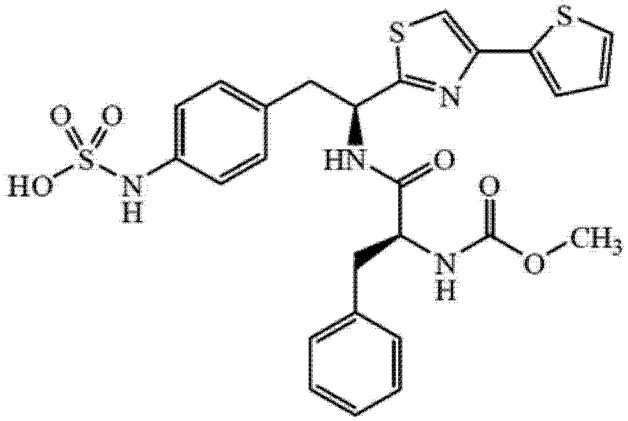


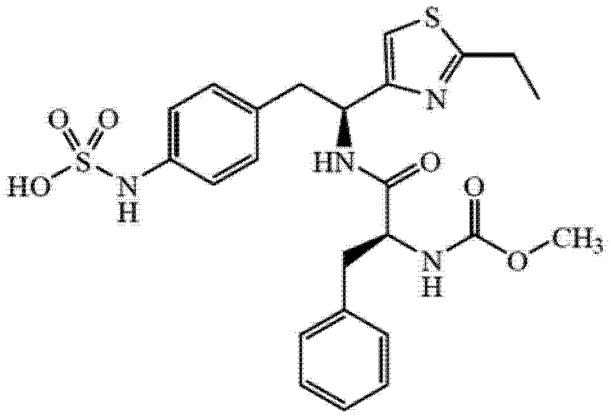
16. 权利要求 1-5 任一项的用途，其中所述化合物选自具有下式的化合物：

i)



;

ii)  ；和

iii)  。

17. 权利要求 1-16 任一项的用途，其中所述化合物为选自以下的阳离子的盐的形式：铵、钠、锂、钾、钙、镁、铋和赖氨酸。

用于防止癌细胞转移的化合物、组合物和方法

[0001] 本申请是申请日为 2010 年 1 月 12 日，申请号为 201080012192.8，发明名称为“用于防止癌细胞转移的化合物、组合物和方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 优先权

[0003] 本申请要求享有 2009 年 6 月 6 日提交的美国临时申请系列号 61 / 223,260 的优先权，该临时申请的全部公开内容以引用的方式纳入本说明书。

技术领域

[0004] 本发明公开的是可防止癌性肿瘤转移并且 / 或者减少肿瘤生长的化合物。还公开了用于防止恶性肿瘤转移并且减少肿瘤生长的组合物，尤其是药物组合物。所述组合物包括用于治疗癌症的结合的治疗组合物。还公开了用于防止癌性肿瘤和其他癌细胞转移的方法。因此，所公开的化合物可被用于帮助防止患有癌症或被诊断为患有癌症的受试者中的癌生长。

背景技术

[0005] 癌症最可怕的方面之一是它扩散或转移的能力。最初，癌细胞聚集在一起从而形成一个或多个肿瘤。原发瘤形成之后，癌细胞能得到从所述原发瘤分开并转移至身体其他区域的能力。占据肝脏并且形成肿瘤的肺癌细胞仍然是肺癌细胞。因此，一种特定形式的癌症发生转移的倾向取决于多种因素，包括癌症的类型；但是，细胞如何开始转移进程的整个过程仍然是完全未知的。

[0006] 如果单个局部肿瘤在其有机会转移之前被发现，患者存活的预后会比较高。这是因为该肿瘤可被有效地切除或者通过辐射或化疗被破坏。因此，在肿瘤生长和肿瘤细胞转移之间有差异；肿瘤生长并不总会导致肿瘤细胞转移。但是已经转移的癌症很难治愈，因为它们在全身的扩散程度有时是不可辨别的。

[0007] 为了转移，癌细胞必须从其肿瘤中脱离并且侵入循环或淋巴系统。然后游离的细胞被带到新的位置并在此安置自身。尽管身体有防止细胞从其天然位置上脱离后生存的天然保护，但是一些癌细胞具有克服这些保护的能力。因此，如果转移被停止或者被显著减少，就可以确定癌症的程度并且随后对其治疗。因此，其中肿瘤已被切除或者已经使用了辐射 / 化疗的癌症疗法的后续治疗会是用抗转移试剂治疗所述患者。急切需要有防止癌细胞转移的方法。

[0008] 原发瘤的生长也给治疗带来了困难。如果原发瘤的生长未被查出，那么最初的肿瘤能够长到对原始位置处和附近组织中的器官功能产生不利影响的大小。如果原发瘤的生长没有得到控制，那么所述原发瘤就更可能转移。需要减缓或防止肿瘤生长的方法。

发明内容

[0009] 本文公开了用于防止癌细胞转移的化合物、组合物和方法。还公开了能用于治疗癌症的化合物、组合物，包括其中所公开的化合物与一种或多种癌症治疗药物或其他化疗

试剂结合的结合治疗结合物。

[0010] 其他益处有一部分会在下面的说明书中描述，有一部分根据说明书中是显而易见，或者可通过实施下文描述的各方面获知。以下描述的益处可通过所附权利要求中具体指出的元素和结合实现并获得。应理解前述总述和下文详述仅是示例性和解释性的，而不是限制性的。

附图说明

[0011] 图 1 是显示小鼠中肾细胞癌肿瘤 (Renca) 的肿瘤体积随时间增大的图；载体对照（□）；100000IU / 剂量的 IL-2，每天两次（◇）；40mg / kg 的 D91，每天两次（△）；100000IU / 剂量的 IL-2 和 40mg / kg 的 D91，每天两次（○）。

[0012] 图 2 是第 25 天小鼠中肾细胞癌肿瘤 (Renca) 体积的柱状图；载体对照 (A)；40mg / kg 的 D91，每天两次 (B)；100000IU / 剂量的 IL-2，每天两次 (C)；100000IU / 剂量的 IL-2 和 40mg / kg 的 D91，每天两次 (D)。

[0013] 图 3 是显示小鼠中 B16 黑素瘤肿瘤体积随时间增大的图；载体对照（□）；300000IU/ 剂量的 IL-2，每天两次（◇）；300000IU / 剂量的 IL-2 和 40mg / kg 的 D91，每天两次（○）。

[0014] 图 4 是第 22 天时小鼠中 B16 黑素瘤肿瘤体积的柱状图；载体对照 (A)300000IU/ 剂量的 IL-2，每天两次 (B)；300000IU / 剂量的 IL-2 和 40mg / kg 的 D91，每天两次 (C)。

[0015] 图 5 是具有 B16 黑素瘤肿瘤的小鼠体重图；载体对照（□）；1000001U / 剂量的 IL-2，每天两次（◇）；300000IU / 剂量的 IL-2，每天两次（△）；1000001U/ 剂量的 IL-2 和 40mg / kg 的 D91，每天两次（○）；和 300000IU / 剂量的 IL-2 和 40mg / kg 的 D91，每天两次（■）。

[0016] 图 6 是显示小鼠中 B16 黑素瘤肿瘤体积随时间增大的图；载体对照（□）；1000001U / 剂量的 IL-2，每天两次（◇）；和 1000001U / 剂量的 IL-2 和 40mg / kg 的 D91，每天两次（○）。

[0017] 图 7 是第 22 天时小鼠中 B16 黑素瘤肿瘤体积的柱状图；载体对照 (A)1000001U / 剂量的 IL-2，每天两次 (B)；和 1000001U / 剂量的 IL-2 和 40mg / kg 的 D91，每天两次 (C)。

[0018] 图 8 是显示小鼠中 B16 黑素瘤肿瘤体积随时间增大的图；载体对照（□）；和 40mg / kg 的 D91，每天两次（○）。

[0019] 图 9 原位移植于 NCr nu / nu 小鼠中的胰腺癌肿瘤的大小；载体对照（◇）；腹膜内注射 100mg / kg 吉西他滨 (gemcitabine)，每周两次 (X)；腹膜内注射 150mg / kg 吉西他滨，每周两次（□）；20mg / kg D91，每天两次（○）；腹膜内注射 100mg / kg 吉西他滨（每周两次）和 20mg / kg D91（每周两次）(*)；和腹膜内注射 150mg / kg 吉西他滨（每周两次）和 20mg / kg D91（每天两次）（△）。

具体实施方式

[0020] 在本说明书和随附的权利要求中，会述及很多术语，所述术语将被其定义为具有如下含义：

[0021] 除非另有说明，否则本文中的全部百分比、比率和比例都是以重量计。除非另有说

明，否则所有温度都以摄氏温度（℃）计。

[0022] 术语“可药用”是指不是生物学上或其他方面不合乎需要的材料，即，可将所述材料与相关活性化合物一起给予个体，而不会引起临床上不可接受的生物学效应或以有害的方式与包含其在内的药物组合物中的任何其他组分相互作用。

[0023] 在整个说明书和权利要求书中，单词“包含（comprise）”和该词的其他形式，例如“含有（comprising）”和“包括（comprises）”，是指包括但不限于，并且不意欲排除例如其他添加剂、组分、整数或步骤。

[0024] 如本说明书和所附的权利要求书中所使用，单数形式“一（a）”、“一个（an）”和“所述（the）”包括复数指代对象，除非上下文清楚地另有相反指示。因此，例如，提及“一种组合物（a composition）”时，包括两种或多种这样的组合物的混合物，提及“一种苯氨基磺酸（a phenylsulfamic）”时，包括两种或多种这样的苯基氨基磺酸的混合物，提及“所述化合物”时，包括两种或多种这样的化合物的混合物，等等。

[0025] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可发生或可不发生，并且所述说明包括其中所述事件或情况发生的实例和其中所述事件或情况不发生的实例。

[0026] 本文中范围可表示为从“约”一个具体值，和/或至“约”另一个具体值。当表示这样的范围时，另一方面包括从一个具体的值并且/或者至另一个具体的值。类似地，当通过使用先行词“约”将数值表示为近似值时，可理解为是所述具体的值形成另一方面。还应理解每个范围的端点在与另一个端点有关和无关时都是有意义的。还应理解本文公开了很多数值，并且除了所述数值本身之外，本文中的每个数值还公开为“约”所述具体数值。例如，如果公开了数值“10”，那么也就公开了“约10”。还应理解当一个数值被公开时，也就公开了“小于或等于”所述数值，“大于或等于所述数值”，并且还公开了数值之间的可能范围，这是为本领域技术人员所适当地理解的。例如，如果公开了数值“10”，那么也就公开了“小于或等于10”和“大于或等于10”。还应理解在整个申请中数据以多种不同形式提供，并且该数据代表终点和起点以及所述数据点任何组合的范围。例如，如果公开了具体的数据点“10”和具体的数据点“15”，那么应理解也认为公开了大于、大于或等于、小于、小于或等于、等于10和15以及10至15之间的数值。还应理解还公开了两个具体单位之间的每个单位。例如，如果公开了10和15，那么也公开了11、12、13和14。

[0027] 本文所用的术语“处理（manage、managing和management）”是指受试者从预防性或治疗性试剂的给药中得到的有益效应，所述有益效应不会导致对所述疾病的治愈。在一些实施方案中，给予受试者一种或多种预防性或治疗性试剂来“处理”疾病以防止所述疾病的进行或恶化。

[0028] 本文使用的术语“防止（prevent、preventing和prevention）”是指通过给予预防性试剂使受试者避免或避开疾病或病症或者推迟病症的一个或多个症状的复发或出现的方法。

[0029] 本文使用的术语“结合”是指使用超过一种预防性和/或治疗性试剂。术语“结合”的使用并不限制给予患有病症的受试者预防性和/或治疗性试剂的顺序，所述病症例如细胞增生病症，尤其是癌症。第一种预防性或治疗性试剂可在给予曾患有、正患有或容易患病症的受试者第二种预防性或治疗性试剂之前（例如，1分钟、5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3

周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周之前）、与之同时或之后（例如，1 分钟、5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、12 小时、24 小时、48 小时、72 小时、96 小时、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周之后）给予。所述预防性或治疗性试剂被给予受试者的顺序和时间间隔应可使得本公开内容的试剂可与所述另外的试剂一起起作用以提供比它们以其他方式给药时更大的益处。任何另外的预防性或治疗性试剂均可与其他另外的预防性或治疗性试剂以任意顺序给予。

[0030] 本文使用的术语“给予”当被用于描述化合物的剂量时，是指所述化合物的单个剂量或多个剂量。

[0031] 本文使用的术语“癌症治疗”是指本领域中已知的任何癌症治疗，包括但不局限于化疗和放射治疗。

[0032] 本文使用的术语“肿瘤细胞”是指来自肿瘤（包括恶性肿瘤）和体外永生化的细胞。“正常”细胞是指没有显示出异常增殖的具有正常生长特性的细胞。

[0033] 本文使用的术语“被确认为患有癌症的个体”和“癌症患者”可相互替换使用，其含义是指被诊断为患有癌症的个体。有多种公知的方法来确定患有癌症的个体。在一些实施方案中，癌症诊断使用 PET 成像来进行或确认。本公开内容的一些实施方案包括鉴定患有癌症个体的步骤。

[0034] 本文使用的术语“治疗有效量”是指可有效改善或防止症状、缩小肿瘤大小或延长被治疗患者的存活时间的活性剂的量或活性剂的结合物的量。本领域技术人员完全有能力确定治疗有效量，特别是根据本文提供的详细公开内容能够确定治疗有效量。

[0035] 本文使用的术语“抑制 (inhibit 或 inhibiting)”是指统计学上显著的和可测量的活性下降，优选相对于对照至少约 10％的下降，更优选约 50％或更大的下降，甚至更优选约 80％或更多的下降。

[0036] 本文使用的术语“升高 (increae)”或“增强 (enhancing)”是指统计学上显著的和可测量的活性升高，优选相对于对照至少约 10％的升高，更优选约 50％或更多的升高，甚至更优选约 80％或更多的升高。

[0037] 术语“防止”当用于病状时，例如局部复发（例如疼痛）、疾病（例如癌症）、综合征（例如心力衰竭）或任何其他医学病状时，是本领域熟知的，并且包括给予这样的组合物，即所述组合物相对于不接受所述组合物的受试者减少受试者中医学病状的症状的频率或推迟其发作。因此，癌症的防止包括，例如，相对于未治疗对照群，减少接受预防性治疗的患者群中可检测的癌生长的数量；并且 / 或者相对于未治疗对照群，推迟被治疗群体中可检测癌生长的出现，所述减少并且 / 或者推迟的程度例如为统计学上和 / 或临床上显著的量。感染的防止包括，例如，相对于未治疗对照群，减少被治疗群体中所述感染的诊断数量，并且 / 或者相对于未治疗对照群，推迟被治疗群体中所述感染的症状发作。疼痛的防止包括相对于未治疗对照群，减少被治疗群体中受试者所经受的疼痛感觉的程度或者推迟所述受试者所经受的疼痛。

[0038] 术语“治疗 (treatment、treating 和 treat 等)”是指得到需要的药理学和 / 或生理学效应。所述效应从完全或者部分地防止疾病或其症状方面来说可以是预防性的，并且 / 或者从部分或者完全地治愈疾病和 / 或由所述疾病引起的不利效应的方面来说可以是治疗性的。本文使用的术语“治疗”包括对哺乳动物，尤其是人的疾病的任何治疗，并且包

括 (a) 预防易患某种疾病但仍尚未诊断为患有该疾病的受试者中的所述疾病发生 ;(b) 抑制所述疾病,即,阻止其发展 ;并且 (c) 消除所述疾病,即使所述疾病消退并且 / 或者消除一个或多个疾病症状。“治疗”还应包括试剂的递送以提供药理学效果,即使疾病或病状不存在。例如,“治疗”包括递送可在所述受试者中产生增强的或需要的效应 (例如,病原体载荷的减少,所述受试者生理参数的有利升高,疾病症状的减少等) 的受体调节剂。

[0039] 在该整个申请中,参考了各种出版物。这些出版物的公开内容全文在此以引用的方式纳入该申请以更全面地描述本申请所属领域的现有技术。所公开的参考文献因其包含的材料还以引用的方式单独地并且明确地纳入本文,所述材料在所述参考文献所依赖的句中讨论。

[0040] 以下化学分类用于在本说明书全文中以描述本公开内容的范围并使该范围可确定,并且特别地指出并清楚地要求包含保护本公开内容的化合物的单元,但是,除非另有明确定义,本文使用的术语与本领域普通技术人员所理解的相同。术语“烃基”表示任何基于碳原子的单元 (有机分子),所述单元任选地包含一个或多个有机官能团,包括含有无机原子的盐等、羧酸盐、季铵盐。在术语“烃基”的广义含义中有“非环状烃基”和“环状烃基”类,所述术语被用于将烃基单元分为环类和非环类。

[0041] 当“环烃基”单元涉及以下定义时,它可在环上仅包含碳原子 (即碳环和芳环) 或者可在其环上包含一个或多个杂原子 (即杂环和杂芳环)。对于“碳环”,环上最少的碳原子数是 3 个碳原子 ;环丙基。对于“芳基”环,环上最少的碳原子数是 6 个碳原子 ;苯基。对于“杂环”,环上最少的碳原子数是 1 个碳原子 ;二氮丙啶基 (diaziriny1)。环氧乙烷包含 2 个碳原子,并且是 C_2 杂环。对于“杂芳基”环,环上最少的碳原子数是 1 个碳原子 ;1,2,3,4- 四唑基。以下是本文所用的术语“非环状烃基”和“环状烃基”的非限制性描述。

[0042] A. 取代的和未取代的非环状烃基 :

[0043] 对于本公开内容,术语“取代的和未取代的非环状烃基”包括 3 类单元 :

[0044] 1) 直链或支链烷基,其非限制性实例包括,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) 等 ;取代的直链或支链烷基,其非限制性实例包括羟基甲基 (C_1)、氯甲基 (C_1)、三氟甲基 (C_1)、氨基甲基 (C_1)、1- 氯乙基 (C_2)、2- 羟基乙基 (C_2)、1,2- 二氟乙基 (C_2)、3- 羧基丙基 (C_3) 等。

[0045] 2) 直链或支链烯基,其非限制性实例包括,乙烯基 (C_2)、3- 丙烯基 (C_3)、1- 丙烯基 (也是 2- 甲基乙烯基)(C_3)、异丙烯基 (也称作 2- 甲基乙烯 -2- 基)(C_3)、丁烯 -4- 基 (C_4) 等 ;取代的直链或支链烯基,其非限制性实例包括,2- 氯乙烯基 (C_2)、4- 羟基丁烯 -1- 基 (C_4)、7- 羟基 -7- 甲基辛 -4- 烯 -2- 基 (C_9)、7- 羟基 -7- 甲基辛 -3,5- 二烯 -2- 基 (C_9) 等。

[0046] 3) 直链或支链炔基,其非限制性实例包括,乙炔基 (C_2)、丙 -2- 炔基 (也称作炔丙基)(C_3)、丙炔 -1- 基 (C_3) 和 2- 甲基 - 己 -4- 炔 -1- 基 (C_7) ;取代的直链或支链炔基,其非限制性实例包括 5- 羟基 -5- 甲基己 -3- 炔基 (C_7)、6- 羟基 -6- 甲基庚 -3- 炔 -2- 基 (C_8)、5- 羟基 -5- 乙基庚 -3- 炔基 (C_9) 等。

[0047] B. 取代的和为取代的环烃基 :

[0048] 对于本公开内容,术语“取代的和未取代的环状烃基”包括 5 类单元 :

[0049] 1) 术语“碳环 (carbocyclic)”在本文中被定义为“包括环,所述环包含 3 至 20 个碳原子,其中包含在所述环中的原子限于碳原子,并且每个环还可被独立地被一个或多个

能够取代一个或多个氢原子的部分所取代”。以下是“取代的和未取代的碳环”的非限制性实例，包括以下类型单元：

[0050] i) 具有单取代的或未取代的烃环的碳环，其非限制性实例包括，环丙基 (C_3)、2- 甲基 - 环丙基 (C_3)、环丙烯基 (C_3)、环丁基 (C_4)、2,3- 二羟基环丁基 (C_4)、环丁烯基 (C_4)、环戊基 (C_5)、环戊烯基 (C_5)、环戊二烯基 (C_5)、环己基 (C_6)、环己烯基 (C_6)、环庚基 (C_7)、环辛基 (C_8)，2,5- 二甲基环戊基 (C_5)、3,5- 二氯环己基 (C_6)、4- 羟基环己基 (C_6) 和 3,3,5- 三甲基环己 -1- 基 (C_6)。

[0051] ii) 具有两个或多个取代的或未取代的稠合烃环的碳环，其非限制性实例包括，八氢并环戊二烯基 (octahydropentalenyl) (C_8)、八氢 -1H- 茚基 (C_9)、3a,4,5,6,7,7a- 六氢 -3H- 茚 -4- 基 (C_9)、十氢薁基 (decahydroazulenyl) (C_{10})。

[0052] iii) 是取代的或未取代的二环烃环的碳环，其非限制性实例包括，二环 -[2.1.1] 己基、二环 [2.2.1] 庚基、二环 [3.1.1] 庚基、1,3- 二甲基 [2.2.1] 庚 -2- 基、二环 [2.2.2] 辛基和二环 [3.3.3] 十一烷基。

[0053] 2) 术语“芳基”在本文中被定义为“包括至少一个苯基环或萘基环的单元，其中没有稠合于所述苯基环或萘基环的杂芳基环或杂环，并且每个环可独立地被一个或多个能够取代一个或多个氢原子的部分所取代”。以下是“取代的和未取代的芳基环”的非限制性实例，其包括以下类单元：

[0054] i) C_6 或 C_{10} 取代或未取代的芳环；无论取代还是未取代的苯环和萘环，其非限制性实例包括，苯基 (C_6)、萘 -1- 基 (naphthylen-1-yl) (C_{10})、萘 -2- 基 (C_{10})、4- 氟苯基 (C_6)、2- 羟基苯基 (C_6)、3- 甲基苯基 (C_6)、2- 氨基 -4- 氟苯基 (C_6)、2-(N,N- 二乙基氨基) 苯基 (C_6)、2- 氰基苯基 (C_6)、2,6- 二 - 叔 - 丁基苯基 (C_6)、3- 甲氧基苯基 (C_6)、8- 羟基萘 -2- 基 (C_{10})、4,5- 二甲氧基萘 -1- 基 (C_{10}) 和 6- 氰基 - 萘 -1- 基 (C_{10})。

[0055] ii) 与 1 或 2 个饱和环稠合以得到 C_8-C_{20} 环系统的 C_6 或 C_{10} 芳环，其非限制性实例包括，二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5- 三烯基 (C_8) 和 2,3- 二氢化茚基 (C_9)。

[0056] 3) 术语“杂环的”和 / 或“杂环”在本文中被定义为“包含一个或多个具有 3 至 20 个原子的单元，其中至少一个环中的至少一个原子为选自氮 (N)、氧 (O) 或硫 (S) 的杂原子，或者为 N、O 和 S 的混合物，并且含有杂原子的环还不是芳环”。以下是“取代的或未取代的杂环”的非限制性实例，其包括以下类的单元：

[0057] i) 具有单个环的杂环单元，所述单个环包含一个或多个杂原子，其非限制性实例包括，二氮丙啶基 (C_1)、氮丙啶基 (C_2)、尿唑基 (C_2)、氮杂环丁基 (azetidinyl) (C_3)、吡唑烷基 (C_3)、咪唑烷基 (C_3)、噁唑烷基 (C_3)、异噁唑啉基 (isoxazolinyl) (C_3)、噻唑烷基 (thiazolidinyl) (C_3)、异噻唑啉基 (isothiazolinyl) (C_3)、氧杂噻唑烷酮基 (oxathiazolidinonyl) (C_3)、噁唑烷酮基 (oxazolidinonyl) (C_3)、乙内酰脲基 (hydantoinyl) (C_3)、四氢呋喃基 (C_4)、吡咯烷基 (C_4)、吗啉基 (C_4)、哌嗪基 (C_4)、哌啶基 (C_4)、二氢吡喃基 (C_5)、四氢吡喃基 (C_5)、哌啶 -2- 酮基 (piperidin-2-onyl)(戊内酰胺) (C_5)、2,3,4,5- 四氢 -1H- 氮杂卓基 (azepinyl) (C_6)、2,3- 二氢 -1H- 吲哚 (C_8) 和 1,2,3,4- 四氢喹啉 (C_9)。

[0058] ii) 具有 2 个或多个环且其中之一是杂环的杂环单元，其非限制性实例包括六氢 -1H- 吡咯烷基 (pyrrolizinyl) (C_7)、3a,4,5,6,7,7a- 六氢 -1H- 苯并 [d] 咪唑基 (C_7)、

3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-吲哚基(C_8)、1,2,3,4-四氢喹啉基(C_9)和十氢-1H-环八[b]吡咯基(C_{10})。

[0059] 4)术语“杂芳基”在本文中被定义为“包括一个或多个包含5至20个原子的环,其中至少一个环中的至少一个原子是选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子或者为N、O或S的混合物,并且至少一个包含杂原子的环是芳环”。以下是“取代的和未取代的杂环”的非限制性

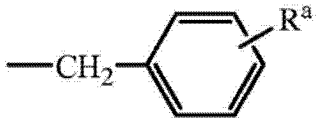
[0060] 实例,其包括以下类单元:

[0061] i)含有单环的杂芳环,其非限制性实例包括,1,2,3,4-四唑基(C_1)、[1,2,3]三唑基(C_2)、[1,2,4]三唑基(C_2)、三嗪基(C_3)、噻唑基(C_3)、1H-咪唑基(C_3)、噁唑基(C_3)、异噁唑基(C_3)、异噻唑基(C_3)、呋喃基(C_4)、噻吩基(C_4)、嘧啶基(C_4)、2-苯基嘧啶基(C_4)、吡啶基(C_5)、3-甲基吡啶基(C_5)和4-二甲基氨基吡啶基(C_5)

[0062] ii)包含2个或更多个稠合环的杂芳环,所述稠合环之一是杂芳环,其非限制性实例包括:7H-嘌呤基(C_5)、9H-嘌呤基(C_5)、6-氨基-9H-嘌呤基(C_5)、5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基(C_6)、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基(C_6)、吡啶并[2,3-d]嘧啶基(C_7)、2-苯基苯并[d]噻唑基(C_7)、1H-吲哚基(C_8)、4,5,6,7-四氢-1-H-吲哚基(C_8)、喹喔啉基(C_8)、5-甲基喹喔啉基(C_8)、喹唑啉基(C_8)、喹啉基(C_9)、8-羟基-喹啉基(C_9)和异喹啉基(C_9)。

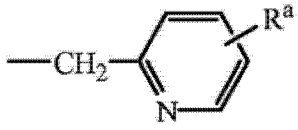
[0063] 5)C_1-C_6缚着的(tethered)环烃基单元(无论是碳环单元,C_6或C_{10}芳基单元,杂环单元还是杂芳基单元),其通过C_1-C_6亚烷基单元与所述分子的另一部分、单元或核心相连接。缚着的环烃基单元的非限制性实例包括具有下式的苄基C_1-(C_6):

[0064]



[0065] 其中R^a任选地是一种或多种独立地选择的用于氢的取代基。其他实例包括其他芳基单元,尤其有(2-羟基苯基)已基C_6-(C_6);萘-2-基甲基C_1-(C_{10})、4-氟苄基C_1-(C_6)、2-(3-羟基苯基)乙基C_2-(C_6)以及取代的和未取代的C_3-C_{10}亚烷基碳环单元,例如,环丙基甲基C_1-(C_3)、环戊基乙基C_2-(C_5)、环己基甲基C_1-(C_6)。该类包括取代的和未取代的C_1-C_{10}亚烷基-杂芳基单元,例如,具有下式的2-吡啶甲基C_1-(C_6)单元:

[0066]



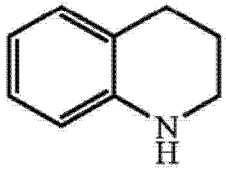
[0067] 其中R^a如上所定义。此外,C_1-C_{12}缚着的环烃单元包括C_1-C_{10}亚烷基杂环单元和亚烷基-杂芳基单元,其非限制性实例包括,氮丙啶基甲基C_1-(C_2)和噁唑-2-基甲基C_1-(C_3)。

[0068] 对于本公开内容,碳环是C_3至C_{20};芳环是C_6或C_{10};杂环是C_1至C_9;而杂芳环是C_1至C_9。

[0069] 尽管技术人员会有其他表征方法,但是对于本公开内容,并且为了在定义本发明时提供一致性,包含单个杂原子的稠合环单元以及螺环、二环等将在本文中被表征并称为被含有杂原子的环所对应的环家族所涵盖。例如,具有下式的1,2,3,4-四氢喹啉对于本公

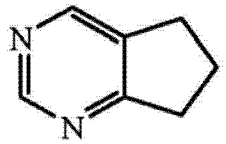
开内容被认为是杂环单元：

[0070]



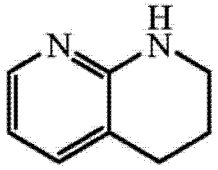
[0071] 具有下式的 6,7- 二氢 -5 H - 环戊嘧啶对于本公开内容被认为是杂芳基单元：

[0072]



[0073] 为了描述本发明，当稠合环单元在饱和环（杂环）和芳环（杂芳环）中包含杂原子时，将以所述芳环为主并且确定所述环在本文中被指定的分类类型。例如，具有下式的 1,2,3,4- 四氢 -[1,8] 萘吡啶对于本公开内容来说被认为是杂芳基单元：

[0074]



[0075] 在本说明书中全文使用术语“取代的”。术语“取代的”适用于这样的单元，即在本文中被描述为“取代的单元或部分是烃基单元或部分（可以是非环状的或环状的），其一个或多个氢原子被如下定义的一个或多个取代基取代”。所述单元当取代氢原子时能够每次替换烃基部分的一个氢原子、两个氢原子或三个氢原子。此外，这些取代基可替换两个相邻碳上的两个氢原子以形成所述取代基、新的部分或单元。例如，需要单氢原子替换的取代单元包括卤素、羟基等。两氢原子替换包括羰基、肟基等。相邻碳原子上的两氢原子替换包括环氧等。三氢原子替换包括氰基等。本说明书全文中使用术语取代的以表示烃基部分，尤其是芳环、烷基链，其一个或多个氢原子可由取代基替换。当一个部分被描述为“取代的”时，就是可替换任意数目的氢原子。例如，4- 羟苯基是“取代的芳香族碳环（芳环）”，(N,N- 二甲基 -5- 氨基）辛基是“取代的 C_8 直链烷基单元”，3- 胍基丙基是“取代的 C_3 直链烷基单元”，而 2- 羧基吡啶基是“取代的杂芳基单元”。

[0076] 以下是可取代碳环、芳基、杂环或杂芳基单元上的氢原子的单元的非限制性实例：

[0077] i) C_1-C_{12} 直链、支链或环烷基、烯基和炔基；甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、乙烯基 (C_2)、乙炔基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、3- 丙烯基 (C_3)、1- 丙烯基（也称为 2- 甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（也称为 2- 甲基乙烯 -2- 基）(C_3)、丙 -2- 炔基（也是炔丙基）(C_3)、丙炔 -1- 基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、丁烯 -4- 基 (C_4)、环戊基 (C5)、环己基 (C_6)；

[0078] ii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基、萘基（在本文中也被称为

萘-1-基(C_{10})或萘-2基(C_{10}))；

[0079] iii)取代的或未取代的C_6或C_{10}亚烷基芳基；例如，苄基、2-苯基乙基、萘-2-基甲基；

[0080] iv)取代的或未取代的C_1-C_9杂环；如下所述；

[0081] v)取代的或未取代的C_1-C_9杂芳环；如下所述；

[0082] vi)-$(CR^{102a}R^{102b})_aOR^{101}$；例如，-OH、-$CH_2OH$、-$OCH_3$、-$CH_2OCH_3$、$OCH_2CH_3$、-$CH_2OCH_2CH_3$、-$OCH_2CH_2CH_3$和-$CH_2OCH_2CH_2CH_3$；

[0083] vii)-$(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$；例如，-$COCH_3$、-$CH_2COCH_3$、-$COCH_2CH_3$、-$CH_2COCH_2CH_3$、-$COCH_2CH_2CH_3$和-$CH_2COCH_2CH_2CH_3$；

[0084] viii)-$(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$；例如，-$CO_2CH_3$、-$CH_2CO_2CH_3$、$CO_2CH_2CH_3$、-$CH_2CO_2CH_2CH_3$、-$CO_2CH_2CH_2CH_3$和-$CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$；

[0085] ix)-$(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$；例如，-$CONH_2$、-$CH_2CONH_2$、$CONHCH_3$、-$CH_2CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$和-$CH_2CON(CH_3)_2$；

[0086] x)-$(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$；例如，-$NH_2$、-$CH_2NH_2$、-$NHCH_3$、-$CH_2NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$和-$CH_2N(CH_3)_2$；

[0087] xi)卤素；-F、-Cl、-Br和-I；

[0088] xii)-$(CR^{102a}R^{102b})_aCN$；

[0089] xiii)-$(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$；

[0090] xiv)-CH_iX_k；其中x是卤素，下标j是0至2的整数，j+k=3；例如，-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CCl_3或-CBr_3；

[0091] xv)-$(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$；-SH、-$CH_2SH$、-$SCH_3$、-$CH_2SCH_3$、-$SC_6H_5$和$CH_2SC_6H_5$；

[0092] xvi)-$(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$；例如，-$SO_2H$、-$CH_2SO_2H$、-$SO_2CH_3$、$CH_2SO_2CH_3$、-$SO_2C_6H_5$和-$CH_2SO_2C_6H_5$；和

[0093] xvii)-$(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$；例如，-$SO_3H$、-$CH_2SO_3H$、-$SO_3CH_3$、$CH_2SO_3CH_3$、-$SO_3C_6H_5$和-$CH_2SO_3C_6H_5$；

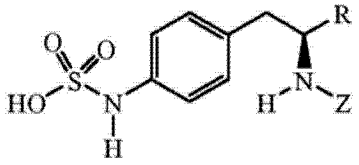
[0094] 其中每个R^{101}独立地是氢、取代的或未取代的C_1-C_6直链、支链或环烷基、苯基、苄基、杂环或杂芳基；或者两个R^{101}单元可一起以形成包含3-7个原子的环；R^{102a}和R^{102b}各自独立地是氢或C_1-C_4直链或支链烷基；下标“a”是0至4。

[0095] 对于本公开内容，术语“化合物”“类似物”和“物质的组合物”可很好地等同代表彼此，并且在整个说明书中可以相互替换使用。所公开的化合物包括所有的对映异构体形式、非对映体形式、盐等。

[0096] 本文公开的化合物包括所有盐形式，例如，碱性基团（尤其是胺）的盐以及酸性基团（尤其是羧酸）的盐。以下是可与质子化的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、琥珀酸根、酒石酸根、延胡索酸根、柠檬酸根等。以下是可形成酸性基团的盐的阳离子的非限制性实例：铵离子、钠离子、锂离子、钾离子、钙离子、镁离子、铋离子、赖氨酸等。

[0097] 所述公开的化合物具有式(I)：

[0098]

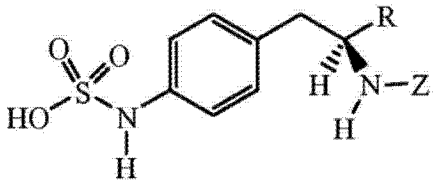


(I)

，

[0099] 其中带有所述氨基单元的碳原子具有如下式所示的 (S) 立体化学结构 ：

[0100]



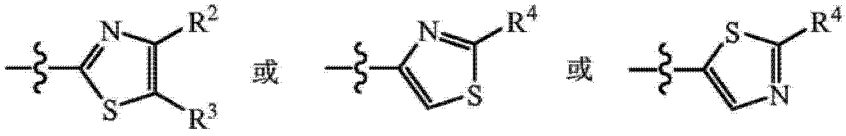
。

[0101] 该包含 R 和 z 的单元可以包含具有任意构型的单元，因此，所述公开的化合物可以是单个对映体、非对映的对或者是它们的结合。此外，所述化合物可被分离为盐或水合物。在盐的情况下，所述化合物可包含超过 1 个阳离子或阴离子。在水合物的情况下，可存在任意数目的水分子或其分数部分（例如，对于类似物的每个分子存在少于 1 个水分子）。

[0102] R 单元

[0103] R 是具有下式的取代的或未取代的噻唑基单元 ：

[0104]

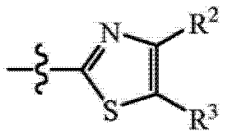


，

[0105] R^2、R^3 和 R^4 是取代基团，其可独立地选自多种含有非碳原子的单元（例如氢、羟基、氨基、卤素、硝基等）或有机取代基单元，例如如本文所述的取代的和未取代的非环状烃基和环状烃基单元。包含碳的单元可包含 1 至 12 个碳原子，或者 1 至 10 个碳原子，或 1 至 6 个碳原子。

[0106] 式 (I) 化合物的一个实例包括其中 R 单元是具有下式的噻唑 -2- 基单元的化合物 ：

[0107]



，

[0108] 其中 R^2 和 R^3 各自独立地选自 ：

[0109] i) 氢 ；

[0110] ii) 取代的或未取代的 C_1-C_6 直链、支链或环状烷基 ；

[0111] iii) 取代的或未取代的 C_2-C_6 直链、支链或环状烯基 ；

[0112] iv) 取代的或未取代的 C_2-C_6 直链或支链炔基 ；

[0113] v) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基 ；

[0114] vi) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂芳基 ；

[0115] vii) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环；或

[0116] viii) R^2 和 R^3 可以一起形成具有 5 至 7 个原子的饱和或不饱和环；

[0117] 其中 1 至 3 个原子可任选地是选自氧、氮和硫的杂原子。

[0118] 以下是可取代 R^2 和 R^3 单元上的一个或多个氢原子的单元的非限制性实例。以下取代基以及本文未描述的其他取代基各自独立地选自：

[0119] i) C_1-C_{12} 直链、支链或环状烷基、烯基和炔基；甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、乙烯基 (C_2)、乙炔基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、3- 丙烯基 (C_3)、1- 丙烯基（也称为 2- 甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（也称为 2- 甲基乙烯 -2- 基）(C_3)、丙 -2- 炔基（也是炔丙基）(C_3)、丙炔 -1- 基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、丁烯 -4- 基 (C_4)、环戊基 (C5)、环己基 (C_6)；

[0120] ii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基、萘基（本文中

[0121] 也将其称为萘 -1- 基 (C_{10}) 或萘 -2- 基 (C_{10}))；

[0122] iii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 亚烷基芳基；例如，苄基、2- 苯基乙基、萘 -2- 基甲基；

[0123] iv) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环；如本文所描述；

[0124] v) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环；如本文所描述；

[0125] vi) $-(CR^{21a}R^{21b})_pOR^{20}$；例如，-OH、$-CH_2OH$、$-OCH_3$、$-CH_2OCH_3$、

[0126] OCH_2CH_3、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$；

[0127] vii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)R^{20}$；例如，$-COCH_3$、$-CH_2COCH_3$、$-COCH_2CH_3$、$-CH_2COCH_2CH_3$、$-COCH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$；

[0128] viii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)OR^{20}$；例如，$-CO_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$；

[0129] x) $-(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)N(R^{20})_2$；例如，$-CONH_2$、$-CH_2CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CH_2CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CON(CH_3)_2$；

[0130] x) $-(CR^{21a}R^{21b})_pN(R^{20})_2$；例如，$-NH_2$、$-CH_2NH_2$、$-NHCH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$ 和 $-CH_2N(CH_3)_2$；

[0131] xi) 卤素；-F、-Cl、-Br 和 -I；

[0132] xii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pCN$；

[0133] xiii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pNO_2$；

[0134] xiv) $-(C\ H_{j'}\ X_{k'})_hCH_jX_k$；其中 X 是卤素，下标 j 是 0 至 2 的整数，j+k=3，下标 j′ 是 0 至 2 的整数，$j' + k' = 2$，下标 h 是 0 至 6；例如，$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCF_3$、$-CCl_3$ 或 $-CBr_3$；

[0135] xv) $-(CR^{21a}R2^{1b})_pSR^{20}$；-SH、$-CH_2SH$、$-SCH_3$、$-CH_2SCH_3$、$-SC_6H_5$、和 $CH_2SC_6H_5$；

[0136] xvi) $-(CR2^{1a}R^{21b})_pSO_2R^{20}$；例如，$-SO_2H$、$-CH_2SO_2H$、$-SO_2CH_3$、$CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_2C_6H_5$；和

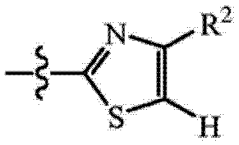
[0137] xvii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pSO_3R^{20}$；例如，$-SO_3H$、$-CH_2SO_3H$、$-SO_3CH_3$、$CH_2SO_3CH_3$、$-SO_3C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_3C_6H_5$；

[0138] 其中每个 R^{20} 独立地是氢、取代的或未取代的 C_1-C_4 直链、支链或环状烷基、苯基、苄基、杂环或杂芳基；或者两个 R^{20} 单元可一起形成具有 3-7 个原子的环；R^{21a} 和 R^{21b} 各自独立

地是氢或 C_1-C_4 直链或支链烷基；下标 p 是 0 至 4。

[0139] 式 (I) 化合物的一个实例包含具有下式的 R 单元：

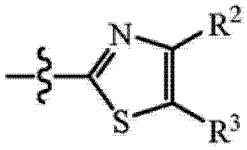
[0140]



[0141] 其中 R^3 是氢而 R^2 是选自以下的单元：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)。

[0142] 式 (I) 化合物的另一个实例包含具有下式的 R 单元：

[0143]



[0144] 其中 R^2 是选自以下的单元：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) 和叔丁基 (C_4)；而 R^3 是选自以下的单元：甲基 (C_1) 或乙基 (C_2)。R 的这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。

[0145] 式 (I) 化合物的另一个实例包含 R 单元，在所述 R 单元中 R^3 是氢而 R^2 是取代的烷基单元，所述取代基选自：

[0146] i) 卤素：-F、-Cl、-Br 和 -I；

[0147] ii)-$N(R^{11})_2$；和

[0148] iii)-OR^{11}；

[0149] 其中每个 R^{11} 独立地是氢或者 C_1-C_4 直链或支链烷基。可作为 R 单元上 R^2 或 R^3 氢原子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 $-CH_2NH(CH_2CH_3)$。

[0150] 可作为 R 单元上 R^2 或 R^3 氢原子的取代基的单元的其他非限制性实例包括 2,2- 二氟环丙基、2- 甲氧环己基和 4- 氯环己基。

[0151] 式 (I) 化合物的另一个实例，R 单元包括其中 R^3 是氢而 R^2 是苯基或取代的苯基的单元，其中 R^2 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，其被纳入 R 的定义中时提供以下 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- 氯苯基噻唑 -2- 基、4- 氯苯基噻唑 -2- 基和 3,4- 二氯苯基噻唑 -2- 基。

[0152] 式 (I) 化合物的另一个实例包含 R 单元，在所述 R 单元中 R^2 选自氢、甲基、乙基、

正丙基和异丙基，而 R^3 是苯基或取代的苯基。根据 R 单元的第一类的第五方面，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。

[0153] 式 (I) 化合物的另一个实例包含 R 单元，在所述 R 单元中 R^3 是氢而 R2 是取代的或未取代的杂芳基单元，所述杂芳基单元选自 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 (oxaz01)-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。

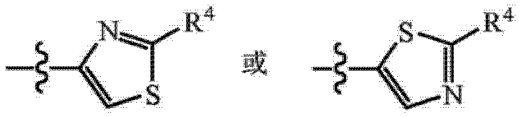
[0154] 式 (I) 化合物的另一个非限制性实例包含 R 单元，在所述 R 单元中 R^2 是取代的或未取代的噻吩 -2- 基，例如噻吩 -2- 基、5- 氯噻吩 -2- 基和 5- 甲基噻吩 -2- 基。

[0155] 式 (I) 化合物的另一个实例包含 R 单元，在所述 R 单元中 R^2 是取代的或未取代的噻吩 -3- 基，例如噻吩 -3- 基、5- 氯噻吩 -3- 基和 5- 甲基噻吩 -3- 基。

[0156] 式 (I) 化合物的另一个实例包含 R 单元，在所述 R 单元中 R^2 和 R^3 一起形成具有 5 至 7 个原子的饱和或不饱和环。R 单元第一分类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。

[0157] 式 (I) 化合物的另一个实例包含 R 单元，所述 R 单元是具有下式的噻唑 -4- 基单元：

[0158]



[0159] 其中 R^4 是选自以下的单元：

[0160] i) 氢；

[0161] ii) 取代的或未取代的 C_1-C_6 直链、支链或环烷基；

[0162] iii) 取代的或未取代的 C_2-C_6 直链、支链或环烯基；

[0163] iv) 取代的或未取代的 C_2-C_6 直链或支链炔基；

[0164] v) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；

[0165] vi) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂芳基；或

[0166] vii) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环。

[0167] 以下是可取代 R^4 单元上的一个或多个氢原子的单元的非限制性实例。以下的取代基以及此处未描述的取代基各自独立地选自：

[0168] i) C_1-C_{12} 直链、支链或环烷基、烯基和炔基；甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、乙烯基 (C_2)、乙炔基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、3- 丙烯基 (C_3)、1- 丙烯基 (也是 2- 甲基乙烯基) (C_3)、异丙烯基 (也称为 2- 甲基乙烯 -2- 基) (C_3)、丙 -2- 炔基 (也称为炔丙基) (C_3)、丙炔 -1- 基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、丁烯 -4- 基 (C_4)、环戊基 (C_5)、环己基 (C_6)；

[0169] ii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基、萘基 (在本文中也被称为

萘 -1- 基 (C_{10}) 或萘 -2 基 (C_{10})) ;

[0170] iii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 亚烷基芳基 ;例如,苄基、2- 苯基乙基,萘 -2- 基甲基 ;

[0171] iv) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环 ;如下所描述 ;

[0172] v) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂芳基 ;如下所描述 ;

[0173] vi)-$(CR^{21a}R^{21b})_pOR^{20}$; 例 如,-OH、$-CH_2OH$、$-OCH_3$、$-CH_2OCH_3$、OCH_2CH_3、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

[0174] vii)-$(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)R^{20}$;例如,$-COCH_3$、$-CH_2COCH_3$、$-COCH_2CH_3$、$-CH_2COCH_2CH_3$、$-COCH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

[0175] viii)-$(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)OR^{20}$;例如,$-CO_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

[0176] xi)-$(CR^{21a}R2^{1b})_pC(O)N(R^{20})_2$;例如,$-CONH_2$、$-CH_2CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CH_2CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CON(CH_3)_2$;

[0177] x)-$(CR^{21a}R^{21b})_pN(R^{20})_2$; 例 如,$-NH_2$、$-CH_2NH_2$、$-NHCH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$ 和 $-CH_2N(CH_3)_2$;

[0178] xi) 卤素 ;-F、-Cl、-Br 和 -I ;

[0179] xii)-$(CR^{21a}R^{21b})_pCN$;

[0180] xiii)-$(CR^{21a}R^{21b})_pNO_2$;

[0181] xiv)-$(CH_{j'}X_{k'})_hCH_jX_k$;其中 x 是卤素,下标 j 是 0 至 2 的整数,j+k=3,下标 j′ 是 0 至 2 的整数,j′ +k′ = 2,下标 h 是 0 至 6 ;例如,$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCF_3$、$-CCl_3$ 或 $-CBr_3$;

[0182] xv)-$(CR^{21a}R^{21b})_pSR^{20}$;-SH、$-CH_2SH$、$-SCH_3$、$-CH_2SCH_3$、$-SC_6H_5$ 和 $CH_2SC_6H_5$;

[0183] xvi)-$(CR^{21a}R^{21b})_pSO_2R^{20}$; 例 如,$-SO_2H$、$-CH_2SO_2H$、$-SO_2CH_3$、$CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_2C_6H_5$;和

[0184] xvii)-$(CR^{21a}R^{21b})_pSO_3R^{20}$; 例 如,$-SO_3H$、$-CH_2SO_3H$、$-SO_3CH_3$、$CH_2SO_3CH_3$、$-SO_3C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_3C_6H_5$;

[0185] 其中每个 R^{20} 独立地是氢、取代的或未取代的 C_1-C_4 直链、支链或环状烷基、苯基、苄基、杂环或杂芳基 ;或者两个 R^{20} 可一起形成包含 3 至 7 个原子的环 ;R^{21a} 和 $R2^{1b}$ 各自独立地是氢或 C_1-C_4 直链或支链烷基 ;下标 p 是 0 至 4。

[0186] 式 (I) 化合物的一个实例包含其中 R^4 是氢的 R 单元。

[0187] 式 (I) 化合物的另一个实例包含 R 单元,所述 R 单元中 R4 是选自以下的单元 :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) 和叔丁基 (C_4)。R 这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。

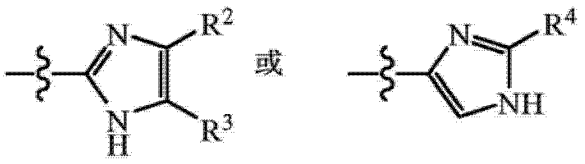
[0188] 式 (I) 化合物的另一个实例包含 R 单元,所述 R 单元中 R4 是取代的或未取代的苯基,其非限制性实例包括苯基、2- 氟苯基、2- 氯苯基、2- 甲基苯基、2- 甲氧基苯基、3- 氟苯基、3- 氯苯基、3- 甲基苯基、3- 甲氧基苯基、4- 氟苯基、4- 氯苯基、4- 甲基苯基和 4- 甲氧基苯基。

[0189] 式 (I) 化合物的另一个实例包含 R 单元,所述 R 单元中 R4 是取代的或未取代的杂

芳基，其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。

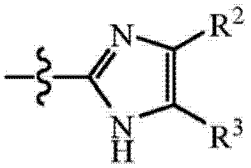
[0190] 5 元环 R 单位的另一个实例包括具有下式的取代的或未取代的咪唑基单元：

[0191]



[0192] 咪唑基 R 单元的一个实例包括具有下式的咪唑 -2- 基单元：

[0193]



[0194] 其中 R^2 和 R^3 各自独立地选自：

[0195] i) 氢；

[0196] ii) 取代的或未取代的 C_1-C_6 直链、支链或环状烷基；

[0197] iii) 取代的或未取代的 C_2-C_6 直链、支链或环状烯基；

[0198] iv) 取代的或未取代的 C_2-C_6 直链或支链炔基；

[0199] v) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；

[0200] vi) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂芳基；

[0201] vii) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环；或

[0202] viii) R^2 和 R^3 可以一起形成具有 5 至 7 个原子的饱和或不饱和环，其中 1 至 3 个原子可任选地是选自氧、氮和硫的杂原子。

[0203] 以下是可取代 R^2 和 R^3 上的一个或多个氢原子的单元的非限制性实例。以下的取代基以及此处未描述的其他取代基各自单独地选自：

[0204] i) C_1-C_{12} 直链、支链或环状烷基，烯基和炔基；甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、乙烯基 (C_2)、乙炔基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、3- 丙烯基 (C_3)、1- 丙烯基（也称为 2- 甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（也称为 2- 甲基乙烯 -2- 基）(C_3)、丙 -2- 炔基（也是炔丙基）(C_3)、丙炔 -1- 基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、丁烯 -4- 基 (C_4)、环戊基 (C_5)、环己基 (C_6)；

[0205] ii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基、萘基（在本文中也称为萘 -1- 基 (C_{10}) 或萘 -2- 基 (C_{10})）；

[0206] iii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 亚烷基芳基；例如，苄基、2- 苯基乙基、萘 -2- 基甲基；

[0207] iv) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环；如本文所描述；

[0208] v) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂芳环；如本文所描述；

[0209] vi)-$(CR^{21a}R^{21b})_zOR^{20}$；例如，-OH、$-CH_2OH$、$-OCH_3$、$-CH_2OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$；vii)-$(CR^{21a}R^{21b})_zC(O)R^{20}$；例如，$-COCH_3$、

$-CH_2COCH_3$、$-COCH_2CH_3$，、$-CH_2COCH_2CH_3$、$-COCH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$；

[0210] viii)$-(CR^{21a}R^{21b})_zC(O)OR^{20}$；例如，$-CO_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$；

[0211] xii)$-(CR^{21a}R^{21b})_zC(O)N(R^{20})_2$；例如，$-CONH_2$、$-CH_2CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CH_2CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CON(CH_3)_2$；x)$-(CR^{21a}R^{21b})_zN(R^{20})_2$；例如，$-NH_2$、$-CH_2NH_2$、$-NHCH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$ 和 $-CH_2N(CH_3)_2$；

[0212] xi) 卤素；-F、-Cl、-Br 和 -I；

[0213] xii)$-(CR^{21a}R^{21b})_zCN$；

[0214] xiii)$-(CR^{21a}R^{21b})_zNO_2$；

[0215] xiv)$-(C\ H_{j'}\ X_{k'})_hCH_jX_k$；其中 x 是卤素，下标 j 是 0 至 2 的整数，j+k=3，下标 j′ 是 0 至 2 的整数，j′ +k′ ＝ 2，下标 h 是 0 至 6；例如，$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCF_3$、$-CCl_3$ 或 $-CBr_3$；xv)$-(CR^{21a}R^{21b})_zSR^{20}$；-SH、$-CH_2SH$、$-SCH_3$、$-CH_2SCH_3$、$-SC_6H_5$ 和 $CH_2SC_6H_5$；

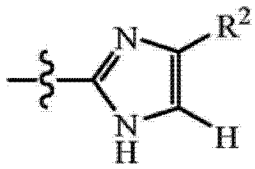
[0216] xvi)$-(CR^{21a}R^{21b})_zSO_2R^{20}$； 例 如，$-SO_2H$、$-CH_2SO_2H$、$-SO_2CH_3$、$CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_2C_6H_5$；和

[0217] xvii)$-(CR^{21a}R^{21b})_zSO_3R^{20}$； 例 如，$-SO_3H$、$-CH_2SO_3H$、$-SO_3CH_3$、$CH_2SO_3CH_3$、$-SO_3C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_2C_6H_5$；

[0218] 其中每个 R^{20} 独立地是氢、取代的或未取代的 C_1-C_4 直链、支链或环状烷基、苯基、苄基、杂环或杂芳基；或者两个 R^{20} 单元可一起形成含有 3-7 个原子的环；$R2^{1a}$ 和 R^{21b} 各自独立地是氢或 C_1-C_4 直链或支链烷基；下标 p 是 0 至 4。

[0219] R 单元的一个实例包括其中 R 单元具有下式的化合物：

[0220]



[0221] 其中 R^3 是氢而 R^2 是选自以下的单元：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) 和叔丁基 (C_4)。

[0222] R 单元的另一个实例包括化合物，在所述化合物中 R^2 是选自以下的单元：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) 和叔丁基 (C_4)；而 R^3 是选自以下的单元：甲基 (C_1) 或乙基 (C_2)。R 这方面的非限制性实例包括 4,5-二甲基咪唑 -2- 基、4- 乙基 -5- 甲基咪唑 -2- 基、4- 甲基 -5- 乙基咪唑 -2- 基和 4,5- 二乙基咪唑 -2- 基。

[0223] R 单元的一个实例包括化合物，所述化合物中 R^3 是氢而 R^2 是所选择的取代的烷基单元，所述取代基选自：

[0224] i) 卤素：-F、-Cl、-Br 和 -I；

[0225] ii)$-N(R^{11})_2$；和

[0226] iii)$-OR^{11}$；

[0227] 其中每个 R^{11} 独立地是氢或 C_1-C_4 直链或支链烷基。

[0228] 包含 R 的这一实施方案的单元的非限制性实例包括：$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、-CH

$_2CF_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$和 $-CH_2NH(CH_2CH_3)$。

[0229] R 单元的另一个实例包括其中 R^3 是氢而 R^2 是苯基的单元。

[0230] R 单元的又一个实例包括其中 R^3 是氢而 R^2 是杂芳基单元的单元，所述杂芳基单元选自 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。

[0231] Z 单元

[0232] Z 是具有下式的单元：

[0233] ——(L)n——R^1

[0234] R^1 选自：

[0235] i) 氢；

[0236] ii) 羟基；

[0237] iii) 氨基；

[0238] iv) 取代的或未取代的 C_1-C_6 直链、直链或环状烷基；

[0239] v) 取代的或未取代的 C_1-C_6 直链、支链或环状烷氧基；

[0240] vi) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；

[0241] vii) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环；或

[0242] viii) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂芳环。

[0243] 以下是可取代 R^1 单元上一个或多个氢原子的单元的非限制性实例。以下的取代基以及此处未描述的取代基各自单独地选自：

[0244] i)C_1-C_{12} 直链、支链或环状烷基、烯基和炔基；甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、乙烯基 (C_2)、乙炔基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、3- 丙烯基 (C_3)、1- 丙烯基（也称为 2- 甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（也称为 2- 甲基乙烯 -2- 基）(C_3)、丙 -2- 炔基（也是炔丙基）(C_3)、丙炔 -1- 基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、丁烯 -4- 基 (C_4)、环戊基 (C_5)、环己基 (C_6)；

[0245] ii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基、萘基（本文中也将其称为萘 -1- 基 (C_{10}) 或萘 -2- 基 (C_{10})）；

[0246] iii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 亚烷基芳基；例如，苄基、2- 苯基乙基、萘 -2- 基甲基；

[0247] iv) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环；如本文所描述；

[0248] v) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂芳环；如本文所描述；

[0249] vi)$-(CR^{31a}R^{31b})_qOR^{30}$；例如，-OH、$-CH_2OH$、$-OCH_3$、$-CH_2OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$；

[0250] vii)$-(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)R^{30}$；例如，$-COCH_3$、$-CH_2COCH_3$-$COCH_2CH_3$、$-CH_2COCH_2CH_3$、$-COCH_2C$

H_2CH_3 和 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$；

[0251] viii)$-(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)OR^{30}$；例如，$-CO_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$CH_2CO_2CH_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$；

[0252] xiii)$-(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)N(R^{30})_2$；例如，$-CONH_2$、$-CH_2CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CH_2CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CON(CH_3)_2$；

[0253] x)$-(CR^{31a}R^{31b})_qN(R^{30})_2$；例如，$-NH_2$、$-CH_2NH_2$、$-NHCH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$ 和 $-CH_2N(CH_3)_2$；

[0254] xi) 卤素；-F、-Cl、-Br 和 -I；

[0255] xii)$-(CR^{31a}R^{31b})_qCN$；

[0256] xiii)$-(CR^{31a}R^{31b})_qNO_2$；

[0257] xiv)$-(CH_{j'}X_{k'})_hCH_jX_k$；其中 x 是卤素，下标 j 是 0 至 2 的整数，j+k=3，下标 j′ 是 0 至 2 的整数，j′ +k′ =2，下标 h 是 0 至 6；例如，$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCF_3$、$-CCl_3$ 或 $-CBr_3$；

[0258] xv)$-(CR^{31a}R^{31b})_qSR^{30}$；-SH、$-CH_2SH$、$-SCH_3$、$-CH_2SCH_3$、$-SC_6H5$ 和 $CH_2SC_6H_5$；

[0259] xvi)$-(CR^{31a}R^{31b})_qSO_2R^{30}$；例如，$-SO_2H$、$-CH_2SO_2H$、$-SO_2CH_3$、$CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_2C_6H_5$；和

[0260] xvii)$-(CR^{31a}R^{31b})_qSO_3R^{30}$；例如，$-SO_3H$、$-CH_2SO_3H$、$-SO_3CH_3$、$CH_2SO_3CH_3$、$-SO_3C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_3C_6H_5$；

[0261] 其中每个 R^{30} 独立地是氢、取代的或未取代的 C_1-C_6 直链、支链或环烷基、苯基、苄基、杂环或杂芳基；或者两个 R^{30} 单元可以一起形成具有 3-7 个原子的环；R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢或 C_1-C_4 直链或支链烷基；下标 q 是 0 至 4。

[0262] R^1 单元的一个实例包括取代的或未取代的苯基（C_6 芳基）单元，其中每个取代基独立地选自：卤素、C_1-C_4 直链、支链烷基或环状烷基、$-OR^{11}$、-CN、$-N(R^{11})_2$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NO_2$ 和 $-SO_2R^{11}$；每个 R^{11} 独立地是氢；取代的或未取代的 C_1-C_4 直链、支链、环烷基、烯基或炔基；取代的或未取代的苯基或苄基；或者两个 R^{11} 单元可一起形成含有 3-7 个原子的环。

[0263] R^1 单元的另一个实例包括选自以下的取代的 C_6 芳基单元：苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、2,3- 二氟苯基、3,4- 二氟苯基、3,5- 二氟苯基、2- 氯苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基、2,3- 二氯苯基、3,4- 二氯苯基、3,5- 二氯苯基、2- 羟苯基、3- 羟苯基、4- 羟苯基、2- 甲氧基苯基、3- 甲氧基苯基、4- 甲氧基苯基、2,3- 二甲氧基苯基、3,4- 二甲氧基苯基和 3,5- 二甲氧基苯基。

[0264] R^1 单元的另一个实例包括取代的或未取代的 C_6 芳基单元，其选自 2,4- 二氟苯基、2,5- 二氟苯基、2,6- 二氟苯基、2,3,4- 三氟苯基、2,3,5- 三氟苯基、2,3,6- 三氟苯基、2,4,5- 三氟苯基、2,4,6- 三氟苯基、2,4- 二氯苯基、2,5- 二氯苯基、2,6- 二氯苯基、3,4- 二氯苯基、2,3,4- 三氯苯基、2,3,5- 三氯苯基、2,3,6- 三氯苯基、2,4,5- 三氯苯基、3,4,5- 三氯苯基和 2,4,6- 三氯苯基。

[0265] R^1 单元的另一个实例包括取代的 C_6 芳基单元，其选自 2- 甲基苯基、3- 甲基苯基、4- 甲基苯基、2,3- 二甲基苯基，2,4-_二甲基苯基、2,5- 二甲基苯基、2,6- 二甲基苯基、3,4- 二甲基苯基、2,3,4- 三甲基苯基、2,3,5- 三甲基苯基、2,3,6- 三甲基苯基、2,4,5- 三甲

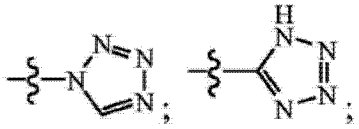
基苯基、2,4,6- 三甲基苯基、2- 乙基苯基、3- 乙基苯基、4- 乙基苯基、2,3- 二乙基苯基、2,4- 二乙基苯基、2,5- 二乙基苯基、2,6- 二乙基苯基、3,4- 二乙基苯基、2,3,4- 三乙基苯基、2,3,5- 三乙基苯基、2,3,6- 三乙基苯基、2,4,5- 三乙基苯基、2,4,6- 三乙基苯基、2- 异丙基苯基、3- 异丙基苯基和 4- 异丙基苯基。

[0266] R^1 单元的另一个实例包括取代的 C_6 芳基单元，其选自 2- 氨基苯基、2-(N- 甲基氨基）苯基、2-(N,N- 二甲基氨基）苯基、2-(N- 乙基氨基）苯基、2-(N,N- 二乙基氨基）苯基、3- 氨基苯基、3-(N- 甲基氨基）苯基、3-(N,N- 二甲基氨基）苯基、3-(N- 乙基氨基）苯基、3-(N,N- 二乙基氨基）苯基、4- 氨基苯基、4-(N- 甲基氨基）苯基、4-(N,N- 二甲基氨基）苯基、4-(N- 乙基氨基）苯基和 4-(N,N- 二乙基氨基）苯基。

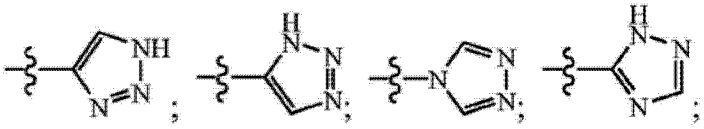
[0267] R^1 可包含杂芳基单元。杂芳基单元的非限制性实例包括：

[0268] i)

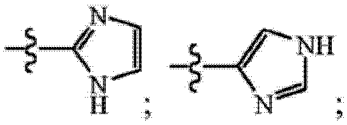
[0269]



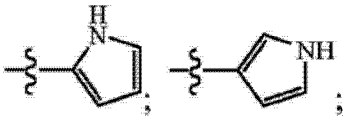
ii)



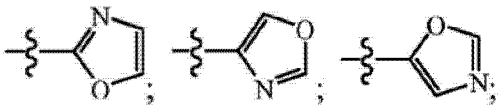
iii)



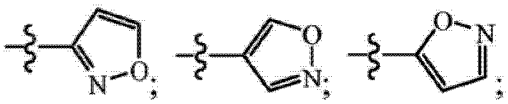
iv)



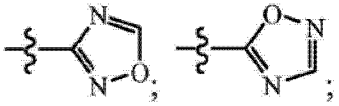
v)



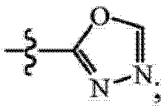
vi)



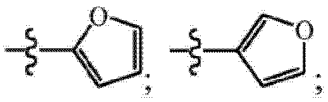
vii)



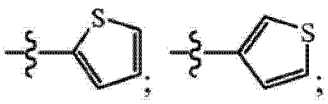
viii)



ix)

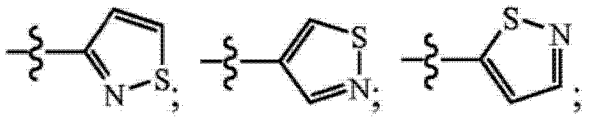


x)

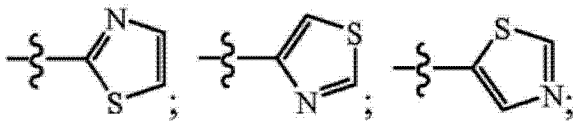


[0270]

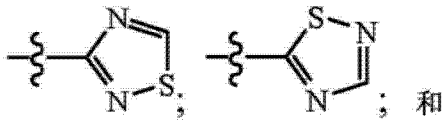
xi)



xii)

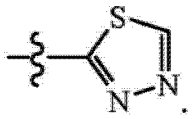


xiii)



和

xiv)



[0271] R^1 杂芳基单元可以是取代的或未取代的。可取代氢的单元的非限制性实例选自：

[0272] i) C_1-C_6 直链、直链和环状烷基；

[0273] ii) 取代的或未取代的苯基和苄基；

[0274] iii) 取代或未取代的 C_1-C_9 杂芳基；

[0275] iv)-C(O)R^9；和

[0276] v)-NHC(O)R^9；

[0277] 其中 R^9 是 C_1-C_6 直链和支链烷基；C_1-C_6 直链和支链烷氧基；或 $NHCH_2C(O)R^{10}$；R^{10} 选自氢、甲基、乙基和叔丁基。

[0278] R^1 的一个实例涉及由烷基单元取代的单元，所述烷基单元选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0279] R^1 的另一个实例包括由取代的或未取代的苯基和苄基取代的单元，其中所述苯基和苄基的取代基为选自以下的一种或多种：

[0280] i) 卤素；

[0281] ii) C_1-C_3 烷基；

[0282] iii) C_1-C_3 烷氧基；

[0283] iv)-CO_2R^{11}；和

[0284] v)-NHCOR^{16}；

[0285] 其中 R^{11} 和 R^{16} 各自独立地为氢、甲基或乙基。

[0286] R^1 的另一个实例涉及由羰基单元取代的苯基和苄基单元，所述羰基单元具有式 -C(O)R^9；R^9 选自甲基、甲氧基、乙基和乙氧基。

[0287] R^1 的另一个实例包括由酰胺单元取代的苯基和苄基单元，其中所述酰胺单元具有式 -NHC(O)R^9；R^9 选自甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、叔丁基和叔丁氧基。

[0288] R^1 的另一个实例包括由一个或多个氟或氯单元取代的苯基和苄基单元。

[0289] L 单元

[0290] L 是当下标 n 等于 1 时存在的连接单元，但是当下标 n 等于 0 时不存在。L 单元具有下式：

[0291] $-[Q]_y[C(R^{5a}R^{5b})]_x[Q^1]_z[C(R^{6a}R^{6b})]_w-$

[0292] 其中 Q 和 Q^1 各自独立地是：

[0293] i)-C(O)-；

[0294] ii)-NH-;

[0295] iii)-C(O)NH-；

[0296] iv)-NHC(O)-；

[0297] v)-NHC(O)NH-；

[0298] vi)-NHC(O)O-；

[0299] vii)-C(O)O-；

[0300] viii)-C(O)NHC(O)-;

[0301] ix)-O-；

[0302] x)-S-；

[0303] xi)-SO_2-；

[0304] xii)-C(=NH);

[0305] xiii)-C(=NH)NH-；

[0306] xiv)-NHC(=NH)-; 或

[0307] xv)-NHC(=NH)NH-.

[0308] 当下标 y 等于 1 时，Q 存在。当下标 y 等于 0 时，Q 不存在。当下标 z 等于 1 时，Q^1 存在。当下标 z 等于 0 时，Q^1 不存在。

[0309] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是：

[0310] i) 氢；

[0311] ii) 羟基；

[0312] iii) 卤素；

[0313] iv)C_1-C_6 取代的或未取代的直链或支链烷基；或

[0314] v) 具有下式的单元：

[0315] $-[C(R^{7a}R^{7b})]_tR^8$

[0316] 其中 R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地是：

[0317] i) 氢；或

[0318] ii) 取代的或未取代的 C_1-C_6 直链、支链或环状烷基。

[0319] R^8 是：

[0320] i) 氢；

[0321] ii) 取代的或未取代的 C_1-C_6 直链、支链或环状烷基；

[0322] iii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；

[0323] iv) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂芳基；或

[0324] v) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环；

[0325] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地是：

[0326] i) 氢；或

[0327] ii) C_1-C_4 直链或支链烷基。

[0328] 下标 t、w 和 x 各自独立地是 0 至 4。

[0329] 以下是可取代 R^{5a}、R^{5b}、R^{7a}、R^{7b} 和 R^8 单元上一个或多个氢的单元的非限制性实例。以下的取代基以及此处未描述的取代基各自单独地选自：

[0330] i) C_1-C_{12} 直链、支链或环状烷基、烯基和炔基；甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、乙烯基 (C_2)、乙炔基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、环丙基 (C_3)、3- 丙烯基 (C_3)、1- 丙烯基（也称为 2- 甲基乙烯基）(C_3)、异丙烯基（也称为 2- 甲基乙烯 -2- 基）(C_3)、丙 -2- 炔基（也称为炔丙基）(C_3)、丙炔 -1- 基 (C_3)、正丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、环丁基 (C_4)、丁烯 -4- 基 (C_4)、环戊基 (C_5)、环己基 (C_6)；

[0331] ii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；例如，苯基、萘基（本文中也将其称为萘 -1- 基 (C_{10}) 或萘 -2- 基 (C_{10})）；

[0332] iii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 亚烷基芳基；例如，苄基、2- 苯基乙基、萘 -2- 基甲基；

[0333] iv) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂环；如下文所描述；

[0334] v) 取代的或未取代的 C_1-C_9 杂芳环；如下文所描述；

[0335] vi) $-(CR^{41a}R^{41b})_rOR^{40}$；例如，$-OH$、$-CH_2OH$、$-OCH_3$、$-CH_2OCH_3$、$OCH_2CH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$；

[0336] vii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rC(O)R^{40}$；例如，$-COCH_3$、$-CH_2COCH_3$、$-COCH_2CH_3$、$-CH_2COCH_2CH_3$、$-COCH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$；

[0337] viii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rC(O)OR^{40}$；例如，$-CO_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-CH_2CO_2CH_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$；

[0338] xiv) $-(CR^{41a}R^{41b})_rC(O)N(R^{40})_2$；例如，$-CONH_2$、$-CH_2CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CH_2CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CON(CH_3)_2$；

[0339] x) $-(CR^{41a}R^{41b})_rN(R^{40})_2$；例如，$-NH_2$、$-CH_2NH_2$、$-NHCH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$ 和 $-CH_2N(CH_3)_2$；

[0340] xi) 卤素；-F、-Cl、-Br 和 -I；

[0341] xii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rCN$；

[0342] xiii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rNO_2$；

[0343] xiv) $-(CH_{j'}X_{k'})_hCH_jX_k$；其中 X 是卤素，下标 j 是 0 至 2 的整数，j+k=3，下标 j′ 是 0 至 2 的整数，$j'+k'=2$，下标 h 是 0 至 6；例如，$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCF_3$、$-CCl_3$ 或 $-CBr_3$；

[0344] xv) $-(CR^{41a}R^{41b})_rSR^{40}$；-SH、$-CH_2SH$、$-SCH_3$、$-CH_2SCH_3$、$-SC_6H_5$ 和 $CH_2SC_6H_5$；

[0345] xvi) $-(CR^{41a}R^{41b})_rSO_2R^{40}$；例如，$-SO_2H$、$-CH_2SO_2H$、$-SO_2CH_3$、$CH_2SO_2CH_3$、$-SO_2C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_2C_6H_5$；和

[0346] xvii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rSO_3R^{40}$；例如，$-SO_3H$、$-CH_2SO_3H$、$-SO_3CH_3$、$CH_2SO_3CH_3$、$-SO_3C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_3C_6H_5$；

[0347] 其中每个 R^{40} 独立地是氢、取代的或未取代的 C_1-C_6 直链、支链或环状烷基、苯基、苄

基、杂环或杂芳基；或者两个 R^{40} 单元可一起形成含有 3-7 个原子的环；R^{41a} 和 R^{41b} 各自独立地是氢或 C_1-C_4 直链或支链烷基；下标 r 是 0 至 4。

[0348] L 单元的一方面涉及具有下式的单元：

[0349] $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_xNHC(O)-$

[0350] 其中 R^{5a} 是氢、取代的或未取代的 C_1-C_4 烷基、取代的或未取代的苯基和取代的或未取代的杂芳基；并且下标 x 是 1 或 2。一个实施方案涉及具有下式的连接单元：

[0351] i)$-C(O)[C(R^{5a}H)]NHC(O)O-$；

[0352] ii)$-C(O)[C(R^{5a}H)][CH_2]NHC(O)O-$；

[0353] ii)$-C(O)[CH_2][C(R^{5a}H)]NHC(O)O-$；

[0354] iv)$-C(O)[C(R^{5a}H)]NHC(O)-$；

[0355] v)$-C(O)[C(R^{5a}H)][CH_2]NHC(O)-$；或

[0356] vi)$-C(O)[CH_2][C(R^{5a}H)]NHC(O)-$；

[0357] 其中 R^a 是：

[0358] i) 氢；

[0359] ii) 甲基；

[0360] iii) 乙基；

[0361] iv) 异丙基；

[0362] v) 苯基；

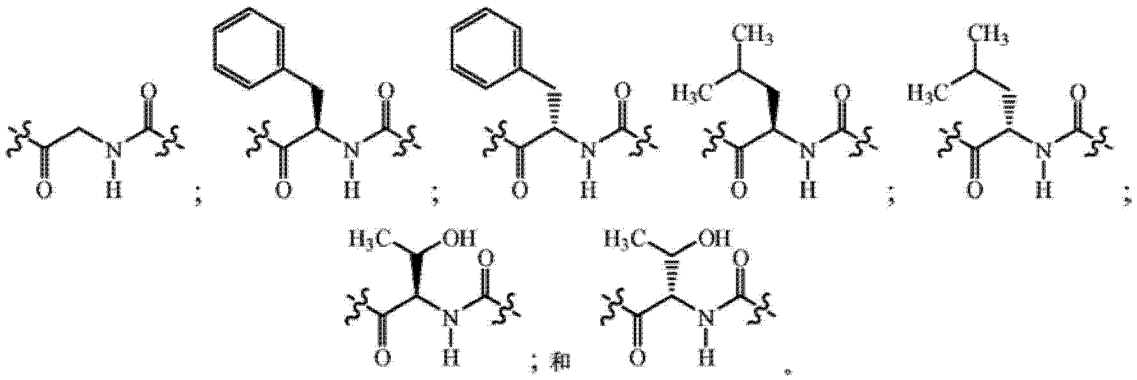
[0363] vi)) 苄基；

[0364] vii))4- 羟基苄基；

[0365] viii) 羟基甲基；或

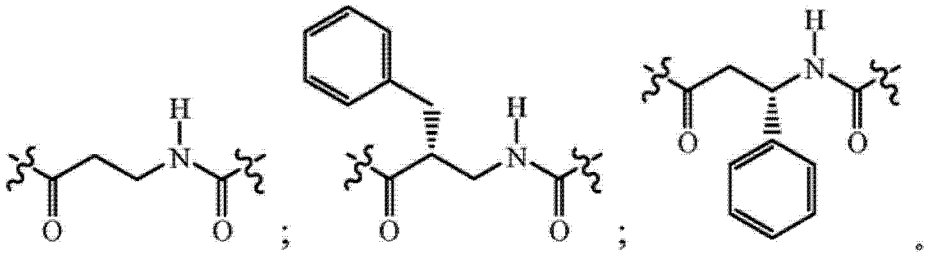
[0366] ix)1- 羟基乙基。

[0367] 当下标 x 等于 1 时，该实施方案提供以下 L 单元的非限制性实例：

[0368] 

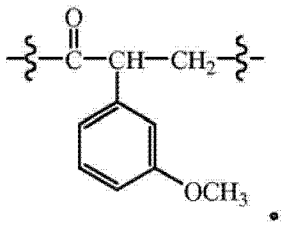
[0369] 当下标 x 等于 2 时，该实施方案提供 L 单元的以下非限制性实例：

[0370]



[0371] L 单元的另一个实施方案包括单元，所述单元中 Q 是 -C(O)-，下标 x 和 z 等于 0，w 等于 1 或 2，第一个 R^{6a} 单元选自苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、2,3- 二氟苯基、3,4- 二氟苯基、3,5- 二氟苯基、2- 氯苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基、2,3- 二氯苯基、3,4- 二氯苯基、3,5- 二氯苯基、2- 羟苯基、3- 羟苯基、4- 羟苯基、2- 甲氧基苯基、3- 甲氧基苯基、4- 甲氧基苯基、2,3- 二甲氧基苯基、3,4- 二甲氧基苯基和 3,5- 二甲氧基苯基；第二个 R^{6a} 单元是氢而 R^{6b} 单元是氢。例如，具有下式的连接单元：

[0372]



[0373] L 的该实施方案的另一个实例包括如上所述的第一个 R^{6a} 单元，其是如上所述的取代的或未取代的杂芳基单元。

[0374] L 的该实施方案的另一个实例包括具有下式的单元：

[0375] $-C(O)[C(R^{6a}R^{6b})]_w-$；

[0376] 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 是氢，并且下标 w 等于 1 或 2；所述单元选自：

[0377] i)$-C(O)CH_2-$；和

[0378] ii)$-C(O)CH_2CH_2-$。

[0379] L 单元的另一个实施方案包括具有下式的单元：

[0380] $-C(O)[C(R^{5a}R^{5b})]_xC(O)-$；

[0381] 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 是氢，并且下标 x 等于 1 或 2；所述单元选自：

[0382] i)$-C(O)CH_2C(O)-$；和

[0383] ii)$-C(O)CH_2CH_2C(O)-$。

[0384] L 单元的又另一个实施方案包括具有下式的单元：

[0385] $-C(O)NH[C(R^{5a}R^{5b})]_x-$；

[0386] 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 是氢，并且下标 w 等于 0、1 或 2；所述单元选自：

[0387] ii)$-C(O)NH-$；

[0388] ii)$-C(O)NHCH_2-$；和

[0389] iii)$-C(O)NHCH_2CH_2-$。

[0390] L 单元的又另一个实例包括具有下式的单元：

[0391] $-SO_2[C(R^{6a}R^{6b})]_w-$；

[0392] 其中 R^{8a} 和 R^{8b} 是氢或甲基，并且下标 w 是 0、1 或 2；所述单元选自：

[0393] i)-SO_2-；

[0394] ii)-SO_2CH_2-；和

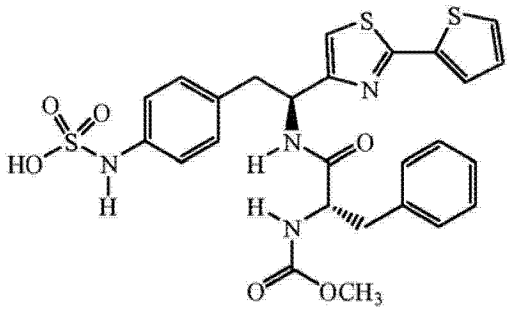
[0395] iii)-$SO_2CH_2CH_2$-。

[0396] 脉管渗漏控制

[0397] 所述公开的化合物（类似物）被分为几类，以帮助配制者应用合理的合成方案来制备本文未明确列举的类似物。分类并不暗示任何本文描述的物质的组合物的效能升高或降低。

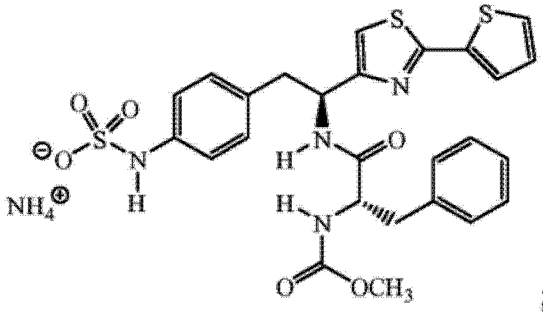
[0398] 一种上文描述的所述公开的化合物包括所有可药用盐形式。一种具有下式的化合物：

[0399]



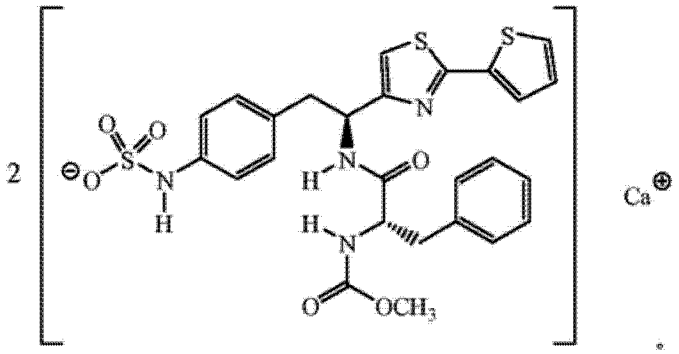
[0400] 可形成盐，例如，氨基磺酸的盐：

[0401]



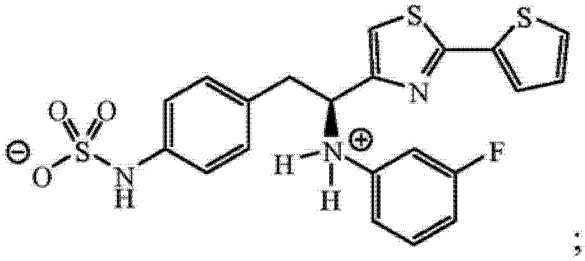
；和

[0402]



[0403] 所述化合物还可以两性离子形式存在，例如：

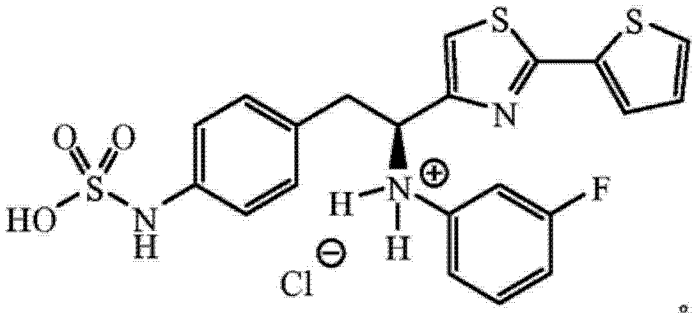
[0404]



；或

[0405] 以强酸的盐形式存在，例如：

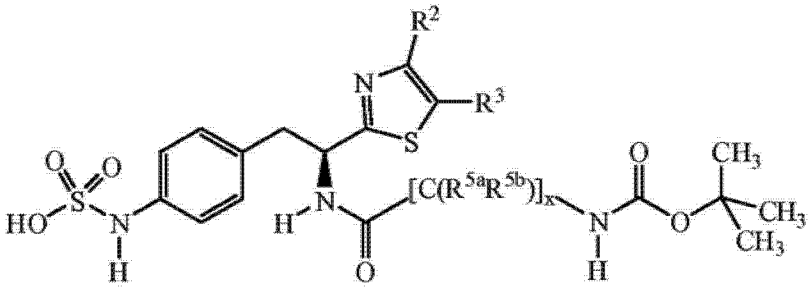
[0406]



。

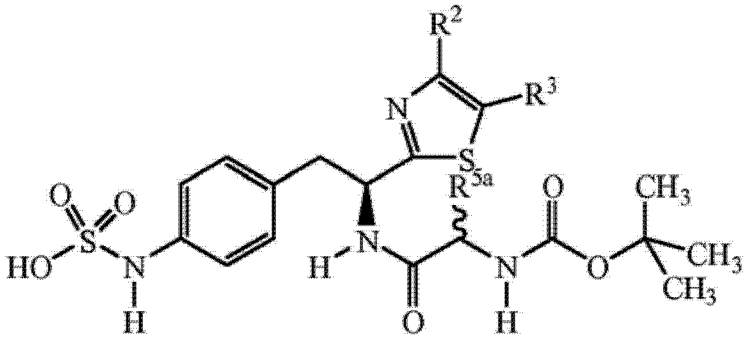
[0407] 本公开内容的 I 类的第一方面涉及其中 R 是具有下式的取代或未取代的噻唑 -2- 基单元的化合物：

[0408]



[0409] 其一个实施方案涉及具有下式的抑制剂：

[0410]



[0411] 其中 R 单元是噻唑 -2- 基单元，当其被取代时，是由 R^2 和 R^3 单元取代。R 和 R^{5a} 单元在表 I 中进一步描述。

[0412] 表 I

[0413]

编号	R	R^{5a}
A1	噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A2	4- 甲基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A3	4- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A4	4- 丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A5	4- 异丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A6	4- 环丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A1	4- 丁基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A8	4- 叔丁基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A9	4- 环己基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A10	4-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A11	4-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A12	4-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A13	4-(甲氧基甲基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A14	4-(羧酸乙酯) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A15	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A16	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A17	4- 苯基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A18	4-(4- 氯苯基)- 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A19	4-(3,4- 二甲基苯基)- 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A20	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
A21	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基

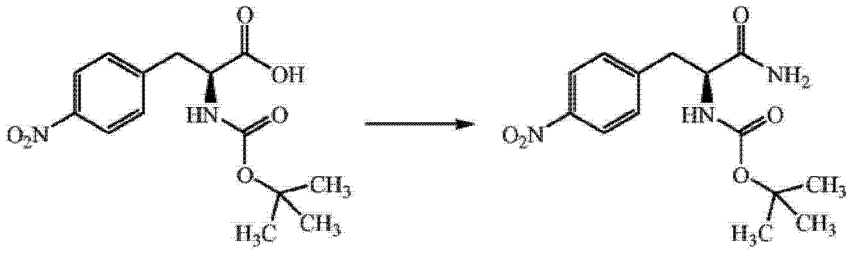
[0414]

编号	R	R^{5a}
A22	4-(噻吩-3-基)-噻唑-2-基	(S)-苄基
A23	4-(5-氯噻吩-2-基)-噻唑-2-基	(S)-苄基
A24	5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑-2-基	(S)-苄基
A25	4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基	(S)-苄基

[0415] 包括在本公开内容的I类第一方面中的化合物可通过下文中路线I描述的和实施例1描述的方法来制备。

[0416] 路线I

[0417]

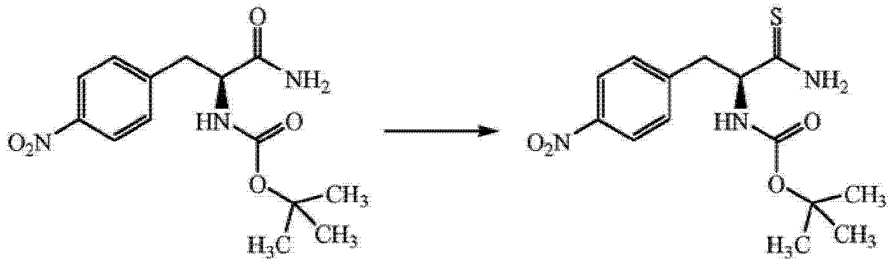


1

[0418] 试剂和条件:(a)(i)(异丁基)OCOCl,NMM,DMF;0℃,20min。

[0419] (ii)NH_3;0℃,持续30min。

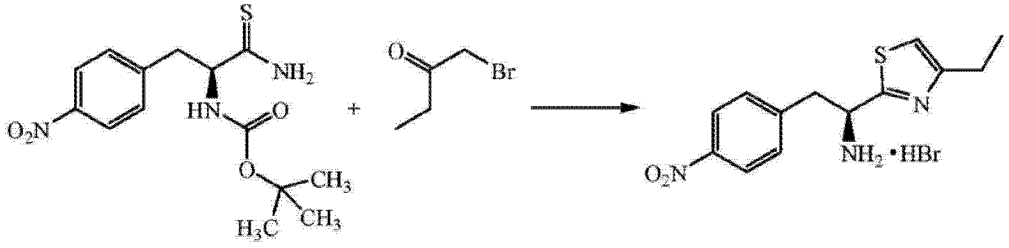
[0420]



1 2

[0421] 试剂和条件:(b)Lawesson试剂,THF;室温,3小时。

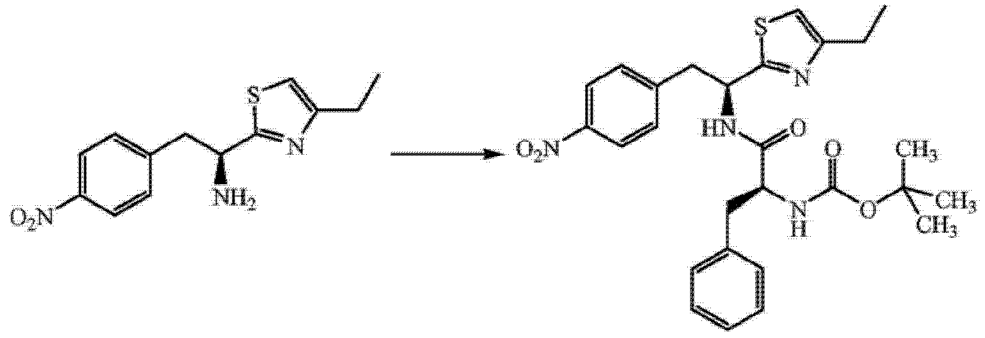
[0422]



2 3

[0423] 试剂和条件:(c)CH_3CN;回流,3小时。

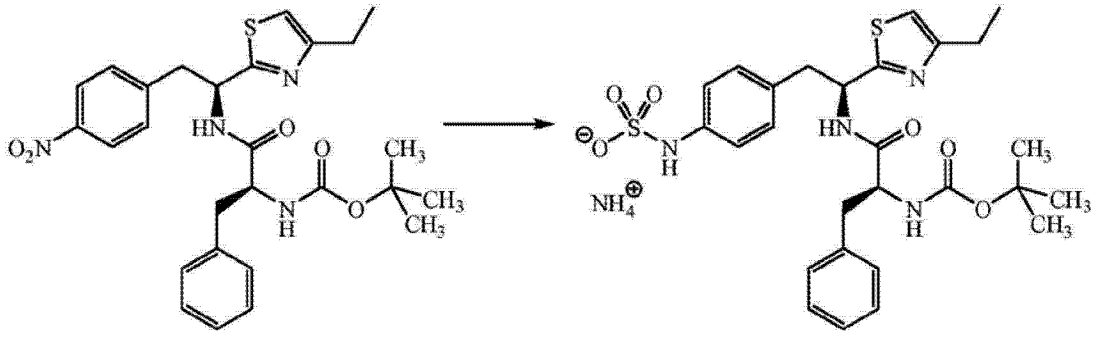
[0424]



3 4

[0425] 试剂和条件：(d)Boc-Phe，EDCI，HOBt，DIPEA，DMF；室温，18 小时。

[0426]



4 5

[0427] 试剂和条件：(e)(i)H_2：Pd / C，MeOH；(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH；室温，2 小时。

[0428] 实施例 1

[0429] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔 - 丁氧基羰基氨基)-3- 苯基丙酰氨基]-2-(4- 乙基噻唑

[0430] -2- 基) 乙基} 苯基氨基磺酸 (5)

[0431] [1-(S)- 氨基甲酰基 -2-(4- 硝基苯基) 乙基 - 氨基甲酸叔丁基酯 (1) 的制备 (1)：向 0℃的溶于 DMF(10mL) 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) 溶液逐滴加入异丁基氯甲酸酯 (1.25mL，9.65mmol)。将所得混合物在 0℃搅拌 20 分钟，之后在 0℃使 NH_3(g) 通过所述反应混合物 30 分钟。将所述反应混合物浓缩并将残余物溶于 EtOAc，用 5％柠檬酸、水、5％ $NaHCO_3$、水和盐水连续冲洗，干燥 (Na_2SO_4)、过滤并在真空中浓缩得到残余物，用 EtOAc/ 石油醚混合物研磨所得残余物以提供 2.2g(74％) 白色固体状的所需要的产物。

[0432] [2-(4- 硝基苯基)-1-(S)- 硫氨基甲酰基乙基] 氨基甲酸叔丁基酯 (2) 的制备：向溶于 THF(10mL) 的 [1-(S)- 氨基甲酰基 -2-(4- 硝基苯基) 乙基 - 氨基甲酸叔丁基酯 (1)(0.400g，1.29mmol) 溶液加入 Lawesson 试剂 (0.262g，0.65mmol)。将所得反应混合物搅拌 3 小时并浓缩为残余物，所述残余物通过二氧化硅纯化以提供 0.350g(83％) 所需要的产物。

[0433] ^1H NMR(300 MHz，$CDCl_3$) δ 8.29(s，1H)，

[0434] 8.10(d. J=8.4Hz，2H)，8.01(s，1H)，7.42(d，J=8.4Hz，2H)，5.70(d，J=7.2Hz，1H)，4.85(d，

[0435] J=7.2Hz，1H)，3.11-3.30(m，1H)，1.21(s，9H).

[0436] 1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺(3)的制备:将溶于CH_3CN(5mL)的[2-(4-硝基苯基)-1-(S)-硫氨基甲酰基乙基]-氨基甲酸叔丁酯(2)(0.245g,0.753mmol)和1-溴-2-丁酮(0.125g,0.828mmol)的混合物回流3小时。将所述反应混合物冷却至室温并向所述溶液中加入乙醚,通过过滤移出其形成的沉淀物。真空干燥所得固体以提供0.242g(90%产率)的所需产物。ESI+MS278(M+1)。

[0437] {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℃的溶于DMF(10mL)的1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺氢溴化物(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)溶液加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)(0.159g,0.828mmol),之后加入二异丙基胺(0.204g,1.58mm01)。在0℃下将所得混合物搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。用水稀释所述反应混合物并用EtOAc萃取。用1N的HCl水溶液、5%的$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤合并的有机相并通过Na_2SO_4干燥。在真空下除去溶剂以提供0.345g无需进一步纯化即可使用的所需产物。LC / MS ESI+525(M+1)。

[0438] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基(propanamido)]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸铵盐(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}氨基甲酸叔丁基酯(4)(0.345g)溶于MeOH(4mL)中。加入催化量的Pd / C(10% w / w),将所得混合物在氢气氛围下搅拌2小时。将所得反应混合物通过CELITE™床过滤,在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶(12mL)并用SO_3-吡啶(0.314g)处理。在室温下将所述反应物搅拌5分钟,之后加入7% NH_4OH溶液(50mL)。然后浓缩所得混合物,通过反相色谱纯化得到的残余物以提供0.222g铵盐形式的所需产物。

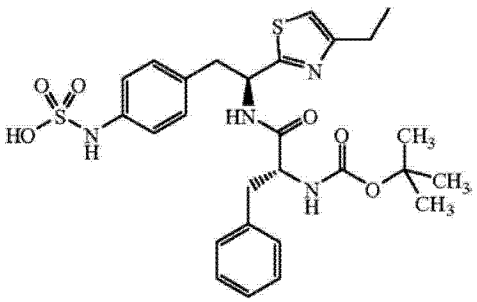
[0439] ^1H NMR(CD_3OD):δ7.50-6.72(m,

[0440] 1011),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)1.400s,9H),1.31(t,3H,,J = 7.5Hz).

[0441] 所述公开的抑制剂还可作为游离酸的形式而被分离。该方法的一个非限制性实例在下文实施例4中描述。

[0442] 以下是包括在本公开内容的I类第一方面的该实施方案中涵盖的化合物的一个非限制性实例。

[0443]



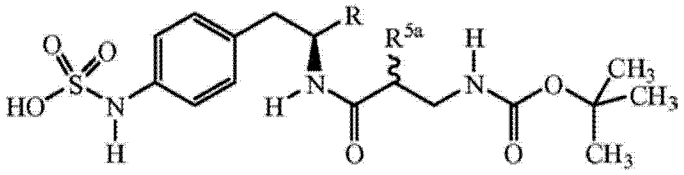
[0444] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:

[0445] ^{1}HNMR(CD_3OD):δ7.22-7.02(m,101),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).

[0446] I 类该方面的另一个实施方案涉及具有下式的抑制剂：

[0447]



[0448] 其中 R 单元和 R^{5a} 单元在表 II 中进一步描述。

[0449] 表 II

[0450]

编号	R	R^{5a}
B26	噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B27	4- 甲基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B28	4- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B29	4- 丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B30	4- 异丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B31	4- 环丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B32	4- 丁基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基

[0451]

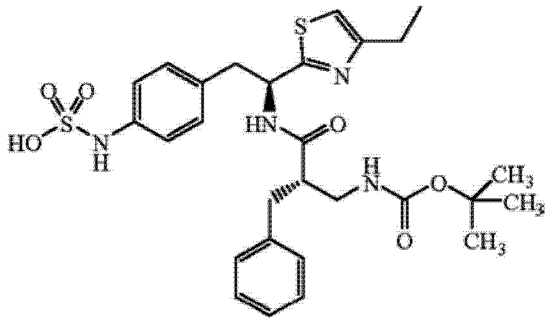
编号	R	$R^{酯}$
B33	4- 叔丁基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B34	4- 环己基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B35	4-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B36	4-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B37	4-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B38	4-(甲氧基甲基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B39	4-(羧酸乙酯) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B40	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基

B41	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B42	4- 苯基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B43	4-(4- 氯苯基)- 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B44	4-(3,4- 二甲基苯基)- 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B45	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B46	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B47	4-(噻吩 -3- 基)- 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B48	4-(5- 氯噻吩 -2- 基)- 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B49	5,6-_ 二氢 -4H- 环戊 [d] 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
B50	4,5,6,7 四氢苯并 [d] 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基

[0452] 该实施方案的化合物可按照上文路线 I 所描述和实施例 1 所描述的方法通过在步骤 (d) 中用合适的 Boc-β- 氨基酸代替 (S)-(2- 叔丁氧基羰基氨基)-3- 苯基丙酸来制备。

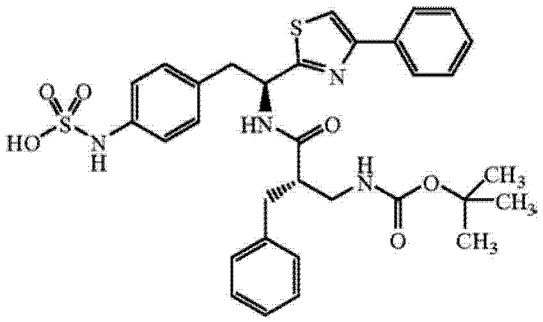
[0453] 以下是该实施方案的化合物的非限制性实例。

[0454]



[0455] {1-[1-(4- 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 } 甲基氨基甲酸叔丁基酯 :^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 8.36(d, J=8.1Hz,1H),7.04-7.22(m,9H),545(s,1H),3.01-3.26(m,211),2.60-2.88(m,411),2.33(s,3H),1.30(s,9H).

[0456]

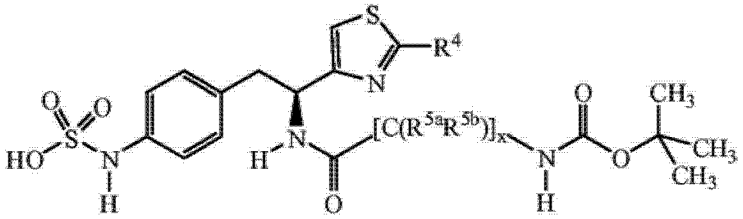


[0457] {1-[1-(4-苯基噻唑-2-基)-(S)-2-(4-磺氨基苯基)乙基氨基甲酰基]-(S)-2-苯基乙基}甲基氨基甲酸叔丁基酯：

[0458] ^{1}H NMR(300M11z, MeOH-d_4) δ 8.20(d, J = 8.1Hz,1H),7.96-7.99(m,2H),748-7.52(m,3H),7.00-7.23(m,7H),6.89(s,1H),5.28(q, J = 7.5Hz,1),4.33(t, J = 6.6Hz,1),3.09-3.26(m,2H),3.34(dd,J = 13.2and8.4Hz,1H),2.82(dd,J=13.2and8.4Hz,1H),1.38(s,9H).

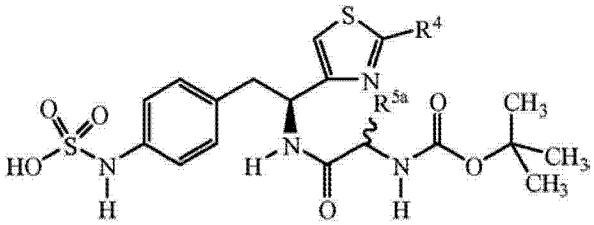
[0459] 本公开内容的I类的第二个方面涉及其中R是具有下式的取代的或未取代的噻唑-4-基的化合物：

[0460]



[0461] 其一个实施方案涉及具有下式的抑制剂：

[0462]



[0463] 其中R单元和R^{5a}单元在表III中进一步描述。

[0464] 表III

[0465]

编号	R	R^{5a}
C51	噻唑-4-基	(S)-苄基
C52	2-甲基噻唑-4-基	(S)-苄基

[0466]

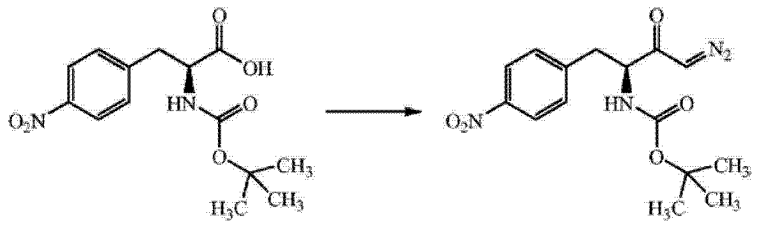
编号	R	R^{5a}
C53	2-乙基噻唑-4-基	(S)-苄基

C54	2- 丙基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C55	2- 异丙基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C56	2- 环丙基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C57	2- 丁基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C58	2- 叔丁基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C59	2- 环己基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C60	2-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C61	2-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C62	2-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C63	2- 苯基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C64	2-(4- 氯苯基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C65	2-(3,4- 二甲基苯基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C66	2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C67	2-(噻吩 -3- 基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C68	2-(3- 氯噻吩 -2- 基)- 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C69	2-(3- 甲基噻吩 -2- 基)- 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C70	2-(2- 甲基噻唑 -4- 基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C71	2-(呋喃 -2- 基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C72	2-(吡嗪 -2- 基)- 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C73	2-[(2- 甲基) 吡啶 -5- 基 1 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C74	2-(4- 氯苯磺酰基甲基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
C75	2-(叔丁基磺酰基甲基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基

[0467] 包括在本公开内容的 I 类第二方面中的化合物可通过下文中路线 II 所显示和实施例 2 所描述的方法来制备。

[0468] 路线 II

[0469]

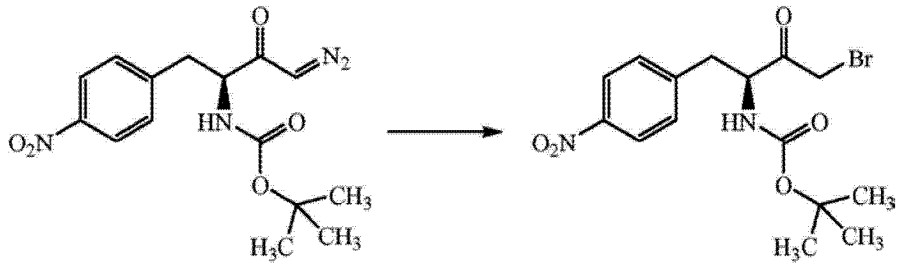


6

[0470] 试剂和条件：(a)(i)(异丁基)OCOCl，Et_3N，THF；0℃，20 分钟。(ii)CH_2N_2；

[0471] 室温下持续 3 小时。

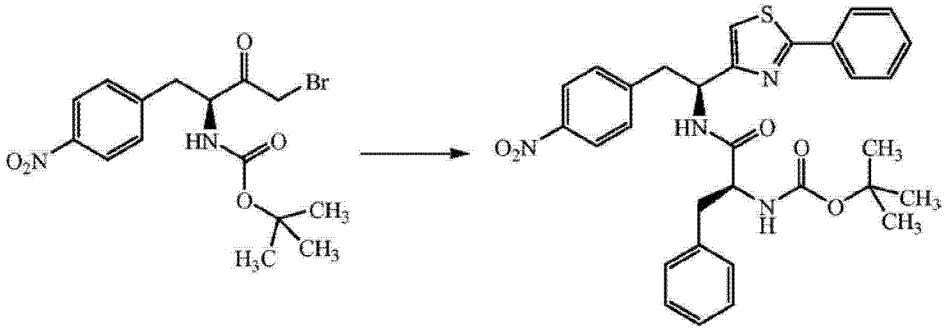
[0472]



6 7

[0473] 试剂和条件：(b)48% HBr，THF；0℃，1.5 小时。

[0474]

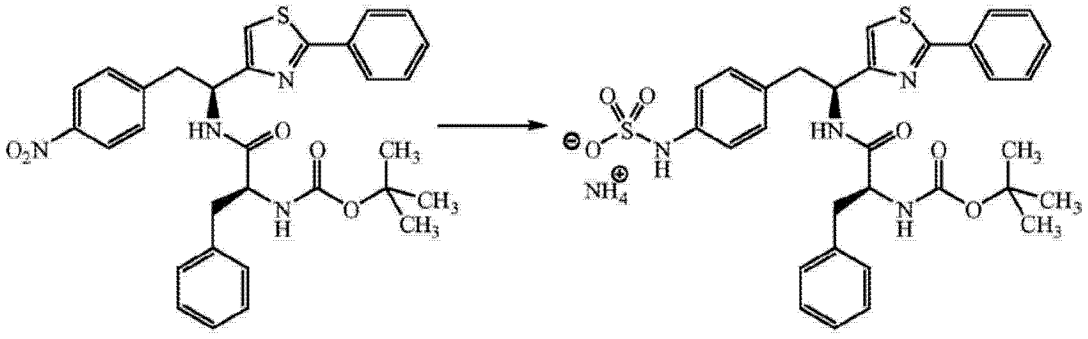


7 8

[0475] 试剂和条件：(c)(i) 硫代苯甲酰胺，CH_3CN；回流 2 小时。

[0476] (ii)Boc-Phe，HOBt，DIPEA，DMF；室温 18 小时。

[0477]



8 9

[0478] 试剂和条件：(d)(i)H_2；Pd / C，MeOH；(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH；空温，12 小时。

[0479] 实施例 2

[0480] 4-{(S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基-2-(2-苯基噻唑-4-

[0481] 基)}苯基氨基磺酸(9)

[0482] (S)-[3-重氮基-1-(4-硝基苄基)-2-氧-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯(6)的制备:向0℃的溶于THF(20mL)的2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-(4-硝基苯基)-丙酸(1.20g,4.0mmol)溶液逐滴加入三乙基胺(0.61mL,4.4mmol),之后加入异丁基氯甲酸酯(0.57mL,4.4mmol)。将所得反应混合物在0℃下搅拌20分钟并过滤。用重氮甲烷(~16mmol)的醚溶液在0℃下处理所得过滤物。在室温下搅拌所述反应混合物3小时,然后真空浓缩。将所得残余物溶于EtOAc并连续用水和盐水冲洗,干燥(Na_2SO_4),过滤并且浓缩。通过二氧化硅(己烷/EtOAc2:1)纯化所得残余物以提供1.1g(82%产率)淡黄色固体状的所需产物。

[0483] ^{1}NMR(300M Hz,$CDCl_3$)δ8.16(d,J=8.7 Hz,2H),7.39(d,J=8.7Hz,2H),5.39(s,1H),5.16(d,J=6.3Hz,1H),4.49(s,1H),3.25(dd,.J=13.8and6.6.1H),3.06(dd,J=13.5and6.9Hz,1H),1.41(s,9H).

[0484] (S)-叔丁基4-溴-1-(4-硝基苯基)-3-氧丁-2-基氨基甲酸酯(7)的制备:向0℃溶于THF(5mL)的(S)-[3-重氮-1-(4-硝基苄基)-2-氧-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯(6)(0.350g,1.04mmol)溶液逐滴加入48%水性HBr(0.14mL,1.25mmol)。在0℃下降所得反应混合物搅拌1.5小时,然后用饱和Na_2CO_3在0℃猝灭所述反应。用EtOAc(3×25mL)萃取所述混合物,并用盐水洗涤合并的有机提取物,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩以得到0.400g无需进一步纯化即可用于下一步的产物。

[0485] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.20

[0486] (d,J=8.4Hz,2H),7.39(d,J=8.4Hz,2H),5.06(d,J=7.8Hz,1 H),4.80(q,J=6.3 Hz,1 H),4.04(s,2H),1.42(s,9H).

[0487] 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)的制备:将溶于CH_3CN(4mL)的硫代苯甲酰胺(0.117g,0.85mmol)和(S)—叔丁基4-溴-1-(4-硝基苯基)-3-氧丁-2-基氨基甲酸酯(7)(0.300g,0.77mmol)的混合物回流2小时。将所得反应混合物冷却至室温并加入乙醚以沉淀中间产物2-(硝基苯基)-(S)-1-(4-苯基噻唑-2-基)乙胺,将其通过过滤分离为氢溴酸盐。将所述氢溴酸盐与二异丙基乙胺(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)一起溶于DMF(3mL)中。将所得混合物在0℃搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。用水稀释所得反应混合物并用EtOAc萃取。用1NHCl水溶液、5% $NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤合并的有机相,并通过Na_2SO_4干燥。真空除去溶剂以提供0.395g(90%产率)无需进一步纯化即可使用的所需产物。LC/MS ESI+573(M+1)。

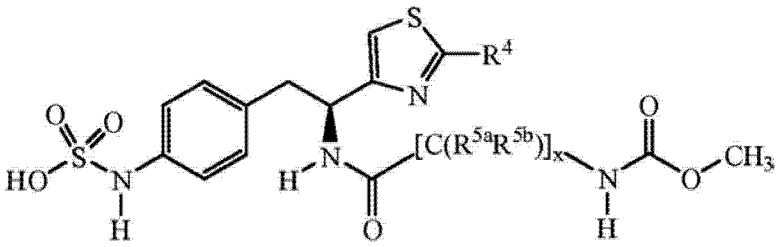
[0488] 4-{(S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基)-3-苯基丙酰氨基-2-(2-苯基噻唑-4-基)}苯基氨基磺酸(9)的制备:将叔丁基(S)-1-(S)-2-(4-硝基苯基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙基氨基-1-氧-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯(8)(0.360g)溶于MeOH(4mL)中。加入催化量的Pd/C(10% w/w),将所得混合物在氢气气氛下搅拌12小时。将所得反应混合物通过CELITE™床过滤,在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶(12mL)并用SO_3-吡啶(0.296g)处理。在室温下将所得反应混合物搅拌5分钟,之后加入7% NH_4OH溶液

(10mL)。然后浓缩所得混合物,通过反相色谱纯化得到的残余物以提供铵盐形式的 0.050g 所需产物。^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4)

[0489] 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,111),3.09-3.26(m,2H),3.34(dd,JH13.2and8.4Hz,1H),2.82(dd,J = 13.2and8.4Hz,1H),1.38(s,9H).

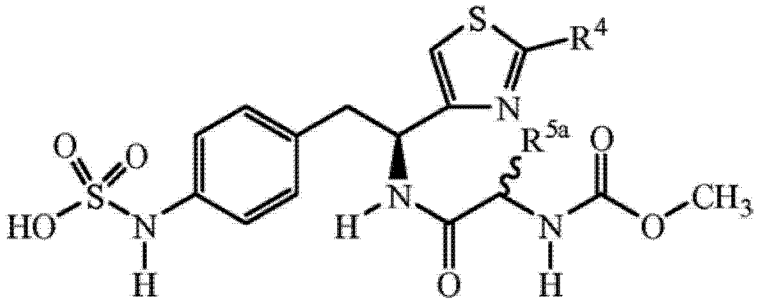
[0490] 本公开内容的 II 类的第一个方面涉及其中 R 是具有下式的取代的或未取代的噻唑 -4- 基单元的化合物 :

[0491]



[0492] 其一个实施方案涉及具有下式的抑制剂 :

[0493]



[0494] 其中 R 单元是噻唑 -4- 基单元,当其被取代时是由 R^4 单元取代。R 和 R^{5a} 单元在表 IV 中进一步描述。

[0495] 表 IV

[0496]

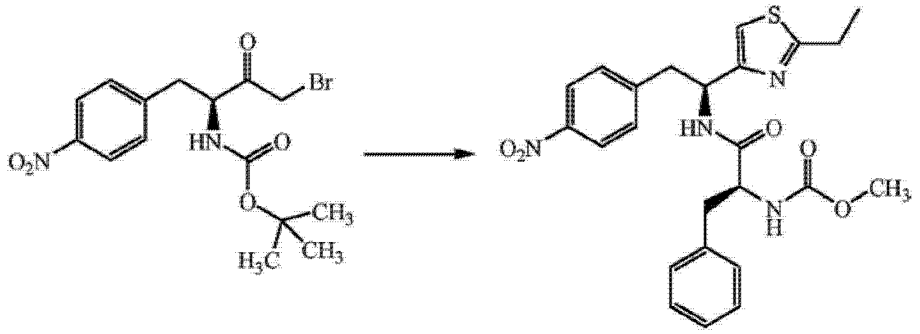
编号	R	R^{5a}
D76	噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D77	2- 甲基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D78	2- 乙基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D79	2- 丙基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D80	2- 异丙基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D81	2- 环丙基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D82	2- 丁基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基

D83	2- 叔丁基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D84	2- 环己基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D85	2-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D86	2-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D87	2(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D88	2- 苯基噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D89	2-(4- 氯苯基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D90	2-(3,4- 二甲基苯基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D91	2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D92	2-(噻吩 -3- 基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D93	2-(3- 氯噻吩 -2- 基)- 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D94	2-(3- 甲基噻吩 -2- 基)- 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D95	2-(2- 甲基噻唑 -4- 基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D96	2-(呋喃 -2- 基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D97	2-(吡嗪 2- 基)- 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D98	2-[(2- 甲基) 吡啶 -5- 基] 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D99	2-(4- 氯苯磺酰基甲基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基
D100	2-(4 叔丁基磺酰基甲基) 噻唑 -4- 基	(S)- 苄基

[0497] 包括在本公开内容的 II 类第二方面中所涵盖的化合物可通过下文路线 III 描述的和实施例 3 描述的方法来制备。

[0498] 路线 III

[0499]

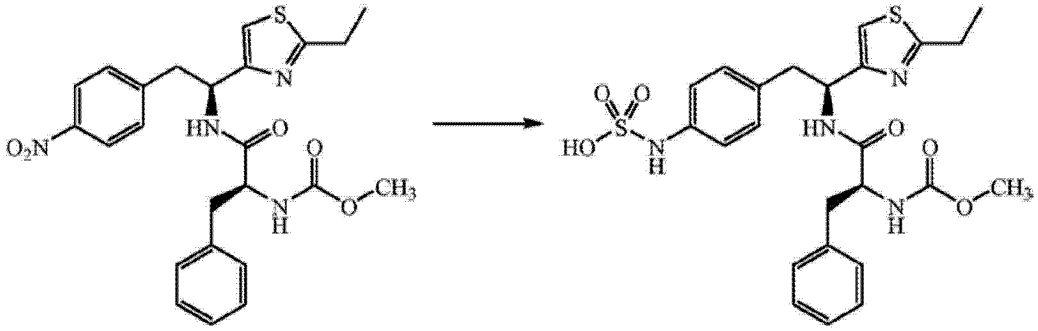


7 12

[0500] 试剂和条件：(a)(i) 丙基硫代酰胺 (propanethioamide)，CH_3CN；回流 2 小时。

[0501] (ii)Boc-Phe，HOBt，DIPEA，DMF；室温 18 小时。

[0502]



12 13

[0503] 试剂和条件：(b)(i)H_2：Pd / C，MeOH；(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH；室温，18

[0504] 小时。

[0505] 实施例 3

[0506] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3- 苯基丙酰氨基]-2-(2- 乙基噻唑 -4-

[0507] 基) 乙基 } 苯基氨基磺酸 (13)

[0508] (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- 基氨基甲酸甲基酯 (12) 的制备：将溶于 CH_3CN(4mL) 的丙基硫代酰胺 (69mg，0.78mmol) 和 (S)- 叔丁基 4- 溴 -1-(4- 硝基苯基)-3- 氧丁 -2- 基氨基甲酸酯 (7)(0.300g，0.77mmol) 的混合物回流 2 小时。将所述反应混合物冷却至室温并加入乙醚以沉淀所述中间产物 2-(硝基苯基)-(S)-1-(4- 乙基噻唑 -2- 基) 乙胺，将所述沉淀物通过过滤分离为氢溴酸盐。将所述氢溴酸盐与二异丙基乙胺 (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) 一起溶于 DMF(8mL) 中。将所得混合物在 0℃搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌过夜。用水稀释所述反应混合物并用 EtOAc 萃取。用 1N 的 HCl 水溶液、5% 的 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤合并的有机相并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以提供 0.300g(81% 产率) 无需进一步纯化即可使用的所需产物。LC / MS ESI+MS483(M+1)。

[0509] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3- 苯基丙酰氨基)-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) 溶于 MeOH(4mL) 中。加入催化量的 Pd / C(10% w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌

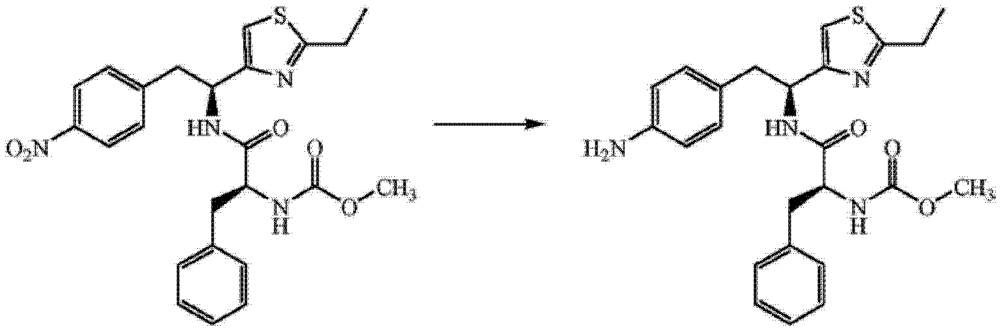
18 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤，在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (12mL) 并用 SO_3- 吡啶 (223mg，1.40mmol) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟，之后加入 7％ NH_4OH 溶液 (12mL)。然后浓缩所得混合物，通过反相色谱纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的 25mg 所需产物。^1H

[0510] NMR(300MHz，MeOH-d_4) δ 7.14-7.24(m,6H)，6.97-7.0(m,4H)，6.62(s，

[0511] 1H)，5.10-5.30(m，1H)，4.36(t，J=7.2Hz，1H)，3.63(s，3H)，3.14(dd，J=13.5and6.3Hz，1H)，2.93-3.07(m,5H)，2.81(dd，J ＝ 13.5and6.3HZ,1H)，1.39(t，J ＝ 7.8Hz，311)。

[0512] 在本公开内容的方法的另一个重复方案中，化合物 13，以及构成本公开内容的其他类似物，可通过采用下文描述的方法而以游离酸的形式被分离。

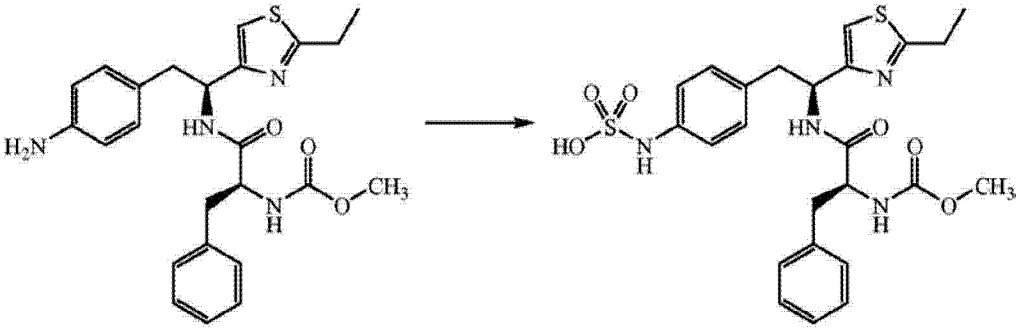
[0513]



12 12a

[0514] 试剂和条件：(a)H_2：Pd / C，MeOH；室温，40 小时。

[0515]



12a 13

[0516] 试剂和条件：(b)SO_3- 吡啶，CH_3CN；加热，45 分钟。

[0517] 实施例 4

[0518] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3- 苯基丙酰氨基)-2-(2- 乙基噻唑 -4- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 [游离酸形式](13)

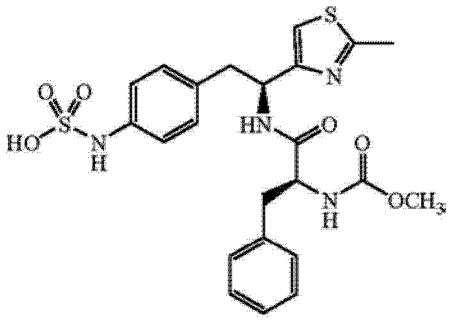
[0519] {1-[2-(S)-(4-(S)- 氨基苯基)-1-(2- 乙基噻唑 -4- 基) 乙基 - 氨基甲酰基]-2- 苯基乙基}- 氨基甲酸甲酯 (12a) 的制备：向帕尔氢化器皿 (Parr hydrogenation vessel) 装入叔丁基 (S)-1-(S)-2-(4- 硝基苯基)-1-(2- 乙基噻唑 -4- 基) 乙基氨基 -1- 氧 -3- 苯基丙 -2- 基氨基甲酸酯 (12)(18.05g，37.4mmol，1.0eq) 和固体 Pd / C(10％ C 上的 Pd，50 ％湿度，Degussa-type E101NE / W，2.68g，15wt ％)。加入 MeOH(270mL，15mL / g) 以提供悬浮液。将所述器皿放在帕尔氢化装置上。对所述器皿用 N_2(3×20psi)

进行充满 / 真空抽真空过程 (fill / vacuum evacuate process) 以使其惰性化，之后用 H_2(3×40psi) 进行相同的过程。对所述器皿充满 H_2 并在 40psi H_2 下震荡大约 40 小时。将所述器皿抽真空并用 N_2(5×20psi) 吹扫所述气氛。过滤等份试样并用 HPLC 分析以确保完全转化。将所述悬浮液通过硅藻土层过滤以除去催化剂，并且通过旋转蒸发浓缩所述均匀黄色滤液，以提供 16.06g(95％产率）褐色固体的所需产物，其无需进一步纯化即可使用。

[0520] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基)-3-苯基丙酰氨基)-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基）苯基氨基磺酸 (13) 的制备：向 100mL RBF 装入按照上文描述的步骤中制备的 {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)(10.36g,22.9mmol,1.0eq)。加入乙腈 (50mL,5mL / g) 并在室温下搅拌所得黄色悬浮液。向另一个 500mL3 颈 RBF 装入 SO_3pyr(5.13g,32.2mmol,1.4eq) 和乙腈 (50mL5mL / g)，将所得白色悬浮液在室温下搅拌。将两个悬浮液温和地加热直到含有 {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颜色变为橘红色（对于该实例一般是约 44℃）。将此含有底物的溶液一次性地倒入 35℃的 SO_3•pyr 的搅拌悬浮液中。将所得不透明混合物 (39℃) 强烈搅拌，同时使其缓慢冷却至室温。搅拌 45 分钟之后，通过 HPLC 来确定所述反应是否完成。向所述橘色悬浮液加入 H_2O(200mL,20mL / g)，以提供 pH 为约 2.4 的橘黄色均匀溶液。在 12 分钟内缓慢加入浓 H_3PO_4 以将所述 pH 降至约 1.4。在此调节 pH 的过程中，形成了灰白色的沉淀，将所述溶液在室温下搅拌 1 小时。将所得悬浮液过滤，用滤出液冲洗所得滤饼。将所述滤饼在过滤器上空气干燥过夜以提供 10.89g(89％产率）的褐色固体状所需产物。

[0521] 以下是本公开内容的 II 类第二反面的其他非限制性实例。

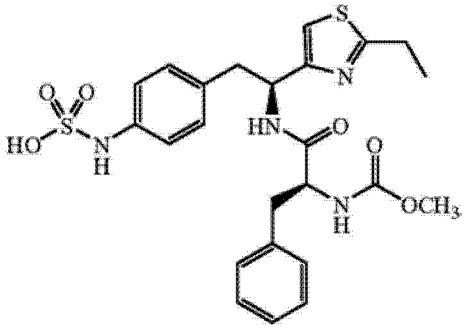
[0522]



[0523] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]-2-(2-甲基噻唑-4-基）乙基}苯基氨基磺酸：

[0524] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) 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=13.5and8.1Hz,1H),2.75(s,3H).

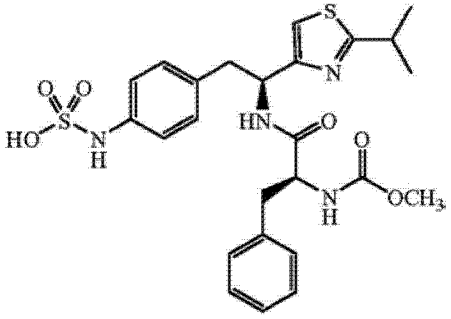
[0525]



[0526] 4-{(S)-2-(2-乙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0527] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) 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).

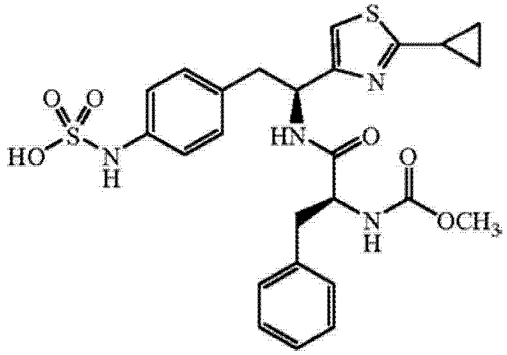
[0528]



[0529] 4-{(S)-2-(2-异丙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0530] ^{1}H NMR(CD_3OD) 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, A ofABX, J=3.614.5Hz),2.99(1H, B ofABX, J=7.2,13.8Hz),2.85-2.78(m,1H),1.41(d,6H, J=6.9Hz).

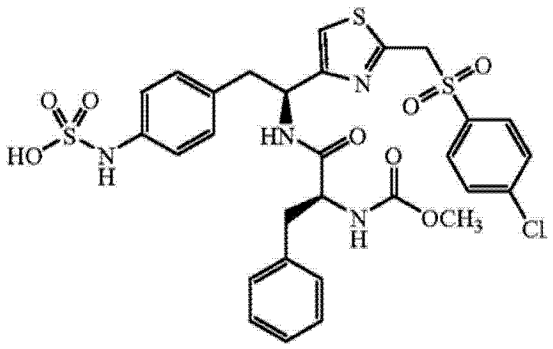
[0531]



[0532] 4-{(S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0533] ^{1}HNMR(([D_3OD)：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=74Hz),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).

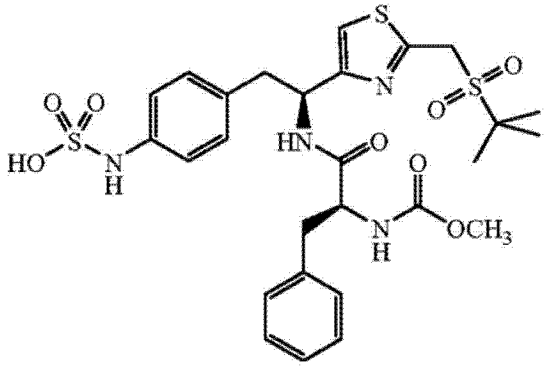
[0534]



[0535] 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-苯基丙酰氨基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0536] ^{1}1NMR(CD_3OD)：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(111,2H),4.55(t,1H,J=7.3Hz),3.84(s,3 H),3.20-2.96(m,4 H).

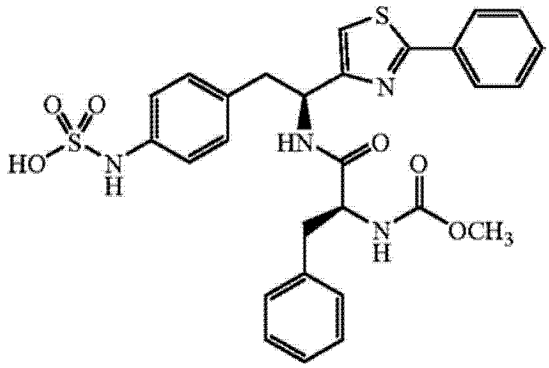
[0537]



[0538] 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-苯基丙酰氨基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0539] ^{1}HNMR(CD_3OD)：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).

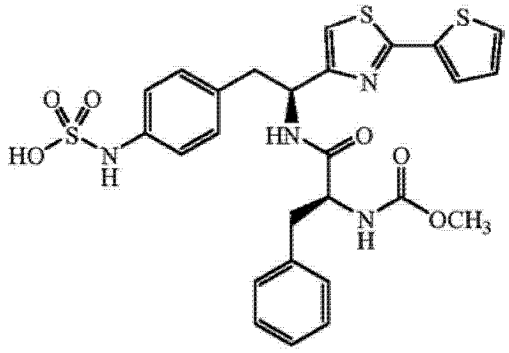
[0540]



[0541] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸：

[0542] ^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6) 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 and9.9Hz,1H).

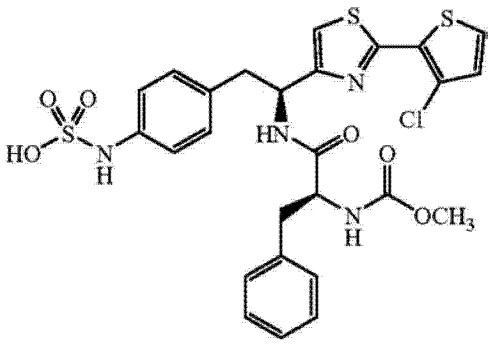
[0543]



[0544] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0545] ^{1}H NMR(CD_8OD)：δ 7.61-7.56(m,2H),7.25-7.01(m,10H),6.75(s,1H),5.24-5.21(q,1H, J=7.2Hz),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).

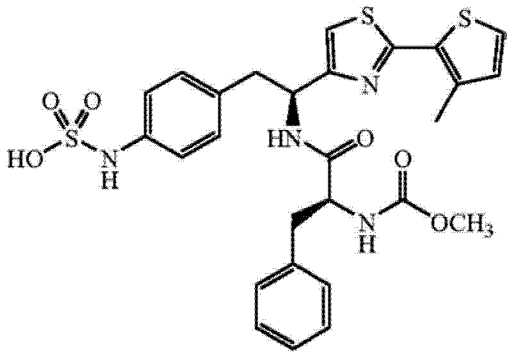
[0546]



[0547] 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-苯基丙酰氨基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0548] ^{1}H NMR(CD_3OD)：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,3 H),3.39-2.98(m,4 H).

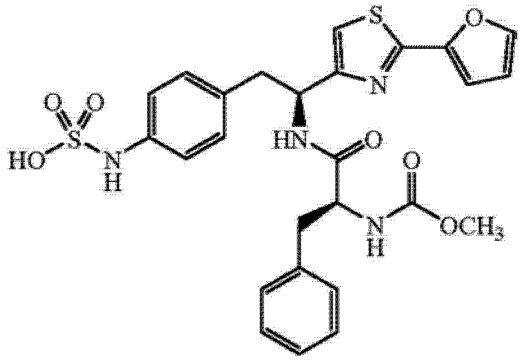
[0549]



[0550] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]-2-[2-(3-甲基噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0551] ^{1}HNMR(CD_3OD)：δ 7.38(d,1H,J = 5.1 H z),7.15-6.93(m,10H),6.73(s,1H),5.17(t,1H,J = 6.9Hz),4.31(t,1H,J = 7. 3 Hz),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).

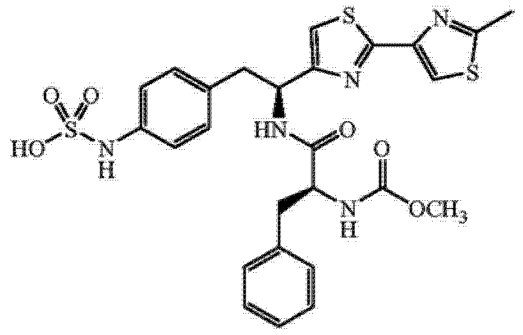
[0552]



[0553] 4-{[(S)-2-(2-(呋喃-2-基)噻唑-4-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0554] ^{1}H NMR(CD_8OD)：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).

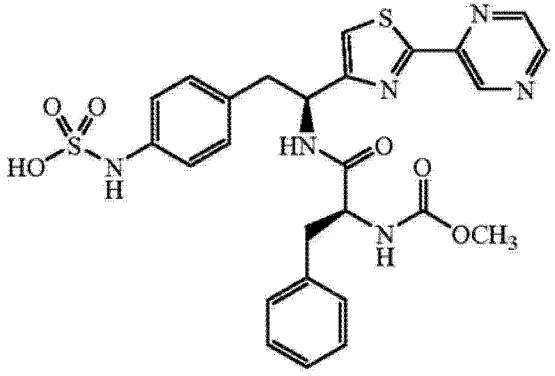
[0555]



[0556] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]-2-[2-(2-甲基噻唑-4-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0557] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4) 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 = 14.1and6.6Hz,1H),2.98-3.08(m,2 H),2.84(dd,J = 14.1and6.6Hz,111),2.78(s,3H).

[0558]

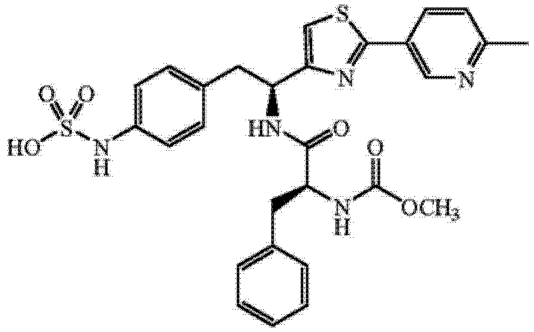


[0559] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰氨基]-2-[(2-吡

嗪 -2- 基) 噻唑 -4- 基] 乙基 } 苯基氨基磺酸 :

[0560] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 9.34(s,1H),8.65(s,2H),8.34(dJ = 8.1Hz, 1H),7.00-5.16(m.9H),5.30(q,J = 7.2Hz,1H),4.41(t,J = 7.2Hz,1H),3.65(s,3H), 3.23(dd,.J=13.8and6.9Hz,1H),2.98-3.13(m,2H),2.85(dd,J=13.8and6.9Hz,1H).

[0561]

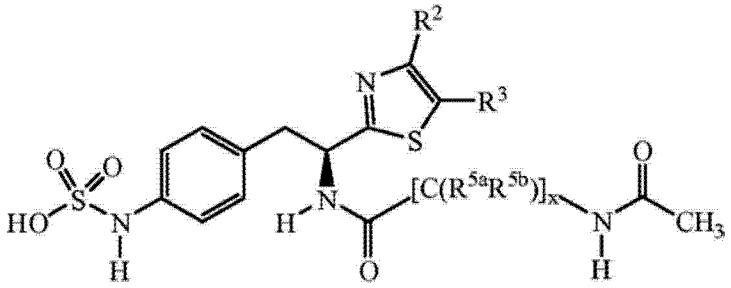


[0562] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3- 苯基丙酰氨基]-2-[2-(6- 甲基吡啶 -3- 基) 噻唑 -4- 基] 乙基 } 苯基氨基磺酸 :

[0563] ^{1}H NMR(CD_3OD) : δ 8.90(s,111),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,3 H).

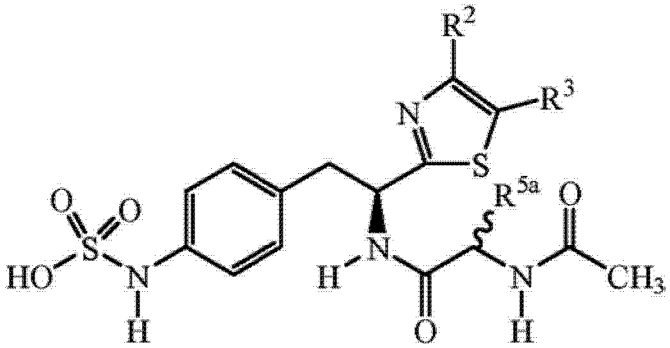
[0564] 本公开内容的 III 类涉及其中 R 是具有下式的取代的或未取代的噻唑 -2- 基单元的化合物 :

[0565]



[0566] 其一个实施方案涉及具有下式的抑制剂 :

[0567]



[0568] 其中 R 单元是噻唑 -2- 基单元,当其被取代时是由 R^2 和 R^3 单元取代。R 和 R^{5a} 单元在表 V 中进一步描述。

[0569] 表 v

[0570]

编号	R	R^{5a}
E101	噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E102	4- 甲基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E103	4- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E104	4- 丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E105	4- 异丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E106	4- 环丙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E107	4- 丁基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E108	4- 叔丁基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E109	4- 环己基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E110	4-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E111	4-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E112	4-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E113	4-(甲氧基甲基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E114	4-(羧酸乙酯) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E115	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E116	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E117	4- 苯基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E118	4-(4- 氯苯基)- 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E119	4-(3,4- 二甲基苯基)- 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E120	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -2- 基	(S)- 苄基
E121	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	(S)- 苄基

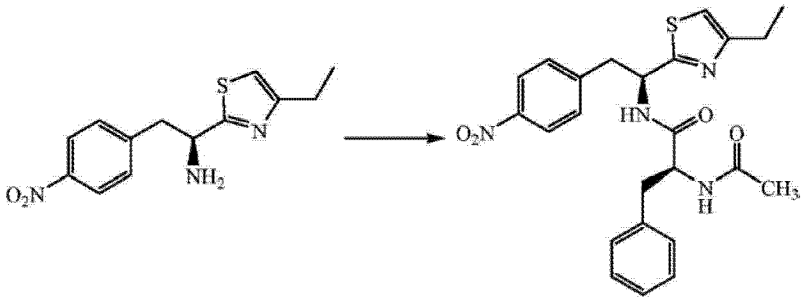
[0571]

编号	R	$R^{酚}$
E122	4-(噻吩-3-基)-噻唑-2-基	(S)-苄基
E123	4-(5-氯噻吩-2-基)-噻唑-2-基	(S)-苄基
E124	5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑-2-基	(S)-苄基
E125	4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基	(S)-苄基

[0572] 包括在本公开内容的III类中的化合物可通过下文中路线IV所显示和实施例5所描述的方法来制备。

[0573] 路线IV

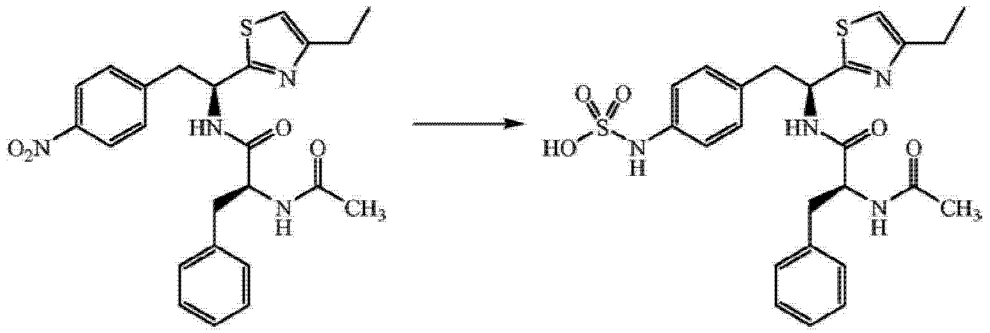
[0574]



3 14

[0575] 试剂和条件：(a)Ac-Phe，EDCI，HOBt，DIPEA，DMF；室温，18小时。

[0576]



14 15

[0577] 试剂和条件：(b)(i)H_2：Pd / C，MeOH；(ii)SO_3-吡啶，NH_4OH。

[0578] 实施例5

[0579] 4-[(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基丙酰氨基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸(15)

[0580] (S)-2-乙酰氨基-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℃的溶于DMF(10mL)的1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺氢溴化物(3)(0.343g，0.957mmol)、N-乙酰基-L-苯基丙氨酸(0.218g)、1-羟基苯并三唑(HOBt)(0.161g)和二异丙基-乙胺(0.26g)的溶液中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)(0.201g)。将所得混合物在0℃搅拌下30分钟然后在室温下搅拌过夜。用水稀释所述反应混合物并用EtOAc萃取。用1N

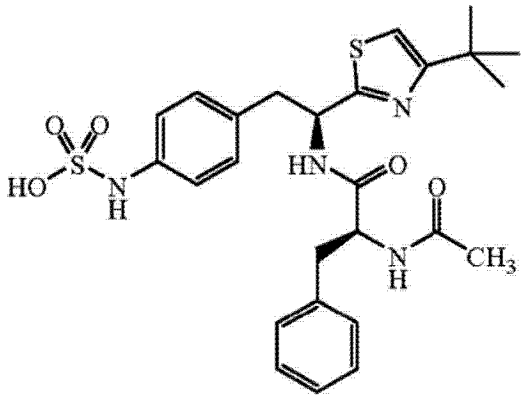
的 HCl 水溶液、5％的 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤合并的有机相并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以提供 0.313g(70％产率）无需进一步纯化即可使用的所需产物。LC / MS ESI+467(M+1)。

[0581] 4-((S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基丙酰氨基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸(15)的制备：将(S)-2-乙酰氨基-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)溶于 MeOH(4mL)。加入催化量的 Pd / C(10％w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌 2 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤，并且在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶(12mL)并用 SO_3-吡啶(0.320g)处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟，之后加入 7％ NH_4OH 溶液(30mL)。然后浓缩所得混合物，通过反相色谱纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的 0.215g 所需产物。

[0582] ^{1}HNMR(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).

[0583] 以下是包括在本公开内容的 III 类中的化合物的非限制性实例。

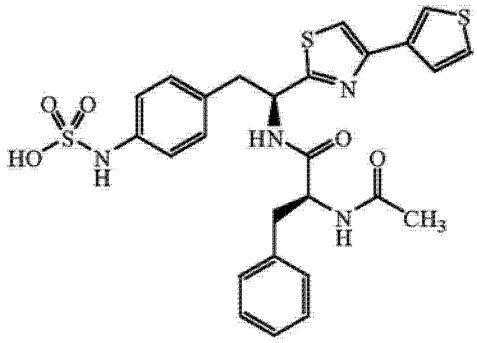
[0584]



[0585] 4-[(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基丙酰氨基)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸：

[0586] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)：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).

[0587]

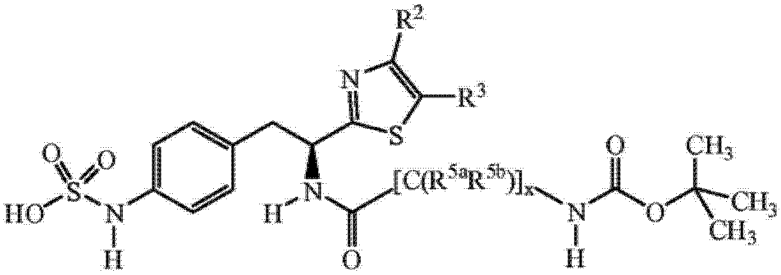


[0588] 4-{(S)-2-((S)-2-乙酰氨基-3-苯基丙酰氨基)-2-[4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基]乙基)苯基氨基磺酸：

[0589] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)：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).

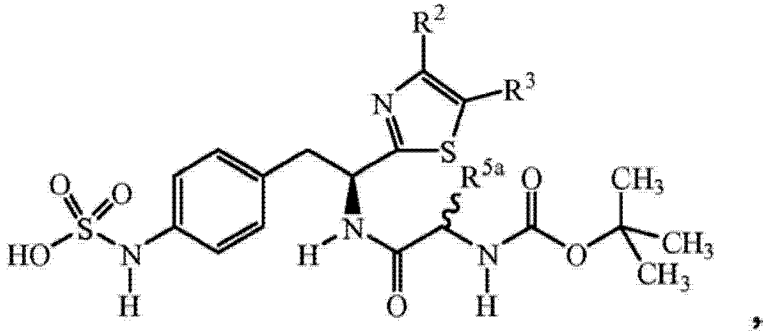
[0590] 本公开内容的 IV 类第一方面涉及其中 R 是具有下式的取代的或未取代的噻唑 -2- 基单元的化合物：

[0591]



[0592] 其一个实施方案涉及具有下式的抑制剂：

[0593]



[0594] 其中 R 单元和 R^{5a} 单元在表 VI 中进一步描述。

[0595] 表 VI

[0596]

[0597]

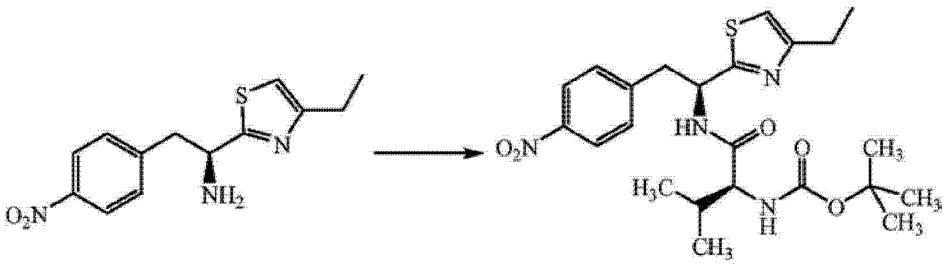
编号	R	R^{5a}
F126	噻唑 -2- 基	氢
F127	4- 甲基噻唑 -2- 基	氢
F128	4- 乙基噻唑 -2- 基	氢
F129	4- 丙基噻唑 -2- 基	氢
F130	4- 异丙基噻唑 -2- 基	氢
F131	4- 环丙基噻唑 -2- 基	氢
F132	4- 丁基噻唑 -2- 基	氢

F133	4- 叔丁基噻唑 -2- 基	氢
F134	4- 环己基噻唑 -2- 基	氢
F135	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基	氢
F136	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基	氢
F137	4- 苯基噻唑 -2- 基	氢
F138	噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F139	4- 甲基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F140	4- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F141	4- 丙基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F142	4- 异丙基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F143	4- 环丙基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F144	4- 丁基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F145	4- 叔丁基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F146	4- 环己基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F147	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F148	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F149	4- 苯基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
F150	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基

[0598] 包括在本公开内容的 IV 类中的化合物可通过下文中路线 V 所显示和实施例 6 所描述的方法来制备。

[0599] 路线 V

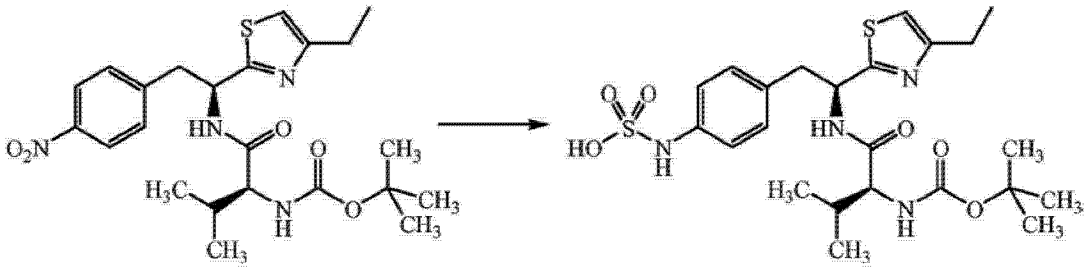
[0600]



3 16

[0601] 试剂和条件：(a)Boc-Val；EDCI，HOBt，DIPEA，DMF；室温，18 小时。

[0602]



16 17

[0603] 试剂和条件：(b)(i)H_2；Pd / C，MeOH；(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH，室温，2 小时。

[0604] 实施例 6

[0605] 4-{(S3-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3- 甲基丁酰氨基]-2-(4- 乙基噻唑

[0606] -2- 基)乙基}苯基氨基磺酸 (17)

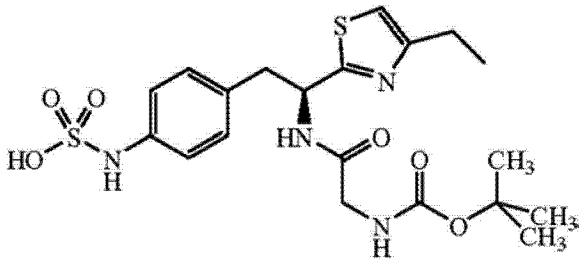
[0607] 叔丁基 (S3-1-[(S)-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基)乙基氨基]-3- 甲基 -1- 氧丁 -2- 基氨基甲酸酯 (16) 的制备：向 0℃的溶于 DMF(5mL) 的 1-(S)-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基)乙基胺氢溴化物 (3)(0.200g,0.558mmol)、(S)-(2- 叔丁氧基羰基氨基)-3- 甲基丁酸 (0.133g) 和 1- 羟基苯并三唑 (HOBt)(0.094g) 中加入 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺 (EDCI)(0.118g)，之后加入二异丙基胺 (0.151g)。在 0℃下将所得混合物搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌过夜。用水稀释所述反应混合物并用 EtOAc 萃取。用 1N 的 HCl 水溶液、5％的 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤合并的有机相并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以提供 0.219g(82％产率)无需进一步纯化即可使用的所需产物。LC / MS ESI+477(M+1)。

[0608] 4-{(S)3-2-[(S)3-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3- 甲基丁酰氨基]-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)乙基}苯基氨基磺酸 (17) 的制备：将叔丁基 (S)3-1-[(S)3-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基)乙基氨基]-3- 甲基 -1- 氧丁 -2- 基氨基甲酸酯 (16)(0.219g) 溶于 MeOH(4mL) 中。加入催化量的 Pd / C(10％ w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌 2 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤，在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (5mL) 并用 SO_3- 吡啶 (0.146g) 处理。在室温下将所得反应混合物搅拌 5 分钟，之后加入 7％ NH_4OH 溶液 (30mL)。然后浓缩所得混合物，通过反相色谱纯化得到的残余物以提供 0.148g 作为铵盐形式的所需产物。

[0609] ^1H NMR(CD_3OD)：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 = 7.3 Hz)，0.83(s,6H).

[0610] 以下是本公开内容的 IV 类第二方面的其他非限制性实例。

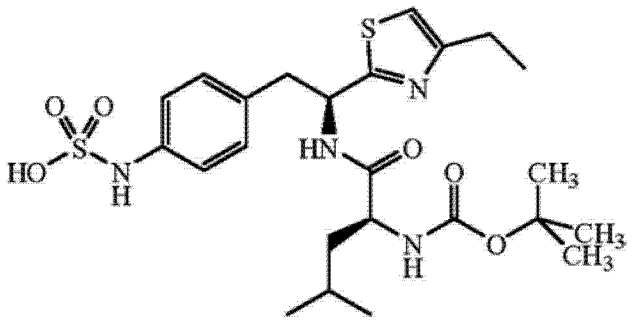
[0611]



[0612] (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：

[0613] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.09-6.91(m,5H),5.30(t,1H, J = 84Hz),3.60-2.64(m,6H),1.34(s,9H),1.16(t,3H, J = 7.5Hz).

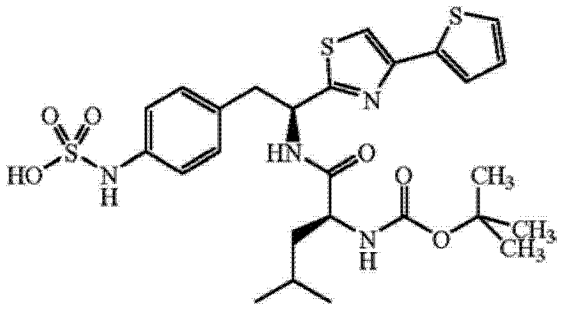
[0614]



[0615] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰氨基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸·

[0616] ^{1}H NMR(CD3OD) δ 7.19-7.00(m,4H),5.50-5.40(m,1H),4.13-4.06(m,1H),3.32(1H, A ofABX,J=7.5,18Hz),3.12(1H, B ofABX, 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).

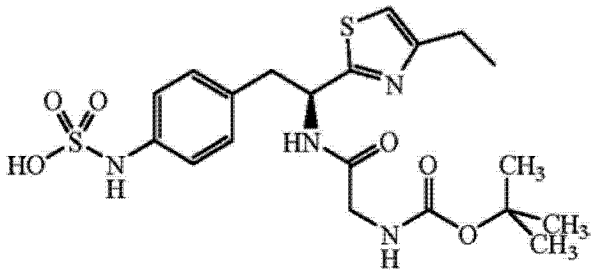
[0617]



[0618] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰氨基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-1基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0619] ^{1}H 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).

[0620]

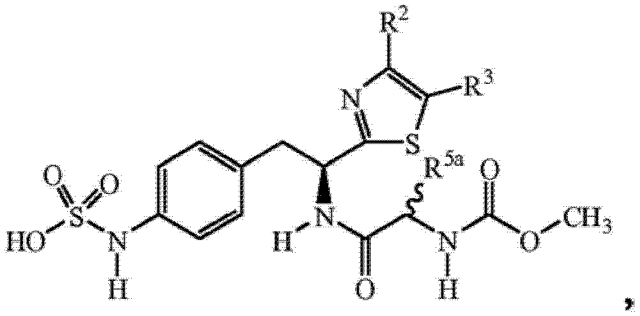


[0621] (S)-4-{2-[2-(叔丁氧基羰基)乙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}-苯基氨基磺酸：

[0622] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.09-6.91(m,5H),5.30(t,1H,J = 88.4Hz),3.60-2.64(m,6H),1.34(s,9H),1.16(t,3H,J=7.5Hz).

[0623] IV类的另一个实施方案涉及具有下式的抑制剂：

[0624]



[0625] 其中R单元和R^{5a}单元在表VII中进一步描述。

[0626] 表VII

[0627]

编号	R	$R^{酯}$
G151	噻唑-2-基	氢

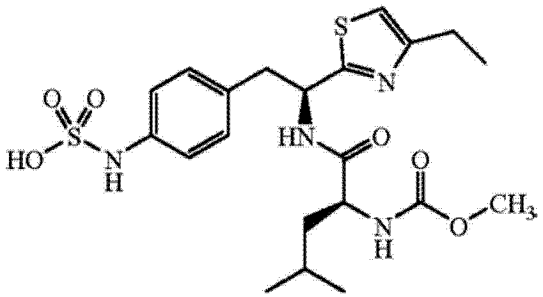
[0628]

编号	R	R^{5a}
G152	4-甲基噻唑-2-基	氢
G153	4-乙基噻唑-2-基	氢
G154	4-丙基噻唑-2-基	氢
G155	4-异丙基噻唑-2-基	氢
G156	4-环丙基噻唑-2-基	氢
G157	4-丁基噻唑-2-基	氢
G158	4-叔丁基噻唑-2-基	氢

G159	4- 环己基噻唑 -2- 基	氢
G160	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基	氢
G161	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基	氢
G162	4- 苯基噻唑 -2- 基	氢
G163	噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G164	4- 甲基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G165	4- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G166	4- 丙基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G167	4- 异丙基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G168	4- 环丙基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G169	4- 丁基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G170	4- 叔丁基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G171	4- 环己基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G172	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G173	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G174	4- 苯基噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基
G175	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	(S)- 异丙基

[0629] 可按照路线 V 中显示的和实施例 6 描述的方法，通过用相应的甲基氨基甲酸酯替换 Boc- 保护试剂来制备包括在 IV 类的该实施方案中的化合物。以下是该实施方案的非限制性实例。

[0630]

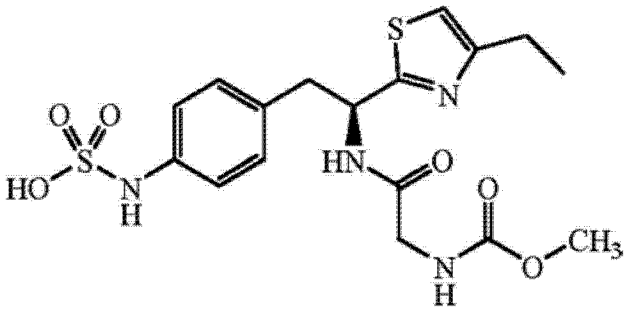


[0631] 4-{(S)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基)-4- 甲基戊酰氨基] 乙

基｝苯基氨基磺酸：

[0632] ^{1}H NMR(CD3OD) δ 7.12-7.03(m,5H),6.84(d,1H, J=8.4Hz),5.40(t,1H, J=5.7Hz),4.16(t,1H, J=6.3Hz),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=3.9,11.2Hz),1.66-1.59(m,1H),1.48-143(m,2H),1.31(t,3H, J=4.5Hz),0.96-0.90(m,6H).

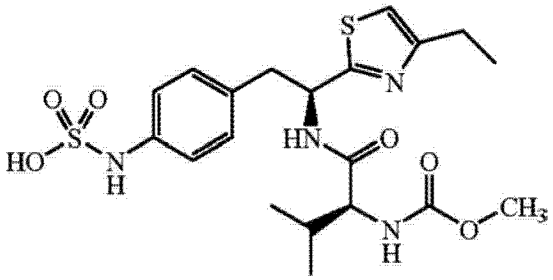
[0633]



[0634] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(甲氧基羰基)乙酰氨基]乙基}苯基-氨基磺酸：

[0635] ^{1}H NMR(CD_3OD)：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).

[0636]

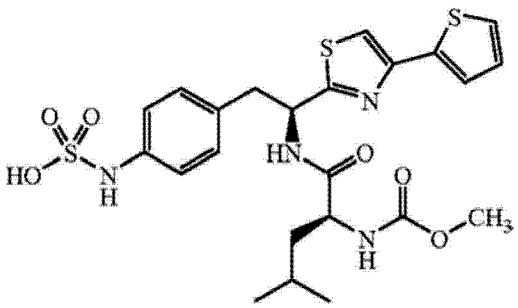


[0637] 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基丁酰氨基]-乙基}苯基氨基磺酸：

[0638] ^{1}H NMR(CD_3OD) 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, A ofABX, obscured by solvent),3.08(1H,B ofABX, 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).

[0639] (obscured by solvent:溶剂致浊（下同））

[0640]

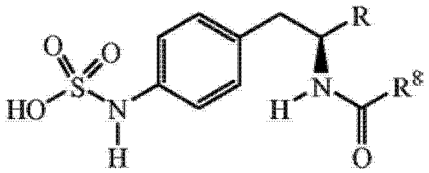


[0641] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基)-4-甲基戊酰胺]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0642] ^{1}H NMR(CD3OD) δ 8.22(d,1H, J=9Hz),7.62-7.57(m, H),7.15(t,1H, J=0.6Hz).7.10-6.97(m,4H),5.30-5.20(m,1H),4.16-4.11(m,1H),3.67(s,2H),3.22(1H, A ofABX, J=6.9,13.5Hz),3.11(1H, B ofABX, J=7.8,13.6Hz),1.65-1.58(m,1H), 1.50-1.45(m,2H),0.95-0.88(m,6H).

[0643] 本公开内容的IV类涉及具有下式的化合物：

[0644]



[0645] 其中R是取代的或未取代的噻吩-2-基或噻吩-4-基单元，R^2的非限制性实例在表VIII中进一步描述。

[0646] 表VIII

[0647]

编号	R	R^{5a}
H176	噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$
H177	4-甲基噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$
H178	4-乙基噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$
H179	4-环丙基噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$
H180	4-叔丁基噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$
H181	4-环己基噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$
H182	4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$

[0648]

编号	R	R^{5a}
H183	4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$
H184	4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$
H185	4,5-二甲基噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$
H186	4-甲基-5-乙基噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$
H187	4-苯基噻唑-2-基	$-OC(CH_3)_3$

H188	4-(4- 氯苯基)- 噻唑 -2- 基	$-OC(CH_3)_3$
H189	4-(3,4- 二甲基苯基)- 噻唑 -2- 基	$-OC(CH_3)_3$
H190	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -2- 基	$-OC(CH_3)_3$
H191	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	$-OC(CH_3)_3$
H192	噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H193	4- 甲基噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H194	4- 乙基噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H195	4- 环丙基噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H196	4- 叔丁基噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H197	4- 环己基噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H198	4-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H199	4-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H200	4-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H201	4,5- 二甲基噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H202	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H203	4- 苯基噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H204	4-(4- 氯苯基)- 噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H205	4-(3,4- 二甲基苯基) 噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H206	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H207	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基	$-OC(CH_3)_3$
H208	噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H209	4- 甲基噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H210	4- 乙基噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H211	4- 环丙基噻唑 -2- 基	$-OCH_3$

[0649]

编号	R	R^{5a}
H212	4- 叔丁基噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H213	4- 环己基噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H214	4-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H215	4-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H216	4-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H217	4,5- 二甲基噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H218	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H219	4- 苯基噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H220	4-(4- 氯苯基)- 噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H221	4-(3,4- 二甲基苯基)- 噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H222	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H223	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基	$-OCH_3$
H224	噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H225	4- 甲基噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H226	4- 乙基噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H227	4- 环丙基噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H228	4- 叔丁基噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H229	4- 环己基噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H230	4-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H231	4-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H232	4-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H233	4,5- 二甲基噻唑 -4- 基	$-OCH_3$

H234	4- 甲基 -5- 乙基噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H235	4- 苯基噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H236	4-(4- 氯苯基) 噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H237	4-(3,4- 二甲基苯基) 噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H238	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H239	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基	$-OCH_3$
H240	噻唑 -2- 基	$-CH_3$

[0650] 编号 RR^{5a}H2414- 甲基噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2424- 乙基噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2434- 环丙基噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2444- 叔丁基噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2454- 环已基噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2464-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2474-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2484-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2494,5- 二甲基噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2504- 甲基 -5- 乙基噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2514- 苯基噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2524-(4- 氯苯基)- 噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2534-(3,4- 二甲基苯基)- 噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2544- 甲基 -5- 苯基噻唑 -2- 基 $-CH_3$H2554-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -2- 基 $-CH_3$H256 噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2574- 甲基噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2584- 乙基噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2594- 环丙基噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2604- 叔丁基噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2614- 环已基噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2624-(2,2,2- 三氟乙基) 噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2634-(3,3,3- 三氟丙基) 噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2644-(2,2- 二氟环丙基) 噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2654,5- 二甲基噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2664- 甲基 -5- 乙基噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2674- 笨基噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2684-(4- 氯苯基) 噻唑 -4- 基 $-CH_3$H2694-(3,4- 二甲基苯基) 噻唑 -4- 基 $-CH_3$

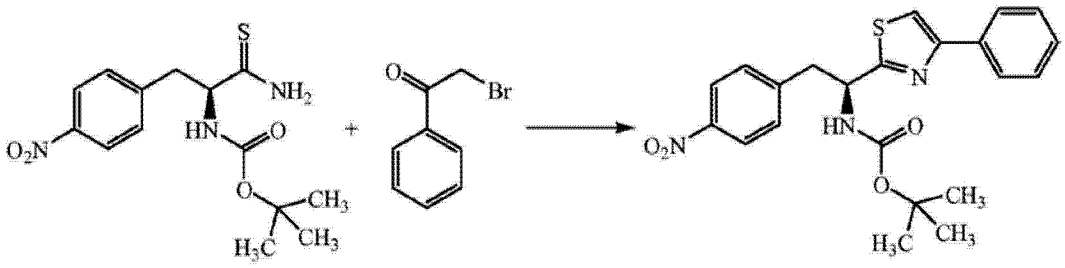
[0651]

编号	R	R^{5a}
H270	4- 甲基 -5- 苯基噻唑 -4- 基	$-CH_3$
H271	4-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基	$-CH_3$

[0652] 包括在本公开内容的 IV 中类的化合物可通过下文中路线 VI 显示的和实施例 7 描述的方法来制备。

[0653] 路线 VI

[0654]

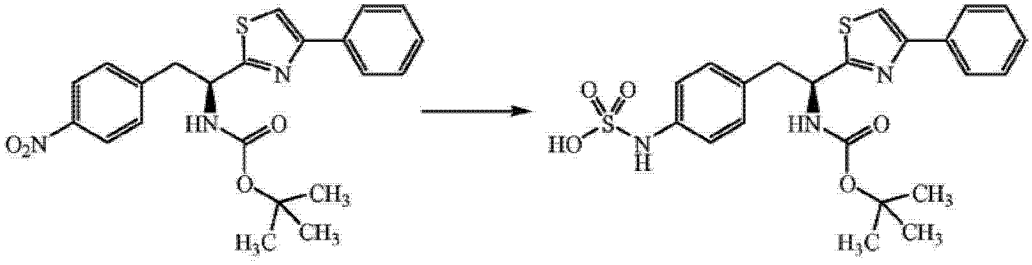


2 18

[0655] 试剂和条件：(a)(i)CH_3CN；回流，1.5 小时。(ii)BoC_2O，吡啶，CH_2Cl_2；

[0656] 室温，2 小时。

[0657]



18 19

[0658] 试剂和条件：(b)(i)H_2：Pd / C，MeOH；回流 (ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH；室

[0659] 温，12 小时。

[0660] 实施例 7

[0661] [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)

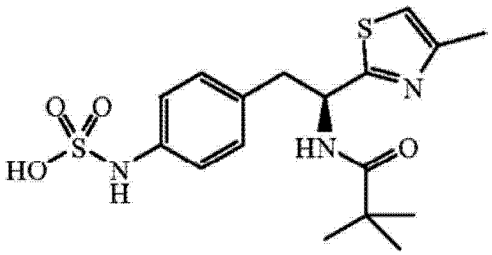
[0662] [2-(4- 硝基苯基)-1-(S)-(4- 苯基噻唑 -2- 基) 乙基]- 氨基甲酸叔丁酯 (18) 的制备：将溶于 CH_3CN(5mL) 的 [2-(4- 硝基苯基)-1-(S)- 硫氨基甲酰基乙基]- 氨基甲酸叔丁酯 (2)(0.343g，1.05mmol)、2- 溴苯乙酮 (0.231g，1.15mmol) 的混合物回流 1.5 小时。在减压下除去溶剂，将所得残余物重溶解在 CH_2Cl_2 中，然后加入吡啶 (0.24mL，3.0mmol) 和 Boc_2O(0.24mL，1.1mmol)。将反应物搅拌 2 小时，向所述溶液加入二乙醚，并通过过滤除去形成的沉淀。干燥 (Na_2SO_4)、过滤并浓缩所得有机层得到残余物，将其通过二氧化硅纯化以提供 0.176g(39％) 所需要的产物 ESI+MS426(M+1)。

[0663] [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) 溶于 MeOH(4mL) 中。加入催化量的 Pd / C(10％ w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌 12 小时。将所得反应混合物通过 CELITETM 床过滤，在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (12mL) 中并用 SO_3- 吡啶 (0.195g，1.23mmol) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟，之后加入 7％ NH_4OH 溶液 (10mL)。然后浓缩所得混合物，通过反相色谱纯化得到的残余物以提供 0.080g 作为铵盐形式的所需产物。

[0664] ^1H NMR(300MHz，MeOH-d_4) 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=4.5and15.0Hz，1H)，3.04(dd，J=9.6and14.1Hz，1H)，1.43(s，9H).

[0665] 以下是本公开内容的 IV 类的其他非限制性实例。

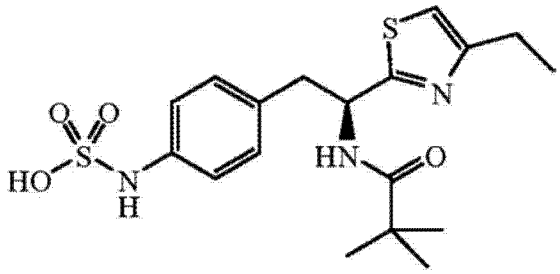
[0666]



[0667] (S)-4-(2-(4-甲基噻唑-2-基)-2-新戊酰氨基乙基)苯基氨基磺酸：

[0668] ^{1}H NMR(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).

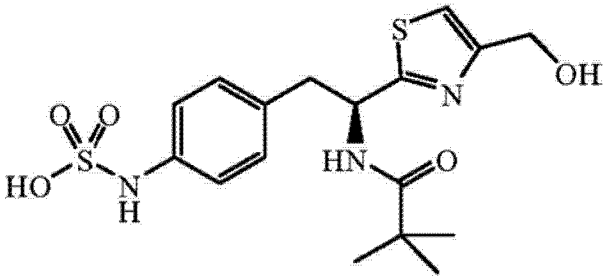
[0669]



[0670] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2新戊酰氨基乙基)苯基氨基磺酸：

[0671] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4) δ 7.92(d,J=8.1Hz,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=10.2and13.8Hz,1H),2.79(q,J=7.2Hz,2H),1.30(t,J=7.2Hz,3H),1.13(s,9H).

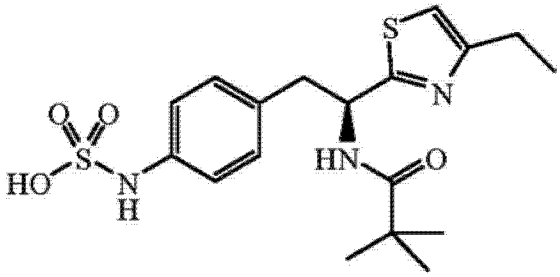
[0672]



[0673] (S)-4-(2-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-2-新戊酰氨基乙基)苯基氨基磺酸：

[0674] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4) δ 7.92(d,J=8.1Hz,1H),7.24(s,1H),7.08(d,J=8.7Hz,2H),7.00(d,J=8.7Hz,2H),5.29-5.37(m,1H),4.55(s,2H),3.30(dd,J=4.8and13.5Hz,1H),2.99(dd,J=10.5and13.5Hz,1H),0.93(s,9H).

[0675]

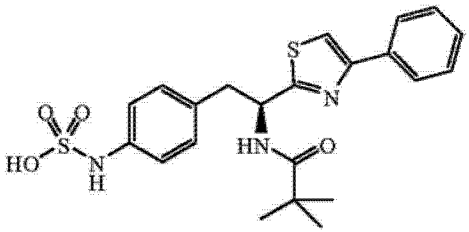


[0676] (S)-4-(2-(4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基)-2-新戊酰氨基乙基)苯基氨基磺酸：

^{1}H

[0677] NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 8.30(s,1H),8.04(d, J=8.1Hz,1H),7.13(s,4H),5.41-5.49(m,1H),4.41(q, J=7.2Hz,2H),3.43(dd, J=5.1and13.8Hz,1H),3.14(dd, J=5.7and9.9Hz,1H),142(t, J=7.2Hz,3H),1.14(s,9H).

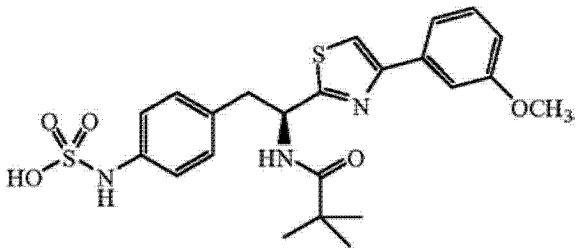
[0678]



[0679] ((S)-4-(2-(4-苯基噻唑-2-基)-2-新成酰氮基乙基)苯基氮基磺酸·

[0680] ^{1}H NMR(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=5.1and14.1Hz,1H),3.18(dd, J=10.2and14.1Hz,1H),1.17(s,9H).

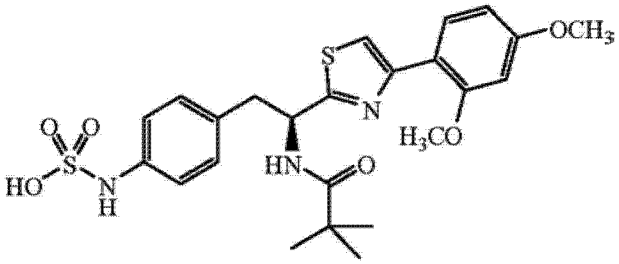
[0681]



[0682] 4-((S)-2-(4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-新戊酰氨基乙基)苯基氨基磺酸:^{1}H

[0683] NMR(CD_3OD):δ 7.96-7.93(d,1H, J = 8.1Hz),7.69(s,1H),7.51-7.49(d,2H, J = 7.9Hz),7. 3 3(t,1H, J = 8.0Hz),7.14(s,4H),6.92-6.90(d,1H, J = 7.8Hz),5.50(t,1H, J=5.1Hz),3.87(s,3H),3.50-3.13(m,2H),1.15(s,9H).

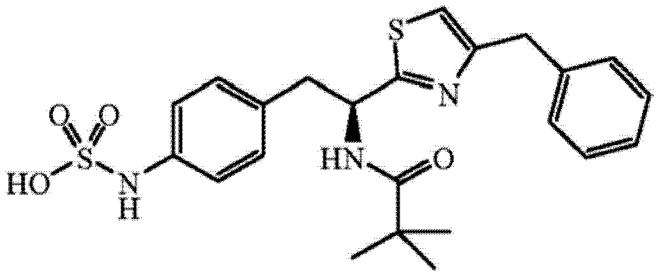
[0684]



[0685] 4-((S)-2-(4-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-新戊酰氨基乙基)苯基氨基磺酸:

[0686] ^{1}H NMR(CD_3OD):δ 8.11-8.09(d,1H, J=7.8Hz),7.96-7.93(d,1H, J=8.4Hz),7.74(s,1H),7.18-7.16(m,4H),6.67-6.64(d,2H, J=9.0Hz),5.55-5.47(m,1H),3.95(s,3H),3.87(s,3H),3.52-3.13(m,2H),1.17(s,9H).

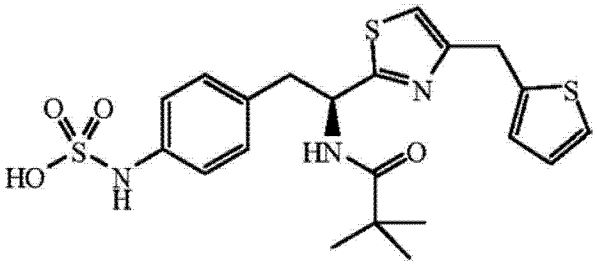
[0687]



[0688] ((S)-4-(2-(4-苄基噻唑-2-基)-2-新戊酰氨基乙基)苯基氨基磺酸·

[0689] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.85(d,1H, J=8.4Hz),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).

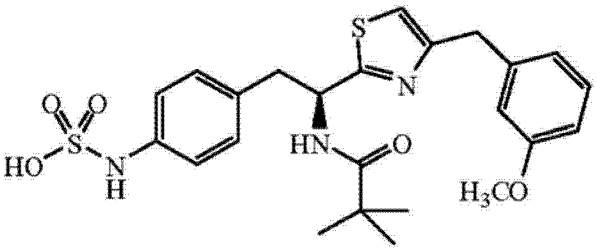
[0690]



[0691] (S)-4-(2-新戊酰氨基-2-(4-(噻吩-2-基甲基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸:

[0692] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.88-7.885(d,1H),7.38-7.35(m,1H),7.10-7.01(m,4H),7.02(s,1H),545-5.38(m,1H),4.13(s,2H),3.13-3.05(m,2H),1.13(2,9H).

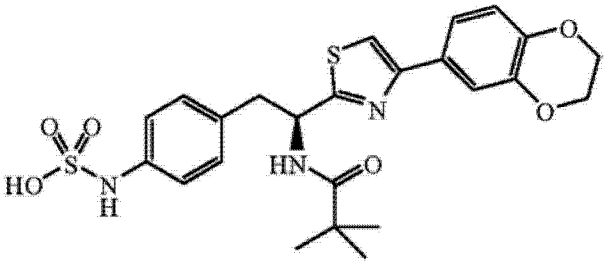
[0693]



[0694] (S)-4-(2-(4-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基)-2-新戊酰氨基乙基)苯基氨基磺酸:^{1}H

[0695] NMR(CD_3OD) δ 7.85(d,1H, J=8.4Hz),7.25-7.20(m,1H),7.11-7.02(m,4H),7.01(s,1H),6.90-6.79(m,2H),545-5.40(m,1H),4.09(s,2H),3.79(s,3H),3.12-3.08(m,2H),1.10(s,9H).

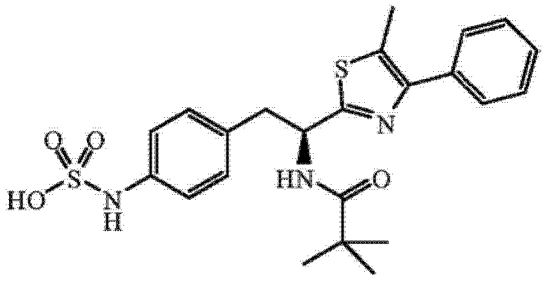
[0696]



[0697] 4-((S)-2-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧芑-6-基)噻唑-2-基)-2-新戊酰氨基乙基)-苯基氨基磺酸:

[0698] $^1H(CD_3OD)$ ：δ 7.53(s,1H),7.45(s,1H),742-740(d,1H, J = 84Hz),7.19-7.15(m,4H),6.91-6.88(d,2H, J = 8.4Hz),5.51-5.46(m,1H),4.30(s,4H),3.51-3.12(m,2H),1.16(s,9H).

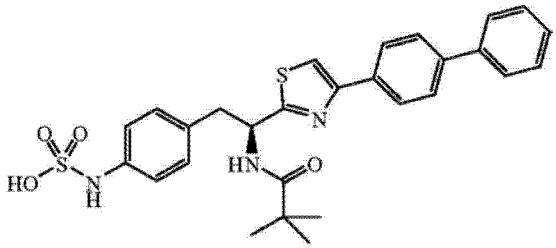
[0699]



[0700] (S)-4-(2-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)-2-新戊酰氨基乙基）苯基氨基磺酸：^1H

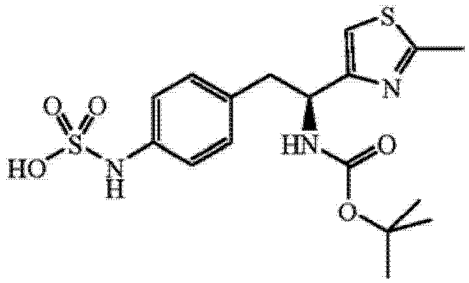
[0701] NMR(CD_3OD)：δ 7.63-7.60(d,2H, J=7.1Hz),7.49-7.35(m,3H),7.14(s,4H),5.43-5.38(m,1H),3.42-3.09(m,2H),249(s,3H),1.14(s,9H).

[0702]



[0703] (S)-4-(2-(4-(联苯-4-基）噻唑-2-基)-2-新戊酰氨基乙基）苯基氨基磺酸：^1H NMR(CD_3OD)：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=5.0Hz),3.57-3.15(d,2H),1.16(s,9H).

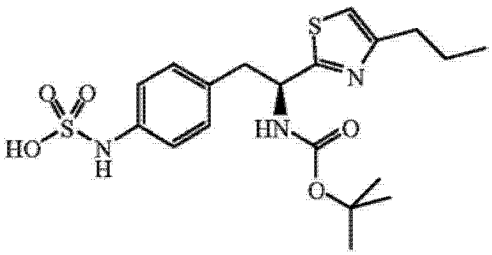
[0704]



[0705] (S)-4-(2-叔丁氧基羰基-2-(2-甲基噻唑-4-基)-苯基氨基磺酸：

[0706] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 6.99-7.002(m,4H),6.82(s,1H),2.26(dd, J=13.8and7.2Hz,1H),2.76(dd, J=13.8and7.2Hz,1H),2.48(s,3H),1.17(s,9H).

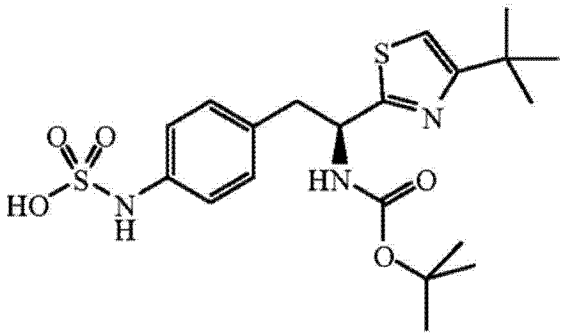
[0707]



[0708] (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：

^{1}HNMR(300MHz, CD_3OD) : δ 7.18-7.02(m,5H),5.06-5.03(m,1H),3.26(dd, J = 13.8,4.8Hz, 1H),2.95(dd, J = 13.8,9.3Hz,1H),2.74(dd, J = 15.0,7.2Hz,2H),1.81-1.71(m,2H), 1.40(s,7H),1.33(bs,2H),0.988(t, J = 7.5Hz3H).

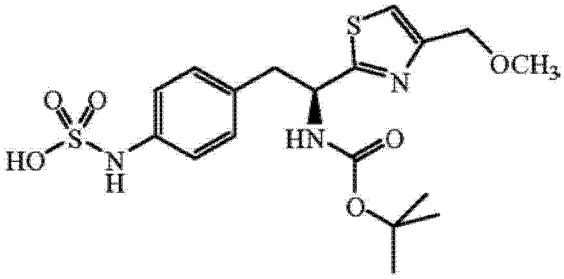
[0709]



[0710] (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：

[0711] ^{1}H NMR(300MHz, 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).

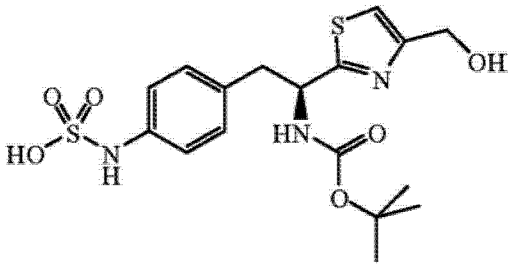
[0712]



[0713] (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：

[0714] ^{1}H NMR(300MHz, CD_3OD) : δ 7.36(s,1H),7.14-7.05(m,4H),5.06(dd,1=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).

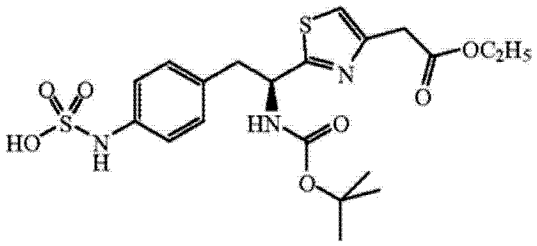
[0715]



[0716] (S)-4-(2-叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(2-羟基甲基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[0717] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) 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).

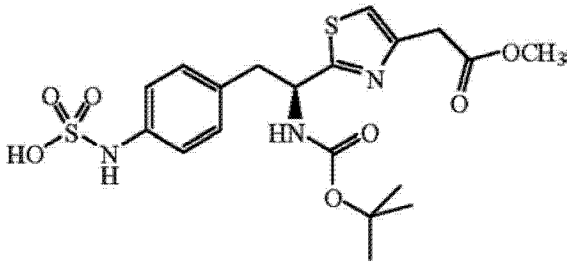
[0718]



[0719] (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：

[0720] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) 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=4.8and14.]HZ,1H),2.97(dd, J=9.6Hz and13.8Hz,1H),141(s,9H),1.29(t, J=7.2Hz,3H).

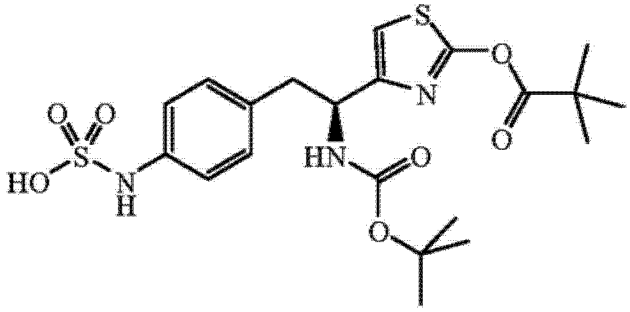
[0721]



[0722] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(2-甲氧基-2-氧乙基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[0723] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) 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=5.1and13.8Hz,1H),2.99(dd, J=9.3and13.8Hz,1H),1.41(s,9H).

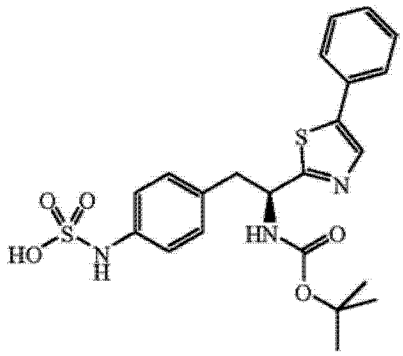
[0724]



[0725] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(2-(新戊酰氧基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[0726] ^{1}H NMR(300MHz, D_2O) δ 6.95($_s$,4H),6.63(s,1H),2.94(dd, J=13.5and4.8Hz,1H),2.75(dd, J=13.5and4.8Hz,1H),1.16(s,9H),1.13(s,9H).

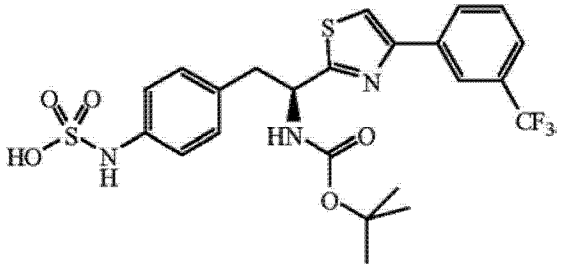
[0727]



[0728] (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：

[0729] ^{1}H NMR(300MHz, CD_3OD)：δ 7.98(s,1H),7.62(d,1=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).

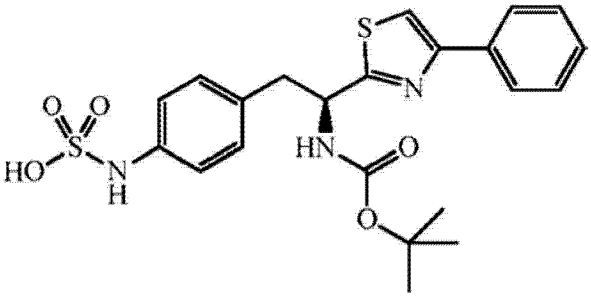
[0730]



[0731] 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：

[0732] ^{1}H NMR(300MHz, CD_3OD)：δ 8.28(s,1H),8.22-8.19(m,1H),7.89(s,1H),7.65(d,1=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).

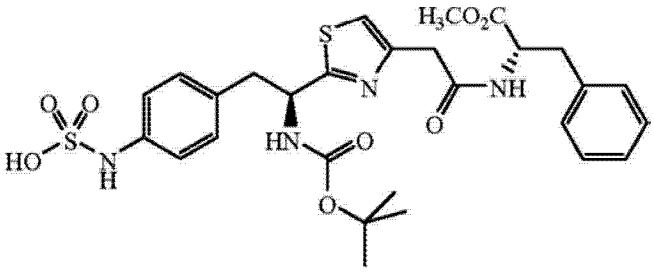
[0733]



[0734] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-苯基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸：

[0735] ^{1}H NMR(300MHz, CD_3OD)：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).

[0736]



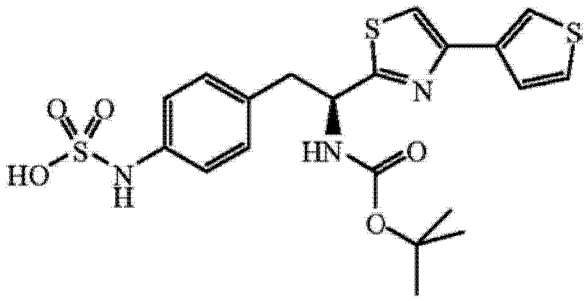
[0737] (S,S)-2-(2-{2-[2-叔丁氧基羰基氨基-2-(4-磺氨基苯基)乙基]噻唑-4-基}乙酰氨基)-3-苯基丙酸甲酯：

[0738] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) 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).

[0739] (S)-[1-{1-氧-4-[2-(1-苯基-1H-四唑-5-磺酰基)乙基]-1H-1λ^4-噻唑-2-基}-2-(4磺氨基-苯基)-乙基]-基甲酸叔丁酯：

[0740] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) 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(m1H),3.33-3.44(m,4H),2.84-2.90(m,1H),1.33(s,9H).

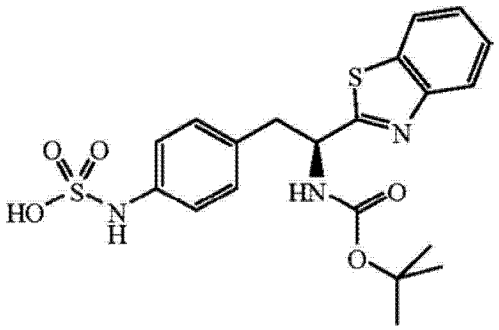
[0741]



[0742] 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：

[0743] ^{1}H NMR(300MHz, CD_3OD)：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).

[0744]



[0745] (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：

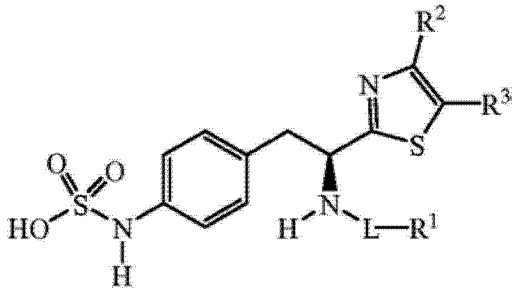
[0746] ^{1}H N MR(CD_3OD) δ 7.86-7.82(m,2H),7.42(t,2H,J=7.1Hz),7.33(t,1H,J=8.2Hz),7.02(s,4H),5.10-5.05(m,1H),2.99-2.91(m,2H),1.29(s,9H).

[0747] (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：

[0748] ^{1}H NMR(300MHz, D_2O) δ 6.99-7.002(m,4H),6.82(s,1H),2.26(dd,J=13.8and7.2Hz,1H),2.76(dd,J=13.8and7.2Hz,1H),248(s,3H),1.17(s,9H).

[0749] 本公开内容的V类的第一方面中涉及具有下式的2-(噻唑-2-基)化合物：

[0750]



[0751] 其中 R^1、R^2、R^3 和 L 在下表 Ix 中进一步定义。

[0752] 表 Ix

[0753]

编号	L	R^1	R^2	R^3
1272	$-C(O)CH_2$	苯基	$-CH_3$	-H
1273	$-C(O)CH_2$	2- 氟苯基	$-CH_3$	-H
1274	$-C(O)CH_2$	3- 氟苯基	$-CH_3$	-H
1275	$-C(O)CH_2$	4- 氟苯基	$-CH_3$	-H
1276	$-C(O)CH_2$	2,3- 二氟苯基	$-CH_3$	-H
1277	$-C(O)CH_2$	3,4- 二氟苯基	$-CH_3$	-H
1278	$-C(O)CH_2$	3,5- 二氟苯基	$-CH_3$	-H
1279	$-C(O)CH_2$	2- 氯苯基	$-CH_3$	-H
1280	$-C(O)CH_2$	3- 氯苯基	$-CH_3$	-H
1281	$-C(O)CH_2$	4- 氯苯基	$-CH_3$	-H
1282	$-C(O)CH_2$	2,3- 二氯苯基	$-CH_3$	-H
1283	$-C(O)CH_2$	3,4- 二氯苯基	$-CH_3$	-H
1284	$-C(O)CH_2$	3,5- 二氯苯基	$-CH_3$	-H
1285	$-C(O)CH_2$	2- 羟基苯基	$-CH_3$	-H
1286	$-C(O)CH_2$	3- 羟基苯基	$-CH_3$	-H

[0754]

编号	L	R^1	R^2	R^3
1287	$-C(O)CH_2$	4- 羟基苯基	$-CH_3$	-H
1288	$-C(O)CH_2$	2- 甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1289	$-C(O)CH_2$	3- 甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1290	$-C(O)CH_2$	4- 甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1291	$-C(O)CH_2$	2,3- 二甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1292	$-C(O)CH_2$	3,4- 二甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1293	$-C(O)CH_2$	3,5- 二甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1294	$-C(O)CH_2$	苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1295	$-C(O)CH_2$	2- 氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1296	$-C(O)CH_2$	3- 氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1297	$-C(O)CH_2$	4- 氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1298	$-C(O)CH_2$	2,3- 二氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1299	$-C(O)CH_2$	3,4- 二氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1300	$-C(O)CH_2$	3,5- 二氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1301	$-C(O)CH_2$	2- 氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1302	$-C(O)CH_2$	3- 氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1303	$-C(O)CH_2$	4- 氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1304	$-C(O)CH_2$	2,3- 二氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1305	$-C(O)CH_2$	3,4- 二氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1306	$-C(O)CH_2$	3,5- 二氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1307	$-C(O)CH_2$	2- 羟基苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1308	$-C(O)CH_2$	3- 羟基苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1309	$-C(O)CH_2$	4- 羟基苯基	$-CH_2CH_3$	-H

1310	-C(O)CH_2	2- 甲氧基苯基	-CH_2CH_3	-H
1311	-C(O)CH_2	3- 甲氧基苯基	-CH_2CH_3	-H
1312	-C(O)CH_2	4- 甲氧基苯基	-CH_2CH_3	-H
1313	-C(O)CH_2	2,3- 二甲氧基苯基	-CH_2CH_3	-H
1314	-C(O)CH_2	3,4- 二甲氧基苯基	-CH_2CH_3	-H
1315	-C(O)CH_2	3,5- 二甲氧基苯基	-CH_2CH_3	-H

[0755]

编号	L	R^1	R^2	R^3
1316	-C(O)CH_2CH_2-	苯基	-CH_3	-H
1317	-C(O)CH_2CH_2	2- 氟苯基	-CH_3	-H
1318	-C(O)CH_2CH_2	3- 氟苯基	-CH_3	-H
1319	-C(O)CH_2CH_2	4- 氟苯基	-CH_3	-H
1320	-C(O)CH_2CH_2	2,3- 二氟苯基	-CH_3	-H
1321	-C(O)CH_2CH_2	3,4- 二氟苯基	-CH_3	-H
1322	-C(O)CH_2CH_2	3,5- 二氟苯基	-CH_3	-H
1323	-C(O)CH_2CH_2	2- 氯苯基	-CH_3	-H
1324	-C(O)CH_2CH_2	3- 氯苯基	-CH_3	-H
1325	-C(O)CH_2CH_2	4- 氯苯基	-CH_3	-H
1326	-C(O)CH_2CH_2	2,3- 二氯苯基	-CH_3	-H
1327	-C(O)CH_2CH_2	3,4- 二氯苯基	-CH_3	-H
1328	-C(O)CH_2CH_2	3,5- 二氯苯基	-CH_3	-H
1329	-C(O)CH_2CH_2	2- 羟基苯基	-CH_3	-H
1330	-C(O)CH_2CH_2	3- 羟基苯基	-CH_3	-H
1331	-C(O)CH_2CH_2	4- 羟基苯基	-CH_3	-H

1332	$-C(0)CH_2CH_2$	2- 甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1333	$-C(0)CH_2CH_2$	3- 甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1334	$-C(0)CH_2CH_2$	4- 甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1335	$-C(0)CH_2CH_2$	2,3- 二甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1336	$-C(0)CH_2CH_2$	3,4- 二甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1337	$-C(0)CH_2CH_2$	3,5- 二甲氧基苯基	$-CH_3$	-H
1338	$-C(0)CH_2CH_2$	苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1339	$-C(0)CH_2CH_2$	2- 氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1340	$-C(0)CH_2CH_2$	3- 氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1341	$-C(0)CH_2CH_2$	4- 氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1342	$-C(0)CH_2CH_2$	2,3- 二氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1343	$-C(0)CH_2CH_2$	3,4- 二氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1344	$-C(0)CH_2CH_2$	3,5- 二氟苯基	$-CH_2CH_3$	-H

[0756]

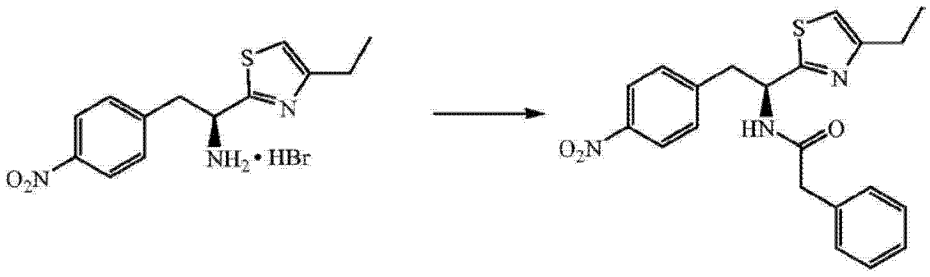
编号	L	R^1	R^2	R^3
1345	$-C(0)CH_2CH_2$	2- 氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1346	$-C(0)CH_2CH_2$	3- 氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1347	$-C(0)CH_2CH_2$	4- 氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1348	$-C(0)CH_2CH_2$	2,3- 二氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1349	$-C(0)CH_2CH_2$	3,4- 二氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1350	$-C(0)CH_2CH_2$	3,5- 二氯苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1351	$-C(0)CH_2CH_2$	2- 羟基苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1352	$-C(0)CH_2CH_2$	3- 羟基苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1353	$-C(0)CH_2CH_2$	4- 羟基苯基	$-CH_2CH_3$	-H

1354	$-C(O)CH_2CH_2$	2- 甲氧基苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1355	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲氧基苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1356	$-C(O)CH_2CH_2$	4- 甲氧基苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1357	$-C(O)CH_2CH_2$	2,3- 二甲氧基苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1358	$-C(O)CH_2CH_2$	3,4- 二甲氧基苯基	$-CH_2CH_3$	-H
1359	$-C(O)CH_2CH_2$	3,5- 二甲氧基苯基	$-CH_2CH_3$	-H

[0757] 包括在本公开内容的 V 类第一方面中的化合物可通过路线 VII 显示的和实施例 8 描述的方法来制备。

[0758] 路线 VII

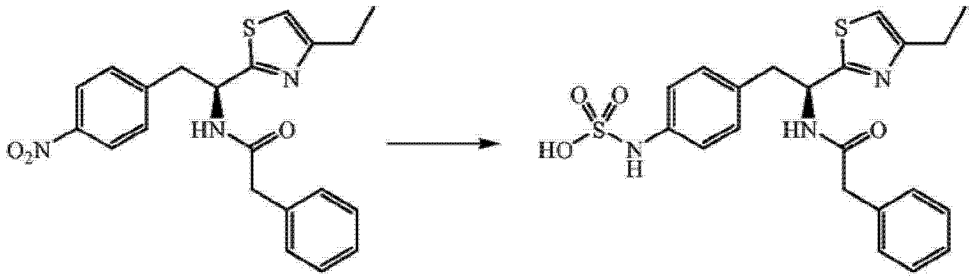
[0759]



3 20

[0760] 试剂和条件 :(a)$C_6H_4CO_2H$, EDCl, HOBt, DIPEA, DMF ;室温,18 小时。

[0761]



20 21

[0762] 试剂和条件 :(b)(i)H_2 :Pd / C, MeOH ;(ii)SO_3- 吡啶, NH_4OH, 室温,18 小时。

[0763] 实施例 8

[0764] {4-[2-(53-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(2- 苯基乙酰氨基) 乙基] 苯基 } 氨基磺酸 (21)

[0765] N-[1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基]-2- 苯基 - 乙酰胺 (20) 的制备 :向 0℃的溶于 DMF(10mL) 的 1-(S)-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙胺氢溴化物 (3)(0.393g,1.1mmol)、苯乙酸 (0.190g,1.4mmol) 和 1- 羟基苯并三唑 (HOBt)(0.094g,0.70mmol) 的溶液中加入 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺 (EDCI)(0.268g,1.4mmol), 之后加 2 三乙胺 (0.60mL,4.2mmol)。在 0℃下将所得混合物搅拌 30 分钟,然后在室温下搅拌过夜。用水稀释所述反应混合物并用 EtOAc 萃取。用 1N 的 HCl 水溶液、5%

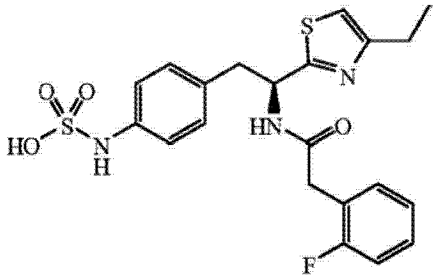
的 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤合并的有机相并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以提供 0.260g(60％产率）无需进一步纯化即可使用的所需产物。ESI+MS396(M+1)。

[0766] {4-[2-(S)-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(2- 苯基乙酰基氨基) 乙基]- 苯基 } 氨基磺酸 (21) 的制备 :将 N-[1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基]-2- 苯基乙酰胺 (20) (0.260g) 溶于 MeOH(4mL)。加入催化量的 Pd / C(10％ w / w),将所得混合物在氢气气氛围搅拌 18 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤,在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (12mL) 并用 SO_3- 吡啶 (0.177g,1.23) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟,之后加入 7％ NH_4OH 溶液 (10mL)。然后浓缩所得混合物,通过反相色谱纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的 0.136g 所需产物。^1H

[0767] NMR(CD_3OD) δ 8.60(d,1H,J=8.1Hz),7.33-7.23(m,3H),7.16-7.00(m,6H),5.44-5.41(m,1H),3.28(1H,A ofABX,obseured by solvent),3.03(1H,B ofABX,J=14.1,9.6Hz),2.80(q,2H,J=10.5,7.8Hz)1.31(t,3H,J=4.6Hz).

[0768] 以下是本公开内容的 V 类第一方面的非限制性实例。

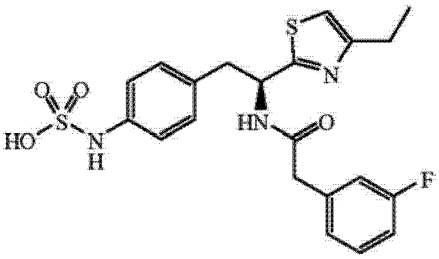
[0769]



[0770] (S)-4-(2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(2-(2- 氟苯基) 乙酰氨基) 乙基) 苯基氨基磺酸 :

[0771] ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.65(d,1H, J=8.4Hz),7.29-7.15(m,1H),7.13-7.03(m,7H),546-5.42(m,1H),3.64-3.51(m,2H),3.29(1H),3.04(1H,B ofABX, J=13.8,9.6Hz),2.81(q,2H, J=15.6,3.9Hz),1.31(t,3H, J=7.8Hz). ^{19}F NMR(CD_3OD) δ 43.64.

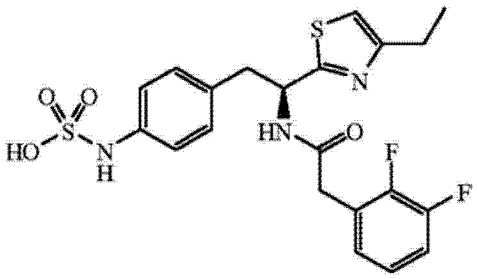
[0772]



[0773] (S)-4-(2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(2-(3- 氟苯基) 乙酰氨基) 乙基) 苯基氨基磺酸 :

[0774] ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.74(d,1H, J=8.4Hz),7.32($_q$,1H, J=6.6,14.2Hz),7.10-6.91(m,8H),5.47-5.40(m,1H),3.53(s,2H),3.30(1H),3.11(1H,B ofABX, J=9.6,14.1Hz),2.80(q,2H, J=6.6,15.1Hz),1.31(t,3H, J=7.8Hz). 19F NMR δ 47.42.

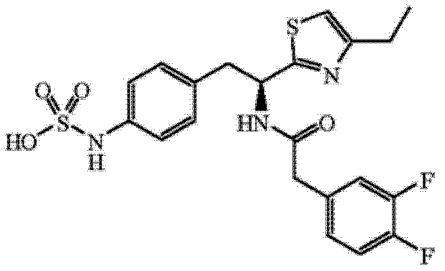
[0775]



[0776] (S)-4-(2-(2-(2,3- 二氟苯基) 乙酰氨基)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 :

[0777] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.16-7.05(m,5H),6.85-6.80(m,1H),5.48-5.43(m,1H),3.63(s,2H),3.38(1H, A ofABX, obscured by solvent),3.03(1H),2.80(q, H, J=15.1,7.8Hz),1.31(t,3H, J=7.5Hz).

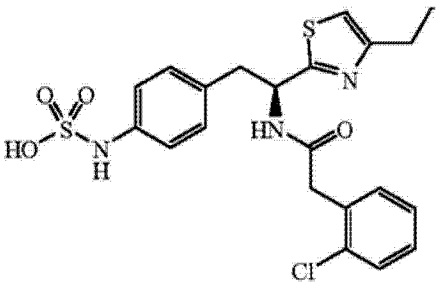
[0778]



[0779] (S)-4-(2-(2-(3,4- 二氟苯基) 乙酰氨基)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 :

[0780] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8.75(d,1H, J=7.8Hz),7.23-7.04(m,6H),6.88-6.84(m,1H),5.44-5.40(m,1H),3.49(s,2H),3.34(1H),3.02(1H, B ofABX, J=14.1,9.9Hz),2.80(q,2H, J=15.1,7.8Hz),1.31(t,1H, J=7.5Hz). 19FNMR(CD3OD) δ 22.18,19.45.

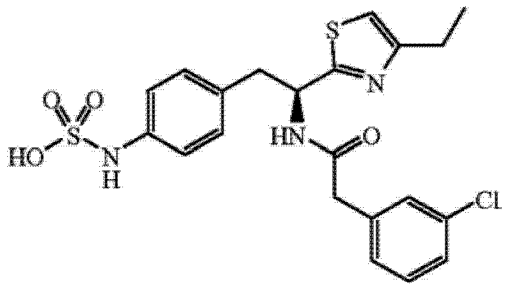
[0781]



[0782] (S)-4-(2-(2-(2- 氯苯基) 乙酰氨基)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 :

[0783] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.39-7.36(m,1H),7.27-7.21(m,2H),7.15-6.98(m,5H),5.49-5.44(m,1H),3.69(d,2H, J=11.7Hz),3.32(1H),3.04(1H, B ofABX, J=9.3,13.9Hz),2.80(q,2H, J=7.8,15.3Hz),1.31(t,3H, J=7.5Hz).

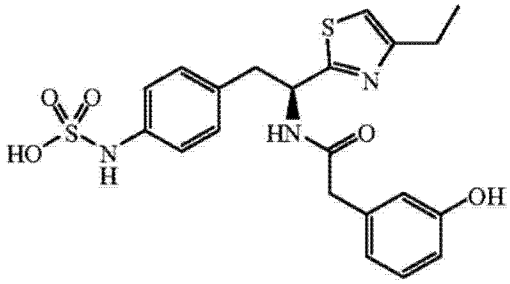
[0784]



[0785] (S)-4-(2-(2-(3-氯苯基)乙酰氨基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[0786] ^{1}H NMR(CD3OD) δ 7.33-7.23(m,3H),7.13-7.03(m,5H),5.43(q,1H,J=5.1,9.6Hz),3.51(s,2H),3.29(1H),3.03(1H, B ofABX, J=9.9,14.1Hz),2.80(q,2H, J=7.5,15Hz),1.31(t,3H, J=7.8Hz).

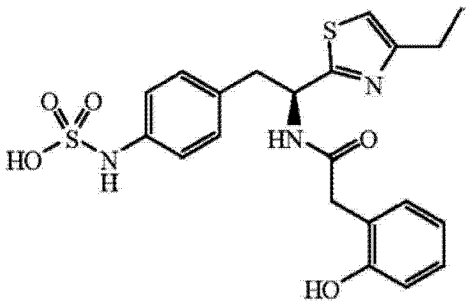
[0787]



[0788] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(3-羟基苯基)乙酰氨基)乙基)苯基氨基磺酸：

[0789] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.16-7.08(m,3H),7.03-7.00(m,3H),6.70-6.63(m,2H),5.42-540(m,1H),3.44(s,2H),3.28(1H, A ofABX, obscured by solvent),3.04(B ofABX, J=14.1,9.6Hz),2.89(q,2H, J=15,7.5Hz),1.31(t,3H, J=7.5Hz).

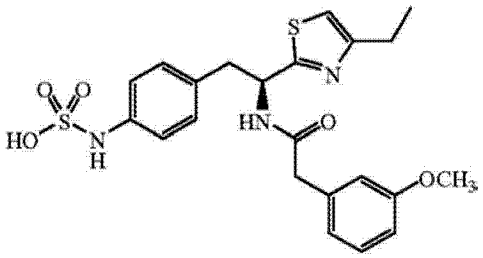
[0790]



[0791] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(2-甲氧基苯基)乙酰氨基)乙基)苯基氨基磺酸：

[0792] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8.00(d,1H, J=7.8Hz),7.26(t,1H, J=13.2Hz),7.09-7.05(m,4H),7.01(s,1H),6.91-6.89(m,4H),5.44-5.39(m,1H),3.71(s,3H),3.52(s,2H),3.26(1H, A ofABX, J=14.1,5.1Hz),3.06(1H B ofABX, J=13.8,8.4Hz),2.80(q,2H, J=8.1,15.6Hz),1.31(t3HJ=1.2Hz).

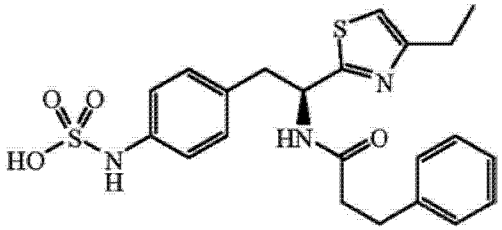
[0793]



[0794] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(3-甲氧基苯基)乙酰氨基]乙基}-苯基氨基磺酸：

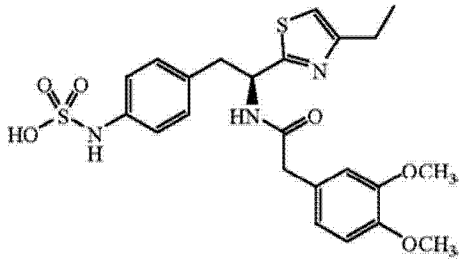
[0795] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8.58(d,1H, J=8.1Hz),7.21(t,1H, J=7.8Hz),7.12-7.02(m,4H),6.81(s,2H),6.72(d,1H, J=7.5Hz),545-5.40(m,1H),3.79(s,3H),3.50(s,2H),3.29(1H, AofABX, obscured by solvent),3.08(1H, B ofABX, J=11.8,5.1Hz),2.80(q,2H, J=15,7.5Hz),1.31(t,3H, J=6.6Hz).

[0796]



[0797] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-苯基丙酰氨基)乙基)苯基氨基磺酸：^{1}HNMR(CD_3OD) δ 8.56(d,1H, J=8.4Hz),7.25-6.98(m,9H),5.43-5.38(m,1H),3.26(1H, A ofABX, J=14.1,9.6Hz),2.97(1H, B ofABX, J=10.9,3Hz),2.58-2.76(m,3H),2.98(q,2H, J=13.8,7.2Hz),1.29(t,3H, J=8.7Hz).

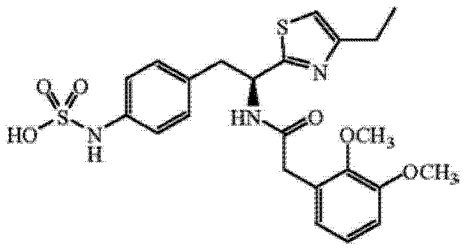
[0798]



[0799] (S)-4-(2-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰氨基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[0800] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.12-7.03(m,3H),6.91(d,1H, J=8.4Hz),6.82(s,1H),6.66(d,1H, J=2.1Hz),6.63(d,1H, J=2.1Hz),5.43(m,1H),3.84(s,3H),3.80(s,3H),3.45(s,2H),3.30(1H),3.03(1H, B ofABX, J=14.1,9.6Hz),2.79(q,2H, J=15.1,7.2Hz),1.30(t,3H, J=7.2Hz).

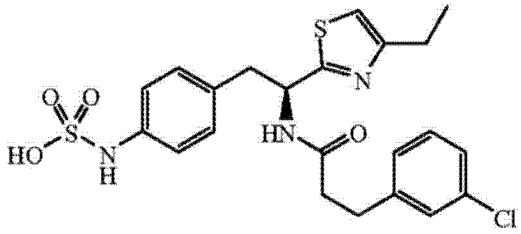
[0801]



[0802] (S)-4-(2-(2-(2,3- 二甲氧基苯基) 乙酰氨基)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 :

[0803] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8.31(d,1H, J=7.8Hz),7.11-6.93(m,6H),6.68(d,1H, J=7.5Hz), 5.49-5.40(m,1H),3.87(s,3H),3.70(s,3H),3.55(s,2H),3.26(1H, A ofABX, obscHred by solvent),3.06(1H, B ofABX, J=13.9,9Hz),2.80(q,2H, J=14.8,7.5Hz),1.31(t, 3H. J=7.5Hz).

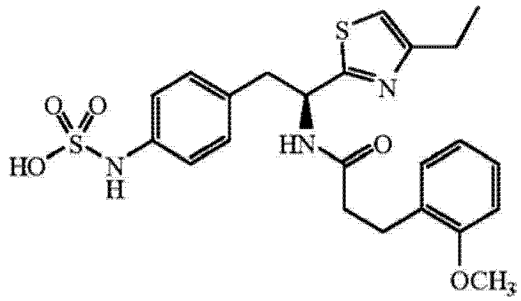
[0804]



[0805] (S)-4-(2-(3-(3- 氯苯基) 丙酰氨基)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 :

[0806] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.27-7.18(m,3H),7.13-7.08(m,5H),7.01(s,1H),5.39(q,1H, J=5.1,94Hz),3.28(1H, A ofABX, J=5.1,14.1Hz),2.97(1H, B ofABX, J=9.3,13.9Hz), 2.88-2.76(m,4H),2.50(t,2H, J=8.1Hz),1.31(t,3H, J=7.8Hz).

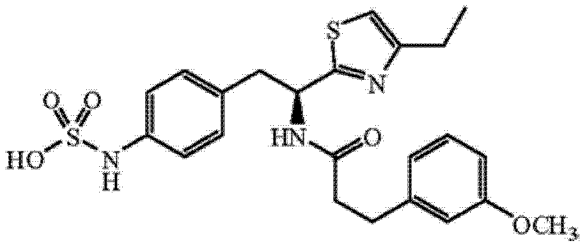
[0807]



[0808] (S)-4-(2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(3-(2- 甲氧基苯基) 丙酰氨基) 乙基) 苯基 - 氨基磺酸 :

[0809] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.18-7.08(m,6H),6.92(d,1H, J=8.1Hz),6.82(t,1H, J=7.5Hz), 5.40-5.35(m,1H),3.25(1H, A ofABX, J=15,5.4Hz),3.00(1H, B ofABX, J=10.5,7.5Hz), 2.88-2.76(m,4H),2.47(q,2H, J=9.1,6Hz),1.31(t,3H, J=7.8Hz).

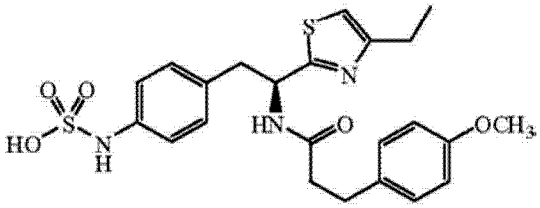
[0810]



[0811] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(3-甲氧基苯基)丙酰氨基)乙基)苯基-氨基磺酸：

[0812] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.19-7.00(m,5H),6.75(s,1H),6.73(s,1H),5.42-5. 3 7(m,1H),3.76(s,3H),3.25(1H, A ofABX, J=13.9,5.4Hz),2.98(1H, B ofABX, J=14.1,9.6Hz),2.86-2.75(m,4H),2.48(q,2H, J=11.7,1.2Hz),1.31(t,3H, J=7.5Hz).

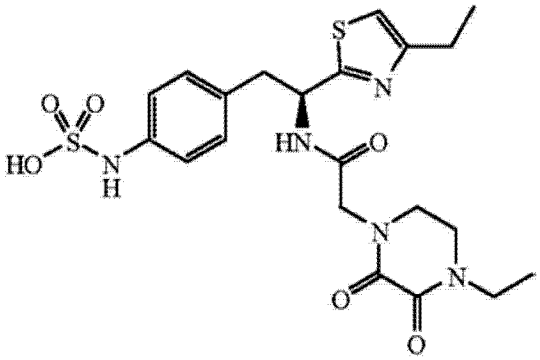
[0813]



[0814] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(4-甲氧基苯基)丙酰氨基)乙基)苯基-氨基磺酸：

[0815] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.13-6.99(m,7H),6.82-6.78(m,2H),5.42-5.37(m,1H),3.33(s,3H),3.23(1H),2.97(1H, B ofABX, J=13.3,11.4Hz),2.83-2.75(m,4H),2.49(q,2H. J=6.4,3.3Hz),1.31(t,3H, J=7.5Hz).

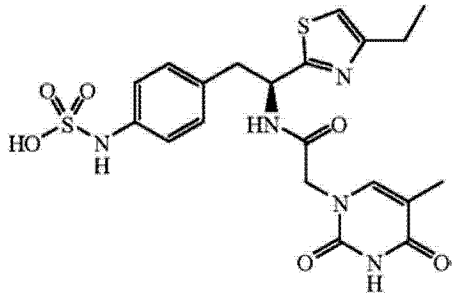
[0816]



[0817] (S)-4-{2-[2-(4-乙基-2,3-二氧哌嗪-1-基)乙酰氨基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸：

[0818] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.14(s,4H),7.08(s,1H),5.56-5.51(m,1H),4.34(d,2H, J=16.2Hz),3.88(d,2H, J=17.6Hz),3.59-3.40(m,3H),3.26-3.14(m,3H),2.98(1H, B ofABX, J=10.8,13.9Hz),2.82(q,2H, J=6.9,15Hz),1.32(t,3H, J=7.5Hz),1.21(t,3H. J=7.2Hz).

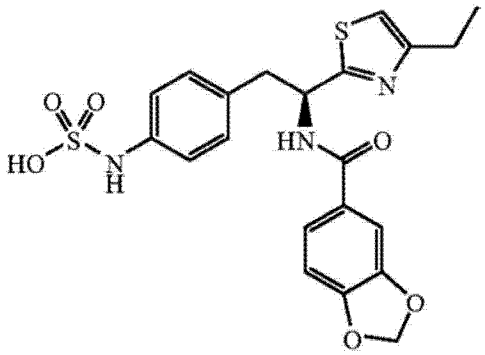
[0819]



[0820] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰氨基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0821] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.13(s,1H),7.06-7.02(m,4H),6.95(s,1H),5.42-531(m,1H),4.43-4.18(dd,2H,J = 16.5Hz),3.24-2.93(m,2H),2.74-2.69(q,2H,J = 7.3Hz),1.79(s,3H),1.22(t,3H,J =7.5Hz).

[0822]

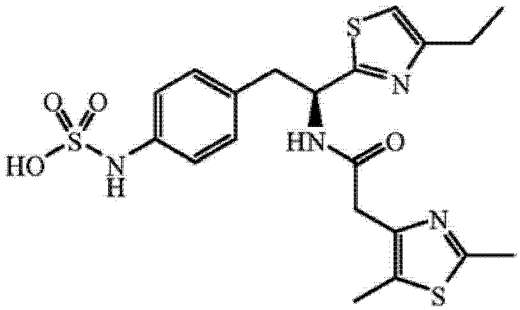


[0823] (S)-4-[2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-酰氨基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]-苯基氨基磺酸：

[0824] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.25(d,1H,J=6.5Hz),7.13(s,1H),7.06(d,2H,

[0825] J=8.5Hz),7.00(d,2H,J=8.5Hz),6.91(s,1H),6.76(d,1H,J=8.1Hz),5.90(s,2H),548(q,1H,J=5.0Hz),3.32-3.24(m,2H),3.07-2.99(m,2H),2.72(q,2H,J=7.5Hz),1.21(t,3H,J=7.5Hz).

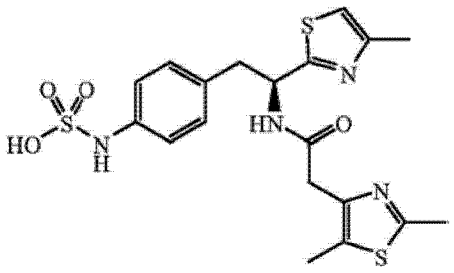
[0826]



[0827] (S)-4-{2-[2-(2,5-二甲基噻唑-4-基)乙酰氨基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}-苯基氨基磺酸：

[0828] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.10-7.01(m,5H),5.41(t,1H,J = 6.9Hz),3.58(s,2H),3.33-3.01(m,2H),2.82-2.75(q,2H, J = 7.5Hz),2.59(s,3H),2.23(s,3H),1.30(t,3H,J=7.5Hz).

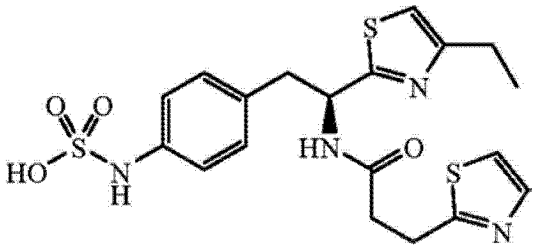
[0829]



[0830] (S)-4-{2-[2-(2,4-二甲基噻唑-5-基)乙酰氨基]-2-(4-甲基噻唑-2-基)乙基}-苯基氨基磺酸：

[0831] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 8.71-8.68(d,1H, J=8.4Hz),7.10-7.03(m,4H),7.01(s,1H),5.41(m,1H),3.59(s,1H),3.34-2.96(m,2H),2.59(s,3H),2.40(s,3H),2.23(s,3H).

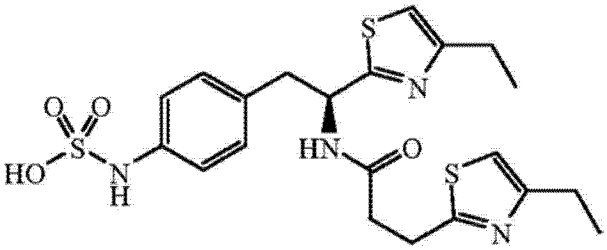
[0832]



[0833] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[3-(噻唑-2-基)丙酰氨基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0834] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.67-7.65(m,1H),7.49-7.47(m,1H),7.14-7.08(m,4H),7.04(s,1H),5.46-5.41(q,1H, J=5.1Hz),3.58(s,2H),3.30-3.25(m,3H),3.02-2.67(m,5H),1.31(t,3H,J=7.5Hz).

[0835]

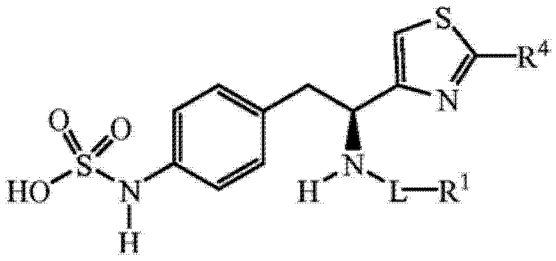


[0836] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(4-乙基噻唑-2-基)乙酰氨基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0837] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.04-6.91(m,6H),5.32(t,1H, J = 5.4Hz),3.25-2.90(m,2H),2.71-2.61(m,4H)1.93(s,2H)1.22-1.14(m,6H).

[0838] 本公开内容的V类第二方面中涉及具有下式的2-(噻唑-4-基)化合物：

[0839]



[0840] 其中 R^1、R^4 和 L 在下文的表 X 中进一步定义。

[0841] 表 X

[0842]

编号	L	R^1	R^4
J360	$-C(O)CH_2$	苯基	甲基
J361	$-C(O)CH_2$	苯基	乙基
J362	$-C(O)CH_2$	苯基	苯基

[0843]

编号	L	R^1	R^4
J363	$-C(O)CH_2$	苯基	噻吩 -2- 基
J364	$-C(O)CH_2$	苯基	噻唑 -2- 基
J365	$-C(O)CH_2$	苯基	噁唑 -2- 基
J366	$-C(O)CH_2$	苯基	异噁唑 -3- 基
J367	$-C(O)CH_2$	3- 氯苯基	甲基
J368	$-C(O)CH_2$	3- 氯苯基	乙基
J369	$-C(O)CH_2$	3- 氯苯基	苯基
J370	$-C(O)CH_2$	3- 氯苯基	噻吩 -2- 基
J371	$-C(O)CH_2$	3- 氯苯基	噻唑 -2- 基
J372	$-C(O)CH_2$	3- 氯苯基	噁唑 -2- 基
J373	$-C(O)CH_2$	3- 氯苯基	异噁唑 -3- 基
J374	$-C(O)CH_2$	3- 甲氧基苯基	甲基
J375	$-C(O)CH_2$	3- 甲氧基苯基	乙基
J376	$-C(O)CH_2$	3- 甲氧基苯基	苯基
J311	$-C(O)CH_2$	3- 甲氧基苯基	噻吩 -2- 基
J378	$-C(O)CH_2$	3- 甲氧基苯基	噻唑 -2- 基

J379	$-C(O)CH_2$	3- 甲氧基苯基	噁唑 -2- 基
J380	$-C(O)CH_2$	3- 甲氧基苯基	异噁唑 -3- 基
J381	$-C(O)CH_2$	3- 氟苯基	甲基
J382	$-C(O)CH_2$	3- 氟苯基	乙基
J383	$-C(O)CH_2$	3- 氟苯基	苯基
J384	$-C(O)CH_2$	3- 氟苯基	噻吩 -2- 基
J385	$-C(O)CH_2$	3- 氟苯基	噻唑 -2- 基
J386	$-C(O)CH_2$	3- 氟苯基	噁唑 -2- 基
J387	$-C(O)CH_2$	3- 氟苯基	异噁唑 -3- 基
J388	$-C(O)CH_2$	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	甲基
J389	$-C(O)CH_2$	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	乙基
J390	$-C(O)CH_2$	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	苯基
J391	$-C(O)CH_2$	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	噻吩 -2- 基

[0844]

编号	L	R^1	R^4
J392	$-C(O)CH_2$	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	噻唑 -2- 基
J393	$-C(O)CH_2$	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	噁唑 -2- 基
J394	$-C(O)CH_2$	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	异噁唑 -3- 基
J395	$-C(O)CH_2$	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	甲基
J396	$-C(O)CH_2$	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	乙基
J397	$-C(O)CH_2$	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	苯基
J398	$-C(O)CH_2$	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	噻吩 -2- 基
J399	$-C(O)CH_2$	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	噻唑 -2- 基
J400	$-C(O)CH_2$	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	噁唑 -2- 基

J401	$-C(O)CH_2$	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	异噁唑 -3- 基
J402	$-C(O)CH_2$	4- 乙基噻唑 -2- 基	甲基
J403	$-C(O)CH_2$	4- 乙基噻唑 -2- 基	乙基
J404	$-C(O)CH_2$	4- 乙基噻唑 -2- 基	苯基
J405	$-C(O)CH_2$	4- 乙基噻唑 -2- 基	噻吩 -2- 基
J406	$-C(O)CH_2$	4- 乙基噻唑 -2- 基	噻唑 -2- 基
J407	$-C(O)CH_2$	4- 乙基噻唑 -2- 基	噁唑 -2- 基
J408	$-C(O)CH_2$	4- 乙基噻唑 -2- 基	异噁唑 -3- 基
J409	$-C(O)CH_2$	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	甲基
J410	$-C(O)CH_2$	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	乙基
J411	$-C(O)CH_2$	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	苯基
J412	$-C(O)CH_2$	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	噻吩 -2- 基
J413	$-C(O)CH_2$	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	噻唑 -2- 基
J414	$-C(O)CH_2$	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	噁唑 -2- 基
J415	$-C(O)CH_2$	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基	异噁唑 -3- 基
J416	$-C(O)CH_2CH_2-$	苯基	甲基
J417	$-C(O)CH_2CH_2$	苯基	乙基
J418	$-C(O)CH_2CH_2$	苯基	苯基
J419	$-C(O)CH_2CH_2$	苯基	噻吩 -2- 基
J420	$-C(O)CH_2CH_2$	苯基	噻唑 -2- 基

[0845]

编号	L	R^1	R^4
J421	$-C(O)CH_2CH_2$	苯基	噁唑 -2- 基
J422	$-C(O)CH_2CH_2$	苯基	异噁唑 -3- 基

J423	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氯苯基	甲基
J424	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氯苯基	乙基
J425	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氯苯基	苯基
J426	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氯苯基	噻吩 -2- 基
J427	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氯苯基	噻唑 -2- 基
J428	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氯苯基	噁唑 -2- 基
J429	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氯苯基	异噁唑 -3- 基
J430	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲氧基苯基	甲基
J431	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲氧基苯基	乙基
J432	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲氧基苯基	苯基
J433	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲氧基苯基	噻吩 -2- 基
J434	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲氧基苯基	噻唑 -2- 基
J435	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲氧基苯基	噁唑 -2- 基
J436	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲氧基苯基	异噁唑 -3- 基
J437	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氟苯基	甲基
J438	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氟苯基	乙基
J439	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氟苯基	苯基
J440	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氟苯基	噻吩 -2- 基
J441	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氟苯基	噻唑 -2- 基
J442	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氟苯基	噁唑 -2- 基
J443	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 氟苯基	异噁唑 -3- 基
J444	$-C(O)CH_2CH_2$	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	甲基
J445	$-C(O)CH_2CH_2$	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	乙基
J446	$-C(O)CH_2CH_2$	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	苯基

J441	-C(O)CH_2CH_2	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	噻吩 -2- 基
J448	-C(O)CH_2CH_2	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	噻唑 -2- 基
J449	-C(O)CH_2CH_2	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	噁唑 -2- 基

[0846]

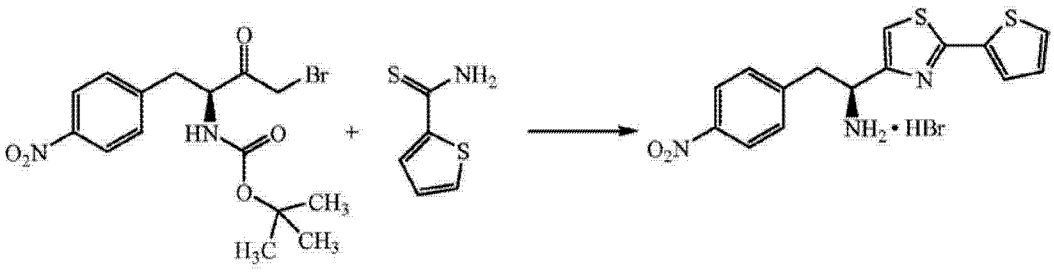
编号	L	R^1	R^4
J450	-C(O)CH_2CH_2	2,5- 二甲基噻唑 -4- 基	异噁唑 -3- 基
J451	-C(O)CH_2CH_2	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	甲基
J452	-C(O)CH_2CH_2	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	乙基
J453	-C(O)CH_2CH_2	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	苯基
J454	-C(O)CH_2CH_2	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	噻吩 -2- 基
J455	-C(O)CH_2CH_2	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	噻唑 -2- 基
J456	-C(O)CH_2CH_2	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	噁唑 -2- 基
J457	-C(O)CH_2CH_2	2,4- 二甲基噻唑 -5- 基	异噁唑 -3- 基
J458	-C(O)CH_2CH_2	4- 乙基噻唑 -2- 基	甲基
J459	-C(O)CH_2CH_2	4- 乙基噻唑 -2- 基	乙基
J460	-C(O)CH_2CH_2	4- 乙基噻唑 -2- 基	苯基
J461	-C(O)CH_2CH_2	4- 乙基噻唑 -2- 基	噻吩 -2- 基
J462	-C(O)CH_2CH_2	4- 乙基噻唑 -2- 基	噻唑 -2- 基
J463	-C(O)CH_2CH_2	4- 乙基噻唑 -2- 基	噁唑 -2- 基
J464	-C(O)CH_2CH_2	4- 乙基噻唑 -2- 基	异噁唑 -3- 基
J465	-C(O)CH_2CH_2	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	甲基
J466	-C(O)CH_2CH_2	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	乙基
J467	-C(O)CH_2CH_2	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	苯基
J468	-C(O)CH_2CH_2	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	噻吩 -2- 基

J469	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	噻唑 -2- 基
J470	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	噁唑 -2- 基
J471	$-C(O)CH_2CH_2$	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5 基	异噁唑 -3- 基

[0847] 包括在公开内容的 I 类第二方面中的化合物可通过下文路线 II 显示的和实施例 9 描述方法制备。

[0848] 实施例 VIII

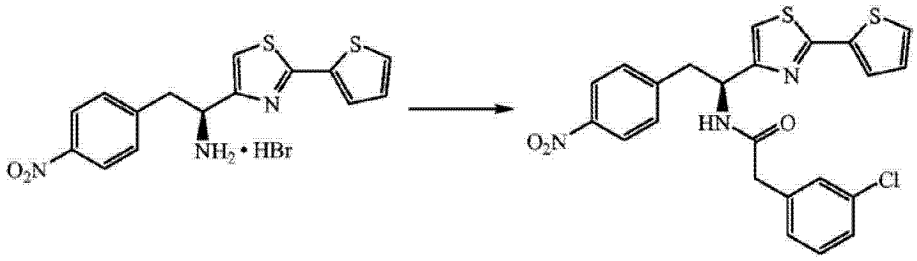
[0849]



7 22

[0850] 试剂和条件 :(a)CH_3CN ;回流 5 小时。

[0851]

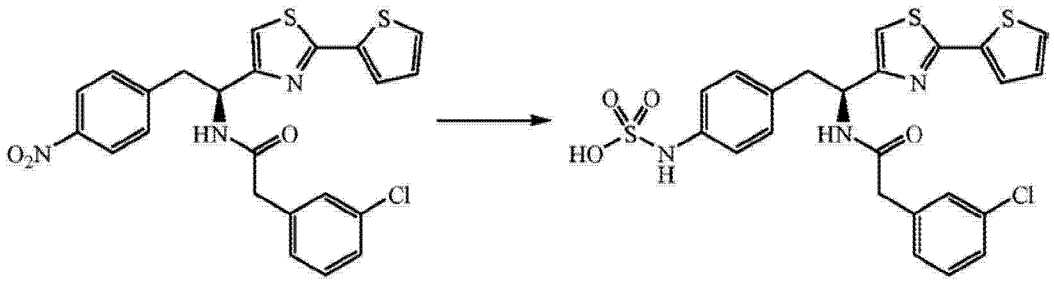


22 23

[0852] 试剂和条件 :(b)(3-Cl)$C_6H_4CO_2H$, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF ;室温,

[0853] 18 小时。

[0854]



23 24

[0855] 试剂和条件 :(c)(i)H_2 :Pd / C, MeOH ;(ii)SO_3- 吡啶, NH_4OH, 室温, 18 小时。

[0856] 实施例 9

[0857] 4-((S3-2-(2-(3- 氯苯基) 乙酰氨基)-2-(2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 (23)

[0858] (S)-2-(4- 硝基苯基)-1-[(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基] 乙胺氢溴酸盐 (22) 的制

备：将溶于 CH_3CN(200mL) 的 (S)- 叔丁基 4- 溴 -1-(4- 硝基苯基)-3- 氧丁 -2- 基氨基甲酸酯 (7)(7.74g,20mmol) 和噻吩 -2- 硫代甲酰胺 (thiophen-2-carbothioic acid amide)(3.14g,22mmol) 的混合物回流 5 小时。将反应混合物冷却至室温，并将乙醚 (50mL) 加入所述溶液中。过滤收集所形成的沉淀。真空干燥所得固体以提供 7.14g(87％产率) 所需产物。ESI+MS332(M+1)。

[0859] 2-(3- 氯苯基)-N-{(S)-2-(4- 硝基苯基)-1-[2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基] 乙基 } 乙酰胺 (23) 的制备：向 0℃的溶于 DMF(5mL) 的 2-(4- 硝基苯基)-1-(2- 噻吩 2- 基噻唑 -4- 基) 乙胺 (22)(0.41g,1mmol)、3- 氯苯乙酸 (0.170g,1mmol) 和 1- 羟基苯并三唑 (HOBt)(0.070g,0.50mmol) 的溶液加入 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺 (EDCI)(0.190g,1mmol)，之后加入三乙胺 (0.42mL,3mmol)。在 0℃下将所得混合物搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌过夜。用水稀释所述反应混合物并用 EtOAc 萃取。用 1N 的 HCl 水溶液、5％的 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤合并的有机相并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以提供 0.290g(60％产率) 无需进一步纯化的所需产物。ESI-MS482(M-1).

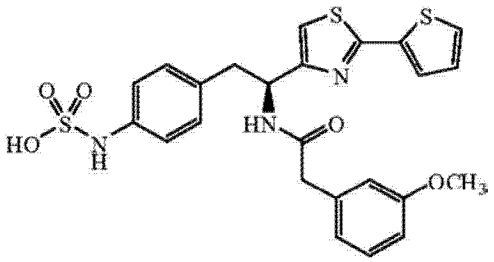
[0860] {4-[2-(3- 氯苯基) 乙酰基氨基]-2-(2- 噻吩 -2- 基噻唑 -4- 基) 乙基] 苯基 } 氨基磺酸 (24) 的制备：将 2-(3- 氯苯基)-N-{(S)-2-(4- 硝基苯基)-1-[2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基] 乙基 } 乙酰胺 (23)(0.290g) 溶于 MeOH(4mL) 中。加入催化量的 Pd / C(10％ w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌 18 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤，在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (12mL) 并用 SO_3- 吡啶 (0.157g) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟，之后加入 7％ NH_4OH 溶液。然后浓缩所得混合物，通过反相色谱纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的 0.078g 所需产物。

[0861] ^1H NMR(CD3OD) δ 7.61(d,1H,J=3.6Hz),7.58(d,1H,J=

[0862] 5.1Hz),7.41-7.35(m,1H),7.28-7.22(m,2H),7.18-6.98(m,6H),5.33(t,1H,J=6.6Hz),3.70(d,2H,J=3.9Hz),3.23(1H,A ofABX,J=6.6,13.8Hz),3.07(1H,B ofABX,J=8.1,13.5Hz).

[0863] 以下是包括在本公开内容的 V 类第二方面中的化合物的非限制性实例。

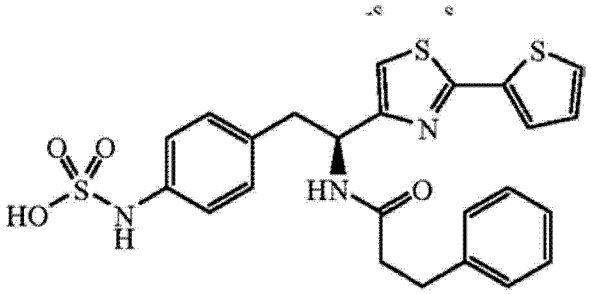
[0864]



[0865] 4-((S)-2-(2-(3- 甲氧基苯基) 乙酰氨基)-2-(2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基) 乙基)- 苯基氨基磺酸：

[0866] ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.35(d,1H,J=8.7Hz),7.61-7.57(m,2H),7.25-7.20(m,2H),7.25-7.20(m,2H),7.09(s,1H),7.05(d,2H,J=4.2Hz),6.99(d,1H,J=8.7Hz),6.81(d,1H,J=7.8Hz),6.77(s,1H),5.30-5.28(m,1H),3.76(s,3H),3.51(s,2H),3.20(1H,A ofABX,J=6.3,13.6Hz),3.06(1H,B ofABX,J=8.1,13.8Hz).

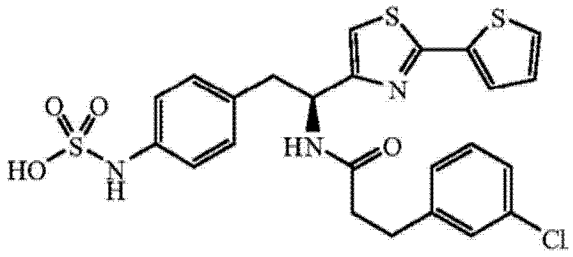
[0867]



[0868] 4-{(S)-2-(3-苯基丙酰氨基)-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}-苯基氨基磺酸：

[0869] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8.30(d,1H, J=9Hz),7.61-7.56(m,2H),7.26-7.14(m,7H),7.12(d,1H, J=1.5Hz),7.09(d,1H, J=2.1Hz),6.89(s,1H),5.28-5.26(m,1H),3.18(1H, A ofABX, J=6.2,13.8Hz),2.96(1H,B ofABX, J=8.4,13.6Hz).

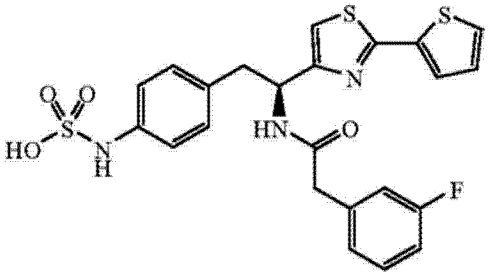
[0870]



[0871] 4-{(S)-2-(3-(3-氯苯基)丙酰氨基)-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0872] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.61-7.56(m,3H),7.22-7.14(m,6H),7.08(d,1H),7.00(d,1H, J=77.5Hz),6.870(s,1H),5.25(t,1H, J=7.8Hz),3.18(1H, A ofABX, J=6.6,13.811z),2.97(1H,B ofABX, J=7.8,13.8Hz),2.87(t,2, J=7.5Hz),2.51(t,2, J=7.2Hz).

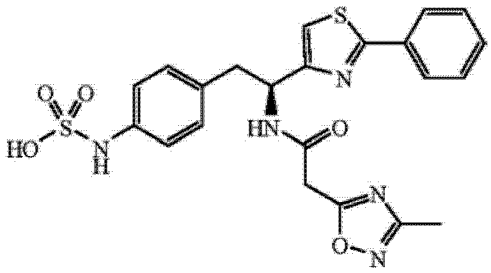
[0873]



[0874] 4-{(S)-2-[2-(3-氟苯基)乙酰氨基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸：

[0875] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.61-7.57(m,2H),7.32-7.28(m,1H),7.19-7.16(m,2H),7.08(t, 1H, J=4.5Hz),7.02-6.95(m,6H),5.29(t,1H, J=8.1Hz),3.53(s,2H),3.22(1H, A ofABX, J=6.6,13.9Hz),3.06(1H,B ofABX, J=8.4,13.6Hz).

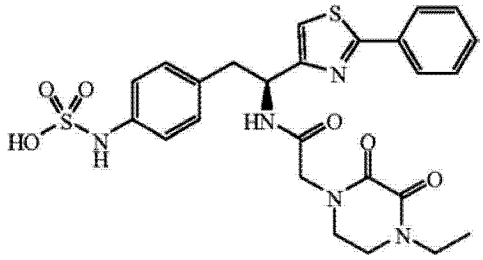
[0876]



[0877] (S)-4-{2-[2-(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) 乙酰氨基]-2-(2- 苯基噻唑 -4- 基) 乙基 } 苯基氨基磺酸 :

[0878] ^{1}H NMR(CD_3OD) : δ 7.98-7.95(m,2H),7.48-7.46(m,3H),7.23(s,1H),7.09-7.05(m,4H),5.33(t,1H,J=7.2Hz),3.33-3.06(m,2H),2.35(s,3H).

[0879]

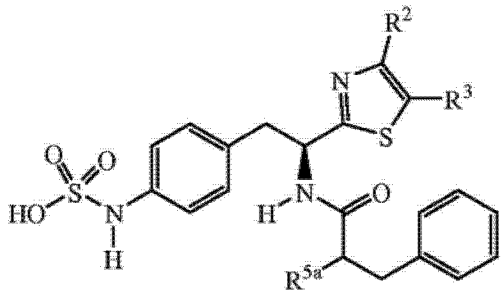


[0880] 4-{(S)-2-[2-(4- 乙基 -2,3- 二氧哌嗪 -1- 基) 乙酰氨基]-2-[2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基] 乙基 } 苯基氨基磺酸 :

[0881] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.62(d,1H, J=3Hz),7.58(d,1H, J=15.6Hz),7.27(s,1H),7.16(t,1H, J=1.5Hz),5.42-5.32(m,1H),4.31(d,1H, J=15.6Hz),3.91(d,1H, J=15.9Hz),3.60-3.50(m,4H),3.30-3.23(m,2H),2.98(1H, B ofABX, J=9.9,13.8Hz),1.21(t,3H, J=6.9Hz).

[0882] 本公开内容的 V 类第三方面涉及具有下式的化合物 :

[0883]



[0884] 其中所述连接单元 L 包含苯基单元,所述连接基团具有式 :

[0885] -C(O)[(CR^{5}H)][(CR^{6}H)]-

[0886] R^1 是氢,R^{6a} 是苯基,R^{5a} 是苯基或取代的苯基,R^2、R^3 和 R^{5a} 单元的非限制性实例在下表 XI 中进一步举例说明。

[0887] 表 XI

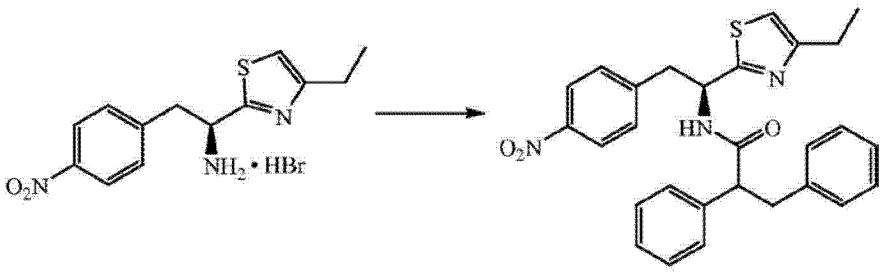
[0888]

编号	R^2	R^3	R^{5q}
K472	甲基	氢	苯基
K473	甲基	氢	2- 氟苯基
K474	甲基	氢	3- 氟苯基
K475	甲基	氢	4- 氟苯基
K476	甲基	氢	3,4- 二氟苯基
K477	甲基	氢	2- 氯苯基
K478	甲基	氢	3- 氯苯基
K479	甲基	氢	4- 氯苯基
K480	甲基	氢	3,4- 二氯苯基
K481	甲基	氢	2- 甲氧基苯基
K482	甲基	氢	3- 甲氧基苯基
K483	甲基	氢	4- 甲氧基苯基
K484	乙基	氢	苯基
K485	乙基	氢	2- 氟苯基
K486	乙基	氢	3- 氟苯基
K487	乙基	氢	4- 氟苯基
K488	乙基	氢	3,4- 二氟苯基
K489	乙基	氢	2- 氯苯基
K490	乙基	氢	3- 氯苯基
K491	乙基	氢	4- 氯苯基
K492	乙基	氢	3,4-_ 二氯苯基
K493	乙基	氢	2- 甲氧基苯基
K494	乙基	氢	3- 甲氧基苯基
K495	乙基	氢	4- 甲氧基苯基

[0889] 包括在本公开内容的 V 类第三方面中的化合物可通过下文路线 IX 所显示和实施例 10 所描述的方法来制备。

[0890] 路线 IX

[0891]

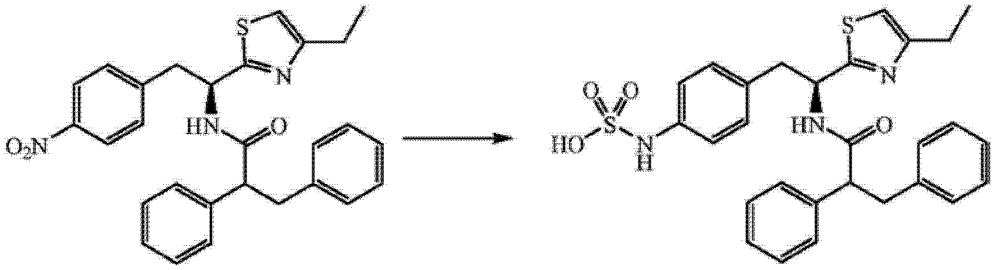


3 25

[0892] 试剂和条件 :(a) 二苯基丙酸,EDCI,HOBt,TEA,DMF ;0℃至室温,

[0893] 18 小时。

[0894]



25 26

[0895] 试剂和条件 :(b)(i)H_2 :Pd / C,MeOH ;(ii)SO_3- 吡啶,NH_4OH ;室温,18 小时。

[0896] 实施例 10

[0897] (S)-4-(2-(2,3- 二苯基丙酰氨基)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基) 乙基)- 苯基氨基磺酸 (26)

[0898] (S)-N-[1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基]-2,3- 二苯基 - 丙酰胺 (25) 的制备 :向 0℃的溶于 DMF(10mL) 的 1-(S)-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙胺氢溴化物 (3)(0.95g,2.65mmol)、二苯基丙酸 (0.60g,2.65mmol) 和 1- 羟基苯并三唑 (HOBt)(0.180g,1.33mmol) 的溶液中加入 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺 (EDCI)(0.502g,2.62mmol),之后加入三乙胺 (1.1mL,7.95mmol)。在 0℃下将所得混合物搅拌 30 分钟,然后在室温下搅拌过夜。用水稀释所述反应混合物并用 EtOAc 萃取。用 1N 的 HCl 水溶液、5% 的 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤合并的有机相并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以提供 0.903g(70% 产率) 无需进一步纯化的所需产物。

[0899] (S)-4-(2-(2,3- 二苯基丙酰氨基)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 (26) 的制备 :将 (S)-N-[1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基]-2,3- 二苯基丙酰胺 (25)(0.903g) 溶于 MeOH(10mL) 中。加入催化量的 Pd / C(10% w / w),将所得混合物在氢气气氛下搅拌 18 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤,在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (30mL) 并用 SO_3- 吡啶 (0.621g) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟,之后加入 7% NH_4OH 溶液。然后浓缩所得混合物,通过反相色谱纯化得到的

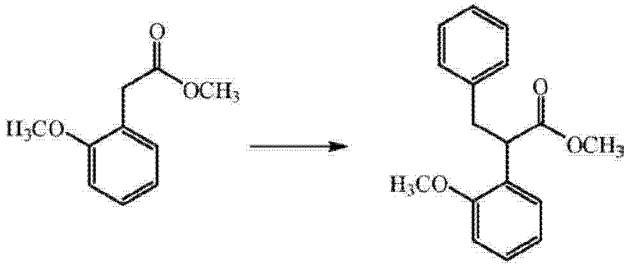
残余物以提供作为铵盐形式的 0.415g 所需产物。

[0900] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8.59-8.52(m,1H),7.37-7.04(m,9H),6.97-6.93(m,1H),6.89-6.85(m,2H),5.36-5.32(m,1H),3.91-3.83(m,1H),3.29(1H,A ofABX,obscured bysolvent),3.15(1H,B ofABX,J=5.4,33.8Hz),2.99-2.88(m,2H),2.81-2.69(m,2H),1.32-1.25(m,3H).

[0901] 构成 V 类第三方面的许多 Z 单元的前体不容易得到。以下方法示例了可用于提供本公开内容的不同 R^{5a} 单元的方法的实例。使用路线 V 所显示和实施例 11 所描述的方法，技术人员无需过多的实验即可做出改进，以得到本公开内容所包括的所述 R^{5a} 单元。

[0902] 路线 X

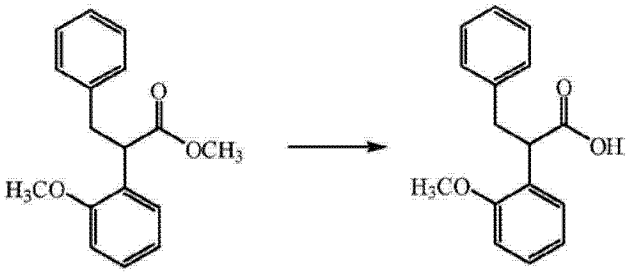
[0903]



27

[0904] 试剂和条件：(a) 苄基溴，LDA，THF；0℃至室温 18 小时。

[0905]



27 28

[0906] 试剂和条件：(b)NaOH，THF / MeOH；室温，18 小时。

[0907] 实施例 11

[0908] 2-(2- 甲氧基苯基)-3- 苯基丙酸 (28)

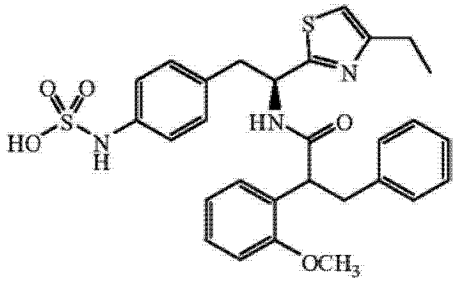
[0909] 2-(2- 甲氧基苯基)-3- 苯基丙酸甲酯 (27) 的制备：在 500mL 圆底烧瓶中装入 2-(2- 甲氧基苯基) 乙酸甲酯 (8.496g,47mmol,1eq) 和 THF(200mL)。将所述均相混合物在冰浴中冷却 0℃。加入二异丙基酰胺锂 (23.5mL，溶于庚烷 / THF 中的 2.0M 溶液)，保持温度低于 3℃。在该低温下搅拌所述反应物 45 分钟。逐滴加入苄基溴 (5.6mL,47mmol,1eq)。使所述反应物逐渐升温至室温并搅拌 18 小时。用 1N HCl 猝灭所述反应并用等量 EtOAc 萃取三次。用 H_2O 和盐水洗涤合并的萃取物，通过 Na_2SO_4 干燥，将其过滤并浓缩。将所得残余物通过二氧化硅纯化以提供 4.433g(35％) 所需化合物。ESI+MS293(M+Na)。

[0910] 2-(2- 甲氧基苯基)-3- 苯基丙酸 (28) 的制备：将 2-(2- 甲氧基苯基)-3- 苯基丙酸甲酯 (4.433g,16mmol,1eq) 溶于 100mL 的 1 :1(v :v) 的 THF 和甲醇混合物中。加入氢氧化钠 (3.28g,82mmol,5eq)，并将所得反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将所述反应物倒

入 H_2O 中，并通过加入 1N HCl 将 pH 调节至 2。形成白色沉淀，通过过滤将其除去。用 3 份乙醚萃取所得溶液。收集萃取物，用 H_2O 和盐水洗涤，通过 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩。通过二氧化硅纯化所得残余物以提供 2.107g(51％) 所需要的化合物。ESI-MS255(M-1)，211(M-CO_2H)。

[0911] 可根据路线 IX 所显示和实施例 10 所描述的方法继续使用中间体 28 以生产 V 类第三方面的以下化合物。

[0912]

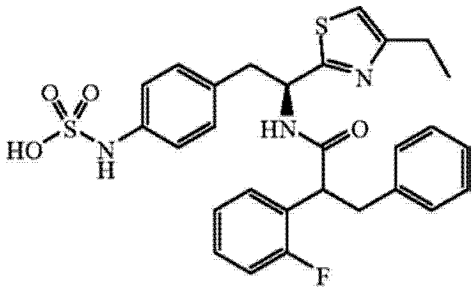


[0913] (S)-4-{2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-[2-(2- 甲氧基苯基)-3- 苯基丙酰氨基]- 乙基 } 苯基氨基磺酸 :

[0914] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.32-7.12(m,7H),7.05-7.02(m,1H),6.99-6.83(m,4H),6.80-6.75(m,2H),5.35-5.31(m,1H),4.31-4.26(m,1H),3.75(s,3H),3.20-2.90(m,4H),2.79-2.74(m,2H),J.32-1.25(m,3H).

[0915] 以下是本公开内容的 I 类第三方面化合物的非限制性实例。

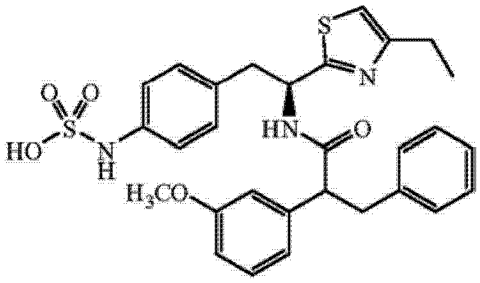
[0916]



[0917] 基 -4-{2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-[2-(3- 氟苯基)-3- 苯基丙酰氨基]- 乙基 } 苯基氨基磺酸 :

[0918] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.33-6.87(m,14H),5.39-5.25(m,1H),3.95-3.83(m,1H),3.31-3.10(m,1H),3.05-2.88(m,2H),2.80-2.70(m,2H),1.32-1.23(m,3H).^{19}FNMR δ 47.59.

[0919]

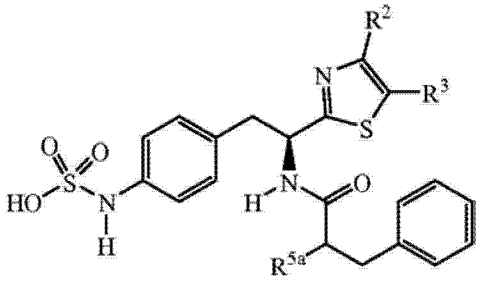


[0920] (S)-4-{2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-[2-(3- 甲氧基苯基)-3- 苯基丙酰氨基]- 乙基 } 苯基氨基磺酸 :

[0921] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.85(d,1H, J=8.411z),7.25-7.20(m,1H),7.11-7.02(m,4H),7.01(s,1H),6.90-6.79(m,2H),5.45-540(m,1H),4.09(s,2H),3.79(s,3H),3.12-3.08(m,2H),1.10(s,9H).

[0922] 本公开内容的 V 类第四方面涉及具有下式的化合物：

[0923]



[0924] 其中所述连接单元 L 包括苯基单元，所述连接基团具有式：

[0925] -C(O)[($CR^{5a}H$)][($CR^{6a}H$]-

[0926] R^1 是氢，R^{6a} 是苯基，R^{5a} 是取代的或未取代的杂芳基，所述单元 R^2、R^3 和 R^{5a} 在下表 XII 中进一步举例说明。

[0927] 表 XII

[0928]

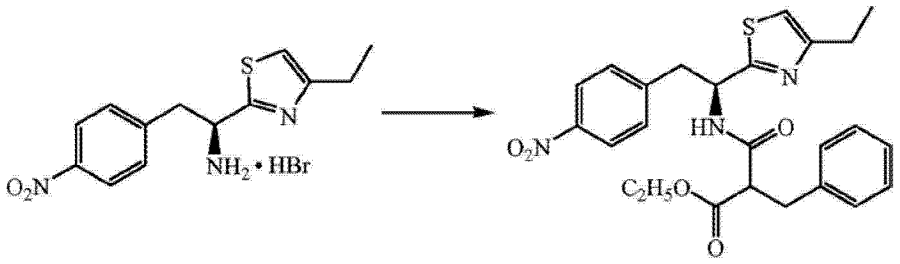
编号	R^2	R^3	$R^{酯}$
J496	甲基	氢	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基
J497	甲基	氢	噻吩 -2- 基
J498	甲基	氢	噻唑 -2- 基
J499	甲基	氢	噁唑 -2- 基
L500	甲基	氢	异噁唑 -3- 基
L501	乙基	氢	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基
L502	乙基	氢	噻吩 -2- 基
L503	乙基	氢	噻唑 -2- 基
L504	乙基	氢	噁唑 -2- 基
L505	乙基	氢	异噁唑 -3- 基
L506	乙基	甲基	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基
L507	乙基	甲基	噻吩 -2- 基

L508	乙基	甲基	噻唑 -2- 基
L509	乙基	甲基	噁唑 -2- 基
L510	乙基	甲基	异噁唑 -3- 基
L511	噻吩 -2- 基	氢	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基
L512	噻吩 -2- 基	氢	噻吩 -2- 基
L513	噻吩 -2- 基	氢	噻唑 -2- 基
L514	噻吩 -2- 基	氢	噁唑 -2- 基
L515	噻吩 -2- 基	氢	异噁唑 -3- 基
L516	异噁唑 -3- 基	氢	3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基
L517	异噁唑 -3- 基	氢	噻吩 -2- 基
L518	异噁唑 -3- 基	氢	噻唑 -2- 基
L519	异噁唑 -3- 基	氢	噁唑 -2- 基
L520	异噁唑 -3- 基	氢	异噁唑 -3- 基

[0929] 包括在本公开内容的 V 类第四方面中的化合物可通过下文路线 V 所显示和实施例 5 所描述的方法来制备。

[0930] 路线 XI

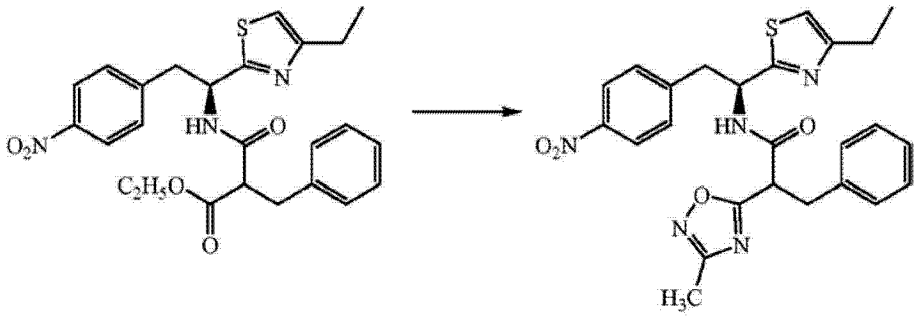
[0931]



3 29

[0932] 试剂和条件 :(a)2- 苄基 -3- 乙氧基 -3- 氧丙酸,EDCI,HOBt,DIPEA,DMF ;室温,18 小时。

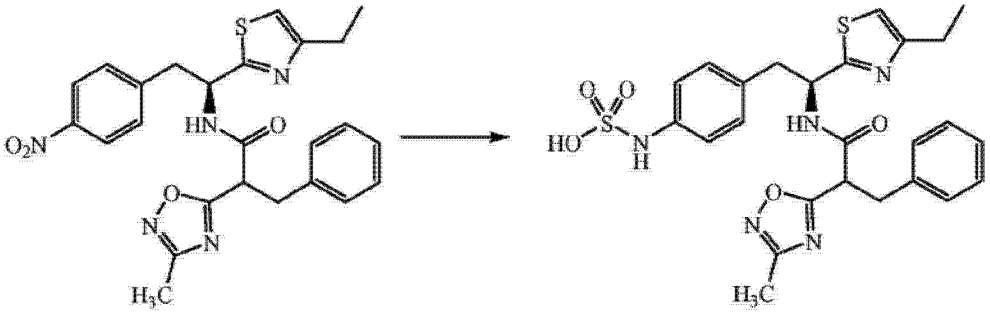
[0933]



29 30

[0934] 试剂和条件：(b) $CH_3C(=NOH)NH_2$，K_2CO_3，甲苯；回流，18 小时。

[0935]



30 31

[0936] 试剂和条件：(c)(i) 氯化锡 (II)，EtOH；(ii) sO_s- 吡啶，NH_4OH；室温，18 小时。

[0937] 实施例 12

[0938] 4-{ (S)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-[2-(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基)-3- 苯基丙

[0939] 酰氨基] 乙基 } 苯基氨基磺酸 (3 1)

[0940] 2- 苄基 -3-[(S)-1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基)- 乙基氨基]-3- 氧丙酸乙酯 (29) 的制备：向 0℃溶于 DMF(10 mL) 中的 1-(的 -(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙胺氢溴化物 (3)(0.406g,1.13mmol)、2- 苄基 -3- 乙氧基 -3- 氧丙酸 (0.277g) 和 1- 羟基苯并三唑 (HOBt)(0.191 g,1.41 mmol) 的溶液中加入 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺 (EDCI)(0.240g,1.25mmol)，之后加入二异丙基乙胺 (DIPEA)(0.306g)。在 0℃下将所得混合物搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌过夜。用水稀释所述反应混合物并用 EtOAc 萃取。用 IN 的 HCl 水溶液、5％的 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤合并的有机相并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以提供 0.169g(31％产率) 无需进一步纯化即使用的所需产物。

[0941] N-[(S)-1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基]-2-(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基)-3- 苯基丙酰胺 (30) 的制备：将 2- 苄基 -3-((S)-1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基氨基)-3- 氧丙酸乙酯溶于甲苯 (5mL) 中并加热回流。加入碳酸钾 (80mg) 和乙酰胺肟 (43mg)，并在回流下用 80mg 碳酸钾和 43mg 乙酰胺肟处理。将所述反应混合物冷却至室温，过滤并浓缩。将所述残余物通过二氧化硅进行层析以提供 0.221g(94％) 黄色油状所需产物。

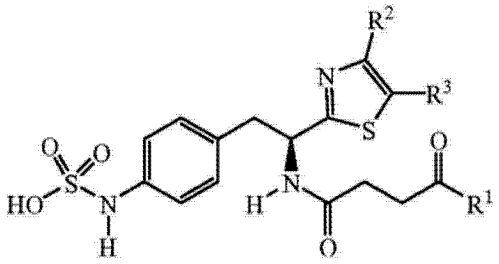
[0942] 4-{(S)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-[2-(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基)-3- 苯基丙酰胺基] 乙基 } 苯基氨基磺酸 (31) 的制备：将 N-[(S)-1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝

基苯基）乙基]-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-苯基丙酰胺,30,(0.221g)和氯化锡(II)(507mg,2.2mm01)溶于EtOH(25mL)中,并将所得溶液回流4小时。真空除去溶剂并将得到的残余物溶于EtOAc。加入饱和$NaHCO_3$溶液(50mL),然后将所得溶液搅拌1小时。分离所得有机层并用EtOAc将所得水层提取两次。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、过滤并浓缩为残余物,将其溶于吡啶(0.143g)并用SO_3-吡啶(0.143g)处理。在室温下搅拌所述反应物5分钟,之后加入7%NH_4OH溶液。然后浓缩所得混合物并通过反相色谱纯化以提供作为铵盐形式的0.071g的所需产物。

[0943] ^1H NMR(CD_3OD):δ7.29-6.87(m,10H),5.38-5.30(m,1H),4.37-4.30(m,1H),3.42-2.74(m,6H),2.38-2.33(m,3H),1.34-1.28(m,3H).

[0944] 本公开内容的VI类涉及具有下式的2-(噻唑-2-基)化合物:

[0945]



[0946] 其中R^1、R^2、R^3和L在下表XIII进一步描述。

[0947] 表XIII

[0948]

编号	R^2	R^3	R^1
M521	乙基	氢	噻吩-2-基
M522	乙基	氢	噻唑-2-基
M523	乙基	氢	噁唑-2-基
M524	乙基	氢	异噁唑-3-基
M525	乙基	氢	咪唑-2-基
M526	乙基	氢	异噁唑-3-基
M527	乙基	氢	噁唑-4-基
M528	乙基	氢	异噁唑-4-基
M529	乙基	氢	噻吩-4-基
M530	乙基	氢	噻唑-4-基
M531	乙基	甲基	甲基

M532	乙基	甲基	乙基
M533	乙基	甲基	丙基
M534	乙基	甲基	异丙基
M535	乙基	甲基	丁基
M536	乙基	甲基	苯基
M537	乙基	甲基	苄基
M538	乙基	甲基	2- 氟苯基
M539	乙基	甲基	3- 氟苯基
M540	乙基	甲基	4- 氟苯基
M541	苯基	氢	甲基
M542	苯基	氢	乙基

[0949]

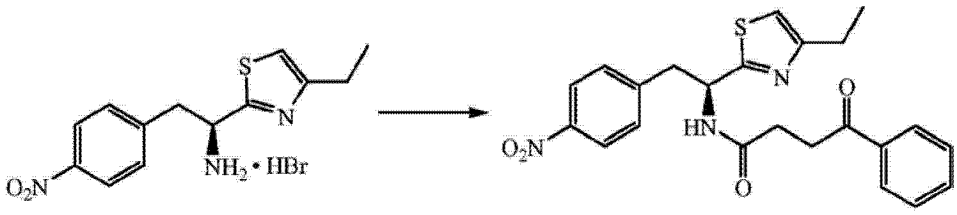
编号	R^2	R^3	R^1
M543	苯基	氢	丙基
M544	苯基	氢	异丙基
M545	苯基	氢	丁基
M546	苯基	氢	苯基
M547	苯基	氢	苄基
M548	苯基	氢	2- 氟苯基
M549	苯基	氢	3- 氟苯基
M550	苯基	氢	4- 氟苯基
M551	噻吩 -2- 基	氢	甲基
M552	噻吩 -2- 基	氢	乙基
M553	噻吩 -2- 基	氢	丙基

M554	噻吩 -2- 基	氢	异丙基
M555	噻吩 -2- 基	氢	丁基
M556	噻吩 -2- 基	氢	苯基
M557	噻吩 -2- 基	氢	苄基
M558	噻吩 -2- 基	氢	2- 氟苯基
M559	噻吩 -2- 基	氢	3- 氟苯基
M560	噻吩 -2- 基	氢	4- 氟苯基

[0950] 包括在本公开内容的 VI 类中的化合物可通过下文路线 XII 所显示和实施例 13 所描述的方法来制备。

[0951] 路线 VI

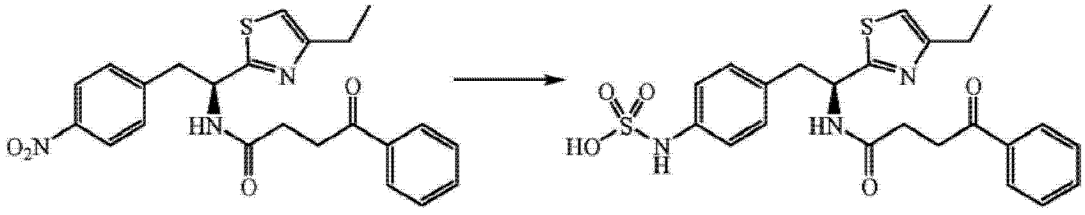
[0952]



3 32

[0953] 试剂和条件 :(a)3- 苯甲酰丙酸，$SOCl_2$，N- 甲基咪唑，CH_2Cl_2 ;室温，18 小时。

[0954]



32 33

[0955] 试剂和条件 :(b)(i)H_2 :Pd / C，MeOH ;(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH。

[0956] 实施例 13

[0957] (S)-4-[2-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 氧 -4- 苯基丁酰氨基) 乙基]- 苯基氨基磺酸 (33)

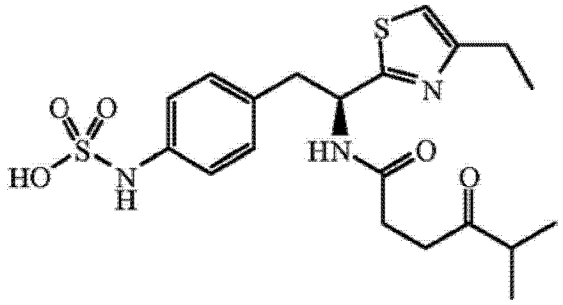
[0958] (S)-N-[1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基]-4- 氧 -4- 苯基丁酰胺 (32) 的制备 :将 3- 苯甲酰丙酸 (0.250g) 溶于 CH_2Cl_2(5mL) 中，加入 N- 甲基咪唑 (0.333mL) 并将得到的溶液冷却至 0℃，之后逐滴加入溶于 CH_2Cl_2(2mL) 的亚硫酰氯 (thionyl chloride)(0.320g) 溶液。0.5 小时后，加入 (S)-1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙胺 (3)(0.388g)。将所得反应物在室温下搅拌 18 小时然后真空浓缩。将所得残余物溶于 EtOAc 并用 1N HCl 和盐水洗涤。将所得溶液通过 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩，将所得粗材料通过二氧化硅纯化以提供 0.415g 所需产物。

[0959] (S)-4-[2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-氧-4-苯基丁酰氨基)-乙基]苯基氨基磺酸(33)的制备:将(S3-N-[1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基]-2,3-二苯基-丙酰胺(32)(0.2g)溶于MeOH(15mL)中。加入催化量的Pd/C(10%w/w),将所得混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将所得反应混合物通过CELITE™床过滤,在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶(5mL)并用SO_3-吡啶(0.153g)处理。在室温下将所得反应物搅拌5分钟,之后加入7%NH_4OH溶液。然后浓缩所得混合物,通过反相色谱纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的0.090g所需产物。

[0960] ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.68(d,1H,J=8.2Hz),8.00(d,2H,J=7.2Hz),7.80-7.50(m,3H),7.12(s,4H),7.03(s,1H),5.46-5.38(m,1H),3.29-3.14(m,2H),3.06-2.99(m,2H),2.83(q,2H,J=7.5Hz),2.69-2.54(m,2H),1.33(t,3H,J=7.5Hz).

[0961] 以下是包括在本公开内容的II类中的化合物的非限制性实例。下文的中间体硝基化合物可通过在上文描述的用于形成路线I的中间体4的条件下将适当的4-氧-羧酸和中间体3偶联来制备。

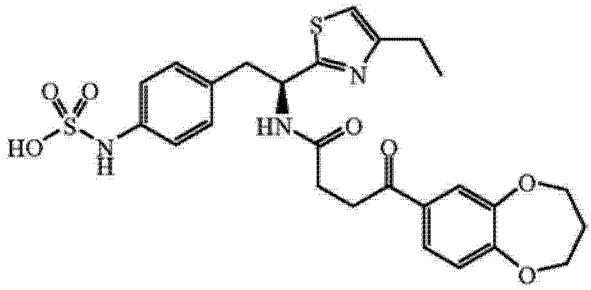
[0962]



[0963] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(5-甲基-4-氧己酰氨基)乙基)苯基氨基磺酸:

[0964] ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.59(d,1H,J=8.1Hz),7.14(s,4H),7.08(t,1H,J=13.0Hz),5.40-5.35(m,1H),3.37-3.27(m,2H),3.04-2.97(m,1H),2.83-2.61(m,4H),2.54-2.36(m,3H),1.33(t,2H,J=7.3Hz),1.09(dd,6H,J=7.0,2.2Hz).

[0965]



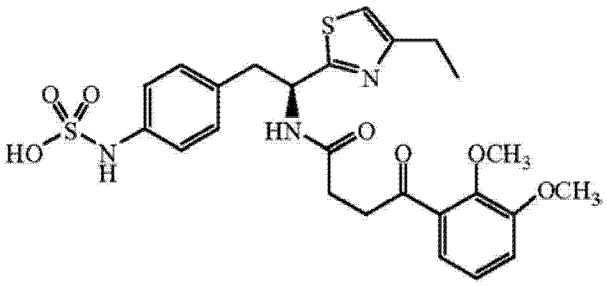
[0966] (S)-4-{2-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚-7-基)-4-氧丁酰氨基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸((句-4-{2-[4-(3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioXepin-7-yl)-4-oXobutanamido]-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl}phenylsulfamic acid):

[0967] ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.64(d,1H,J=8.4

[0968] Hz),7.60(d,2H,J=10.6Hz),7.11(s,3H),7.04(d,2H,J=5.5Hz),5.42-5.40(m,1H),4.30-4.22(m,4H),3.20-2.98(m,4H),2.82(q,2H,J=7.3Hz),2.67-2.48(m,2H),

2.23(t,2H,J=5.5Hz),1.32(t,3H,J=7.3Hz).

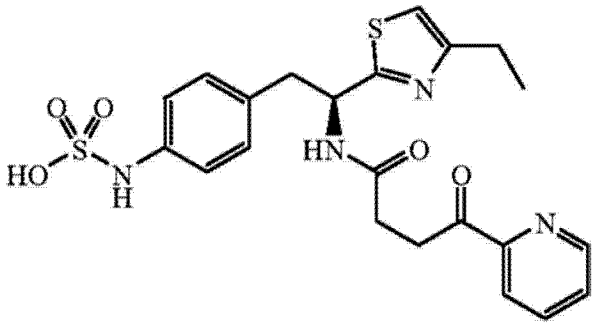
[0969]



[0970] (S)-4-{2-[4-(2,3-二甲氧基苯基)-4-氧丁酰氨基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:

[0971] ^{1}H NMR(CD_3OD), δ 8.64(?d,1H, J=8.1Hz),7.21-7.11(m,7H),7.02(s,1H),5.42(q, JH, J=5.9Hz),3.90(d,3H, J=3.3Hz),3.88(d,3H, J=2.9Hz),3.22-3.18(m,2H),3.07-2.99(m,2H),2.83(q,2H, J=7.3Hz),2.63-2.54(m,2H),1.34(t,3H, J=7.69Hz).

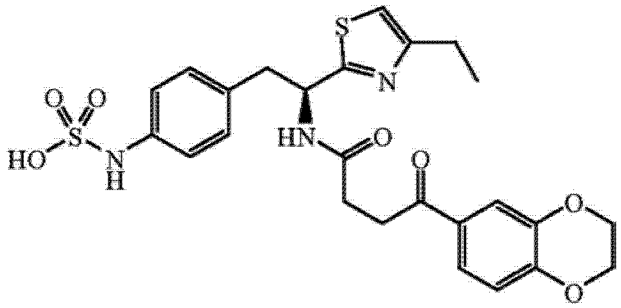
[0972]



[0973] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[4-氧-4-(吡啶-2-基)丁酰氨基]乙基}-苯基氨基磺酸:

[0974] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8.60(d,1H, J=12.8Hz),7.91-7.81(m,2H),7.48-7.44(m,1H),7.22-7.21(m,1H),6.99(s,3H),6.91(s,1H),5.30(q,1H, J=5.4Hz),3.36(q,2H, J=7.0Hz),3.21-3.15(m,1H),2.91-2.85(m,1H),2.74(q,2H, J=10.4Hz),2.57-2.50(m,2H),1.20(t,3H, J=7.5Hz).

[0975]

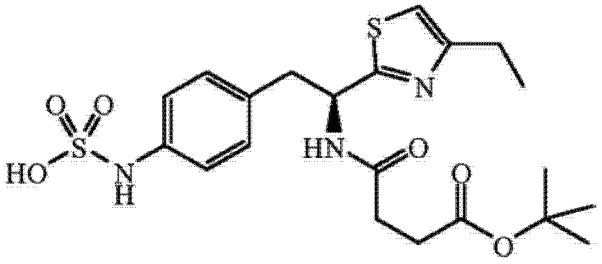


[0976] (S)-4-{2-[4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧芑-6-基)-4-氧丁酰氨基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸((S)-4-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-4-oXobutanamido]-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl}phenylsul famicacid):

[0977] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.52-7.47(m,2H),7.11(s,4H),7.03(s,1H),6.95(d,1H, J=8.4Hz),5.41(q,1H, J=3.7Hz),4.31(d,4H, J=5.5Hz),3.24-3.12(m,2H),3.06-2.98(m,

2H)，2.83(q，2H，J=7.3Hz)，2.62-2.53(m，2H)，1.33(t，3H，J=7.3Hz)．

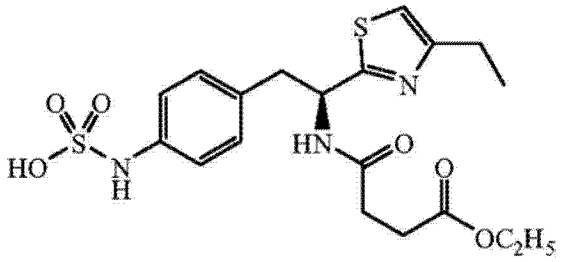
[0978]



[0979] (S)-4-[2-(4-叔丁氧基-4-氧丁酰氨基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸：

[0980] ^{1}H NMR(CD_3OD)，δ7.10(s4H)，7.02(s，1H)，5.41(q，1H，J=3.7Hz)，3.30-3.25(m，1H)，3.06-2.99(m，1H)，2.83(q，2H，J=7.3Hz)，2.52-2.40(m，4H)，142(s，9H)，1.33(t，3H，J=7.3Hz)．

[0981]

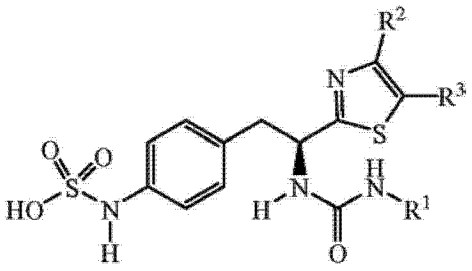


[0982] (S)-4-[2-(4-乙氧基-4-氧丁酰氨基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸：

[0983] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ8.62(d，1H，J=8.4Hz)，7.10(s，4H)，7.02(s，1H)，5.40(q，1H，3.7Hz)，4.15(q，2H，J=7.3Hz)，3.28-3.25(m，1H)，3.05-3.02(m，1H)，2.82(q，2H，J=4.4Hz)，2.54-2.48(m，2H)，1.33(1，3H，J=7.3Hz)，1.24(t，3H，J=7.0Hz)．

[0984] 本公开内容的VII类第一方面涉及具有下式的2-(噻唑-2-基)化合物：

[0985]



[0986] 其中R^1、R^2和R^3的非限制性实例在下表XIV中进一步描述。

[0987] 表XIV

[0988]

编号	R^2	R^3	R^1
N561	甲基	氢	苯基

N562	甲基	氢	苄基
N563	甲基	氢	2- 氟苯基
N564	甲基	氢	3- 氟苯基

[0989]

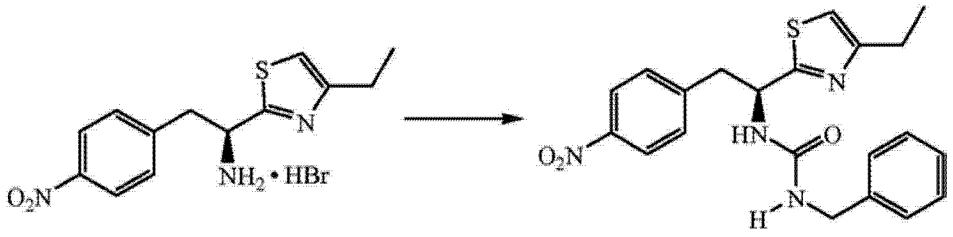
编号	R^2	R^3	R^1
N565	甲基	氢	4- 氟苯基
N566	甲基	氢	2- 氯苯基
N567	甲基	氢	3- 氯苯基
N568	甲基	氢	4- 氯苯基
N569	乙基	氢	苯基
N570	乙基	氢	苄基
N571	乙基	氢	2- 氟苯基
N572	乙基	氢	3- 氟苯基
N573	乙基	氢	4- 氟苯基
N574	乙基	氢	2- 氯苯基
N575	乙基	氢	3- 氯苯基
N576	乙基	氢	4- 氯苯基
N577	噻吩 -2- 基	氢	苯基
N578	噻吩 -2- 基	氢	苄基
N579	噻吩 -2- 基	氢	2- 氟苯基
N580	噻吩 -2- 基	氢	3- 氟苯基
N581	噻吩 -2- 基	氢	4- 氟苯基
N582	噻吩 -2- 基	氢	2- 氯苯基
N583	噻吩 -2- 基	氢	3- 氯苯基
N584	噻吩 -2- 基	氢	4- 氯苯基

[0990] 包括在本公开内容的 VII 类中的化合物可通过下文路线 XIII 所显示和实施例 14

所描述的方法来制备。

[0991] 路线 XIII

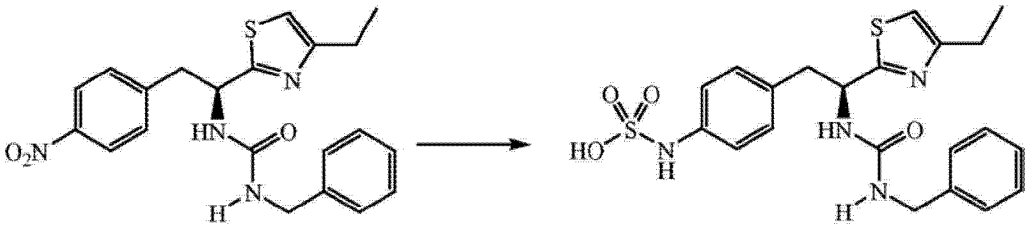
[0992]



3 34

[0993] 试剂和条件：(a) 苄基异氰酸酯，TEA，CH_2Cl_2；室温，18 小时。

[0994]



34 35

[0995] 试剂和条件：(b)(i)H_2：Pd / C，MeOH；(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH。

[0996] 实施例 14

[0997] (S)-4-(2-(3- 苄基酰脲基)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 (35)

[0998] (S)-1- 苄基 -3-[1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基] 脲 (34) 的制备：向溶于 10mL CH_2Cl_2 的 1-(S)-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙胺氢溴化物 (3)(0.360g，1mmol) 和 Et_3N(0.42mL，3mmol) 溶液中加入苄基异氰酸酯 (0.12mL，1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 18 小时。将所得产物通过过滤分离以提供 0.425g(96％产率) 无需进一步纯化即可使用的所需产物。

[0999] (S)-4-(2-(3- 苄基酰脲基)-2-(4- 乙基噻唑 -2- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 (35) 的制备：将 (S)-1- 苄基 -3-[1-(4- 乙基噻唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基] 脲 (34)(0.425g) 溶于 MeOH(4mL) 中。加入催化量的 Pd / C(10％ w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌 18 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤，在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (12mL) 并用 SO_3- 吡啶 (0.220g) 处理。在室温下将所得反应混合物搅拌 5 分钟，之后加入 7％ NH_4OH 溶液。然后浓缩所得混合物，通过反相色谱纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的 0.143g 所需产物。

[1000] ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.32-7.30(m,2H)，7.29-7.22(m,3H)，7.12-7.00(m,4H)，6.84(d,1H，J=8.1Hz)，5.35-5.30(m,1H)，4.29(s,2H)，3.27-3.22(m,3H)，3.11-3.04(m,3H)，2.81(q,2H，J=10.2,13.0Hz)，1.31(t,3H，J=4.5Hz).

[1001] 以下是包括在本公开内容的 VII 类第一方面中的化合物的非限制性实例。

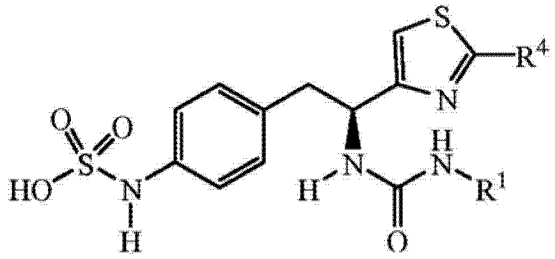
[1002] 4-{[(S)-2-(2- 乙基噻唑 -4- 基)-2-(3-(R)- 甲氧基 -1- 氧 -3- 苯基丙 -2- 基) 脲基] 乙基 } 苯基氨基磺酸：

[1003] ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.36-7.26(m,3H)，7.19-7.17(m,2H)，7.10-7.06(m,2H)，

6.90-6.86(m,3H),5.12-5.06(m,1H),4.60-4.55(m,1H),3.69(s,3H)3.12-2.98(m,6H),1.44-1.38(m,3H).

[1004] 本公开内容的 VII 类第二方面涉及具有下式的 2-(噻唑 -4- 基) 化合物 :

[1005]



[1006] 其中 R^1 和 R^4 的非限制性实例在表 XV 中进一步描述。

[1007] 表 XV

[1008]

编号	R^1	R^4
0585	甲基	甲基
0586	乙基	甲基
0587	正丙基	甲基
0588	异丙基	甲基
0589	苯基	甲基
0590	苄基	甲基
0591	2- 氟苯基	甲基
0592	2- 氯苯基	甲基
0593	噻吩 -2- 基	甲基
0594	噻唑 -2- 基	甲基
0595	噁唑 -2- 基	甲基
0596	异噁唑 -3- 基	甲基
0597	甲基	乙基
0598	乙基	乙基
0599	正丙基	乙基

0600	异丙基	乙基
0601	苯基	乙基
0602	苄基	乙基
0603	2- 氟苯基	乙基

[1009]

编号	R^1	R^4
0604	2- 氯苯基	乙基
0605	噻吩 -2- 基	乙基
0606	噻唑 -2- 基	乙基
0607	噁唑 -2- 基	乙基
0608	异噁唑 -3- 基	乙基
0609	甲基	噻吩 -2- 基
0610	乙基	噻吩 -2- 基
0611	正丙基	噻吩 -2- 基
0612	异丙基	噻吩 -2- 基
0613	苯基	噻吩 -2- 基
0614	苄基	噻吩 -2- 基
0615	2- 氟苯基	噻吩 -2- 基
0616	2- 氯苯基	噻吩 -2- 基
0617	噻吩 -2- 基	噻吩 -2- 基
0618	噻唑 -2- 基	噻吩 -2- 基
0619	噁唑 -2- 基	噻吩 -2- 基
0620	异噁唑 -3- 基	噻吩 -2- 基
0621	甲基	噻唑 -2- 基

0622	乙基	噻唑 -2- 基
0623	正丙基	噻唑 -2- 基
0624	异丙基	噻唑 -2- 基
0625	苯基	噻唑 -2- 基
0626	苄基	噻唑 -2- 基
0627	2- 氟苯基	噻唑 -2- 基
0628	2- 氯苯基	噻唑 -2- 基
0629	噻吩 -2- 基	噻唑 -2- 基
0630	噻唑 -2- 基	噻唑 -2- 基
0631	噁唑 -2- 基	噻唑 -2- 基
0632	异噁唑 -3- 基	噻唑 -2- 基

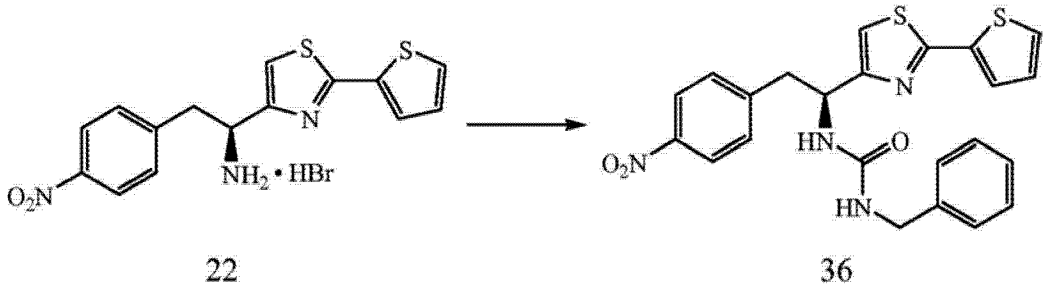
[1010]

编号	R^1	R^4
0633	甲基	噁唑 -2- 基
0634	乙基	噁唑 -2- 基
0635	正丙基	噁唑 -2- 基
0636	异丙基	噁唑 -2- 基
0637	苯基	噁唑 -2- 基
0638	苄基	噁唑 -2- 基
0639	2- 氟苯基	噁唑 -2- 基
0640	2- 氯苯基	噁唑 -2- 基
0641	噻吩 -2- 基	噁唑 -2- 基
0642	噻唑 -2- 基	噁唑 -2- 基
0643	噁唑 -2- 基	噁唑 -2- 基
0644	异噁唑 -3- 基	噁唑 -2- 基

[1011] 包括在本公开内容的VII类第二方面中的化合物可通过下文路线XIV显示的和实施例14描述的方法来制备。

[1012] 路线XIV

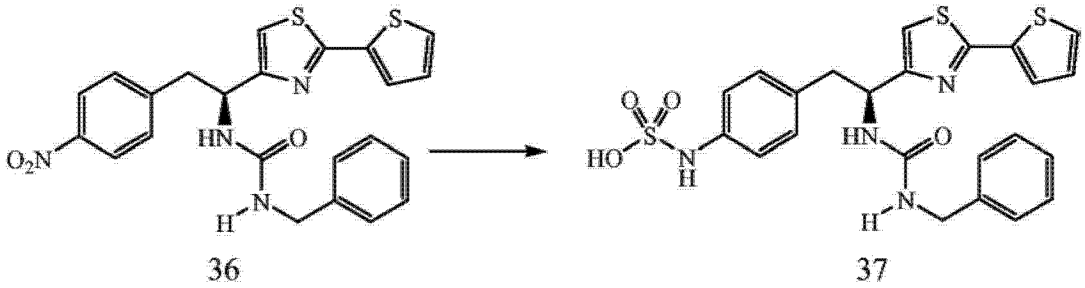
[1013]



22 36

[1014] 试剂和条件(a)苄基异氰酸酯，TEA，CH_2Cl_2；室温，18小时。

[1015]



36 37

[1016] 试剂和条件：(b)(i)H_2：Pd / C，MeOH；(ii)SO_3-吡啶，NH_4OH。

[1017] 实施例15

[1018] 4-{(S)-2-(3-苄基酰脲基)-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}-苯基氨基磺酸(37)

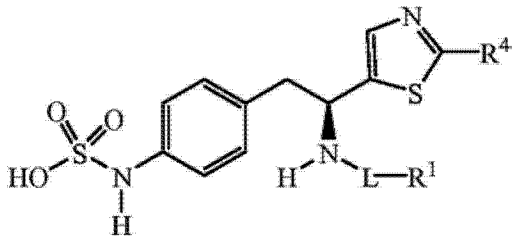
[1019] 1-苄基-3-{(S)-2-(4-硝基苯基)-1-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}脲(36)的制备：向溶于10mL DCM的(S)-2-(4-硝基苯基)-1-[(2-噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙胺氢溴酸盐(8)和Et_3N(0.42mL，3mmol)的溶液中加入苄基异氰酸酯(0.12mL，1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌18个小时。通过过滤将所述产物分离以提供0.445g(96％产率)无需进一步纯化即可使用的所需产物。

[1020] 4-{(S)-2-(3-苄基酰脲基)-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸(37)的制备：将1-苄基-3-{(S)-2-(4-硝基苯基)-1-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}脲(36)(0.445g)溶于MeOH(10mL)和CH_2Cl_2(5mL)。加入催化量的Pd / C(10％ w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将所得反应混合物通过CELITE™床过滤，在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶(12mL)并用SO_3-吡啶(0.110g)处理。在室温下将所得反应物搅拌5分钟，之后加入7％ NH_4OH溶液。然后浓缩所得混合物，通过反相色谱纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的0.080g所需产物。

[1021] ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.61(d，1H，J=2.1Hz)，7.58(d，1H，J=6Hz)，7.33-7.22(m，4H)，7.17-7.14(m，1H)，7.09-6.94(m，6H)，5.16(t，1H，J=6.6Hz)，4.13(s，2H)，3.14-3.11(m，2H).

[1022] 本公开内容的VIII类涉及具有下式的2-(噻唑-4-基)化合物：

[1023]



[1024] 其中 R^1、R^4 和 L 在下表 XVI 中进一步定义。

[1025] 表 XVI

[1026]

编号	R^4	L	R^1
P645	甲基	$-SO_2-$	甲基
P646	乙基	$-SO_2-$	甲基
P647	苯基	$-SO_2-$	甲基
P648	噻吩-2-基	$-SO_2-$	甲基

[1027]

编号	R^4	L	R^1
P649	甲基	$-SO_2-$	三氟甲基
P650	乙基	$-SO_2-$	三氟甲基
P651	苯基	$-SO_2-$	三氟甲基
P652	噻吩-2-基	$-SO_2-$	三氟甲基
P653	甲基	$-SO_2-$	乙基
P654	乙基	$-SO_2-$	乙基
P655	苯基	$-SO_2-$	乙基
P656	噻吩-2-基	$-SO_2-$	乙基
P657	甲基	$-SO_2-$	2,2,2-三氟乙基
P658	乙基	$-SO_2-$	2,2,2-三氟乙基
P659	苯基	$-SO_2-$	2,2,2-三氟乙基
P660	噻吩-2-基	$-SO_2-$	2,2,2-三氟乙基
P661	甲基	$-SO_2-$	苯基
P662	乙基	$-SO_2-$	苯基
P663	苯基	$-SO_2-$	苯基
P664	噻吩-2-基	$-SO_2-$	苯基
P665	甲基	$-SO_2-$	4-氟苯基
P666	乙基	$-SO_2-$	4-氟苯基
P667	苯基	$-SO_2-$	4-氟苯基
P668	噻吩-2-基	$-SO_2-$	4-氟苯基
P669	甲基	$-SO_2-$	3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4] 噁嗪-7-基
P670	乙基	$-SO_2-$	3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4] 噁嗪-7-基
P671	苯基	$-SO_2-$	3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4] 噁嗪-7-基
P672	噻吩-2-基	$-SO_2-$	3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4] 噁嗪-7-基
P673	甲基	$-SO_2-$	1-甲基-1*H*-咪唑-4-基
P674	乙基	$-SO_2-$	1-甲基-1*H*-咪唑-4-基

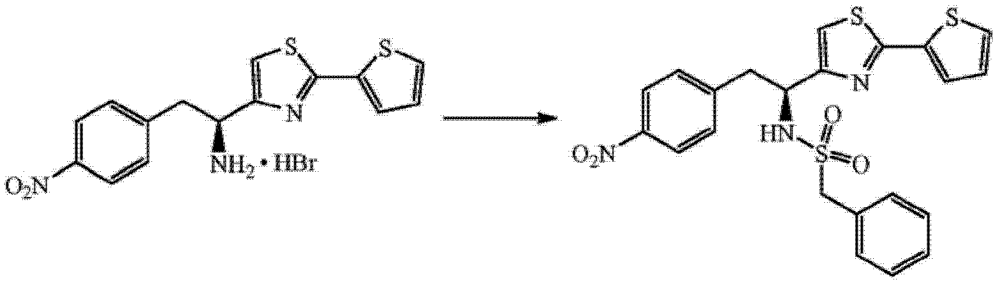
[1028]

编号	R^4	L	R^1
P675	苯基	$-SO_2-$	1-甲基-1*H*-咪唑-4-基
P676	噻吩-2-基	$-SO_2-$	1-甲基-1*H*-咪唑-4-基
P678	甲基	$-SO_2-$	4-乙酰氨基苯基
P679	乙基	$-SO_2-$	4-乙酰氨基苯基
P680	苯基	$-SO_2-$	4-乙酰氨基苯基
P681	噻吩-2-基	$-SO_2-$	4-乙酰氨基苯基
P682	甲基	$-SO_2CH_2-$	苯基
P683	乙基	$-SO_2CH_2-$	苯基
P684	苯基	$-SO_2CH_2-$	苯基
P685	噻吩-2-基	$-SO_2CH_2-$	苯基
P686	甲基	$-SO_2CH_2-$	(4-甲基羧基苯基)甲基
P687	乙基	$-SO_2CH_2-$	(4-甲基羧基苯基)甲基
P688	苯基	$-SO_2CH_2-$	(4-甲基羧基苯基)甲基
P689	噻吩-2-基	$-SO_2CH_2-$	(4-甲基羧基苯基)甲基
P690	甲基	$-SO_2CH_2-$	(2-甲基噻唑-4-基)甲基
P691	乙基	$-SO_2CH_2-$	(2-甲基噻唑-4-基)甲基
P692	苯基	$-SO_2CH_2-$	(2-甲基噻唑-4-基)甲基
P693	噻吩-2-基	$-SO_2CH_2-$	(2-甲基噻唑-4-基)甲基
P694	甲基	$-SO_2CH_2CH_2-$	苯基
P695	乙基	$-SO_2CH_2CH_2-$	苯基
P696	苯基	$-SO_2CH_2CH_2-$	苯基
P697	噻吩-2-基	$-SO_2CH_2CH_2-$	苯基

[1029] 包括在本公开内容的 VIII 类中的化合物可通过下文路线 XV 所显示和实施例 16 所描述的方法来制备。

[1030] 路线 XV

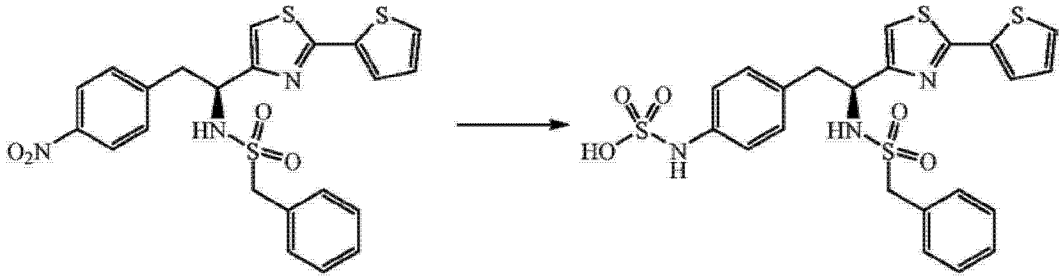
[1031]



22 38

[1032] 试剂和条件：(a) $C_6H_4CH_2SO_2Cl$，DIPEA，CH_2Cl_2；0℃至室温，14 小时。

[1033]



38 39

[1034] 试剂和条件：(b)(i) H_2；Pd / C，MeOH；(ii) SO_3- 吡啶，NH_4OH。

[1035] 实施例 16

[1036] {4-(S)-[2- 苯基甲磺酰基氨基 -2-(2- 噻吩 -2- 基噻唑 -4- 基）乙基］苯基｝氨基磺酸 (39)

[1037] (S)-N-{2-(4- 硝基苯基)-1-[2-(噻吩 -2- 基）噻唑 -4- 基］乙基}-1- 苯基甲磺酰胺 (38) 的制备：向 0℃的溶于 CH_2Cl_2(6mL) 的 2-(4- 硝基苯基)-1-(2- 噻吩 2- 基噻唑 -4- 基）乙胺 (8)(330mg,0.80mmol) 的悬浮液中加入二异丙基乙胺 (0.30mL,1.6mmol)，之后加入苯基甲磺酰氯 (167mg,0.88mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 14 小时。将所得混合物用 CH_2Cl_2 稀释并用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤，之后用盐水洗涤，将其干燥 (Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩。通过二氧化硅将所得残余物纯化以提供 210mg 白色固体状的所需产物。

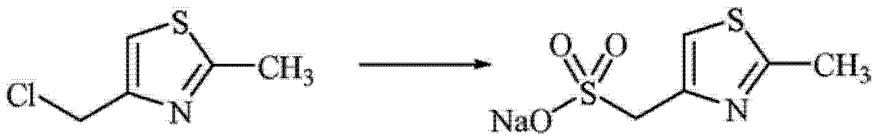
[1038] {4-(S)-[2- 苯基甲磺酰氨基 -2-(2- 噻吩 -2- 基噻唑 -4- 基）乙基］苯基｝氨基磺酸 (39) 的制备：将 (S)-N-{2-(4- 硝基苯基)-1-[2-(噻吩 -2- 基）噻唑 -4- 基］乙基}-1- 苯基甲磺酰胺 (38)(210mg,0.41mmol) 溶于 MeOH(4mL) 中。加入催化量的 Pd / C(10％ w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌 18 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤，在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (12mL) 并用 SO_3- 吡啶 (197mg,1.23mmol) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟，之后加入 7％ NH_4OH 溶液。然后浓缩所得混合物，通过反相色谱纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的 0.060g 所需产物。

[1039] ^1H NMR(300MHz,MeOH-d_4) δ 7.52-7.63(m,6.70-7.28(m,11H),4.75(t, J=7.2Hz, 1H),3.95-4.09(m,2H),3.20(dd, J=13.5and7.8Hz,1H),3.05(dd, J=13.5and7.8Hz, 1H).1013770

[1040] 用于路线 XV 步骤 (a) 中的中间体可容易地通过下文路线 XVI 所显示和实施例 17 所描述的方法来制备。

[1041] 实施例 XVI

[1042]



40

[1043] 试剂和条件：(a)Na_2SO_3，H_2O；200℃微波处理 20 分钟。

[1044]



40 41

[1045] 试剂和条件：(b)PCl_5，$POCl_3$；50℃，3 小时。

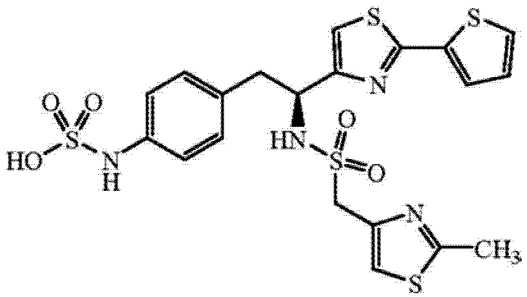
[1046] 实施例 17

[1047] (2- 甲基噻唑 -4- 基）甲磺酰氯 (41)

[1048] (2- 甲基噻唑 -4- 基）甲磺酸钠 (40) 的制备：将 4- 氯甲基 -2- 甲基噻唑 (250mg，1.69mmol) 溶于 -1_2O(2mL) 中并用亚硫酸钠 (224mg，1.78mmol) 处理。将所得反应混合物在 200℃下用微波辐射处理 20 分钟。将所述反应混合物用水 (30mL) 稀释并用 EtOAc(2×25mL) 洗涤。将所得水层浓缩以提供 0.368g 黄色固体状的所需产物。LC / MS ESI+194(M+1，游离酸）。

[1049] (2- 甲基噻唑 -4- 基）甲磺酰氯 (41) 的制备：将 (2- 甲基噻唑 -4- 基）甲磺酸钠 (40)(357mg，1.66mmol) 溶于氧氯化磷 (6mL) 中，并用五氯化磷 (345mg，1.66mmol) 处理。将所述反应混合物在 50℃搅拌 3 小时，然后使其冷却至室温。在减压下除去溶剂并将所得残余物重溶于 CH_2C1_2(40mL) 中，并将其用饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。将有机层通过 $MgSO_4$ 干燥，过滤并在真空中除去溶剂以提供 0.095g 的棕色油状所需产物。LC / MSESI+211(M+1)。所得到的中间产物具有足够纯度进行路线 IX，而无需进一步纯化。

[1050]

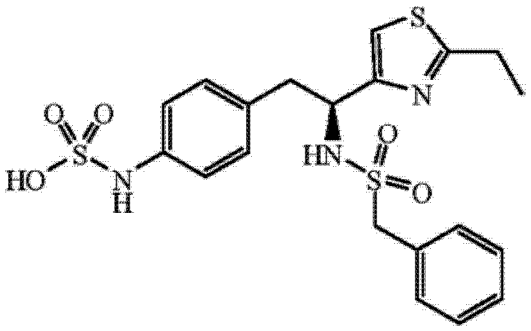


[1051] 4-{(S)-2-[(2- 甲基噻唑 -4- 基）甲基磺酰胺基]-2-[2-(噻吩 -2- 基）噻唑 -4- 基] 乙基 } 苯基氨基磺酸：

[1052] ^1H NMR(CD_3OD)：δ 7.71-7.66(m，2H)，7.27-7.10(m，7H)，4.87(t，1H，J=7.3Hz)，4.30-4.16(q，2H，J=13.2Hz)，3.34-3.13(m，2H)，2.70(s，3H).

[1053] 以下是包括在本公开内容的 VIII 类中的化合物的非限制性实例。

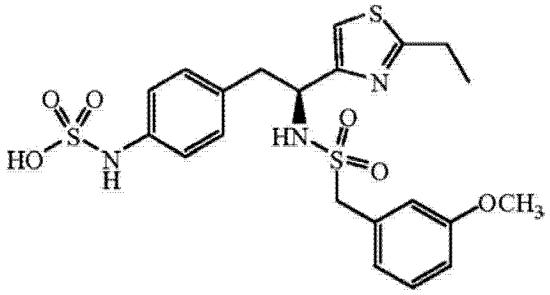
[1054]



[1055] {4-(S)-[2-苯基甲磺酰氨基-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基1苯基}-氨基磺酸：

[1056] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.27-7.32(m,3H),7.16-7.20(m,3H),7.05-7.6(m,2H),6.96(d, J=8.4Hz,2H),4.70(t, J=9.0Hz,1H),3.91-4.02(m,2H),2.95-3.18(m,4H),1.41(t,J=7.5Hz,3H).

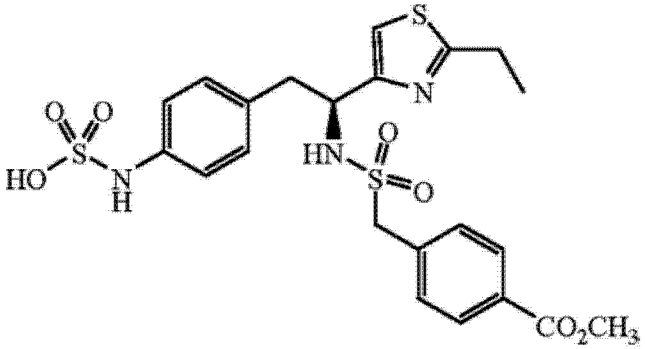
[1057]



[1058] {4-(S)-[2-(3-甲氧基苯基)甲磺酰氨基-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基磺酸：

[1059] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.20(t, J=8.1Hz.1H),6.94-7.08(m,4H),6.88-6.94(m,3H),6.75-6.80(m,1H),4.67(t, J=7.2Hz,1H),3.90-4.0(m,2H),3.76(s,3H),2.95-3.16(m,4H),1.40(t, J=7.5HZ,3H).

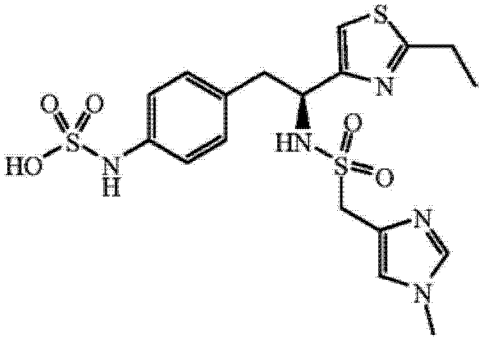
[1060]



[1061] (S)-4-{[1-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(4-磺氨基苯基)乙基氨磺酰基]甲基}-苯甲酸甲酯：

[1062] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.90-7.94-(m,2H),7.27-7.30(m,2H),7.06-7.11(m,3H),6.97-7.00(m,2H),4.71(t, J=7.2Hz,1H),3.95-4.08(4,2H),3.92(s,3H),2.80-3.50(m,4H),1.38-144(m,3H).

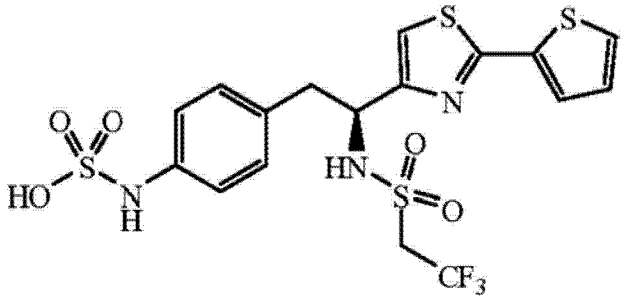
[1063]



[1064] (S)-4-[2-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-亚磺酰氨基)乙基]-苯基氨基磺酸：

[1065] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.54(s,1H,7.20(s,1H),7.09(s,1H),6.92-7.00(m,4H),4.62(t, J=5.4Hz,1H),3.70(s,3H),2.98-3.14(m,3H),2.79(dd,J=9.3and15.0Hz,1H),1.39(q,J=7.5Hz,3H).

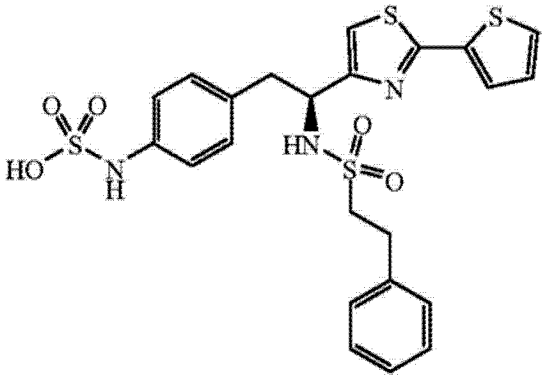
[1066]



[1067] 4-{(S)-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]-2-(2,2,2-三氟乙基亚磺酰氨基)-乙基}苯基氨基磺酸：

[1068] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.62-7.56(m,2H),7.22(s,1H),7.16-7.06(m,5H),4.84(t,1H,J＝7.6Hz),3.71-3.62(m,2H),3.32-3.03(m,2H).

[1069]

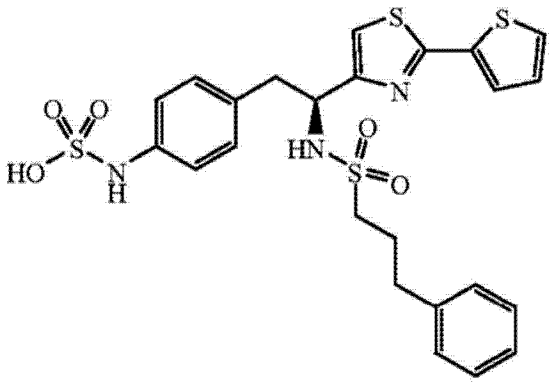


[1070] {4-(S)-[2-(苯基乙磺酰氨基)-2-(2噻吩-2-基噻唑-4-基)乙基]-苯基}氨基磺酸：

[1071] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4) δ 7.56-7.62(m,2H),

[1072] 7.04-7.19(m,9H),6.94-6.97(m,2H),4.78(t, J=7.8Hz,1H),3.22-3.30(m,2H)),3.11(dd,J=13.5and7.8Hz,1H),2.78-2.87(m,4H).

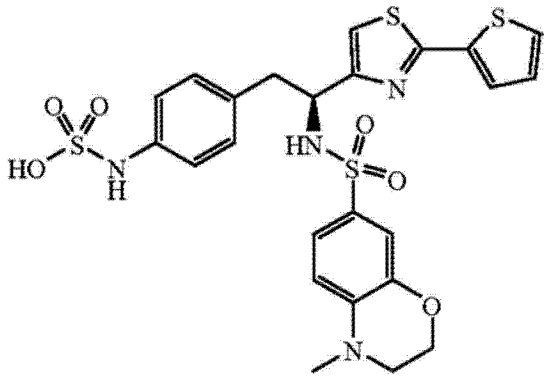
[1073]



[1074] {4-(S)-[3-(苯基丙磺酰氨基)-2-(2噻吩-2-基噻唑-4-基)乙基]-苯基}氨其磺酸.

[1075] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.56-7.62(m,2H),6.99-7.17(m,10H),4.72(t, J=7.8Hz,1H),3.21(dd, J=13.5and72Hz,1H),3.02(dd, J=13.5and7.2Hz,1H),2.39-2.64(m, 4H),1.65-1.86(m,2H).

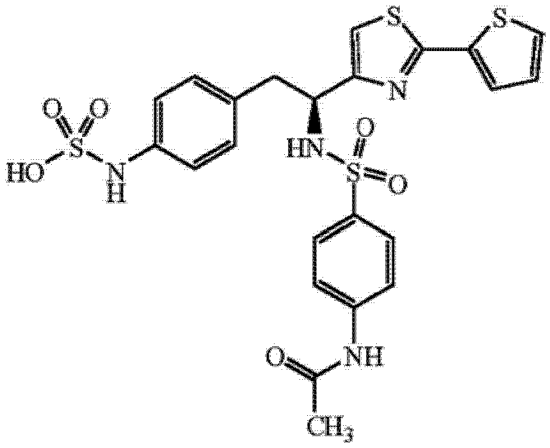
[1076]



[1077] (S)-{4-[2-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并11,4]噁嗪-7-磺酰氨基)-2-(2-噻吩-2-基噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基磺酸:

[1078] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.53(d, J=5.1Hz,1H)748(d, J=5.1Hz,1H), 7.13-7.10(m,1H),7.04(d, J=8.4Hz,2H),6.93-6.88(m,3H),6.75(d, J=8.1Hz,1H),6.54(d, J=8.1Hz,1H),4.61(t, J=7.5Hz,1H),4.20-4.08(m,2H),3.14-3.00(m,4H),2.69(s,3H).

[1079]

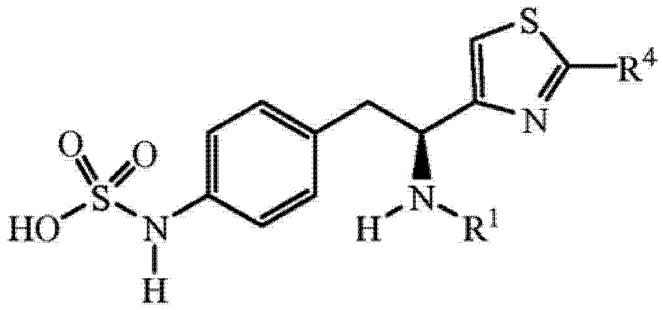


[1080] 4-{(S)-2-(4-乙酰氨基苯基亚磺酰氨基)-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:

[1081] ^1H NMR(CD_3OD)：δ 7.67-7.52(m,6H),7.24-7.23(m,1H),7.12-7.09(m,3H),7.02-6.99(m,2H),4.70(t,1H,J = 7.3Hz),3.25-3.00(m,2H),2.24(s,3H).

[1082] 本公开内容的 IX 类第一方面涉及具有下式的化合物：

[1083]



[1084] 其中 R^1 是取代的或未取代的杂芳基，而 R4 是 C_1-C_6 直链、支链或环状烷基，其将在下表 XVII 中进一步描述。

[1085] 表 XVII

[1086]

编号	R^4	R^1
Q698	$-CH_3$	4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基
Q699	$-CH_3$	4-[(2-甲氧基-2-氧乙基)氨甲酰基] 噻唑-5-基
Q700	$-CH_3$	5-[1-*N*-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1-*H*-吲哚-3-基]噁唑-2-基
Q701	$-CH_3$	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
Q702	$-CH_3$	5-[(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙基]噁唑-2-基
Q703	$-CH_3$	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
Q704	$-CH_3$	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
Q705	$-CH_3$	5-(4-苯基)噁唑-2-基
Q706	$-CH_3$	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q707	$-CH_3$	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q708	$-CH_3$	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
Q709	$-CH_3$	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
Q710	$-CH_3$	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
Q711	$-CH_3$	4-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
Q712	$-CH_3$	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基
Q713	$-CH_2CH_3$	4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基
Q714	$-CH_2CH_3$	4-[(2-甲氧基-2-氧乙基)氨甲酰基]噻唑-5-基
Q715	$-CH_2CH_3$	5-[1-*N*-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1-*H*-吲哚-3-基]噁唑-2-基
Q716	$-CH_2CH_3$	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
Q717	$-CH_2CH_3$	5-[(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙基]噁唑-2-基
Q718	$-CH_2CH_3$	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
Q719	$-CH_2CH_3$	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
Q720	$-CH_2CH_3$	5-(4-苯基)噁唑-2-基
Q721	$-CH_2CH_3$	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q722	$-CH_2CH_3$	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基

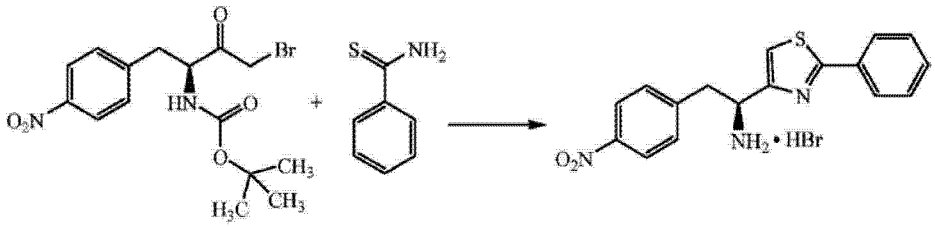
[1087]

编号	R^4	R^1
Q723	$-CH_2CH_3$	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
Q724	$-CH_2CH_3$	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
Q725	$-CH_2CH_3$	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
Q726	$-CH_2CH_3$	4-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
Q727	$-CH_2CH_3$	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基
Q728	环丙基	4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基
Q729	环丙基	4-[(2-甲氧基-2-氧乙基)氨甲酰基]噻唑-5-基
Q730	环丙基	5-[1-*N*-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1-*H*-吲哚-3-基]噁唑-2-基
Q731	环丙基	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
Q732	环丙基	5-[(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙基]噁唑-2-基
Q733	环丙基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
Q734	环丙基	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
Q735	环丙基	5-(4-苯基)噁唑-2-基
Q736	环丙基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q737	环丙基	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q738	环丙基	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
Q739	环丙基	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
Q740	环丙基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
Q741	环丙基	4-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
Q742	环丙基	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基

[1088] 包含用于 R^1 的取代的或未取代的噻唑 -4- 基单元的 IX 类第一方面的化合物可通过下文路线 XVII 所显示和实施例 18 所描述的方法来制备。

[1089] 路线 XVII

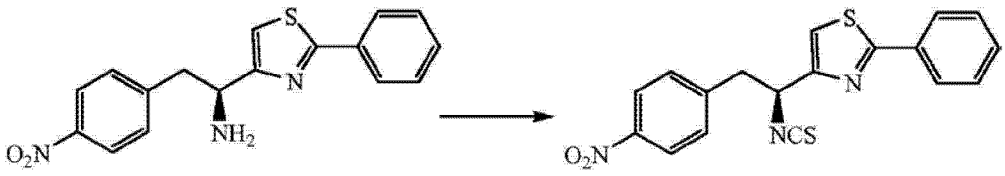
[1090]



7 42

[1091] 试剂和条件 :(a)CH_3CN,回流 ;24 小时。

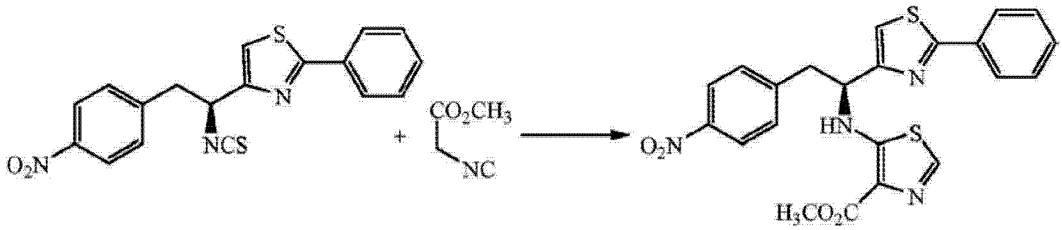
[1092]



42 43

[1093] 试剂和条件：(b) 二氯硫化碳，$CaCO_3$，CCl_4，H_2O；室温，18 小时。

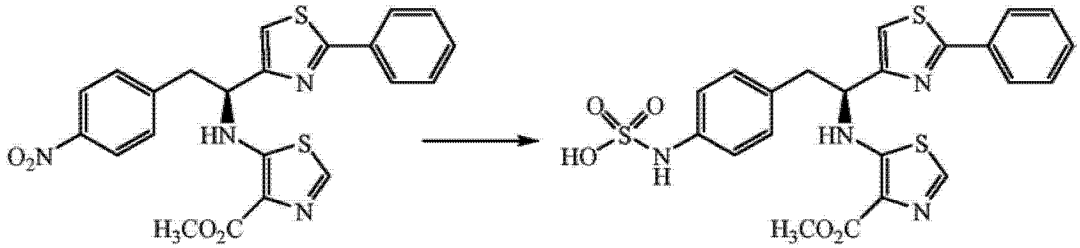
[1094]



43 44

[1095] 试剂和条件：(c)KOtBu，THF；室温，2 小时。

[1096]



44 45

[1097] 试剂和条件：(d)(i)$SnCl_2$-$2H_2O$，EtOH；回流，4 小时 (ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH。

[1098] 实施例 18

[1099] (S)-4-(2-(2- 苯基噻唑 -4- 基)2-(4-(甲氧基羰基) 噻唑 -5- 基氨基) 乙基) 苯

[1100] 基氨基磺酸 (45)

[1101] (S)-2-(4- 硝基苯基)-1-(2- 苯基噻唑 -4- 基) 乙胺氢溴酸盐 (42) 的制备：将溶于 CH_3CN(5mL) 中的 (S)- 叔丁基 -4- 溴 -1-(4- 硝基苯基)-3- 氧丁 -2- 基氨基甲酸酯 (7)(1.62g，4.17mmol) 和硫代苯甲酰胺 (0.63g，4.60mmol) 的混合物回流 24 小时。将所得反应混合物冷却至室温并向所述溶液中加入乙醚 (50mL)。通过过滤收集其形成的沉淀。真空干燥所得固体以提供 1.2g(67％产率) 的所需产物。LC / MS ESI+326(M+1)。

[1102] (S)-4-(1- 异硫氰酸根合 -2-(4- 硝基苯基) 乙基)-2- 苯基噻唑 (43) 的制备：向溶于 H_2O(2mL) 的 (S)-2-(4- 硝基苯基)-1-(2- 苯基噻唑 -4- 基) 乙胺氢溴酸盐 (42)(726mg，1.79mmol) 和 $CaCO_3$(716mg，7.16mmol) 的溶液中加入 CCl_4(3mL)，之后加入二氯硫化碳 (0.28mL，3.58mmol)。将所得反应物在室温下搅拌 18 小时，然后用 CH_2Cl_2 和水稀释。将各层分离并用 CH_2Cl_2 萃取水层。将所述合并的有机相用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4) 并在真空下浓缩为残余物，将其通过二氧化硅 (CH_2Cl_2) 纯化以提供 480mg(73％) 的黄色固体状的所需产物。

[1103] ^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$) δ 8.15(d，J=8.7Hz，2H)，7.97-7.99(m，2H)，7.43-7.50(m，

3H)，7.34(d，J=8.7Hz，2H)，7.15(d，J=0.9Hz，1H)，5.40-5.95(m，1H)，3.60(dd，J=13.8and6.0Hz，1H)，3.46(dd，J=13.8and6.0Hz).

[1104] (S)-甲基5-[1-(2-苯基噻唑-4-基)-2-(4-硝基苯基)-乙基氨基]噻唑-4-羧酸酯(44)的制备：向溶于THF(3mL)的叔丁氧钾(89mg，0.75mmol)悬浮液中加入异氰基乙酸甲酯(65μL，0.68mmol)，之后加入(S)-2-苯基-4-(1-异硫氰酸根合-2-(4-硝基苯基)乙基)噻唑(43)(250mg，0.68mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时，然后倒入饱和$NaHCO_3$中。用EtOAc(3×25mL)萃取所得混合物，并将所述合并的有机相用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将所得粗产物通过二氧化硅纯化以提供323mg(～100％产率)淡黄色固体状的所需产物。^1H NMR(300

[1105] MHz，$CDCl_3$) δ 8.09-8.13(m，2H)，7.95-798(m，3H)，7.84(d，J=1.2Hz，1H)，7.44-7.50(m，3H)，7.28-7.31(m，2H)，7.96(d，J=0.6Hz，1H)，4.71-4.78(m，1H)，3.92(s，3H)，3.60(dd，J=13.8and6.0Hz，1H)，3.45(dd，J=13.8and6.0Hz，1H).

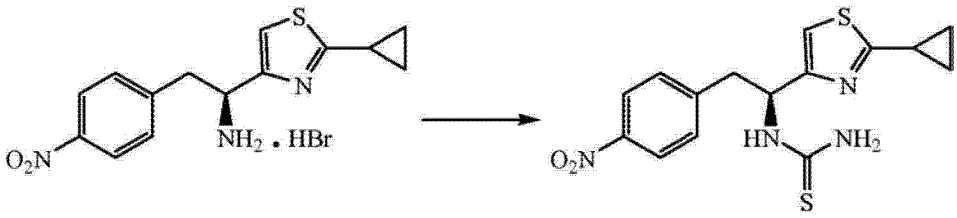
[1106] (S)-4-(2-(2-苯基噻唑-4-基)2-(4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基氨基)乙基)苯基氨基磺酸(45)的制备：将(S)-甲基5-[1-(2-苯基噻唑-4-基)-2-(4-硝基苯基)-乙基氨基]噻唑-4-羧酸酯(44)(323mg，0.68mmol)和氯化锡(II)(612mg，2.72mmol)溶于EtOH，并将所得溶液回流。真空除去溶剂，将所得残余物溶于EtOAc。加入$NaHCO_3$的饱和溶液并将所述溶液搅拌1小时。分离所得有机层，用EtOAc萃取所得水层两次。将所得合并有机层干燥(Na_2SO_4)，过滤并浓缩为残留物，将其溶于吡啶(10mL)中并用SO_3-吡啶(130mg，0.82mmol)处理。将所得反应混合物在室温下搅拌5分钟，之后加入7％的NH_4OH溶液。然后将所得混合物浓缩并通过反相色谱将所得残余物纯化以提供0.071g的作为铵盐形式的所需产物。

[1107] ^1H NMR(300MHz，MeOH-d_4) δ 7.97-8.00(m，3H)，7.48-7.52(m，3H)，7.22(s，1H)，7.03-7.13(m，4H)，4.74(t，J=6.6Hz，1H)，3.88(s，3H)，3.28-3.42(m，2H1.

[1108] 包含用于R^1的取代的或未取代的噻唑-2-基单元的IX类第一方面的化合物可通过下文路线XVIII所显示和实施例19所描述的方法来制备。中间体46可按照路线II和实施例12通过用环丙烷-硫代羟酸酰胺代替噻吩-2-硫代羟酸酰胺来制备。

[1109] .路线XVIII

[1110]

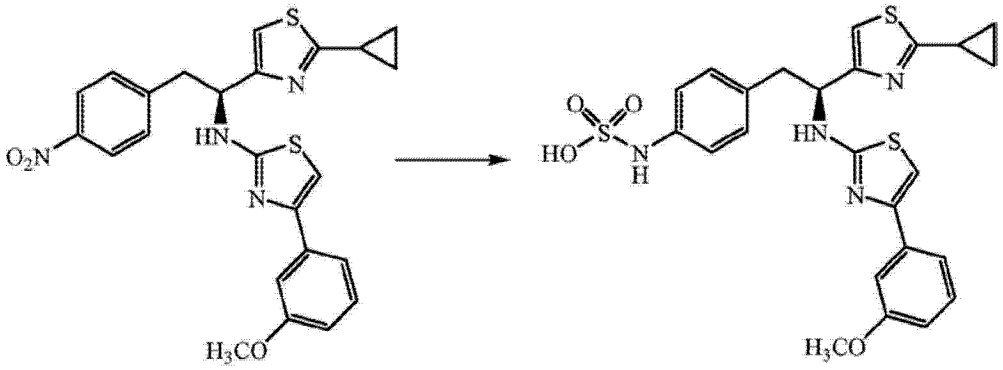


46 47

[1111] 试剂和条件：(a) 二氯硫化碳，$CaCO_3$，$CCVH_2O$；室温，18小时。

[1112] 试剂和条件：(b)CH_3CN，回流，24小时。

[1113]



48 49

[1114] 试剂和条件：(c)(i)H_2：Pd / C，MeOH；(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH.

[1115] 实施例 19

[1116] 4-{(S)-2-(2- 环丙基噻唑 -4- 基)-2-[4-(3- 甲氧基苯基) 噻唑 -2- 基氨基] 乙基 } 苯基氨基磺酸 (50)

[1117] (S)-1-(1-(2- 环丙基噻唑 -4- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基)- 硫脲 (47) 的制备：向溶于 CCl_4 / 水 (25mL / 20mL) 的 (S)-1-(2- 环丙基噻唑 -4- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙胺氢溴酸盐 (32)(4.04g，10.9mmol) 和 $CaCO_3$(2.18g，21.8mmol) 溶液中加入二氯硫化碳 (1.5g，13.1mmol)。将所得反应物在室温下搅拌 18 小时，然后用 CH_2Cl_2 和水稀释。将各层分离并用 CH_2Cl_2 萃取水层。将所述合并的有机相用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4) 并在真空下浓缩为残余物，之后将其用氨水 (0.5M，溶于 1,4- 二噁烷，120mL) 处理，通过二氧化硅纯化以提供 2.90g 红棕色固体状的所需产物。LC / MS ESI-347(M-1)。

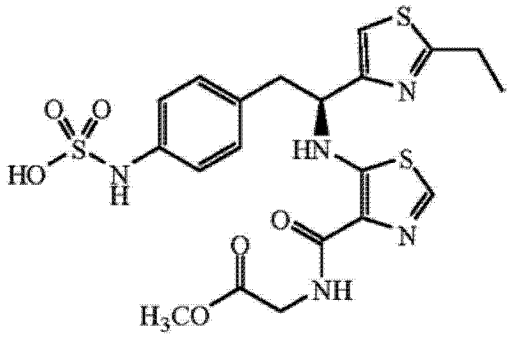
[1118] (S)-4-(3- 甲氧基苄基)-N-(1-(2- 环丙基噻唑 -4- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基) 噻唑 -2- 胺 (48) 的制备：将 (S)-1-(1-(2- 环丙基噻唑 -4- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基)- 硫脲 (47)(350mg，1.00mmol) 和 2- 溴 -3′ - 甲氧基 - 苯乙酮 (253mg，1.10mmol) 在 3mL CH_3CN 中合并并加热回流 24 小时。将所得混合物浓缩并进行色谱以提供 0.172g 的黄色固体状的产物。LC / MS ESI+479(M+1)。

[1119] 4-{(S)-2-(2- 环丙基噻唑 -4- 基)-2-[4-(3- 甲氧基苯基)- 噻唑 -2- 基氨基] 乙基 } 苯基氨基磺酸 (49) 的制备：将 (S)-4-(3- 甲氧基苄基)-N-(1-(2- 环丙基噻唑 -4- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基) 噻唑 -2- 胺 (48)(0.172g) 溶于 10mL MeOH 中。加入催化量的 Pd / C(10％ w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌 18 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤，在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于 5mL 吡啶并用 SO_3- 吡啶 (114mg) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟，之后加入 10mL 的 7％ NH_4OH 溶液。然后浓缩所得混合物，通过反相色谱纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的 0.033g 所需产物。

[1120] ^1H NMR(CD_3OD)：δ 7.33-7.22(m,3N)，7.10-6.97(m,5H)，6.84-6.80(m,2H)，5.02(t,1H，J-6.9Hz)，3.82(s,1H)，3.18(q,2H，J-7.1Hz)，2.36(q,1H，J-4.6Hz)，1.20-1.13(m,2H)，1.04-0.99(m,2H).

[1121] 以下是包括在 IX 类第一方面的化合物的非限制性实例。

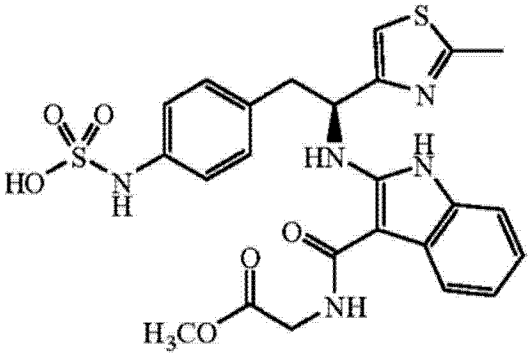
[1122]



[1123] (S)-4-(2-(4-((2-甲氧基-2-氧乙基)氨甲酰基)噻唑-5-基氨基)2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1124] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.91(s,1H),7.08-7.10(m,3H),6.99(d, J=8.7Hz, 2H),4.58(t, J=6.9Hz,1H),4.11(d, J=2.7Hz,2H),3.78(s,3H),3.14-3.28(m,2H),3.06(q, J=7.5Hz,2H),1.41(t, J=7.5Hz,3H).

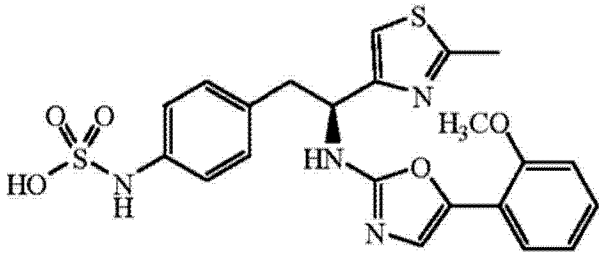
[1125]



[1126] (S)-4-(2-{5-[1-N-(2-甲氧基-2-氧乙基氨甲酰基)-1-H-吲哚-3-基]噁唑-2-基氨基}-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1127] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4) δ 7.63(d,J=7.8Hz,1H),7.37(s,1H),7.18-7.29(m,4H),7.02-7.16(m,4H),6.85(s,1H),5.04-5.09(m,1H),4.85(s,3H),3.27(dd, J=13.5and8.1Hz, 1H),3.10(m, J=13.5and8.1Hz,1H),2.69(s,3H).

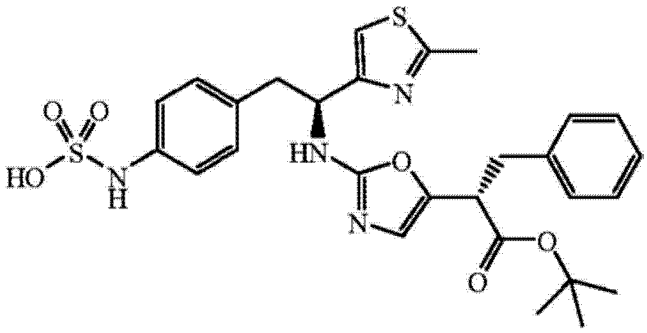
[1128]



[1129] 4-((S)-2-(5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1130] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.52(dd, J=7.5and1.2Hz,1H),6.95-7.24(m,10H),5.04-5.09(m,1H),3.92(s,3H),3.26(dd, J=13.8and8.4Hz,1H),3.10(dd, J=13.8and8.4Hz, 1H),2.72(s,3H).

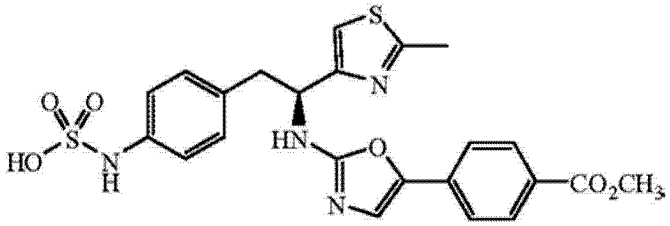
[1131]



[1132] 4-((S)-2-(5-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙基)噁唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1133] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.03-7.27(m,10H),6.50(s,1H),4.95-5.00(m,1H),4.76(t, J=6.9Hz,1H),3.22(dd, J=14.1and6.9Hz,1H),3.00-3.10(m,2H),2.90(dd, J=14.1and6.9Hz,1H),2.72(s,3H),1.37(s,9H).

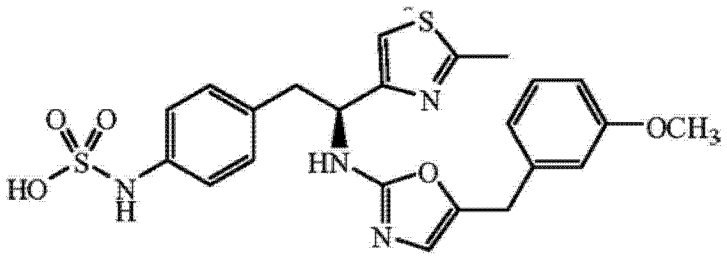
[1134]



[1135] (S)-{4-{2-[5-(4-甲氧基羰基)苯基]噁唑-2-基氨基}-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸：

[1136] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.99(d, J=7.5Hz,2H),7.56-7.59(m,2H),7.23-7.24(m,1H),7.08-7.14(m,4H),6.83(d, J=10.2Hz,1H),5.08(t, J=6.0Hz,1H),3.91(s,3H),3.25-3.35(m,1H),3.09-3.13(m,1H),2.73(s,3H).

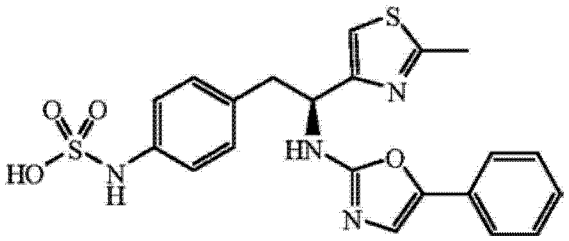
[1137]



[1138] (S)-4-(2-(5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1139] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.03-7.28(m,8H),6.79-6.83(m,1H),5.70(s,1H),4.99-5.06(m,2H),4.41(d, J=2.1Hz,2H),3.80(s,3H),3.27-3.37(m,1H),3.03-3.15(m,1H),2.71(s,3H).

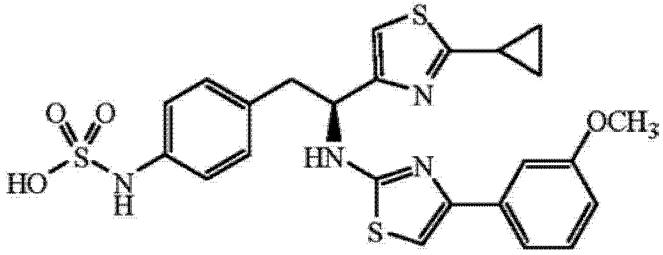
[1140]



[1141] (S)-4-(2-(2-甲基噻唑-4-基)2-(5-苯基噁唑-2-基氨基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1142] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.45(d, J=8.7Hz,2H),7.33(t, J=7.8Hz,2H),7.18-7.22(m,1H),7.10-7.14(m,6H),7.04(s,1H),5.04-5.09(m,1H),3.26(dd, J=13.8and6.3Hz,1H),3.10(dd,J=13.8and6.3Hz,1H),2.70(s,3H).

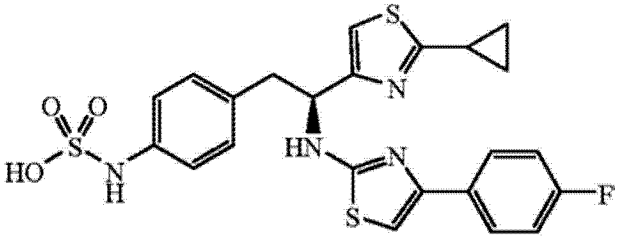
[1143]



[1144] 4-((S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1145] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.33-7.22(m,3H),7.10-6.97(m,5H),6.84-6.80(m,2H),5.02(t,1H, J=6.9Hz),3.82(s,1H),3.18(q,2H, . J=7.1Hz),2.36(q,1H, J=4.6Hz),1.20-1.13(m,2H),1.04-0.99(m,2H).

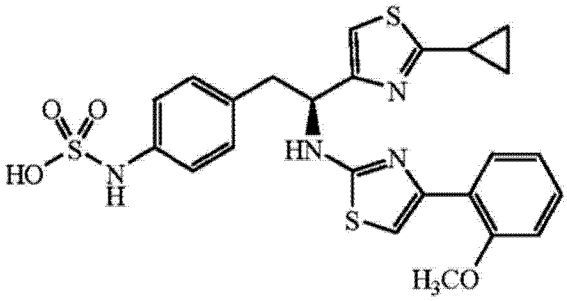
[1146]



[1147] (S)-4-(2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1148] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.79-7.74(m,2H),7.14-7.03(m,7H),7.21(s,1H),6.79(s,1H),5.08(t,1H, J = 6.6Hz),3.29-3.12(m,2H),240(q,2.40, J = 5.1Hz),1.23-1.18(m,2H),1.08-1.02(m,2H).

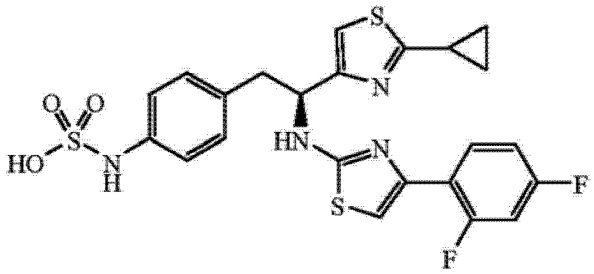
[1149]



[1150] 4-((S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1151] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.89-7.87(d,1H, J = 7.6Hz),7.28(t,1H,.J=7.0Hz),7.10-6.96(m,8H),5.03(t,1H, J=6.9Hz),3.90(s,1H),3.19(q,2H, J=6.6Hz),2.38(q,1H, J = 4.8Hz).1.21-1.14(m,2H),1.06-1.00(m,2H).

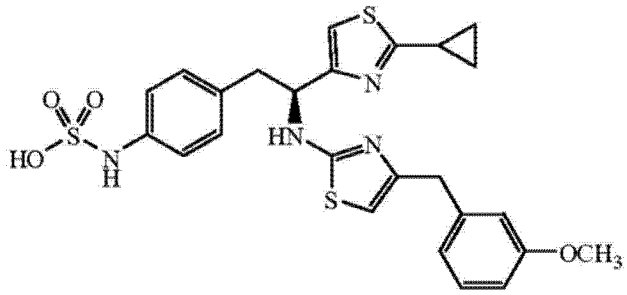
[1152]



[1153] 4-((S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基氨基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1154] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 8.06-8.02(q,2H, J=6.9Hz),7.12-6.95(m,7H),6.88(s,1H),5.11(t,1H, J = 6.9Hz),3.22-3.15(m,2H),2.38(q,1H, J=4.8Hz),1.22-1.15(m,2H),1.06-1.02(m,2H).

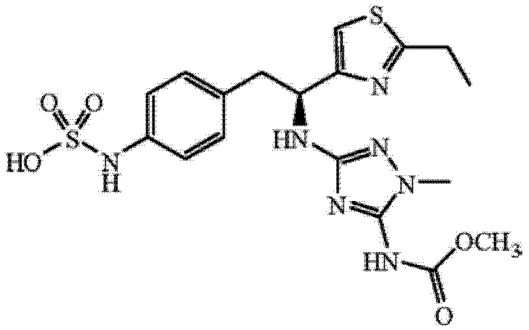
[1155]



[1156] (S)-4-(2-(4-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基氨基)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1157] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.22-7.17(m,3H),7.09-6.97(m,5H),6.78-6.66(m,3H),3.77(s,2H),3.75(s,3H),3.20-3.07(m,2H),2.35(q,1H, J=4.8Hz),1.19-1.13(m,2H),1.03-1.00(m,2H).

[1158]

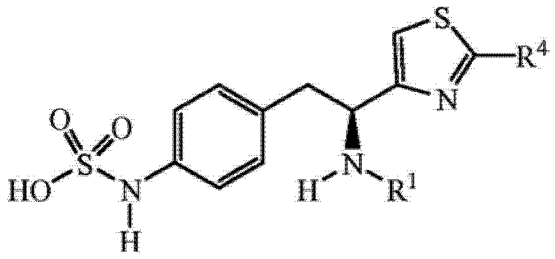


[1159] (S)-{5-[1-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(4-磺氨基苯基)乙基氨基]-2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基}氨基甲酸甲酯：

[1160] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4) δ 6.97-7.08(m,5H),3.71(s,3H),3.51(s,3H),3.15(dd,J=13.5and6.3Hz,1H),3.02-3.07(m,3H),1.40(t,J=6.6Hz,3H).

[1161] 本公开内容的V类的第二方面涉及具有下式的化合物：

[1162]



[1163] 其中R^1是取代的或未取代的杂芳基而R^4是取代的或未取代的苯基和取代的或未取代的杂芳基，其在下表XVIII中进一步描述。

[1164] 表XVIII

[1165]

编号	R^4	R^1
R743	苯基	4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基
R744	苯基	4-[(2-甲氧基-2-氧乙基)氨甲酰基]噻唑-5-基
R745	苯基	5-[1-*N*-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1-*H*-吲哚-3-基]噁唑-2-基
R746	苯基	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
R747	苯基	5-[(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙基]噁唑-2-基
R748	苯基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
R749	苯基	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
R750	苯基	5-(4-苯基)噁唑-2-基
R751	苯基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R752	苯基	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R753	苯基	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
R754	苯基	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
R755	苯基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
R756	苯基	4-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
R757	苯基	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基
R758	噻吩-2-基	4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基
R759	噻吩-2-基	4-[(2-甲氧基-2-氧乙基)氨甲酰基] 噻唑-5-基
R760	噻吩-2-基	5-[1-*N*-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1-*H*-吲哚-3-基]噁唑-2-基

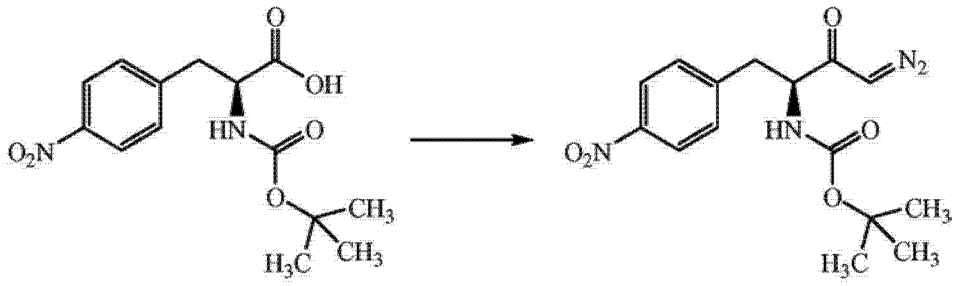
[1166]

编号	R^4	R^1
R761	噻吩-2-基	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
R762	噻吩-2-基	5-[(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙基]噁唑-2-基
R763	噻吩-2-基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
R764	噻吩-2-基	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
R765	噻吩-2-基	5-(4-苯基)噁唑-2-基
R766	噻吩-2-基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R767	噻吩-2-基	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R768	噻吩-2-基	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
R769	噻吩-2-基	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
R770	噻吩-2-基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
R771	噻吩-2-基	4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R772	噻吩-2-基	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基
R773	环丙基	4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基
R774	环丙基	4-[(2-甲氧基-2-氧乙基)氨甲酰基]噻唑-5-基
R775	环丙基	5-[1-*N*-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1-*H*-吲哚-3-基]噁唑-2-基
R776	环丙基	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
R777	环丙基	5-[(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙基]噁唑-2-基
R778	环丙基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
R779	环丙基	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
R780	环丙基	5-(4-苯基)噁唑-2-基
R781	环丙基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R782	环丙基	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R783	环丙基	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
R784	环丙基	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
R785	环丙基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
R786	环丙基	4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R787	环丙基	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基

[1167] 包含用于 R^1 的取代或未取代的噻唑 -4- 基单元的 IX 类第二方面的化合物可通过下文路线 XIX、XX 和 XXI 所显示和实施例 20、21 和 22 所描述的方法来制备。

[1168] 路线 XIX

[1169]

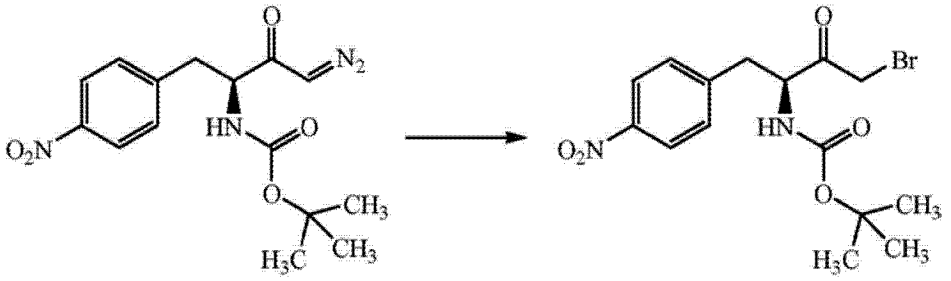


50

[1170] 试剂和条件：(a)(i)(异丁基)OCOCl，Et_3N，THF；0℃，20 分钟。(ii)

[1171] CH_2N_2；0℃至室温，持续 3 小时。

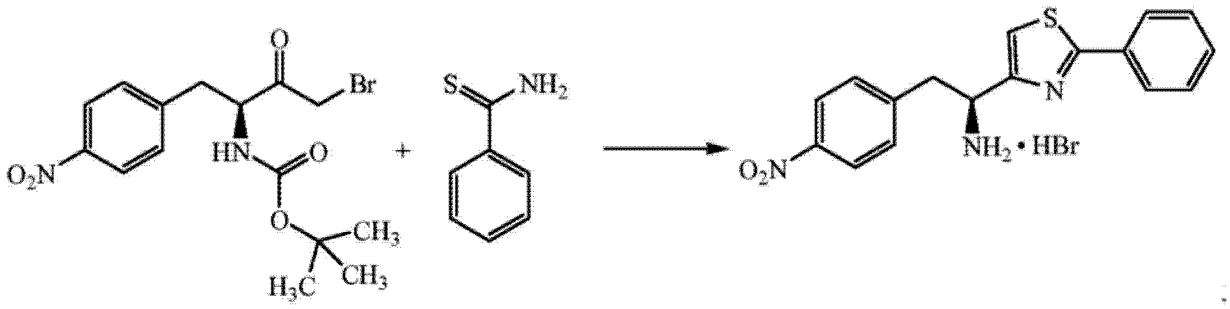
[1172]



50 51

[1173] 试剂和条件：(b)48% HBr，THF；0℃，1.5 小时。

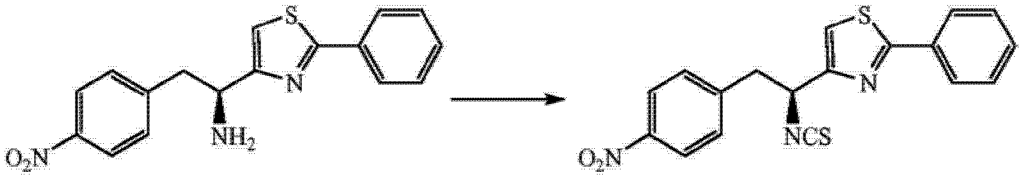
[1174]



51 52

[1175] 试剂和条件：(c)CH3CN；回流 2 小时。

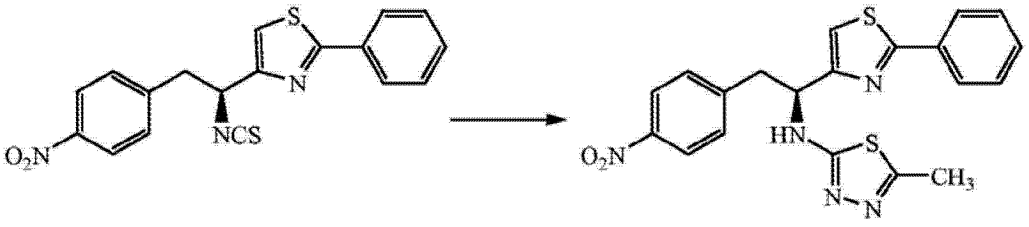
[1176]



52 53

[1177] 试剂和条件：(d) 二氯硫化碳，$CaCO_3$，CCl_4，H_2O；室温，18 小时。

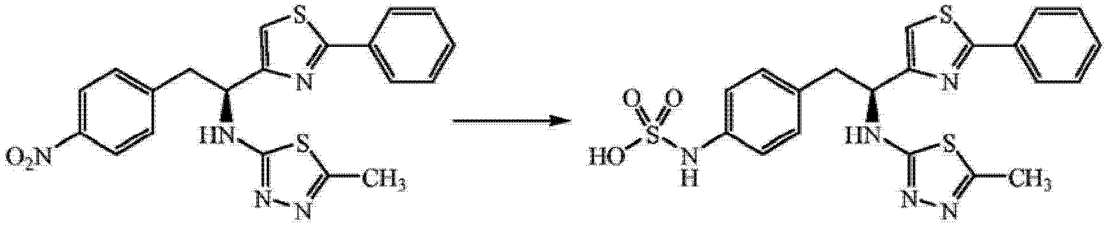
[1178]



53 54

[1179] 试剂和条件：(e)(i)$CH_3C(O)NHNH_2$，EtOH；回流，2 小时。(ii)$POCl_3$，室温 18 小时；50℃ 2 小时。

[1180]



54 55

[1181] 试剂和条件：(f)(i)H_2：Pd / C，MeOH；(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH。

[1182] 实施例 20

[1183] (S)-4-(2-(5- 甲基 -1,3,4- 噻二唑 -2- 基氨基)-2-(2- 苯基噻唑 -4- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 (55)

[1184] [3- 重氮基 -1-(4- 硝基苄基)-2- 氧 - 丙基]- 氨基甲酸叔丁酯 (50) 的制备：向 0℃ 的溶于 THF(20mL) 的 2-(S)- 叔丁氧基羰基氨基 -3-(4- 硝基苯基)- 丙酸 (1.20g,4.0mmol) 溶液中逐滴加入三乙胺 (0.61mL,4.4mmol)，之后加入异丁基氯甲酸酯 (0.57mL,4.4mmol)。将所得反应混合物在 0℃下搅拌 20 分钟然后过滤。在 0℃下，以重氮甲烷 (～ 16mmol) 的醚溶液处理所得滤液。将所得反应混合物在室温下搅拌 3 小时并浓缩。将所得残余物溶于 EtOAc 并连续用水和盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。将所得残余物通过二氧化硅 (己烷 / EtOAc2：1) 纯化以提供 1.1g(82％产率) 的淡黄色固体状的所需产物。

[1185] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 8.16(d, J=8.7Hz,2H),7.39(d, J=8.7Hz,2H),5.39(s,1H),5.16(d, J=6.3Hz,1H),4.49(s,1H),3.25(dd, J=13.8and6.6,1H),3.06(dd, J=13.5and6.9Hz,1H),1.41(s,9H).

[1186] [3- 溴 -1-(4- 硝基 - 苄基)-2- 氧 - 丙基]- 氨基甲酸叔丁酯 (51) 的制备：向 0℃ 的溶于 THF(5mL) 的 [3- 重氮基 -1-(4- 硝基苄基)-2- 氧 - 丙基]- 氨基甲酸叔丁基酯 (50) (0.350g,1.04mmol) 溶液逐滴加入 48％ HBr 水溶液 (0.14mL,1.25mmol)。将所得反应混合物在 0℃搅拌 1.5 小时，然后在 0℃用饱和 Na_2CO_3 水溶液猝灭。用 EtOAc(3×25mL) 萃取所得混合物，并且将所述合并有机萃取物用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩以提供 0.400$_g$ 的无需进一步纯化即可用于下一步骤的所需产物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ 8.20(d, J=84Hz,2H),739(d, J=84Hz,2H),5.06(d, J=7.8Hz,1H),4.80(q, J=6.3Hz,1H),4.04(s,2H),1.42(s,9H).

[1187] (S)-2-(4- 硝基苯基)-1-(2- 苯基噻唑 -4- 基) 乙胺氢溴酸盐 (52) 的制备：将溶于 CH_3CN(5mL) 的 [3- 溴 -1-(4- 硝基 - 苄基)-2- 氧 - 丙基]- 氨基甲酸叔丁酯 (51)(1.62g,

4.17mmol）和苯并硫代酰胺（0.630g，4.59mmol）的混合物回流24小时。将所得反应混合物冷却至室温，向所得溶液加入乙醚（50mL），并且通过过滤收集形成的沉淀。真空干燥所得固体以提供1.059g（63％）的所需产物。ESI+MS326（M+1）。

[1188] （S）-4-[1-异硫氰酸根合-2-（4-硝基苯基）-乙基]-2-苯基噻唑（53）的制备：向溶于CCl_4/水（10:7.5mL）的（S）-2-（4-硝基苯基）-1-（2-苯基噻唑-4-基）乙胺氢溴酸盐（52）（2.03g，5mmol）和$CaCO_3$（1g，10mmol）的溶液中加入二氯硫化碳（0.46mL，6mmol）。将所得反应物在室温下搅拌18小时，然后用CH_2Cl_2和水稀释。将各层分离并用CH_2Cl_2萃取水层。将所述合并的有机层用盐水洗涤，干燥（Na_2SO_4）并在真空下浓缩为残余物，之后将其通过二氧化硅（CH_2Cl_2）纯化以提供1.71g（93％产率）的所需产物。ESI+MS368（M+1）。

[1189] （S）-5-甲基-N-[2-（4-硝基苯基）-1-（2-苯基噻唑-4-基）乙基]-1,3,4-噻二唑-2-胺（54）的制备：将溶于EtOH（5mL）的（S）-4-[1-异硫氰酸根合-2-（4-硝基苯基）-乙基]-2-苯基噻唑（53）（332mg，0.876mmol）和乙酰肼（65mg，0.876mmol）回流2小时。在减压下除去溶剂，将所得残余物溶于$POCl_3$（3mL），将所得溶液在室温下搅拌18小时，之后将所述溶液加热至50℃，持续2小时。真空除去-所述溶剂并将所述残余物溶于EtOAc（40mL）中，用1N NaOH处理所得溶液直到pH保持在约8。用EtOAc萃取所述溶液。将所得到的合并水层用EtOAc洗涤，合并所得有机层，用盐水洗涤，通过$MgSO_4$干燥，过滤并真空浓缩以提供0.345g（93％产率）黄色固体状的所需产物。

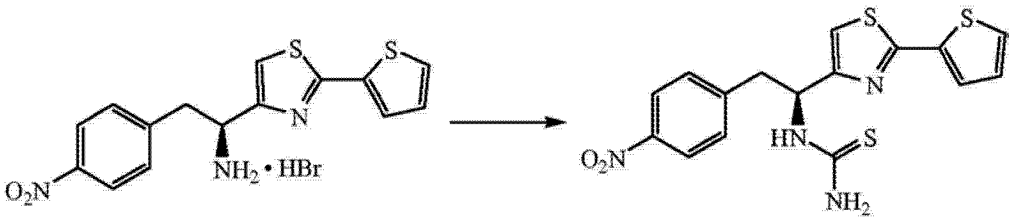
[1190] ^1H NMR（$CDCl_3$）8.09（d，J=8.4Hz，2H），7.91（m，2H），7.46（m，4H），7.44（s，1H），5.23（m，1H），3.59（m，2H），2.49（s，3H）.ES1+MS424（M+1）.

[1191] （S3-4-[2-（5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基氨基）-2-（2-苯基噻唑-4-基）乙基]苯基氨基磺酸（55）的制备：将（S）3-5-甲基-N-[2-（4-硝基苯基）-1-（2-苯基噻唑-4-基）乙基]-1,3,4-噻二唑-2-胺（54）（0.404g，0.954mmol）溶于MeOH（5mL）中。加入Pd/C（50mg，10％w/w），并在氢气气氛下搅拌所得混合物直到断定所述反应完成。将所得反应混合物通过CELITE™床过滤，并且在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶（4mL）并用SO_3-吡啶（0.304g，1.91mmol）处理。在室温下将所得反应混合物搅拌5分钟，之后加入的7％NH_4OH溶液（50mL）。然后浓缩所得混合物，通过反相制备型HPLC纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的0.052g（11％产率）所需产物。^1H NMR

[1192] （CD_3OD）：δ8.00-7.97（m，2H），7.51-7.47（m，3H），7.23（s，1H），7.11-7.04（q，4H，J=9.0Hz），5.18（t，1H，J=7.2Hz），3.34-3.22（m，2H），2.50（s，3H）.ES1-MS472（M-1）.

[1193] 路线XX

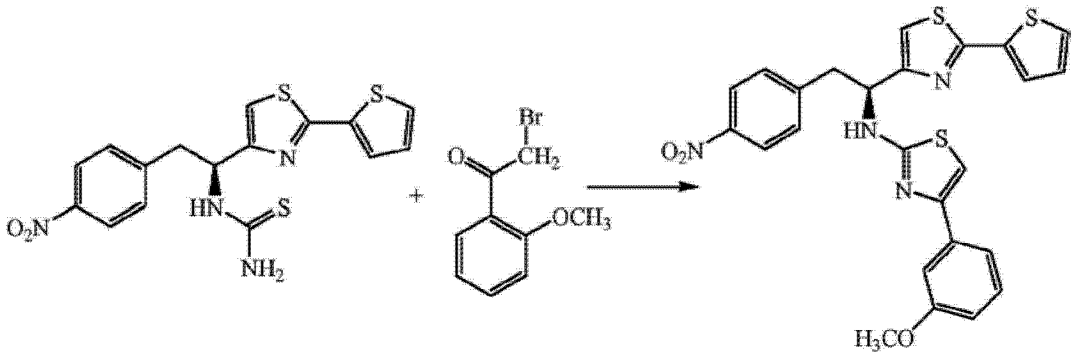
[1194]



8 56

[1195] 试剂和条件：（a）二氯硫化碳，$CaCO_3$，CCI4/H2O；室温，18小时。

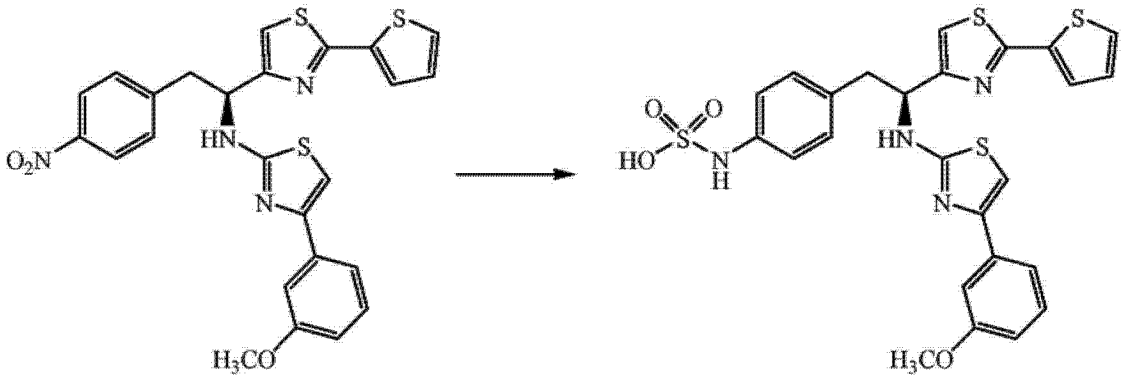
[1196]



56 57

[1197] 试剂和条件：(b)CH_3CN，回流，5 小时

[1198]



57 58

[1199] 试剂和条件：(c)(i)H_2：Pd / C，MeOH；(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH；室温，18 小时。

[1200] 实施例 21

[1201] 4-{(S)-2-[4-(2- 甲氧基苯基) 噻唑 -2- 基氨基)-2-[2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基] 乙基 } 苯基氨基磺酸 (58)

[1202] (S)-1-[1-(噻吩 -2- 基噻唑 -4- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基]- 硫脲 (56) 的制备：向溶于 CCl_4 / 水 (10mL / 5mL) 的 (S3-2-(4- 硝基苯基)-1-(噻吩 -2- 基噻唑 -4- 基) 乙胺氢溴酸盐 (8)(1.23g,2.98mmol) 和 $CaCO_3$(0.597g,5.96mmol) 的溶液中加入二氯硫化碳 (0.412g,3.58mmol)。将所得反应物在室温下搅拌 18 小时，然后用 CH_2Cl_2 和水稀释。将各层分离并用 CH_2Cl_2 萃取水性层。将所述合并的有机层用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4) 并在真空下浓缩为残余物，之后将其用氨水 (0.5M，溶于 1,4- 二噁烷，中 29.4mL,14.7mmol) 处理，通过二氧化硅纯化以提供 0.490g 红棕色固体状的所需产物 ESI+MS399(M+1)。

[1203] 4-(2- 甲氧基苯基)-N-{(S)-2-(4- 硝基苯基)-1-[2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基] 乙基 } 噻唑 -2- 胺 (57) 的制备：将 (S)-1-[1-(噻吩 -2- 基噻唑 -4- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基]- 硫脲 (56)(265mg,0.679mmol) 用溴 -2′ - 甲氧基苯乙酮 (171mg,0.746mmol) 处理以提供 0.221g 的黄色固体状的所需产物。ESI+MS521(M+1)。

[1204] 4-{(S)-2-[4-(2- 甲氧基苯基) 噻唑 -2- 基氨基)-2-[2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基] 乙基 } 苯基氨基磺酸 (58) 的制备：将 4-(2- 甲氧基苯基)-N-{(S)-2-(4- 硝基苯基)-1-[2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基] 乙基 } 噻唑 -2- 胺 (57)(0.229g) 溶于 12mLMeOH。加入催化量的 Pd / C(10％ w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌 18 小时。将所得反

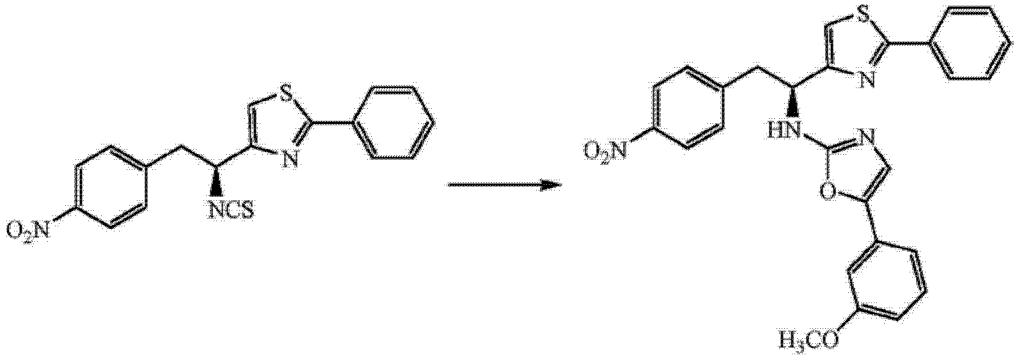
应混合物通过 CELITE™ 床过滤，并且在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于 6mL 吡啶并用 SO_3- 吡啶 (140mg) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟，之后加入 10mL 的 7% NH_4OH 溶液。然后将所得混合物浓缩，通过反相色谱纯化所得到的残余物以提供作为铵盐形式的 0.033g 所需产物。

[1205] ^1H MR(CD_3OD)：δ 7.96-7.93(m,1H),7.60-7.55(m,2H),7.29-7.23(m,1H),7.18-6.95(m,9H),5.15(t,1H,J=6.9Hz),3.90(s,3H),3.35-3.24(m.2H).

[1206] 包含用于 R^1 的取代或未取代的噁唑 -2- 基单元的 1X 类第二方面的化合物可通过下文路线 XX1 所显示和实施例 22 所描述的方法来制备。可根据路线 XV11 和实施例 18 来制备中间体 39。

[1207] 路线 XX1

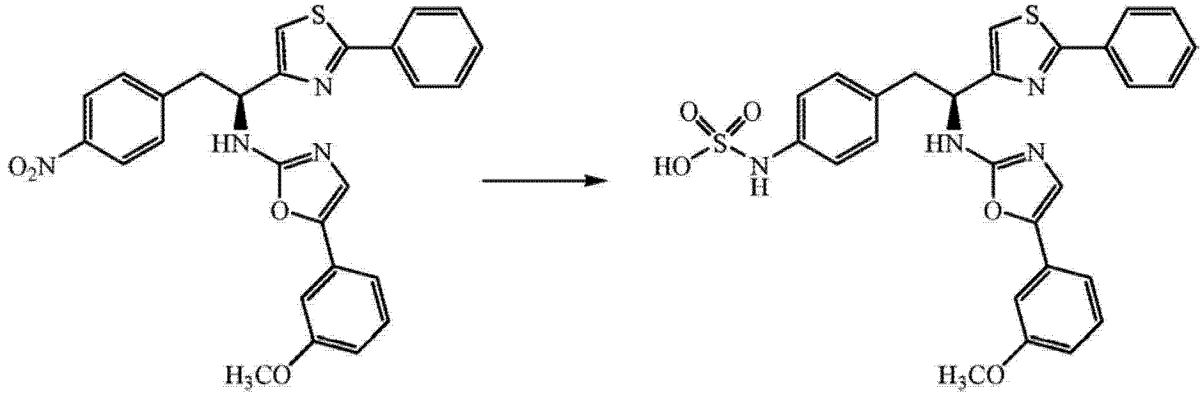
[1208]



53 60

[1209] 试剂和条件：(a)1- 叠氮基 -1-(3- 甲氧基苯基) 乙酮，PPh_3，二噁烷，90℃，20 分钟。

[1210]



60 61

[1211] 试剂和条件：(b)(i)H_2：Pd / C，MeOH；(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH；室温，18 小时。

[1212] 实施例 22

[1213] 4-{(S)-2-[5-(3- 甲氧基基) 噁唑 -2-) 基氨基]-2-(2- 苯基噻唑 -4- 基) 乙基 }

[1214] 苯基氨基磺酸 (61)

[1215] [5-(3- 甲氧基苯基) 噁唑 -2- 基]-12-(4- 硝基苯基)-1-(2- 苯基噻唑 -4- 基) 乙基] 胺 (60) 的制备：将溶于二噁烷 (6mL) 的 (S)-4-(异硫氰酸根合 -2-(4- 硝基苯基) 乙基)-2- 苯基噻唑 (53)(300mg,0.81mmol)、1- 叠氮基 -1-(3- 甲氧基苯基) 乙酮

(382mg,2.0mmol) 和 PPh_3(0.8g,聚合物结合的,～ 3mmol / g) 的混合物在 90℃加热 20 分钟。将所述反应溶液冷却至室温,真空除去溶剂,将得到的残余物通过二氧化硅纯化以提供 300mg(74%产率) 的黄色固体状的所需产物。

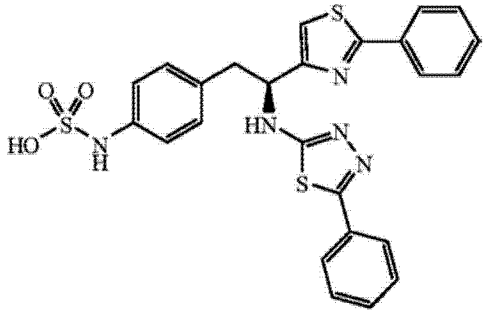
[1216] ^1H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 8.02(d, J=7.2Hz,2H),7.92-7.99(m,2H),7.42-7.47(m,3H),7.22-7.27(m,3H),6.69-7.03(m,4H),6.75-6.78(m,1H),5.26(t,J=6.3Hz,1H),3.83(s,4H),3.42-3.45(m,2H).

[1217] 4-{(S)-2-[5-(3- 甲氧基苯基) 噁唑 -2- 基氨基]-2-(2- 苯基噻唑 -4- 基) 乙基 } 苯基氨基磺酸 (61) 的制备 :将 [5-(3- 甲氧基苯基) 噁唑 -2- 基]-12-(4- 硝基苯基)-1-(2- 苯基噻唑 -4- 基) 乙基] 胺 (60)(300mg,0.60mmol) 溶于 MeOH(15mL) 中。加入催化量的 Pd / C(10% w / w),将所得混合物在氢气气氛下搅拌 18 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤,并在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (10mL) 并用 SO_3- 吡啶 (190mg,1.2mmol) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟,之后加入 7% NH_4OH 溶液。然后将所得混合物浓缩,并通过反相色谱纯化所得到的残余物以提供作为铵盐形式的 0.042g 所需产物。

[1218] ^1H NMR(300MHz,MeOH-d_4) δ 7.99(d, J=7.5Hz,2H),7.46-7.50(m,3H),7.23-7.29(m,3H),7.04-7.12(m,6H),6.78(dd,J=8.4and2.4Hz,1H),5.16(t,J=6.6Hz,1H),3.81(s,3H),3.29-3.39(m,1H),3.17(dd,J=13.8and8.1Hz,1H).

[1219] 以下是本公开内容的 IX 类第二方面的非限制性实例。

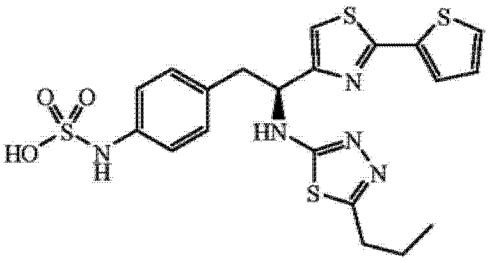
[1220]



[1221] (S)-4-(2-(5- 苯基 -1,3,4- 噻二唑 -2- 基氨基)-2-(2- 苯基噻唑 -4- 基) 乙基)- 苯基氨基磺酸 :

[1222] ^1H NMR(CD_3OD) :δ 7.97-7.94(m,2H),7.73-7.70(m,2H),7.44-7.39(m,6H),7.25(s,1H),7.12(s,4H),5.29(t,1H,J=6.9Hz),3.35-3.26(m,2H).

[1223]

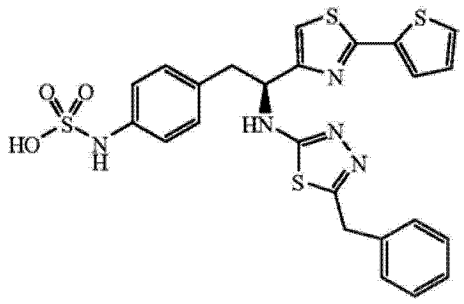


[1224] 4-((S)-2-(5- 丙基 -1,3,4- 噻二唑 -2- 基氨基)-2-(2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 :

[1225] ^1H NMR(CD_3OD) :δ 7.59-7.54(m,2H),7.17-7.03(m,6H),5.13(t,1H, J=7.2Hz),

3.32-3.13(m,2H),2.81(t,2H,J=7.4Hz),1.76-1.63(h,6H,J=7.4Hz),0.97(t,3H,J=7.3Hz).

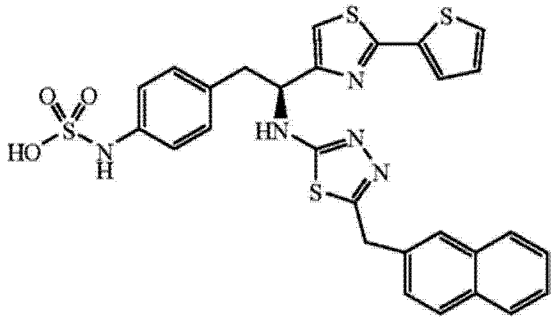
[1226]



[1227] 4-((S)-2-(5-苄基-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:

[1228] ^{1}H NMR(CD_3OD):δ(m,2H),7.49-7.45(m,2H),7.26-7.16(m,5H),7.05-6.94(m,6H),5.04(t,1H,.J-7.1Hz),4.07(s,2H),3.22-3.04(m,2H).

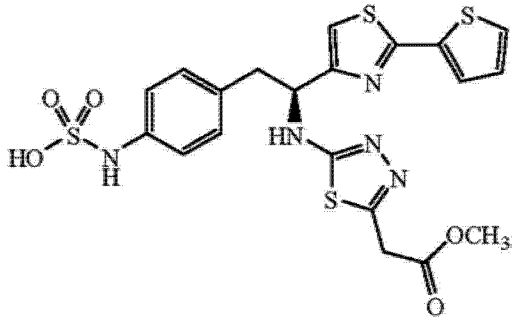
[1229]



[1230] 4-((S)-2-(5-(萘-1-基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:

[1231] ^{1}H NMR(CD_3OD):δ8.08-8.05(m,1H),7.89-7.80(m,2H),7.55-7.43(m,6H),7.11-7.00(m,6H),5.08(t,1H,J=7.1Hz),4.63(s,2H),3.26-3.08(m,2H).

[1232]

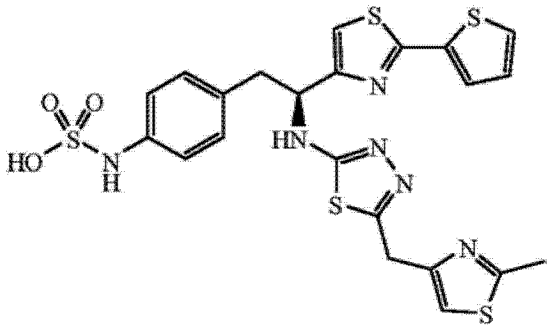


[1233] 4-((S)-2-(5-((甲氧基羰基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:

[1234] ^{1}H NMR(CD_3OD):δ7.48-7.44(m,2H),7.03-6.92

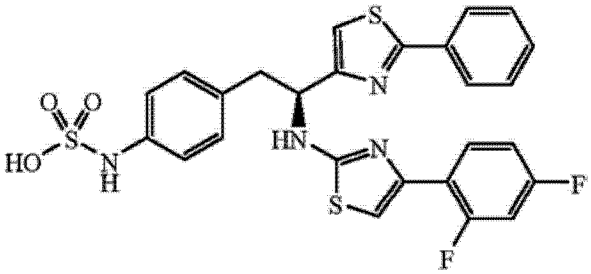
[1235] (m,6H),5.02(t,1H,J=7.2Hz),4.30(s,2H),3.55(s,3H),3.22-3.02(m,2H).

[1236]



[1237] 4-((S)-2-(5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-(2-(噻吩-2基)噻唑-4基)乙基)苯基氨基磺酸:^{1}H(CD_3OD):δ 7.60-7.56(m,2H),7.19(s,1H),7.15-7.12(m,2H),7.09-7.03(q,4H,J=8.7Hz),5.14(t,1H,H=7.2Hz),4.28(s,2H),3.33-3.14(m,2H),2.67(s,3H).

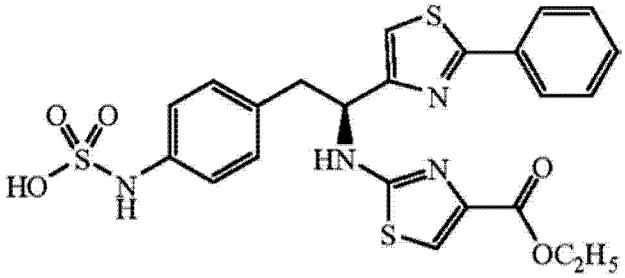
[1238]



[1239] 4-{(S)-2-[4-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基氨基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:

[1240] ^{1}H NMR(CD_3OD):δ 8.06-8.02(q,1H,J=6.8Hz),7.59-7.54(m,2H),7.16-7.08(m,6H),7.01-6.88(m,4H),5.20(t,1H,J=7.0Hz),3.36-3.17(m,2H).

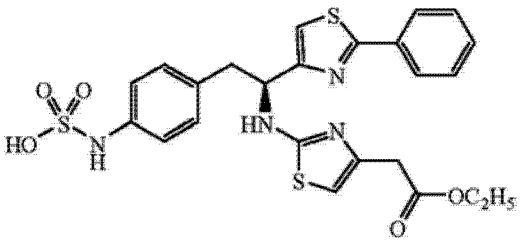
[1241]



[1242] (S)-4-{2-[4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸:

[1243] ^{1}H NMR(CD_3OD):δ 8.02-7.99(m,2H),7.54-7.45(m,4H),7.26(s,1H),7.08(s,4H),526(t,1H,J=6.9Hz),4.35-4.28(q,2H,J=6.9Hz),3.38-3.18(m,2H),1.36(t,3H,J=7.2Hz).

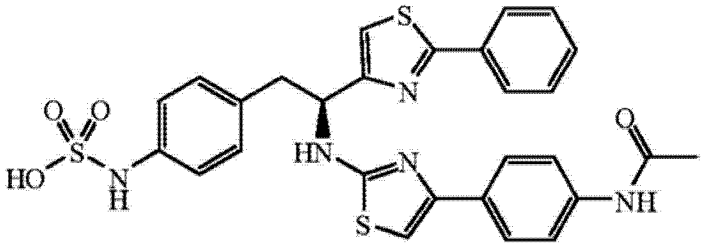
[1244]



[1245] （S）-4-{2-[4-(2-乙氧基-2-氧乙基）噻唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基）乙基}苯基氨基磺酸：

[1246] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.9 δ (m,2H),7.50-7.46(m,3H),7.21(s,1H),7.10-7.04(m,4H),6.37(s,1H),5.09(t,1H,1=6.9Hz),4.17-4.10(q,2H, J=7.1Hz),3.54(s,2H),3.35-3.14(m,2H),1.22(t,3H, J=7.1Hz).

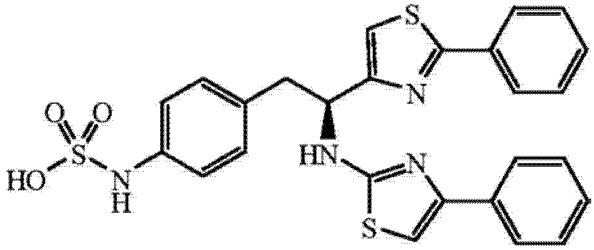
[1247]



[1248] （S）-4-{2-[4-(4-乙酰氨基苯基）噻唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基）乙基}苯基氨基磺酸：

[1249] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 8.1](m,2H),7.82-7.80(m,2H),7.71-7.61(m,6H),7.40(s,1H),7.23(s,4H),5.32(t,1H, J=7.0Hz),3.51-3.35(m,2H),2.28(s,3H).

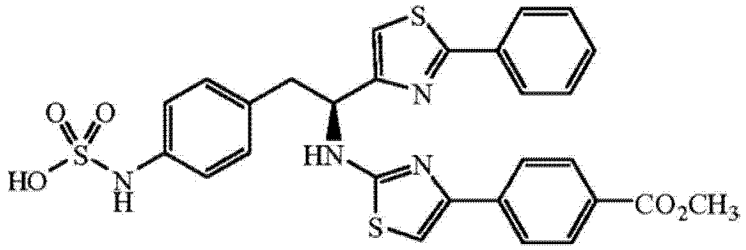
[1250]



[1251] （S）-4-[2-(4-苯基噻唑-2-基氨基)-2-(2-苯基噻唑-4-基）乙基]苯基氨基磺酸：

[1252] ^{1}H(CD_3OD)：δ 8.03-7.99(m,2H),7.75-7.72(d,2H, J=8.4Hz),7.53-7.48(m,3H),7.42(m,4H),7.12(s,4H),6.86(s,1H),5.23(t,1H, J=7.2Hz),3.40-3.27(m,2H).

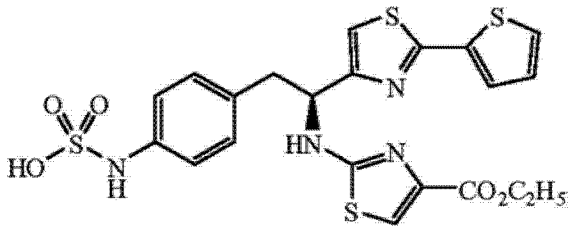
[1253]



[1254] （S）-4-{2-[4-(4-(甲氧基羰基）苯基）噻唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基）乙基}苯基氨基磺酸：

[1255] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 8.04-8.00(m,4H),7.92-7.89(d,2H, J=9.0Hz),7.53-7.49(m,3H),7.30(s,1H),7.15(s,4H),7.05(s,1H),5.28(t,1H,1=6.9Hz),3.93(s,3H),3.35-3.24(m,2H).

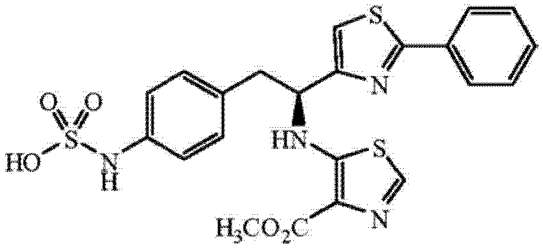
[1256]



[1257] 4-{(S)-2-[4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基氨基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸：

[1258] ^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 7.43-7.38(m,2H),7.26(s,1H),7.00-6.94(m,3H),6.89(s,4H),5.02(t,1H,J = 7.0Hz),4.16-4.09(q,2H,J = 7.1Hz),3.14-2.94(m,2H),1.17(t,3H,J = 7.1Hz).

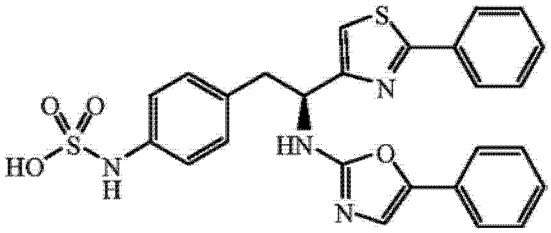
[1259]



[1260] (S)-4-[2-(4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基氨基)-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸：

[1261] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.97-8.00(m,3H),7.48-7.52(m,3H),7.22(s,1H),7.03-7.13(m,4H),4.74(t, J=6.6Hz,1H),3.88(s,3H),3.28-3.42(m,2H).

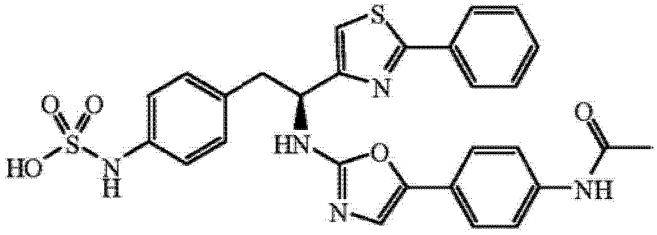
[1262]



[1263] (S)-4-[2-(5-苯基噁唑-2-基氨基)-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基]-苯基氨基磺酸：

[1264] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.94-7.96(m,2H),7.45-7.49(m,5H),7.32(t, J=7.8Hz,2H),7.12(s,1H),7.19(t, J=7.2Hz,1H),7.12(s,4H),7.05(s,1H),5.15(t, J=6.4Hz,1H),3.34(dd, J=14.1and8.4Hz,1H),3.18(dd, J=14.1and8.4Hz,1H).

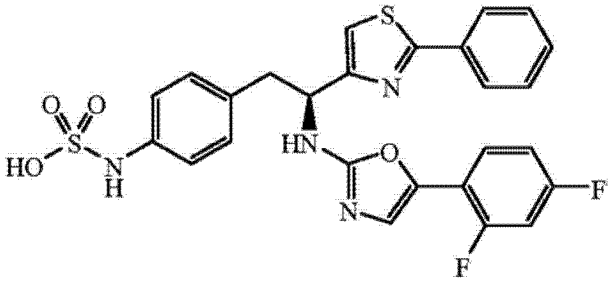
[1265]



[1266] (S)-4-{2-[5-(4-乙酰氨基苯基)噁唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸：

[1267] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.92-7.94(m,2H),7.55-7.58(m,2H),7.39-7.50(m,5H),7.26(s,1H),7.12(s,4H),7.02(s,1H0),5.14(t, J=7.8Hz,1H),3.13-3.38(m,2H),2.11(s,3H).

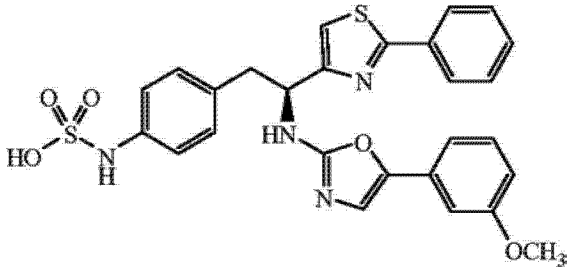
[1268]



[1269] 4-((S)-2-(5-(2,4-二氟苯基)噁唑-2-基氨基)-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸：

[1270] ^{1}H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.97-7.99(m,2H),7.54-7.62(m,1H),7.45-7.50(m,3H),7.28(s,1H),7.12(s,4H),6.97-7.06(m,3H),5.15-5.20(m,1H),3.28-3.40(m,1H),3.20(dd, J=13.8and8.4Hz,1H).

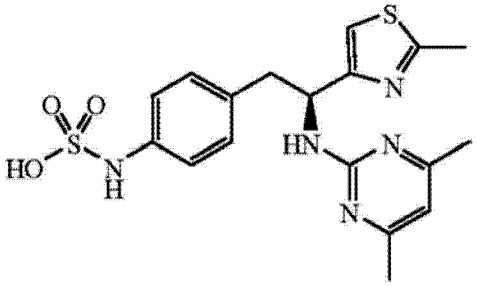
[1271]



[1272] 4-{(S)-2-[5-(3-甲氧基苯基)噁唑-2-基氨基]-2-[(2-噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸：

[1273] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4) δ 7.55-7.60(m,2H),7.26(t, J=8.1Hz,1H),7.21(s,1H),7.04-7.15(m,8H),6.77-6.81(m,1H),5.10(t, J=6.3Hz,1H),3.81(s,3H),3.29-3.36(m,1H),3.15(dd, J=14.1and8.4Hz,1H).

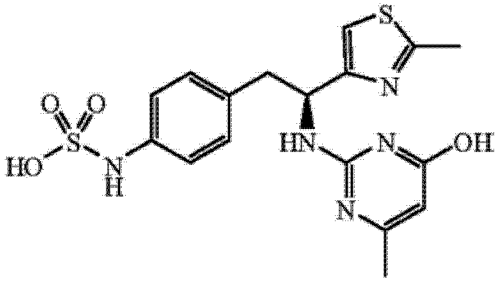
[1274]



[1275] (S)-4-[2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸：

[1276] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4) δ 7.00-7.10(m,5H),6.44(s,1H),5.50(t, J=7.2Hz,1H),3.04-3.22(m,2H),2.73(s,3H),2.27(s,6H).

[1277]

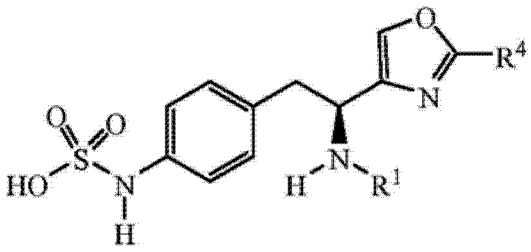


[1278] （S）-4-[2-(4-羟基-6-甲基吡啶-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基）乙基]苯基氨基磺酸：

[1279] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d4) δ 7.44(d,J=8.4Hz,2H),6.97-7.10(m,4H),5.61(s,1H),5.40-5.49(m,1H),3.10-3.22(m,2H),2.73(s,3H),2.13(s,3H).

[1280] 本公开内容的X类第一方面涉及具有下式的化合物：

[1281]



[1282] 其中R^1是杂芳基并且R^4在下表XIX中进一步描述。

[1283] 表XIX

[1284]

编号	R^4	R^1
S788	苯基	4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基
S789	苯基	4-[(2-甲氧基-2-氧乙基)氨甲酰基]噻唑-5-基
S790	苯基	5-[1-*N*-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1-*H*-吲哚-3-基]噁唑-2-基
S791	苯基	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
S792	苯基	5-[(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙基]噁唑-2-基
S793	苯基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
S794	苯基	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
S795	苯基	5-(4-苯基)噁唑-2-基
S796	苯基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S797	苯基	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S798	苯基	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
S799	苯基	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
S800	苯基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
S801	苯基	4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S802	苯基	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基
S803	噻吩-2-基	4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基
S804	噻吩-2-基	4-[(2-甲氧基-2-氧乙基)氨甲酰基]噻唑-5-基
S805	噻吩-2-基	5-[1-*N*-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1-*H*-吲哚-3-基]噁唑-2-基
S806	噻吩-2-基	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
S807	噻吩-2-基	5-[(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙基]噁唑-2-基

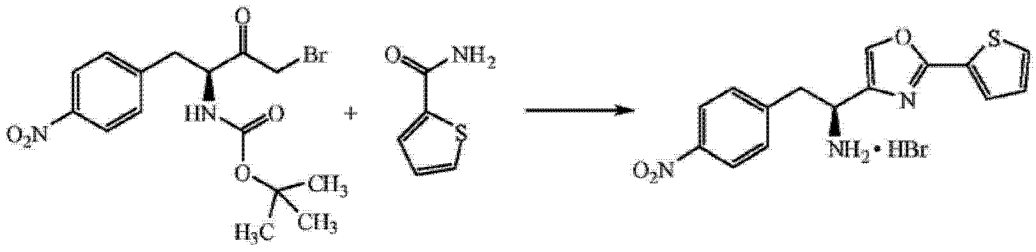
[1285]

编号	R^4	R^1
S808	噻吩-2-基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
S809	噻吩-2-基	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
S810	噻吩-2-基	5-(4-苯基)噁唑-2-基
S811	噻吩-2-基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S812	噻吩-2-基	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S813	噻吩-2-基	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
S814	噻吩-2-基	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
S815	噻吩-2-基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
S816	噻吩-2-基	4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S817	噻吩-2-基	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基
S818	环丙基	4-(甲氧基羰基)噻唑-5-基
S819	环丙基	4-[(2-甲氧基-2-氧乙基)氨甲酰基]噻唑-5-基
S820	环丙基	5-[1-*N*-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1-*H*-吲哚-3-基]噁唑-2-基
S821	环丙基	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
S822	环丙基	5-[(*S*)-1-(叔丁氧基羰基)-2-苯基乙基]噁唑-2-基
S823	环丙基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
S824	环丙基	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
S825	环丙基	5-(4-苯基)噁唑-2-基
S826	环丙基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S827	环丙基	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S828	环丙基	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
S829	环丙基	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
S830	环丙基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
S831	环丙基	4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S832	环丙基	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基

[1286] X类第一方面的化合物可通过下文路线XXII所显示和实施例23所描述的方法来制备。

[1287] 路线XXII

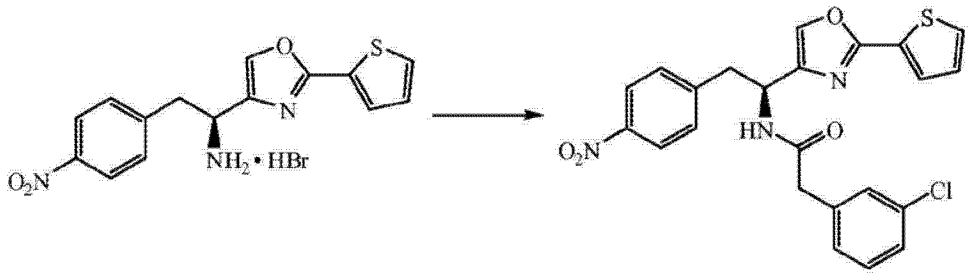
[1288]



7 62

[1289] 试剂和条件：(a)CH3CN；回流 2 小时。

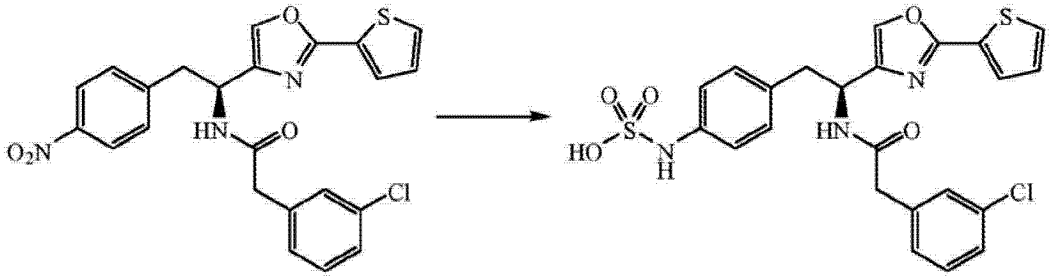
[1290]



62 63

[1291] 试剂和条件：(b)(3-Cl)$C_6H_4CO_2H$，EDCI，HOBt，DIPEA，DMF；室温，18 小时。

[1292]



63 64

[1293] 试剂和条件：(c)(i)H_2：Pd / C，MeOH；(ii)SO_3- 吡啶，NH_4OH，室温，18 小时。

[1294] 实施例 23

[1295] 4-((S)-2-(2-(3- 氯苯基) 乙酰氨基)-2-(2-(噻吩 -2- 基) 噁唑 -4- 基) 乙基) 苯

[1296] 基氨基磺酸 (64)

[1297] (S)-2-(4- 硝基苯基)-1-[(噻吩 -2- 基) 噁唑 -4- 基] 乙胺氢溴酸盐 (62) 的制备：将溶于 CH_3CN(500mL) 的 (S)- 叔丁基 4- 溴 -1-(4- 硝基苯基)-3- 氧丁 -2- 基氨基甲酸酯 (7)(38.7g,100mmol) 和噻吩 -2- 羧酰胺 (14g,110mmol)(可从 Alfa Aesar 购买) 的混合物回流 5 小时。将所述反应混合物冷却至室温并向所述溶液中加入乙醚 (200mL)。通过过滤收集其形成的沉淀。真空干燥所述固体以提供无需纯化可用于下一步骤的所需产物。

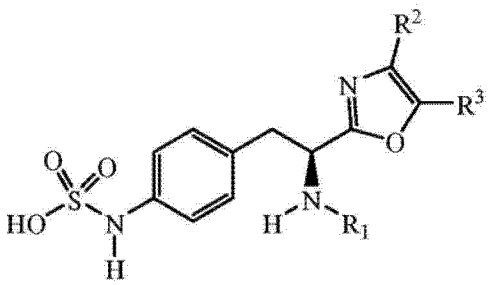
[1298] 2-(3- 氯苯基)-N-{(S)-2-(4- 硝基苯基)-1-[2-(噻吩 -2- 基) 噁唑 -4- 基] 乙基 } 乙酰胺 (63) 的制备：向 0℃的溶于 DMF(50mL) 的 (S)-2-(4- 硝基苯基)-1-[(噻吩 -2- 基) 噁唑 -4- 基] 乙胺 HBr(47)(3.15g,10mmol)、3- 氯苯基 - 乙酸 (1.70g,10mmol)

和 1- 羟基苯并三唑 (HOBt)(0.70g,5.0mmol) 的溶液中加入 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺 (EDCI)(1.90g,10mmol),之后加入三乙胺 (4.2mL,30mmol)。将所得混合物在 0℃下搅拌 30 分钟,然后在室温下搅拌过夜。用水稀释所述反应混合物并用 EtOAc 萃取。用 1N 的 HCl 水溶液、5% 的 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤合并的有机相并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以提供无需进一步纯化的所需产物。

[1299] 4-((S)-2-(2-(3- 氯苯基) 乙酰氨基)-2-(2-(噻吩 -2- 基) 噁唑 -4- 基) 乙基) 苯基氨基磺酸 (64) 的制备 :将 2-(3- 氯苯基)-N-{(S)-2-(4- 硝基苯基)-1-[2-(噻吩 -2- 基) 噁唑 -4- 基] 乙基 } 乙酰胺 (63)(3_g) 溶于 MeOH(4mL) 中。加入催化量的 Pd / C(10% w / w),将所得混合物在氢气气氛下搅拌 18 小时。将所得反应混合物通过 CELITETM 床过滤,在减压下除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (12mL) 并用 SO_3- 吡啶 (0.157g) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟,之后加入 7% NH_4OH 溶液。然后将所得混合物浓缩,通过反相色谱纯化所得到的残余物以提供作为铵盐形式的所需产物。

[1300] 本公开内容的 X 类第二方面涉及具有下式的化合物 :

[1301]



[1302] 其中 R^1 是芳基,并且 R^2 和 R^3 在下表 XX 中进一步描述。

[1303] 表 XX

[1304]

编号	R^2	R^3	R^1
T833	甲基	氢	苯基
T834	甲基	氢	苄基
T835	甲基	氢	2- 氟苯基

[1305]

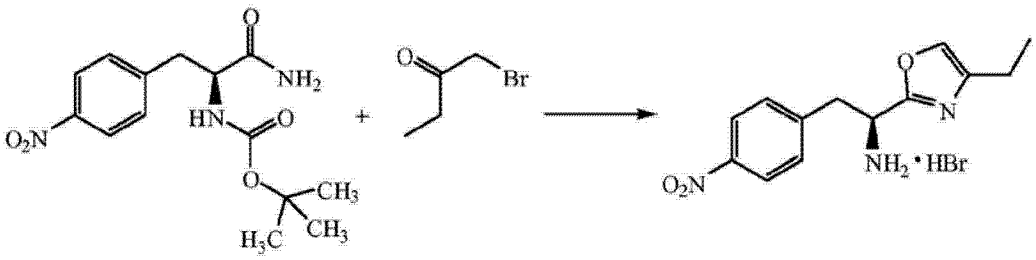
编号	R^2	R^3	R^1
T836	甲基	氢	3- 氟苯基
T837	甲基	氢	4- 氟苯基
T838	甲基	氢	2- 氯苯基
T839	甲基	氢	3- 氯苯基

T840	甲基	氢	4- 氯苯基
T841	乙基	氢	苯基
T842	乙基	氢	苄基
T843	乙基	氢	2- 氟苯基
T844	乙基	氢	3- 氟苯基
T845	乙基	氢	4- 氟苯基
T846	乙基	氢	2- 氯苯基
T847	乙基	氢	3- 氯苯基
T848	乙基	氢	4- 氯苯基
T849	噻吩 -2- 基	氢	苯基
T850	噻吩 -2- 基	氢	苄基
T851	噻吩 -2- 基	氢	2- 氟苯基
T852	噻吩 -2- 基	氢	3- 氟苯基
T853	噻吩 -2- 基	氢	4- 氟苯基
T854	噻吩 -2- 基	氢	2- 氯苯基
T855	噻吩 -2- 基	氢	3- 氯苯基
T856	噻吩 -2- 基	氢	4- 氯苯基

[1306] X类第二方面的化合物可通过下文路线XXIII所显示和实施例24所描述的方法来制备。

[1307] 路线XXIII

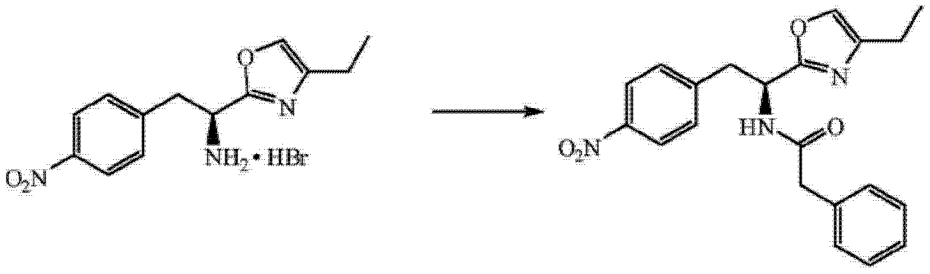
[1308]



1 65

[1309] 试剂和条件：(a)CH3CN；回流，2小时。

[1310]

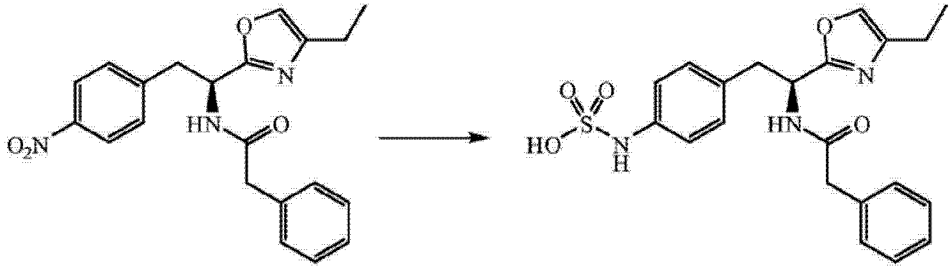


65 66

[1311] 试剂和条件：(b) $C_6H_4CO_2H$，EDCI，HOBt，DIPEA，DMF；室温，18

[1312] 小时。

[1313]



66 67

[1314] 试剂和条件：(c)(i) H_2：Pd / C，MeOH；(ii) SO_3- 吡啶，NH_4OH，室温，18 小时。

[1315] 实施例 24

[1316] {4-[2-(S)-(4- 乙基噁唑 -2- 基)-2- 苯基乙酰基氨基乙基]- 苯基 } 氨基磺酸 (67)

[1317] (S)-1-(4- 乙基噁唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙胺 (65) 的制备：将溶于 CH_3CN(500mL) 的 [1-(S)- 氨基甲酰基 -2-(4- 硝基苯基) 乙基 - 氨基甲酸叔丁酯 (1)(10g，32.3mmol) 和 1- 溴 -2- 丁酮 (90％，4.1mL，36mmol) 的混合物回流 18 小时。将所得反应混合物冷却至室温并向所述溶液加入乙醚，通过过滤除去所形成的沉淀，其无需进一步纯化即可使用。

[1318] N-[1-(4- 乙基噁唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基]-2- 苯基 - 乙酰胺 (66) 的制备：向 0℃的溶于 DMF(100mL) 的 (S)-1-(4- 乙基噁唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙胺 (65)(2.9g，11mmol)、苯乙酸 (1.90g，14mmol) 和 1- 羟基苯并三唑 (HOBt)(0.94g，7.0mmol) 溶液中加入 1-(3- 二甲基氨基 - 丙基)-3- 乙基碳二亚胺 (EDCI)(2.68g，14mmol)，之后加入三乙基胺 (6.0mL，42mmol)。将所得混合物在 0℃下搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌过夜。将所述反应混合物用水稀释并用 EtOAc 萃取。将合并的有机相用 1N 的 HCl 水溶液、5％的 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以提供无需进一步纯化即可使用的所需产物。

[1319] {4-[2-(S3-(4- 乙基噁唑 -2- 基)-2- 苯基乙酰基氨基乙基]- 苯基 } 氨基磺酸 (67) 的制备：将 N-[1-(4- 乙基噁唑 -2- 基)-2-(4- 硝基苯基) 乙基]-2- 苯基 - 乙酰胺 (66)(0.260g) 溶于 MeOH(4mL) 中。加入催化量的 Pd / C(10％ w / w)，将所得混合物在氢气气氛下搅拌 18 小时。将所得反应混合物通过 CELITE™ 床过滤，在减压下除去溶剂。将所

得粗产物溶于吡啶 (12mL) 并用 SO_3- 吡啶 (0.177g,1.23) 处理。在室温下将所得反应物搅拌 5 分钟,之后加入 7% NH_4OH(10mL) 溶液。然后降所得混合物浓缩,并通过反相色谱纯化得到的残余物以提供作为铵盐形式的所需产物。

[1320] 方法

[1321] 本发明的化合物可被用于防止、减轻、最小化、控制并且 / 或者减少人和动物中的肿瘤转移。所述公开的化合物还可用于减慢原发瘤生长的速度。当所公开的化合物被给予需要治疗的受试者时可被用于阻止癌细胞的扩散。因此,本文公开的化合物可作为结合治疗的一部分与一种或多种药物或其他药剂一起给予。当被用作所述结合治疗的一部分时,由所述公开的化合物带来的转移减少和原发肿瘤生长下降使得用于治疗所述患者的任意药剂或药物疗法可以更有效并且更高效地使用。此外,由所公开的化合物对转移的控制赋予所述受试者更大的将所述疾病集中在一个位置的能力。

[1322] 本文所公开的是防止恶性肿瘤或其他癌细胞转移以及降低肿瘤生长的速度的方法。所述方法包括给予被诊断为患有恶性肿瘤或癌细胞的受试者或者给予患有肿瘤或癌细胞的受试者有效量的一种或多种所公开的化合物。

[1323] 本文还公开的是所公开的化合物用于制备防止恶性肿瘤或其他癌细胞转移和减缓肿瘤生长的药剂的用途。

[1324] 以下是可用本发明公开的化合物和组合物治疗的癌症的非限制性实例 :急性成淋巴细胞瘤 (Acute Lymphoblastic) ;急性髓性白血病 (Acute Myeloid Leukemia) ;肾上腺皮质癌 (Adrenocortical C arcinoma) ;儿童肾上腺皮质癌 (Adrenocortical Carcinoma. Childhood) ;附件癌 (Appendix Cancer) ;基底细胞癌 (Basal Cell Carcinoma) ;肝外胆管癌 (Bile Duct Cancer, Extrahepatic) ;膀胱癌 (Bladder Cancer) ;骨癌 (Bone Cancer) ;骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤 (Osteosarcoma and Malignant Fibrous Histiocytoma) ;儿童脑干胶质瘤 (Brain Stemglioma, Childhood)、成人脑瘤 (Brain Tumor, Adult) ;儿童脑干胶质瘤脑瘤 (Brain Tumor.Brain Stemglioma,Childhood) ;非典型畸胎样中枢神经系统脑瘤 / 儿童杆状肿瘤 (Brain Tumor, Central Nervous System Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor,Childhood) ;中枢神经系胚组织瘤 (Central Nervous System Embryonal Tumors) ;小脑星形细胞瘤 (Cerebellar Astrocytoma) ;大脑星形细胞瘤 / 恶性神经胶质瘤 (Cerebral Astrocytoma / Malignant glioma) ;颅咽管瘤 (Craniopharyngioma) ;成室管膜细胞瘤 (Ependymoblastoma) ;室管膜细胞瘤 (Ependymoma) ;成神经管细胞瘤 (Medulloblastoma) ;髓上皮瘤 (Medulloepithclioma) ;中度分化的松果体实质瘤 (Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation) ;幕上原始神经外胚层肿瘤和成松果体细胞瘤 (Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors and Pineoblastoma) ;视通路和下丘脑神经胶质瘤 (Visual Pathway and Hypothalamic glioma) ;大脑和脊髓瘤 (Brain and Spinal Cord Tumors) ;乳癌 (Breast Cancer) ;支气管瘤 (Bronchial Tumors) ;伯基特淋巴瘤 (Burkitt Lymphoma) ;良性肿瘤 (C arcinoid Tumor) ;胃肠良性肿瘤 (Carcinoid Tumor,gastrointestinal) ;中枢神经系统非典型畸胎瘤样 / 横纹肌样瘤 (Central Nervous System Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor) ;中枢神经细胞胚胎性瘤 (Central Nervous System Embryonal Tumors) ;中枢神经系统淋巴瘤 (Central Nervous System Lymphoma) ;小脑星形细胞

瘤(Cerebellar Astrocytoma);儿童大脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤(Cerebral Astrocytoma / Malignantglioma,Childhood);宫颈癌(Cervical Cancer);儿童脊索瘤(Chordoma,Childhood);慢性淋巴细胞性白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia);慢性髓细胞性包雪冰(Chronic Myelogenous Leukemia);慢性骨髓增生病(Chronic Myeloproliferative Disorders);结肠癌(Colon Cancer);结肠直肠癌(Colorectal Cancer);颅咽管瘤(Craniopharyngioma);皮肤T细胞淋巴瘤(Cutaneous T-Cell Lymphoma);食道癌(Esophageal Cancer);尤因瘤(Ewing Family of Tumors);性腺外恶性生殖细胞肿瘤(Extragonadal Germ Cell Tumor);肝外胆管癌(Extrahepatic Bile Duct Cancer);眼癌,眼内黑素瘤(Eye Cancer,Intraocular Melanoma);眼癌,视网膜母细胞瘤(Eye C ancer,Retinoblastoma);胆囊癌(Gallbladder C ancer);胃癌(Gastric(Stomach)Cancer);胃肠良性肿瘤(Gastrointestinal Carcinoid Tumor);胃肠间质瘤(Gastrointestinal Stromal Tumor(GIST));颅外生殖细胞瘤(Germ Cell Tumor,Extracranial);性腺外生殖细胞瘤(Germ Cell Tumor.Extragonadal);卵巢生殖细胞瘤(Germ Cell Tumor,Ovarian);妊娠滋养层瘤(Gestational Trophoblastic Tumor);神经胶质瘤(Glioma);儿童脑干神经胶质瘤(Glioma,Childhood Brain Stem);神经胶质瘤,儿童大脑星形细胞瘤(Glioma,Childhood Cerebral Astrocytoma);儿童视通路和下丘脑神经胶质瘤(Glioma.Childhood Visual Pathway and Hypothalamic);毛细胞白血病(Hairy Cell Leukemia);头颈癌(Head and Neck Cancer);肝细胞(肝)癌(hepatocellular(Liver)Cancer);朗格汉斯细胞组织细胞增多病(Histiocytosis,Langerhans Cell);何杰金淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma);h t t p ://www.cancer.gov/cancertopics/typcs/hodgkinslymphoma/ 下咽癌(Hypopharyngeal Cancer);下丘脑和视通路神经胶质瘤(Hypothalamic and Visual Pathway Glioma);眼内黑素瘤(Intraocular Melanoma);胰岛细胞瘤(Islet Cell Tumor);肾(肾细胞)癌(Kidney(Renal Cell) C ancer);朗格汉斯细胞组织细胞增多病(Langerhans Cell Histiocytosis);喉癌(Laryngeal Cancer);急性成淋巴细胞性白血病(Leukemia,AcuteLymphoblastic);急性髓性白血病(Leukemia,Acute Myeloid);慢性淋巴细胞性白血病(Leukemia,Chronic Lymphocytic);慢性髓细胞性白血病(Leukemia,Chronic Myelogenous);毛细胞性白血病(Leukemia,Hairy Cell);唇和口腔癌(Lip and Oral Cavity Cancer);肝癌;非小细胞肺癌(Lung cancer,Non-Small Cell);小细胞肺癌(Lung Cancer,Small Cell);艾滋病相关的淋巴瘤(Lymphoma,AIDS-Related);伯基特淋巴瘤(Lymphoma,Burkitt);皮肤T细胞淋巴瘤(Lymphoma,Cutaneous T-Cell);何杰金淋巴瘤(Lymphoma,Hodgkin);非何杰金淋巴瘤(Lymphoma,Non-Hodgkin);原发性中枢神经系统淋巴瘤(Lymphoma,Primary Central Nervous System);瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Macroglobulinemia. **Waldenström**);骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤(Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone and Osteosarcoma);成神经管细胞瘤(Medulloblastoma);黑素瘤(Melanoma);眼内(眼)黑素瘤(Melanoma,Intraocular(Eye));梅克尔细胞癌(Merkel Cell Carcinoma);间皮瘤(Mesothelioma);潜伏的原发性转移性鳞片状颈癌(MetastaticSquamous Neck Cancer with Occult Primary);口腔癌(Mouth Cancer);儿童多发性内分泌腺瘤综合征(Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome,(Childhood));多发性骨髓瘤/浆细胞瘤(Multiple

Myeloma / Plasma cell Neoplasm)；蕈样真菌病(Mycosis Fungoides)；骨髓异常增生综合征(Myelodysplastic Syndromes)；骨髓异常增生/骨髓增生病(Myelodysplastic / Myeloproliferative Diseases)；慢性髓细胞性白血病(Myelogenous Leukemia, Chronic)；成人急性髓性白血病(Myeloid Leukemia, Adult Acute)；儿童急性髓性白血病(Myeloid Leukemia, Childhood Acute)；多发性骨髓瘤(Myeloma, Multiple)；慢性骨髓增生病(Myeloproliferative Disorders, Chronic)；鼻腔和鼻旁窦癌(Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer)；鼻咽癌(Nasopharyngeal Cancer)；神经母细胞瘤(Neuroblastoma)；非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung C ancer)；口腔癌(Oral Cancer)；口腔癌(Oral Cavity Cancer)；口咽癌(Oropharyngeal Cancer)；骨肉瘤和骨的恶性纤维组织细胞瘤(Osteosarcoma and Malignant Fibrous Histiocytoma of Bone)；卵巢癌(Ovarian C ancer)；卵巢上皮癌(Ovarian Epithelial Cancer)；卵巢生殖细胞癌(Ovarian Germ Cell Tumor)；卵巢低度恶性癌(Ovarian Low Malignant Potential Tumor)；胰腺癌(Pancreatic Cancer)；胰腺癌，胰岛细胞癌(Pancreatic Cancer, Islet Cell Tumors)；乳头状瘤病(Papillomatosis)；甲状旁腺癌(Parathyroid C ancer)；阴茎癌(Penile Cancer)；咽癌(Pharyngeal Cancer)；嗜铬细胞瘤(Pheochromocytoma)；中度分化的松果体实质瘤(Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation)；成松果体细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤(Pineoblastoma and Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors)；垂体瘤(Pituitary Tumor)；浆细胞瘤/多发性骨髓瘤(Plasma Cell Neoplasm / Multiple Myeloma)；胸膜肺母细胞瘤(Pleuropulmonary Blastoma)；原发性中枢神经系统淋巴瘤(Primary Central Nervous System Lymphoma)；前列腺癌(Prostate Cancer)；直肠癌(Rectal Cancer)；肾细胞(肾脏)癌(Renal Cell(Kidney)Cancer)；肾盂和输尿管移行细胞癌(Renal Pelvis and Ureter, Transitional Cell C ancer)；涉及染色体15上的NUT基因的呼吸道癌(Respiratory Tract C arcinoma Involving the NUTgene on Chromosome15)；视网膜母细胞瘤(Retinoblastoma)；横纹肌肉瘤(Rhabdomyosarcoma)；唾腺癌(Salivary Gland Cancer)；尤因瘤肉瘤(Sarcoma,Ewing Family of Tumors)；卡波西肉瘤(Sarcoma, Kaposi)；软组织肉瘤(Sarcoma, Soft Tissue)；子宫肉瘤(Sarcoma, Uterine)；塞扎里综合征(Sézary Syndrome)；皮肤癌(非黑素瘤)(Skin Cancer (Nonmelanoma))；皮肤癌(黑素瘤)(Skin Cancer(Melanoma))；梅克尔细胞皮肤癌(Skin C arcinoma.Merkel Cell)；小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer)；小肠癌(Small Intestine Cancer)；软组织肉瘤(Soft Tissue Sarcoma)；鳞状细胞癌，潜伏的原发性转移性鳞片状颈癌(Squamous Cell Carcinoma,Squamous Neck Cancer with Occult Primary,Metastatic)；胃癌(Stomach(Gastric)Cancer)；幕上原始神经外胚层瘤(Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors)；皮肤T细胞淋巴瘤(T-Cell Lymphoma.Cutaneous)；睾丸癌(Testicular Cancer)；喉癌(Throat Cancer)；胸腺癌(Thymoma and Thymic Carcinoma)；甲状腺癌(Thyroid Cancer)；肾盂和尿管的移行细胞癌(Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter)；妊娠滋养层癌(Trophoblastic Tumor, Gestational)；尿道癌(Urethral Cancer)；子宫内膜子宫癌(Uterine Cancer, Endometrial)；子宫肉瘤(Uterine Sarcoma)；阴道癌(Vaginal Cancer)；外阴癌(Vulvar Cancer)；瓦尔登斯特伦

巨球蛋白血症（Waldenström Macroglobulinemia）和肾母细胞瘤（Wilms Tumor）。

[1325] 体内抗转移研究

[1326] 选择年龄为 5-6 周的总共 50 只 NCr nu / nu 雄性小鼠用于以下体内测试。将 H460-GFP 人肿瘤细胞皮下植入 NCr nu / nu 雄性小鼠中，之后收集所得到的肿瘤。收集之后，本研究的受体 NCr nu / nu 小鼠具有通过手术原位移植（SOI）而移植的肿瘤碎片。用异氟醚麻醉每只动物，用碘酒和酒精消毒手术部位。在所述小鼠的左胸壁用手术剪剪出大约 1.5cm 长的横切口。在第三和第四条肋骨之间切出肋间切口，将左肺暴露出来。用 8-0 外科尼龙缝线将两块 H460-GFP 肿瘤碎片移植在所述肺的表面。用 6-0 丝线将胸壁缝合。使用带有 25gG11 / 2 针头的 3cc 注射器通过胸内穿刺使所述肺重新膨胀以抽走胸腔中残留的气体。用 6-0 手术丝线将胸壁缝合。上文描述的手术的所有过程都使用 7× 放大显微镜（Olympus）在 HEPA 过滤的层流净化罩中进行。

[1327] 将所处理的小鼠分为 5 组，每组 10 只小鼠。组 I（对照）接受 100μL 所述药物载体，每天 2 次，共 15 天。组 II 在第 6、9、12 和 15 天静脉内接受 15mg / kg 的紫衫醇。组 III 在第 6、9、12 和 15 天静脉内接受 15mg / kg 的紫杉醇，并从第 3 天到第 15 天每天两次静脉内接受 15mg / kg 的 4-{（S）-2-[（S）-2-（甲氧基羰基氨基）-3- 苯基 - 丙酰氨基]-2-[2-（噻吩 -2- 基）噻唑 -4- 基] 乙基 } 苯基氨基磺酸——D91（测试化合物）。组 IV 在第 6、9、12 和 15 天静脉内接受 10mg / kg 的紫杉醇，并且从第 3 天到第 15 天每天两次静脉内接受 15mg / kg 的所述测试化合物。组 V 从第 3 天到第 15 天每天两次接受 15mg / kg 的所述测试化合物。在第 28 天处死所有的动物。

[1328] 对每只小鼠每周两次通过对纵膈淋巴结的 GFP 开放成像来检查原发瘤和转移。在任何其他器官上均未发现转移。对照组的 6 只小鼠在研究结束前死亡，但对其肿瘤和 / 或细胞转移进行了评价。下表 XXI 总结了该体内转移研究的结果。

[1329] 表 XXI

[1330]

鼠编号	组 I	组 II	组 III	组 IV	组 V
转移迹象					

[1331]

1	有	无	无	无	无
2	有	无	无	有	有
3	无	有	无	无	无
4	有	无	无	无	无
5	有	无	无	无	无
6	有	无	无	无	有
7	有	无	无	无	无
8	无	无	无	无	无
9	有	无	无	有	无
10	有	无	无	无	无
有转移的小鼠数	8	1	0	2	2

[1332] 体内抗癌研究

[1333] B16 黑素瘤

[1334] 研究了本发明公开的化合物作为黑素瘤治疗剂的效力。对 C57BL / 6 小鼠 (6-8 周龄,雌性,Taconic Farm) 接种 B16 黑素瘤细胞 (5×10^4 细胞 / 部位,皮下注射)。接种后第 4 天,用载体对照 (一天两次,腹膜内注射)、低剂量 IL-2(100000IU / 小鼠,一天两次,腹膜内注射)、高剂量 IL-2(300000IU / 4、鼠,一天两次,腹膜内注射) 或它们与 D91 的组合 (40mg / kg,一天两次,皮下注射,在给予 IL-2 之前 30 分钟给予) 处理 (5 天 / 周,M-F) 所述小鼠 (5 只 / 组)。记录肿瘤体积。在另一个单独实验中,用载体对照 (一天两次,腹膜内注射)、IL-2(300000IU / 小鼠,一天两次,腹膜内注射)、高剂量的 D91(40mg / kg,一天两次,皮下注射)、低剂量的 D91(10mg / kg,一天两次,皮下注射) 或 IL-2(300000IU / 4、鼠,一天两次,腹膜内注射) 与低剂量的 D91(10mg / kg,一天两次,皮下注射,在给予 IL-2 前 30 分钟给予) 的组合类似地处理接种了 B16 黑素瘤细胞的小鼠。记录肿瘤体积。

[1335] 如图 3 所示,尽管高剂量的 IL-2(◇) 如所预期的相对于对照 (□) 减小了肿瘤体积,但用高剂量的 IL-2 与高剂量的 D91 的组合 (○) 相对于单独的高剂量 IL-2(◇) 显著减小肿瘤体积。图 4 是示出接受对照 (A)、高剂量 IL-2(B) 和高剂量 IL-2 / 高剂量 D91(C) 的动物的肿瘤体积的柱状图。图 5 中描述的数据表明在研究期间动物体重的增加在每组之间是一致的,并且并没有显示出由对治疗的选择带来的任何效应。

[1336] 如图 6 所示,用低剂量的 IL-2 与高剂量的 D91 的组合 (○) 比对照 (□) 显著降低了肿瘤体积,而单独的低剂量 IL-2(◇) 在第 22 天所述研究结束时没有显示出可测量的体积减小。图 7 是表示接受对照 (A)、低剂量 IL-2(B) 和低剂量 IL-2 / 高剂量 D91(C) 的动物的肿瘤体积的柱状图。图 8 显示用 40mg / kg D91(○)(每天两次) 的治疗相对于载体对照 (□) 对 B16 黑素瘤肿瘤体积的影响。

[1337] 肾细胞癌

[1338] 研究了所公开的化合物治疗肾细胞癌的效力。对 Balb / c 小鼠 (6-8 周龄，雌性，Taconic Farm) 接种肾细胞癌细胞 (5×10^5 细胞 / 部位)。在接种后第 4 天，将所述小鼠随机分为 4 组 (4 只小鼠 / 组)，并用载体对照 (每天两次，腹膜内注射)、IL-2(100000IU / J、鼠，一天两次，腹膜内注射)、D91(40mg / kg，一天两次，皮下注射，在给予 IL-2 之前 30 分钟给予) 或其组合来处理 (5 天 / 周，M-F)。记录肿瘤体积。

[1339] 如图 1 和图 2 所示，4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3- 苯基 - 丙酰氨基]-2-[2-(噻吩 -2- 基) 噻唑 -4- 基] 乙基 } 苯基氨基磺酸——D91，显著降低肾肿瘤生长，并且在减小肿瘤体积方面与 IL-2 一样有效。此外，D91 和 IL-2 的组合进一步减小肿瘤体积。

[1340] 胰腺癌

[1341] 胰腺癌是胰腺的恶性瘤。在美国每年有 42000 人被诊断患有该病并且有 35000 人死于该疾病 ("Pancreatic Cancer-National Cancer Institute.U.S.National Institutes of Health' (2009))。预后相对较差但已有进步；现在三年存活率是约 30%，但是少于 5% 的确诊病例能在确诊后 5 年仍存活。完全减轻仍非常罕见 (Ghaneh P 等，(August2007、1."Biology and management of pancreatic cancer".gut56(8) :1134-52)。

[1342] 研究了所公开的化合物作为胰腺癌治疗剂的效力。通过手术原位移植 (SOI) 使用从原种动物收集的 MiaPaCa-2-RFP 肿瘤碎片对 60 只 5-6 周龄的 NCr nu / nu 小鼠进行移植。用异氟醚麻醉所述动物，用碘酒和酒精消毒手术部位。在所述裸鼠的左上腹用手术剪剪出大约 1.5cm 长的切口。将胰腺暴露出来，然后在所述移植部位的被膜剥开后用 8-0 外科缝线 (尼龙) 将两块 $2mm^3$ 的 MiaPaCa-2-RFP 肿瘤碎片移植到所述小鼠胰腺中。用 6-0 外科缝线 (丝) 将腹部缝合。上文描述的手术的所有过程都使用 7× 放大显微镜 (Olympus) 在 HEPA 过滤的层流净化罩中进行。

[1343] 对动物的给药在肿瘤移植三天后开始。吉西他滨的高剂量为 150mg / kg。吉西他滨的低剂量为 100mg / kg。D91 以 20mg / kg 给予。腹膜内给予吉西他滨，而皮下给予 D91。

[1344] 如表 XXII 所描述，所述动物被分为以下各组，每组 10 只动物。如表 XXII 所述，D91 每天给予两次，而吉西他滨每周给予两次。

[1345] 表 XXII

[1346]

组	试剂	剂量	方案
1	载体	100μL	每天两次
2	吉西他滨	150mg / kg	每周两次
3	吉西他滨 +D91	150mg / kg+20mg / kg	每周两次 + 每天两次
4	吉西他滨	100mg / kg	每周两次
5	吉西他滨 +D91	100mg / kg+20mg / kg	每周两次 + 每天两次
6	D91	20mg / kg	每天两次

[1347] 如图 9 所示，以 20mg / kg 给予的 D91 在第 28 天显示出胰腺肿瘤体积显著减小（○）。此外，低剂量吉西他滨与 20mg / kg D91 的组合 (*) 显示出比单独的低剂量吉西他滨 (X) 或单独 D91（○）更大程度的肿瘤体积减小。

[1348] 本文公开的是治疗受试者的癌的方法，包括给予患有癌的受试者有效量的一种或多种所公开的化合物。

[1349] 本文还公开的是治疗被诊断为患有癌症的受试者的方法，包括给予所述受试者有效量的一种或多种所公开的化合物。

[1350] 本文还公开的是治疗受试者的癌的方法，包括给予患有癌的所述受试者一种组合物，其包含：

[1351] a) 有效量的一种或多种所公开的化合物；和

[1352] b) 有效量的抗癌药物。

[1353] 本文还公开的是用于治疗受试者的癌的方法，包括给予患有癌的所述受试者一种组合物，其包含：

[1354] a) 有效量的一种或多种所公开的化合物；和

[1355] b) 有效量的抑制肿瘤生长的化合物。

[1356] 本文还公开了治疗被诊断为患有癌症的受试者的方法，包括给予被诊断为患有癌症的所述受试者一种组合物，其包含：

[1357] a) 有效量的一种或多种所公开的化合物；和

[1358] b) 有效量的抗癌药物。

[1359] 本文还公开了用于治疗被诊断为患有癌症的受试者的方法，包括给予被诊断为患有癌症的所述受试者一种组合物，其包含：

[1360] a) 有效量的一种或多种所公开的化合物；和

[1361] b) 有效量的抑制肿瘤生长的化合物。

[1362] 组合物

[1363] 本文公开的是可用于防止受试者中癌细胞转移的组合物，所述组合物包含有效量的本文公开的一种或多种化合物。本文还公开的是可用于治疗人或其他哺乳动物中的肿瘤的组合物。

[1364] 一方面涉及一种组合物，其包含：

[1365] a) 有效量的一种或多种本文所公开的化合物；和

[1366] b) 一种或多种可药用成分。

[1367] 另一方面涉及一种组合物，其包含：

[1368] a) 有效量的一种或多种本文所公开的化合物；和

[1369] b) 有效量的一种或多种化疗剂；

[1370] 其中所述公开的化合物和所述化疗剂可以一同或以任意顺序给予。

[1371] 一个实施方案涉及一种组合物，其包含：

[1372] a) 有效量的一种或多种本文所公开的化合物；和

[1373] b) 有效量的紫杉醇；

[1374] 其中所述公开的化合物和紫杉醇可一同或以任意顺序给予。

[1375] 另一个实施方案涉及一种组合物，其包含：

[1376] a) 有效量的一种或多种本文一种公开的化合物；和

[1377] b) 有效量的吉西他滨；

[1378] 其中所述公开的化合物和吉西他滨可以一同或以任意顺序给予。

[1379] 另一个实施方案涉及一种组合物，其包含：

[1380] a) 有效量的一种或多种本文所公开的化合物；和

[1381] b) 有效量的厄洛替尼 (erlotinib)；

[1382] 其中所述公开的化合物和厄洛替尼可一同或以任意顺序给予。

[1383] 又另一个实施方案涉及一种组合物，其包含：

[1384] a) 有效量的一种或多种本文所公开的化合物；和

[1385] b) 有效量的阿霉素 (doxil)；

[1386] 其中所述公开的化合物和阿霉素可一同或以任意顺序给予。

[1387] 又另一个实施方案涉及一种组合物，其包含：

[1388] a) 有效量的一种或多种本文所公开的化合物；和

[1389] b) 有效量的伊立替康 (irinortecan)；

[1390] 其中所述公开的化合物和伊立替康可一同或以任意顺序给予。

[1391] 又另一个实施方案涉及一种组合物，其包含：

[1392] a) 有效量的一种或多种本文所公开的化合物；和

[1393] b) 有效量的贝伐单抗 (bevacizumab)；

[1394] 其中所述公开的化合物和贝伐单抗可一同或以任意顺序给予。

[1395] “化疗剂”或“化疗化合物”是可用于治疗癌症的化学化合物。可与本文公开的化合物结合使用的癌化疗剂包括但不局限于有丝分裂抑制剂（长春花生物碱）。这些癌症化疗剂包括长春新碱、长春碱 (vinblastine)、脱乙酰长春花碱 (vindesine) 和 Navelbine™（脱水长春花碱 -5′ -noranhydroblastine)。在其他实施方案中，癌症化疗剂包括拓扑异构酶 I 抑制剂，例如喜树碱化合物。本文使用的“喜树碱化合物”包括 C amptosar™（盐酸伊立替康）、Hycamtin™（盐酸拓扑替康 (topotecan HCL)）和从喜树碱及其类似物衍生的其他化合物。可用于本发明的方法和组合物中的另一类癌症化疗剂是鬼臼毒素 (podophyllotoxin) 衍生物，例如表鬼臼毒素吡喃葡糖苷 (etoposide)、表鬼臼毒素噻吩糖苷 (teniposide) 和米托鬼臼肼 (mitopodozide)。本发明的公开内容还包括其他已知为烷化剂的癌症化疗剂，其将肿瘤细胞中的遗传物质烷基化。这些癌症化疗剂包括但不局限于顺铂 (cisplatin)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、氮芥 (nitrogen mustard)、三亚甲基硫磷酰胺 (trimethylene thiophosphoramide)、卡莫司汀 (carmustine)、白消安 (busulfan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、belustine、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard)、chlomaphazin 和达卡巴嗪 (dacarbazine)。本发明包括作为化疗剂的抗代谢物。这些类型治疗剂的实例包括胞嘧啶阿拉伯糖苷 (cytosine arabinoside)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、氨甲喋呤 (methotrexate)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、硫唑嘌呤 (azathioprime) 和丙卡巴肼 (procarbazine)。可用于本发明的方法和组合物的另一类癌症化疗剂包括抗生素。非限制性实例包括阿霉素 (doxorubicin)、博来霉素 (bleomycin)、放线菌素 D(dactinomycin)、红比霉素 (daunorubicin)、光神霉素 (mithramycin)、丝裂霉素 (mitomycin)、丝裂霉素 C 和道诺霉素 (daunomycin)。这些化合物有市售的各种脂质体制剂。本发明的公开内容还包

括其他癌症化疗剂，其包括但不局限于抗肿瘤抗体、达卡巴嗪 (dacarbazine)、5- 氮杂胞苷 (azacytidine)、氨吖啶 (amsacrine)、美法仑 (melphalan)、异环磷酰胺 (ifosfamide) 和米托蒽醌 (mitoxantrone)。

[1396] 本文公开的化合物可单独给予或与其他抗肿瘤剂结合给予，所述其他抗肿瘤剂包括细胞毒性剂 / 抗肿瘤剂和抗血管生成剂。细胞毒性剂 / 抗肿瘤剂被定义为攻击并杀死癌细胞的试剂。一些细胞毒性剂 / 抗肿瘤剂是烷化剂，其使肿瘤细胞中的遗传物质烷基化，例如顺铂、环磷酰胺、氮芥、三亚甲基硫磷酰胺、亚硝基脲氮芥、白消安、苯丁酸氮芥、belustine、尿嘧啶氮芥、chlomaphazin 和氮烯唑胺。其他细胞毒性剂 / 抗肿瘤试剂是肿瘤细胞的抗代谢物，例如胞嘧啶阿拉伯糖苷、氟尿嘧啶、氨甲喋呤、巯嘌呤、硫唑嘌呤和丙苄巴肼。其他细胞毒性剂 / 抗肿瘤剂是抗生素，例如阿霉素、博来霉素、放线菌素 D、红比霉素、光神霉素、丝裂霉素、丝裂霉素 C 和道诺霉素。这些化合物有多种市售脂质体制剂。其他细胞毒性剂 / 抗肿瘤剂是有丝分裂抑制剂 (长春花生物碱)。这些包括长春新碱、长春碱和表鬼臼毒素吡喃葡糖苷。多种细胞毒性剂 / 抗肿瘤剂包括紫杉醇及其衍生物、L- 天冬酰胺酶、抗肿瘤抗体、达卡巴嗪、5- 氮杂胞苷、氨吖啶、美法仑、VM-26、异环磷酰胺、米托蒽醌和脱乙酰长春花碱。

[1397] 本领域技术人员熟知抗血管生成剂。适用于本发明公开内容的方法和组合物的抗血管生成剂包括抗 VEGF 抗体 (包括人化的和嵌合的抗体)、抗 VEGF 适体和反义寡核苷酸。其他已知的血管生成抑制剂包括血管抑制素、内皮抑制素、干扰素、白细胞介素 1(包括 α 和 β)、白细胞介素 12、视黄酸和金属蛋白酶 1 和 2 的组织抑制剂 (TIMP-1 和 2)。还可使用小分子，包括拓扑异构酶，例如雷佐生 (razoxane)——具有抗血管生成活性的拓扑异构酶 II 抑制剂。

[1398] 可与本发明所公开的化合物结合使用的其他抗癌剂包括但不局限于 :阿西维辛 (acivicin) ;阿柔比星 (aclarubicin) ;盐酸阿考达唑 (acodazole hydrochloride) ;阿克罗宁 (acronine) ;阿多来新 (adozelesin) ;阿地白介素 (aldesleukin) ;六甲蜜胺 (altretamine) ;安波霉素 (ambomycin) ;乙酸盐阿美蒽醌 (ametantrone acetate) ;氨基苯乙哌酮 (aminoglutethimide) ;氨吖啶 (amsacrine) ;阿那曲唑 (anastrozole) ;安曲霉素 (anthramycin) ;天冬酰胺酶 (asparaginase) ;曲林菌素 (asperlin) ;阿扎胞苷 (azacitidine) ;氮替派 (azetepa) ;固氮霉素 (azotomycin) ;巴马司他 (batimastat) ;苄替派 (benzodepa) ;比卡鲁胺 (bicalutamide) ;盐酸双蒽生 (bisantrene hydrochloride) ;bisnafide dimesylate ;比折来新 (bizelesin) ;硫酸博来霉素 (bleomycin sulfate) ;布喹那钠 (brequinar sodium) ;溴匹立明 (bropirimine) ;白消安 ;放线菌素 C(cactinomycin) ;二甲睾酮 (calusterone) ;卡醋胺 (caracemide) ;卡贝替姆 (carbetimer) ;卡铂 (carboplatin) ;卡莫司汀 (carmustine) ;盐酸卡柔比星 (carubicin hydrochloride) ;卡折来新 (carzelesin) ;西地芬戈 (cedefingol) ;苯丁酸氮芥 (chlorambucil) ;西罗霉素 (cirolemycin) ;顺铂 (cisplatin) ;克拉屈滨 (cladribine) ;甲磺酸克立那托 (crisnatol mesylate) ;环磷酰胺 ;阿糖胞苷 ;达卡巴嗪 ;放线菌素 D ;盐酸红比霉素 ;地西他滨 (decitabine) ;右奥马铂 (dexormaplatin) ;地扎胍宁 (dezaguanine) ;甲磺酸地扎胍宁 (dezaguanine mesylate) ;地吖醌 (diaziquone) ;多西他赛 (docetaxel) ;阿霉素 ;盐酸阿霉素 ;屈洛昔芬 (droloxifene) ;柠檬酸屈洛昔芬柠

(droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；达佐霉素(duazomycin)；依达曲沙(edatrexate)；盐酸依氟鸟氨酸(eflornithine hydrochloride)；依沙芦星(elsamitrucin)；恩洛铂(enloplatin)；恩普氨酯(enpromate)；依匹哌啶(epipropidine)；盐酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；盐酸伊索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫斯汀(estramustine)；雌莫司汀磷酸酯钠(estramustine phosphate sodium)；依他硝唑(etanidazole)；表鬼臼毒素吡喃葡糖苷(etoposide)；磷酸表鬼臼毒素吡喃葡糖苷；氯苯乙嘧胺(etoprine)；盐酸法倔唑(fadrozole hydrochloride)；法扎拉宾(fazarabine)；芬维A胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(fluorouracil)；氟西他滨(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星钠(fostriecin sodium)；吉西他滨(gemcitabine)；盐酸吉西他滨；羟基脲(hydroxyurea)；盐酸伊达比星(idarubicin hydrochloride)；异环磷酰胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；白细胞介素II(包括重组白细胞介素II，或rIL2)；干扰素α-2a；干扰素α-2b；干扰素α-n1；干扰素α-n3；干扰素β-Ia；干扰素γ-Ib；异丙铂(iproplatin)；盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；醋酸兰瑞肽(lanreotide acetate)；来曲唑(letrozole)；醋酸亮丙立德(leuprolide acetate)；盐酸立阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索钠(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride)；马索罗酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；盐酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)；醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)；醋酸美仑孕酮(melengestrol acetate)；美法仑(melphalan)；美诺立尔(menogaril)；巯嘌呤；氨甲喋呤；氨甲喋呤钠；氯苯氨啶(metoprine)；美妥替哌(meturedepa)；米度胺(mitindomide)；米托卡星(mitocarcin)；丝裂红素(mitocromin)；米托洁林(mitogillin)；米托马星(mitomalcin)；丝裂霉素；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；盐酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)；麦考酚酸(mycophenolic acid)；诺考达唑(nocodazole)；诺拉霉素(nogalamycin)；奥马铂(ormaplatin)；奥昔舒仑(oxisuran)；紫杉醇(paclitaxel)；培门冬酶(pegaspargase)；培利霉素(peliomycin)；萘莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate)；培磷酰胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡霉素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆钠(porfimer sodium)；泊非霉素(porfiromycin)；泼尼莫司汀(prednimustine)；盐酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤霉素(puromycin)；盐酸嘌呤霉素；吡唑呋林(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；罗谷亚胺(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；盐酸沙芬戈(safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium)；司帕霉素(sparsomycin)；盐酸锗螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺铂(spiroplatin)；链黑霉素(streptonigrin)；链佐星(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利霉素(talisomycin)；替可加兰纳(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；表鬼臼毒素噻吩糖苷；替罗昔隆(teroxirone)；睾内酯(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鸟嘌呤

(thioguanine)；塞替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉扎明(tirapazamine)；柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；醋酸曲托龙(trestolone acetate)；磷酸曲西立滨(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；三甲曲沙普糖醛酸(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；盐酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；乌瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；维替泊芬(verteporfin)；硫酸长春碱；硫酸长春新碱；脱乙酰长春花碱；硫酸脱乙酰长春花碱；硫酸长春匹啶(vinepidine sulfate)；硫酸长春苷酯(vinglycinate sulfate)；硫酸长春罗辛(vinleurosine sulfate)；酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate)；硫酸长春罗定(vinrosidine sulfate)；硫酸长春利定(vinzolidine sulfate)；伏氯唑(vorozole)；折尼泊(zeniplatin)；净司他丁(zinostatin)；盐酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)。其他抗癌药物包括但不局限于：20-表-1,25二羟基维生素D3；5-乙炔尿嘧啶；阿比特龙(abiraterone)；阿柔比星；酰基富烯(acylfulvene)；腺环戊醇(adecypenol)；阿多来新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；ALL-TK拮抗剂；六甲蜜胺(altretamine)；氨莫司汀(ambamustine)；2,4-二氯苯氧乙酸(amidox)；氨磷汀(amifostine)；氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid)；氨柔比星(amrubicin)；氨吖啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑(anastrozole)；穿心莲内酯(andrographolide)；血管生成抑制剂；拮抗剂D；拮抗剂G；安雷利克斯(antarelix)；抗背侧形态发生蛋白1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；抗雄激素(antiandrogen)，前列腺癌物质(prostatic carcinoma)，抗雌激素物质(antiestrogen)；抗恶性肿瘤物质(antineoplaston)；反义寡核苷酸；蚜肠菌素甘氨酸(aphidicolin glycinate)；细胞凋亡基因调节物质(apoptosis gene modulators)；细胞凋亡调节物(apoptosis regulators)；脱嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精氨酸脱氨基酶；asulacrine；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；海洋环肽1(axinastatin1)；海洋环肽2(axinastatin2)；海洋环肽3(axinastatin3)；偶氮丝氨酸(azasetron)；阿扎毒素(azatoxin)；重氮酪氨酸(azatyrosine)；浆果赤霉素III(baccatin III)衍生物；balanol；巴马司他(batimastat)；BCR / ABL拮抗剂；苯并二氢卟吩(benzochlorin)；苯酰星孢素(benzoylstaurosporine)；β-内酰胺衍生物(beta lactam derivatives)；beta-alethine；betaclamycin B；桦木酸(betulinic acid)；bFGF抑制剂；比卡鲁胺(bicalutamide)；比生群(bisantrene)；双氮丙啶基精胺(bisaziridinylspermine)；双奈法德(bisnafide)；bistratene A；比折来新(bizelesin)；breflate；溴匹立明(bropirimine)；布度钛(budotitane)；丁胱亚磺酰亚胺(buthionine sulfoximine)；卡泊三醇(calcipotriol)；calphostin C；喜树碱衍生物；canarypox IL-2；卡培他滨(capecitabine)；酰胺-氨基-三唑(carboxamide-amino-triazole)；羧基酰胺三唑(carboxyamidotriazole)；CaRest M3；CARN700；软骨衍生的抑制剂(cartilage derived inhibitor)；卡折来新(carzelesin)；酪蛋白激酶抑制剂(casein kinase inhibitors(ICOS))；粟精胺(castanospermine)；杀菌肽B(cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；chlorlns；磺胺氯喹(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；顺式-卟啉(cis-porphyrin)；克拉屈滨(cladribine)；氯米芬类似物(clomifene analogues)；克霉唑(clotrimazole)；

collismycin A;collismycin B;考布他汀 A4(combretastatin A4);考布他汀类似物;conagenin;crambescidin816;克立那托(crisnatol);cryptophycin8;cryptophycin A衍生物;curacin A;cyclopent anthraquinones;cycloplatam;cypemycin;阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(cytarabine ocfosfate);溶细胞因子(cytolytic factor);cytostatin;达昔单抗(dacliximab);地西他滨(decitabine);dehydrodidemnin B;地洛瑞林(deslorelin);地塞米松(dexamethasone);右异环磷酰胺(dexifosfamide);右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);地吖醌(diaziquone);didemnin B;didox;diethylnorspermine;二氢-5-氮胞苷;9-二氢紫杉醇(dihydrotaxol,9-);dioxamycin;联苯螺莫司汀(diphenyl spiromustine);多西他赛(docetaxel);二十二醇(docosanoD;多拉司琼(dolasetron);去氧氟尿苷(doxifluridine);屈洛昔芬(droloxifene);屈大麻酚(dronabinol);duocarmycin SA;依布硒(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决可单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸(eflornithine);榄香烯(elemene);乙嘧替氟(emitefur);表柔比星;依立雄胺(epristeride);雌氮芥类似物;雌激素激动剂(estrogen agonists);雌激素拮抗剂(estrogen antagonists);依他硝唑(etanidazole);磷酸表鬼臼毒素吡喃葡糖苷;依西美坦(exemestane);法倔唑(fadrozole);法扎拉宾(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);非格司亭(filgrastim);非那雄胺(finasteride);flavopiridol;氟卓司汀(flezelastine);fluasterone;氟达拉滨(fludarabine);fluorodaunorunicin hydrochloride;福酚美克(forfenimex);福美坦(formestane);福司曲星(fostriecin);福莫司汀(fotemustine);钆替沙林(gadolinium texaphyrin);硝酸镓;加洛他滨(galocitabine);加尼瑞克(ganirelix);明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;调蛋白(heregulin);六亚甲基二乙酰胺(hexamethylene bisacetamide);金丝桃素(hypericin);依班膦酸盐(ibandronic acid);伊达比星(idarubicin);艾多昔芬(idoxifene);伊决孟酮(idramantone);伊莫福新(ilmofosine);伊洛马司他(ilomastat);咪唑并吖啶酮(imidazoacridone);咪喹莫特(imiquimod);免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍(iobenguane);碘阿霉素(iododoxorubicin);依波米醇,4-(ipomeanol,4-);伊罗普拉(iroplact);伊索拉定(irsogladine);isobengazole;isohomohalicondrin B;依他司琼(itasetron);促微丝聚合剂(j asplakinolide);kahalalide F;片螺素(lamellarin)-N triacetate;兰瑞肽(lanreotide);leinamycin;来格斯汀(lenograstim);硫酸香菇多糖(lentinan sulfate);leptolstatin;来曲唑(letrozole);白血病抑制因子;白细胞α干扰素;亮丙立德+雌激素+孕酮;亮丙瑞林(leuprorelin);左旋咪唑(levamisole);利阿唑(liarozole);直链多胺类似物(linear polyamine analogue);亲脂二糖肽;亲脂铂化合物;lissoclinamide7;洛铂(lobaplatin);蚯蚓磷脂(lombricine);洛美曲索(lometrexol);氯尼达明(lonidamine);洛索蒽醌(losoxantrone);洛伐他汀(lovastatin);洛索立滨(loxoribine);勒托替康(lurtotecan);lutetium texaphyrin;lysofylline;裂解肽(lytic peptide);美坦辛(maitansine);抑甘露糖苷酶素A(mannostatin A);马立马司他(marimastat);马索罗芬(masoprocol);乳腺丝抑蛋白(maspin);溶基质蛋白抑制剂(matrilysin inhibitor);基质金属蛋白酶抑制剂(matrix metalloproteinase inhibitor);美诺立尔(menogaril);

merbarone；美替瑞林(meterelin)；蛋氨酸酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制剂；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；错配双链RNA；米托胍腙(mitoguazone)；二溴卫矛醇(mitolactol)；丝裂霉素类似物；米托萘胺(mitonafide)；mitotoxin fibroblastgrowth factor-saporin；米托蒽醌；莫法罗汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；人绒毛膜促性腺激素单克隆抗体；单磷酰脂质A+分枝杆菌细胞壁sk；莫哌达醇(mopidamol)；多抗药基因抑制剂；基于多肿瘤抑制剂-1的疗法(multiple tumor suppressor1-based therapy)；芥抗癌试剂(mustard anticancer agent)；印度洋海绵B(mycaperoxide B)；分枝杆菌细胞壁提取物(mycobacterial cellwall extract)；myriaporone；N-乙酰地那林(N-acetyldinaline)；N-取代苯酰胺；那法瑞林(nafarelin)；nagrestip；纳洛酮+喷他佐新(naloxone+pentazocine)；napavin；naphterpin；那托司亭(nartograstim)；奈达铂(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性内肽酶(neutral endopeptidase)；尼鲁米特(nilutamide)；nisamycin；一氧化氮调节剂；一氧化二氮抗氧化剂(nitroxide antioxidant)；nitrullyn；06-苄基鸟嘌呤；奥曲肽(octreotide)；okicenone；寡核苷酸；奥那司酮(onapristone)；昂丹司琼(ondansetron)；昂丹司琼；oracin；口服细胞因子诱导剂(oral cytokine inducer)；奥马铂；奥沙特隆(osaterone)；奥沙利铂(oxaliplatin)；oxaunomycin；紫杉醇(paclitaxel)；紫杉醇类似物；紫杉醇衍生物；六环二胍抗生素(palauamine)；棕榈酰根霉素(palmitoyl rhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；人参三醇(panaxytriol)；帕诺米芬(panomifene)；副球菌素(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培门冬酶(pegaspargase)；培得星(peldesine)；戊聚硫钠(pentosan polysulfate sodium)；喷司他丁(pentostatin)；pentrozole；全氟溴烷(perflubron)；培磷酰胺(perfosfamide)；紫苏子醇(perillyl alcohol)；phenazinomycin；苯乙酸；磷酸酶抑制剂；溶血性链球菌制剂(picibanil)；盐酸毛果芸香碱(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；placetin A；placetin B；血纤蛋白溶酶原激活物抑制剂；铂复合物；铂化合物；铂-三胺复合物；卟吩姆钠(porfimer sodium)；泊非霉素(porfiromycin)；泼尼松(prednisone)；丙基双吖啶酮(propyl bis-acridone)；前列腺素J2(prostaglandin J2)；蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitor)；基于蛋白A的免疫调节剂(protein A-based immune modulator)；蛋白激酶C抑制剂(protein kinase C inhibitor)；微藻蛋白激酶C抑制剂(protein kinase C inhibitors, microalgal)；蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂(protein tyrosine phosphatase inhibitors)；嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂(purine nucleoside phosphorylase inhibitors)；羟基茜草素(purpurins)；吡唑啉吖啶(pyrazoloacridine)；pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate；raf拮抗剂；雷替曲塞(raltitrexed)；雷莫司琼(ramosetron)；ras法尼基转移酶抑制剂(ras farnesyl protein transferase inhibitor)；ras抑制剂(ras inhibitor)；ras-GAP抑制剂；脱甲基瑞提普汀(retelliptine demethylated)；铼Re186依替膦酸(rhenium Re186etidronate)；根霉素(rhizoxin)；核酶(ribozyme)；RII异维A酰胺(RIIretinamide)；罗谷亚胺(rogletimide)；罗希吐碱(rohitukine)；罗莫肽(romurtide)；罗喹美克(roquinimex)；rubiginone B1；ruboxyl；沙芬戈(safmgol)；

saintopin;SarCNU;sarcophytol A;沙格司亭(sargramostim);Sdi1模拟物(Sdi1mimetic);司莫司汀(semustine);衰老衍生抑制剂1(senescence derived inhibitor1);有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号传导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃(sizofiran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠(sodium borocaptate);苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索钠明(sonermin);膦门冬酸(sparfosic acid);spicamycin D;螺莫司汀(spiromustine);splenopentin;海绵抑制素1(spongistatin1);角鲨胺(squalamine);干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;溶基质素抑制剂(stromelysin inhibitor);sulfmosine;超活性血管活性肠肽拮抗剂(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist);suradista;苏拉明(suramin);八氢吲嗪三醇(swainsonine);合成糖胺聚糖;他莫司汀(tallimustine);甲碘他莫昔芬(tamoxifen methiodide);牛磺莫司汀(tauromustine);他扎罗汀(tazarotene);替可加兰钠(tecogalan sodium);替加氟(tegafur);tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬(temoporfin);替莫唑胺(temozolomide);表鬼臼毒素噻吩糖苷;tetrachlorodecaoxide;tetrazomine;thaliblastine;噻可拉林(thiocoraline);血小板生成素(thrombopoietin);血小板生成素模拟物(thrombopoietin mimetic);胸腺法新(thymalfasin);胸腺生成素受体激动剂(thymopoietin receptor agonist);胸腺曲南(thymotrinan);促甲状腺素;tin ethyl etiopurpurin;替拉扎明(tirapazamine);二氯化二茂钛(titanocene bichloride);topsentin;托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;转录抑制剂;维生素A酸(tretinoin);三乙酰胆碱(triacetyluridine);曲西立滨(triciribine);三甲曲沙(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin);UBC抑制剂;鸟苯美司(ubenimex);源自泌尿生殖窦的生长抑制因子(urogenital sinus-derived growth inhibitory factor);尿激酶受体拮抗剂(urokinase receptor antagonist);伐普肽(vapreotide);variolin B;载体系统,红细胞基因治疗(vector system,erythrocytegene therapy);维拉雷琐(velaresol);藜芦明(veramine);verdin;维替泊芬(verteporfin);长春瑞滨(vinorelbine);vinxaltine;vitaxin;伏氯唑(vorozole);扎诺特隆(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苄维C(zilascorb)和净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。在一个实施方案中,所述抗癌药是5-氟尿嘧啶、紫杉醇或甲酰四氢叶酸(leucovorin)。

[1399] 本文使用的术语“有效量”是指“一种或多种苯基氨基磺酸在达到所需结果或治疗结果必需的剂量和时间周期下有效的量”。有效量可随着本领域已知的因素变化,所述因素例如被治疗的人或动物的疾病状态、年龄、性别和体重。尽管本文的实施例中描述了具体的给药方案,本领域技术人员能理解可改变给药方案以提供最优的治疗应答。因此,不可能指定准确的“有效量”。例如,可每天给予数次分开的剂量,或者可按照治疗情况的紧迫性所指示的按比例减少所述剂量。此外,本公开内容的所述组合物可按照为达到治疗量所需的频率给药。

[1400] 尽管已经举例说明并描述了本公开内容的具体的实施方案,但对于本领域技术人员来说明显的是,可在不背离本发明的主旨和范围的情况下做出各种其他变化和修改。因此所附的权利要求书中意欲包括在本公开内容范围内的所有这些变化和修改。

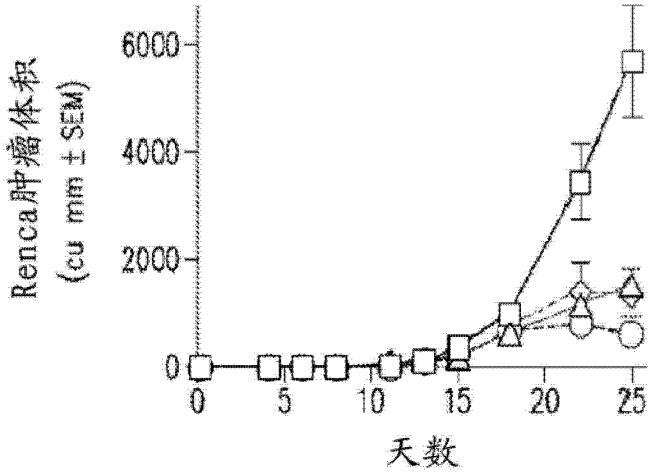

Renca肿瘤体积
(cu mm ± SEM)
6000
4000
2000
0
0
5
10
15
20
25
天数

图 1

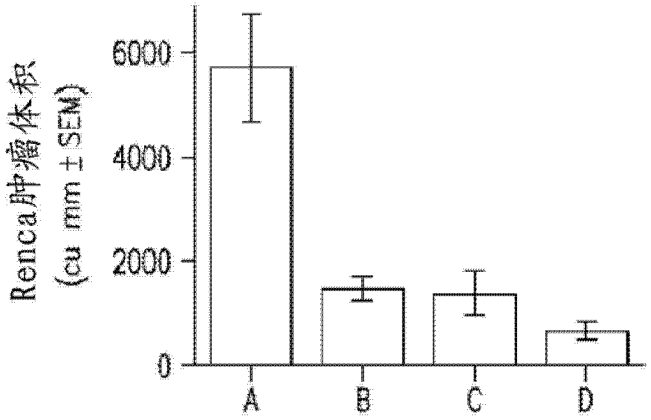

Renca肿瘤体积
(cu mm ± SEM)
6000
4000
2000
0
A
B
C
D

图 2

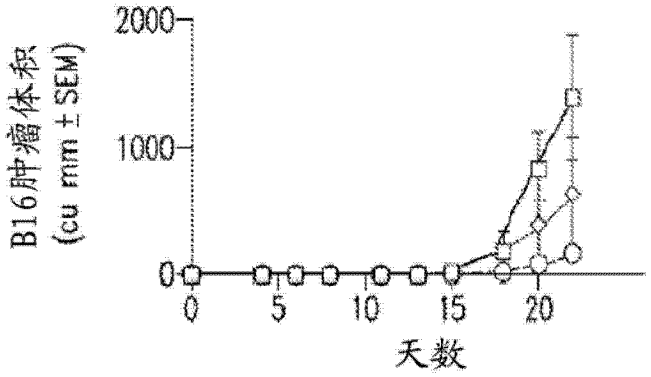

B16肿瘤体积
(cu mm ± SEM)
2000
1000
0
0
5
10
15
20
天数

图 3

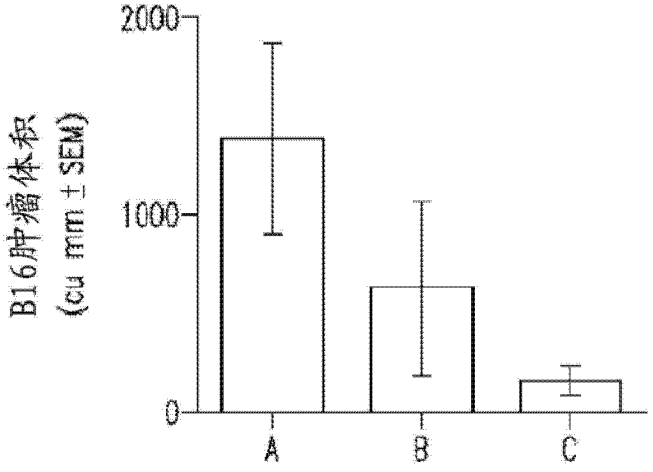

2000
1000
0
B16肿瘤体积
(cu mm ± SEM)
A
B
C

图 4

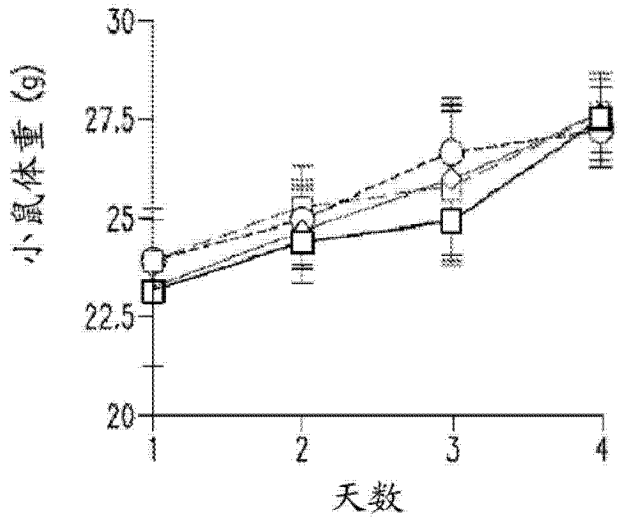

30
27.5
25
22.5
20
小鼠体重 (g)
1
2
3
4
天数

图 5

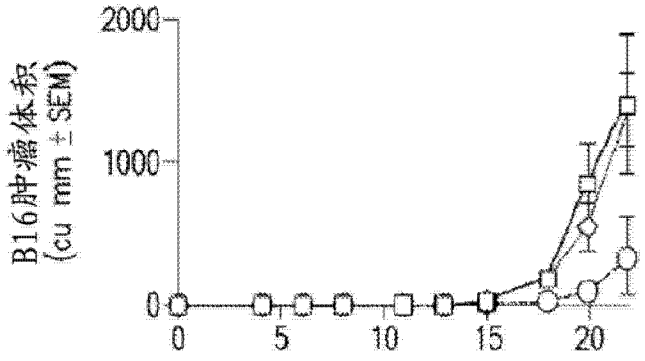

2000
1000
0
B16肿瘤体积
(cu mm ± SEM)
0
5
10
15
20

图 6

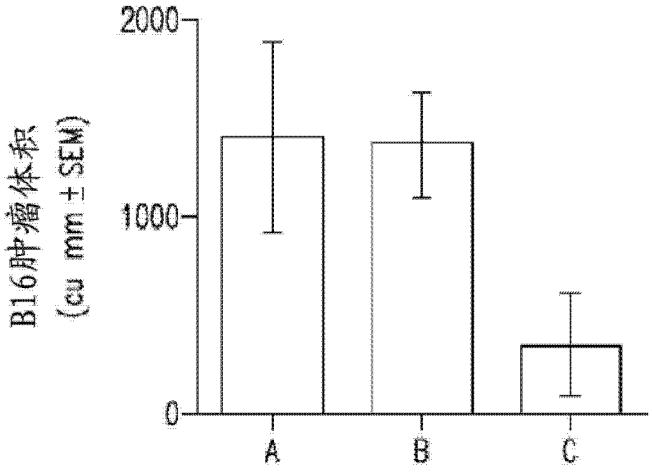

2000
1000
0
B16肿瘤体积
(cu mm ± SEM)
A
B
C

图 7

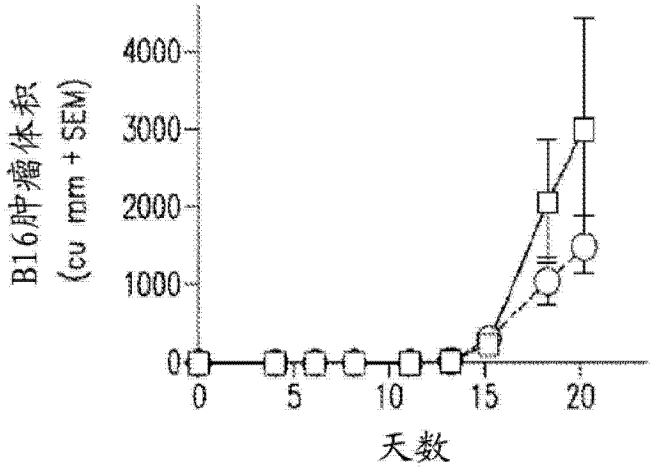

4000
3000
2000
1000
0
B16肿瘤体积
(cu mm + SEM)
0
5
10
15
20
天数

图 8

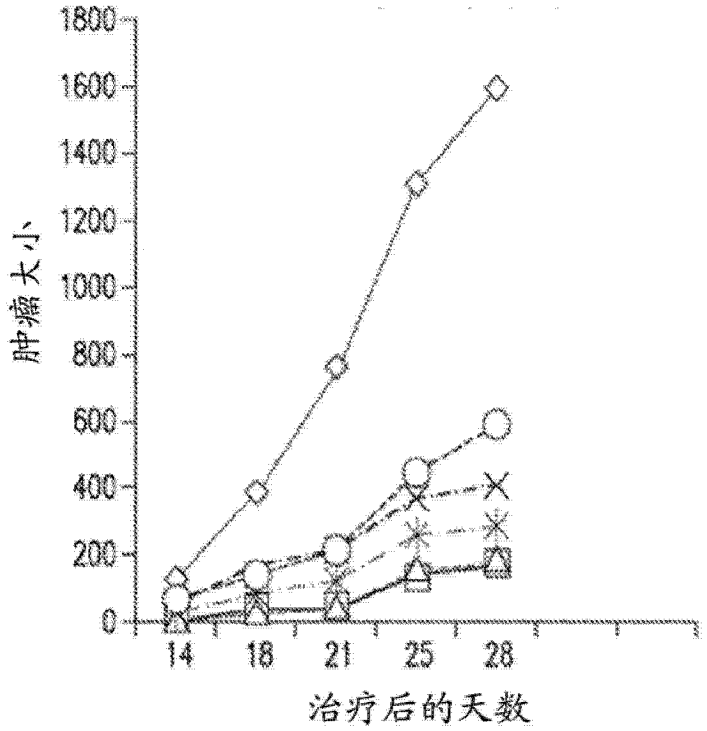

1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
肿瘤大小
14
18
21
25
28
治疗后的天数

图 9