



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109925312 A

(43)申请公布日 2019.06.25

(21)申请号 201910221542.4

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(22)申请日 2014.03.14

代理人 贺淑东

(30)优先权数据

61/792,868 2013.03.15 US

61/792,679 2013.03.15 US

61/882,056 2013.09.25 US

61/882,048 2013.09.25 US

61/934,570 2014.01.31 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/426(2006.01)

A61K 31/427(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61K 47/40(2006.01)

A61K 47/69(2017.01)

A61P 27/02(2006.01)

(62)分案原申请数据

201480028572.9 2014.03.14

(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 K·彼得斯 R·塞尔维茨

约翰·雅努什 亚历山大·史密斯

权利要求书1页 说明书279页

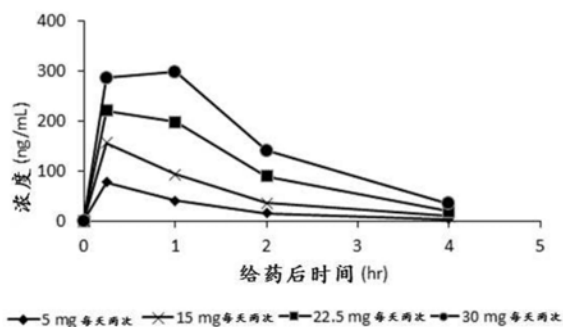
序列表3页 附图8页

(54)发明名称

用于治疗眼病的组合物、制剂和方法

(57)摘要

本文公开了对于Tie-2的活化和HPTP- β 的抑制有效的化合物。该化合物可提供针对与血管发生相关的病况例如眼病况的有效疗法。公开了用于提高的溶解度的制剂。还公开了使用抗体的联合疗法和PK/PD数据。



1. 一种治疗有需要的受试者的病况的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐,以及与在不存在该药剂时的溶解度相比提高该激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐结合HPTP- β 。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐抑制HPTP- β 。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐是磷酸盐模拟物。

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物包含氨基酸骨架。

6. 如权利要求1所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物包含氨基磺酸。

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含聚合物。

8. 如权利要求1所述的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含聚乙二醇部分。

9. 如权利要求1所述的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含环糊精部分。

10. 如权利要求1所述的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含2-羟基丙基- β -环糊精部分。

用于治疗眼病的组合物、制剂和方法

[0001] 本申请是2014年03月14日提交的发明名称为“用于治疗眼病的组合物、制剂和方法”的第201480028572.9号中国专利申请(国际申请号PCT/US2014/029723)的分案申请。

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求2013年3月15日提交的美国临时申请号61/792,868、2013年3月15日提交的美国临时申请号61/792,679、2013年9月25日提交的美国临时申请号61/882,056、2013年9月25日提交的美国临时申请号61/882,048和2014年1月31日提交的美国临时申请号61/934,570的权益,其中每一个均通过引用而整体并入本文。

技术领域

[0004] 本文公开了用于治疗眼病,尤其是糖尿病黄斑水肿、与年龄相关的黄斑变性(湿型)、脉络膜新血管形成、糖尿病视网膜病变、视网膜静脉闭塞(中央或分支)、眼外伤、手术诱发的水肿、手术诱发的新血管形成、囊样黄斑水肿、眼缺血、葡萄膜炎等的组合物、制剂和方法。这些疾病或病况的特征在于眼血管系统的变化,无论该变化是进行性的还是非进行性的,无论是急性疾病或病况还是慢性疾病或病况的结果。

[0005] 援引并入

[0006] 本申请中引用的每个专利、出版物和非专利文献均在此通过引用而整体而并入,如同每一个单独通过引用而并入。

背景技术

[0007] 眼睛包括若干在结构和功能上不同的血管床,它们提供维持视力的关键眼组件。这些包括视网膜和脉络膜血管系统(它们分别提供视网膜的内部分及外部分)以及位于角膜外周的缘血管系统。损害这些血管床的正常结构或功能的损伤和疾病是造成视觉缺损和失明的主要原因。例如,糖尿病视网膜病变是最常见的影响视网膜血管系统的疾病,而且是造成美国劳动年龄人口中视力丧失的主要原因。继发于损伤或疾病的角膜的血管形成是又一类眼血管疾病,它们能导致严重的视力缺损。

附图说明

[0008] 图1描绘了两个三期研究的结果,该研究用以确定在糖尿病黄斑水肿患者中玻璃体内注射雷珠单抗的效果。

[0009] 图2描绘了一项研究的结果,其中4名患者接受了持续28天、每天两次5mg的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的皮下注射,随后根据研究人员的判断通过玻璃体内注射用雷珠单抗(0.3或0.5mg)或阿柏西普(2mg)治疗一只或两只眼(共计7天)。

[0010] 图3描绘了三期研究的结果,该研究用以确定在糖尿病黄斑水肿患者中玻璃体内注射雷珠单抗的效果。

[0011] 图4描绘了研究的增加的视敏度,其中4名患者接受了持续28天、每天两次5mg的4-

{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的皮下注射,随后通过玻璃体内注射用雷珠单抗(0.3或0.5mg)或阿柏西普(2mg)进行治疗。

[0012] 图5描绘了在用药物/抗体组合治疗的眼中,中心凹厚度随时间的变化。

[0013] 图6描绘了在用药物/抗体组合治疗的眼中,中心凹厚度随时间的变化。

[0014] 图7是在6周龄的C57BL/6小鼠中进行的体内实验的图示。

[0015] 图8A示出了对于图7的实验,用FITC标记的Griffonia simplicifolia (GSA) 染色的对照样品中明显的脉络膜新血管形成的程度。

[0016] 图8B代表用阿柏西普治疗、用FITC标记的Griffonia simplicifolia (GSA) 染色的动物脉络膜组织中新血管形成的程度。

[0017] 图8C代表用Tie-2信号增强子治疗的组织、用FITC标记的Griffonia simplicifolia (GSA) 染色的组织中新血管形成的程度。

[0018] 图8D代表在接受阿柏西普和4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的联合治疗、用FITC标记的Griffonia simplicifolia (GSA) 染色的组织中存在的新血管形成的程度。

[0019] 图9显示在第14天给药前(0)、第一个剂量后15分钟、1小时、2小时、3小时和4小时,4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的血浆浓度。

发明内容

[0020] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗有需要的受试者的病况的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐,以及与在不存在该药剂时的溶解度相比提高该激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂。

[0021] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗有需要的受试者的病况的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述施用提供约25ng/mL至约500ng/mL的所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度。

[0022] 在一些实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其包含:a) 激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐;和b) 提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂。

[0023] 在一些实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其包含a) Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐;和b) 抗体。

[0024] 在一些实施方案中,本发明提供一种药剂盒,其包含:a) Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐;b) 抗体;和c) 关于该药剂盒在治疗病况中的应用的书面说明书。

[0025] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗病况的方法,该方法包括向有需要的受试者施用:a) 治疗有效量的Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐;和b) 治疗有效量的抗体。

[0026] 在一些实施方案中,本发明提供一种复合物,其包含:a) Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐;和b) 包含通道的分子,其中该激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐通过

非共价相互作用保持在该分子的通道中。

[0027] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗病况的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的复合物,该复合物包含:a) Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐;和 b) 包含通道的分子,其中该激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐通过非共价相互作用保持在该分子的通道中。

具体实施方式

[0028] 本文提供了治疗以血管不稳定性、血管渗漏和新血管形成为特征的眼部病症的化合物和方法。HPTP-β是蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTPase)的受体样家族的成员。HPTP-β是一种主要在内皮细胞中发现的跨膜蛋白质,其表现出与细胞粘附分子(CAM)的结构和功能相似性。HPTP-β在受体样PTPase中是独特的,因为它含有单催化域。HPTP-β的主要功能之一是负向地调节Tie-2。

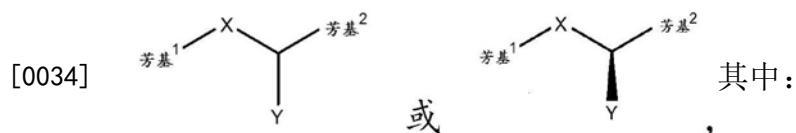
[0029] Tie-2是几乎仅在内皮细胞中发现的受体酪氨酸激酶。Tie-2磷酸化的主要调节剂是血管生成素-1(Ang-1)和血管生成素-2(Ang-2)。在血管生成素-1与Tie-2结合后,Tie-2受体磷酸化的水平升高。Tie-2受体磷酸化的持续时间由HPTP-β调节,HPTP-β切去磷酸部分。Tie-2受体磷酸化帮助维持内皮细胞接近性;因此,Tie-2受体磷酸化的持续时间是内皮细胞接近性的重要的决定因素。例如,当发生严重的炎症时,毛细血管内皮细胞分开,允许蛋白质进入细胞间隙。毛细血管内皮细胞的分开及随后蛋白质在细胞间隙中的渗漏被称为血管渗漏,并且可导致危险的低血压(血压降低)、水肿、血浓缩和低蛋白血症。HPTP-β的抑制导致升高的水平和Tie-2受体磷酸化,这是能够维持或恢复毛细血管内皮细胞接近性的过程。

[0030] 本公开内容涉及用于治疗病况,如眼病,例如其中存在新血管形成和血管渗漏的疾病的组合物和方法。这些疾病有时被表征为其中在与眼睛关联的血管中存在升高的血管生成反应的疾病。本公开内容提供人蛋白质酪氨酸磷酸酶-β(HPTP-β)抑制剂,其提供血管稳定化。

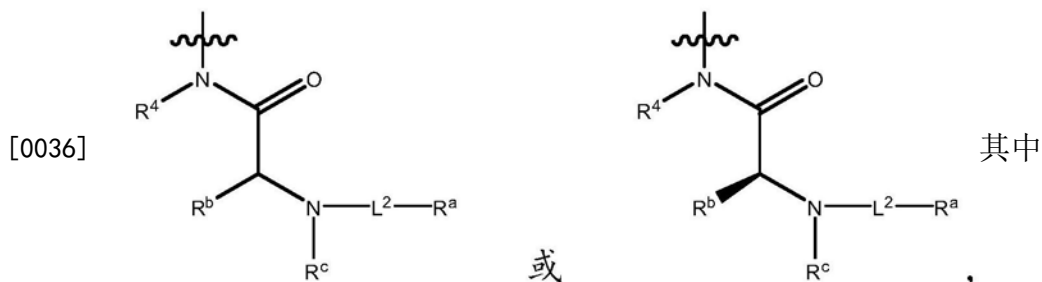
[0031] 人蛋白质酪氨酸磷酸酶-β(HPTP-β)抑制剂

[0032] 本文公开的化合物作为Tie-2激活剂可能是有效的。该化合物可以通过例如结合或抑制HPTB-β而实现活性。这样的化合物例如通过模拟天然底物如磷酸化的化合物的结合机制而可以结合。化合物可以是磷酸盐模拟物或生物电子等排体,例如,氨基磺酸。为了合成的效率和经济性,该化合物也可以来源于氨基酸结构单元或包含氨基酸骨架。

[0033] 在一些实施方案中,本发明的化合物是下式的化合物:



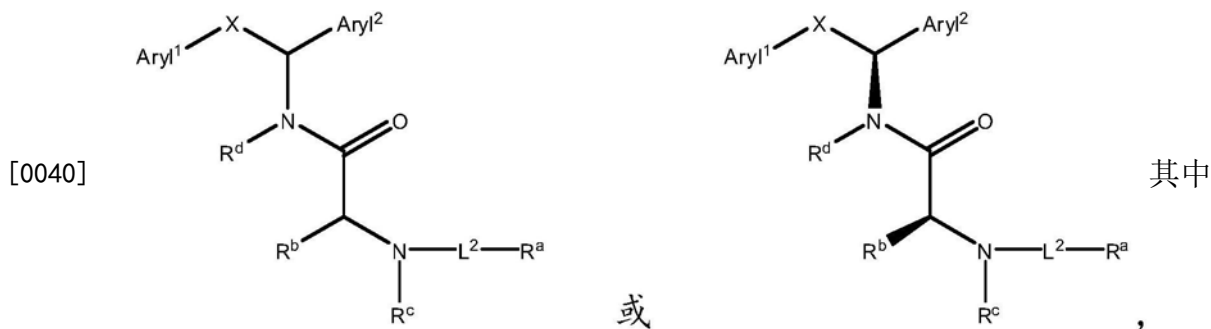
[0035] 芳基¹为取代的或未取代的芳基基团;芳基²为取代的或未取代的芳基基团;X为亚烷基、亚烯基、亚炔基、醚键、胺键、酰胺键、酯键、硫醚键、氨基甲酸酯键、碳酸酯键、尿烷键、砜键,其中任一个是取代的或未取代的,或化学键;且Y为H、芳基、杂芳基、NH(芳基)、NH(杂芳基)、NHSO₂R^g或NHCOR^g,其中任一个是取代的或未取代的,或



[0037] L^2 为亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个是取代的或未取代的,或与结合至 L 的氮原子一起形成酰胺键、氨基甲酸酯键、尿烷键或磺酰胺键,或化学键,或与 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 中的任一个一起形成取代的或未取代的环。 R^a 为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,或与 L^2 、 R^b 、 R^c 和 R^d 中的任一个一起形成取代的或未取代的环。 R^b 为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,或与 L^2 、 R^a 、 R^c 和 R^d 中的任一个一起形成取代的或未取代的环。 R^c 为H或取代的或未取代的烷基,或与 L^2 、 R^a 、 R^b 和 R^d 中的任一个一起形成取代的或未取代的环。 R^d 为H或取代的或未取代的烷基,或与 L^2 、 R^a 、 R^b 和 R^c 中的任一个形成取代的或未取代的环,且 R^g 为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,或其药学上可接受的盐、互变异构体或两性离子。

[0038] 在一些实施方案中,芳基¹为取代的或未取代的苯基、芳基²为取代的或未取代的杂芳基,且 X 为亚烷基。在一些实施方案中,芳基¹为取代的苯基,芳基²为取代的杂芳基,且 X 为亚甲基。

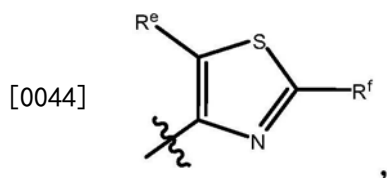
[0039] 在一些实施方案中,化合物是下式的化合物:



[0041] 其中芳基¹为对位取代的苯基,芳基²为取代的杂芳基, X 为亚甲基。 L^2 为亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个是取代的或未取代的,或与结合至 L 的氮原子一起形成酰胺键、氨基甲酸酯键、尿烷键或磺酰胺键,或化学键。 R^a 为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。 R^b 为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。 R^c 为H或取代的或未取代的烷基,且 R^d 为H或取代的或未取代的烷基。

[0042] 在一些实施方案中,芳基¹为对位取代的苯基,芳基²为取代的噻唑部分。 X 为亚甲基, L^2 与结合至 L 的氮原子一起形成氨基甲酸酯键, R^a 为烷基,其为取代的或未取代的, R^b 为芳基烷基,其为取代的或未取代的, R^c 为H,且 R^d 为H。

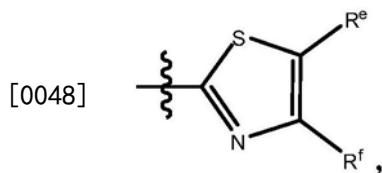
[0043] 在一些实施方案中,芳基²是:



[0045] 其中 R^e 为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲酰基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,且 R^f 为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲酰基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。

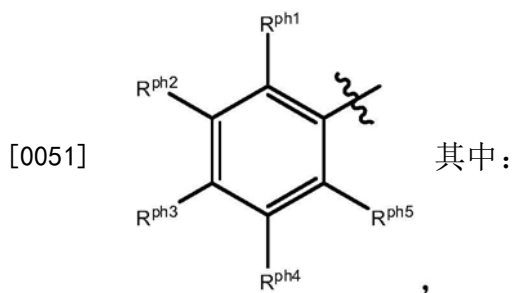
[0046] 在一些实施方案中, R^e 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,且 R^f 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。在一些实施方案中, R^e 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基或烷氧基基团,其中任一个是取代的或未取代的,且 R^f 为烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其中任一个是取代的或未取代的。在一些实施方案中,芳基¹为4-苯基氨基磺酸, R^a 为烷基,其为取代的或未取代的, R^b 为芳基烷基,其为取代的或未取代的, R^e 为H;且 R^f 为杂芳基。在一些实施方案中,芳基¹为4-苯基氨基磺酸, R^a 为烷基,其为取代的或未取代的, R^b 为芳基烷基,其为取代的或未取代的, R^e 为H;且 R^f 为烷基。

[0047] 在一些实施方案中,芳基²为:



[0049] 其中 R^e 为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲酰基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,且 R^f 为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲酰基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。在一些实施方案中, R^e 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,且 R^f 为烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其中任一个是取代的或未取代的。在一些实施方案中,芳基¹为4-苯基氨基磺酸, R^a 为烷基,其为取代的或未取代的, R^b 为芳基烷基,其为取代的或未取代的, R^e 为H;且 R^f 为杂芳基。

[0050] 在一些实施方案中,取代的苯基基团是:



[0052] R^{ph1} 、 R^{ph2} 、 R^{ph3} 、 R^{ph4} 和 R^{ph5} 中的每一个独立地为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、氨基磺酸(sulamic acid)、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、苯磺酸酯、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、巯基基团、硝基基团、亚硝基基团、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、醚基团、羧酸基团、甲醛基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0053] 针对化学基团的任选的取代基

[0054] 任选的取代基的非限制性实例包括羟基基团、巯基基团、卤素、氨基基团、硝基基团、亚硝基基团、氰基基团、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基基团、甲醛基团、亚胺基团、烷基基团、卤代-烷基基团、烯基基团、卤代-烯基基团、炔基基团、卤代-炔基基团、烷氧基基团、芳基基团、芳基氧基基团、芳烷基基团、芳基烷氧基基团、杂环基基团、醚基基团、酰氧基基团、氨基甲酸酯基团、酰胺基团、尿烷基基团和酯基团。

[0055] 以下是可取代氢原子的单元的非限制性实例:

[0056] 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);

[0057] 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}));

[0058] 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;

[0059] iv) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂环;

[0060] v) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂芳环;

[0061] 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 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

[0062] 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 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

[0063] 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 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

[0064] 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 $-CH_2CON(CH_3)_2$;

[0065] x) $-(CR^{102a}R^{102b})_a N(R^{101})_2$; 例如, $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和 $-CH_2N(CH_3)_2$;

[0066] xi) 卤素; $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 和 $-I$;

[0067] xii) $-(CR^{102a}R^{102b})_a CN$;

[0068] xiii) $-(CR^{102a}R^{102b})_a NO_2$;

[0069] xiv) $-CH_jX_k$; 其中 X 为卤素, 下标 j 为 0 至 2 的整数, $j+k=3$; 例如, $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 或 $-CBr_3$;

[0070] xv) $-(CR^{102a}R^{102b})_a SR^{101}$; $-SH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-SC_6H_5$ 和 $-CH_2SC_6H_5$;

[0071] xvi) $-(CR^{102a}R^{102b})_a SO_2R^{101}$; 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

[0072] xvii) $-(CR^{102a}R^{102b})_a SO_3R^{101}$; 例如, $-SO_3H$ 、 $-CH_2SO_3H$ 、 $-SO_3CH_3$ 、 $-CH_2SO_3CH_3$ 、 $-SO_3C_6H_5$ 和 $-CH_2SO_3C_6H_5$;

[0073] 其中每个 R^{101} 独立地为氢、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; 或两个 R^{101} 单元可以一起形成包含 3-7 个原子的环; R^{102a} 和 R^{102b} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 直链或支链烷基; 下标 “a” 为 0 至 4。

[0074] 烷基和亚烷基基团的非限制性实例包括直链、支链和环状烷基和亚烷基基团。烷基基团可以是, 例如, 取代的或未取代的 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{31} 、 C_{32} 、 C_{33} 、 C_{34} 、 C_{35} 、 C_{36} 、 C_{37} 、 C_{38} 、 C_{39} 、 C_{40} 、 C_{41} 、 C_{42} 、 C_{43} 、 C_{44} 、 C_{45} 、 C_{46} 、 C_{47} 、 C_{48} 、 C_{49} 或 C_{50} 基团。

[0075] 直链烷基基团的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

[0076] 支链烷基基团包括被任意数目的烷基基团取代的任何直链烷基基团。支链烷基基团的非限制性实例包括异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0077] 环状烷基基团的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基基团。环状烷基基团还包括稠合的、桥连的和螺双环以及更高级的稠合的、桥连的和螺体系。环状烷基基团可以被任意数目的直链、支链或环状烷基基团取代。

[0078] 烯基和亚烯基基团的非限制性实例包括直链、支链或环状烯基基团。烯基基团的一个或多个烯烃或可以是, 例如, E 、 Z 、顺式、反式、末端或外 (exo)-亚甲基。烯基或亚烯基基团可以是, 例如, 取代的或未取代的 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{31} 、 C_{32} 、 C_{33} 、 C_{34} 、 C_{35} 、 C_{36} 、 C_{37} 、 C_{38} 、 C_{39} 、 C_{40} 、 C_{41} 、 C_{42} 、 C_{43} 、 C_{44} 、 C_{45} 、 C_{46} 、 C_{47} 、 C_{48} 、 C_{49} 或 C_{50} 基团。

[0079] 炔基或亚炔基基团的非限制性实例包括直链、支链或环状炔基基团。炔基或亚炔基基团的三键可以是内部的或末端的。炔基或亚炔基基团可以是, 例如, 取代的或未取代的 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{31} 、 C_{32} 、 C_{33} 、 C_{34} 、 C_{35} 、 C_{36} 、 C_{37} 、 C_{38} 、 C_{39} 、 C_{40} 、 C_{41} 、 C_{42} 、 C_{43} 、 C_{44} 、 C_{45} 、 C_{46} 、 C_{47} 、 C_{48} 、 C_{49} 或 C_{50} 基团。

[0080] 取代的和未取代的环状烃基的非限制性实例包括:

[0081] 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(C₁)、氯甲基(C₁)、三氟甲基(C₁)、氨基甲基(C₁)、1-氯乙基(C₂)、2-羟基乙基(C₂)、1,2-二氟乙基(C₂)和3-羧基丙基(C₃)。

[0082] 2) 直链或支链烯基,其非限制性实例包括,乙烯基(C₂)、3-丙烯基(C₃)、1-丙烯基(也称为2-甲基乙烯基)(C₃)、异丙烯基(也称为2-甲基乙烯-2-基)(C₃)、丁烯-4-基(C₄)等;取代的直链或支链烯基,其非限制性实例包括,2-氯乙烯基(也称为2-氯乙烯基)(C₂)、4-羟基丁烯-1-基(C₄)、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基(C₉)、7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基(C₉)等。

[0083] 3) 直链或支链炔基,其非限制性实例包括,乙炔基(C₂)、丙-2-炔基(也称为炔丙基)(C₃)、丙炔-1-基(C₃)和2-甲基-己-4-炔-1-基(C₇);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(C₇)、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基(C₈)和5-羟基-5-乙基庚-3-炔基(C₉)。

[0084] 取代的和未取代的环状烃基的非限制性实例包括:

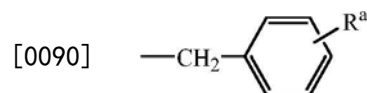
[0085] 包含3至20个碳原子的环,其中构成所述环的原子限于碳原子,并且进一步地每个环可独立地被能够代替一个或多个氢原子的一个或多个部分取代。以下是取代的和未取代的碳环的非限制性实例:

[0086] 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(C₃)、2-甲基-环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、2,3-二羟基环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环戊二烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环辛基(C₈)、2,5-二甲基环戊基(C₅)、3,5-二氯环己基(C₆)、4-羟基环己基(C₆)和3,3,5-三甲基环己-1-基(C₆)。

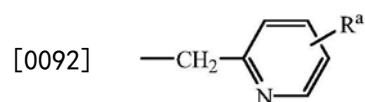
[0087] ii) 具有两个或多个取代的或未取代的稠合烃环的碳环,其非限制性实例包括,八氢并环戊二烯基(octahydropentalenyl)(C₈)、八氢-1H-茛基(C₉)、3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-茛-4-基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)。

[0088] iii) 作为取代的或未取代的双环烃环的碳环,其非限制性实例包括,双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、1,3-二甲基[2.2.1]庚-2-基、双环[2.2.2]辛基和双环[3.3.3]十一烷基。

[0089] 还包括C₁-C₆拴系的环状烃基单元(无论是碳环单元、C₆或C₁₀芳基单元、杂环单元还是杂芳基单元),共可以借助C₁-C₆亚烷基单元连接至该分子的另一部分、单元或核心。拴系的环状烃基单元的非限制性实例包括具有下式的苄基C₁-(C₆):



[0091] 其中R^a任选地为一个或多个为氢独立选择的取代。进一步的实例包括其他芳基单元,尤其是(2-羟基苯基)己基C₆-(C₆);萘-2-基甲基C₁-(C₁₀)、4-氟苄基C₁-(C₆)、2-(3-羟基苯基)乙基C₂-(C₆)以及取代的和未取代的C₃-C₁₀亚烷基碳环单元,例如,环丙基甲基C₁-(C₃)、环戊基乙基C₂-(C₅)、环己基甲基C₁-(C₆)。该类别内包括取代的和未取代的C₁-C₁₀亚烷基-杂芳基单元,例如具有下式的2-皮考基C₁-(C₆)单元:



[0093] 其中R^a与以上定义相同。另外,C₁-C₁₂拴系的环状烃基单元包括C₁-C₁₀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C₁-(C₂)和噁唑-2-基甲基C₁-(C₃)。

[0094] 卤代基团可以是什么样卤素原子,例如,氟、氯、溴或碘。

[0095] 卤代-烷基基团可以用任意数目的卤素原子例如氟、氯、溴或碘原子取代的任何烷基基团。卤代-烯基基团可以用任意数目的卤素原子取代的任何烯基基团。卤代-炔基基团可以用任意数目的卤素原子取代的任何炔基基团。

[0096] 烷氧基基团可以是,例如,用任何烷基、烯基或炔基基团取代的氧原子。醚或醚基团包含烷氧基基团。烷氧基基团的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和异丁氧基。

[0097] 芳基基团可以是杂环或非杂环。芳基基团可以是单环的或多环的。芳基基团可以用任意数目的本文所述的取代基例如烃基基团、烷基基团、烷氧基基团和卤素原子取代。芳基基团的非限制性实例包括苯基、甲苯酰基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基和呋喃基。

[0098] 芳基基团的非限制性实例可包括:i) C₆或C₁₀取代的或未取代的芳环;无论是取代的还是未取代的苯环和萘环,其非限制性实例包括,苯基(C₆)、萘-1-基(C₁₀)、萘-2-基(C₁₀)、4-氟苯基(C₆)、2-羟基苯基(C₆)、3-甲基苯基(C₆)、2-氨基-4-氟苯基(C₆)、2-(N,N-二乙基氨基)苯基(C₆)、2-氰基苯基(C₆)、2,6-二叔丁基苯基(C₆)、3-甲氧基苯基(C₆)、8-羟基萘-2-基(C₁₀)、4,5-二甲氧基萘-1-基(C₁₀)和6-氰基-萘-1-基(C₁₀);和ii) C₆或C₁₀芳环与1或2个饱和环稠合以得到C₈-C₂₀环系,其非限制性实例包括,双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基(C₈)和二氢化茚基(C₉)。

[0099] 芳基氧基基团可以是,例如,用任何芳基基团取代的氧原子,如苯氧基。

[0100] 芳烷基基团可以是,例如,用任何芳基基团取代的任何烷基基团,如苄基。

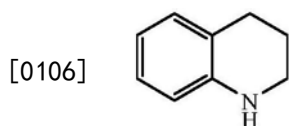
[0101] 芳基烷氧基基团可以是,例如,用任何芳烷基基团取代的氧原子,如苄氧基。

[0102] 杂环可以是含有不是碳的环原子例如N、O、S、P、Si、B或任何其他杂原子的任何环。杂环可以用任意数目的取代基例如烷基基团和卤素原子取代。杂环可以是芳族的(杂芳基)或非芳族的。杂环的非限制性实例包括吡咯、吡咯烷、吡啶、哌啶、琥珀酰胺、马来酰亚胺、吗啉、咪唑、噻吩、呋喃、四氢呋喃、吡喃和四氢吡喃。

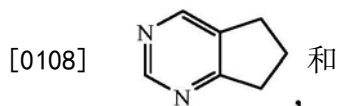
[0103] 杂环的非限制性实例包括:具有含一个或多个杂原子的单环的杂环单元,其非限制性实例包括,二氮丙啶基(C₁)、氮丙啶基(C₂)、尿唑基(C₂)、氮杂环丁基(azetidiny) (C₃)、吡唑烷基(C₃)、咪唑烷基(C₃)、噁唑烷基(C₃)、异噁唑啉基(isoxazolinyl) (C₃)、噻唑烷基(C₃)、异噻唑啉基(isothiazolinyl) (C₃)、氧杂噻唑烷酮基(oxathiazolidinonyl) (C₃)、噁唑烷酮基(oxazolidinonyl) (C₃)、乙内酰脲基(hydantoinyl) (C₃)、四氢呋喃基(C₄)、吡咯烷基(C₄)、吗啉基(C₄)、哌嗪基(C₄)、哌啶基(C₄)、二氢吡喃基(C₅)、四氢吡喃基(C₅)、哌啶-2-酮基(piperidin-2-onyl) (戊内酰胺) (C₅)、2,3,4,5-四氢-1H-氮杂茚基(azepiny) (C₆)、2,3-二氢-1H-吲哚(C₈)和1,2,3,4-四氢喹啉(C₉);和ii) 具有其中之一为杂环的2个或更多个环的杂环单元,其非限制性实例包括六氢-1H-吡咯烷基(pyrroliziny) (C₇)、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑基(C₇)、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-吲哚基(C₈)、1,2,3,4-四氢喹啉基(C₉)和十氢-1H-环辛[b]吡咯基(C₁₀)。

[0104] 杂芳基的非限制性实例包括：i) 含单环的杂芳环，其非限制性实例包括，1,2,3,4-四唑基 (C₁)、[1,2,3]三唑基 (C₂)、[1,2,4]三唑基 (C₂)、三嗪基 (C₃)、噻唑基 (C₃)、1H-咪唑基 (C₃)、噁唑基 (C₃)、异噁唑基 (C₃)、异噻唑基 (C₃)、呋喃基 (C₄)、噻吩基 (C₄)、嘧啶基 (C₄)、2-苯基嘧啶基 (C₄)、吡啶基 (C₅)、3-甲基吡啶基 (C₅) 和 4-二甲基氨基吡啶基 (C₅)；和 ii) 含有其中之一为杂芳环的 2 个或多个稠环的杂芳环，其非限制性实例包括：7H-嘌呤基 (C₅)、9H-嘌呤基 (C₅)、6-氨基-9H-嘌呤基 (C₅)、5H-吡咯并 [3,2-d] 嘧啶基 (C₆)、7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶基 (C₆)、吡啶并 [2,3-d] 嘧啶基 (C₇)、2-苯基苯并 [d] 噻唑基 (C₇)、1H-吡啶基 (C₈)、4,5,6,7-四氢-1H-吡啶基 (C₈)、喹啉基 (C₈)、5-甲基喹啉基 (C₈)、喹唑啉基 (C₈)、喹啉基 (C₉)、8-羟基-喹啉基 (C₉) 和异喹啉基 (C₉)。

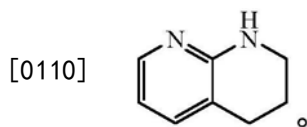
[0105] 杂芳基的非限制性实例包括具有下式的 1,2,3,4-四氢喹啉：



[0107] 具有下式的 6,7-二氢-5H-环戊烯并嘧啶：



[0109] 具有下式的 1,2,3,4-四氢-[1,8]萘啶：



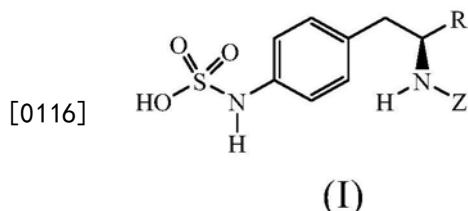
[0111] 酰基基团可以是，例如，用烃基、烷基、烃基氧基、烷氧基、芳基、芳基氧基、芳烷基、芳基烷氧基或杂环取代的羰基基团。酰基的非限制性实例包括乙酰基、苯甲酰基、苄氧羰基、苄氧羰基、甲氧羰基和乙氧羰基。

[0112] 酰氧基基团可以用酰基基团取代的氧原子。酯或酯基团包含酰氧基基团。酰氧基基团或酯基团的非限制性实例是乙酸酯。

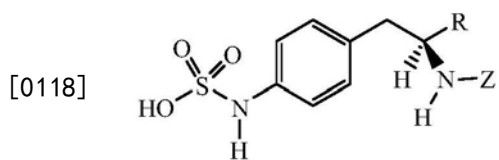
[0113] 氨基甲酸酯基团可以用氨基甲酰基取代的氧原子，其中氨基甲酰基基团的氮原子是未取代的、用烃基、烷基、芳基、杂环基或芳烷基中的一个或多个单取代或二取代的。当氮原子被二取代时，两个取代基与氮原子一起形成杂环。

[0114] 本发明的化合物

[0115] 在一些实施方案中，本公开内容的化合物具有式 (I)：



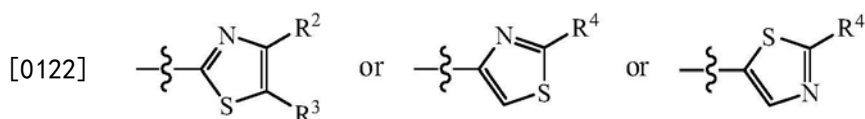
[0117] 其中具有氨基单元的碳原子具有下式所示的立体化学：



[0119] 包含R和Z的单元可包含具有任何构型的单元,并且这样,本公开内容的化合物可以是单一对映体、非对映体,或其对或组合。另外,该化合物可以作为盐或水合物分离。在盐的情况下,该化合物可包含多于一个阳离子或阴离子。在水合物的情况下,可以存在任意数目的水分子或其分数部分(例如,每分子类似物存在少于1个水分子)。

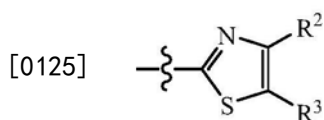
[0120] R单元

[0121] R是具有下式的取代的或未取代的噻唑基单元:



[0123] R^2 、 R^3 和 R^4 是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)或有机取代单元的取代基,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例如1至12个碳原子,或1至10个碳原子,或1至6个碳原子。

[0124] 式(I)化合物的实例包括其中R单元是具有下式的噻唑-2-基单元的化合物:



[0126] 其中 R^2 和 R^3 各自独立地选自:

[0127] i) 氢;

[0128] ii) 取代的或未取代的 C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环状烷基;

[0129] iii) 取代的或未取代的 C_2 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环状烯基;

[0130] iv) 取代的或未取代的 C_2 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链炔基;

[0131] v) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基;

[0132] vi) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂芳基;

[0133] vii) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂环;或

[0134] viii) R^2 和 R^3 可一起形成具有5至7个原子的饱和或不饱和的环;其中1至3个原子可任选地是选自氧、氮和硫的杂原子。

[0135] 以下是可取代所述 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:

[0136] i) C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链或 C_3 - C_{12} 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);

[0137] ii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基;例如,苯基、萘基(本文中也称为萘-1-基(C_{10})或萘-2-基(C_{10}));

[0138] 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;

[0139] iv) 取代的或未取代的C₁-C₉杂环;如本文所描述;

[0140] v) 取代的或未取代的C₁-C₉杂芳环;如本文所描述;

[0141] vi) $-(CR^{21a}R^{21b})_pOR^{20}$;例如, -OH、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃和-CH₂OCH₂CH₂CH₃;

[0142] vii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)R^{20}$;例如, -COCH₃、-CH₂COCH₃、-COCH₂CH₃、-CH₂COCH₂CH₃、-COCH₂CH₂CH₃和-CH₂COCH₂CH₂CH₃;

[0143] viii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)OR^{20}$;例如, -CO₂CH₃、-CH₂CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-CH₂CO₂CH₂CH₃、-CO₂CH₂CH₂CH₃和-CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;

[0144] ix) $-(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)N(R^{20})_2$;例如, -CONH₂、-CH₂CONH₂、-CONHCH₃、-CH₂CONHCH₃、-CON(CH₃)₂和-CH₂CON(CH₃)₂;

[0145] x) $-(CR^{21a}R^{21b})_pN(R^{20})_2$;例如, -NH₂、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-CH₂NHCH₃、-N(CH₃)₂和-CH₂N(CH₃)₂;

[0146] xi) 卤素; -F、-Cl、-Br和-I;

[0147] xii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pCN$;

[0148] xiii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pNO_2$;

[0149] xiv) $-(CH_{j'}X_{k'})_hCH_jX_k$;其中X为卤素,下标j为0至2的整数, j+k=3,下标j'为0至2的整数, j'+k'=2,下标h为0至6;例如, -CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CHFCH₂CF₃、-CCl₃或-CBr₃;

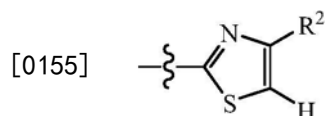
[0150] xv) $-(CR^{21a}R^{21b})_pSR^{20}$; -SH、-CH₂SH、-SCH₃、-CH₂SCH₃、-SC₆H₅和-CH₂SC₆H₅;

[0151] xvi) $-(CR^{21a}R^{21b})_pSO_2R^{20}$;例如, -SO₂H、-CH₂SO₂H、-SO₂CH₃、-CH₂SO₂CH₃、-SO₂C₆H₅和-CH₂SO₂C₆H₅;和

[0152] xvii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pSO_3R^{20}$;例如, -SO₃H、-CH₂SO₃H、-SO₃CH₃、-CH₂SO₃CH₃、-SO₃C₆H₅和-CH₂SO₃C₆H₅;

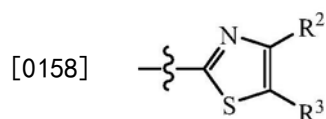
[0153] 其中每个R²⁰独立地为氢、取代的或未取代的C₁-C₄直链、C₃-C₄支链或C₃-C₄环状烷基、苯基、苄基、杂环或杂芳基;或者两个R²⁰单元可以一起形成含有3-7个原子的环;R^{21a}和R^{21b}各自独立地为氢或C₁-C₄直链或C₃-C₄支链烷基;下标p为0至4。

[0154] 式(I)化合物的一个实例包含具有下式的R单元:



[0156] 其中R³为氢,且R²为选自甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、正戊基(C₅)、1-甲基丁基(C₅)、2-甲基丁基(C₅)、3-甲基丁基(C₅)、环丙基(C₃)、正己基(C₆)、4-甲基戊基(C₆)和环己基(C₆)的单元。

[0157] 式(I)化合物的实例包括具有下式的R单元:



[0159] 其中R²为选自甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)和叔丁基(C₄)的单元;且R³为选自甲基(C₁)或乙基(C₂)的单元。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。

[0160] 式(I)化合物的实例包括其中R³为氢且R²为取代的烷基单元的R单元,所述取代选自:

[0161] i) 卤素:-F、-Cl、-Br和-I;

[0162] ii) -N(R¹¹)₂;和

[0163] iii) -OR¹¹;

[0164] 其中每个R¹¹独立地为氢或C₁-C₄直链或C₃-C₄支链烷基。可作为R单元上R²或R³氢原子的取代基的单元的非限制性实例包括-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂和-CH₂NH(CH₂CH₃)。

[0165] 可作为R单元上R²或R³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-甲氧基环己基和4-氯环己基。

[0166] 式(I)化合物的一个实例,R单元包括其中R³为氢且R²为苯基或取代的苯基的单元,其中R²单元的非限制性实例包括苯基、3,4-二甲基苯基、4-叔丁基苯基、4-环丙基苯基、4-二乙基氨基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-甲氧基苯基、4-(二氟甲氧基)-苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和3,4-二氯-苯基,当其被纳入R的定义中时得到以下R单元,4-苯基噻唑-2-基、3,4-二甲基苯基噻唑-2-基、4-叔丁基苯基噻唑-2-基、4-环丙基苯基噻唑-2-基、4-二乙基氨基苯基噻唑-2-基、4-(三氟甲基)-苯基噻唑-2-基、4-甲氧基苯基噻唑-2-基、4-(二氟甲氧基)苯基噻唑-2-基、4-(三氟甲氧基)苯基噻唑-2-基、3-氯苯基噻唑-2-基、4-氯苯基噻唑-2-基和3,4-二氯苯基噻唑-2-基。

[0167] 式(I)化合物的一个实例包括R单元,其中R²选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基,且R³为苯基或取代的苯基。根据第一类R单元的第五方面的R单元的非限制性实例包括4-甲基-5-苯基噻唑-2-基和4-乙基-5-苯基噻唑-2-基。

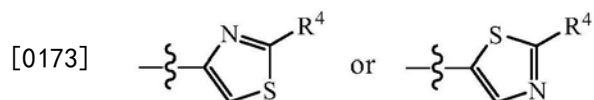
[0168] 式(I)化合物的实例包括其中R³为氢且R²为取代的或未取代的杂芳基单元的R单元,该杂芳基单元选自1,2,3,4-四唑-1-基、1,2,3,4-四唑-5-基、[1,2,3]三唑-4-基、[1,2,3]三唑-5-基、[1,2,4]三唑-4-基、[1,2,4]三唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-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。

[0169] 式(I)化合物的其他非限制实例包括其中R²为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-基的R单元。

[0170] 式(I)化合物的实例包括其中R²为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-基的R单元。

[0171] 式(I)化合物的实例包括其中R²和R³一起形成具有5至7个原子的饱和或不饱和环的R单元。第一类R单元的第六方面的非限制性实例包括5,6-二氢-4H-环戊烯并[d]噻唑-2-基和4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基。

[0172] 式(I)化合物的其他实例包括作为具有下式的噻唑-4-基或噻唑-5-基单元的R单元:



[0174] 其中 R^4 为选自以下的单元：

[0175] i) 氢；

[0176] ii) 取代的或未取代的 C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环状烷基；

[0177] iii) 取代的或未取代的 C_2 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环状烯基；

[0178] iv) 取代的或未取代的 C_2 - C_6 直链或支链炔基；

[0179] v) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；

[0180] vi) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂芳基；或

[0181] vii) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂环。

[0182] 以下是可取代 R^4 单元上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中未描述的其他取代基各自独立地选自：

[0183] i) C_1 - C_{12} 直链、 C_3 - C_{12} 支链，或 C_3 - C_{12} 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)；

[0184] 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}))；

[0185] 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；

[0186] iv) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂环；

[0187] v) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂芳环；

[0188] 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 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ ；

[0189] 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 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ ；

[0190] 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 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$ ；

[0191] ix) $-(CR^{21a}R^{21b})_pC(O)N(R^{20})_2$ ；例如， $-CONH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CON(CH_3)_2$ ；

[0192] 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 $-CH_2N(CH_3)_2$ ；

[0193] xi) 卤素； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 和 $-I$ ；

[0194] xii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pCN$ ；

[0195] xiii) $-(CR^{21a}R^{21b})_pNO_2$ ；

[0196] xiv) $-(CH_jX_k)_hCH_jX_k$ ；其中 X 为卤素，下标 j 为0至2的整数， $j+k=3$ ，下标 j' 为0至2的整数， $j'+k'=2$ ，下标 h 为0至6；例如， $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ ，或 $-CBr_3$ ；

[0197] xv) $-(CR^{21a}R^{21b})_pSR^{20}$ ； $-SH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-SC_6H_5$ 和 $-CH_2SC_6H_5$ ；

[0198] 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

[0199] 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 $-CH_2SO_3C_6H_5$;

[0200] 其中每个 R^{20} 独立地为氢、取代的或未取代的 C_1 - C_4 直链、 C_3 - C_4 支链或 C_3 - C_4 环状烷基、苯基、苄基、杂环或杂芳基; 或者两个 R^{20} 单元可一起形成包含3至7个原子的环; R^{21a} 和 R^{21b} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基; 下标p为0至4。

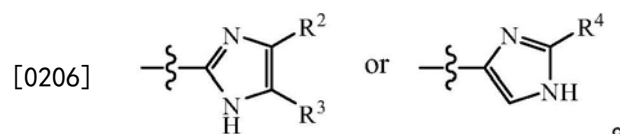
[0201] 式(I)化合物的实例包括其中 R^4 为氢的R单元。

[0202] 式(I)化合物的个实例包括 R^4 为选自甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)和叔丁基(C_4)的单元的R单元。R的该方面的非限制性实例包括2-甲基噻唑-4-基、2-乙基噻唑-4-基、2-(正丙基)噻唑-4-基和2-(异丙基)噻唑-4-基。

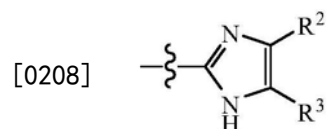
[0203] 式(I)化合物的实例包括其中 R^4 为取代的或未取代的苯基的R单元, 其非限制性实例包括苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基和4-甲氧基苯基。

[0204] 式(I)化合物的实例包括其中 R^4 为取代的或未取代的杂芳基的R单元, 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。

[0205] 5元环R单元的另一个实例包括取代的或未取代的具有下式的咪唑基单元:



[0207] 咪唑基R单元的一个实例包括具有下式的咪唑-2-基单元:



[0209] 其中 R^2 和 R^3 各自独立地选自:

[0210] i) 氢;

[0211] ii) 取代的或未取代的 C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环状烷基;

[0212] iii) 取代的或未取代的 C_2 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链, 或 C_3 - C_6 环状烯基;

[0213] iv) 取代的或未取代的 C_2 - C_6 直链或支链炔基;

[0214] v) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基;

[0215] vi) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂芳基;

[0216] vii) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂环; 或

[0217] 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的环; 其中1至3个原子可任选地为选自氧、氮和硫的杂原子。

[0218] 以下是可取代 R^2 和 R^3 单元上一个或多个氢原子的单元的非限制性实例。以下的取代基以及本文中未描述的其他取代基各自独立地选自:

[0219] i) C₁-C₁₂直链、C₃-C₁₂支链,或C₃-C₁₂环状烷基、烯基和炔基;甲基(C₁)、乙基(C₂)、乙烯基(C₂)、乙炔基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、环丙基(C₃)、3-丙烯基(C₃)、1-丙烯基(也称为2-甲基乙烯基)(C₃)、异丙烯基(也称为2-甲基乙烯-2-基)(C₃)、丙-2-炔基(也称为炔丙基)(C₃)、丙炔-1-基(C₃)、正丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、环丁基(C₄)、丁烯-4-基(C₄)、环戊基(C₅)、环己基(C₆);

[0220] ii) 取代的或未取代的C₆或C₁₀芳基;例如,苯基、萘基(在本文中也称为萘-1-基(C₁₀)或萘-2-基(C₁₀));

[0221] iii) 取代的或未取代的C₆或C₁₀亚烷基芳基;例如,苄基、2-苯基乙基、萘-2-基甲基;

[0222] iv) 取代的或未取代的C₁-C₉杂环;如本文所描述;

[0223] v) 取代的或未取代的C₁-C₉杂芳环;如本文所描述;

[0224] vi) $-(CR^{21a}R^{21b})_zOR^{20}$;例如, -OH、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃和-CH₂OCH₂CH₂CH₃;

[0225] vii) $-(CR^{21a}R^{21b})_zC(O)R^{20}$;例如, -COCH₃、-CH₂COCH₃、-COCH₂CH₃、-CH₂COCH₂CH₃、-COCH₂CH₂CH₃和-CH₂COCH₂CH₂CH₃;

[0226] viii) $-(CR^{21a}R^{21b})_zC(O)OR^{20}$;例如, -CO₂CH₃、-CH₂CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-CH₂CO₂CH₂CH₃、-CO₂CH₂CH₂CH₃和-CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;

[0227] ix) $-(CR^{21a}R^{21b})_zC(O)N(R^{20})_2$;例如, -CONH₂、-CH₂CONH₂、-CONHCH₃、-CH₂CONHCH₃、-CON(CH₃)₂和-CH₂CON(CH₃)₂;

[0228] x) $-(CR^{21a}R^{21b})_zN(R^{20})_2$;例如, -NH₂、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-CH₂NHCH₃、-N(CH₃)₂和-CH₂N(CH₃)₂;

[0229] xi) 卤素;-F、-Cl、-Br和-I;

[0230] xii) $-(CR^{21a}R^{21b})_zCN$;

[0231] xiii) $-(CR^{21a}R^{21b})_zNO_2$;

[0232] xiv) $-(CH_{j'}X_{k'})_hCH_jX_k$;其中X为卤素,下标j为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为0至6;例如, -CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CHFCH₂CF₃、-CCl₃或-CBr₃;

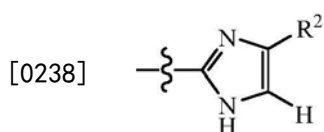
[0233] xv) $-(CR^{21a}R^{21b})_zSR^{20}$;-SH、-CH₂SH、-SCH₃、-CH₂SCH₃、-SC₆H₅和-CH₂SC₆H₅;

[0234] xvi) $-(CR^{21a}R^{21b})_zSO_2R^{20}$;例如, -SO₂H、-CH₂SO₂H、-SO₂CH₃、-CH₂SO₂CH₃、-SO₂C₆H₅和-CH₂SO₂C₆H₅;和

[0235] xvii) $-(CR^{21a}R^{21b})_zSO_3R^{20}$;例如, -SO₃H、-CH₂SO₃H、-SO₃CH₃、-CH₂SO₃CH₃、-SO₃C₆H₅和-CH₂SO₃C₆H₅;

[0236] 其中每个R²⁰独立地为氢、取代的或未取代的C₁-C₄直链、C₃-C₄支链或C₃-C₄环状烷基、苯基、苄基、杂环或杂芳基;或者两个R²⁰单元可以一起形成含有3-7个原子的环;R^{21a}和R^{21b}各自独立地为氢或C₁-C₄直链或C₃-C₄支链烷基;下标p为0至4。

[0237] R单元的一个实例包括其中R单元具有下式的化合物:



[0239] 其中R³为氢且R²为选自甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、

仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)和叔丁基(C₄)的单元。

[0240] R单元的另一个实例包括其中R²为选自甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)和叔丁基(C₄)的单元的化合物；且R³为选自甲基(C₁)或乙基(C₂)的单元。R的该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。

[0241] R单元的一个实例包括其中R³为氢且R²为所选择的取代的烷基单元的化合物，所述取代选自：

[0242] i) 卤素：-F、-Cl、-Br和-I；

[0243] ii) -N(R¹¹)₂；和

[0244] iii) -OR¹¹；

[0245] 其中每个R¹¹独立地为氢或C₁-C₄直链或C₃-C₄支链烷基。

[0246] 包含R的该实施方案的单元的非限制性实例包括：-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂和-CH₂NH(CH₂CH₃)。

[0247] R单元的实例包括其中R³为氢且R²为苯基的单元。

[0248] R单元的实例包括其中R³为氢而R²为杂芳基单元的单元，该杂芳基单元选自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。

[0249] Z单元

[0250] Z是具有下式的单元：

[0251] - (L)_n-R¹

[0252] R¹选自：

[0253] i) 氢；

[0254] ii) 羟基；

[0255] iii) 氨基；

[0256] iv) 取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基；

[0257] v) 取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷氧基；

[0258] vi) 取代的或未取代的C₆或C₁₀芳基；

[0259] vii) 取代的或未取代的C₁-C₉杂环；或

[0260] viii) 取代的或未取代的C₁-C₉杂芳环。

[0261] 以下是可取代R¹单元上一个或多个氢原子的单元的非限制性实例。以下的取代基以及本文未描述的其他取代基各自独立地选自：

[0262] i) C₁-C₁₂直链、C₃-C₁₂支链，或C₃-C₁₂环状烷基、烯基和炔基；甲基(C₁)、乙基(C₂)、乙炔基(C₂)、乙炔基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、环丙基(C₃)、3-丙烯基(C₃)、1-丙烯基(也称为2-甲基乙烯基)(C₃)、异丙烯基(也称为2-甲基乙烯-2-基)(C₃)、丙-2-炔基(也称为炔丙

基) (C₃)、丙炔-1-基 (C₃)、正丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、环丁基 (C₄)、丁烯-4-基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环己基 (C₆)；

[0263] ii) 取代的或未取代的C₆或C₁₀芳基；例如，苯基、萘基（在本文中也称为萘-1-基 (C₁₀) 或萘-2-基 (C₁₀)）；

[0264] iii) 取代的或未取代的C₆或C₁₀亚烷基芳基；例如，苄基、2-苯基乙基、萘-2-基甲基；

[0265] iv) 取代的或未取代的C₁-C₉杂环；如本文所描述；

[0266] v) 取代的或未取代的C₁-C₉杂芳环；如本文所描述；

[0267] vi) $-(CR^{31a}R^{31b})_qOR^{30}$ ；例如，-OH、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃和-CH₂OCH₂CH₂CH₃；

[0268] vii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)R^{30}$ ；例如，-COCH₃、-CH₂COCH₃、-COCH₂CH₃、-CH₂COCH₂CH₃、-COCH₂CH₂CH₃和-CH₂COCH₂CH₂CH₃；

[0269] viii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)OR^{30}$ ；例如，-CO₂CH₃、-CH₂CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-CH₂CO₂CH₂CH₃、-CO₂CH₂CH₂CH₃和-CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃；

[0270] ix) $-(CR^{31a}R^{31b})_qC(O)N(R^{30})_2$ ；例如，-CONH₂、-CH₂CONH₂、-CONHCH₃、-CH₂CONHCH₃、-CON(CH₃)₂和-CH₂CON(CH₃)₂；

[0271] x) $-(CR^{31a}R^{31b})_qN(R^{30})_2$ ；例如，-NH₂、-CH₂NH₂、-NHCH₃、-CH₂NHCH₃、-N(CH₃)₂和-CH₂N(CH₃)₂；

[0272] xi) 卤素；-F、-Cl、-Br和-I；

[0273] xii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qCN$ ；

[0274] xiii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qNO_2$ ；

[0275] xiv) $-(CH_{j'}X_{k'})_hCH_jX_k$ ；其中X为卤素，下标j为0至2的整数，j+k=3，下标j'为0至2的整数，j'+k'=2，下标h为0至6；例如，-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CHFCH₂F、-CCl₃，或-CBr₃；

[0276] xv) $-(CR^{31a}R^{31b})_qSR^{30}$ ；-SH、-CH₂SH、-SCH₃、-CH₂SCH₃、-SC₆H₅和-CH₂SC₆H₅；

[0277] xvi) $-(CR^{31a}R^{31b})_qSO_2R^{30}$ ；例如，-SO₂H、-CH₂SO₂H、-SO₂CH₃、-CH₂SO₂CH₃、-SO₂C₆H₅和-CH₂SO₂C₆H₅；和

[0278] xvii) $-(CR^{31a}R^{31b})_qSO_3R^{30}$ ；例如，-SO₃H、-CH₂SO₃H、-SO₃CH₃、-CH₂SO₃CH₃、-SO₃C₆H₅和-CH₂SO₃C₆H₅；

[0279] 其中每个R³⁰独立地为氢、取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基、苯基、苄基、杂环或杂芳基；或者两个R³⁰单元可以一起形成包含3-7个原子的环；R^{31a}和R^{31b}各自独立地为氢或C₁-C₄直链或C₃-C₄支链烷基；下标q为0至4。

[0280] R¹单元的一个实例包括取代的或未取代的苯基 (C₆芳基) 单元，其中每个取代独立地选自：卤素、C₁-C₄直链、支链烷基或环状烷基、-OR¹¹、-CN、-N(R¹¹)₂、-CO₂R¹¹、-C(O)N(R¹¹)₂、-NR¹¹C(O)R¹¹、-NO₂和-SO₂R¹¹；每个R¹¹独立地为氢；取代的或未取代的C₁-C₄直链、C₃-C₄支链、C₃-C₄环状烷基、烯基或炔基；取代的或未取代的苯基或苄基；或者两个R¹¹单元可以一起形成包含3-7个原子的环。

[0281] R¹单元的实例包括选自取代的C₆芳基单元，其选自苯基、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-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-甲氧基苯

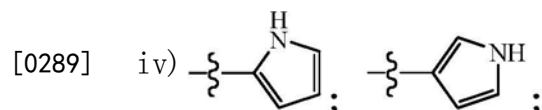
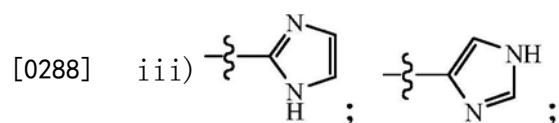
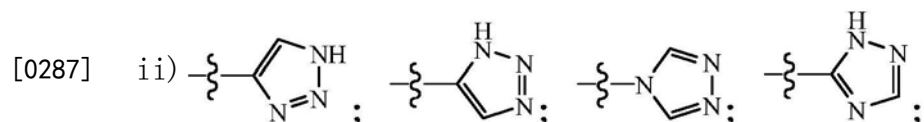
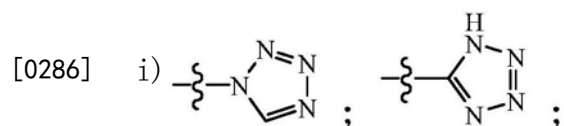
基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基和3,5-二甲氧基苯基。

[0282] R^1 单元的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。

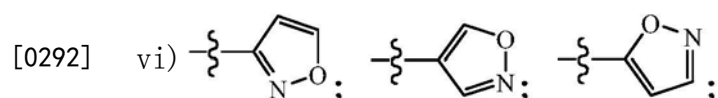
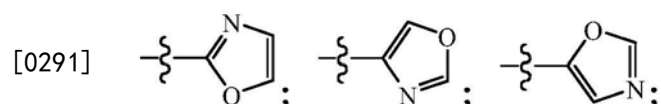
[0283] R^1 单元的实例包括取代的 C_6 芳基单元,其选自2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,3,5-三甲基苯基、2,3,6-三甲基苯基、2,4,5-三甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、2,3-二乙基苯基、2,4-二乙基苯基、2,5-二乙基苯基、2,6-二乙基苯基、3,4-二乙基苯基、2,3,4-三乙基苯基、2,3,5-三乙基苯基、2,3,6-三乙基苯基、2,4,5-三乙基苯基、2,4,6-三乙基苯基、2-异丙基苯基、3-异丙基苯基和4-异丙基苯基。

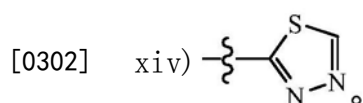
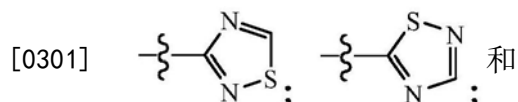
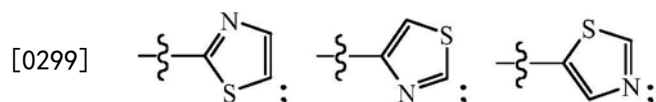
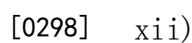
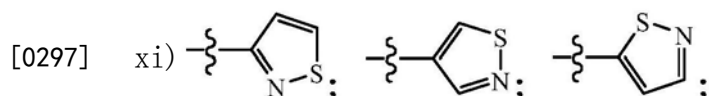
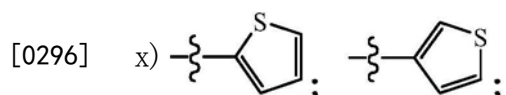
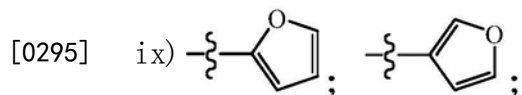
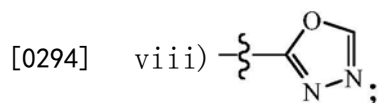
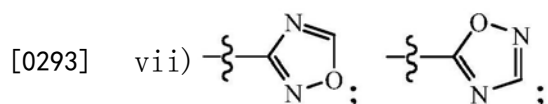
[0284] R^1 单元的实例包括取代的 C_6 芳基单元,其选自2-氨基苯基、2-(N-甲基氨基)苯基、2-(N,N-二甲基氨基)苯基、2-(N-乙基氨基)苯基、2-(N,N-二乙基氨基)苯基、3-氨基苯基、3-(N-甲基氨基)苯基、3-(N,N-二甲基氨基)苯基、3-(N-乙基氨基)苯基、3-(N,N-二乙基氨基)苯基、4-氨基苯基、4-(N-甲基氨基)苯基、4-(N,N-二甲基氨基)苯基、4-(N-乙基氨基)苯基和4-(N,N-二乙基氨基)苯基。

[0285] R^1 可包含杂芳基单元。 C_1 - C_9 杂芳基单元的非限制性实例包括:



[0290] v)





[0303] R^1 杂芳基单元可为取代的或未取代的。可取代氢的单元的非限制性实例包括的选自以下的单元:

[0304] i) C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链和 C_3 - C_6 环状烷基;

[0305] ii) 取代的或未取代的苯基和苄基;

[0306] iii) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂芳基;

[0307] iv) $-C(O)R^9$; 和

[0308] v) $-NHC(O)R^9$;

[0309] 其中 R^9 为 C_1 - C_6 直链和支链烷基; C_1 - C_6 直链和 C_3 - C_6 支链烷氧基;或 $-NHCH_2C(O)R^{10}$; R^{10} 选自氢、甲基、乙基和叔丁基。

[0310] R^1 的实例涉及被选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基的烷基单元取代的单元。

[0311] R^1 的一个实例包括被取代的或未取代的苯基和苄基取代的单元,其中该苯基和苄基的取代选自以下的一种或多种:

[0312] i) 卤素;

[0313] ii) C_1 - C_3 烷基;

[0314] iii) C_1 - C_3 烷氧基;

[0315] iv) $-CO_2R^{11}$; 和

[0316] v) -NHCOR¹⁶;

[0317] 其中R¹¹和R¹⁶各自独立地为氢、甲基或乙基。

[0318] R¹的实例涉及被具有式-C(O)R⁹的羧基单元取代的苯基和苄基单元;R⁹选自甲基、甲氧基、乙基和乙氧基。

[0319] R¹的实例包括被具有式-NHC(O)R⁹的酰胺单元取代的苯基和苄基单元;R⁹选自甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、叔丁基和叔丁氧基。

[0320] R¹的实例包括被一个或多个氟或氯单元取代的苯基和苄基单元。

[0321] L单元

[0322] L是当下标n等于1时存在,但是当下标n等于0时不存在的连接单元。L单元具有下式:

[0323] $-[Q]_y[C(R^{5a}R^{5b})]_x[Q^1]_z[C(R^{6a}R^{6b})]_w-$

[0324] 其中Q和Q¹各自独立地为:

[0325] i) -C(O)-;

[0326] ii) -NH-;

[0327] iii) -C(O)NH-;

[0328] iv) -NHC(O)-;

[0329] v) -NHC(O)NH-;

[0330] vi) -NHC(O)O-;

[0331] vii) -C(O)O-;

[0332] viii) -C(O)NHC(O)-;

[0333] ix) -O-;

[0334] x) -S-;

[0335] xi) -SO₂-;

[0336] xii) -C(=NH)-;

[0337] xiii) -C(=NH)NH-;

[0338] xiv) -NHC(=NH)-;或

[0339] xv) -NHC(=NH)NH-。

[0340] 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,Q¹存在。当下标z等于0时,Q¹不存在。

[0341] R^{5a}和R^{5b}各自独立地为:

[0342] i) 氢;

[0343] ii) 羟基;

[0344] iii) 卤素;

[0345] iv) 取代的或未取代的C₁-C₆直链或C₃-C₆支链烷基;或

[0346] v) 具有下式的单元:

[0347] $-[C(R^{7a}R^{7b})]_tR^8$

[0348] 其中R^{7a}和R^{7b}各自独立地为:

[0349] i) 氢;或

[0350] ii) 取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基。

[0351] R^8 为:

[0352] i) 氢;

[0353] ii) 取代的或未取代的 C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环状烷基;

[0354] iii) 取代的或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基;

[0355] iv) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂芳基;或

[0356] v) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂环。

[0357] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为:

[0358] i) 氢;或

[0359] ii) C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基。

[0360] 下标 t 、 w 和 x 各自独立地为0至4。

[0361] 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原子的单元的非限制性实例。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。以下的取代基以及本文未描述的其他取代基各自独立地选自:

[0362] 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);

[0363] 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}));

[0364] 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;

[0365] iv) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂环;如本文以下所描述;

[0366] v) 取代的或未取代的 C_1 - C_9 杂芳环;如本文以下所描述;

[0367] 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 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

[0368] 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 $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

[0369] 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 $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

[0370] ix) $-(CR^{41a}R^{41b})_rC(O)N(R^{40})_2$;例如, $-CONH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CON(CH_3)_2$;

[0371] 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 $-CH_2N(CH_3)_2$;

[0372] xi) 卤素; $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 和 $-I$;

[0373] xii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rCN$;

[0374] xiii) $-(CR^{41a}R^{41b})_rNO_2$;

[0375] xiv) $-(CH_{j'}X_{k'})_hCH_jX_k$;其中 X 为卤素,下标 j 为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 为0至6;例如, $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHFCF_3$ 、 $-CCl_3$,或 $-CBr_3$;

[0376] xv) $-(\text{CR}^{41a}\text{R}^{41b})_r\text{SR}^{40}$; $-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{SC}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$;

[0377] xvi) $-(\text{CR}^{41a}\text{R}^{41b})_r\text{SO}_2\text{R}^{40}$; 例如, $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$; 和

[0378] xvii) $-(\text{CR}^{41a}\text{R}^{41b})_r\text{SO}_3\text{R}^{40}$; 例如, $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$;

[0379] 其中每个 R^{40} 独立地为氢、取代的或未取代的 C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环状烷基、苯基、苄基、杂环或杂芳基; 或者两个 R^{40} 单元可以一起形成包含3-7个原子的环; R^{41a} 和 R^{41b} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 直链或 C_3 - C_4 支链烷基; 下标 r 为0至4。

[0380] L单元的一个方面涉及具有下式的单元:

[0381] $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{R}^{5b})]_x\text{NHC}(\text{O})-$

[0382] 其中 R^{5a} 为氢、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; 且下标 x 为1或2。一些实施方案涉及具有下式的连接单元:

[0383] i) $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{H})]\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$;

[0384] ii) $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{H})][\text{CH}_2]\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$;

[0385] iii) $-\text{C}(\text{O})[\text{CH}_2][\text{C}(\text{R}^{5a}\text{H})]\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$;

[0386] iv) $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{H})]\text{NHC}(\text{O})-$;

[0387] v) $-\text{C}(\text{O})[\text{C}(\text{R}^{5a}\text{H})][\text{CH}_2]\text{NHC}(\text{O})-$; 或

[0388] vi) $-\text{C}(\text{O})[\text{CH}_2][\text{C}(\text{R}^{5a}\text{H})]\text{NHC}(\text{O})-$;

[0389] 其中 R^{5a} 为:

[0390] i) 氢;

[0391] ii) 甲基;

[0392] iii) 乙基;

[0393] iv) 异丙基;

[0394] v) 苯基;

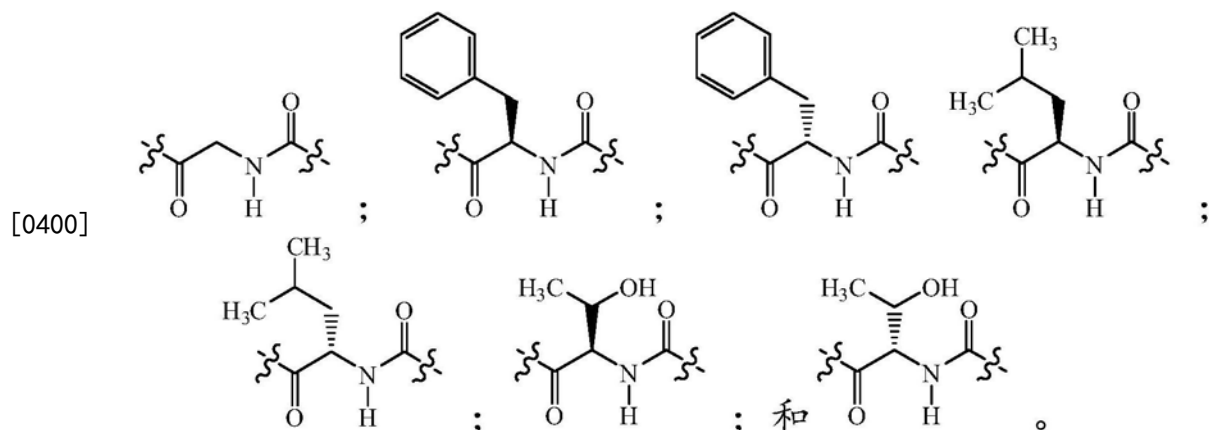
[0395] vi) 苄基;

[0396] vii) 4-羟基苄基;

[0397] viii) 羟基甲基; 或

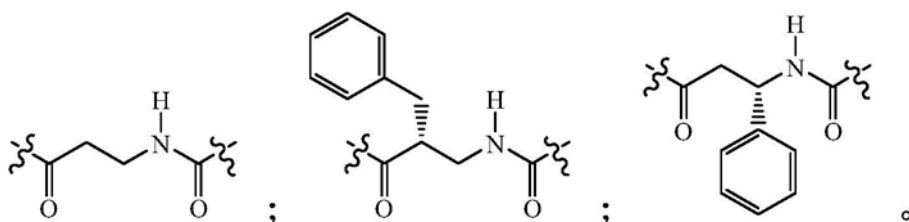
[0398] ix) 1-羟基乙基。

[0399] 当下标 x 等于1时, 该实施方案提供L单元的以下非限制性实例:



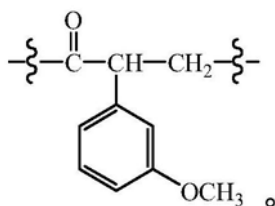
[0401] 当下标 x 等于2时, 该实施方案提供L单元的以下非限制性实例:

[0402]



[0403] L单元的另一个实施方案包括这样的单元,即其中Q为-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-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、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}单元为氢且R^{6b}单元为氢。例如,具有下式的连接单元:

[0404]



[0405] L的该实施方案的一个实例包括如上文所述的第一个R^{6a}单元,该单元是如上文所述的取代的或未取代的杂芳基单元。

[0406] L的该实施方案的一个实例包括具有下式的单元:

[0407] -C(O) [C(R^{6a}R^{6b})]_w-;

[0408] 其中R^{6a}和R^{6b}为氢,且下标w等于1或2;所述单元选自:

[0409] i) -C(O)CH₂-;和

[0410] ii) -C(O)CH₂CH₂-。

[0411] L单元的另一实施方案包括具有下式的单元:

[0412] -C(O) [C(R^{5a}R^{5b})]_xC(O)-;

[0413] 其中R^{5a}和R^{5b}为氢且下标x等于1或2;所述单元选自:

[0414] i) -C(O)CH₂C(O)-;和

[0415] ii) -C(O)CH₂CH₂C(O)-。

[0416] L单元的另一个实施方案包括具有下式的单元:

[0417] -C(O)NH[C(R^{5a}R^{5b})]_x-;

[0418] 其中R^{5a}和R^{5b}为氢,且下标x等于1或2;所述单元选自:

[0419] ii) -C(O)NH-;

[0420] ii) -C(O)NHCH₂-;和

[0421] iii) -C(O)NHCH₂CH₂-。

[0422] L单元的一个实施方案包括具有下式的单元:

[0423] -SO₂[C(R^{6a}R^{6b})]_w-;

[0424] 其中R^{6a}和R^{6b}为氢或甲基,且下标w等于0、1或2;所述单元选自:

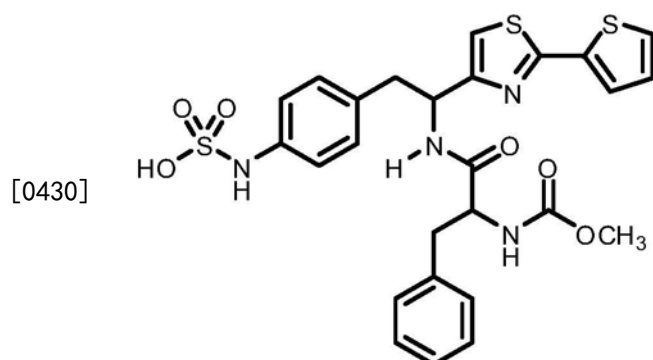
[0425] i) -SO₂-;

[0426] ii) -SO₂CH₂-;和

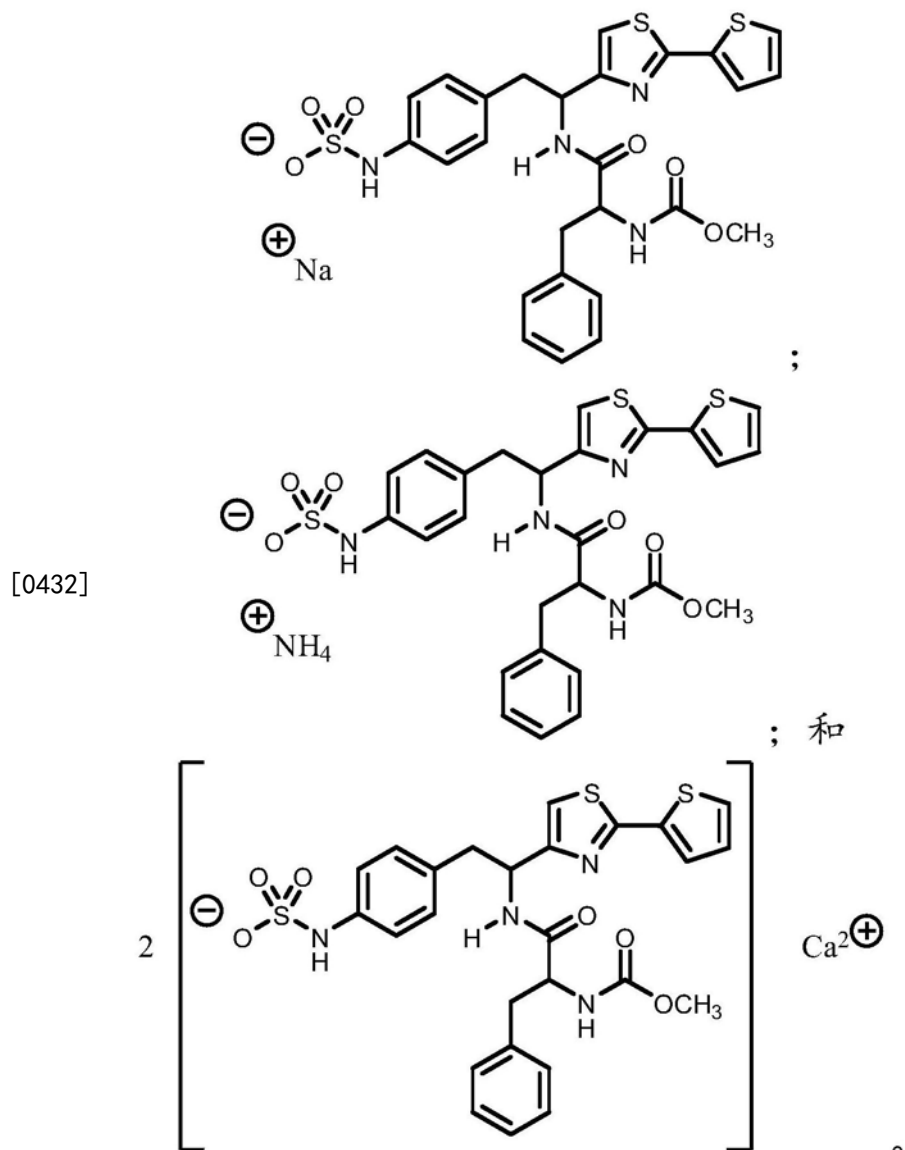
[0427] iii) $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0428] 合成流程

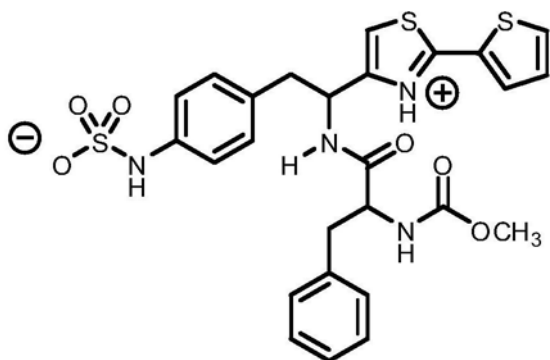
[0429] 本文公开了在本文所述的方法中有用的化合物及其药学上可接受的盐形成的类别。例如,具有下式的化合物:



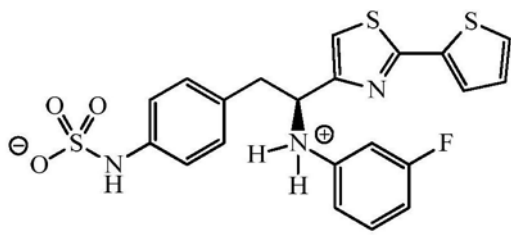
[0431] 可以形成盐,例如,氨基磺酸的盐:



[0433] 该化合物还可以以两性离子形式存在,例如:

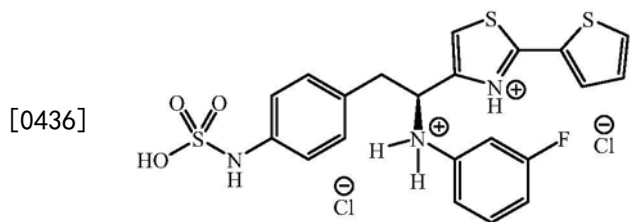


; 或

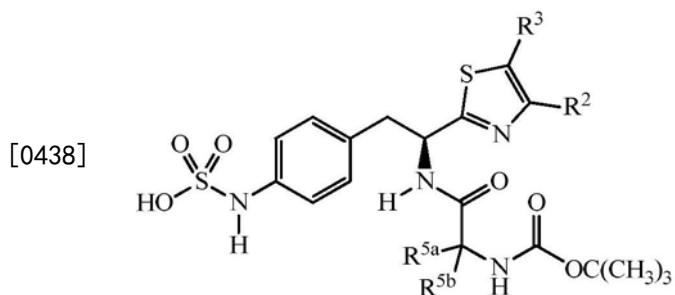


; 或

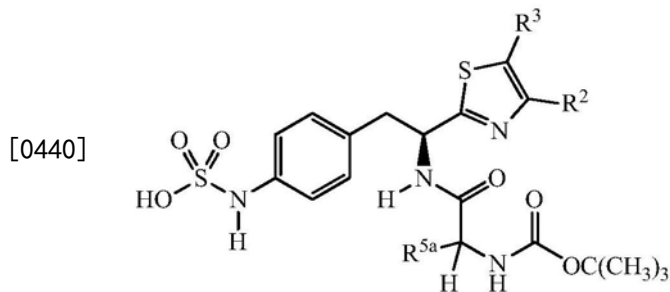
[0435] 作为强酸的盐存在,例如:



[0437] 本公开内容的第I类的第一方面涉及具有下式的其中R为取代的或未取代的噻唑-2-基单元的化合物:



[0439] 其一个实施方案涉及具有下式的抑制剂:



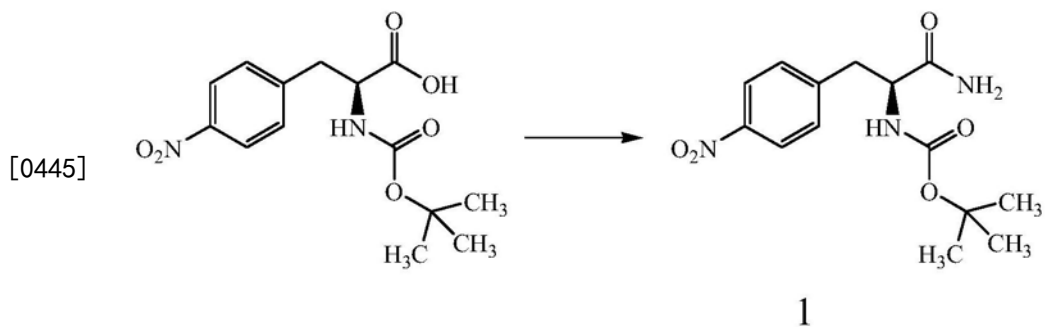
[0441] 其中R单元为噻唑-2-基单元,当其被取代时,被R²和R³单元取代。R和R^{5a}单元进一步在表I中描述。

[0442]

表 I		
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
A7	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
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-环戊烯并[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

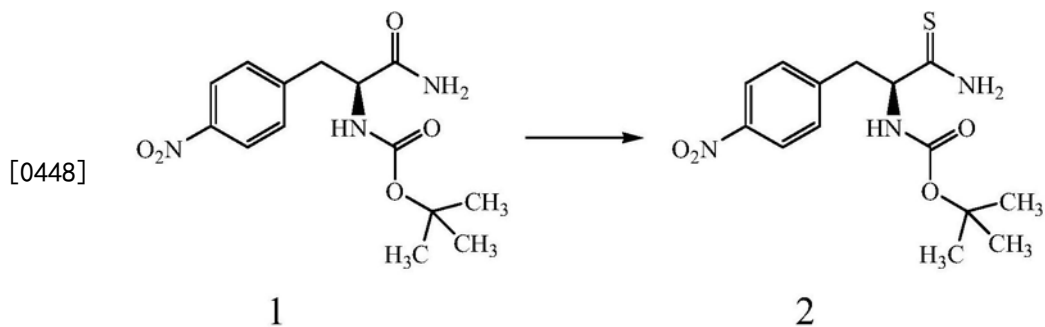
[0443] 本公开内容的第I类的第一方面内涵盖的化合物可通过在以下流程I中概述并在实施例1中描述的程序来制备。

[0444] 流程I

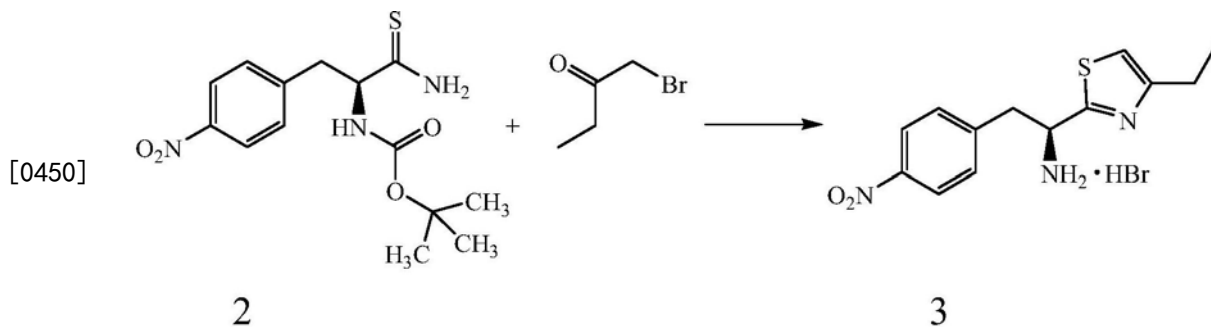


[0446] 试剂和条件: (a) (i) (异丁基)OCOC1, NMM, DMF; 0°C, 20min。

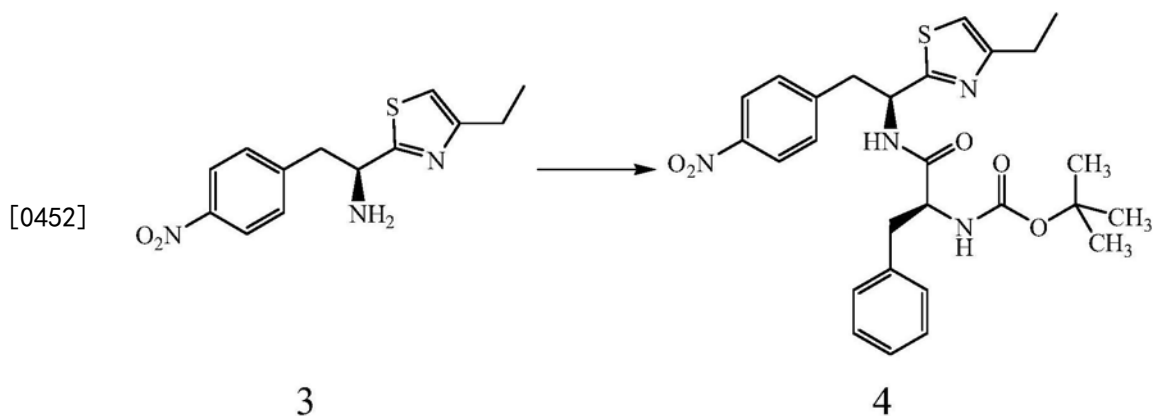
[0447] (ii) NH_3 ; 0°C 持续 30min。



[0449] 试剂和条件: (b) Lawesson试剂, THF; 室温, 3小时。

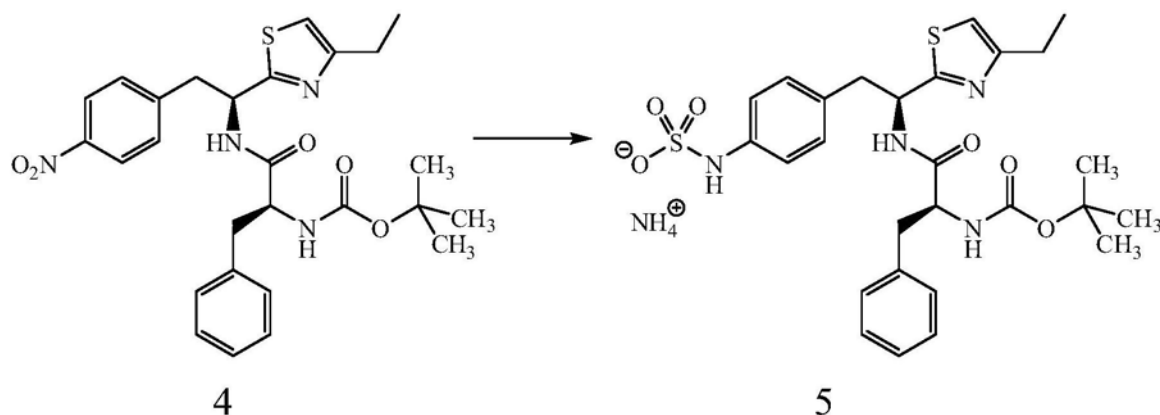


[0451] 试剂和条件: (c) CH_3CN ; 回流, 3小时。



[0453] 试剂和条件: (d) Boc-Phe, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; 室温, 18小时。

[0454]



[0455] 试剂和条件: (e) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH ; 室温, 2小时。

[0456] 本发明提供了包括但不限于以下实施方案:

[0457] 1. 一种治疗有需要的受试者的病况的方法, 该方法包括向该受试者施用治疗有效量的激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐, 以及与不存在该药剂时的溶解度相比提高该激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂。

[0458] 2. 如实施方案1所述的方法, 其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐结合HPTP- β 。

[0459] 3. 如实施方案1所述的方法, 其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐抑制HPTP- β 。

[0460] 4. 如实施方案1所述的方法, 其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐是磷酸盐模拟物。

[0461] 5. 如实施方案1所述的方法, 其中所述激活Tie-2的化合物包含氨基酸骨架。

[0462] 6. 如实施方案1所述的方法, 其中所述激活Tie-2的化合物包含氨基磺酸。

[0463] 7. 如实施方案1所述的方法, 其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含聚合物。

[0464] 8. 如实施方案1所述的方法, 其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含聚乙二醇部分。

[0465] 9. 如实施方案1所述的方法, 其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含环糊精部分。

[0466] 10. 如实施方案1所述的方法, 其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含2-羟基丙基- β -环糊精部分。

[0467] 11. 如实施方案1所述的方法, 其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含磺丁基醚- β -环糊精部分。

[0468] 12. 如实施方案1所述的方法, 其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐以及所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂通过非共价相互作用保持在复合物中。

[0469] 13. 如实施方案1所述的方法, 其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含表面活性剂部分。

[0470] 14. 如实施方案1所述的方法, 其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上

可接受的盐的溶解度的药剂使水溶解度在5℃、环境温度和50℃中的每一个温度下提高至少10%。

[0471] 15.如实施方案1所述的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂使水溶解度提高至少25%。

[0472] 16.如实施方案1所述的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂使水溶解度提高至少50%。

[0473] 17.如实施方案1所述的方法,其中所述治疗有效量是约0.1mg至约100mg。

[0474] 18.如实施方案1所述的方法,其中所述治疗有效量是约0.5mg至约30mg。

[0475] 19.如实施方案1所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐以及所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂在单位剂型中共同施用。

[0476] 20.如实施方案19所述的方法,其中所述单位剂型经皮下施用。

[0477] 21.如实施方案19所述的方法,其中所述单位剂型向眼睛施用。

[0478] 22.如实施方案1所述的方法,其中所述病况是眼病况。

[0479] 23.如实施方案1所述的方法,其中所述病况是糖尿病黄斑水肿。

[0480] 24.如实施方案1所述的方法,其中所述病况是糖尿病视网膜病变。

[0481] 25.如实施方案1所述的方法,其中所述病况是黄斑变性。

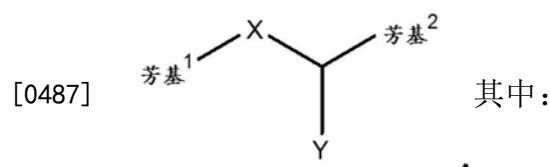
[0482] 26.如实施方案1所述的方法,其中所述病况是血管渗漏。

[0483] 27.如实施方案1所述的方法,其中所述病况是癌症。

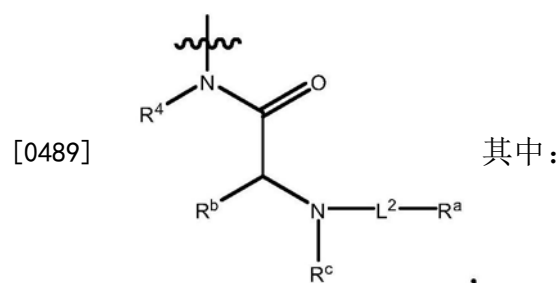
[0484] 28.如实施方案1所述的方法,其中所述受试者是人。

[0485] 29.如实施方案1所述的方法,其中所述受试者的视敏度改善至少5个字母。

[0486] 30.如实施方案1所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物是下式的化合物:



[0488] 芳基¹为取代的或未取代的芳基基团;芳基²为取代的或未取代的芳基基团;X为亚烷基、亚烯基、亚炔基、醚键、胺键、酰胺键、酯键、硫醚键、氨基甲酸酯键、碳酸酯键、尿烷键、砜键,其中任一个是取代的或未取代的,或化学键;且Y为H、芳基、杂芳基、NH(芳基)、NH(杂芳基)、NHSO₂R^g或NHCOR^g,其中任一个是取代的或未取代的,或



[0490] -L²为亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个是取代的或未取代的,或与结合至L的氮原子一起形成酰胺键、氨基甲酸酯键、尿烷键或磺酰胺键,或化学键,或与R^a、R^b、R^c和R^d中的任一个一起形成取代的或未取代的环;

[0491] $-R^a$ 为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,或与 L^2 、 R^b 、 R^c 和 R^d 中的任一个一起形成取代的或未取代的环;

[0492] $-R^b$ 为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,或与 L^2 、 R^a 、 R^c 和 R^d 中的任一个一起形成取代的或未取代的环;

[0493] $-R^c$ 为H或取代的或未取代的烷基,或与 L^2 、 R^a 、 R^b 和 R^d 中的任一个一起形成取代的或未取代的环;

[0494] $-R^d$ 为H或取代的或未取代的烷基,或与 L^2 、 R^a 、 R^b 和 R^c 中的任一个形成取代的或未取代的环;且

[0495] $-R^g$ 为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,

[0496] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或两性离子。

[0497] 31.如实施方案30所述的方法,其中:

[0498] $-芳基^1$ 为取代的或未取代的苯基;

[0499] $-芳基^2$ 为取代的或未取代的杂芳基;且

[0500] $-X$ 为亚烷基。

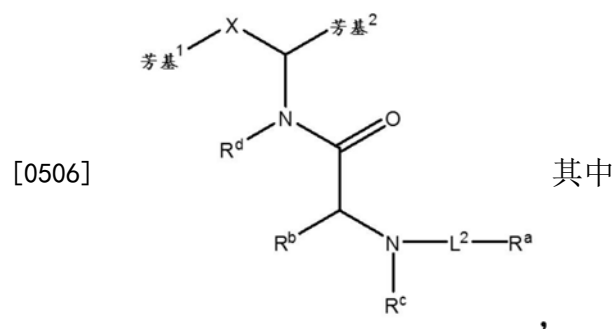
[0501] 32.如实施方案31所述的方法,其中:

[0502] $-芳基^1$ 为取代的苯基;

[0503] $-芳基^2$ 为取代的杂芳基;且

[0504] $-X$ 为亚甲基。

[0505] 33.如实施方案32所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物是下式的化合物:



[0507] $-芳基^1$ 为对位取代的苯基;

[0508] $-芳基^2$ 为取代的杂芳基;

[0509] $-X$ 为亚甲基;

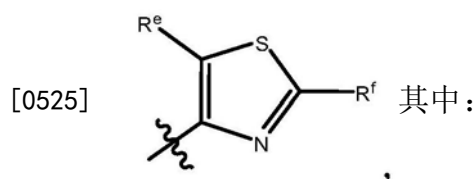
[0510] $-L^2$ 为亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个是取代的或未取代的,或与结合至L的氮原子一起形成酰胺键、氨基甲酸酯键、尿烷键或磺酰胺键,或化学键;

[0511] $-R^a$ 为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的;

[0512] $-R^b$ 为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的;

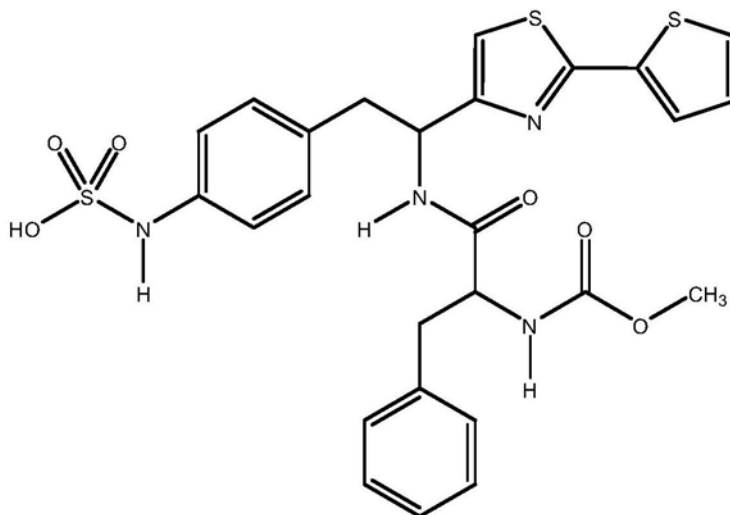
[0513] $-R^c$ 为H或取代的或未取代的烷基;且

- [0514] $-R^d$ 为H或取代的或未取代的烷基。
- [0515] 34.如实施方案33所述的方法,其中:
- [0516] $-芳基^1$ 为对位取代的苯基;
- [0517] $-芳基^2$ 为取代的噻唑部分;
- [0518] $-X$ 为亚甲基;
- [0519] $-L^2$ 与结合至L的氮原子一起形成氨基甲酸酯键;
- [0520] $-R^a$ 为烷基,其为取代的或未取代的;
- [0521] $-R^b$ 为芳基烷基,其为取代的或未取代的;
- [0522] $-R^c$ 为H;且
- [0523] $-R^d$ 为H。
- [0524] 35.如实施方案34所述的方法,其中芳基²为:



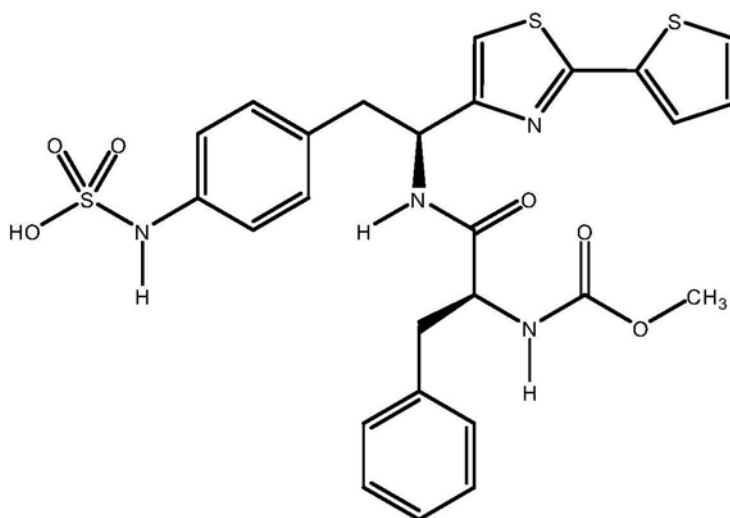
- [0526] $-R^e$ 为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲醛基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的;且
- [0527] $-R^f$ 为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲醛基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。
- [0528] 36.如实施方案35所述的方法,其中:
- [0529] $-R^e$ 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的;且
- [0530] $-R^f$ 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。
- [0531] 37.如实施方案35所述的方法,其中:
- [0532] $-R^e$ 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基或烷氧基基团,其中任一个是取代的或未取代的;且
- [0533] $-R^f$ 为烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其中任一个是取代的或未取代的。
- [0534] 38.如实施方案35所述的方法,其中:
- [0535] $-芳基^1$ 为4-苯基氨基磺酸;
- [0536] $-R^a$ 为烷基,其为取代的或未取代的;
- [0537] $-R^b$ 为芳基烷基,其为取代的或未取代的;
- [0538] $-R^e$ 为H;且
- [0539] $-R^f$ 为杂芳基。
- [0540] 39.如实施方案30所述的方法,其中所述化合物是:

[0541]



[0542] 40. 如实施方案30所述的方法,其中所述化合物是:

[0543]

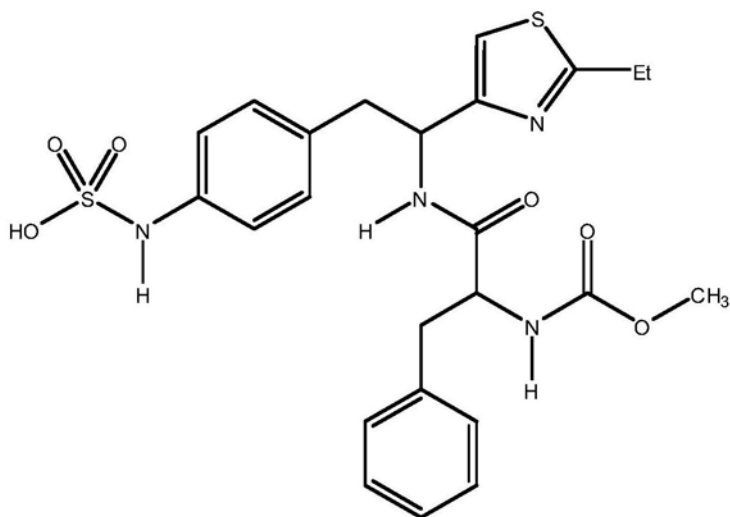


[0544] 41. 如实施方案35所述的方法,其中:

[0545] -芳基¹为4-苯基氨基磺酸;[0546] -R^a为烷基,其为取代的或未取代的;[0547] -R^b为芳基烷基,其为取代的或未取代的;[0548] -R^e为H;且[0549] -R^f为烷基。

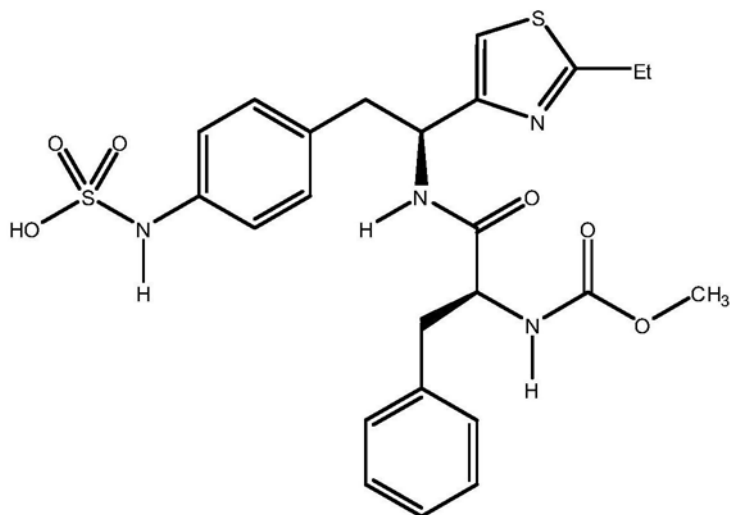
[0550] 42. 如实施方案30所述的方法,其中所述化合物是:

[0551]

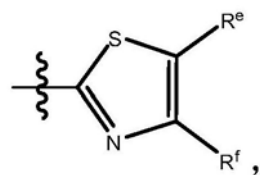


[0552] 43. 如实施方案32所述的方法,其中所述化合物是:

[0553]

[0554] 44. 如实施方案34所述的方法,其中芳基²是:

[0555]



其中:

[0556] -R^e为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲醛基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的;且

[0557] -R^f为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲醛基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。

[0558] 45. 如实施方案44所述的方法,其中:

[0559] -R^e为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、

杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的;且

[0560] $-R^f$ 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。

[0561] 46.如实施方案44所述的方法,其中:

[0562] $-R^e$ 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基或烷氧基基团,其中任一个是取代的或未取代的;且

[0563] $-R^f$ 为烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其中任一个是取代的或未取代的。

[0564] 47.如实施方案44所述的方法,其中:

[0565] $-R^a$ 为4-苯基氨基磺酸;

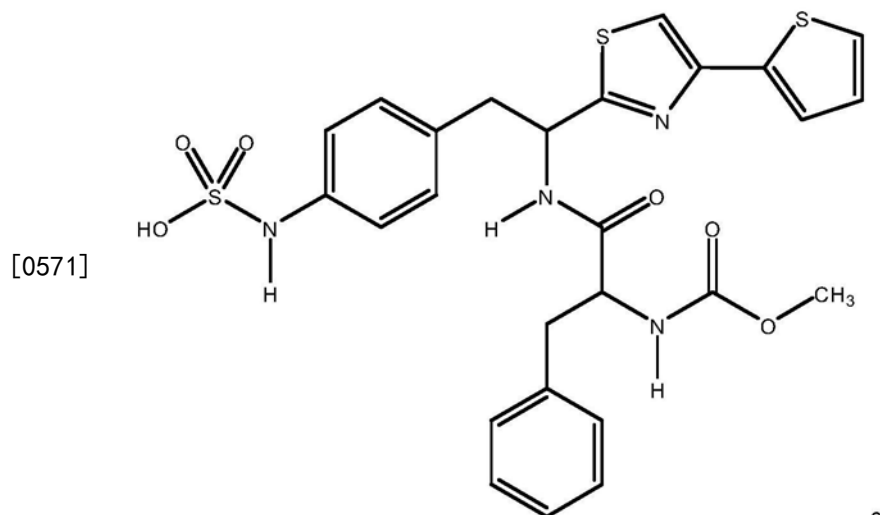
[0566] $-R^b$ 为烷基,其为取代的或未取代的;

[0567] $-R^c$ 为芳基烷基,其为取代的或未取代的;

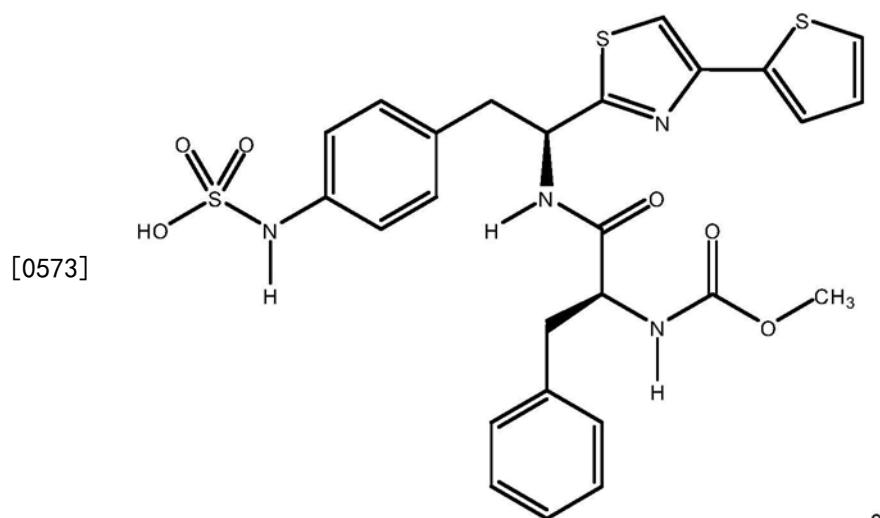
[0568] $-R^d$ 为H;且

[0569] $-R^e$ 为杂芳基。

[0570] 48.如实施方案30所述的方法,其中所述化合物是:



[0572] 49.如实施方案30所述的方法,其中所述化合物是:



[0574] 50.如实施方案40所述的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含2-羟基丙基- β -环糊精部分。

[0575] 51.如实施方案50所述的方法,其中所述病况是糖尿病黄斑水肿。

[0576] 52.如实施方案51所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度在施用后约0.25小时不大于500ng/mL。

[0577] 53.如实施方案51所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度在施用后约0.25小时为约50ng/mL至约350ng/mL;在施用后约1小时为约30ng/mL至约350ng/mL;在施用后约2小时为约10ng/mL至约200ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约50ng/mL。

[0578] 54.如实施方案51所述的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度:

[0579] a) 对于约5mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约50ng/mL至约100ng/mL;在施用后约1小时为约30ng/mL至约80ng/mL;在施用后约2小时为约10ng/mL至约50ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约30ng/mL;

[0580] b) 对于约15mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约120ng/mL至约180ng/mL;约70ng/mL至约130ng/mL在施用后约1小时;在施用后约2小时为约20ng/mL至约70ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约40ng/mL;

[0581] c) 对于约22.5mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约190ng/mL至约250ng/mL;在施用后约1小时为约170ng/mL至约240ng/mL;在施用后约2小时为约70ng/mL至约120ng/mL;且在施用后约4小时为约10ng/mL至约60ng/mL;且

[0582] d) 对于约30mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约250ng/mL至约330ng/mL;在施用后约1小时为约270ng/mL至约330ng/mL;在施用后约2小时为约130ng/mL至约180ng/mL;且在施用后约4小时为约25ng/mL至约75ng/mL。

[0583] 实施例1

[0584] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸(5)

[0585] [1-(S)-氨基甲酰基-2-(4-硝基苯基)乙基-氨基甲酸叔丁酯(1)的制备:向0℃的2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-(4-硝基苯基)-丙酸和N-甲基吗啉(1.1mL,9.65mmol)的DMF(10mL)溶液中逐滴加入氯甲酸异丁酯(1.25mL,9.65mmol)。将混合物在0℃下搅拌20分钟,之后在0℃下使NH₃(g)通过该反应混合物,持续30分钟。将反应混合物浓缩并将残余物溶于EtOAc中,用5%柠檬酸、水、5%NaHCO₃、水和盐水连续洗涤,干燥(Na₂SO₄)、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,得到2.2g(74%)呈白色固体的所需产物。

[0586] [2-(4-硝基苯基)-1-(S)-硫代氨基甲酰基乙基]氨基甲酸叔丁酯(2)的制备:向[1-(S)-氨基甲酰基-2-(4-硝基苯基)乙基-氨基甲酸叔丁酯(1)(0.400g,1.29mmol)的THF(10mL)溶液中,加入Lawesson试剂(0.262g,0.65mmol)。将反应混合物搅拌3小时并浓缩为残余物,该残余物经硅胶纯化,得到0.350g(83%)的所需产物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.29(s,1H),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,J=7.2Hz,1H),3.11-3.30(m,1H),1.21(s,9H)。

[0587] 1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺(3)的制备:将[2-(4-硝基苯基)-1-(S)-硫代氨基甲酰基乙基]-氨基甲酸叔丁酯(2)(0.245g,0.753mmol)、1-溴-2-丁酮

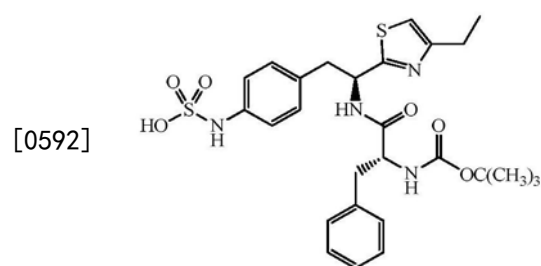
(0.125g, 0.828mmol) 在CH₃CN (5mL) 中的混合物回流3小时。将反应混合物冷却至室温并向溶液中加入乙醚, 通过过滤移出其形成的沉淀物。将所得固体在真空中干燥, 得到0.242g (90%产率) 的所需产物。ESI+MS 278 (M+1)。

[0588] {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: 在0℃下, 向1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺氢溴酸盐(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) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入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, 1.58mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌过夜。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NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。在真空中除去溶剂, 得到0.345g的所需产物, 其不经进一步纯化而使用。LC/MS ESI+525 (M+1)。

[0589] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸铵盐(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}氨基甲酸叔丁酯(4) (0.345g) 溶解在MeOH (4mL) 中。加入催化量的Pd/C (10% w/w), 并将混合物在氢气氛下搅拌2小时。将反应混合物通过CELITE™床过滤, 在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶 (12mL) 并用SO₃-吡啶 (0.314g) 处理。在室温下将反应物搅拌5分钟, 然后加入7% NH₄OH溶液 (50mL)。然后将混合物浓缩, 并且所得残余物通过反相色谱法纯化, 得到0.222g作为铵盐的所需产物。¹H NMR (CD₃OD): δ7.50-6.72 (m, 10H), 5.44-5.42 (d, 1H, J=6.0Hz), 4.34 (s, 1H), 3.34-2.79 (m, 4H), 2.83-2.76 (q, 2H, J=7.2Hz), 1.40 (s, 9H), 1.31 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0590] 所公开的抑制剂还可以作为游离酸的形式分离。该程序的非限制性实例在下文实施例4中描述。

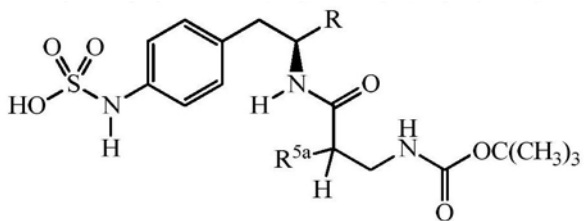
[0591] 以下是本公开内容的第I类的第一方面的该实施方案涵盖的化合物的一个非限制性实例。



[0593] 4-{(S)-2-[(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.22-7.02 (m, 10H), 5.39 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.24-2.68 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0594] 第I类的该方面的另一实施方案涉及具有下式的抑制剂:

[0595]

[0596] 其中R单元和R^{5a}单元在表II中进一步描述。

[0597]

表 II		
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
B33	4-叔丁基噻唑-2-基	(S)-苄基

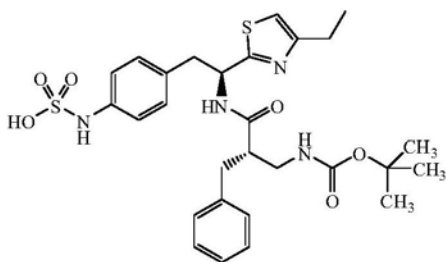
[0598]

表 II		
编号	R	R ^{5a}
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-环戊烯并[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

[0599] 该实施方案的化合物可以根据以上流程I概述的以及实施例1中描述的程序,通过用合适的Boc-β-氨基酸代替步骤(d)中的(S)-(2-叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酸来制备。

[0600] 以下是根据该实施方案的化合物的非限制性实例。

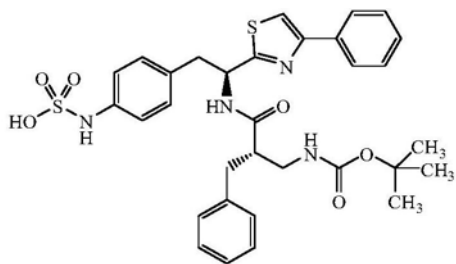
[0601]



[0602] {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}甲基氨基甲酸叔丁酯:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ8.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.04-7.22

(m, 9H), 5.45 (s, 1H), 3.01–3.26 (m, 2H), 2.60–2.88 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

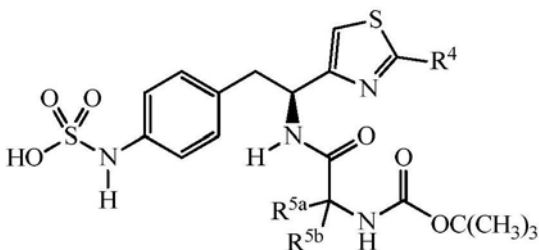
[0603]



[0604] {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}甲基氨基甲酸叔丁酯: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 8.20 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 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, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.33 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.09–3.26 (m, 2H), 3.34 (dd, $J=13.2$ 和 8.4Hz , 1H), 2.82 (dd, $J=13.2$ 和 8.4Hz , 1H), 1.38 (s, 9H)。

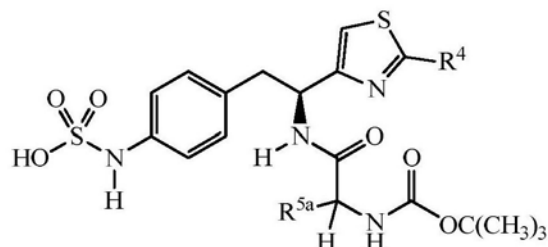
[0605] 本公开内容的第I类的第二方面涉及具有下式的其中R为取代的或未取代的噻唑-4-基的化合物:

[0606]



[0607] 其一个实施方案涉及具有下式的抑制剂:

[0608]



[0609] 其中R单元和 R^{5a} 单元在表III中进一步描述。

表 III		
编号	R	R^{5a}
C51	噻唑-4-基	(S)-苄基

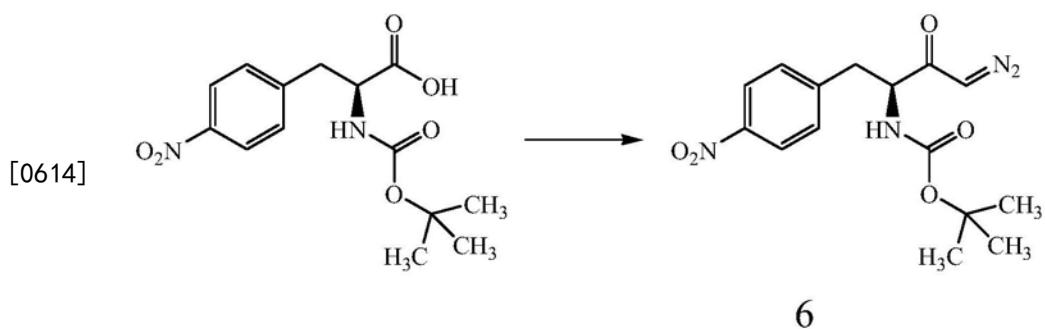
[0610]

[0611]

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

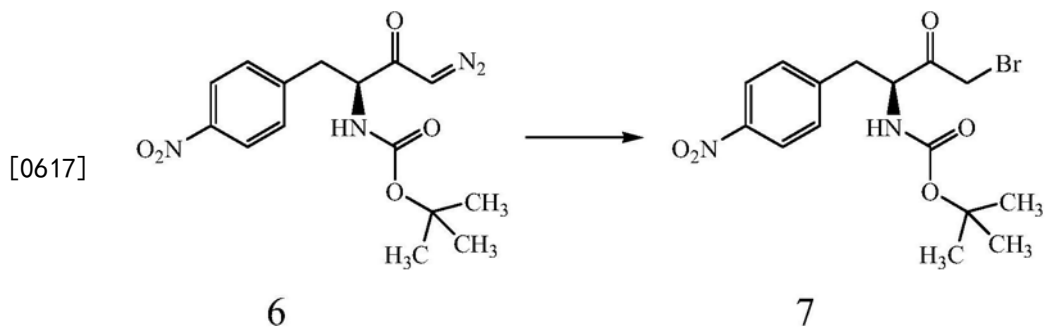
[0612] 在本公开内容的第I类的第二方面内涵盖的化合物可以通过流程II概述的并在下文实施例2中描述的程序来制备。

[0613] 流程II

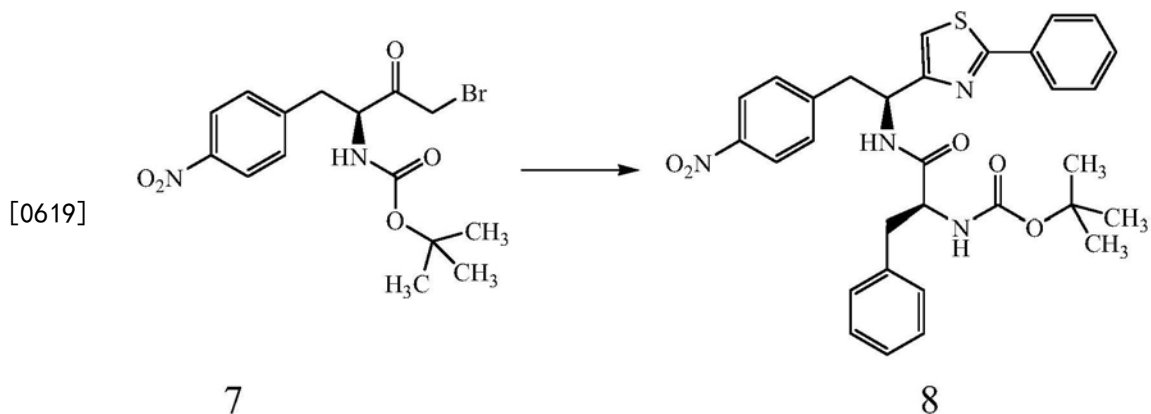


[0615] 试剂和条件: (a) (i) (异丁基)OCOC1, Et₃N, THF; 0°C, 20min。

[0616] (ii) CH_2N_2 ; 室温持续3小时.



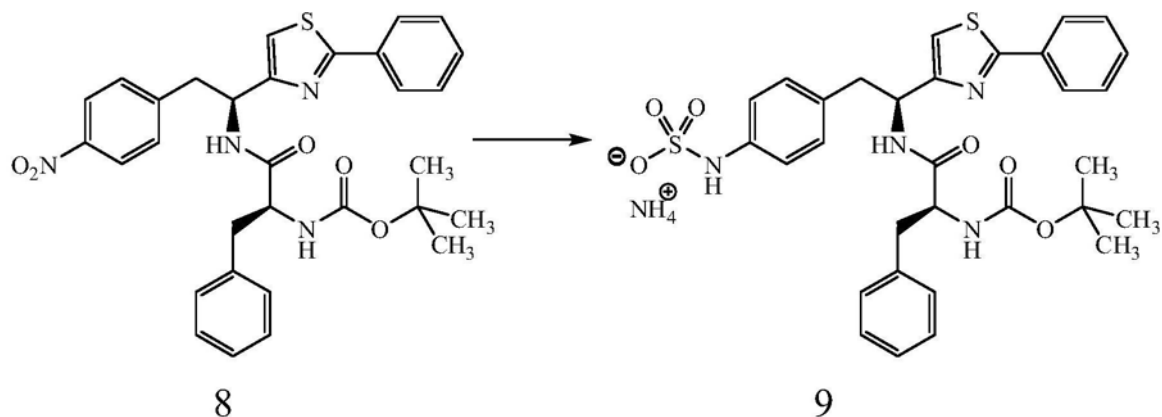
[0618] 试剂和条件: (b) 48% HBr, THF; 0°C, 1.5小时。



[0620] 试剂和条件: (c) (i) 硫代苯甲酰胺, CH₃CN; 回流, 2小时。

[0621] (ii) Boc-Phe, HOBt, DIPEA, DMF; 室温, 18小时。

[0622]



[0623] 试剂和条件: (d) (i) H_2 : Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH ; 室温, 12hr.

[0624] 实施例2

[0625] 4-{(S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基-2-(2-苯基噻唑-4-基)}苯基氨基磺酸(9)

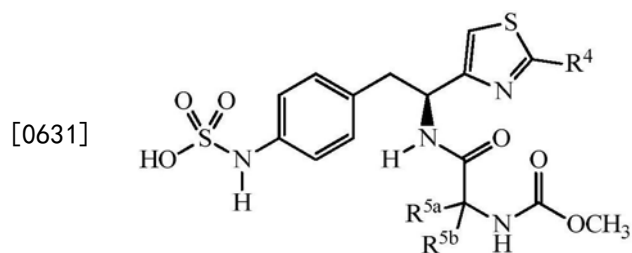
[0626] (S)-[3-重氮基-1-(4-硝基苄基)-2-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(6)的制备:向0℃的2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-(4-硝基苄基)-丙酸(1.20g,4.0mmol)的THF(20mL)溶液中逐滴加入三乙胺(0.61mL,4.4mmol),之后加入氯甲酸异丁酯(0.57mL,4.4mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟并过滤。在0℃下用重氮甲烷(约16mmol)的醚溶液处理滤液。在室温下搅拌反应混合物3小时,然后在真空中浓缩。将所得残余物溶于EtOAc并连续用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将残余物经硅胶(己烷/EtOAc 2:1)纯化,得到1.1g(82%产率)呈淡黄色固体的所需产物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.16(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=13.8和6.6,1H),3.06(dd,J=13.5和6.9Hz,1H),1.41(s,9H)。

[0627] (S)-叔丁基4-溴-1-(4-硝基苄基)-3-氧代丁-2-基氨基甲酸酯(7)的制备:向0℃的(S)-[3-重氮基-1-(4-硝基苄基)-2-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(6)(0.350g,1.04mmol)的THF(5mL)溶液中逐滴加入48% HBr水溶液(0.14mL,1.25mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌1.5小时,然后在0℃下用饱和Na₂CO₃猝灭反应。将混合物用EtOAc(3×25mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到0.400g产物,该产物不经进一步纯化用于下一步骤。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.20(d,J=8.4Hz,2H),7.39(d,J=8.4Hz,2H),5.06(d,J=7.8Hz,1H),4.80(q,J=6.3Hz,1H),4.04(s,2H),1.42(s,9H)。

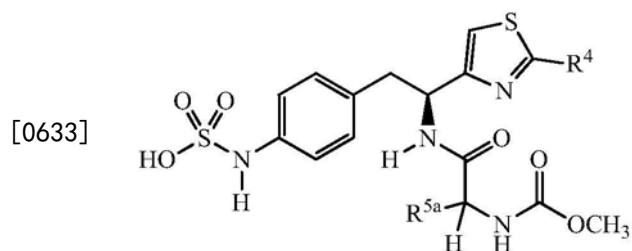
[0628] (S)-1-(S)-2-(4-硝基苄基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙基氨基-1-氧代-3-苯基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(8)的制备:将硫代苯甲酰胺(0.117g,0.85mmol)和(S)-4-溴-1-(4-硝基苄基)-3-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(7)(0.300g,0.77mmol)在CH₃CN(4mL)中的混合物回流2小时。将反应混合物冷却至室温并加入乙醚以沉淀中间体2-(硝基苄基)-(S)-1-(4-苯基噻唑-2-基)乙基胺,将其通过过滤分离为氢溴酸盐。将该氢溴酸盐与二异丙基乙胺(0.42mL,2.31mmol)、1-羟基苯并三唑(0.118g,0.79mmol)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。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1N的HCl水溶液、5%的NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。真空除去溶剂,得到0.395g(90%产率)的所需产物,该产物不经进一步纯化而使用。LC/MS ESI+573(M+1)。

[0629] 4-{(S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基)-3-苯基丙酰胺基-2-(2-苯基噻唑-4-基)}苯基氨基磺酸(9)的制备:将(S)-1-(S)-2-(4-硝基苄基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙基氨基-1-氧代-3-苯基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(8)(0.360g)溶于MeOH(4mL)中。加入催化量的Pd/C(10%w/w),并将混合物在氢气气氛下搅拌12小时。将反应混合物通过CELITE™床过滤,在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(12mL)并用SO₃-吡啶(0.296g)处理。在室温下将反应混合物搅拌5分钟,然后加入7%NH₄OH溶液(10mL)。然后浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到0.050g为铵盐形式的所需产物。¹H NMR(300MHz,MeOH-d₄) δ8.20(d,J=8.1Hz,1H),7.96-7.99(m,2H),7.48-7.52(m,3H),7.00-7.23(m,7H),6.89(s,1H),5.28(q,J=7.5Hz,1H),4.33(t,J=6.6Hz,1H),3.09-3.26(m,2H),3.34(dd,J=13.2和8.4Hz,1H),2.82(dd,J=13.2和8.4Hz,1H),1.38(s,9H)。

[0630] 本公开内容的第II类的一方面涉及具有下式的其中R为取代的或未取代的噻唑-4-基单元的化合物：



[0632] 其一个实施方案涉及具有下式的抑制剂：



[0634] 其中R单元为噻唑-4-基单元，其当被取代时，被R⁴单元取代。R和R^{5a}单元在表IV中进一步描述。

[0635]

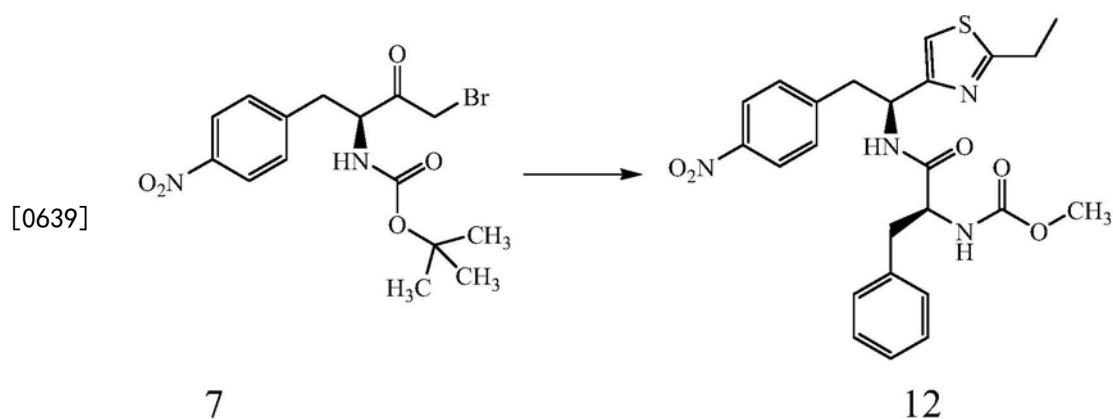
表 IV		
编号	R	R ^{5a}
D76	噻唑-4-基	(S)-苄基
D77	2-甲基噻唑-4-基	(S)-苄基
D78	2-乙基噻唑-4-基	(S)-苄基
D79	2-丙基噻唑-4-基	(S)-苄基
D80	2-异丙基噻唑-4-基	(S)-苄基
D81	2-环丙基噻唑-4-基	(S)-苄基
D82	2-丁基噻唑-4-基	(S)-苄基
D83	2-叔丁基噻唑-4-基	(S)-苄基
D84	2-环己基噻唑-4-基	(S)-苄基
D85	2-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-基	(S)-苄基
D86	2-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-4-基	(S)-苄基
D87	2-(2,2-二氟环丙基)噻唑-4-基	(S)-苄基

表 IV

编号	R	R ^{5a}
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
[0636] 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-(叔丁基磺酰基甲基)噻唑-4-基	(S)-苄基

[0637] 在本公开内容的第II类的第二方面内涵盖的化合物可以通过流程III概述的并在下文实施例3中描述的程序来制备。

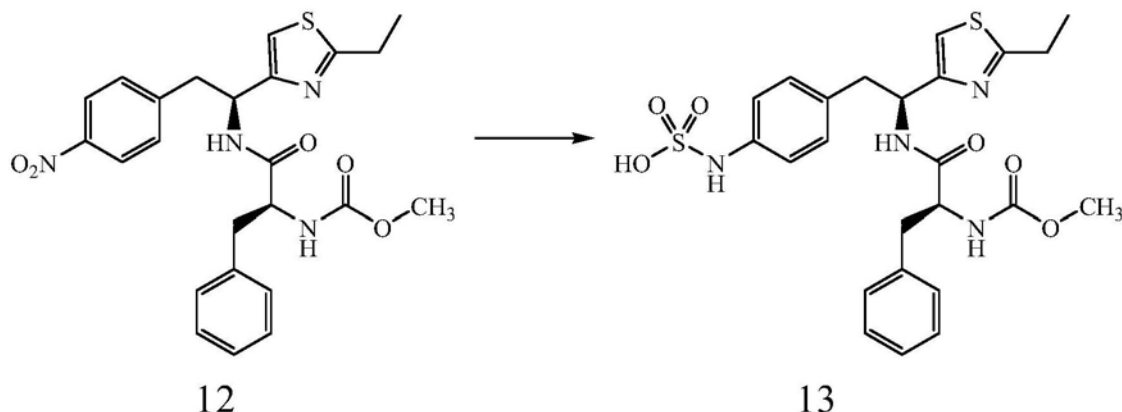
[0638] 流程III



[0640] 试剂和条件: (a) (i) 硫代丙酰胺, CH₃CN; 回流, 2小时。

[0641] (ii) Boc-Phe, HOBT, DIPEA, DMF; 室温, 18小时。

[0642]



[0643] 试剂和条件: (b) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH ; 室温, 18小时。

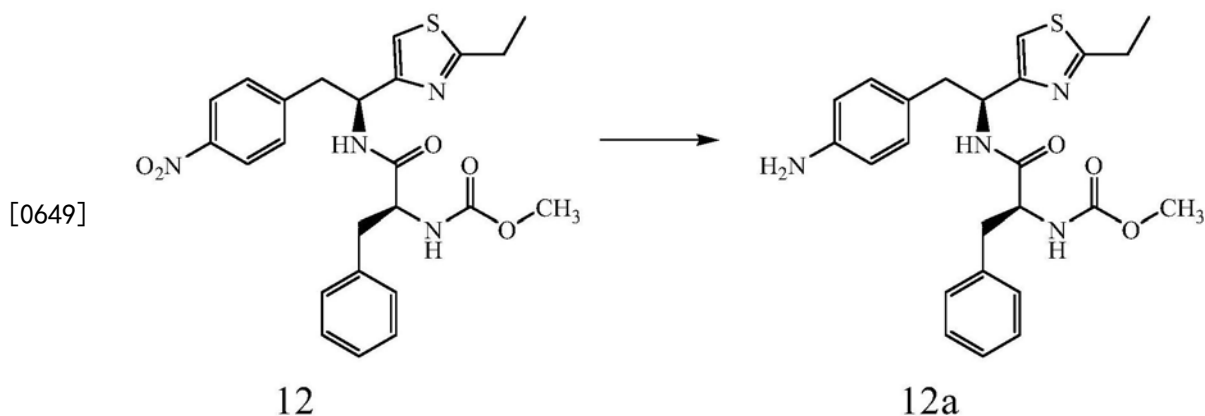
[0644] 实施例3

[0645] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸(13)

[0646] (S)-1-[(S)-1-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(4-硝基苯基)-乙基]氨基-1-氧代-3-苯基丙-2-基氨基甲酸甲酯(12)的制备:将硫代丙酰胺(69mg, 0.78mmol)和(S)-4-溴-1-(4-硝基苯基)-3-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(7)(0.300g, 0.77mmol)在 CH_3CN (4mL)中的混合物回流2小时。将反应混合物冷却至室温并加入乙醚以沉淀中间体2-(硝基苯基)-(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)乙基胺,将沉淀物通过过滤分离为氢溴酸盐。将该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。将混合物在 0°C 下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1N的HCl水溶液、5%的 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂,得到0.300g(81%产率)的所需产物,该产物不经进一步纯化而使用。LC/MS ESI+MS 483(M+1)。

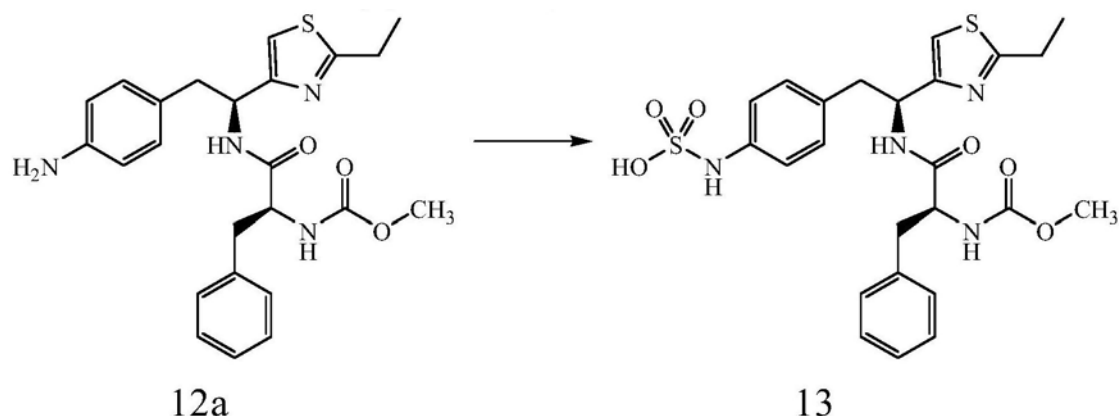
[0647] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸铵盐(13)的制备:将(S)-1-(S)-2-(4-硝基苯基)-1-(2-乙基噻唑-4-基)乙基氨基-1-氧代-3-苯基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(12)(0.300g)溶于MeOH(4mL)中。加入催化量的Pd/C(10% w/w),将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物通过CELITE™床过滤,在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(12mL)中并用 SO_3 -吡啶(223mg, 1.40mmol)处理。在室温下将反应混合物搅拌5分钟,然后加入7% NH_4OH 溶液(12mL)。然后,浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到25mg为铵盐形式的所需产物。 ^1H NMR(300MHz, MeOH- d_4) δ 7.14-7.24(m, 6H), 6.97-7.0(m, 4H), 6.62(s, 1H), 5.10-5.30(m, 1H), 4.36(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.63(s, 3H), 3.14(dd, $J=13.5$ 和 6.3Hz , 1H), 2.93-3.07(m, 5H), 2.81(dd, $J=13.5$ 和 6.3Hz , 1H), 1.39(t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)。

[0648] 在本公开内容的方法的另一版本中,化合物13以及本公开内容包含的其他类似物可通过采用下文描述的方法分离为游离酸。



[0650] 试剂和条件: (a) H_2 : Pd/C, MeOH; 室温, 40小时。

[0651]



[0652] 试剂和条件: (b) (i) SO_3 -吡啶, CH_3CN ; 热, 45min; (ii) 浓 H_3PO_4

[0653] 实施例4

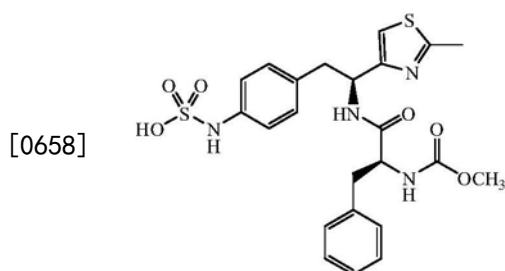
[0654] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸[游离酸形式] (13)

[0655] {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) 中装入 (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-基氨基甲酸叔丁酯 (12) (18.05g, 37.4mmol, 1.0eq) 和固体Pd/C (10%C上的Pd, 50%湿度, Degussa型E101NE/W, 2.68g, 15wt%)。加入MeOH (270mL, 15mL/g), 得到悬液。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/真空抽真空过程以使其惰性化, 之后用 N_2 (3×40psi) 进行相同的步骤。对所述器皿充满 H_2 并在40psi H_2 下震荡约40小时。将所述器皿抽真空并用 N_2 (5×20psi) 吹扫所述气氛。取等份试样进行过滤并用HPLC分析以确保完全转化。将悬液过滤通过硅藻土层以除去催化剂, 通过旋转蒸发浓缩均匀黄色滤液, 得到16.06g (95%产率) 呈褐色固体的所需产物, 其不经进一步纯化而使用。

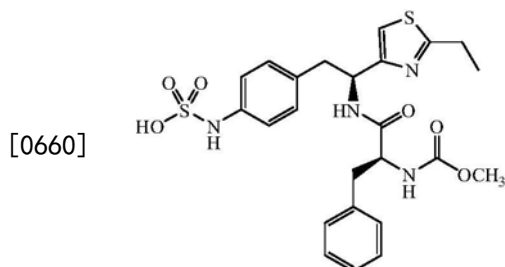
[0656] 4-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸 (13) 的制备: 向100mL RBF中装入按照上文描述的步骤制备的 {1-[2-(S)-(4-(S)-氨基苯基)-1-(2-乙基噻唑-4-基)乙基-氨基甲酰基]-2-苯基乙基}-氨基甲酸甲酯 (12a) (10.36g, 22.9mmol, 1.0eq)。加入乙腈 (50mL, 5mL/g) 并将所得黄色悬液在室温下搅拌。向第二个500mL 3颈RBF中装入 $\text{SO}_3 \cdot$ 吡啶 (5.13g, 32.2mmol, 1.4eq) 和乙腈 (50mL 5mL/

g), 将所得白色悬液在室温下搅拌。将两个悬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桔红色(对于该实施例通常是约44℃)。将此含有底物的溶液的一次性地倒入在35℃下搅拌的SO₃·吡啶悬液中。将所得不透明混合物(39℃)剧烈搅拌,同时使其缓慢冷却至室温。在搅拌45分钟后,通过HPLC来测定所述反应是否完全。向所述桔色悬液加入H₂O(200mL, 20mL/g), 得到pH为约2.4的桔黄色均匀溶液。在12分钟内缓慢加入浓H₃PO₄以将pH降至约1.4。在此pH调节过程中,形成了灰白色的沉淀物,将溶液在室温下搅拌1小时。将所得悬液过滤,用滤液洗涤滤饼。将滤饼在过滤器上风干过夜,得到10.89g(89%产率)呈褐色固体的所需产物。

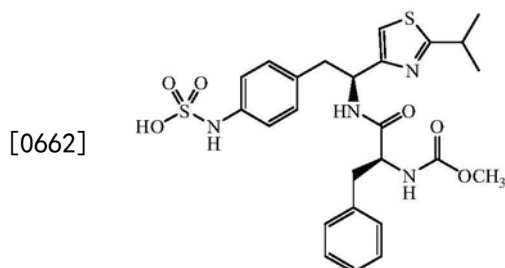
[0657] 以下是本公开内容的第II类的第二方面的其他非限制性实例。



[0659] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ8.15(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, 3H), 3.11-3.19(s, 1H), 2.92-3.04(s, 2H), 2.81(dd, J=13.5和8.1Hz, 1H), 2.75(s, 3H)。

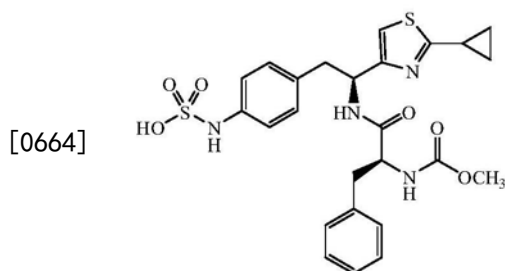


[0661] 4-{(S)-2-(2-乙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙-酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ7.16-7.29(m, 5H), 7.02-7.12(m, 4H), 6.83(s, 1H), 5.10-5.35(m, 1H), 3.52-3.67(m, 3H), 3.18-3.25(m, 2H), 3.05(q, J=7.5Hz, 2H), 2.82-2.95(m, 2H), 2.65(s, 3H), 1.39(t, J=7.5Hz, 3H)。

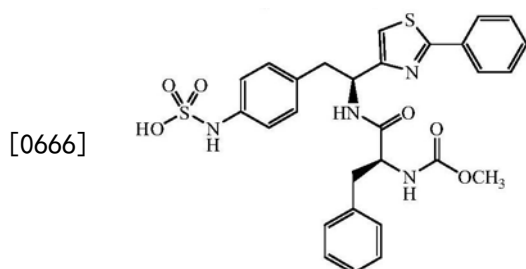


[0663] 4-{(S)-2-(2-异丙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙-酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(CD₃OD) δ8.16(d, 1H, J=8.7Hz), 7.22-7.13(m, 3H), 7.07(d, 1H, J=8.4Hz), 6.96(d, 1H, J=8.1Hz), 6.62(s, 1H), 5.19(t, 1H, J=7.2Hz), 4.36(t, 1H, J=

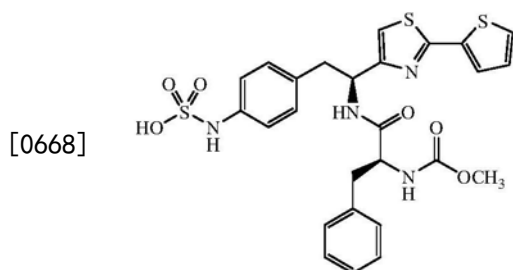
7.8Hz), 3.63 (s, 3H), 3.08 (1H, ABX的A, $J=3.6, 14.5\text{Hz}$), 2.99 (1H, ABX的B, $J=7.2, 13.8\text{Hz}$), 2.85-2.78 (m, 1H), 1.41 (d, 6H, $J=6.9\text{Hz}$)。



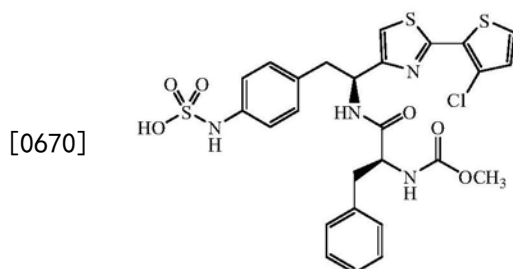
[0665] 4-((S)-2-((2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)乙基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (CD_3OD): $\delta 7.15-7.02$ (m, 5H), $6.96-6.93$ (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), $6.86-6.83$ (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.39 (s, 1H), 5.01 (t, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 4.22 (t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 3.51 (s, 3H), $2.98-2.69$ (m, 2H), $2.22-2.21$ (m, 1H), $1.06-1.02$ (m, 2H), $0.92-0.88$ (m, 2H)。



[0667] 4-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-((2-苯基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta 7.96-7.99$ (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, $J=10.5\text{Hz}$ 和 9.9Hz , 1H)。

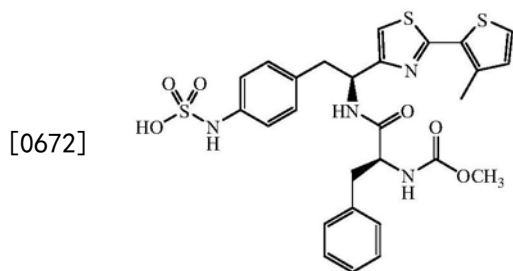


[0669] 4-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-((2-噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (CD_3OD): $\delta 7.61-7.56$ (m, 2H), $7.25-7.01$ (m, 10H), 6.75 (s, 1H), $5.24-5.21$ (q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.38 (t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.60 (s, 3H), $3.23-3.14$ (m, 1H), $3.08-3.00$ (m, 2H), $2.87-2.80$ (m, 1H)。

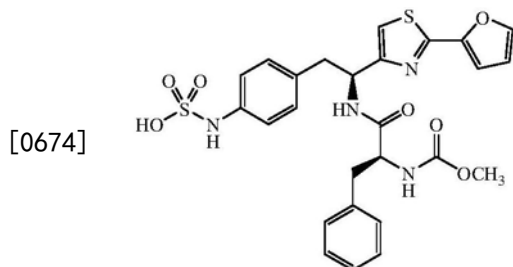


[0671] 4-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-((2-噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (CD_3OD): $\delta 7.61-7.56$ (m, 2H), $7.25-7.01$ (m, 10H), 6.75 (s, 1H), $5.24-5.21$ (q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.38 (t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.60 (s, 3H), $3.23-3.14$ (m, 1H), $3.08-3.00$ (m, 2H), $2.87-2.80$ (m, 1H)。

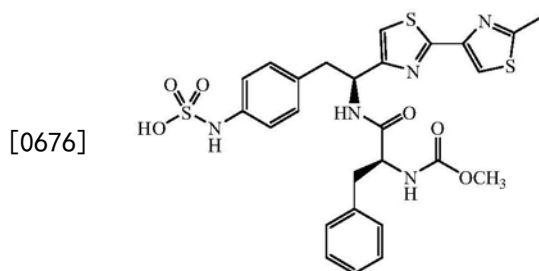
基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.78-7.76 (d, 1H, J=5.4Hz), 7.36-7.14 (m, 10H), 7.03 (s, 1H), 5.39 (t, 1H, J=6.9Hz), 4.54 (t, 1H, J=7.3Hz), 3.80 (s, 3H), 3.39-2.98 (m, 4H)。



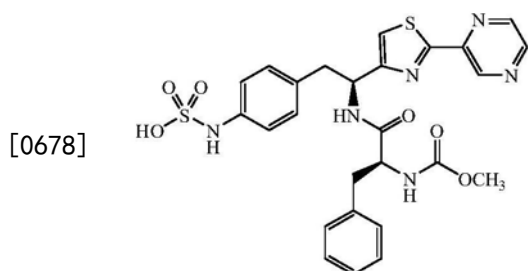
[0673] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(3-甲基噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.38 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.15-6.93 (m, 10H), 6.73 (s, 1H), 5.17 (t, 1H, J=6.9Hz), 4.31 (t, 1H, J=7.3Hz), 3.57 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)。



[0675] 4-{[(S)-2-(2-(呋喃-2-基)噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.54-7.46 (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)。

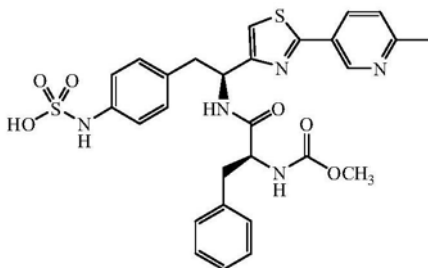


[0677] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(2-甲基噻唑-4-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ8.27 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.99-7.21 (m, 8H), 5.18-5.30 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.20 (dd, J=14.1和6.6Hz, 1H), 2.98-3.08 (m, 2H), 2.84 (dd, J=14.1和6.6Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)。



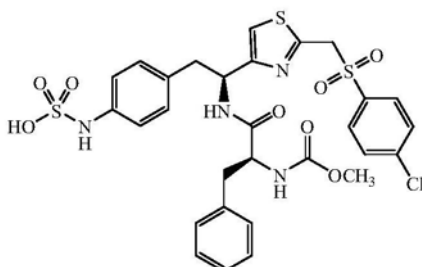
[0679] 4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[(2-吡嗪-2-基)噻唑-4-基]乙基]苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ9.34 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.34 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.00-5.16 (m, 9H), 5.30 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.41 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.23 (dd, J=13.8和6.9Hz, 1H), 2.98-3.13 (m, 2H), 2.85 (dd, J=13.8和6.9Hz, 1H)。

[0680]



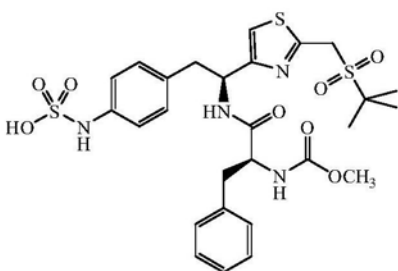
[0681] 4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(6-甲基吡啶-3-基)噻唑-4-基]乙基]苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ8.90 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 1H), 7.39-7.36 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.07-6.88 (m, 9H), 6.79 (s, 1H), 5.17 (t, 1H, J=7.0Hz), 4.29 (t, 1H, J=7.4Hz), 3.54 (s, 3H), 3.10-2.73 (m, 4H), 2.53 (s, 3H)。

[0682]



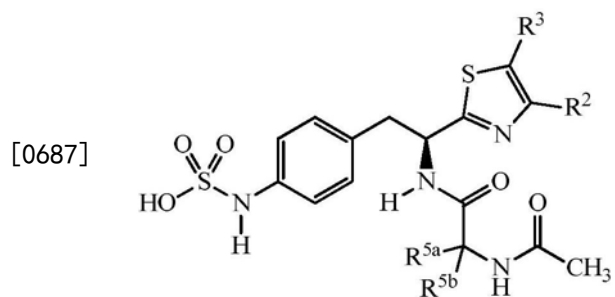
[0683] 4-[(S)-2-{2-[(4-氯苯基磺酰基)甲基]噻唑-4-基}-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.96-7.93 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.83-7.80 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.29-7.27 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.14-7.11 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.97 (s, 1H), 5.31 (t, 1H, J=6.8Hz), 5.22-5.15 (m, 2H), 4.55 (t, 1H, J=7.3Hz), 3.84 (s, 3H), 3.20-2.96 (m, 4H)。

[0684]

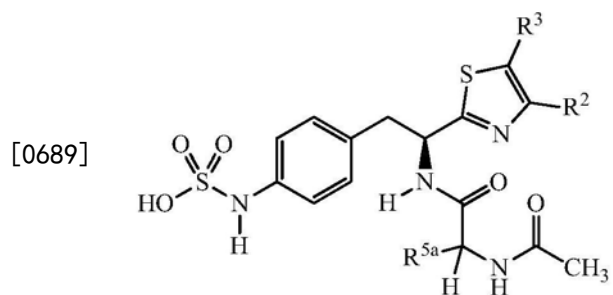


[0685] 4-[(S)-2-[2-(叔丁基磺酰基甲基)噻唑-4-基]-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基-氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基]苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.40-7.30 (m, 5H), 7.21-7.10 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.37 (t, 1H, J=6.9Hz), 5.01-4.98 (m, 2H), 4.51 (t, 1H, J=7.1Hz), 3.77 (s, 3H), 3.34-2.91 (m, 4H), 1.58 (s, 9H)。

[0686] 本公开内容的第III类涉及具有下式的其中R为取代的或未取代的噻唑-2-基单元的化合物:



[0688] 其一个实施方案涉及具有下式的抑制剂:



[0690] 其中R单元为噻唑-2-基单元,当其被取代时,用R²和R³单元取代。R和R^{5a}单元在表V中进一步描述。

[0691]

表 V		
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

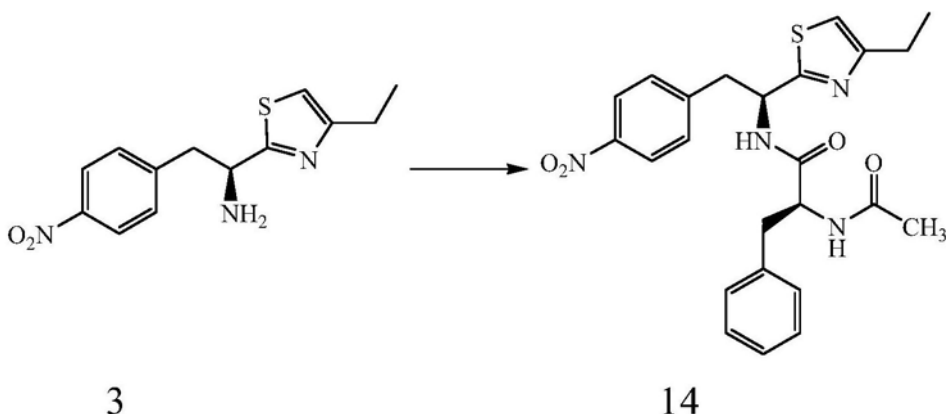
[0692]

表 V		
编号	R	R ^{5a}
E121	4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基	(S)-苄基
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-环戊烯并[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

[0693] 在本公开内容的第III类内涵盖的化合物可以通过在流程IV中概述的并在下文实施例5中描述的程序制备。

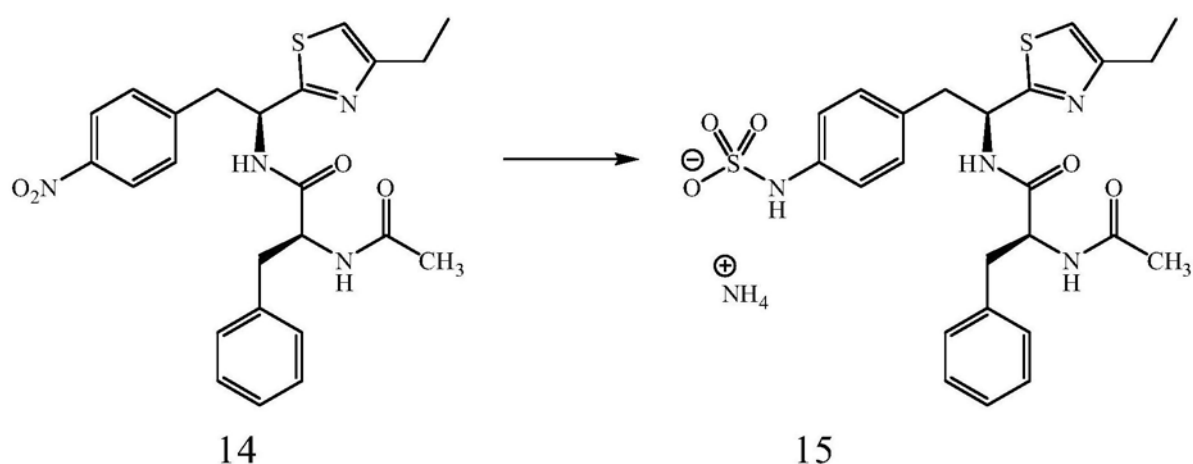
[0694] 流程IV

[0695]



[0696] 试剂和条件：(a) Ac-Phe, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; 室温, 18小时。

[0697]



[0698] 试剂和条件：(b) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-吡啶, NH₄OH.

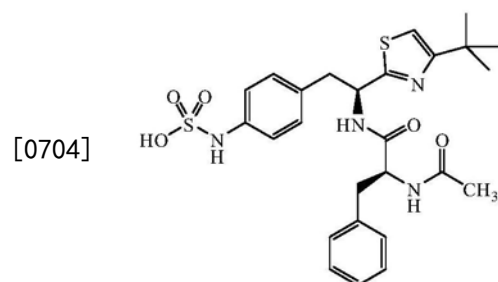
[0699] 实施例5

[0700] 4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸(15)

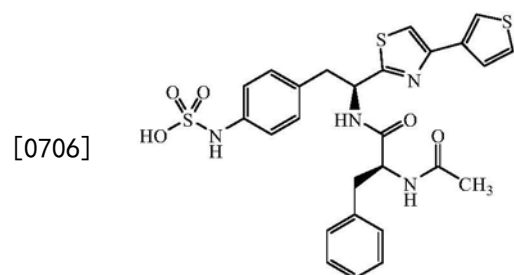
[0701] (S)-2-乙酰胺基-N-[(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)-乙基]-3-苯基丙酰胺 (14) 的制备: 在0℃下, 向1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基) 乙基胺氢溴酸盐 (3) (0.343g, 0.957mmol)、N-乙酰胺基-L-苯基丙氨酸 (0.218g)、1-羟基苯并三唑 (HOBt) (0.161g)、二异丙基-乙基胺 (0.26g) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (EDCI) (0.201g)。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1N的HCl水溶液、5%的NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空中除去溶剂, 得到0.313g (70%产率) 的所需产物, 该产物不经进一步纯化而使用。LC/MS ESI+467 (M+1)。

[0702] 4-((S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基) 乙基) 苯基氨基磺酸 (15) 的制备: 将 (S)-2-乙酰胺基-N-[(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基) 乙基]-3-苯基丙酰胺 (14) (0.313g) 溶于MeOH (4mL) 中。加入催化量的Pd/C (10%w/w), 将混合物在氢气气氛下搅拌2小时。将反应混合物通过CELITE™床过滤, 并且减压除去溶剂。将所得粗产物溶于吡啶 (12mL) 中并用SO₃-吡啶 (0.320g) 处理。在室温下将反应物搅拌5分钟, 然后加入7%NH₄OH溶液 (30mL)。然后将所得混合物浓缩, 并将所得残余物通过反相色谱法纯化, 得到0.215g为铵盐形式的所需产物。¹H NMR (CD₃OD): δ7.23-6.98 (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)。

[0703] 以下是本公开内容的第III类中所涵盖的化合物的其他非限制性实例。



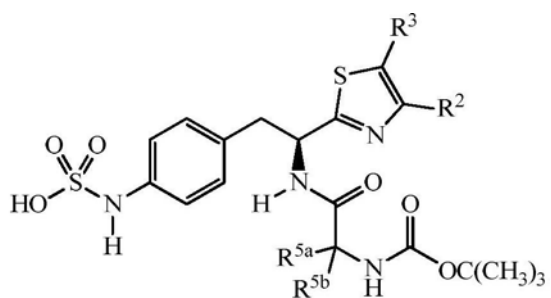
[0705] 4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基) 乙基] 苯基氨基磺酸: ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ7.22-7.17 (m, 5H), 7.06 (dd, J=14.1, 8.4Hz, 4H), 6.97 (d, J=0.9Hz, 1H), 5.39 (dd, J=8.4, 6.0Hz, 1H), 4.65 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.80 (dd, J=13.5, 8.7Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。



[0707] 4-{(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-[4-(噻吩-3-基) 噻唑-2-基] 乙基} 苯基氨基磺酸: ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ8.58 (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)。

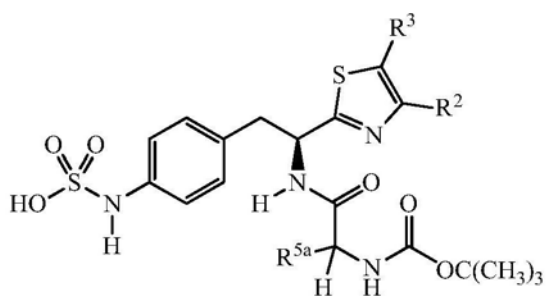
[0708] 本公开内容的第IV类的第一方面涉及具有下式的其中R为取代的或未取代的噻唑-2-基单元的化合物:

[0709]



[0710] 其一个实施方案具有下式的涉及抑制剂：

[0711]

[0712] 其中R单元和 R^{5a} 单元在表VI中进一步描述。

[0713]

表 VI		
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

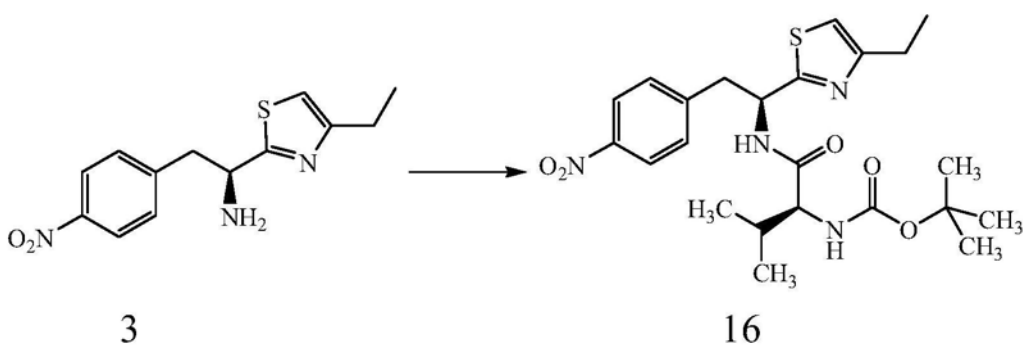
[0714]

表 VI		
编号	R	R ^{5a}
		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

[0715] 在本公开内容的第IV类内涵盖的化合物可以通过在流程V中概述的并在下文实施例6中描述的程序制备。

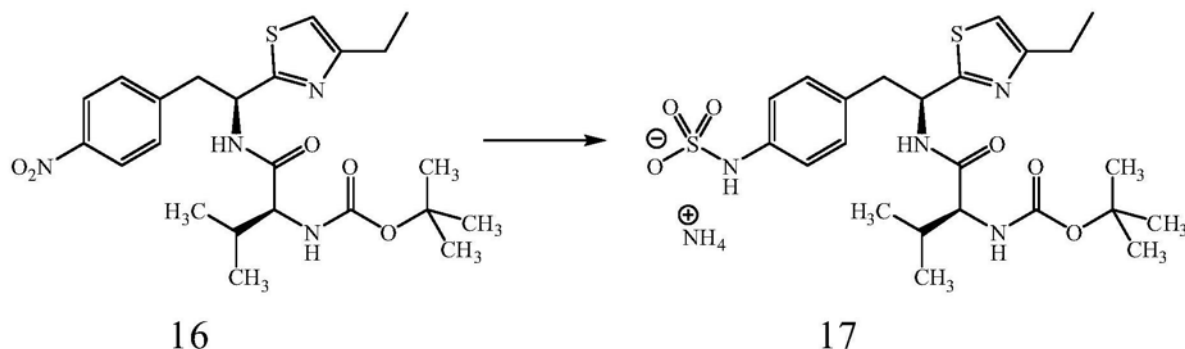
[0716] 流程V

[0717]



[0718] 试剂和条件: (a) Boc-Val; EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; 室温, 18小时。

[0719]



[0720] 试剂和条件: (b) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH , 室温, 2小时。

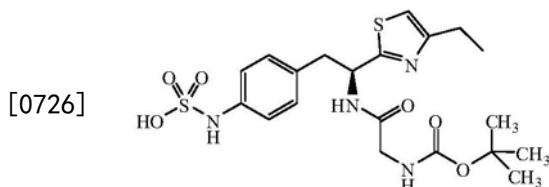
[0721] 实施例6

[0722] 4-[(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸(17)

[0723] (S)-1-[(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基氨基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(16)的制备:在 0°C 下,向1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺氢溴酸盐(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)在DMF(5mL)中的溶液中加入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)。将混合物在 0°C 下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1N的HCl水溶液、5%的 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂,得到0.219g(82%产率)的所需产物,该产物不经进一步纯化而使用。LC/MS ESI+477(M+1)。

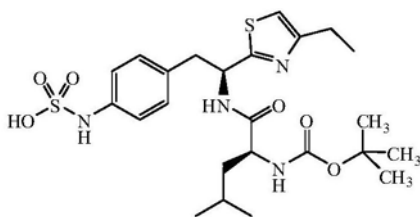
[0724] 4-[(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸(17)的制备:将(S)-1-[(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基氨基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(16)(0.219g)溶于MeOH(4mL)中。加入催化量的Pd/C(10%w/w),将混合物在氢气气氛下搅拌2小时。将反应混合物通过CELITE™床过滤,在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(5mL)中并用 SO_3 -吡啶(0.146g)处理。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后加入7% NH_4OH 溶液(30mL)。然后将混合物浓缩,并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到0.148g为铵盐形式的所需产物。 ^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(hep, 1H), 1.46(s, 9H), 1.29(s, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 0.83(d, 6H)。

[0725] 以下是本公开内容的第IV类的第二方面的其他非限制性实例。



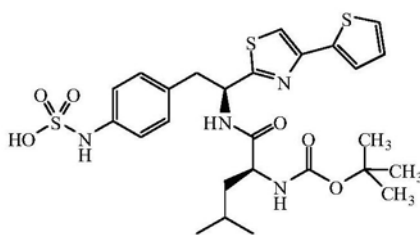
[0727] (S)-4-[(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基)乙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基-氨基磺酸: ^1H NMR(CD_3OD): δ 7.09-6.91(m, 5H), 5.30(t, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 3.60-2.64(m, 6H), 1.34(s, 9H), 1.16(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)。

[0728]



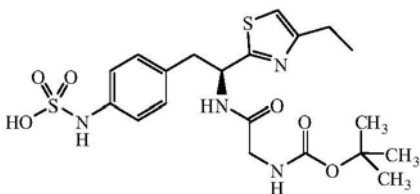
[0729] 4-[(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.19-7.00 (m, 5H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.32 (1H, ABX的A, J=7.5, 18Hz), 3.12 (1H, ABX的B, J=8.1, 13.8Hz), 2.79 (q, 2H, J=7.8, 14.7Hz), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (t, 3H, J=2.7Hz), 0.92 (q, 6H, J=6, 10.8Hz)。

[0730]



[0731] 4-[(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基]苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ8.06 (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)。

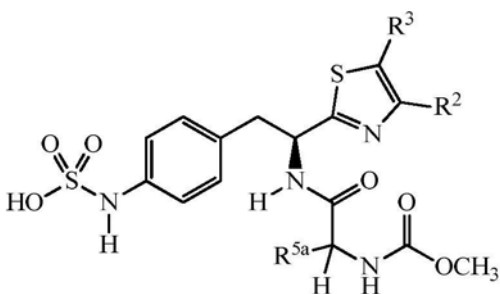
[0732]



[0733] (S)-4-[(2-[2-(叔丁氧基)乙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.09-6.91 (m, 5H), 5.30 (t, 1H, J=8.4Hz), 3.60-2.64 (m, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0734] 第IV类的进一步实施方案涉及具有下式的抑制剂:

[0735]



[0736] 其中R单元和R^{5a}单元在表VII中进一步描述。

[0737]

表 VII		
编号	R	R ^{5a}
G151	噻唑-2-基	氢
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

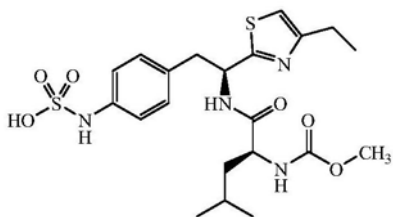
[0738]

表 VII		
编号	R	R ^{5a}
		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

[0739] 可按照在流程V中根据以及在实施例6中描述的方法,通过用相应的氨基甲酸甲酯替换Boc-保护试剂来制备第IV类的该实施方案中所涵盖的化合物。以下是该实施方案的非

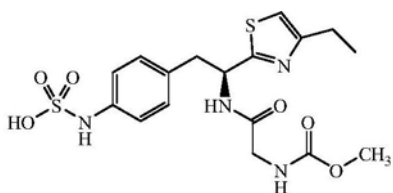
限制性实例。

[0740]



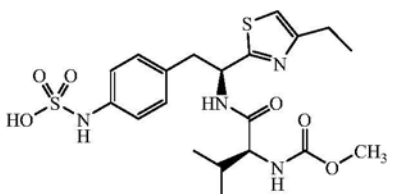
[0741] 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧羰基)-4-甲基戊酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.12-7.03 (m, 5H), 6.84 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.40 (t, 1H, J=5.7Hz), 4.16 (t, 1H, J=6.3Hz), 3.69 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.81 (q, 2H, J=3.9, 11.2Hz), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.31 (t, 3H, J=4.5Hz), 0.96-0.90 (m, 6H)。

[0742]



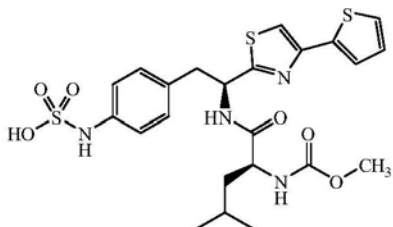
[0743] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(甲氧羰基)乙酰胺基]乙基}-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.12-7.07 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.42 (t, 1H, J=5.7Hz), 3.83-3.68 (q, 2H, J=11.4Hz), 3.68 (s, 3H), 3.34-3.04 (m, 2H), 2.83-2.76 (q, 2H, J=7.8Hz), 1.31 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0744]



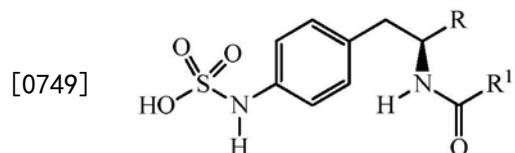
[0745] 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧羰基)-3-甲基丁酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ8.56 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.09 (s, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 3.90 (d, 1H, J=7.8Hz), 3.70 (s, 3H), 3.30 (1H, ABX的A, 被溶剂所遮蔽), 3.08 (1H, ABX的B, J=9.9, 9Hz), 2.79 (q, 2H, J=11.1, 7.2Hz), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.31 (t, 3H, J=7.5Hz), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.79-0.75 (m, 1H)。

[0746]



[0747] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧羰基)-4-甲基戊酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ8.22 (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, ABX的A, J=6.9, 13.5Hz), 3.11 (1H, ABX的B, J=7.8, 13.6Hz), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 6H)。

[0748] 本公开内容的第IV类涉及具有下式的化合物：



[0750] 其中R为取代的或未取代的噻吩-2-基或噻吩-4-基单元，且R⁰的非限制性实例在表VIII中进一步描述。

[0751]

表 VIII		
编号	R	R ¹
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

[0752]

表 VIII		
编号	R	R ¹
H182	4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基	— OC(CH ₃) ₃
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	—

[0753]

表 VIII		
编号	R	R ¹
		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

[0754]

表 VIII		
编号	R	R ¹
H210	4-乙基噻唑-2-基	-OCH ₃
H211	4-环丙基噻唑-2-基	-OCH ₃
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

表 VIII

编号	R	R ¹
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
H241	4-甲基噻唑-2-基	-CH ₃
H242	4-乙基噻唑-2-基	-CH ₃
H243	4-环丙基噻唑-2-基	-CH ₃
H244	4-叔丁基噻唑-2-基	-CH ₃
H245	4-环己基噻唑-2-基	-CH ₃
H246	4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基	-CH ₃
H247	4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-2-基	-CH ₃
H248	4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-2-基	-CH ₃
H249	4,5-二甲基噻唑-2-基	-CH ₃
H250	4-甲基-5-乙基噻唑-2-基	-CH ₃
H251	4-苯基噻唑-2-基	-CH ₃
H252	4-(4-氯苯基)噻唑-2-基	-CH ₃
H253	4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基	-CH ₃
H254	4-甲基-5-苯基噻唑-2-基	-CH ₃
H255	4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基	-CH ₃
H256	噻唑-4-基	-CH ₃
H257	4-甲基噻唑-4-基	-CH ₃
H258	4-乙基噻唑-4-基	-CH ₃
H259	4-环丙基噻唑-4-基	-CH ₃
H260	4-叔丁基噻唑-4-基	-CH ₃
H261	4-环己基噻唑-4-基	-CH ₃
H262	4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-4-基	-CH ₃
H263	4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-4-基	-CH ₃

[0755]

表 VIII

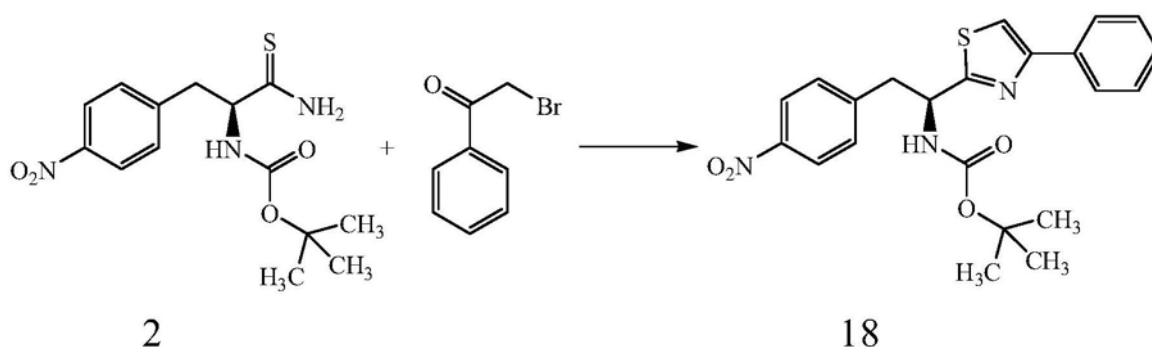
编号	R	R ¹
H264	4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-4-基	-CH ₃
H265	4,5-二甲基噻唑-4-基	-CH ₃
H266	4-甲基-5-乙基噻唑-4-基	-CH ₃
H267	4-苯基噻唑-4-基	-CH ₃
H268	4-(4-氯苯基)噻唑-4-基	-CH ₃
H269	4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-4-基	-CH ₃
H270	4-甲基-5-苯基噻唑-4-基	-CH ₃
H271	4-(噻吩-2-基)噻唑-4-基	-CH ₃

[0756]

[0757] 在本公开内容的第IV类内涵盖的化合物可以通过流程VI概述的并在下文实施例7中描述的程序来制备。

[0758] 流程VI

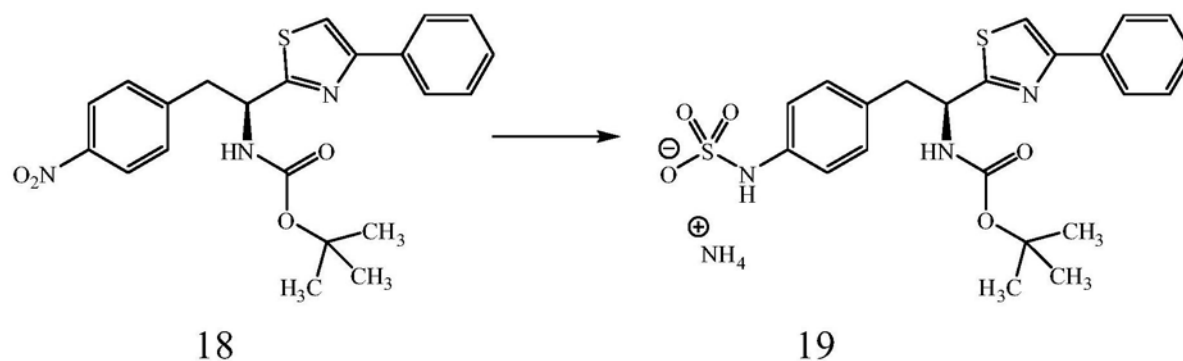
[0759]



[0760] 试剂和条件: (a) (i) CH₃CN; 回流, 1.5小时。

[0761] (ii) Boc₂O, 吡啶, CH₂Cl₂; 室温, 2hr.

[0762]



[0763] 试剂和条件: (b) (i) H₂:Pd/C, MeOH; 回流

[0764] (ii) SO₃-吡啶, NH₄OH; 室温, 12小时。

[0765] 实施例7

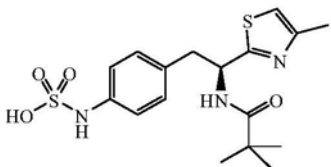
[0766] [1-(S)-(苯基噻唑-2-基)-2-(4-磺氨基苯基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯(19)

[0767] [2-(4-硝基苯基)-1-(S)-(4-苯基噻唑-2-基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯(18)的制备:将[2-(4-硝基苯基)-1-(S)-硫代氨基甲酰基乙基]-氨基甲酸叔丁酯(2)(0.343g, 1.05mmol)和2-溴苯乙酮(0.231g, 1.15mmol)在CH₃CN(5mL)中的混合物回流1.5小时。在减压下除去溶剂并将残余物再溶于CH₂Cl₂中,然后加入吡啶(0.24mL, 3.0mmol)和Boc₂O(0.24mL, 1.1mmol)。将反应物搅拌2小时,向溶液加入乙醚,并通过过滤除去其形成的沉淀物。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到残余物,将其通过硅胶纯化,得到0.176g(39%)的所需产物。ESI+MS 426(M+1)。

[0768] [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),将混合物在氢气气氛下搅拌12小时。将反应混合物通过CELITE™床过滤,并在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(12mL)中并用SO₃-吡啶(0.195g, 1.23mmol)处理。将反应物在室温下搅拌5分钟,然后加入7%NH₄OH溶液(10mL)。然后将混合物浓缩,并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到0.080g为铵盐形式的所需产物。¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ7.93(d, J=6.0Hz, 2H), 7.68(s, 1H), 7.46-7.42(m, 3H), 7.37-7.32(m, 1H), 7.14-7.18(m, 3H), 5.13-5.18(m, 1H), 3.40(dd, J=4.5和15.0Hz, 1H), 3.04(dd, J=9.6和14.1Hz, 1H), 1.43(s, 9H)。

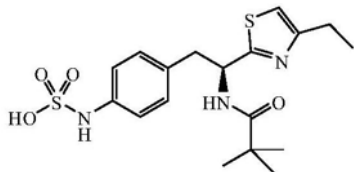
[0769] 以下是本公开内容的第IV类的第二方面的其他非限制性实例。

[0770]



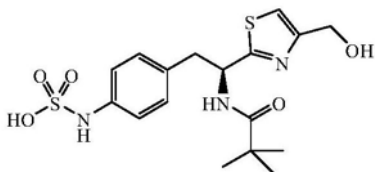
[0771] (S)-4-(2-(4-甲基噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸:¹HNMR(CD₃OD): δ7.31(s, 4H), 7.20(s, 1H), 5.61-5.56(m, 1H), 3.57-3.22(m, 2H), 2.62(s, 3H), 1.31(s, 3H)。

[0772]



[0773] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸:¹HNMR(300MHz, MeOH-d₄) δ7.92(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=10.2和13.8Hz, 1H), 2.79(q, J=7.2Hz, 2H), 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 1.13(s, 9H)。

[0774]

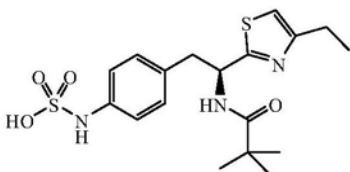


[0775] (S)-4-(2-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸:

[0776] ¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ7.92(d, J=8.1Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.08(d, J=8.7Hz,

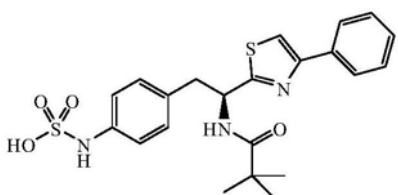
2H), 7.00 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.29–5.37 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.30 (dd, $J=4.8$ 和 13.5Hz , 1H), 2.99 (dd, $J=10.5$ 和 13.5Hz , 1H), 0.93 (s, 9H)。

[0777]



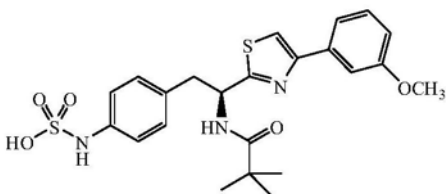
[0778] (S)-4-(2-(4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.13 (s, 4H), 5.41–5.49 (m, 1H), 4.41 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.43 (dd, $J=5.1$ 和 13.8Hz , 1H), 3.14 (dd, $J=5.7$ 和 9.9Hz , 1H), 1.42 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.14 (s, 9H)。

[0779]



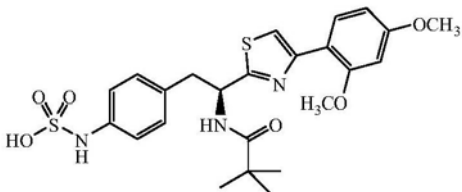
[0780] (S)-4-(2-(4-苯基噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 7.94–8.01 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.42–7.47 (m, 2H), 7.32–7.47 (m, 1H), 7.13–7.20 (m, 3H), 5.48–5.55 (m, 1H), 3.50 (dd, $J=5.1$ 和 14.1Hz , 1H), 3.18 (dd, $J=10.2$ 和 14.1Hz , 1H), 1.17 (s, 9H)。

[0781]



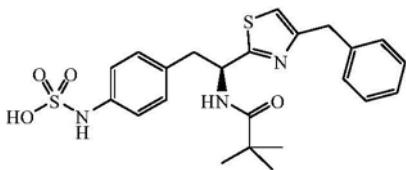
[0782] 4-((S)-2-(4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) : δ 7.96–7.93 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.69 (s, 1H), 7.51–7.49 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.33 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14 (s, 4H), 6.92–6.90 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 5.50 (t, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.87 (s, 3H), 3.50–3.13 (m, 2H), 1.15 (s, 9H)。

[0783]



[0784] 4-((S)-2-(4-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) : δ 8.11–8.09 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.96–7.93 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.74 (s, 1H), 7.18–7.16 (m, 4H), 6.67–6.64 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.55–5.47 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.52–3.13 (m, 2H), 1.17 (s, 9H)。

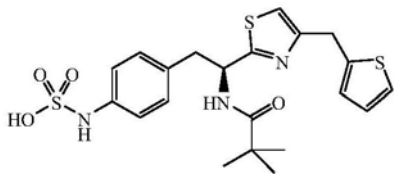
[0785]



[0786] (S)-4-(2-(4-苄基噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸:

[0787] ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.85 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.38-7.20 (m, 4H), 7.11-7.02 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 1.13 (s, 9H)。

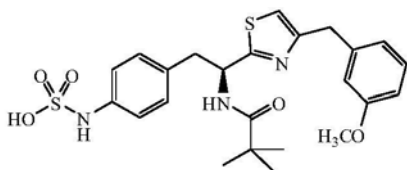
[0788]



[0789] (S)-4-(2-特戊酰胺基-2-(4-(噻吩-2-基甲基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸:

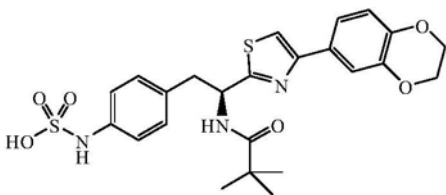
^1H NMR (CD_3OD) δ 7.88-7.85 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 1.13 (s, 9H)。

[0790]



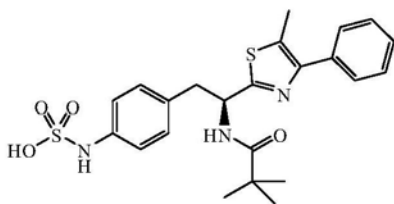
[0791] (S)-4-(2-(4-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.85 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 1.10 (s, 9H)。

[0792]



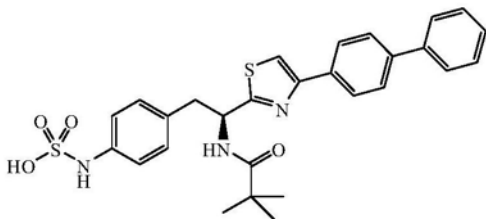
[0793] 4-((S)-2-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)-苯基氨基磺酸: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.40 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.19-7.15 (m, 4H), 6.91-6.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 5.51-5.46 (m, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.51-3.12 (m, 2H), 1.16 (s, 9H)。

[0794]



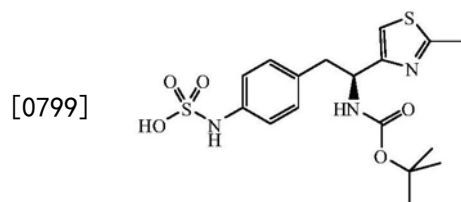
[0795] (S)-4-(2-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.63-7.60 (d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.14 (s, 4H), 5.43-5.38 (m, 1H), 3.42-3.09 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.14 (s, 9H)。

[0796]



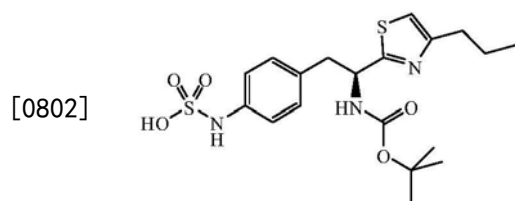
[0797] (S)-4-(2-(4-(联苯-4-基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸:

[0798] ^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, $J=5.0\text{Hz}$), 3.57–3.15 (d, 2H), 1.16 (s, 9H)。

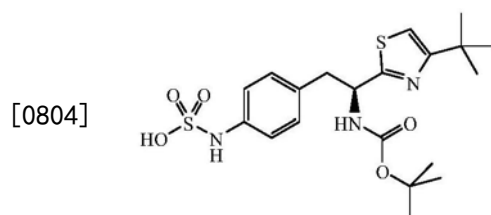


[0800] (S)-4-(2-叔丁氧羰基-2-(2-甲基噻唑-4-基)-苯基氨基磺酸

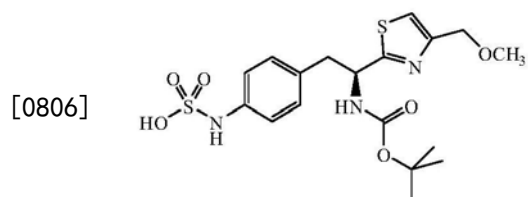
[0801] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 6.99–7.002 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 2.26 (dd, $J=13.8$ 和 7.2Hz , 1H), 2.76 (dd, $J=13.8$ 和 7.2Hz , 1H), 2.48 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。



[0803] (S)-4-(2-(叔丁氧羰基)-2-(4-丙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7.18–7.02 (m, 5H), 5.06–5.03 (m, 1H), 3.26 (dd, $J=13.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.95 (dd, $J=13.8, 9.3\text{Hz}$, 1H), 2.74 (dd, $J=15.0, 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.81–1.71 (m, 2H), 1.40 (s, 7H), 1.33 (bs, 2H), 0.988 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

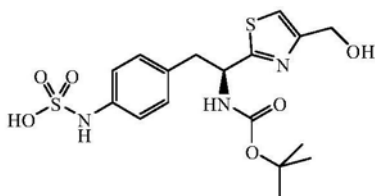


[0805] (S)-4-(2-(叔丁氧羰基)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7.12 (s, 4H), 7.01 (s, 1H), 5.11–5.06 (m, 1H), 3.32–3.25 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.42 (s, 8H), 1.38 (s, 9H), 1.32 (s, 1H)。



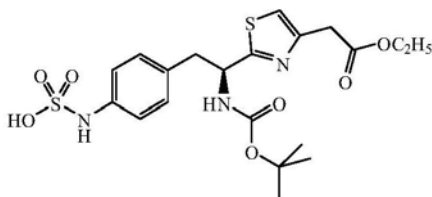
[0807] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(甲氧基甲基)噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7.36 (s, 1H), 7.14–7.05 (m, 4H), 5.06 (dd, $J=9.0, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.31–3.24 (m, 1H), 2.97 (dd, $J=13.8, 9.9\text{Hz}$, 1H), 1.47–1.31 (m, 9H)。

[0808]



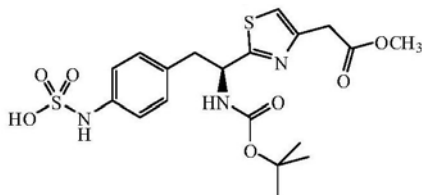
[0809] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(2-羟基甲基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.22-7.25 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 4H), 5.00-5.09 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 3.87 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 2.98 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.41 (s, 9H)。

[0810]



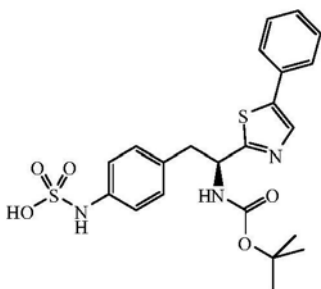
[0811] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-噻唑-2-基)-乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.29 (s, 1H), 7.09-7.16 (m, 4H), 5.04-5.09 (m, 1H), 4.20 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30 (dd, $J=4.8$ 和 14.1Hz , 1H), 2.97 (dd, $J=9.6\text{Hz}$ 和 13.8Hz , 1H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0812]



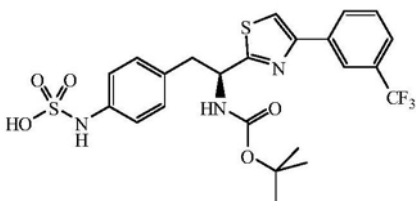
[0813] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.31 (s, 1H), 7.01-7.16 (m, 4H), 5.04-5.09 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (dd, $J=5.1$ 和 13.8Hz , 1H), 2.99 (dd, $J=9.3$ 和 13.8Hz , 1H), 1.41 (s, 9H)。

[0814]



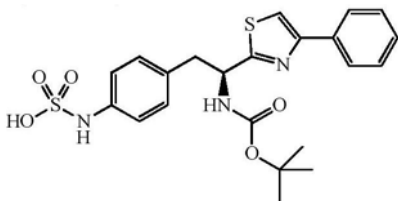
[0815] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(5-苯基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.14 (s, 4H), 5.09 (bs, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

[0816]



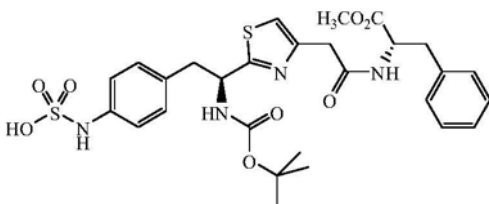
[0817] 4-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ8.28 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, J=5.1Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.15 (s, 4H), 5.17-5.14 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.05 (dd, J=14.1, 9.6Hz, 1H), 1.42 (s, 9H)。

[0818]



[0819] (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:¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ7.98 (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)。

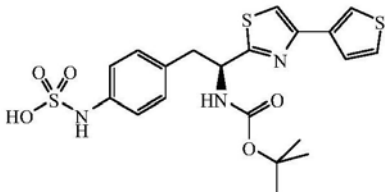
[0820]



[0821] (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}乙酰基酰胺基)-3-苯基丙酸甲酯:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ6.85-6.94 (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)。

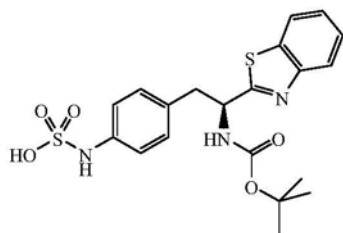
[0822] (S)-[1-{1-氧代-4-[2-(1-苯基-1H-四唑-5-磺酰基)乙基]-1H-1λ⁴-噻唑-2-基}-2-(4-磺胺基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.22-7.75 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 5H), 5.25 (m, 1H), 4.27-4.36 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 4H), 2.84-2.90 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。

[0823]



[0824] 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:¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ7.84 (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)。

[0825]

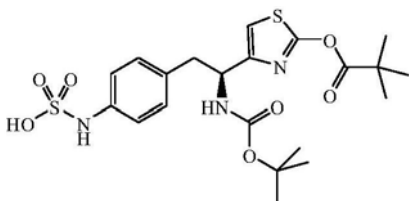


[0826] (S)-4-(2-(苯并[d]噻唑-2-基氨基)-2-(叔丁氧羰基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.86-7.82 (m, 2H), 7.42 (t, 2H, J=7.1Hz), 7.33 (t, 1H, J=8.2Hz), 7.02 (s, 4H), 5.10-5.05 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 1.29 (s, 9H)。

[0827] (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

[0828] ¹H NMR (300MHz, D₂O) δ6.99-7.002 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 2.26 (dd, J=13.8和7.2Hz, 1H), 2.76 (dd, J=13.8和7.2Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。

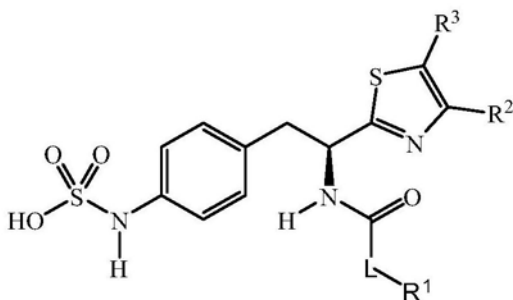
[0829]



[0830] (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(2-(特戊酰氧基)噻唑-4-基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, D₂O) δ6.95 (s, 4H), 6.63 (s, 1H), 2.94 (dd, J=13.5和4.8Hz, 1H), 2.75 (dd, J=13.5和4.8Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.13 (s, 9H)。

[0831] 本公开内容的第V类的第一方面涉及具有下式的2-(噻唑-2-基)化合物:

[0832]



[0833] 其中R¹、R²、R³和L在下文表IX中进一步定义。

[0834]

表 IX				
编号	L	R ¹	R ²	R ³
I272	—CH ₂ —	苯基	—CH ₃	—H
I273	—CH ₂ —	2-氟苯基	—CH ₃	—H
I274	—CH ₂ —	3-氟苯基	—CH ₃	—H
I275	—CH ₂ —	4-氟苯基	—CH ₃	—H
I276	—CH ₂ —	2,3-二氟苯基	—CH ₃	—H
I277	—CH ₂ —	3,4-二氟苯基	—CH ₃	—H
I278	—CH ₂ —	3,5-二氟苯基	—CH ₃	—H

[0835]

表 IX				
编号	L	R ¹	R ²	R ³
I279	-CH ₂ -	2-氯苯基	-CH ₃	-H
I280	-CH ₂ -	3-氯苯基	-CH ₃	-H
I281	-CH ₂ -	4-氯苯基	-CH ₃	-H
I282	-CH ₂ -	2,3-二氯苯基	-CH ₃	-H
I283	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基	-CH ₃	-H
I284	-CH ₂ -	3,5-二氯苯基	-CH ₃	-H
I285	-CH ₂ -	2-羟基苯基	-CH ₃	-H
I286	-CH ₂ -	3-羟基苯基	-CH ₃	-H
I287	-CH ₂ -	4-羟基苯基	-CH ₃	-H
I288	-CH ₂ -	2-甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I289	-CH ₂ -	3-甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I290	-CH ₂ -	4-甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I291	-CH ₂ -	2,3-二甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I292	-CH ₂ -	3,4-二甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I293	-CH ₂ -	3,5-二甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I294	-CH ₂ -	苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I295	-CH ₂ -	2-氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I296	-CH ₂ -	3-氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I297	-CH ₂ -	4-氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I298	-CH ₂ -	2,3-二氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I299	-CH ₂ -	3,4-二氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I300	-CH ₂ -	3,5-二氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I301	-CH ₂ -	2-氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H

[0836]

表 IX				
编号	L	R ¹	R ²	R ³
I302	-CH ₂ -	3-氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I303	-CH ₂ -	4-氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I304	-CH ₂ -	2,3-二氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I305	-CH ₂ -	3,4-二氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I306	-CH ₂ -	3,5-二氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I307	-CH ₂ -	2-羟基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I308	-CH ₂ -	3-羟基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I309	-CH ₂ -	4-羟基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I310	-CH ₂ -	2-甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I311	-CH ₂ -	3-甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I312	-CH ₂ -	4-甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I313	-CH ₂ -	2,3-二甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I314	-CH ₂ -	3,4-二甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I315	-CH ₂ -	3,5-二甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I316	-CH ₂ CH ₂ -	苯基	-CH ₃	-H
I317	-CH ₂ CH ₂ -	2-氟苯基	-CH ₃	-H
I318	-CH ₂ CH ₂ -	3-氟苯基	-CH ₃	-H
I319	-CH ₂ CH ₂ -	4-氟苯基	-CH ₃	-H
I320	-CH ₂ CH ₂ -	2,3-二氟苯基	-CH ₃	-H
I321	-CH ₂ CH ₂ -	3,4-二氟苯基	-CH ₃	-H
I322	-CH ₂ CH ₂ -	3,5-二氟苯基	-CH ₃	-H
I323	-CH ₂ CH ₂ -	2-氯苯基	-CH ₃	-H
I324	-CH ₂ CH ₂ -	3-氯苯基	-CH ₃	-H

[0837]

表 IX				
编号	L	R ¹	R ²	R ³
I325	-CH ₂ CH ₂ -	4-氯苯基	-CH ₃	-H
I326	-CH ₂ CH ₂ -	2,3-二氯苯基	-CH ₃	-H
I327	-CH ₂ CH ₂ -	3,4-二氯苯基	-CH ₃	-H
I328	-CH ₂ CH ₂ -	3,5-二氯苯基	-CH ₃	-H
I329	-CH ₂ CH ₂ -	2-羟基苯基	-CH ₃	-H
I330	-CH ₂ CH ₂ -	3-羟基苯基	-CH ₃	-H
I331	-CH ₂ CH ₂ -	4-羟基苯基	-CH ₃	-H
I332	-CH ₂ CH ₂ -	2-甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I333	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I334	-CH ₂ CH ₂ -	4-甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I335	-CH ₂ CH ₂ -	2,3-二甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I336	-CH ₂ CH ₂ -	3,4-二甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I337	-CH ₂ CH ₂ -	3,5-二甲氧基苯基	-CH ₃	-H
I338	-CH ₂ CH ₂ -	苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I339	-CH ₂ CH ₂ -	2-氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I340	-CH ₂ CH ₂ -	3-氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I341	-CH ₂ CH ₂ -	4-氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I342	-CH ₂ CH ₂ -	2,3-二氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I343	-CH ₂ CH ₂ -	3,4-二氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I344	-CH ₂ CH ₂ -	3,5-二氟苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I345	-CH ₂ CH ₂ -	2-氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I346	-CH ₂ CH ₂ -	3-氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I347	-CH ₂ CH ₂ -	4-氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H

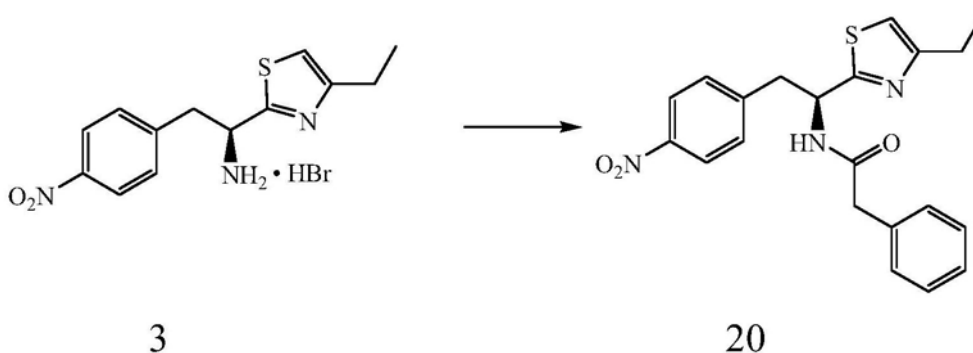
[0838]

表 IX				
编号	L	R ¹	R ²	R ³
I348	-CH ₂ CH ₂ -	2,3-二氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I349	-CH ₂ CH ₂ -	3,4-二氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I350	-CH ₂ CH ₂ -	3,5-二氯苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I351	-CH ₂ CH ₂ -	2-羟基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I352	-CH ₂ CH ₂ -	3-羟基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I353	-CH ₂ CH ₂ -	4-羟基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I354	-CH ₂ CH ₂ -	2-甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I355	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I356	-CH ₂ CH ₂ -	4-甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I357	-CH ₂ CH ₂ -	2,3-二甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I358	-CH ₂ CH ₂ -	3,4-二甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H
I359	-CH ₂ CH ₂ -	3,5-二甲氧基苯基	-CH ₂ CH ₃	-H

[0839] 在本公开内容的第V类的第一方面内涵盖的化合物可以通过流程VII概述的并在下文实施例8中描述的程序来制备。

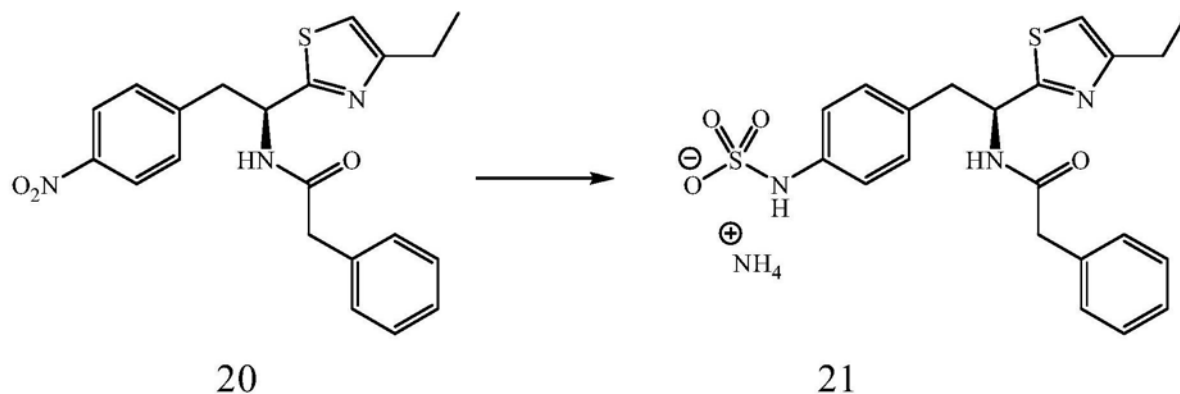
[0840] 流程VII

[0841]



[0842] 试剂和条件: (a) C₆H₅CH₂CO₂H, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; 室温, 18小时。

[0843]

[0844] 试剂和条件: (b) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH , 室温, 18小时。

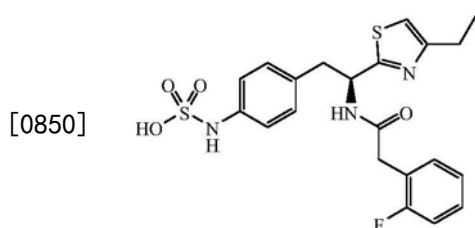
[0845] 实施例8

[0846] {4-[2-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-苯基乙酰基酰胺基)乙基]苯基}氨基磺酸(21)

[0847] 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: 在 0°C 下, 向-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺氢溴酸盐(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)在DMF(10mL)中的溶液中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)(0.268g, 1.4mmol), 之后加入三乙胺(0.60mL, 4.2mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1N的HCl水溶液、5%的 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂, 得到0.260g(60%产率)的所需产物, 该产物不经进一步纯化而使用。ESI+MS 396(M+1)。

[0848] {4-[2-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-苯基乙酰基酰胺基)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)中。加入催化量的Pd/C(10%w/w), 将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™床, 并在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(12mL)并用 SO_3 -吡啶(0.177g, 1.23)处理。将反应物在室温下搅拌5分钟, 然后加入7%的 NH_4OH 溶液(10mL)。然后然后浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化, 得到0.136g为铵盐形式的所需产物。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.60(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.33-7.23(m, 3H), 7.16-7.00(m, 6H), 5.44-5.41(m, 1H), 3.28(1H, ABX的A, 被溶剂遮蔽), 3.03(1H, ABX的B, $J=14.1, 9.6\text{Hz}$), 2.80(q, 2H, $J=10.5, 7.8\text{Hz}$) 1.31(t, 3H, $J=4.6\text{Hz}$)。

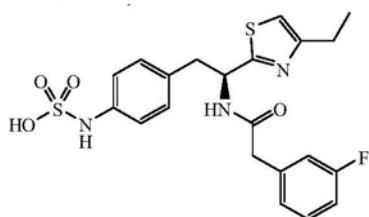
[0849] 以下是本公开内容的第V类的第一方面的非限制性实例。



[0851] (S)-4-[2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(2-氟苯基)乙酰胺基)乙基]苯基氨基磺酸: ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.65(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.29-7.15(m, 1H), 7.13-7.03(m, 7H), 5.46-5.42

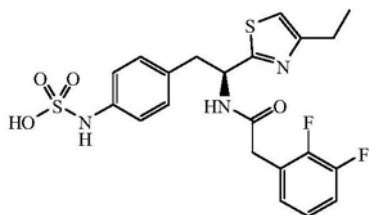
(m, 1H), 3.64–3.51 (m, 2H), 3.29 (1H), 3.04 (1H, ABX的B, $J=13.8, 9.6\text{Hz}$), 2.81 (q, 2H, $J=15.6, 3.9\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J=7.8\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR (CD_3OD) $\delta 43.64$ 。

[0852]



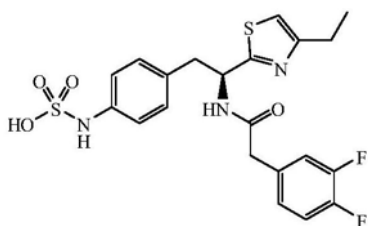
[0853] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(3-氟苯基)乙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸： ^1H NMR (CD_3OD) $\delta 8.74$ (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32 (q, 1H, $J=6.6, 14.2\text{Hz}$), $7.10\text{--}6.91$ (m, 8H), $5.47\text{--}5.40$ (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.30 (1H), 3.11 (1H, ABX的B, $J=9.6, 14.1\text{Hz}$), 2.80 (q, 2H, $J=6.6, 15.1\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J=7.8\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR $\delta 47.42$ 。

[0854]



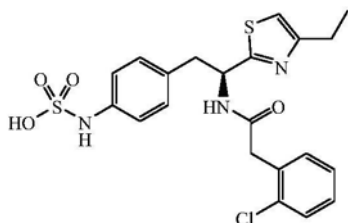
[0855] (S)-4-(2-(2-(2,3-二氟苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸： ^1H NMR (CD_3OD) $\delta 7.16\text{--}7.05$ (m, 5H), $6.85\text{--}6.80$ (m, 1H), $5.48\text{--}5.43$ (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.38 (1H, ABX的A, 被溶剂遮蔽), 3.03 (1H), 2.80 (q, H, $J=15.1, 7.8\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)。

[0856]



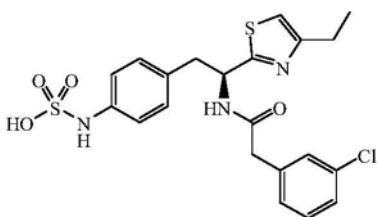
[0857] (S)-4-(2-(2-(3,4-二氟苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸： ^1H NMR (CD_3OD) $\delta 8.75$ (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), $7.23\text{--}7.04$ (m, 6H), $6.88\text{--}6.84$ (m, 1H), $5.44\text{--}5.40$ (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.34 (1H), 3.02 (1H, ABX的B, $J=14.1, 9.9\text{Hz}$), 2.80 (q, 2H, $J=15.1, 7.8\text{Hz}$), 1.31 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR (CD_3OD) $\delta 22.18, 19.45$ 。

[0858]



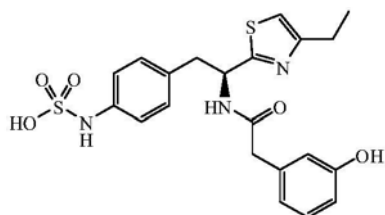
[0859] (S)-4-(2-(2-(2-氯苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸： ^1H NMR (CD_3OD) $\delta 7.39\text{--}7.36$ (m, 1H), $7.27\text{--}7.21$ (m, 2H), $7.15\text{--}6.98$ (m, 5H), $5.49\text{--}5.44$ (m, 1H), 3.69 (d, 2H, $J=11.7\text{Hz}$), 3.32 (1H), 3.04 (1H, ABX的B, $J=9.3, 13.9\text{Hz}$), 2.80 (q, 2H, $J=7.8, 15.3\text{Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)。

[0860]



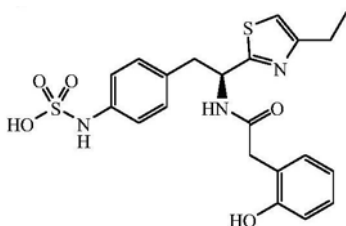
[0861] (S)-4-(2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.33-7.23 (m, 3H), 7.13-7.03 (m, 5H), 5.43 (q, 1H, J=5.1, 9.6Hz), 3.51 (s, 2H), 3.29 (1H), 3.03 (1H, ABX的B, J=9.9, 14.1Hz), 2.80 (q, 2H, J=7.5, 15Hz), 1.31 (t, 3H, J=7.8Hz)。

[0862]



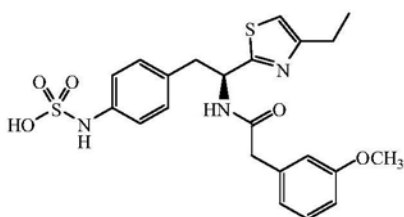
[0863] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(3-羟基苯基)乙酰胺基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.16-7.08 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.70-6.63 (m, 2H), 5.42-5.40 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.28 (1H, ABX的A, 被溶剂遮蔽), 3.04 (ABX的B, J=14.1, 9.6Hz), 2.89 (q, 2H, J=15, 7.5Hz), 1.31 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0864]



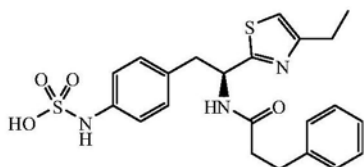
[0865] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ8.00 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.26 (t, 1H, J=13.2Hz), 7.09-7.05 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.91-6.89 (m, 4H), 5.44-5.39 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.26 (1H, ABX的A, J=14.1, 5.1Hz), 3.06 (1H ABX的B, J=13.8, 8.4Hz), 2.80 (q, 2H, J=8.1, 15.6Hz), 1.31 (t, 3H, J=1.2Hz)。

[0866]



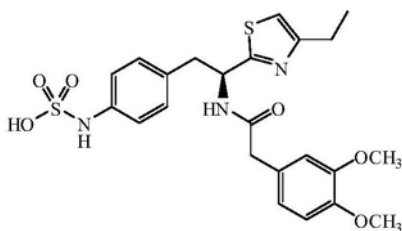
[0867] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺基]乙基}-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ8.58 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.21 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.12-7.02 (m, 4H), 6.81 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, J=7.5Hz), 5.45-5.40 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.29 (1H, ABX的A, 被溶剂遮蔽), 3.08 (1H, ABX的B, J=11.8, 5.1Hz), 2.80 (q, 2H, J=15, 7.5Hz), 1.31 (t, 3H, J=6.6Hz)。

[0868]



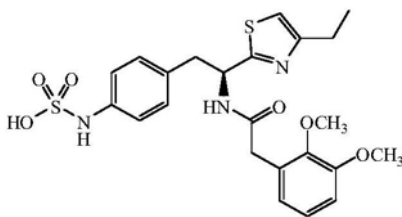
[0869] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ8.56 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.25-6.98 (m, 9H), 5.43-5.38 (m, 1H), 3.26 (1H, ABX的A, J=14.1, 9.6Hz), 2.97 (1H, ABX的B, J=10.9, 3Hz), 2.58-2.76 (m, 3H), 2.98 (q, 2H, J=13.8, 7.2Hz), 1.29 (t, 3H, J=8.7Hz)。

[0870]



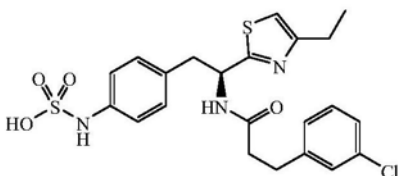
[0871] (S)-4-(2-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.12-7.03 (m, 3H), 6.91 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.82 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J=2.1Hz), 6.63 (d, 1H, J=2.1Hz), 5.43 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.30 (1H), 3.03 (1H, ABX的B, J=14.1, 9.6Hz), 2.79 (q, 2H, J=15.1, 7.2Hz), 1.30 (t, 3H, J=7.2Hz)。

[0872]



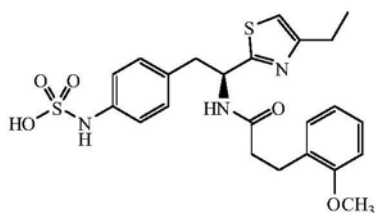
[0873] (S)-4-(2-(2-(2,3-二甲氧基苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ8.31 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.11-6.93 (m, 6H), 6.68 (d, 1H, J=7.5Hz), 5.49-5.40 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.26 (1H, ABX的A, 被溶剂遮蔽), 3.06 (1H, ABX的B, J=13.9, 9Hz), 2.80 (q, 2H, J=14.8, 7.5Hz), 1.31 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0874]



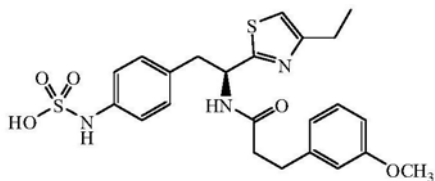
[0875] (S)-4-(2-(3-(3-氯苯基)丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基-氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.27-7.18 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.39 (q, 1H, J=5.1, 9.4Hz), 3.28 (1H, ABX的A, J=5.1, 14.1Hz), 2.97 (1H, ABX的B, J=9.3, 13.9Hz), 2.88-2.76 (m, 4H), 2.50 (t, 2H, J=8.1Hz), 1.31 (t, 3H, J=7.8Hz)。

[0876]



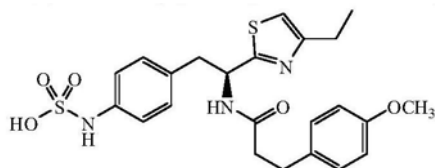
[0877] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(2-甲氧基苯基)丙酰胺基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.18-7.08 (m, 6H), 6.92 (d, 1H, J=8.1Hz), 6.82 (t, 1H, J=7.5Hz), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.25 (1H, ABX的A, J=15, 5.4Hz), 3.00 (1H, ABX的B, J=10.5, 7.5Hz), 2.88-2.76 (m, 4H), 2.47 (q, 2H, J=9.1, 6Hz), 1.31 (t, 3H, J=7.8Hz)。

[0878]



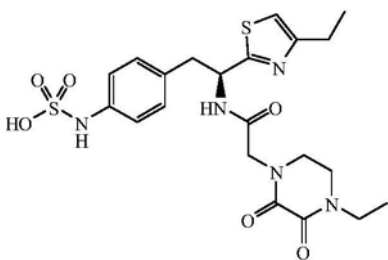
[0879] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(3-甲氧基苯基)丙酰胺基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.19-7.00 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (1H, ABX的A, J=13.9, 5.4Hz), 2.98 (1H, ABX的B, J=14.1, 9.6Hz), 2.86-2.75 (m, 4H), 2.48 (q, 2H, J=11.7, 1.2Hz), 1.31 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0880]



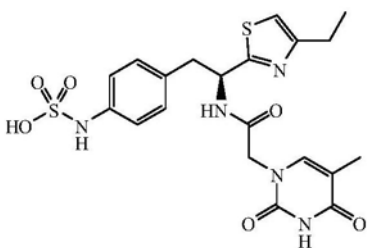
[0881] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.13-6.99 (m, 7H), 6.82-6.78 (m, 2H), 5.42-5.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (1H), 2.97 (1H, ABX的B, J=13.3, 11.4Hz), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.49 (q, 2H, J=6.4, 3.3Hz), 1.31 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0882]



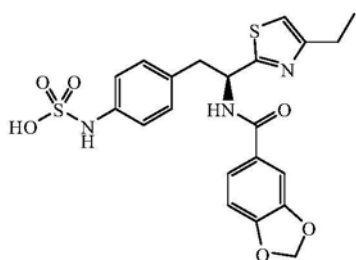
[0883] (S)-4-{2-[2-(4-乙基-2,3-二氧代哌嗪-1-基)乙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.14 (s, 4H), 7.08 (s, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.34 (d, 2H, J=16.2Hz), 3.88 (d, 2H, J=17.6Hz), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.26-3.14 (m, 3H), 2.98 (1H, ABX的B, J=10.8, 13.9Hz), 2.82 (q, 2H, J=6.9, 15Hz), 1.32 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.2Hz)。

[0884]



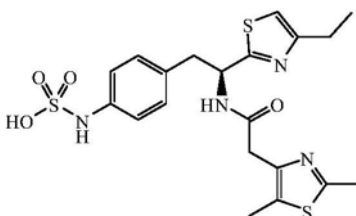
[0885] (S)-4-{2-[2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(2S)-2-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.13 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.43-4.18 (dd, 2H, J=16.5Hz), 3.24-2.93 (m, 2H), 2.74-2.69 (q, 2H, J=7.3Hz), 1.79 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0886]



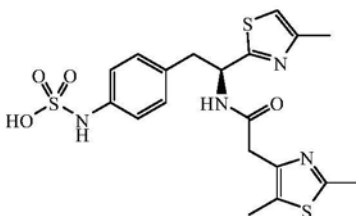
[0887] (S)-4-[2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-甲酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.25 (d, 1H, J=6.5Hz), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.5Hz), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J=8.1Hz), 5.90 (s, 2H), 5.48 (q, 1H, J=5.0Hz), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.72 (q, 2H, J=7.5Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0888]



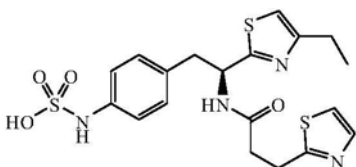
[0889] (S)-4-{2-[2-(2,5-二甲基噻唑-4-基)乙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.10-7.01 (m, 5H), 5.41 (t, 1H, J=6.9Hz), 3.58 (s, 2H), 3.33-3.01 (m, 2H), 2.82-2.75 (q, 2H, J=7.5Hz), 2.59 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, J=7.5Hz)。

[0890]



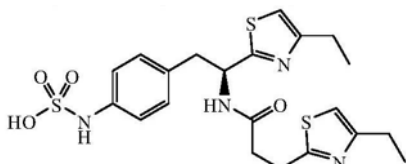
[0891] (S)-4-{2-[2-(2,4-二甲基噻唑-5-基)乙酰胺基]-2-(4-甲基噻唑-2-基)乙基}-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ8.71-8.68 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.10-7.03 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.34-2.96 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0892]



[0893] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[3-(噻唑-2-基)丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.67-7.65 (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)。

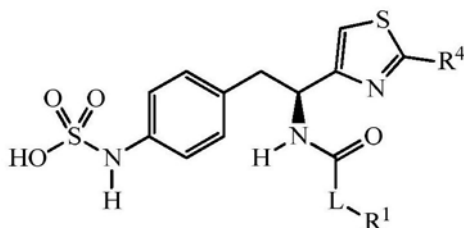
[0894]



[0895] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(4-乙基噻唑-2-基)乙酰胺基]乙基}-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.04-6.91 (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)。

[0896] 本公开内容的第V类的第二方面涉及具有下式的2-(噻唑-4-基)化合物:

[0897]



[0898] 其中R¹、R⁴和L在下文表X中进一步定义。

[0899]

表 X			
编号	L	R ¹	R ⁴
J360	-CH ₂ -	苯基	甲基
J361	-CH ₂ -	苯基	乙基
J362	-CH ₂ -	苯基	苯基
J363	-CH ₂ -	苯基	噻吩-2-基
J364	-CH ₂ -	苯基	噻唑-2-基
J365	-CH ₂ -	苯基	噁唑-2-基
J366	-CH ₂ -	苯基	异噁唑-3-基
J367	-CH ₂ -	3-氯苯基	甲基
J368	-CH ₂ -	3-氯苯基	乙基
J369	-CH ₂ -	3-氯苯基	苯基
J370	-CH ₂ -	3-氯苯基	噻吩-2-基
J371	-CH ₂ -	3-氯苯基	噻唑-2-基
J372	-CH ₂ -	3-氯苯基	噁唑-2-基
J373	-CH ₂ -	3-氯苯基	异噁唑-3-基
J374	-CH ₂ -	3-甲氧基苯基	甲基
J375	-CH ₂ -	3-甲氧基苯基	乙基
J376	-CH ₂ -	3-甲氧基苯基	苯基
J377	-CH ₂ -	3-甲氧基苯基	噻吩-2-基
J378	-CH ₂ -	3-甲氧基苯基	噻唑-2-基
J379	-CH ₂ -	3-甲氧基苯基	噁唑-2-基
J380	-CH ₂ -	3-甲氧基苯基	异噁唑-3-基
J381	-CH ₂ -	3-氟苯基	甲基
J382	-CH ₂ -	3-氟苯基	乙基
J383	-CH ₂ -	3-氟苯基	苯基
J384	-CH ₂ -	3-氟苯基	噻吩-2-基
J385	-CH ₂ -	3-氟苯基	噻唑-2-基
J386	-CH ₂ -	3-氟苯基	噁唑-2-基

[0900]

表 X			
编号	L	R ¹	R ⁴
J387	-CH ₂ -	3-氟苯基	异噁唑-3-基
J388	-CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	甲基
J389	-CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	乙基
J390	-CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	苯基
J391	-CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	噻吩-2-基
J392	-CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	噻唑-2-基
J393	-CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	噁唑-2-基
J394	-CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	异噁唑-3-基
J395	-CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	甲基
J396	-CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	乙基
J397	-CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	苯基
J398	-CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	噻吩-2-基
J399	-CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	噻唑-2-基
J400	-CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	噁唑-2-基
J401	-CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	异噁唑-3-基
J402	-CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	甲基
J403	-CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	乙基
J404	-CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	苯基
J405	-CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	噻吩-2-基
J406	-CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	噻唑-2-基
J407	-CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	噁唑-2-基
J408	-CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	异噁唑-3-基
J409	-CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	甲基
J410	-CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	乙基
J411	-CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑	苯基

[0901]

表 X			
编号	L	R ¹	R ⁴
		-5-基	
J412	-CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	噻吩-2-基
J413	-CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	噻唑-2-基
J414	-CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	噁唑-2-基
J415	-CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	异噁唑-3-基
J416	-CH ₂ CH ₂ -	苯基	甲基
J417	-CH ₂ CH ₂ -	苯基	乙基
J418	-CH ₂ CH ₂ -	苯基	苯基
J419	-CH ₂ CH ₂ -	苯基	噻吩-2-基
J420	-CH ₂ CH ₂ -	苯基	噻唑-2-基
J421	-CH ₂ CH ₂ -	苯基	噁唑-2-基
J422	-CH ₂ CH ₂ -	苯基	异噁唑-3-基
J423	-CH ₂ CH ₂ -	3-氯苯基	甲基
J424	-CH ₂ CH ₂ -	3-氯苯基	乙基
J425	-CH ₂ CH ₂ -	3-氯苯基	苯基
J426	-CH ₂ CH ₂ -	3-氯苯基	噻吩-2-基
J427	-CH ₂ CH ₂ -	3-氯苯基	噻唑-2-基
J428	-CH ₂ CH ₂ -	3-氯苯基	噁唑-2-基
J429	-CH ₂ CH ₂ -	3-氯苯基	异噁唑-3-基
J430	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲氧基苯基	甲基
J431	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲氧基苯基	乙基
J432	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲氧基苯基	苯基
J433	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲氧基苯基	噻吩-2-基

表 X

编号	L	R ¹	R ⁴
J434	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲氧基苯基	噻唑-2-基
J435	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲氧基苯基	噁唑-2-基
J436	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲氧基苯基	异噁唑-3-基
J437	-CH ₂ CH ₂ -	3-氟苯基	甲基
J438	-CH ₂ CH ₂ -	3-氟苯基	乙基
J439	-CH ₂ CH ₂ -	3-氟苯基	苯基
J440	-CH ₂ CH ₂ -	3-氟苯基	噻吩-2-基
J441	-CH ₂ CH ₂ -	3-氟苯基	噻唑-2-基
J442	-CH ₂ CH ₂ -	3-氟苯基	噁唑-2-基
J443	-CH ₂ CH ₂ -	3-氟苯基	异噁唑-3-基
J444	-CH ₂ CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	甲基
J445	-CH ₂ CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	乙基
J446	-CH ₂ CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	苯基
J447	-CH ₂ CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	噻吩-2-基
J448	-CH ₂ CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	噻唑-2-基
J449	-CH ₂ CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	噁唑-2-基
J450	-CH ₂ CH ₂ -	2,5-二甲基噻唑-4-基	异噁唑-3-基
J451	-CH ₂ CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	甲基
J452	-CH ₂ CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	乙基
J453	-CH ₂ CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	苯基
J454	-CH ₂ CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	噻吩-2-基
J455	-CH ₂ CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	噻唑-2-基
J456	-CH ₂ CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	噁唑-2-基
J457	-CH ₂ CH ₂ -	2,4-二甲基噻唑-5-基	异噁唑-3-基
J458	-CH ₂ CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	甲基
J459	-CH ₂ CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	乙基
J460	-CH ₂ CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	苯基

[0902]

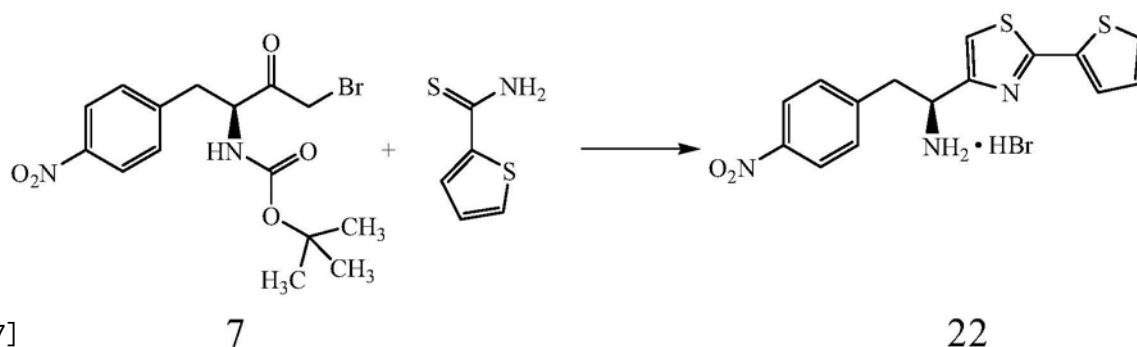
[0903]

表 X			
编号	L	R ¹	R ⁴
J461	-CH ₂ CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	噻吩-2-基
J462	-CH ₂ CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	噻唑-2-基
J463	-CH ₂ CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	噁唑-2-基
J464	-CH ₂ CH ₂ -	4-乙基噻唑-2-基	异噁唑-3-基
J465	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	甲基
J466	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	乙基
J467	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	苯基
J468	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	噻吩-2-基
J469	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	噻唑-2-基
J470	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	噁唑-2-基
J471	-CH ₂ CH ₂ -	3-甲基-1,2,4-噁二唑 -5-基	异噁唑-3-基

[0904] 在本公开内容的第I类的第二方面内涵盖的化合物可以通过流程VIII概述的并在下文实施例9中描述的程序来制备。

[0905] 流程VIII

[0906]

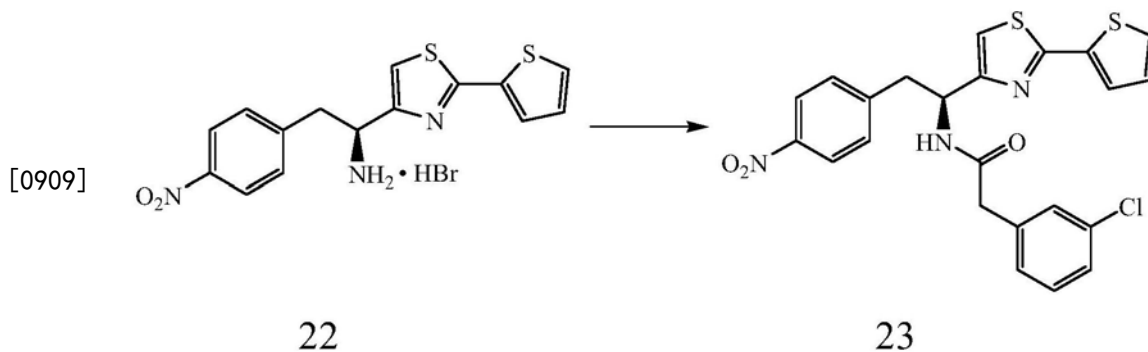


[0907]

7

22

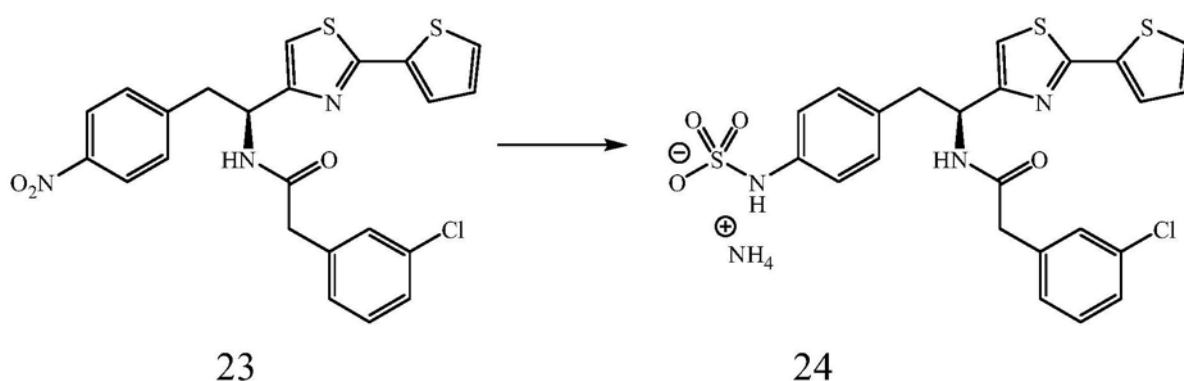
[0908] 试剂和条件：(a) CH₃CN；回流5小时。



[0910] 试剂和条件：(b) (3-Cl) C₆H₄CH₂CO₂H, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF；

[0911] 室温，18小时。

[0912]



[0913] 试剂和条件：(c) (i) H₂:Pd/C, MeOH；(ii) SO₃-吡啶, NH₄OH, 室温，18小时。

[0914] 实施例9

[0915] 4-((S)-2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸(24)

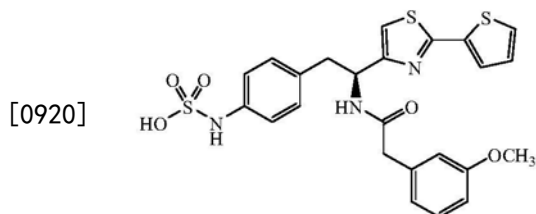
[0916] (S)-2-(4-硝基苯基)-1-[(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙胺氢溴酸盐(22)的制备：将(S)-4-溴-1-(4-硝基苯基)-3-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(7)(7.74g, 20mmol)和噻吩-2-羧基磺酰胺(3.14g, 22mmol)在CH₃CN(200mL)中的混合物回流5小时。将反应混合物冷却至室温，并将乙醚(50mL)加入溶液中。通过过滤收集其形成的沉淀物。将固体在真空下干燥，得到7.14g(87%产率)的所需产物。ESI+MS 332(M+1)。

[0917] 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)在DMF(5mL)中的溶液中加入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)。将混合物在0℃下搅拌30分钟，然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1N的HCl水溶液、5%的NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空下除去溶剂，得到0.290g(60%产率)的所需产物，该产物不经进一步纯化即使用。ESI-MS 482(M-1)。

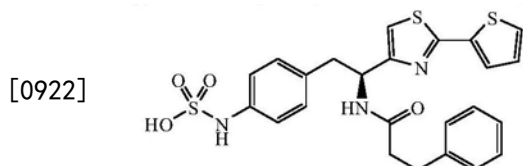
[0918] {4-[2-(3-氯苯基)乙酰基氨基]-2-(2-噻吩-2-基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸(24)的制备：将2-(3-氯苯基)-N-[(S)-2-(4-硝基苯基)-1-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基]乙酰胺(23)与3-氯苯乙酸在DMF中反应，随后用EDCI和HOBT活化，最后与吡啶-SO₃反应，得到0.290g(60%产率)的所需产物，该产物不经进一步纯化即使用。ESI-MS 482(M-1)。

基}乙酰胺(23)(0.290g)溶于MeOH(4mL)中。加入催化量的Pd/C(10%w/w),将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™床,在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(12mL)并用SO₃-吡啶(0.157g)处理。将反应物在室温下搅拌5分钟,然后加入7%NH₄OH溶液。然后浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到0.078g为铵盐形式的所需产物。¹H NMR(CD₃OD) δ7.61(d,1H,J=3.6Hz),7.58(d,1H,J=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,ABX的A,J=6.6,13.8Hz),3.07(1H,ABX的B,J=8.1,13.5Hz)。

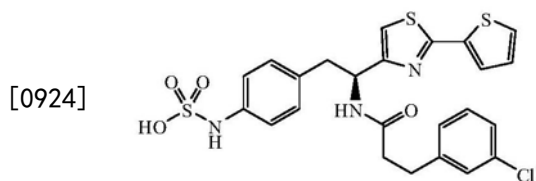
[0919] 以下是本公开内容的第V类的第二方面内涵盖的化合物的非限制性实例。



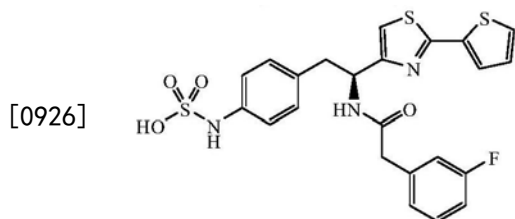
[0921] 4-((S)-2-(2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺基)-2-(2-(噻吩2-基)噻唑-4-基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR(CD₃OD) δ8.35(d,1H,J=8.7Hz),7.61-7.57(m,2H),7.25-7.20(m,2H),7.25-7.20(m,2H),7.09(s,1H),7.05(d,2H,J=4.2Hz),6.99(d,1H,J=8.7Hz),6.81(d,1H,J=7.8Hz),6.77(s,1H),5.30-5.28(m,1H),3.76(s,3H),3.51(s,2H),3.20(1H,ABX的A,J=6.3,13.6Hz),3.06(1H,ABX的B,J=8.1,13.8Hz)。



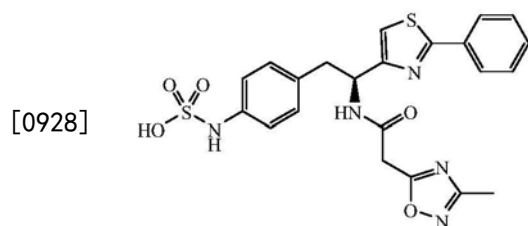
[0923] 4-((S)-2-(3-苯基丙酰胺基)-2-[2-(噻吩2-基)噻唑-4-基]乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR(CD₃OD) δ8.30(d,1H,J=9Hz),7.61-7.56(m,2H),7.26-7.14(m,7H),7.12(d,1H,J=1.5Hz),7.09(d,1H,J=2.1Hz),6.89(s,1H),5.28-5.26(m,1H),3.18(1H,ABX的A,J=6.2,13.8Hz),2.96(1H,ABX的B,J=8.4,13.6Hz)。



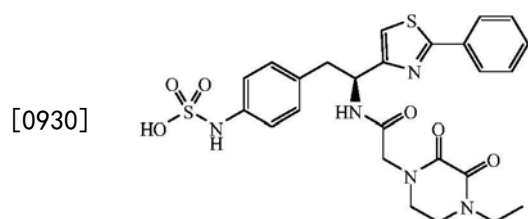
[0925] 4-((S)-2-(3-(3-氯苯基)丙酰胺基)-2-[2-(噻吩2-基)噻唑-4-基]乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR(CD₃OD) δ7.61-7.56(m,3H),7.22-7.14(m,6H),7.08(d,1H),7.00(d,1H,J=77.5Hz),6.870(s,1H),5.25(t,1H,J=7.8Hz),3.18(1H,ABX的A,J=6.6,13.8Hz),2.97(1H,ABX的B,J=7.8,13.8Hz),2.87(t,2H,J=7.5Hz),2.51(t,2H,J=7.2Hz)。



[0927] 4-{(S)-2-[2-(3-氟苯基)乙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.61-7.57 (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, ABX的A, J=6.6, 13.9Hz), 3.06 (1H, ABX的B, J=8.4, 13.6Hz)。

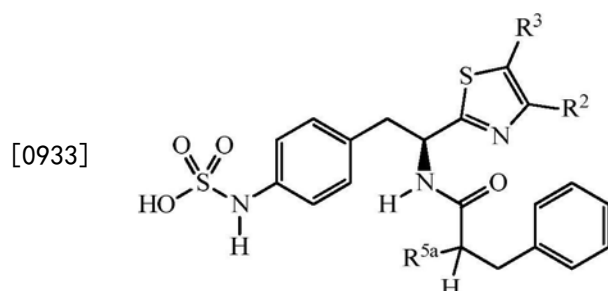


[0929] (S)-4-{2-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙酰胺基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.98-7.95 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.09-7.05 (m, 4H), 5.33 (t, 1H, J=7.2Hz), 3.33-3.06 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。



[0931] 4-{(S)-2-[2-(4-乙基-2,3-二氧代哌嗪-1-基)乙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.62 (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, ABX的B, J=9.9, 13.8Hz), 1.21 (t, 3H, J=6.9Hz)。

[0932] 以下是本公开内容的第V类的第三方面涉及具有下式的化合物:



[0934] 其中连接单元L包含苯基单元,所述连接基团具有下式:

[0935] -C(O) [(CR^{5a}H)] [(CR^{6a}H)] -

[0936] R¹为氢, R^{6a}为苯基, R^{5a}为苯基或取代的苯基, 且单元R²、R³和R^{5a}的非限制性实例以下文表XI中进一步示例。

[0937]

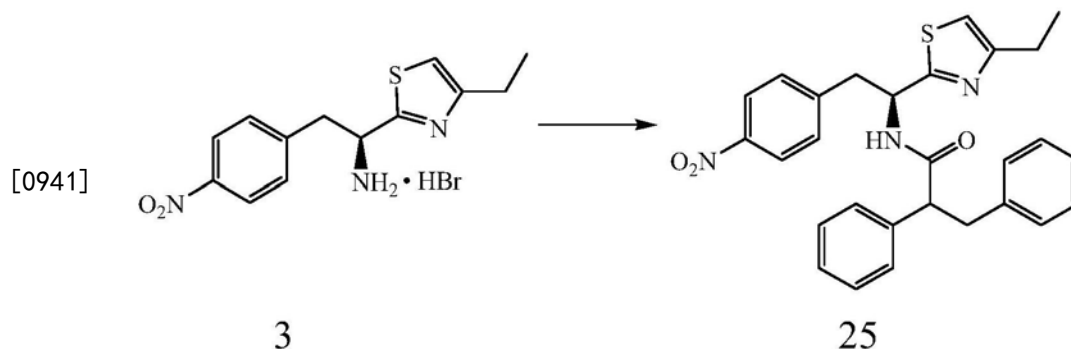
表 XI			
编号	R ²	R ³	R ^{5a}
K472	甲基	氢	苯基
K473	甲基	氢	2-氟苯基
K474	甲基	氢	3-氟苯基
K475	甲基	氢	4-氟苯基

[0938]

表 XI			
编号	R ²	R ³	R ^{5a}
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

[0939] 在本公开内容的第V类的第三方面内涵盖的化合物可以通过流程IX概述的并在下文实施例10中描述的程序来制备。

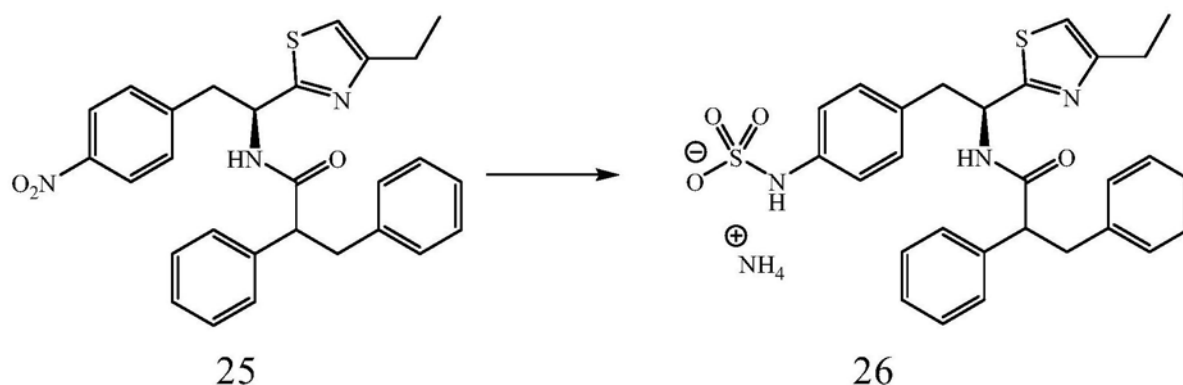
[0940] 流程IX



[0942] 试剂和条件: (a) 二苯基丙酸, EDCI, HOBT, TEA, DMF;

[0943] 0°C至室温, 18小时。

[0944]



[0945] 试剂和条件: (b) (i) H_2 : Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH ; 室温, 18小时。

[0946] 实施例10

[0947] (S)-4-(2-(2,3-二苯基丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸(26)

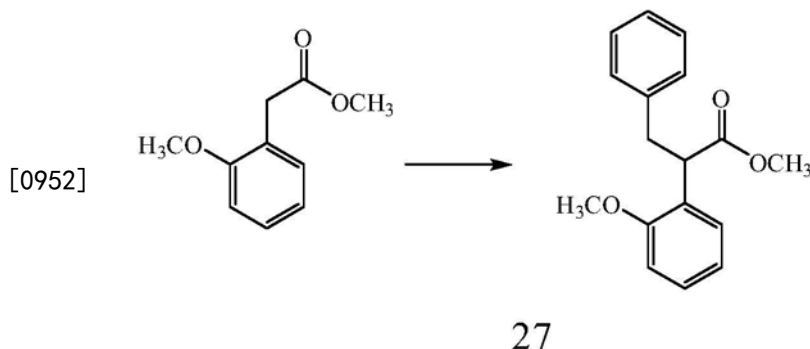
[0948] (S)-N-[1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基]-2,3-二苯基-丙酰胺(25)的制备: 向0°C下的1-(S)-[1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基]胺氢溴酸盐(3)(0.95g, 2.65mmol)、二苯基丙酸(0.60g, 2.65mmol)和1-羟基苯并三唑(HOBT)(0.180g, 1.33mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)(0.502g, 2.62mmol), 之后加入三乙胺(1.1mL, 7.95mmol)。将混合物在0°C下搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1N的HCl水溶液、5%的 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂, 得到0.903g(70%产率)的所需产物, 该产物不经进一步纯化即使用。

[0949] (S)-4-(2-(2,3-二苯基丙酰胺基)-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), 将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™床, 在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(30mL)并用 SO_3 -吡啶(0.621g)处理。将反应物在室温下搅拌5分钟, 然后加入7% NH_4OH 溶液。

然后浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到0.415g为铵盐形式的所需产物。¹H NMR (CD₃OD) δ8.59–8.52 (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, ABX的A, 被溶剂遮蔽), 3.15 (1H, ABX的B, J=5.4, 33.8Hz), 2.99–2.88 (m, 2H), 2.81–2.69 (m, 2H), 1.32–1.25 (m, 3H)。

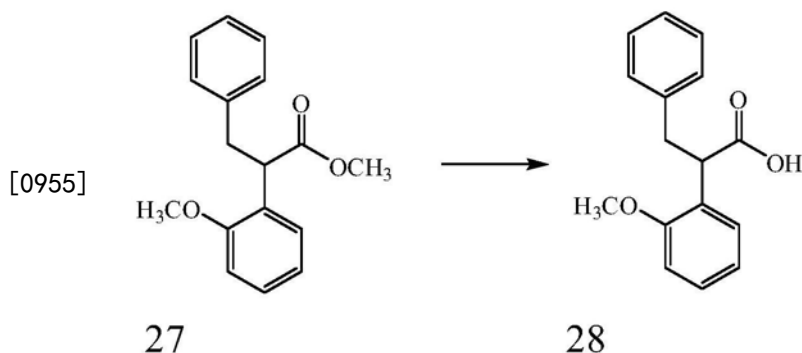
[0950] 以下的程序示出了可用于提供本公开内容的不同R^{5a}单元的程序实例。使用在流程V中概述并在实施例11中描述的程序,技术人员能得到本公开内容所涵盖的R^{5a}单元。

[0951] 流程X



[0953] 试剂和条件: (a) 苄基溴, LDA, THF;

[0954] 0℃至室温18小时。



[0956] 试剂和条件: (b) NaOH, THF/MeOH; 室温, 18小时。

[0957] 实施例11

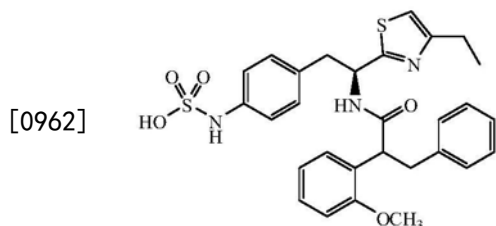
[0958] 2-(2-甲氧基苯基)-3-苯基丙酸 (28)

[0959] 2-(2-甲氧基苯基)-3-苯基丙酸甲酯 (27) 的制备: 向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)。将匀质混合物在冰浴中冷却至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℃。将反应物在该低温下搅拌45分钟。逐滴加入苄基溴 (5.6mL, 47mmol, 1eq)。将反应物逐渐升温至室温, 并搅拌18小时。将反应用1N HCl猝灭, 用等份的EtOAc萃取三次。将合并的萃取物用H₂O和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶纯化, 得到4.433g (35%) 的所需化合物。ESI+MS 293 (M+Na)。

[0960] 2-(2-甲氧基苯基)-3-苯基丙酸 (28) 的制备: 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), 并将反应混合物在室温下搅拌18小时。然后将反应物倒入H₂O中, 并通过加入1N HCl将pH调节至2。形成白色沉淀物, 通过过滤除去沉淀物。用3份乙醚萃取所得溶液。合并萃取物, 用H₂O和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。将所得残余物通过硅胶

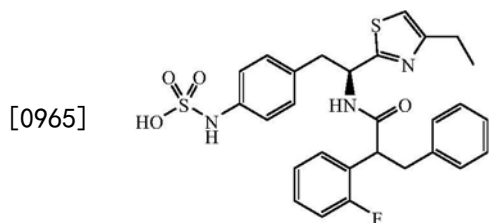
纯化,得到2.107g (51%)的所需化合物。ESI-MS 255 (M-1), 211 (M-CO₂H)。

[0961] 可根据在流程IX中概述并在实施例10中描述的程序从中间体28继续向前,以产生根据第V类的第三方面的如下化合物。

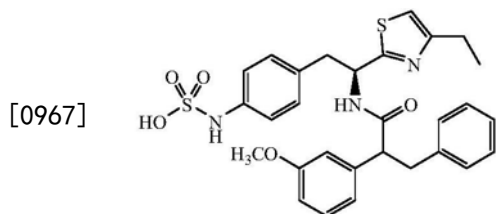


[0963] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(2-甲氧基苯基)-3-苯基丙酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.32-7.12 (m, 7H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.99-6.83 (m, 4H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.79-2.74 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 3H)。

[0964] 以下是根据本公开内容的第I类的第三方面的化合物的其他非限制性实例。

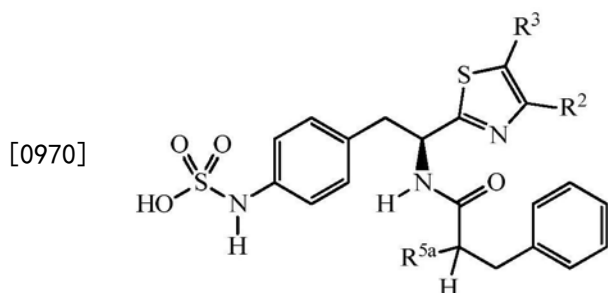


[0966] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(3-氟苯基)-3-苯基丙酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.33-6.87 (m, 14H), 5.39-5.25 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.31-3.10 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 3H)。¹⁹F NMR δ47.59。



[0968] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(3-甲氧基苯基)-3-苯基丙酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ7.85 (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), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 1.10 (s, 9H)。

[0969] 本公开内容的第V类的第四方面涉及具有下式的化合物:



[0971] 其中连接单元L包含苯基单元,所述连接基团具有下式:

[0972] $-\text{C}(\text{O})[(\text{CR}^{5a}\text{H})][(\text{CR}^{6a}\text{H})]-$

[0973] R^1 为氢, R^{6a} 为苯基, R^{5a} 为取代的或未取代的杂芳基, 且单元 R^2 、 R^3 和 R^{5a} 在下文表XII中进一步例示。

[0974]

表 XII			
编号	R^2	R^3	R^{5a}
L496	甲基	氢	3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基
L497	甲基	氢	噻吩-2-基
L498	甲基	氢	噻唑-2-基
L499	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

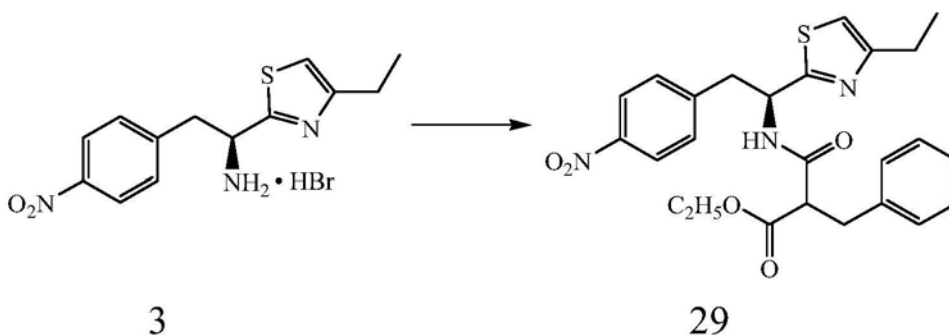
[0975]

表 XII			
编号	R ²	R ³	R ^{5a}
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

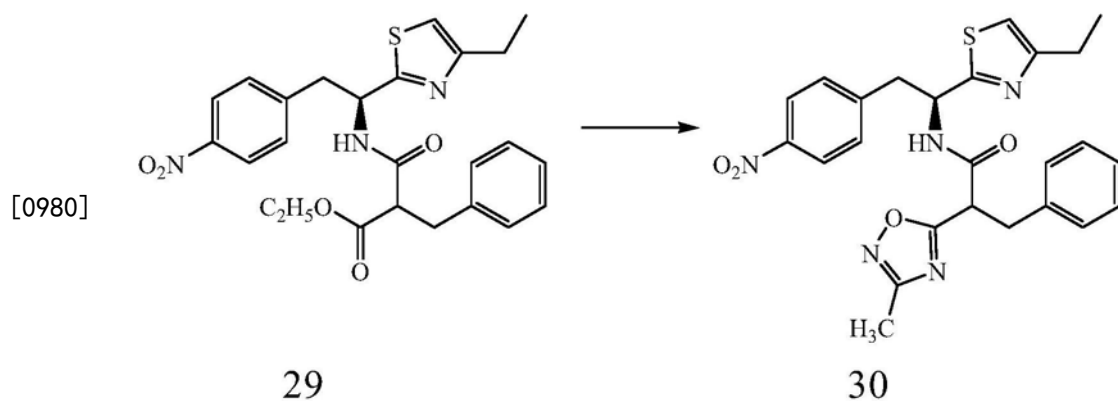
[0976] 在本公开内容的第V类的第四方面内涵盖的化合物可以通过流程XI概述的并在下文实施例5中描述的程序来制备。

[0977] 流程XI

[0978]

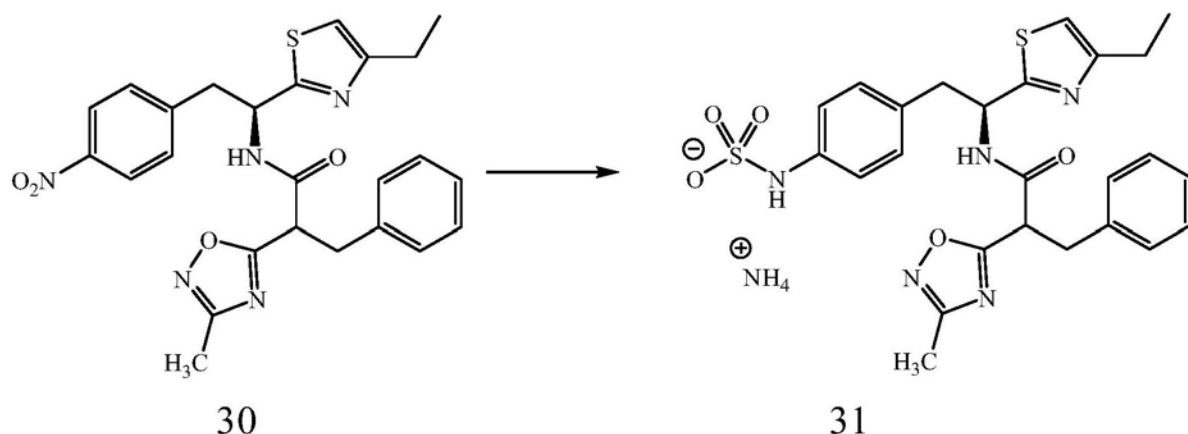


[0979] 试剂和条件：(a) 2-苄基-3-乙氧基-3-氧代丙酸, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; 室温, 18 小时。



[0981] 试剂和条件: (b) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$, K_2CO_3 , 甲苯; 回流, 18hr

[0982]



[0983] 试剂和条件: (c) (i) 氯化锡(II), EtOH ; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH ; 室温, 18小时。

[0984] 实施例12

[0985] 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)

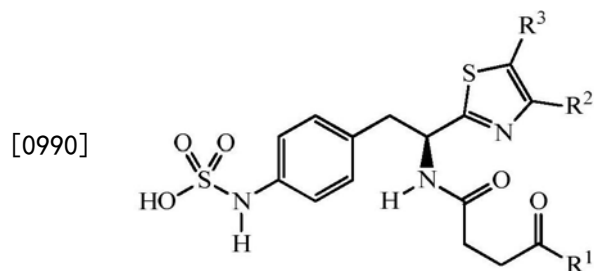
[0986] 2-苄基-3-[(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)-乙基氨基]-3-氧代丙酸乙酯(29)的制备: 向 0°C 下的1-(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺氢溴酸盐(3)(0.406g, 1.13mmol)、2-苄基-3-乙氧基-3-氧丙酸(0.277g)和1-羟基苯并三唑(HOBt)(0.191g, 1.41mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)(0.240g, 1.25mmol), 之后加入二异丙基乙胺(DIPEA)(0.306g)。将混合物在 0°C 下搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用 EtOAc 萃取。将合并的有机相用1N的HCl水溶液、5%的 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂, 得到0.169g(31%产率)的所需产物, 该产物不经进一步纯化即使用。

[0987] 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-氧代丙酸乙酯溶于甲苯(5mL)中并加热回流。加入碳酸钾(80mg)和乙酰胺脒(43mg), 在回流下用80mg碳酸钾和43mg乙酰胺脒处理。将反应混合物冷却至室温, 过滤并浓缩。将所述残余物通过硅胶进行层析, 得到0.221g(94%)呈黄色油的所需产物。

[0988] 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, 2.2mmol) 溶于 EtOH (25mL) 中, 并将溶液回流 4 小时。在真空下除去溶剂并将得到的残余物溶于 EtOAc。加入饱和 NaHCO₃ 溶液 (50mL), 将溶液搅拌 1 小时。分离有机层并用 EtOAc 将水层萃取两次。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄)、过滤并浓缩为残余物, 将残余物溶于吡啶 (0.143g) 中并用 SO₃-吡啶 (0.143g) 处理。将反应物在室温下搅拌 5 分钟, 然后加入 7% NH₄OH 溶液。然后浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化, 得到 0.071g 为铵盐形式的所需产物。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.29–6.87 (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)。

[0989] 本公开内容的第 VI 类涉及具有下式的 2-(噻唑-2-基) 化合物:



[0991] 其中 R¹、R² 和 R³ 在下文表 XIII 中进一步定义:

表 XIII

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
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

[0992]

表 XIII

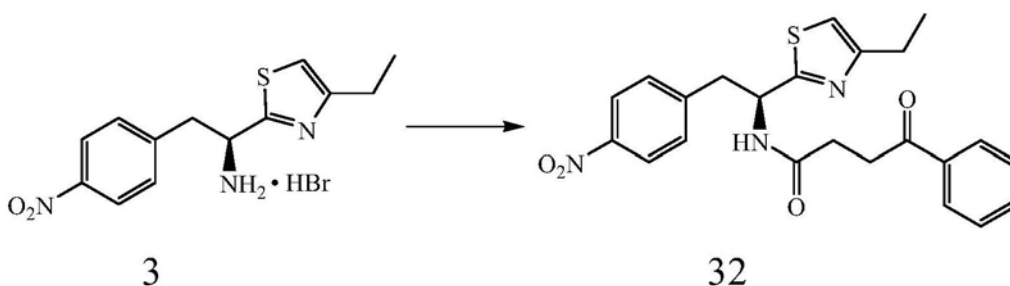
编号	R ²	R ³	R ¹
M548	苯基	氢	2-氟苯基
M549	苯基	氢	3-氟苯基
M550	苯基	氢	4-氟苯基
M551	噻吩-2-基	氢	甲基
M552	噻吩-2-基	氢	乙基
M553	噻吩-2-基	氢	丙基
M554	噻吩-2-基	氢	异丙基
M555	噻吩-2-基	氢	丁基
M556	噻吩-2-基	氢	苯基
M557	噻吩-2-基	氢	苄基
M558	噻吩-2-基	氢	2-氟苯基
M559	噻吩-2-基	氢	3-氟苯基
M560	噻吩-2-基	氢	4-氟苯基

[0993]

[0994] 在本公开内容的第VI类内涵盖的化合物可以通过流程XII概述的并在下文实施例13中描述的程序来制备。

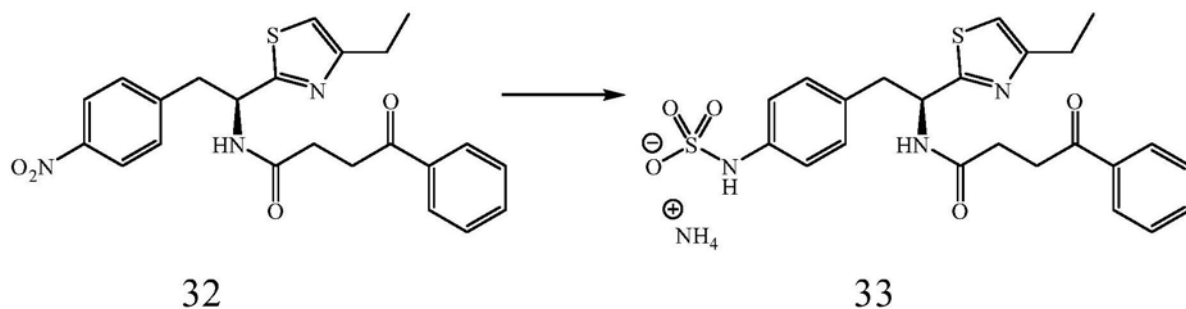
[0995] 流程XII

[0996]



[0997] 试剂和条件：(a) 3-苯甲酰丙酸, SOCl₂, N-甲基咪唑, CH₂Cl₂; 室温, 18小时。

[0998]



[0999] 试剂和条件: (b) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH .

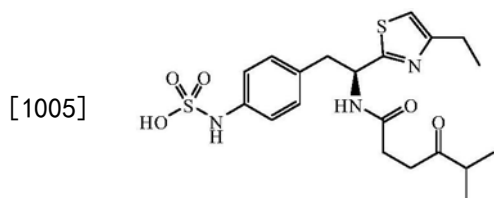
[1000] 实施例13

[1001] (S)-4-[2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-氧代-4-苯基丁酰胺基)乙基]-苯基氨基磺酸(33)

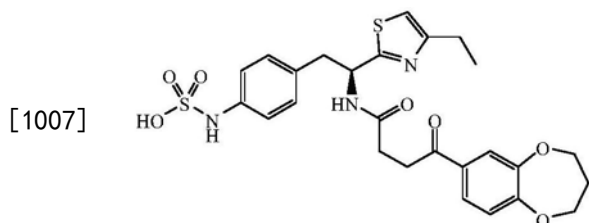
[1002] (S)-N-[1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基]-4-氧代-4-苯基丁酰胺(32)的制备:将3-苯甲酰丙酸(0.250g)溶于 CH_2Cl_2 (5mL)中,加入N-甲基咪唑(0.333mL),将所得到的溶液冷却至 0°C ,之后逐滴加入亚硫酰氯(0.320g)的 CH_2Cl_2 (2mL)溶液。在0.5小时后,加入(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙胺(3)(0.388g)。将反应物在室温下搅拌18小时,然后真空浓缩。将所得残余物溶于EtOAc中并用1N HCl和盐水洗涤。将溶液经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,将粗物质通过硅胶纯化,得到0.415g的所需产物。

[1003] (S)-4-[2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-氧代-4-苯基丁酰胺基)-乙基]苯基氨基磺酸(33)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(32)(0.2g)溶于MeOH(15mL)中。加入催化量的Pd/C(10%w/w),将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™床,在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(5mL)并用 SO_3 -吡啶(0.153g)处理。将反应物在室温下搅拌5分钟,然后加入7% NH_4OH 溶液。然后浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到0.090g为铵盐形式的所需产物。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.68(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.00(d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 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, $J=7.5\text{Hz}$), 2.69-2.54(m, 2H), 1.33(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)。

[1004] 以下是本公开内容的第II类中所涵盖的化合物的非限制性实例。以下的中间体硝基化合物可通过在上文描述用于形成流程I的中间体4的条件下将合适4-氧代-羧酸与中间体3偶联来制备。

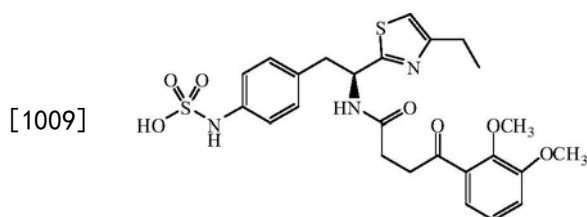


[1006] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(5-甲基-4-氧代己酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.59(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.14(s, 4H), 7.08(t, 1H, $J=13.0\text{Hz}$), 5.40-5.35(m, 1H), 3.37-3.27(m, 2H), 3.04-2.97(m, 1H), 2.83-2.61(m, 4H), 2.54-2.36(m, 3H), 1.33(t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.09(dd, 6H, $J=7.0, 2.2\text{Hz}$)。

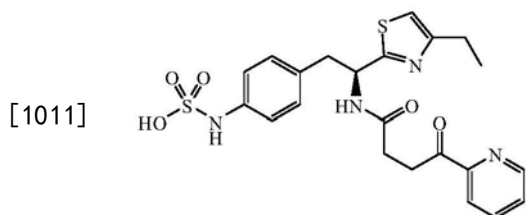


[1008] (S)-4-{2-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂草-7-基)-4-氧代丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸: ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.64(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60(d, 2H, $J=10.6\text{Hz}$), 7.11(s, 3H), 7.04(d, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 5.42-5.40(m, 1H), 4.30-4.22(m, 4H),

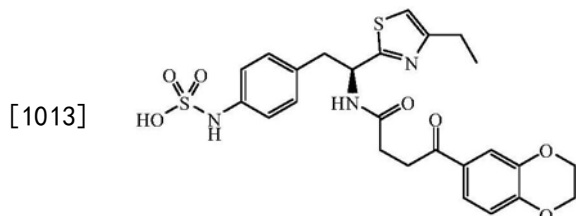
3.20-2.98 (m, 4H) , 2.82 (q, 2H, J=7.3Hz) , 2.67-2.48 (m, 2H) , 2.23 (t, 2H, J=5.5Hz) , 1.32 (t, 3H, J=7.3Hz) 。



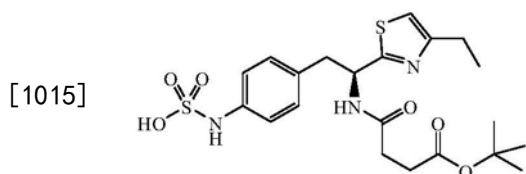
[1010] (S)-4-{2-[4-(2,3-二甲氧基苯基)-4-氧代丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) , δ 8.64 (d, 1H, J=8.1Hz) , 7.21-7.11 (m, 7H) , 7.02 (s, 1H) , 5.42 (q, 1H, J=5.9Hz) , 3.90 (d, 3H, J=3.3Hz) , 3.88 (d, 3H, J=2.9Hz) , 3.22-3.18 (m, 2H) , 3.07-2.99 (m, 2H) , 2.83 (q, 2H, J=7.3Hz) , 2.63-2.54 (m, 2H) , 1.34 (t, 3H, J=7.69Hz) 。



[1012] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[4-氧代-4-(吡啶-2-基)丁酰胺基]乙基}-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) 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) 。

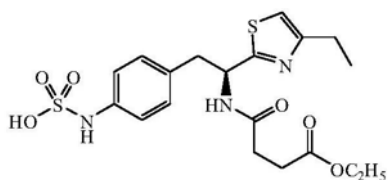


[1014] (S)-4-{2-[4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-4-氧代丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) δ 7.52-7.47 (m, 2H) , 7.11 (s, 4H) , 7.03 (s, 1H) , 6.95 (d, 1H, J=8.4Hz) , 5.41 (q, 1H, J=3.7Hz) , 4.31 (d, 4H, J=5.5Hz) , 3.24-3.12 (m, 2H) , 3.06-2.98 (m, 2H) , 2.83 (q, 2H, J=7.3Hz) , 2.62-2.53 (m, 2H) , 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz) 。



[1016] (S)-4-[2-(4-叔丁氧基-4-氧代丁酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD) , δ 7.10 (s, 4H) , 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) , 1.42 (s, 9H) , 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz) 。

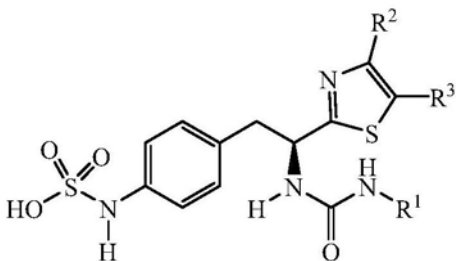
[1017]



[1018] (S)-4-[2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.62 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10 (s, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.40 (q, 1H, 3.7Hz), 4.15 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.82 (q, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 2.54-2.48 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.24 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[1019] 本公开内容的第VII类的第一方面涉及具有下式的2-(噻唑-2-基)化合物:

[1020]



[1021] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 的非限制性实例在下文表XIV中进一步描述。

[1022]

表 XIV			
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
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

表 XIV

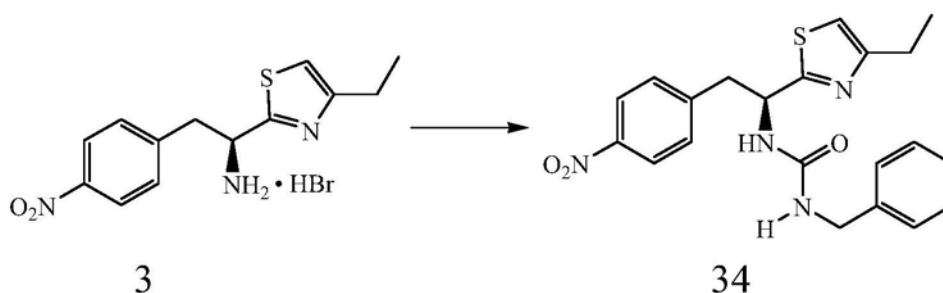
编号	R ²	R ³	R ¹
N577	噻吩-2-基	氢	苯基
N578	噻吩-2-基	氢	苄基
N579	噻吩-2-基	氢	2-氟苯基
N580	噻吩-2-基	氢	3-氟苯基
N581	噻吩-2-基	氢	4-氟苯基
N582	噻吩-2-基	氢	2-氯苯基
N583	噻吩-2-基	氢	3-氯苯基
N584	噻吩-2-基	氢	4-氯苯基

[1023]

[1024] 在本公开内容的第VII类内涵盖的化合物可以通过流程XIII概述的并在下文实施例14中描述的程序来制备。

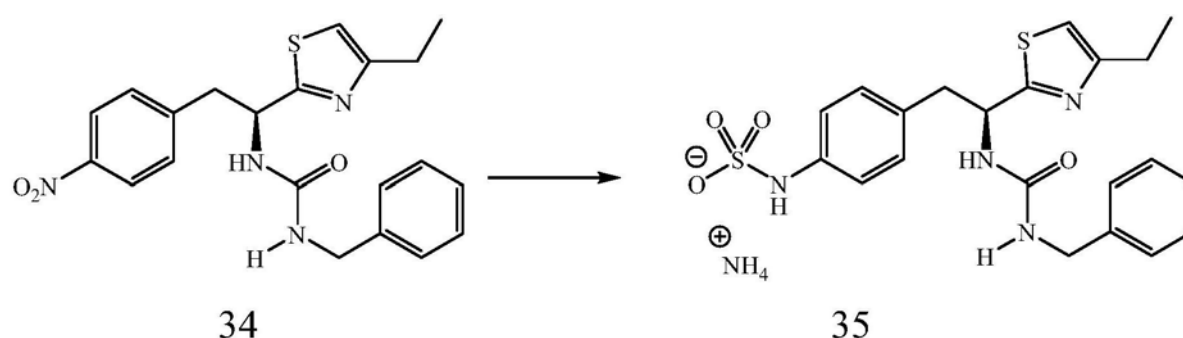
[1025] 流程XIII

[1026]



[1027] 试剂和条件：(a) 异氰酸苄酯, TEA, CH₂Cl₂; 室温, 18小时。

[1028]



[1029] 试剂和条件：(b) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-吡啶, NH₄OH。

[1030] 实施例14

[1031] (S)-4-(2-(3-苄基脲基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸 (35)

[1032] (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1-(S)-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙胺氢溴酸盐 (3) (0.360g, 1mmol) 和 Et₃N (0.42mL, 3mmol) 溶于10mL CH₂Cl₂中的溶液中加入异氰酸苄酯 (0.12mL, 1mmol)。将混合物在

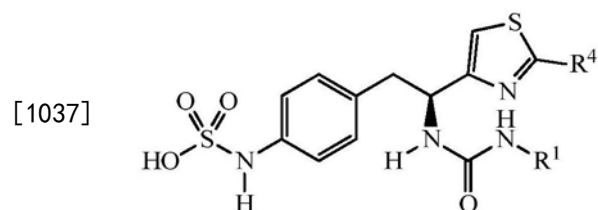
室温下搅拌18小时。将产物通过过滤分离,得到0.425g (96%产率)的所需产物,该产物不经进一步纯化而使用。

[1033] (S)-4-(2-(3-苄基脲基)-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),将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™床,并在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(12mL)中并用SO₃-吡啶(0.220g)处理。将反应物在室温下搅拌5分钟,然后加入7%NH₄OH溶液。然后浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到0.143g为铵盐形式的所需产物。¹H NMR(CD₃OD) 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)。

[1034] 以下是本公开内容的第VII类的第一方面内所涵盖的化合物的非限制性实例。

[1035] 4-{[(S)-2-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(3-(R)-甲氧基-1-氧代-3-苯基丙-2-基)脲基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR(CD₃OD) 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)。

[1036] 本公开内容的第VII类的第二方面涉及具有下式的2-(噻唑-4-基)化合物:



[1038] 其中R¹和R⁴的非限制性实例在下文表XV中进一步描述。

[1039]

表 XV		
编号	R ¹	R ⁴
O585	甲基	甲基
O586	乙基	甲基
O587	正丙基	甲基
O588	异丙基	甲基
O589	苯基	甲基
O590	苄基	甲基
O591	2-氟苯基	甲基
O592	2-氯苯基	甲基
O593	噻吩-2-基	甲基
O594	噻唑-2-基	甲基
O595	噁唑-2-基	甲基
O596	异噁唑-3-基	甲基
O597	甲基	乙基
O598	乙基	乙基
O599	正丙基	乙基
O600	异丙基	乙基
O601	苯基	乙基
O602	苄基	乙基
O603	2-氟苯基	乙基
O604	2-氯苯基	乙基
O605	噻吩-2-基	乙基

[1040]

表 XV		
编号	R ¹	R ⁴
O606	噻唑-2-基	乙基
O607	噁唑-2-基	乙基
O608	异噁唑-3-基	乙基
O609	甲基	噻吩-2-基
O610	乙基	噻吩-2-基
O611	正丙基	噻吩-2-基
O612	异丙基	噻吩-2-基
O613	苯基	噻吩-2-基
O614	苄基	噻吩-2-基
O615	2-氟苯基	噻吩-2-基
O616	2-氯苯基	噻吩-2-基
O617	噻吩-2-基	噻吩-2-基
O618	噻唑-2-基	噻吩-2-基
O619	噁唑-2-基	噻吩-2-基
O620	异噁唑-3-基	噻吩-2-基
O621	甲基	噻唑-2-基
O622	乙基	噻唑-2-基
O623	正丙基	噻唑-2-基
O624	异丙基	噻唑-2-基
O625	苯基	噻唑-2-基
O626	苄基	噻唑-2-基
O627	2-氟苯基	噻唑-2-基
O628	2-氯苯基	噻唑-2-基
O629	噻吩-2-基	噻唑-2-基
O630	噻唑-2-基	噻唑-2-基
O631	噁唑-2-基	噻唑-2-基
O632	异噁唑-3-基	噻唑-2-基

表 XV

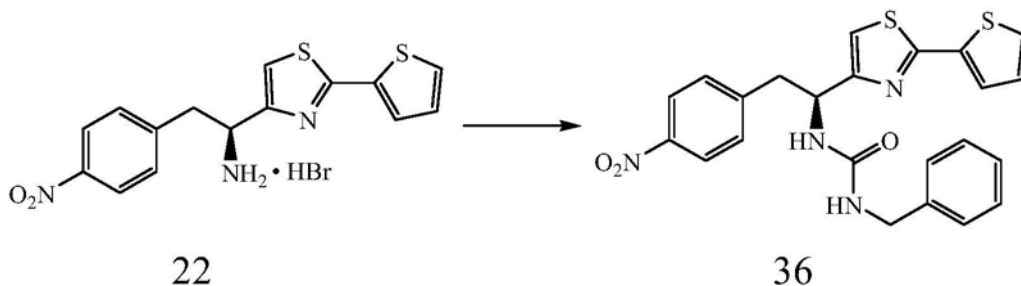
编号	R ¹	R ⁴
O633	甲基	噁唑-2-基
O634	乙基	噁唑-2-基
O635	正丙基	噁唑-2-基
O636	异丙基	噁唑-2-基
O637	苯基	噁唑-2-基
O638	苄基	噁唑-2-基
O639	2-氟苯基	噁唑-2-基
O640	2-氯苯基	噁唑-2-基
O641	噻吩-2-基	噁唑-2-基
O642	噻唑-2-基	噁唑-2-基
O643	噁唑-2-基	噁唑-2-基
O644	异噁唑-3-基	噁唑-2-基

[1041]

[1042] 在本公开内容的第VII类的第二方面内涵盖的化合物可以通过流程XIV概述的并在下文实施例14中描述的程序来制备。

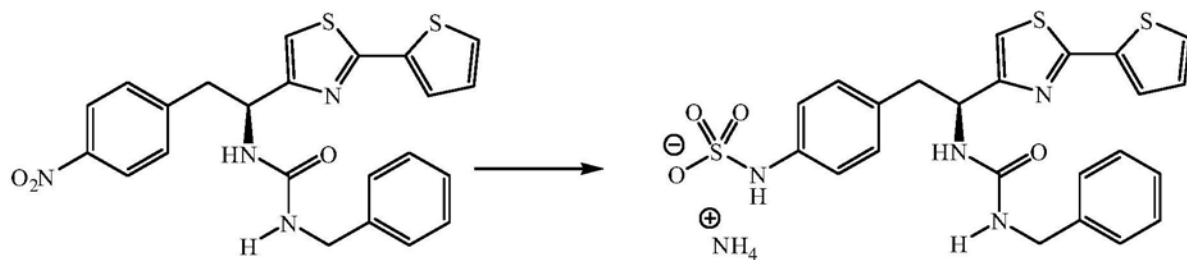
[1043] 流程XIV

[1044]



[1045] 试剂和条件 (a) 异氰酸苄酯, TEA, CH₂Cl₂; 室温, 18小时。

[1046]



[1047]

[1048] 试剂和条件: (b) (i) H₂: Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-吡啶, NH₄OH.

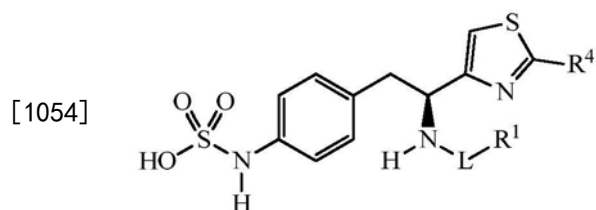
[1049] 实施例15

[1050] 4-{(S)-2-(3-苄基脲基)-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}-苯基氨基磺酸(37)

[1051] 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(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Et₃N(0.42mL,3mmol)在10mL DCM中的溶液中加入异氰酸苄酯(0.12mL,1mmol)。将混合物在室温下搅拌18个小时。将产物通过过滤分离,得到0.445g(96%产率)的所需产物,该产物不经进一步纯化而使用。

[1052] 4-{(S)-2-(3-苄基脲基)-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CH₂Cl₂(5mL)中。加入催化量的Pd/C(10%w/w),将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™层床,在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(12mL)并用SO₃-吡啶(0.110g)处理。将反应物在室温下搅拌5分钟,然后加入7%NH₄OH溶液。后浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到0.080g为铵盐形式的所需产物。¹H NMR(CD₃OD) δ7.61(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)。

[1053] 本公开内容的第VIII类涉及具有下式的2-(噻唑-4-基)化合物:



[1055] 其中R¹、R⁴和L在下文表XVI中进一步描述。

表 XVI

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
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

[1056]

表 XVI

编号	R ⁴	L	R ¹
			-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-1H-咪唑-4-基
P674	乙基	-SO ₂ -	1-甲基-1H-咪唑-4-基
P675	苯基	-SO ₂ -	1-甲基-1H-咪唑-4-基
P676	噻吩-2-基	-SO ₂ -	1-甲基-1H-咪唑-4-基
P678	甲基	-SO ₂ -	4-乙酰胺基苯基
P679	乙基	-SO ₂ -	4-乙酰胺基苯基
P680	苯基	-SO ₂ -	4-乙酰胺基苯基
P681	噻吩-2-基	-SO ₂ -	4-乙酰胺基苯基
P682	甲基	-SO ₂ CH ₂ -	苯基
P683	乙基	-SO ₂ CH ₂ -	苯基
P684	苯基	-SO ₂ CH ₂ -	苯基
P685	噻吩-2-基	-SO ₂ CH ₂ -	苯基
P686	甲基	-SO ₂ CH ₂ -	(4-甲基羧基苯基)甲基
P687	乙基	-SO ₂ CH ₂ -	(4-甲基羧基苯基)甲基
P688	苯基	-SO ₂ CH ₂ -	(4-甲基羧基苯基)甲基
P689	噻吩-2-基	-SO ₂ CH ₂ -	(4-甲基羧基苯基)甲基
P690	甲基	-SO ₂ CH ₂ -	(2-甲基噻唑-4-基)甲基
P691	乙基	-SO ₂ CH ₂ -	(2-甲基噻唑-4-基)甲基
P692	苯基	-SO ₂ CH ₂ -	(2-甲基噻唑-4-基)甲基
P693	噻吩-2-基	-SO ₂ CH ₂ -	(2-甲基噻唑-4-基)甲基
P694	甲基	- SO ₂ CH ₂ CH ₂ -	苯基

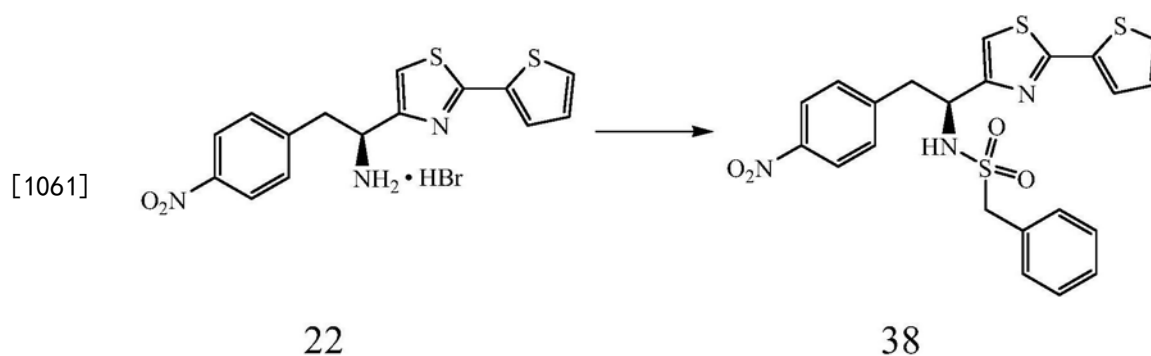
[1057]

[1058]

表 XVI			
编号	R ⁴	L	R ¹
P695	乙基	— SO ₂ CH ₂ CH ₂ —	苯基
P696	苯基	— SO ₂ CH ₂ CH ₂ —	苯基
P697	噻吩-2-基	— SO ₂ CH ₂ CH ₂ —	苯基

[1059] 在本公开内容的第VIII类内涵盖的化合物可以通过流程XV概述的并在下文实施例16中描述的程序来制备。

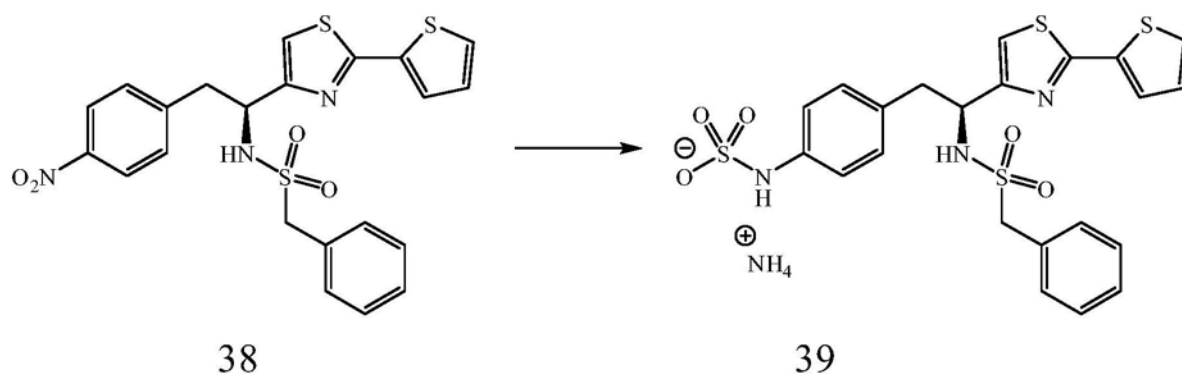
[1060] 流程XV



[1062] 试剂和条件：(a) C₆H₅CH₂SO₂Cl, DIPEA, CH₂Cl₂; 0℃至室温, 14

[1063] 小时。

[1064]



[1065] 试剂和条件：(b) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-吡啶, NH₄OH.

[1066] 实施例16

[1067] {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)

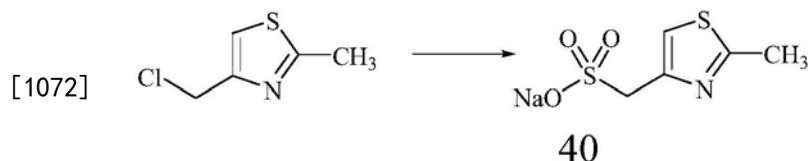
[1068] (S)-N-{2-(4-硝基苯基)-1-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}-1-苯基甲磺酰胺

(38) 的制备: 向0℃的2-(4-硝基苯基)-1-(2-噻吩-2-基噻唑-4-基)乙胺(8)(330mg, 0.80mmol)在CH₂Cl₂(6mL)中的悬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)。将反应混合物在室温下搅拌14小时。将混合物用CH₂Cl₂稀释并用饱和NaHCO₃洗涤, 之后用盐水洗涤, 将其干燥(Na₂SO₄)、过滤并真空浓缩。将所得残余物通过硅胶纯化, 得到210mg呈白色固体的所需产物。

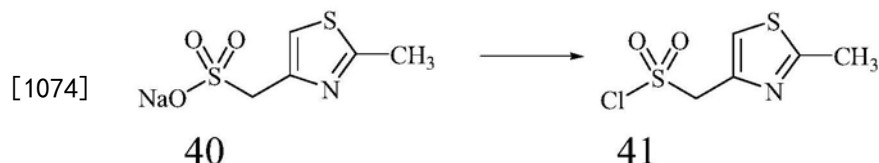
[1069] {4-(S)-[2-苯基甲磺酰基氨基-2-(2-噻吩-2-基噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基磺酸(39)的制备: 将(S)-N-{2-(4-硝基苯基)-1-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}-1-苯基甲磺酰胺(38)(210mg, 0.41mmol)溶于MeOH(4mL)中。加入催化量的Pd/C(10%w/w), 将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™床, 在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(12mL)并用SO₃-吡啶(197mg, 1.23mmol)处理。将反应物在室温下搅拌5分钟, 然后加入7%NH₄OH溶液。然后浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化, 得到0.060g为铵盐形式的所需产物。¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ7.52-7.63(m, 6.70-7.28(m, 11H), 4.75(t, J=7.2Hz, 1H), 3.95-4.09(m, 2H), 3.20(dd, J=13.5和7.8Hz, 1H), 3.05(dd, J=13.5和7.8Hz, 1H)。1013770

[1070] 流程XV的步骤(a)中使用的中间体可以通过流程XVI概述的并在实施例17中描述的制备。

[1071] 流程XVI



[1073] 试剂和条件: (a) Na₂SO₃, H₂O; 微波, 于200℃, 20min.



[1075] 试剂和条件: (b) PCl₅, POCl₃; 50℃, 3hrs.

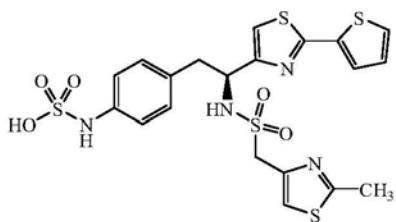
[1076] 实施例17

[1077] (2-甲基噻唑-4-基)甲磺酰氯(41)

[1078] (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H₂O(2mL)中并用亚硫酸钠(224mg, 1.78mmol)处理。将反应混合物在200℃下用微波辐射处理20分钟。将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(2×25mL)洗涤。将水层浓缩, 得到0.368g呈黄色固体的所需产物。LC/MS ESI+194(M+1, 游离酸)。

[1079] (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。将反应混合物在50℃下搅拌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CH₂Cl₂(40mL)中, 并将其用饱和NaHCO₃和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中除去溶剂, 得到0.095g呈棕色油的所需产物。LC/MS ESI+211(M+1)。以足以进行流程IX而无需进一步纯化的纯度获得中间体。

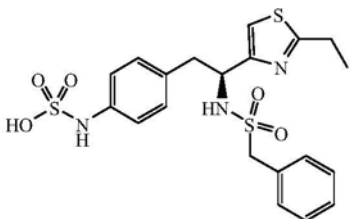
[1080]



[1081] 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:¹H NMR (CD₃OD): δ7.71-7.66 (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)。

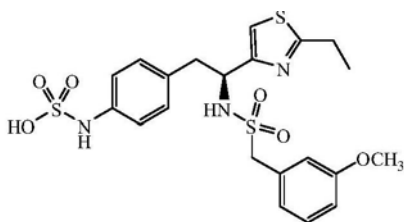
[1082] 以下是在本公开内容的第VIII类内涵盖的化合物的非限制性实例。

[1083]



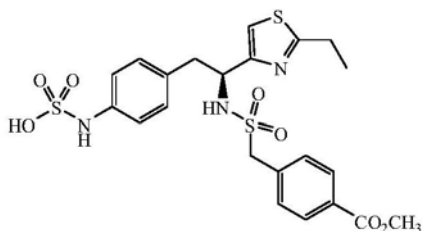
[1084] {4-(S)-[2-苯基甲磺酰基氨基-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基]苯基}-氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.27-7.32 (m, 3H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.05-7.6 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.70 (t, J=9.0Hz, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 2.95-3.18 (m, 4H), 1.41 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1085]



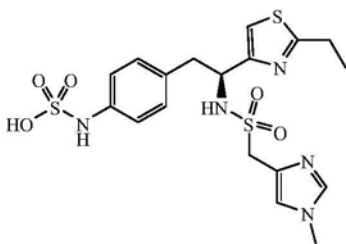
[1086] {4-(S)-[2-(3-甲氧基苯基)甲磺酰基氨基-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.20 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.94-7.08 (m, 4H), 6.88-6.94 (m, 3H), 6.75-6.80 (m, 1H), 4.67 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.90-4.0 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.95-3.16 (m, 4H), 1.40 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1087]



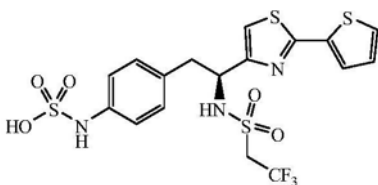
[1088] (S)-4-{[1-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(4-磺氨基苯基)乙基氨基磺酰基]甲基}-苯甲酸甲酯:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.90-7.94 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 3H), 6.97-7.00 (m, 2H), 4.71 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.95-4.08 (4, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.80-3.50 (m, 4H), 1.38-1.44 (m, 3H)。

[1089]



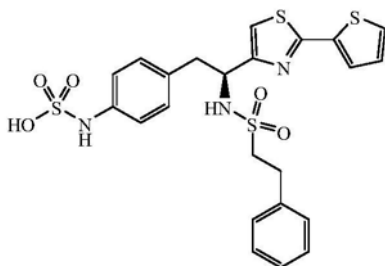
[1090] (S)-4-[2-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺基)乙基]-苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.54 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-7.00 (m, 4H), 4.62 (t, J=5.4Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.98-3.14 (m, 3H), 2.79 (dd, J=9.3和15.0Hz, 1H), 1.39 (q, J=7.5Hz, 3H)。

[1091]



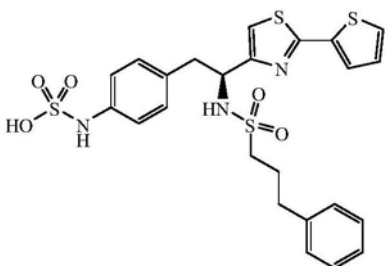
[1092] 4-{(S)-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]-2-(2,2,2-三氟乙基磺酰胺基)-乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.62-7.56 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.16-7.06 (m, 5H), 4.84 (t, 1H, J=7.6Hz), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.32-3.03 (m, 2H)。

[1093]



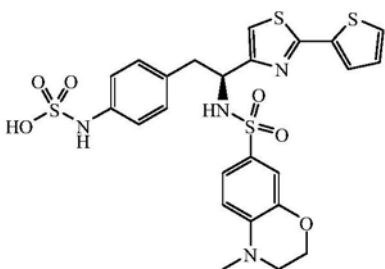
[1094] {4-(S)-[2-(苯基乙磺酰基氨基)-2-(2噻吩-2-基噻唑-4-基)乙基]-苯基}氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.56-7.62 (m, 2H), 7.04-7.19 (m, 9H), 6.94-6.97 (m, 2H), 4.78 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.11 (dd, J=13.5和7.8Hz, 1H), 2.78-2.87 (m, 4H)。

[1095]



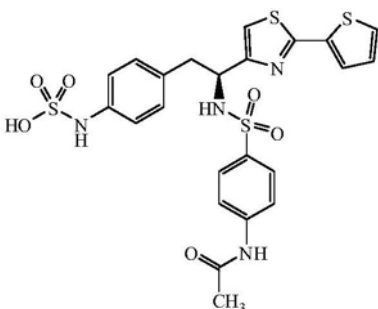
[1096] {4-(S)-[3-(苯基丙磺酰基氨基)-2-(2噻吩-2-基噻唑-4-基)乙基]-苯基}氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.56-7.62 (m, 2H), 6.99-7.17 (m, 10H), 4.72 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.21 (dd, J=13.5和7.2Hz, 1H), 3.02 (dd, J=13.5和7.2Hz, 1H), 2.39-2.64 (m, 4H), 1.65-1.86 (m, 2H)。

[1097]



[1098] (S)-{4-[2-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-磺酰基氨基)-2-(2-噻吩-2-基噻唑-4-基)乙基]苯基}氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.53 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H) 7.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.93-6.88 (m, 3H), 6.75 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.61 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.14-3.00 (m, 4H), 2.69 (s, 3H)。

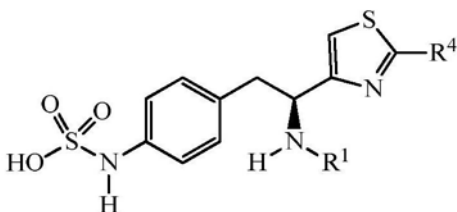
[1099]



[1100] 4-{(S)-2-(4-乙酰胺基苯基磺酰胺基)-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸: ^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, $J=7.3\text{Hz}$), 3.25-3.00 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。

[1101] 本公开内容的第IX类的第一方面涉及具有下式的化合物:

[1102]



[1103] 其中 R^1 为取代的或未取代的杂芳基且 R^4 为 C_1 - C_6 直链、支链或环状烷基,如下文表XVII中进一步描述的。

[1104]

表 XVII		
编号	R^4	R^1
Q698	$-\text{CH}_3$	4-(甲氧羰基)噻唑-5-基
Q699	$-\text{CH}_3$	4-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]噻唑

表 XVII

编号	R ⁴	R ¹
		-5-基
Q700	-CH ₃	5-[1- <i>N</i> -(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1- <i>H</i> -吡啶-3-基]噁唑-2-基
Q701	-CH ₃	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
Q702	-CH ₃	5-[(<i>S</i>)-1-(叔丁氧羰基)-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-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q712	-CH ₃	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基
Q713	-CH ₂ CH ₃	4-(甲氧羰基)噻唑-5-基
Q714	-CH ₂ CH ₃	4-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]噻唑-5-基
Q715	-CH ₂ CH ₃	5-[1- <i>N</i> -(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1- <i>H</i> -吡啶-3-基]噁唑-2-基
Q716	-CH ₂ CH ₃	5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基
Q717	-CH ₂ CH ₃	5-[(<i>S</i>)-1-(叔丁氧羰基)-2-苯基乙基]噁唑-2-基
Q718	-CH ₂ CH ₃	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
Q719	-CH ₂ CH ₃	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
Q720	-CH ₂ CH ₃	5-(4-苯基)噁唑-2-基

[1105]

表 XVII

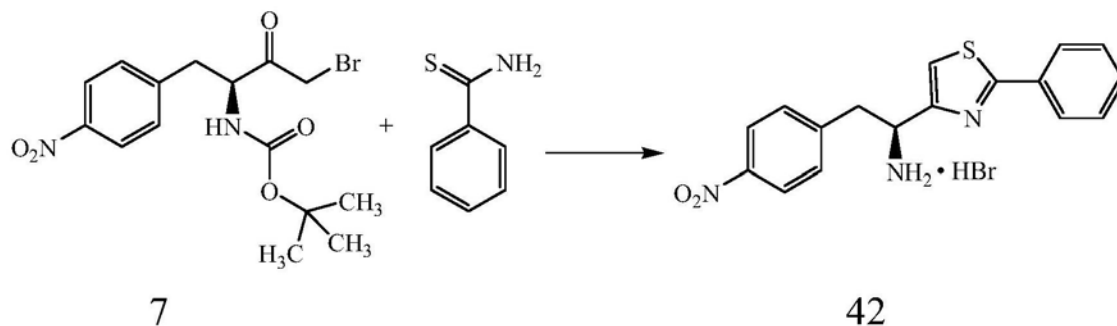
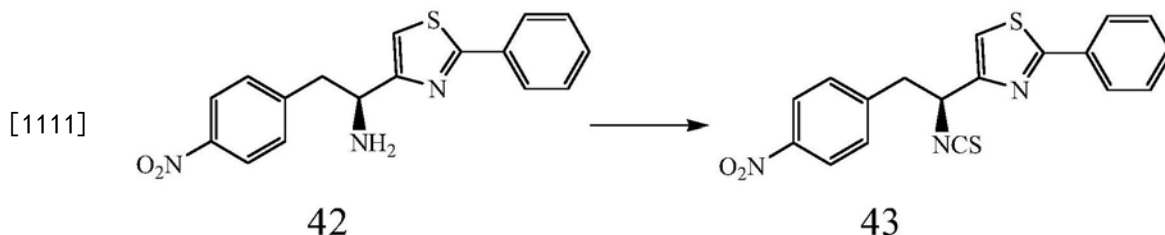
编号	R ⁴	R ¹
Q721	-CH ₂ CH ₃	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q722	-CH ₂ CH ₃	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q723	-CH ₂ CH ₃	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
Q724	-CH ₂ CH ₃	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
Q725	-CH ₂ CH ₃	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
Q726	-CH ₂ CH ₃	4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q727	-CH ₂ CH ₃	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基
Q728	环丙基	4-(甲氧羰基)噻唑-5-基
Q729	环丙基	4-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]噻唑-5-基
Q730	环丙基	5-[1-N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1- <i>H</i> -吡啶-3-基]噻唑-2-基
Q731	环丙基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q732	环丙基	5-[(<i>S</i>)-1-(叔丁氧羰基)-2-苯基乙基]噻唑-2-基
Q733	环丙基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噻唑-2-基
Q734	环丙基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
Q735	环丙基	5-(4-苯基)噻唑-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-甲氧基苯基)噻唑-2-基
Q742	环丙基	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基

[1106]

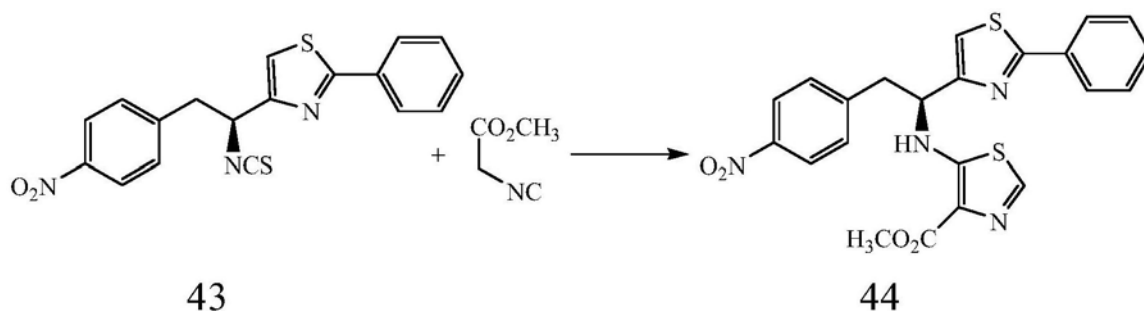
[1107] 包含针对R¹的取代的或未取代的噻唑-4-基单元的根据第IX类的第一方面的化合物可以通过流程XVII概述的并在下文实施例18中描述的程序来制备。

[1108] 流程XVII

[1109]

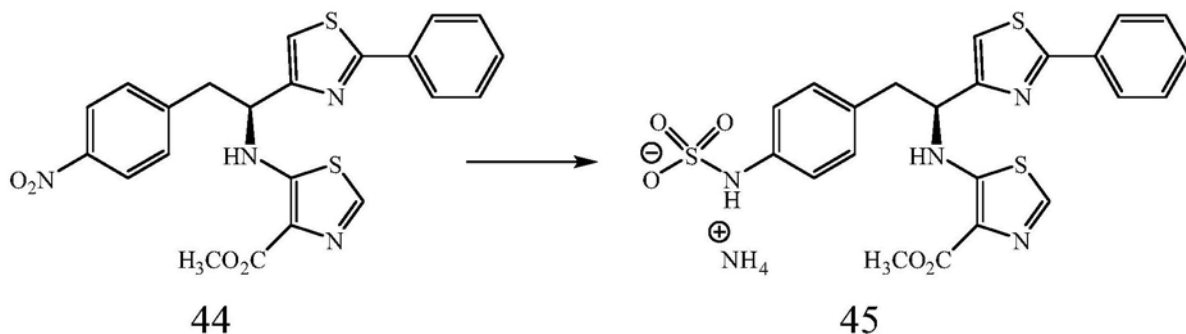
[1110] 试剂和条件: (a) CH₃CN, 回流; 24小时。[1112] 试剂和条件: (b) 硫光气, CaCO₃, CCl₄, H₂O; 室温, 18小时。

[1113]



[1114] 试剂和条件: (c) KOtBu, THF; 室温, 2hr.

[1115]

[1116] 试剂和条件: (d) (i) SnCl₂·2H₂O, EtOH; 回流, 4小时 (ii) SO₃-吡啶, NH₄OH.

[1117] 实施例18

[1118] (S)-4-(2-(2-苯基噻唑-4-基)-2-(4-(甲氧羰基)噻唑-5-基氨基)乙基)苯基氨基磺酸(45)

[1119] (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(S)-4-溴-1-(4-硝基苯基)-3-氧丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(7) (1.62g, 4.17mmol) 和硫代苯甲酰胺(0.63g, 4.60mmol) 在CH₃CN (5mL) 中的混合物回流24小时。将反应混合物冷却至室温并向溶

液中加入乙醚(50mL)。通过过滤收集其形成的沉淀物。将固体真空干燥,得到1.2g(67%产率)的所需产物。LC/MS ESI+326(M+1)。

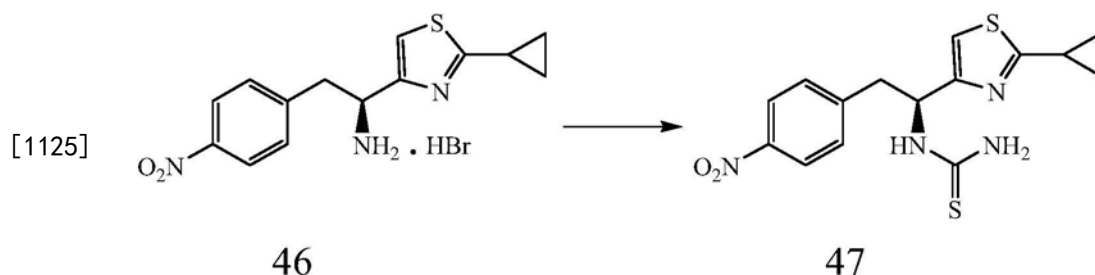
[1120] (S)-4-(1-异硫氰酸根合-2-(4-硝基苯基)乙基)-2-苯基噻唑(43)的制备:向(S)-2-(4-硝基苯基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙胺氢溴酸盐(42)(726mg,1.79mmol)和CaCO₃(716mg,7.16mmol)在H₂O(2mL)的溶液中加入CCl₄(3mL),之后加入二氯硫化碳(0.28mL,3.58mmol)。将反应物在室温下搅拌18小时,然后用CH₂Cl₂和水稀释。将各层分离并用CH₂Cl₂萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空下浓缩为残余物,将其通过硅胶(CH₂Cl₂)纯化,得到480mg(73%)呈黄色固体的所需产物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.15(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=13.8和6.0Hz,1H),3.46(dd,J=13.8和6.0Hz)。

[1121] (S)-5-[1-(2-苯基噻唑-4-基)-2-(4-硝基苯基)-乙基氨基]噻唑-4-甲酸甲酯(44)的制备:向叔丁醇钾(89mg,0.75mmol)的THF(3mL)悬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)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后倒入饱和NaHCO₃中。将所述混合物用EtOAc(3×25mL)萃取,并将合并的有机相用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。将粗产物通过二氧化硅纯化,得到323mg(约100%产率)呈淡黄色固体的所需产物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.09-8.13(m,2H),7.95-7.98(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=13.8和6.0Hz,1H),3.45(dd,J=13.8和6.0Hz,1H)。

[1122] (S)-4-(2-(2-苯基噻唑-4-基)-2-(4-(甲氧羰基)噻唑-5-基氨基)乙基)苯基氨基磺酸(45)的制备:将(S)-5-[1-(2-苯基噻唑-4-基)-2-(4-硝基苯基)-乙基氨基]噻唑-4-甲酸甲酯(44)(323mg,0.68mmol)和氯化锡(II)(612mg,2.72mmol)溶于EtOH中,将溶液回流。真空除去溶剂,将所得残余物溶于EtOAc。加入NaHCO₃的饱和溶液并将溶液搅拌1小时。将有机层分离,将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩为残留物,将其溶于吡啶(10mL)中并用SO₃-吡啶(130mg,0.82mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后加入7%的NH₄OH溶液。然后浓缩该混合物并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到0.071g铵盐形式的所需产物。¹H NMR(300MHz,MeOH-d₄) δ7.97-8.00(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)。

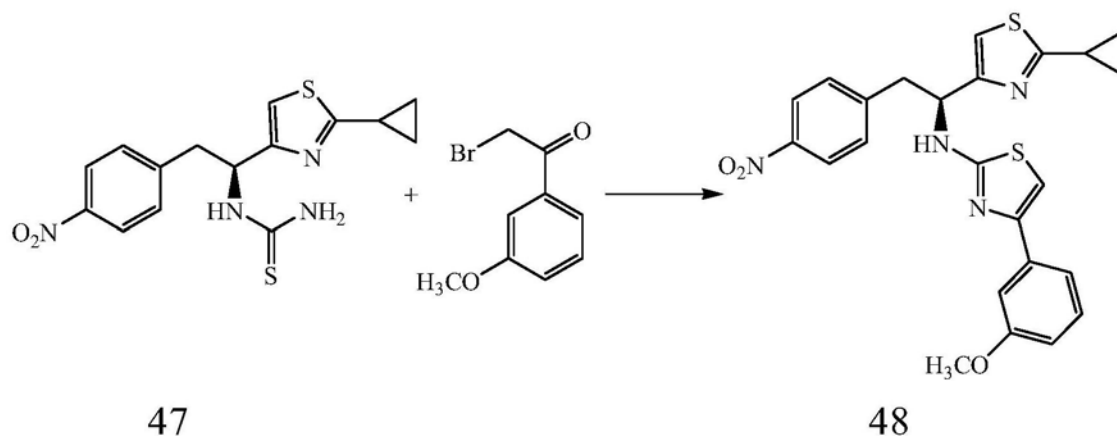
[1123] 包含针对R¹的取代的或未取代的噻唑-2-基单元的第IX类第一方面的化合物可通过在流程XVIII中概述且在下文实施例19中描述的程序来制备。中间体46可按照流程II和实施例12通过用环丙烷-羧硫代酸酰胺代替噻吩-2-羧硫代酸酰胺来制备。

[1124] 流程XVIII



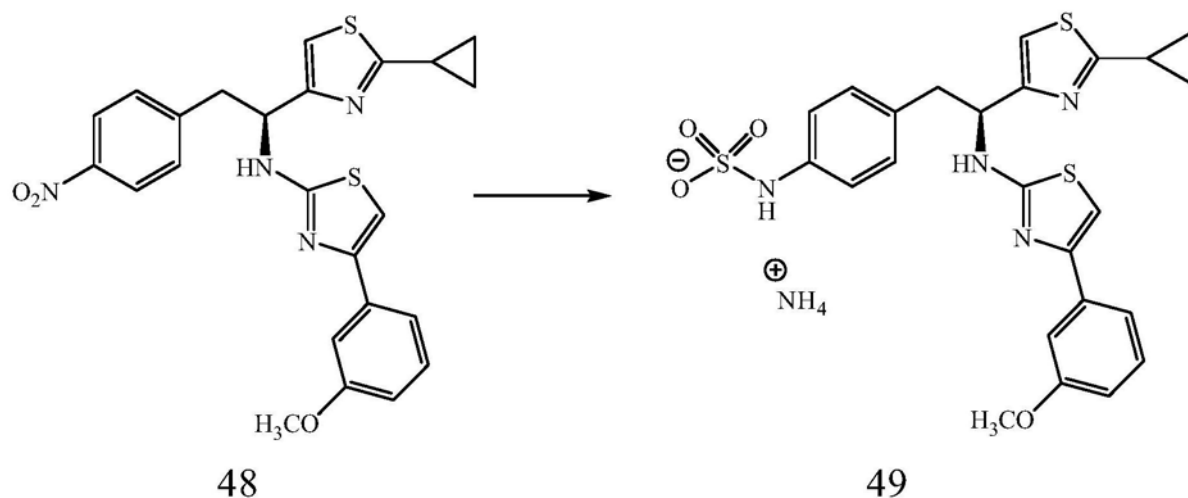
[1126] 试剂和条件: (a) (i) 硫光气, CaCO_3 , $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$; 室温, 18hr; (ii) NH_3 .

[1127]



[1128] 试剂和条件: (b) CH_3CN , 回流, 24小时。

[1129]



[1130] 试剂和条件: (c) (i) H_2 : Pd/C , MeOH ; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH .

[1131] 实施例19

[1132] 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)

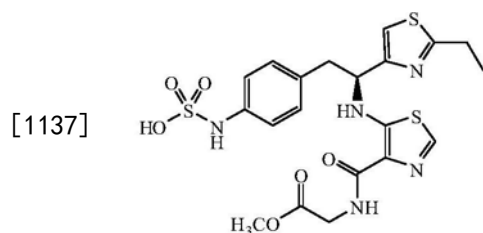
[1133] (S)-1-(1-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-硝基苯基)乙基)-硫脲(47)的制备: 向(S)-1-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-硝基苯基)乙胺氢溴酸盐(32) (4.04g, 10.9mmol) 和 CaCO_3 (2.18g, 21.8mmol) 在 $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ (25mL/20mL) 中的溶液中加入二氯硫化碳(1.5g, 13.1mmol)。将反应物在室温下搅拌18小时, 然后用 CH_2Cl_2 和水稀释。将各层分离并用 CH_2Cl_2 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4) 并在真空下浓缩为残余物, 之后将其

用氨水 (0.5M, 溶于1,4-二氧杂环己烷中, 120mL) 处理, 通过硅胶纯化, 得到2.90g呈红棕色固体的所需产物。LC/MS ESI-347 (M-1)。

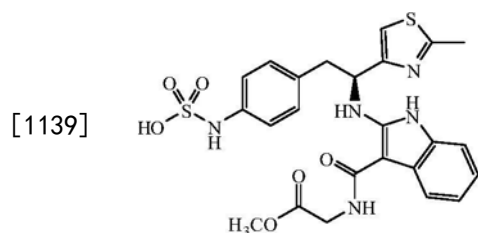
[1134] (S)-4-(3-甲氧基苄基)-N-(1-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-硝基苯基)乙基)噻唑-2-胺 (48) 的制备: 将 (S)-1-(1-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-硝基苯基)乙基)-硫脲 (47) (350mg, 1.00mmol) 和2-溴-3'-甲氧基-苯乙酮 (253mg, 1.10mmol) 在3mL CH₃CN中混合, 加热回流24小时。将该混合物浓缩并进行色谱分析, 得到0.172g呈黄色固体的产物。LC/MS ESI+ 479 (M+1)。

[1135] 4-{(S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-[4-(3-甲氧基苄基)-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), 并且将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™床, 并且在减压下除去溶剂。将粗产物溶于5mL吡啶并用SO₃-吡啶 (114mg) 处理。将反应物在室温下搅拌5分钟, 然后加入10mL的7%NH₄OH溶液。然后将混合物浓缩, 并将所得残余物通过反相色谱法纯化, 得到0.033g为铵盐形式的所需产物。¹H NMR (CD₃OD): δ7.33-7.22 (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)。

[1136] 以下是第IX类的第一方面内涵盖的非限制性实例。

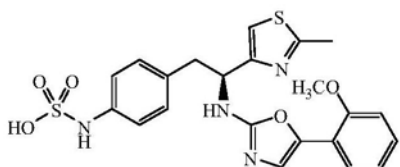


[1138] (S)-4-(2-(4-((2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基)噻唑-5-基氨基)2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸: ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.91 (s, 1H), 7.08-7.10 (m, 3H), 6.99 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.58 (t, J=6.9Hz, 1H), 4.11 (d, J=2.7Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.14-3.28 (m, 2H), 3.06 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.5Hz, 3H)。



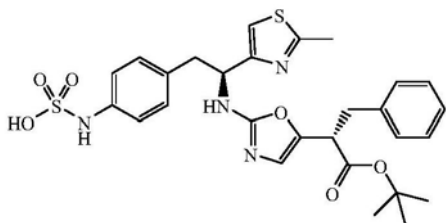
[1140] (S)-4-(2-{5-[1-N-(2-甲氧基-2-氧代乙基氨基甲酰基)-1-H-吡啶-3-基]噻唑-2-基氨基}-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸: ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.63 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 7.02-7.16 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 4.85 (s, 3H), 3.27 (dd, J=13.5和8.1Hz, 1H), 3.10 (m, J=13.5和8.1Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)。

[1141]



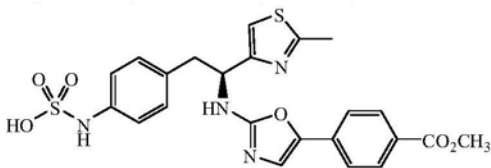
[1142] 4-((S)-2-(5-(2-甲氧基苯基)噁唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.52 (dd, J=7.5和1.2Hz, 1H), 6.95-7.24 (m, 10H), 5.04-5.09 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (dd, J=13.8和8.4Hz, 1H), 3.10 (dd, J=13.8和8.4Hz, 1H), 2.72 (s, 3H)。

[1143]



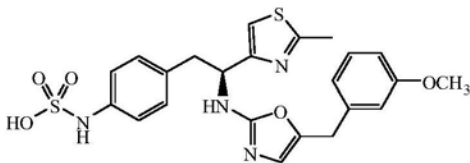
[1144] 4-((S)-2-(5-((S)-1-(叔丁氧羰基)-2-苯基乙基)噁唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.03-7.27 (m, 10H), 6.50 (s, 1H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.76 (t, J=6.9Hz, 1H), 3.22 (dd, J=14.1和6.9Hz, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.90 (dd, J=14.1和6.9Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

[1145]



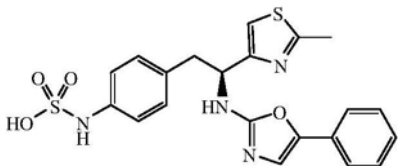
[1146] (S)-{4-[2-[5-(4-甲氧羰基)苯基]噁唑-2-基氨基]-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.99 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 4H), 6.83 (d, J=10.2Hz, 1H), 5.08 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 2.73 (s, 3H)。

[1147]



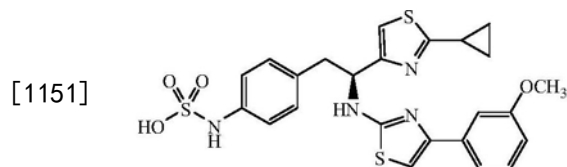
[1148] (S)-4-(2-(5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.03-7.28 (m, 8H), 6.79-6.83 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.99-5.06 (m, 2H), 4.41 (d, J=2.1Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 2.71 (s, 3H)。

[1149]

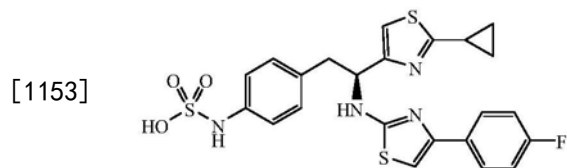


[1150] (S)-4-(2-(2-甲基噻唑-4-基)-2-(5-苯基噁唑-2-基氨基)乙基)苯基-氨基磺酸:¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ7.45 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.18-7.22 (m,

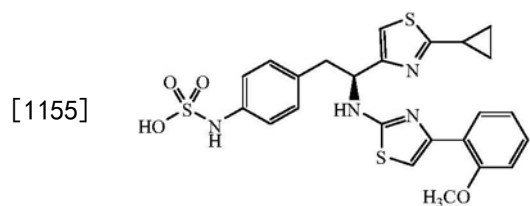
1H), 7.10-7.14 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 3.26 (dd, J=13.8和6.3Hz, 1H), 3.10 (dd, J=13.8和6.3Hz, 1H), 2.70 (s, 3H)。



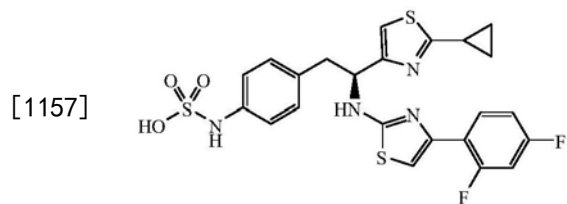
[1152] 4-((S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基)-乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.33-7.22 (m, 3H), 7.10-6.97 (m, 5H), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.02 (t, 1H, J=6.9Hz), 3.82 (s, 1H), 3.18 (q, 2H, J=7.1Hz), 2.36 (q, 1H, J=4.6Hz), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H)。



[1154] (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: ^1H 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), 2.40 (q, 2.40, J=5.1Hz), 1.23-1.18 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。

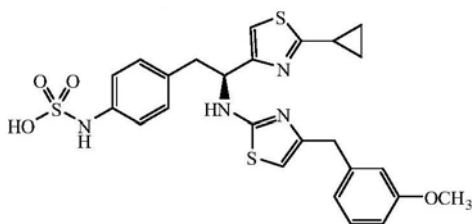


[1156] 4-((S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基)-乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.89-7.87 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.28 (t, 1H, J=7.0Hz), 7.10-6.96 (m, 8H), 5.03 (t, 1H, J=6.9Hz), 3.90 (s, 1H), 3.19 (q, 2H, J=6.6Hz), 2.38 (q, 1H, J=4.8Hz), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H)。



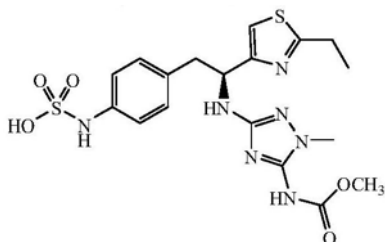
[1158] 4-((S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-(4-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基氨基)-乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.06-8.02 (q, 2H, J=6.9Hz), 7.12-6.95 (m, 7H), 6.88 (s, 1H), 5.11 (t, 1H, J=6.9Hz), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.38 (q, 1H, J=4.8Hz), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H)。

[1159]



[1160] (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: ^1H 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, $J=4.8\text{Hz}$), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 2H)。

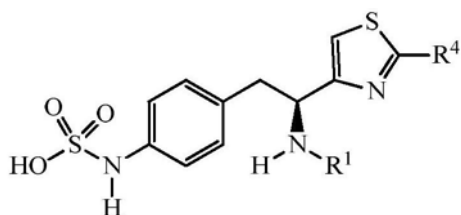
[1161]



[1162] (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: ^1H NMR (300MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 6.97-7.08 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=13.5$ 和 6.3Hz , 1H), 3.02-3.07 (m, 3H), 1.40 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1163] 本公开内容的第IX类的第二方面涉及具有下式的化合物:

[1164]



[1165] 其中 R^1 为取代的或未取代的杂芳基且 R^4 为取代的或未取代的苯基和取代的或未取代的杂芳基,如以下表XVIII进一步描述。

[1166]

表 XVIII		
编号	R ⁴	R ¹
R743	苯基	4-(甲氧羰基)噻唑-5-基
R744	苯基	4-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]噻唑-5-基
R745	苯基	5-[1- <i>N</i> -(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1- <i>H</i> -吡啶-3-基]噻唑-2-基
R746	苯基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R747	苯基	5-[(<i>S</i>)-1-(叔丁氧羰基)-2-苯基乙基]噻唑-2-基
R748	苯基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噻唑-2-基
R749	苯基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
R750	苯基	5-(4-苯基)噻唑-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

表 XVIII

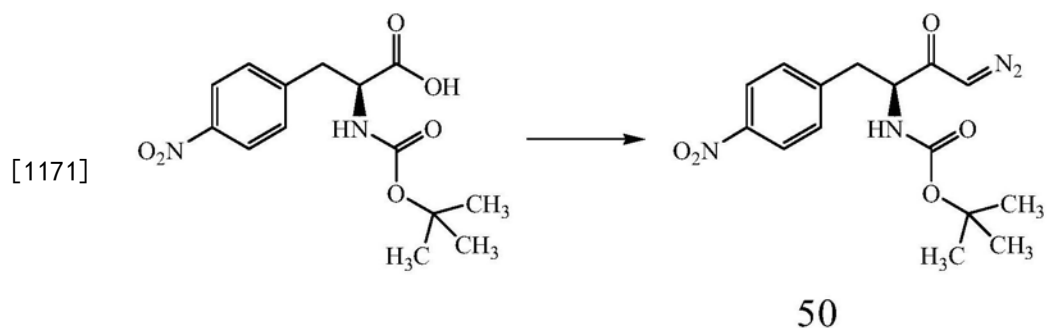
编号	R ⁴	R ¹
R756	苯基	4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R757	苯基	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基
R758	噻吩-2-基	4-(甲氧羰基)噻唑-5-基
R759	噻吩-2-基	4-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]噻唑-5-基
R760	噻吩-2-基	5-[1- <i>N</i> -(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1- <i>H</i> -吡啶-3-基]噻唑-2-基
R761	噻吩-2-基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R762	噻吩-2-基	5-[(<i>S</i>)-1-(叔丁氧羰基)-2-苯基乙基]噻唑-2-基
R763	噻吩-2-基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噻唑-2-基
R764	噻吩-2-基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
[1167] R765	噻吩-2-基	5-(4-苯基)噻唑-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-(甲氧羰基)噻唑-5-基
R774	环丙基	4-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]噻唑-5-基
R775	环丙基	5-[1- <i>N</i> -(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1- <i>H</i> -吡啶-3-基]噻唑-2-基
R776	环丙基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R777	环丙基	5-[(<i>S</i>)-1-(叔丁氧羰基)-2-苯基乙基]噻唑-2-基

表 XVIII

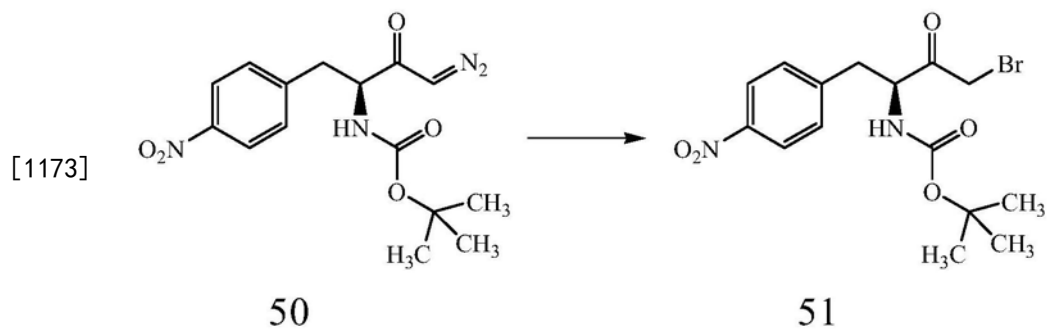
编号	R ⁴	R ¹ 基
R778	环丙基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噁唑-2-基
R779	环丙基	5-(3-甲氧基苄基)噁唑-2-基
R780	环丙基	5-(4-苯基)噁唑-2-基
R781	环丙基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R782	环丙基	5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R783	环丙基	5-(4-氟苯基)噻唑-2-基
R784	环丙基	5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基
R785	环丙基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
R786	环丙基	4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基
R787	环丙基	4-(4-氟苯基)噻唑-2-基

[1169] 包含针对R¹的取代的或未取代的噻唑-4-基单元的第IX类第二方面的化合物可通过在流程XIX、XX和XXI中概述且在下文实施例20、21和22中描述的程序来制备。

[1170] 流程XIX

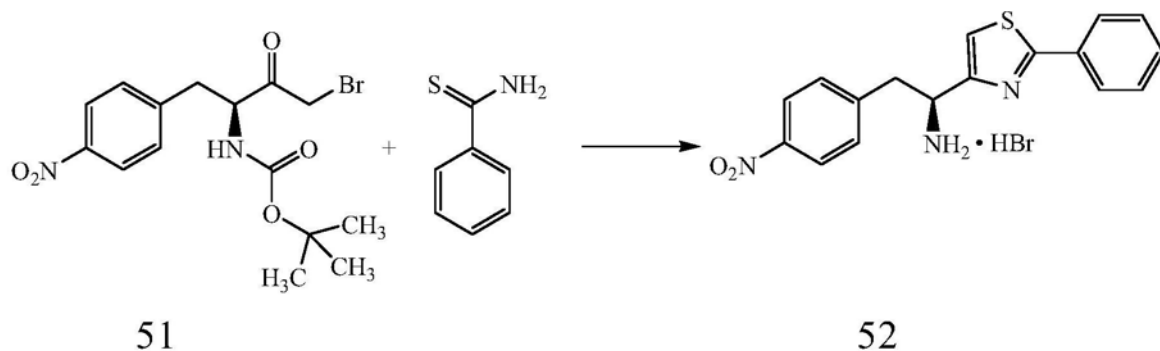
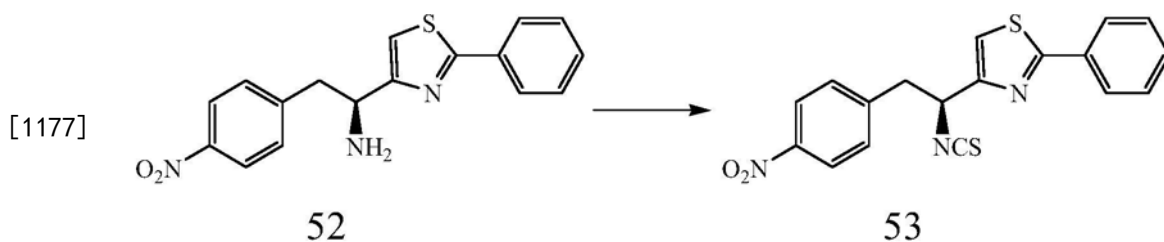
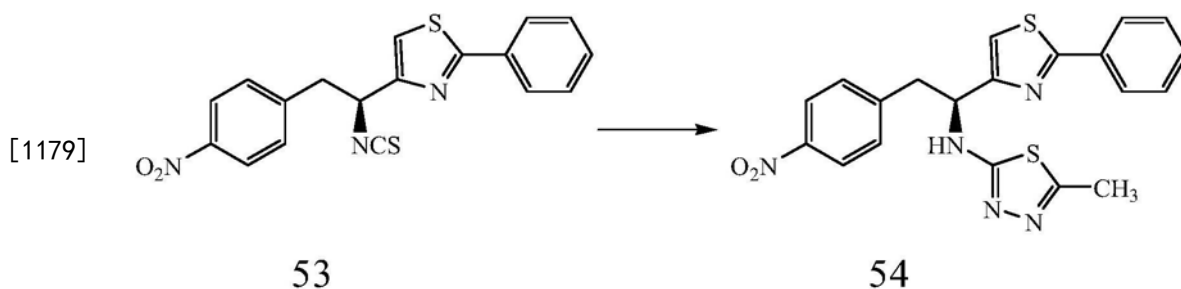


[1172] 试剂和条件: (a) (i) (异丁基)OCOC1, Et₃N, THF; 0°C, 20min. (ii) CH₂N₂; 0°C至室温3小时.

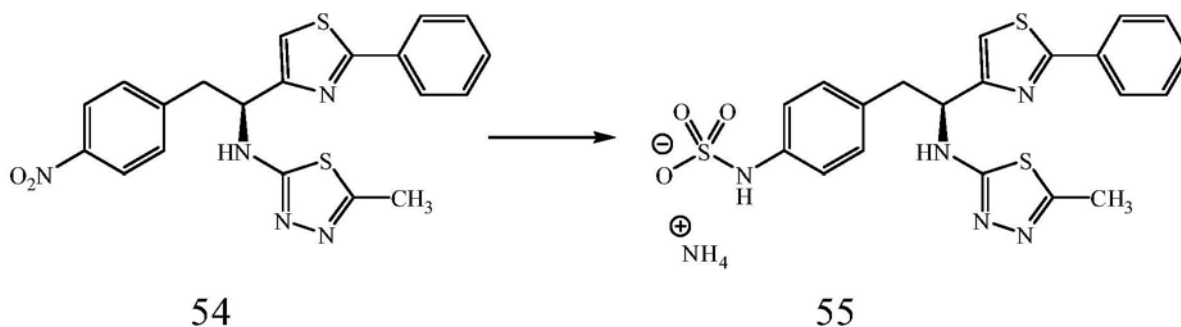


[1174] 试剂和条件: (b) 48% HBr, THF; 0°C, 1.5小时。

[1175]

[1176] 试剂和条件: (c) CH₃CN; 回流2hr.[1178] 试剂和条件: (d) 硫光气, CaCO₃, CCl₄, H₂O; 室温, 18小时。[1180] 试剂和条件: (e) (i) CH₃C (O) NHNH₂, EtOH; 回流, 2小时。[1181] (ii) POCl₃, 室温18hr; 50°C 2小时。

[1182]

[1183] 试剂和条件: (f) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-吡啶, NH₄OH.

[1184] 实施例20

[1185] (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)

[1186] [3-重氮基-1-(4-硝基苄基)-2-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(50)的制备:向0°C的2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-(4-硝基苄基)-丙酸(1.20g, 4.0mmol)的THF(20mL)溶液中逐滴加入三乙胺(0.61mL, 4.4mmol),之后加入氯甲酸异丁酯(0.57mL, 4.4mmol)。将反应混

合物在0℃下搅拌20分钟,然后过滤。在0℃下,以重氮甲烷(约16mmol)的醚溶液处理所述滤液。将反应混合物在室温下搅拌3小时并浓缩。将残余物溶于EtOAc并用水和盐水连续洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。将所得残余物通过二氧化硅(己烷/EtOAc 2:1)纯化,得到1.1g (82%产率)呈淡黄色固体的所需产物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.16 (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=13.8和6.6, 1H), 3.06 (dd, J=13.5和6.9Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)。

[1187] [3-溴-1-(4-硝基-苄基)-2-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(51)的制备:向0℃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)的THF (5mL)溶液中逐滴加入48% HBr水溶液(0.14mL, 1.25mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时,并且在0℃下用Na₂CO₃饱和水溶液猝灭。将所述混合物用EtOAc (3×25mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,得到0.400g的所需产物,该产物不经进一步纯化而用于下一步骤。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.20 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.06 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.80 (q, J=6.3Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[1188] (S)-2-(4-硝基苄基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙胺氢溴酸盐(52)的制备:将[3-溴-1-(4-硝基-苄基)-2-氧-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯(51) (1.62g, 4.17mmol)和苯并硫代酰胺(0.630g, 4.59mmol)在CH₃CN (5mL)中的混合物回流24小时。将反应混合物冷却至室温,向所述溶液加入乙醚(50mL),并且通过过滤收集形成的沉淀物。将所述固体物真空干燥,得到1.059g (63%)的所需产物。ESI+MS 326 (M+1)。

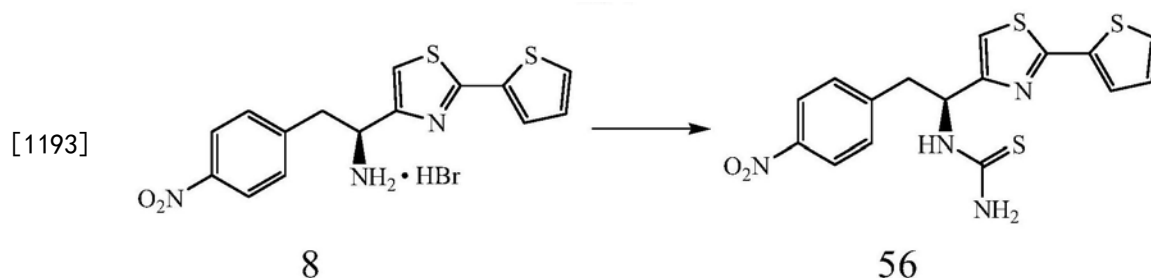
[1189] (S)-4-[1-异硫氰酸根合-2-(4-硝基苄基)-乙基]-2-苯基噻唑(53)的制备:向(S)-2-(4-硝基苄基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙胺氢溴酸盐(52) (2.03g, 5mmol)和CaCO₃ (1g, 10mmol)溶于CCl₄/水(10:7.5mL)中的溶液中加入二氯硫化碳(0.46mL, 6mmol)。将反应物在室温下搅拌18小时,然后用CH₂Cl₂和水稀释。将各层分离并用CH₂Cl₂萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空下浓缩为残余物,之后将其通过二氧化硅(CH₂Cl₂)纯化,得到1.71g (93%产率)的所需产物。ESI+MS 368 (M+1)。

[1190] (S)-5-甲基-N-[2-(4-硝基苄基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-胺(54)的制备:将(S)-4-[1-异硫氰酸根合-2-(4-硝基苄基)-乙基]-2-苯基噻唑(53) (332mg, 0.876mmol)和乙酰肼(65mg, 0.876mmol)在溶于EtOH (5mL)中的溶液中回流2小时。在减压下除去溶剂,将所得残余物溶于POCl₃ (3mL)中,将所得溶液在室温下搅拌18小时,之后将溶液加热至50℃持续2小时。真空除去溶剂并将所述残余物溶于EtOAc (40mL)中,并且用1N NaOH处理所得溶液直至pH保持在约8。用EtOAc萃取所述溶液。将合并的水层用EtOAc洗涤,合并有机层,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到0.345g (93%产率)呈黄色固体的所需产物。¹H NMR (CDCl₃) 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)。ESI+MS 424 (M+1)。

[1191] (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)的制备:将(S)-5-甲基-N-[2-(4-硝基苄基)-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混合物直到判断反应完全。将反应混合物过滤通过CELITE™床,并且在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(4mL)并用SO₃-吡啶(0.304g, 1.91mmol)处理。在室温

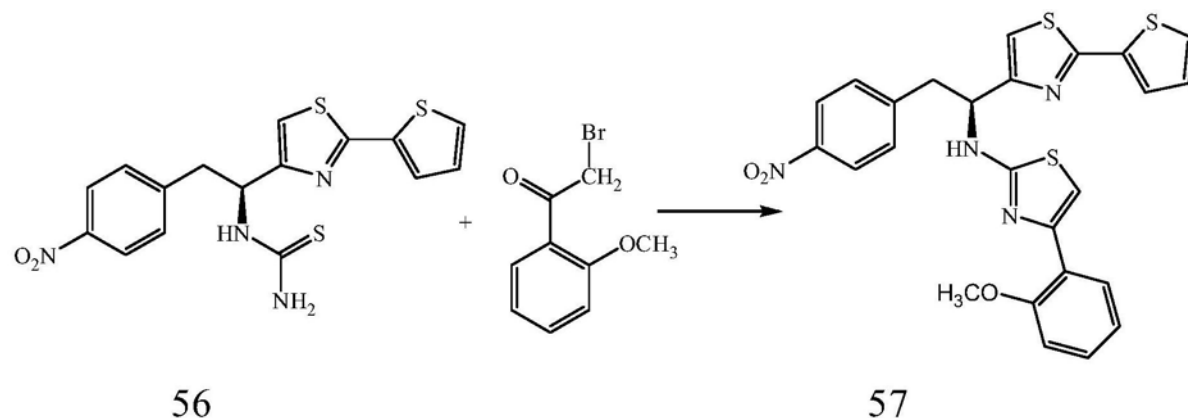
下搅拌所述反应物5分钟,然后加入7% NH_4OH 溶液(50mL)。然后将混合物浓缩,并将所得残余物通过反相制备型HPLC纯化,得到0.052g(11%产率)为铵盐形式的所需产物。 ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.00–7.97 (m, 2H), 7.51–7.47 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.11–7.04 (q, 4H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.18 (t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.34–3.22 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)。ESI-MS 472 ($\text{M}-1$)。

[1192] 流程XX



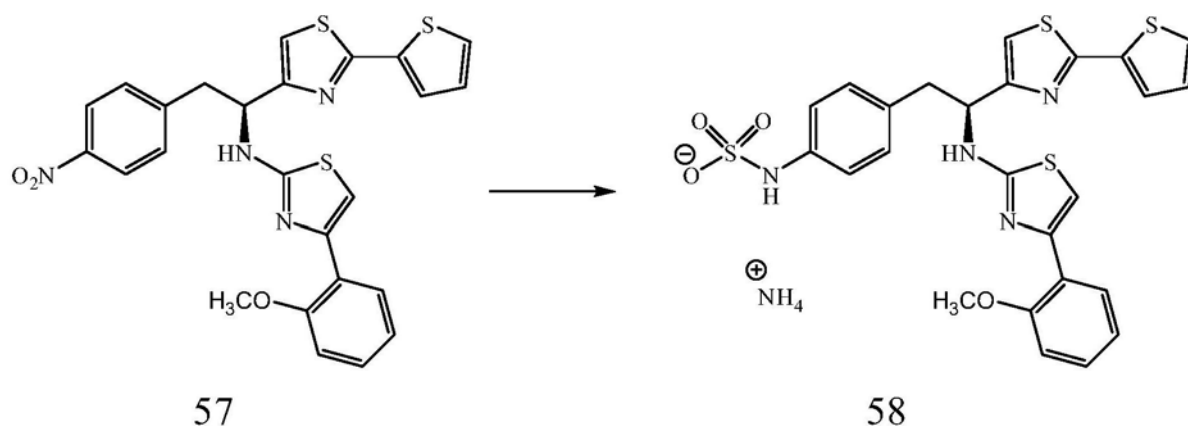
[1194] 试剂和条件: (a) 硫光气, CaCO_3 , $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$; 室温, 18小时。

[1195]



[1196] 试剂和条件: (b) CH_3CN , 回流, 5小时

[1197]



[1198] 试剂和条件: (c) (i) H_2 : Pd/C , MeOH ; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH ; 室温, 18小时。

[1199] 实施例21

[1200] 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)

[1201] (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(S)-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

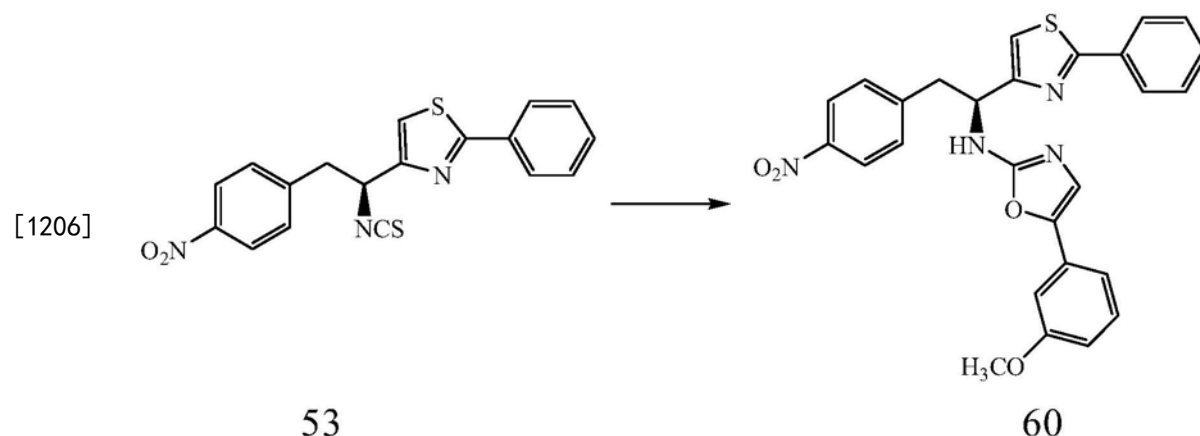
CaCO₃ (0.597g, 5.96mmol) 溶于CCl₄/水 (10mL/5mL) 中的溶液中加入二氯硫化碳 (0.412g, 3.58mmol)。将反应物在室温下搅拌18小时, 然后用CH₂Cl₂和水稀释。将各层分离并用CH₂Cl₂萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并在真空下浓缩为残余物, 之后将其用氨水 (0.5M, 溶于1,4-二氧杂环己烷中, 29.4mL, 14.7mmol) 处理, 通过二氧化硅纯化, 得到0.490g呈红棕色固体的所需产物。ESI+MS 399 (M+1)。

[1202] 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, 得到0.221g呈黄色固体的所需产物。ESI+MS 521 (M+1)。

[1203] 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12mL MeOH中。加入催化量的Pd/C (10%w/w), 将所述混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™床, 并且在减压下除去溶剂。将粗产物溶于6mL吡啶并用SO₃-吡啶 (140mg) 处理。在室温下将反应物搅拌5分钟, 然后加入10mL的7%NH₄OH溶液。然后将混合物浓缩, 并将所得残余物通过反相色谱法纯化, 得到0.033g为铵盐形式的所需产物。¹H NMR (CD₃OD): δ7.96-7.93 (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)。

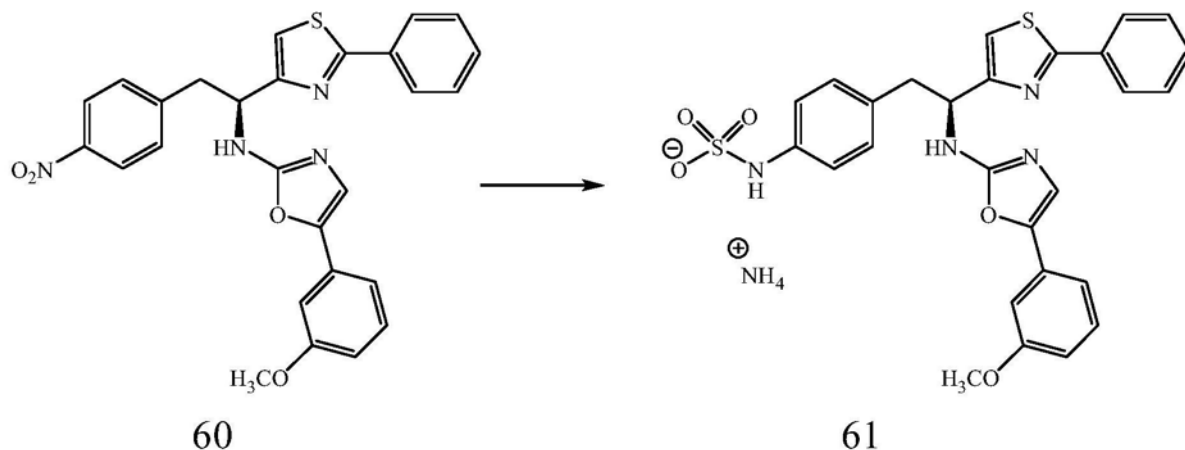
[1204] 包含针对R¹的取代的或未取代的噻唑-2-基单元的第IX类第二方面的化合物可通过在流程XXI中概述并在下文实施例22中描述的方法来制备。可根据流程XVII和实施例18来制备中间体39。

[1205] 流程XXI



[1207] 试剂和条件: (a) 1-叠氮-1-(3-甲氧基苯基)乙酮, PPh₃, 二氧六环, 90°C 20分钟。

[1208]



[1209] 试剂和条件: (b) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH ; 室温, 18小时。

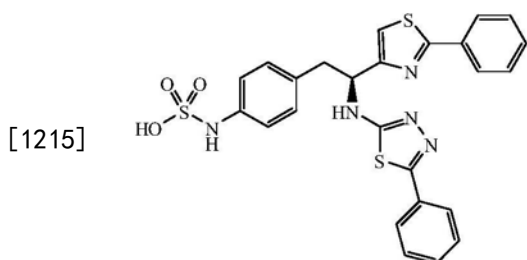
[1210] 实施例22

[1211] 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)

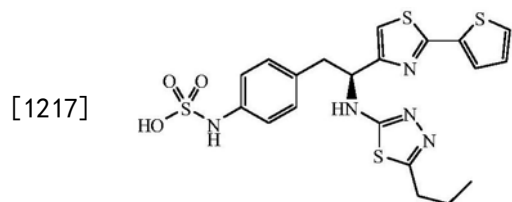
[1212] [5-(3-甲氧基苯基)噁唑-2-基]-[2-(4-硝基苯基)-1-(2-苯基噻唑-4-基)乙基]胺(60)的制备:将(S)-4-(异硫氰酸根合-2-(4-硝基苯基)乙基)-2-苯基噻唑(53)(300mg, 0.81mmol)、1-叠氨基-1-(3-甲氧基苯基)乙酮(382mg, 2.0mmol)和 PPh_3 (0.8g, 聚合物结合的, 约3mmol/g)在二氧杂环己烷(6mL)中的混合物在 90°C 下加热20分钟。将反应溶液冷却至室温, 真空除去溶剂, 并将得到的残余物通过二氧化硅纯化, 得到300mg(74%产率)呈黄色固体的所需产物。 ^1H NMR(300MHz, MeOH- d_4) δ 8.02(d, $J=7.2\text{Hz}$, 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, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.83(s, 4H), 3.42-3.45(m, 2H)。

[1213] 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]-[2-(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), 并将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™床, 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, 然后加入7% NH_4OH 溶液。然后将混合物浓缩, 并将所得残余物通过反相色谱法纯化, 得到0.042g为铵盐形式的所需产物。 ^1H NMR(300MHz, MeOH- d_4) δ 7.99(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.50(m, 3H), 7.23-7.29(m, 3H), 7.04-7.12(m, 6H), 6.78(dd, $J=8.4$ 和 2.4Hz , 1H), 5.16(t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.81(s, 3H), 3.29-3.39(m, 1H), 3.17(dd, $J=13.8$ 和 8.1Hz , 1H)。

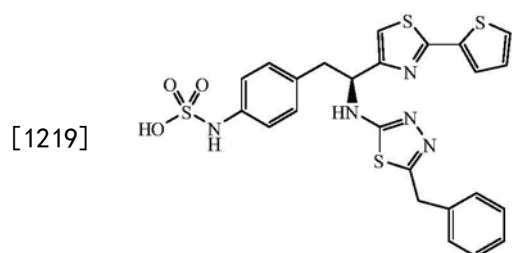
[1214] 以下是本公开内容的第IX类的第二方面的非限制性实例。



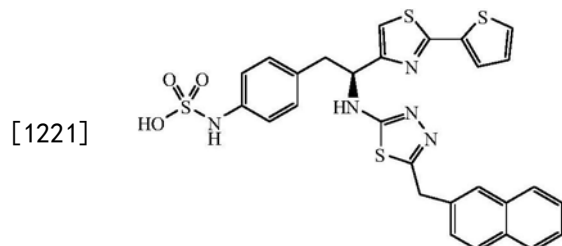
[1216] (S)-4-(2-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基)-苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.97-7.94 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 5.29 (t, 1H, J=6.9Hz), 3.35-3.26 (m, 2H)。



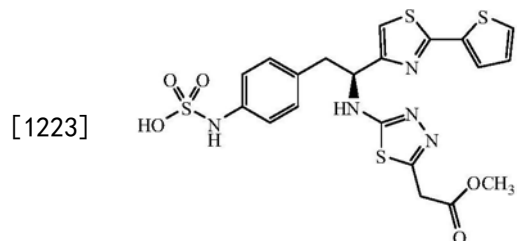
[1218] 4-((S)-2-(5-丙基-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.59-7.54 (m, 2H), 7.17-7.03 (m, 6H), 5.13 (t, 1H, J=7.2Hz), 3.32-3.13 (m, 2H), 2.81 (t, 2H, J=7.4Hz), 1.76-1.63 (h, 6H, J=7.4Hz), 0.97 (t, 3H, J=7.3Hz)。



[1220] 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:¹H NMR (CD₃OD): 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)。

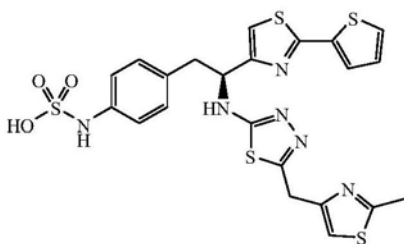


[1222] 4-((S)-2-(5-(萘-1-基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ8.08-8.05 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 6H), 7.11-7.00 (m, 6H), 5.08 (t, 1H, J=7.1Hz), 4.63 (s, 2H), 3.26-3.08 (m, 2H)。



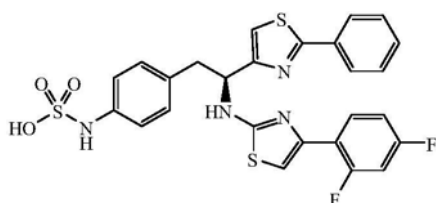
[1224] 4-((S)-2-(5-((甲氧羰基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.48-7.44 (m, 2H), 7.03-6.92 (m, 6H), 5.02 (t, 1H, J=7.2Hz), 4.30 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.22-3.02 (m, 2H)。

[1225]



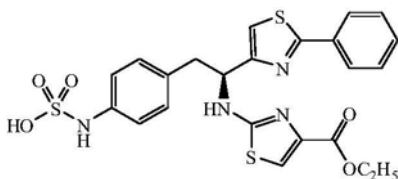
[1226] 4-((S)-2-(5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.60-7.56 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.09-7.03 (q, 4H, J=8.7Hz), 5.14 (t, 1H, J=7.2Hz), 4.28 (s, 2H), 3.33-3.14 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)。

[1227]



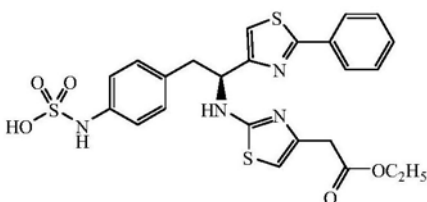
[1228] 4-{(S)-2-[4-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基氨基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ8.06-8.02 (q, 1H, J=6.8Hz), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 6H), 7.01-6.88 (m, 4H), 5.20 (t, 1H, J=7.0Hz), 3.36-3.17 (m, 2H)。

[1229]



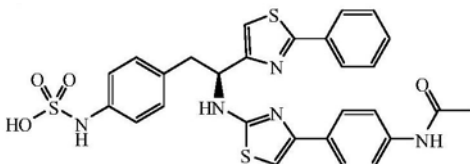
[1230] (S)-4-{2-[4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ8.02-7.99 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 5.26 (t, 1H, J=6.9Hz), 4.35-4.28 (q, 2H, J=6.9Hz), 3.38-3.18 (m, 2H), 1.36 (t, 3H, J=7.2Hz)。

[1231]



[1232] (S)-4-{2-[4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)噻唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸:¹H NMR (CD₃OD): δ7.96 (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, J=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)。

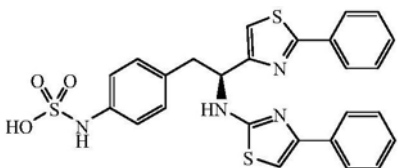
[1233]



[1234] (S)-4-{2-[4-(4-乙酰胺基苯基)噻唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基}苯

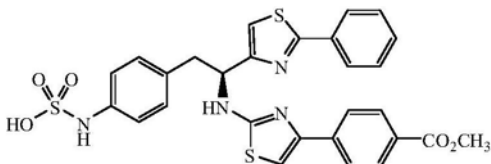
基氨基磺酸： ^1H NMR (CD_3OD) : δ 8.11 (m, 2H) , 7.82-7.80 (m, 2H) , 7.71-7.61 (m, 6H) , 7.40 (s, 1H) , 7.23 (s, 4H) , 5.32 (t, 1H, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.51-3.35 (m, 2H) , 2.28 (s, 3H) 。

[1235]



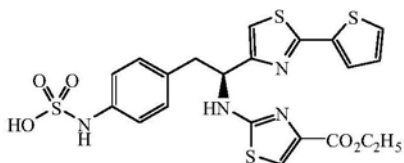
[1236] (S)-4-[2-(4-苯基噻唑-2-基氨基)-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸： ^1H NMR (CD_3OD) : δ 8.03-7.99 (m, 2H) , 7.75-7.72 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.53-7.48 (m, 3H) , 7.42 (m, 4H) , 7.12 (s, 4H) , 6.86 (s, 1H) , 5.23 (t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$) , 3.40-3.27 (m, 2H) 。

[1237]



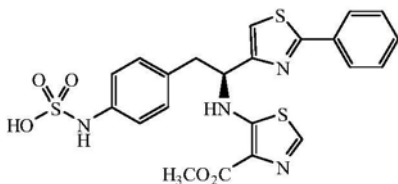
[1238] (S)-4-{2-[4-(4-(甲氧羰基)苯基)噻唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸： ^1H NMR (CD_3OD) : δ 8.04-8.00 (m, 4H) , 7.92-7.89 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.53-7.49 (m, 3H) , 7.30 (s, 1H) , 7.15 (s, 4H) , 7.05 (s, 1H) , 5.28 (t, 1H, $J=6.9\text{Hz}$) , 3.93 (s, 3H) , 3.35-3.24 (m, 2H) 。

[1239]



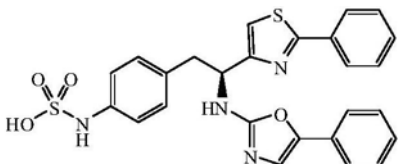
[1240] 4-{(S)-2-[4-(乙氧羰基)噻唑-2-基氨基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸： ^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.43-7.38 (m, 2H) , 7.26 (s, 1H) , 7.00-6.94 (m, 3H) , 6.89 (s, 4H) , 5.02 (t, 1H, $J=7.0\text{Hz}$) , 4.16-4.09 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$) , 3.14-2.94 (m, 2H) , 1.17 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$) 。

[1241]



[1242] (S)-4-[2-(4-(甲氧羰基)噻唑-5-基氨基)-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸： ^1H NMR (300MHz, $\text{MeOH}-d_4$) 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, $J=6.6\text{Hz}$, 1H) , 3.88 (s, 3H) , 3.28-3.42 (m, 2H) 。

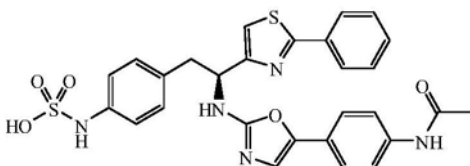
[1243]



[1244] (S)-4-[2-(5-苯基噻唑-2-基氨基)-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基]-苯基氨基磺酸： ^1H NMR (300MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.94-7.96 (m, 2H) , 7.45-7.49 (m, 5H) , 7.32 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H) , 7.12 (s, 1H) , 7.19 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 7.12 (s, 4H) , 7.05 (s, 1H) , 5.15 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H) , 3.34

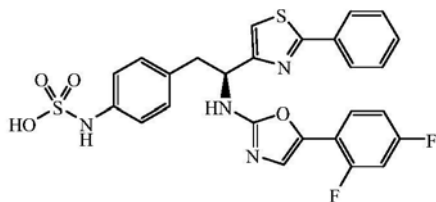
(dd, $J=14.1$ 和 8.4Hz , 1H), 3.18 (dd, $J=14.1$ 和 8.4Hz , 1H)。

[1245]



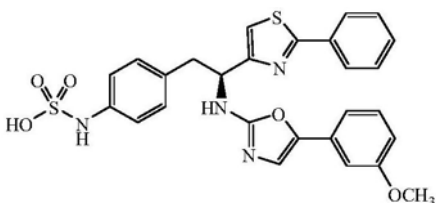
[1246] (S)-4-[2-[5-(4-乙酰胺基苯基)噁唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.92-7.94 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.14 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.13-3.38 (m, 2H), 2.11 (s, 3H)。

[1247]



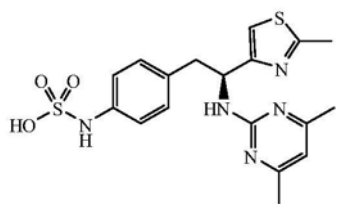
[1248] 4-((S)-2-[5-(2,4-二氟苯基)噁唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.97-7.99 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 6.97-7.06 (m, 3H), 5.15-5.20 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 1H), 3.20 (dd, $J=13.8$ 和 8.4Hz , 1H)。

[1249]



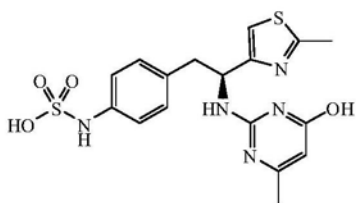
[1250] 4-((S)-2-[5-(3-甲氧基苯基)噁唑-2-基氨基]-2-[(2-噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基)苯基氨基磺酸: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.55-7.60 (m, 2H), 7.26 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04-7.15 (m, 8H), 6.77-6.81 (m, 1H), 5.10 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.15 (dd, $J=14.1$ 和 8.4Hz , 1H)。

[1251]



[1252] (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: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.00-7.10 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 5.50 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.04-3.22 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)。

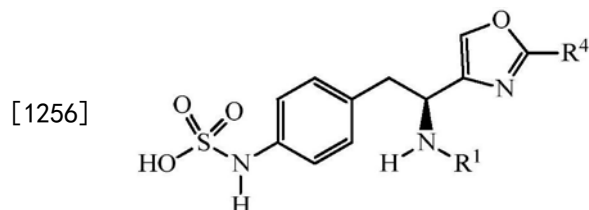
[1253]



[1254] (S)-4-[2-(4-羟基-6-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸

基磺酸：¹H 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)。

[1255] 本公开内容的第X类的第一方面涉及具有下式的化合物：



[1257] 其中R¹为杂芳基且R⁴在以下表XIX中进一步描述。

[1258]

表 XIX		
编号	R ⁴	R ¹
S788	苯基	4-(甲氧羰基)噻唑-5-基
S789	苯基	4-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]噻唑-5-基
S790	苯基	5-[1-N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-H-吡啶-3-基]噻唑-2-基
S791	苯基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S792	苯基	5-[(S)-1-(叔丁氧羰基)-2-苯基乙基]噻唑-2-基
S793	苯基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噻唑-2-基
S794	苯基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
S795	苯基	5-(4-苯基)噻唑-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-(甲氧羰基)噻唑-5-基
S804	噻吩-2-基	4-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]噻唑

[1259]

表 XIX		
编号	R ⁴	R ¹
		-5-基
S805	噻吩-2-基	5-[1- <i>N</i> -(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1- <i>H</i> -吡啶-3-基]噻唑-2-基
S806	噻吩-2-基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S807	噻吩-2-基	5-[(<i>S</i>)-1-(叔丁氧羰基)-2-苯基乙基]噻唑-2-基
S808	噻吩-2-基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噻唑-2-基
S809	噻吩-2-基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
S810	噻吩-2-基	5-(4-苯基)噻唑-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-(甲氧羰基)噻唑-5-基
S819	环丙基	4-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基甲酰基]噻唑-5-基
S820	环丙基	5-[1- <i>N</i> -(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1- <i>H</i> -吡啶-3-基]噻唑-2-基
S821	环丙基	5-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基
S822	环丙基	5-[(<i>S</i>)-1-(叔丁氧羰基)-2-苯基乙基]噻唑-2-基
S823	环丙基	5-[4-(甲基羧基)苯基]噻唑-2-基
S824	环丙基	5-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基
S825	环丙基	5-(4-苯基)噻唑-2-基

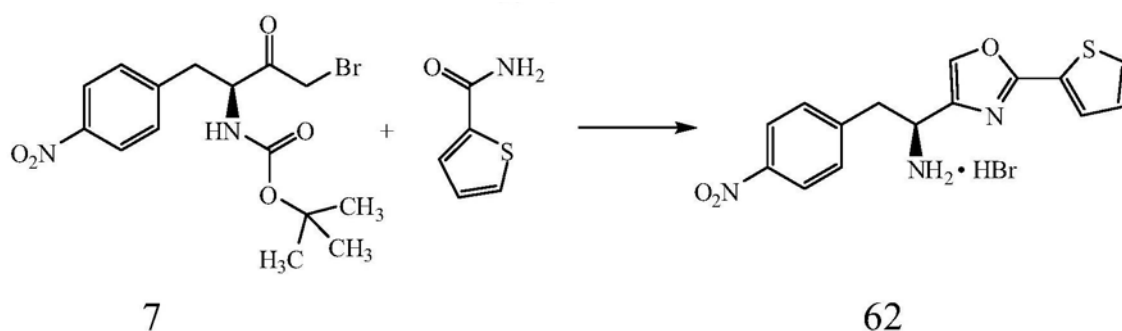
表 XIX

编号	R ⁴	R ¹
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
[1260] 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

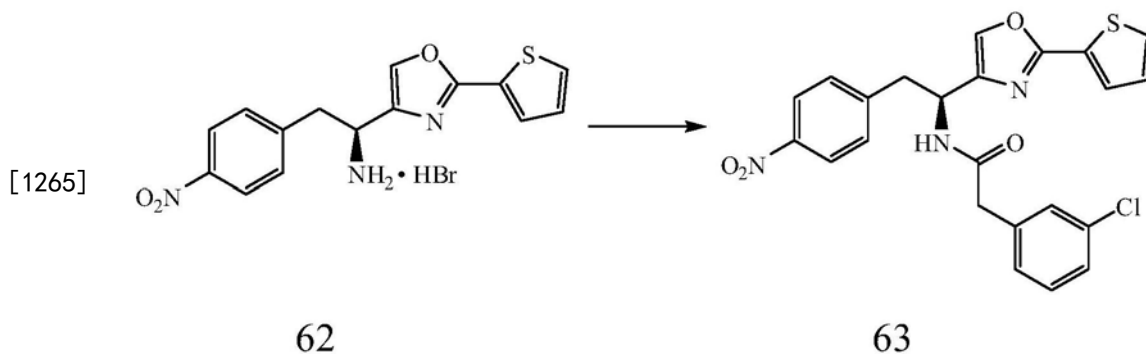
[1261] 根据第X类的第一方面的化合物可以通过流程XXII概述的并在下文实施例23中描述的程序来制备。

[1262] 流程XXII

[1263]

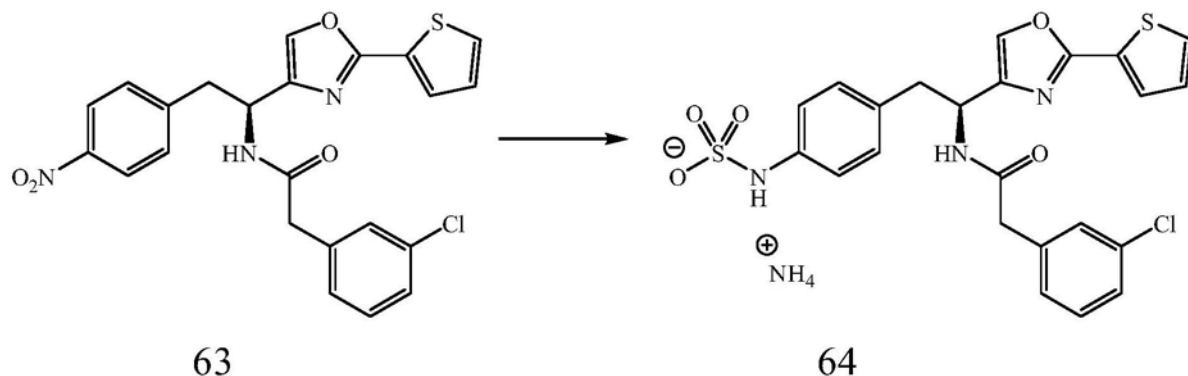


[1264] 试剂和条件: (a) CH₃CN; 回流2hr.



[1266] 试剂和条件: (b) (3-Cl) C₆H₄CO₂H, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; 室温, 18小时。

[1267]



[1268] 试剂和条件: (c) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH , 室温, 18小时。

[1269] 实施例23

[1270] 4-((S)-2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)-2-(2-(噻吩-2-基)噁唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸(64)

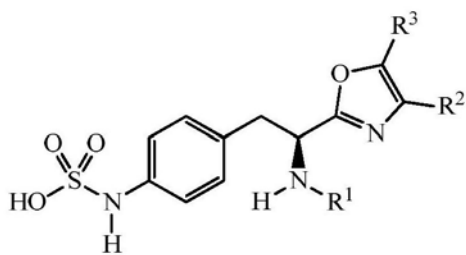
[1271] (S)-2-(4-硝基苯基)-1-[(噻吩-2-基)噁唑-4-基]乙胺氢溴酸盐(62)的制备:将(S)-4-溴-1-(4-硝基苯基)-3-氧丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(7)(38.7g, 100mmol)和噻吩-2-甲酰胺(14g, 110mmol)(可获自Alfa Aesar)在 CH_3CN (500mL)中的混合物回流5小时。将反应混合物冷却至室温并向溶液中加入乙醚(200mL)。通过过滤收集其形成的沉淀物。将固体真空干燥得到所需产物,该产物可不经纯化用于下一步骤。

[1272] 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(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)在DMF(50mL)中的溶液中加入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)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1N的HCl水溶液、5%的 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂得到所需产物,该产物不经进一步纯化而使用。

[1273] -((S)-2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)-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)(3g)溶于MeOH(4mL)中。加入催化量的Pd/C(10%w/w),并将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将所得反应混合物过滤通过CELITE™床,并在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶(12mL)并用 SO_3 -吡啶(0.157g)处理。将反应物在室温下搅拌5分钟,然后加入7% NH_4OH 溶液。然后将混合物浓缩,并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到铵盐形式的所需产物。

[1274] 本公开内容的第X类的第二方面涉及具有下式的化合物:

[1275]

[1276] 其中R¹为芳基且R²和R³在以下表XX中进一步描述。

[1277]

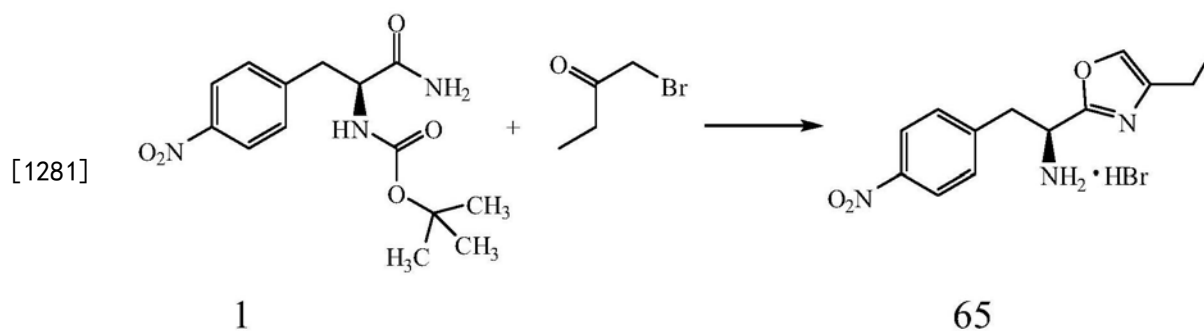
表 XX			
编号	R ²	R ³	R ¹
T833	甲基	氢	苯基
T834	甲基	氢	苄基
T835	甲基	氢	2-氟苯基
T836	甲基	氢	3-氟苯基
T837	甲基	氢	4-氟苯基
T838	甲基	氢	2-氯苯基
T839	甲基	氢	3-氯苯基
T840	甲基	氢	4-氯苯基
T841	乙基	氢	苯基
T842	乙基	氢	苄基
T843	乙基	氢	2-氟苯基
T844	乙基	氢	3-氟苯基
T845	乙基	氢	4-氟苯基
T846	乙基	氢	2-氯苯基
T847	乙基	氢	3-氯苯基

表 XX

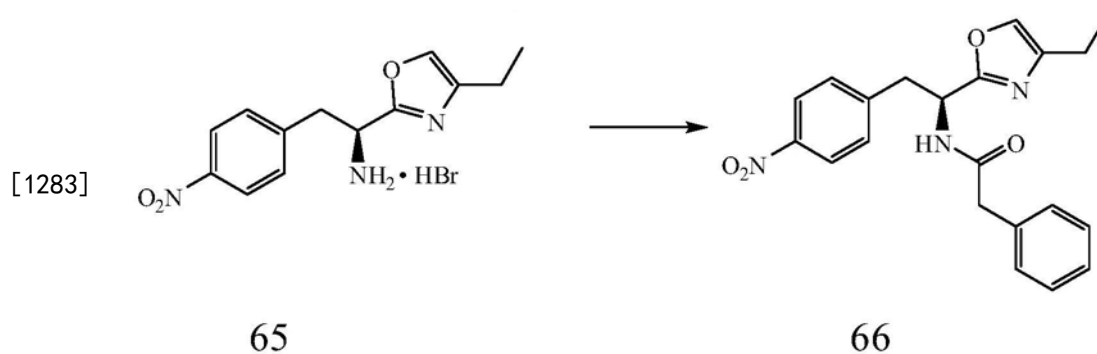
编号	R ²	R ³	R ¹
T848	乙基	氢	4-氯苯基
T849	噻吩-2-基	氢	苯基
T850	噻吩-2-基	氢	苄基
T851	噻吩-2-基	氢	2-氟苯基
T852	噻吩-2-基	氢	3-氟苯基
T853	噻吩-2-基	氢	4-氟苯基
T854	噻吩-2-基	氢	2-氯苯基
T855	噻吩-2-基	氢	3-氯苯基
T856	噻吩-2-基	氢	4-氯苯基

[1279] 根据第X类的第二方面的化合物可以通过流程XXIII概述的并在下文实施例24中描述的程序来制备。

[1280] 流程XXIII

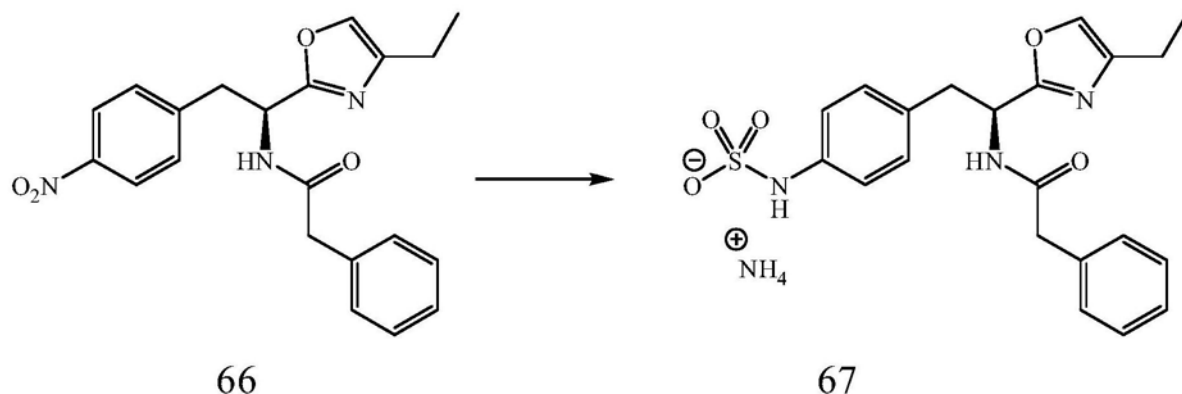


[1282] 试剂和条件：(a) CH₃CN；回流，2小时。



[1284] 试剂和条件：(b) C₆H₅CH₂CO₂H, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF；室温，18小时。

[1285]



[1286] 试剂和条件: (c) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -吡啶, NH_4OH , 室温, 18小时。

[1287] 实施例24

[1288] {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)

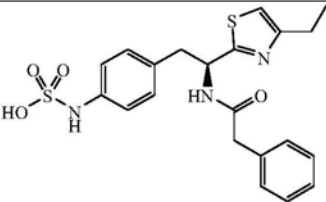
[1289] (S)-1-(4-乙基噁唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙胺 (65) 的制备: 将[1-(S)-氨基甲酰基-2-(4-硝基苯基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (1) (10g, 32.3mmol) 和1-溴-2-丁酮 (90%, 4.1mL, 36mmol) 在 CH_3CN (500mL) 中的混合物回流18小时。将反应混合物冷却至室温并向溶液加入乙醚, 通过过滤除去其形成的沉淀物, 其不经进一步纯化而使用。

[1290] 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°C 下的 (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) 在DMF (100mL) 中的溶液中加入1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺 (EDCI) (2.68g, 14mmol), 之后加入三乙胺 (6.0mL, 42mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相用1N的HCl水溶液、5%的 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂以得到所需的产物, 该产物不经进一步纯化而使用。

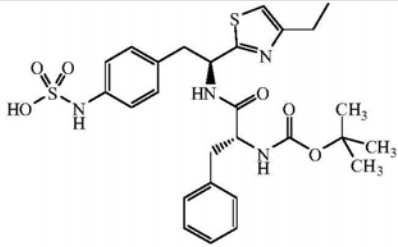
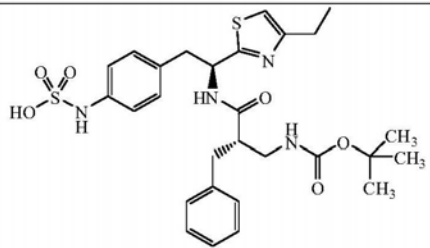
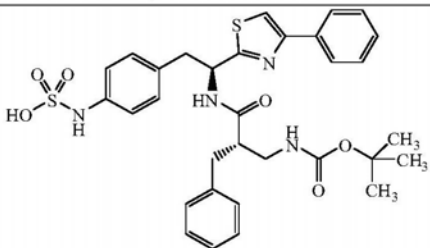
[1291] {4-[2-(S)-(4-乙基噁唑-2-基)-2-苯基乙酰基氨基乙基]-苯基}氨基磺酸 (67) 的制备: 将N-[1-(4-乙基噁唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基]-2-苯基乙酰胺 (66) (0.260g) 溶于MeOH (4mL) 中。加入催化量的Pd/C (10% w/w), 将混合物在氢气气氛下搅拌18小时。将反应混合物过滤通过CELITE™床, 并在减压下除去溶剂。将粗产物溶于吡啶 (12mL) 并用 SO_3 -吡啶 (0.177g, 1.23) 处理。将反应混合物在室温下搅拌5分钟, 然后加入7% NH_4OH (10mL) 溶液。然后将混合物浓缩, 并将所得残余物通过反相色谱法纯化, 得到为铵盐形式的所需产物。

[1292] 针对说明性化合物的HPTP- β ($\text{IC}_{50}\mu\text{M}$) 活性的非限制性实例在表XXI中列出。HPTP- β 抑制可以通过由配制者选择的方法来测试, 例如, Amarasinge K.K. 等人, “Design and Synthesis of Potent, Non-peptidic Inhibitors of HPTPbeta” Bioorg Med Chem Lett. 2006 Aug 15; 16 (16): 4252-6. Epub 2006 Jun 12. Erratum in: Bioorg Med Chem Lett. 2008 Aug 15; 18 (16): 4745.. Evidokimov, Artem G [corrected to Evdokimov, Artem G]: PMID: 16759857; 和 Klopfenstein S.R. 等人, “1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl Sulfamic Acids as Phosphatase PTP1B Inhibitors” Bioorg Med Chem Lett. 2006 Mar 15; 16 (6): 1574-8, 均通过引用整体并入本文。

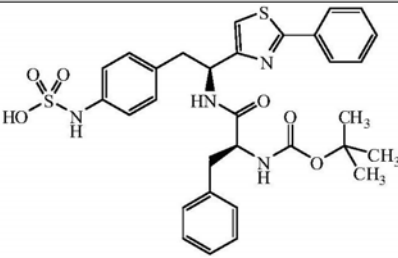
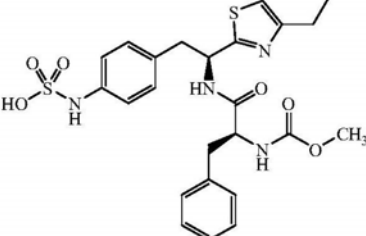
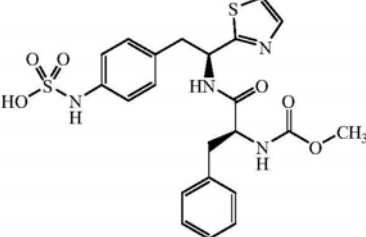
[1293]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA1	 (S)-{4-[2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(苯基乙酰基氨基)乙基]-苯基}氨基磺酸	0.000157

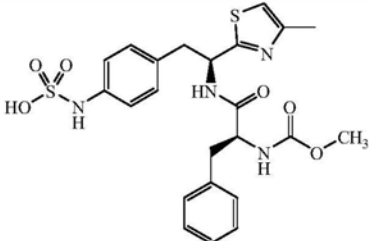
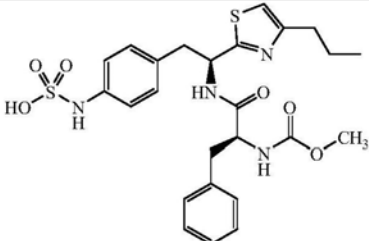
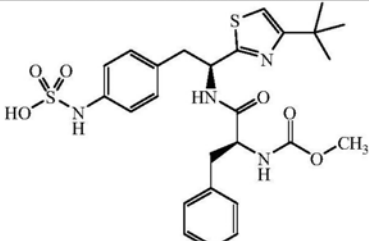
[1294]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA2	 4-$\{ (S) \text{-} 2 \text{-} [(R) \text{-} 2 \text{-} (\text{叔丁氧基羰基氨基}) \text{-} 3 \text{-} \text{苯基丙酰胺基}] \text{-} 2 \text{-} (4 \text{-} \text{乙基噻唑} \text{-} 2 \text{-} \text{基}) \text{乙基} \}$苯基氨基磺酸	0.004
AA3	 $\{ 1 \text{-} [1 \text{-} (5 \text{-} \text{乙基噻唑} \text{-} 2 \text{-} \text{基}) \text{-} (S) \text{-} 2 \text{-} (4 \text{-} \text{磺氨基苯基}) \text{乙基} \text{-} \text{氨基甲酰基}] \text{-} (S) \text{-} 2 \text{-} \text{苯基乙基} \}$甲基氨基甲酸叔丁酯	0.031
AA4	 $\{ 1 \text{-} [1 \text{-} (5 \text{-} \text{苯基噻唑} \text{-} 2 \text{-} \text{基}) \text{-} (S) \text{-} 2 \text{-} (4 \text{-} \text{磺氨基苯基}) \text{乙基} \text{氨基甲酰基}] \text{-} (S) \text{-} 2 \text{-} \text{苯基乙基} \}$甲基氨基甲酸叔丁酯	$< 5 \times 10^{-8}$

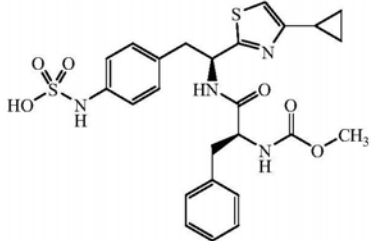
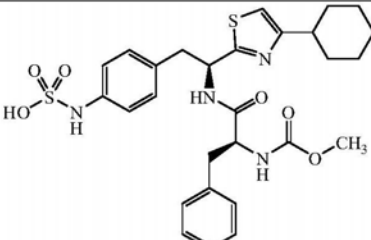
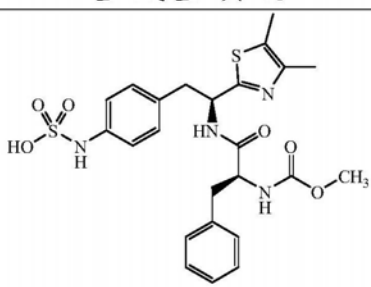
[1295]

编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA5	 4-((<i>S</i>)-2-(<i>S</i>)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基-2-(2-苯基噻唑-4-基))苯基氨基磺酸	<5x10 ⁻⁸
AA6	 4-((<i>S</i>)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基)苯基氨基磺酸	0.000162
AA7	 4-((<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸	0.006

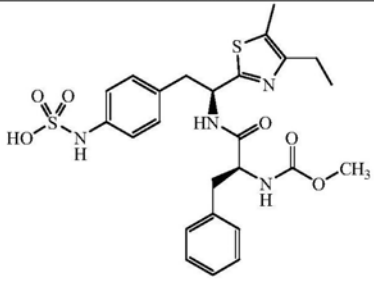
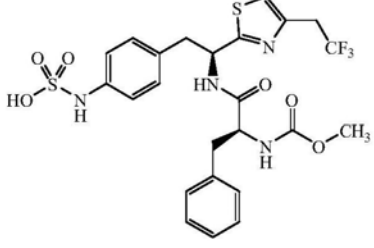
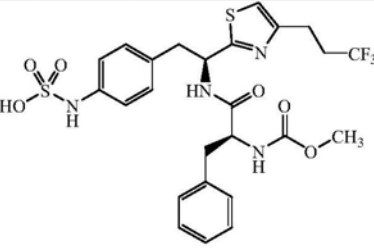
[1296]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA8	 4-((<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸	0.001
AA9	 4-((<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-丙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸	0.0001
AA10	 4-((<i>S</i>)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-2-((<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基)乙基}苯基氨基磺酸	0.0002

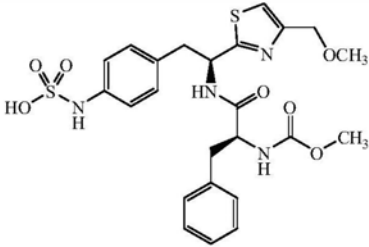
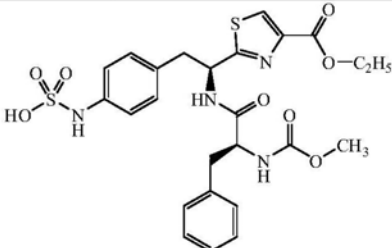
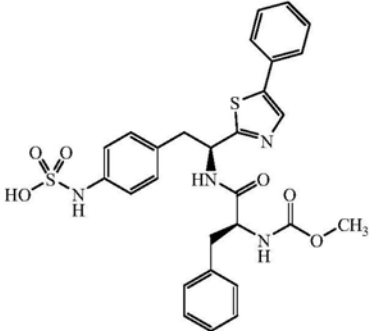
[1297]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA11	 4-$\{(S)$-2-(4-环丙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	0.00001
AA12	 4-$\{(S)$-2-(4-环己基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	$<5 \times 10^{-8}$
AA13	 4-$\{(S)$-2-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	0.001

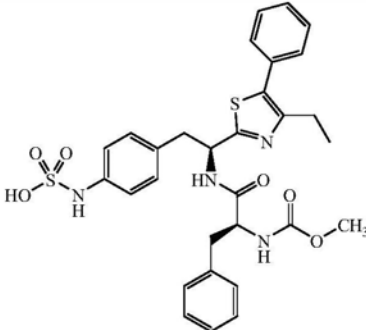
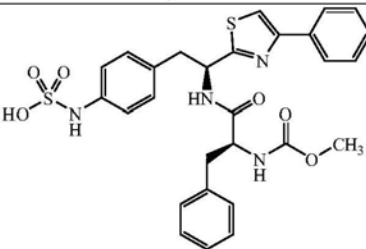
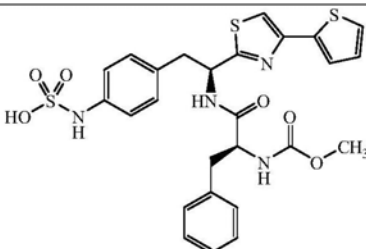
[1298]

编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA14	 4-((S)-2-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	0.0001
AA15	 4-((S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸	0.0003
AA16	 4-((S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]-2-[4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸	0.00008

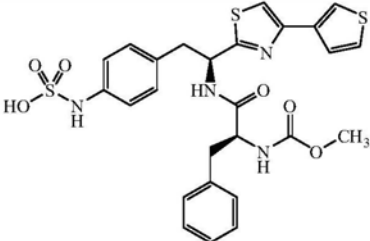
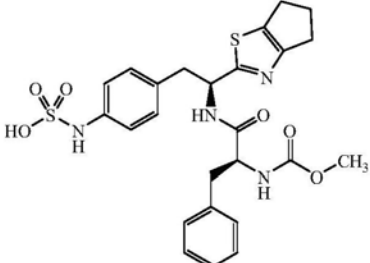
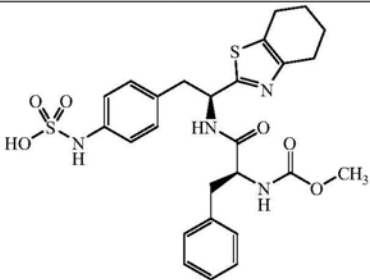
[1299]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA17	 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(甲氧基甲基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸	0.001
AA18	 4-{(S)-2-(4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	0.0002
AA19	 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(5-苯基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸	0.0003

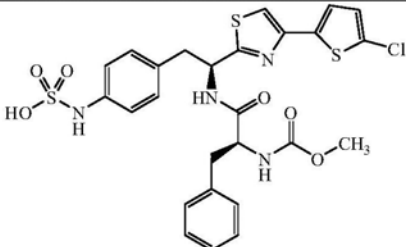
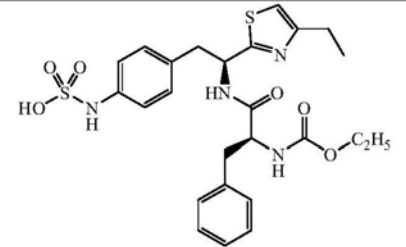
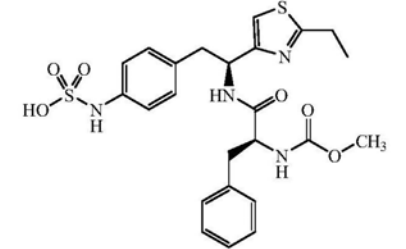
[1300]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA20	 4-((<i>S</i>)-2-(4-乙基-5-苯基噻唑-2-基)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	$<5 \times 10^{-8}$
AA21	 4-((<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-苯基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸	$<2 \times 10^{-6}$
AA22	 4-((<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸	$<5 \times 10^{-8}$

[1301]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA23	 4-$\{(S)$-2-$\{(S)$-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸	0.00009
AA24	 4-$\{(S)$-2-(5,6-二氢-4<i>H</i>-环戊烯并[d]噻唑-2-基)-2-$\{(S)$-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	0.001
AA25	 4-$\{(S)$-2-$\{(S)$-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸	0.0004

[1302]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA26	 4-$\{(S)$-2-[4-(5-氯噻吩-2-基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基-氨基磺酸	$<5 \times 10^{-8}$
AA27	 4-$\{(S)$-2-[(S)-2-(乙氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸	0.00014
AA28	 4-$\{(S)$-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸	0.0001

[1303]

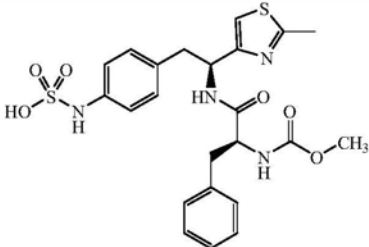
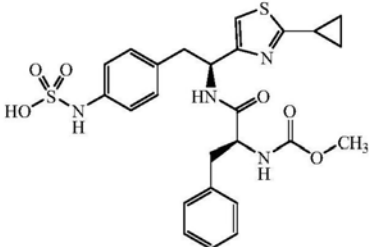
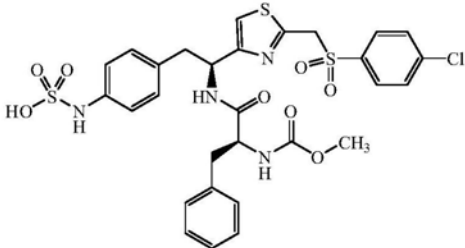
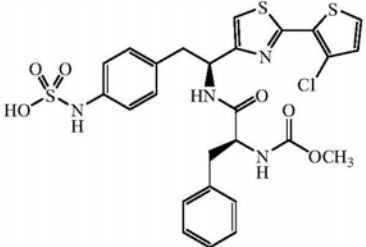
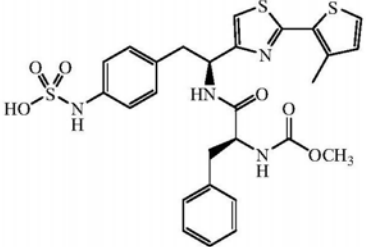
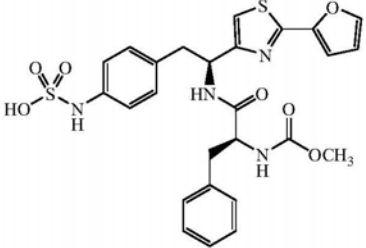
表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA29	 4-((<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸	0.001
AA30	 4-((<i>S</i>)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	0.0002
AA31	 4-((<i>S</i>)-2-{2-[(4-氯苯基磺酰基)甲基]噻唑-4-基}-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	0.00008

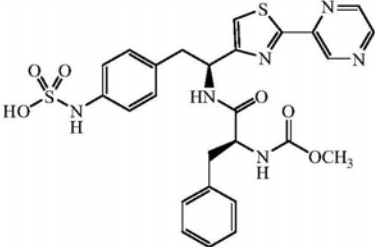
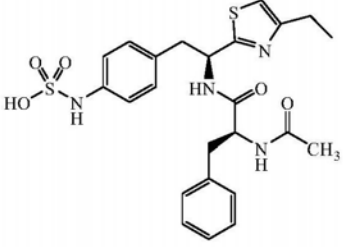
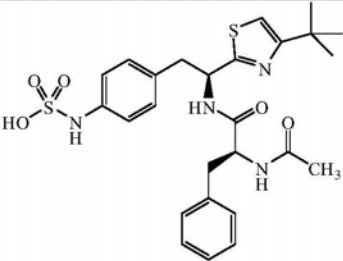
表 XXI

165

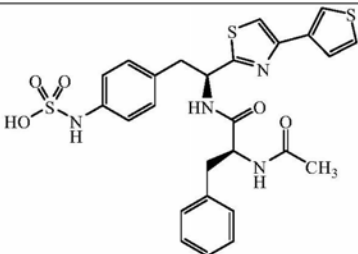
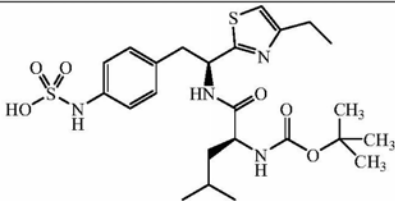
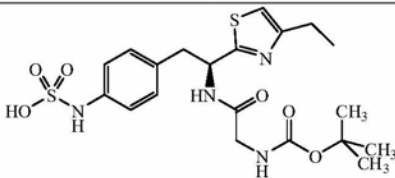
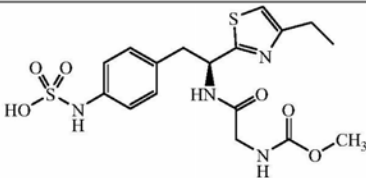
[1305]

编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA35	 4-[(<i>S</i>)-2-[2-(3-氯噻吩-2-基)噻唑-4-基]-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	<5x10 ⁻⁸
AA36	 4-[(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(3-甲基噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸	<5x10 ⁻⁸
AA37	 4-[(<i>S</i>)-2-(2-(呋喃-2-基)噻唑-4-基)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸	0.0004

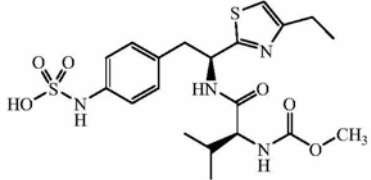
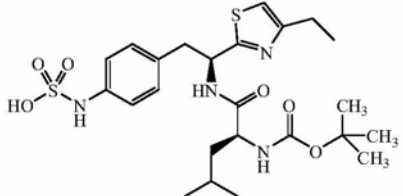
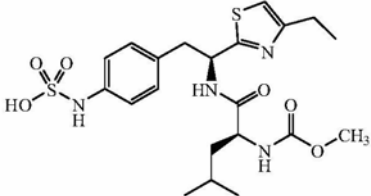
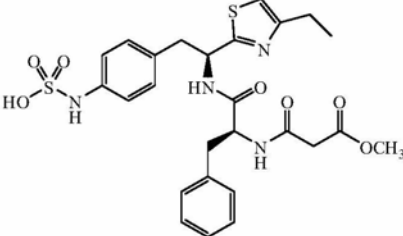
[1306]

	表 XXI	
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA38	 4-[(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(吡嗪-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸	0.003
AA39	 4-[(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸	0.001
AA40	 4-[(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸	0.0003

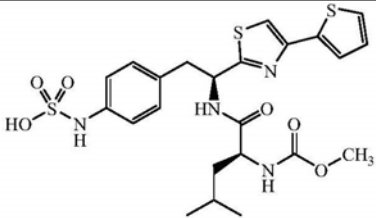
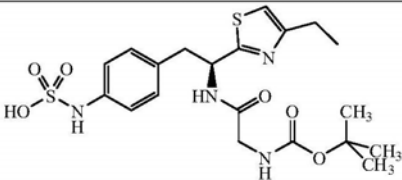
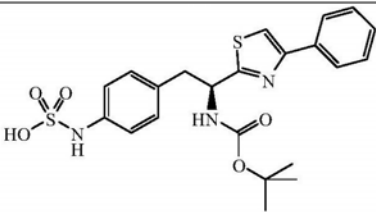
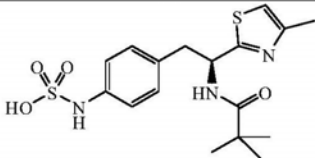
[1307]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA41	 4-$\{(S)\text{-}2\text{-}[(S)\text{-}2\text{-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基})\text{-}2\text{-}[4\text{-}(噻吩\text{-}3\text{-基})噻唑\text{-}2\text{-基}]乙基\}$苯基氨基磺酸	0.00024
AA42	 4-$\{(S)\text{-}2\text{-}[(S)\text{-}2\text{-}(叔丁氧基羰基氨基)\text{-}3\text{-甲基丁酰胺基})\text{-}2\text{-}(4\text{-乙基噻唑}\text{-}2\text{-基})乙基\}$苯基氨基磺酸	0.006
AA43	 $(S)\text{-}4\text{-}\{2\text{-}[2\text{-}(叔丁氧基羰基氨基)乙酰胺基]\text{-}2\text{-}(4\text{-乙基噻唑}\text{-}2\text{-基})乙基\}$苯基氨基磺酸	0.028
AA44	 $(S)\text{-}4\text{-}\{2\text{-}(4\text{-乙基噻唑}\text{-}2\text{-基})\text{-}2\text{-}[2\text{-}(甲氧基羰基氨基)乙酰胺基]乙基\}$苯基氨基磺酸	0.020

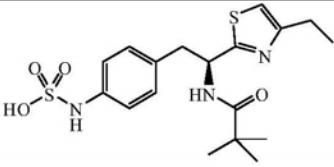
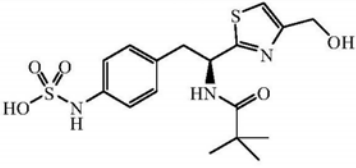
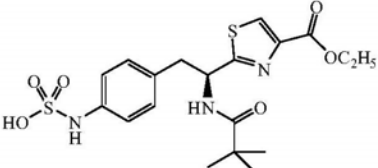
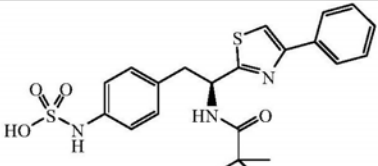
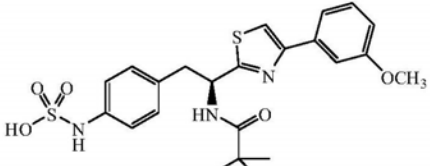
[1308]

	表 XXI	
编号	化合物	HPTPβ IC ₅₀ μM
AA45	 4-$\{(S)$-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-$\{(S)$-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸	0.003
AA46	 4-$\{(S)$-2-$\{(S)$-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸	0.001
AA47	 4-$\{(S)$-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-$\{(S)$-2-(甲氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸	0.0003
AA48	 4-$\{(S)$-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-$\{(S)$-2-[2-(甲氧基羰基氨基)-乙酰胺基]-3-苯基丙酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸	0.0003

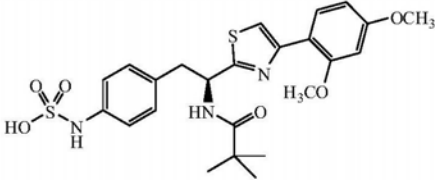
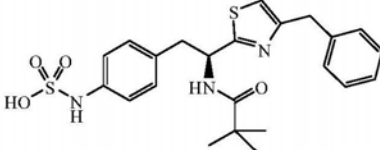
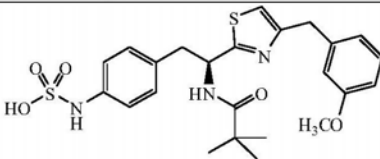
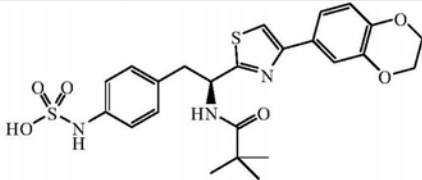
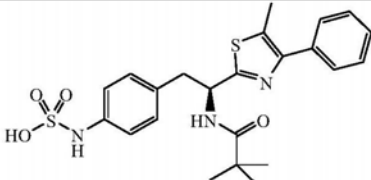
[1309]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA49	 4-[(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-2-(甲氧基羰基氨基)-4-甲基戊酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基]苯基氨基磺酸	$<5 \times 10^{-8}$
AA50	 (<i>S</i>)-4-{2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}-苯基氨基磺酸	0.028
AA51	 [1-(<i>S</i>)-(苯基噻唑-2-基)-2-(4-磺氨基苯基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯	0.049
AA52	 (<i>S</i>)-4-(2-(4-甲基噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基-氨基磺酸	0.112

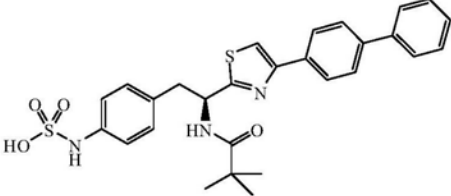
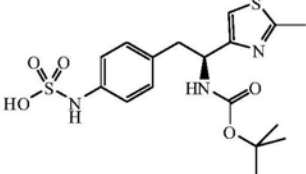
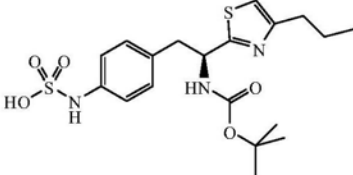
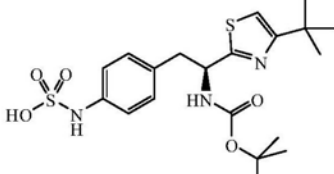
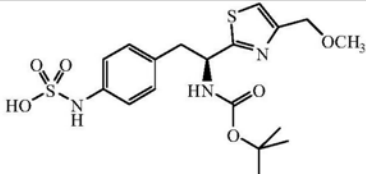
[1310]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA53	 (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基-氨基磺酸	0.085
AA54	 (S)-4-{2-[4-(羟基甲基)噻唑-2-基]-2-特戊酰胺基乙基}苯基-氨基磺酸	0.266
AA55	 (S)-4-{[2-(4-乙氧基羰基)噻唑-2-基]-2-特戊酰胺基乙基}苯基氨基磺酸	0.584
AA56	 (S)-4-(2-(4-苯基噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸	0.042
AA57	 4-((S)-2-(4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸	0.110

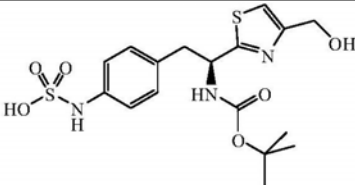
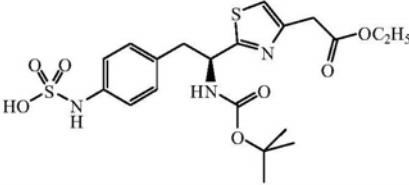
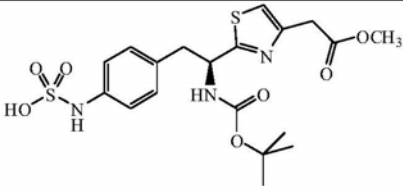
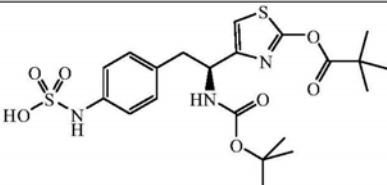
[1311]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA58	 4-((<i>S</i>)-2-(4-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基-氨基磺酸	0.086
AA59	 (<i>S</i>)-4-(2-(4-苄基噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸	0.113
AA60	 (<i>S</i>)-4-(2-(4-(3-甲氧基苄基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸	0.132
AA61	 4-((<i>S</i>)-2-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸	0.138
AA62	 (<i>S</i>)-4-(2-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸	0.098

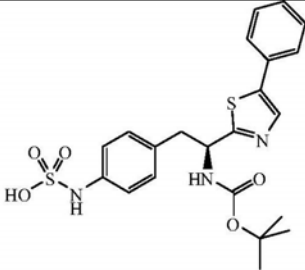
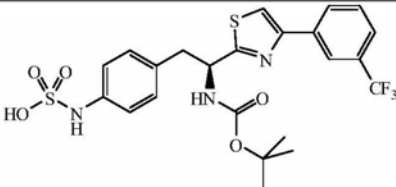
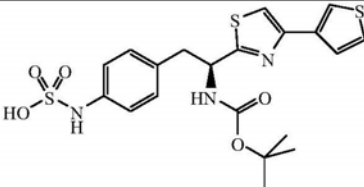
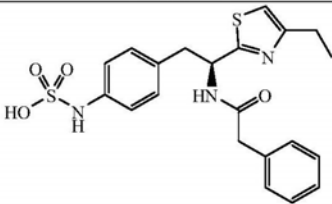
[1312]

编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA63	 (S)-4-(2-(4-(联苯-4-基)噻唑-2-基)-2-特戊酰胺基乙基)苯基氨基磺酸	0.381
AA64	 (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸	0.033
AA65	 (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-丙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸	0.04
AA66	 (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸	0.027
AA67	 (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(甲氧基甲基)噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸	0.18

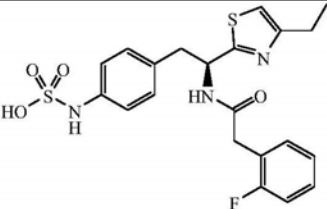
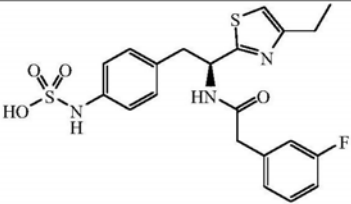
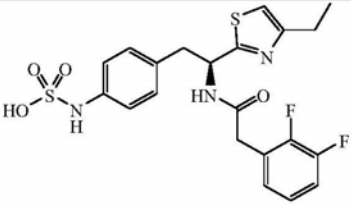
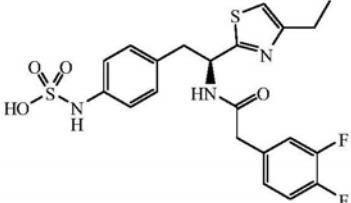
[1313]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA68	 (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸	0.644
AA69	 (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸	0.167
AA70	 (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基)-2-(4-(2-(2-甲氧基-2-oxoy 乙基氨基)-2-氧代乙基)噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸	0.132
AA71	 (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(2-特戊酰氨基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸	0.555

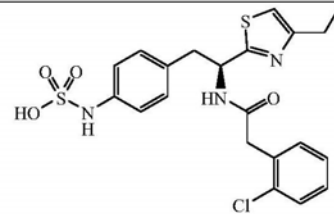
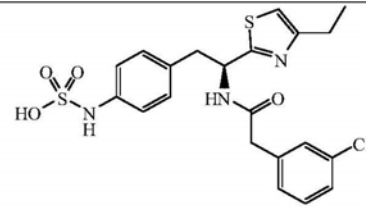
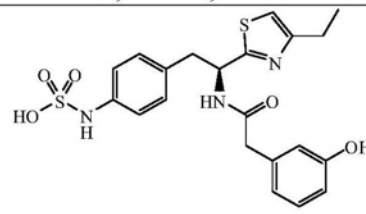
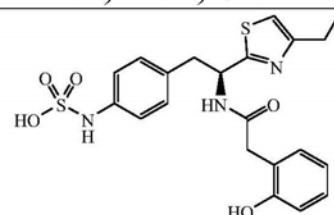
[1314]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA72	 (S)-4-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(5-苯基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸	0.308
AA73	 4-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸	0.253
AA74	 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	0.045
AA75	 (S)-{4-[2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(苯基乙酰基酰胺基)乙基]-苯基}氨基磺酸	0.05

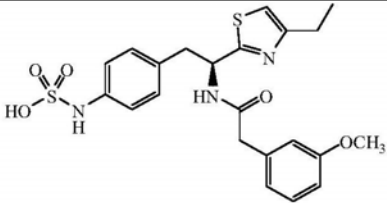
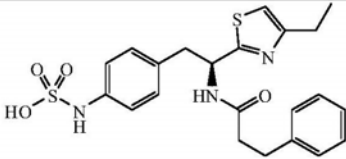
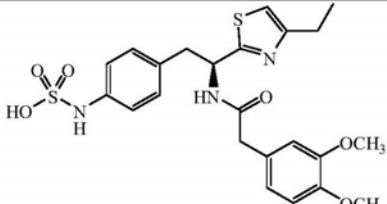
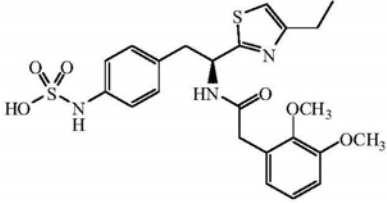
[1315]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA76	 (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(2-氟苯基)乙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.012
AA77	 (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(3-氟苯基)乙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.0003
AA78	 (S)-4-(2-(2-(2,3-二氟苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.028
AA79	 (S)-4-(2-(2-(3,4-二氟苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.075

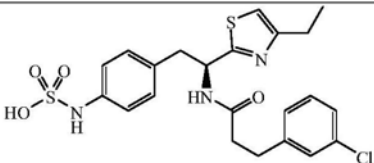
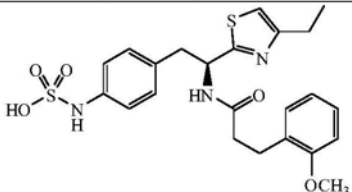
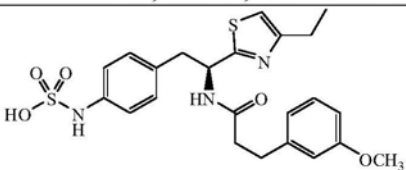
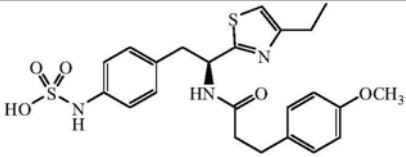
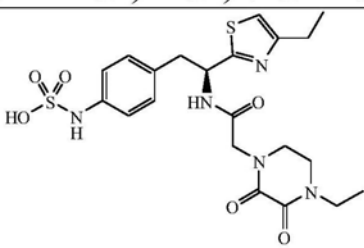
[1316]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA80	 (S)-4-(2-(2-(2-氯苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.056
AA81	 (S)-4-(2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.033
AA82	 (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(3-羟基苯基)乙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.04
AA83	 (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.014

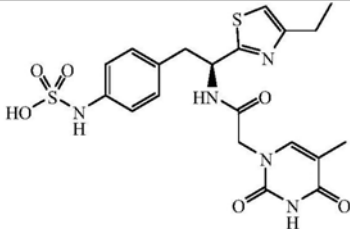
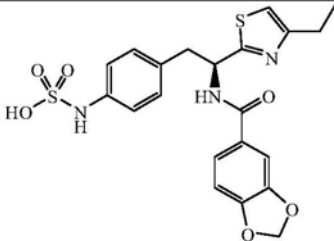
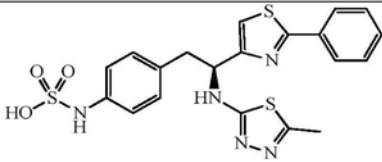
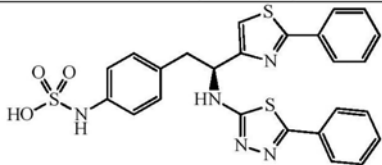
[1317]

编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA84	 (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.008
AA85	 (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸	0.002
AA86	 (S)-4-(2-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸	0.028
AA87	 (S)-4-(2-(2-(2,3-二甲氧基苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸	0.037

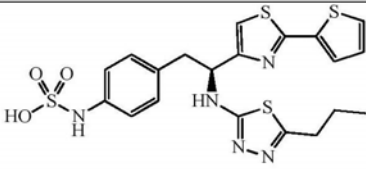
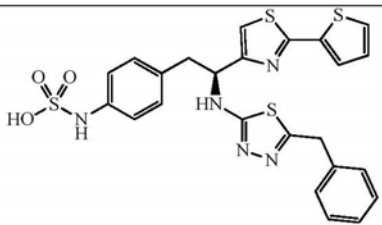
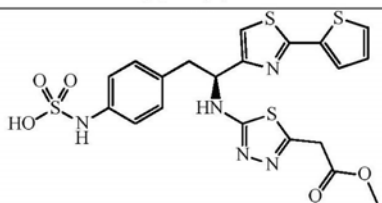
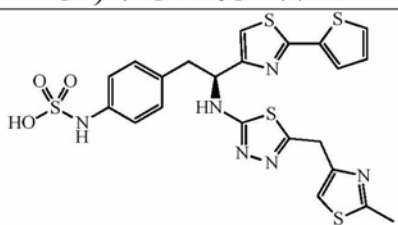
[1318]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA88	 (S)-4-(2-(3-(3-氯苯基)丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.0002
AA89	 (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(2-甲氧基苯基)丙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.003
AA90	 (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(3-甲氧基苯基)丙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.01
AA91	 (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸	0.006
AA92	 (S)-4-{2-[2-(4-乙基-2,3-二氧代哌嗪-1-基)乙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸	0.002

[1319]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA93	 (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰胺]乙基}苯基氨基磺酸	0.002
AA94	 (S)-4-[2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-甲酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸	0.042
AA95	 (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	0.003
AA96	 (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	0.046

[1320]

表 XXI		
编号	化合物	HPTP β IC ₅₀ μ M
AA97	 4-((<i>S</i>)-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	0.0002
AA98	 4-((<i>S</i>)-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	0.0006
AA99	 4-((<i>S</i>)-2-(5-((甲氧羰基)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	0.002
AA100	 4-((<i>S</i>)-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	9×10^{-6}

[1321] 本发明的化合物的非限制性实例包括：

- [1322] (S)-4-[2-苯甲酰胺基-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸;
- [1323] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(2-氟苯基)乙酰胺基]乙基}苯基-氨基磺酸;
- [1324] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(3-氟苯基)乙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸;
- [1325] (S)-4-(2-(2-(2,3-二氟苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基-氨基磺酸;
- [1326] (S)-4-(2-(2-(3,4-二氟苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基-氨基磺酸;
- [1327] (S)-4-(2-(2-(2-氯苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸;
- [1328] (S)-4-(2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基-氨基磺酸;
- [1329] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(3-羟基苯基)乙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸;
- [1330] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸;
- [1331] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸;
- [1332] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸;
- [1333] (S)-4-(2-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸;
- [1334] (S)-4-(2-(2-(2,3-二甲氧基苯基)乙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)-苯基氨基磺酸;
- [1335] (S)-4-(2-(3-(3-氯苯基)丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基-氨基磺酸;
- [1336] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(2-甲氧基苯基)丙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸;
- [1337] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(3-甲氧基苯基)丙酰胺基)乙基)苯基-1氨基磺酸;
- [1338] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺基)乙基)苯基-氨基磺酸;
- [1339] (S)-4-{2-[2-(4-乙基-2,3-二氧化哌嗪-1-基)乙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;
- [1340] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(5-甲基-2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰胺]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1341] (S)-4-[2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-甲酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]-苯基氨基磺酸;
- [1342] 4-((S)-2-(2-(2-氯苯基)乙酰胺基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)-苯基氨基磺酸;
- [1343] 4-((S)-2-(2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)-苯

基氨基磺酸;

[1344] 4-{(S)-2-(3-苯基丙酰胺基)-2-[2-(噻吩2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸;

[1345] 4-{(S)-2-(3-(3-氯苯基)丙酰胺基)-2-[2-(噻吩2-基)噻唑-4-基]乙基}-苯基氨基磺酸;

[1346] 4-{(S)-2-[2-(3-氟苯基)乙酰胺]-2-[2-(噻吩2-基)噻唑-4-基]乙基}-苯基氨基磺酸;

[1347] (S)-4-{2-[2-(2,5-二甲基噻唑-4-基)乙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}-苯基氨基磺酸;

[1348] (S)-4-{2-[2-(2,4-二甲基噻唑-5-基)乙酰胺]-2-(4-甲基噻唑-2-基)乙基}-苯基氨基磺酸;

[1349] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[3-(噻唑-2-基)丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1350] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(4-乙基噻唑-2-基)乙酰胺]乙基}苯基-氨基磺酸;

[1351] (S)-4-{2-[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙酰胺]-2-(2-苯基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1352] 4-{(S)-2-[2-(4-乙基-2,3-二氧代哌嗪-1-基)乙酰胺]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1353] (S)-4-(2-(2,3-二苯基丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基)苯基氨基磺酸;

[1354] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(2-甲氧基苯基)-3-苯基丙酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸;

[1355] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(3-氟苯基)-3-苯基丙酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸;

[1356] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(3-甲氧基苯基)-3-苯基丙酰胺基]-乙基}苯基氨基磺酸;

[1357] 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;

[1358] (S)-4-[2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-氧代-4-苯基丁酰胺基)-乙基]苯基氨基磺酸;

[1359] (S)-4-(2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(5-甲基-4-氧代己酰胺基)乙基)苯基氨基磺酸;

[1360] (S)-4-{2-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂~~草~~-7-基)-4-氧代丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1361] (S)-4-{2-[4-(2,3-二甲氧基苯基)-4-氧代丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1362] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[4-氧代-4-(吡啶-2-基)丁酰胺基]乙基}苯基-氨基磺酸;

[1363] (S)-4-{2-[4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-4-氧代丁酰胺基]-2-(4-乙

基噻唑-2-基) 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1364] (S)-4-[2-(4-叔丁氧基-4-氧代丁酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基) 乙基] 苯基-氨基磺酸;

[1365] (S)-4-[2-(4-乙氧基-4-氧代丁酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基) 乙基] 苯基氨基磺酸;

[1366] (S)-4-(2-(3-苄基脲基)-2-(4-乙基噻唑-2-基) 乙基) 苯基氨基磺酸;

[1367] 4-{[(S)-2-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(3-(R)-1-甲氧基-1-氧代-3-苯基丙-2-基) 脲基] 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1368] 4-{(S)-2-(3-苄基脲基)-2-[2-(噻吩-2-基) 噻唑-4-基] 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1369] {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};

[1370] 4-{(S)-2-[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;

[1371] {4-(S)-[2-苯基甲磺酰基氨基-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基] 苯基}-氨基磺酸;

[1372] {4-(S)-[2-(3-甲氧基苯基) 甲磺酰基氨基-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基] 苯基} 氨基磺酸;

[1373] (S)-4-{[1-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(4-磺氨基苯基) 乙基氨基磺酰基] 甲基}-苯甲酸甲酯;

[1374] (S)-4-[2-(2-乙基噻唑-4-基)-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺基) 乙基]-苯基氨基磺酸;

[1375] 4-{(S)-2-[2-(噻吩-2-基) 噻唑-4-基]-2-(2,2,2-三氟乙基磺酰胺基)-乙基} 苯基氨基磺酸;

[1376] {4-(S)-[2-(苯基乙磺酰基氨基)-2-(2-噻吩-2-基噻唑-4-基) 乙基]-苯基} 氨基磺酸;

[1377] {4-(S)-[3-(苯基丙磺酰基氨基)-2-(2-噻吩-2-基噻唑-4-基) 乙基]-苯基} 氨基磺酸;

[1378] (S)-{4-[2-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-磺酰基氨基)-2-(2-噻吩-2-基噻唑-4-基) 乙基] 苯基} 氨基磺酸;

[1379] 4-{(S)-2-(4-乙酰胺基苯基磺酰胺基)-2-[2-(噻吩-2-基) 噻唑-4-基] 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1380] 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;

[1381] (S)-4-(2-(4-((2-甲氧基-2-氧代乙基) 氨基甲酰基) 噻唑-5-基氨基) 2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基) 苯基氨基磺酸;

[1382] 4-((S)-2-(5-(1-N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-H-吡啶-3-基) 噻唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基) 乙基)) 苯基氨基磺酸;

[1383] 4-((S)-2-(5-(2-甲氧基苯基) 噻唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噻唑-4-基) 乙基)-苯基氨基磺酸;

[1384] 4-((S)-2-(5-((S)-1-(叔丁氧羰基)-2-苯基乙基) 噻唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噻

唑-4-基) 乙基) 苯基氨基磺酸;

[1385] (S)-4-(2-(5-(4-甲氧羰基) 苯基) 噁唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙基) 苯基氨基磺酸;

[1386] (S)-4-(2-(5-(3-甲氧基苄基) 噁唑-2-基氨基)-2-(2-甲基噁唑-4-基) 乙基)-苯基氨基磺酸;

[1387] (S)-4-(2-(2-甲基噁唑-4-基)-2-(5-苯基噁唑-2-基氨基) 乙基) 苯基-氨基磺酸;

[1388] 4-((S)-2-(2-环丙基噁唑-4-基)-2-(4-(3-甲氧基苯基) 噁唑-2-基氨基)-乙基) 苯基氨基磺酸;

[1389] (S)-4-(2-(2-环丙基噁唑-4-基)-2-(4-(4-氟苯基) 噁唑-2-基氨基) 乙基)-苯基氨基磺酸;

[1390] 4-((S)-2-(2-环丙基噁唑-4-基)-2-(4-(2-甲氧基苯基) 噁唑-2-基氨基)-乙基) 苯基氨基磺酸;

[1391] 4-((S)-2-(2-环丙基噁唑-4-基)-2-(4-(2,4-二氟苯基) 噁唑-2-基氨基)-乙基) 苯基氨基磺酸;

[1392] (S)-4-(2-(4-(3-甲氧基苄基) 噁唑-2-基氨基)-2-(2-环丙基噁唑-4-基) 乙基) 苯基氨基磺酸;

[1393] (S)-{5-[1-(2-乙基噁唑-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;

[1394] 4-{(S)-2-[4-(2-甲氧基苯基) 噁唑-2-基氨基]-2-[2-(噁吩-2-基) 噁唑-4-基] 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1395] 4-{(S)-2-[5-(3-甲氧基苯基) 噁唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噁唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1396] 4-{(S)-2-[4-(2,4-二氟苯基) 噁唑-2-基氨基]-2-[2-(噁吩-2-基) 噁唑-4-基] 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1397] (S)-4-{2-[4-(乙氧基羰基) 噁唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噁唑-4-基) 乙基}-苯基氨基磺酸;

[1398] (S)-4-{2-[4-(2-乙氧基-2-氧代乙基) 噁唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噁唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1399] (S)-4-{2-[4-(4-乙酰胺基苯基) 噁唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噁唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1400] (S)-4-[2-(4-苯基噁唑-2-基氨基)-2-(2-苯基噁唑-4-基) 乙基] 苯基氨基磺酸;

[1401] (S)-4-{2-[4-(4-(甲氧羰基) 苯基) 噁唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噁唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1402] 4-{(S)-2-[4-(乙氧基羰基) 噁唑-2-基氨基]-2-[2-(噁吩-2-基) 噁唑-4-基] 乙基} 苯基氨基磺酸;

[1403] (S)-4-[2-(4-(甲氧羰基) 噁唑-5-基氨基)-2-(2-苯基噁唑-4-基) 乙基]-苯基氨基磺酸;

[1404] (S)-4-[2-(5-苯基噁唑-2-基氨基)]-2-(2-苯基噁唑-4-基) 苯基氨基磺酸;

[1405] (S)-4-{2-[5-(4-乙酰胺基苯基) 噁唑-2-基氨基]-2-(2-苯基噁唑-4-基) 乙基} 苯

基氨基磺酸;

[1406] 4-((S)-2-(5-(2,4-二氟苯基)噁唑-2-基氨基)-2-(2-苯基噁唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸;

[1407] 4-{ (S)-2-[5-(3-甲氧基苯基)噁唑-2-基氨基]-2-[(2-噁吩-2-基)噁唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1408] (S)-4-[2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基氨基)-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙基]-苯基氨基磺酸;

[1409] (S)-4-[2-(4-羟基-6-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-(2-甲基噁唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸;4-{ (S)-2-[(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噁唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1410] 4-{ (S)-2-[(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噁唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1411] {1-[1-(5-乙基噁唑-2-基)-(S)-2-(4-磺氨基苯基)乙基氨基甲酰基]-(S)-2-苯基乙基}甲基氨基甲酸叔丁酯;

[1412] {(S)-2-苯基-1-[1-(4-苯基噁唑-2-基)-(S)-2-(4-磺氨基苯基)乙基-氨基甲酰基]乙基}氨基甲酸叔丁酯;

[1413] 4-{ (S)-2-(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基-2-(2-苯基噁唑-4-基)}苯基氨基磺酸;

[1414] 4-{ (S)-2-(4-乙基噁唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1415] 4-{ (S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(噁唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1416] 4-{ (S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-甲基噁唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1417] 4-{ (S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-丙基噁唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1418] 4-{ (S)-2-(4-叔丁基噁唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1419] 4-{ (S)-2-(4-环丙基噁唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1420] 4-{ (S)-2-(4-环己基噁唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1421] 4-{ (S)-2-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1422] 4-{ (S)-2-苯基-1-[1-(2-苯基噁唑-4-基)-(S)-2-(4-磺氨基苯基)乙基-氨基甲酰基]乙基}氨基甲酸叔丁酯;

[1423] 4-{ (S)-2-(4-乙基-5-甲基噁唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1424] 4-{ (S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(2,2,2-三氟乙

基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1425] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(3,3,3-三氟丙基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1426] 4-{(S)-2-[4-(2,2-二氟环丙基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1427] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(甲氧基-甲基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1428] 4-{(S)-2-(4-(乙氧基羰基氨基)噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1429] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(5-苯基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1430] 4-{(S)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1431] 4-{(S)-2-(4-乙基-5-苯基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1432] 4-{(S)-2-[4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1433] 4-{(S)-2-[4-(4-氯苯基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1434] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-苯基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1435] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1436] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1437] 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1438] 4-{(S)-2-(5,6-二氢-4H-环戊烯并[d]噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1439] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1440] 4-{(S)-2-[4-(5-氯噻吩-2-基)噻唑-2-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1441] 4-{(S)-2-[(S)-2-(乙氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1442] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸;

[1443] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-甲基-噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸;

- [1444] 4-{(S)-2-(2-乙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙-酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1445] 4-{(S)-2-(2-异丙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙-酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1446] 4-{(S)-2-(2-环丙基噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1447] 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)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1448] 4-{(S)-2-[2-(叔丁基磺酰基甲基)噻唑-4-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1449] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-苯基-噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸;
- [1450] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1451] 4-{(S)-2-[2-(3-氯噻吩-2-基)噻唑-4-基]-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1452] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(3-甲基噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1453] 4-{[(S)-2-(2-(呋喃-2-基)噻唑-4-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基-丙酰胺基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1454] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(2-甲基-噻唑-4-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1455] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-吡嗪-2-基)噻唑-4-基}苯基氨基磺酸;
- [1456] 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1457] 4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基]-苯基氨基磺酸;
- [1458] 4-[(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-叔丁基噻唑-2-基)乙基]-苯基氨基磺酸;
- [1459] 4-{(S)-2-((S)-2-乙酰胺基-3-苯基丙酰胺基)-2-[4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1460] 4-{(S)-2-[(S)-2-(叔丁氧羰基)-3-甲基丁酰胺基]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸;
- [1461] (S)-4-{2-[2-(叔丁氧羰基)乙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯基-氨基磺酸;
- [1462] (S)-4-{2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[2-(甲氧羰基)乙酰胺基]乙基}苯基-氨基磺酸;
- [1463] 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧羰基)-3-甲基丁酰胺基]-乙基}

酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐(saccharate)、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、泛酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、草酸盐或马来酸盐。

[1478] 抗体

[1479] 本发明的化合物可以与抗体如抗-VEGF剂共同配制或共同施用。这类抗体的非限制性实例包括雷珠单抗、贝伐珠单抗和阿柏西普。

[1480] 抗体可包含重链和轻链。在一些实施方案中,重链包含SEQ ID NO:1:

[1481] GluValGlnLeuValGluSerGlyGlyGlyLeuValGlnProGlyGlySerLeuArgLeuSerCysAlaAlaSerGlyTyrAspPheThrHisTyrGlyMetAsnTrpValArgGlnAlaProGlyLysGlyLeuGluTrpValGlyTrpIleAsnThrTyrThrGlyGluProThrTyrAlaAlaAspPheLysArgArgPheThrPheSerLeuAspThrSerLysSerThrAlaTyrLeuGlnMetAsnSerLeuArgAlaGluAspThrAlaValTyrTyrCysAlaLysTyrProTyrTyrTyrGlyThrSerHisTrpTyrPheAspValTrpGlyGlnGlyThrLeuValThrValSerSerAlaSerThrLysGlyProSerValPheProLeuAlaProSerSerLysSerThrSerGlyGlyThrAlaAlaLeuGlyCysLeuValLysAspTyrPheProGluProValThrValSerTrpAsnSerGlyAlaLeuThrSerGlyValHisThrPheProAlaValLeuGlnSerSerGlyLeuTyrSerLeuSerSerValValThrValProSerSerSerLeuGlyThrGlnThrTyrIleCysAsnValAsnHisLysProSerAsnThrLysValAspLysLysValGluProLysSerCysAspLysThrHisLeu.

[1482] 在一些实施方案中,重链是SEQ ID NO:1:

[1483] 在一些实施方案中,轻链包含SEQ ID NO:2:

[1484] AspIleGlnLeuThrGlnSerProSerSerLeuSerAlaSerValGlyAspArgValThrIleThrCysSerAlaSerGlnAspIleSerAsnTyrLeuAsnTrpTyrGlnGlnLysProGlyLysAlaProLysValLeuIleTyrPheThrSerSerLeuHisSerGlyValProSerArgPheSerGlySerGlySerGlyThrAspPheThrLeuThrIleSerSerLeuGlnProGluAspPheAlaThrTyrTyrCysGlnGlnTyrSerThrValProTrpThrPheGlyGlnGlyThrLysValGluIleLysArgThrValAlaAlaProSerValPheIlePheProProSerAspGluGlnLeuLysSerGlyThrAlaSerValValCysLeuLeuAsnAsnPheTyrProArgGluAlaLysValGlnTrpLysValAspAsnAlaLeuGlnSerGlyAsnSerGlnGluSerValThrGluGlnAspSerLysAspSerThrTyrSerLeuSerSerThrLeuThrGlnSerSerGlyLeuTyrSerLeuSerSerValValThrValProSerSerSerLeuGlyThrGlnThrTyrIleCysAsnValAsnHisLysProSerAsnThrLysValAspLysLysValGluProLysSerCysAspLysThrHisLeu.

[1485] 在一些实施方案中,轻链是SEQ ID NO:2。

[1486] 此处使用的抗体可包含SEQ ID NO:1和2中的一个或两个。此处使用的抗体可由SEQ ID NO:1和2中的一个或两个组成。

[1487] 组合物

[1488] 公开了用于向具有一种或多种病况例如如本文所述的一种或多种眼疾病或眼病况的受试者施用的组合物和制剂。该组合物可包含,例如:

[1489] a) 本文的化合物或其药学上可接受的盐;和

[1490] b) 增溶系统。

[1491] 公开的组合物可包含约0.1mg/mL至约100mg/mL的本文的化合物。

[1492] 增溶系统

[1493] 本文公开的增溶系统可以包含一种或多种药学上可接受的药剂,其单独或组合地溶解本文的化合物或其药学上可接受的盐。

[1494] 1. 醇类

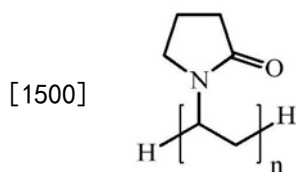
[1495] 溶解剂的非限制性实例包括有机溶剂。有机溶剂的非限制性实例包括:醇类,例如,C₁-C₄直链烷基的、C₃-C₄支链烷基的,例如,乙醇、甘油、2-羟基丙醇、丙二醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇等等;取代或未取代的C₆或C₁₀芳基的;取代或未取代的C₇或C₁₄亚烷基芳基的。

[1496] 2. 环糊精类

[1497] 溶解剂的进一步非限制性实例涉及环糊精类:α-环糊精、β-环糊精和γ-环糊精及其衍生物。环糊精衍生物的非限制性实例包括甲基-β-环糊精、2-羟丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精钠盐和2-羟丙基-γ-环糊精。环糊精可以具有大的环状结构,其中间有通过其结构中心的通道。环糊精的内部可以是疏水的,并顺利地与疏水分子相作用。由于暴露于本体溶液的几个羟基基团,环糊精的外部可以是高度亲水的。将疏水分子,诸如本文所述的化合物,捕获到环糊精的通道中可以导致通过非共价疏水相互作用稳定的复合物的形成。该复合物可以在水中溶解,并将捕获的疏水分子带入本体溶液中。

[1498] 3. 聚乙烯吡咯烷酮

[1499] 溶解剂的另一个非限制性实例是具有以下分子式的聚乙烯吡咯烷酮(PVP):



[1501] 其中下标n是从约40至200。PVP可以具有从约5500到28,000g/mol的平均分子量。一个非限制性实例是PVP-10,其具有约为10,000g/mol的平均分子量。

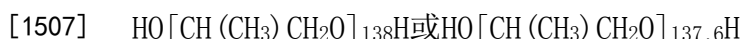
[1502] 4. 聚亚烷基氧化物类

[1503] 溶解剂的进一步非限制性实例包括聚亚烷基氧化物类,以及醇类或多元醇类聚合物。聚合物可以混合,或含有单种单体重复亚基。例如,聚乙二醇具有从约200至约20,000的平均分子量,例如,PEG 200、PEG 400、PEG 600、PEG 1000、PEG 1450、PEG 1500、PEG 4000、PEG 4600和PEG 8000。在进一步的实施方案中,组合物包含选自PEG400、PEG 1000、PEG 1450、PEG 4600和PEG 8000的一种或多种聚乙二醇。

[1504] 其他聚亚烷基氧化物类为具有以下分子式的聚丙二醇:



[1506] 其中下标x指二醇聚合物中聚亚丙基的平均数量。当在乙二醇的情况下时,对于丙二醇,该下标x可以由整数或分数来表示。例如,具有平均分子量8,000g/mole (PEG 8000)的聚丙二醇可以等价地由以下分子式表示:



[1508] 或者聚丙二醇可以由通常的简称符号来表示:PEG 8000。

[1509] 聚丙二醇的另一个实例可以具有从约1200g/mol至约20,000g/mol的平均分子量,即,聚丙二醇具有约8,000g/mol的分子量,例如,PEG 8000。

[1510] 另一种稳定剂是聚山梨醇酯80 (TweenTM 80),其是山梨糖醇的油酸酯,并且它的酸

酐与对于每摩尔山梨糖醇和山梨糖醇酐约20摩尔的环氧乙烷共聚。聚山梨醇酯80由失水山梨醇单-9-十八烷酸聚(氧-1,2-乙二基)衍生物组成。

[1511] 溶解剂还包含具有以下分子式的泊洛沙姆:

[1512] $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_{y1}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{y2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{y3}\text{OH}$

[1513] 其是非离子型嵌段共聚物,由聚丙烯氧单元和两侧的两个聚乙烯氧单元组成。下标 y^1 、 y^2 和 y^3 具有不同值,使得泊洛沙姆具有约1000g/mol至约20,000g/mol的平均分子量(PLURONICTM)。这些化合物通常命名为词语泊洛沙姆和随后的数字,以表示具体的共聚物,例如,泊洛沙姆407具有约101个单元(y^1 和 y^3 均等于101)的两个PEG段和约56个单元的聚丙烯段,以及泊洛沙姆185[CAS号9003-11-6]中下标 y^1 、 y^2 和 y^3 分别具有平均值19、30、10。多种泊洛沙姆是在其商品名LUTROLTM下可获得的,例如LUTROLTM F-17。Pluronic F-68是可商购的泊洛沙姆。适合使用的泊洛沙姆的其他非限制性实例是诸如泊洛沙姆188、Pluronic F-68等那些。

[1514] 5. 聚氧乙烯二醇烷基醚类

[1515] 更进一步的溶解剂涉及具有以下分子式的聚氧乙烯二醇烷基醚类:

[1516] $\text{RO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$

[1517] 其中R是具有6至20个碳原子的直链或支链烷基基团,而n是约2至20的整数。

[1518] 这些化合物的实例为乙氧基醇类诸如NEODOLTM乙氧基醇。NEODOLTM 23-1是平均1个乙氧基单元的、长为 C_{12} 和 C_{13} 的R单元混合物。乙氧基醇类的非限制性实例包括NEODOLTM 23-1、NEODOLTM 23-2、NEODOLTM 23-6.5、NEODOLTM 25-3、NEODOLTM 25-5、NEODOLTM 25-7、NEODOLTM 25-9、PLURONICTM 12R3、以及PLURONICTM 25R2。

[1519] 6. 聚氧丙烯二醇烷基醚类

[1520] 溶解剂的又一个实例包括具有以下分子式的聚氧丙烯二醇烷基醚:

[1521] $\text{RO}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_n\text{H}$

[1522] 其中R是具有6至20个碳原子的直链或支链烷基基团,而n是约2至20的整数。

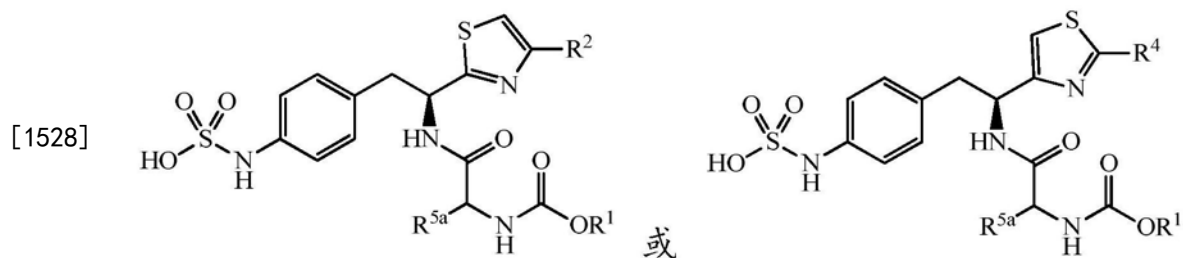
[1523] 然而,配制者(formulator)可以使用任何溶解剂或药剂组合来影响本文中化合物的溶解度。

[1524] 本公开内容的一方面涉及组合物和制剂,该组合物和制剂包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。含有本文公开抑制剂的组合物可以包含:

[1525] a) 本文中的化合物或其药学上可接受的盐;和

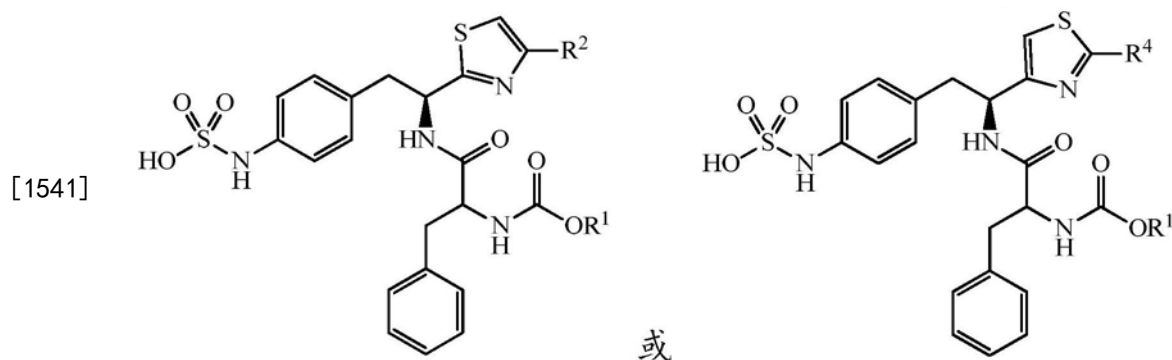
[1526] b) 增溶系统。

[1527] 本文公开的组物的另一方面涉及具有以下分子式的Tie-2活化剂或HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐:

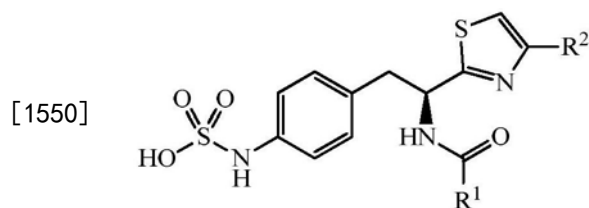


[1529] 其中 R^2 和 R^4 选自:

- [1530] i) 氢;
- [1531] ii) 取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基;
- [1532] iii) 取代的或未取代的苯基;或
- [1533] iv) 取代的或未取代的噻吩基;
- [1534] R¹是C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基;
- [1535] R^{5a}选自:
- [1536] i) 氢;
- [1537] ii) C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基;或
- [1538] iii) 苄基;或
- [1539] 其药学上可接受的盐。
- [1540] 该方面的非限制性实施方案涉及具有下式的HPTP-β抑制剂:



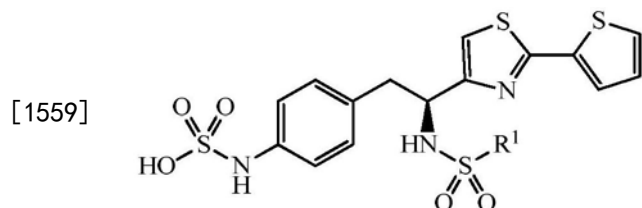
- [1542] 其中R²和R⁴选自:
- [1543] i) 氢;
- [1544] ii) 取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基;
- [1545] iii) 取代的或未取代的苯基;或
- [1546] iv) 取代的或未取代的噻吩基;
- [1547] R¹是C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基;或
- [1548] 药学上可接受的盐。
- [1549] 本文公开的组合物的一方面涉及具有下式的HPTP-β抑制剂或其药学上可接受的盐:



- [1551] 其中R²选自:
- [1552] i) 氢;
- [1553] ii) 取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基;
- [1554] iii) 取代的或未取代的噻吩基;
- [1555] R¹is C₁-C₃烷基取代的by一个或多个任选地取代的苯基;或
- [1556] 其药学上可接受的盐。

[1557] 在一次重复 (iteration) 中, 取代的苯基选自氟、氯和甲氧基。

[1558] 本文公开的组合物的一方面涉及具有以下分子式的HPTP-β抑制剂或其药学上可接受的盐:



[1560] 其中R选自, 例如, 苄基, 苯基乙基、(2-甲基噻唑-4-基) 甲基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-基、(5-(4-氯苯甲酰胺) 甲基) 噻吩-2-基和(5-(甲氧羰基) 甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基。

[1561] 制剂实施例1

[1562] 在一个非限制性实例中, 本文化合物的组合物按如下制备: 例如, 将, 例如, 4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基) 噻唑-4-基] 乙基} 苯基氨基磺酸约100mg的无菌粉末在, 例如, 约100mL的水中稀释, 以形成第一组合物。可以向该组合物添加, 例如, 250mg的羟丙基β环糊精 (HPβCD)。根据制剂, 化合物的施药者 (administrator) 可以取足够的量, 使得受试者被皮下注射了提供约5mg至约50mg化合物的量。然而, 制剂师可以配置具有任何方便或期望浓度的组合物。根据此实施方案的非限制性实例包括以下。

[1563] 表XXII

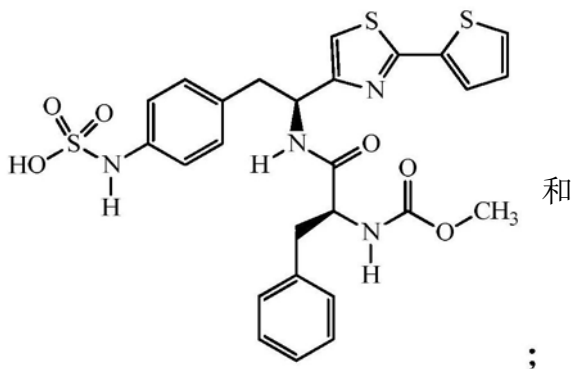
[1564]

化合物(mg)	HP β CD (mg)	水 (mL)
50	250	25
50	250	50
50	250	75
50	250	100
100	250	25
100	250	50
100	250	75
100	250	100
50	250	200
50	250	300
50	250	400
50	250	500
100	250	200
100	250	300
100	250	400
100	250	500

[1565] 制剂实施例2

[1566] 此制剂实例涉及包含4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}-苯基氨基磺酸的组合物,其具有以下分子式:

[1567]



[1568] 其药学上可接受的盐。

[1569] 制剂实施例2包含:

[1570] a) 4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[1571] b) 增溶系统;和

[1572] c) 载体系统。

[1573] 配制了制剂实施例2的组合物,以将一定量的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸以游离酸形式递送。例如,包含10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的组合物可以具有10mg/mL的游离酸或一定量的药学上可接受的盐,该盐的量足以递送10mg/mL的游离酸。作为实例,配制来递送10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的组合物可以包含10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或替代地10.4mg/mL的钠盐,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸钠。因此,递送约0.1mg/mL至约60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的组合物可以包含一定量的其药学上可接受的盐,以递送约0.1mg/mL至约60mg/mL该化合物。

[1574] 因此,当根据制剂I的组合物包含每mL一定量的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸时,应当理解该量为递送的游离酸的量,并且如果在组合物中使用了盐形式的该化合物,盐形式的量可以因此反映游离酸和盐形式的分子量差别。以下实例显示了该等价性。

[1575] 递送10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的组合物,其包含:

[1576] a) 10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;或约10.4mg/mL的钠(4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基磺酸酯;或约10.3mg/mL的(4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基磺酸铵等;

[1577] b) 一定量的溶解系统;和

[1578] c) 载体系统。

[1579] 根据制剂实施例2的公开的组合物包含0.1mg/mL至约60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。

[1580] 在一方面,根据制剂实施例2的公开的组合物包含0.5mg/mL至约60mg/mL的本文中合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,组合物包含5mg/mL至约40mg/mL的本文中合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,组合物包含10mg/mL至约40mg/mL的本文中合物或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,组合物包含10mg/mL至约30mg/mL的本文中合物或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,组合物包含0.5mg/mL至约20mg/mL的本文中合物或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,组合物包含1mg/mL至约20mg/mL浓度的本文中合物或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,组

合物包含15mg/mL至约30mg/mL容重的本文中合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,组合物包含10mg/mL至约50mg/mL容重的本文中合物或其药学上可接受的盐。

[1581] 根据制剂实施例2的公开组合物的特定实施方案可以包含,例如,1mg/mL、2mg/mL、3mg/mL、4mg/mL、5mg/mL、6mg/mL、7mg/mL、8mg/mL、9mg/mL、10mg/mL、11mg/mL、12mg/mL、13mg/mL、14mg/mL、15mg/mL、16mg/mL、17mg/mL、18mg/mL、19mg/mL、20mg/mL、21mg/mL、22mg/mL、23mg/mL、24mg/mL、25mg/mL、26mg/mL、27mg/mL、28mg/mL、29mg/mL、30mg/mL、31mg/mL、32mg/mL、33mg/mL、34mg/mL、35mg/mL、36mg/mL、37mg/mL、38mg/mL、39mg/mL、40mg/mL、41mg/mL、42mg/mL、43mg/mL、44mg/mL、45mg/mL、46mg/mL、47mg/mL、48mg/mL、49mg/mL、50mg/mL、51mg/mL、52mg/mL、53mg/mL、54mg/mL、55mg/mL、56mg/mL、57mg/mL、58mg/mL、59mg/mL、和60mg/mL、约1mg/mL、约2mg/mL、约3mg/mL、约4mg/mL、约5mg/mL、约6mg/mL、约7mg/mL、约8mg/mL、约9mg/mL、约10mg/mL、约11mg/mL、约12mg/mL、约13mg/mL、约14mg/mL、约15mg/mL、约16mg/mL、约17mg/mL、约18mg/mL、约19mg/mL、约20mg/mL、约21mg/mL、约22mg/mL、约23mg/mL、约24mg/mL、约25mg/mL、约26mg/mL、约27mg/mL、约28mg/mL、约29mg/mL、约30mg/mL、约31mg/mL、约32mg/mL、约33mg/mL、约34mg/mL、约35mg/mL、约36mg/mL、约37mg/mL、约38mg/mL、约39mg/mL、约40mg/mL、约41mg/mL、约42mg/mL、约43mg/mL、约44mg/mL、约45mg/mL、约46mg/mL、约47mg/mL、约48mg/mL、约49mg/mL、约50mg/mL、约51mg/mL、约52mg/mL、约53mg/mL、约54mg/mL、约55mg/mL、约56mg/mL、约57mg/mL、约58mg/mL、约59mg/mL和约60mg/mL的本文中化合物。

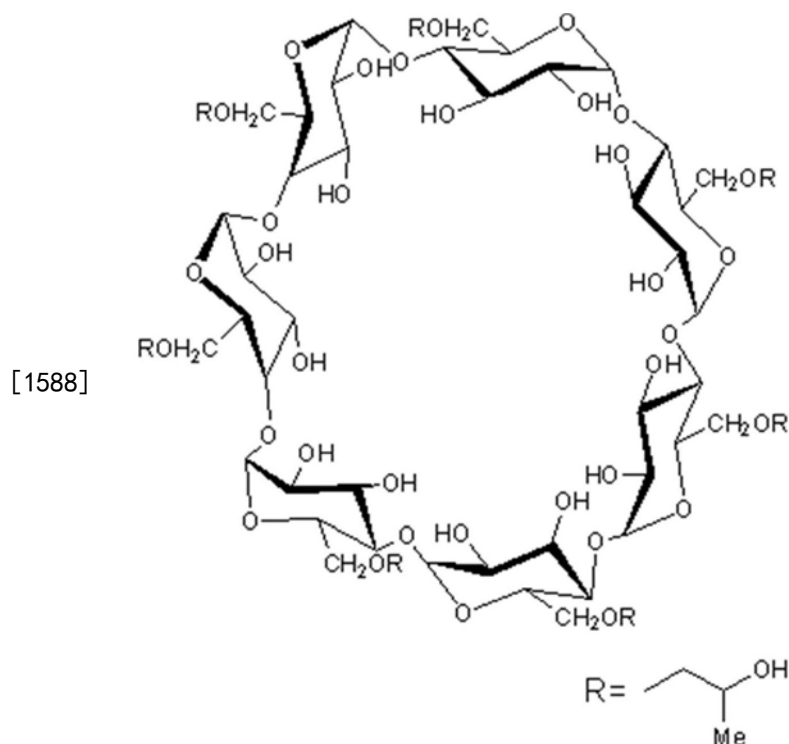
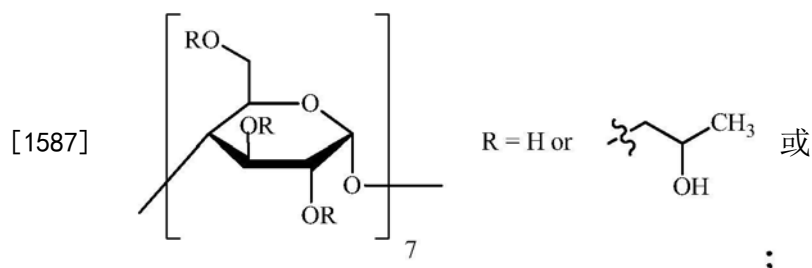
[1582] 本文公开的制剂可以通过添加剂或药剂的添加制备得更可溶。制剂溶解度的改善可以增加约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约110%、约120%、约130%、约140%、约150%、约160%、约170%、约180%、约190%、约200%、约225%、约250%、约275%、约300%、约325%、约350%、约375%、约400%、约450%或约500%。

[1583] 本文公开的制剂可以稳定约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约2周、约4周、约6周、约8周、约10周、约12周、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约一年。本文公开的制剂可以在约0℃、约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约60℃、约70℃或约80℃下稳定。

[1584] 增溶系统。

[1585] 根据制剂实施例2的公开的组合物可以包含,例如,约1部分的本文中化合物或其药学上可接受的盐与4部分的溶解系统(1:4)至1部分的化合物或其药学上可接受的盐与8部分的溶解系统(1:8)的比例。

[1586] 公开的溶解系统包含2-羟丙基-β-环糊精(HPβCD)。2-羟丙基-β-环糊精[CAS号128446-35-5]是作为Cavitron™可商购的。在本文中还描述为羟丙基-β-环糊精、2-羟丙基-β-环糊精、羟丙基-β-环糊精或HPβCD的2-羟丙基-β-环糊精可以由以下分子式的任一种表示:



[1589] 以名称Cavitron™下提供的HPBCD的平均分子量为约1396Da,其中平均的取代度为约每个环葡萄糖单元0.5至约1.3单元的2-羟丙基。为了计算,使用1400Da作为HPBCD的分子量对于制剂师来说是方便的。

[1590] 例如,根据制剂实施例2的包含约0.1mg/mL至约60mg/mL化合物或其药学上可接受的盐的组合物可以包含约0.25mg/mL至约500mg/mL的HPBCD。换句话说,包含约10mg/mL公开组合物的组合物可以包含40mg/mL (1:4) 至约80mg/mL (1:8) 的HPBCD。制剂师可以根据组合物参数(例如,张度剂的选择和量、pH等等)调整化合物与HPBCD的比例。

[1591] 以下是化合物或药学上可接受的盐与HPBCD比例的非限制性实例:1:4、1:4.1、1:4.2、1:4.3、1:4.4;1:4.5、1:4.6、1:4.7、1:4.8、1:4.9、1:5、1:5.1、1:5.2、1:5.3、1:5.4;1:5.5、1:5.6、1:5.7、1:5.8、1:5.9、1:6、1:6.1、1:6.2、1:6.3、1:6.4;1:6.5、1:6.6、1:6.7、1:6.8、1:6.9、1:7、1:7.1、1:7.2、1:7.3、1:7.4;1:7.5、1:7.6、1:7.7、1:7.8、1:7.9以及1:8,或约1:4、约1:4.1、约1:4.2、约1:4.3、约1:4.4;约1:4.5、约1:4.6、约1:4.7、约1:4.8、约1:4.9、约1:5、约1:5.1、约1:5.2、约1:5.3、约1:5.4;约1:5.5、约1:5.6、约1:5.7、约1:5.8、约1:5.9、约1:6、约1:6.1、约1:6.2、约1:6.3、约1:6.4;约1:6.5、约1:6.6、约1:6.7、约1:6.8、约1:6.9、约1:7、约1:7.1、约1:7.2、约1:7.3、约1:7.4;约1:7.5、约1:7.6、约1:7.7、约1:7.8、约1:7.9或约1:8。

[1592] 同样,组合物可以包含适合用于实现所期望组合物性质的一定量的HPBCD,该组合

物性质即化合物(诸如,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙基胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸)的浓度、期望的粘度和期望的同渗容摩。HPBCD的量可以根据制剂师期望在单次剂量中递送的化合物的量而改变。

[1593] 载体系统

[1594] 根据制剂实施例2的公开组合物包含约1.35%至约90%容重的载体系统。呈现的载体系统的量基于若干不同因素或由制剂师所做的选择,例如,化合物的最终浓度和溶剂解的量。

[1595] 以下是包含15mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的组合物的非限制性实例:

[1596] a) 15mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1597] b) 93.75mg羟丙基-β-环糊精;和

[1598] c) 载体系统向体积1mL的平衡。

[1599] 在一个方面,载体系统包含:

[1600] i) 一种或多种张度剂;和

[1601] ii) 水。

[1602] 张度剂的非限制性实例包括右旋糖、甘露醇和甘油。当根据制剂实施例2配制公开组合物时,制剂师可以使用超过一种张度剂。张度剂可以包含约0.5%至约5%容重的最终组合物。在一些实例中,制备最终组合物时,张度剂可以在与载体系统混合前与4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸组合。或者,当重组最终组合物时,制剂师可以使用可商购的含有张度剂的溶剂,例如,5%Dextrose Injection,USP。

[1603] 根据制剂实施例2的公开组合物的同渗容摩可以在制剂师选择的任何范围内。在一个方面,该同渗容摩是约250至约350mOsm/L。公开的同渗容摩的此方面的一个实施方案中是约270至约310mOsm/L。

[1604] 根据制剂实施例2的公开组合物的pH可以是约6至8。如果pH不在制剂师期望的范围内,pH可以通过使用足够的药学上可接受的酸和碱来调节。

[1605] 根据制剂实施例2的公开组合物的一个方面涉及包含4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐的组合物。

[1606] 根据制剂实施例2的公开组合物的此方面的一个实施方案包含:

[1607] a) 约9.5mg/mL至约10.5mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[1608] b) 约59mg/mL至约65.5mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精;和

[1609] c) 载体系统。

[1610] 根据制剂实施例2的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含:

[1611] a) 约10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1612] b) 约62.5mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精;和

- [1613] c) 载体系统。
- [1614] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含：
- [1615] a) 10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；
- [1616] b) 62.5mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精；和
- [1617] c) 含有如下的载体系统：
- [1618] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖；和
- [1619] ii) 水。
- [1620] c) 含有如下的载体系统：
- [1621] i) 右旋糖；和
- [1622] ii) 水
- [1623] 其中右旋糖以使得最终组合物中右旋糖的浓度为2%的量存在。
- [1624] 根据制剂实施例2的公开组合物的此方面的另一个实施方案包含：
- [1625] a) 约14mg/mL至约16mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐；
- [1626] b) 约87.5mg/mL至约100mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精；和
- [1627] c) 载体系统。
- [1628] 根据制剂实施例2的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含：
- [1629] a) 约15mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；
- [1630] b) 约93.75mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精；和
- [1631] c) 载体系统。
- [1632] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含：
- [1633] a) 15mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；
- [1634] b) 93.75mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精；和
- [1635] c) 含有如下的载体系统：
- [1636] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖；和
- [1637] ii) 水。
- [1638] 根据制剂实施例2的公开组合物的此方面的进一步实施方案包含：
- [1639] a) 约18.5mg/mL至约21.5mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐；
- [1640] b) 约115.6mg/mL至约134.5mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精；和
- [1641] c) 载体系统。
- [1642] 根据制剂实施例2的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含：
- [1643] a) 约20mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；
- [1644] b) 约125mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精；和
- [1645] c) 载体系统。

[1646] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含：

[1647] a) 20mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；

[1648] b) 125mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；和

[1649] c) 含有如下的载体系统：

[1650] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖；和

[1651] ii) 水。

[1652] 根据制剂实施例2的公开组合物的此方面的进一步实施方案包含：

[1653] a) 约24mg/mL至约26mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐；

[1654] b) 约150mg/mL至约162.5mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；和

[1655] c) 载体系统。

[1656] 根据制剂实施例2的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含：

[1657] a) 约25mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；

[1658] b) 约156.25mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；和

[1659] c) 载体系统。

[1660] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含：

[1661] a) 25mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；

[1662] b) 156.25mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；和

[1663] c) 含有如下的载体系统：

[1664] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖；和

[1665] ii) 水。

[1666] 根据制剂实施例2的公开组合物的此方面的进一步实施方案包含：

[1667] a) 约27.5mg/mL至约32mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐；

[1668] b) 约170mg/mL至约200mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；和

[1669] c) 载体系统。

[1670] 根据制剂实施例2的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含：

[1671] a) 约30mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；

[1672] b) 约187.5mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；和

[1673] c) 载体系统。

[1674] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含：

[1675] a) 30mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；

[1676] b) 187.5mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；和

[1677] c) 含有如下的载体系统：

- [1678] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖;和
- [1679] ii) 水。
- [1680] 根据制剂实施例2的公开组合物的此方面的另一个实施方案包含:
- [1681] a) 约34mg/mL至约36mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;
- [1682] b) 约212.5mg/mL至约223.5mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和
- [1683] c) 载体系统。
- [1684] 根据制剂实施例2的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含:
- [1685] a) 约35mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1686] b) 约218.75mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和
- [1687] c) 载体系统。
- [1688] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含:
- [1689] a) 35mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1690] b) 218.75mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和
- [1691] c) 含有如下的载体系统:
- [1692] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖;和
- [1693] ii) 水。
- [1694] 根据制剂实施例2的公开组合物的此方面的另一个实施方案包含:
- [1695] a) 约38mg/mL至约42mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;
- [1696] b) 约237.5mg/mL至约262.5mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和
- [1697] c) 载体系统。
- [1698] 根据制剂实施例2的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含:
- [1699] a) 约40mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1700] b) 约250mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和
- [1701] c) 载体系统。
- [1702] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含:
- [1703] a) 40mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;
- [1704] b) 250mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和
- [1705] c) 含有如下的载体系统:
- [1706] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖;和
- [1707] ii) 水。
- [1708] 实施例25
- [1709] 向含有水(85mL)的100mL容量瓶中填充HP β CD(10g)和葡萄糖(1.5g)。该溶液在20℃下搅拌1小时,然后用附加的蒸馏水补充至100mL。得到的溶液包含10%HP β CD和1.5%葡

萄糖。

[1710] 以类似的方式,制备包含15%HP β CD/1.5%葡萄糖和17.5%HP β CD/1.5%葡萄糖的溶液。这些储备溶液被用于以下实验。

[1711] 在25mL容量瓶中加入包含10%HP β CD/1.5%葡萄糖的储备溶液,之后加入4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸钠(550mg)。通过加入蒸馏水使总体积补充至25mL。在应用分子量校正因子后,得到的溶液具有标称浓度为20mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸。

[1712] 类似地,向包含10%HP β CD/1.5%葡萄糖的储备溶液中加入4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸(687mg)。在稀释至25mL后,得到的溶液具有标称浓度为25mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸。

[1713] 还制备了包含15%HP β CD/1.5%葡萄糖以及687mg和825mg的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸的组合物。同样地,还制备了包含17.5%HP β CD/1.5%葡萄糖以及825mg和962.5mg的化合物A-Na的组合物。

[1714] 下表XXIII描述了测试组合物各自共计25mL,其中4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸被列为化合物A-Na。

[1715] 表XXIII

[1716]

储备溶液	10% HP β CD/1.5% dex.		15% HP β CD/1.5% dex.		17.5% HP β CD/1.5% dex.	
化合物A-Na (mg)	550	687	687	825	825	962.5
化合物A mg/mL	20	25	25	30	30	35

[1717] 以上6种溶液各自约3mL被转移至3个一打兰小瓶中。各自的一小瓶保持在4℃、20℃和40℃下。持续一个月每周评价小瓶,随后持续三个月每月评价。

[1718] 3个月后,没有小瓶显示有雾或具有任何沉淀物或絮状物。以上组合物被随后进一步处理并经受体内测试。

[1719] 用于经由0.75mL一次性注射器皮下递送的组合物的制备。

[1720] 实施例26

[1721] 在搅拌下向200mL的Mille-Q水中加入2-羟丙基- β -环糊精(50g)(Ashland/ISP Cavitron W7HP7)。然后,加入葡萄糖(96%)(1.3g)(Sigma Aldrich)并搅拌该溶液直至所

有固体溶解。加入(4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙基胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基磺酸钠(10.82g)并搅拌该溶液直至固体溶解。得到的溶液pH值为7.26并且密度为1.07g/mL。最终的溶液通过Millipore™ MilliPak 20-0.22micron PVDF过滤器过滤。校准的蠕动泵被用来将0.75mL的最终溶液分配至具有27g把针和HypakFluroTec塞子的HYpak 0.75mL注射器中。

[1722] 实施例27

[1723] 在搅拌下向200mL的Milli-Q水中加入2-羟丙基-β-环糊精(43.75g) (Ashland/ISP Cavitron W7HP7)。然后,加入葡萄糖(96%) (2.61g) (Sigma Aldrich)并搅拌该溶液直至所有固体溶解。加入(4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙基胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基磺酸钠(10.85g)并搅拌该溶液直至固体溶解。得到的溶液pH为7.32,它用1N HCl (0.5mL) 调整至7.04。最终溶液密度为1.064g/mL。最终的溶液通过Millipore™ MilliPak 20-0.22微米PVDF过滤器过滤。校准的蠕动泵被用来将0.75mL的最终溶液分配至具有27g把针和Hypak FluroTec塞子的HYpak 0.75mL注射器中。

[1724] 实施例28

[1725] 在搅拌下向200mL的Milli-Q水中加入2-羟丙基-β-环糊精(56.25g) (Ashland/ISP Cavitron W7HP7)。然后,加入葡萄糖(96%) (1.3g) (Sigma Aldrich)并搅拌该溶液直至所有固体溶解。加入(4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙基胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基)氨基磺酸钠(10.86g)并搅拌该溶液直至固体溶解。得到的溶液pH值为7.24并且密度为1.074g/mL。最终的溶液通过Millipore™ MilliPak 20-0.22micron PVDF过滤器过滤。校准的蠕动泵被用来将0.75mL的最终溶液分配至具有27g把针和HypakFluroTec塞子的HYpak 0.75mL注射器中。

[1726] 在以上实例中,配制者能够可替代地加热该溶液至约40℃以帮助使组分增溶。此外,配制者能在该过程中的任何点过滤该溶液以移除任何未溶解的物质。

[1727] 以下是制备药物组合物过程的非限制性实例,该药物组合物适合于向人类皮下递送根据包含4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸的配制实施例2公开的组合物和药学上可接受的盐。

[1728] 逐步制造过程:每mL溶液20mg的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸。

[1729] 1.向适当大小的玻璃容器中加入约16.0kg的美国药典(USP)灭菌注射用水。

[1730] 2.向玻璃烧瓶中加入2812.5g的2-羟丙基-β-环糊精(HPBCD) (USP),并混合最少5分钟或直到溶解。

[1731] 3.向玻璃烧瓶中加入450g的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸(将该钠盐作为纯度、挥发物和水的因素考虑),并混合最少30分钟或直到所有的固体溶解。

[1732] 4.向玻璃烧瓶中加入450g的D-葡萄糖(葡萄糖) (USP),并混合最少5分钟或直到所有固体溶解。

[1733] 5.使用蠕动泵将该溶液转移至36L玻璃配制容器。

[1734] 6.通过加入USP灭菌注射用水将该制剂QS至22.7kg,并混合最少30分钟或直到溶解。

[1735] 7. 调整pH至获得pH为6.6-7.0。

[1736] 8. 向该批加入足量的USP灭菌注射用水以获得最终批的重量为23.7kg (22.5L*1.052g/mL-比重), 并混合最少10分钟或直到所有固体溶解。

[1737] 9. 通过串联连接的两个过滤器(Sartopore 2XLG Midicap过滤器)过滤至类似的36L玻璃填充容器。

[1738] 10. 填充各种注射器: 即, 0.75mL注射器(递送15mg的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸)、1mL注射器(20mg的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸)等。

[1739] 干燥组合物

[1740] 根据配制实施例2公开的组合物能从干燥的或固体的组合物中重建。因为这种干燥的或固体的组合物包含:

[1741] a) 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐; 和

[1742] b) HP β CD。

[1743] 制备干燥的组合物, 使得用本文描述的载体系统重建时得到的水性组合物递送约0.5mg/mL至约60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐。

[1744] 如在本文所述的水性组合物中, 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸与HP β CD的比例为约1:4至约1:8。可重建的容器中的干燥物质的量可根据所需干燥物质的剂量数而变化。例如, 化合物的单一的15mg/mL剂量可被密封或以其他方式放置于具有确切体积的容器中, 使得当该组合物重建时重建的组合物具有15mg/mL的化合物。

[1745] 在另一实施方案中, 干燥组合物包含:

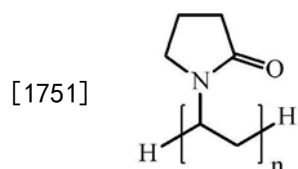
[1746] a) 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[1747] b) HP β CD; 和

[1748] c) 张度剂;

[1749] 其中4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸与HP β CD的比例为约1:4至约1:8, 并且该张度剂以一定的量存在, 该量使得重建的配方包含约0.5%至约5%重量比体积的张度剂。

[1750] 检查了其他增溶剂的使用。在其他增溶剂的第一测试中, 测试了具有配方:



[1752] 其中指数n为约40至约200的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。PVP的平均分子量为约5500至约28,000g/mol。一个非限制性实例是从Sigma-Aldrich可获得的具有平均分子量为约10,000g/mol的PVP-10。

[1753] 进行以下实验以确定配制包含PVP和HPβCD的组合物的适用性,作为4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸钠的增溶系统。以下是非限制性的实例。

[1754] 实施例29

[1755] 向含有20mL蒸馏水的25mL容量瓶中填充羟丙基-β-环糊精(2.5g)和聚乙烯吡咯烷酮、PVP-10(0.125g)并在室温下搅拌该溶液0.5小时。加入附加的水以使最终体积为25mL。根据该程序制备以下组合物。

[1756] 表XXIV

[1757]

实验号	浓度	HPβCD (g)	PVP-10 (g)
1	10%HPβCD+0.5%PVP	2.5	0.125
2	10%HPβCD+1.0%PVP	2.5	0.25
3	10%HPβCD+2.0%PVP	2.5	0.5
4	15%HPβCD+0.5%PVP	3.75	0.125
5	15%HPβCD+1.0%PVP	3.75	0.25
6	15%HPβCD+2.0%PVP	3.75	0.5

[1758] 向溶液1、2和3的每一溶液中加入4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸钠(1300mg),并在室温下搅拌6小时以提供标称浓度为52mg/mL。类似地,向溶液4、5和6中加入化合物(1500mg),并在室温下搅拌6小时以提供标称浓度为60mg/mL。表XXV列出了下文获得的溶液。

[1759] 表XXV

实验号	化合物 A-Na mg/mL	HPβCD mg/mL	PVP-10 mg/mL
7	52	100	5
8	52	100	10
9	52	100	20
10	60	150	5
11	60	150	10
12	60	150	20

[1761] 结果总结

[1762] 包含聚乙烯吡咯烷酮的所有组合物在静置2小时后有雾或产生悬浮液。静置时实验10、11和12产生了凝胶。以仅具有PVP(无HPβCD)的实施例30的方式配制的组合物形成了有雾的初始溶液,它被设置为凝胶并静置3天后保持这样。

[1763] 根据配制实施例2公开的组合物的一方面,该组合物不包含聚乙烯吡咯烷酮或其衍生物。静置后形成胶体的组合物不能亲代注射,例如皮下地,并且因此不能与根据配制实施例2公开的组合物相容。这是因为在装运和存储组合物期间的温度导致物理性质,即,形成不能由本领域技术人员来施用的凝胶。

[1764] 根据配制实施例26公开的组合物其他方面,该组合物不包含聚乙烯吡咯烷酮或其与2-羟丙基- β -环糊精组合的衍生物。

[1765] 进行以下实验以确定配制包含季铵盐、PVP和HP β CD的组合物适用性,作为4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸钠的增溶系统。以下是非限制性的实例。

[1766] 储备溶液的制备

[1767] 向250mL容量瓶的水(200mL)中加入苯扎氯铵(BAC;烷基苄基二甲基氯化铵,烷基:由Sigma-Aldrich可获得的C₈-C₁₈)(36.3mg)。该混合物在35℃水浴中被搅拌10小时直到该溶液澄清。加入2-羟基-丙基- β -环糊精(27.5g)并加入更多的水将体积补充至250mL。

[1768] 实施例30

[1769] 向25mL容量瓶中加入储备溶液(22.8mL),之后加入聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮437190TM ex Sigma-Aldrich)(0.25g)和4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸钠(1.14g)通过加入更多的储备溶液使总体积补充至25mL。得到的悬浮液在20℃下搅拌1小时。溶液通过0.65微米随后0.45微米滤纸过滤并且5mL的滤液被转移至3个分开的小瓶中。一个小瓶保持在每个以下温度4℃、20℃和40℃下。

[1770] 实施例31

[1771] 向25mL容量瓶中加入储备溶液(22.8mL),之后加入聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮437190TM ex Sigma-Aldrich)(0.375g)和4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸钠(1.14g)通过加入更多的储备溶液使总体积补充至25mL。得到的悬浮液在20℃下搅拌1小时。该溶液通过0.65微米随后0.45微米滤纸过滤,但是流速非常慢。5mL的滤液被转移至3个分开的小瓶中。一个小瓶保持在每个以下温度4℃、20℃和40℃下。

[1772] 实施例32

[1773] 向25mL容量瓶中加入储备溶液(22.8mL),之后加入聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮437190TM ex Sigma-Aldrich)(0.5g)和4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸钠(1.43g)通过加入更多的储备溶液使总体积补充至25mL。得到的悬浮液在20℃下搅拌1小时。尝试通过0.65微米随后0.45微米滤纸过滤溶液并且5mL的滤液是不成功的。实施例9被抛弃。

[1774] 下表XXIII概括了实施例7-9的组合物:4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸在该表中被称为化合物A-Na。

[1775] 表XXVI

[1776]	组分	Ex. 11 (mg/mL)	Ex. 12 (mg/mL)	Ex.13 (mg/mL)
	化合物 A-Na	40	40	50
	PVP	10	15	20
	BAC	0.13	0.13	0.13
	HP β CD	100	100	100

[1777] 结果总结

[1778] 实施例7:4℃样品形成胶体并持续8天保持这样。

[1779] 20℃获得悬浮液。

[1780] 40℃保持澄清持续8天。

[1781] 实施例8:4℃样品形成胶体并持续8天保持这样。

[1782] 20℃该溶液显示有雾。

[1783] 40℃保持澄清持续8天。

[1784] 根据配制实施例2公开的组合物的一个实施方案中,该组合物不包含苯扎氯铵或其他季铵盐。根据配制实施例2公开的组合物,该组合物包含苯扎氯铵或其他季铵盐。

[1785] 根据配制实施例2公开的组合物,在其他方面,在一些实施方案中,该组合物包含苯扎氯铵或与2-羟基-丙基- β -环糊精组合的其他季铵盐,并且在一些实施方案中,该组合物不包含苯扎氯铵或与2-羟基-丙基- β -环糊精组合的其他季铵盐。

[1786] 根据配制实施例2公开的组合物,在其他方面,在一些实施方案中,该组合物包含苯扎氯铵或与聚乙烯吡咯烷酮或其衍生物组合的其他季铵盐,并且在一些实施方案中,该组合物不包含苯扎氯铵或与聚乙烯吡咯烷酮或其衍生物组合的其他季铵盐。

[1787] 根据配制实施例2公开的组合物,在其他方面,在一些实施方案中,该组合物包含苯扎氯铵或与聚乙烯吡咯烷酮或其衍生物组合的其他季铵盐和2-羟丙基- β -环糊精,并且在一些实施方案中,该组合物不包含苯扎氯铵或与聚乙烯吡咯烷酮或其衍生物组合的其他季铵盐和2-羟丙基- β -环糊精。

[1788] 一些实施方案含有而一些实施方案不含有聚乙二醇。聚乙二醇的非限制性实例包括具有平均分子量为约200至约20,000的那些,例如PEG 200、PEG 400、PEG 600、PEG 1000、PEG 1450、PEG 1500、PEG 4000、PEG 4600和PEG 8000。在其他的实施方案中,该组合物包含选自PEG 400、PEG 1000、PEG 1450、PEG 4600和PEG 8000的一个或多个聚乙二醇。非限制性实例包括任何本文公开的。

[1789] 根据配制实施例2公开的组合物,任选包含约0.001%至约0.5%或约0.001%至约1%重量比体积的药学上可接受的防腐剂。适合的防腐剂的一个非限制性实例是苯甲醇。

[1790] 在一些实施方案中,根据配方实施例1的组合物基本上由4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐、增溶系统和载体系统组成。

[1791] 在一些实施方案中,根据配方实施例1的组合物由4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰

基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐、增溶系统和载体系统组成。

[1792] 在一些实施方案中,根据配方实施例1的组合物基本上由4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐、增溶系统和载体系统组成,其中该增溶系统由HPBCD组成。

[1793] 在其他的实施方案中,根据配方实施例1的组合物基本上由4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐、增溶系统和载体系统组成,其中该载体系统由水和张度剂组成。

[1794] 在其他的实施方案中,根据配方实施例1的组合物基本上由4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐、增溶系统和载体系统组成,其中该增溶系统由HPBCD组成,并且其中该载体系统由水和张度剂组成。

[1795] 在其他的实施方案中,根据配方实施例1的组合物基本上由4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐、HPBCD、张度剂、水和任选防腐剂组成。

[1796] 在特定的实施方案中,根据配方实施例1的组合物由4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐、HPBCD、张度剂、水和任选防腐剂组成。

[1797] 根据配制实施例2公开的组合物可进一步包含约0.01%至约1%重量比体积的药学上可接受的防腐剂。适合的防腐剂的一个非限制性实例是苯甲醇,例如,0.9%苯甲醇。

[1798] 赋形剂。

[1799] 本发明的药物组合物可以是本文所述的任何药物化合物与其他化学组分的组合,诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂。该药物组合物有助于向有机体施用化合物。药物组合物能通过各种形式和途径,包括,例如,静脉内、皮下、肌内、口服、直肠、喷雾、肠胃外、肺、经皮肤、阴道、鼻和局部给药,作为药物组合物以治疗有效量施用。

[1800] 药物组合物能以局部或全身的方式,例如,经由直接注射化合物至器官,任选药性持久的或缓释制剂。药物组合物可以以快速释放制剂的形式、以延长释放制剂的形式或者以中间释放制剂的形式提供。快速释放形式可提供立即释放。延长释放制剂可提供控制的释放或持续的延迟释放。

[1801] 对于口服给药,药物组合物可通过组合活性化合物与药学上可接受的载体或赋形剂来快速地配制。这样的载体可用来配制片剂、粉剂、丸剂、锭剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆剂、酏剂、浆液、悬浮液等,用于被受试者口服摄取。

[1802] 用于口服使用的药物制剂可通过混合一种或多种固体赋形剂与本文所述的一种或多种化合物而获得,任选地研磨所得混合物,并在加入合适的助剂后,处理颗粒混合物(如果需要)以获得片剂或锭剂核心。核心可与合适的涂层一起提供。为了这个目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可含有赋形剂诸如阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可向片剂或锭剂涂层中加入染色剂或色素,例如,用于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[1803] 可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂制成的软的、密封胶囊,诸如甘油或山梨糖醇。在一些实施方案中,该胶囊包含硬明胶胶囊,它包含药物、牛和植物明胶中的一种或多种。明胶可以进行碱处理。推入配合胶囊可以含有与填充剂诸如乳糖、粘合剂诸如淀粉和/或润滑剂诸如滑石或硬脂酸镁和稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。可加入稳定剂。用于口服给药的所有制剂以适合于这种给药的剂量提供。

[1804] 对于口腔或舌下给药,组合物可以是片剂、锭剂或凝胶。

[1805] 亲代注射可以配制用于快速注射或连续输注。该药物组合物可作为在油性或水性载体中的无菌悬浮液,溶液或乳液形式适合于肠胃外注射,并且可含有配制剂诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于肠胃外给药的药物制剂包括在水中可溶解的形式的活性化合物的水溶液。活性化合物的悬浮液可制备成油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油诸如芝麻油或合成脂肪酸酯,诸如油酸乙酯或甘油三酯或脂质体。水性注射悬浮液可以含有增加悬浮液的粘度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。该悬浮液还可以含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度的试剂以允许高度浓缩溶液的制备。或者,活性成分可以是粉末形式,用于在使用之前与合适的载体组成,例如,无菌无热原的水。

[1806] 活性化合物可以局部给药,并且可以配制成各种局部可给药的组合物,诸如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药棒、香脂、霜剂和软膏。这种药物组合物可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[1807] 适合经皮施用的活性化合物的制剂可以采用经皮递送装置和透皮递送贴剂,并且可以是亲脂性乳剂或缓冲的水溶液,溶解和/或分散在聚合物或粘合剂。这样的贴剂可构建用于连续、脉冲或根据需要递送的药物化合物。经皮递送可以通过离子电渗贴片来完成。此外,皮肤贴片可提供控制的递送。吸收速率可以通过使用速率控制膜或通过捕集聚合物基质或凝胶内的化合物而减慢。相反,吸收促进剂可用于增加吸收。吸收增强剂或载体可以包括可吸收的药理学上可接受的溶剂以帮助穿过皮肤通过。例如,经皮装置可以是包含背衬部件的绷带的形式,含有化合物和载体的蓄水池、速率控制屏障以向受试者的皮肤以经过长时间的控制的和预定的速率递送化合物,和粘合剂以使该装置固定于皮肤或眼睛。

[1808] 对于通过吸入给药,该活性化合物可以是气溶胶、雾或粉末的形式。药物组合物方便地从加压包装或喷雾器以气溶胶喷雾的形式递送,使用合适的推进剂,例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可以通过提供阀门以递送计量的量来确定。例如,用于在吸入器或吹入器中使用的明胶的胶囊和筒匣可以配制成含有化合物和合适的粉末基质诸如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[1809] 该化合物还可以配制成直肠组合物,诸如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气溶胶、栓剂、胶冻栓剂或保留灌肠剂,其含有常规栓剂基质诸如可可脂或其他甘油酯,以及合成聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇。以组合物的栓剂形式,可以使用低熔点蜡诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物。

[1810] 在实施治疗的或本文所提供的方法中,本文所述的治疗有效量的化合物以药物组合物的形式向患有疾病或待治疗的病症的受试者施用。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物,诸如人类。治疗有效量可以根据受试者的病情的严重性、年龄和相对健康状况、所用化合物的效力以及其他因素而广泛变化。该化合物可单独使用或与一种或多种治疗剂作为

混合物的组分而组合使用。

[1811] 药物组合物可以使用包含赋形剂和助剂的一种或多种生理学上可接受的载体进行配制,其促进活性化合物加工成可药用的制剂。配制可根据所选的施用途径而改变。包含本文所述的化合物的药物组合物可以通过,例如,混合、溶解、制粒、制锭、研磨、乳化、包封、包埋或压缩过程来制造。

[1812] 该药物组合物可包括至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂和本文描述为游离碱或药学上可接受的盐形式的化合物。本文描述的方法和药物组合物包括使用结晶形式(也称为多晶型物)和具有相同类型活性的这些化合物的活性代谢物。

[1813] 包含本文所述的化合物的组合物的制备方法包括配制一种或多种惰性的化合物、药学上可接受的赋形剂或载体以形成固体、半固体或液体组合物。固体组合物包括,例如,粉剂、片剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂。液体组合物包括,例如,化合物在其中溶解的溶液、包含化合物的乳剂,或含有脂质体的溶液、胶束或包含如本文所公开的化合物的纳米颗粒。半固体组合物包括,例如,凝胶、悬浮液和乳膏。该组合物可以是液体溶液或悬浮液、适用于使用前以液体形式的溶液或悬浮液的固体形式或作为乳剂。这些组合物也可含有少量的无毒、辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂以及其他药学上可接受的添加剂。

[1814] 适用于本发明的剂型的非限制性实例使用包括饲料、食品、球粒、锭剂、液体、酞剂、气雾剂、吸入剂、喷雾剂、粉末、片剂、丸剂、胶囊剂、凝胶、凝胶片(geltab)、纳米悬浮剂、纳米颗粒、微凝胶、栓剂、锭剂、水性或油性悬浮液、软膏、贴剂、洗剂、洁齿剂、乳剂、乳膏、滴剂、可分散粉末或颗粒、硬或软凝胶胶囊中的乳剂、糖浆、phytoceuticals、营养制品和其任意组合。

[1815] 适用于本发明的药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括成粒剂、结合剂、润滑剂、崩解剂、甜味剂、助流剂、抗粘剂、防静电剂、表面活性剂、抗氧化剂、树胶、包衣剂、着色剂、调味剂、包衣剂、增塑剂、防腐剂、悬浮剂、乳化剂、抗微生物剂、植物纤维素物质和滚圆剂以及其任意组合。

[1816] 本发明的组合物可以是,例如,立即释放形式或控释制剂。立即释放制剂可被配制为允许化合物迅速起作用。立即释放制剂的非限制性实例包括容易溶解的制剂。控释制剂可以是药物制剂,其已经调节使得药物释放速率和药物释放谱可以与生理和时间疗法要求匹配,或者已被配制以实现药物以程序的速率释放。控释制剂的非限制性实例包括颗粒、延迟释放颗粒、水凝胶(例如,合成或天然来源)、其它胶凝剂(例如,凝胶形成的膳食纤维)、基于基质的制剂(例如,包含具有至少一种分散于其中的活性成分的聚合材料的的制剂)、基质内的颗粒、聚合混合物和粒状物质。

[1817] 所公开的组合物可任选地包含约0.001重量%至约0.005重量%(体积)的药学上可接受的防腐剂。合适的防腐剂的一个非限制性实例是苊醇。

[1818] 在一些实施方案中,控释制剂是延迟释放形式。延迟释放形式可以配制成延迟化合物的作用延长的时间段。延迟释放形式可以配制成延迟一种或多种化合物的有效剂量的释放,例如,约4、约8、约12、约16或约24小时。

[1819] 控释制剂可以是持续释放的形式。持续释放形式可以配制成经延长的时间段维持,例如,化合物的作用。持续释放形式可以配制成经约4、约8、约12、约16或约24小时提供有效剂量的本文所述的任何化合物(例如,提供生理上有效的血液信息)。

[1820] 药学上可接受的赋形剂的非限制实例可以例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Nineteenth Ed (Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995); Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co., Easton,Pennsylvania1975;Lieberman,H.A.and Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Seventh Ed. (Lippincott Williams&Wilkins1999)中发现,其每一个通过引用全文并入本文。

[1821] 所公开的方法包括HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体的施用。可以选择载体以最小化活性成分的任何降解,并最小化在受试者中的任何不良副作用。

[1822] 在另一个方面中,4HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐可预防地使用,即,在用抗VEGF剂的治疗已停止之后作为预防剂。本文所述HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐可方便地配制成包含一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,latest edition,by E.W.Martin Mack Pub.Co.,Easton,PA,,其公开了典型的载体和可以与本文描述的化合物的制剂的制备一起使用的制备药物组合物的常规方法,其通过引用并入本文。这样的药物可以是用于向人类和非人类施用组合物的标准载体,包括溶液例如无菌水、盐水和生理pH下的缓冲溶液。其它组合物可以按照本领域技术人员使用的标准方法施用。例如,药物组合物还可以包括一种或多种额外的活性成分,例如抗微生物剂、抗炎剂、麻醉剂等。

[1823] 药学上可接受的载体的非限制性实例包括,但不限于,盐水,林格氏溶液和葡萄糖溶液。将溶液的pH值可为约5至约8,并且可以是约7至约7.5。另外的载体包括持续释放制剂,例如固体疏水聚合物的半透性基质,所述聚合物包含HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐,该基质是成形制品,例如,膜、脂质体、微粒或微胶囊的形式。

[1824] 所公开的方法涉及施用作为药物组合物的一部分的HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐。可使用适于局部施用的组合物(参见,例如,美国专利申请2005/0059639,其通过引用全文包括在本文中)。在各个实施方案中,本发明的组合物可包括液体,该液体包含在溶液、悬浮液或两者中的活性剂。液体组合物可包括凝胶。在一个实施方案中,液体组合物是水性的。或者,该组合物可采取软膏形式。在另一个实施方案中,组合物是原位可胶凝水性组合物。在替代方案中,该组合物是原位可胶凝水溶液。这样的组合物可以包括有效促进在与眼睛或眼睛外部的泪液接触时胶凝的浓度的胶凝剂。本发明的水性组合物具有眼相容的pH和渗透压。该组合物可以包括眼用储库制剂,其包括用于结膜下施用的活性剂。包含活性剂的微粒可以嵌入生物相容性药学上可接受的聚合物或脂质包封剂中。所述储库制剂可适配为在延长的时间段内释放所有或基本上所有的活性物质。聚合物或脂质基质(如果存在)可以适配为在释放所有或基本上所有的活性剂后充分降解以从施用部位输送。所述储库制剂可以是液体制剂,包含药学上可接受的聚合物和溶解或分散的活性剂。在注射时,聚合物,例如通过胶凝或沉淀在注射位点形成储库。该组合物可包括固体制品,该固体制品可插入眼睛中的合适位置,如眼睛与眼睑之间或结膜囊(在该处制品释放活性剂)。适合以这样的方式植入眼睛的固体制品通常包括聚合物,并且可以是可生物蚀解或非生物蚀解的。

[1825] 除了本文公开的化合物外,药物制剂还可以包括附加的载体,以及增稠剂、稀释

剂、缓冲剂、防腐剂、表面活性剂等。药物制剂还可以包括一种或多种附加的活性成分,例如抗微生物剂、抗炎剂、麻醉剂等。

[1826] 赋形剂可以填补简单而直接地作为惰性填充剂的角色,或如本文所用的赋形剂可以是pH值稳定系统或涂层的一部分,以确保成分安全地递送到胃。配方设计师还可以利用以下事实的优势:本发明的化合物具有改善的细胞效力、药代动力学性质以及改善的口服生物利用度。

[1827] 所述HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐也可存在于液体、乳液或悬浮液中,以用于将活性治疗剂以气溶胶形式递送至体内的腔体,诸如鼻、喉或支气管通道。这些制剂中HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐与其他复合剂的比例可根据剂型需要而变化。

[1828] 根据施用的预期模式,作为所公开方法的一部分施用的药物组合物可以是固体、半固体或液体剂型,例如,片剂、栓剂、丸剂、胶囊、粉末、液体、悬浮液、洗剂、霜剂、凝胶剂等,例如,以适合于精确剂量的单一给药的单位剂型。如上所述,该组合物可以包括与药学上可接受的载体组合的HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐,并且另外可包括其他药用剂、药物剂、载体、佐剂、稀释剂等。

[1829] 对于固体组合物,常规的无毒固体载体包括,例如药用级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。在一个实施方案中,制备包含约5mg每0.1mL液体的量的HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物。液相包含无菌水和适当量的糖或多糖。

[1830] 施用方法与治疗方法

[1831] 含有本文所述化合物的药物组合物可以被施用用于预防和/或治疗性治疗。在治疗应用中,组合物可以以足以治愈或至少部分阻止疾病或病状的症状,或以治疗、治愈、改善或减轻病状的量,施用于已经患上疾病或病状的受试者。可以施用化合物来减小发生、感染或病状恶化的可能性。有效用于这种用途的量可以根据疾病或病状的严重性和阶段、先前的疗法、受试者的健康状态、体重和对药物的响应以及治疗医师的判断而改变。

[1832] 多种治疗剂可以以任何顺序或同时地施用。如果同时施用,多种治疗剂可以以单个的、统一的形式或以多种形式(例如,为多个分开的药丸)提供。可以将化合物一起或分开包装在单个包装或多个包装中。一种或所有治疗剂可以以多个剂量给出。如果不是同时施用,多次给药之间的时间选择可以变化至多达约一个月。

[1833] 本发明的化合物和组合物可以包装为试剂盒。在一些实施方案中,试剂盒包括针对化合物和组合物的使用的书面说明书。

[1834] 本文所述的化合物可以在疾病或病状出现之前、期间或之后施用,并且施用含有化合物的组合物的时间选择可以改变。例如,化合物可以用作预防剂,并且可以连续地施用于有病症或疾病倾向的受试者,以减少疾病或病状发生的可能性。化合物和组合物可以在症状发生期间或发生后尽早施用。化合物的施用可以在症状发生的第一个48小时内、症状发生的第一个24小时内、症状发生的第一个6小时内或症状发生的3小时内开始。初始的施用可以通过任何实用的途径,诸如通过本文所述的任何途径使用本文所述的任何制剂。在疾病或症状的发生被检测到或怀疑后,一旦化合物可用可以立即施用,并持续治疗疾病所需的时间长度,诸如,例如,从约1个月到约3个月。治疗的长度可以对每个受试者不同。

[1835] 本文所述的药物组合物可以为适合用于精确剂量单次施用的单位剂量形式。在单

位剂量形式中,制剂被分成含有合适量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可以是以含有独立量制剂的包装的形式。非限制性实例是包装注射剂、小瓶或安瓿。水性悬浮液组合物可以包装在单剂量不可封闭的容器中。可以使用多剂量可密封的容器,例如,与或者不与防腐剂组合。用于胃肠外注射的制剂可以一单位剂量形式呈现,例如,在安瓿中,或者在含有防腐剂的多-剂量容器中。

[1836] 本文所述的化合物可以以约1mg至约2000mg;约5mg至约1000mg、约10mg至约25mg至500mg、约50mg至约250mg、约100mg至约200mg、约1mg至约50mg、约50mg至约100mg、约100mg至约150mg、约150mg至约200mg、约200mg至约250mg、约250mg至约300mg、约300mg至约350mg、约350mg至约400mg、约400mg至约450mg、约450mg至约500mg、约500mg至约550mg、约550mg至约600mg、约600mg至约650mg、约650mg至约700mg、约700mg至约750mg、约750mg至约800mg、约800mg至约850mg、约850mg至约900mg、约900mg至约950mg或约950mg至约1000mg的范围存在于组合物中。

[1837] 本文所述的化合物可以以约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg的量存在于组合物中。

[1838] 试剂盒

[1839] 本文公开内容进一步涉及含有根据制剂实例2的组合物,用于被医学或其他受训练的人员使用,以及用于被受训练的受试者使用以向受试者递送根据制剂实施例2的公开的组合物。总体上,该公开的试剂盒包含:

[1840] A) 含有约1mg/mL至约60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的本文所述的水性组合物;和

[1841] B) 用于将组合物递送至受试者的方法。

[1842] 根据制剂实施例2的组合物可以包含以下浓度的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸:1mg/mL、2mg/mL、3mg/mL、4mg/mL、5mg/mL、6mg/mL、7mg/mL、8mg/mL、9mg/mL、10mg/mL、11mg/mL、12mg/mL、13mg/mL、14mg/mL、15mg/mL、16mg/mL、17mg/mL、18mg/mL、19mg/mL、20mg/mL、21mg/mL、22mg/mL、23mg/mL、24mg/mL、25mg/mL、26mg/mL、27mg/mL、28mg/mL、29mg/mL、30mg/mL、31mg/mL、32mg/mL、33mg/mL、34mg/mL、35mg/mL、36mg/mL、37mg/mL、38mg/mL、39mg/mL、40mg/mL、41mg/mL、42mg/mL、43mg/mL、44mg/mL、45mg/mL、46mg/mL、47mg/mL、48mg/mL、49mg/mL、50mg/mL、51mg/mL、52mg/mL、53mg/mL、54mg/mL、55mg/mL、56mg/mL、57mg/mL、58mg/mL、59mg/mL和60mg/mL。

[1843] 根据制剂实施例2的公开组合物可以向受试者施用。给药的途径的非限制性实例包括肠胃外的递送,即,静脉注射、皮注射下和肌肉注射。可以通过注射器、针、输液泵、注入器递送。注射器和注入器可以是,例如,单剂量、多剂量、固定剂量或可变剂量。注入器的实

例包括,但不限于,笔注入器 (pen injector)、自动注入器、以及电子补片注入系统 (electronic patch injector system)。用于递送根据制剂实施例2的公开组合物的一种方便的方法是通过单次使用一次性的自动注入器。一个非限制性实例是像商标名MOLLY™下售卖的单次注射器配置的单次使用注入器。注入器的非限制性实例在U.S.7,442,185; U.S.8,038,649; U.S.8,062,255; U.S.8,075,517; U.S.8,235,952; U.S.8,277,412; U.S.8,529,510; 和8,551,054中描述。

[1844] 试剂盒可以包含合适的组分,以用于将本发明的化合物施用于受试者。在一些实施方案中,本发明的化合物以单位剂量形式存在于试剂盒中。例如,试剂盒可以包含递送装置,当化合物的浓度为20mg/mL时,该装置能够保持0.75mL的单剂量体积、能够递送15mg/mL的化合物。同样,制剂师可以提供具有更高化合物浓度的递送装置,并调节递送量,以提供小于整个溶液中量的一定量化合物。在另一个实施方案中,试剂盒包含含有足够量组合物的递送装置,以允许从递送装置施用多个剂量。

[1845] 在一些实施方案中,本发明的试剂盒包含:

[1846] A) 用于递送HPTP- β 抑制剂或药学上可接受的盐的组合物;和

[1847] B) 用于递送抗-VEGF剂的组合物。

[1848] 可以改进试剂盒,以适应给被治疗受试者开的给药方案。以下是用于给接受静脉注射递送组合物的患者使用的试剂盒的非限制性实施例,该组合物包含公开的化合物和玻璃体内 (intravireally) 给药的抗-VEGF剂。此特定实施例提供公开化合物的给药为两次每天持续3个月并且在第12周注射雷珠单抗。

[1849] A.3包,每包含有4小瓶。每小瓶含有足量的HPTP- β 抑制剂或药学上可接受的盐,以提供每天2次5mg公开化合物的注射,持续7天;和

[1850] B.雷珠单抗的小瓶在第12周的最后注射,该小瓶提供了0.5mg的雷珠单抗。

[1851] 然后,技术人员可以提供包含要素的任意组合的试剂盒。此外,当公开的HPTP- β 抑制剂或药学上可接受的盐口服提供时,有足够剂量的公开化合物的单个容器可以用试剂盒补充。

[1852] 可以包括还包含提供使用和处理说明的每个试剂盒标签,以及将被递送的组合物的使用说明。每个试剂盒的说明均可以修改,以反映所开具的给药方案。该说明可以描述本文所述的任何疗法、化合物、辅药或施用方法。

[1853] 以下是根据制剂实施例2的组合物的另外非限制性实例,该实例可以包含公开的试剂盒。

[1854] 一个实例是试剂盒,其包含:

[1855] A) 水性组合物,其含有:

[1856] a) 10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1857] b) 62.5mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[1858] c) 包含如下的载体系统:

[1859] i) 张度剂;和

[1860] ii) 水

[1861] 其中张度剂以使得最终组合物的浓度为约1%至约5%的量存在,并且载体系统以

一定量存在,以使得4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的浓度具有10mg/mL的浓度;以及

[1862] B) 用于递送水性组合物的组分。

[1863] 在一个非限制实例中,试剂盒包含:

[1864] A) 1mL的水性组合物,其包含:

[1865] a) 10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1866] b) 62.5mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[1867] c) 平衡2%重量体积比的水性右旋糖;以及

[1868] B) 用于递送水性组合物的组分;

[1869] 其中用于递送的组分是单次使用注射器。

[1870] 在另一个非限制实例中,试剂盒包含:

[1871] A) 0.75mL的水性组合物,其包含:

[1872] a) 10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1873] b) 62.5mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[1874] c) 平衡2%重量体积比的水性右旋糖;以及

[1875] B) 用于递送水性组合物的组分;

[1876] 其中用于递送的组分是单次使用注射器。

[1877] 一个实例是试剂盒,其包含:

[1878] A) 水性组合物,其包含:

[1879] a) 15mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1880] b) 93.75mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[1881] c) 包含如下的载体系统:

[1882] i) 张度剂;和

[1883] ii) 水

[1884] 其中张度剂以使得最终组合物的浓度为约1%至约10%的量存在,并且载体系统以一定量存在,以使得4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的浓度为15mg/mL;以及

[1885] B) 用于递送水性组合物的组分。

[1886] 在一个非限制实例中,试剂盒包含:

[1887] A) 1mL的水性组合物,其包含:

[1888] a) 15mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1889] b) 93.75mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[1890] c) 平衡2%重量体积比的水性右旋糖;以及

[1891] B) 用于递送水性组合物的组分;

[1892] 其中用于递送的组分是单次使用注射器。

[1893] 在另一个非限制实例中,试剂盒包含:

[1894] A) 0.75mL的水性组合物,其包含:

[1895] a) 15mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1896] b) 93.75mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[1897] c) 平衡2%重量体积比的水性右旋糖;以及

[1898] B) 用于递送水性组合物的组分;

[1899] 其中用于递送的组分是单次使用注射器。

[1900] 在进一步的方面,包含根据制剂实施例2的组合物的试剂盒是试剂盒,其包含:

[1901] A) 水性组合物,其包含:

[1902] a) 20mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1903] b) 125mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[1904] c) 包含如下的载体系统:

[1905] i) 张度剂;和

[1906] ii) 水

[1907] 其中张度剂以使得最终组合物的浓度为约1%至约10%的重量体积比存在;以及

[1908] B) 用于递送水性组合物的组分。

[1909] 在另一个方面,包含根据制剂实施例2的组合物的试剂盒是药物试剂盒,其包含:

[1910] A) 0.75mL单剂量注射器,该注射器含有组合物,该组合物包含:

[1911] a) 20mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[1912] b) 125mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[1913] c) 包含如下的载体系统:

[1914] i) 2%重量体积比的组合物的右旋糖;和

[1915] ii) 水;以及

[1916] B) 试剂盒的使用说明。

[1917] 根据制剂实施例2的组合物的进一步的方面涉及包含用于重组的固体组合物的试剂盒。干燥组合物的容器中4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐的量可以是任何方便的数量。例如,含有20mg 4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐的量的容器可以具有分界线,以指示最终体积为1mL。然后用户可以通过添加足够的载体来重组该组合物,以构建包含20mg/mL化合物的组合物。制剂师也具有根据说明使用的选择。例如,说明可以指导用户根据开具的剂量抽取足够的量。如果开具的剂量是15mg/mL,用户可以抽取0.75mL的20mg/mL溶液用于向受试者递送。因此,用于重组的说明可以为用户提供合适的重组方法,以及将被递送至受试者的重组配方的量。

[1918] 以下是含有固体组合物的试剂盒的非限制性实例:

[1919] A) 固体或干燥的组合物,其包含:

[1920] a) 4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;和

[1921] b) HP β CD;

[1922] 其中4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸与HP β CD的比例为约1:4到约1:8,并且张度剂以使得重组配方包含约0.5%至约10%重量体积比的张度剂存在。

[1923] 在另一个重复中,用于重组的干燥组合物可以包含:

[1924] a) 4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[1925] b) HP β CD;和

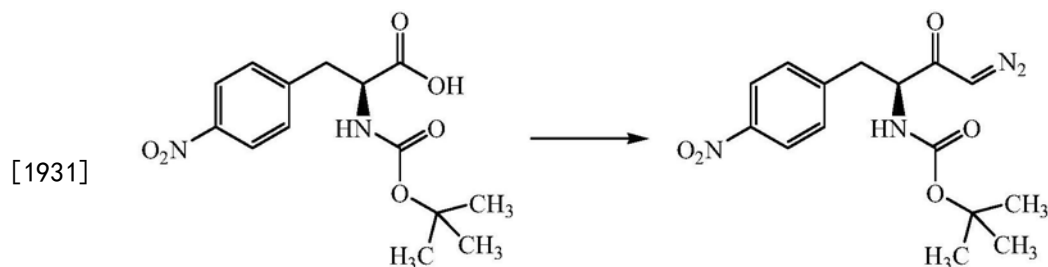
[1926] c) 张度剂;

[1927] 其中4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸与HP β CD的比例为约1:4到约1:8,并且张度剂以使得重组配方包含约0.5%至约10%重量体积比的张度剂存在。

[1928] 一组说明可以包含在任何本文所述的试剂盒中。该说明可以涉及给药量、给药时间和当试剂盒含有干燥组合物时组合物的重组、递送手段和未使用组合物的处理方法,等等。

[1929] 4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸可以通过图示XXIV中概述的过程制备并在本文下文的实施例25中描述。

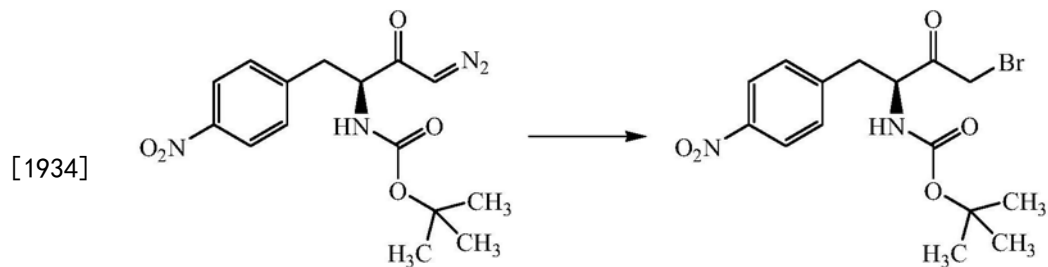
[1930] 流程XXIV



6

[1932] 试剂和条件: (a) (i) (异丁基)OCOC1、Et₃N、THF; 0°C, 20min。

[1933] (ii) CH₂N₂; 室温持续3小时。

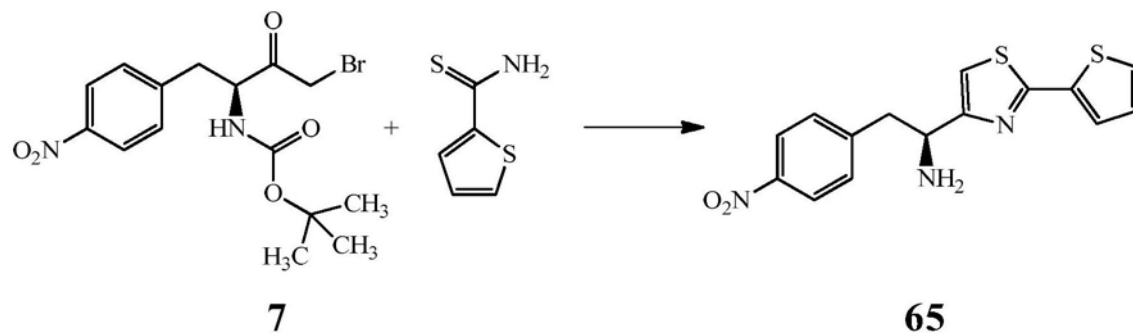
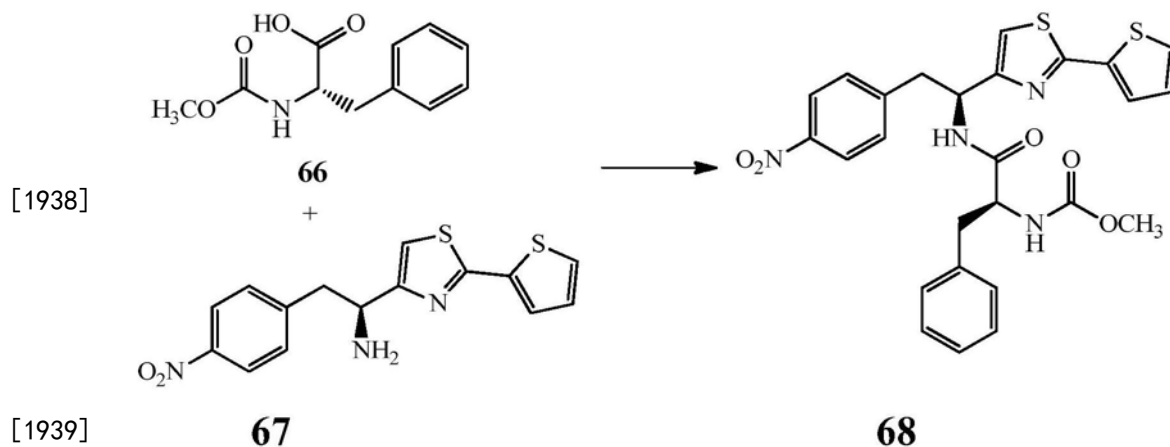


6

7

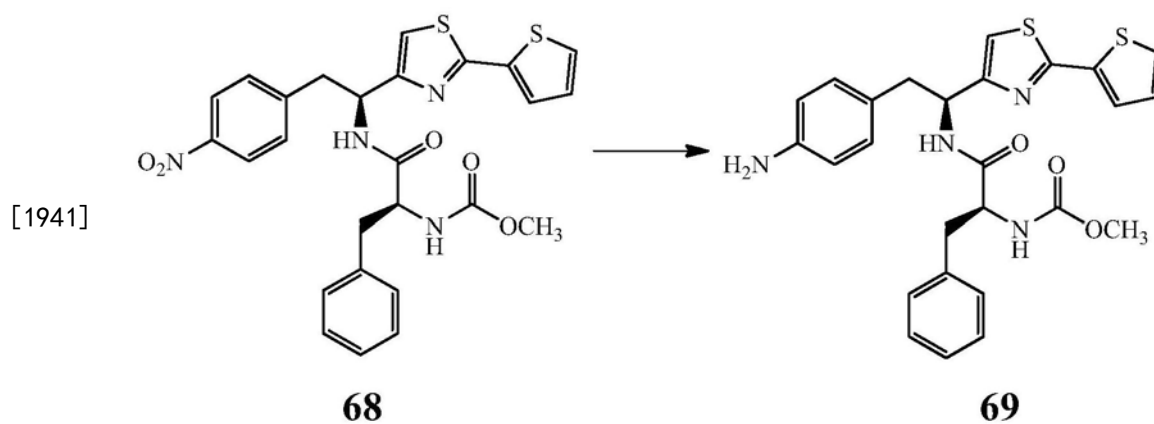
[1935] 试剂和条件: (b) 48% HBr, THF; 0°C, 1.5hr。

[1936]

[1937] 试剂和条件: (c) 噻吩-2-硫代甲酰胺, CH₃CN; 回流。

[1939]

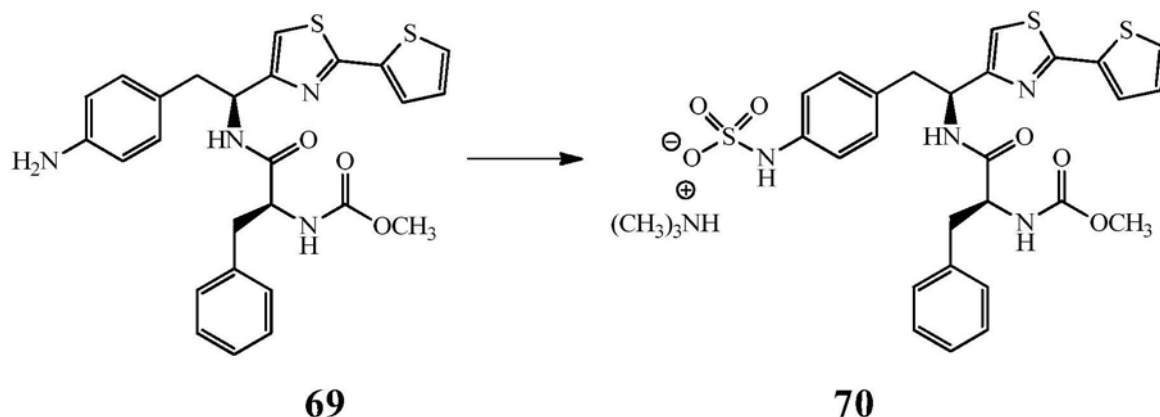
[1940] 试剂和条件: (d) 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪。NMM, THF; 20℃-30℃, 1hr。



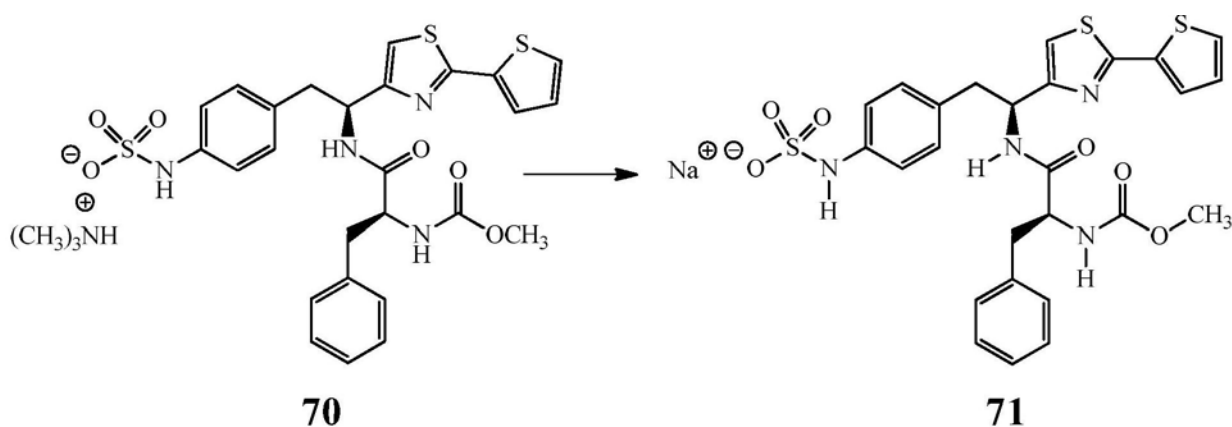
[1941]

[1942] 试剂和条件: (e) (i) Pd/C、H₂、THF; 24hr (ii) MTBE, 室温。

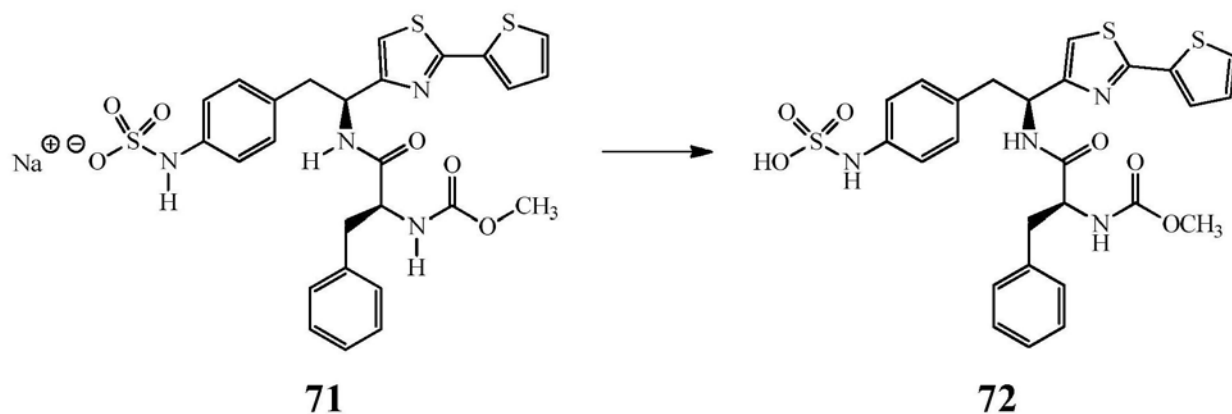
[1943]

[1944] 试剂和条件: (f) $(\text{CH}_3)_3\text{N}:\text{SO}_3$ 、TEA、THF; 35°C – 40°C , 4–8hr。

[1945]

[1946] 试剂和条件: (g) NaOCH_3 、MeOH; 室温。

[1947]

[1948] 试剂和条件: H_3PO_4 、 H_2O 、丙酮、室温。

[1949] 实施例33

[1950] 4-[(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸(72)

[1951] (S)-[3-重氮基-1-(4-硝基苄基)-2-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(6)的制备: 向2-(S)-叔丁氧羰基氨基-3-(4-硝基苄基)-丙酸, 1, (1.20g, 4.0mmol) 在THF (20mL) 中的 0°C 溶液逐滴添加三乙胺(0.61mL, 4.4mmol), 随后加入氯甲酸异丁酯(0.57mL, 4.4mmol)。将反

应混合物在0℃下搅拌20分钟并过滤。过滤物用重氮甲烷(~16mmol)的乙醚溶液在0℃下处理。将反应混合物在室温下搅拌3小时并然后在真空中浓缩。将所得的残留物溶解在EtOAc中并先后用水和盐溶液清洗、干燥(Na₂SO₄)、过滤并浓缩。残留物经过二氧化硅(己烷/EtOAc 2:1)提纯以产生1.1g (82%产率)的为微黄色固体的期望产物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 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=13.8和6.6, 1H)、3.06 (dd, J=13.5和6.9Hz, 1H)、1.41 (s, 9H)。

[1952] (S)-4-溴代-1-(4-硝基苄基)-3-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(7)的制备:向(S)-[3-重氮基-1-(4-硝基苄基)-2-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯, 6, (0.350g, 1.04mmol)在THF (5mL)中的0℃溶液逐滴添加48% HBr (0.14mL, 1.25mmol)水溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后在0℃下用饱和Na₂CO₃将反应猝灭。用EtOAc (3x 25mL)萃取混合物并然后用盐溶液清洗该混合的有机萃取物、干燥(Na₂SO₄)、过滤并浓度,以获得0.400g的产物,该产物在下一步中使用无需进一步提纯。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.39 (d, J=8.4Hz, 2H)、5.06 (d, J=7.8Hz, 1H)、4.80 (q, J=6.3Hz, 2H)、4.04 (s, 2H)、1.42 (s, 9H)。

[1953] (S)-2-(4-氨基苄基)-1-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)(S)-2-(4-硝基苄基)-1-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙胺氢溴酸盐(65)的制备:将在乙腈中的噻吩-2-硫代甲酰胺(相对于74体积)在15至25℃下搅拌30至60分钟。为去除残留的硫,将所得的混合物通过Celite®过滤并且用乙腈(2x 1体积)冲洗反应烧瓶和滤饼。然后将过滤物添加至在氮气氛围下的含有(S)-叔丁基4-溴代-1-(4-硝基苄基)-3-氧代丁-2-基氨基甲酸酯, 7, (0.98当量)的反应器。添加了额外的ACN并且将所得的亮黄色悬浮液加热至80℃持续超过6小时。将反应混合物回流6至16小时。将反应混合物冷却至65至70℃持续超过1小时并搅拌另外的1至4小时。然后将反应混合物冷却至50至60℃持续超过1小时。将反应混合物在50至60℃下老化另外的1至2小时。然后将反应混合物冷却至20至25℃持续超过1小时。将反应混合物在20至25℃下老化另外的4至16小时。过滤所得的悬浮液并且用ACN清洗滤饼。然后将湿的滤饼在真空下40至45℃干燥以产生所期望的产物。

[1954] (S)-1-(S)-2-(4-硝基苄基)-1-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙胺基-1-氧代-3-苄基丙-2-基氨基甲酸甲酯(68)的制备:将(S)-2-[(甲氧基-羰基)氨基]-3-苯丙酸(66)的溶液(1.07当量)添加至氮气氛围下含有(S)-2-(4-硝基苄基)-1-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙胺(67)(1.0当量)的反应器。将2-氯代-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(1.07当量)添加至搅拌的反应混合物,随后添加四氢呋喃(THF)(相对于67约13体积)。将温度调整至19至25℃并将N-甲基吗啉(NMM)(0.4当量)以使得温度维持在20至30℃之间的速率添加。将反应混合物在19至25℃下搅拌50至70分钟。并额外的NMM(0.4当量)以使得温度维持在20至30℃之间的速率添加。将所得反应混合物在19至25℃下搅拌50至70分钟。并额外的NMM(0.2当量)以使得温度维持在20至30℃之间的速率添加。将所得反应混合物在19至25℃下搅拌50至70分钟。并额外的NMM(1.2当量)以使得温度维持在20至30℃之间的速率添加。将所得反应混合物在19至25℃下搅拌90至120分钟。将反应混合物在19至25℃下进一步搅拌2至3小时。测试了反应混合物的样品以确定化学纯度。然后将反应混合物在19至25℃下搅拌最少8小时。将所得的悬浮液过滤并且用THF(2x 1体积)清洗滤饼。湿的滤饼被加回至反应器,并且添加了去离子水(40体积)。将四氢呋喃(20体积)添加至搅拌的反应混合物并且搅拌在19至25℃下持续了4至16小时。通过过滤收集了固体。用2:1(v/v)水/THF混合物清洗滤饼。然后将湿的

滤饼在真空、室温或40至45℃下进一步干燥最少12小时以产生所期望的产物。

[1955] ((S)-1-(((S)-2-(4-氨基苯基)-1-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸甲酯(69)的制备:向用氮气净化的反应器添加甲基(S)-1-(S)-2-(4-硝基苯基)-1-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙胺基-1-氧代-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯(68)、催化剂、Pd/C(10%) (催化剂比68重量比为0.2:1)和四氢呋喃(THF)。将反应器用氮气加压至45psi最少5分钟,然后减压至约5psi氮气。在该反应器用氮气最终加压至30至36psi之前,重复此流程三次。将所得的混合物搅拌最少14小时,同时用氮气保持压力在30至36psi。然后使反应器减压并用氮气净化,以用于反应完成的测试。将反应混合物过滤通过Celite®过滤器的层(bed)来帮助去除催化剂,并且用THF清洗滤饼。将混合的过滤物和清洗物在减压、30至50℃下浓缩至约3体积。将反应混合物冷却至19至25℃,并且在30分钟后添加甲基叔丁基醚(MTBE)(2.5体积)。将所得反应混合物在19至25℃下搅拌60至120分钟,其间产物开始沉淀。在60至80分钟的时间段后添加额外的MTBE(9.5体积)。将所得的悬浮液在19至25℃下老化6至16小时的时间段。通过过滤收集固体,并且用MTBE清洗滤饼。然后将湿的滤饼在真空、室温或40至45℃下干燥以产生所期望的产物。

[1956] 三甲铵(4-((S)-2-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-苯基丙基胺基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)苯基)氨基磺酸(70)的制备(70):将((S)-1-(((S)-2-(4-氨基苯基)-1-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸酯(69)、三甲胺三氧化硫复合物(1.71当量)和四氢呋喃(THF)添加至用氮气净化的反应器。搅拌反应混合物,并在19至25℃下添加三甲胺(0.106当量)。将搅拌反应混合物升温至35至40℃并搅拌4至8小时。将反应混合物冷却至19至25℃并搅拌持续了1至2小时。过滤反应混合物并且用THF清洗滤饼。将混合的过滤物和清洗液添加至含有甲基叔丁基醚(MTBE)(10体积)的搅拌的反应器经过最少2小时的时间段。一旦加入完成,将反应混合物在19至25℃下搅拌4至16小时。通过过滤收集固体,并且用MTBE清洗湿的滤饼。然后将湿的滤饼在真空下20至25℃干燥2小时以产生所期望的产物。

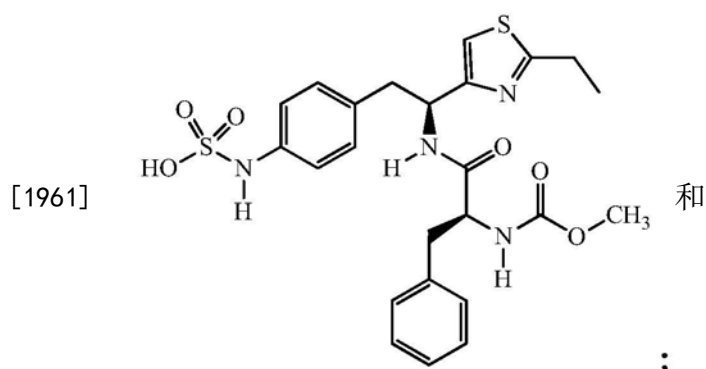
[1957] (4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基-胺基]-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基}苯基)氨基磺酸钠(71)的制备:将三甲铵(4-((S)-2-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-苯基丙基胺基)-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基)-苯基)氨基磺酸(70)添加至含有甲醇(MeOH)(4.87当量)和甲氧基钠(MeOH中25%溶液)(0.093当量)的搅拌反应器。5分钟后添加甲氧基钠(MeOH中25%溶液)(1.08当量),同时保持温度在19至25℃。将所得的反应混合物在19至25℃下搅拌30至60分钟,然后在30分钟后添加2部分的甲氧基钠(MeOH中25%溶液)(0.14当量和0.07当量),同时保持反应温度在19至25℃。将所得的混合物搅拌30至60分钟,同时保持反应温度在19至25℃。然后过滤反应混合物并且用甲醇(MeOH)清洗滤饼。将过滤物和清洗物在减压、30至40℃下浓缩至约8体积。将反应混合物冷却至19至25℃,并且添加甲基叔丁基醚(10体积)。然后将反应混合物搅拌15至20分钟。所得的固体通过过滤分离,并且用MTBE清洗滤饼。然后将湿的滤饼在真空、室温或35-40℃下干燥最少2小时以产生所期望的产物。

[1958] 4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸(72)的制备:将(4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基-胺基]-2-(2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基)乙基}苯基)-氨基磺酸钠(71)(97.0gm,0.16mol)

在环境温度下缓慢添加至三口5-L圆底烧瓶中的蒸馏水(1.0L)和丙酮(200mL)中,该烧瓶装备有机械搅拌器、温度计和额外的漏斗。15分钟后通过额外的漏斗向用水(100mL)稀释的所得悬浮液中缓慢添加85% H_3PO_4 (20.33g,1.1当量)。没有观察到明显的温度变化。在添加完成后,相当数量的自由流动的悬浮液在10-15分钟内形成。将悬浮液在环境温度下搅拌2小时并过滤。用含20%丙酮的水(2x 50mL)冲洗固体滤饼。去除了固体并在真空下干燥,以产生88.05g(93.8%产率)的亮黄色固体的期望产物,该产物的HPLC分析表明具有99.26%的纯度。 ^1H (CD_3OD): δ 7.61-7.56(m,2H)、7.25-7.01(m,10H)、6.75(s,1H)、5.24-5.21(q,1H, $J=7.2\text{Hz}$)、4.38(t,1H, $J=7.2\text{Hz}$)、3.60(s,3H)、3.23-3.14(m,1H)、3.08-3.00(m,2H)、2.87-2.80(m,1H)。

[1959] 制剂实施例3

[1960] 此制剂实例涉及包含4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基-氨基磺酸的组合物,其具有以下分子式:



[1962] 其药学上可接受的盐。

[1963] 制剂实施例3包含:

[1964] a) 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[1965] b) 增溶系统;和

[1966] c) 载体系统。

[1967] 配制了制剂实施例3的组合物,以将一定量的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸以游离酸形式递送。例如,包含10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸的组合物可以具有10mg/mL的游离酸或一定量的药学上可接受的盐,该盐的量足以递送10mg/mL的游离酸。作为实例,配制来递送10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸的组合物可以包含10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或替代地10.4mg/mL的钠盐,4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸钠。因此,递送约10mg/mL至约100mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸的组合物可以包含一定量的其药学上可接受的盐,以递送约10mg/mL至约100mg/mL该化合物。

[1968] 因此,当根据制剂实施例3的组合物包含每mL一定量的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基

羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸时,应当理解该量为递送的游离酸的量,并且如果在组合物中使用了盐形式的该化合物,盐形式的量可以因此反映游离酸和盐形式的分子量差别。以下实例显示了该等价性。

[1969] 递送10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸的组合物,其包含:

[1970] a) 10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸;或10.4mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸钠;或10.3mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸铵,等等;

[1971] b) 一定量的如本文定义的2-羟丙基- β -环糊精;和

[1972] c) 载体系统。

[1973] 根据制剂实施例3的公开的组合物包含10mg/mL至约100mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。

[1974] 在一个方面,根据制剂实施例3的公开的组合物包含20mg/mL至约100mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,组合物包含15mg/mL至约60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,组合物包含40mg/mL至约90mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在进一步实施方案中,组合物包含10mg/mL至约30mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在更进一步实施方案中,组合物包含40mg/mL至约80mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中,组合物包含10mg/mL至约20mg/mL容重的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中,组合物包含60mg/mL至约90mg/mL容重的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中,组合物包含50mg/mL至约100mg/mL容重的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。

[1975] 根据制剂实施例3的公开组合物的特定实施方案包含1mg/mL、2mg/mL、3mg/mL、4mg/mL、5mg/mL、6mg/mL、7mg/mL、8mg/mL、9mg/mL、10mg/mL、11mg/mL、12mg/mL、13mg/mL、14mg/mL、15mg/mL、16mg/mL、17mg/mL、18mg/mL、19mg/mL、20mg/mL、21mg/mL、22mg/mL、23mg/mL、24mg/mL、25mg/mL、26mg/mL、27mg/mL、28mg/mL、29mg/mL、30mg/mL、31mg/mL、32mg/mL、33mg/mL、34mg/mL、35mg/mL、36mg/mL、37mg/mL、38mg/mL、39mg/mL、40mg/mL、41mg/mL、42mg/mL、43mg/mL、44mg/mL、45mg/mL、46mg/mL、47mg/mL、48mg/mL、49mg/mL、50mg/mL、51mg/mL、52mg/mL、53mg/mL、54mg/mL、55mg/mL、56mg/mL、57mg/mL、58mg/mL、59mg/mL、60mg/mL、61mg/mL、

mL 62mg/mL、63mg/mL、64mg/mL、65mg/mL、66mg/mL、67mg/mL、68mg/mL、69mg/mL、70mg/mL、71mg/mL、72mg/mL、73mg/mL、74mg/mL、75mg/mL、76mg/mL、77mg/mL、78mg/mL、79mg/mL、80mg/mL、81mg/mL、82mg/mL、83mg/mL、84mg/mL、85mg/mL、86mg/mL、87mg/mL、88mg/mL、89mg/mL、90mg/mL、91mg/mL、92mg/mL、93mg/mL、94mg/mL、95mg/mL、96mg/mL、97mg/mL、98mg/mL、99mg/mL和100mg/mL、约1mg/mL、约2mg/mL、约3mg/mL、约4mg/mL、约5mg/mL、约6mg/mL、约7mg/mL、约8mg/mL、约9mg/mL、约10mg/mL、约11mg/mL、约12mg/mL、约13mg/mL、约14mg/mL、约15mg/mL、约16mg/mL、约17mg/mL、约18mg/mL、约19mg/mL、约20mg/mL、约21mg/mL、约22mg/mL、约23mg/mL、约24mg/mL、约25mg/mL、约26mg/mL、约27mg/mL、约28mg/mL、约29mg/mL、约30mg/mL、约31mg/mL、约32mg/mL、约33mg/mL、约34mg/mL、约35mg/mL、约36mg/mL、约37mg/mL、约38mg/mL、约39mg/mL、约40mg/mL、约41mg/mL、约42mg/mL、约43mg/mL、约44mg/mL、约45mg/mL、约46mg/mL、约47mg/mL、约48mg/mL、约49mg/mL、约50mg/mL、约51mg/mL、约52mg/mL、约53mg/mL、约54mg/mL、约55mg/mL、约56mg/mL、约57mg/mL、约58mg/mL、约59mg/mL、约60mg/mL、约61mg/mL、约62mg/mL、约63mg/mL、约64mg/mL、约65mg/mL、约66mg/mL、约67mg/mL、约68mg/mL、约69mg/mL、约70mg/mL、约71mg/mL、约72mg/mL、约73mg/mL、约74mg/mL、约75mg/mL、约76mg/mL、约77mg/mL、约78mg/mL、约79mg/mL、约80mg/mL、约81mg/mL、约82mg/mL、约83mg/mL、约84mg/mL、约85mg/mL、约86mg/mL、约87mg/mL、约88mg/mL、约89mg/mL、约90mg/mL、约91mg/mL、约92mg/mL、约93mg/mL、约94mg/mL、约95mg/mL、约96mg/mL、约97mg/mL、约98mg/mL、约99mg/mL和约100mg/mL的本文公开化合物,例如,4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基氨基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸}。

[1976] 增溶系统

[1977] 在一个实施方案中,本文公开的制剂可以包含约20部分的本文中化合物或其药学上可接受的盐与1部分的增溶系统(约20:约1),至1部分的本文化合物或其药学上可接受的盐与20部分的增溶系统(1:20)的比例。例如,含有约100mg的本文化合物或其药学上可接受的盐的制剂可以含有约5mg至约2000mg的溶解剂,诸如,环糊精。在另一实施方案中,该比例可以基于化合物的数量、或摩尔与增溶系统的数量或摩尔的比较。

[1978] 公开的增溶系统可以包含环糊精: α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精及其衍生物。环糊精衍生物的非限制性实例包括甲基- β -环糊精、2-羟丙基- β -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精钠盐和2-羟丙基- γ -环糊精。

[1979] 以下是本文化合物与溶解剂(诸如环糊精)的比例的非限制性实例。以下实例替代地描述了溶解剂(诸如环糊精)与本文化合物的比例。该比例可以是:约20:约1;约19.9:约1;约19.8:约1;约19.7:约1;约19.6:约1;约19.5:约1;约19.4:约1;约19.3:约1;约19.2:约1;约19.1:约1;约19:约1;约18.9:约1;约18.8:约1;约18.7:约1;约18.6:约1;约18.5:约1;约18.4:约1;约18.3:约1;约18.2:约1;约18.1:约1;约18:约1;约17.9:约1;约17.8:约1;约17.7:约1;约17.6:约1;约17.5:约1;约17.4:约1;约17.3:约1;约17.2:约1;约17.1:约1;约17:约1;约16.9:约1;约16.8:约1;约16.7:约1;约16.6:约1;约16.5:约1;约16.4:约1;约16.3:约1;约16.2:约1;约16.1:约1;约16:约1;约15.9:约1;约15.8:约1;约15.7:约1;约15.6:约1;约15.5:约1;约15.4:约1;约15.3:约1;约15.2:约1;约15.1:约1;约15:约1;约14.9:约1;约14.8:约1;约14.7:约1;约14.6:约1;约14.5:约1;约14.4:约1;约14.3:约1;约14.2:约1;约14.1:约1;约14:约1;约13.9:约1;约13.8:约1;约13.7:约1;约13.6:约1;约

13.5:约1;约13.4:约1;约13.3:约1;约13.2:约1;约13.1:约1;约13:约1;约12.9:约1;约12.8:约1;约12.7:约1;约12.6:约1;约12.5:约1;约12.4:约1;约12.3:约1;约12.2:约1;约12.1:约1;约12:约1;约11.9:约1;约11.8:约1;约11.7:约1;约11.6:约1;约11.5:约1;约11.4:约1;约11.3:约1;约11.2:约1;约11.1:约1;约11:约1;约10.9:约1;约10.8:约1;约10.7:约1;约10.6:约1;约10.5:约1;约10.4:约1;约10.3:约1;约10.2:约1;约10.1:约1;约10:约1;约9.9:约1;约9.8:约1;约9.7:约1;约9.6:约1;约9.5:约1;约9.4:约1;约9.3:约1;约9.2:约1;约9.1:约1;约9:约1;约8.9:约1;约8.8:约1;约8.7:约1;约8.6:约1;约8.5:约1;约8.4:约1;约8.3:约1;约8.2:约1;约8.1:约1;约8:约1;约7.9:约1;约7.8:约1;约7.7:约1;约7.6:约1;约7.5:约1;约7.4:约1;约7.3:约1;约7.2:约1;约7.1:约1;约7:约1;约6.9:约1;约6.8:约1;约6.7:约1;约6.6:约1;约6.5:约1;约6.4:约1;约6.3:约1;约6.2:约1;约6.1:约1;约6:约1;约5.9:约1;约5.8:约1;约5.7:约1;约5.6:约1;约5.5:约1;约5.4:约1;约5.3:约1;约5.2:约1;约5.1:约1;约5:约1;约4.9:约1;约4.8:约1;约4.7:约1;约4.6:约1;约4.5:约1;约4.4:约1;约4.3:约1;约4.2:约1;约4.1:约1;约4:约1;约3.9:约1;约3.8:约1;约3.7:约1;约3.6:约1;约3.5:约1;约3.4:约1;约3.3:约1;约3.2:约1;约3.1:约1;约3:约1;约2.9:约1;约2.8:约1;约2.7:约1;约2.6:约1;约2.5:约1;约2.4:约1;约2.3:约1;约2.2:约1;约2.1:约1;约2:约1;约1.9:约1;约1.8:约1;约1.7:约1;约1.6:约1;约1.5:约1;约1.4:约1;约1.3:约1;约1.2:约1;约1.1:约1;or约1:约1。

[1980] 同样,组合物可以包含适合用于实现所期望组合物性质的一定量的HPBCD,该组合物性质即4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸的浓度、期望的粘度、期望的同渗容摩等等。HPBCD的量可以根据制剂师期望在单次剂量中递送的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸的量而改变。

[1981] 载体系统

[1982] 根据制剂实施例3的公开组合物包含约1.5%至约90%容重的载体系统。呈现的载体系统的量基于若干不同因素或由制剂师所做的选择,例如,化合物的最终浓度和溶剂解的量。

[1983] 以下是包含60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸的组合物的非限制性实例:

[1984] a) 60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-

[1985] 苯基丙基胺基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸;

[1986] b) 5mg羟丙基-β-环糊精;和

[1987] c) 载体系统向体积1mL的平衡。

[1988] 在一个方面,载体系统包含:

[1989] i) 一种或多种张度剂;和

[1990] ii) 水。

[1991] 张度剂的非限制性实例包括右旋糖、甘露醇和甘油。当根据制剂实施例3配制公开组合物时,制剂师可以使用超过一种张度剂。张度剂可以包含约0.5%至约5%容重的最终组合物。在一些实例中,制备最终组合物时,张度剂可以在与载体系统混合前与4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸

组合。或者,当重组最终组合物时,制剂师可以使用可商购的含有张度剂的溶剂,例如,5%右旋糖注射液(Dextrose Injection),USP。

[1992] 根据制剂实施例3的公开组合物的同渗容摩可以在制剂师选择的任何范围内。在一个方面,该同渗容摩是约250至约350mOsm/L。公开的同渗容摩的此方面的一个实施方案中是约270至约310mOsm/L。

[1993] 根据制剂实施例3的公开组合物的pH可以是约6至8。如果pH不在制剂师期望的范围内,pH可以通过使用足够的药学上可接受的酸和碱来调节。

[1994] 根据制剂实施例3的公开组合物的一个方面涉及包含4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐的组合物。

[1995] 根据制剂实施例3的公开组合物的此方面的一个实施方案包含:

[1996] a) 约42mg/mL至约48mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[1997] b) 约4.2mg/mL至约4.8mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精;

[1998] 和

[1999] c) 载体系统。

[2000] 根据制剂实施例3的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含:

[2001] a) 约45mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[2002] b) 约4.5mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精;和

[2003] c) 载体系统。

[2004] 根据此重复的组合物的一個具体实例包含:

[2005] a) 45mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[2006] b) 45mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精;和

[2007] c) 含有如下的载体系统:

[2008] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖;和

[2009] ii) 水。

[2010] 根据制剂实施例3的公开组合物的此方面的另一个实施方案包含:

[2011] a) 约55mg/mL至约65mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基)乙基)苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[2012] b) 约110mg/mL至约6mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精;

[2013] 和

[2014] c) 载体系统。

[2015] 根据制剂实施例3的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含:

[2016] a) 约60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[2017] b) 约600mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精;和

[2018] c) 载体系统。

[2019] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含：

[2020] a) 60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；

[2021] b) 60mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；和

[2022] c) 含有如下的载体系统：

[2023] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖；和

[2024] ii) 水。

[2025] 根据制剂实施例3的公开组合物的此方面的进一步实施方案包含：

[2026] a) 约85mg/mL至约95mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基)乙基)}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐；

[2027] b) 约20mg/mL至约30mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；

[2028] 和

[2029] c) 载体系统。

[2030] 根据制剂实施例3的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含：

[2031] a) 约90mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；

[2032] b) 约1000mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；和

[2033] c) 载体系统。

[2034] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含：

[2035] a) 90mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸；

[2036] b) 500mg/mL的2-羟丙基-β-环糊精；和

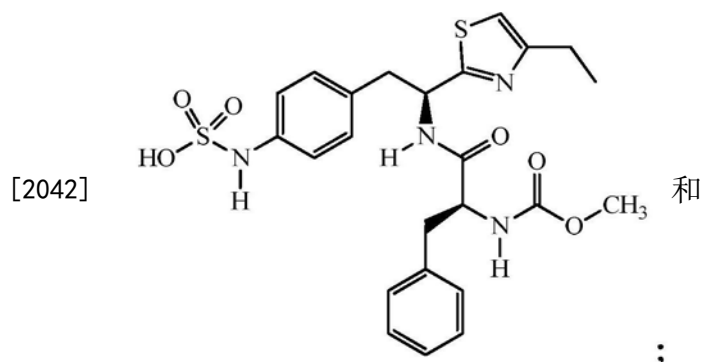
[2037] c) 含有如下的载体系统：

[2038] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖；和

[2039] ii) 水。

[2040] 制剂实施例4

[2041] 此制剂实施例涉及包含4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸的组合物，其具有以下分子式：



[2043] 其药学上可接受的盐。

[2044] 制剂实施例4包含：

[2045] a) 4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-

基) 乙基} 苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[2046] b) 增溶系统;和

[2047] c) 载体系统。

[2048] 配制了制剂实施例4的组合物,以将一定量的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸以游离酸形式递送。例如,包含10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸的组合物可以具有10mg/mL的游离酸或一定量的药学上可接受的盐,该盐的量足以递送10mg/mL的游离酸。作为实例,配制来递送10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(4-(乙基噻唑-2-基) 乙基} 苯基氨基磺酸的组合物可以包含10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸或替代地10.4mg/mL的钠盐,4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸钠。因此,递送约0.1mg/mL至约90mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸的组合物可以包含一定量的其药学上可接受的盐,以递送约0.1mg/mL至约90mg/mL该化合物。

[2049] 因此,当根据制剂实施例4的组合物包含每mL一定量的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸时,应当理解该量为递送的游离酸的量,并且如果在组合物中使用了盐形式的该化合物,盐形式的量可以因此反映游离酸和盐形式的分子量差别。以下实例显示了该等价性。

[2050] 递送10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸的组合物,其包含:

[2051] a) 10mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸;或10.4mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸钠;或10.3mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸铝,等等;

[2052] b) 一定量的如本文定义的2-羟丙基- β -环糊精;和

[2053] c) 载体系统。

[2054] 根据制剂实施例4的公开的组合物包含10mg/mL至约90mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-[4-(乙基噻唑-2-基) 乙基} 苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐。

[2055] 在一个方面,根据制剂实施例4的公开的组合物包含20mg/mL至约100mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-[4-(乙基噻唑-2-基) 乙基} 苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,组合物包含15mg/mL至约60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-[4-(乙基噻唑-2-基) 乙基} 苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,组合物包含40mg/mL至约90mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在进一步实施方案中,组合物包含10mg/mL至约30mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基-羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(4-(乙基噻唑-2-

基) 乙基} 苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在更进一步实施方案中, 组合物包含40mg/mL至约80mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基-氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(4-(乙基噻唑-2-基) 乙基} 苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中, 组合物包含10mg/mL至约20mg/mL容重的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基-氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-[4-(乙基噻唑-2-基) 乙基} 苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中, 组合物包含60mg/mL至约90mg/mL容重的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基-氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(4-(乙基噻唑-2-基) 乙基} 苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中, 组合物包含50mg/mL至约80mg/mL容重的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基-氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(4-(乙基噻唑-2-基) 乙基} 苯基-氨基磺酸或其药学上可接受的盐。

[2056] 根据制剂实施例4的公开组合物的特定实施方案包含1mg/mL、2mg/mL、3mg/mL、4mg/mL、5mg/mL、6mg/mL、7mg/mL、8mg/mL、9mg/mL、10mg/mL、11mg/mL、12mg/mL、13mg/mL、14mg/mL、15mg/mL、16mg/mL、17mg/mL、18mg/mL、19mg/mL、20mg/mL、21mg/mL、22mg/mL、23mg/mL、24mg/mL、25mg/mL、26mg/mL、27mg/mL、28mg/mL、29mg/mL、30mg/mL、31mg/mL、32mg/mL、33mg/mL、34mg/mL、35mg/mL、36mg/mL、37mg/mL、38mg/mL、39mg/mL、40mg/mL、41mg/mL、42mg/mL、43mg/mL、44mg/mL、45mg/mL、46mg/mL、47mg/mL、48mg/mL、49mg/mL、50mg/mL、51mg/mL、52mg/mL、53mg/mL、54mg/mL、55mg/mL、56mg/mL、57mg/mL、58mg/mL、59mg/mL、60mg/mL、61mg/mL、62mg/mL、63mg/mL、64mg/mL、65mg/mL、66mg/mL、67mg/mL、68mg/mL、69mg/mL、70mg/mL、71mg/mL、72mg/mL、73mg/mL、74mg/mL、75mg/mL、76mg/mL、77mg/mL、78mg/mL、79mg/mL、80mg/mL、81mg/mL、82mg/mL、83mg/mL、84mg/mL、85mg/mL、86mg/mL、87mg/mL、88mg/mL、89mg/mL和90mg/mL、约1mg/mL、约2mg/mL、约3mg/mL、约4mg/mL、约5mg/mL、约6mg/mL、约7mg/mL、约8mg/mL、约9mg/mL、约10mg/mL、约11mg/mL、约12mg/mL、约13mg/mL、约14mg/mL、约15mg/mL、约16mg/mL、约17mg/mL、约18mg/mL、约19mg/mL、约20mg/mL、约21mg/mL、约22mg/mL、约23mg/mL、约24mg/mL、约25mg/mL、约26mg/mL、约27mg/mL、约28mg/mL、约29mg/mL、约30mg/mL、约31mg/mL、约32mg/mL、约33mg/mL、约34mg/mL、约35mg/mL、约36mg/mL、约37mg/mL、约38mg/mL、约39mg/mL、约40mg/mL、约41mg/mL、约42mg/mL、约43mg/mL、约44mg/mL、约45mg/mL、约46mg/mL、约47mg/mL、约48mg/mL、约49mg/mL、约50mg/mL、约51mg/mL、约52mg/mL、约53mg/mL、约54mg/mL、约55mg/mL、约56mg/mL、约57mg/mL、约58mg/mL、约59mg/mL、约60mg/mL、约61mg/mL、约62mg/mL、约63mg/mL、约64mg/mL、约65mg/mL、约66mg/mL、约67mg/mL、约68mg/mL、约69mg/mL、约70mg/mL、约71mg/mL、约72mg/mL、约73mg/mL、约74mg/mL、约75mg/mL、约76mg/mL、约77mg/mL、约78mg/mL、约79mg/mL、约80mg/mL、约81mg/mL、约82mg/mL、约83mg/mL、约84mg/mL、约85mg/mL、约86mg/mL、约87mg/mL、约88mg/mL、约89mg/mL和约90mg/mL的本文化合物, 诸如4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基-氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-(2-(乙基噻唑-4-基) 乙基} 苯基氨基磺酸。

[2057] 增溶系统

[2058] 在一个实施方案中, 根据制剂实施例4的公开组合物可以包含约20部分的本文中化合物或其药学上可接受的盐与1部分的增溶系统(约20:约1)至1部分的本文化合物或其药学上可接受的盐与20部分的增溶系统(1:20)的比例。公开的增溶系统可以包含环糊精, 环糊精的非限制性实例包括: α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精及其衍生物。环糊精衍生物的非限制性实例包括甲基- β -环糊精、2-羟丙基- β -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精钠盐和2-羟

丙基- γ -环糊精。

[2059] 制剂师可以根据组合物参数(例如,张度剂的选择和量以及pH)调整化合物与HP β CD的比例。适合比例如上所述。同样,组合物可以包含适合用于实现所期望组合物性质的一定量的增溶系统,该组合物性质即化合物的浓度、期望的粘度和期望的同渗容摩。HP β CD的量可以根据制剂师期望在单次剂量中递送的化合物的量而改变。

[2060] 载体系统

[2061] 根据制剂实施例4的公开组合物可以包含约1.5%至约90%容重的载体系统。呈现的载体系统的量基于若干不同因素或由制剂师所做的选择,例如,化合物的最终浓度和溶剂解的量。

[2062] 以下是包含60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}-苯基氨基磺酸的组合物的非限制性实例:

[2063] a) 60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}-苯基氨基磺酸;

[2064] b) 360mg羟丙基- β -环糊精;和

[2065] c) 载体系统向体积1mL的平衡。

[2066] 在一个方面,载体系统包含:

[2067] i) 一种或多种张度剂;和

[2068] ii) 水。

[2069] 张度剂的非限制性实例包括右旋糖、甘露醇和甘油。当根据制剂实施例4配制公开组合物时,制剂师可以使用超过一种张度剂。张度剂可以包含约0.5%至约5%容重的最终组合物。在一些实例中,制备最终组合物时,张度剂可以在与载体系统混合前与4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}-苯基氨基磺酸组合。或者,当重组最终组合物时,制剂师可以使用可商购的含有张度剂的溶剂,例如,5%右旋糖注射液(Dextrose Injection)。

[2070] 根据制剂实施例4的公开组合物的同渗容摩可以在制剂师选择的任何范围内。在一个方面,该同渗容摩是约250至约350mOsm/L。公开的同渗容摩的此方面的一个实施方案中是约270至约310mOsm/L。

[2071] 根据制剂实施例4的公开组合物的pH可以是约6至8。如果pH不在制剂师期望的范围内,pH可以通过使用足够的药学上可接受的酸和碱来调节。

[2072] 根据制剂实施例4的公开组合物的一个方面涉及包含4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐的组合物。

[2073] 根据制剂实施例4的公开组合物的此方面的一个实施方案包含:

[2074] a) 约40mg/mL至约45mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-(乙基噻唑-2-基)乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[2075] b) 约120mg/mL至约5.2mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[2076] c) 载体系统。

[2077] 根据制剂实施例4的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含:

[2078] a) 约40mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻

吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[2079] b) 约240mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[2080] c) 载体系统。

[2081] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含:

[2082] a) 40mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[2083] b) 240mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[2084] c) 含有如下的载体系统:

[2085] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖;和

[2086] ii) 水。

[2087] 根据制剂实施例4的公开组合物的此方面的另一个实施方案包含:

[2088] a) 约55mg/mL至约65mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-[4-(乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[2089] b) 约5.5mg/mL至约650mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[2090] c) 载体系统。

[2091] 根据制剂实施例4的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含:

[2092] a) 约60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-[4-(乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸;

[2093] b) 约30mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[2094] c) 载体系统。

[2095] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含:

[2096] a) 60mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-[4-(乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸;

[2097] b) 30mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[2098] c) 含有如下的载体系统:

[2099] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖;和

[2100] ii) 水。

[2101] 根据制剂实施例4的公开组合物的此方面的进一步实施方案包含:

[2102] a) 约70mg/mL至约77mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-[4-(乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐;

[2103] b) 约20mg/mL至约1000mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[2104] c) 载体系统。

[2105] 根据制剂实施例4的公开组合物的此实施方案的非限制性重复包含:

[2106] a) 约74mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-[4-(乙基噻唑-2-基)乙基]苯基氨基磺酸;

[2107] b) 约225mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

[2108] c) 载体系统。

[2109] 根据此重复的组合物的一个具体实例包含:

[2110] a) 74mg/mL的4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-2-[4-(乙

基噻唑-2-基]乙基}苯基氨基磺酸;

[2111] b) 225mg/mL的2-羟丙基- β -环糊精;和

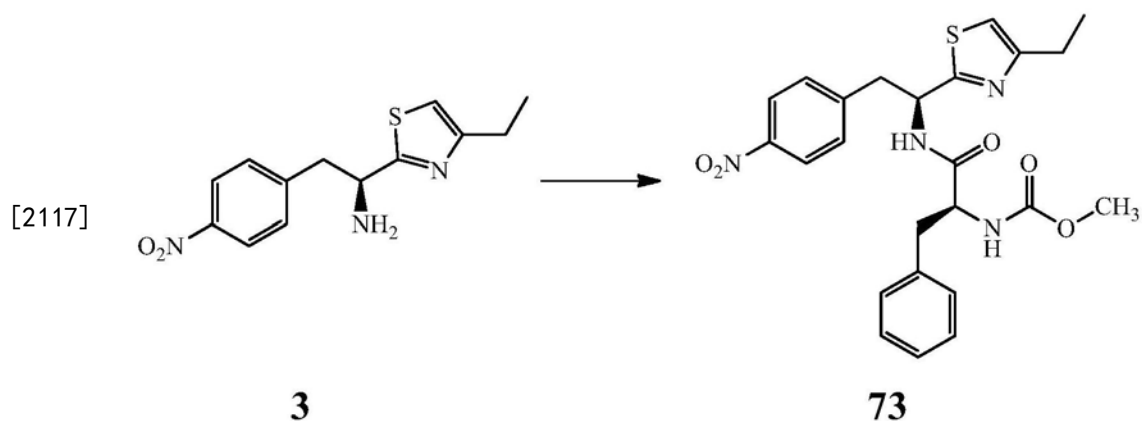
[2112] c) 含有如下的载体系统:

[2113] i) 2%重量体积比的组合物右旋糖;和

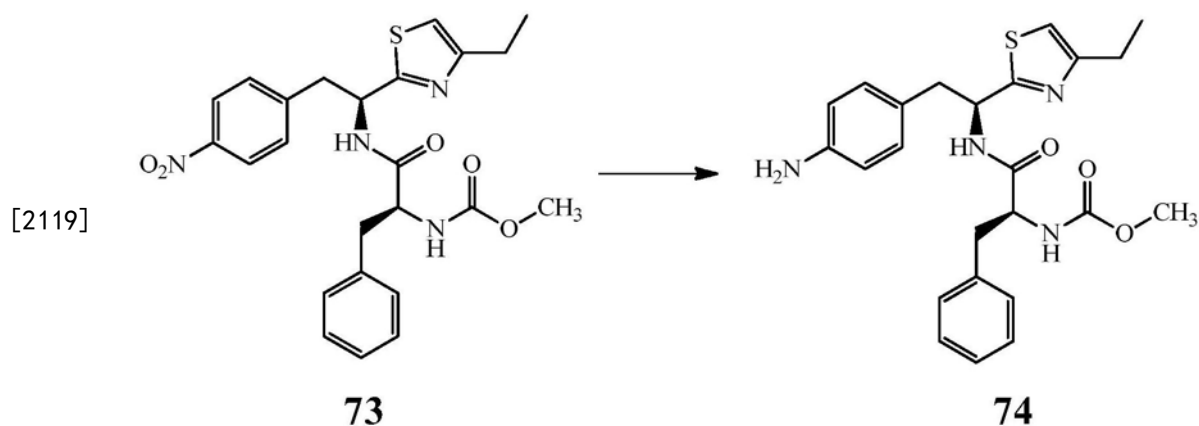
[2114] ii) 水。

[2115] 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-乙基}苯基氨基磺酸可以通过图示XXV中概述的过程制备并在本文下文的实施例34中描述。

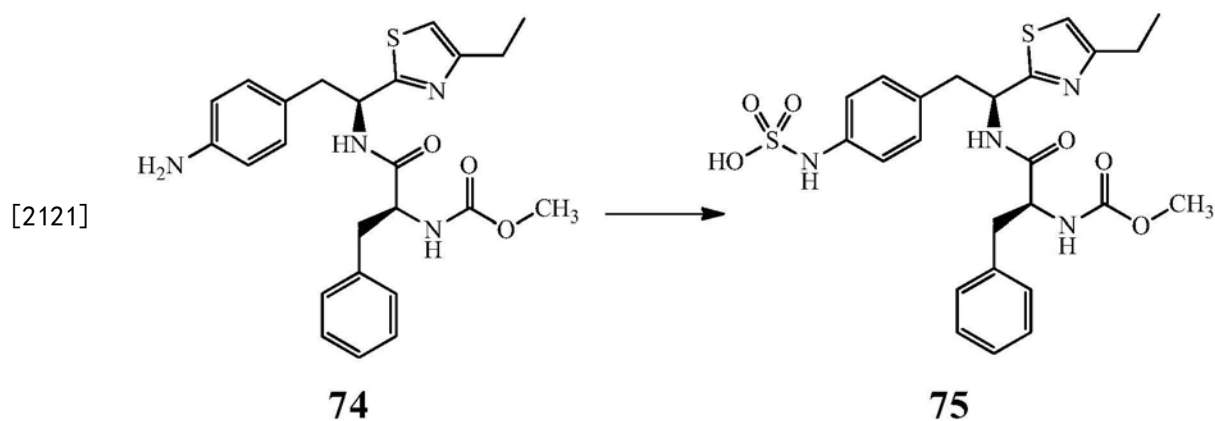
[2116] 流程XXV



[2118] 试剂和条件: (a) Moc-Phe、EDCI、HOBt、DIPEA、DMF; 室温、18hr。

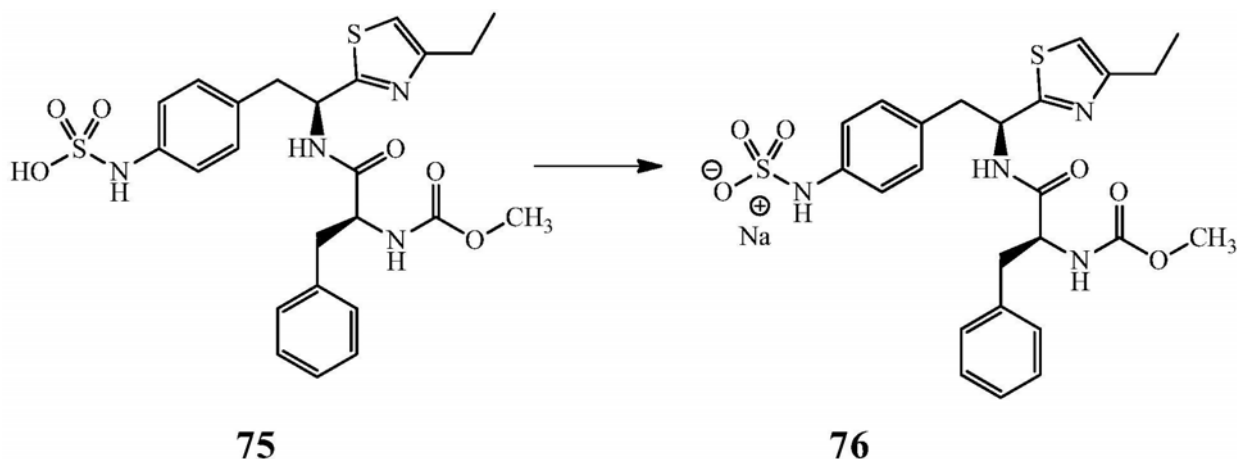


[2120] 试剂和条件: (b) FeCl_3 ; $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH。



[2122] 试剂和条件: (c) $(\text{CH}_3)_3\text{NSO}_3$, NMM; THF。

[2123]



[2124] 试剂和条件: (d) NaOH。

[2125] 实施例34

[2126] 4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基]-乙基}苯基氨基磺酸(75)

[2127] (S)-1-((S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙胺基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基氨基磺酸甲酯(73)的制备:向0℃下DMF(5L)中1-(S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-硝基苯基)乙基胺(3)(307g,82%、1.1mol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基氨基磺酸(333g、89%、1.33mol、1.2当量)和1-羟基苯并三唑(HOBt)(180g、1.33mol、1.2当量)的溶液添加了1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)(255g、1.33mol、1.2当量)随后加入二异丙胺(285g、2.2mol、2当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下过夜。将反应混合物用水(20L)稀释并用EtOAc(30L x 3)萃取。混合的有机相用1N HCl水溶液、5%NaHCO₃水溶液、盐溶液清洗并经过Na₂SO₄干燥。溶剂在真空中去除,并且粗产物用少量的EtOAc清洗以产生245g的期望产物,其具有94%的HPLC纯度。产率:56%。LC/MS(M+1):483;¹H NMR(300MHz, CD₃OD):δ8.14-8.11(d, 2H, J=8.4Hz), 7.50-7.47(d, 2H, J=8.4Hz), 7.20-7.17(m, 5H), 7.03(s, 1H), 5.52-5.47(m, 1H), 4.35-4.30(t, 1H, J=7.8Hz), 3.67-3.54(m, 4H), 3.25-3.17(m, 1H), 3.02-2.95(m, 1H), 2.81-2.74(m, 3H), 1.31-1.26(t, 3H, J=7.5Hz)。

[2128] (S)-1-((S)-2-(4-氨基苯基)-1-(4-乙基噻唑-2-基)乙基-氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基氨基甲酸甲酯(74)的制备:将(S)-1-((S)-1-(4-乙基噻唑-2-基)-2-(4-氨基苯基)乙基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基氨基甲酸甲酯(73)(220g,0.45mol)溶解在4.5L的乙醇中。将FeCl₃(15.0g,0.09mol,0.2当量)和活化的碳(96.8g)添加至上述溶液。然后将所得混合物回流,同时在1小内将水化的联氨(440mL,7.04mol)逐滴添加。将混合物回流另一个2小时并然后冷却至室温。将活化的碳过滤。然后在减少的压力下将过滤物浓缩,用1L水稀释并用乙酸乙酯萃取、用盐水清洗、经过Na₂SO₄干燥。浓缩混合的有机层,并用二乙醚清洗以产生10为灰白色固体(163g,产率:78.6%)。LC/MS(M+1):453;H NMR(300MHz,CD₃OD)δ:7.21-6.98(m, 10H), 5.40-5.38(t, 1H, J=7.5Hz), 4.38-4.33(t, 1H, J=7.5Hz), 3.70(s, 3H), 3.24-3.22(m, 1H), 3.11-3.01(m, 2H), 2.81-2.72(m, 3H), 1.32-1.26(t, 3H, J=7.5Hz)。HPLC:96.5%。

[2129] 4-((S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基)-

乙基) 苯基氨基磺酸 (75) 的制备: 将甲基 (S)-1-((S)-2-(4-氨基苯基)-1-(4-乙基噻唑-2-基) 乙基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基氨基甲酸酯 (74) (123g, 0.272mol) 和N-甲基吗啉 (50g, 0.495mol) 溶解在1.1L的THF中。将Me₃NSO₃复合物 (58g, 0.417mol) 添加一部分。将所得反应混合物升温至50℃持续3小时, 并然后在减压下浓缩。残留物通过二氧化硅凝胶柱色谱法提纯 (DCM/MeOH=20/1至DCM/MeOH=10/1) 以产生期望的产物11 (150g, 产率: 104%), 其含有少量的Me₃N和MeOSO₃H。LC/MS (M-1): 531; H NMR (300MHz, CD₃OD) δ : 7.21-6.99 (m, 10H), 5.39-5.34 (t, 1H, J=6.0Hz), 4.39-4.34 (t, 1H, J=8.1Hz), 3.61 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 3H), 1.31-1.26 (t, 3H, J=7.2Hz); HPLC: 98.1%。4-{(S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基-氨基)-3-苯基-丙基胺基]乙基} 苯基氨基磺酸钠的制备 (76): 在室温下, 向4-((S)-2-(4-乙基噻唑-2-基)-2-((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙基胺基) 乙基)-苯基氨基磺酸酯 (150g, 0.272mmol) 在甲醇 (1.2L) 中的溶液添加50%NaOH (11.3g, 0.272mol, 1.0当量)。所得的混合物在室温下搅拌30分钟, 并然后在减压下浓缩以产生粗产物, 其含有少量的Me₃N和MeOSO₃Na。在室温下, 向H₂O中 (150mL) 粗产物 (75g) 的搅拌的悬浮液逐滴添加NaOH水溶液 (2g, 0.05mol 在50mL H₂O中)。该悬浮液持续搅拌20min、过滤并用水 (10mL) 和二乙醚 (50mL)。然后将湿的滤饼在减压、50℃下干燥以产生62g (83%) 的所期望的化合物。LC/MS (M-1): 531; H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ : 7.21-6.98 (m, 10H), 5.40-5.36 (t, 1H, J=6.9Hz), 4.38-4.34 (t, 1H, J=7.5Hz), 3.61 (s, 3H), 3.24-3.23 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 3H), 1.31-1.26 (t, 3H, J=7.5Hz); HPLC: 98.5%。

[2130] 方法

[2131] 公开了用于治疗眼部疾病或状况, 尤其是糖尿病性黄斑水肿、年龄相关性黄斑变性 (湿型)、脉络膜新生血管、糖尿病性视网膜病变、眼缺血、葡萄膜炎、视网膜静脉阻塞 (中央或分支)、眼创伤、手术引起的水肿、手术诱导的新血管形成、黄斑囊样水肿、眼缺血、葡萄膜炎等的方法。这些疾病或状况的特征为眼脉管的变化 (是进行性还是非进行性的, 是急性疾病或状况的结果还是慢性疾病或状况的结果)。这些疾病的特征可以是血浆血管内皮生长因子的增加的水平。

[2132] 在一些实施方案中, 所公开的方法涉及HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐以及包含HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的施用。

[2133] 在一些实施方案中, 本发明的方法涉及稳定脉管防止渗漏的HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐以及一种或多种抗VEGF剂的共施用。

[2134] 在一些实施方案中, 本发明的方法涉及稳定脉管防止新血管形成的HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐以及一种或多种抗VEGF剂的共施用。

[2135] 在一些实施方案中, 所述抑制剂稳定脉管防止渗漏和新血管形成。

[2136] 在所公开方法的一个实施方案中, 具有至少一个视力受损眼睛的人受试者用约0.1mg至约100mg的HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐经由皮下或玻璃体内注射进行治疗。临床症状的改善可通过本领域已知的一种或多种方法, 例如, 间接检眼镜检查、眼底照相、荧光素血管病变 (fluorescein angiopathy)、视网膜电图、眼外检查、裂隙灯活组织显微镜检查、压平眼压测量法、角膜厚度测量、光学相干断层扫描和自动验光仪 (autorefraction) 进行监测。如本文所述的, 给药可以以由施用者确定的任何频率发生。在抗VEGF剂治疗停止后, 可根据反应按周或月, 例如, 以隔2-8周或1-12个月的频率施用随后

的剂量。

[2137] 所公开方法的一个方面涉及作为糖尿病,尤其是糖尿病性黄斑水肿和糖尿病性视网膜病变的直接或间接结果的疾病。糖尿病患者的眼脉管随时间的推移变得不稳定,导致诸如非增殖性视网膜病变、黄斑水肿和增殖性视网膜病变的状况。随着流体渗漏到黄斑中心(眼睛中发生清晰直视视力的一部分),流体和相关蛋白质的积聚体开始沉积在黄斑上或黄斑下。这导致肿胀,其使受试者的中央视力逐渐变得扭曲。这种状况被称为“黄斑水肿”。可能发生的另一个状况是非增殖性视网膜病变,在病变中可以观察到眼睛的黄斑区外部的血管变化,如微动脉瘤。

[2138] 这些状况可能会或可能不会发展为以增加的新血管形成为特征的糖尿病增殖性视网膜病变。这些新血管是脆弱的且容易出血。结果为视网膜受损以及由于新血管的过度形成而引起的通过眼睛的光通路的阻塞或完全堵塞。通常患有糖尿病性黄斑水肿的受试者患有非增殖期糖尿病性视网膜病变;然而,受试者仅在增殖期开始时开始表现黄斑水肿并不少见。

[2139] 糖尿病性视网膜病变是劳动年龄的美国人视力丧失的最常见的原因(Klein R等人.,“The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.II.Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30years,” Arch.Ophthalmol.1984,102:520-526)。严重的视力丧失发生是由于使视网膜新血管形成(NV)复杂化的牵引型视网膜脱离,但中度视力丧失的最常见原因是糖尿病性黄斑水肿(DME)。糖尿病性黄斑水肿的发病机理还不完全明白,但缺氧是影响因素(Nguyen QD等人.,“Supplemental inspired oxygen improves diabetic macular edema;a pilot study,” Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.2003,45:617-624)。血管内皮生长因子(Vegf)是一种缺氧调节基因,并且VEGF水平在缺氧或缺血性视网膜中增加。将VEGF注射入小鼠眼睛导致内血视网膜屏障的破坏(参见,Derevjanik NL等人.Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice, Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.2002,43:2462-2467),并且猴子眼睛中VEGF的持续释放导致黄斑水肿(Ozaki H等人.,“Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates,” Exp Eye Res 1997,64:505-517)。患者和动物模型中的观察结果的这种组合导致以下假设:VEGF在糖尿病性黄斑水肿的发病机制中发挥重要作用。这一假设已经由若干临床试验证实,这些临床试验已显示VEGF拮抗剂减少了黄斑中心凹增厚并提高了患有糖尿病性黄斑水肿的患者的视力(Nguyen QD等人.,“Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema,” Am.J.Ophthalmol.2006,142:961-969;以及Nguyen QD等人.“Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study,” Ophthalmology 2009,116:2175-2181)。

[2140] VEGF对血管内皮细胞的作用由Tie2受体调节,Tie2受体选择性地表达在血管内皮细胞上并且是胚胎血管发育所需要的(Dumont DJ等人.,“Dominant-negative and targeted null mutations in the endothelial receptor tyrosine kinase,tek, reveal a critical role in vasculogenesis of the embryo,” Genes Dev.1994,8:

1897-1909)。血管生成素1(Ang1)结合具有高亲和力的Tie2,并启动磷酸化和下游信号转导(Davis S等人.,“Isolation of angiopoietin-1,a ligand for the TIE2receptor,by secretion-trap expression cloning,”Cell 1996,87:1161-1169)。缺乏Ang1的小鼠在约E12.5死亡,且血管缺陷类似于在Tie2缺乏的小鼠中看到的但没有其严重。血管生成素2(Ang2)结合具有高亲和力的Tie2,但不刺激培养的内皮细胞的磷酸化。它充当Ang1的竞争性抑制剂,并且超表达Ang2的转基因小鼠具有与Ang1缺陷小鼠相似的表型。一些证据表明,Ang2是视网膜中VEGF诱导的新血管形成的发育和缺氧调节的容许因子(Hackett SF等人.,“Angiopoietin 2expression in the retina:upregulation during physiologic and pathologic neovascularization,”J.Cell.Physiol.2000,184:275-284)。具有Ang2或Ang1的诱导型表达的双转基因Tet/opsin/ang2和Tet/opsin/ang1小鼠也分别有助于阐明Tie2在视网膜中的作用(Nambu H等人.,“Angiopoietin 1inhibits ocular neovascularization and breakdown of the blood-retinal barrier,”Gene Ther.2004,11:865-873)。在患有缺血性视网膜病变的小鼠中,Ang2的增加的表达在VEGF高时(P12-17)增加了视网膜新生血管,但在P20时增加的表达在VEGF水平下降时加速了视网膜新生血管形成的退化,并且研究结果与在眼部新生血管的其他模型中的结果相似。相比之下,Ang1的增加的表达抑制新生血管形成并且在若干模型中降低了血管渗漏。因此,Ang2降低了来自依赖于VEGF和其他可溶性刺激物制备内皮细胞的矩阵的稳定信号;当VEGF高时刺激新生血管形成,而当VEGF低时,新生血管形成消退。相比之下,Ang1增加了来自矩阵的稳定信号并使脉管对可溶性刺激物如VEGF不响应。

[2141] 血管生成素2结合Tie2,但不刺激磷酸化和因此在大多数情况下用作拮抗剂。在眼内,血管生成素2在新血管形成的位点被上调,并用作对VEGF的容许因子。VEGF在视网膜中增加的表达不刺激从视网膜或脉络膜血管层的浅表或中间毛细血管床的新血管形成的萌芽,但刺激从其中具有血管生成素2的组成型表达的深毛细血管床的萌芽(Hackett SF等人,“Angiopoietin-2plays an important role in retinal angiogenesis,”J.Cell.Physiol.2002,192:182-187)。在视网膜表面的VEGF和血管生成素2的共表达导致从浅表的视网膜毛细血管的新血管形成的萌芽(Oshima Y等,“Angiopoietin-2enhances retinal vessel sensitivity to vascular endothelial growth factor,”J.Cell.Physiol.2004,199:412-417)。具有在视网膜中诱导的血管生成素2的表达式的双转基因小鼠中,当VEGF水平高时血管生成素2的表达显著增强新血管形成和当VEGF水平低时血管生成素2的表达导致新血管形成的退化。在具有血管生成素1的可诱导表达式的双转基因小鼠中,在视网膜中血管生成素1的诱导表达强烈地抑制VEGF诱导的脉管渗漏或新血管形成(Nambu H等人,“Angiopoietin 1inhibits ocular neovascularization and breakdown of the blood-retinal barrier,”Gene Ther.2004,11:865-873)。事实上,在具有于发展严重的NV和视网膜脱离的视网膜中的VEGF的高表达的小鼠中,血管生成素1能够防止VEGF诱导的脱离。

[2142] Tie2的调节也会通过在小鼠中的内皮特异性磷酸酶、血管内皮蛋白酪氨酸磷酸酶(VE-PTP)(Fachinger G等人,“Functional interaction of vascular endothelial-protein-tyrosine phosphatase with the angiopoietin receptor Tie-2,”Oncogene 1999,18:5948-5943)和其人直向同源人蛋白质酪氨酸磷酸酶(HPTP-β)(Krueger NX等人,

“Structural diversity and evolution of human receptor-like protein tyrosine phosphatases,”EMBO J.1990,9:3241-3252) 发生。缺乏VE-PTP的小鼠死于E10,在脉管重构和发展脉管系统的成熟度上具有严重的缺陷。HPTP- β 在培养的人内皮细胞中的抑制,增强了Tie2的Ang1诱导的磷酸化和存活促进活性,而缺氧增加HPTP- β 的表达并减少Tie2的Ang1诱导的磷酸化Tie2(Yacyshyn OK等人,“Thyrosine phosphatase beta regulates angiopoietin-Tie2signaling in human endothelial cells,”Angiogenesis2009,12:25-33)。

[2143] 黄斑变性是特征在于由于在视网膜中心的黄色黄斑区的细胞和组织变性逐渐丧失或损害视力的病况。黄斑变性通常表征为两种类型,非渗出性(干形式)或渗出性(湿形式)之一。虽然这两种类型双向和进展的,每种类型可能反映了不同的病理过程。年龄相关的黄斑变性的湿形式(AMD)是脉络膜新生血管形成的最常见形式和老年人中失明的首要原因。AMD会影响数以百万计的60岁以上的美国人,并且是在老年人中新失明的主要原因。

[2144] 脉络膜新生血管膜(CNVM)是涉及多种视网膜疾病的问题,但最通常与年龄相关的黄斑变性相关联。随着CNVM,从脉络膜(血管丰富的组织层就在视网膜下)所产生的异常血管生长通过视网膜层。这些新血管非常脆弱、容易破裂,引起血液和流体在视网膜层内汇集。

[2145] 糖尿病(diabetes mellitus)是由胰腺不能产生胰岛素或使用所产生的胰岛素的代谢疾病。糖尿病最常见的类型是1型糖尿病(通常被称为幼年发病型糖尿病)和2型糖尿病(通常被称为成人发病型糖尿病)。1型糖尿病源于由于胰岛素产生细胞的损失身体不能产生胰岛素并和目前需要人注射胰岛素。2型糖尿病通常源于胰岛素抗性,其中细胞不能正常使用胰岛素的病况。

[2146] 糖尿病可以关联到大量的其他病症,包括眼睛的病症或疾病,包括糖尿病视网膜病(DR)和糖尿病性黄斑水肿(DME),其是在大多数发达国家中视力减退和失明的首要原因。全世界越来越多数量具有糖尿病的个人表明DR和DME仍然是未来几年视力减退及相关功能损害主要原因。

[2147] 糖尿病视网膜病变是由在眼(视网膜)的背面的感光组织的血管糖尿病的损害所导致的并发症。起初,糖尿病视网膜病变可能导致没有症状或仅有轻微的视力问题。然而,最终糖尿病视网膜病变可能导致失明。糖尿病视网膜病变可在具有1型糖尿病或2型糖尿病的任何人中发展。

[2148] 在其早期阶段,非增殖性视网膜病变、微观动脉瘤在视网膜的微小血管中发生。随着病情的发展,更多的这些血管变得损坏或堵塞和视网膜的这些区域发送信号到区域组织中以生长用于营养的新血管。这个阶段被称为增殖性视网膜病变。新血管生长沿着视网膜和沿着填充所述眼睛内部的清晰、玻璃体凝胶的表面生长。通过本身,这些血管不引起症状或视力损失。但是,它们具有薄、脆的壁及没有及时治疗,这些新血管可能泄漏血液(全血或其一些成分),这可能会导致严重的视力丧失甚至失明。此外,流体可渗漏到黄斑的中心,其中尖锐的、直前视力发生的眼睛的部分。流体和相关蛋白开始沉积在或黄斑溶胀物上或下,患者的中心视力变得扭曲。这种情况被称为黄斑水肿。它可以发生在糖尿病视网膜病变的任何阶段,虽然它更可能随着病情的发展发生。大约有一半的具有增殖性视网膜病变的人也具有黄斑水肿。

[2149] 葡萄膜炎是其中葡萄膜发炎的病症。眼睛的形状很象网球,在围绕中央腔具有三个不同组织层的内部中空。最外是巩膜(眼睛的白外层)和最内是视网膜。巩膜和视网膜之间的中间层称为葡萄膜。葡萄膜包含许多的滋养眼的血管。葡萄膜炎的并发症包括青光眼、白内障或新血管形成(新血管形成)。

[2150] 眼外伤是对眼睛的任何形式的物理或化学损伤。眼外伤可以影响任何人,主要症状包括在受影响的眼睛中的红肿或疼痛。如果微小的投射物是外伤的原因,可能不会出现症状。

[2151] 手术诱导的水肿是在视网膜上或眼睛的其它部分上的手术后眼组织的肿胀的发展。囊样黄斑水肿(CME)是此现象的例子。CME不仅在已经进行白内障手术的人,而且在患有糖尿病、色素性视网膜炎、AMD或引起眼睛中的慢性炎症病症的那些人中发生。CME的主要症状是模糊或中心视力下降。

[2152] 眼缺血综合征(OIS)包括由慢性血管功能不全所造成的症状和体征。它是由于共同或内部颈动脉的阻塞或狭窄引起的眼灌注不足。OIS通常会影50-80岁之间那些,他们也可以具有全身性疾病如高血压或糖尿病。OIS的主要症状是眼眶骨痛、视力减退、视野的变化、不对称性白内障和对光的迟钝反应以及多种其它症状。

[2153] 视网膜静脉阻塞(RVO)是糖尿病视网膜病变后最常见的视网膜血管疾病。取决于视网膜静脉引流有效阻塞的区域,它被广泛地分类为视网膜中央静脉阻塞(CRVO)、半球视网膜静脉阻塞(HRVO)或视网膜分支静脉阻塞(BRVO)。已经观察到,这些中的每种具有两个亚型。RVO的呈现一般具有可变无痛视力损失与由以下组成的眼底(fundal)发现的任意组合:视网膜血管扭曲、视网膜出血(印迹和火焰形)、棉絮斑、视盘肿胀和黄斑水肿的任何组合。在CRVO中,视网膜出血可以在全部四个象限中的眼底中发现,而这些被限制在优化或劣化的HRVO中的眼底(fundal)半球。在BRVO中,出血很大程度上局限于由闭塞视网膜分支静脉引流的区域。出现继发于黄斑水肿或缺血的视力损失。

[2154] 血管生成,从预先存在的血管生成的新血管的过程,对于大范围的生理和病理事件的必要的,所述事件包括胚胎发育、月经、伤口愈合和肿瘤生长。大多数,如果不是全部,肿瘤需要血管生成以生长和增殖。VEGF已经显示出血管生成的主要因素,其中它可以增加血管渗透性和毛细血管数。由于血管生成在肿瘤发展中的重要的功能,已经进行了很大的努力以开发靶向血管生成的调节剂,包括VEGF的疗法。

[2155] 血管内皮生长因子(VEGF)是主要在内皮细胞中发现的蛋白,并具有在血管发生、血管生成和血管通透性方面的功能。VEGF的表达由缺氧、激活癌基因和细胞因子诱导。已经发现,VEGF激活不仅导致正常人类细胞和组织中的血管生成,还有肿瘤中的血管生成,允许肿瘤进展和生长。VEGF的抑制抑制了肿瘤生长,导致肿瘤消退。各种视网膜病变都与VEGF水平的提高相关;眼睛的缺血导致由于缺乏氧气VEGF生成的诱导。这种VEGF的增加可导致视网膜中的血管的过度增殖,最终导致失明。所公开的HPTP- β 抑制剂用于稳定眼部脉管系统,并且在一些实施方案中,本发明的化合物用于对抗通过VEGF和其它可存在于患病视网膜中的炎性试剂的刺激。在一些实施方案中,在已经撤回向受试者的抗-VEGF药物的施用后,向受试者施用HPTP- β 抑制剂可用于维持疾病逆转的水平。

[2156] 糖尿病视网膜病,如果不进行治疗,最终会导致失明。事实上,糖尿病视网膜病变是劳动年龄人口的失明的首要原因。

[2157] 因此,所公开的方法涉及预防、治疗、控制、缓和和/或以其他方式最小化在患有糖尿病的受试者或诊断患有糖尿病的受试者中的眼新血管形成。此外,患有糖尿病的受试者或诊断患有糖尿病的受试者可以提醒或可以意识到发展的糖尿病相关失明的风险,因此本发明的方法可用来预防或延迟在已知处于危险之中的受试者中非增殖性视网膜病变的发病。同样地,本方法可以用于治疗患有或被诊断患有非增殖性糖尿病视网膜病变的受试者以防止病症的进展。

[2158] 所公开的方法涉及通过向受试者施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸和如本文所公开的一种或多种抗VEGF剂来预防或控制眼新血管形成或治疗与眼新血管形成的发病相关的疾病或病症。

[2159] 不同于包括抗VEGF剂,尤其,雷珠单抗 (Lucentis™)、贝伐珠单抗 (Avastin™) 和阿柏西普 (Eylea™) 的施用的先前眼治疗,其中,这些脉管渗漏抑制剂直接注入眼本身,HPTP-β抑制剂或其药学上可接受的盐可全身施用或到施用到眼睛中。所述HPTP-β抑制剂或其药学上可接受的盐可以用来提高或增强抗VEGF剂的作用,从而提高了速度和响应的幅度和减少治疗的次数。

[2160] 在一个方面,所述HPTP-β抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种用于治疗眼疾病的药学化合物或组合物一起施用。在一个实施方案中,本公开内容涉及用于治疗眼疾病的方法,包括施用:

[2161] a) HPTP-β抑制剂或其药学上可接受的盐;和

[2162] B) 雷珠单抗。

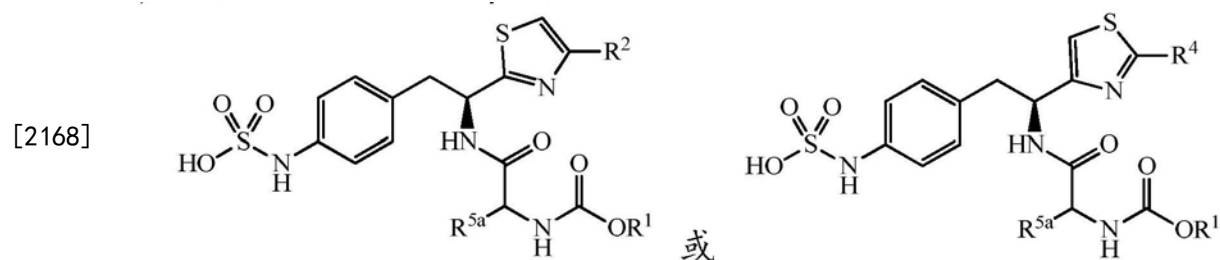
[2163] 在本公开内容的一个方面,所述方法包括施用:

[2164] a) HPTP-β抑制剂或如本文所公开的其药学上可接受的盐作为;和

[2165] B) 雷珠单抗。

[2166] 在另一个方面,所述方法包括施用:

[2167] a) 具有下式的HPTP-β抑制剂:



[2169] 其中R²和R⁴选自:

[2170] i) 氢;

[2171] ii) 取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基;

[2172] iii) 取代的或未取代的苯基;或

[2173] iv) 取代的或未取代的噻吩基;

[2174] R¹是C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基;

[2175] R^{5a}选自:

[2176] i) 氢;

[2177] ii) C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基；或

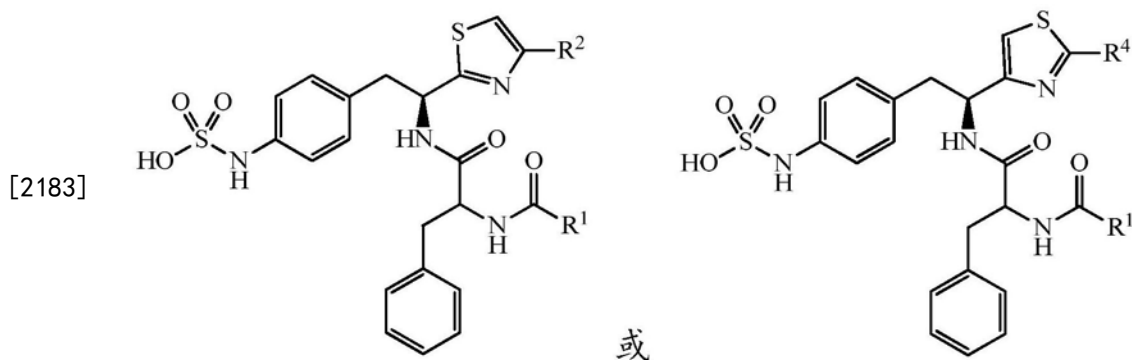
[2178] iii) 苄基；或

[2179] 其药学上可接受的盐；和

[2180] b) 雷珠单抗。

[2181] 该方面的非限制性实施方案涉及施用以下物质的方法：

[2182] a) 具有下式的HPTP-β抑制剂：



[2184] 其中R²和R⁴选自：

[2185] i) 氢；

[2186] ii) 取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基；

[2187] iii) 取代的或未取代的苯基；或

[2188] iv) 取代的或未取代的噻吩基；

[2189] R¹是C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基；或

[2190] 药学上可接受的盐；和

[2191] b) 雷珠单抗。

[2192] 化合物可以以对使用者或接受治疗的受试者方便的任何顺序施用。在所公开的方法的一个非限制性实例中，本文的化合物或其药学上可接受的盐首先施用接着它们雷珠单抗的施用。在本实施方案的另一个重复中，雷珠单抗首先施用，接着本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的施用。治疗的第一组分的给药/施用之间的时间段可为对配方师或接受治疗的受试者方便的任何时间段。例如，本文的化合物或其药学上可接受的盐可以在雷珠单抗施用前数分钟、数小时、数天或数周施用，或多于一个剂量的本文的化合物或其药学上可接受的盐可以给出以确定待治疗的的受试者的治疗量。

[2193] 在另一重复中，本文的化合物或其药学上可接受的盐和雷珠单抗可以以交替施用给予。例如，本文的化合物或其药学上可接受的盐然后可以在施用施用剂雷珠单抗所需的时间后施用。

[2194] 在进一步的重复中，本文化合物或其药学可接受的盐每天以一个或多个剂量施用和雷珠单抗根据分别的时间表施用。例如，除了每日给药本文的化合物外，雷珠单抗可一月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每6个月一次等施用。

[2195] 在所公开的方法的另一个非限制性实例中，本文的化合物或其药学上可接受的盐首先施用，接着雷珠单抗的施用。在该实施方案的另一个重复中，首先施用雷珠单抗，接着使用跟本文的化合物或其药学上可接受的盐。治疗的第一组分的给药/施用之间的时间段可为方便配方师或接受治疗的受试者的任何时间段。例如，本文的化合物或其药学上可接

受的盐可以在雷珠单抗施用前数分钟、数小时、数天或数周施用,或多于一个剂量的本文的化合物或其药学上可接受的盐可以给出以确定待治疗的受试者的治疗量。

[2196] 在另一个重复中,本文的化合物或其药学上可接受的盐和雷珠单抗可以以交替施用给予。例如,本文的化合物或其药学上可接受的盐然后可以在施用施用剂雷珠单抗所需的时间后施用。

[2197] 在进一步的重复中,本文化合物或其药学可接受的盐每天以一个或多个剂量施用和雷珠单抗根据分别的时间表施用。例如,除了每日给药本文的化合物外,雷珠单抗可一月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每6个月一次等施用。

[2198] 在所公开的方法的另一个非限制性实例中,本文的化合物或其药学上可接受的盐首先施用,接着雷珠单抗的施用。在本实施方案的另一个重复中,雷珠单抗首先施用,接着本文的化合物或其药学上可接受的盐的施用。治疗的第一组分的给药/施用之间的时间段可为方便配方师或接受治疗的受试者的任何时间段。例如,本文的化合物或其药学上可接受的盐可以在雷珠单抗施用前数分钟、数小时、数天或数周施用,或多于一个剂量的本文的化合物或其药学上可接受的盐可以给出以确定待治疗的受试者的治疗量。

[2199] 在另一重复中,本文的化合物或其药学上可接受的盐和雷珠单抗可以以交替施用给予。例如,本文的化合物或其药学上可接受的盐可以然后在施用施用剂雷珠单抗所需的时间后施用。

[2200] 在进一步的重复中,本文化合物或其药学可接受的盐每天以一个或多个剂量施用和雷珠单抗根据分别的时间表施用。例如,除了每日给药本文的化合物外,雷珠单抗可一月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每6个月一次等施用。

[2201] 雷珠单抗的剂量可以是任何必要的量。在一个实施方案中,雷珠单抗以约0.05mg至约1.5mg的量施用。在进一步的实施方案中,雷珠单抗以约0.1mg至约1.5mg的量施用。在另一个实施方案中,雷珠单抗以约0.05mg至约1mg的量施用。在又一个实施方案中,雷珠单抗以约0.1mg至1mg的量施用。在一个非限制性的例子中,雷珠单抗以约0.5毫克的量施用。每次治疗施用的抗体,如雷珠单抗的量,可以是任何量,例如,约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg、约0.09mg、约0.1mg、约0.11mg、约0.12mg、约0.13mg、约0.14mg、约0.15mg、约0.16mg、约0.17,mg、约0.18mg、约0.19mg、约0.2mg、约0.21mg、约0.22mg、约0.23mg、约0.24mg、约0.25mg、约0.26mg、约0.27,mg、约0.28mg、约0.29mg、约0.3mg、约0.31mg、约0.32mg、约0.33mg、约0.34mg、约0.35mg、约0.36mg、约0.37,mg、约0.38mg、约0.39mg、约0.4mg、约0.41mg、约0.42mg、约0.43mg、约0.44mg、约0.45mg、约0.46mg、约0.47,mg、约0.48mg、约0.49mg、约0.5mg、约0.51mg、约0.52mg、约0.53mg、约0.54mg、约0.55mg、约0.56mg、约0.57,mg、约0.58mg、约0.59mg、约0.6mg、约0.61mg、约0.62mg、约0.63mg、约0.64mg、约0.65mg、约0.66mg、约0.67,mg、约0.68mg、约0.69mg、约0.7mg、约0.71mg、约0.72mg、约0.73mg、约0.74mg、约0.75mg、约0.76mg、约0.77,mg、约0.78mg、约0.79mg、约0.8mg、约0.81mg、约0.82mg、约0.83mg、约0.84mg、约0.85mg、约0.86mg、约0.87,mg、约0.88mg、约0.89mg、约0.9mg、约0.91mg、约0.92mg、约0.93mg、约0.94mg、约0.95mg、约0.96mg、约0.97,mg、约0.98mg、约0.99mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg或约10mg。

[2202] 如果抗体没有与本文的其它化合物同时施用,则在化合物和抗体的施用之间的时

间可以为,例如,从约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约10分钟、约15分钟、约20分钟、约25分钟、约30分钟、约40分钟、约50分钟、约60分钟、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约10小时、约20小时、约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约1周、约2周、约3周至约4周。

[2203] 在另一个实施方案中,本公开内容涉及用于治疗眼疾病的方法,所述方法包括施用:

[2204] a) HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐;和

[2205] b) 贝伐珠单抗。

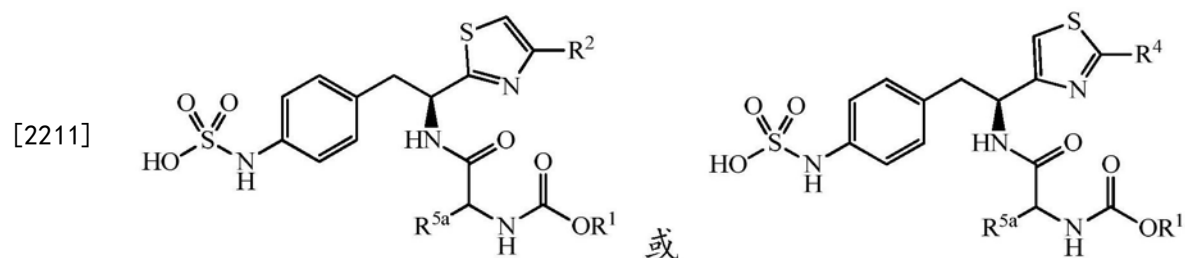
[2206] 在本公开的一个方面中,所述方法包括施用:

[2207] a) HPTP- β 抑制剂或如本文公开的其药学上可接受的盐;和

[2208] b) 贝伐珠单抗。

[2209] 在另一个方面中,所述方法包括施用:

[2210] a) 具有下式的HPTP- β 抑制剂:



[2212] 其中 R^2 和 R^4 选自:

[2213] i) 氢;

[2214] ii) 取代的或未取代的 C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环状烷基;

[2215] iii) 取代的或未取代的苯基;或

[2216] iv) 取代的或未取代的噻吩基;

[2217] R^1 是 C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环状烷基;

[2218] R^{5a} 选自:

[2219] i) 氢;

[2220] ii) C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环状烷基;或

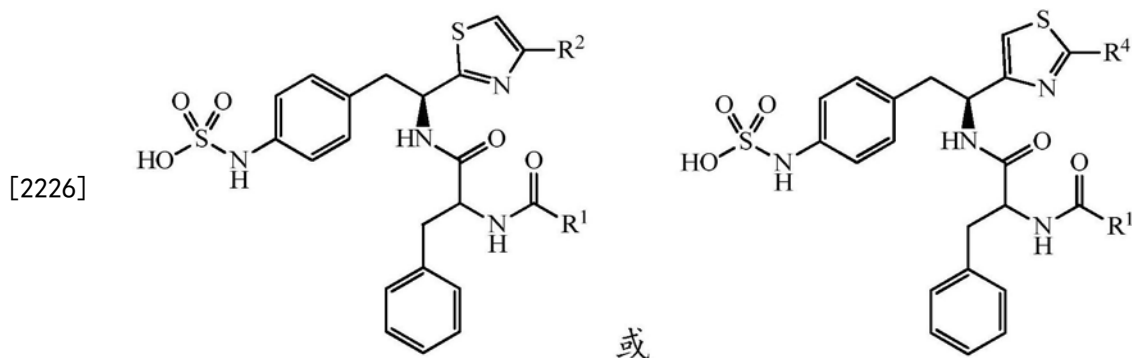
[2221] iii) 苄基;或

[2222] 其药学上可接受的盐;和

[2223] b) 贝伐珠单抗。

[2224] 该方面的非限制性实施方案涉及施用以下物质的方法:

[2225] a) 具有下式的HPTP- β 抑制剂:



[2227] 其中R²和R⁴选自：

[2228] i) 氢；

[2229] ii) 取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基；

[2230] iii) 取代的或未取代的苯基；或

[2231] iv) 取代的或未取代的噻吩基；

[2232] R¹为C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环状烷基；或

[2233] 药学上可接受的盐；和

[2234] b) 贝伐珠单抗。

[2235] 化合物可以以对使用者或接受治疗的受试者方便的任何顺序施用。在所公开的方法的一个非限制性实例中，4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐首先施用，接着贝伐珠单抗的施用。在本实施方案的另一个重复中，贝伐珠单抗首先施用，接着4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐的施用。治疗的第一组分的给药/施用之间的时间段可为方便配方师或接受治疗的受试者的任何时间段。例如，4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐可以在贝伐珠单抗施用前数分钟、数小时、数天或数周施用，或多于一个剂量的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或其药学上可接受的盐可以给出以确定待治疗的受试者的治疗量。

[2236] 在另一替代方案中，4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐和贝伐珠单抗可以以交替施用的方式给予。例如，可施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐，然后在施用者期望的时间后施用贝伐珠单抗。

[2237] 在进一步的替代方案中，4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐以一个或多个剂量每日施用，而雷珠单抗根据单独的时间表施用。例如，除了每日给药4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸外，可按每个月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每6个月一次等施用贝伐珠单抗。

[2238] 在所公开方法的另一个非限制性实例中，首先施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐，随后

施用贝伐珠单抗。在该实施方案的另一替代方案中,首先施用贝伐珠单抗,随后施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐。治疗的第一组分的给药/施用之间的时间段可以是便于配方设计师或接受治疗的受试者的任何时间段。例如,在施用贝伐珠单抗或多于一个剂量的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐之前可按分钟、小时、天或周施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,以建立正在治疗的受试者的治疗量。

[2239] 在另一替代方案中,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐和贝伐珠单抗可以以交替施用的方式给予。例如,可施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,然后在施用者所期望的时间后施用贝伐珠单抗。

[2240] 在进一步的替代方案中,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐以一个或多个剂量每日施用,而雷珠单抗根据单独的时间表施用。例如,除了每日给药4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸外,可按每个月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每6个月一次等施用贝伐珠单抗。

[2241] 在所公开方法的进一步的非限制性实例中,首先施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,随后施用贝伐珠单抗。在该实施方案的另一个替代方案中,首先施用贝伐珠单抗,随后施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐。治疗的第一组分的给药/施用之间的时间段可以是便于配方设计师或接受治疗的受试者的任何时间段。例如,在施用贝伐珠单抗或多于一个剂量的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐之前可按分钟、小时、天或周施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,以建立正在治疗的受试者的治疗量。

[2242] 在另一个替代方案中,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐和贝伐珠单抗可以以交替施用的方式给予。例如,可施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,然后在施用者所期望的时间后施用贝伐珠单抗。

[2243] 在进一步的替代方案中,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐以一个或多个剂量每日施用,而雷珠单抗根据单独的时间表施用。例如,除了每日给药4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐外,可按每个月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每6个月一次等施用贝伐珠单抗。

[2244] 贝伐珠单抗的剂量可以是任何需要的量。在一个实施方案中,贝伐珠单抗以约

0.1mg至约5mg的量施用。在进一步的实施方案中,贝伐珠单抗以约0.1mg至约3mg的量施用。在另一个实施方案中,贝伐珠单抗以约0.5mg至约3mg的量施用。在进一步的实施方案中,贝伐珠单抗以约0.5mg至约2mg的量施用。在一个非限制性实例中,贝伐珠单抗以1.2mg的量施用。每个治疗中施用的贝伐珠单抗的量可以是任何量,例如,约0.5mg、约0.51mg、约0.52mg、约0.53mg、约0.54mg、约0.55mg、约0.56mg、约0.57mg、约0.58mg、约0.59mg、约0.6mg、约0.61mg、约0.62mg、约0.63mg、约0.64mg、约0.65mg、约0.66mg、约0.67mg、约0.68mg、约0.69mg、约0.7mg、约0.71mg、约0.72mg、约0.73mg、约0.74mg、约0.75mg、约0.76mg、约0.77mg、约0.78mg、约0.79mg、约0.8mg、约0.81mg、约0.82mg、约0.83mg、约0.84mg、约0.85mg、约0.86mg、约0.87mg、约0.88mg、约0.89mg、约0.9mg、约0.91mg、约0.92mg、约0.93mg、约0.94mg、约0.95mg、约0.96mg、约0.97mg、约0.98mg、约0.99mg、约1mg、约1.01mg、约1.02mg、约1.03mg、约1.04mg、约1.05mg、约1.06mg、约1.07mg、约1.08mg、约1.09mg、约1.1mg、约1.11mg、约1.12mg、约1.13mg、约1.14mg、约1.15mg、约1.16mg、约1.17mg、约1.18mg、约1.19mg、约1.2mg、约1.21mg、约1.22mg、约1.23mg、约1.24mg、约1.25mg、约1.26mg、约1.27mg、约1.28mg、约1.29mg、约1.3mg、约1.31mg、约1.32mg、约1.33mg、约1.34mg、约1.35mg、约1.36mg、约1.37mg、约1.38mg、约1.39mg、约1.4mg、约1.41mg、约1.42mg、约1.43mg、约1.44mg、约1.45mg、约1.46mg、约1.47mg、约1.48mg、约1.49mg、约1.5mg、约1.51mg、约1.52mg、约1.53mg、约1.54mg、约1.55mg、约1.56mg、约1.57mg、约1.58mg、约1.59mg或约1.6mg。

[2245] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于治疗眼部疾病的方法,该方法包括施用:

[2246] a) 在HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐;和

[2247] b) 阿柏西普。

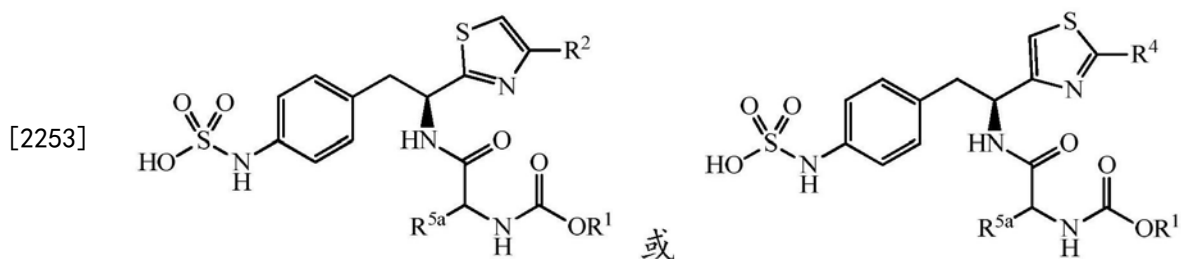
[2248] 在本发明的一个方面,所述方法包括施用:

[2249] a) 如本文所公开的HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐;和

[2250] b) 阿柏西普。

[2251] 在另一个方面,所述方法包括施用:

[2252] a) 具有下式的HPTP- β 抑制剂:



[2254] 或其药学上可接受的盐;

[2255] 其中 R^2 和 R^4 选自:

[2256] i) 氢;

[2257] ii) 取代的或未取代的 C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环烷基;

[2258] iii) 取代的或未取代的苯基;或

[2259] iv) 取代的或未取代的苯硫基;

[2260] R^1 为 C_1 - C_6 直链、 C_3 - C_6 支链或 C_3 - C_6 环烷基;

[2261] R^{5a}选自：

[2262] i) 氢；

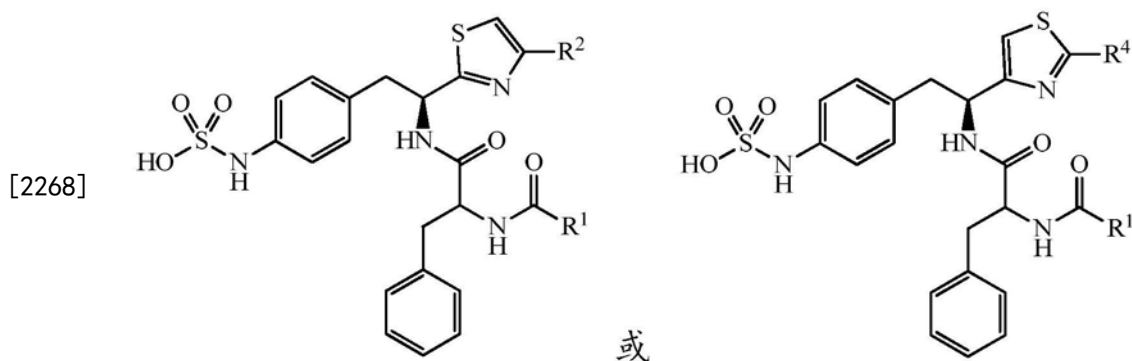
[2263] ii) C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环烷基；或

[2264] iii) 苄基；以及

[2265] b) 阿柏西普。

[2266] 该方面的非限制性实施方案涉及这样的方法，该方法包括施用：

[2267] a) 具有下式的HPTP-β抑制剂：



[2269] 或其药学上可接受的盐；

[2270] 其中R²和R⁴选自：

[2271] i) 氢；

[2272] ii) 取代的或未取代的C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环烷基；

[2273] iii) 取代的或未取代的苯基；或

[2274] iv) 取代的或未取代的苯硫基；

[2275] R¹为C₁-C₆直链、C₃-C₆支链或C₃-C₆环烷基；以及

[2276] b) 阿柏西普。

[2277] 所述化合物可以以便于使用者或便于接受治疗的受试者的任何顺序施用。在所公开方法的一个非限制性实例中，首先施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐，随后施用阿柏西普。在该实施方案的另一替代方案中，首先施用阿柏西普，随后施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐。治疗的第一组分的给药/施用之间的时间段可以是便于配方设计师或接受治疗的受试者的任何时间段。例如，在施用阿柏西普或多于一个剂量的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐之前可以按分钟、小时、天或周施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐，以建立正在治疗的受试者的治疗量。

[2278] 在另一个替代方案中，4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐和阿柏西普可以以交替施用的方式给予。例如，可施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐，然后在施用者所期望的时间后施用阿柏西普。

[2279] 在进一步的替代方案中,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐以一个或多个剂量每日施用,而雷珠单抗(ramibizumab)根据单独的时间表施用。例如,除了每日给药4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯胺磺酸外,可按每个月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每6个月一次等施用阿柏西普。

[2280] 在所公开方法的另一个非限制性实例中,首先施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,随后施用阿柏西普。在该实施方案的另一个替代方案中,首先施用阿柏西普,随后施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐。治疗的第一组分的给药/施用之间的时间段可以是便于配方设计师或接受治疗的受试者的任何时间段。例如,在施用阿柏西普或多于一个剂量的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐之前可按分钟、小时、天或周施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,以建立正在治疗的受试者的治疗量。

[2281] 在另一个替代方案中,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐和阿柏西普可以以交替施用的方式给予。例如,可施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,然后在施用者期望的时间后施用阿柏西普。

[2282] 在进一步的替代方案中,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐以一个或多个剂量每日施用,而雷珠单抗根据单独的时间表施用。例如,除了每日给药4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基}苯胺磺酸外,可按每个月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每6个月一次等施用阿柏西普。

[2283] 在所公开方法的进一步的非限制性实例中,首先施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,随后施用阿柏西普。在该实施方案的另一个替代方案中,首先施用阿柏西普,随后施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐。治疗的第一组分的给药/施用之间的时间段可以是便于配方设计师或接受治疗的受试者的任何时间段。例如,在施用阿柏西普或多于一个剂量的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐之前可按分钟、小时、天或周施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,以建立正在治疗的受试者的治疗量。

[2284] 在另一个替代方案中,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐和阿柏西普可以以交替施用的方式给予。例如,可施用4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(4-乙基噻

唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐,然后在施用者所期望的时间后施用阿柏西普。

[2285] 在进一步的替代方案中,4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸或其药学上可接受的盐以以一个或多个剂量每日施用,而雷珠单抗根据单独的时间表施用。例如,除了每日给药4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺]-2-(4-乙基噻唑-2-基)乙基}苯胺磺酸外,可按每个月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每6个月一次等施用阿柏西普。

[2286] 阿柏西普的剂量可以是任何需要的量。在一个实施方案中,阿柏西普以约0.05mg至约5mg的量施用。在进一步的实施方案中,阿柏西普以约0.1mg至约3mg的量施用。在另一个实施方案中,阿柏西普以约0.5mg至约2.5mg的量施用。在又一个实施方案中,阿柏西普以约0.5mg至约2mg的量施用。每个治疗中施用的阿柏西普的量可以是任何量,例如,约0.5mg、约0.51mg、约0.52mg、约0.53mg、约0.54mg、约0.55mg、约0.56mg、约0.57mg、约0.58mg、约0.59mg、约0.6mg、约0.61mg、约0.62mg、约0.63mg、约0.64mg、约0.65mg、约0.66mg、约0.67mg、约0.68mg、约0.69mg、约0.7mg、约0.71mg、约0.72mg、约0.73mg、约0.74mg、约0.75mg、约0.76mg、约0.77mg、约0.78mg、约0.79mg、约0.8mg、约0.81mg、约0.82mg、约0.83mg、约0.84mg、约0.85mg、约0.86mg、约0.87mg、约0.88mg、约0.89mg、约0.9mg、约0.91mg、约0.92mg、约0.93mg、约0.94mg、约0.95mg、约0.96mg、约0.97mg、约0.98mg、约0.99mg、约1mg、约1.01mg、约1.02mg、约1.03mg、约1.04mg、约1.05mg、约1.06mg、约1.07mg、约1.08mg、约1.09mg、1.1mg、约1.11mg、约1.12mg、约1.13mg、约1.14mg、约1.15mg、约1.16mg、约1.17mg、约1.18mg、约1.19mg、约1.2mg、约1.21mg、约1.22mg、约1.23mg、约1.24mg、约1.25mg、约1.26mg、约1.27mg、约1.28mg、约1.29mg、约1.3mg、约1.31mg、约1.32mg、约1.33mg、约1.34mg、约1.35mg、约1.36mg、约1.37mg、约1.38mg、约1.39mg、约1.4mg、约1.41mg、约1.42mg、约1.43mg、约1.44mg、约1.45mg、约1.46mg、约1.47mg、约1.48mg、约1.49mg、约1.5mg、约1.51mg、约1.52mg、约1.53mg、约1.54mg、约1.55mg、约1.56mg、约1.57mg、约1.58mg、约1.59mg、约1.6mg、约1.61mg、约1.62mg、约1.63mg、约1.64mg、约1.65mg、约1.66mg、约1.67mg、约1.68mg、约1.69mg、约1.7mg、约1.71mg、约1.72mg、约1.73mg、约1.74mg、约1.75mg、约1.76mg、约1.77mg、约1.78mg、约1.79mg、约1.8mg、约1.81mg、约1.82mg、约1.83mg、约1.84mg、约1.85mg、约1.86mg、约1.87mg、约1.88mg、约1.89mg、约1.9mg、约1.91mg、约1.92mg、约1.93mg、约1.94mg、约1.95mg、约1.96mg、约1.97mg、约1.98mg、约1.99mg或约2mg。

[2287] 所述HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐可以以任何需要或方便的量施用。例如,所述化合物可以以本发明中上述与所述组合物相关的如本文所述的每剂量约0.1mg至约100mg的量施用。

[2288] 所述HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐可以以任何期望的间隔施用。例如,所述化合物可以以每周一次、每周2次、每周3次、每周4次、每周6次、每周6次、每周7次、每周8次、每周9次或每周10次施用。每日给药之间的间隔可以是任何按小时的间隔,例如,每1小时、每2小时、每3小时、每4小时、每5小时、每6小时、每7小时、每8小时、每9小时、每10小时、每11小时以及每12小时。所述化合物的施用可具有不规律的给药时间表,以适合施用化合物的人或接受该化合物的受试者。因此,该化合物可以以每天一次、每天两次、每天三次等

施用。

[2289] 此外,施用的量可以是各剂量中相同的量,或该剂量可以变化。例如,在早上给药第一量而在晚上施用第二量。施用的剂量可以根据抗VEGF施用的时间表来改变。

[2290] 所述HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐可与任何抗VEGF剂以任何组合联合施用,例如,已在治疗开始时,在治疗期间的任何时间或在治疗后的任何时间进行了与抗VEGF剂的联合给药。此外,HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐的剂量可以在治疗过程中进行调整。此外,抗VEGF剂的量可以在治疗过程中进行调整。

[2291] 抗VEGF剂的进一步的非限制性实例包括地塞米松、氟轻松和曲安西龙。此外,公开的方法可以包括递送抗VEGF剂的植入物。例如,HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐可以在向患有本文描述的疾病或状况的受试者提供植入物之前、期间或之后共施用。例如,Ozurdex™是向受试者提供地塞米松供应的玻璃体内植入物,Retisert™和Iluvien™是提供氟轻松供应的玻璃体内植入物。

[2292] 在一个方面,如果典型地每月给予,则抗VEGF治疗可以具有延长的治疗频率,例如,延长至每3个月一次,每6个月一次或每年一次,其中所述HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐以治疗之间的任何频率施用。

[2293] 本文还公开了用于减少患有如本文公开的疾病或状况的患者的中心凹厚度(CFT)的方法。该方法包括向眼睛施用:

[2294] a) HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐;和

[2295] b) 一种或多种抗VEGF剂;

[2296] 其中HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐以及抗VEGF剂的施用可以以施用者所希望的任何方式进行,例如,如本文进一步所述的。

[2297] 进一步的方面涉及一种方法,该方法包括向眼睛施用:

[2298] a) 公开的HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐;和

[2299] b) 一种或多种抗VEGF剂;

[2300] 其中HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐以及抗VEGF剂的施用可以以施用者所希望的任何方式进行,例如,如本文进一步所述的。

[2301] 在一个方面,中心凹厚度的减少量为约50 μm 至约1000 μm 。在一个实施方案中,中心凹厚度的减少量为约50 μm 至约750 μm 。在另一个实施方案中,中心凹厚度的减少量为约200 μm 至约1000 μm 。在进一步的实施方案中,中心凹厚度的减少量为约150 μm 至约500 μm 。在进一步的实施方案中,中心凹厚度的减少量为约50 μm 至约500 μm 。在另一个实施方案中,中心凹厚度的减少量为约250 μm 至约650 μm 。在进一步的实施方案中,中心凹厚度的减少量为约200 μm 至约500 μm 。在又一实施方案中,中心凹厚度的减少量为约400 μm 至约700 μm 。

[2302] 本文进一步公开了用于提高患有如本文公开的疾病或状况的受试者的视敏度的方法。

[2303] 视敏度

[2304] 视敏度(VA)是视力的敏锐度或清晰度,其依赖于眼内视网膜聚焦的敏锐度和大脑的解释能力的灵敏度。视敏度是视觉处理系统的空间分辨率的量度。通过要求测试视力的人识别在设定距离处的图表上的通常为数字或字母的字符来测试VA。图字字符表示为在白色背景上的黑色符号。人的眼睛与测试图表之间的距离被设定在距离以晶状体尝试聚焦的

方式近似无限远的足够的距离处。二十英尺或6米从光学角度来看基本上是无穷大。在本发明中,视敏度的改善通过从图表读取的字母的数目的增加来评估。

[2305] 视敏度测试用于测量视敏度的一个非限制性测试是利用ESV-3000ETDRS测试装置(参见,美国专利5078486)自校准测试照明。该ESV-3000装置集成了非常先进的LED光源技术。自动校准电路持续监测LED光源并校准85cd/m²或3cd/m²的测试亮度。

[2306] 虽然设计了其中在4米时进行大幅面ETDRS测试(高达20/200)的临床试验,但该装置可以在非研究环境(即其中进行眼部疾病监测的医院或诊所)中使用。为正确地评估ETDRS,测试应在标准光照条件,例如,85cd/m²的明视测试级下进行。该光级已由美国国家科学院(National Academy of Sciences)和美国ETDRS与对比敏感度视力检测国家标准研究(American National Standards Institute for ETDRS and contrast sensitivity vision testing)所建议。视敏度的评分可以以监测者选择的任何方式来完成。在提供基线评价后,治疗期间可由测试受试者识别的字母的数目的增加或减少提供了视力提高或降低的量度。

[2307] 在一个方面,本文公开了用于提高患有如本文公开的眼部疾病或状况的受试者的视敏度的方法。该方法包括向患有眼部疾病或状况的患者施用:

[2308] a) HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐;和

[2309] b) 一种或多种抗VEGF剂;

[2310] 该方面的进一步的实施方案涉及用于提高受试者的视敏度的方法,其包括向患有眼部疾病或状况的患者施用:

[2311] a) 公开的HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐;和

[2312] b) 一种或多种抗VEGF剂;

[2313] 其中HPTP- β 抑制剂或其药学上可接受的盐以及抗VEGF剂的施用可以以施用者所希望的任何方式进行,例如,如本文进一步所述的。

[2314] 在一些实施方案中,本发明提供了用于提高视敏度的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文公开的化合物。

[2315] 在一个实施方案中,该方法提供了用于将可由治疗的眼睛识别的字母的数目从约1个增加至约30个字母的方法。在另一个实施方案中,可识别的字母的数目从约5个增至约25个字母。在进一步的实施方案中,可识别的字母的数目从约5个增至约20个字母。在另一个实施方案中,可识别的字母的数目从约5个增至约15个字母。在其他实施方案中,可识别的字母的数目从约5个增至约10个字母。在又一个实施方案中,可识别的字母的数目从约10个增至约25个字母。在又一个实施方案中,可识别的字母的数目从约15个增至约25个字母。在又一个实施方案中,可识别的字母的数目从约20个增至约25个字母。视敏度的增加可以是约1个字母、约5个字母、约10个字母、约15个字母、约20个字母或约25个字母。

[2316] 实施例35

[2317] 用于确定治疗眼病的公开方法的有效性的基线研究

[2318] 以下描述的是由于糖尿病黄斑水肿患有视敏度丧失(大于325微米的中央视网膜厚度[CRT]和最佳校正的视敏度小于70个字母)的四个人类受试者的研究,所述受试者用持续28天每日两次皮下注射5mg的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧羰基-氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸来治疗。在两个月的时间段(28至84天)内

观察到这些受试者中的视敏度的提高。在该研究期间的任何时间,如果研究人员认为医学上有必要,研究人员能够施用附加的治疗,其包括玻璃体内注射抗-VEGF剂,例如,雷珠单抗、贝伐珠单抗和/或阿柏西普。通过眼协调性体层摄影术测得的视网膜厚度和通过标准视力测试(ETDRS)测得的最佳校正的视敏度在28天积极治疗阶段期间和整个的2个月的治疗后观察阶段被定期评估,(筛选,第1天[基线]、第7天、第14天、第21天、第28天、第42天、第56天和第84天)。研究的主要功效结果是CRT和视敏度随着治疗时间而变化。

[2319] 图1描绘了两个阶段的三个研究的结果以确定在患有糖尿病黄斑水肿的患者中的玻璃体内注射雷珠单抗的效果。在该研究中,患者接受每月玻璃体内注射0.3mg(◆)或0.5mg(■)雷珠单抗,而对照组(▲)接受安慰剂。如图1中所描绘的,对于0.3mg和0.5mg组的中央凹厚度(CFT)的减少量是基本相同的。如图1中所示,接受雷珠单抗的两组中央凹厚度从首次注射雷珠单抗后的第7天至1个月的减少量约为120至160 μ m。

[2320] 图2描绘了研究的结果,其中4个患者接受了持续28天每日两次皮下注射5mg的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸,并随后在研究人员的决定下通过玻璃体内注射用雷珠单抗(0.3或0.5mg)或阿柏西普(2mg)治疗一只或两只眼(共计7天)。图2如以下方式阅读:在注射雷珠单抗或阿柏西普后的14-28天,1只患者的眼具有50-100 μ m的中央凹减少量、1只患者的眼具有150-200 μ m的中央凹减少量、1只患者的眼具有200-250 μ m的中央凹减少量、1只患者的眼具有300-350 μ m的中央凹减少量、2只患者的眼具有350-400 μ m的中央凹减少量和1只患者的眼具有450-500 μ m的中央凹减少量。中央凹厚度的平均变化为-289 μ m,它约为图1的研究中雷珠单抗注射之后看到的减少量的两倍。

[2321] 图3描绘了进行的两个阶段的三个研究的结果以确定在患有糖尿病黄斑水肿的患者中的玻璃体内注射雷珠单抗的效果。这些研究的结果被用来确定治疗眼病的公开方法的有效性。对照组用(◆)表示。每月经由眼注射接受0.5mg的雷珠单抗的患者用(■)表示。如图3中所示,接受雷珠单抗的组视敏度从首次注射雷珠单抗后的第7天至1个月的增加量约为4至6个字母。

[2322] 图4描绘了研究的增加的视敏度,其中4个患者接受了持续28天每日两次皮下注射5mg的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸,并随后在研究人员的决定下通过玻璃体内注射用雷珠单抗(0.3或0.5mg)或阿柏西普(2mg)治疗。图4如以下方式阅读:在注射雷珠单抗或阿柏西普后的14-28天,1只患者的眼具有16至18个字母提高的增加量、2只患者的眼具有14至16个字母提高的增加量、1只患者的眼具有10至12个字母提高的增加量、1只患者的眼具有6至8个字母提高的增加量、1只患者的眼具有2至4个字母提高的增加量和1只患者的眼具有2至4个字母的减少量。视敏度的平均变化为9个字母,比在图3中所描绘的单独雷珠单抗的基准研究中看到的提高了约3至5个字母。

[2323] 图5表示了单个患者的结果。具有更大的中央凹厚度的眼被选为研究眼。从第一天每天两次给患者皮下注射5mg的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸。在第3周(21天,由箭头表示),对侧眼用0.5mg的雷珠单抗通过注射治疗。在第6周(42天,由箭头表示),对侧眼用0.5mg的雷珠单抗治疗。如图5中所见,对侧眼的中央凹厚度明显降低(350 μ m)了4周(28天)。结果是,从第21天

至第28天在该研究眼中CFT具有显著的减少量(约250 μ m)。如图5所见,在下一个监测点,第6周,系统地接受雷珠单抗的效果不再存在,而且CFT返回至约775 μ m。在第6周,该研究眼用玻璃体内注射0.5mg的雷珠单抗治疗。如图5所描绘的,第8周,CFT具有约500 μ m的总体减少量,其中受试者眼的CFT为约225 μ m。与图1中描绘的研究(其中雷珠单抗注射后的一个月CFT的平均变化为约160mm)相比,公开的组合方法提供了雷珠单抗注射后的2-4周明显更大的减少量。

[2324] 图6表示了单个患者的结果。具有更大的中央凹厚度的眼被选为研究眼。从第一天每天两次给患者皮下注射5mg的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸。在第4周(28天,由箭头表示),对侧眼用2mg的阿柏西普救护。救护之后,对侧眼具有约400m的CFT减少量。在第6周(42天,由箭头表示),该研究眼用2mg的阿柏西普救护。救护之后,该研究眼具有约300m的减少量。不同于描绘的雷珠单抗方案的结果,没有向对侧眼系统地递送阿柏西普的根据。从研究的开始,研究眼和非治疗的眼分别具有约300m和280m的减少量。

[2325] 图7图解表示了脉络膜新血管形成鼠科动物测试的结果,该测试包含阳性对照、阿柏西普(Eylea™)、4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸和阿柏西普与4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸的组合。眼的三个位置的Burch膜的破裂是通过标准激光方法引起的(参见,Tobe T等人,“Targeted Disruption of the FGF2Gene Does Not Prevent Choroidal Neovascularization in a Murine Model,”Am.J.Pathology,Vol.153,No.5,(1998))。给对照动物眼内注射磷酸盐缓冲盐水(PBS),用阿柏西普治疗的动物在激光治疗的当天接受眼内40 μ g的药物。小鼠随后通过每日两次皮下注射20mg/kg的4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸或每日两次PBS注射治疗。这产生了四组小鼠;用眼内和皮下PBS治疗的阴性对照组、用眼内阿柏西普和皮下PBS治疗的单一疗法组、用眼内PBS和皮下注射4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸治疗的单一疗法组和接受在激光治疗当天眼内注射40 μ g药物和每日两次20mg/kg皮下注射的组合疗法组。

[2326] 图8A-D描绘了用FITC标记的加纳籽(GSA)着色的离体脉络膜组织的平片(flat mount)。在对照样品图8A中脉络膜新生血管的程度是明显的。图8B表示用阿柏西普治疗的动物的脉络膜组织中新血管形成的程度,图8C表示用公开的Tie-2信号增强子治疗的动物以及图8D表示存在于具有阿柏西普和4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸组合疗法的动物中新血管形成的程度。

[2327] 实施例36

[2328] 本公开内容的组合物的溶解度。

[2329] 表XXVII中提供了化合物4-{(S)-2-[(S)-2-甲氧基羰基氨基]-3-苯基丙酰胺基}-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸在水、HP β CD、泊洛沙姆407和磺丁基醚- β -环糊精中的室温水溶解度(mg/mL)。测试化合物在盐水中的溶解度假定由于常见的离子效应而降低。测试的全部增溶剂提供了测试化合物的水溶解度的良好提高。

[2330]

表 XXVII	
<u>%HPβCD</u>	<u>溶解度</u>
0	27
10	45
20	57
30	72
<u>% SBE-β-CD</u>	<u>溶解度</u>
15	44
<u>% 泊洛沙姆 407</u>	<u>溶解度</u>
20	44

[2331] HP β CD和PEG400混合物中的测试化合物的溶解度 (mg/mL) 示于表XXVII。单独使用HP β CD或PEG400提供了溶解度的增加。但是,向测试化合物与HP β CD的混合物中加入PEG400导致溶解度的减少,因为溶解度与PEG400的量成反比。

[2332]

表 XXVIII		
<u>% HPβCD</u>	<u>% PEG400</u>	<u>溶解度</u>
0	15	30
0	30	68
15	0	59
15	5	57
15	10	34
15	15	6

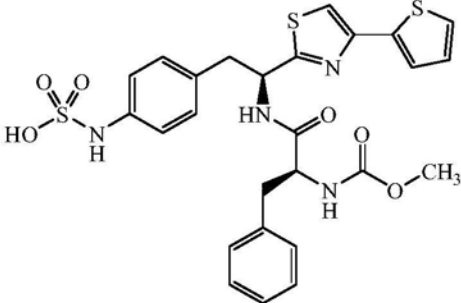
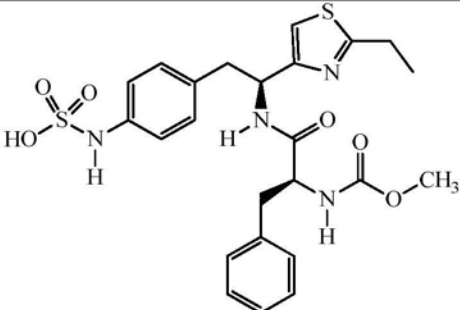
[2333] 表XXIX含有以上测试化合物与所指溶剂的水溶液制剂,该水溶液制剂已经被制备并显示在50℃下整整1个月是化学稳定的,而且在5℃、环境温度和50℃下是物理稳定的。pH值在pH 4以上时该制剂更加稳定。该制剂的靶pH范围为pH 7+/-0.5pH单位。

[2334]

表 XXIX	
制剂	测试化合物的浓度
10% HP β CD	15 mg/mL
25% HP β CD	50 mg/mL
30% HP β CD	50 mg/mL
15% HP β CD/0.25% 盐 盐水	40 mg/mL ^a
4.5%甘露醇	5 mg/mL ^b

[2335] ^a评价用于在5℃和环境温度下短期物理稳定性。[2336] ^b整整一周在室温下和在一周50℃下物理和化学稳定。[2337] 表XXX显示了具有不同浓度的HP β CD的两种化合物的稳定性 (mg/mL)。表XXX表明25%HP β CD几乎是测试化合物的稳定性的两倍,当与它们在纯水中的稳定性相比时。

[2338]

表 XXX		
<u>%</u> HP β CD	 <u>溶解度</u>	 <u>溶解度</u>
0	38	45
5	42	60
15	60	NT
25	74	89

[2339] 药物代谢动力学和药效测量。

[2340] 实施例37

[2341] 人类测试受试者中的血浆浓度。

[2342] 图9描绘了在患有糖尿病黄斑水肿的患者的倍数提升剂量研究中,在第14天单次剂量分别为5mg、15mg、22.5mg或30mg的测试化合物后随着时间的平均血浆浓度。浓度时间曲线与具有快速T_{max} (范围为0.2至1.0小时) 和短消除半衰期 (范围为0.6至1.5) 测试化合物的快速吸收和消除是一致的。总体曝光与在5-30mg剂量下范围约为40-430ng/ml的C_{max}和范围为约70-920ng • hr/ml的AUC约成剂量比例。

[2343] 实施例38

[2344] 1B/2A期临床试验。

[2345] 1B/2A期标签公开,倍数提升剂量组研究以评估在患有弥散性糖尿病黄斑水肿(DME)的患者中28天重复皮下给药4-{(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基}苯基氨基磺酸(药物)的药物代谢动力学和药效。

[2346] 本研究的目的是评价在患有DMA的患者中的耐受性、安全性、功效和药物代谢动力学和药效,涉及由谱域光相干断层扫描(SD-OCT)测得的中央分区评价厚度≥325μm的中心凹。

[2347] 向二十四个患者在4个分开的组中分别以5、15、22.5或30mgBID持续28天每日两次(BID)施用提升剂量的测试化合物。

[2348] 药物以冻干的粉末形式提供于用于重建的小瓶中。每个小瓶含有100mg药物和250mg HPβCD。小瓶用组1 (5mg BID) 的无菌5%葡萄糖和用含有组2、3和4 (15mg、22.5mg和30mg BID) 的5%HPβCD/1%葡萄糖的无菌稀释剂重建。

[2349] 对于组1 (5mg BID) 和2 (15mg BID),每一剂量的施用体积为0.5mL (分别为10和30mg/mL) 并且对于组3和4体积为0.75ml (分别为30和40mg/ml)。

[2350] 给药前(0)、第14天首次给药的施用后的15分钟、1小时、2小时、3小时和4小时采集血液样品用于药物代谢动力学分布分析。

[2351] 血浆药物浓度用经验证的LC/MS-MS方法确定。药物代谢动力学(PK)参数使用标准非房室方法来确定,并且C_{max}、AUC_{最终}(从时间0至最后可计量的点)、AUC_{inf}使用对数转换的数据进行统计分析。剂量比例性90%置信度区间由平均值计算。

[2352] PK/PD参数数据和数值统计分析提供于表XXXI至XXXV(第14天)。图9显示第14天随着时间的药物血浆浓度。

[2353] 第14天PK/PD参数

[2354] 表XXXI

[2355]

	5 mg BID (N=6)	15 mg BID (N=6)	22.5 mg BID (N=5)	30 mg BID (N=7)
第 14 天				
C _{max} (ng/mL)				
N	6	6	4	6

[2356]

	5 mg BID (N=6)	15 mg BID (N=6)	22.5 mg BID (N=5)	30 mg BID (N=7)
平均值(SD)	77.75 (24.103)	156.57 (51.767)	237.40 (122.075)	320.48 (68.471)
中值	73.44	138.05	203.20	320.85
最小值-最大值	44.7 - 108.1	102.5 - 226.3	142.7 - 400.5	220.9 - 426.1
%CV	31.0	33.1	51.4	21.4
几何平均值	74.48	149.86	215.72	314.24
几何%CV	33.6	32.9	53.3	22.2
<u>剂量均衡的幂模型</u>				
斜率	0.815			
标准差	0.1009			
90% CI	(0.602, 0.950)			

[2357] 表XXXII

[2358]

	5 mg BID (N=6)	15 mg BID (N=6)	22.5 mg BID (N=5)	30 mg BID (N=7)
t _{max} (hr)				
N	6	6	4	6
平均值(SD)	0.31 (0.134)	0.27 (0.039)	0.45 (0.370)	0.63 (0.391)
中值	0.26	0.25	0.27	0.64
最小值-最大值	0.3 - 0.6	0.2 - 0.3	0.3 - 1.0	0.2 - 1.0

[2359]

	5 mg BID (N=6)	15 mg BID (N=6)	22.5 mg BID (N=5)	30 mg BID (N=7)
%CV	42.9	14.3	82.9	62.3

[2360] 表XXXIII

[2361]

	5 mg BID (N=6)	15 mg BID (N=6)	22.5 mg BID (N=5)	30 mg BID (N=7)
--	-------------------	-----------------------	-------------------------	--------------------

Day 14

AUC _{最终} (ng.hr/mL)				
N	6	6	4	6
平均值	101.56	239.08	437.51	669.37
(SD)	(26.956)	(71.302)	(235.327)	(130.226)
中值	97.03	213.32	328.84	700.90
最小值-最大值	67.9 - 142.6	170.4 - 353.3	302.7 - 789.6	444.1 - 796.1
%CV	26.5	29.8	53.8	19.5
几何平均值	98.63	230.97	400.80	657.33
几何	27.0	28.8	47.9	21.9

%CV

剂量均衡的幂模型

斜率	1.021
标准差	0.0966
90% CI	(0.854, 1.187)

[2362] 表XXXIV

[2363]

	5 mg BID (N=6)	15 mg BID (N=6)	22.5 mg BID (N=5)	30 mg BID (N=7)
Day 14				
AUC _{inf} (ng.hr/mL)				
N	6	6	3	3
平均值(SD)	106.46 (30.665)	255.08 (78.518)	498.12 (273.956)	828.62 (95.996)
中值	100.55	232.89	358.19	834.70
最小值-最大值	70.1 - 155.1	176.8 - 387.4	322.4 - 813.8	729.7 - 921.4
%CV	28.8	30.8	55.0	11.6
几何平均值	102.92	245.89	454.63	824.87
几何 %CV	29.0	29.8	54.1	11.7
<u>剂量均衡的幂模型</u>				
斜率	1.056			
标准差	0.1174			
90% CI	(0.851, 1.261)			

[2364] 表XXXV

[2365]

	5 mg BID (N=6)	15 mg BID (N=6)	22.5 mg BID (N=5)	30 mg BID (N=7)
Day 14				
$t_{1/2}$ (hr)				
N	6	6	3	3

[2366]

	5 mg BID (N=6)	15 mg BID (N=6)	22.5 mg BID (N=5)	30 mg BID (N=7)
平均(SD)	0.85 (0.186)	0.96 (0.282)	0.84 (0.093)	1.07 (0.338)
中值	0.83	0.89	0.87	0.93
最小值-最大值	0.6 - 1.1	0.6 - 1.4	0.7 - 0.9	0.8 - 1.5
%CV	21.9	29.5	11.0	31.4

[2367] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 C_{max} 在80ng/ml的 C_{max} 的70%至130%内。

[2368] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在100ng.hr/ml的AUC_{最终}的70%至130%内。

[2369] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在100ng.hr/ml的AUC_{inf}的70%至130%内。

[2370] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 $t_{1/2}$ 在1小时的 $t_{1/2}$ 的70%至130%内。

[2371] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 C_{max} 在80ng/ml的 C_{max} 的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在100ng.hr/ml的AUC_{最终}的

70%至130%内。

[2372] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 C_{max} 在80ng/ml的 C_{max} 的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在100ng.hr/ml的AUC_{inf}的70%至130%内。

[2373] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 C_{max} 在80ng/ml的 C_{max} 的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 $t_{1/2}$ 在1小时的 $t_{1/2}$ 的70%至130%内。

[2374] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 C_{max} 在150ng/ml的 C_{max} 的70%至130%内。

[2375] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在217ng.hr/ml的AUC_{最终}的70%至130%内。

[2376] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在255ng.hr/ml的AUC_{inf}的70%至130%内。

[2377] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 C_{max} 在150ng/ml的 C_{max} 的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在217ng.hr/ml的AUC_{最终}的70%至130%内。

[2378] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 C_{max} 在150ng/ml的 C_{max} 的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在255ng.hr/ml的AUC_{inf}的70%至130%内。

[2379] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 C_{max} 在150ng/ml的 C_{max} 的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 $t_{1/2}$ 在1小时的 $t_{1/2}$ 的70%至130%内。

[2380] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 C_{max} 在240ng/ml的 C_{max} 的70%至130%内。

[2381] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递

送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在440ng.hr/ml的AUC_{最终}的70%至130%内。

[2382] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在500ng.hr/ml的AUC_{inf}的70%至130%内。

[2383] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均C_{max}在240ng/ml的C_{max}的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在440ng.hr/ml的AUC_{最终}的70%至130%内。

[2384] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均C_{max}在240ng/ml的C_{max}的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在500ng.hr/ml的AUC_{inf}的70%至130%内。

[2385] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均C_{max}在240ng/ml的C_{max}的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均t_{1/2}在1小时的t_{1/2}的70%至130%内。

[2386] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均C_{max}在300ng/ml的C_{max}的70%至130%内。

[2387] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在640ng.hr/ml的AUC_{最终}的70%至130%内。

[2388] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在830ng.hr/ml的AUC_{inf}的70%至130%内。

[2389] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均C_{max}在300ng/ml的C_{max}的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在640ng.hr/ml的AUC_{最终}的70%至130%内。

[2390] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均C_{max}在300ng/ml的C_{max}的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均AUC_{最终}在830ng.hr/ml的AUC_{inf}的70%至130%内。

[2391] 在一些实施方案中,本发明提供一种单位剂量形式的药物组合物,其用于皮下递送包含HPTP- β 抑制剂和2-羟基丙基- β -环糊精的组合物,其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 $C_{\max}$ 在300ng/ml的 $C_{\max}$ 的70%至130%内;并且其中在向人施用单剂量的该HPTP- β 抑制剂后,该HPTP- β 抑制剂的平均 $t_{1/2}$ 在1小时的 $t_{1/2}$ 的70%至130%内。

[2392] 在一些实施方案中,所述HPTP- β 抑制剂是4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[2-(噻吩-2-基)噻唑-4-基]乙基]苯基氨基磺酸。

[2393] 在一些实施方案中,所述HPTP- β 抑制剂是(4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-[4-乙基噻唑-2-基]乙基]苯基)氨基磺酸。

[2394] 在一些实施方案中,所述HPTP- β 抑制剂是4-[(S)-2-[(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-苯基丙酰胺基]-2-(2-乙基噻唑-4-基)乙基]苯基氨基磺酸。

[2395] 在一些实施方案中,所述HPTP- β 抑制剂是(4-((S)-2-((S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-苯基丙酰胺基)-2-(4-(噻吩-2-基)噻唑-2-基)乙基)苯基)氨基磺酸。

[2396] 可以调节剂量以达到所需的药代动力学或药效学分布,如所需的或有效的血液分布,如本文所述的。

[2397] 药代动力学和药效学数据可以通过多种实验技术获得。描述特定组合物的合适的药代动力学和药效学分布分量可以由于药物在人类受试者中的代谢而变化。药代动力学和药效学分布可以基于一组受试者的平均参数的确定。这组受试者包括适合确定代表性平均值的任何合理数目的受试者,例如,5个受试者、10个受试者、15个受试者、20个受试者、25个受试者、30个受试者、35个受试者或更多。例如,通过对每个测量的参数计算所有受试者的测量值的平均值来确定平均值。可以调节剂量以达到所需的药代动力学或药效学分布,如所需的或有效的血液分布,如本文所述的。

[2398] 药效学参数可以是适合描述本发明的组合物的任何参数。例如,药效学分布可以在例如约0分钟、约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟、约11分钟、约12分钟、约13分钟、约14分钟、约15分钟、约16分钟、约17分钟、约18分钟、约19分钟、约20分钟、约21分钟、约22分钟、约23分钟、约24分钟、约25分钟、约26分钟、约27分钟、约28分钟、约29分钟、约30分钟、约31分钟、约32分钟、约33分钟、约34分钟、约35分钟、约36分钟、约37分钟、约38分钟、约39分钟、约40分钟、约41分钟、约42分钟、约43分钟、约44分钟、约45分钟、约46分钟、约47分钟、约48分钟、约49分钟、约50分钟、约51分钟、约52分钟、约53分钟、约54分钟、约55分钟、约56分钟、约57分钟、约58分钟、约59分钟、约60分钟、约0小时、约0.5小时、约1小时、约1.5小时、约2小时、约2.5小时、约3小时、约3.5小时、约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时、约8.5小时、约9小时、约9.5小时、约10小时、约10.5小时、约11小时、约11.5小时、约12小时、约12.5小时、约13小时、约13.5小时、约14小时、约14.5小时、约15小时、约15.5小时、约16小时、约16.5小时、约17小时、约17.5小时、约18小时、约18.5小时、约19小时、约19.5小时、约20小时、约20.5小时、约21小时、约21.5小时、约22小时、约22.5小时、约23小时、约23.5小时或约24小时的给药后时间获得。

[2399] 药代动力学参数可以是任何适合的描述化合物的参数。 $C_{\max}$ 可以是,例如,不低于约1ng/mL;不低于约5ng/mL;不低于约10ng/mL;不低于约15ng/mL;不低于约20ng/mL;不低

于约25ng/mL;不低于约50ng/mL;不低于约75ng/mL;不低于约100ng/mL;不低于约200ng/mL;不低于约300ng/mL;不低于约400ng/mL;不低于约500ng/mL;不低于约600ng/mL;不低于约700ng/mL;不低于约800ng/mL;不低于约900ng/mL;不低于约1000ng/mL;不低于约1250ng/mL;不低于约1500ng/mL;不低于约1750ng/mL;不低于约2000ng/mL;或适合描述本文所述化合物的药代动力学分布的任何其他 $C_{\max}$ 。 $C_{\max}$ 可以是,例如,约1ng/mL至约5,000ng/mL;约1ng/mL至约4,500ng/mL;约1ng/mL至约4,000ng/mL;约1ng/mL至约3,500ng/mL;约1ng/mL至约3,000ng/mL;约1ng/mL至约2,500ng/mL;约1ng/mL至约2,000ng/mL;约1ng/mL至约1,500ng/mL;约1ng/mL至约1,000ng/mL;约1ng/mL至约900ng/mL;约1ng/mL至约800ng/mL;约1ng/mL至约700ng/mL;约1ng/mL至约600ng/mL;约1ng/mL至约500ng/mL;约1ng/mL至约450ng/mL;约1ng/mL至约400ng/mL;约1ng/mL至约350ng/mL;约1ng/mL至约300ng/mL;约1ng/mL至约250ng/mL;约1ng/mL至约200ng/mL;约1ng/mL至约150ng/mL;约1ng/mL至约125ng/mL;约1ng/mL至约100ng/mL;约1ng/mL至约90ng/mL;约1ng/mL至约80ng/mL;约1ng/mL至约70ng/mL;约1ng/mL至约60ng/mL;约1ng/mL至约50ng/mL;约1ng/mL至约40ng/mL;约1ng/mL至约30ng/mL;约1ng/mL至约20ng/mL;约1ng/mL至约10ng/mL;约1ng/mL至约5ng/mL;约10ng/mL至约4,000ng/mL;约10ng/mL至约3,000ng/mL;约10ng/mL至约2,000ng/mL;约10ng/mL至约1,500ng/mL;约10ng/mL至约1,000ng/mL;约10ng/mL至约900ng/mL;约10ng/mL至约800ng/mL;约10ng/mL至约700ng/mL;约10ng/mL至约600ng/mL;约10ng/mL至约500ng/mL;约10ng/mL至约400ng/mL;约10ng/mL至约300ng/mL;约10ng/mL至约200ng/mL;约10ng/mL至约100ng/mL;约10ng/mL至约50ng/mL;约25ng/mL至约500ng/mL;约25ng/mL至约100ng/mL;约50ng/mL至约500ng/mL;约50ng/mL至约100ng/mL;约100ng/mL至约500ng/mL;约100ng/mL至约400ng/mL;约100ng/mL至约300ng/mL;或约100ng/mL至约200ng/mL。

[2400] 本文所述的化合物的 $T_{\max}$ 可以是,例如,不长于约0.5小时、不长于约1小时、不长于约1.5小时、不长于约2小时、不长于约2.5小时、不长于约3小时、不长于约3.5小时、不长于约4小时、不长于约4.5小时、不长于约5小时,或适合描述本文所述化合物的药代动力学分布的任何其他 $T_{\max}$ 。 $T_{\max}$ 可以是,例如,约0.1小时至约24小时;约0.1小时至约0.5小时;约0.5小时至约1小时;约1小时至约1.5小时;约1.5小时至约2小时;约2小时至约2.5小时;约2.5小时至约3小时;约3小时至约3.5小时;约3.5小时至约4小时;约4小时至约4.5小时;约4.5小时至约5小时;约5小时至约5.5小时;约5.5小时至约6小时;约6小时至约6.5小时;约6.5小时至约7小时;约7小时至约7.5小时;约7.5小时至约8小时;约8小时至约8.5小时;约8.5小时至约9小时;约9小时至约9.5小时;约9.5小时至约10小时;约10小时至约10.5小时;约10.5小时至约11小时;约11小时至约11.5小时;约11.5小时至约12小时;约12小时至约12.5小时;约12.5小时至约13小时;约13小时至约13.5小时;约13.5小时至约14小时;约14小时至约14.5小时;约14.5小时至约15小时;约15小时至约15.5小时;约15.5小时至约16小时;约16小时至约16.5小时;约16.5小时至约17小时;约17小时至约17.5小时;约17.5小时至约18小时;约18小时至约18.5小时;约18.5小时至约19小时;约19小时至约19.5小时;约19.5小时至约20小时;约20小时至约20.5小时;约20.5小时至约21小时;约21小时至约21.5小时;约21.5小时至约22小时;约22小时至约22.5小时;约22.5小时至约23小时;约23小时至约23.5小时;或约23.5小时至约24小时。

[2401] 本文所述的化合物的AUC_(0-inf)或AUC_(最终)可以是,例如,不低于约1ng·hr/mL、不低

于约5ng·hr/mL、不低于约10ng·hr/mL、不低于约20ng·hr/mL、不低于约30ng·hr/mL、不低于约40ng·hr/mL、不低于约50ng·hr/mL、不低于约100ng·hr/mL、不低于约150ng·hr/mL、不低于约200ng·hr/mL、不低于约250ng·hr/mL、不低于约300ng·hr/mL、不低于约350ng·hr/mL、不低于约400ng·hr/mL、不低于约450ng·hr/mL、不低于约500ng·hr/mL、不低于约600ng·hr/mL、不低于约700ng·hr/mL、不低于约800ng·hr/mL、不低于约900ng·hr/mL、不低于约1000ng·hr/mL、不低于约1250ng·hr/mL、不低于约1500ng·hr/mL、不低于约1750ng·hr/mL、不低于约2000ng·hr/mL、不低于约2500ng·hr/mL、不低于约3000ng·hr/mL、不低于约3500ng·hr/mL、不低于约4000ng·hr/mL、不低于约5000ng·hr/mL、不低于约6000ng·hr/mL、不低于约7000ng·hr/mL、不低于约8000ng·hr/mL、不低于约9000ng·hr/mL、不低于约10,000ng·hr/mL,或适合描述本文所述化合物的药代动力学分布的任何其他AUC_(0-inf)。化合物的AUC_(0-inf)可以是,例如,约1ng·hr/mL至约10,000ng·hr/mL;约1ng·hr/mL至约10ng·hr/mL;约10ng·hr/mL至约25ng·hr/mL;约25ng·hr/mL至约50ng·hr/mL;约50ng·hr/mL至约100ng·hr/mL;约100ng·hr/mL至约200ng·hr/mL;约200ng·hr/mL至约300ng·hr/mL;约300ng·hr/mL至约400ng·hr/mL;约400ng·hr/mL至约500ng·hr/mL;约500ng·hr/mL至约600ng·hr/mL;约600ng·hr/mL至约700ng·hr/mL;约700ng·hr/mL至约800ng·hr/mL;约800ng·hr/mL至约900ng·hr/mL;约900ng·hr/mL至约1,000ng·hr/mL;约1,000ng·hr/mL至约1,250ng·hr/mL;约1,250ng·hr/mL至约1,500ng·hr/mL;约1,500ng·hr/mL至约1,750ng·hr/mL;约1,750ng·hr/mL至约2,000ng·hr/mL;约2,000ng·hr/mL至约2,500ng·hr/mL;约2,500ng·hr/mL至约3,000ng·hr/mL;约3,000ng·hr/mL至约3,500ng·hr/mL;约3,500ng·hr/mL至约4,000ng·hr/mL;约4,000ng·hr/mL至约4,500ng·hr/mL;约4,500ng·hr/mL至约5,000ng·hr/mL;约5,000ng·hr/mL至约5,500ng·hr/mL;约5,500ng·hr/mL至约6,000ng·hr/mL;约6,000ng·hr/mL至约6,500ng·hr/mL;约6,500ng·hr/mL至约7,000ng·hr/mL;约7,000ng·hr/mL至约7,500ng·hr/mL;约7,500ng·hr/mL至约8,000ng·hr/mL;约8,000ng·hr/mL至约8,500ng·hr/mL;约8,500ng·hr/mL至约9,000ng·hr/mL;约9,000ng·hr/mL至约9,500ng·hr/mL;或约9,500ng·hr/mL至约10,000ng·hr/mL。

[2402] 本文所述的化合物的血浆浓度可以是,例如,不低于约1ng/mL、不低于约5ng/mL、不低于约10ng/mL、不低于约15ng/mL、不低于约20ng/mL、不低于约25ng/mL、不低于约50ng/mL、不低于约75ng/mL、不低于约100ng/mL、不低于约150ng/mL、不低于约200ng/mL、不低于约300ng/mL、不低于约400ng/mL、不低于约500ng/mL、不低于约600ng/mL、不低于约700ng/mL、不低于约800ng/mL、不低于约900ng/mL、不低于约1000ng/mL、不低于约1200ng/mL,或本文所述化合物的任何其他血浆浓度。血浆浓度可以是,例如,约1ng/mL至约2,000ng/mL;约1ng/mL至约5ng/mL;约5ng/mL至约10ng/mL;约10ng/mL至约25ng/mL;约25ng/mL至约50ng/mL;约50ng/mL至约75ng/mL;约75ng/mL至约100ng/mL;约100ng/mL至约150ng/mL;约150ng/mL至约200ng/mL;约200ng/mL至约250ng/mL;约250ng/mL至约300ng/mL;约300ng/mL至约350ng/mL;约350ng/mL至约400ng/mL;约400ng/mL至约450ng/mL;约450ng/mL至约500ng/mL;约500ng/mL至约600ng/mL;约600ng/mL至约700ng/mL;约700ng/mL至约800ng/mL;约800ng/mL至约900ng/mL;约900ng/mL至约1,000ng/mL;约1,000ng/mL至约1,100ng/mL;约1,100ng/mL至约1,200ng/mL;约1,200ng/mL至约1,300ng/mL;约1,300ng/mL至约1,400ng/mL;

约1,400ng/mL至约1,500ng/mL;约1,500ng/mL至约1,600ng/mL;约1,600ng/mL至约1,700ng/mL;约1,700ng/mL至约1,800ng/mL;约1,800ng/mL至约1,900ng/mL;或约1,900ng/mL至约2,000ng/mL。

[2403] 药效学参数可以是适合描述本公开内容的组合物的任何参数。例如,药效学分布可以表现出对于肿瘤细胞而言的活力表型的降低或在肿瘤细胞系或异种移植研究中的肿瘤大小减小,例如,约24小时、约48小时、约72小时或1周。

[2404] 可以对用本发明的方法施用的化合物计算的药效学和药代动力学参数的非限制性实例包括:a)所施用的药物的量,其可以表示为剂量D;b)给药间隔,其可以表示为 τ ;c)药物在其中分布的表现体积,其可以表示为分布体积 V_d ,其中 $V_d=D/C_0$;d)给定体积的血浆中的药物量,其可以表示为浓度 C_0 或 C_{ss} ,其中 C_0 或 $C_{ss}=D/V_d$ 且可以表示为在多种样品间的平均血浆浓度;e)药物的半衰期 $t_{1/2}$,其中 $t_{1/2}=\ln(2)/k_e$;f)药物从体内去除的速率 k_e ,其中 $k_e=\ln(2)/t_{1/2}=CL/V_d$;g)平衡该方程所需的输注速率 K_{in} ,其中 $K_{in}=C_{ss}\cdot CL$;h)单剂量施用后浓度-时间曲线的积分,其可以表示为 $AUC_{0-\infty}$,其中 $\int_0^{\infty} C dt$,或稳态的浓度-时间曲线的积分,其可以表示为 $AUC_{\tau,ss}$,其中 $\int_t^{t+\tau} C dt$;i)每单位时间清除药物的血浆体积,其可以表示为CL(清除),其中 $CL=V_d\cdot k_e=D/AUC$;j)药物的全身可用分数,其可以表示为 f ,其中 $f=\frac{AUC_{po,Div}}{AUC_{iv,Dpo}}$;k)施用后药物的血浆浓度峰值 C_{max} ;l)药物达到 C_{max} 所花费的时间 t_{max} ;m)在施用下一剂量前药物所达到的最低浓度 C_{min} ;和n)在稳态下在一个给药间期内的峰谷波动,其可以表示为 $\%PTF=100\cdot\frac{(C_{max,ss}-C_{min,ss})}{C_{av,ss}}$ 其中 $C_{av,ss}=\frac{AUC_{\tau,ss}}{\tau}$ 。

[2405] 实施方案

[2406] 以下是说明性的实施方案。

[2407] 实施方案A1.一种治疗有需要的受试者的病况的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐,以及与在不存在该药剂时的溶解度相比提高该激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂。

[2408] 实施方案A2.实施方案A1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐结合HPTP- β 。

[2409] 实施方案A3.实施方案A1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐抑制HPTP- β 。

[2410] 实施方案A4.实施方案A1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐是磷酸盐模拟物。

[2411] 实施方案A5.实施方案A1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物包含氨基酸骨架。

[2412] 实施方案A6.实施方案A1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物包含氨基磺酸。

[2413] 实施方案A7.实施方案A1的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含聚合物。

[2414] 实施方案A8.实施方案A1的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含聚乙二醇部分。

[2415] 实施方案A9.实施方案A1的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学

上可接受的盐的水溶解度的药剂包含环糊精部分。

[2416] 实施方案A10.实施方案A1的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含2-羟基丙基- β -环糊精部分。

[2417] 实施方案A11.实施方案A1的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含磺丁基醚- β -环糊精部分。

[2418] 实施方案A12.实施方案A1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐以及提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂通过非共价相互作用保持在复合物中。

[2419] 实施方案A13.实施方案A1的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含表面活性剂部分。

[2420] 实施方案A14.实施方案A1的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂使水溶解度在5℃、环境温度和50℃中的每一个温度下提高至少10%。

[2421] 实施方案A15.实施方案A1的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂使水溶解度提高至少25%。

[2422] 实施方案A16.实施方案A1的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂使水溶解度提高至少50%。

[2423] 实施方案A17.实施方案A1的方法,其中所述治疗有效量是约0.1mg至约100mg。

[2424] 实施方案A18.实施方案A1的方法,其中所述治疗有效量是约0.5mg至约30mg。

[2425] 实施方案A19.实施方案A1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐以及提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂在单位剂型中共同施用。

[2426] 实施方案A20.实施方案A1的方法9,其中所述单位剂型经皮下施用。

[2427] 实施方案A21.实施方案A1的方法9,其中所述单位剂型向眼施用向眼睛施用。

[2428] 实施方案A22.实施方案A1的方法,其中所述病况是眼病况。

[2429] 实施方案A23.实施方案A1的方法,其中所述病况是糖尿病黄斑水肿。

[2430] 实施方案A24.实施方案A1的方法,其中所述病况是糖尿病视网膜病变。

[2431] 实施方案A25.实施方案A1的方法,其中所述病况是黄斑变性。

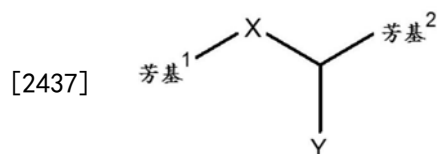
[2432] 实施方案A26.实施方案A1的方法,其中所述病况是血管渗漏。

[2433] 实施方案A27.实施方案A1的方法,其中所述病况是癌症。

[2434] 实施方案A28.实施方案A1的方法,其中所述受试者是人。

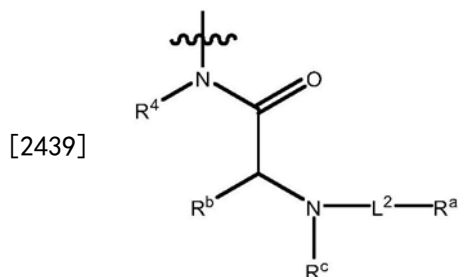
[2435] 实施方案A29.实施方案A1的方法,其中所述受试者的视敏度改善至少5个字母。

[2436] 实施方案A30.实施方案A1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物是下式的化合物:



[2438] 其中芳基¹为取代的或未取代的芳基基团,芳基²为取代的或未取代的芳基基团,X为亚烷基、亚烯基、亚炔基、醚键、胺键、酰胺键、酯键、硫醚键、氨基甲酸酯键、碳酸酯键、尿

烷键、砜键,其中任一个是取代的或未取代的,或化学键,且Y为H、芳基、杂芳基、NH(芳基)、NH(杂芳基)、NHSO₂R^g或NHCOR^g,其中任一个是取代的或未取代的,或

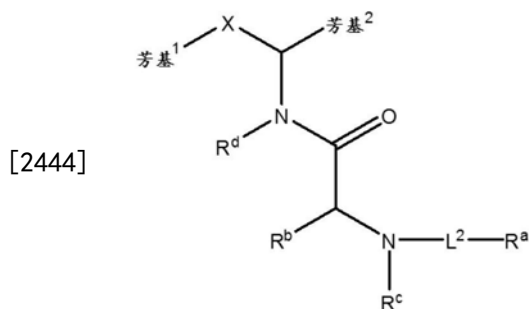


[2440] 其中L²为亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个是取代的或未取代的,或与结合至L的氮原子一起形成酰胺键、氨基甲酸酯键、尿烷键或磺酰胺键,或化学键,或与R^a、R^b、R^c和R^d中的任一个一起形成取代的或未取代的环。R^a为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,或与L²、R^b、R^c和R^d中的任一个一起形成取代的或未取代的环。R^b为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,或与L²、R^a、R^c和R^d中的任一个一起形成取代的或未取代的环。R^c为H或取代的或未取代的烷基,或与L²、R^a、R^b和R^d中的任一个一起形成取代的或未取代的环。R^d为H或取代的或未取代的烷基,或与L²、R^a、R^b和R^c中的任一个形成取代的或未取代的环,且R^g为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,或其药学上可接受的盐、互变异构体或两性离子。

[2441] 实施方案A31.实施方案A30的方法,其中芳基¹为取代的或未取代的苯基,芳基²为取代的或未取代的杂芳基,且X为亚烷基。

[2442] 实施方案A32.实施方案A31的方法,其中芳基¹为取代的苯基,芳基²为取代的杂芳基,且X为亚甲基。

[2443] 实施方案A33.实施方案A32的方法,其中所述激活Tie-2的化合物是下式的化合物:

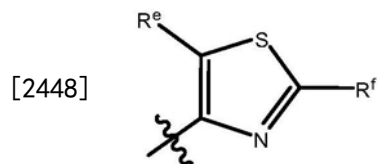


[2445] 其中芳基¹为对位取代的苯基,芳基²为取代的杂芳基,X为亚甲基。L²为亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中任一个是取代的或未取代的,或与结合至L的氮原子一起形成酰胺键、氨基甲酸酯键、尿烷键或磺酰胺键,或化学键。R^a为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。R^b为H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。R^c为H或取代的或未取代的烷基,且R^d为H或取代的或未取代的烷基。

[2446] 实施方案A34.实施方案A33的方法,其中芳基¹为对位取代的苯基,芳基²为取代的

噻唑部分。X为亚甲基，L²与结合至L的氮原子一起形成氨基甲酸酯键，R^a为烷基，其为取代的或未取代的，R^b为芳基烷基，其为取代的或未取代的，R^c为H，且R^d为H。

[2447] 实施方案A35.实施方案A34的方法，其中芳基²是：



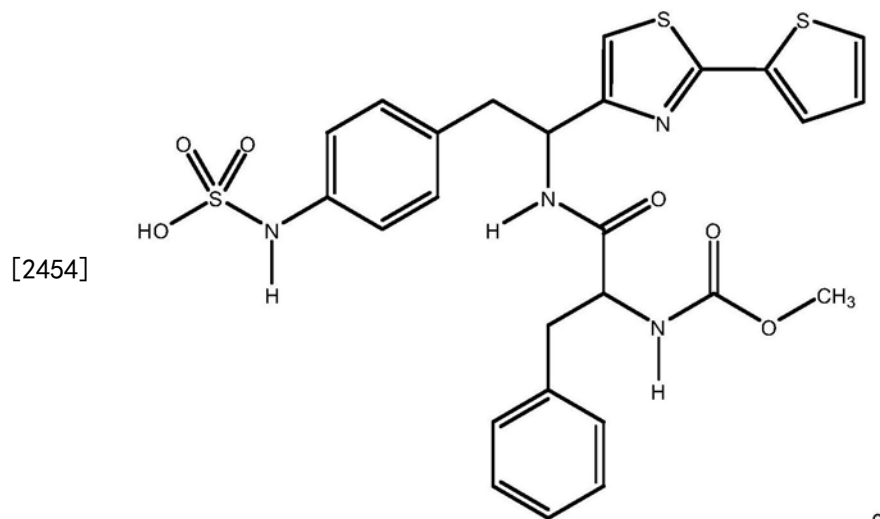
[2449] 其中R^e为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲醛基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，其中任一个是取代的或未取代的，且R^f为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲醛基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，其中任一个是取代的或未取代的。

[2450] 实施方案A36.实施方案A35的方法，其中R^e为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，其中任一个是取代的或未取代的，且R^f为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，其中任一个是取代的或未取代的。

[2451] 实施方案A37.实施方案A35的方法，其中R^e为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基或烷氧基基团，其中任一个是取代的或未取代的，且R^f为烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其中任一个是取代的或未取代的。

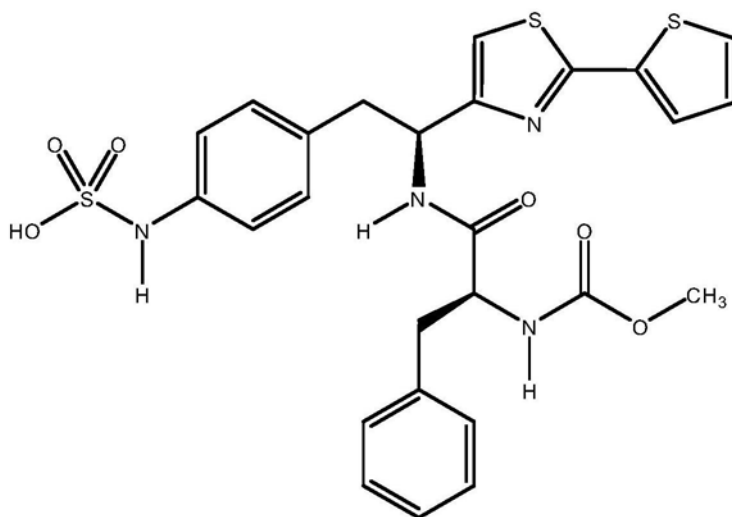
[2452] 实施方案A38.实施方案A35的方法，其中芳基¹为4-苯基氨基磺酸，R^a为烷基，其为取代的或未取代的，R^b为芳基烷基，其为取代的或未取代的，R^e为H；且R^f为杂芳基。

[2453] 实施方案A39.实施方案A30的方法，其中所述化合物是：



[2455] 实施方案A40.实施方案A30的方法，其中所述化合物是：

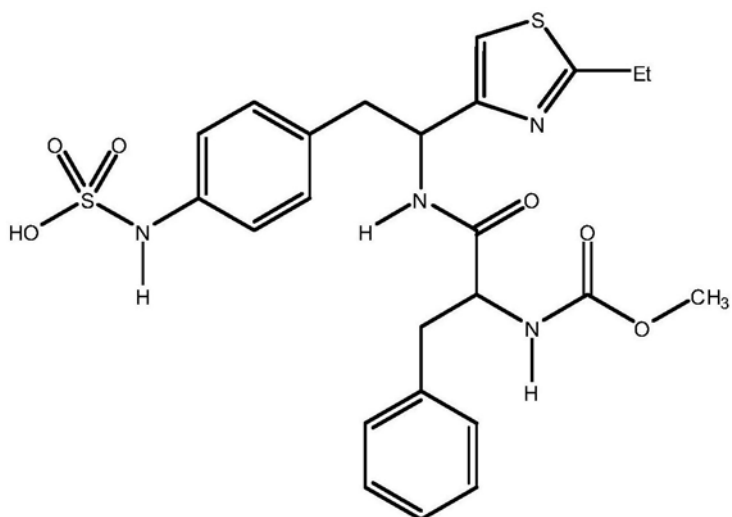
[2456]



[2457] 实施方案A41. 实施方案A35的方法, 其中芳基¹为4-苯基氨基磺酸, R^a为烷基, 其为取代的或未取代的, R^b为芳基烷基, 其为取代的或未取代的, R^e为H; 且R^f为烷基。

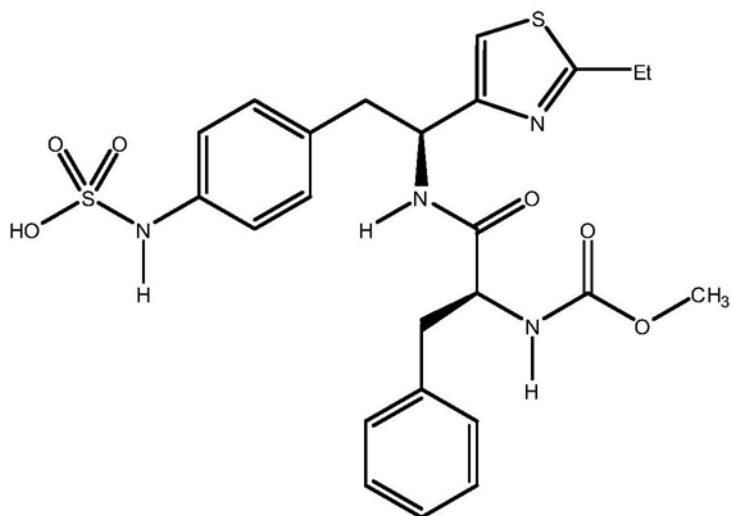
[2458] 实施方案A42. 实施方案A30的方法, 其中所述化合物是:

[2459]

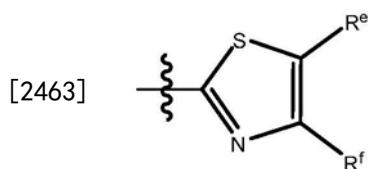


[2460] 实施方案A43. 实施方案A32的方法, 其中所述化合物是:

[2461]



[2462] 实施方案A44. 实施方案A34的方法, 其中芳基²是:



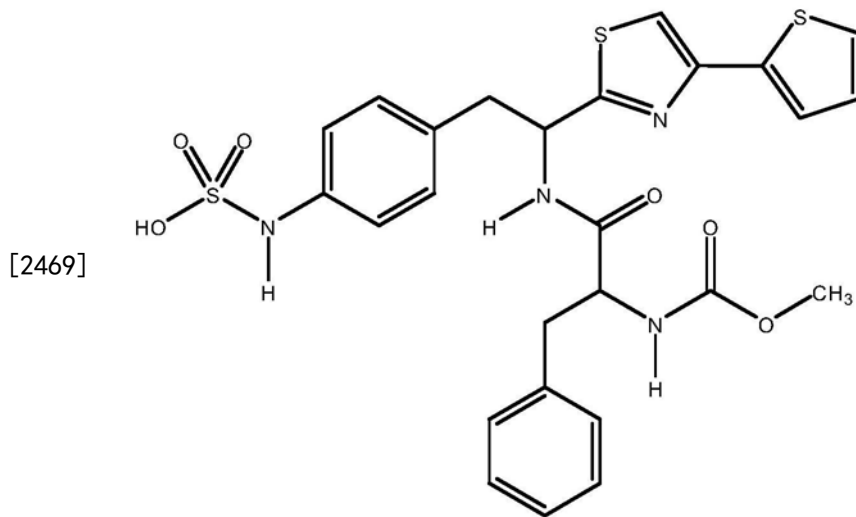
[2464] 其中 R^e 为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲醛基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的, R^f 为H、OH、F、Cl、Br、I、CN、烷基、烯基、炔基、烷氧基基团、醚基团、羧酸基团、甲醛基团、酯基团、胺基团、酰胺基团、碳酸酯基团、氨基甲酸酯基团、尿烷基团、硫醚基团、硫酯基团、硫代酸基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。

[2465] 实施方案A45.实施方案A44的方法,其中 R^e 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的,且 R^f 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基基团、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中任一个是取代的或未取代的。

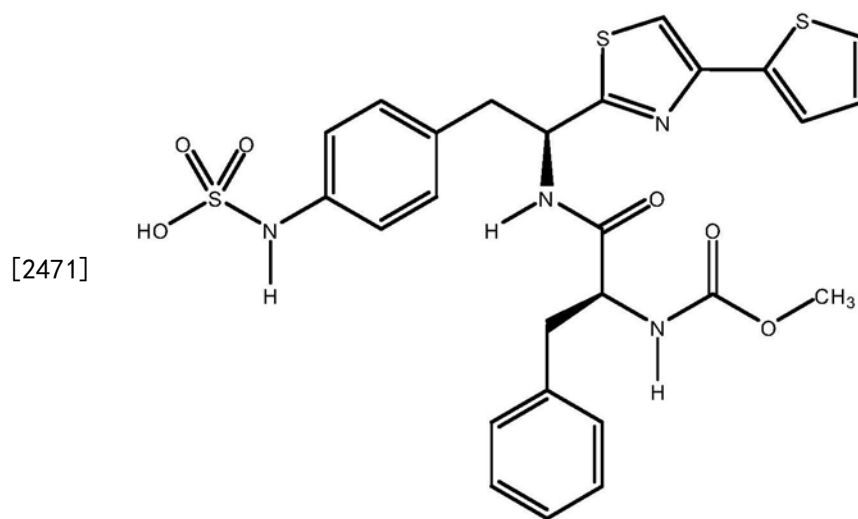
[2466] 实施方案A46.实施方案A44的方法,其中 R^e 为H、OH、F、Cl、Br、I、烷基或烷氧基基团,其中任一个是取代的或未取代的,且 R^f 为烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其中任一个是取代的或未取代的。

[2467] 实施方案A47.实施方案A44的方法,其中芳基¹为4-苯基氨基磺酸, R^a 为烷基,其为取代的或未取代的, R^b 为芳基烷基,其为取代的或未取代的, R^e 为H;且 R^f 为杂芳基。

[2468] 实施方案A48.实施方案A30的方法,其中所述化合物是:



[2470] 实施方案A49.实施方案A30的方法,其中所述化合物是:



[2472] 实施方案A50.实施方案A40的方法,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的水溶解度的药剂包含2-羟基丙基-β-环糊精部分。

[2473] 实施方案A51.实施方案A50的方法,其中所述病况是糖尿病黄斑水肿。

[2474] 实施方案A52.实施方案A51的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度在施用后约0.25小时不大于500ng/mL。

[2475] 实施方案A53.实施方案A51的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度在施用后约0.25小时为约50ng/mL至约350ng/mL;在施用后约1小时为约30ng/mL至约350ng/mL;在施用后约2小时为约10ng/mL至约200ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约50ng/mL。

[2476] 实施方案A54.实施方案A51的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度对于约5mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约50ng/mL至约100ng/mL;在施用后约1小时为约30ng/mL至约80ng/mL;在施用后约2小时为约10ng/mL至约50ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约30ng/mL;对于约15mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约120ng/mL至约180ng/mL;在施用后约1小时为约70ng/mL至约130ng/mL;在施用后约2小时为约20ng/mL至约70ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约40ng/mL;对于约22.5mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约190ng/mL至约250ng/mL;在施用后约1小时为约170ng/mL至约240ng/mL;在施用后约2小时为约70ng/mL至约120ng/mL;且在施用后约4小时为约10ng/mL至约60ng/mL;且对于约30mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约250ng/mL至约330ng/mL;在施用后约1小时为约270ng/mL至约330ng/mL;在施用后约2小时为约130ng/mL至约180ng/mL;且在施用后约4小时为约25ng/mL至约75ng/mL。

[2477] 实施方案B1.一种治疗有需要的受试者的病况的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述施用提供约25ng/mL至约500ng/mL的所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度。

[2478] 实施方案B2.实施方案B1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度在施用后约0.25小时不大于350ng/mL。

[2479] 实施方案B3.实施方案B2的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度大于50ng/mL。

[2480] 实施方案B4.实施方案B1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度在施用后约0.25小时为约50ng/mL至约350ng/mL;在施用后约1小时为约30ng/mL至约350ng/mL;在施用后约2小时为约10ng/mL至约200ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约50ng/mL。

[2481] 实施方案B5.实施方案B1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度对于约5mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约50ng/mL至约100ng/mL;在施用后约1小时为约30ng/mL至约80ng/mL;在施用后约2小时为约10ng/mL至约50ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约30ng/mL;对于约15mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约120ng/mL至约180ng/mL;在施用后约1小时为约70ng/mL至约130ng/mL;在施用后约2小时为约20ng/mL至约70ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约40ng/mL;对于约22.5mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约190ng/mL至约250ng/mL;在施用后约1小时为约170ng/mL至约240ng/mL;在施用后约2小时为约70ng/mL至约120ng/mL;且在施用后约4小时为约10ng/mL至约60ng/mL;且对于约30mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约250ng/mL至约330ng/mL;在施用后约1小时为约270ng/mL至约330ng/mL;在施用后约2小时为约130ng/mL至约180ng/mL;且在施用后约4小时为约25ng/mL至约75ng/mL。

[2482] 实施方案B6.实施方案B1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在单位剂型中施用,其中该单位剂型进一步包含药学上可接受的赋形剂。

[2483] 实施方案B7.实施方案B6的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包含聚乙二醇部分。

[2484] 实施方案B8.实施方案B6的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包含环糊精部分。

[2485] 实施方案B9.实施方案B6的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包含2-羟基丙基- β -环糊精部分。

[2486] 实施方案B10.实施方案B6的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包含磺丁基醚- β -环糊精部分。

[2487] 实施方案B11.实施方案B6的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐以及所述药学上可接受的赋形剂通过非共价相互作用保持在复合物中。

[2488] 实施方案B12.实施方案B6的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包含表面活性剂部分。

[2489] 实施方案B13.实施方案B1的方法,其中所述治疗有效量是约0.1mg至约100mg。

[2490] 实施方案B14.实施方案B1的方法,其中所述治疗有效量是约0.5mg至约30mg。

[2491] 实施方案B15.实施方案B1的方法,其中所述施用是皮下施用。

[2492] 实施方案B16.实施方案B1的方法,其中所述施用是向眼睛施用。

[2493] 实施方案B17.实施方案B1的方法,其中所述病况是眼病况。

[2494] 实施方案B18.实施方案B1的方法,其中所述病况是糖尿病黄斑水肿。

[2495] 实施方案B19.实施方案B1的方法,其中所述病况是糖尿病视网膜病变。

[2496] 实施方案B20.实施方案B1的方法,其中所述病况是黄斑变性。

[2497] 实施方案B21.实施方案B1的方法,其中所述病况是血管渗漏。

[2498] 实施方案B22.实施方案B1的方法,其中所述病况是癌症。

[2499] 实施方案B23.实施方案B1的方法,其中所述受试者是人。

[2500] 实施方案B24.实施方案B1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐结合HPTP- β 。

[2501] 实施方案B25.实施方案B1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐抑制HPTP- β 。

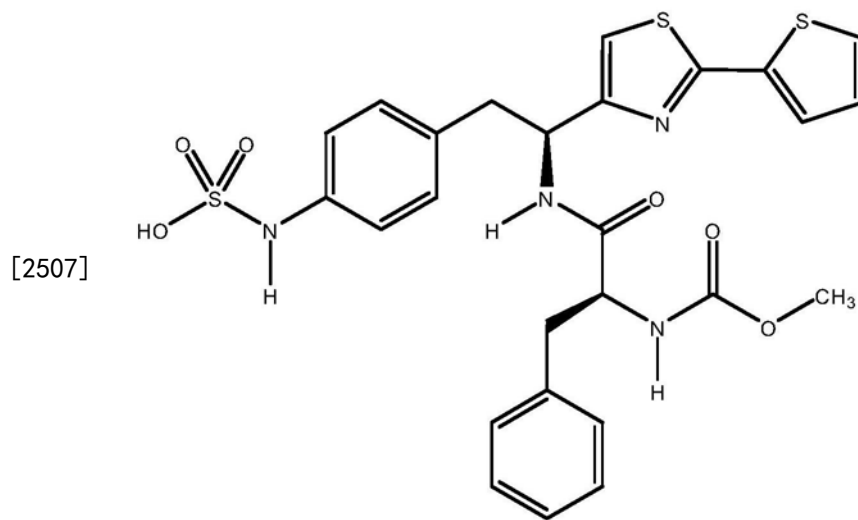
[2502] 实施方案B26.实施方案B1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐是磷酸盐模拟物。

[2503] 实施方案B27.实施方案B1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物包含氨基酸骨架。

[2504] 实施方案B28.实施方案B1的方法,其中所述激活Tie-2的化合物包含氨基磺酸。

[2505] 实施方案B29.实施方案B1的方法,其中所述受试者的视敏度改善至少5个字母。

[2506] 实施方案B30.实施方案B9的方法,其中所述激活Tie-2的化合物是:



[2508] 或其药学上可接受的盐或两性离子。

[2509] 实施方案B31.实施方案B30的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度在施用后约0.25小时不大于350ng/mL。

[2510] 实施方案B32.实施方案B30的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度在施用后约0.25小时为约50ng/mL至约350ng/mL;在施用后约1小时为约30ng/mL至约350ng/mL;在施用后约2小时为约10ng/mL至约200ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约50ng/mL。

[2511] 实施方案B33.实施方案B30的方法,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐在所述受试者中的血浆浓度对于约5mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约50ng/mL至约100ng/mL;在施用后约1小时为约30ng/mL至约80ng/mL;在施用后约2小时为约10ng/mL至约50ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约30ng/mL;对于约15mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约120ng/mL至约180ng/mL;在施用后约1小时为约70ng/mL至约130ng/mL;在施用后约2小时为约20ng/mL至约70ng/mL;且在施用后约4小时为约0ng/mL至约40ng/mL;对于约22.5mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约190ng/mL至约250ng/mL;在施用后约1小时为约170ng/mL至约240ng/mL;在施用后约2小时为约70ng/mL至约120ng/mL;且在施用后约4小时为约10ng/mL至约60ng/mL;且对于约30mg剂量的施用,在施用后约0.25小时为约250ng/mL至约330ng/mL;在施用后约1小时为约270ng/mL至约330ng/mL;在施用后约2小

时为约130ng/mL至约180ng/mL;且在施用后约4小时为约25ng/mL至约75ng/mL。

[2512] 实施方案B34.任何上述实施方案的方法,其中所述激活Tie-2的化合物是任何本文所述的化合物。

[2513] 实施方案C1.一种药物组合物,其包含激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐以及在不存在该药剂时的溶解度相比提高该激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂。

[2514] 实施方案C2.实施方案C1的药物组合物,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂包含聚合物。

[2515] 实施方案C3.实施方案C1的药物组合物,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂包含聚乙二醇部分。

[2516] 实施方案C4.实施方案C1的药物组合物,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂包含环糊精部分。

[2517] 实施方案C5.实施方案C1的药物组合物,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂包含2-羟基丙基- β -环糊精部分。

[2518] 实施方案C6.实施方案C1的药物组合物,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂包含磺丁基醚- β -环糊精部分。

[2519] 实施方案C7.实施方案C1的药物组合物,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂包含表面活性剂部分。

[2520] 实施方案C8.实施方案C1的药物组合物,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂使水溶解度在5℃、环境温度和50℃中的每一个温度下提高至少10%。

[2521] 实施方案C9.实施方案C1的药物组合物,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂使溶解度提高至少25%。

[2522] 实施方案C10.实施方案C1的药物组合物,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂使溶解度提高至少50%。

[2523] 实施方案C11.实施方案C1的药物组合物,其中所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药剂是环糊精,并且该药物组合物具有大于替代制剂的该激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度,其中所述替代制剂包含该激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐;环糊精;和聚乙二醇部分。

[2524] 实施方案C12.实施方案C1的药物组合物,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐以约0.1mg至约100mg的量存在。

[2525] 实施方案C13.实施方案C1的药物组合物,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐以约0.5mg至约30mg的量存在。

[2526] 实施方案C14.实施方案C1的药物组合物,其中所述药物组合物在约5℃下稳定至少30天。

[2527] 实施方案C15.实施方案C1的药物组合物,其中所述药物组合物在约50℃下稳定至少30天。

[2528] 实施方案C16.实施方案C1的药物组合物,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐以及所述提高所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐的溶解度的药

剂在单位剂型中。

[2529] 实施方案C17.实施方案C16的药物组合物,其中所述单位剂型进一步包含药学上可接受的载体。

[2530] 实施方案C18.实施方案C16的药物组合物,其中所述单位剂型被配制用于皮下施用。

[2531] 实施方案C19.实施方案C16的药物组合物,其中所述单位剂型被配制用于向眼睛施用。

[2532] 实施方案C20.实施方案C1的药物组合物,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐结合HPTP- β 。

[2533] 实施方案C21.实施方案C1的药物组合物,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐抑制HPTP- β 。

[2534] 实施方案C22.实施方案C1的药物组合物,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐是磷酸盐模拟物。

[2535] 实施方案C23.实施方案C1的药物组合物,其中所述激活Tie-2的化合物包含氨基酸骨架。

[2536] 实施方案C24.实施方案C1的药物组合物,其中所述激活Tie-2的化合物包含氨基磺酸。

[2537] 实施方案C25.任何上述实施方案的药物组合物其中所述激活Tie-2的化合物是任何本文所述的化合物。

[2538] 实施方案D1.一种药物组合物,其包含Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐和抗体。

[2539] 实施方案D2.实施方案D1的药物组合物,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐结合HPTP- β 。

[2540] 实施方案D3.实施方案D1的药物组合物,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐抑制HPTP- β 。

[2541] 实施方案D4.实施方案D1的药物组合物,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐是磷酸盐模拟物。

[2542] 实施方案D5.实施方案D1的药物组合物,其中所述Tie-2激活剂包含氨基酸骨架。

[2543] 实施方案D6.实施方案D1的药物组合物,其中所述Tie-2激活剂包含氨基磺酸。

[2544] 实施方案D7.实施方案D1的药物组合物,其中所述抗体结合HPTP- β 。

[2545] 实施方案D8.实施方案D1的药物组合物,其中所述抗体是抗-VEGF剂。

[2546] 实施方案D9.实施方案D1的药物组合物,其中所述抗体是雷珠单抗。

[2547] 实施方案D10.实施方案D1的药物组合物,其中所述抗体是贝伐珠单抗。

[2548] 实施方案D11.实施方案D1的药物组合物,其中所述抗体是阿柏西普。

[2549] 实施方案D12.实施方案D1的药物组合物,其中所述抗体包含SEQ ID NO:1。

[2550] 实施方案D13.实施方案D1的药物组合物,其中所述抗体包含SEQ ID NO:2。

[2551] 实施方案D14.实施方案D1的药物组合物,其中所述抗体包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2。

[2552] 实施方案D15.实施方案D1的药物组合物,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接

受的盐以及所述抗体在单位剂型中,其中该单位剂型进一步包含药学上可接受的赋形剂。

[2553] 实施方案D16.实施方案D15的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含聚乙二醇部分。

[2554] 实施方案D17.实施方案D15的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含环糊精部分。

[2555] 实施方案D18.实施方案D15的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含2-羟基丙基- β -环糊精部分。

[2556] 实施方案D19.实施方案D15的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含磺丁基醚- β -环糊精部分。

[2557] 实施方案D20.实施方案D15的药物组合物,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及所述药学上可接受的赋形剂通过非共价相互作用保持在复合物中。

[2558] 实施方案D21.实施方案D15的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含表面活性剂部分。

[2559] 实施方案D22.实施方案D15的药物组合物,其中所述单位剂型被配制用于皮下施用。

[2560] 实施方案D23.实施方案D15的药物组合物,其中所述单位剂型被配制用于向眼睛施用。

[2561] 实施方案D24.实施方案D1的药物组合物,其中所述Tie-2激活剂以约0.1mg至约100mg的量存在。

[2562] 实施方案D25.实施方案D1的药物组合物,其中所述Tie-2激活剂以约0.5mg至约30mg的量存在。

[2563] 实施方案D26.实施方案D1的药物组合物,其中所述抗体以约0.01mg至约5mg的量存在。

[2564] 实施方案D27.实施方案D1的药物组合物,其中所述抗体以约0.1mg至约5mg的量存在。

[2565] 实施方案D28.任何上述实施方案的药物组合物,其中所述激活Tie-2的化合物是任何本文所述的化合物。

[2566] 实施方案D1.一种药剂盒,其包含Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐、抗体以及关于该药剂盒在治疗病况中的应用的书面说明书。

[2567] 实施方案D2.实施方案D1的药剂盒,其中所述病况是眼病况。

[2568] 实施方案D3.实施方案D1的药剂盒,其中所述病况是眼病况。

[2569] 实施方案D4.实施方案D1的药剂盒,其中所述病况是糖尿病黄斑水肿。

[2570] 实施方案D5.实施方案D1的药剂盒,其中所述病况是糖尿病视网膜病变。

[2571] 实施方案D6.实施方案D1的药剂盒,其中所述病况是黄斑变性。

[2572] 实施方案D7.实施方案D1的药剂盒,其中所述病况是血管渗漏。

[2573] 实施方案D8.实施方案D1的药剂盒,其中所述病况是癌症。

[2574] 实施方案D9.实施方案D1的药剂盒,其中所述说明书描述通过皮下注射施用。

[2575] 实施方案D10.实施方案D1的药剂盒,其中所述说明书描述向眼睛施用。

[2576] 实施方案D11.任何上述实施方案的药剂盒,其中所述Tie-2激活剂是任何本文所

述的化合物。

[2577] 实施方案E1.一种治疗病况的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及治疗有效量的抗体。

[2578] 实施方案E2.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐结合HPTP- β 。

[2579] 实施方案E3.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐抑制HPTP- β 。

[2580] 实施方案E4.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐是磷酸盐模拟物。

[2581] 实施方案E5.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂包含氨基酸骨架。

[2582] 实施方案E6.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂包含氨基磺酸。

[2583] 实施方案E7.实施方案E1的方法,其中所述抗体结合HPTP- β 。

[2584] 实施方案E8.实施方案E1的方法,其中所述抗体是抗-VEGF剂。

[2585] 实施方案E9.实施方案E1的方法,其中所述抗体是雷珠单抗。

[2586] 实施方案E10.实施方案E1的方法,其中所述抗体是贝伐珠单抗。

[2587] 实施方案E11.实施方案E1的方法,其中所述抗体是阿柏西普。

[2588] 实施方案E12.实施方案E1的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:1。

[2589] 实施方案E13.实施方案E1的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:2。

[2590] 实施方案E14.实施方案E1的方法,其中所述抗体包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2。

[2591] 实施方案E15.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及所述抗体在单位剂型中,其中该单位剂型进一步包含药学上可接受的赋形剂。

[2592] 实施方案E16.实施方案E15的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包含聚乙二醇部分。

[2593] 实施方案E17.实施方案E15的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包含环糊精部分。

[2594] 实施方案E18.实施方案E15的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包含2-羟基丙基- β -环糊精部分。

[2595] 实施方案E19.实施方案E15的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包含磺丁基醚- β -环糊精部分。

[2596] 实施方案E20.实施方案E15的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及所述药学上可接受的赋形剂通过非共价相互作用保持在复合物中。

[2597] 实施方案E21.实施方案E15的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包含表面活性剂部分。

[2598] 实施方案E22.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐的治疗有效量是约0.1mg至约100mg。

[2599] 实施方案E23.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐的治疗有效量是约0.5mg至约30mg。

[2600] 实施方案E24.实施方案E1的方法,其中所述抗体的治疗有效量是约0.01mg至约

5mg。

[2601] 实施方案E25.实施方案E1的方法,其中所述抗体的治疗有效量是约0.1mg至约5mg。

[2602] 实施方案E26.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐的施用为皮下施用。

[2603] 实施方案E27.实施方案E1的方法,其中所述抗体的施用为皮下施用。

[2604] 实施方案E28.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐的施用为向眼睛施用。

[2605] 实施方案E29.实施方案E1的方法,其中所述抗体的施用为向眼睛施用。

[2606] 实施方案E30.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及所述抗体同时施用。

[2607] 实施方案E31.实施方案E1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及所述抗体顺序施用。

[2608] 实施方案E32.实施方案E31的方法,其中所述顺序施用是在同一天施用所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及所述抗体。

[2609] 实施方案E33.实施方案E31的方法,其中所述顺序施用是在一个月内施用所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及所述抗体。

[2610] 实施方案E34.实施方案E1的方法,其中所述病况是眼病况。

[2611] 实施方案E35.实施方案E1的方法,其中所述病况是糖尿病黄斑水肿。

[2612] 实施方案E36.实施方案E1的方法,其中所述病况是糖尿病视网膜病变。

[2613] 实施方案E37.实施方案E1的方法,其中所述病况是黄斑变性。

[2614] 实施方案E38.实施方案E1的方法,其中所述病况是血管渗漏。

[2615] 实施方案E39.实施方案E1的方法,其中所述病况是癌症。

[2616] 实施方案E40.实施方案E1的方法,其中所述受试者是人。

[2617] 实施方案E41.实施方案E1的方法,其中所述受试者的视敏度改善至少5个字母。

[2618] 实施方案E42.任何上述实施方案的方法其中所述Tie-2激活剂是任何本文所述的化合物。

[2619] 实施方案F1.一种复合物,其包含Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及包含通道的分子,其中所述激活Tie-2的化合物或其药学上可接受的盐通过非共价相互作用保持在所述分子的通道中。

[2620] 实施方案F2.实施方案F1的复合物,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐结合HPTP- β 。

[2621] 实施方案F3.实施方案F1的复合物,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐抑制HPTP- β 。

[2622] 实施方案F4.实施方案F1的复合物,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐是磷酸盐模拟物。

[2623] 实施方案F5.实施方案F1的复合物,其中所述Tie-2激活剂包含氨基酸骨架。

[2624] 实施方案F6.实施方案F1的复合物,其中所述Tie-2激活剂包含氨基磺酸。

[2625] 实施方案F7.实施方案F1的复合物,其中所述包含通道的分子包含环糊精部分。

[2626] 实施方案F8.实施方案F1的复合物,其中所述包含通道的分子包含2-羟基丙基- β -环糊精部分。

[2627] 实施方案F9.实施方案F1的复合物,其中所述包含通道的分子包含磺丁基醚- β -环糊精部分。

[2628] 实施方案F10.实施方案F1的复合物,其中在不存在所述包含通道的分子的情况下,所述复合物比所述Tie-2激活剂更易溶于水。

[2629] 实施方案F11.任何上述实施方案的复合物,其中所述Tie-2激活剂是任何本文所述的化合物。

[2630] 实施方案G1.一种治疗病况的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包含Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及包含通道的分子的复合物,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐通过非共价相互作用保持在所述分子的通道中。

[2631] 实施方案G2.实施方案G1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐结合HPTP- β 。

[2632] 实施方案G3.实施方案G1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐抑制HPTP- β 。

[2633] 实施方案G4.实施方案G1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐是磷酸盐模拟物。

[2634] 实施方案G5.实施方案G1的方法,其中所述Tie-2激活剂包含氨基酸骨架。

[2635] 实施方案G6.实施方案G1的方法,其中所述Tie-2激活剂包含氨基磺酸。

[2636] 实施方案G7.实施方案G1的方法,其中所述包含通道的分子包含环糊精部分。

[2637] 实施方案G8.实施方案G1的方法,其中所述包含通道的分子包含2-羟基丙基- β -环糊精部分。

[2638] 实施方案G9.实施方案G1的方法,其中所述包含通道的分子包含磺丁基醚- β -环糊精部分。

[2639] 实施方案G10.实施方案G1的方法,其中在不存在所述包含通道的分子的情况下,所述复合物比所述Tie-2激活剂更易溶于水。

[2640] 实施方案G11.实施方案G1的方法,其中所述复合物的施用是皮下施用。

[2641] 实施方案G12.实施方案G1的方法,其中所述复合物的施用是向眼睛施用。

[2642] 实施方案G13.实施方案G1的方法,其中所述复合物在单位剂型中。

[2643] 实施方案G14.实施方案G1的方法,其中所述复合物的治疗有效量是约0.1mg至约300mg。

[2644] 实施方案G15.实施方案G1的方法,其中所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐的治疗有效量是约0.5mg至约100mg。

[2645] 实施方案G16.实施方案G1的方法,其中所述病况是眼病况。

[2646] 实施方案G17.实施方案G1的方法,其中所述病况是糖尿病黄斑水肿。

[2647] 实施方案G18.实施方案G1的方法,其中所述病况是糖尿病视网膜膜病变。

[2648] 实施方案G19.实施方案G1的方法,其中所述病况是黄斑变性。

[2649] 实施方案G20.实施方案G1的方法,其中所述病况是血管渗漏。

[2650] 实施方案G21.实施方案G1的方法,其中所述病况是癌症。

- [2651] 实施方案G22.实施方案G1的方法,其进一步包括向所述受试者施用治疗有效量的额外的治疗剂。
- [2652] 实施方案G23.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂是抗体。
- [2653] 实施方案G24.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂结合HPTP- β 。
- [2654] 实施方案G25.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂是抗-VEGF剂。
- [2655] 实施方案G26.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂是雷珠单抗。
- [2656] 实施方案G27.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂是贝伐珠单抗。
- [2657] 实施方案G28.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂是阿柏西普。
- [2658] 实施方案G29.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂包含SEQ ID NO:1。
- [2659] 实施方案G30.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂包含SEQ ID NO:2。
- [2660] 实施方案G31.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2。
- [2661] 实施方案G32.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂的治疗有效量是约0.01mg至约5mg。
- [2662] 实施方案G33.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂的治疗有效量是约0.1mg至约5mg。
- [2663] 实施方案G34.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂的施用是皮下施用。
- [2664] 实施方案G35.实施方案G22的方法,其中所述额外的治疗剂的施用是向眼睛施用。
- [2665] 实施方案G36.实施方案G22的方法,其中所述复合物和所述额外的治疗剂同时施用。
- [2666] 实施方案G37.实施方案G22的方法,其中所述复合物和所述额外的治疗剂顺序施用。
- [2667] 实施方案G38.实施方案G37的方法,其中所述顺序施用是在同一天施用所述Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及所述抗体。
- [2668] 实施方案G39.实施方案G37的方法,其中所述顺序施用是在一个月内施用Tie-2激活剂或其药学上可接受的盐以及所述抗体。
- [2669] 实施方案G40.实施方案G1的方法,其中所述受试者是人。
- [2670] 实施方案G41.实施方案G1的方法,其中所述受试者的视敏度改善至少5个字母。
- [2671] 实施方案G42.任何上述实施方案的方法,其中所述Tie-2激活剂是任何本文所述的化合物。

序列表

<110> 爱尔皮奥治疗有限公司

<120> 用于治疗眼病的组合物、制剂和方法

<130> 45725-712.601

<140> PCT/US2014/029723

<141> 2014-03-14

<150> 61/934,570

<151> 2014-01-31

<150> 61/882,048

<151> 2013-09-25

<150> 61/882,056

<151> 2013-09-25

<150> 61/792,679

<151> 2013-03-15

<150> 61/792,868

<151> 2013-03-15

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 231

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成

多肽

<400> 1

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Asp	Phe	Thr	His	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Ala	Asp	Phe
	50					55					60				
Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	

Ala Lys Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val		
100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly		
115	120	125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly		
130	135	140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
145	150	155
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
165	170	175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
180	185	190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
195	200	205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
210	215	220
Ser Cys Asp Lys Thr His Leu		
225	230	

<210> 2

<211> 231

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成
多肽

<400> 2

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr		
20	25	30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile		
35	40	45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp		
85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		

100						105						110					
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly		
115						120						125					
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala		
130						135						140					
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln		
145						150						155					
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser		
165						170						175					
Ser	Thr	Leu	Thr	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val		
180						185						190					
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val		
195						200						205					
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys		
210						215						220					
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Leu											
225						230											

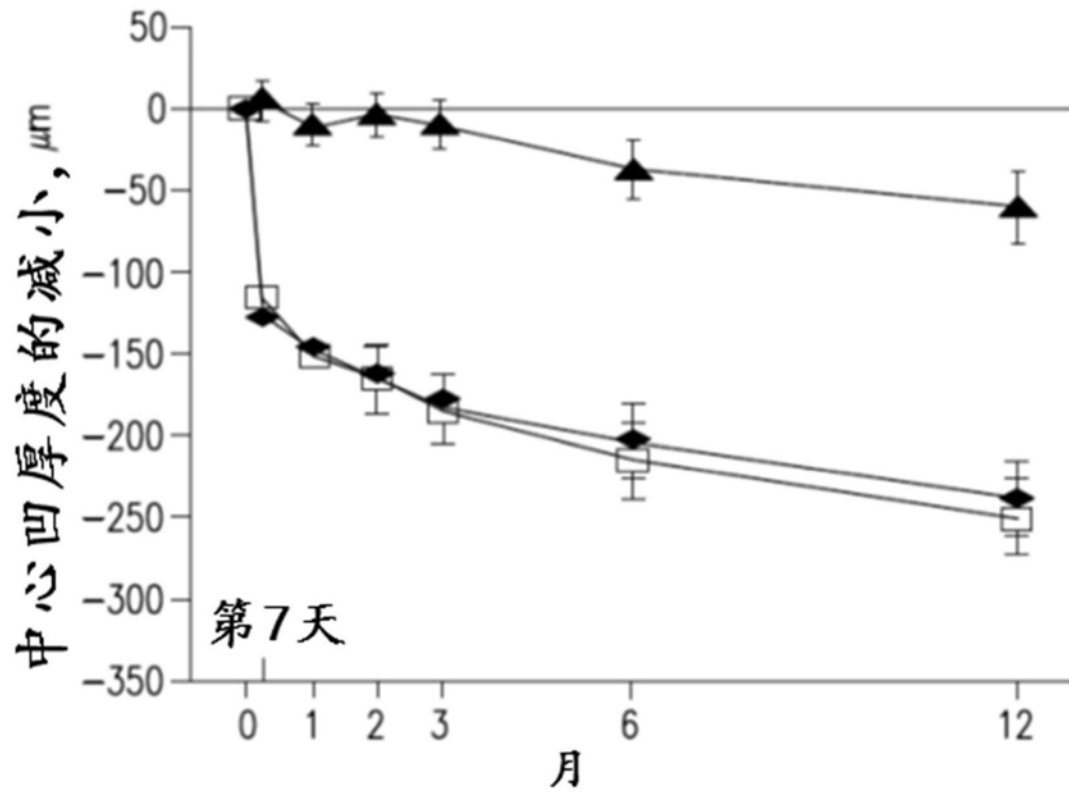


图1

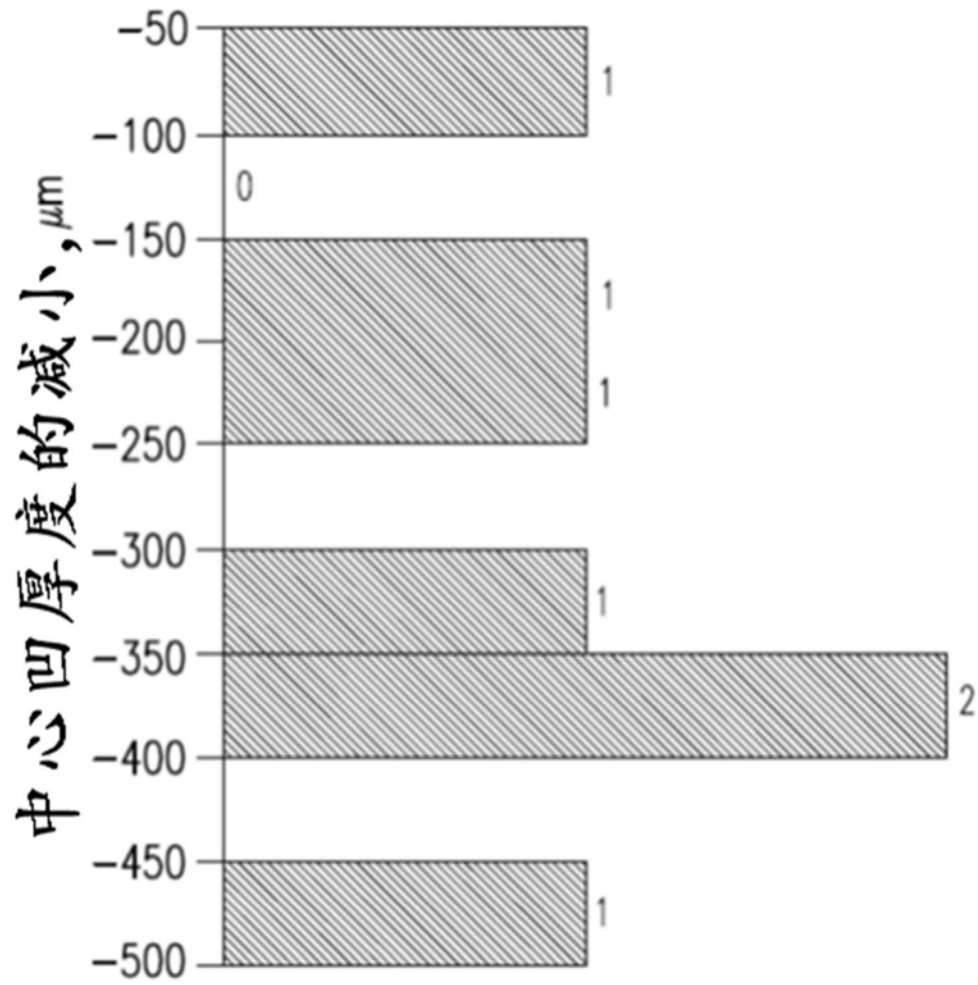


图2

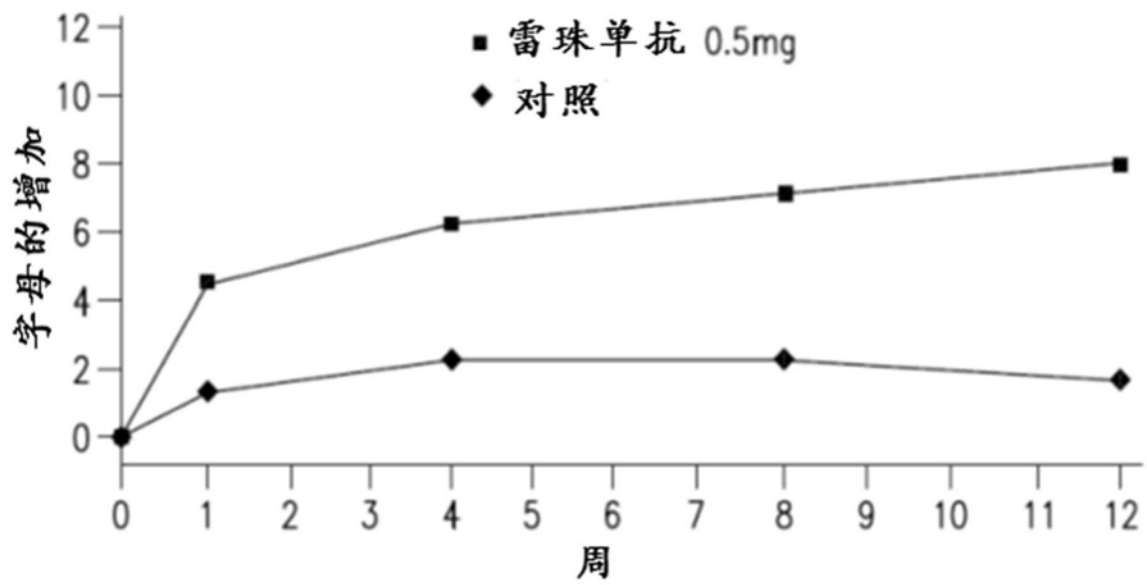


图3

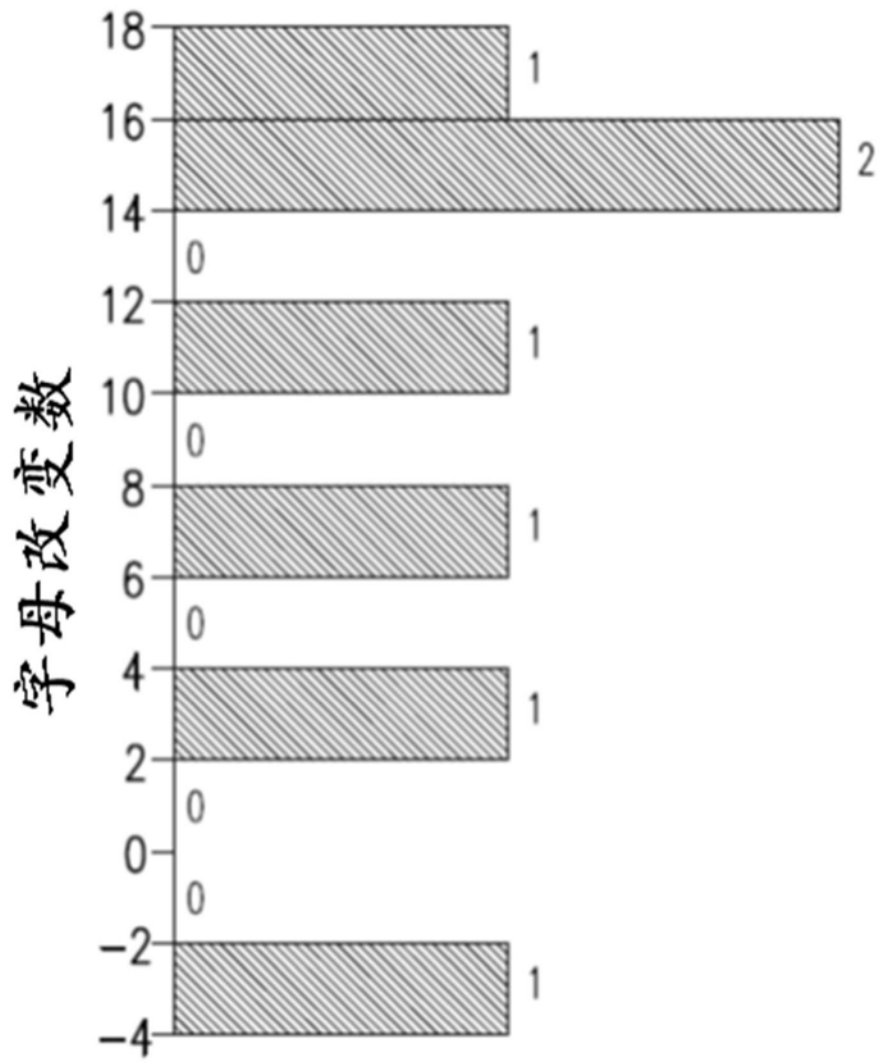


图4

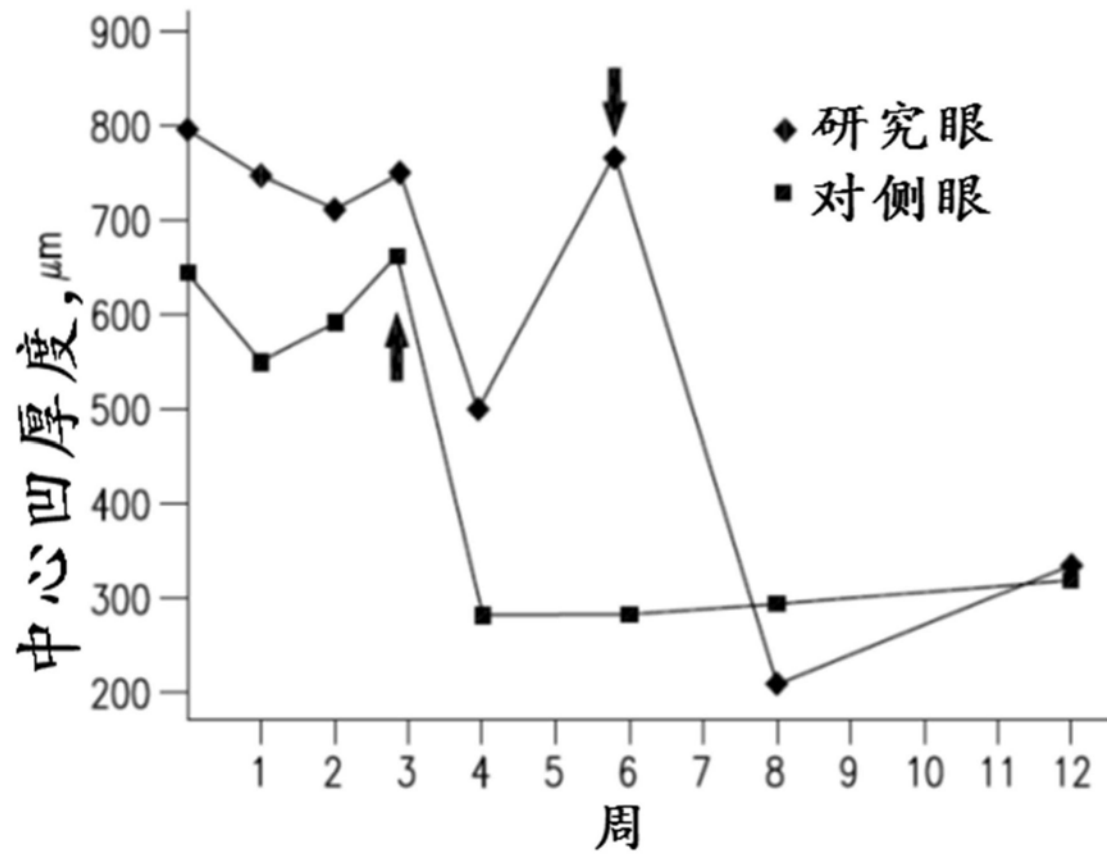


图5

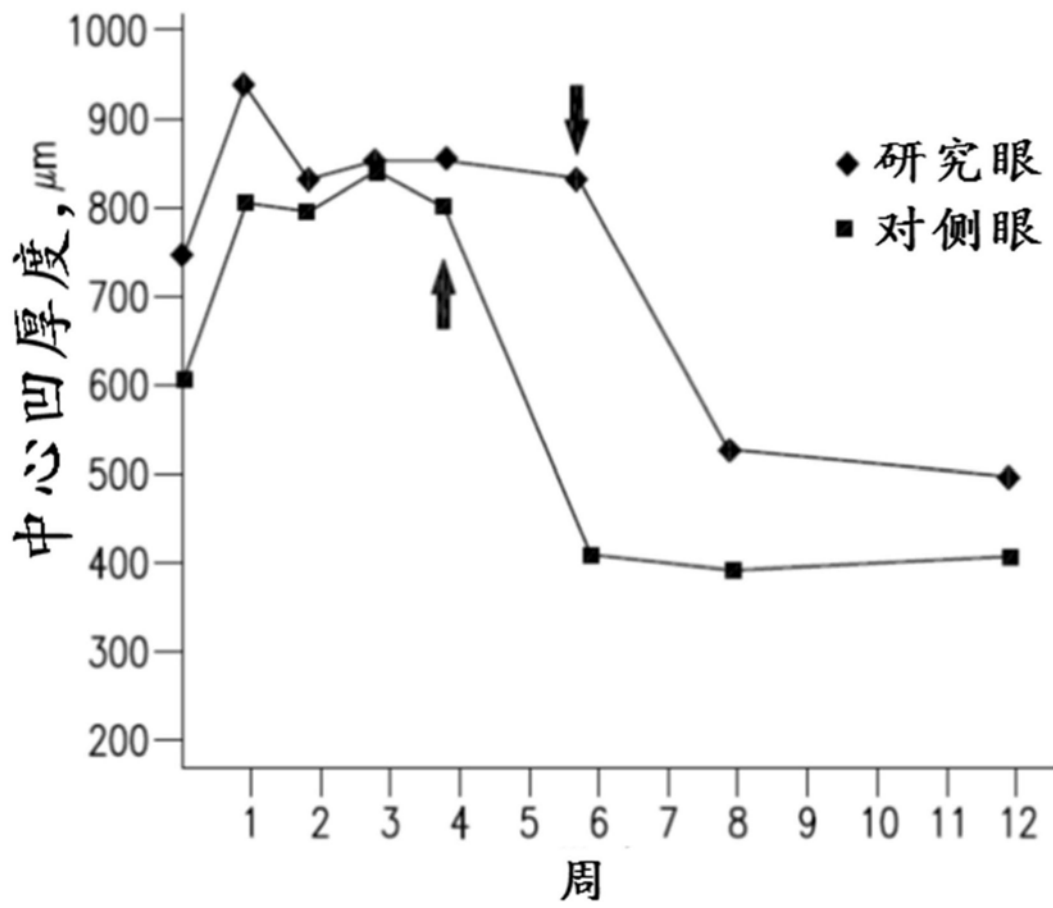


图6

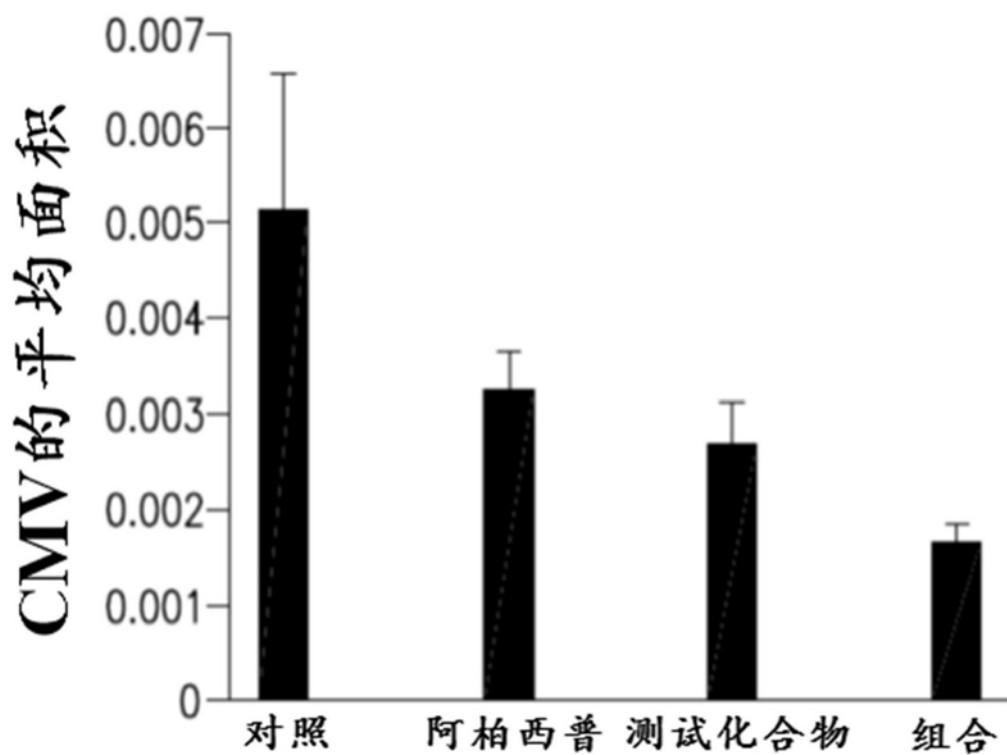


图7

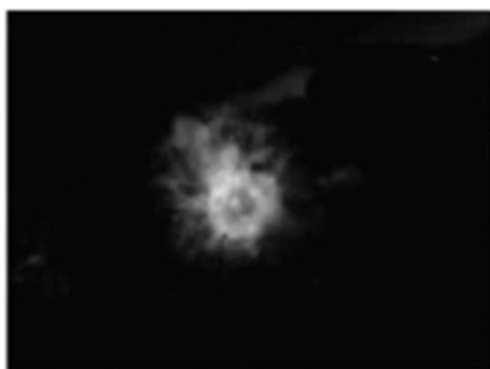


图8A

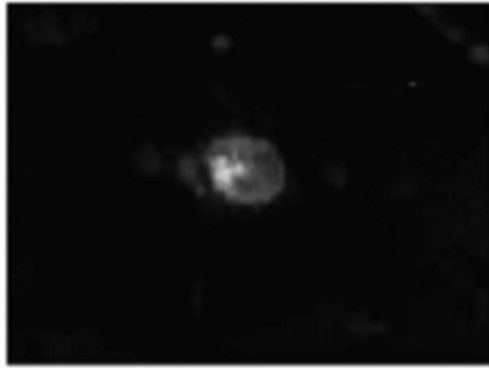


图8B

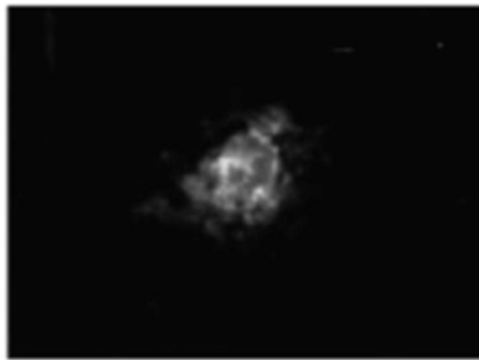


图8C

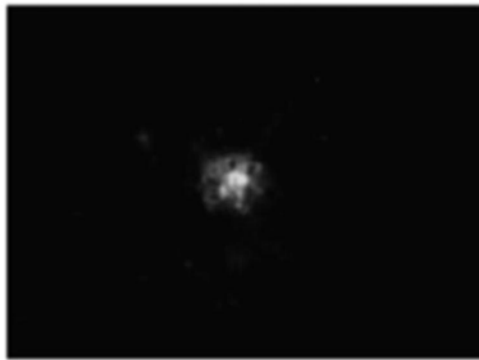


图8D

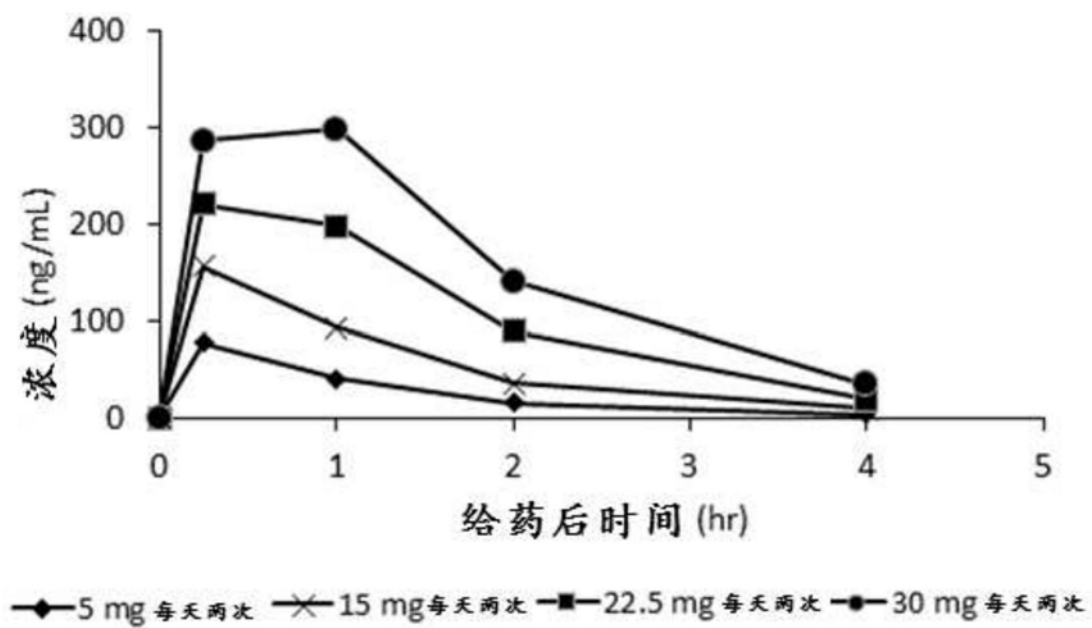


图9