



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108623501 B

(45) 授权公告日 2022.04.19

(21) 申请号 201710168819.2

A61K 31/205 (2006.01)

(22) 申请日 2017.03.21

A61K 31/417 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 25/00 (2006.01)

申请公布号 CN 108623501 A

A61P 25/28 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.10.09

(56) 对比文件

(73) 专利权人 润佳(苏州)医药科技有限公司

US 2010120744 A1,2010.05.13

地址 215123 江苏省苏州市工业园区星湖

US 2009076167 A1,2009.03.19

街218号生物纳米园A2楼322单元

CN 101600730 A,2009.12.09

(72) 发明人 吕佳声 顾家敏 吕新勇 宋国伟

CN 100528840 C,2009.08.19

吴冬冬 胡代强 顾俊 陈刚

CN 104781240 A,2015.07.15

吉祥 张秀春 艾进超 孔宪起

Jan Courtyn等.Synthesis of 11C-labelled acamprosate for PET studies.《J Labelled Cpd Radiopharm》.2001,第44卷第643-651页.

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

ALLAN B.FOSTER.Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics:Implications for Drug Design.《Advances in Drug Research》.1985,第14卷第1-40页.

代理人 陈万青 张颖玲

审查员 韩文

(51) Int.Cl.

C07C 309/14 (2006.01)

C07C 309/15 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

C07C 323/60 (2006.01)

权利要求书2页 说明书31页 附图2页

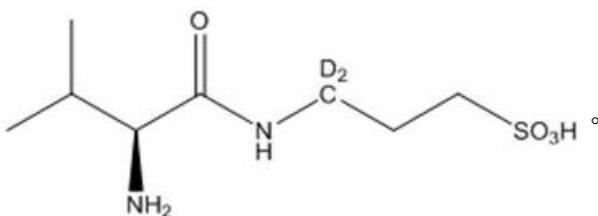
(54) 发明名称

同位素富集的3-氨基-1-丙磺酸衍生物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及同位素富集的通式I的化合物及其药学上可接受的盐或酯,以及其药物组合物及其用于预防和治疗β淀粉样蛋白相关的疾病,例如阿尔茨海默病的用途。 $R^1R^2X-CR_2-CH_2-CH_2-SO_3H$  (I)。

1. 化合物是以下化合物,或其药学上可接受的盐:



2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物中非天然丰度的同位素的富集水平为 $\geq 5\%$ 。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物中非天然丰度的同位素的富集水平为 $\geq 10\%$ 。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中所述化合物中非天然丰度的同位素的富集水平为 $\geq 20\%$ 。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其中所述化合物中非天然丰度的同位素的富集水平为 $\geq 50\%$ 。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物中非天然丰度的同位素的富集水平为 $\geq 75\%$ 。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其中所述化合物中非天然丰度的同位素的富集水平为 $\geq 90\%$ 。

8. 根据权利要求7所述的化合物,其中所述化合物中非天然丰度的同位素的富集水平为 $\geq 95\%$ 。

9. 一种药物组合物,包括权利要求1至8中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述药物组合物为口服形式。

11. 根据权利要求9或10所述的药物组合物,其中所述药物组合物为硬壳明胶胶囊、软壳明胶胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂、粉剂、颗粒剂、弹丸剂、锭剂或糖衣丸的形式。

12. 根据权利要求9或10所述的药物组合物,其中所述药物组合物是溶液、水性液体悬浮液、非水性液体悬浮液、水包油液体乳液、油包水液体乳液、酞剂或糖浆的形式。

13. 根据权利要求9或10所述的药物组合物,其中所述药物组合物具有肠溶包衣。

14. 根据权利要求9或10所述的药物组合物,其中所述药物组合物是控制释放药物。

15. 权利要求1至8中任一项所述的化合物或权利要求9至14中任一项所述的药物组合物在制备预防或治疗 $\beta$ 淀粉样蛋白相关的疾病的药物中的用途。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述 $\beta$ 淀粉样蛋白相关的疾病是阿尔茨海默病、轻度认知障碍(MCI)、血管性痴呆、唐氏综合征、伴随荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血、脑淀粉样血管病、老年性痴呆、退行性痴呆、混合血管和退行性起源的痴呆、与帕金森病相关的痴呆、进行性核上性麻痹相关的痴呆、与皮质基底变性相关的痴呆或与弥漫性路易斯体型阿尔茨海默病相关的痴呆。

17. 根据权利要求15所述的用途,其中 $\beta$ 淀粉样蛋白相关的疾病是阿尔茨海默病、轻度认知障碍、脑淀粉样血管病或退行性痴呆。

18. 根据权利要求15所述的用途,其中 $\beta$ 淀粉样蛋白相关的疾病是阿尔茨海默病。

19. 根据权利要求15至18中任一项所述的用途,其中所述药物用于ApoE4阳性的受治疗者。

## 同位素富集的3-氨基-1-丙磺酸衍生物及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及同位素富集的3-氨基-1-丙磺酸(3APS)及其衍生物衍生物,组合物,及其在预防和治疗阿尔茨海默病中的应用。

### 背景技术

[0002] 阿尔兹海默病(AD)是一种主要与老龄化相关的大脑进行性退化疾病。2000年AD在美国的患病率接近450万人。据估计,约有十分之一的65岁以上个体及近一半的85岁以上个体患有阿尔兹海默病。仅在美国,每年大约360,000例患者被诊断为患有AD。

[0003] AD的临床表现特征为记忆、认知、推理、判断和定向能力的丧失。随着病情的发展,运动、感知及语言的能力也受到影响,直至存在多重认知功能的全面损害。这些认知能力的丧失在逐渐地发生,但是通常会在四至十二年的时间之内导致严重的损害和最终的死亡。

[0004] 阿尔兹海默病表征为大脑内的两个主要病理学观察:神经元纤维缠结和 $\beta$ 淀粉样(或神经炎)斑,主要由被称作A $\beta$ 的肽片段聚集体所组成。患有AD的个体表现为在大脑( $\beta$ 淀粉样斑)和脑血管( $\beta$ 淀粉样血管病)中的特征性 $\beta$ 淀粉样沉淀以及神经元纤维缠结。神经元纤维缠结不仅发生于阿尔兹海默病中,也发生在其他痴呆诱导的疾病中。

[0005] 3-氨基-1-丙磺酸(3APS, Tramiprosate, Alzhemed<sup>TM</sup>)是一种用于治疗AD的有前途的候选产品。目前在北美和欧洲处于III期临床试验阶段(Wright, T.M., *Drugs of Today* (2006), 42 (5): 291-298)。临床试验结果已经被发表(*Journal of Nutrition, Health & Aging* (2009), 13 (6), 550-557; *Journal of Nutrition, Health & Aging* (2009), 13 (9), 808-812; *Archives of Medical Science* (2011), 7 (1), 102-111; *Journal of Alzheimer's Disease* (2016), 50 (3), 807-816; *Aging: Clinical and Experimental Research* (2012), 24 (6), 580-587)。

[0006] 3APS被公认为能够通过其与可溶性A $\beta$ 肽的结合作用,从而减少淀粉样蛋白在脑中的聚集,沉积和/或负载。目前已经发现3APS在体内和体外都被代谢(U.S. Patent No. 8, 748, 656)。3APS在体内通过广泛代谢作用产生三种潜在代谢物:2-羧基乙磺酸,3-羟基-1-丙磺酸,3-乙酰氨基-1-丙磺酸。2-羧基乙磺酸是3APS在小鼠、大鼠、犬和人类中的唯一主要代谢产物。3APS的这种代谢过程对其药代动力学概况及其药物功效具有显著影响。为了提高3APS的治疗效果,提高其总体的生物可利用度,例如提高稳定性或减缓代谢,一个有效的途径是制成3APS的前药或衍生物,使其在给予受治疗者后在其体内产生3APS(例U.S. Patent No. 8, 748, 656和PCT International Application Publication No. WO 2015/143447,其内容通过引用整体并入本专利申请)。

[0007] 外来物质,包括化合物和其它治疗剂,通常被代谢以促进它们在体内被消除。例如,各种酶如细胞色素P450酶,酯酶,蛋白酶,还原酶,脱氢酶,转氨酶和单胺氧化酶可以与外来物质反应,并催化它们转化为极性大的代谢物由肾脏排泄。所得代谢物相对于母体化合物具有几乎不同的药代动力学,药效学和急性和长期毒性特征。

[0008] 这种代谢反应通常把碳—氢键氧化成碳—氧或碳—碳 $\pi$ 键。碳—氢键的强度与键

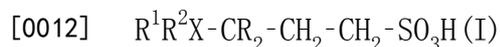
的基态振动能的绝对值成正比。它的振动能量取决于形成键的原子的质量,并且随着使得质量增加的一个或两个原子的质量而增加。由于氘(D,或 $2H$ )的质量是( $1H$ )的两倍,所以碳—氘(C—D)键比相应的碳—氢(C— $1H$ )键更强。如果C— $1H$ 键的断裂是代谢反应的速率决定步骤,那么以氘代替氢将导致反应速率的降低。

[0009] 氘是氢的稳定的、非放射性的、最常见的同位素。它的质量大约是氢的两倍。之前已经证明了氘代药物可以改善药代动力学和药效学。例如,SD-809,一种含氘化药物(氘代丁苯那嗪),已经用于治疗Huntington舞蹈病。这种同位素富集药物可潜在地影响治疗药物的代谢、从前药和衍生物中的释放、吸收和/或清除并显着的改变药物的药代动力学状况。

## 发明内容

[0010] 本发明的目的是改善现有技术中存在的至少一种或多种缺陷。本发明技术方案能够有效地提高3APS的治疗效果,例如通过增加化合物的生物可利用度,稳定性和/或降低化合物的新陈代谢。本发明公开的同位素富集的3-氨基-1-丙磺酸(3APS)衍生物和/或前药、药物组合物可以满足这些以及其它各种要求,并且可以用于治疗各种AB相关的病症。

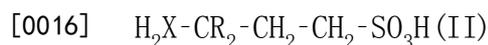
[0011] 在第一方面,本发明提供通式化合物I,或其药学上可接受的盐或酯:



[0013] 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 独立地是天然丰度的氢、或具有天然丰度或含有同位素富集的碳/或和氧原子的保护基团,所述的保护基团包括酰基、硫代酰基和氨基甲酰基; $R$ 是天然丰度的氢原子或氘D; $X$ 是天然丰度的氮原子或 $^{15}N$ 富集的氮原子( $^{15}N$ ),其中 $X$ 、 $R$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 存在的条件是不同时为天然丰度的原子或基团(换言之,当 $R^1$ 和 $R^2$ 同时为天然丰度的原子或基团时, $X$ 和 $R$ 不能同时为天然丰度的原子;当 $R$ 和 $X$ 同时为天然丰度的原子时, $R^1$ 和 $R^2$ 不是或不同时是天然丰度的原子或基团)。在一些实施方案中, $R$ 是天然丰度的氢原子时, $X$ 是 $^{15}N$ 。在一些实施方案中, $R$ 是D时, $X$ 是天然丰度的氮原子。在一些实施方案中, $R$ 是D时, $X$ 为 $^{15}N$ 。

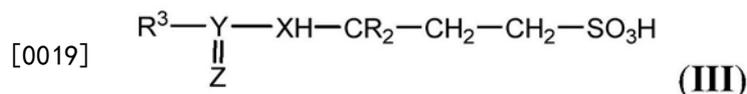
[0014] 在通式化合物(I)的一个实施方案中, $R^1$ 是具有或不具有同位素富集氧和/或氮原子的氨基酸的残基,并且 $R^2$ 是天然丰度的氢原子。

[0015] 在第二方面,本发明提供通式化合物II,或其药学上可接受的盐或酯:



[0017] 其中 $X$ 是天然丰度的氮或N-15同位素富集的氮原子(本发明也称为“ $^{15}N$ 富集的氮原子”或“ $^{15}N$ ”)。 $R$ 是天然丰度的氢或氘,其中 $X$ 和 $R$ 存在的条件是两者不同时为天然丰度的原子(换言之,当 $X$ 是天然丰度的氮时, $R$ 不是天然丰度的氢原子,或者当 $X$ 是天然丰度的氮原子时, $R$ 是D)。在一些实施方案中, $R$ 是天然丰度的氢原子而 $X$ 是 $^{15}N$ 。在一些实施方案中, $R$ 是D而 $X$ 是天然丰度的氮原子。在一些实施方案中, $R$ 为D并且 $X$ 为 $^{15}N$ 。

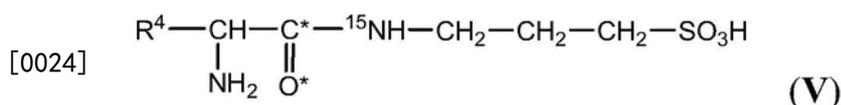
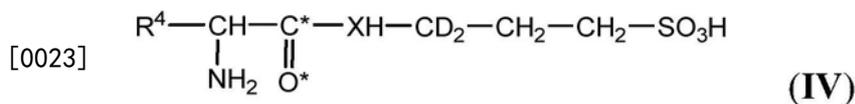
[0018] 在第三方面,本发明提供通式化合物III,或其药学上可接受的盐或酯:



[0020] 其中 $X$ 和 $R$ 的定义如上所述。 $Y$ 是天然丰度的碳原子或 $^{13}C$ 富集的碳原子( $^{13}C$ )。 $Z$ 是硫原子,或天然丰度的氧原子,或 $^{18}O$ 或 $^{17}O$ 富集的氧原子( $^{18}O$ 或 $^{17}O$ );且 $R^3$ 是选自取代或未取代的烷基、芳基、氨基烷基、氨基芳基烷基、杂环基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、酰氧基和硫代酰氧基的取代基团。

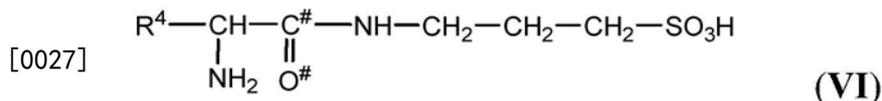
[0021] 在通式化合物 (III) 的一个实施方案中,  $R^3$ , Y 和 Z 一起与 X 连接形成了酰胺键连接的酰基。在另一个实施方案中,  $R^3$  是一个氨基酸的侧链, 并且  $R^3$ , Y 和 Z 一起与 X 连接形成了氨基酸连接的酰基。式 IV 和 V 中包含的相应的氨基酸残基可以是 L-氨基酸残基, D-氨基酸残基或 L-和 D-混合的氨基酸残基。所述相应的氨基酸残基可以是天然或非天然氨基酸残基。

[0022] 在一些实施方案中, 本发明提供通式化合物 IV 和 V, 或其药学上可接受的盐或酯:



[0025] 其中  $R^4$  是天然或非天然氨基酸的侧链。 $O^*$  是天然丰度的氧原子或同位素富集的氧原子 (例如  $^{18}O$  或  $^{17}O$ ) 或其组合。 $C^*$  是天然丰度的碳原子或  $^{13}C$  富集碳原子 ( $^{13}C$ )。通式 IV 和 V 中包含的相应的氨基酸残基可以是 L-氨基酸残基, D-氨基酸残基或 L-和 D-混合的氨基酸残基。所述相应的氨基酸残基可以是天然或非天然氨基酸残基。

[0026] 另一些实施方案中, 本发明提供通式化合物 VI, 或其药学上可接受的盐或酯:



[0028] 其中  $R^4$  是天然或非天然氨基酸的侧链。 $O^\#$  是天然丰度的氧原子或同位素富集的氧原子,  $C^\#$  是天然丰度的碳原子或同位素富集的碳原子, 其中  $O^\#$  和  $C^\#$  存在的条件是其不同时为天然丰度的原子 (换言之,  $O^\#$  和  $C^\#$  中至少一个是同位素富集的原子)。其中式中所含的天然或非天然氨基酸残基是具有一个或多个同位素富集的原子的 L-氨基酸残基, D-氨基酸残基或 L-和 D-混合的氨基酸残基。相应的氨基酸残基可以是天然或非天然氨基酸残基。

[0029] 本发明不包括化合物结构中所有原子或元素都是其天然丰度的化合物 (非同位素富集的化合物)。

[0030] 在一些实施方案中, 通式化合物 (I)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 不是 N-乙酰基-3-氨基-1-丙磺酸。

[0031] 通式化合物 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 可包含一种或多种同位素富集的原子。任何稳定的或药学上可接受的同位素原子都可用于本发明的同位素富集化合物。例如, 同位素富集的化合物可以包括 D ( $^2H$ )、 $^{13}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{17}O$  和/或  $^{18}O$ 。

[0032] 在一些实施方案中, 同位素富集的通式化合物 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) (见表 1、2、3 和 4) 可以是单一化合物, 或其药学上可接受的盐、酯、螯合剂、水合物、溶剂化物及立体异构体, 或其形成的不同晶型。

[0033] 表 1.3, 3-二氘代-3-氨基-1-丙磺酸、 $^{15}N$ -3-氨基-1-丙磺酸及其衍生物示例

No.	结构	No.	结构
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

[0034] 表2.N-( $\alpha$ -氨基- $^{18}\text{O}$ -或 $^{17}\text{O}$ -酰基)-3-氨基-1-丙磺酸衍生物及前药化合物示例

No.	结构	No.	结构
13		18	
14		19	
15		20	
16		21	
17		22	

[0035] 表3.N-( $^{13}\text{C}$ - $\alpha$ -氨基酰基)-3-氨基-1-丙磺酸衍生物及前药化合物示例

No.	结构	No.	结构
[0039] 23		28	
24		29	
25		30	
[0040] 26		31	
27		32	

[0041] 表4. 同位素富集的3-(半胱氨酰基)氨基-1-丙磺酸衍生物示例

No.	结构	No.	结构
[0042] 33		38	
34		39	
35		40	
36		41	
37		42	

[0043] 在一个实施方案中,同位素富集的化合物是3-(酰基氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸或3-(酰基-(<sup>15</sup>N-氨基))-1-丙磺酸。其中酰基基团包括精氨酰基、门冬氨酰基、门冬酰胺酰基、半胱氨酰基、谷氨酰基、谷氨酰胺酰基、甘氨酰基、异亮氨酰基、亮氨酰基、赖氨酰基、甲硫氨酰基、脯氨酰基、硒代半胱氨酰基、苏氨酰基、色氨酰基、酪氨酰基和4-羟基异亮氨酰基,或

其药学上可接受的盐、酯、螯合剂、水合物、溶剂化物、立体异构体或其不同晶型产物。

[0044] 在另一个实施方案中,同位素富集的化合物是3-((1-<sup>13</sup>C-酰基)氨基)-1-丙磺酸,3-((1-<sup>18</sup>O-酰基)氨基)-1-丙磺酸或3-((1-<sup>17</sup>O-酰基)氨基)-1-丙磺酸。其中酰基基团选自精氨酸基、门冬氨酸基、门冬酰胺基、半胱氨酸基、谷氨酸基、谷氨酰胺基、甘氨酸基、异亮氨酸基、亮氨酸基、赖氨酸基、甲硫氨酸基、脯氨酸基、硒代半胱氨酸基、苏氨酸基、色氨酸基、酪氨酸基和4-羟基异亮氨酸基,或其药学上可接受的盐、酯、螯合剂、水合物、溶剂化物、立体异构体或其不同晶型产物。

[0045] 在一些实施方案中,本发明包含的化合物是其原始的酸或碱的形式,例如氨基磺酸。在其它实施方案中,本发明包含的化合物包括其它药学上可接受的形式或原始形式,例如无机盐、有机盐、酯、螯合剂、水合物或溶剂化物。本发明还包括通式化合物(I)到(VI)和表1到4所示化合物的不同多晶型物。

[0046] 不受理论所束缚,一般认为本发明所包括的同位素富集的3APS衍生物和/或前药化合物可以通过提高其生物分布和/或药代动力学特征来改善3APS的治疗功效。例如可以通过增加生物可利用度,降低化合物的代谢,增加化合物的稳定性和/或改变3APS从前药中释放速率等方法来实现。

[0047] 另一个方面,本发明所涉及的方法可以提高3APS的治疗效果。包括对受治疗者,特别是受试病人施以合理有效剂量的同位素富集3APS衍生物、或者前药化合物,以及其制剂从而达到改善释放同位素富集3APS的目的。

[0048] 在本发明所涉及方法的一些实施方案中,化合物是通式(I)到(VI)所示的任何一个化合物,或其药学上可接受的盐。在本发明所涉及方法的一些实施方案中,化合物是通式(I)到(VI)中任何一个化合物,或其药学上可接受的盐,N-乙酰基-3-氨基-1-丙磺酸不在此例。

[0049] 一方面,本发明所涉及化合物、组合物及制剂在用于受治疗者后将产生或得到3APS或同位素的富集3APS。本发明所涉及化合物,含有这种化合物的药物组合物或制剂,以及这些化合物和/或其组合物及制剂能够用于治疗各种B淀粉样蛋白相关的疾病,例如阿尔茨海默病等的应用。

[0050] 另一方面,本发明所提供的药物组合物及制剂包括所涉及的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。本发明所涉及的药物组合物包括通式(I)到(VI)所示的任何一个化合物或药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。本发明所涉及的药物组合物包括通式(I)到(VI)所示的任何一个化合物或药学上可接受的盐和药学上可接受的载体,其中化合物不是N-乙酰基-3-氨基-1-丙磺酸。

[0051] 在一些实施方案中,与不是同位素富集的3APS(即3APS中所有原子都是其天然丰度原子)相比,通式(I)到(VI)中的化合物可以在受治疗者中改善或增加3APS的治疗效果。在一些实施方案中,与不是同位素富集的3APS相比,通式(I)到(VI)中的化合物能够改善或增加3APS的生物可利用度、3APS的AUC值、3APS在脑中和/或脑脊液中的含量及分布方式、3APS的暴露峰值、3APS的 $T_{max}$ 值、3APS的稳定性、3APS的治疗生物分布、和/或3APS的生物吸收。在一些实施方案中,与不是同位素富集的3APS相比,通式(I)到(VI)中的化合物在人体组织例如脑或脑脊液中能够改善或提高3APS的有效治疗水平。在一些实施方案中,与不是同位素富集的3APS相比,通式(I)到(VI)中的化合物可以延缓3APS在受治疗者中的代谢,或

3APS从前药的释放速率增加。在一些实施方案中,与不是同位素富集的3APS相比,通式(I)到(VI)中的化合物可以减少3APS在受治疗者中的副作用。与施用等摩尔剂量的非同位素富集的3APS或非同位素富集3APS前药相比,受治疗者3APS的口服AUC改善至少约20%。

[0052] 在一些实施方案中,通式(I)到(VI)中的化合物可以用于预防和治疗β淀粉样蛋白相关的疾病,例如阿尔茨海默病。在一些实施方案中,通式(I)到(VI)中的化合物可以抑制β淀粉样蛋白的沉积、寡聚化的生成、和/或β淀粉样蛋白的毒性、和/或改善淀粉样蛋白相关疾病的临床参数(例如认知测试的表现)。

[0053] 另一方面,本发明对有治疗β淀粉样蛋白相关疾病需求的受治疗者提供了一套方法,包括本发明所涉及的化合物(或其药学上可接受的盐)或药物组合物及制剂,可选地一种或多种额外的组分,例如酸,碱,缓冲剂,无机盐,溶剂,抗氧化剂,防腐剂或金属螯合剂。以及这些方法的使用说明。

### 附图说明

[0054] 图1为非同位素富集的3APS、本发明的化合物1和本发明的化合物4分别经口服给药(0.72毫摩尔/千克体重)后在小鼠血浆中的药-时曲线。

[0055] 图2为非同位素富集的3APS、本发明的化合物1和本发明的化合物4分别经口服给药(0.72毫摩尔/千克体重)后在小鼠血浆中代谢产物(2-羧基-1-乙磺酸)的浓度随时间变化的曲线。

### 具体实施方式

[0056] 为了更好地理解本发明并更清楚地展示出如何实现本发明,现通过示例的方式并参考附图,并阐述了根据本发明的实施方案的特征。

[0057] 为了方便,下面提供了本发明所用的某些术语和短语的含义。除了特殊说明,本发明所用的全部技术和科学术语具有同本发明所述领域中普通技术人员通常所理解的相同的含义。

[0058] 当在权利要求和/或说明书中与术语“包括”结合使用时,词语“一”的使用可以表示“一个”,但它也与“一个或多个”,“至少一个”和“一个或多个”。类似地,词语“另一个”可以表示至少第二个或者很多个。

[0059] 如在本说明书和权利要求中所使用的词语“包括”(以及包括的任何形式,诸如“包括”和“包含”),“具有”(以及任何形式的具有,“具有”、“包含”和“含有”)是包括性的和开放式的,并且不排除另外的未列举的单词。

[0060] 术语“约”或“大约”用于指示值,包括用于确定该值是由于仪器和方法导致的误差。

[0061] 本发明所用的术语“衍生物”应理解为是结构上类似,在一些细微结构上不同的另一种化合物。

[0062] 本说明书涉及了本领域技术人员所使用的许多化学术语和缩写。然而,为了清楚和一致性,提供了所选术语的定义。

[0063] 本发明所用术语“烷基”是指具有1至12个碳原子的饱和烃,包括直链,支链和环状烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、

异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。术语烷基包括未取代的烷基和取代的烷基。术语“C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub>烷基”（其中n是2至12的整数）是指具有1至n个碳原子的烷基。烷基残基可以是取代的或未取代的。在一些实施方案中，例如，烷基可以被羟基、氨基、羧基、羧酸酯、酰胺、氨基甲酸酯或氨基烷基等基团取代。

[0064] 本发明所用术语“无环的”是指没有环状系统的有机部分。术语“脂肪族基团”包括特征为直链或支链的有机部分，通常具有1至15个碳原子。脂肪族基团包括非环状烷基、烯基和炔基。

[0065] 本发明所用术语“烯基”是指具有2至12个碳原子的不饱和烃，包括直链、支链和环状非芳族烯基，并且包含一至六个碳-碳双键。烯基的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯-2-基、1-丁烯-3-基、1-丁烯-4-基、2-丁烯-4-基、1-戊烯-5-基、1,3-戊二烯-5-基、环戊烯基、环己烯基、乙基环戊烯基、乙基环己烯基等。术语烯基包括未取代的烯基和取代的烯基。术语“C<sub>2</sub>-C<sub>n</sub>烯基”，其中n是3至12的整数，是指具有2至所示“n”个碳原子的烯基。

[0066] 本发明所用术语“炔基”是指具有2至12个碳原子的不饱和烃，包括直链、支链和环状非芳族炔基，并且包含一至六个碳-碳三键。炔基的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔-3-基、1-丁炔-4-基、2-丁炔-4-基、1-戊炔-5-基、1,3-戊二炔-5-基等。术语炔基包括未取代的炔基和取代的炔基。术语“C<sub>2</sub>-C<sub>n</sub>炔基”，其中n是3至12的整数，是指具有2至所示“n”个碳原子的炔基。

[0067] 除非另有说明，否则如本发明所用的“低脂肪族”，“低烷基”，“低烯基”和“低烷基”中的“低”是指该部分具有至少一个（烯基和炔基为两个）和等于或小于6个碳原子。

[0068] 本发明所用术语“环烷基”，“脂环族”，“环碳”和等价基团是指在单个螺环（共享一个原子）或稠合（共享至少一个键）中包含饱和或部分不饱和碳环基团的碳环体系，其体系具有3至15个碳原子的环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯-1-基、环戊烯-2-基、环戊烯-3-基、环己基、环己烯-1-基、环己烯-2-基、环己烯-3-基、双环[4,3,0]壬基、降冰片基等。术语环烷基包括未取代的环烷基和取代的环烷基。术语“C<sub>3</sub>-C<sub>n</sub>环烷基”，其中n是4至15的整数，是指在环结构中具有3至所示“n”个碳原子的环烷基。除非另有说明，否则本发明使用的“低环烷基”基团指在其环结构中具有至少3个和等于或小于8个碳原子。

[0069] 本发明所用术语环烷基残基可以是饱和的或在环内含有一个或多个双键的基团。特别地，它们可以是饱和的或在环内含有一个双键的环状基团。在不饱和环烷基残基中，双键可存在于任何合适的位置。单环烷基残基包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基或环十四烷基，也可是C<sub>1-4</sub>烷基取代。取代的环烷基残基的实例是4-甲基环己基和2,3-二甲基环戊基。双环体系的母体结构的实例是降冰片烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.1]辛烷。

[0070] 本发明所用术语“杂环烷基”和等价基团是指在单个螺环（共享一个原子）或稠合（共享至少一个键）碳环体系中包含饱和或部分不饱和碳环的基团，其具有三个至十五个碳原子的基团，包括一个至六个杂原子（例如N、O、S、P）或者包括杂原子（例如NH、NR<sub>x</sub>（R<sub>x</sub>是烷基、酰基、芳基、杂芳基或环烷基），PO<sub>2</sub>、SO、SO<sub>2</sub>等）。杂环烷基可以与C连接或与杂原子连接的（例如通过氮原子）。杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢二噻吩基、

四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻iox基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3,1,0]己基、3-氮杂双环[4,1,0]庚基、3H-吡啶基、喹啉基和糖等。术语杂环烷基包括未取代的杂环烷基和取代的杂环烷基。术语“C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>杂环烷基”，其中n是4至15的整数，是指在环结构中具有3至所示“n”个原子的杂环烷基，包括至少一个如上所定义的杂基团或原子。除非另有说明，否则本发明使用的“低杂环烷基”指在其环状结构中具有至少3个和等于或小于8个碳原子。

[0071] 本发明所用术语“芳基”和“芳基环”是指在共轭单环或多环体系中具有“4n+2”个( $\pi$ )电子，并具有6至14个环原子的芳族基团，其中n是1至3的整数。多环系统包括至少一个芳环。芳基可以直接连接或通过C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基(也称为芳烷基)连接。芳基的实例包括但不限于苯基、苄基、苯乙基、1-苯基乙基、甲苯基、萘基、联苯基、三联苯基、茛基、苯并环辛烯基、苯并环庚烯基、萘基、蒽基、芴基、菲基、蒽基等。术语芳基包括未取代的芳基和取代的芳基。术语“C<sub>6</sub>-C<sub>n</sub>芳基”(其中n是6至15的整数)是指在环结构中具有6至所示“n”个碳原子的芳基，包括至少一个如上所定义的杂环基团或原子。

[0072] 本发明所用术语“杂芳基”和“杂芳基环”是指在共轭单环或多环体系中具有“4n+2”个( $\pi$ )电子的芳族基团，其中n是1至3的整数，并包括一个至六个杂原子(例如N、O、S、P)或者包括杂原子(例如NH、NR<sub>x</sub>(R<sub>x</sub>是烷基、酰基、芳基、杂芳基或环烷基)、PO<sub>2</sub>、SO、SO<sub>2</sub>等)。多环系统包括至少一个杂芳环。杂芳基可以直接连接或通过C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基(也称为杂芳基烷基或杂芳烷基)连接。杂芳基可以与碳连接的或者与杂原子连接的(例如，通过氮原子)。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、噻啶基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基；异恶唑基、噻唑基、恶唑基、异噻唑基、吡咯烷基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、异吡啶基、色烯基、异色烯基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吡唑基、吡嗪基、酞嗪基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、异吡啶基、喋啶基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉酮基、异喹啉酮基、喹啉基、萘啶基、呋喃并吡啶基、咪唑基、菲啶基、吡啶基、茛基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基、二苯并呋喃基等。术语杂芳基包括未取代的杂芳基和取代的杂芳基。术语“C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>杂芳基”，其中n是6至15的整数，是指在环结构中具有从5至所示“n”个原子的杂芳基，包括至少一个如上所定义的杂环基团或原子。

[0073] 本发明所用术语“杂环”或“杂环的”包括杂环烷基和杂芳基。杂环的实例包括但不限于吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡啶基、3H-吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、恶唑烷基、噻啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉

基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并恶唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、3,4-三唑基、咕吨基等。术语杂环包括未取代的杂环基和取代的杂环基。

[0074] 本发明所用术语“胺”或“氨基”是指未取代或取代的通式 $-NR_aR_b$ 的片段,其中 $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地为氢、烷基、芳基或杂环基,或 $R_a$ 和 $R_b$ 一起与它们所连接的氮原子形成杂环。术语氨基指化合物或片段中至少一个碳或杂原子与氮原子共价键合。因此,本发明所用术语“烷基氨基”和“二烷基氨基”是指分别具有一个和至少两个 $C_1-C_6$ 烷基与氮原子连接的胺基。术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”包括至少一个或两个芳基结合的基团与氮原子连接。术语“酰胺”或“氨基羰基”指化合物或片段的羰基或硫代羰基的碳与氮原子相连的结构。术语酰基氨基是指氨基直接于酰基连接的结构。

[0075] 本发明所用术语“硝基”是指 $-NO_2$ 。术语“卤代”和“卤素”是指溴、氯、氟或碘的取代基。术语“硫醇”、“巯基”或“巯基”是指SH。术语“羟基”或“羟基”是指-OH。术语“烷硫基”是指烷基与巯基相连的结构。合适的烷硫基包括具有1至约12个碳原子(优化为1至约6个碳原子)的基团。本发明所用术语“烷基羧基”是指烷基与羧基相连的结构。

[0076] 本发明所用术语“烷氧基”或“低级烷氧基”是指烷基与氧原子相连的结构。代表性的烷氧基包括具有1至约6个碳原子的基团,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基等。术语烷氧基包括未取代或取代的烷氧基,以及全卤代烷氧基等。

[0077] 本发明所用术语“羰基”或“羧基”包括化合物和片段的碳通过双键与氧原子连接的结构。含有羰基的部分的实例包括醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酸酐等

[0078] 本发明所用术语“酰基”是羰基的碳原子连接到氢(即甲酰基),脂族基团( $C_1-C_6$ 烷基, $C_1-C_6$ 链烯基, $C_1-C_6$ 炔基,例如乙酰基)上的羰基,环烷基( $C_3-C_8$ 环烷基),杂环基( $C_3-C_8$ 杂环烷基和 $C_5-C_6$ 杂芳基),芳基( $C_6$ 芳基,例如苯甲酰基)相连的结构。酰基可以是未取代的或取代的酰基(例如水杨酰基)。

[0079] 应当理解的是本发明所用术语“取代”或“被取代”包括隐含的条件,即这种取代随着取代原子化合价和取代基的变化,取代产生稳定的化合物(例如化合物不能自发进行重排、环化、消除等过程)。如本发明所用术语“取代的”包括有机化合物所有允许的取代基。在广义上,允许的取代基包括的无环和环状,支链化和非支链支化,碳环和杂环,芳香族和非芳香族为取代基有机化合物。取代基可以是一个或多个。术语“取代的”是指当上述基团与在一个或多个位置被取代时,取代基包括酰基氨基(包括氨基甲酰基和脲基)、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、烷氧基羰基、羧基、羧基、氨基羰基、单和二烷基氨基羰基、氰基、叠氮基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、巯基、烷硫基、芳硫基、烷硫基羰基、硫代羧酸酯、低烷基、低链烯基、低炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、低烷氧基、芳氧基、芳氧基羰基氧基、苄氧基、苄基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、磺酰基、硫酸盐、磺酸盐、磺酰胺、磷酸盐、膦酸盐、亚氨基、甲酰基等。如果允许,任何上述取代基可以进一步被取代,例如被烷基、芳

基或其它基团取代。

[0080] 本发明所用术语“溶剂化物”是指化合物与一种或多种溶剂分子(无论是有机还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情况下,溶剂化物能够被分离,例如当一个或多个溶剂分子并入晶体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可被分离的溶剂化物。溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物、半乙醇化物等。

[0081] 化合物的“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的化合物的盐。理想的化合物的盐(碱性、酸性或带电官能团)可以保留或改善如本发明所定义的母体化合物的生物活性和性质,并且不是生物学上不需要的。药学上可接受的盐可以是 Berge 等人在“Pharmaceutical Salts”, J.Pharm.Sci.66,1-19(1977) 所提到的。包括但不限于:

[0082] (1) 在碱性或带正电荷的官能团上加入酸形成的盐,无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、磷酸、碳酸盐等。有机酸包括乙酸、丙酸、乳酸、草酸、乙醇酸、新戊酸、叔丁基乙酸、 $\beta$ -羟基丁酸、戊酸、己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、环己基氨基磺酸、苯磺酸、磺胺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、3-苯基丙酸、月桂基磺酸、月桂基硫酸、油酸、棕榈酸、硬脂酸、月桂酸、扑酸(扑酸)、扑酸、泛酸、乳糖酸、藻酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡庚糖酸、谷氨酸、萘甲酸、羟基萘甲酸、水杨酸、抗坏血酸、硬脂酸、粘康酸等。

[0083] (2) 当母体化合物中存在酸性质子或者其被金属离子取代时,可以加入碱得到盐。所述金属离子包括碱性金属离子(例如锂、钠、钾),碱土金属离子(镁、钙、钡)或其它金属离子如铝、锌、铁等。有机碱包括但不限于N,N'-二苄基乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇、N-甲基葡萄糖胺、哌嗪、氯普鲁卡因、普鲁卡因、胆碱、赖氨酸等。

[0084] 药学上可接受的盐可以由含有碱性或酸性片段的母体化合物通过常规化学方法合成。通常,这种盐通过化合物(游离酸或碱)与等化学计量的碱或酸在水中或有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备。盐可以在药剂的最终分离或纯化过程中原位制备,或者将游离酸或碱形式的已纯化的本发明化合物单独的与所期望的相应碱或酸反应并分离由此形成的盐而制备。术语“药学上可接受的盐”还包括含有共价键合至阴离子基团的阳离子基团的两性离子化合物,它们被称作“内盐”。本发明的化合物包括的所有酸,盐,碱和其它离子和非离子形式。例如,如果本发明中化合物为酸,该化合物盐的形式也包含在内。同样,如果本发明中化合物为盐,该化合物酸和/或碱的形式也包含在内。

[0085] 本发明所用术语“Abeta”, “A $\beta$ ”, “ $\beta$ 淀粉样蛋白”和“淀粉样蛋白 $\beta$ ”在本发明中可互换使用,是指由 $\beta$ -分泌酶介导的 $\beta$ 淀粉样蛋白前体蛋白(APP)裂解产生的任何的肽,包括例如37、38、39、40、41、42和43个氨基酸的肽,并且从 $\beta$ 分泌酶裂解位点延长至氨基酸37、38、39、40、41、42和43。它还包括上述肽的N-末端截短类型,例如焦谷氨酸形式pE3-40、pE3-42、pE3-43、pE11-42、pE11-43及类似形式。为了便于命名,“A $\beta_{1-42}$ ”在本发明中可以称为“A $\beta$ (1-42)”或简称为“A $\beta$ 42”(而且,对于本发明所述的任何其它淀粉样肽也是一样)。如本发明所用,术语“Abeta”, “A $\beta$ ”, “ $\beta$ 淀粉样蛋白”和“淀粉样蛋白 $\beta$ ”是同义的,都是指在APP的 $\beta$ -和 $\gamma$ -裂解位点间序列的截短和非截短的肽类型。

[0086] 本发明所用术语“ $\beta$ 淀粉样蛋白疾病”和“ $\beta$ 淀粉样蛋白相关疾病”用于指与 $\beta$ 淀粉样蛋白相关的多种疾病和病症,包括但不限于轻度认知障碍(MCI)、血管性痴呆、早发性阿尔

茨海默病、阿尔茨海默病(包括偶发性(非遗传性)阿尔茨海默病和家族性(遗传性)阿尔茨海默病)、年龄相关认知下降、脑淀粉样血管病(CAA)、遗传性脑出血、老年性痴呆、唐氏综合症、退行性痴呆、痴呆或混合性血管和退行性疾病、与帕金森病相关的痴呆、与进行性核上性麻痹相关的痴呆、与皮质基底变性相关的痴呆、与扩散性路易斯体型阿尔茨海默病相关的痴呆(包涵体肌炎(IBM)和年龄相关性黄斑变性(ARMD))。

[0087] 本发明所用术语“AUC”是曲线下的面积,该曲线表示受治疗者的生物样品中浓度作为对受治疗者施用化合物后时间的函数。生物样品的实例包括非限制性生物流体,例如血浆、血液、脑脊液(CSF)和唾液、器官匀浆如脑和肝匀浆及其类似物。应用液相色谱-串联质谱(LC/MS/MS)的方法,在不同的时间间隔测量生物样品中化合物的浓度,并计算浓度对时间期限下的面积,可以确定AUC。从药物浓度-时间曲线计算AUC的方法是本领域熟知公认的。与本发明的公开内容相关,3APS的AUC可以通过检测接受治疗者口服本发明所述的化合物后血浆、血液、CSF或脑匀浆中3APS的浓度来确定。

[0088] 本发明所用术语“生物利用度”是指对患者施用药物或者前药后达到受治疗者体循环的药物的速度和数量,并且可以通过评估例如化合物血浆或血液浓度对时间分布来确定。用于表征血浆或血液浓度对时间曲线的参数包括曲线下面积(AUC),峰浓度时间( $T_{max}$ )和最大药物浓度( $C_{max}$ )。术语“ $C_{max}$ ”是指在对受治疗者施用一定剂量的化合物后,受治疗者的生物样品中化合物的最大浓度。术语“ $T_{max}$ ”是到对受治疗者施用一定剂量的化合物后受治疗者的生物样品中化合物的最大浓度( $C_{max}$ )的时间。生物利用度通常被表示为F(%),是指在特定给药方式(例如口服)下化合物的AUC相对于静脉内(IV)给药后化合物的AUC的百分比的。

[0089] 本发明所用术语“生物等效性”是指在对患者施用相同剂量的药剂后,药剂(例如化合物)的吸收速率和吸收程度的等效性。如本发明所用的,如果两个分布的平均响应率的90%的置信区间在0.8和1.25的限值内,则两个血浆或血液浓度分布是生物等效的。平均响应应包括分布的至少一种特征参数,如 $C_{max}$ , $T_{max}$ 和AUC。

[0090] 本发明所用术语“有效量”是指在对患者单剂量或多剂量施用后,在进行诊断或治疗的患者中提供所期望效果的化合物量或计量。主治医师或诊断医师运用已知技术和通过观察在类似状况下获得的结果,能够容易地确定有效量。在确定化合物的有效量或剂量时,主治医师或诊断医师考虑许多因素,包括但不限于:受治疗者的体重或体积大小,年龄和一般健康状况,所涉及的特定疾病,疾病牵涉程度或严重程度,个体受治疗者的反应,施用的特定化合给药方式,所施用制剂的生物利用度特征,选择用药方案,同步药物治疗的使用以及相关情况。

[0091] 本发明所用术语“3APS的治疗性生物分布”是指影响3APS治疗活性的一个或多个的3APS药代动力学参数。这种药代动力学(PK)参数的实例包括但不限于:3APS的生物利用度、3APS的AUC、3APS的脑水平、3APS的CSF水平、3APS的 $C_{max}$ 、3APS的 $T_{max}$ 和/或3APS的生物吸收等。

[0092] 在一些实施方案中,与非同位素富集的3APS或其前药相比,本发明包括的药物可以通过改善3APS的治疗生物分布,改善3APS的生物利用度,改善3APS的稳定性,降低3APS的代谢,和/或改善3APS的其它药代动力学参数来改善3APS的治疗功效。

[0093] 本发明所用术语“被提高的(或类似术语,例如增加、提高、改善等)3APS的治疗有

效性/功效”和“被增强的(或类似术语,例如增强、改善等)3APS的治疗有效性/功效”是指提高3APS的有效性。例如通过上述“3APS的治疗性生物分布“之下的一个或多个参数测量提高,例如5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、125%等,或甚至更多,例如2或4倍,或甚至更多(当受治疗者是例如动物或人)。这种提高是相当于等摩尔剂量的非同位素富集3APS而言。在一些实施方案中,相对于以2016年4月13日公布的美国专利申请公开号2006-0079578的表3制剂口服施用等摩尔计量的3APS,这种提高是可以实现的。有效性也可以例如根据对疾病如阿尔兹海默病特征的作用(减少脑中的斑块或AD负荷),或根据改善所选定的疾病表现(例如记忆丧失、认知、推理、判断、取向等)的改善来检测。这样的效果可以使用认知测试来测量,例如ADAS-COG,MMSE,CDR等。关于如何检测对这种疾病特征的作用,可以参见于2016年4月13日公布的美国专利申请公开号2006-0079578。

[0094] 本发明所用术语“减少3APS的代谢”(或相关术语,例如减小、减轻、较低、降低、被降低等)是指3APS在胃肠道或肝脏中的首过代谢降低的代谢程度或量的减少。减少例如5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或甚至100%这种减少是相对于等摩尔剂量的非同位素富集3APS而言。在一些实施方案中,相对于以2016年4月13日公布的美国专利申请公开号2006-0079578的表3制剂口服施用等摩尔计量的3APS,这种减少是可以实现的。

[0095] 本发明所用术语“3APS的副作用的减少”是指将3APS的一种或多种副作用的量或严重程度降低例如5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或99.9%、或甚至100%,这种3APS的副作用的量或严重程度的减少是相对于等摩尔剂量的非同位素富集3APS而言。在一些实施方案中,相对于以2016年4月13日公布的美国专利申请公开号2006-0079578的表3制剂口服施用等摩尔计量的3APS,这种减少是可以实现的。更一般地,本发明上下文中术语减轻或增加可以是百分比例如5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%等,或甚至更多,例如2或4倍,或甚至更多。

[0096] 在一些实施方案中,相对于等摩尔剂量的非同位素富集3APS或前药,本发明的化合物其3APS的AUC改善至少约20%。在一些实施方案中,相对于口服等摩尔剂量的非同位素富集3APS或前药,本发明的化合物其3APS的AUC改善至少约20%。在其它实施方案中,AUC改善至少约5%,至少约10%,至少约25%,至少约30%或至少约40%。

[0097] 2016年4月13日公开的美国申请公开号2006-0079578的内容通过引用整体并入本文,包括其中的药代动力学数据(例如其中的实施例1和表3中的数据),特别是用于与本发明包括的化合物所取得的效果进行比较。

[0098] 本发明所用术语“药学上可接受的”是指该术语描述的药物、药品、惰性成分等,适合用于与人和低等动物的组织相接触,而没有异常毒性、不相容性、不稳定性、刺激性、过敏反应等,与合理的利益/风险比率相称。它优选的是指联邦或州政府的管理机构批准或可批准的或在美药典或其它公认的药典中列出的用于动物,更特别是用于人的化合物、组合物以及制剂等。

[0099] 本发明所用术语“药学上可接受的载体”是指与化合物一起被施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或载体。

[0100] 本发明所用术语“药物组合物”是指至少一种化合物和至少一种借此将所述化合物施用于患者的药学上可接受的载体。

[0101] 本发明所用术语“预防”意指至少降低获得疾病或病症的风险(或易感性)的可能性(即引起至少一种在患者中尚未发展的疾病临床症状,该患者可能暴露于或易患该疾病,但尚未经历或表现该疾病的症状)。

[0102] 在一些实施方案中,本发明所用术语“治疗”是指任何疾病或病症被治疗后,改善至少一种疾病或病症(即停止或减少疾病或其至少一种临床症状的发展)。在某些实施方案中,“治疗”是指改善患者一种可以是或者可不是患者可分辨的物理参数。在某些实施方案中,“治疗”是指在身体上(例如可辨别的症状的稳定),生理上(例如物理参数的稳定)或两者抑制疾病或病症。在某些实施方案中,“治疗”是指推迟疾病或病症的发作。术语“治疗”是指在治疗或改善损伤,病理或病症中成功的任何指标包括减轻任何客观或主观参数,例如缓解、减少症状或这使受治疗者更耐受损伤,减缓退化或衰退的速率,使退化终点削弱性更小,改善受治疗者的身体或精神状态。或者在一些情况下,预防痴呆的发作。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数,包括身体检查,精神病学评估或认知测试例如CDR、MMSE、DAD、ADAS-Cog或本领域已知的另一种认知测试。例如,通过延缓认知衰退速度或减轻其程度,本发明的方法可以用于对痴呆患者进行的有效治疗或为痴呆发病高危人群提供预防性治疗。

[0103] 本发明所用术语“治疗有效量”表示为治疗或预防疾病对患者施用,足以实现这种疾病的治疗或预防的化合物的量。“治疗有效量”可以改变,取决于化合物,疾病及其严重性,和待治疗或预防疾病患者的年龄,体重等。

[0104] 本发明所用术语“前药”和等价表达是指可以在体外或体内直接或间接转化为活性化合物的试剂形式(见例如R.B.Silverman,1992,“The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,”Academic Press,Chap.8;Bundgaard,Hans;Editor.Neth.(1985),“Design of Prodrugs”.360pp.Elsevier,Amsterdam;Stella,V.;Borchardt,R.;Hageman,M.;Oliyai,R.;Maag,H.;Tilley,J.(Eds.)(2007),“Prodrugs:Challenges and Rewards,XVIII,1470p.Springer)。前药可用于改变生物分布(例如允许药剂进入通常不会进入的蛋白酶的位点)或特定药剂的药代动力学。各种各样的基团可以用来修饰化合物以形成前药,例如酯、醚、磷酸酯等。当将前药施于受治疗者时,该基团被酶切或非酶切、还原、氧化或水解,或以其它方式释放出活性化合物。如本发明所包括“前药”指其药理学上可接受的盐或药理学上可接受的溶剂合物以及任何上述药物的结晶形式。前药在转化为母体药物之前经常(但不一定)是无药理学活性的。

[0105] 本发明所用术语“酯”是指可以由通式RCOOR(羧酸酯)或通式RSO<sub>3</sub>R'(磺酸酯)表示的化合物,其中基团R可以是3APS或其3-氨基丙烷片段,基团R'可以是另一有机基团。通常这些化合物可以分别通过羧酸或磺酸与醇反应(消去一份子水)得到。

[0106] 本发明所用术语“氨基酸”通常是指同时包含羧酸基团和胺基基团的有机化合物。术语“氨基酸”包括“天然”和“非天然”的氨基酸。另外,术语氨基酸包括O-烷基化或N-烷基化的氨基酸,以及具有含氮、硫或氧的侧链(例如Lys,Cys或Ser)的氨基酸,其中氮、硫或氧原子可以被或不被酰基化或烷基化。氨基酸可以是L-氨基酸,D-氨基酸或L-和D-混合的氨基酸,包括(但不限于)外消旋混合物。

[0107] 本发明所用术语“天然氨基酸”和等同表达是指通常在天然存在的蛋白质中发现的L-氨基酸。天然氨基酸的实例包括但不限于丙氨酸(Ala),半胱氨酸(Cys),天冬氨酸

(Asp), 谷氨酸 (Glu), 苯丙氨酸 (Phe), 甘氨酸 (Gly), 组氨酸 (His), 异亮氨酸 (Ile), 赖氨酸 (Lys), 亮氨酸 (Leu), 甲硫氨酸 (Met), 天冬酰胺 (Asn), 脯氨酸 (Pro), 谷氨酰胺 (Gln), 精氨酸 (Arg), 丝氨酸 (Ser), 苏氨酸 (Thr), 色氨酸 (Trp), 酪氨酸 (Tyr),  $\beta$ -丙氨酸 ( $\beta$ -Ala) 和  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 等。

[0108] 本发明所用术语“非天然氨基酸”是指天然氨基酸的任何衍生物, 包括D-型氨基酸及其衍生物, 以及 $\alpha$ -和 $\beta$ -氨基酸衍生物。应注意的是, 在本发明中某些非天然氨基酸的(例如羟脯氨酸)可在自然界中存在某些生物组织或特定蛋白质中。具有许多不同保护基团、适于固相肽合成中直接应用的氨基酸是可以通过购买得到的。除了二十个最常见的天然氨基酸, 可以根据本发明使用如下实例的非天然氨基酸和氨基酸衍生物(括号中为常见的缩写): 2-氨基己二酸 (Aad), 3-氨基己二酸 ( $\beta$ -Aad), 2-氨基丁酸 (2-Abu),  $\alpha, \beta$ -脱氢-2-氨基丁酸 (8-AU), 1-氨基环丙烷-1-羧酸 (ACPC), 氨基异丁酸 (Aib), 3-氨基异丁酸 ( $\beta$ -Aib), 2-氨基-噻唑啉-4-羧酸, 5-氨基戊酸 (5-Ava), 6-氨基己酸 (6-Ahx), 2-氨基庚酸 (Ahe), 8-氨基辛酸 (8-Aoc), 11-氨基十一烷酸 (11-Aun), 12-氨基十二烷酸 (12-Ado), 2-氨基苯甲酸 (2-Abz), 3-氨基苯甲酸 (3-Abz), 4-氨基苯甲酸 (4-Abz), 4-氨基-3-羟基-6-甲基庚酸 (Statine, Sta), 氨基氧基乙酸 (Aoa), 2-氨基四氢化萘-2-羧酸 (ATC), 4-氨基-5-环己基-3-羟基戊酸 (ACHPA), 对氨基苯丙氨酸 (4-NH<sub>2</sub>-Phe), 2-氨基庚二酸 (Apm), 联苯基丙氨酸 (Bip), 对溴苯丙氨酸 (4-Br-Phe), 邻氯苯丙氨酸 (2-Cl-Phe), 间氯苯丙氨酸 (3-Cl-Phe), 对氯苯丙氨酸 (3-Cl-Phe), 间-氯酪氨酸 (3-Cl-Tyr), 对苯甲酰基苯丙氨酸 (Bpa), 叔丁基甘氨酸 (TLG), 环己基丙氨酸 (Cha), 环己基甘氨酸 (Chg), 锁链素 (Des), 2, 2-二氨基庚二酸 (Dpm), 2, 3-二氨基丙酸 (Dpr), 2, 4-二氨基丁酸 (Dbu), 3, 4-二氯苯丙氨酸 (3, 4-Cl<sub>2</sub>-Phe), 3, 4-二氟苯丙氨酸 (3, 4-F<sub>2</sub>-Phe), 3, 5-二碘酪氨酸 (3, 5-I<sub>2</sub>-Tyr), N-乙基甘氨酸 (EtGly), N-乙基天冬酰胺 (EtAsn), 邻氟苯丙氨酸 (2-F-Phe), 间氟苯丙氨酸 (3-F-Phe), 对氟苯丙氨酸 (4-F-Phe), 间-氟酪氨酸 (3-F-Tyr), 高丝氨酸 (Hse), 高苯丙氨酸 (Hfe), 高酪氨酸羟基赖氨酸 (Hyl), 异羟基赖氨酸 (aHyl), 5-羟色氨酸 (5-OH-Trp), 3-或4-羟基脯氨酸 (3-或4-Hyp), 对碘苯丙氨酸-异酪氨酸 (3-I-Tyr), 二氢吡啶-2-羧酸 (Idc), 异艾杜霉素 (Ide), 异亮氨酸 ( $\alpha$ -Ile), 异哌啶酸 (Inp), N-甲基异亮氨酸 (MeLys), 间甲基酪氨酸 (3-Me-Tyr), N-甲基缬氨酸 (MeVal), 1-萘基丙氨酸 (1-Nal), 2-萘基丙氨酸 (2-Nal), 对硝基苯丙氨酸 (4-NO<sub>2</sub>-Phe), 3-硝基酪氨酸 (3-NO<sub>2</sub>-Tyr), 正亮氨酸 (Nle), 正缬氨酸 (Nva), 鸟氨酸 (Orn), 邻磷酸酪氨酸 (H<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>-Tyr), 八氢吡啶-2-羧酸 (Penicillamine), 五氟苯丙氨酸 (F<sub>5</sub>-Phe), 苯基甘氨酸 (Phg), 哌啶酸 (Pip), 炔丙基甘氨酸 (Pra), 焦谷氨酸 (PGLU), 肌氨酸 (Sar), 四氢异噻唑啉-3-羧酸 (Tic), 噻唑烷-4-羧酸 (硫代脯氨酸, Th)。

[0109] 本发明所用术语“氨基酸的侧链”是指上述天然氨基酸和非天然氨基酸的侧链。

[0110] 当多个取代基连接到化合物结构时, 应当理解, 取代基可以相同或不同。因此, 例如“任意用1、2或3个R<sub>q</sub>基团取代的R<sub>m</sub>”表示R<sub>m</sub>是用1、2或3个R<sub>q</sub>基团取代的, 其中R<sub>q</sub>基团可以相同或不同的。

[0111] 同位素富集的化合物

[0112] 同位素富集一种是通过改变其给定元素的同位素的相对丰度, 使一种特定同位素富集(即增加), 并且相应的另一种同位素减少或耗尽的过程。如本发明所用术语“同位素富集的”化合物或衍生物是指化合物中一种或多种特定同位素被增加(即一种或多种特定的

同位素元素被富集或增加)。通常,在一个同位素富集的化合物或衍生物中,化合物特定位置的特定同位素元素被富集或增加。然而应当理解,化合物可以有二种或多种同位素元素被富集或增加,包括同一元素的不同同位素以及不同元素的各自同位素。此外,同位素富集的化合物可以是同位素富集的混合形式,即含有多种特定同位素或元素或两者兼有。

[0113] 通常,氘(D或<sup>2</sup>H)(质量约为氢的两倍的其稳定同位素),氮-15(<sup>15</sup>N),碳-13(<sup>13</sup>C),氧-18(<sup>18</sup>O)和氧-17(<sup>17</sup>O)的天然丰度分别为0.016%,0.37%,1.11%,0.204%和0.037%。本发明所用“同位素富集的”化合物或衍生物具有高于该天然丰度的同位素水平。同位素富集的水平取决于特定的同位素本身的天然丰度。在一些实施方案中,化合物或化合物中元素的同位素富集水平可以为约1至约100摩尔百分比(%),例如约2%、约5%、约17%、约30%、约51%、约83%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、以及大于约98%、约99%或为100%。在一个实施方案中,本发明的同位素富集化合物(例如3APS,通式(I)-(VI)中任何一个的化合物等)的同位素富集水平为约5%或更高,或约10%以上。在另一个实施方案中,本发明的同位素富集的化合物(例如3APS,通式(I)-(VI)中任何一个的化合物等)的同位素富集水平为约20%或更高,或约50%以上。在另一个实施方案中,本发明的同位素富集的化合物(例如3APS,通式(I)-(VI)中任何一个的化合物等)的同位素富集水平为约75%或更高,或约90%或更高。在另一个实施方案中,本发明的同位素富集化合物(例如3APS,通式(I)-(VI)中任何一个的化合物等)的同位素富集水平为约95%或更高,或100%。在另一个实施方案中,本发明的同位素富集化合物(例如3APS,通式(I)-(VI)中任何一个的化合物等)的同位素富集水平为约98%至100%。值得注意的是,特定化合物或化合物的特定元素的同位素富集的水平将取决于化合物的几种性质包括化学、药代动力学和治疗效果来决定,目的是为了改善化合物的治疗功效、治疗生物分布、生物利用度、代谢、稳定性和/或药代动力学等情况。

[0114] 本发明所用术语“天然丰度元素”或“自然丰度元素”是指其在自然界中最丰富的原子质量的元素。例如,氢的天然丰度元素为<sup>1</sup>H,氮的天然丰度元素为<sup>14</sup>N;氧的天然丰度元素为<sup>16</sup>O,碳的天然丰度元素为<sup>12</sup>C等。“非同位素富集”化合物是其中化合物中的所有原子或元素都是天然丰度的同位素的化合物,即所有原子或元素的原子质量是在自然界中最丰富。而同位素富集的化合物指其中一种或多种特定元素以不是天然丰度的同位素的形式富集。非同位素富集的化合物从本发明提供的化合物中排除。

[0115] 本发明所用术语“本发明的化合物”,“本发明包括的化合物”和等效表达是指本发明提供的同位素富集的化合物可用于本发明的至少一个目的。同位素富集的化合物包括通式(I)-(VI)中任何一个化合物,以及本发明提及的具体化合物(表1-4中的化合物),及其可接受的盐、酯、螯合物、水合物、溶剂化物以及其所生成的不同晶型产物。

[0116] 本发明的实施方案可以排除一种或多种本发明包含的化合物。在一些实施方案中,N-乙酰基-3-氨基-1-丙磺酸可以从本发明的化合物中排除。

[0117] 如本领域普通技术人员所理解,“化合物”包括该化合物的盐、酯、溶剂合物、水合物、氧化物、络合物以及任何立体异构或多晶型形式,或以该化合物任何形式任何比例混合的混合物。因此,根据本发明的一些实施方案中的化合物(包括在药物组合物和治疗方法)以盐形式存在。

[0118] 值得注意的是,本发明所述的化合物可以含有一个或多个手性中心和/或双键,因

此可以存在立体异构体如双键异构体(即几何异构体),对映异构体或非对映异构体。本发明公开的化学结构包括所示化合物所有可能的对映异构体和立体异构体,包括单一立体异构的形式(例如几何异构体纯的,对映异构体纯的或非对映异构体纯的)以及对映异构体和立体异构体的混合物。使用本领域技术人员熟知的分离技术或手性合成技术,可以将对映异构体和立体异构混合物拆分成它们的相应的单一构型的化合物,然后通过手性盐或酯交换或裂解的方法,回收所需的异构体。所述技术例如手性色谱(例如手性HPLC),免疫测定技术,或者通过常规方法如色谱法、蒸馏、结晶或升华进行分离手性对映异构体或立体异构体混合物的共价(例如Mosher's酯)和非共价(例如手性盐)结合的手性试剂。所述化合物还可以存在几种互变异构形式存在,包括烯醇式、酮式及其混合物。本发明所述的化学结构可以包括所示化合物所有可能的互变异构形式。

[0119] 化合物可以通过非溶剂化形式以及溶剂化的形式存在,包括水合形式。通常,化合物可以水合物或溶剂化物。一些化合物可以存在多种结晶或无定形形态。通常,所有物理形态都包括在本发明中。

[0120] 本发明所用术语“3APS”,是3-氨基-1-丙磺酸(3-amino-1-propanesulfonic acid)的英文缩写,亦称高牛磺酸。但其应用范围涵盖自然丰度的高牛磺酸和含有一个或多个同位素富集的原子的的高牛磺酸。

[0121] 本发明所述的化合物包括但不限于其光学异构体,外消旋化合物和其它混合物。在这些情况下,单一对映异构体或非对映异构体,即光学活性的构型,可以通过不对称合成或手性拆分得到。外消旋体的拆分可以例如通过常规方法实现,例如在拆分剂存在下重结晶,或使用如手性高压液相色谱(HPLC)柱色谱法。此外,一些含有碳-碳双键的化合物具有Z-和E-构型(或顺式-和反式-构型)。当本发明所述的化合物存在互变异构时,术语“化合物”包括化合物的所有互变异构形式。这样的化合物还包括晶体和螯合物。类似地,术语“盐”包括化合物的所有互变异构形式和化合物的晶体形式。

[0122] 本发明出现的任何碳-碳双键的构型仅仅是为了选择方便,并不特意设计具体的构型。因此本发明所述的含有碳-碳双键的化合物可以是Z型,E型或两者以任何比例混合的混合物。

[0123] 在一些实施方案中,本发明涉及化合物也包括其盐,包括药学上可接受的盐。根据本领域技术人员的理解,各种盐(例如三乙胺盐、四唑盐、钠盐、钾盐等)都是可能的,也包括本领域已知的可以考虑的合适的盐。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的没有毒性的酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。例如,对于含有碱性氮的化合物,其盐可以通过药学上可接受的没有毒性的酸(包括无机酸和有机酸)来制备。适用于本发明的药学上可接受的酸包括但不限于乙酸、苯磺酸(苯磺酸盐)、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。当化合物含有酸性侧链时,适用于本发明的药学上可接受的碱包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因制成的有机盐。

[0124] 药物组合物

[0125] 在一个实施方案中,本发明的化合物的药物组合物包括通式(I)-(VI)中任何一个

化合物及其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物,和药学上可接受的载体。在一个实施方案中,本发明的化合物的药物组合物包括本发明提及的具体化合物(表1-4中的化合物),或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。在另一个实施方案中,本发明的化合物的药物组合物包括通式(I)-(VI)中任何一个化合物及表1-4中的具体化合物,或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体,附带条件是该化合物不是N-乙酰基-3-氨基-1-丙磺酸。

[0126] 药物组合物的制备可以通过本领域已知的方法进行(例如参照Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20<sup>th</sup> Edition,2000)。例如,治疗化合物和/或组合物与一种或多种固体或液体形式的药物载体物质和/或添加剂(或辅助物质)以及与其它具有治疗或预防作用的活性化合物组合(如果需要),形成合适的给药方式或剂型,然后作为药物施用在人或动物中。药剂制备可以添加许多本领域已知的添加剂,例如填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂、稳定剂、乳化剂、分散剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、调味剂、芳香剂、增稠剂、稀释剂、缓冲剂、溶剂、增溶剂、用于实现储库效应的试剂、用于改变渗透压的盐、包衣剂或抗氧化剂等。

[0127] 本发明所用术语“药物组合物”是指本发明所述的化合物根据给药方式和剂型的要求,和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂、赋形剂或防腐剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂形成的组合物。

[0128] 本发明所用术语“药学上可接受的载体”用于表示本发明所述的任何载体、稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物质。悬浮剂的实例包括乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶或这些物质的混合物。防止微生物的作用可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来实现。还可以加入等渗剂,例如糖、氯化钠等。延长可注射药物的吸收可以通过使用延迟吸收试剂,例如单硬脂酸铝和明胶来实现。合适的载体、稀释剂、溶剂或媒介物质的实例包括水、乙醇、多元醇、及其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯(油酸乙酯)。赋形剂的实例包括乳糖、乳糖单水合物、柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸二钙。崩解剂的实例包括淀粉、藻酸和某些复合硅酸盐。润滑剂的实例包括硬脂酸镁、月桂基硫酸钠、滑石以及高分子量的聚乙二醇。

[0129] 本发明所用术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断下,可以与受试者(例如人和动物)的细胞接触,没有异常的毒性、刺激、过敏反应并且具有合适的利益/风险比。

[0130] 药学上可接受的载体可包括生理上可接受的任一或所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。在一个实施方案中,载体适于肠胃外给药,也可以适于静脉内、腹膜内、肌内、舌下或口服给药。在其它实施方案中,载体适于局部给药或通过吸入给药。药学上可接受的载体包括无菌水溶液或分散体和可以用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。这种介质和试剂用于药物活性物质是本领域公开的。除了一些与活性化合物不相容常规介质或试剂,本发明涉及的药物组合物是可以达到预期的。补充的活性化合物也可以掺入组合物中。例如,如下所述,本发明涉及的药物组合物可以进一步结合至少一种另外的治疗阿尔茨海默病方法。

[0131] 本发明涉及的药物组合物可以通过口服形式给药,例如以丸剂、片剂、漆片剂、糖衣片剂、颗粒剂、硬和软明胶胶囊、水性、醇性(或油性)溶液剂、糖浆剂、乳剂或悬浮液。或者

通过直肠给药,例如以栓剂的形式。还可以胃肠外给药,例如通过注射或输液进行皮下、肌内或静脉内给药。其它合适的给药方式是皮内或经皮的,例如以软膏,乳膏,酏剂,喷雾剂或透皮治疗系统的方式给药。或以鼻喷雾剂或气雾剂混合物的形式吸入的方式给药。或通过微胶囊、植入物或晶片的方式给药。

[0132] 在一些实施方案中,本发明所涉及的药物组合物可用于口服给药。例如,药物组合物可以是硬壳明胶胶囊、软壳明胶胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂、粉剂、颗粒剂、锭剂或糊剂的形式、糖衣片等。或者,药物组合物可以是溶液、水性液体悬浮液、非水性液体悬浮液、水包油液体乳剂、油包水液体乳剂、酏剂或糖浆剂等。药物组合物可以形成或不形成肠溶包衣。在一些实施方案中,将药物组合物配制成可控制药物释放的制剂,例如延迟释放或延长释放时间。

[0133] 在进一步的实施方案中,化合物及其组合物可以配制成多剂量形式,即以多颗粒剂型(例如,硬明胶胶囊或使用旋转式压片机制备的常规片剂)的形式,包含一种或多种珠或迷你片剂给患者口服。常规片剂在进入胃中后会快速分散。一个或多个包衣珠或迷你片剂可以与适当的赋形剂一起被压制成相应的片剂(例如,粘合剂、稀释剂/填充剂和用于常规片剂的崩解剂等)。

[0134] 化合物或其组合物的片剂、丸剂、珠粒或小片剂可以被包衣或其它方式复合,使其具有控制药物释放(包括延迟释放或延长释放时间)或保护其免受胃中酸性介质的破坏。例如,片剂或丸剂可以包含一个内部剂量和一个外部剂量组分,后者作为前者的包衣。两种组分可以通过聚合物层隔开从而控制内部剂量的释放过程。

[0135] 在某些实施方案中,所述层可包含至少一种肠溶性聚合物。在另外的实施方案中,所述层可以包含至少一种肠溶性聚合物和至少一种非水溶性的聚合物的组合物。在另外的实施方案中,所述层可以包含至少一种肠溶性聚合物和至少一种水溶性的聚合物的组合物。在另外的实施方案中,所述层可包含至少一种肠溶性聚合物和成孔剂的组合物。

[0136] 在某些实施方案中,所述层可包含至少一种非水溶性聚合物。在另外的实施方案中,所述层可以包含至少一种非水溶性聚合物和至少一种水溶性聚合物的组合物。在另外的实施方案中,所述层可以包含至少一种非水溶性聚合物和成孔剂的组合物。

[0137] 水溶性聚合物的代表性实例包括聚乙烯吡咯烷酮(PVP),羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙二醇等。

[0138] 肠溶聚合物的代表性实例包括纤维素酯及其衍生物(醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素),聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯,pH敏感性甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物和虫胶。这些聚合物可以作为干粉或水分散体使用。一些可购买的材料包括由Rohm Pharma制造生产的甲基丙烯酸共聚物,商标为Eudragit(LI 00,S I 00,L30D);由Eastman Chemical Co.生产的Cellacefate(醋酸邻苯二甲酸纤维素);由FMCCorp.生产的Aquateric(乙酸邻苯二甲酸纤维素水分散体)和Shin Etsu K.K.生产的Aqoat(羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯水分散体)。

[0139] 非水溶性聚合物的代表性实例包括乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯(例如BASF生产的Kollicoat SR#30D)、醋酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、基于丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物、丙烯酸和甲基丙烯酸酯与季铵盐基团的共聚物(例如Eudragit NE、RS和RS30D、RL或RL30D等)。

[0140] 任何上述聚合物可以用一种或多种药学上可接受的增塑剂进行增塑。增塑剂的代表性实例包括甘油三乙酸酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸乙酰基三正丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、蓖麻油、癸二酸二丁酯、乙酰化单甘油酯等化合物或其混合物。当使用增塑剂时，增塑剂可以占聚合物重量的约3至30%，通常约为重量的10至25%。增塑剂的类型及其含量取决于聚合物或多种聚合物和涂料体系的性质（例如，基于水性或溶剂，基于溶液或分散体和总固体等性质）。

[0141] 药物组合物通常在制造和储存条件下必须是无菌的和稳定的。组合物可以配制为溶液、微乳液、脂质体或适合于高浓度药物的其它有序结构。载体的溶剂或分散介质可以含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等）及其合适的混合物的。适当的流动性可以通过使用包衣（例如卵磷脂），并在分散体系中加入表面活性剂来维持所需的粒度来实现。在许多情况下，组合物中可加入等渗剂，例如糖，多元醇如甘露醇、山梨醇或氯化钠。通过在组合物中加入延迟吸收的试剂（例如单硬脂酸盐和明胶），可以实验延长注射的组合物吸收的目的。此外，化合物可以制成定时释放的制剂，例如在组合物中加入能使其缓慢释放聚合物。该化合物可以加入防止快速释放的载体来制备，例如控制释放的制剂，包括植入物和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的具有生物相容性聚合物，例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯、聚乳酸和聚乳酸、聚乙醇酸共聚物（PLG）。

[0142] 制备这种制剂的许多方法通常是本领域技术人员所熟知的。无菌可注射溶液可以通过将适当量的活性化合物，例如通式(I)-(VI)中任何一个化合物加入溶剂中，根据需要与一种或上述列举的成分的组合，通过过滤灭菌来制备。通常，分散体可以通过将活性化合物加入含有无菌载体的分散介质和上述列举的成分来制备。在用无菌注射溶液制备无菌粉末时，常用的制备方法是将真空干燥和冷冻干燥产生的含活性成分的粉末加上已经无菌过滤的含有所需成分溶液。化合物制剂还可以通过加入一种或多种增强其溶解度化合物来制备。

[0143] 为了施用方便和剂量的均一，以剂量单位形式配制肠胃外组合物一般是有利的。术语“单位剂量形式”是物理上的离散单位，适于作为人类受治疗者和其他哺乳动物的单一剂量，每个单位含有计算产生期望治疗作用的预定量的活性物质，以及合适的药物载体。本发明的剂量单位形式的规格是可以改变的，而且受支配于和直接的取决于(a)治疗化合物的独特特征以及要取得的独特治疗效果，和(b)配制这种治疗化合物以预防或治疗β淀粉样蛋白相关疾病的领域中内在的限制。

[0144] 在一些实施方案中，药物组合物包括含有效量化合物和/或组合物以及药学上可接受的载体。在一个实施方案中，用于治疗或预防β淀粉样蛋白相关疾病的药物组合物，包括本发明所涉及的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。在另一个实施方案中，用于治疗或预防β淀粉样蛋白相关疾病（例如阿尔兹海默病）的药物组合物，包括本发明所涉及的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0145] 化合物和组合物的应用

[0146] 在另一方面，本发明涉及了预防或治疗患有β淀粉样蛋白相关疾病的方法，主要通过受治疗者施用有效剂量的本发明所述的化合物或组合物来预防或治疗。在相关方面，本发明涉及了预防或治疗患有β淀粉样蛋白相关疾病的方法，通过对受治疗者施用所需的有效剂量的本发明所述的化合物或组合物来预防或治疗。

[0147] 本发明所用术语“受治疗者”包括具有β淀粉样蛋白相关疾病(或由于遗传倾向或基因突变而对β淀粉样蛋白相关疾病敏感或处于其风险中)的活生物体。受治疗者的实例包括人、猴、牛、兔、绵羊、山羊、猪、狗、猫、大鼠、小鼠和其转基因物种。术语“受治疗者”通常包括以容易患有β淀粉样蛋白相关疾病为特征的动物,例如哺乳动物,如灵长类动物和人类。动物也可以包括患有此病症的动物模型,例如转基因小鼠模型等。

[0148] 在一些实施方案中,所选受治疗者有治疗的需求,需要并且运用本发明提供的方法治疗。需要接受治疗的受治疗者是本领域公认的,包括具有已经鉴定为患有疾病或病症(例如轻度认知障碍(MCI)、阿尔茨海默病、痴呆等)或具有这些症状的,或处于这种疾病或病症的风险中,并且基于诊断,例如医学诊断,预期能够受益于治疗(例如治愈、愈合、预防、缓解、缓和、改变、补救、改善或影响疾病或其症状或风险)的个体。

[0149] 在一些实施方案中,受治疗者是ApoE4+ (本发明中也称为“ApoE4阳性”或简称为“ApoE4”)的受治疗者,即具有至少一个载脂蛋白E (ApoE) 基因的ε4等位基因携带者。ApoE4阳性患者可以携带一个或两个的ApoE4等位基因。载脂蛋白E基因的ε4等位基因是晚期阿尔茨海默病(AD)患者最危险的基因遗传因素。50%-60%的AD患者具有至少一个ApoE4的ε4等位基因,而健康者只有25%携带此基因。ApoE4+的AD患者存在发病年龄降低,严重程度增加和AD进程加速的危险。具有两个ε4等位基因的受治疗者占AD患者总数的10%-14%,并且表现出更加危险的疾病进展。ε4等位基因导致脑Aβ淀粉样蛋白沉积增加,CSF tau和p-tau的增加,以及认知衰退的加速。此外,携带一个或两个ApoE的ε4等位基因的痴呆患者更可能患有AD,使得临床研究中的疾病误诊率显著降低(ApoE4患者为2%,而非ApoE4患者为42%)。

[0150] 在一些实施方案中,本发明所涉及的化合物和治疗方法施用于受治疗组时,本发明所涉及的治疗或预防方法与安慰剂组或历史对照组之间存在可接受的差异。

[0151] 应当理解的是,使用一种或多种活性化合物和/或组合物及其剂量的选择取决于个体的基本情况(通常应该使个人情况达到最佳的效果)。给药和给药方案应该在本领域技术人员的能力范围内,并且合适的剂量取决于许多因素包括普通技术医生,兽医或研究者知识能力水平(见Wells et al.eds.,Pharmacotherapy Handbook,2nd Edition,Appleton and Lange,Stamford,Conn.(2000);PDR Pharmacopoeia,Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000,Deluxe Edition,Tarascon Publishing,Loma Linda,Calif.(2000))。例如,给药和给药方式可以取决于受治疗者病症本身及其严重性,以及受治疗的人或动物的性别,年龄,体重和个体反应性,化合物的有效作用时间和半衰期,急性、慢性或预防性的治疗,和/或除了治疗分子之外是否施用其它活性化合物。

[0152] 因此,化合物或组合物的剂量取决于多种因素,所述因素包括但不限于:所使用的化合物的活性,生物学和药代动力学性质和/或副作用。受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食。给药时间和给药途径,排泄速率和任何适用药物组合。医师所期望的化合物对受治疗者产生的具有效果。所施用的化合物的性质(例如生物可利用度、稳定性、药效、毒性等)。本领域所公认的确定的合理剂量。当将一种或多种本发明的化合物施用于人时,医生可以首先规定相对低的剂量,随后增加剂量直至得到适当的反应。

[0153] 本发明所涉及的每个化合物用于组合物的剂量没有特别限制。示例剂量包括毫克或微克量的化合物/千克受治疗者或样品重量(例如,约50微克每千克至约500毫克每千克、约1毫克每千克至约100毫克每千克、约1毫克每千克至约50毫克每千克、约1毫克每千克至

约10毫克每千克、或约3毫克每千克至约5毫克每千克)。另外的示例剂量包括约5-500mg、约25-300mg、约25-200mg、约50-150mg、或约50mg、约100mg、约150mg、约200mg或约250mg、500mg,例如每日或每日两次更低或更高的剂量。

[0154] 在一些实施方案中,成人的口服剂量通常为0.005mg至10g/天。以片剂或其它形式的制剂可以方便地包含一定量(这样的剂量或作为其倍数计量是有效计量)的化合物(例如,通式(I)或(II)的化合物,或者通式(III)到(VI)的化合物)。例如,含有5mg至500mg,通常约10mg至200mg。化合物的剂量单位(例如,口服剂量单位)可以包括例如1-30mg、1-40mg、1-100mg、1-300mg、1-500mg、2-500mg、3-100mg、5-20mg、5-100mg(例如1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg或500mg)。

[0155] 在一些实施方案中,化合物的口服给药剂量的范围通常为约0.001mg至约2000mg每千克体重。在一些实施方案中,口服剂量为0.01mg至100mg每千克体重,0.1mg至50mg每千克体重,0.5mg至20mg每千克体重,或1mg至10mg每千克体重。在一些实施方案中,口服剂量是5mg化合物每千克体重。

[0156] 在另外的实施方案中,剂量范围(包括其所有范围和子范围)为约10-1000mg,例如约10-900mg、约10-800mg、约10-700mg、约10-600mg、约10-500mg、约10-400mg、约10-300mg、约10-250mg、约10-200mg、约10-150mg、约10-100mg、约10-50mg、约50-900mg、约50-800mg、约50-700mg、约50-600mg、约50-500mg、约50-400mg、约50-300mg、约50-250mg、约50-200mg、约50-150mg、约50-100mg、约100-900mg、约100-800mg、约100-700mg、约100-600mg、约100-500mg、约100-400mg、约100-300mg、约100-250mg、约100-200mg、约100-150mg、约150-200mg、约150-250mg、约150-300mg、约150-400mg、约150-500mg、约200-900mg、约200-800mg、约200-700mg、约200-600mg、约200-500mg、约200-400mg、约200-300mg、约200-250mg、约300-900mg、约300-800mg、约300-700mg、约300-600mg、约300-500mg、约300-400mg、约400-900mg、约400-800mg、约400-700mg约400-600mg、约400-500mg、约500-900mg、约500-800mg、约500-700mg、约500-600mg、约100-500mg、约100-400mg、约100-300mg或约100-250mg等。在一个实施方案中,所述范围为约150-400mg。

[0157] 在进一步的实施方案中,剂量是10mg,25mg,50mg,60mg,70mg,75mg,80mg,85mg,90mg,100mg,105mg,110mg,115mg,120mg,125mg,130mg,135mg,140mg,145mg,150mg,160mg,170mg,180mg,190mg,200mg,225mg,250mg,275mg,300mg,350mg,400mg,450mg,500mg,550mg,600mg,650mg,700mg,750mg,800mg,850mg,900mg,950mg,or 1000mg等。

[0158] 本发明涉及的化合物和组合物通过已知的方法序,剂量作用于受治疗者,在有效的时间段内实现期望的目标。剂量方案可以根据需要进行调整以达到最佳治疗效果。例如,每天可以把剂量分开进行多次给药,或者可以根据紧急治疗情况按比例减少剂量。

[0159] 在一些实施方案中,受治疗者在有效剂量的化合物或组合物作用下,可以预防或治疗β淀粉样蛋白相关疾病例如阿尔茨海默病。此外,化合物或组合物可以通过任何合适的途径或方式给药,例如但不限于经口服、肠胃外、静脉内、腹膜内、肌内、舌下、局部或鼻内给药、吸入等本领域中常用的方法。

[0160] 在一些实施方案中,可以通过使用本领域已知的认知试验,例如ADAS-cog(阿尔茨

海默病评价量表-认知)来确定化合物的功效。ADAS被用于分析阿尔茨海默病(AD)最重要症状的严重性。ADAS-Cog有助于评估认知功能和认知功能受损之间的区别。它对于确定认知衰退的程度十分有用,并且基于它的答案和得分可以帮助评估病人处于阿尔茨海默病的哪个阶段。ADAS-Cog可以用于临床试验以确定认知功能的改善或下降。与安慰剂组相比,通过ADAS-Cog分数增加来评估其认知功能的改善。

[0161] 本发明所涉及的化合物和组合物可以通过上述任何合理的方式每天一次、两次、三次或四次给药。此外,在某些实施方案中,本发明所述的任何化合物的施用或治疗(根据化合物结构的不同)可以持续数周。例如通常治疗可以持续至少2周、4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周或104周等。在另外的实施方案中,本发明所述的任何化合物的施用或治疗(根据化合物结构的不同)可以持续数月。例如,通常治疗可以持续至少2个月、4个月、6个月、8个月、10个月、12个月、15个月、18个月、20个月或24个月等。在另外的实施方案中,本发明所述的任何化合物的施用或治疗(根据化合物结构的不同)可以无限期地继续。在另外的实施方案中,本发明所述的任何化合物的施用或治疗(根据化合物结构的不同)可以长期进行,直到ADAS-Cog得分提高约1.5-4.5倍。在一些方面,得分的提高为约1.5倍、约2.0倍、约3.5倍、约4.0倍、约4.5倍、约5.0倍、约7.5倍、约10.0倍、约15.0倍。在具体方面,提高为约1.5倍至约10.0倍。

[0162] 可以理解的是,本发明涉及的化合物和/或组合物可单独使用或与其它疗法组合使用。其它β淀粉样蛋白相关疾病治疗不局限于:包括认知增强剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂,NMDA受体拮抗剂),其它能与β淀粉样蛋白结合的化合物等。本发明所涉及的化合物和/或组合物可单独使用或与其它一种或多种处方或非处方的疗法组合使用。后者可以在施用本发明所述的化合物和/或组合物之前,之后或同时施用。美国专利申请公开号2005/0031651(通过引用并入本文)提供了一份详细的(但并非详尽无遗的)可以联合使用的“治疗药物”列表。可以与本发明所涉及的化合物或药物组合物一起使用的,用于预防或治疗阿尔茨海默病(AD)或其症状的药物包括但不限于多奈哌齐(Aricept™),美金刚(Namenda™),利伐斯的明(Exelon™),加兰他敏(Reminyl™)和R-氟比洛芬(Flurizan™)。本发明的化合物和组合物还可以根据需要进行与疫苗和抗体组合,用于预防或治疗AD。

#### [0163] 试剂盒

[0164] 本发明所涉及的化合物和组合物可以包装为试剂盒的一部分,可以包括容器例如包装、盒、小瓶等。试剂盒可以根据本发明所述的方法(包括这些方法的说明书)商业使用。试剂盒另外的组分可以包括酸、碱、缓冲剂、无机盐、溶剂、抗氧化剂、防腐剂或金属螯合剂等。试剂盒另外的组分可以以纯组合物的形式存在,或以水溶液或有机溶液并入一种或多种另外的试剂盒组分的形式存在。任一或所有试剂盒组分还包含缓冲液。

#### [0165] 实施例

##### [0166] 一般性方法

[0167] 方法A. 3-氨基-1-丙磺酸钠盐的制备和使用:3-氨基-1-丙磺酸由供应商提供,3-氨基-2,2-二氘-1-丙磺酸由实验室合成。将上述酸溶于水中,加入等摩尔量的氢氧化钠,室温下搅拌10分钟,旋转蒸发除去溶剂,干燥后,直接用于后续反应。

[0168] 方法B. 离子交换树脂法脱盐:将含有氯化钠的粗产物溶于水中(例如2毫摩尔量的

粗品在10mL水中),加入干净的Amberlite IR120 H-型树脂(例如2mL),间歇性搅拌5分钟,过滤除去树脂,用水洗树脂(例如洗3次,每次2mL),将滤液和洗涤液合并。所得溶液再用树脂如上处理两次。将最后溶液旋转蒸发除去溶剂,干燥后,得到产物。

[0169] 实施例1:3-氨基-3,3-二氘-1-丙磺酸(1)和3-氨基-3,3-二氘-1-丙磺酸钠盐(1s)的合成

[0170] 将3-羟基丙腈(26.0g,366mmol,1.0eq.)的无水THF(50mL)溶液慢慢滴入含有LiAlD<sub>4</sub>(10.0g,238mmol,0.65eq.)的无水THF(200mL)溶液中,反应混合物在回流条件下搅拌过夜。反应冷却到室温后,依次加入水(4.8mL),15%NaOH水溶液(4.8mL)以及水(14.4mL)进行淬灭,并于室温下搅拌2小时,然后过滤除去固体杂质。减压下浓缩滤液并干燥得到红色油状液体无需纯化可直接用于下一步反应。

[0171] 将油状液体(10.0g,128mmol,1.0eq.)溶于100mL氯仿溶液,在冰浴条件下搅拌并缓慢滴入二氯亚砷(18.2g,154mmol,1.2eq.)。反应混合物在回流条件下搅拌过夜,在旋转蒸发仪上旋去溶剂,浓缩得到黑色混合物。柱层析纯化得到白色固体3-氯-1,1-二氘-1-丙胺盐酸盐(10.8g,64.4%)。

[0172] 将3-氯-1,1-二氘-1-丙胺盐酸盐(10.0g,76.3mmol,1.0eq.)溶于水(50mL)中,搅拌并加入Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(9.61g,76.3mmol,1.0eq.)。混合物在回流条件下搅拌过夜,在旋转蒸发仪上旋去溶剂,得到白色固体。该固体加入浓盐酸,过滤除去固体(氯化钠),减压下浓缩滤液并干燥得到白色固体,然后重结晶(水-乙醇)、干燥,得到白色固体3-氨基-3,3-二氘-1-丙磺酸(1)(9.5g,88.3%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,D<sub>2</sub>O):δppm 2.15(t,J=7.5Hz,2H),3.07(t,J=7.5Hz,2H);<sup>13</sup>C NMR(125MHz,D<sub>2</sub>O):δppm 22.21,37.74(m,CD<sub>2</sub>),47.87;m/z(ES<sup>-</sup>)140.0(M-H)。

[0173] 3-氨基-3,3-二氘-1-丙磺酸溶于10mL水并加入等摩尔氢氧化钠,混合物室温搅拌10分钟后减压下浓缩至干,干燥得到白色固体1s,直接用于下一步反应。

[0174] 实施例2:3-((L-丙氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(2)的合成

[0175] 将化合物1s(0.30g,1.84mmol,1.0eq.)和N-叔丁氧羰基-L-丙氨酸(0.37g,2.0mmol,1.1eq.)混合于无水DMF(10mL)中。在冰浴条件下加入N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC,0.56g,2.7mmol,1.5eq.)和1-羟基苯并三唑(HOBt,0.24g,1.80mmol,1.0eq.)后室温搅拌过夜。加入水(2mL)后继续搅拌一小时,过滤除去不溶固体,减压下浓缩滤液得到白色固体粗品。将固体溶于水(20mL)中,用乙酸乙酯萃取2次,水相在减压下浓缩,残留物经柱层析得到白色固体3-((N-Boc-L-丙氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸钠0.50g,产率81.3%。该白色固体(0.50g,1.50mmol,1.0eq.)溶于10mL 1N HCl溶液并在50℃搅拌2h,减压下浓缩。将固体溶于水(5mL),并加入Amberlite IR120 H型离子交换树脂后搅拌2分钟,过滤除去树脂。重复离子交换过程,滤液减压下浓缩。粗品经甲醇和乙酸乙酯重结晶,过滤,干燥得白色固体3-((L-丙氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(2)(277mg,87.3%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,D<sub>2</sub>O):δppm 1.49(d,J=7.0Hz,3H),1.92(t,J=8.0Hz,2H),2.90(t,J=8.0Hz,2H),3.97-4.07(m,1H),8.34(s,1H);<sup>13</sup>C NMR(125MHz,D<sub>2</sub>O):δppm 16.47,23.71,48.30,49.10,170.69;m/z(ES<sup>-</sup>)210.8(M-H)。

[0176] 实施例3:3-((L-丝酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(3)的制备

[0177] 将N-叔丁氧羰基-L-丝氨酸1.03g(5mmol,1eq.)和化合物1s(806mg,5mmol,1eq.),放入25mL单颈瓶中,加入DMF(7mL)和三乙胺(0.77mL),室温条件下滴加叠氮磷酸二苯酯

(DPPA) (1.51g, 1eq.)。室温条件下搅拌,反应过夜。反应结束,减压旋干溶剂。柱层析分离(甲醇:二氯甲烷,1:5),得到产物白色固体3-(N-叔丁氧羰基-L-丝酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸钠(800mg, 58%)。将第一步中得到的固体(250mg, 0.71mmol, 1eq.),加入1M HCl水溶液(5mL)中,室温条件下反应1h,反应结束后,减压旋干溶剂,得到粗产品。上述粗品溶于水(5mL)中,加入离子交换树脂(Amberlite IR120 H型,1mL),混合两分钟后,过滤除去树脂。水(2mL)洗涤后,收集水相。重复相同的离子交换过程两次后,水相减压旋干,获得白色固体化合物3(150mg, 92.6%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) δppm 1.84-1.94 (m, 2H), 2.78-2.94 (m, 2H), 3.83-3.98 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O) δppm 23.70, 37.80, 48.30, 54.57, 60.16, 167.59; m/z (ES<sup>+</sup>) 228.9 (M+H)。

[0178] 实施例4:3-(L-缬氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(4)的合成

[0179] 3-氨基-3,3-二氘-1-丙磺酸钠盐1s (1.63g, 10.0mmol, 1.0eq)和N-叔丁氧羰基-L-缬氨酸(2.60g, 12.0mmol, 1.2eq.)溶于无水DMF(20mL)。在冰浴条件下加入DCC(2.47g, 12.0mmol, 1.2eq.)和HOBt(1.35g, 10.0mmol, 1.0eq.)后室温搅拌过夜。加入水(2mL)后继续搅拌一小时,过滤除去不溶固体,减压下浓缩滤液得到白色固体粗品。将固体溶于水(20mL),用乙酸乙酯萃取2次,水相在减压下浓缩后经柱层析得到白色固体3-(N-叔丁氧羰基-L-缬氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸钠(3.2g, 88.3%)。将该白色固体(3.2g, 8.83mmol, 1.0eq.)溶于1N HCl溶液(30mL)中,并在50℃搅拌2h,减压下浓缩。将固体溶于水(10mL),并加入Amberlite IR120 H型离子交换树脂后搅拌2分钟,过滤除去树脂。重复离子交换过程,滤液减压下浓缩。粗品经甲醇和乙酸乙酯重结晶,过滤,干燥得白色固体3-(L-缬氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(4)(1.87g, 88.1%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) : δppm 0.92-1.06 (m, 6H) 1.98 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.17-2.21 (m, 1H), 2.95 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.76 (d, J=6.5Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O) : δppm 17.01, 17.57, 23.73, 29.80, 48.40, 58.78, 169.18; m/z (ES<sup>-</sup>) 239.1 (M-H)。

[0180] 实施例5:3-(L-苯丙氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(5)的合成

[0181] 3-氨基-3,3-二氘-1-丙磺酸钠盐1s (815mg, 5.0mmol, 1.0eq.)和N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸(1.59g, 6.0mmol, 1.2eq.)溶于20mL无水DMF。在冰浴条件下加入DCC(1.24g, 6.0mmol, 1.2eq.)和HOBt(675mg, 5.0mmol, 1.0eq.)后室温搅拌过夜。加入2mL水后继续搅拌一小时,过滤除去不溶固体,减压下浓缩滤液得到白色固体粗品。将固体溶于20mL水,用乙酸乙酯萃取2次,水相在减压下浓缩后经柱层析得到白色固体3-(N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸钠1.8g,产率87.7%。白色固体(1.80g, 4.39mmol, 1.0eq.)溶于1N HBr溶液(20mL)并在50℃搅拌2h,减压下浓缩。粗品经乙醇和水重结晶,过滤,干燥,得到白色固体3-(L-苯丙氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(5)(1.07g, 84.5%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) : δppm 1.67-1.80 (m, 2H), 2.54-2.68 (m, 2H), 3.05-3.28 (m, 2H), 4.14 (t, J=6.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.34-7.47 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O) : δppm 23.44, 36.87, 37.53 (m, CD<sub>2</sub>), 48.18, 54.64, 128.04, 129.17, 129.27, 133.86, 168.81; m/z (ES<sup>-</sup>) 287.0 (M-H)。

[0182] 实施例6:3-(L-组酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸氢溴酸盐(6)的制备

[0183] 将N-叔丁氧羰基-L-组氨酸1.465g (5.74mmol, 1eq.)和化合物1s 0.93g (5.74mmol, 1eq.),放入100-mL单颈瓶中,加入DMF(10mL)和三乙胺(0.88mL, 1.1eq.),室温

条件下滴加叠氮磷酸二苯酯 (DPPA) (1.739g, 1.1eq.)。室温条件下搅拌, 反应过夜。反应结束, 减压旋干溶剂。柱层析分离(甲醇:二氯甲烷, 1:3), 得到产物白色固体3-(N-叔丁氧羰基-L-组酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸钠(1.4g, 61%)。将第一步中得到的固体加入1N HBr水溶液(20mL)中, 室温条件下反应1h, 反应结束后, 减压旋干溶剂, 得到的残余物分散到乙醇(30mL)中。室温搅拌1小时后, 过滤得到固体。将固体溶于水中(5mL), 然后再滴加乙醇(30mL)。室温搅拌1小时后, 过滤得到固体, 真空干燥滤饼得到白色固体产品6(1.25g, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>ppm</sub> 1.82 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 4.21 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O) δ<sub>ppm</sub> 23.55, 25.99, 48.21, 52.30, 118.30, 125.91, 134.32, 167.69; m/z (ES<sup>+</sup>) 278.9 (M+H)。

[0184] 实施例7:3-(<sup>15</sup>N-氨基)-1-丙磺酸(7)的合成

[0185] 向1,3-丙磺酸内酯(0.61g, 5.0mmol, 1.0eq.) 甲醇/水(1:1)溶液加入<sup>15</sup>N-硫酸铵(<sup>15</sup>N丰度, 98%; 1.0g, 7.5mmol, 1.5eq.)和氢氧化钠(0.5g, 12.5mmol, 2.5eq.)。反应在密闭体系下加热到70℃反应过夜。冷却到室温, 依次加入NaHCO<sub>3</sub>(0.63g, 7.5mmol, 1.5eq.)和二碳酸二叔丁酯(1.64g, 7.5mmol, 1.5eq.)后在70℃反应3小时。减压下浓缩得到白色固体粗品并溶于甲醇溶液, 过滤除去白色固体, 滤液浓缩经柱层析得到白色胶状物。此胶状物溶于1N HBr溶液(20mL)中, 并在50℃搅拌2h, 减压下浓缩。粗品经乙醇和水重结晶, 过滤, 干燥得白色固体3-(<sup>15</sup>N-氨基)-1-丙磺酸(7) 398mg, 56.8%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O): δ<sub>ppm</sub> 2.06-2.16 (m, 2H), 3.01 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.15 (t, J=7.5Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O): δ<sub>c</sub> (ppm) 22.23, 38.17 (d, J=5.0Hz), 47.82; m/z (ES<sup>+</sup>) 140.8 (M+H)。

[0186] 例8:3-(L-缬氨酰基-(<sup>15</sup>N-氨基))-1-丙磺酸(10)的合成

[0187] 向1,3-丙磺酸内酯(1.22g, 10.0mmol, 1.0eq.) 甲醇/水(1:1)溶液加入<sup>15</sup>N-标记的硫酸铵(2.0g, 15.0mmol, 1.5eq.)和氢氧化钠(1.0g, 25mmol, 2.5eq.)。反应在密闭体系下加热到70℃反应过夜。冷却到室温, 依次加入三乙胺(1.51g, 15.0mmol, 1.5eq.)和二碳酸二叔丁酯(3.27g, 15.0mmol, 1.5eq.)后在70℃反应3小时。减压下浓缩得到白色固体粗品并溶于甲醇溶液, 过滤除去白色固体, 滤液浓缩经柱层析得到白色胶状物。此胶状物溶于30mL 1N HCl溶液并在50℃搅拌2h, 减压下浓缩, 干燥得白色固体3-(<sup>15</sup>N-氨基)-1-丙磺酸(7), 无需纯化, 可直接用于下一步反应。

[0188] 3-(<sup>15</sup>N-氨基)-1-丙磺酸溶于水(10mL)并加入等摩尔氢氧化钠, 混合物室温搅拌10分钟后减压下浓缩滤液并干燥得到白色固体3-(<sup>15</sup>N-氨基)-1-丙磺酸钠盐无需纯化可直接用于下一步反应。

[0189] 3-(<sup>15</sup>N-氨基)-1-丙磺酸钠盐和N-叔丁氧羰基-L-缬氨酸(3.26g, 15.0mmol, 1.5eq.)溶于30mL无水DMF。在冰浴条件下加入DCC(3.09g, 15.0mmol, 1.5eq.)和HOBT(1.35g, 10.0mmol, 1.0eq.)后室温搅拌过夜。加入2mL水后继续搅拌一小时, 过滤除去不溶固体, 减压下浓缩滤液得到白色固体粗品。将固体溶于20mL水, 用乙酸乙酯萃取2次, 水相在减压下浓缩后经柱层析得到白色胶装固体。将此粗品溶于1N HCl溶液(30mL)中, 并在50℃搅拌2h, 减压下浓缩。将固体溶于水(10mL)中, 加入Amberlite IR120 H型离子交换树脂后搅拌2分钟, 过滤除去树脂。重复离子交换过程, 滤液减压下浓缩。粗品经乙醇和水重结晶, 过滤, 干燥得白色固体3-(L-缬氨酰基-(<sup>15</sup>N-氨基))-1-丙磺酸(10) (1.23g, 51.4%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O): δ<sub>ppm</sub> 0.99-1.08 (m, 6H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.93 (t, J=

9.0Hz, 2H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.74 (d, J=6.0Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta_{\text{C}}$  (ppm) 16.97, 17.54, 23.88, 29.77, 38.03 (d, J=8.8Hz), 48.39, 58.74 (d, J=8.8Hz), 169.13 (d, J=17.5Hz); m/z ( $\text{ES}^-$ ) 237.9 (M-H).

[0190] 实施例9:3-(( $^{18}\text{O}$ -L-丙氨酰基)氨基)-1-丙磺酸(13)的制备

[0191] 将L-丙氨酸(0.91g, 10.2mmol, 1eq.)分散到4M盐酸二氧六环溶液(5.2mL, 20.8mmol, 2eq.)中,然后加入 $\text{H}_2^{18}\text{O}$ (1.8mL;  $^{18}\text{O}$ 丰度,98%)。混合物于封管中加热(油浴,100 $^\circ\text{C}$ )搅拌24小时,然后冷却到室温,旋转蒸发去除溶剂,所得残余物分散到4M盐酸二氧六环溶液(2.6mL, 10.2mmol, 1eq.)中,然后加入 $\text{H}_2^{18}\text{O}$ (1.6mL;  $^{18}\text{O}$ 丰度,98%)。将混合物于封管中加热(油浴,100 $^\circ\text{C}$ )搅拌24小时,然后冷却到室温,旋转蒸发去除溶剂。将残余物真空干燥,得到L-丙氨酸- $^{18}\text{O}_2$ 盐酸盐(1.32g, 100%;  $^{18}\text{O}$ 丰度,92%)。将L-丙氨酸- $^{18}\text{O}_2$ 盐酸盐(1.32g, 10.2mmol, 1eq.)分散到甲醇(50mL)中,然后加入DIPEA(4.07mL, 22.5mmol, 2.2eq.)和 $\text{Boc}_2\text{O}$ (2.55g, 11.22mmol, 1.1eq.)。此混合物在50 $^\circ\text{C}$ 温度下搅拌1h(反应体系变澄清),然后反应液冷却到室温,旋转蒸发蒸去溶剂,得到N-叔丁氧羰基-(L-丙氨酸- $^{18}\text{O}_2$ )二异丙基乙胺盐。将上述盐(1eq.)溶于DMF(40mL)中,然后加入对硝基苯酚(1.59g, 11.22mmol, 1.1eq.)和DCC(3.21g, 15.3mmol, 1.5eq.)。反应液在室温下搅拌过夜后,过滤除去不溶物。滤液在旋转蒸发仪上旋干。纯化残余物(硅胶柱层析;洗脱液,乙酸乙酯:石油醚,1:10),得到白色固体,将上述对硝基苯酯溶于DMF(30mL)中,然后加入高牛磺酸钠(1.72g, 10.2mmol, 1eq.)。混合物在35 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜后,旋转蒸发蒸去溶剂,残余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱液,甲醇:二氯甲烷,1:8到1:4)得到白色固体3-((N-(叔丁氧羰基)- $^{18}\text{O}$ -L-丙氨酰基)氨基)-1-丙磺酸(1.5g, 4.80mmol;总产率:47%)。该白色固体分散到1N的盐酸(20mL)中,室温下搅拌1小时。将所得固体经过安伯莱特离子交换树脂(IR120氢型)交换,真空干燥残余物得到白色固体产品13(0.78g, 82.0%)。 $^{18}\text{O}$ 丰度,92%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500MHz)  $\delta_{\text{ppm}}$  1.46-1.51 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 4.20 (q, 1H, J=5Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125MHz)  $\delta_{\text{ppm}}$  16.45, 23.88, 38.05, 48.33, 49.08, 170.62; m/z ( $\text{ES}^-$ ) 211.0 (M-H)。

[0192] 实施例10:3-(( $^{18}\text{O}$ -L-缬氨酰基)氨基)-1-丙磺酸(15)的制备

[0193] 将L-缬氨酸(1.2g, 10.2mmol)分散到 $\text{H}_2^{18}\text{O}$ (1.5g, 75.0mmol;  $^{18}\text{O}$ 丰度,98%)中,然后加入4M盐酸二氧六环溶液(5.1mL, 20.4mmol)。混合物于封管中加热(油浴,100 $^\circ\text{C}$ )搅拌24小时,然后冷却到室温,旋转蒸发去除溶剂(水浴温度不超过60 $^\circ\text{C}$ )。将得到的残余物再经过一次同样的交换,得到黄色固体即 $^{18}\text{O}$ -L-缬氨酸盐酸盐(1.57g, 100%;  $^{18}\text{O}$ 丰度,91.4%),此固体直接用于下一步。将 $^{18}\text{O}$ -L-缬氨酸盐酸盐(1.57g, 10.2mmol)分散到甲醇(25mL)中,然后加入DIPEA(2.6g, 20.4mmol)和BOC酸酐(2.2g, 10.2mmol)。此混合物在55 $^\circ\text{C}$ 温度下搅拌0.5小时,然后反应液冷却到室温,旋转蒸发蒸去溶剂,得到N-叔丁氧羰基-L- $^{18}\text{O}$ -缬氨酸(无需纯化,直接用于下一步)。将N-叔丁氧羰基-L-缬氨酸- $^{18}\text{O}$ 溶于二氯甲烷(30mL)中,然后冷却溶液至0 $^\circ\text{C}$ ,加入对硝基苯酚(1.5g, 10.7mmol)和DCC(2.3g, 11.2mmol)。反应液在室温下搅拌2h后,TLC(洗脱液,二氯甲烷:甲醇,10:1)确定原料反应完全,过滤除去不溶物,滤饼用二氯甲烷(30mL)洗涤,合并滤液并在旋转蒸发仪上旋干。纯化残余物(硅胶柱层析;洗脱液,乙酸乙酯:正己烷,4:1),得到黄色油状物(2.8g, 80.2%)。将黄色油状物(2.2g, 6.4mmol)溶于DMF(22mL)中,然后加入高牛磺酸钠(1.0g, 6.4mmol)。混合物在35 $^\circ\text{C}$ 下搅拌24h,旋转蒸发蒸去溶剂,残余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱液,二氯甲烷:甲醇,4:1)得到白色固体3-((N-叔

丁氧羰基-<sup>18</sup>O-L-缬氨酰基)氨基)-1-丙磺酸钠(1.5g,65%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,D<sub>2</sub>O) δppm 0.95(s,6H),1.43(s,9H),1.95(s,2H),2.04(s,1H),2.91(s,2H),3.37(s,2H),3.77(s,1H)。该白色固体(1.5g,4.1mmol)分散到1N的盐酸(20mL)中,60℃下搅拌1h。反应液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂,将所得固体以方法B进行脱盐处理,得到白色固体产品15(686mg,70%)。<sup>18</sup>O丰度,94%;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,D<sub>2</sub>O) δppm 0.98-1.10(m,6H),1.97(s,2H),2.20(d,J=4.8Hz,1H),2.93(s,2H),3.38(d,J=4.5Hz,2H),3.75(s,1H);<sup>13</sup>CNMR(126MHz,D<sub>2</sub>O) δppm 17.05,17.61,23.94,29.82,38.13,48.47,58.78,169.15;m/z(ES<sup>-</sup>)238.9(M-H)。

[0194] 实施例11:3-((<sup>18</sup>O-L-苯丙氨酰基)氨基)-1-丙磺酸(16)的制备

[0195] 将L-苯丙氨酸(1.0g,6.05mmol,1eq.)分散到4M的盐酸二氧六环溶液(3.0mL,12.0mmol,2eq.)中,然后加入H<sub>2</sub><sup>18</sup>O(1.3g;<sup>18</sup>O丰度,98%)。混合物于封管中加热(油浴,100℃)搅拌24小时,然后冷却到室温,旋转蒸发去除溶剂,将得到的残余物分散到4M的盐酸二氧六环溶液(3.0mL,12.0mmol,2eq.)中,然后加入H<sub>2</sub><sup>18</sup>O(1.3g;<sup>18</sup>O丰度,98%)。将混合物于封管中加热(油浴,100℃)搅拌24小时,然后冷却到室温,旋转蒸发去除溶剂。将残余物真空干燥,得到L-苯丙氨酸-<sup>18</sup>O<sub>2</sub>盐酸盐(1.0g,100%;<sup>18</sup>O丰度,96%)。将L-苯丙氨酸-<sup>18</sup>O<sub>2</sub>盐酸盐(1.0g,6mmol,1eq.)分散到甲醇(20mL)中,然后加入三乙胺(1.8g,18mmol,3eq.)和BOC酸酐(1.45g,6.65mmol,1.1eq.)。此混合物在30℃温度下搅拌2小时(反应体系变澄清),旋转蒸发蒸去溶剂,得到N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸-<sup>18</sup>O<sub>2</sub>。将N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸-<sup>18</sup>O<sub>2</sub>(1eq.)溶于二氯甲烷(10mL)中,然后加入DCC(1.24g,6.05mmol,1eq.)和N-羟基琥珀酰亚胺(0.60g,6.21mmol,1.05eq.)。反应液在室温下搅拌过夜后,过滤除去不溶物。滤液在旋转蒸发仪上旋干。纯化残余物(硅胶柱层析;洗脱液,二氯甲烷:甲醇,10:1),得到白色固体双N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸-<sup>18</sup>O<sub>2</sub>-NHS(1.4g)。将该白色固体(1.4g)溶于DMF(20mL)中,然后加入高牛磺酸钠(610mg,3.84mmol)。混合物在室温下搅拌2小时后,旋转蒸发蒸去溶剂,残余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱液,甲醇:二氯甲烷,1:8到5:1)得到白色固体3-((N-叔丁氧羰基)-<sup>18</sup>O-L-苯丙氨酰基)氨基)-1-丙磺酸钠(1.3g,82%)。该白色固体分散到1N的盐酸(20mL)中,室温下搅拌1小时。反应液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂,得到白色固体产品,用乙醇(5mL)洗涤后真空干燥得到白色固体(800mg),用安博莱特离子交换树脂(IR 120氢型)纯化后得到化合物16(400mg,40.0%)。<sup>18</sup>O丰度,87%;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,D<sub>2</sub>O) δppm 1.68-1.69(m,2H),3.02-3.10(m,2H),2.53-2.56(m,2H),3.14-3.24(m,2H),4.06(t,J=8.0Hz,.1H),7.21(d,J=7.0Hz,2H),7.32-7.37(m,3H),8.09(s,1H);<sup>13</sup>C NMR(125MHz,D<sub>2</sub>O) δppm 23.6,36.8,38.0,48.1,54.6,128.0,129.1,129.2,133.8,168.7;m/z(ES<sup>+</sup>)288.9(M+H),310.9(M+Na)。

[0196] 实施例12:3-((<sup>18</sup>O-L-组氨酰基)氨基)-1-丙磺酸氢溴酸盐(17)的制备

[0197] 将L-组氨酸(1.55g,10mmol,1eq.)分散到4M的盐酸二氧六环溶液(7.5mL,30mmol,3eq.)中,然后加入H<sub>2</sub><sup>18</sup>O(2.0g;<sup>18</sup>O丰度,98%)。混合物于封管中加热(油浴,100℃)搅拌24小时,然后冷却到室温,旋转蒸发去除溶剂,将得到的残余物分散到4M的盐酸二氧六环溶液(2.5mL,10mmol,1eq.)中,然后加入H<sub>2</sub><sup>18</sup>O(2.0g;<sup>18</sup>O丰度,98%)。将混合物于封管中加热(油浴,100℃)搅拌24小时,然后冷却到室温,旋转蒸发去除溶剂。将残余物真空干燥,得到L-组氨酸-<sup>18</sup>O<sub>2</sub>盐酸盐(2.32g,100%;<sup>18</sup>O丰度,93.8%)。将L-组氨酸-<sup>18</sup>O<sub>2</sub>盐酸盐(2.32g,10mmol,1eq.)分散到甲醇(50mL)中,然后加入三乙胺(4.55g,45mmol,4.5eq.)和BOC酸酐(5.45g,25mmol,2.5eq.)。此混合物在50℃温度下搅拌1小时(反应体系变澄清),然后反应液冷却到

室温,旋转蒸发蒸去溶剂,得到N,1-双(叔丁氧羰基)-L-组氨酸- $^{18}\text{O}_2$ 三乙胺盐。将N,1-双(叔丁氧羰基)-L-组氨酸- $^{18}\text{O}_2$ 三乙胺盐(1eq.)溶于二氯甲烷(40mL)中,然后加入对硝基苯酚(1.39g,10mmol,1eq.)和DCC(2.27g,11mmol,1.1eq.)。反应液在室温下搅拌过夜后,过滤除去不溶物。滤液在旋转蒸发仪上旋干。纯化残余物(硅胶柱层析;洗脱液,二氯甲烷:乙酸乙酯:石油醚,2:1:7),得到白色固体产物酯(3.0g,63%)。将该白色固体(3.0g,6.27mmol,1eq.)溶于DMF(30mL)中,然后加入高牛磺酸钠(1.0g,6.27mmol,1eq.)。混合物在室温下搅拌过夜后,旋转蒸发蒸去溶剂,残余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱液,甲醇:二氯甲烷,1:8)得到白色固体3-((N,1-双(叔丁氧羰基)- $^{18}\text{O}$ -L-组氨酰基)氨基)-1-丙磺酸钠(2.27g,75.6%)。该白色固体分散到1N的氢溴酸水溶液(20mL)中,室温下搅拌1小时。反应液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂,得到的残余物分散到乙醇(30mL)中。室温搅拌1小时后,过滤得到固体。将固体溶于水中(5mL),然后再加入乙醇(30mL)。室温搅拌1小时后,过滤得到固体,真空干燥滤饼得到白色固体产品17(1.5g,100%)。 $^{18}\text{O}$ 丰度,93.7%; $^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,500MHz)  $\delta$ ppm 1.77-1.94(m,2H),2.72-2.88(m,2H),3.22-3.32(m,1H),3.32-3.46(m,3H),4.18-4.28(m,1H),7.47(s,1H),8.74(s,1H); $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ,125MHz)  $\delta$ ppm 23.75,25.98,38.17,48.26,52.33,118.30,125.95,134.34,167.68;m/z( $\text{ES}^+$ )279.0(M+H)。

[0198] 实施例13:3-(( $^{13}\text{C}$ -L-缬氨酰基)氨基)-1-丙磺酸(25)的制备

[0199] 3-氨基-1-丙磺酸钠盐(1.10g,6.8mmol,1.5eq.)和N-叔丁氧羰基- $^{13}\text{C}$ -L-缬氨酸(1.0g,4.61mmol,1.0eq.)溶于10mL无水DMF。在冰浴条件下加入DCC(1.4g,6.8mmol,1.5eq.)和HOBT(0.62g,4.61mmol,1.0eq.)后室温搅拌过夜。加入2mL水后继续搅拌一小时,过滤除去不溶固体,减压下浓缩滤液得到白色固体粗品。

[0200] 将固体溶于20mL水,用乙酸乙酯萃取2次,水相在减压下浓缩后经柱层析得到白色固体3-((N-叔丁氧羰基- $^{13}\text{C}$ -L-缬氨酰基)氨基)-1-丙磺酸钠1.2g,产率72.0%。白色固体(1.2g,3.3mmol,1.0eq.)溶于30mL 1N HCl溶液并在50°C搅拌2h,减压下浓缩。将固体溶于5mL水,并加入Amberlite IR120 H型离子交换树脂后搅拌2分钟,过滤除去树脂。重复离子交换过程,滤液减压下浓缩。粗品经乙醇和水重结晶,过滤,干燥得白色固体3-(( $^{13}\text{C}$ -L-缬氨酰基)氨基)-1-丙磺酸(25)(0.65g,75.4%)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ): $\delta$ ppm 0.97-1.05(m,6H),1.90-2.00(m,2H),2.21-2.23(m,1H),2.91(t,J=7.5Hz,2H),3.29-3.43(m,2H),3.69-3.75(m,1H),8.49(s,1H); $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ): $\delta$ ppm 16.97,17.54,23.87,29.77,38.04,48.39,58.50,58.92,169.14,169.23;m/z( $\text{ES}^-$ )238.0(M-H)。

[0201] 实施例14:3-(( $^{18}\text{O}$ -L-缬氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(29)的制备

[0202] 3-氨基-3,3-二氘-1-丙磺酸钠盐1s(250mg,1.53mmol,1.0eq.)和N-叔丁氧羰基- $^{18}\text{O}$ -L-(1,1-二- $^{18}\text{O}$ )-缬氨酸-对硝基苯酯(624mg,1.84mmol,1.2eq.)溶于无水DMF(20mL)中。反应在室温下搅拌过夜。减压下浓缩后经柱层析得到白色固体3-((N-叔丁氧羰基- $^{18}\text{O}$ -L-缬氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸钠(400mg,71.7%)。将该白色固体溶于1N HCl溶液(30mL)中,在50°C搅拌2h,减压下浓缩。将固体溶于水(5mL),加入Amberlite IR120 H型离子交换树脂后搅拌2分钟,过滤除去树脂。重复离子交换过程,滤液减压下浓缩。粗品经乙醇和水重结晶,过滤,干燥得白色固体3-(( $^{18}\text{O}$ -L-缬氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(29)(283mg,89.8%)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ): $\delta$ ppm 1.00-1.08(m,6H),1.97(t,J=7.5Hz,2H),2.16-2.26(m,1H),2.94(t,J=8.0Hz,2H),3.75(d,J=6.0Hz,1H),8.48(s,1H); $^{13}\text{C}$  NMR

(125MHz, D<sub>2</sub>O) :  $\delta$ ppm 17.03, 17.59, 23.75, 29.81, 37.59 (m, CD<sub>2</sub>), 48.42, 58.79, 169.16; m/z (ES<sup>-</sup>) 240.9 (M-H).

[0203] 实施例15: 3-((L-半胱氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(33)的合成

[0204] 3-氨基-3,3-二氘-1-丙磺酸钠盐1s (0.7g, 4.3mmol, 1.0eq.) 和N-叔丁氧羰基-L-半胱氨酸 (1.4g, 4.3mmol, 1.0eq.) 溶于无水DMF (15mL)。在冰浴条件下加入DCC (1.4g, 6.5mmol, 1.5eq.) 和HOBt (0.6g, 4.6mmol, 1.1eq.) 后室温搅拌过夜。加入水 (2mL) 后, 继续搅拌一小时, 过滤除去不溶固体, 减压下浓缩滤液得到白色固体粗品。将固体溶于水 (20mL), 用乙酸乙酯萃取2次, 水相在减压下浓缩后经柱层析得到白色固体3-((N-叔丁氧羰基-L-半胱氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸钠 (1.2g, 59.8%)。该白色固体 (1.2g, 2.57mmol, 1.0eq.) 溶于1N HCl溶液 (30mL) 中, 并在50℃搅拌2h, 减压下浓缩。将固体溶于水 (5mL), 加入Amberlite IR120 H型离子交换树脂后搅拌2分钟, 过滤除去树脂。重复离子交换过程, 滤液减压下浓缩。粗品经乙醇和水重结晶, 过滤, 干燥得白色固体3-((L-半胱氨酰基)氨基)-3,3-二氘-1-丙磺酸(33) (0.57g, 83.3%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) :  $\delta$ ppm 1.97 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 4.16 (t, J=6.0Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O) :  $\delta$ ppm 23.70, 24.73, 48.34, 54.55, 167.83; m/z (ES<sup>+</sup>) 244.9.

[0205] 实施例16: 药代动力学实验

[0206] ICR雄性小鼠共42只, 随机分为7组 (0.167h、0.5h、1h、2h、4h、8h和12h组), 每组6只。从灌胃给药后开始计时, 依次在给药后0.167h、0.5h、1h、2h、4h、8h和12h对各组动物进行采血, 采用肝素抗凝, 5000rpm离心5min后检测血浆中药物的含量; 每只小鼠采集400 $\mu$ l血浆后用20%巴比妥麻醉后进行心脏灌注, 灌注速率为5mL/min., 在灌注6min. 后取脑组织于-40℃保存; 血浆样品沉淀蛋白后, 采用LC-MS/MS液质联用仪 (AB4000QTRAP) 检测血浆中相应药物、代谢物的含量。

[0207] 例如, 本实施例分别测试了3APS、本发明的化合物1、本发明的化合物4口服给药后的药代动力学参数。测试结果示出, 在等摩尔剂量 (0.72毫摩尔/千克体重) 口服给药时, 来自化合物1的血浆药物暴露量及模式明显优于来自3APS。同样, 这种血浆药物暴露量的优势在给予化合物4时得到更大的加强 (见图1), 给药6小时时间内, 来自化合物4的药物暴露量显著高于3APS给药后的药物暴露量。此外, 化合物4 (化合物1的前药形式) 在被吸收后顺利地分解位化合物1 (见图1)。另一方面, 在药物暴露量得以改善的同时, 药物代谢产物的产生时间被有效推迟并降低 (见图2)。以两小时时间点为例, 化合物1和4给药后所产生的血浆药物浓度显著高于3APS给药后所产生的血浆药物浓度, 但3APS所产生的代谢产物浓度却远远高于另外两个化合物。

[0208] 实施例17: 药效药理评价实验

[0209] 动物: APP/PS1转基因小鼠100只, 7月龄, 雌雄兼用或雄性。将模型动物随机分为模型对照组、阳性对照组 (例如, 多奈哌齐治疗组)、不同剂量的受试药物组 (例如, 高、中、低剂量), 每组20只。正常对照组 (20只) 为SPF级C57BL/6J小鼠, 雌雄各半, 7月龄。给药方式及时间: 动物适应环境5天后开始灌胃给药, 1次/天, 6天/周, 连续给药3个月后, 开始进行行为学实验。行为学实验期间持续给药。学习记忆行为药理学实验包括: 自发活动, Y迷宫, 新物体辨别, Morris水迷宫, 避暗实验, 筑巢实验等。主要病理指标的检测包括: 免疫组化方法A $\beta$ 沉积定量测定、可溶性A $\beta$ 1-42及A $\beta$ 1-40含量的测定 (ELISA法)、不溶性A $\beta$ 1-42及A $\beta$ 1-40含量的

测定(ELISA或硫黄素染色);Tau蛋白和P-tau测定(Western blotting)、GSK-3 $\beta$ 蛋白表达;大脑皮层或海马组织神经细胞病理观察:HE染色、透射电镜观察神经细胞超微结构(包括细胞核、线粒体、突触结构等)。突触相关蛋白的检测:Western blotting检测SYP、PSD95、NMDAR2B、p-NMDAR2B、CaMK II、p-CaMK II 蛋白表达量。炎症相关指标检测:小胶质细胞标志物Iba1免疫组化染色、Western blotting检测小胶质细胞M1、M2表型、星形胶质细胞标志物GFAP免疫组化染色、ELISA或Western blotting方法检测大脑皮层或海马炎症介质IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 含量。

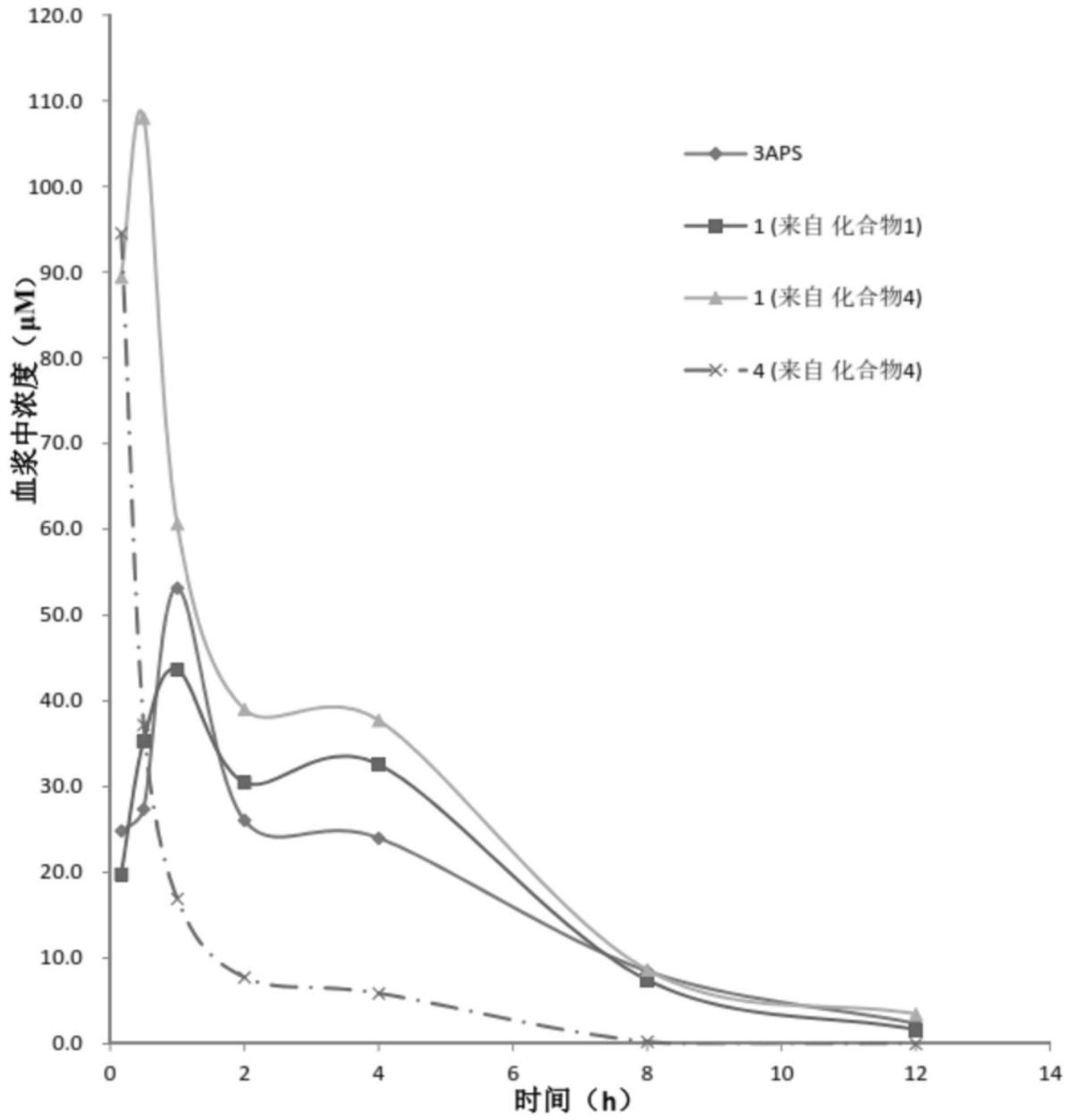


图1

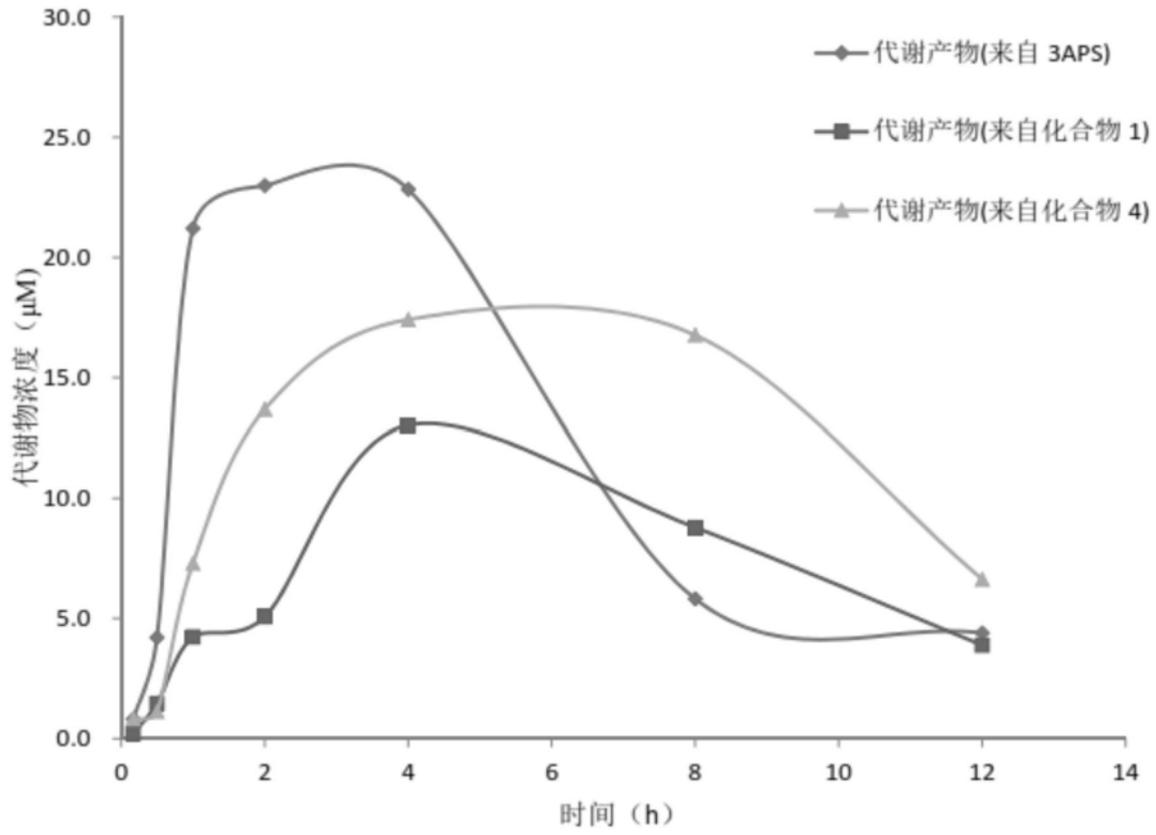


图2