(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118019533 A
(43)申请公布日 2024.05.10

(21)申请号 202280059105.7
(22)申请日 2022.09.02
(30)优先权数据
21194937.5 2021.09.03 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/074536 2022.09.02
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/031440 EN 2023.03.09
(71)申请人 因苏森斯有限公司
地址 丹麦哥本哈根
(72)发明人 保罗·布赖恩·利特尔
曼努埃尔·哈维尔·卡塞斯-托马斯
马斯·福尔桑·克杰尔比
安德斯·尼克扎尔
(74)专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258
专利代理师 卢兴旺
(51)Int.Cl.
A61K 31/44(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)

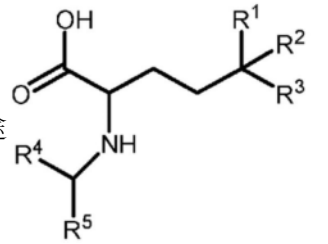
权利要求书9页 说明书88页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

用于治疗中枢神经系统疾病的作为分拣蛋白调节剂的2-氨基-5,5-二甲基己酸衍生物

(57)摘要

本发明涉及一种与分拣蛋白结合并调节其活性的化合物,其中所述化合物具有大于0.1的血脑K_{puu}。所述化合物能够穿过血脑屏障并且适用于治疗中枢神经系统疾病。本发明还涉及作为分拣蛋白活性调节剂的式(I)化合物、包含这些化合物的药物组合物以及这些化合物在治疗或预防其中调节分拣蛋白活性有益的医学病症中的用途



(I)

。

CN 118019533 A

1.一种与分拣蛋白结合并调节其活性的化合物,其中,所述化合物具有大于0.1的血脑K_{puu}。

2.根据权利要求1所述的化合物,用于治疗或预防中枢神经系统疾病中的用途,优选地其中所述中枢神经系统疾病选自:

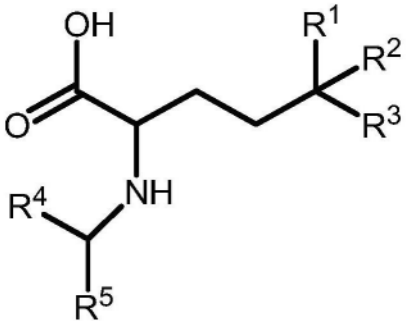
选自运动神经元疾病、额颞叶变性(FTLD)、额颞痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、朊病毒病诸如克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、急性脑损伤、脊髓损伤和卒中的神经系统变性疾患;

选自双相障碍、重度抑郁症、创伤后应激障碍和焦虑性障碍的精神疾患;

选自噪声引起的听力损失、耳毒性引起的听力损失、年龄引起的听力损失、特发性听力损失、耳鸣和突发性听力损失的听力损失;

脑肿瘤、视网膜病变、青光眼、神经炎症、慢性疼痛和以错误折叠的tau蛋白为特征的疾病。

3.一种式(I)的化合物



(I)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、旋光异构体、N-氧化物和/或前药;其中

R^1、R^2和R^3各自独立地选自由卤素、H、(C_1-C_4)烷基、卤代-(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基和卤代-(C_2-C_4)烯基组成的组;并且

R^4选自由H、(C_1-C_3)烷基、卤代-(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_8)芳基、卤代-(C_3-C_8)芳基、(C_3-C_8)杂芳基和卤代-(C_3-C_8)杂芳基组成的组;

R^5选自由(C_3-C_{20})-芳基、(C_3-C_{20})-杂芳基和3至12元杂环组成的组;

其中所述芳基、杂芳基或杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氰基、羰基、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)羟烷基、卤代-(C_1-C_4)烷基、乙酰基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代-(C_1-C_4)烷氧基、(C_3-C_8)芳基和(C_3-C_8)杂芳基;或者

R^4和R^5一起形成6至20元杂环;

其中所述杂环是单环、双环或三环且任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氰基、羰基、(C_1-C_4)烷基、卤代-(C_1-C_{10})烷基、乙酰基、(C_1-C_4)烷氧基和卤代-(C_1-C_4)烷氧基。

4.根据权利要求3所述的化合物,其中R^1、R^2和R^3各自独立地选自由卤素、(C_1-C_2)烷基和卤代-(C_1-C_2)烷基组成的组。

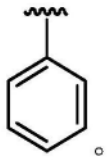
5.根据权利要求3或权利要求4所述的化合物,其中R^1、R^2和R^3各自独立地选自F、CH_3和

CF_3。

6.根据权利要求3-5中任一项所述的化合物,其中R^4选自由H、(C_1-C_2)烷基、卤代-(C_1-C_2)烷基、(C_5-C_8)芳基、卤代-(C_5-C_8)芳基、(C_3-C_8)杂芳基和卤代-(C_3-C_8)杂芳基组成的组。

7.根据权利要求6所述的化合物,其中R^4选自由以下组成的组:

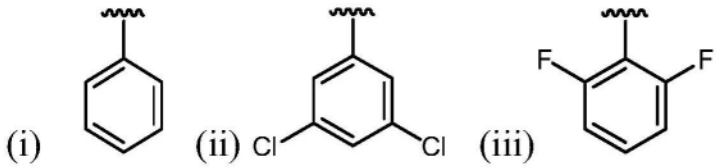
(i)H(ii)CH_3(iii)CF_3

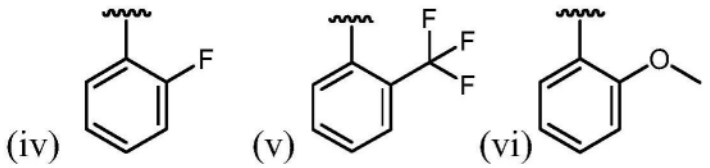
(iv)CHF_2和(v)。

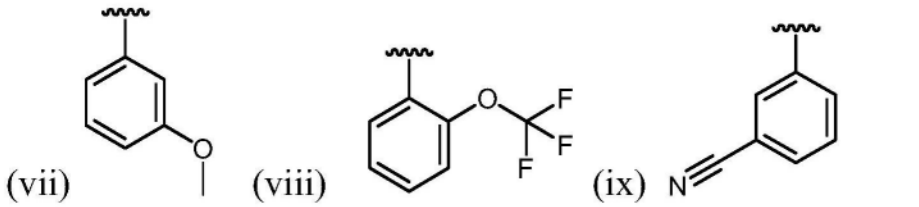
8.根据权利要求3-7中任一项所述的化合物,其中R^5选自由(C_5-C_{12})-芳基、(C_5-C_{12})-杂芳基和5至12元杂环组成的组;

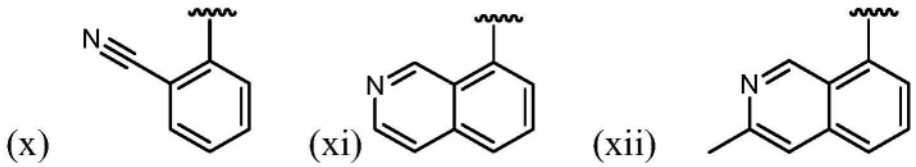
其中所述芳基、杂芳基或杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氰基、羰基、(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)羟烷基、卤代-(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)烷氧基、卤代-(C_1-C_2)烷氧基、(C_3-C_8)芳基和(C_3-C_8)杂芳基。

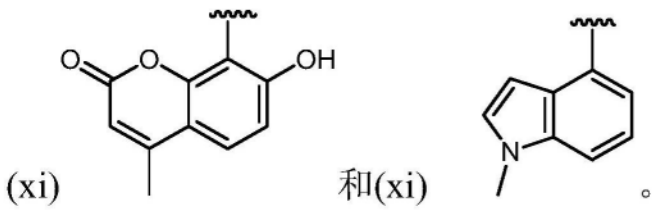
9.根据权利要求8所述的化合物,其中R^5选自由以下组成的组:







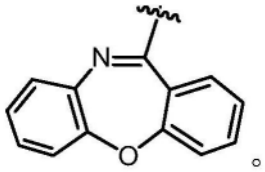




10.根据权利要求3-5中任一项所述的化合物,其中R^4和R^5一起形成8至20元杂环;

其中所述杂环是三环。

11.根据权利要求10所述的化合物,其中R^4和R^5一起形成以下结构:



12.根据权利要求3-11中任一项所述的化合物,其中所述式(I)的化合物是:

(S)-2-(((7-羟基-4-甲基-2-氧亚基-2H-色烯-8-基)甲基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

rac-2-(((7-羟基-4-甲基-2-氧亚基-2H-色烯-8-基)甲基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

(S)-2-(苄氨基)-5,5-二甲基己酸;

(S)-5,5-二甲基-2-(((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)氨基)己酸;

(S)-2-(二苯甲基氨基)-5,5-二甲基己酸;

(S)-5,5-二甲基-2-(((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)氨基)己酸;

(S)-5,5-二甲基-2-(((R)-1-苯乙基)氨基)己酸;

(S)-5,5-二甲基-2-(((S)-1-苯乙基)氨基)己酸;

(S)-5,5-二甲基-2-(((S)-2,2,2-三氟-1-苯乙基)氨基)己酸;

(S)-5,5-二甲基-2-(((R)-2,2,2-三氟-1-苯乙基)氨基)己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(3-甲基异喹啉-8-基)甲基]氨基}己酸;(2S)-2-{[(3-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(异喹啉-8-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-({[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}氨基)己酸;

(2S)-2-{[(2-氟苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(2,6-二氟苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-({[2-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)己酸;

(2S)-2-{[(1S)-2,2-二氟-1-苯乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1R)-2,2-二氟-1-苯乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(S)-2-(((S)-2,2-二氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

(S)-2-(((R)-2,2-二氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

(S)-5,5-二甲基-2-(((R)-2,2,2-三氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)己酸;

(S)-5,5-二甲基-2-(((S)-2,2,2-三氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)己酸;

(S)-2-((3-(羟甲基)苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

(S)-2-((2,3-二甲氧基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

(S)-2-((3,5-二甲氧基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

(S)-2-((2,5-二甲氧基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(3-氟-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(3-氯-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(3-溴-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(3,5-二氯苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(3-甲氧基-4-甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-2-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹喔啉-6-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-[({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}甲基)氨基]己酸;(2S)-5,5-二甲基-2-[({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}甲基)氨基]己酸;(2S)-2-{[(2H-1,3-苯并二氧杂环戊熳-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-6-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-8-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-5-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1H-吲哚-2-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1,3-苯并噻唑-5-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(1,3-苯并噻唑-6-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(嘧啶-5-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-({[2-(吡啶-4-基)苯基]甲基}氨基)己酸;

(2S)-2-({[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基}氨基)-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(吡啶-4-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-({[2-(羟甲基)苯基]甲基}氨基)-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1,5-萘啶-3-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(1S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,2-二氟乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1,7-二甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1R)-1-(1-甲基-1H-吲哚-4-基)乙基]氨基}己酸;(2S)-2-{[(6-甲氧基萘-2-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1R)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,2-二氟乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(3,4-二甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1S)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;(2S)-2-{[(1R)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(1S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(3-氯-4-甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(3-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(嘧啶-4-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1S)-1-(1-甲基-1H-吲哚-4-基)乙基]氨基}己酸;(2S)-2-{[(3-乙酰基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1S)-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1R)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;(2S)-2-{[(3,4-二氯苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(5-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-[({1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}甲基)氨基]己酸;

(2S)-2-{[(5-甲氧基吡啶-3-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(1H-吲哚-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(异喹啉-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1R)-1-(嘧啶-5-基)乙基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(5-甲基吡啶-3-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(2,3-二甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1S)-1-(嘧啶-5-基)乙基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(2H-吲唑-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(2-氯-3-氟吡啶-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(异喹啉-5-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(4-氯苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(2-氟-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(1R)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(3-甲基吡啶-4-基)甲基]氨基}己酸;

(2S)-2-{[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(3-氰基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-2-{[(4-甲氧基萘-1-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

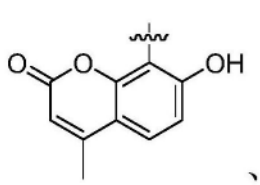
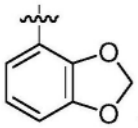
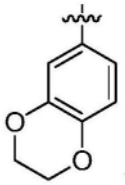
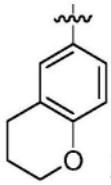
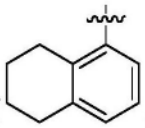
(2S)-2-{[(4-氟-3-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

(2S)-5,5-二甲基-2-{[(吡啶-3-基)甲基]氨基}己酸;和

(2S)-2-{[(3-甲氧基-2-甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸。

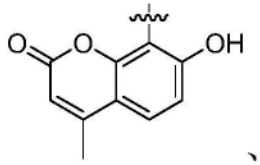
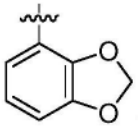
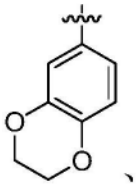
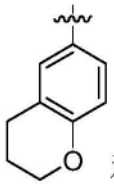
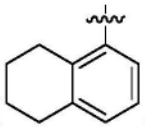
13.根据权利要求3至7中任一项所述的化合物,其中R^5选自由以下组成的组:

(i)苯基、萘基、5或6元单环杂芳基和9或10元稠合双环杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)烷氧基、(C_1-C_2)羟烷基、(C_1-C_2)卤代烷基、(C_1-C_2)卤代烷氧基、乙酰基、氰基、咪唑基和吡啶基,其中所述5或6元单环杂芳基基团中不超过2个环原子是杂原子,并且所述9或10元稠合双环杂芳基基团中不超过3个环原子是杂原子;以及

(ii)  、 、 、 和 。

14.根据权利要求13所述的化合物,其中R^5选自由以下组成的组:

(i)苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、氮杂吲哚基、喹喔啉基、苯并噻唑基、吲唑基、萘啶基、萘基、苯并咪唑基、苯并三唑基和苯并呋喃基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)烷氧基、(C_1-C_2)羟烷基、(C_1-C_2)卤代烷基、(C_1-C_2)卤代烷氧基、乙酰基、氰基、咪唑基和吡啶基;以及

(ii)  、 、 、 和 。

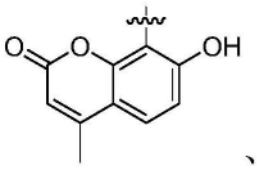
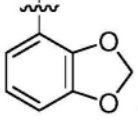
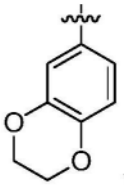
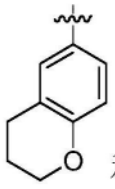
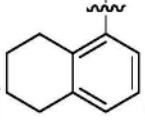
15.根据权利要求14所述的化合物,其中R^5选自由以下组成的组:

(i)苯基,其任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)烷氧基、(C_1-C_2)羟烷基、(C_1-C_2)卤代烷基、(C_1-C_2)卤代烷氧基、乙酰基、氰基、咪唑基和吡啶基;

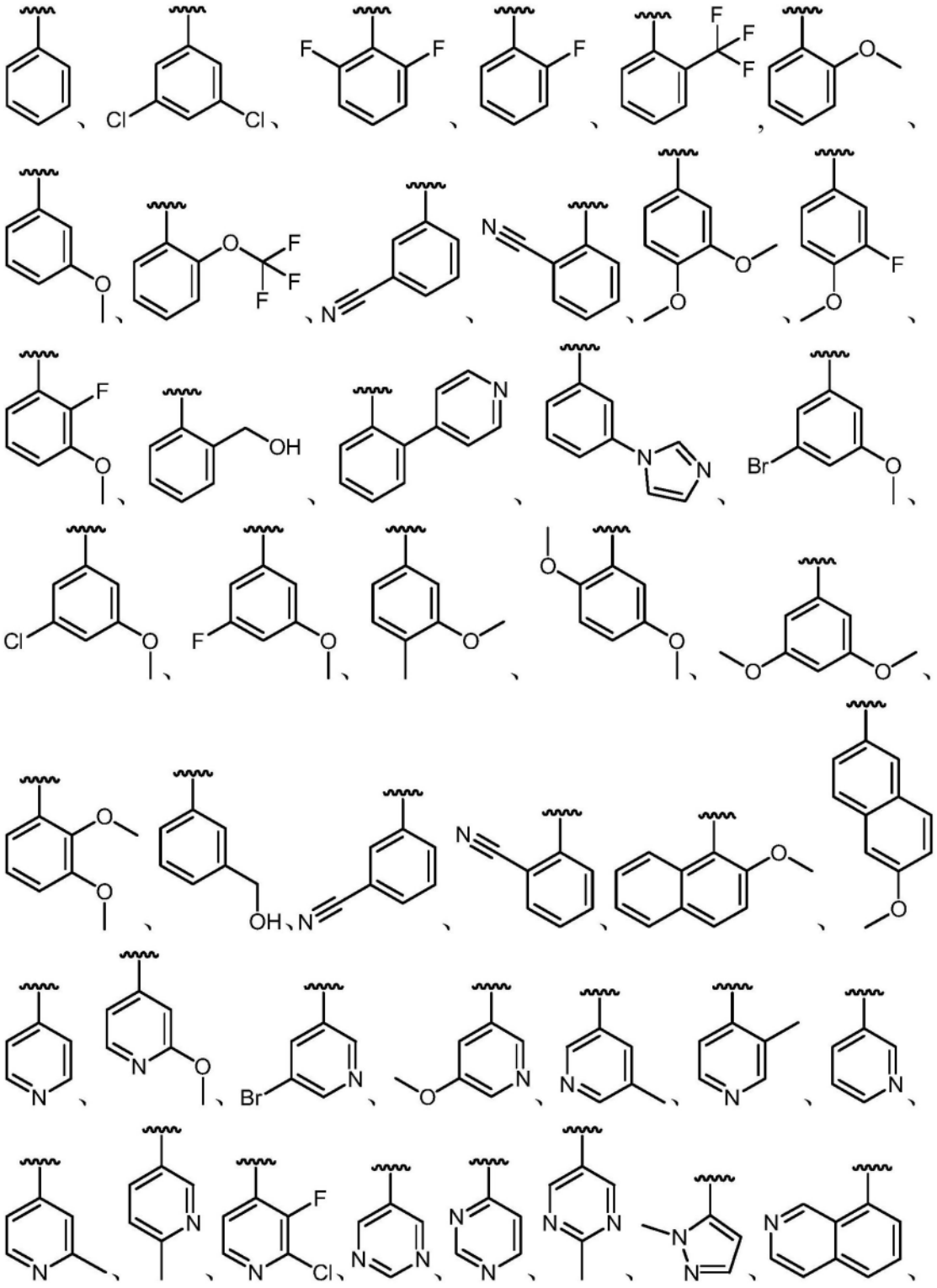
(ii)吡啶基,其任选地被一个或多个独立地选自由卤素、(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)烷氧基组成的组的取代基取代;

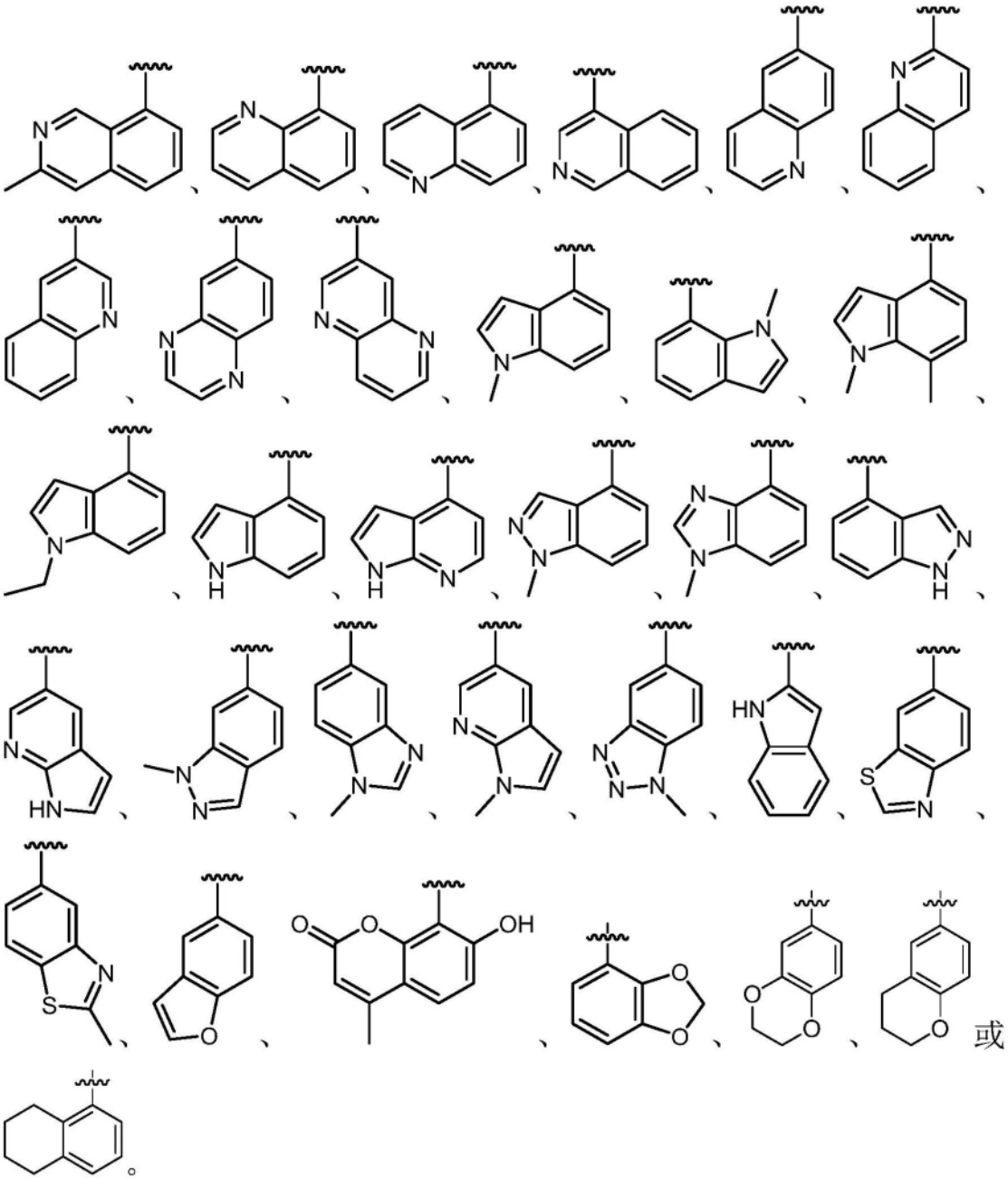
(iii)嘧啶基和吡唑基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由(C_1-C_2)烷基组成的组的取代基取代;

(iv)喹啉基、异喹啉基、吲哚基、氮杂吲哚基、喹喔啉基、苯并噻唑基、吲唑基、萘啶基、萘基、苯并咪唑基、苯并三唑基和苯并呋喃基,其各自任选被一个或多个选自由(C_1-C_2)烷基和(C_1-C_2)烷氧基组成的组的取代基取代;以及

(v)  、 、 、 和 。

16.根据权利要求15所述的化合物,其中R^5是以下基团之一:





或

。

17.一种药物组合物,包括根据权利要求1和3-16中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。

18.根据权利要求1或3-16中任一项所述的化合物或根据权利要求17所述的药物组合物,用于治疗的用途。

19.根据权利要求1和3-16中任一项所述的化合物或根据权利要求17所述的药物组合物,用于治疗或预防以下中的用途:神经系统变性疾患、精神疾患、炎性疾患、癌症、疼痛、糖尿病、糖尿病视网膜病变、青光眼、葡萄膜炎、心血管疾病、肾脏疾病、银屑病、遗传性眼部疾病、听力损失或以错误折叠的tau蛋白为特征的疾病;

优选地,其中所述神经系统变性疾患选自运动神经元疾病、额颞叶变性(FTLD)、额颞痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、朊病毒病诸如克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、急性脑损伤、脊髓损伤和卒中,优选地其中所述运动神经元疾病选自肌萎缩侧索硬化症

(ALS)、原发性侧索硬化症和进行性肌萎缩症;

其中所述神经系统变性疾患优选是以错误折叠的TAR DNA结合蛋白43为特征的神经系统变性疾患,诸如肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、额颞叶变性或额颞痴呆;

其中所述精神疾患选自双相障碍、重度抑郁症、创伤后应激障碍和焦虑性障碍;

其中所述炎性疾患可以选自炎性疾病和神经炎症;

其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤和结直肠癌;

其中所述心血管疾病优选选自动脉粥样硬化、心肌病、心脏病发作、心律失常、心力衰竭和缺血性心脏病;并且

其中所述听力损失选自噪声引起的听力损失、耳毒性引起的听力损失、年龄引起的听力损失、特发性听力损失、耳鸣和突发性听力损失。

用于治疗中枢神经系统疾病的作为分拣蛋白调节剂的2-氨基-5,5-二甲基己酸衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及与分拣蛋白结合并调节其活性的化合物以及包括这些化合物的药物组合物。本发明还涉及它们在治疗或预防其中调节分拣蛋白活性有益的医学病症中的用途。具体地,本发明涉及可穿过血脑屏障并可用于治疗中枢神经系统疾病的化合物。

背景技术

[0002] 分拣蛋白(Sortilin)是一种I型跨膜蛋白,充当多种配体的受体(Petersen et al.,1997)。分拣蛋白在神经系统的神经元和小胶质细胞、内耳和参与代谢控制的一些外周组织中大量表达(Tauris et al.,2020;Goettsch et al.,2017;Willnow et al.,2011;Kjolby et al.,2010)。除了作为参与信号传导的受体外,分拣蛋白还介导细胞表面跨高尔基体网络和内体途径之间的选择货物的分选(Nykjaer&Willnow,2012;Willnow,Petersen,&Nykjaer,2008)。分拣蛋白具有被称为VPS10的大胞外结构域,其定义了名为分拣蛋白或VS10p结构域受体的受体家族。分拣蛋白中的VPS10P结构域与酵母VPS10P同源,由10叶片β螺旋桨结构和富含半胱氨酸的10CC模块组成(Nykjaer&Willnow,2012;Zheng,Brady,Meng,Mao,&Hu,2011)。

[0003] 分拣蛋白结合多种配体,包括神经生长因子原(pro-nerve growth factor)(NGF原(pro-NGF))、BDNF原(pro-BDNF)、神经营养蛋白原-3(pro-neurotrophin-3)、神经降压素和ApoB(Chen et al.,2005;Kjolby et al.,2010;Mazella et al.,1998;Nykjaer et al.,2004;Quistgaard et al.,2009;Yano,Torkin,Martin,Chao,&Teng,2009)。此外,分拣蛋白结合颗粒蛋白前体(PGRN),后者是参与包括确保溶酶体过程、抗炎反应和神经营养刺激在内的许多细胞功能的分泌蛋白(Galimberti,Fenoglio,&Scarpini,2018)。分拣蛋白靶向PGRN以进行快速胞吞作用和降解,目前已明确分拣蛋白是PGRN最重要的清除受体(Hu et al.,2010)。因此,分拣蛋白负向调节外周和大脑中PGRN的细胞外水平。事实上,缺乏或阻断该受体会增加小鼠和人类的血浆PGRN水平(Carrasquillo et al.,2010;Gass,Prudencio,Stetler,&Petrucelli,2012;Hu et al.,2010;Lee et al.,2014;Miyakawa et al.,2020;Pottier et al.,2018)。

[0004] 额颞痴呆是一种高度遗传性痴呆,并且PGRN基因单倍体不足占所有病例的25%(Gijselinck,Van Broeckhoven,&Cruts,2008)。具有PGRN杂合功能丧失突变的患者的细胞外蛋白水平降低超过50%,并且总是会发生FTD,使PGRN成为该疾病的致病基因(Baker et al.,2006;Carecchio et al.,2011;Cruts&Van Broeckhoven,2008;Galimberti et al.,2010)。此外,已在阿尔茨海默病(AD)患者中发现了PGRN突变等位基因(Brouwers et al.,2008;Sheng,Su,Xu,&Chen,2014),并且高水平的细胞外PGRN在ALS、帕金森病、卒中、关节炎和动脉粥样硬化模型中具有保护作用(Egashira et al.,2013;Laird etal.,2010;Martens et al.,2012;Tang et al.,2011;Tao,Ji,Wang,Liu,&Zhu,2012;Van Kampen,Baranowski,&Kay,2014)。

[0005] 然而,PGRN不需要分拣蛋白来诱发其功能。因此,缺乏分拣蛋白表达的神经元对PGRN诱导的神经元生长同样有反应(De Muynck et al.,2013;Gass,Lee,et al.,2012)。此外,PGRN被成功递送至分拣蛋白缺陷细胞中的神经元溶酶体,表明存在替代运输途径。事实上,PGRN可以与溶酶体蛋白鞘脂激活蛋白原(PSAP)结合。当PSAP与其同源受体(不依赖于阳离子的甘露糖-6-磷酸受体和LRP1)结合时,它会将PGRN带到溶酶体(Zhou et al.,2015)。最后,在单克隆抗分拣蛋白抗体的II期临床试验中,溶酶体完整性标记物是正常的(NCT03987295)。

[0006] 功能性PGRN受体仍有待鉴定。然而,研究表明PGRN促进神经元存活、减少炎症并增加小胶质细胞对Aβ的胞吞作用(Martens etal.,2012;Pickford et al.,2011;Yin et al.,2010)。

[0007] PGRN与分拣蛋白的结合需要PGRN的C末端的三个氨基酸(人中的QLL,小鼠中的PLL),并且源自PGRN的最后24个氨基酸的肽以与全长蛋白相似的亲和力结合(Zheng et al.,2011)。已经提出,这种结合模式在结构上类似于神经降压素结合(Zheng et al.,2011),即在分拣蛋白的NTIS1结合位点中结合。与奥尔胡斯大学(Aarhus University)合作进行了一项成功的小分子筛选,鉴定了神经降压素与分拣蛋白结合的阻断剂(Andersen et al.,2014;Schroder et al.,2014)。

[0008] 分拣蛋白作为全长且具有分选能力的受体存在,但也能够形成多聚体信号传导受体-配体。部分分拣蛋白也可以从质膜中释放出来,以清除配体(疼痛中的NT)并控制配体的活性。例如,分拣蛋白通过控制BDNF原向BDNF的转化率来参与突触可塑性。这也可能适用于其他神经营养蛋白原。

[0009] 最后,分拣蛋白的前肽(也称为spadin,其为受体的配体)已被证明可以控制膜转运蛋白TREK-1的活性,其是重度抑郁症等疾病的靶标。在结构上,分拣蛋白具有根据SEQ ID NO:1的氨基酸序列,并且包含信号肽、前肽、Vps10p结构域、10cc结构域(10CCa+10CCb)、跨膜结构域和胞质尾部。分拣蛋白的腔域具有6个潜在的N连接糖基化位点,而胞质尾部能够募集各种衔接体蛋白。

[0010] 分拣蛋白与大量配体和膜受体结合,因此参与已知在细胞信号传导和分选中重要的功能。例如,分拣蛋白参与神经营养蛋白原的信号传导:分别是神经生长因子的前体形式(NGF原)、脑源性神经营养因子的前体形式(BDNF原)和神经营养蛋白-3的前体形式(NT3原)。据报道,分拣蛋白在与蛋白质p75NTR(p75神经营养蛋白受体)复合时形成神经营养蛋白原介导的细胞凋亡效应的受体,导致细胞和动物模型中的变性和细胞死亡(Jansen et al.,2007;Tenk et al.,2005;Nykjaer et al.,2004)。

[0011] 先前的工作表明分拣蛋白在与疾病诸如糖尿病和肥胖相关的细胞分选和信号传导中发挥作用(Huang et al.,2013)。分拣蛋白促进GLUT4易位至质膜,并使其免于在溶酶体中降解(Pan et al.,2017)。分拣蛋白水平已被证明受到与这些疾病相关的炎症水平的调节。促炎症细胞因子TNFα降低培养的小鼠和人类脂肪细胞中以及注射到小鼠体内时分拣蛋白的mRNA水平和蛋白质水平(Kaddai et al.,2009)。分拣蛋白还可以影响细胞因子的分泌:已提出靶向免疫细胞中的分拣蛋白来减轻炎症并减少动脉粥样硬化疾病的进展(Mortensen et al.,2014)。此外,US2016/0331746描述了能够与分拣蛋白的活性位点结合的小分子的各种支架。分拣蛋白参与葡萄糖摄取的调节(Shi&Kandror.2005)和脂质紊乱疾

病的发展(Gao et al.,2017)。

[0012] 此外,据报道,血浆分拣蛋白水平是鉴定具有冠心病或糖尿病的患者的潜在生物标志物(Oh et al.,2017;Møller et al.,2021)。表现出血浆中升高的分拣蛋白水平并因此可被识别为患有上述病症的患者也表现出升高的葡萄糖水平,这表明分拣蛋白为治疗这些病症的治疗靶标。可溶性分拣蛋白也被提议作为II型糖尿病的治疗(WO 2021116290A1,2021)。

[0013] TAR DNA结合蛋白43(TDP-43)与多种神经系统变性疾病有关。例如,已经在肌萎缩侧索硬化症(ALS)、额颞叶变性(FTLD)和阿尔茨海默病(AD)的病例中发现了TDP-43包涵体(Meneses et al.,2021)。

[0014] TDP-43调节包括分拣蛋白在内的多种基因产物的剪接。在人类中,剪接涉及包含隐秘的外显子17b(在外显子17和18之间),其在茎中引入终止密码子,可能产生非膜结合片段(Prudencio et al.,2012)。此外,已经表明PGRN可以降低不溶性TDP-43的水平并减缓轴突变性(Beel et al.,2018)。分拣蛋白抑制增加PGRN水平,因此有利于治疗涉及TDP 43的神经系统变性疾病。

[0015] 分拣蛋白与影响中枢神经系统(CNS)的多种病症有关。一些研究表明循环分拣蛋白在患有诸如抑郁症等精神疾患的患者中发挥作用,这可能与神经营养因子活性的改变有关(Buttenshon et al.,2015);另据报道,分拣蛋白在大脑衰老、阿尔茨海默病和额颞痴呆中发挥作用(Xu et al.,2019)。然而,递送能够穿过血脑屏障到达CNS的治疗剂是一个重大挑战。

[0016] 血脑屏障是内皮细胞的高度选择性半透性边界,其防止循环血液中的溶质非选择性地进入至神经元所在的CNS的细胞外液中。因此,由于治疗剂穿过血脑屏障的渗透性受到限制,神经系统疾病的治疗受到限制。

[0017] 因此,用于治疗CNS疾病的治疗剂必须能够穿过血脑屏障。除此之外,它们还必须在大脑中具有足够的未结合药物浓度,因为游离药物假说指出,只有未结合的化合物才能相互作用并引发药理作用。

[0018] 为了确定测试化合物的未结合分数(F_{ub}),可以通过方法诸如液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)来分析样品上清液。然后可以根据以下公式从每个基质获得的峰面积比计算未结合分数:

[0019] $F_{ub}=C_{PBS}/C_{血浆}$

[0020] 其中C_{PBS}和$C_{血浆}$分别是PBS(受体)和血浆(供体)中的分析物浓度。

[0021] 可以在每种条件下制备回收样品但不进行透析,并且可以使用以下公式用于评估透析实验的回收率:

[0022] $\%回收率=100\times(V_{PBS}\times C_{PBS}+V_{血浆}\times C_{血浆})/V_{血浆}\times C_{回收}$

[0023] 其中V_{PBS}是透析装置受体侧(PBS)的体积,并且$V_{血浆}$是供体侧(血浆)的体积。$C_{回收}$是从回收样品中测得的分析物浓度。化合物诸如普萘洛尔(propranolol)或氟西汀(fluoxetine)可以作为对照包含在实验中。

[0024] 脑中的未结合分数($F_{ub,脑}$)可以根据脑匀浆中的测量值($F_{ub,meas}$)计算,并且考虑制备脑匀浆时使用的稀释因子:

[0025] $$F_{ub,脑} = \frac{1/D}{\left(\frac{1}{F_{ub,meas}}\right) - 1 + \left(\frac{1}{D}\right)}$$

[0026] 其中D=稀释因子。

[0027] 脑/血浆未结合分配系数(K_{puu})可以确定为血浆和脑中游离化合物浓度之间的比率:

[0028] $$K_{puu} = \frac{C_{ub,脑}}{C_{ub,血浆}}$$

[0029] 其中$C_{u,脑}$=脑中的未结合浓度(C x $F_{ub,脑}$);其中

[0030] C=稳态浓度;并且

[0031] $C_{ub,血浆}$=血浆中的未结合浓度(C x F_{ub})。

[0032] 对于CNS疾病的治疗,期望K_{puu}具有尽可能高的值,高于0。在1附近的值表明游离部分化合物自由地渗透血脑屏障;高于1的值表明涉及血脑屏障处的主动流入转运机制;并且小于1表明游离部分化合物渗透性差或被主动外排机制识别,减少CNS中的暴露,同时穿过血脑屏障返回血浆或CSF。0或接近0的K_{puu}值表示渗透性差的化合物或高度活跃的外排机制,其在任何情况下都极不可能在CNS中达到期望活性物质的有意义的暴露。

[0033] 鉴于上述情况,对于用于治疗中枢神经系统疾病的能够穿过血脑屏障并且具有大于0.1的K_{puu}的分拣蛋白调节剂存在未满足的需求。中枢神经系统的疾病包括:选自运动神经元疾患、额颞叶变性(FTLD)、额颞痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、朊病毒病诸如克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、急性脑损伤、脊髓损伤和卒中的神经系统变性疾患;选自双相障碍、重度抑郁症、创伤后应激障碍和焦虑性障碍的精神疾患;选自噪声引起的听力损失、耳毒性引起的听力损失、年龄引起的听力损失、特发性听力损失、耳鸣和突发性听力损失的听力损失;

[0034] 脑肿瘤(例如胶质母细胞瘤)、视网膜病变、青光眼、神经炎症、慢性疼痛和以错误折叠的tau蛋白为特征的疾病。

[0035] 对于可用于治疗和预防其中调节分拣蛋白有益的医学病症的新化合物也存在未满足的需求,所述医学病症诸如神经系统变性疾患、精神疾患、炎性疾患、癌症、疼痛、糖尿病、糖尿病视网膜病变、青光眼、葡萄膜炎、心血管疾病、肾脏疾病、银屑病、遗传性眼部疾病、听力损失或以错误折叠的tau蛋白为特征的疾病。神经系统变性疾患可以选自运动神经元疾病、额颞叶变性(FTLD)、额颞痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、朊病毒病诸如克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、急性脑损伤、脊髓损伤和卒中;精神疾患可以选自双相障碍、重度抑郁症、创伤后应激障碍和焦虑性障碍;炎性疾患可以选自炎性疾病和神经炎症;癌症可以选自乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤和结直肠癌;心血管疾病可以选自动脉粥样硬化、心肌病、心脏病发作、心律失常、心力衰竭和缺血性心脏病;听力损失可以选自噪音引起的听力损失、耳毒性引起的听力损失、年龄引起的听力损失、特发性听力损失、耳鸣和突发性听力损失。

发明内容

[0036] 本发明涉及与分拣蛋白结合并调节其活性的化合物,其中所述化合物具有大于

0.1的血脑K_{puu}。这样的分拣蛋白调节剂可以穿过血脑屏障并且可以用于治疗或预防中枢神经系统疾病。中枢神经系统疾病可以选自:神经系统变性疾患,包括运动神经元疾病、额颞叶变性(FTLD)、额颞痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、朊病毒病诸如克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、急性脑损伤、脊髓损伤和卒中;精神疾患,包括双相障碍、重度抑郁症、创伤后应激障碍和焦虑性障碍;听力损失,选自噪声引起的听力损失、耳毒性引起的听力损失、年龄引起的听力损失、特发性听力损失、耳鸣和突发性听力损失;脑肿瘤(例如胶质母细胞瘤)、视网膜病变、青光眼、神经炎症、慢性疼痛和以错误折叠的tau蛋白为特征的疾病。

[0037] 本发明还涉及式(I)的化合物、包括这些化合物的药物组合物以及这些化合物在治疗或预防其中调节分拣蛋白活性是有益的医学病症中的用途。这样的医学病症包括神经系统变性疾患、精神疾患、炎性疾患、癌症、疼痛、糖尿病、糖尿病视网膜病变、青光眼、葡萄膜炎、心血管疾病、肾脏疾病、银屑病、遗传性眼部病症、听力损失或以错误折叠的tau蛋白为特征的疾病。

具体实施方式

[0038] 本发明人惊奇地发现,本发明的化合物不仅是有效的分拣蛋白,而且还能够穿过血脑屏障。这是以前在分拣蛋白的抑制剂中未发现的特性,并为开发更有效的中枢神经系统疾病疗法提供了机会。

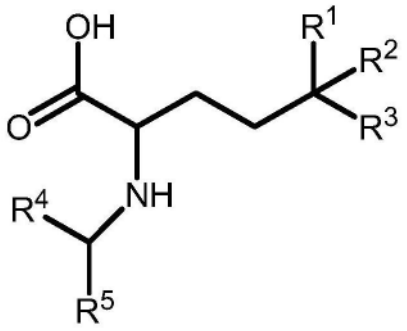
[0039] 因此,在第一方面,本发明提供了与分拣蛋白结合并调节其活性的化合物,其中所述化合物具有大于0.1的血脑K_{puu}。

[0040] 因此,所述化合物能够穿过血脑屏障并且适用于治疗中枢神经系统疾病,如本文所述。

[0041] 本发明提供了包括根据第一方面的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂的药物组合物。

[0042] 根据第一方面的化合物或药物组合物可以用于治疗或预防中枢神经系统疾病。疾病可以选自:选自运动神经元疾病、额颞叶变性(FTLD)、额颞痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、朊病毒病诸如克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、急性脑损伤、脊髓损伤和卒中的神经系统变性疾患;选自双相障碍、重度抑郁症、创伤后应激障碍和焦虑性障碍的精神疾患;选自噪声引起的听力损失、耳毒性引起的听力损失、年龄引起的听力损失、特发性听力损失、耳鸣和突发性听力损失的听力损失;脑肿瘤、视网膜病变、青光眼、神经炎症、慢性疼痛和以错误折叠的tau蛋白为特征的疾病。

[0043] 化合物可具有0.1至10、0.1至5、0.1至3、0.1至2、0.1至1、0.1至0.8、0.1至0.6、0.1至0.5、0.1至0.4、0.1至0.3、或0.1至0.2之间的K_{puu}。在第二方面,本发明提供式(I)化合物

[0044] 

(I)

[0045] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、旋光异构体、N-氧化物和/或前药;其中

[0046] R^1、R^2和R^3各自独立地选自由卤素、H、(C_1-C_4)烷基、卤代-(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基和卤代-(C_2-C_4)烯基组成的组;并且

[0047] R^4选自由H、(C_1-C_3)烷基、卤代-(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_8)芳基、卤代-(C_3-C_8)芳基、(C_3-C_8)杂芳基和卤代-(C_3-C_8)杂芳基组成的组;

[0048] R^5选自由(C_3-C_{20})-芳基、(C_3-C_{20})-杂芳基和3至12元杂环组成的组;

[0049] 其中所述芳基、杂芳基或杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氰基、羰基、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)羟烷基、卤代-(C_1-C_4)烷基、乙酰基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代-(C_1-C_4)烷氧基、(C_3-C_8)芳基和(C_3-C_8)杂芳基;或者

[0050] R^4和R^5一起形成6至20元杂环;

[0051] 其中所述杂环是单环、双环或三环且任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氰基、羰基、(C_1-C_4)烷基、卤代-(C_1-C_{10})烷基、乙酰基、(C_1-C_4)烷氧基和卤代-(C_1-C_4)烷氧基。

[0052] 已发现根据第二方面的式(I)的化合物和根据第一方面的分拣蛋白调节剂结合并调节分拣蛋白,因此可用于其中分拣蛋白抑制有益的病症。这样的病症包括神经系统变性疾患、精神疾病、炎性疾患、癌症、疼痛、糖尿病、糖尿病视网膜病变、青光眼、葡萄膜炎、心血管疾病、肾脏疾病、银屑病、遗传性眼部病症、听力损失或以错误折叠的tau蛋白为特征的疾病。神经系统变性疾患可以选自运动神经元疾病、额颞叶变性(FTLD)、额颞痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、朊病毒病诸如克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、急性脑损伤、脊髓损伤和中风;精神疾患可以选自双相障碍、重度抑郁症、创伤后应激障碍和焦虑性障碍;炎性疾患可以选自炎性疾病和神经炎症;癌症可以选自乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤和结直肠癌;心血管疾病可以选自动脉粥样硬化、心肌病、心脏病发作、心律失常、心力衰竭和缺血性心脏病;听力损失可以选自噪音引起的听力损失、耳毒性引起的听力损失、年龄引起的听力损失、特发性听力损失、耳鸣和突发性听力损失。

[0053] 如本文所用,术语“分拣蛋白”可以指全长分拣蛋白(也称为未成熟的分拣蛋白),其包含信号肽、前肽、Vps10p结构域、10CC结构域、跨膜结构域和大胞质尾,具有根据SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2的氨基酸序列,或者它可以指成熟的分拣蛋白,其包括Vps10p结构域、10CC结构域、跨膜结构域和大胞质尾,具有根据SEQ ID NO:3的氨基酸序列,或其天然存在的片段、同源物或变体。术语“分拣蛋白”或“分拣蛋白分子”在本文中可互换使用。应当理

解,分拣蛋白能够与神经营养蛋白原分子相互作用以形成分拣蛋白/神经营养蛋白原复合物。该分拣蛋白/神经营养蛋白原复合物可以能够或不能够与p75NTR分子相互作用以形成包括分拣蛋白、神经营养蛋白原和p75NTR的三聚体复合物。据了解,这种三聚体复合物可能导致不良生物反应,诸如刺激视网膜和神经节细胞的凋亡,以及控制突出轴突的生长锥回缩(Jansen et al.,2007;Nykjaer et al.,2004;Santos etal.,2012;Skeldal et al.,2012)。

[0054] 如本文所用,术语"神经营养蛋白原"是指神经营养蛋白的较大前体,其经历蛋白水解裂解以产生成熟形式的神经营养蛋白。神经营养蛋白是诱导神经元存活、发育和功能的蛋白质家族,并且通常称为生长因子。神经营养蛋白原具有生物活性,并且与其神经营养蛋白对应物相比具有不同的作用,诸如诱导细胞凋亡。神经营养蛋白原的实例包括NGF原、BDNF原、NT3原和NT4原。神经营养蛋白原也可以控制突触可塑性。虽然成熟的神经营养蛋白会诱导突触强度,但它们的原始形式可能会削弱突触。

[0055] 本发明的化合物可以是分拣蛋白抑制剂、结合剂、调节剂或拮抗剂。如本文所用,术语"分拣蛋白拮抗剂"、"分拣蛋白抑制剂"、"分拣蛋白结合剂"或"分拣蛋白调节剂"(可互换使用)是指干扰、阻断或以其他方式减弱分拣蛋白与颗粒蛋白前体、或神经降压素或其他细胞外配体或神经营养蛋白原(例如,NGF原、NT3原、BDNF原)结合的作用或防止分拣蛋白、p75NTR和神经营养蛋白原之间形成三聚体复合物的物质。术语"分拣蛋白拮抗剂"还包括干扰高亲和力三聚体复合物形成的物质或试剂。在后一种情况下,认识到可能形成三聚体复合物,因为分拣蛋白可以结合p75NTR(但不与NGF原)并且p75NTR可以同时结合NGF原的NGF结构域。然而,所得三聚体复合物对其受体的亲和力可能较低,因此通过上述机制刺激细胞凋亡的能力显著降低。Skeldal et al.(2012)证明,当分拣蛋白的胞内结构域缺失时,三聚体复合物的凋亡功能就会消失。术语"分拣蛋白拮抗剂"还包括干扰、阻断或以其他方式减弱分拣蛋白与p75NTR相互作用的作用的物质或试剂。这种相互作用可以被完全阻止,在这种情况下,三聚体复合物被阻止形成,或仅部分被阻止,在这种情况下,三聚体复合物可以形成,但可能具有降低的生物效力。Skeldal等人表明,分拣蛋白和p75NTR之间的复合物形成依赖于受体胞外结构域中的接触点,并且相互作用关键取决于p75NTR的胞外近膜23个氨基酸序列。因此,分拣蛋白拮抗剂可能干扰分子中的该23个氨基酸序列或邻近序列。"分拣蛋白拮抗剂"可以充当配体细胞摄取抑制剂,其中配体可以是颗粒蛋白前体、神经降压素、BDNF等。

[0056] 优选地,R^1、R^2和R^3各自独立地选自由卤素、(C_1-C_2)烷基和卤代-(C_1-C_2)烷基组成的组。

[0057] 在本发明的优选方面,R^1、R^2和R^3各自独立地选自F、CH_3和CF_3。最优选地,R^1、R^2和R^3相同。例如,在本发明的示例性化合物中,R^1、R^2和R^3可以各自为F、CH_3或CF_3。

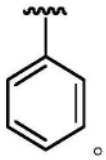
[0058] 在本发明的另一个优选的方面,R^4选自由H、(C_1-C_2)烷基、卤代-(C_1-C_2)烷基、(C_5-C_8)芳基、卤代-(C_5-C_8)芳基、(C_3-C_8)杂芳基和卤代-(C_3-C_8)杂芳基组成的组;

[0059] 杂芳基可包括一个、两个或更多个杂原子。优选地,杂芳基包括一个或两个杂原子。杂原子可选自N、S或O。在存在多于一个杂原子的基团中,杂原子可以相同或可以不同。

[0060] 芳基和杂芳基可以是单环或双环,优选单环。优选地,芳基和杂芳基具有5-8个碳原子。杂芳基基团可具有6-12元、优选6-8元的环大小。

[0061] 在一些优选的实施方式中,R^4选自由以下组成的组:

[0062] (i)H(ii)CH_3(iii)CF_3

[0063] (iv)CHF_2和(v)。

[0064] 在本发明的另一个优选的方面,R^5是其中R^5选自由(C_5-C_{12})-芳基、(C_5-C_{12})-杂芳基和5至12元杂环组成的组;其中所述芳基、杂芳基或杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、氰基、羰基、(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)羟烷基、卤代-(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)烷氧基、卤代-(C_1-C_2)烷氧基、(C_3-C_8)芳基和(C_3-C_8)杂芳基。

[0065] 烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基取代基可以是直链或支链的。

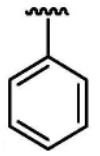
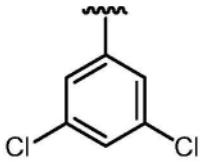
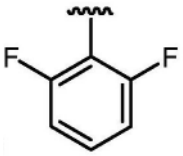
[0066] 取代基可以连接在芳基、杂芳基或杂环的任何位置。一个或多个取代基可连接至碳原子、杂原子或其组合。优选地,不存在取代基或存在一至五个取代基。

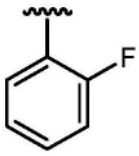
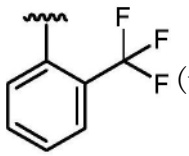
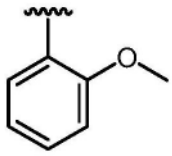
[0067] 杂芳基或杂环可包括一个、两个或更多个杂原子。优选地,杂芳基或杂环包括一个或两个杂原子。杂原子可选自N、S或O。在存在多于一个杂原子的基团中,杂原子可以相同或可以不同。

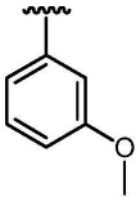
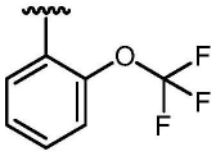
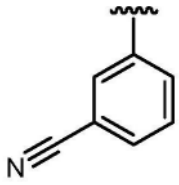
[0068] 杂环可以是脂族的。其可以是单环、双环或三环。优选地,杂环是单环或双环。优选地,杂环具有5-10个成员,更优选5-9个成员。

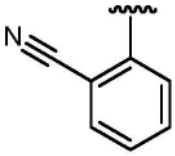
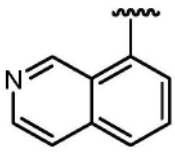
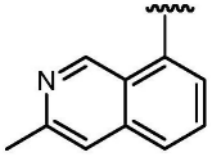
[0069] 芳基和杂芳基基团也可以是单环、双环或三环。优选地,单环或双环。优选地,芳基和杂芳基基团具有5-10元的环大小。

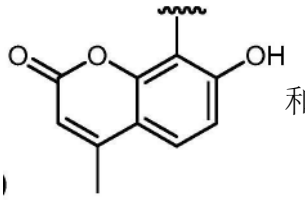
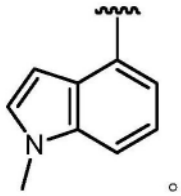
[0070] 优选地,R^5选自由以下组成的组:

[0071] (i)(ii)(iii)

[0072] (iv)(v)(vi)

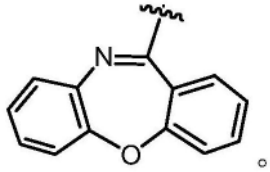
[0073] (vii)(viii)(ix)

[0074] (x)(xi)(xii)

[0075] (xi)  和(xi) 。

[0076] 或者,R^4和R^5一起形成8至20元杂环,其中所述杂环是三环。

[0077] 优选地,R^4和R^5一起形成以下结构:

[0078] 。

[0079] 本发明的特别化合物如下所列。

[0080] (S)-2-(((7-羟基-4-甲基-2-氧亚基-2H-色烯-8-基)甲基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0081] rac-2-(((7-羟基-4-甲基-2-氧亚基-2H-色烯-8-基)甲基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0082] (S)-2-(苄氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0083] (S)-5,5-二甲基-2-(((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)氨基)己酸;

[0084] (S)-2-(二苯甲基氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0085] (S)-5,5-二甲基-2-(((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)氨基)己酸;

[0086] (S)-5,5-二甲基-2-(((R)-1-苯乙基)氨基)己酸;

[0087] (S)-5,5-二甲基-2-(((S)-1-苯乙基)氨基)己酸;

[0088] (S)-5,5-二甲基-2-(((S)-2,2,2-三氟-1-苯乙基)氨基)己酸;

[0089] (S)-5,5-二甲基-2-(((R)-2,2,2-三氟-1-苯乙基)氨基)己酸;

[0090] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(3-甲基异喹啉-8-基)甲基]氨基}己酸;

[0091] (2S)-2-{[(3-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0092] (2S)-2-{[(异喹啉-8-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0093] (2S)-5,5-二甲基-2-({[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}氨基)己酸;

[0094] (2S)-2-{[(2-氟苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0095] (2S)-2-{[(2,6-二氟苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0096] (2S)-5,5-二甲基-2-({[2-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)己酸;

[0097] (2S)-2-{[(1S)-2,2-二氟-1-苯乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0098] (2S)-2-{[(1R)-2,2-二氟-1-苯乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0099] (S)-2-(((S)-2,2-二氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0100] (S)-2-(((R)-2,2-二氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0101] (S)-5,5-二甲基-2-(((R)-2,2,2-三氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)己酸;

[0102] (S)-5,5-二甲基-2-(((S)-2,2,2-三氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)己酸;

[0103] (S)-2-((3-(羟甲基)苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0104] (S)-2-((2,3-二甲氧基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0105] (S)-2-((3,5-二甲氧基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0106] (S)-2-((2,5-二甲氧基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0107] (2S)-2-{[(3-氟-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0108] (2S)-2-{[(3-氯-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0109] (2S)-2-{[(3-溴-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0110] (2S)-2-{[(3,5-二氯苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0111] (2S)-2-{[(3-甲氧基-4-甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0112] (2S)-2-{[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0113] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}己酸;

[0114] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-2-基)甲基]氨基}己酸;

[0115] (2S)-2-{[(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0116] (2S)-2-{[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0117] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]氨基}己酸;

[0118] (2S)-2-{[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0119] (2S)-2-{[(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0120] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹喔啉-6-基)甲基]氨基}己酸;

[0121] (2S)-5,5-二甲基-2-[({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}甲基)氨基]己酸;

[0122] (2S)-5,5-二甲基-2-[({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}甲基)氨基]己酸;

[0123] (2S)-2-{[(2H-1,3-苯并二氧杂环戊熳(benzodioxol)-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸((2S)-2-{[(2H-1,3-苯并二氧杂戊环-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸);

[0124] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-6-基)甲基]氨基}己酸;

[0125] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-8-基)甲基]氨基}己酸;

[0126] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-5-基)甲基]氨基}己酸;

[0127] (2S)-2-{[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0128] (2S)-2-{[(1H-吲哚-2-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0129] (2S)-2-{[(1,3-苯并噻唑-5-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0130] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]氨基}己酸;

[0131] (2S)-2-{[(1,3-苯并噻唑-6-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0132] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基]氨基}己酸;

[0133] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(嘧啶-5-基)甲基]氨基}己酸;

[0134] (2S)-5,5-二甲基-2-({[2-(吡啶-4-基)苯基]甲基}氨基)己酸;

[0135] (2S)-2-({[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基}氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0136] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(吡啶-4-基)甲基]氨基}己酸;

[0137] (2S)-2-({[2-(羟甲基)苯基]甲基}氨基)-5,5-二甲基己酸;

[0138] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1,5-萘啶-3-基)甲基]氨基}己酸;

[0139] (2S)-2-{[(1S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,2-二氟乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0140] (2S)-2-{[(1,7-二甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0141] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基]氨基}己酸;

[0142] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1R)-1-(1-甲基-1H-吲哚-4-基)乙基]氨基}己酸;

[0143] (2S)-2-{[(6-甲氧基萘-2-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0144] (2S)-2-{[(1S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0145] (2S)-2-{[(1R)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,2-二氟乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0146] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲基]氨基}己酸;

[0147] (2S)-2-{[(3,4-二甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0148] (2S)-2-{[(1S)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0149] (2S)-2-{[(1R)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0150] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]氨基}己酸;

[0151] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-基)甲基]氨基}己酸;

[0152] (2S)-2-{[(1S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0153] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]氨基}己酸;

[0154] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)甲基]氨基}己酸;

[0155] (2S)-2-{[(3-氯-4-甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0156] (2S)-2-{[(3-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0157] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)甲基]氨基}己酸;

[0158] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(嘧啶-4-基)甲基]氨基}己酸;

[0159] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1S)-1-(1-甲基-1H-吲哚-4-基)乙基]氨基}己酸;

[0160] (2S)-2-{[(3-乙酰基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0161] (2S)-2-{[(1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0162] (2S)-2-{[(1-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0163] (2S)-2-{[(1S)-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0164] (2S)-2-{[(1R)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0165] (2S)-2-{[(3,4-二氯苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0166] (2S)-2-{[(5-溴吡啶-3-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0167] (2S)-5,5-二甲基-2-[({1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}甲基)氨基]己酸;

[0168] (2S)-2-{[(5-甲氧基吡啶-3-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0169] (2S)-2-{[(1H-吲哚-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0170] (2S)-2-{[(异喹啉-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0171] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1R)-1-(嘧啶-5-基)乙基]氨基}己酸;

[0172] (2S)-2-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0173] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(5-甲基吡啶-3-基)甲基]氨基}己酸;

[0174] (2S)-2-{[(2,3-二甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0175] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1S)-1-(嘧啶-5-基)乙基]氨基}己酸;

[0176] (2S)-2-{[(2H-吲唑-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0177] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]氨基}己酸;

[0178] (2S)-2-{[(2-氯-3-氟吡啶-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0179] (2S)-2-{[(异喹啉-5-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0180] (2S)-2-{[(4-氯苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0181] (2S)-2-{[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0182] (2S)-2-{[(2-氟-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0183] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]氨基}己酸;

[0184] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]氨基}己酸;

[0185] (2S)-2-{[(1R)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0186] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(3-甲基吡啶-4-基)甲基]氨基}己酸;

[0187] (2S)-2-{[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0188] (2S)-2-{[(3-氰基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0189] (2S)-2-{[(4-甲氧基萘-1-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

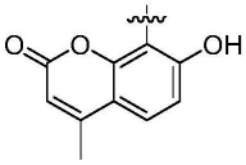
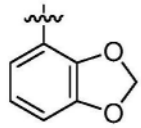
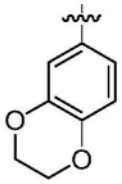
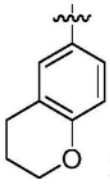
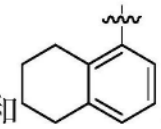
[0190] (2S)-2-{[(4-氟-3-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸;

[0191] (2S)-5,5-二甲基-2-{[(吡啶-3-基)甲基]氨基}己酸;和

[0192] (2S)-2-{[(3-甲氧基-2-甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸。

[0193] 在优选的式(I)的化合物中,R^5选自由以下组成的组:

[0194] (i)苯基、萘基、5或6元单环杂芳基和9元或10元稠合双环杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)烷氧基、(C_1-C_2)羟烷基、(C_1-C_2)卤代烷基、(C_1-C_2)卤代烷氧基、乙酰基、氰基、咪唑基和吡啶基;以及

[0195] (ii) 、、、和。

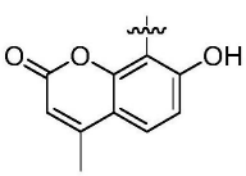
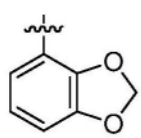
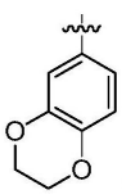
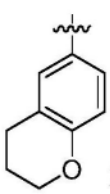
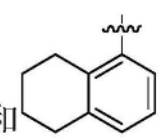
[0196] 5或6元单环杂芳基基团包含5个环原子,其中不超过2个环原子为杂原子(优选N),并且其余环原子为C。

[0197] 9或10元稠合双环杂芳基基团包含两个稠合在一起的环,使得它们共享两个相邻的环原子。优选地,9或10元稠合双环杂芳基基团包含与5或6元环稠合的6元环。

[0198] 9或10元稠合双环杂芳基基团包含9或10个环原子,其中不超过3个环原子为杂原子(优选独立地选自N、O和S),并且其余环原子为C。

[0199] 更优选地,R^5选自由以下组成的组:

[0200] (i)苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、氮杂吲哚基、喹喔啉基、苯并噻唑基、吲唑基、萘啶基、萘基、苯并咪唑基、苯并三唑基和苯并呋喃基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)烷氧基、(C_1-C_2)羟烷基、(C_1-C_2)卤代烷基、(C_1-C_2)卤代烷氧基、乙酰基、氰基、咪唑基和吡啶基;以及

[0201] (ii) 、、、和。

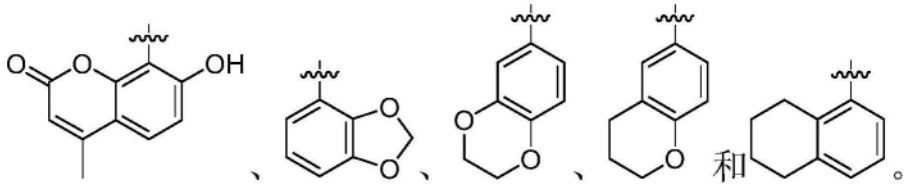
[0202] 更优选地,R^5选自由以下组成的组:

[0203] (i)苯基,其任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)烷氧基、(C_1-C_2)羟烷基、(C_1-C_2)卤代烷基、(C_1-C_2)卤代烷氧基、乙酰基、氰基、咪唑基和吡啶基;

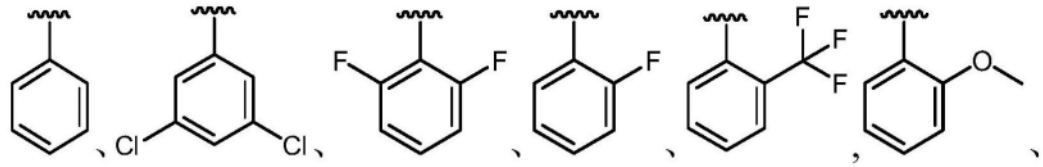
[0204] (ii)吡啶基,其任选地被一个或多个独立地选自由卤素、(C_1-C_2)烷基、(C_1-C_2)烷氧基组成的组的取代基取代;

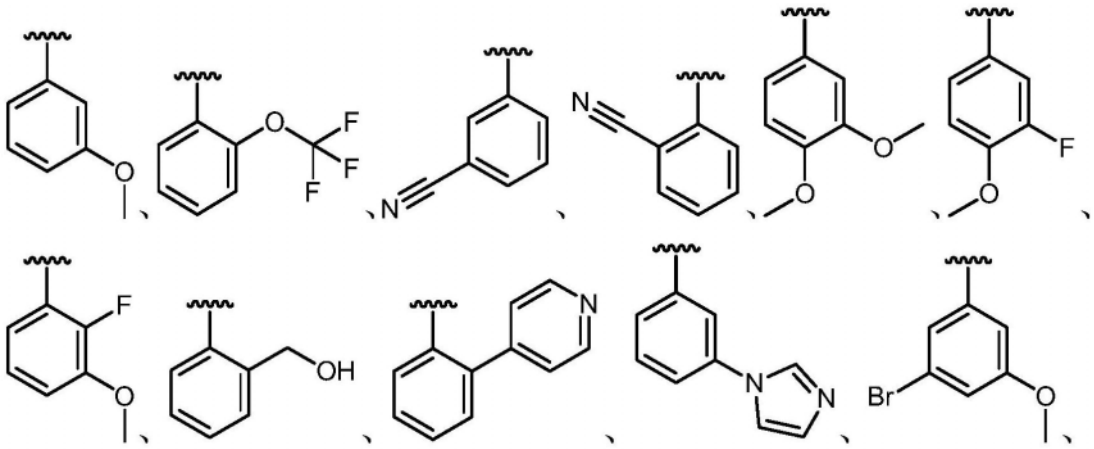
[0205] (iii)嘧啶基和吡唑基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由(C_1-C_2)烷基组成的组的取代基取代;

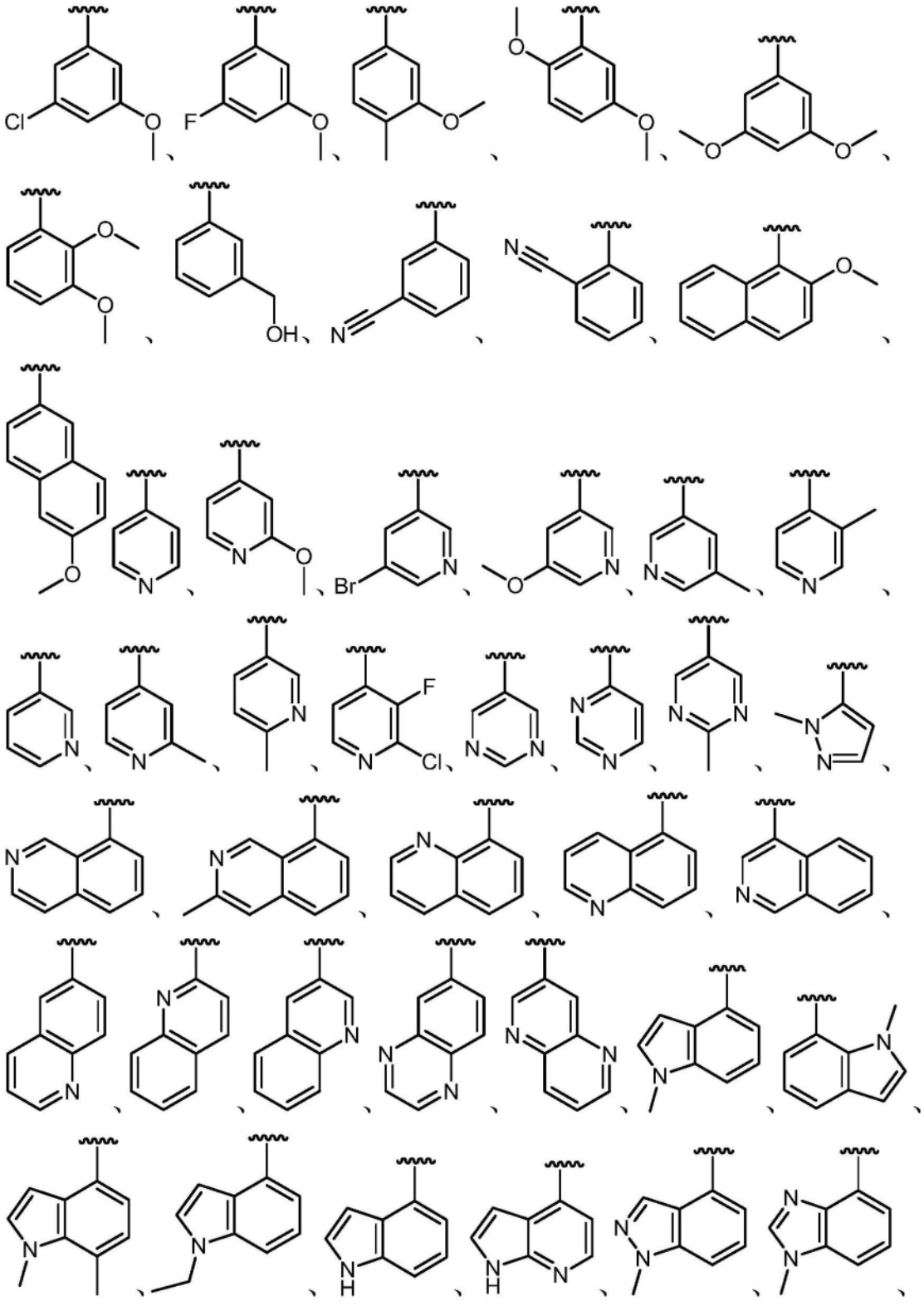
[0206] (iv)喹啉基、异喹啉基、吲哚基、氮杂吲哚基、喹喔啉基、苯并噻唑基、吲唑基、萘啶基、萘基、苯并咪唑基、苯并三唑基和苯并呋喃基,其各自任选被一个或多个选自由(C_1-C_2)烷基和(C_1-C_2)烷氧基组成的组的取代基取代;以及

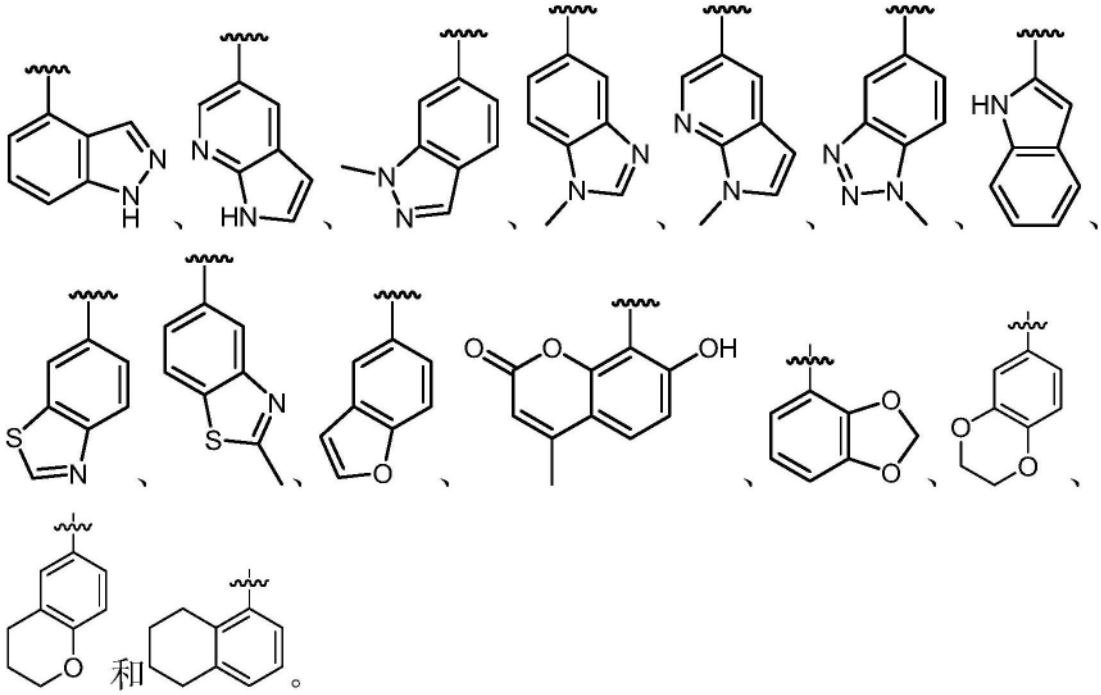
[0207] (v) 

[0208] 更优选地,R^5是以下基团之一:

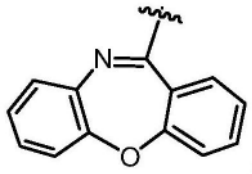


[0209] 

[0210] 

[0211] 

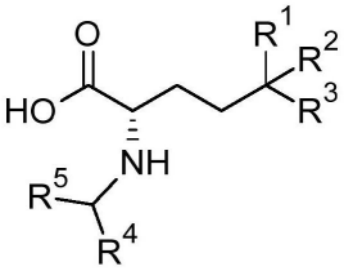
[0212] 或者,R^4和R^5一起形成以下基团:

[0213] 

[0214] 在式(I)化合物中,高度优选地R^1、R^2和R^3全部是CH_3。

[0215] 优选地,当式(I)的化合物中R^4为苯基时,R^5为苯基。

[0216] 优选地,式(I)的化合物具有以下构型。

[0217] 

[0218] 本发明的式(I)的化合物旨在用于治疗或预防神经系统变性疾患、精神疾患、炎性疾患、癌症、疼痛、糖尿病、糖尿病视网膜病变、青光眼、葡萄膜炎、心血管疾病、肾脏疾病、银屑病、遗传性眼部疾病、听力损失或以错误折叠的tau蛋白为特征的疾病。它们可用于治疗或预防中枢神经系统疾病。

[0219] 优选地,神经变性疾患选自运动神经元疾病、额颞叶变性(FTLD)、额颞痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、朊病毒病诸如克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、急性脑损伤、脊髓损伤和中风。

[0220] 优选地,运动神经元疾病选自肌萎缩侧索硬化症(ALS)、原发性侧索硬化症和进行性肌萎缩症。

[0221] 神经系统变性疾患优选是以错误折叠的TAR DNA结合蛋白43(tdp-43)为特征的神

经系统变性疾患。换句话说,神经系统变性疾病的特征是截短的tdp-43和包涵体。此类疾病的实例包括肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、额颞叶变性和额颞痴呆。

[0222] 优选地,精神疾患选自双相障碍、重度抑郁症、创伤后应激障碍和焦虑性障碍。

[0223] 优选地,炎性疾患可以选自炎性疾病和神经炎症。

[0224] 优选地,癌症选自乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤和结直肠癌。

[0225] 优选地,心血管疾病选自动脉粥样硬化、心肌病、心脏病发作、心律失常、心力衰竭和缺血性心脏病。

[0226] 优选地,听力损失选自噪声引起的听力损失、耳毒性引起的听力损失、年龄引起的听力损失、特发性听力损失、耳鸣和突发性听力损失。

[0227] 因此,在实施方式中,根据本发明使用的化合物可以破坏分拣蛋白分子和神经营养蛋白原分子之间的相互作用,或破坏分拣蛋白分子和p75NTR分子之间的相互作用。所述分拣蛋白分子可以是成熟的分拣蛋白。

[0228] 根据本发明的第三方面,提供了药物组合物,其包括根据本发明的第一或第二方面的化合物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。

[0229] 在本发明的第四方面,提供了根据本发明第一方面的化合物或根据本发明第二方面的药物组合物,用于治疗用途。

[0230] 根据本发明的第五方面,提供了根据本发明第一或第二方面的化合物或根据本发明第三方面的药物组合物,用于治疗或预防神经系统变性疾患、精神疾患、炎性疾患、癌症、疼痛、糖尿病、糖尿病视网膜病变、青光眼、葡萄膜炎、心血管疾病、遗传性眼部疾病或听力损失的用途。

[0231] 优选地,神经系统变性疾患选自运动神经元疾病、额颞叶变性(FTLD)、额颞痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病和脊髓损伤。

[0232] 优选地,精神疾患选自双相障碍、重度抑郁症、创伤后应激障碍和焦虑性障碍。

[0233] 优选地,癌症选自乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤和结直肠癌。

[0234] 优选地,听力损失选自噪声引起的听力损失、耳毒性引起的听力损失、年龄引起的听力损失、特发性听力损失、耳鸣和突发性听力损失。

[0235] 优选地,心血管疾病选自动脉粥样硬化、心肌病、心脏病发作、心律失常、心力衰竭和缺血性心脏病(即冠状动脉疾病)。

[0236] 根据本发明的第六方面,提供了根据本发明的第一或第二方面的化合物用于制造药物的用途,所述药物用于治疗或预防神经系统变性疾患、精神疾患、炎性疾患、癌症、疼痛、糖尿病、糖尿病视网膜病变、青光眼、葡萄膜炎、心血管疾病、遗传性眼部疾病或听力损失。

[0237] 根据本发明的第七方面,提供了治疗或预防对分拣蛋白调节有响应的疾病或病症的方法,包括给药治疗有效量的根据本发明第一或第二方面的化合物或根据本发明第三方面的药物组合物。

[0238] 本发明的化合物可以包括化合物的同位素标记和/或同位素富集形式。本文的本发明化合物可以在构成此类化合物的一个或多个原子处包含非天然比例的原子同位素。可

并入所公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氯的同位素，诸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}O、^{17}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl。

[0239] 本发明的化合物可以以其本身的形式使用，或者在适当的情况下以其药理学上可接受的盐(酸或碱加成盐)的形式使用。下面提到的药理学上可接受的加成盐意在包括化合物能够形成的治疗活性的无毒酸和碱加成盐形式。通过用适当的酸处理碱形式，可以将具有碱性性质的化合物转化为其药学上可接受的酸加成盐。示例性的酸包括无机酸，诸如氯化氢、溴化氢、碘化氢、硫酸、磷酸；以及有机酸，诸如甲酸、乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、乙醇酸、马来酸、丙二酸、草酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、三氟乙酸、富马酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸、苯甲酸、抗坏血酸等。通过用适当的碱处理酸形式，可以将具有酸性性质的化合物转化为其药学上可接受的碱加成盐。示例性的碱加成盐形式是钠盐、钾盐、钙盐以及与药学上可接受的胺诸如例如氨、烷基胺、苄星胺和氨基酸诸如例如精氨酸和赖氨酸的盐。本文所用的术语加成盐还包括化合物及其盐能够形成的溶剂化物，诸如例如水合物、醇化物等。

[0240] 在整个本公开中，给定的化学式或名称还应涵盖其所有药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、N-氧化物和/或前药形式。应当理解，本发明的化合物包括化合物式的任何和所有水合物和/或溶剂化物。应理解，某些官能团，诸如羟基、氨基等基团与水和/或各种溶剂以化合物的各种物理形式形成络合物和/或配位化合物。因此，上式应理解为包括并代表那些各种水合物和/或溶剂化物。

[0241] 本发明的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式是由单键与相邻双键的交换以及伴随的质子迁移产生的。互变异构形式包括质子互变异构体，其是具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。示例性质子互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内羟亚胺对、酰胺-亚氨酸对、烯胺-亚胺对以及其中质子可占据杂环体系的两个或更多个位置的环状形式，例如1H-和3H-咪唑，1H、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吲哚以及1H-和2H-吡唑。互变异构形式可以通过适当的取代处于平衡或空间锁定于一种形式。

[0242] 本文所述的化合物可以是不对称的(例如具有一个或多个立体中心)。除非另有说明，否则所有立体异构体，诸如对映异构体和非对映异构体，都是预期的。包含不对称取代碳原子的本发明化合物可以以光学活性或外消旋形式分离。如何由光学活性起始原料制备光学活性形式的方法是本领域已知的，诸如通过外消旋混合物的拆分或通过立体选择性合成。烯烃、C＝N双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中，并且所有此类稳定的异构体都涵盖在本发明中。描述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体，并且可以将其分离为异构体的混合物或分离的异构体形式。

[0243] 在包含不对称碳原子的化合物的情况下，本发明涉及D形式、L形式和D,L混合物，并且当存在多于一个不对称碳原子时，还涉及非对映异构形式。包含不对称碳原子并且通常作为外消旋体产生的那些本发明化合物可以以已知的方式例如使用光学活性酸分离成光学活性异构体。然而，也可以从一开始就使用光学活性起始物质，然后获得相应的光学活性或非对映异构化合物作为最终产物。

[0244] 术语“前药”是指可以在生理条件下或通过溶剂分解转化为本发明的生物活性化合物的化合物。当给药于有需要的受试者时，前药可以是无活性的，但在体内转化为本发明的活性化合物。前药通常在体内快速转化以产生本发明的母体化合物，例如通过血液中的

水解作用。前药化合物通常在哺乳动物有机体中具有溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见Silverman,R.B.,The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,2nd Ed.,Elsevier Academic Press(2004),page 498to 549)。本发明化合物的前药可以通过修饰本发明化合物中存在的官能团诸如羟基、氨基或巯基来制备,使得修饰在常规操作中或在体内被裂解为本发明的母体化合物。前药的实例包括但不限于羟基官能团的乙酸酯、甲酸酯和琥珀酸酯衍生物或氨基官能团的氨基甲酸苯酯衍生物。

[0245] 本文所用的术语“治疗”可以包括指定疾患或病症的预防,或者一旦疾患已经发生,则改善或消除该疾患。术语“预防”是指预防指定的疾患或病症。

[0246] 本文描述的方法包括其中受试者被鉴定为需要特定规定的治疗的那些方法。鉴定需要这种治疗的受试者可以是受试者或医疗保健专业人员的判断,并且可以是主观的(例如意见)或客观的(例如可通过测试或诊断方法测量)。

[0247] 在另一些方面,本文的方法包括进一步包括监测受试者对治疗给药的响应的那些方法。这种监测可以包括对作为治疗方案的标志物或指示物的受试者组织、液体、样本、细胞、蛋白质、化学标志物、遗传物质等进行定期成像或采样。在另一些方法中,通过评估适合这种治疗的相关标志物或指示物来预先筛选或鉴定受试者是否需要这种治疗。

[0248] 本发明提供了一种监测治疗进展的方法。该方法包括确定患有或易感于本文描述的疾患或其症状的受试者中诊断标志物(Marker)(例如,由本文化合物调节的本文描述的任何靶标或细胞类型)的水平或诊断测量(例如,筛选、测定)的步骤,其中已向受试者给药足以治疗疾病或其症状的治疗量的本文化合物。可以将方法中测定的标志物水平与健康正常对照或其他患病患者中已知的标志物水平进行比较,以确定受试者的疾病状态。在优选实施方式中,在比第一水平的测定晚的时间点测定受试者中标志物的第二水平,并且比较两个水平以监测病程或治疗的功效。在某些优选的实施方式中,在开始根据本发明的治疗之前测定受试者中标志物的治疗前水平;然后可以将标志物的治疗前水平与治疗开始后受试者体内的标志物水平进行比较,以确定治疗的功效。

[0249] 可以测定受试者中的标志物或标志物活性的水平至少一次。标志物水平的比较,例如与先前或随后从同一患者、另一患者或正常受试者获得的标志物水平的另一测量值的比较,可用于确定根据本发明的治疗是否具有期望的效果,从而允许适当调整剂量水平。标志物水平的测定可以使用本领域已知的或本文描述的任何合适的采样/表达测定方法进行。优选地,首先从受试者体内取出组织或流体样品。合适的样品的实例包括血液、尿液、组织、口腔或颊细胞以及包含根部的毛发样品。其他合适的样品对于本领域技术人员来说是已知的。可以使用本领域已知的任何合适的技术来进行样品中的蛋白质水平和/或mRNA水平(例如,标志物水平)的测定,包括但不限于酶免疫测定、ELISA、放射性标记/测定技术、印迹/化学发光方法、实时PCR等。

[0250] 对于临床用途,本文公开的化合物被配制成用于各种给药模式的药物组合物(或制剂)。应当理解,本发明的化合物可以与生理学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂(即这些中的一种、两种或全部三种)一起给药。本文公开的药物组合物可以通过任何合适的途径给药,优选通过口服、直肠、鼻、局部(包括眼、颊和舌下)、舌下、经皮、鞘内、经粘膜或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和皮内)给药。其他制剂可以方便地以单位剂量形式存在,例如片剂和缓释胶囊,以及在脂质体中,并且可以通过药学领域熟知的任何方法来制备。药物制

剂通常通过将活性物质或其药学上可接受的盐与常规药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合来制备。赋形剂的实例为水、明胶、阿拉伯树胶、乳糖、微晶纤维素、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石粉、胶体二氧化硅等。此类制剂还可包含其他药理学活性剂和常规添加剂，诸如稳定剂、润湿剂、乳化剂、调味剂、缓冲剂等。通常，活性化合物的量为制剂的按重量计0.1-95％，优选地在胃肠外使用的制剂中为按重量计0.2-20％，更优选地在口服制剂中为按重量计1-50％。制剂还可以通过已知方法诸如制粒、压片、微囊化、喷雾包衣等制备。制剂可以通过常规方法制备成片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、糖浆剂、混悬剂、栓剂或注射剂的剂型。液体制剂可以通过将活性物质溶解或悬浮在水或其他合适的载体中来制备。片剂和颗粒剂可以以常规方式包衣。为了长时间维持治疗有效的血浆浓度，可以将本文公开的化合物掺入至缓释制剂中。

[0251] 具体化合物的剂量水平和给药频率将根据多种因素而变化，包括所用特定化合物的效力、该化合物的代谢稳定性和作用时间、患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄率、药物组合、待治疗病症的严重程度以及接受治疗的患者。日剂量可以例如在每千克体重约0.001mg至约100mg的范围内，以单次或多次剂量给药，例如每次约0.01mg至约25mg。通常，这种剂量是口服给药，但也可以选择肠胃外给药。

[0252] 定义

[0253] “任选的”或“任选地”意味着随后描述的事件或情况可能但不一定发生，并且该描述包括事件或情况发生的情况和不发生的情况。

[0254] 术语“杂原子”是指O、N或S。

[0255] 术语“(C_1-C_n)烷基”表示具有1至n个碳原子，即1、2、3…或n个碳原子的直链、支链或环状或部分环状烷基。对于包含环状部分的“(C_1-C_n)烷基”基团，其应当由至少三个碳原子形成。对于“(C_1-C_n)烷基”范围的部分，其所有亚组均被考虑。例如，在(C_1-C_6)烷基范围内，所有亚组诸如(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_2)烷基、(C_1)烷基、(C_2-C_6)烷基、(C_2-C_5)烷基、(C_2-C_4)烷基、(C_2-C_3)烷基、(C_2)烷基、(C_3-C_6)烷基、(C_3-C_5)烷基、(C_3-C_4)烷基、(C_3)烷基、(C_4-C_6)烷基、(C_4-C_5)烷基、(C_4)烷基、(C_5-C_6)烷基、(C_6)烷基。“C_1-C_6烷基”的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、环丙基甲基、支链或环状或部分环状的戊基和己基等。

[0256] 术语“卤代-(C_1-C_n)烷基”表示被至少一个卤素原子取代的如上所述的C_1-C_n烷基，所述卤素原子优选为F、Cl、Br和I，更优选F和Cl，最优选F。

[0257] 当术语表示一个范围，例如(C_1-C_6)烷基的定义中的“1至6个碳原子”时，被认为公开了每个整数，即1、2、3、4、5和6。

[0258] 术语“(C_2-C_n)烯基”表示具有至少一个碳-碳双键且具有2至6个碳原子的直链、支链或环状或部分环状的烷基基团。烯基基团可包含由3至6个碳原子形成的环。对于范围“(C_2-C_n)烯基”的部分，其所有亚组均被考虑。例如，范围“(C_2-C_4)烯基”涵盖(C_2-C_4)烯基、(C_2-C_3)烯基、(C_2)烯基。“(C_2-C_4)烯基”的实例包括2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基等。

[0259] 术语“(C_1-C_4)烷氧基”表示-O-((C_1-C_4)烷基)，其中(C_1-C_4)烷基基团如上所定义并且通过氧原子连接至化合物的其余部分。“(C_1-C_4)烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0260] 术语“卤代(C_1-C_4)烷氧基”表示被卤素原子取代的如上所述的(C_1-C_4)烷氧基,所述卤素原子优选为F、Cl、Br和I,更优选F和Cl,最优选F。

[0261] 术语“卤代”是指卤素原子,优选为F、Cl、Br和I,更优选为F和Cl,最优选为F。

[0262] 术语“3至12元杂环”表示具有3至12个环原子的非芳族环系,其中至少一个环原子是杂原子。

[0263] “有效量”是指对所治疗的受试者赋予治疗效果的本发明化合物的量。治疗效果可以是客观的(即可以通过某种测试或标志物来测量)或主观的(即受试者给出效果的指示或感觉到效果)。

[0264] 如本文所用,术语“给药(administration)”或“给药(administering)”是指本文公开的化合物的给药途径。示例性的给药途径包括但不限于口服、眼内、静脉内、腹膜内、动脉内和肌内。优选的给药途径可以根据多种因素而变化,例如,包含本文公开的化合物的药物组合物的组分、潜在或实际疾病的部位以及疾病的严重程度。

[0265] 术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。它们是指可能患有或易患疾病或疾患但可能患有或可能不患有疾病或疾患的人类或其他哺乳动物(例如小鼠、大鼠、兔、狗、猫、牛、猪、羊、马或灵长类动物)。优选地,受试者是人类。

[0266] 本发明的化合物可以通过名称或化学结构来公开。如果化合物名称与其相关化学结构之间存在差异,则以化学结构为准。

[0267] 现在将通过以下非限制性实施例进一步说明本发明。下面的具体实施例应被解释为仅是说明性的,而不以任何方式限制本公开的其余部分。无需进一步详细说明,相信本领域技术人员基于本文的描述能够最大限度地利用本发明。本文引用的所有参考文献和出版物均通过引用整体并入本文。

[0268] 本发明化合物的制备

[0269] 本发明化合物可以根据以下通用合成程序方案通过本领域熟知和理解的方法来制备。合适的反应条件是本领域众所周知的,并且溶剂和助试剂的适当替换在本领域技术人员的公知常识范围内。同样,本领域技术人员应当理解,合成中间体可以根据需要或期望通过各种众所周知的技术来分离和/或纯化,并且可以在随后的合成步骤中直接使用各种中间体,而很少纯化或无需纯化。此外,本领域技术人员将理解,在一些情况下,引入部分的顺序并不重要。制备式(I)化合物所需的具体步骤顺序取决于所合成的具体化合物、起始化合物和取代部分的相对倾向性,如本领域普通技术人员所熟知的。除非另有说明,否则所有取代基如先前所定义,并且所有试剂都是本领域众所周知和理解的。

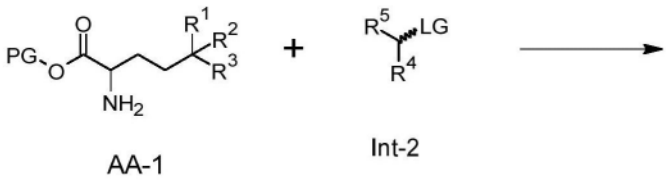
[0270] 具有旋光活性的作为单一对映异构体或者作为外消旋混合物的合适的起始原料以及通式AA-1的受保护的氨基酸可以是市售的或者可以通过多种方法制备。例如,如一般合成程序方案1中所示,通式AA-1的适当取代的氨基酸的羧酸官能团可以用作游离酸,PG=H,或被保护为合适的衍生物,例如作为甲酯。AA-1中存在的伯胺上的取代基的插入可以通过多种方法来完成,并且出于示例的目的,通过涉及在合适的溶剂混合物如乙酸和二氯甲烷中合适的取代的羰基化合物Int-1、醛(R^5=H)或酮(R^4和R^5≠H)和还原剂例如但不限于三乙酰氧基硼氢化钠的还原胺化步骤。在AA-1中存在的伯胺上引入取代基的另一种方法,如一般合成程序方案中所示,使用合适的受保护AA-1和Int-2类型试剂之间的烷基化步骤。在后者中,LG代表反应性离去基团,例如溴原子,在合适的碱例如碳酸钾的存在下,在合适的

溶剂例如乙腈中,其可以选择性地被AA-1中的游离胺取代。

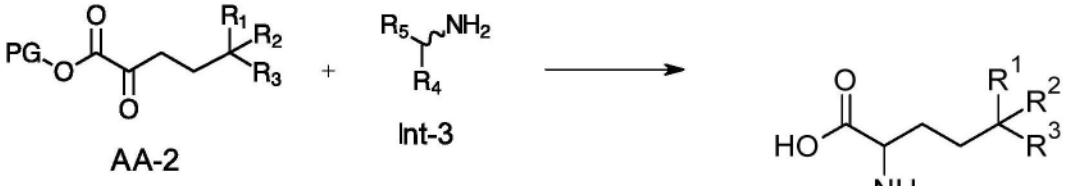
[0271] 一般合成程序



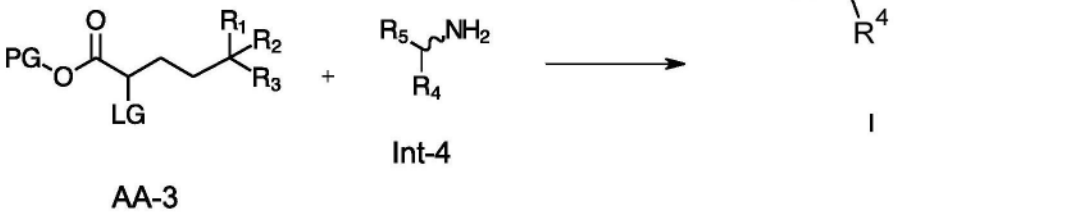
[0272]



[0273] 方案1



[0274]



[0275] 方案2

[0276] 通式(I)的化合物可以通过多种方法制备,其中一些方法描述如下。然后可以通过常规方法回收每个步骤的产物,包括萃取、蒸发、沉淀、色谱、过滤、研磨、结晶等。

[0277] 通式(I)的化合物包含一个或多个立体中心。这些可以从可用的单一对映体、光学活性的AA-1型起始原料中引入。现有立体中心的完整性可以通过本领域技术人员熟知的分析技术来确认,例如手性支持高压色谱法。或者,当使用外消旋起始原料时,应当理解,如果需要,可以通过已知技术如制备型手性支持高压色谱法以单一对映异构体或单一非对映异构体形式获得单一异构体产物。

[0278] 本领域技术人员还应当理解,并非式(I)的化合物中的所有取代基都能耐受用于合成该化合物的某些反应条件。这些部分可以在合成中的方便点引入,或者可以被保护,然后根据需要或期望脱保护,如本领域众所周知的。技术人员将理解,可以在本发明化合物的合成中的任何方便的点除去保护基团。用于引入或去除本发明中使用的保护基团的方法是本领域众所周知的;参见例如Greene and Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,4th Ed.,John Wiley and Sons,New York(2006)。

[0279] 实施例

[0280] 缩写

[0281] approx:约;aq:水性;br:宽;ca.:大约(circa);CDI:1,1'-羰基二咪唑;d:双峰;

DCM:二氯甲烷;DIC:N,N′-二异丙基碳二亚胺;二噁烷:1,4-二噁烷;DIPEA:二异丙基乙胺;DMF:二甲基甲酰胺;eq.:当量;Et_3N:三乙胺;EtOAc:乙酸乙酯;EtOH:乙醇;Fmoc:芴甲氧基羰基;Boc:叔丁氧基羰基;h:小时;min:分钟;HATU:2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V);HPLC:高效液相色谱;IPA,异丙醇;LC:液相色谱;m:多重峰;M:摩尔,分子离子;MeCN:乙腈;MeOH:甲醇;MS:质谱;NMR:核磁共振;PDA:光电二极管阵列;q:四重峰;rt:室温(约20℃);R_T:保留时间;s:单峰,固体;SPPS:固相肽合成。t:三重峰;TBAF:四丁基氟化铵;TBME:叔丁基甲基醚;TFA:三氟乙酸;THF:四氢呋喃;UPLC:超高效液相色谱;UV:紫外线。

[0282] 其他缩写旨在表达其普遍接受的含义。

[0283] 一般实验条件

[0284] 所有起始原料和溶剂均来自商业来源或根据文献引用制备。除非另有说明,否则将反应混合物磁力搅拌,并在室温(约20℃)下进行反应。

[0285] 除非另有说明,柱色谱法在自动快速色谱系统(诸如CombiFlash Rf系统)上使用预装硅胶(40μm)柱进行。

[0286] ^{1}H-NMR谱在Bruker Avance AV-I-400或Bruker Avance AV-II-400仪器上以400MHz记录。除非另有说明,化学位移值以相对于四甲基硅烷的ppm值表示。以下缩写或其组合用于表示NMR信号的多重性:br=宽、d=双峰、m=多重峰、q=四重峰、quint=五重峰、s=单峰和t=三重峰。

[0287] 分析方法

[0288] 方法1-UPLC_AN_BASE,设备:Waters IClass;Bin.泵:UPIBSM,SM:具有SO的UPISMFTN;UPCMA,PDA:UPPDATC,210-320nm,SQD:ACQ-SQD2 ESI;ELSD:气压40psi,漂移管温度:50℃;柱:Waters XSelect CSH C18,50x2.1mm,2.5μm,温度:25℃,流速:0.6mL/min,梯度:t0=5% B,t2.0min=98% B,t2.7min=98%B,Posttime:0.3min,洗脱液A:10mM碳酸氢铵水溶液(pH=9.5),洗脱液B:乙腈。

[0289] 方法2-PREP_ACID-AS4A,设备:Agilent Technologies G6130B Quadrupole;HPLC仪器类型:Agilent Technologies 1290制备型LC;柱:Waters XSelect CSH(C18,100x30mm,10μ);流速:55mL/min;柱温:RT;洗脱液A:0.1%甲酸水溶液;洗脱液B:100%乙腈线性(lin.)梯度:t=0min 20% B,t=2min 20% B,t=8.5min 60% B,t=10min 100% B,t=13min 100% B;检测:DAD(220-320nm);检测:MSD(ESI pos/neg)质量范围:100-1000;基于MS和DAD的级分收集。

[0290] 方法3-UPLC酸性方法,设备:Waters HClass;二元溶剂泵,SM-FTN,CMA,PDA,QDa;柱:Waters ACQUITY UPLC®CSH(C18,1.7μm,2.1x 30mm,在40℃);检测:除非另有说明,210-400nm处UV,通过电喷雾电离进行MS;溶剂:A:0.1%甲酸水溶液,B:MeCN梯度:

[0291]

时间	%A	%B	流速(ml/min)
0.00	98	2	0.77
2.50	0	100	0.77
3.00	0	100	0.77

[0292] 方法4-UPLC基本方法;设备:Waters Hclass;二元溶剂泵,SM-FTN,CMA,PDA,Qda;柱:Waters ACQUITYUPLC®BEH(C18,1.7μm,2.1x 30mm,在40℃);检测:除非另有说明,

210-400nm处UV,通过电喷雾电离进行MS;溶剂:A:0.2%氨水溶液,B:MeCN.梯度:

[0293]

时间	%A	%B	流速(ml/min)
0.00	98	2	0.77
2.50	0	100	0.77
3.00	0	100	0.77

[0294] 方法5-#acid3minb;设备:Agilent 1260;四元泵,HiP Sampler,Column Compartment,DAD:,G6150 MSD;柱:Waters Cortecs(C18,30x 2.1mm,2.7μm,在40℃);检测:除非另有说明,260nm+/-90nm处UV,通过电喷雾电离进行MS;溶剂:A:0.1%甲酸水溶液,B:MeCN。梯度:

[0295]

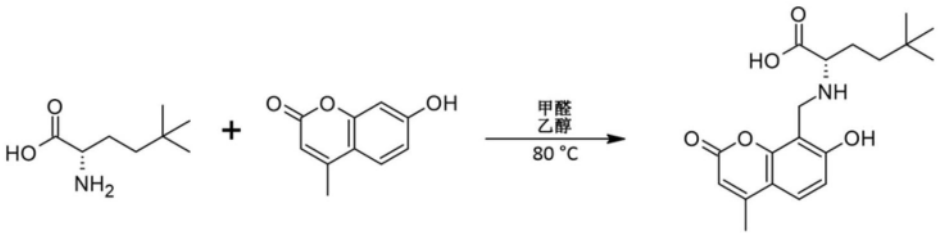
时间	%A	%B	流速(ml/min)
0.00	98	2	1.35
2.50	0	100	1.35
3.00	0	100	1.35

[0296] 方法6-#basic3minb;设备:Agilent 1260;四元泵,HiP Sampler,Column Compartment,DAD:,G6150 MSD;柱:Phenomenex Evo(C18,30x 2.1mm,2.6μm,在40℃);检测:除非另有说明,260nm+/-90nm处UV,通过电喷雾电离进行MS;溶剂:A:0.2%氨水溶液,B:MeCN;梯度:

[0297]

时间	%A	%B	流速(ml/min)
0.00	98	2	1.35
2.50	0	100	1.35
3.00	0	100	1.35

[0298] 实施例1

[0299] 

1

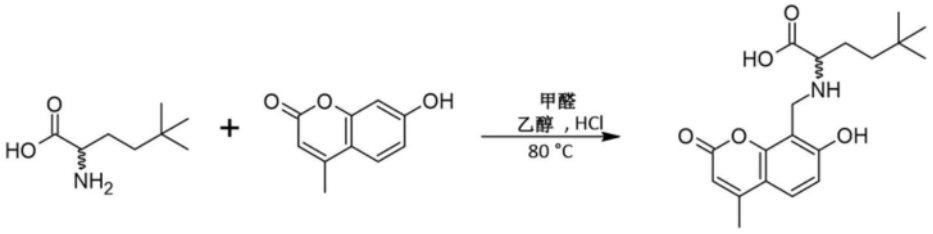
[0300] (S)-2-(((7-羟基-4-甲基-2-氧亚基-2H-色烯-8-基)甲基)氨基)-5,5-二甲基己酸1的合成

[0301] 将(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸盐酸盐(100mg,0.51mmol)和甲醛(0.084mL,3.07mmol,6当量)添加至7-羟基-4-甲基香豆素(90mg,0.51mmol,1当量)的乙醇(2mL)中。将混合物在80℃搅拌16小时。冷却至室温后,通过过滤收集白色沉淀,用乙醇(5mL)冲洗过滤器,并且将(S)-2-(((7-羟基-4-甲基-2-氧亚基-2H-色烯-8-基)甲基)氨基)-5,5-二甲基己酸(45mg,0.130mmol,25产率,96.96%纯度)分离为白色粉末。LCMS(方法1,0.817min;M+H=348.2;计算值348.2)。

[0302] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ7.54(t,J=6.6Hz,1H),6.86-6.71(m,1H),6.12(s,1H),4.05(d,J=6.3Hz,2H),3.17(t,J=6.1Hz,1H),2.38(s,3H),1.75-1.46(m,2H),1.27-1.18

(m,2H),0.84(s,9H)。

[0303] 实施例2

[0304] 

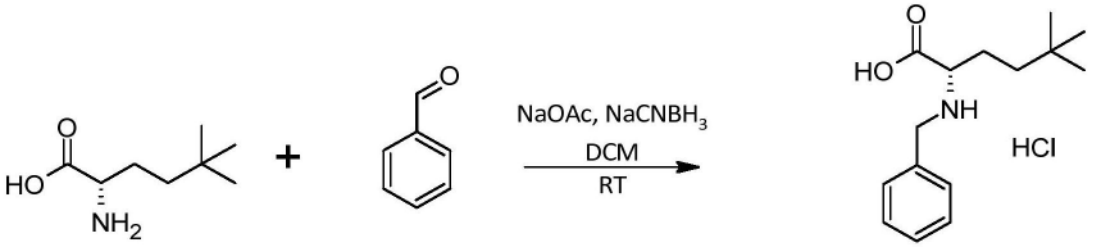
2

[0305] rac-2-(((7-羟基-4-甲基-2-氧亚基-2H-色烯-8-基)甲基)氨基)-5,5-二甲基己酸的合成

[0306] 将2-氨基-5,5-二甲基己酸盐酸盐(100mg,0.51mmol)和甲醛(0.084mL,3.07mmol)添加至7-羟基-4-甲基香豆素(90mg,0.51mmol,1当量)的乙醇(2mL)中。将混合物在80℃搅拌16小时。冷却至室温后,通过过滤收集白色沉淀,用乙醇(5mL)冲洗过滤器,并且将2-(((7-羟基-4-甲基-2-氧亚基-2H-色烯-8-基)甲基)氨基)-5,5-二甲基己酸(20mg,0.058mmol,11.2%产率)分离为白色粉末。LCMS(方法1,0.826min;M+H=348.1;计算值348.1)。

[0307] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ7.57(d,J=8.7Hz,1H),6.81(d,J=8.7Hz,1H),6.15(s,1H),4.13-4.01(m,2H),3.22(t,J=6.1Hz,1H),2.37(s,3H),1.73-1.51(m,2H),1.32-1.19(m,2H),0.84(s,9H)。

[0308] 实施例3

[0309] 

3

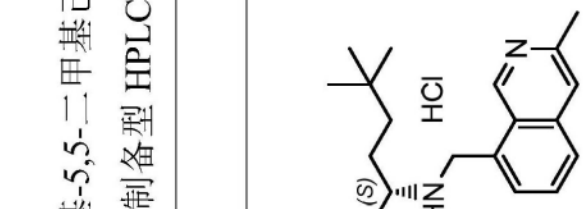
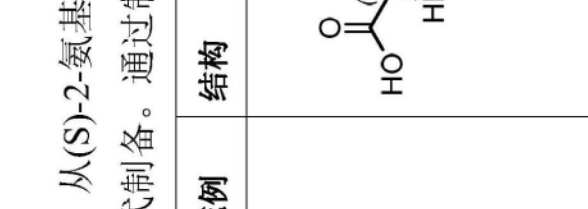
[0310] (S)-2-(苄氨基)-5,5-二甲基己酸盐酸盐的合成

[0311] 将苯甲醛(64μL,0.634mmol,1.01当量)添加到(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸(100mg,0.628mmol)和乙酸钠(77mg,0.942mmol,1.5当量)在二氯甲烷(1mL)中的混合物中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后添加氰基硼氢化钠(79mg,1.256mmol,2当量)。将混合物在室温下搅拌16小时。真空蒸发溶剂,将残余物溶解在水/甲醇(1:1,2mL)中的1M HCl中,并通过碱性反相柱色谱法纯化(12g Porapak RXn RP,乙腈5%至100%的水溶液(0.1M碳酸铵)。合并包含产物的级分。蒸发过程中形成白色沉淀。将其滤出,将固体溶解在2mL 2M盐酸中并冻干,得到(S)-2-(苄氨基)-5,5-二甲基己酸盐酸盐(50mg,0.175mmol,27%产率,94.82%纯度)。LCMS(方法1,0.880min;M+H=250.0;计算值250.0)。

[0312] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ14.02(s,1H),9.45(s,2H),7.52(dq,J=4.8,2.7Hz,2H),7.48-7.39(m,3H),4.16(d,J=2.1Hz,2H),3.88(dd,J=7.1,4.6Hz,1H),1.97-1.73(m,2H),

1.33(td,J=13.1,4.9Hz,1H),1.12(td,J=12.9,4.4Hz,1H),0.86(s,9H)。

[0313] 从(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸(20 mg，0.126 mmol)和它们相应的醛开始，以下实施例以与实施例 3 类似的方式制备。通过制备型 HPLC 纯化目标

实施例	结构	产率	LCMS	NMR
4		50 mg (22%产率，98.62% 纯度)	方法 1，0.907 min；M+H = 315.2；计算值 315.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.16 (brs, 1H), 10.33 (brs, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.57 (brs, 1H), 8.42 – 8.05 (m, 4H), 4.85 (q, J = 13.5 Hz, 2H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.11 – 1.91 (m, 2H), 1.40 (td, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 1.15 (td, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H)。
5		85 mg (42%产率，99.71% 纯度)	方法 1，1.058 min；M+H = 280.2；计算值 280.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.95 (s, 1H), 9.70 (d, J = 180.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 2H), 3.86 – 3.74 (m, 4H), 2.01 – 1.77 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 1H), 1.18 – 1.06 (m, 1H), 0.85 (s, 9H)。

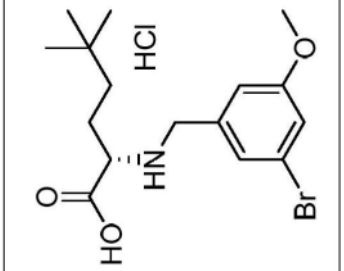
[0314]

25		7.9 mg (4%产率，99.70%纯度)	方法 1，0.787 min；M+H-HCl = 280.2；计算值 280.2 通过酸性制备型 HPLC 纯化(方法 4)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.36 – 7.20 (m, 4H), 5.22 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.92 – 3.69 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 2H), 0.83 (s, 9H)
26		15.7 mg (9%产率，100%纯度)	方法 1，0.953 min；M+H-HCl = 310.3；计算值 310.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.91 (s, 1H), 9.39 – 9.12 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 4.15 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.34 (td, *J* = 12.9, 4.8 Hz, 1H), 1.12 (td, *J* = 12.8, 4.6 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)
27		40.7 mg (24%产率，100%纯度)	方法 1，0.947 min；M+H-HCl = 310.3；计算值 310.2 通过酸性制备型 HPLC 纯化(方法 4)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 2H), 6.71 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.54 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 1H), 1.32 (td, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 1.12 (td, *J* = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。

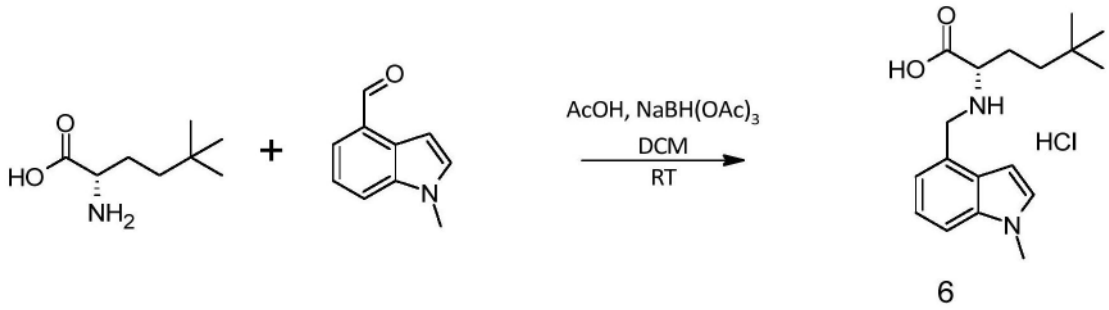
[0315]

28		30.0 mg (18%产率, 100% 纯度)	方法 1, 0.994 min; M+H-HCl = 310.3; 计算值 310.2 通过酸性制备型 HPLC 纯化(方法 4)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.95 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 4.12 (q, J = 13.2 Hz, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.32 (td, J = 12.9, 4.8 Hz, 1H), 1.12 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。
29		40.8 mg (19%产率, 100% 纯度)	方法 1, 1.146 min; M+H-HCl = 298.3; 计算值 298.2 通过酸性制备型 HPLC 纯化(方法 4)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.01 (s, 1H), 9.55 (s, 2H), 7.01 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.96 – 1.78 (m, 2H), 1.33 (td, J = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 1.12 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。
30		23.3 mg (10%产率, 99.93% 纯度)	方法 1, 1.203 min; M+H-HCl = 314.3; 计算值 314.2 通过酸性制备型 HPLC 纯化(方法 4)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.04 (s, 1H), 9.58 (s, 2H), 7.20 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.96 – 1.76 (m, 2H), 1.33 (td, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 1.12 (td, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 0.86 (s,

[0316]

31		83.8 mg (37%产率, 99.86% 纯度)	方法 1, 1.278 min; M+H-HCl = 358.2; 计算值 358.2 通过酸性制备型 HPLC 纯化(方法 4)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.96 – 1.78 (m, 2H), 1.32 (td, J = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 1.12 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。

[0317] 实施例6

[0318] 

6

[0319] (S)-5,5-二甲基-2-(((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)氨基)己酸盐酸盐的合成

[0320] 将1-甲基-1H-吲哚-4-甲醛(100mg,0.63mmol,1当量)、(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸(100mg,0.63mmol)和乙酸(0.036mL,0.63mmol,1当量)在二氯甲烷(1mL)中的悬浮液在室温下搅拌2小时,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(266mg,1.26mmol,2当量)。将剩余的悬浮液在室温下搅拌16小时。向反应混合物中添加氢氧化钠水溶液(1M,1mL)并分离各层。将水相用盐酸水性溶液(2M)酸化。形成白色沉淀并将其滤出。将固体溶解于二噁烷/水(1:1,4mL)中的4M盐酸中并冻干,得到(S)-5,5-二甲基-2-(((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)氨基)己酸盐酸盐(66mg,0.195mmol,31%产率,99%纯度),为灰白色固体。LCMS(方法1,1.002min;M+H=303.1;计算值303.2)。

[0321] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ7.44-7.32(m,2H),7.18-7.05(m,2H),6.62(d,J=3.2Hz,1H),4.19-3.99(m,2H),3.79(s,3H),3.10(t,J=6.1Hz,1H),1.57(dq,J=11.9,6.1Hz,2H),1.30-1.12(m,2H),0.81(s,9H)。

[0322] 从相应的醛开始，以与实施例 6 类似的方式制备以下实施例。

实施例	结构	产率	LCMS	NMR
7		37.2 mg, (19% 产率，98.56%纯度)	方法 1，0.863，M+H = 301.1；计算值 301.1	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 96.1, 13.1 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 1.27 – 1.09 (m, 2H), 0.79 (s, 9H)。
33		1.2 mg (2% 产率，91.18%纯度)	方法 7，1.084 min；M+H-HCl = 294.3；计算值 294.2	n/a
35		6.0 mg (14% 产率，100% 纯度)	方法 1，1.19 min；M+H-HCl = 301.3；计算值 301.4	n/a

[0323]

36		7.2 mg (17% 产率，84.44%纯度)	方法 1，1.26 min；M+H-HCl = 301.3；计算值 301.4	n/a
37		2.1 mg (4% 产率，100% 纯度)	方法 1，0.925 min；M+H-HCl- = 298.5；计算值 298.2	n/a
41		10.8 mg (22% 产率，100%纯度)	方法 1，0.957 min；M+H-HCl = 308.6；计算值 308.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.88 (br, 1H), 9.27 (s, 2H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.94 – 1.68 (m, 2H), 1.31 (td, J = 13.0, 4.7 Hz, 1H), 1.11 (td, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H)。
42		12.9 mg (28% 产率，98.52% 当量)。	方法 1，1.034 min；M+H-HCl = 302.2；计算值 302.2	n/a

[0324]

43		11.4 mg (27% 产率，99.38%纯度)	方法 1，1.028 min；M+H-HCl- = 290.3；计算值 290.2	n/a
44		2.5 mg (6% 产率，99.19%纯度)	方法 1，0.993 min；M+H-HCl- = 290.3；计算值 290.2	n/a
46		8.5 mg (20% 产率，99.88%纯度)	方法 1，1.148 min；M+H-HCl- = 301.3；计算值 301.2	n/a
47		11.7 mg (28% 产率，98.37%纯度)	方法 1，1.31 min；M+H-HCl = 301.3；计算值 301.4	n/a

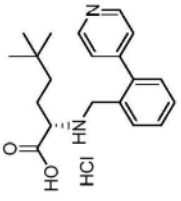
[0325]

48		11.9 mg (28% 产率, 98.16%纯度)	方法 1, 1.12 min; M+H-HCl= 301.3; 计算值 301.4	n/a
49		2.3 mg (5% 产率, 96.31%纯度)	方法 3, 1.25 min; M+H-HCl = 330.4; 计算值 330.4	n/a
50		0.9 mg (2% 产率, 92.6% 纯度)	方法 3, 1.11 min; M+H-HCl= 287.2; 计算值 287.2	n/a
51		11.6 mg (27% 产率, 87.79%纯度)	方法 3, 0.94 min; M+H-HCl = 307.3; 计算值 307.4	n/a

[0326]

52		16.0 mg (44% 产率，100%纯度)	方法 1，0.87 min；M+H-HCl = 254.2；计算值 254.3	n/a
53		2.3 mg (5% 产率，98.49%纯度)	方法 1，0.918 min；M+H-HCl- = 307.3；计算值 307.2	n/a
54		4.0 mg (9% 产率，99.08%纯度)	方法 1，1.03 min；M+H-HCl = 304.4；计算值 304.4	n/a
55		10.1 mg (28% 产率，98.90%纯度)	方法 1，0.830 min；M+H-HCl- = 252.2；计算值 252.2	n/a

[0327]

56		5.8 mg (13% 产率，99.89%纯度)	方法 1，0.83 min；M+H-HCl = 327.3；计算值 327.4	n/a
57		8.2 mg (18% 产率，100% 纯度)	方法 1，0.83 min；M+H-HCl = 316.3；计算值 316.4	n/a
58		7.5 mg (20% 产率，100% 纯度)	方法 1，0.870 min；M+H-HCl- = 251.1；计算值 251.2	n/a
61		136 mg (63% 产率，99.87%纯度)	方法 1，0.890 min；M+H-HCl- = 304.6；计算值 304.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (br, 1H), 9.49 (br, 1H), 8.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 4.56 – 4.37 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 2.04 – 1.82 (m, 2H), 1.36 (td, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 1.12 (td, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H)。

[0328]

62		44.8 mg (7%产率，100%纯度)	方法 1，0.927 min；M+H = 289.5；计算值 289.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.24 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.67 – 6.62 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 26.0, 13.1 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.32 – 1.13 (m, 2H), 0.82 (s, 9H)。
67		2.8 mg (6%产率，81.9%纯度)	方法 1，1.103 min；M+H-HCl- = 303.4；计算值 303.2	n/a
68		2.0 mg (4%产率，99.01%纯度)	方法 1，1.329 min；M+H-HCl- = 303.2；计算值 303.2	n/a
69		13.8 mg (6%产率，99.90%纯度)	方法 1，1.187 min；M+H-HCl = 294.3；计算值 294.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.99 (brs, 1H), 9.78 – 9.17 (brs, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.96 – 1.74 (m, 2H), 1.33 (td, *J* = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 1.12 (td, *J* = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。

[0329]

71		25.0 mg (55% 产率, 99.22%纯度)	方法 1, 0.745 min; M+H-HCl- = 251.5; 计算值 251.2	n/a
72		18.1 mg (38% 产率, 97.60%纯度)	方法 1, 0.794 min; M+H-HCl- = 265.5; 计算值 265.2	n/a
74		9.1 mg (21% 产率, 97.80%纯度)	方法 1, 1.257 min; M+H-HCl- = 298.3; 计算值 298.2	n/a
75		65.5 mg (30% 产率, 98.87%纯度)	方法 1, 1.027 min; M+H-HCl = 294.5; 计算值 294.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.41- 13.67 (br, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.97 - 1.77 (m, 2H), 1.35 (td, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 1.14 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。

[0330]

76		1.2 mg (3% 产率，82.20%纯度)	方法 1，1.263 min；M+H-HCl- = 284.1；计算值 284.2	n/a
77		2.4 mg (5% 产率，100% 纯度)	方法 1，1.262 min；M+H-HCl- = 329.2；计算值 329.1	n/a
79		0.6 mg (1% 产率，100% 纯度)	方法 1，1.252 min；M+H-HCl- = 330.5；计算值 330.2	n/a
80		2.3 mg, (5% 产率，99.47%纯度)	方法 1，0.886，M+H-HCl = 301.2；计算值 301.2	n/a

[0331]

81		5.1 mg, (12%产率，100%纯度)	方法1，0.847，M+H-HCl = 301.2；计算值301.2	n/a
83		5.5 mg (2%产率，100%纯度)	方法1，1.060 min；M+H-HCl = 278.6；计算值278.2	n/a
85		0.9 mg (2%产率，98.19%纯度)	方法1，1.290 min；M+H-HCl- = 330.4；计算值330.2	n/a
86		16.0 mg (32%产率，100%纯度)	方法1，0.828 min；M+H-HCl- = 281.6；计算值281.2	n/a

[0332]

87		4.6 mg (11% 产率，100% 纯度)	方法 1，1.125 min; M+H-HCl- = 281.3; 计算值 281.2	n/a
88		10.1 mg (26% 产率，99.24%纯度)	方法 1，1.004 min; M+H-HCl- = 266.2; 计算值 266.2	n/a
89		11.7 mg (27% 产率，100%纯度)	方法 1，1.190 min; M+H-HCl- = 303.2; 计算值 303.1	n/a
91		8.3 mg (19% 产率，90.08%纯度)	方法 1，0.923 min; M+H-HCl- = 296.3; 计算值 296.2	n/a

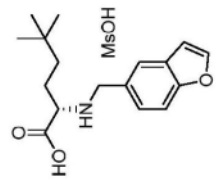
[0333]

93		22.9 mg (60% 产率，100%纯度)	方法 1，0.786 min；M+H-HCl- = 265.5；计算值 265.2	n/a
95		21.8 mg (46% 产率，99.39%纯度)	方法 1，0.811 min；M+H-HCl- = 265.5；计算值 265.2	n/a
100		8.8 mg (8% 产率，98.81%纯度)	方法 1，0.917 min；M+H-HCl- = 321.6；计算值 321.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.76 – 9.36 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.34 – 4.29 (m, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.99 – 1.76 (m, 2H), 1.34 (td, *J* = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 1.12 (td, *J* = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。
103		62.4 mg (58% 产率，99.82 % 纯度)	方法 1，0.789 min；M+H-HCl = 302.5；计算值 302.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.03 (br, 1H), 10.15 – 9.57 (m, 2H), 9.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.09 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.41 (m, 3H), 4.13 – 4.10 (m, 1H), 2.03 – 1.80 (m, 2H), 1.36 (td, *J* = 13.0, 5.1 Hz, 1H), 1.14 (td, *J* = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H)。

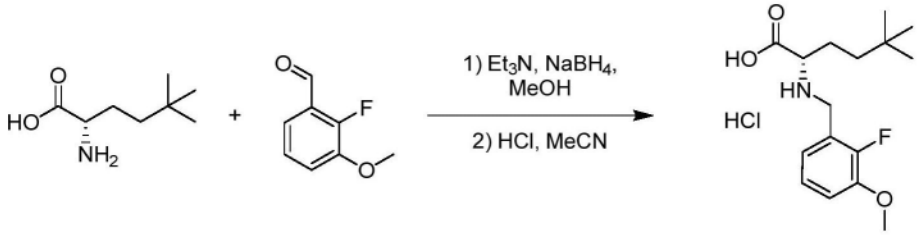
[0334]

106		38.7 mg (29% 产率，99.56%纯度)	方法 1，0.857 min；M+H- MsOH = 304.1；计算值 304.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.37 - 9.07 (br, 2H), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.32 (td, *J* = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 1.12 (td, *J* = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。
110		9.8 mg (7% 产率，99.23%纯度)	方法 1，0.840 min；M+H-MsOH- = 304.5；计算值 304.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.55 - 8.77 (br, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.31 (td, *J* = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 1.12 (td, *J* = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H)。
116		12.4 mg (9% 产率，98.33%纯度)	方法 1，0.760 min；M+H-MsOH- = 305.4；计算值 305.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 - 8.94 (br, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 5H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.94 - 1.71 (m, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 1H), 1.13 (td, *J* = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。

[0335]

117		11.8 mg (7% 产率，99.17%纯度)	方法 1，0.986 min；M+H-MsOH = 290.4；计算值 290.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 - 8.83 (br, 2H), 8.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.97 – 3.80 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.90 – 1.74 (m, 2H), 1.32 (td, *J* = 12.9, 4.8 Hz, 1H), 1.12 (td, *J* = 12.7, 4.5 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H)。
125		18.6 mg (7% 产率，98.30%纯度)	方法 1，1.069 min；M+H- MsOH = 318.4；计算值 318.1	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.31 – 1.11 (m, 2H), 0.85 (s, 9H)。
129		121.4 mg (49% 产率，95.89%纯度)	方法 1，1.066 min；M+H-MsOH- = 298.4；计算值 298.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 – 9.02 (br, 2H), 7.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.92 – 1.72 (m, 2H), 1.32 (td, *J* = 13.0, 4.7 Hz, 1H), 1.11 (td, *J* = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。
132		25.4 mg (53% 产率，97.59%纯度)	方法 1，0.783 min；M+H-HCl- = 265.5；计算值 265.2	n/a

[0336] 实施例34

[0337] 

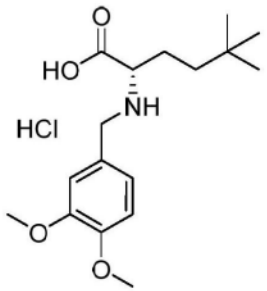
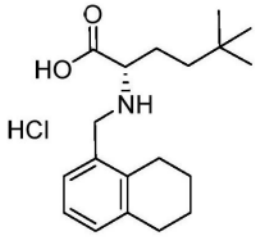
[0338] (S)-2-((2-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸盐酸盐的合成

[0339] 将(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸(75mg,1Eq,0.47mmol)、2-氟-3-甲氧基苯甲醛(73mg,1eq,0.47mmol)和Et_3N(48mg,66μL,1Eq,0.47mmol)在MeOH(3mL)中的悬浮液在35℃下加热2h,然后用冰浴冷却并用一份$NaBH_4$(18mg,1Eq,0.47mmol)处理。然后将混合物温热至rt,然后浓缩至干。然后将其悬浮于水(5mL)中并添加乙酸(57mg,54μL,2Eq,0.94mmol)。将其进一步用水(5mL)和MeCN(2mL)稀释,然后过滤。然后将过滤的固体在80℃下悬浮于1:1丙酮:水(20mL)中20min,然后冷却至rt并过滤并用水(10mL)和异己烷(10mL)洗涤。然后将固体溶解在水(5mL)和MeCN(5mL)中,然后添加浓HCl水溶液(0.2mL)以得到溶液,将其浓缩以得到(S)-2-((2-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸盐酸盐(122mg,0.36mmol,76%,98%纯度),为无色固体。

[0340] UPLC(方法3,0.87min;M+H=298.3。1H NMR(500MHz,DMSO)δ14.03(s,1H),9.36(s,2H),7.28-7.18(m,2H),7.17-7.12(m,1H),4.25-4.12(m,2H),3.96-3.92(m,1H),3.86(s,3H),1.94-1.74(m,2H),1.33(app.td,J=13.0,4.7Hz,1H),1.11(app.td,J=13.0,4.4Hz,1H),0.86(s,9H)。19F NMR(471MHz,DMSO)δ-137.89。

[0341]

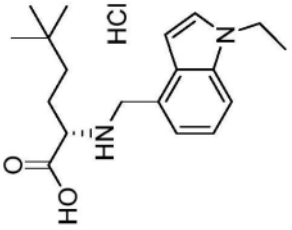
从相应的醛开始，以与实施例 34 类似的方式制备以下实施例。

实施例	结构	产率	UPLC	NMR
38		51 mg, (37%产率, 95%纯度)	方法 3, 0.85 min, M+H = 310.4	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.95 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.93 – 1.71 (m, 2H), 1.31 (app. td, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 1.18 – 1.07 (m, 1H), 0.86 (s, 9H).
39		68 mg, (52%产率, 98%纯度)	方法 3, 1.16 min, M+H = 304.4	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 14.02 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 2.86 – 2.68 (m, 4H), 1.97 – 1.66 (m, 6H), 1.35 (app. td, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 1.14 (app. td, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H)。

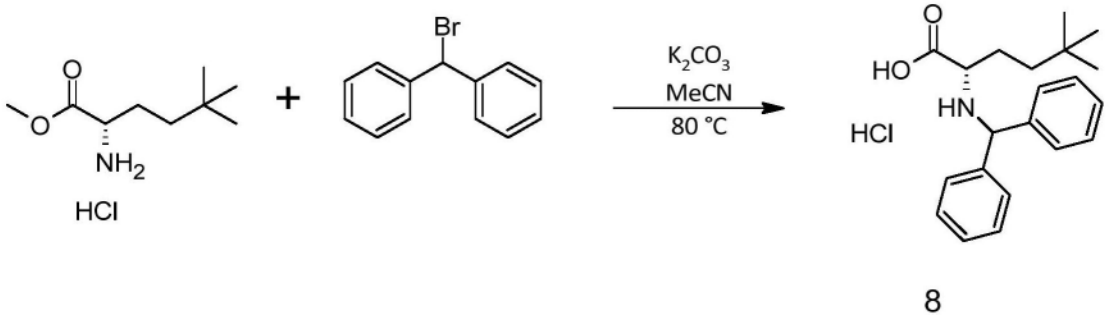
[0342]

40		37 mg, (27% 产率, 95%纯度)	方法3, 0.98 min, M+H = 306.4	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 14.00 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.79 – 6.74 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 2.74 (app. t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.92 (app. dt, J = 10.4, 6.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.36 – 1.23 (m, 1H), 1.17 – 1.06 (m, 1H), 0.89 – 0.79 (m, 9H)。
133		74 mg (49% 产率, 98%纯度)	方法3, 0.90 min, M+H = 280.3	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.98 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 1H), 1.32 (app. td, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 1.11 (app. td, J = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H)。
134		44 mg, (35% 产率, 95%纯度)	方法3, 0.75 min, M+H = 290.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 14.1 (br.s, 1H), 13.30 (br.s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (app.t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 1.98 – 1.78 (m, 2H), 1.35 (app.td, *J* = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 1.12 (app.td, *J* = 12.9, 4.2 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H)。

[0343]

135		248 mg, (53%产率, 95%纯度)	方法3, 0.83 min, M+H = 317.4	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.95 (br.s, 1H), 9.36 (br.s, 2H) δ 7.56 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 2H), 6.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 4H), 1.11 (app. td, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 0.84 (s, 9H)。

[0344] 实施例8

[0345] 

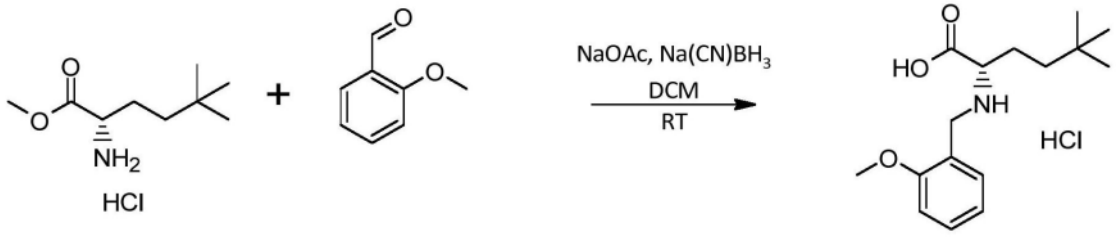
8

[0346] (S)-2-(二苯甲基氨基)-5,5-二甲基己酸盐酸盐的合成

[0347] 将溴二苯甲烷(177mg,0.715mmol)添加至碳酸钾(198mg,1.431mmol)和(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸甲酯盐酸盐(75mg,0.358mmol)在乙腈(1mL)中的悬浮液中并在80℃搅拌16小时。将反应混合物过滤并通过快速色谱法(12g二氧化硅;在庚烷中的0%至50%的乙酸乙酯)纯化,得到(S)-2-(二苯甲基氨基)-5,5-二甲基己酸甲酯(61mg,0.126mmol,35.2%产率),为白色固体。将产物溶解于乙腈(1mL)/水(1mL)中并添加氢氧化锂一水合物(37.7mg,0.898mmol)。将混合物在50℃下搅拌16小时。通过酸性制备型HPLC(4g ReproSil-Pur C18,2-50%乙腈水溶液(+0.1%甲酸))纯化反应混合物,合并包含产物的级分并冻干。将白色固体溶解在4mL MeCN中并添加1mL盐酸(2M)并将罐再次冷冻,得到(S)-2-(二苯甲基氨基)-5,5-二甲基己酸盐酸盐(46mg,0.127mmol,35%产率,92.91%纯度),为白色固体。LCMS(方法1,1.137min;M+H=326.2;计算值326.2)。

[0348] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ10.18(s,1H),7.70(dd,J=11.6,7.5Hz,4H),7.48-7.32(m,6H),5.53(s,1H),2.54(s,2H),2.02(s,1H),1.78(d,J=17.7Hz,1H),1.30-1.19(m,2H),1.06(t,J=12.1Hz,1H),0.83(s,9H)。包含7%(w/w)DMSO

[0349] 实施例9

[0350] 

9

[0351] (S)-5,5-二甲基-2-(((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)氨基)己酸盐酸盐的合成

[0352] 将2-甲氧基苯甲醛(64.9mg,0.477mmol)添加至(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸甲酯盐酸盐(100mg,0.477mmol)和乙酸钠(77mg,0.939mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中。将混合物搅拌1小时。添加氰基硼氢化钠(80mg,1.273mmol)并将混合物搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物溶解在甲醇(1mL)和水(1mL)中。添加氢氧化锂(57.1mg,2.384mmol)并将混合物在50℃搅拌过夜。除去溶剂并将残余物溶解在DMSO中并通过制备型HPLC纯化(方法2)。将包含产物的级分合并并冻干。将白色固体溶解在4M盐酸的二噁烷/水(1:1,4mL)溶液中并冻干,得到(S)-2-((2-甲氧基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸盐酸盐(66.2mg,0.210mmol,44%产率,100%纯度)。LCMS(方法1,0.976min;M+H=280.2;计算值280.2)。

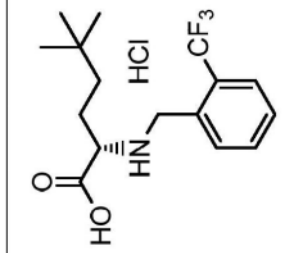
[0353] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ13.98(s,1H),9.25(s,2H),7.47(dd,J=7.5,1.7Hz,1H),

7.42(td,J=7.9,1.7Hz,1H),7.08(d,J=7.3Hz,1H),7.00(td,J=7.6,1.1Hz,1H),4.13(q,J=13.1Hz,2H),3.82(s,3H),3.77(dd,J=7.1,4.7Hz,1H),1.97-1.71(m,2H),1.32(td,J=13.1,4.9Hz,1H),1.12(td,J=12.9,4.5Hz,1H),0.86(s,9H)。

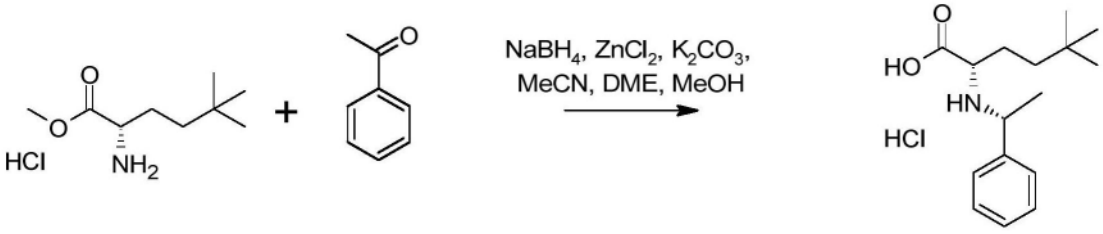
[0354] 从其相应的醛开始，以与实施例 9 类似的方式制备以下实施例。

实施例	结构	产率	LCMS	NMR
10		21.3 mg, (12% 产率, 99.89%纯度)	方法 1, 1.053, M+H = 334.2; 计算值 334.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.95 (br, 1H), 9.56 (br, 2H), 7.82 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 13.6, 7.3 Hz, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 2H), 1.35 (td, J = 12.9, 5.0 Hz, 1H), 1.14 (td, J = 12.7, 4.7 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。
11		61.2 mg (42% 产率, 99.65%纯度)	方法 1, 0.893, M+H = 268.2; 计算值 268.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.6 (br, 1H), 9.44 (br 1H), 7.63 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 4.4, 3.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.33 (td, J = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 1.13 (td, J = 12.7, 4.8 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。
12		123.5 mg (80% 产率, 93.60%纯度)	方法 1, 0.891, M+H = 286.2; 计算值 286.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.08 (br, 1H), 9.43 (br, 2H), 7.59 (tt, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 14.3, 4.4 Hz, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.35 (td, J = 13.0, 5.1 Hz, 1H), 1.12 (td, J = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。

[0355]

13		104.4 mg (61% 产率，99.72%纯度)	方法 1，1.017，M+H = 318.2；计算值 318.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.78 (br, 1H), 10.07 (br, 2h) 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.03 – 1.80 (m, 2H), 1.35 (td, J = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 1.16 (td, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H)。

[0356] 实施例14

[0357] 

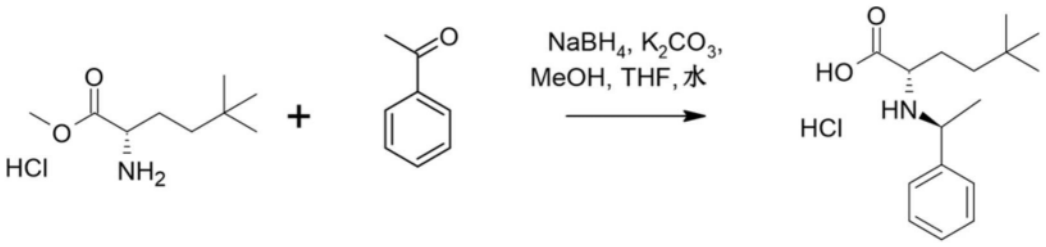
14

[0358] (S)-5,5-二甲基-2-(((R)-1-苯乙基)氨基)己酸盐酸盐的合成

[0359] 在0℃下,将硼氢化钠(86.9mg,2.297mmol)添加至氯化锌(157mg,1.152mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(1.15mL)中的悬浮液中。使混合物升温至RT并陈化18h。将苯乙酮(69.0mg,0.574mmol)添加至(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸甲酯盐酸盐(139mg,0.661mmol)和碳酸钾(198mg,1.433mmol)在甲醇(超干)(1.7mL)中的悬浮液中。将混合物在50℃下加热过夜并冷却至RT。将混合物用乙腈(无水)(17mL)稀释。在-40℃下将该溶液添加到$Zn(BH_4)_2$的混合物中。在40℃下4h后,添加1mL丙酮,并将混合物升温至RT。缓慢添加5mL 1M HCl。真空除去乙腈并用TBME(3×3mL)萃取混合物。合并有机层并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解在DMSO中并通过制备型HPLC纯化(方法2)。将包含产物的级分合并并冻干。将白色固体溶解在4M盐酸的二噁烷/水(1:1,4mL)溶液中并冻干,得到(S)-5,5-二甲基-2-(((R)-1-苯乙基)氨基)己酸盐酸盐(12.1mg,0.040mmol,7%产率,91.90%纯度)。LCMS(方法1,0.930min;M+H=264.3;计算值264.2)。

[0360] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ9.40(br,1H)7.54-7.38(m,5H),4.36(d,J=7.1Hz,1H),1.86-1.64(m,2H),1.60(d,J=6.7Hz,3H),1.22(td,J=12.9,4.8Hz,1H),1.06(td,J=12.8,4.6Hz,1H),0.81(s,9H)。

[0361] 实施例15

[0362] 

15

[0363] (S)-5,5-二甲基-2-(((S)-1-苯乙基)氨基)己酸盐酸盐的合成将苯乙酮(60.1mg,0.5mmol)添加至(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸甲酯盐酸盐(121mg,0.575mmol)和碳酸钾(225mg,1.628mmol)在甲醇(超干)(1mL)中的悬浮液中。将混合物在50℃下加热过夜并冷却至RT。除去甲醇并将残余物悬浮于无水四氢呋喃(2mL)中。将悬浮液添加至硼氢化钠(151mg,3.99mmol)。在2小时内缓慢添加20%(v/v)水/THF(5mL)溶液。将混合物搅拌过夜。通过添加1mL的HCl(1M)来猝灭反应。用TBME(3×3mL)萃取混合物。合并有机层并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过酸性制备型(方法2)纯化产物。将包含产物的级分合并并冻干。将白色固体溶解在4M盐酸的二噁烷/水(1:1,4mL)溶液中并冻干,得到(S)-5,5-二甲基-2-(((S)-1-苯乙基)氨基)己酸盐酸盐(17.4mg,0.058mmol,11%产率,89.33%纯度)。

[0364] LCMS(方法1,0.952min;M+H=264.3;计算值264.2)。

[0365] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ13.95(br,1H),9.30(br,2H),7.57-7.50(m,2H),7.48-7.40(m,3H),4.40(q,J＝6.9Hz,1H),3.64-3.54(m,1H),1.95-1.81(m,1H),1.77-1.65(m,1H),1.59(d,J＝6.7Hz,3H),1.27(td,J＝13.1,4.8Hz,1H),1.03(td,J＝12.9,4.1Hz,1H),0.85(s,9H)。

[0366] 实施例16

[0367] 

16

[0368] (S)-5,5-二甲基-2-(((S)-2,2,2-三氟-1-苯乙基)氨基)己酸的合成

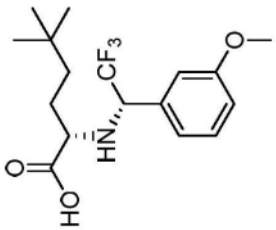
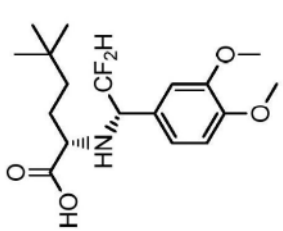
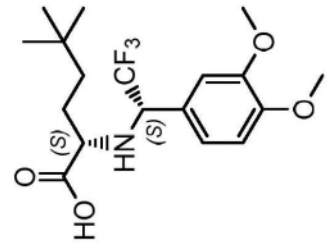
[0369] 在0℃下,将硼氢化钠(86.9mg,2.297mmol)添加至氯化锌(157mg,1.152mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(1.15mL)中的悬浮液中。使混合物升温至RT并陈化18小时。将2,2,2-三氟-1-苯基乙-1-酮(100mg,0.574mmol)添加至(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸甲酯盐酸盐(139mg,0.661mmol)和碳酸钾(198mg,1.433mmol)在甲醇(超干)(1.7mL)中的悬浮液中。将混合物在50℃下加热过夜并冷却至室温。将混合物用无水乙腈(17mL)稀释。在-40℃下将该溶液添加到$Zn(BH_4)_2$的混合物中。在40℃下4h后,添加1mL丙酮,并将混合物升温至室温。缓慢添加5mL 1M HCl。真空除去乙腈并用TBME(3×3mL)萃取混合物。合并有机层并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过酸性制备型(方法2)纯化产物,得到(S)-5,5-二甲基-2-(((S)-2,2,2-三氟-1-苯乙基)氨基)己酸(88.4mg,0.278mmol,48％产率,99.69％纯度)。LCMS(方法1,1.087min;M+H＝318.3;计算值318.2)。

[0370] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ7.47-7.42(m,2H),7.39(dq,J＝7.4,2.1Hz,3H),4.38(q,J＝8.1Hz,1H),3.20(d,J＝11.9Hz,1H),1.66-1.45(m,2H),1.22(dd,J＝9.8,7.0Hz,2H),0.85(s,9H)。

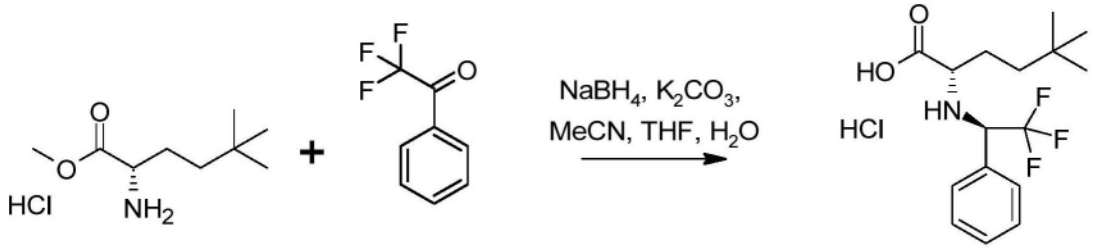
[0371] 从其相应的酮开始，以与实施例 16 类似的方式制备以下实施例。

实施例	结构	产率	LCMS	NMR
17		34.9 mg, (20% 产率, 98.91% 纯度)	方法 1, 1.015, M+H = 300.3; 计算值 300.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 (s, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 6.44 (t, J = 52.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.29 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 1.80 – 1.57 (m, 2H), 1.26 (td, J = 12.8, 4.9 Hz, 1H), 1.15 – 1.00 (m, 1H), 0.84 (s, 9H)。
21		95 mg (50% 产率; (93.75% 纯度)	方法 1, 1.076, M+H = 330.3; 计算值 330.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (br, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.36 – 3.22 (m, 1H), 1.72 – 1.48 (m, 2H), 1.32 – 1.18 (m, 1H), 1.11 (dt, J = 17.1, 6.9 Hz, 1H), 0.84 (s, 9H)。

[0372]

24		25.5 mg (12%产率，100%纯度)	方法1，1.307，M+H = 348.3；计算值348.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.66 – 1.45 (m, 2H), 1.36 – 1.14 (m, 2H), 0.85 (s, 9H)。
112		162 mg (79%产率，98.73%纯度)	方法1，0.986 min；M+H = 360.5；计算值360.4	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.00 – 6.82 (m, 3H), 6.23 – 5.87 (m, 1H), 3.85 – 3.69 (m, 8H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 1.54 – 1.39 (m, 2H), 1.28 – 1.09 (m, 2H), 0.84 (s, 9H)。
114		65.0 mg (30%产率，98.20%纯度)	方法1，1.078 min；M+H = 378.5；计算值378.4	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.12 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.27 – 1.16 (m, 2H), 0.85 (s, 9H)。

[0373] 实施例18

[0374] 

18

[0375] (S)-5,5-二甲基-2-(((R)-2,2,2-三氟-1-苯乙基)氨基)己酸的合成

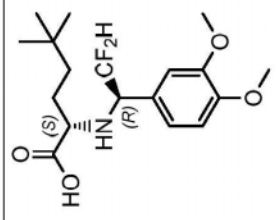
[0376] 将2,2,2-三氟-1-苯基乙-1-酮(87mg,0.5mmol)添加至(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸甲酯盐酸盐(121mg,0.575mmol)和碳酸钾(225mg,1.628mmol)在甲醇(超干)(1mL)中的悬浮液中。将混合物在50℃下加热过夜并冷却至RT。除去甲醇并将残余物悬浮于四氢呋喃(无水)(2mL)中。将悬浮液添加至硼氢化钠(151mg,3.99mmol)。在2小时内缓慢添加20%(v/v)水/THF(5mL)溶液。将混合物搅拌过夜。通过添加1mL的HCl(1M)来猝灭反应。用TBME(3×3mL)萃取混合物。合并有机层并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过酸性制备型(方法2)纯化产物,得到(S)-5,5-二甲基-2-(((R)-2,2,2-三氟-1-苯乙基)氨基)己酸(55mg,0.173mmol,30%产率,99.78%纯度)。LCMS(方法1,1.054min;M+H=318.4;计算值318.2)。

[0377] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ12.52(br,1H),7.53-7.44(m,2H),7.44-7.32(m,3H),4.39(q,J=7.8Hz,1H),2.86(t,J=6.4Hz,1H),1.50(tdd,J=13.3,8.1,5.0Hz,2H),1.22(ddd,J=13.2,10.6,6.2Hz,1H),1.05(ddd,J=13.1,10.5,6.7Hz,1H),0.80(s,9H)。

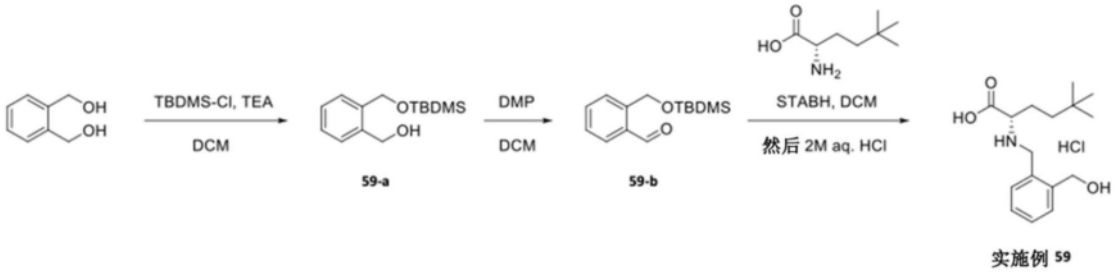
[0378] 从其相应的酮开始，以与实施例 18 类似的方式制备以下实施例。

实施例	结构	产率	LCMS	NMR
19		40.3 mg, (23%产率, 100% 纯度)	方法 1, 0.993, M+H = 300.2; 计算值 300.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.31 (m, 5H), 6.07 (td, *J* = 56.1, 4.7 Hz, 1H), 3.94 (td, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.53 – 1.35 (m, 2H), 1.34 – 1.17 (m, 1H), 1.15 – 0.96 (m, 1H), 0.80 (s, 9H)。
22		32.6 mg (17%产率, 100% 纯度)	方法 1, 1.063, M+H = 330.4; 计算值 330.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.07 (dt, *J* = 55.8, 4.7 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 1.53 – 1.37 (m, 2H), 1.29 (td, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 1.12 – 1.00 (m, 1H), 0.81 (s, 9H)。
23		11.1 mg (5%产率, 100% 纯度)	方法 1, 1.276, M+H = 348.3; 计算值 348.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.50 (dq, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 1H), 1.14 – 1.03 (m, 1H), 0.80 (s, 9H)。

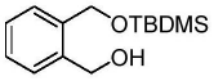
[0379]

113		60.0 mg (29%产率, 100.00%纯度)	方法1, 0.944 min; M+H = 360.5; 计算值360.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.23 – 5.85 (m, 1H), 3.86 (td, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H), 3.75 (brs, 6H), 2.74 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 1.53 – 1.29 (m, 3H), 1.04 (td, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 0.81 (s, 9H)。
115		70.2 mg (32%产率, 100.00%产率)	方法1, 1.023 min; M+H = 378.5; 计算值378.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (dd, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 1.57 – 1.41 (m, 2H), 1.31 (td, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 1.11 – 1.00 (m, 1H), 0.81 (s, 9H)。

[0380] 实施例59

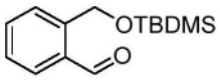
[0381] 

[0382] (2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)甲醇(59-a)的制备

[0383] 

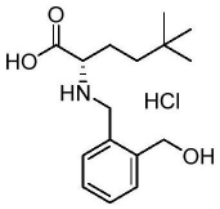
[0384] 在0℃的氮气氛下,将三乙胺(8.07mL,57.9mmol)添加至1,2-苯二甲醇(2.0g,14.48mmol)和TBDMS-Cl(1.96g,13.03mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中。将混合物搅拌2小时。将反应混合物用0.5M盐酸水性溶液(10mL)洗涤并用二氯甲烷(10mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液真空蒸发。将粗产物通过快速色谱法(40g二氧化硅;在庚烷中的乙酸乙酯0%至30%)纯化,得到(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)甲醇(1.71g,6.77mmol,46.8%产率),为无色油状物。^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3)δ7.40-7.28(m,4H),4.81(s,2H),4.68(d,J=6.5Hz,2H),3.17(t,J=6.4Hz,1H),0.93-0.90(m,9H),0.13(t,J=1.0Hz,6H)。

[0385] 2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯甲醛(59-b)的制备

[0386] 

[0387] 向(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)甲醇(1.70g,6.73mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(3.14g,7.41mmol)并将混合物在RT下搅拌48小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水性溶液(10mL)洗涤,并且将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,得到2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯甲醛(1.7g,6.79mmol,定量产率),为白色固体。LCMS(方法6,1.65min;M+H=251.2;计算值251.4)。

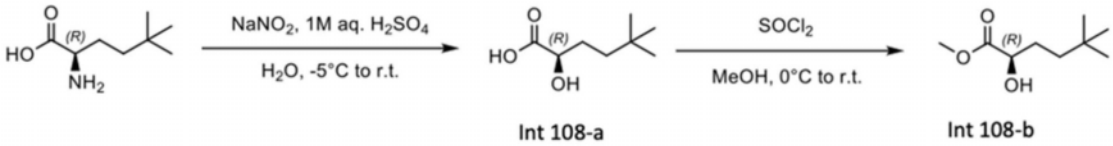
[0388] (S)-2-((2-(羟甲基)苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸盐酸盐化合物59的合成

[0389] 

[0390] 向二氯甲烷(2mL)中的5,5-二甲基-L-正亮氨酸(100mg,0.628mmol)中添加2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯甲醛(236mg,0.942mmol),并将混合物在RT下搅拌2小时,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(266mg,1.256mmol)。添加后,将混合物在RT下搅拌16小时。通过加热蒸发反应混合物,并将残余物溶解在2M盐酸(2mL)中,并在RT下搅拌16小时。过滤固体并将滤液通过酸性制备型(方法2)纯化。将含有产物的级分合并,冻干,溶解在4mL 1M盐酸中并冻干,得到(S)-2-((2-(羟甲基)苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸盐酸盐(66.2mg,0.21mmol,33.5%产率),为白色固体。LCMS(方法1,0.87min;M+H=280.2;计算值280.3)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ9.28(s,1H),7.54-7.52(m,1H),7.48-7.33(m,3H),4.66(s,

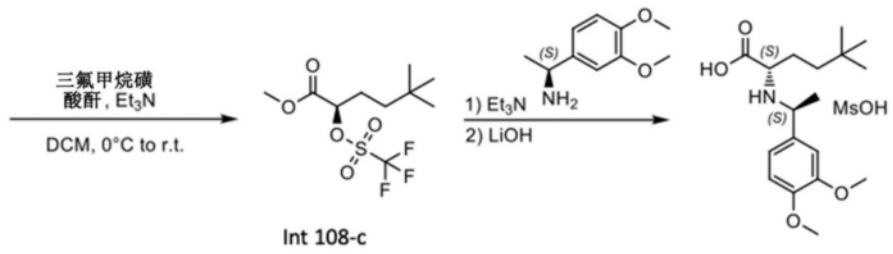
2H),4.26(s,2H),4.02-4.00(m,1H),1.98-1.77(m,2H),1.34(td,J＝12.9,4.9Hz,1H),1.13(td,J＝12.8,4.6Hz,1H),0.86(s,9H)。

[0391] 实施例108



Int 108-a Int 108-b

[0392]



Int 108-c

[0393] (R)-2-羟基-5,5-二甲基己酸(int 108-a)的合成

[0394] 将1M将硫酸水性溶液(226mL,226mmol,3.0当量)添加至水(220ml)中的(R)-2-氨基-5,5-二甲基己酸(12g,75mmol,1.0当量)中。将混合物冷却至-5℃并滴加亚硝酸钠(31.2g,452mmol,6.0当量)在水(220ml)中的溶液,保持温度低于0℃。添加后,将混合物温热至室温并搅拌16小时。

[0395] 用Et_2O(4x 200mL)萃取混合物,并用盐水(300mL)洗涤合并的有机物,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到(R)-2-羟基-5,5-二甲基己酸(8.98g,56.1mmol,74.4%产率),为黄色固体。1H-NMR(400MHz,CDCl3)δ4.28(dd,J＝7.2,4.2Hz,1H),1.92-1.80(m,1H),1.75-1.62(m,1H),1.41-1.27(m,2H),0.90(s,9H)。

[0396] (R)-2-羟基-5,5-二甲基己酸甲酯(int 108-b)的合成

[0397] 在0℃下,将$SOCl_2$(12ml,164mmol,2.93当量)添加至甲醇(120ml)中的(R)-2-羟基-5,5-二甲基己酸(8.98g,56.1mmol,1当量)中。添加后,将混合物温热至室温并搅拌16小时。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物碱化至pH 9并用Et_2O(2x 400mL)萃取。合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到(R)-2-羟基-5,5-二甲基己酸甲酯(10.01g,55.0mmol,98%产率),为黄色油状物。包含4.2%(w/w)MeOH。1H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.18(dd,J＝7.2,4.2Hz,1H),3.80(s,3H),1.84-1.72(m,1H),1.67-1.52(m,1H),1.37-1.21(m,2H),0.89(s,9H)。

[0398] (R)-5,5-二甲基-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)己酸甲酯(int 108-c)的合成

[0399] 在0℃下将三氟甲磺酸酐(4.65mL,27.5mmol,1.10当量)滴加到(R)-2-羟基-5,5-二甲基己酸甲酯(4.36g,25.02mmol,1.0当量)和三乙胺(4.19ml,30.0mmol,1.2当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中。添加后,将混合物升温至室温并搅拌16小时。添加水(100mL),并将混合物用EtOAc(2x 250mL)萃取。将合并的有机物用盐水(250mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到(R)-5,5-二甲基-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)己酸甲酯(7.14g,23.31mmol,49%校正产率),为深棕色油状物。1H-NMR(400MHz,CDCl3)δ5.12(dd,J＝6.9,5.0Hz,1H),3.85(s,3H),2.05-1.90(m,2H),1.36-1.24(m,2H),0.90(s,9H)。

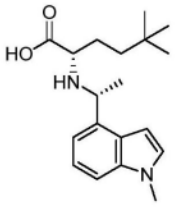
[0400] (S)-2-(((S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)氨基)-5,5-二甲基己酸化合物108-甲磺酸的合成

[0401] 将二氯甲烷中的(R)-5,5-二甲基-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)己酸甲酯(70mg,0.229mmol)滴加至(S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-胺(41.4mg,0.229mmol)在含三乙胺的二氯甲烷(104μl,0.743mmol)中的溶液中。将混合物搅拌过夜。通过温和的空气流除去DCM,并将残余物溶解在乙腈(1.000ml)和水(1.000ml)中。添加氢氧化锂(21.89mg,0.914mmol)并将混合物搅拌过夜。将混合物进行酸性制备型HPLC(方法2),得到(S)-2-(((S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)氨基)-5,5-二甲基己酸(33.5mg,0.104mmol,45.3%产率)。将产物溶解于乙腈(1.1ml)中并添加甲磺酸(MeCN中0.1M)(1040μl,0.104mmol)。将混合物冻干,得到(S)-2-(((S)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)氨基)-5,5-二甲基己酸化合物与甲磺酸(43.6mg,45.5%产率,纯度99.67%)。

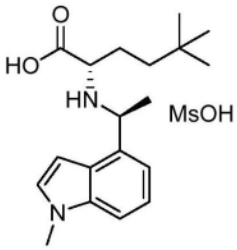
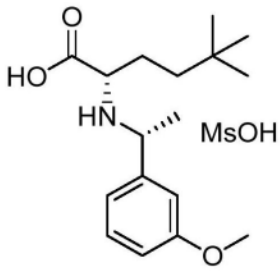
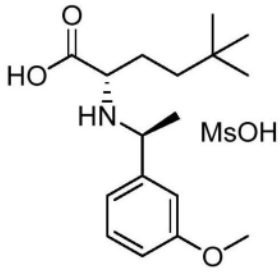
[0402] LCMS(方法1,0.884min;M-H-MsOH=322.2;计算值322.2)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ 14.32-13.95(br,1H),9.47-8.85(br,2H),7.13(d,J=1.9Hz,1H),7.00(d,J=8.3Hz,1H),6.95(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),4.37-4.29(m,1H),3.77(s,3H),3.77(s,3H),3.38-3.29(m,1H),2.31(s,3H),1.79-1.62(m,2H),1.60(d,J=6.8Hz,3H),1.21(td,J=12.9,5.3Hz,1H),1.07(td,J=12.6,4.6Hz,1H),0.81(s,9H)。

[0403] 从相应的酯开始,以与实施例108类似的方式制备以下实施例。

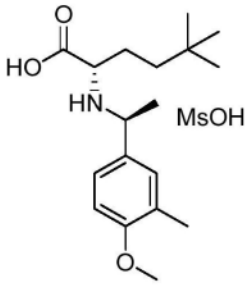
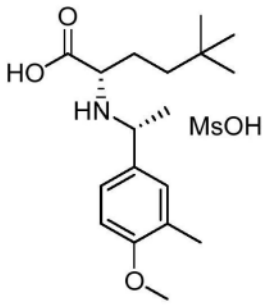
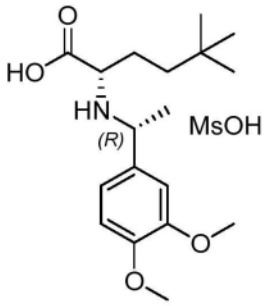
[0404]

实施例	结构	产率	LCMS	NMR
63	 MsOH	20.9 mg(15%产率,99.40%纯度)	方法7,1.064 min;M+H-MsOH=316.1;计算值316.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 2H), 6.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.27 (td, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 0.93 (td, J = 12.9, 4.0 Hz, 1H), 0.83 (s, 9H)。

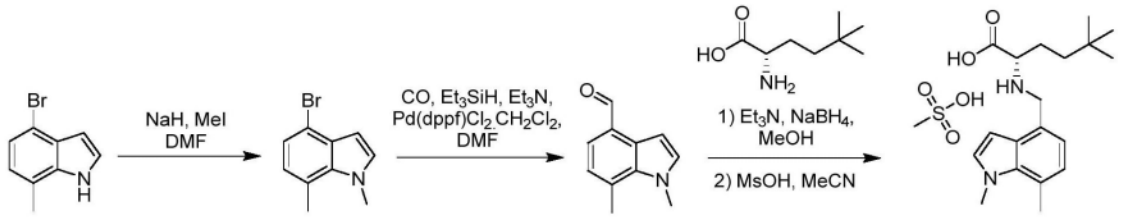
[0405]

64		18.5 mg (16% 产率, 100% 纯度)	方法 7, 1.046 min; M+H-MsOH = 339.2; 计算值 339.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47 (dd, *J* = 6.4, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.69 – 1.55 (m, 5H), 1.20 (td, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 1.04 (dt, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H)。
65		3.0 g (47% 产率, 90.89% 纯度)	方法 7, 0.988 min; M+H = 294.1; 计算值 294.4	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.35 – 13.50 (brs, 1H), 9.24 (brs, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.93 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.27 (td, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 1.01 (td, J = 13.0, 4.1 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。
66		86.1 mg (44% 产率, 99.64% 纯度)	方法 7, 0.947 min; M+H = 294.1; 计算值 294.4	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.06 (brs, 1H), 9.70 – 9.00 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.80 – 1.55 (m, 5H), 1.23 (td, J = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 1.07 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 0.82 (s, 9H)。

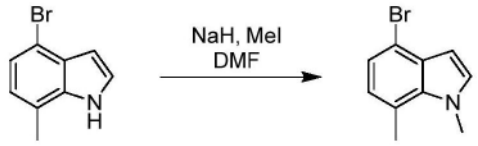
[0406]

101		40.3 mg (43% 产率, 88.00% 纯度)	方法 1, 1.058 min; M-H-MsOH = 306.4; 计算值 306.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 0.80 (s, 9H)。
102		36.4 mg(39% 产率, 98.56% 纯度)	方法 7, 1.087 min; M-H - MsOH = 306.3; 计算值 306.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.08 – 13.72 (br, 1H), 9.12 – 9.03 (br, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (td, *J* = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 1.01 (td, *J* = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。
107		47.3 mg (49% 产率, 99.02% 纯度)	方法 7, 0.927 min; M-H - MsOH = 322.2; 计算值 322.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 – 9.08 (br, 2H), 7.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (td, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 1.01 (td, *J* = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。

[0407] 实施例131

[0408] 

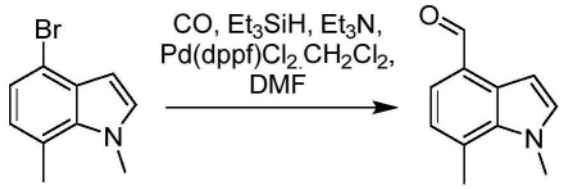
[0409] 4-溴-1,7-二甲基-1H-吲哚中间体131-a的合成

[0410] 

[0411] 将4-溴-7-甲基-1H-吲哚(606mg,1Eq,2.88mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液冷却至0℃,然后添加NaH(矿物油上60％wt)添加(0.12g,60％Wt,1.0Eq,2.88mmol)。将混合物温热至rt并搅拌15min,然后添加MeI(409mg,180μL,1.0Eq,2.88mmol)。将反应混合物在rt搅拌2小时,然后在EtOAc(40mL)和饱和NH_4Cl水性溶液(30mL)之间分配。分离各层并用1:1盐水:水(2×30mL)和盐水(30mL)洗涤有机相。有机相用MgSO4干燥,过滤并真空浓缩,得到4-溴-1,7-二甲基-1H-吲哚(638mg,2.8mmol,97％,98％纯度),为棕色油状物,其静置时固化。

[0412] LCMS(Method#acid3minb,2.14min;M+H＝n/a。1H NMR(500MHz,DMSO)δ7.34(d,J＝3.1Hz,1H),7.08(d,J＝7.6Hz,1H),6.78(dd,J＝7.6,1.0Hz,1H),6.32(d,J＝3.1Hz,1H),4.06(s,3H),2.70(d,J＝0.9Hz,3H)。

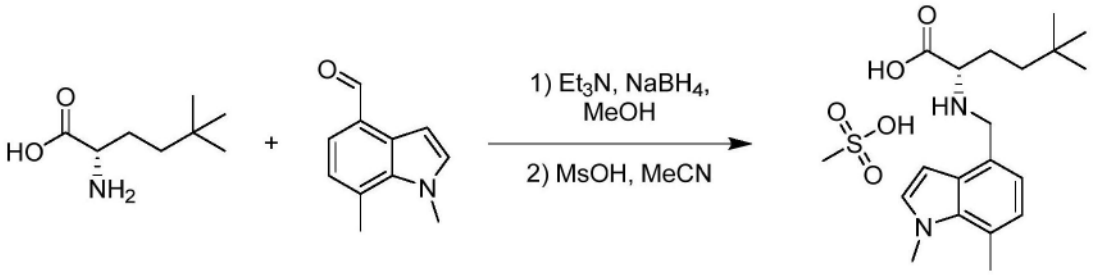
[0413] 1,7-二甲基-1H-吲哚-4-甲醛131-b的制备

[0414] 

[0415] 将4-溴-1,7-二甲基-1H-吲哚(400mg,1Eq,1.78mmol)、三乙胺(545mg,750μL,3.01Eq,5.38mmol)、三乙基硅烷(619mg,850μL,2.98Eq,5.32mmol)和$PdCl_2$(dppf)-DCM(60mg,0.041Eq,73μmol)在DMF(6.0mL)中的溶液在N_2流下脱气5min,然后密封。将其用N_2(x3)吹扫,然后加入CO(1.5巴),然后将反应混合物加热至90℃持续6h。冷却至室温后,将反应混合物溶解在EtOAc(40mL)中,然后用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)、水:盐水(2x1:1,20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并在二氧化硅(约1g)上浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(12g柱,0-70％ EtOAc/iHex)纯化,得到1,7-二甲基-1H-吲哚-4-甲醛(195mg,1.1mmol,62％,98％纯度),为黄色固体。

[0416] LCMS(方法#acid3minb,1.68min;M+H＝174.2。1H NMR(500MHz,DMSO)δ10.10(d,J＝0.7Hz,1H),7.53(d,J＝7.4Hz,1H),7.47(d,J＝3.0Hz,1H),7.09-7.04(m,2H),4.11(s,3H),2.83(s,3H)。

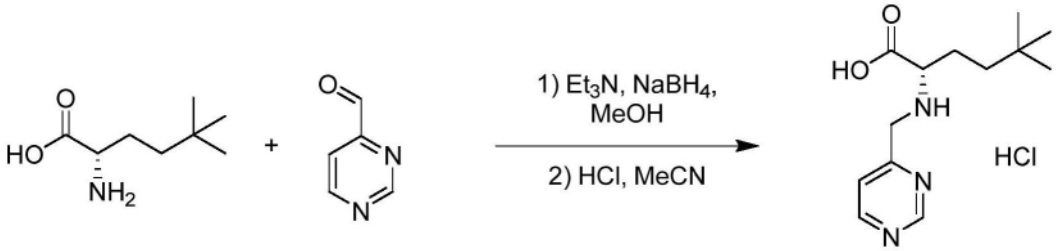
[0417] (S)-2-(((1,7-二甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)氨基)-5,5-二甲基己酸的甲磺酸盐(Mesylic acid)131的制备

[0418] 

[0419] 将(S)-2-氨基-5,5-二甲基已酸(92mg,1.0Eq,0.58mmol)、1,7-二甲基-1H-吲哚-4-甲醛(100mg,1Eq,577μmol)和三乙胺(59mg,81μL,1.0Eq,0.58mmol)在MeOH(5.0mL)中的悬浮液在40℃下搅拌2小时,形成溶液。冷却至0℃后,添加硼氢化钠(22mg,1.0Eq,0.58mmol),并在1h内将混合物升温至rt。将混合物浓缩至干,然后悬浮于水(5mL)中。随后用乙酸(0.1mL)处理,然后过滤。然后将该材料悬浮于水(10mL)和丙酮(2mL)中,然后在60℃下加热30min。冷却至rt后,过滤混合物得到游离碱。将游离碱悬浮于MeCN(2mL)中并用在MeCN中的0.1M MsOH(1当量)处理并短暂超声处理以提供溶液。然后将其浓缩至干,得到(S)-2-(((1,7-二甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)氨基)-5,5-二甲基已酸甲磺酸盐(52mg,0.12mmol,21%,96%纯度),为无色固体。

[0420] LCMS(Method#acid3minb,1.49min;M+Na=339.2。1H NMR(500MHz,DMSO)δ9.12(v.br.s,2H),7.32(d,J=3.2Hz,1H),7.03(d,J=7.3Hz,1H),6.89(d,J=7.3Hz,1H),6.57(d,J=3.2Hz,1H),4.36-4.26(m,2H),4.07(s,3H),3.82-3.76(m,1H),2.74(s,3H),2.30(s,3H),1.88-1.70(m,2H),1.32(app.td,J=13.1,4.7Hz,1H),1.10(app.td,J=12.8,4.4Hz,1H),0.84(s,9H)。

[0421] 实施例136

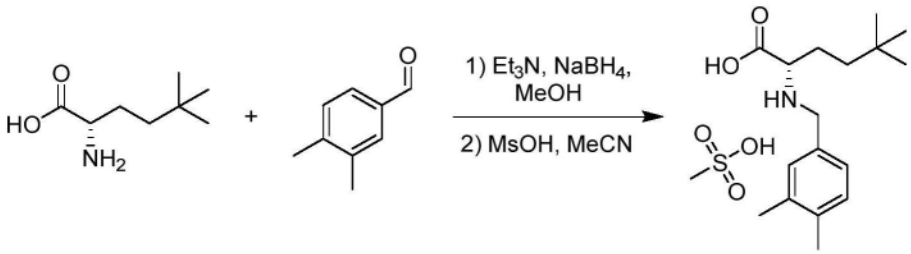
[0422] 

[0423] (S)-5,5-二甲基-2-((嘧啶-4-基甲基)氨基)已酸盐酸盐的合成

[0424] 将(S)-2-氨基-5,5-二甲基已酸(60mg,1Eq,0.38mmol)、嘧啶-4-甲醛(41mg,1Eq,0.38mmol)和Et_3N(38mg,53μL,1Eq,0.38mmol)在MeOH(2mL)中的悬浮液用热风枪间歇加热,得到溶液,将其在rt下搅拌2h,然后用冰浴冷却并用$NaBH_4$(16mg,1.1Eq,0.41mmol)以一份处理。然后将混合物温热至rt,然后搅拌1.5h。将反应混合物浓缩至干。将残余物悬浮于水(5mL)中,然后添加乙酸(45mg,43μL,2Eq,0.75mmol)。将其进一步用水(5mL)稀释,然后减压除去溶剂。将粗残余物干燥加载到硅藻土上并通过RP Flash C18上的色谱法(12g柱,0-50%(MeCN中0.1%甲酸)/(水中0.1%甲酸))纯化,得到粗产物,为棕色固体(309mg)。将粗产物悬浮于水(15ml)和MeCN(10mL)中,然后添加浓HCl水性溶液(1.04g,700μL,12摩尔,22Eq,8.40mmol),将悬浮液搅拌5min,得到溶液。然后将其浓缩至干并与MeCN(2x 10mL)共沸,得到(S)-5,5-二甲基-2-((嘧啶-4-基甲基)氨基)已酸盐酸盐(100mg,0.33mmol,88%,95%纯度),为灰白色固体。

[0425] UPLC(方法4,0.48min;M+H＝252.3。1H NMR(500MHz,DMSO)δ9.75(brs,2H),9.27(d,J＝1.4Hz,1H),8.88(d,J＝5.2Hz,1H),7.71(dd,J＝5.1,1.4Hz,1H),4.42(m,2H),4.07(m,1H),2.00-1.83(m,2H),1.39(app.td,J＝13.1,4.9Hz,1H),1.17(app.td,J＝12.8,4.5Hz,1H),0.87(s,9H)。

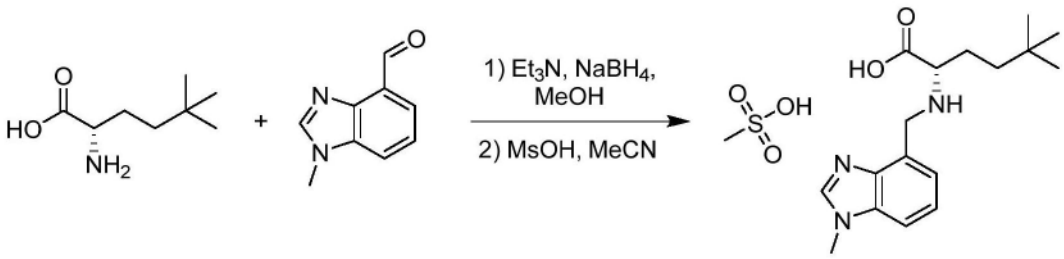
[0426] 实施例137

[0427] 

[0428] (S)-2-((3,4-二甲基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸甲磺酸盐的合成将(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸(50mg,1Eq,0.31mmol)、3,4-二甲基苯甲醛(42mg,1Eq,0.31mmol)和Et_3N(32mg,44μL,1Eq,0.31mmol)在MeOH(3mL)中的悬浮液在40℃下加热2小时,然后冷却至0℃,并用$NaBH_4$(12mg,1Eq,0.31mmol)处理。然后将混合物温热至室温,然后浓缩至干。然后将混合物悬浮于水(5mL)中并用乙酸(42mg,40μL,2.2Eq,0.70mmol)处理,然后过滤。将材料悬浮于水(10mL)和丙酮(2mL)中,然后在60℃下加热30min,然后冷却并过滤。将游离碱悬浮于MeCN(10mL)中并用MeCN(1eq)中的0.1M MsOH处理,得到溶液,将其真空浓缩。添加MeCN(2x 5mL),然后真空除去溶剂,得到(S)-2-((3,4-二甲基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸甲磺酸盐(69mg,0.18mmol,58％,98％纯度),为无色固体。

[0429] LCMS(方法5,1.48min;M+H＝278.2。1H NMR(500MHz,DMSO)δ14.02(s,1H),9.16(s,2H),7.25(s,1H),7.22-7.14(m,2H),4.08(s,2H),3.90-3.84(m,1H),2.30(s,3H),2.24(s,3H),2.24(s,3H),1.89-1.71(m,2H),1.32(app.td,J＝13.2,4.7Hz,1H),1.11(app.td,J＝13.0,4.3Hz,1H),0.85(s,9H)。

[0430] 实施例138

[0431] 

[0432] (S)-5,5-二甲基-2-(((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)氨基)己酸甲磺酸盐的合成

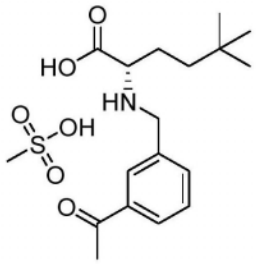
[0433] 将(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸(100mg,1Eq,628μmol)、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲醛(101mg,1Eq,628μmol)和Et_3N(64mg,88μL,1.0Eq,0.63mmol)在MeOH(3mL)中的悬浮液在40℃下加热2h,然后用冰浴冷却并用$NaBH_4$(24mg,1.0Eq,0.63mmol)以一份处理。然后将混合物温热至rt,然后浓缩至干。然后将其悬浮于水(5mL)中并添加乙酸(84mg,80μL,2.2Eq,1.4mmol)。将其用MeCN(20mL)稀释,然后在硅藻土(~2g)上浓缩。粗产物通过RP Flash C18(12g柱,5-30％(MeCN中0.1％甲酸)/(水中0.1％甲酸))上的色谱法纯化,得到粗产物,将其悬浮在MeCN(20mL)中并用MeCN(1eq)中的0.1M MsOH处理,得到溶液,然后将其浓

缩,得到(S)-5,5-二甲基-2-(((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)氨基)己酸甲磺酸盐(75mg,0.18mmol,28%,95%纯度),为无色固体。

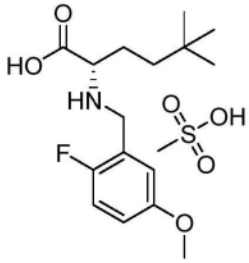
[0434] LCMS(方法5,0.97min;M+H=304.2。1H NMR(500MHz,DMSO)δ8.54(s,1H),7.73(d,J=7.5Hz,1H),7.45-7.38(m,2H),4.63-4.54(m,2H),3.96(dd,J=6.9,4.7Hz,1H),3.92(s,3H),2.31(s,3H),1.95-1.76(m,2H),1.32(app.td,J=13.1,4.7Hz,1H),1.10(app.td,J=12.9,4.4Hz,1H),0.85(s,9H)。

[0435] 从相应的醛开始,以与实施例138类似的方式制备以下实施例。

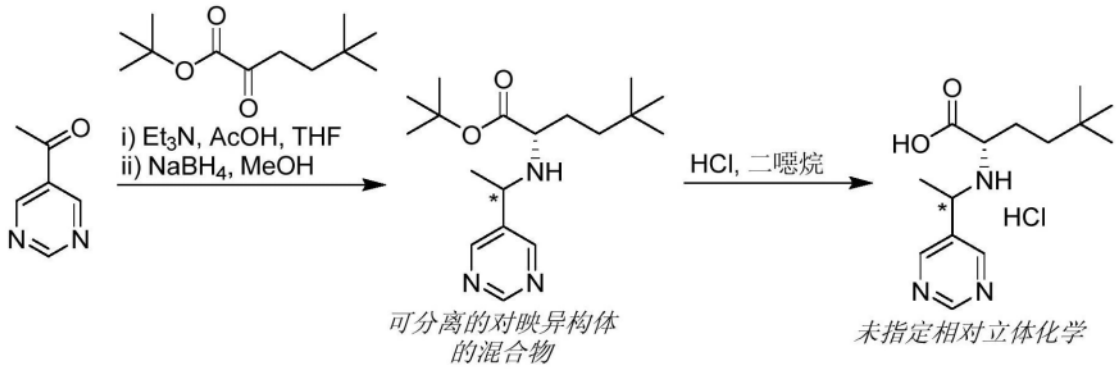
[0436]

实施例	结构	产率	UPLC	NMR
139		46 mg, (34% 产率, 90% 纯度)	方法 5, 1.27 min, M+H = 292.2	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (app. t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 1H), 1.17 (app. td, J = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H)。

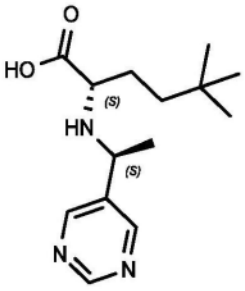
[0437]

实施例	结构	产率	UPLC	NMR
140		52 mg, (26% 产率, 98% 纯度)	方法 5, 1.35 min, M+H = 298.2	1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 14.08 (s, 1H), 9.32 (v br. s, 2H), 7.24 (app. t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 4.01 – 3.97 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.34 (app. td, J = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 1.12 (app. td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H)。 19F NMR (471 MHz, DMSO) δ -126.77。

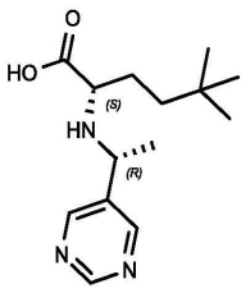
[0438] 实施例141和143



[0439]



实施例 141



实施例 143

[0440] (2-(((S)-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)氨基)-5,5-二甲基己酸盐酸盐的合成

[0441] 将1-(嘧啶-5-基)乙-1-酮(28mg,1Eq,0.23mmol)和(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸叔丁酯(50mg,1Eq,0.23mmol)的THF(2mL)溶液用Et_3N(23mg,32μL,1Eq,0.23mmol)和AcOH(14mg,13μL,1Eq,0.23mmol)处理,然后在50℃下加热2h。将反应混合物浓缩至干并将残余物溶解在MeOH(1mL)中,然后用$NaBH_4$(10mg,1.1Eq,0.26mmol)处理。将混合物在室温下搅拌1小时,然后真空除去溶剂。将粗产物在RP Flash C18(12g柱,25-40%(0.1%甲酸的MeCN溶液)/(0.1%甲酸的水溶液))上通过色谱法进行纯化,得到作为无色固体的(2S)-5,5-二甲基-2-((1-(嘧啶-5-基)乙基)氨基)己酸叔丁酯(21mg,65μmol,14%),并且分离作为无色胶状物的(2S)-5,5-二甲基-2-((1-(嘧啶-5-基)乙基)氨基)己酸叔丁酯(3mg,9μmol,2%)。

[0442] 将(2S)-5,5-二甲基-2-((1-(嘧啶-5-基)乙基)氨基)己酸叔丁酯(21mg,7Eq,65μmol)用4M HCl的二噁烷溶液(4mL)处理并在40℃搅拌16h,然后浓缩至干并与MeCN(2mL)一起研磨,得到作为单一非对映异构体的(2S)-5,5-二甲基-2-((1-(嘧啶-5-基)乙基)氨基)己酸HCl(15mg,49μmol,75%,98%纯度),为无色固体。

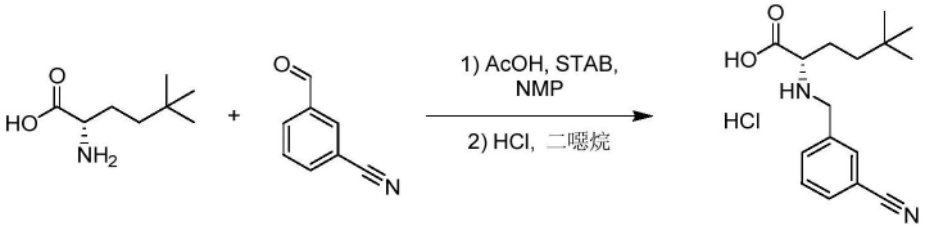
[0443] LCMS(方法5,0.56min;M+H=266.2。1H NMR(500MHz,DMSO)δ14.03(s,1H),10.14-9.71(m,2H),9.23(s,1H),9.02(s,2H),4.56-4.51(m,1H),3.66-3.57(m,1H),1.92-1.83(m,1H),1.80-1.72(m,1H),1.68(d,J=6.9Hz,3H),1.24(app.td,J=13.2,4.7Hz,2H),1.15-1.05(m,1H),0.83(s,9H)。

[0444] 另一种非对映异构体通过类似的方式制备并分离为单一非对映异构体(3mg,9μmol,100%,95%纯度),为无色固体。

[0445] LCMS(方法5,0.49min;M+H=266.2。1H NMR(500MHz,DMSO)δ9.17(s,1H),8.93(s,2H),4.33-4.22(m,1H),3.75-3.65(m,1H),1.87-1.68(m,2H),1.59(d,J=6.9Hz,3H),1.32-

1.04(m,2H),0.85(s,9H)。

[0446] 实施例142

[0447] 

[0448] (S)-2-((3-氰基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸HCl的合成

[0449] 向小瓶中装入(S)-2-氨基-5,5-二甲基己酸(100mg,1Eq,628μmol)、3-甲酰基苯甲腈(82mg,1.0Eq,0.63mmol)、乙酸(38mg,36μL,1.0Eq,0.63mmol)和NMP(3mL)。将悬浮液在室温下搅拌2h。将三乙酰氧基硼氢化钠(266mg,2Eq,1.26mmol)以一份添加至混合物中,并将所得混合物在室温下搅拌20h。通过SCX(~1g)纯化反应物,首先用MeCN(30mL)洗脱,然后用NH_3(在MeOH中7M)/MeCN(1:2,100mL)洗脱产物。将氨级分减压浓缩。将粗产物通过RP Flash C18色谱法(12g柱,25-40%(0.1%甲酸的MeCN溶液)/(0.1%甲酸的水溶液))纯化,得到白色固体。将其溶解在MeOH(1mL)中,然后用二噁烷(1mL)中的4M HCl处理。将混合物在室温搅拌30min,然后浓缩至干,得到(S)-2-((3-氰基苄基)氨基)-5,5-二甲基己酸HCl(4mg,0.01mmol,70%,98%纯度),为无色固体。

[0450] LCMS(方法5,1.23min;M+H=275.0。1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ7.97(s,1H),7.91(app.d,J=7.8Hz,1H),7.82(d,J=7.8Hz,1H),7.67(app.t,J=7.8Hz,1H),4.22(s,2H),4.01-3.91(m,1H),1.92-1.74(m,2H),1.36-1.27(m,1H),1.16-1.07(m,1H),0.87(s,9H)。

[0451] 实施例20-59和144

[0452] 制备了根据本发明的以下示例化合物:

[0453] 实施例20:(2S)-5,5-二甲基-2-({2-氧杂-9-氮杂三环[9.4.0.0^3,8]十五-1(11),3(8),4,6,9,12,14-庚-10-基}氨基)己酸

[0454] 实施例21:(2S)-2-{[(1S)-2,2-二氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0455] 实施例22:(2S)-2-{[(1R)-2,2-二氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0456] 实施例23:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基]氨基}己酸

[0457] 实施例24:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基]氨基}己酸

[0458] 实施例25:(2S)-2-({[3-(羟甲基)苯基]甲基}氨基)-5,5-二甲基己酸

[0459] 实施例26:(2S)-2-{[(2,3-二甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0460] 实施例27:(2S)-2-{[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0461] 实施例28:(2S)-2-{[(2,5-二甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0462] 实施例29:(2S)-2-{[(3-氟-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0463] 实施例30:(2S)-2-{[(3-氯-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0464] 实施例31:(2S)-2-{[(3-溴-5-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0465] 实施例32:(2S)-2-{[(3,5-二氯苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0466] 实施例33:(2S)-2-{[(3-甲氧基-4-甲基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0467] 实施例34:(2S)-2-{[(2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0468] 实施例35:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-3-基)甲基]氨基}己酸

[0469] 实施例36:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-2-基)甲基]氨基}己酸

[0470] 实施例37:(2S)-2-{[(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0471] 实施例38:(2S)-2-{[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0472] 实施例39:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基]氨基}己酸

[0473] 实施例40:(2S)-2-{[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0474] 实施例41:(2S)-2-{[(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0475] 实施例42:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹喔啉-6-基)甲基]氨基}己酸

[0476] 实施例43:(2S)-5,5-二甲基-2-[({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}甲基)氨基]己酸

[0477] 实施例44:(2S)-5,5-二甲基-2-[({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}甲基)氨基]己酸

[0478] 实施例45:(2S)-2-{[(2H-1,3-苯并二氧杂环戊熳-4-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0479] 实施例46:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-6-基)甲基]氨基}己酸

[0480] 实施例47:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-8-基)甲基]氨基}己酸

[0481] 实施例48:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(喹啉-5-基)甲基]氨基}己酸

[0482] 实施例49:(2S)-2-{[(2-甲氧基萘-1-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0483] 实施例50:(2S)-2-{[(1H-吲哚-2-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0484] 实施例51:(2S)-2-{[(1,3-苯并噻唑-5-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0485] 实施例52:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]氨基}己酸

[0486] 实施例53:(2S)-2-{[(1,3-苯并噻唑-6-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0487] 实施例54:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基]氨基}己酸

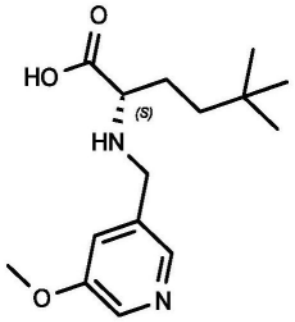
[0488] 实施例55:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(嘧啶-5-基)甲基]氨基}己酸

[0489] 实施例56:(2S)-5,5-二甲基-2-({[2-(吡啶-4-基)苯基]甲基}氨基)己酸

[0490] 实施例57:(2S)-2-({[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基}氨基)-5,5-二甲基己酸

[0491] 实施例58:(2S)-5,5-二甲基-2-{[(吡啶-4-基)甲基]氨基}己酸

[0492] 实施例59:(2S)-2-({[2-(羟甲基)苯基]甲基}氨基)-5,5-二甲基己酸实施例144:(2S)-2-{[(5-甲氧基吡啶-3-基)甲基]氨基}-5,5-二甲基己酸

[0493] 

[0494] 以与其他实施例类似的方式制备任何剩余的实施例化合物。

[0495] 生物学数据

[0496] 神经降压素闪烁邻近测定

[0497] 在神经降压素(NTS)闪烁邻近测定(SPA)中测试本发明的示例性化合物。IC_{50}数据如下表1所示。NTS是一种13个氨基酸神经肽,是一种分拣蛋白配体。IC_{50}是将NTS与分拣蛋白的结合抑制50%所需的化合物量的量度。技术人员将认识到IC_{50}值越低,实现期望效果所需的化合物越少,结果,不期望的脱靶效果的机会减少。

[0498] 通过测量SPA形式中与h-分拣蛋白结合的[^{3}H]-神经降压素的位移来确定化合物亲和力。总体积为含有100mM NaCl、2.0mM CaCl2、0.1% BSA和0.1% Tween-20的50mM HEPES pH 7.4测定缓冲液中40μl。将化合物在室温下与150nM的6his-分拣蛋白预孵育30分钟,然后添加5nM[3H]-神经降压素和Ni螯合物成像珠(Perkin Elmer),6小时后,在ViewLux上以360s的暴露时间读取板。使用8个浓度的药物(涵盖3个十进制)进行化合物的剂量响应评估。使用CDD Vault软件,使用S形浓度响应(可变斜率)通过非线性回归计算IC_{50}值。报告的所有值均为至少2次测定的平均值。

[0499] 下表6中的数据表明本文公开的化合物是分拣蛋白抑制剂。

[0500] 表1

[0501]

代表性实施例	IC_{50} [3H]神经降压素 SPA		代表性实施例	IC_{50} [3H]神经降压素 SPA
实施例 1	75 nM		实施例 61	2830 nM

[0502]

实施例 3	766 nM	实施例 62	>9980 nM
实施例 4	660 nM	实施例 63	200 nM
实施例 5	560 nM	实施例 64	460 nM
实施例 6	330 nM	实施例 67	3310 nM
实施例 7	950 nM	实施例 68	1200 nM
实施例 8	270 nM	实施例 69	1390 nM
实施例 9	630 nM	实施例 71	1130 nM
实施例 10	975 nM	实施例 72	1240 nM
实施例 11	1830 nM	实施例 74	950 nM
实施例 12	2840 nM	实施例 75	980 nM
实施例 13	1020 nM	实施例 76	790 nM
实施例 14	610 nM	实施例 77	600 nM
实施例 15	3480 nM	实施例 79	950 nM
实施例 16	1480 nM	实施例 80	790 nM
实施例 17	1610 nM	实施例 81	790 nM
实施例 18	725 nM	实施例 83	700 nM
实施例 19	565 nM	实施例 85	1050 nM
实施例 20	1490 nM	实施例 86	790 nM
实施例 21	270 nM	实施例 87	530 nM
实施例 22	260 nM	实施例 89	790 nM
实施例 23	390 nM	实施例 91	390 nM
实施例 25	1375 nM	实施例 93	1630 nM
实施例 28	2220 nM	实施例 95	690 nM
实施例 29	550 nM	实施例 100	380 nM
实施例 30	580 nM	实施例 101	280 nM
实施例 31	520 nM	实施例 102	540 nM

[0503]

实施例 32	840 nM	实施例 103	160 nM
实施例 33	400 nM	实施例 106	590 nM
实施例 34	720 nM	实施例 107	930 nM
实施例 35	650 nM	实施例 108	370 nM
实施例 36	1600 nM	实施例 110	460 nM
实施例 37	710 nM	实施例 112	280 nM
实施例 38	1360 nM	实施例 113	320 nM
实施例 39	360 nM	实施例 114	220 nM
实施例 40	470 nM	实施例 115	420 nM
实施例 41	330 nM	实施例 116	600 nM
实施例 42	400 nM	实施例 117	430 nM
实施例 43	470 nM	实施例 125	550 nM
实施例 44	850 nM	实施例 129	390 nM
实施例 45	1060 nM	实施例 131	380 nM
实施例 46	920 nM	实施例 132	880 nM
实施例 47	1950 nM	实施例 133	820 nM
实施例 48	1060 nM	实施例 134	1320 nM
实施例 49	1990 nM	实施例 135	420 nM
实施例 50	610 nM	实施例 136	1600 nM
实施例 51	320 nM	实施例 137	740 nM
实施例 52	1560 nM	实施例 138	740 nM
实施例 53	590 nM	实施例 139	570 nM
实施例 54	870 nM	实施例 140	850 nM
实施例 55	410 nM	实施例 141	640 nM
实施例 56	1910 nM	实施例 142	1260 nM
实施例 57	1290 nM	实施例 143	890 nM

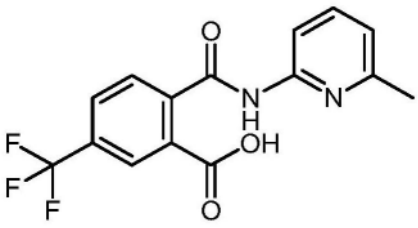
[0504]

实施例 58	810 nM		实施例 144	430 nM
实施例 59	1280 nM			

[0505] 血脑屏障通透性

[0506] 实施例60-通过快速平衡透析在小鼠中进行研究化合物的血浆蛋白结合和脑匀浆结合

[0507] 为了确定本发明的化合物是否能够穿过血脑屏障,计算了实施例5、实施例6和对比例1的K_{puu},对比例1是一种不是根据本发明的分拣蛋白调节剂并且具有以下结构:

[0508] 

[0509] 给小鼠施用实施例5、实施例6和对比例1的化合物,然后在特定时间点取出血浆和脑以分析化合物浓度。单独地,测量与血浆蛋白或脑匀浆结合的化合物的分数以允许评估游离分数。

[0510] 游离药物假说指出,只有未结合的化合物才能渗透穿过生物膜,与生物膜相互作用并引发药理作用。因此,化合物需要具有高的游离脑浓度。然而,只有游离的未结合药物部分才受到清除机制的影响。

[0511] 在实践中,使用体外快速平衡透析评估血浆和脑组织中的未结合分数。单独进行体内药代动力学研究,其中在T=0小时给予感兴趣的化合物的剂量,并在随后的时间点(例如0.5、1和4小时)单独分析血浆和脑样品的感兴趣的化合物的总浓度。然后可以用未结合分数调整这些总浓度,以给出血浆和脑中的未结合浓度。然后将未结合的分配系数(K_{puu})确定为感兴趣的区室(此处为大脑/CNS)和血浆中游离化合物浓度之间的比率。

[0512] 快速平衡透析

[0513] 将测试化合物在带有插入物(8K MWCO,Thermo scientific)的RED装置中以5μM一式三份在37℃下在CD1小鼠血浆和脑匀浆中孵育4小时。350μL 150mM磷酸盐缓冲盐水(PBS,pH 7.4)用作接收侧溶液。4小时平衡时间后从两侧收集样品,并通过使用空白PBS稀释供体侧样品并使用空白血浆/磷酸盐缓冲盐水稀释受体侧样品来制备相似的其基质。孵育后,用等体积的空白受体侧基质稀释供体侧基质的等分式样,并用等体积的空白供体侧基质稀释受体侧基质的等分式样。所有样品均通过添加两倍体积的含有100nM瑞格列奈(repaglinide)的乙腈作为内标进行蛋白质沉淀。以13 200rpm离心10分钟后,用LC-MS/MS分析样品上清液,以获得测试化合物的未结合分数(F_{ub})。根据对于每个基质获得的峰面积比计算未结合分数:

[0514] $F_{ub}=C_{PBS}/C_{血浆}$;

[0515] 其中C_{PBS}和$C_{血浆}$分别是PBS(受体)和血浆(供体)中的分析物浓度。

[0516] 在每种条件下制备回收样品但不进行透析,并使用以下公式用于评估透析实验的回收率:

[0517] %回收率＝100×(V_{PBS}×C_{PBS}+$V_{血浆}$×$C_{血浆}$)/$V_{血浆}$×$C_{回收}$

[0518] 其中V_{PBS}是透析装置受体侧(PBS)的体积,并且$V_{血浆}$是供体侧(血浆)的体积。$C_{回收}$是从回收样品中测得的分析物浓度。

[0519] 普萘洛尔(1μM)和氟西汀(5μM)作为对照化合物包含在实验中。

[0520] 脑中的未结合分数($F_{ub,脑}$)根据脑匀浆中的测量值($F_{ub,meas}$)计算,并且考虑制备脑匀浆时使用的稀释因子:

[0521] $$F_{ub,脑}=\frac{1/D}{\left(\frac{1}{F_{ub,meas}}\right)-1+\left(\frac{1}{D}\right)}$$

[0522] 其中D＝稀释因子(此处为5)。

[0523] 分析方法

[0524] 仪器:Waters Acquity UPLC+Waters Xevo TQ-XS三重四极杆MS;柱:Waters Acquity HSS T3(2.1x50mm,1.8μm)柱,带柱前过滤器;梯度洗脱;A＝0.1%甲酸,B＝乙腈

[0525]

时间(min)	流速	A%	B%	曲线
0.000	0.500ml/min	95	5	-
0.500	0.500ml/min	95	5	6
2.500	0.500ml/min	25	75	6
3.500	0.500ml/min	2	98	1
4.500	0.500ml/min	95	5	1

[0526] 温度:40℃;进样量:1.5μl;离子源:ESI+;毛细管电压:2400V;源温度:150℃;去溶剂化温度:650℃;锥孔气体流量:240L/hr;脱溶剂气流量:1200L/hr;雾化器气体流量:7巴;碰撞气体流量:0.15mL/min;软件:MassLynx 4.2

[0527]

化合物	MRM 过渡	碰撞能量(V)	锥孔(V)	保留时间
实施例 5	280 > 65	48	38	1.81
	280 > 91	34	38	
	280 > 121*	16	38	
实施例 6	303 > 77	50	22	1.90
	303 > 144*	18	22	
对比例 1	325 > 92	32	46	2.11
	325 > 109*	16	46	
	325 > 217	26	64	
普萘洛尔	260 > 116*	18	50	1.78
	260 > 155	23	50	
	260 > 183	25	50	
氟西汀	310 > 148*	6	30	2.03

[0528] *用于定量的MRM迹线

[0529] 平衡透析的结果

[0530] 下表显示了对于小鼠,实施例5、实施例6和对比例1的化合物在血浆和脑匀浆中的未结合分数。

[0531]

	小鼠血浆	小鼠脑
	未结合(Fu,%)	未结合(Fu,%)
实施例5	3.3	29.1
实施例6	5.8	22.9
对比例1	6.8	27.3

[0532] 实施例21-PO给药后研究化合物在小鼠中的血脑屏障渗透性

[0533] 在T=0小时将化合物在合适的载体中向动物给药。给药后一小时,分别取出血浆和脑,制备并分析总化合物浓度。

[0534] 样品制备——脑

[0535] 使用4倍体积的150mM磷酸盐缓冲盐水(PBS)(例如400uL PBS+100mg脑),通过使用Omni bead ruptor均质化来制备小鼠脑样品以供分析。匀浆后,将30μL匀浆样品与60μL的内标溶液(100ng/ml瑞格列奈和非那西丁在含有1%甲酸的乙腈(ACN)中)混合并混合。将样品离心20分钟(4000rpm,Thermo Scientific SL16),并且将50μl的上清液与100μl的50%乙腈一起转移到分析板上。通过使用一体积的加标溶液和九体积的空白匀浆来添加空白脑

匀浆以获得在脑匀浆中0.1至10 000ng/ml浓度来制备标准样品。使用一体积的加标溶液和九体积的空白脑匀浆制备浓度为3、30、300和3000ng/ml的质量控制(QC)样品。然后准备标准品和QC以进行与样品类似的分析。从CD-1小鼠内部收集空白脑基质。

[0536] 样品制备-血浆

[0537] 通过将30μL的血浆样品与60μL的内标溶液(100ng/ml瑞格列奈和非那西丁在含有1％甲酸的ACN溶液中)混合并混合来制备样品。将样品离心20分钟(4000rpm,Thermo Scientific SL16),并且将50μl的上清液与100μl的50％乙腈一起转移到分析板上。将10μl的稀释样品转移到分析板上,并用190μl的50％乙腈进一步稀释。通过使用一体积的加标溶液和九体积的空白血浆来添加空白血浆以获得在血浆中0.1至10 000ng/ml的浓度来制备标准样品。使用一体积的加标溶液和九体积的血浆制备浓度为3、30、300和3000ng/ml的质量控制(QC)样品。然后准备标准品和QC以进行与样品类似的分析。内部从CD-1小鼠收集空白血浆。

[0538] 对于给药后15min-4h收集的实施例5的化合物样品,由于出乎意料的高浓度,进行额外的10倍稀释(5μl的分析样品+45μl的沉淀的空白血浆)。

[0539] 分析方法

[0540] 仪器:Waters Acquity UPLC+Waters TQ-S三重四极杆MS;柱:Waters Acquity HSS T3(2.1x50mm,1.8μm)柱,带柱前过滤器;梯度洗脱:A＝0.1％甲酸,B＝乙腈

[0541]

时间(min)	流速	A%	B%	曲线
0.000	0.500ml/min	95	5	-
0.500	0.500ml/min	95	5	6
2.500	0.500ml/min	25	75	6
3.500	0.500ml/min	2	98	1
4.500	0.500ml/min	95	5	1

[0542] 温度:40℃;进样量:脑1.5μl,血浆4μl;离子源:ESI+;毛细管电压:3000V;源温度:150℃;去溶剂化温度:650℃;锥孔气体流量:220L/hr;脱溶剂气流量:1200L/hr;雾化器气体流量:7mL/min;碰撞气体流量:0.15mL/min;软件:MassLynx 4.2

[0543]

化合物	**MRM 过渡**	**碰撞能量(V)**	**锥孔(V)**	**保留时间**
实施例 5	280 > 65	44	38	1.77
	280 > 91	34		

[0544]

	280 > 121*	16		
	280 > 234	10		
实施例 6	303 > 77*	50	20	1.86
	303 > 103	42		
	303 > 115	44		
	303 > 144*	14		
非那西丁 (IS)**	180 > 110	17	20	1.86
瑞格列奈 (IS)***	453 > 230	35		2.35

[0545] *用于定量的MRM

[0546] **用作脑匀浆样品定量的内标

[0547] ***用作血浆样品定量的内标

[0548] 结果

[0549] 结果表明,实施例5和6的K_{puu}大于0.1并且可透过血脑屏障。对比例1的K_{puu}小于0.1并且没有表现出血脑屏障穿透性。

[0550]

	小鼠血浆			**小鼠脑**			
	未结合 (Fu, %)	总血浆浓度 (ng/ml) T=1 小时	未结合的血浆浓度 (ng/mL) T=1 小时	未结合 (Fu, %)	脑组织浓度 (ng/g) T=1 小时	未结合的脑浓度 (ng/mL) T=1 小时	**K_{puu}**
实施例 5	3.3	3556	117	29.1	48.5	14	0.12
实施例 6	5.8	138.5	8	22.9	6.25	1,4	0.19
对比例 1	6.8	393	27	27.3	0.9	0.2	0.00

[0551] 未结合分配系数(K_{puu})确定为血浆和脑中游离化合物浓度之间的比率:

[0552] $$K_{puu} = \frac{C_{ub,脑}}{C_{ub,血浆}}$$

[0553] 其中$C_{u,脑}$=脑中的未结合浓度(C x $F_{ub,脑}$);其中

[0554] C=稳态浓度;并且

[0555] $C_{ub,血浆}$=血浆中的未结合浓度(C x F_{ub})。

[0556] 对于CNS疾病的治疗,期望K_{puu}值大于0.1,这表明血浆中未结合的化合物部分渗透通过血脑屏障。

[0557] 实施例146

[0558] Creoptix(GCI)方法-使用SEQ ID NO.4(鼠分拣蛋白)

[0559] GCI测定基于已知的表面等离子共振方法,专门增强用于检测小实体与蛋白质的结合。与表面结合的蛋白质浸入含有潜在配体的溶液中,产生结合动力学,从而产生K_{on}和K_{off}速率以及K_d。该方法不需要使用额外的示踪剂,并且可以在有或没有与已知配体竞争的情况下使用。

[0560] 试剂:

[0561]

试剂	部件编号	供应商
DMSO	D8418	Sigma
Borate	B BELU-50	Xantec Bioanalytics
EDTA	E7889-100ML	Merck Life Science UK
HBS-N	BR-1006-70	Cytiva
4PCH 波芯片	4PCH	Creoptix AG
rhSortilin	3154-ST-050	Bio-Techne Ltd
rmSortilin	2934-ST-050	Bio-Techne Ltd
EDC	BR100050	Cytiva
NHS	BR100050	Cytiva
乙酸盐 pH 5.0	BR100351	Cytiva

[0562]

Trizma/ Tris	93352-1KG	Merck Life Science UK

[0563] 所述所有缓冲液均使用0.2μm过滤器(产品编号:10300461,Nalgene)进行过滤,并在使用前脱气15分钟。

[0564] 整个实验过程中使用的流动池温度为25摄氏度。

[0565] 芯片调节和固定化

[0566] 使用预设调节向导(WAVE控制软件),使用0.2X浓度运行缓冲液(运行缓冲液成分:1XHBS-N,pH 7.4,3.4mM EDTA,1% DMSO)对所有流动池中的4PCH芯片进行调节,注射0.1M硼酸盐、1M NaCl(pH 9),然后启动注射三次0.2X运行缓冲液。

[0567] 进行缓冲液更换并在固定化过程中使用1x运行缓冲液(1XHBS-N,pH7.4,3.4mM EDTA,1% DMSO):

[0568] 在所有4流通池中进行EDC/NHS(以1:1比例混合)的初始注射,以激活表面以进行

配体的胺偶联。

[0569] 手动快速解冻重组分拣蛋白等分试样并以13,300rpm离心10分钟。然后在pH 5.0的乙酸盐中制备10μg/ml蛋白质溶液,并分别在人、人(流动池2和3)和小鼠分拣蛋白的流动池2、3和4上注射一次,持续20分钟,随后是60秒的解离期。

[0570] 在所有流通池中最后注射50mM tris进行7分钟钝化。

[0571] 所有调节和固定化循环均使用10μl/min的流速。

[0572] 快速动力学:中间粘合剂

[0573] 使用内置“中间结合剂”设置以1μM筛选化合物:100ul/min、45s基线、25s结合、300s解离,每第5个样品使用空白,并进行DMSO校正(在实验开始和结束以及每20个循环时使用1.5% DMSO。整个实验使用10Hz的采集速率。

[0574] 筛选化合物,最终测定浓度为1μM,最终DMSO浓度为1%。为了实现这一目标,将化合物在DMSO中从10mM储备液稀释至100μM(100x最终测定浓度),然后在不含DMSO的运行缓冲液中以1:100稀释,以建立1μM化合物的最终测定浓度和1%[DMSO]的最终DMSO浓度。

[0575] 使用Bioshake仪器,通过以1000rpm的速度摇动板60秒来混合化合物和DMSO。

[0576] 整个实验中使用的流速为100μl/min。

[0577] 数据评估:

[0578] 使用GCI WAVE_control软件中的RAPID动力学分析工具评估数据,并使用标准1:1动力学生物模型拟合数据。

[0579]

实施例编号	形式	物种	KD (M)分拣蛋白
3	HCl 盐	人	9.02E-07
5	游离酸	人	1.93E-06
5	HCl 盐	小鼠	1.02E-06
5	Ms 盐	人	4.23E-07
5	MsOH 盐	人	3.96E-07
9	HCl 盐	人	8.45E-06
21	游离酸	人	2.84E-07
22	游离酸	人	5.96E-06
23	游离酸	人	4.02E-06
24	游离酸	人	2.30E-07
28	游离酸	人	1.02E-06
29	游离酸	人	5.71E-07
30	游离酸	人	4.50E-07
31	游离酸	人	4.32E-07

33	游离酸	人	2.42E-07
34	游离酸	人	4.92E-07
35	游离酸	人	8.95E-07
35	游离酸	小鼠	1.05E-06
38	游离酸	人	7.47E-07
40	游离酸	人	1.01E-07
41	游离酸	人	5.96E-06
45	游离酸	人	2.85E-07
46	游离酸	人	6.96E-07
46	游离酸	小鼠	7.87E-07
55	游离酸	人	1.98E-06
63	游离酸	人	5.67E-08
64	游离酸	人	1.02E-07
69	游离酸	人	2.76E-06
74	游离酸	人	3.39E-06
75	游离酸	人	4.43E-07
101	游离酸	人	2.77E-07
102	游离酸	人	4.07E-07
103	游离酸	人	8.32E-08
107	游离酸	人	4.43E-07
112	游离酸	人	1.83E-07
113	游离酸	人	6.25E-07
114	游离酸	人	1.32E-07

[0580]

[0581]

115	游离酸	人	3.51E-07
125	Ms 盐	人	5.22E-07
129	Ms 盐	人	5.12E-07
131	游离酸	人	9.76E-08
136	游离酸	人	2.64E-05
137	游离酸	人	2.08E-07
140	游离酸	人	4.56E-07
144	游离酸	人	3.10E-07

[0582] 对于本发明的化合物,有利的是具有低于1.00E-4的Kd。生成的K_d数据证明本发明的实施例直接结合分拣蛋白,并且在人和鼠分拣蛋白中以大体相似的方式结合,这对于非人类疾病模型的开发是有利的。

[0583] 参考文献

[0584] Andersen,J et al.,Identification of the first small-molecule ligand of the neuronal receptor sortilin and structure determination of the receptor-ligand complex.Acta Crystallogr D Biol Crystallogr(2014),70(Pt 2),pp.451-460;

[0585] Baker,M.et al.,Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17.Nature(2006),442(7105),pp.916-919;

[0586] Brouwers,N.et al.,Genetic variability in progranulin contributes to risk for clinically diagnosed Alzheimer disease.Neurology,(2008),71(9),pp.656-664;

[0587] Buttenshon,H.N.et al.,Increased serum levels of sortilin are associated with depression and correlated with BDNF and VEGF,Nature Translational Psychiatry(2015),5(e677),pp.1-7;

[0588] Carecchio,M.,et al.,Cerebrospinal fluid biomarkers in Progranulin mutations carriers.J Alzheimers Dis(2011),27(4),pp.781-790;

[0589] Carrasquillo,M.et al.,.Genome-wide screen identifies rs646776near sortilin as a regulator of progranulin levels in human plasma.Am J Hum Genet (2010),87(6),pp.890-897;

[0590] Chen,Z.Y.et al.,Sortilin controls intracellular sorting of brain-derived neurotrophic factor to the regulated secretory pathway.J Neurosci (2005),25(26),pp.6156-6166;

[0591] Cruts,M.et al.,Loss of progranulin function in frontotemporal lobar degeneration.Trends Genet(2008),24(4),pp.186-194;

[0592] De Muynck,L.et al.,The neurotrophic properties of progranulin depend on the granulin E domain but do not require sortilin binding.Neurobiol Aging (2013),34(11),pp.2541-2547;

[0593] Egashira,Y.et al.,The growth factor progranulin attenuates neuronal injury induced by cerebral ischemia-reperfusion through the suppression of neutrophil recruitment.J Neuroinflammation(2013),10,pp.105;

[0594] Galimberti,D.et al.,.GRN variability contributes to sporadic frontotemporal lobar degeneration.J Alzheimers Dis(2010),19(1),pp.171-177;

[0595] Galimberti,D.et al.,.Progranulin as a therapeutic target for dementia.Expert Opin Ther Targets(2018),22(7),pp.579-585.doi:10.1080/14728222.2018.1487951

[0596] Gao,A.et al.,Implications of Sortilin in Lipid Metabolism and LipidDisorder Diseases.DNA and Cell Biology(2017),36(12),pp.1050-1061;

[0597] Gass,J.et al.,Progranulin regulates neuronal outgrowth independent ofsortilin.Mol Neurodegener(2012),7,pp.33;

[0598] Gass,J.et al.,Progranulin:an emerging target for FTLD therapies.BrainRes(2012),1462,pp.118-128;

[0599] Gijselinck,I.,et al.,Granulin mutations associated with frontotemporallobar degeneration and related disorders:an update.Hum Mutat (2008),29(12),pp.1373-1386;

[0600] Goettsch,C.,et al.,Sortilin and Its Multiple Roles in Cardiovascular andMetabolic Diseases.Atherosclerosis,Thrombosis and Vascular Biology(2017), 38(1),pp.19-25

[0601] Jansen,P.,et al.,Roles for the pro-neurotrophin receptor sortilin inneuronal development,aging and brain injury.Nature Neuroscience(2007),10 (11),pp.1449-1457;

[0602] Hu,F.et al.,Sortilin-mediated endocytosis determines levels of thefrontotemporal dementia protein,progranulin.Neuron(2010),68(4),pp.654-667;

[0603] Huang,G.et al.,Insulin responsiveness of glucose transporter 4 in 3T3-L1cells depends on the presence of sortilin.Mol Biol Cell(2013),24(19), pp.3115-3122;

[0604] Kaddai,V.et al.Involvement of TNF-αin abnormal adipocyte andmuscle sortilin expression in obese mice and humans.Diabetologia(2009)52,pp.932-940;

[0605] Kjolby,M.et al.,Sort1,encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3,isa regulator of hepatic lipoprotein export.Cell Metab(2010),12(3), pp.213-223;

[0606] Laird,A.S.et al.,Progranulin is neurotrophic in vivo and protects

against amutant TDP-43 induced axonopathy.PLoS One(2010),5(10),e13368;

[0607] Lee,W.et al.,Targeted manipulation of the sortilin-progranulin axisrescues progranulin haploinsufficiency.Hum Mol Genet(2014),23(6),pp.1467-1478;

[0608] Martens,L.et al.,Progranulin deficiency promotes neuroinflammation andneuron loss following toxin-induced injury.J Clin Invest(2012),122(11),pp.3955-3959;

[0609] Mazella,J.et al.,The 100-kDa neurotensin receptor is gp95/sortilin,anon-G-protein-coupled receptor.J Biol Chem(1998),273(41),pp.26273-26276;

[0610] Miyakawa,S.et al,Anti-sortilin1 Antibody Up-Regulates Progranulin viaSortilin1 Down-Regulation.Front Neurosci(2020),14,pp.586107;

[0611] Møller et al.Sortilin as a Biomarker for Cardiovascular Disease Revisited.Frontiers in Cardiovascular Medicine(2021),8,652584;

[0612] Mortensen,M.B.et al.,Targeting sortilin in immune cells reducesproinflammatory cytokines and atherosclerosis.J Clin Invest(2014),124(12),pp.5317-5322;

[0613] Nykjaer,A et al.,Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal celldeath.Nature(2014),427(6977),pp.843-848;

[0614] Nykjaer,A.,&Willnow,T.E,Sortilin:a receptor to regulate neuronalviability and function.Trends Neurosci(2012),35(4),pp.261-270.

[0615] Oh,T.J.et al.,Circulating sortilin level as a potential biomarker forcoronary atherosclerosis and diabetes mellitus.Cardiovascular Diabetology(2017),16(92);

[0616] Pan,X.et al.,Sortilin and retromer mediate retrograde transport of Glut4 in3T3-L1 adipocytes.Mol Biol Cell(2017),28(12),pp.1667-1675;

[0617] Petersen,C.et al.,Molecular identification of a novel candidate sortingreceptor purified from human brain by receptor-associated protein affinitychromatography.J Biol Chem(1997),272(6),pp.3599-3605;

[0618] Pickford,F.et al.,Progranulin is a chemoattractant for microglia andstimulates their endocytic activity.Am J Pathol(2011),178(1),pp.284-295;

[0619] Pottier,C.,et al.,Potential genetic modifiers of disease risk and age atonset in patients with frontotemporal lobar degeneration and GRN mutations:agenome-wide association study.Lancet Neurol(2018),17(6),pp.548-558;

[0620] Quistgaard,E.et al.,Ligands bind to Sortilin in the tunnel of a ten-bladedbeta-propeller domain.Nat Struct Mol Biol(2009),16(1),pp.96-98;

[0621] Santos,A.M.et al.,Sortilin Participates in Light-dependent PhotoreceptorDegeneration in Vivo.PLoS ONE(2012),7(4),pp.e36243-e36243.16.Kuruvilla,R.et al.,A neurotrophin signaling cascade coordinates sympathetic neurondevelopment through differential control of TrkA

trafficking and retrogradesignalling.Cell(2004),118(2),pp.243-255;

[0622] Shi,J.&Kandror,K.V.,Sortilin Is Essential and Sufficient for theFormation of Glut4 Storage Vesicles in 3T3-L1 Adipocytes.Developmental Cell(2005),9,pp.99-108;

[0623] Schroder,T.et al.,The identification of AF38469:an orally bioavailableinhibitor of the VPS10P family sorting receptor Sortilin.Bioorg Med Chem Lett(2014),24(1),pp.177-180;

[0624] Sheng,J.et al.,Progranulin polymorphism rs5848 is associated withincreased risk of Alzheimer's disease.Gene(2014),542(2),pp.141-145; Skeldal,S.et al.,Mapping of the Interaction Site between Sortilin and the p75Neurotrophin Receptor Reveals a Regulatory Role for the Sortilin IntracellularDomain in p75 Neurotrophin Receptor Shedding and Apoptosis.J Biol Chem(2012),21(287),pp.43798-43809;

[0625] Tauris,J.,et al.,Proneurotrophin-3 May Induce Sortilin-Dependent DeathIn Inner Ear Neurons.Eur J Neuroscience(2020),33(4),pp.622-31;

[0626] Tang,W.et al.,The growth factor progranulin binds to TNF receptors andis therapeutic against inflammatory arthritis in mice.Science(2011),332(6028),pp.478-484;

[0627] Tao,J.et al.,Neuroprotective effects of progranulin in ischemic mice.BrainRes(2012),1436,pp.130-136;

[0628] Tenk,H.K.,et al.,ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of areceptor complex of p75NTR and sortilin.J Neuroscience(2005),10(11),pp.1449-1457

[0629] Van Kampen,J.M.,et al.,Progranulin gene delivery protects dopaminergicneurons in a mouse model of Parkinson's disease.PLoS One(2014),9(5),e97032;

[0630] Willnow,T.E.et al.,VPS10P-domain receptors-regulators of neuronalviability and function.Nat Rev Neurosci(2008),9(12),pp.899-909;

[0631] Willnow,T.E.,et al.,Sortilins:new players in lipoproteinmetabolism.Current Opinion inLipidology(2011),22(2),pp.79-85.

[0632] Wuts,P.G.M.and Greene,T.W,Greene's Protective Groups in OrganicSynthesis,4th Edition,John Wiley and Sons,New York(2006);

[0633] Xu,S.H.et al.,Regional and Cellular Mapping of SortilinImmunoreactivity in Adult Human Brain,Frotiers in Neuroanatomy(2019),13(31),pp.1-27;

[0634] Yano,H.,et al.,Proneurotrophin-3 is a neuronal apoptotic ligand:evidencefor retrograde-directed cell killing.J Neurosci(2009),29(47),pp.14790-14802;

[0635] Yin,F.,et al.,Exaggerated inflammation,impaired host defense,

andneuropathology in progranulin-deficient mice.J Exp Med(2010),207(1),pp.117-128;

[0636] Zheng,Y.,et al.,C-terminus of progranulin interacts with the beta-propellerregion of sortilin to regulate progranulin trafficking.PLoS One(2011),6(6),e21023;

[0637] Zhou,X.et al.,Prosaposin facilitates sortilin-independent lysosomaltrafficking of progranulin.J Cell Biol(2015),210(6),pp.991-1002;

[0638] Meneses et al.,TDP-43 Pathology in Alzheimer's Disease,MolNeurodegeneration(2021),16,84;

[0639] Prudencio et al.,Misregulation of human sortilin splicing leads to thegeneration of a nonfunctional progranulin receptor,Proc Natl Acad Sci U S A(2012),109(52):21510-21515;

[0640] Beel et al.,Progranulin reduces insoluble TDP-43 levels,slows downaxonal degeneration and prolongs survival in mutant TDP-43 mice,MolNeurodegener.(2018),13:55.

[0641] 序列在整个说明书中引用并构成描述的一部分

[0642] SEQ ID NO:1(全长分拣蛋白-亚型1)

[0643] 1MERPWGAADG LSRWPHGLGL LLLLQLLPPS TLSQDRLDAP PPPAAPLPRW

[0644] 51SGPIGVSWGL RAAAAGGAFP RGGRWRRSAP GEDEECGRVR DFVAKLANNT

[0645] 101HQHVFDDLRG SVSLSWVGDS TGVILVLTTF HVPLVIMTFG QSKLYRSEDY

[0646] 151GKNFKDITDL INNTFIRTEF GMAIGPENSG KVVLTAEVSG GSRGGRIFRS

[0647] 201SDFAKNFVQT DLPFHPLTQM MYSPQNSDYL LALSTENGLW VSKNFGGKWE

[0648] 251EIHKAVCLAK WGSDNTIFFT TYANGSCKAD LGALELWRTS DLGKSFKTIG

[0649] 301VKIYSFGLGG RFLFASVMAD KDTTRRIHVS TDQGDTWSMA QLPSVGQEQF

[0650] 351YSILAANDDM VFMHVDEPGD TGFGTIFTSD DRGIVYSKSL DRHLYTTTGG

[0651] 401ETDFTNVTSL RGVYITSVLS EDNSIQTMIT FDQGGRWTHL RKPENSECDA

[0652] 451TAKNKNECSL HIHASYSISQ KLNVPMAPLS EPNAVGIVIA HGSVGDAISV

[0653] 501MVPDVYISDD GGYSWTKMLE GPHYYTILDS GGIIVAIEHS SRPINVIKFS

[0654] 551TDEGQCWQTY TFTRDPIYFT GLASEPGARS MNISIWGFTE SFLTSQWVSY

[0655] 601TIDFKDILER NCEEKDYTIW LAHSTDPEDY EDGCILGYKE QFLRLRKSSM

[0656] 651CQNGRDYVVT KQPSICLCSL EDFLCDFGYY RPENDSKCVE QPELKGHDLE

[0657] 701FCLYGREEHL TTNGYRKIPG DKCQGGVNPV REVKDLKKKC TSNFLSPEKQ

[0658] 751NSKSNSVPII LAIVGLMLVT VVAGVLIVKK YVCGGRFLVH RYSVLQQHAE

[0659] 801ANGVDGVDAL DTASHTNKSG YHDDSDEDLL E

[0660] SEQ ID NO:2(全长分拣蛋白-亚型2)

[0661] 1MERPWGAADG LSRWPHGLGL LLLLQLLPPS TLSQDRLDAP PPPAAPLPRW

[0662] 51SGPIGVSWGL RAAAAGGAFP RGGRWRRSAP GEDEECGRVR DFVAKLANNT

[0663] 101HQHVFDDLRG SVSLSWVGDS TGVILVLTTF HVPLVIMTFG QSKLYRSEDY

[0664] 151GKNFKDITDL INNTFIRTEF GMAIGPENSG KVVLTAEVSG GSRGGRIFRS

[0665] 201SDFAKNFVQT DLPFHPLTQM MYSPQNSDYL LALSTENGLW VSKNFGGKWE

[0666] 251EIHKAVCLAK WGSDNTIFFT TYANGSCTDL GALELWRTSD LGKSFKTIGV

[0667] 301KIYSFGLGGR FLFASVMADK DTTRRIHVST DQGDTWSMAQ LPSVGQEQFY

[0668] 351SILAANDDMV FMHVDEPGDT GFGTIFTSDD RGIVYSKSLD RHLYTTTGGE

[0669] 401TDFTNVTSLR GVYITSVLSE DNSIQTMITF DQGGRWTHLR KPENSECDAT

[0670] 451AKNKNECSLH IHASYSISQK LNVPMAPLSE PNAVGIVIAH GSVGDAISVM

[0671] 501VPDVYISDDG GYSWTKMLEG PHYYTILDSG GIIVAIEHSS RPINVIKFST

[0672] 551DEGQCWQTYT FTRDPIYFTG LASEPGARSM NISIWGFTES FLTSQWVSYT

[0673] 601IDFKDILERN CEEKDYTIWL AHSTDPEDYE DGCILGYKEQ FLRLRKSSVC

[0674] 651QNGRDYVVTK QPSICLCSLE DFLCDFGYYR PENDSKCVEQ PELKGHDLEF

[0675] 701CLYGREEHLT TNGYRKIPGD KCQGGVNPVR EVKDLKKKCT SNFLSPEKQN

[0676] 751SKSNSVPIIL AIVGLMLVTV VAGVLIVKKY VCGGRFLVHR YSVLQQHAEA

[0677] 801NGVDGVDALD TASHTNKSGY HDDSDEDLLE

[0678] SEQ ID NO:3(成熟分拣蛋白)

[0679] 1MTFGQSKLYR SEDYGKNFKD ITDLINNTFI RTEFGMAIGP ENSGKVVLTA

[0680] 51EVSGGSRGGRIFRSSDFAKN FVQTDLPFHP LTQMMYSPQN SDYLLALSTE

[0681] 101NGLWVSKNFG GKWEEIHKAV CLAKWGSDNT IFFTTYANGS CTDLGALELW

[0682] 151RTSDLGKSFK TIGVKIYSFG LGGRFLFASV MADKDTTRRI HVSTDQGDTW

[0683] 201SMAQLPSVGQ EQFYSILAAN DDMVFMHVDE PGDTGFGTIF TSDDRGIVYS

[0684] 251KSLDRHLYTT TGGETDFTNV TSLRGVYITS VLSEDNSIQT MITFDQGGRW

[0685] 301THLRKPENSE CDATAKNKNE CSLHIHASYS ISQKLNVPMA PLSEPNAVGI

[0686] 361VIAHGSVGDA ISVMVPDVYI SDDGGYSWTK MLEGPHYYTI LDSGGIIVAI

[0687] 401EHSSRPINVI KFSTDEGQCW QTYTFTRDPI YFTGLASEPG ARSMNISIWG

[0688] 451FTESFLTSQW VSYTIDFKDI LERNCEEKDY TIWLAHSTDP EDYEDGCILG

[0689] 501YKEQFLRLRK SSVCQNGRDY VVTKQPSICL CSLEDFLCDF GYYRPENDSK

[0690] 551CVEQPELKGH DLEFCLYGRE EHLTTNGYRK IPGDKCQGGV NPVREVKDLK

[0691] 601KKCTSNFLSP EKQNSKSNSV PIILAIVGLM LVTVVAGVLI VKKYVCGGRF

[0692] 651LVHRYSVLQQ HAEANGVDGV DALDTASHTN KSGYHDDSDE DLLE

[0693] SEQ ID NO:4(鼠分拣蛋白)

[0694] >sp|Q6PHU5|SORT_MOUSE分拣蛋白OS＝小家鼠OX＝10090GN＝Sort1 PE＝1SV＝1

[0695] MERPRGAADGLLRWPLGLLLLLQLLPPAAVGQDRLDAPPPPAPPLLRWAGPVGVSWGLRA

[0696] AAPGGPVPRAGRWRRGAPAEDQDCGRLPDFIAKLTNNTHQHVFDDLSGSVSLSWVGDSTG

[0697] VILVLTTFQVPLVIVSFGQSKLYRSEDYGKNFKDITNLINNTFIRTEFGMAIGPENSGKV

[0698] ILTAEVSGGSRGGRVFRSSDFAKNFVQTDLPFHPLTQMMYSPQNSDYLLALSTENGLWVS

[0699] KNFGEKWEEIHKAVCLAKWGPNNIIFFTTHVNGSCKADLGALELWRTSDLGKTFKTIGVK

[0700] IYSFGLGGRFLFASVMADKDTTRRIHVSTDQGDTWSMAQLPSVGQEQFYSILAANEDMVF

[0701] MHVDEPGDTGFGTIFTSDDRGIVYSKSLDRHLYTTTGGETDFTNVTSLRGVYITSTLSED

[0702] NSIQSMITFDQGGRWEHLRKPENSKCDATAKNKNECSLHIHASYSISQKLNVPMAPLSEP

[0703] NAVGIVIAHGSVGDAISVMVPDVYISDDGGYSWAKMLEGPHYYTILDSGGIIVAIEHSNR

[0704] PINVIKFSTDEGQCWQSYVFTQEPIYFTGLASEPGARSMNISIWGFTESFITRQWVSYTV

[0705] DFKDILERNCEEDDYTTWLAHSTDPGDYKDGCILGYKEQFLRLRKSSVCQNGRDYVVAKQ

[0706] PSVCPCSLEDFLCDFGYFRPENASECVEQPELKGHELEFCLYGKEEHLTTNGYRKIPGDK

[0707] CQGGMNPAREVKDLKKKCTSNFLNPTKQNSKSNSVPIILAIVGLMLVTVVAGVLIVKKYV

[0708] CGGRFLVHRYSVLQQHAEADGVEALDSTSHAKSGYHDDSDEDLLE。