



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113754589 B

(45) 授权公告日 2024.09.27

(21) 申请号 202111106405.X

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

(22) 申请日 2013.08.09

责任公司 11287

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理人 林彦

申请公布号 CN 113754589 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2021.12.07

C07D 237/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 401/12 (2006.01)

61/682,185 2012.08.10 US

C07D 237/16 (2006.01)

61/794,277 2013.03.15 US

C07D 311/56 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C07D 405/12 (2006.01)

201380052447.7 2013.08.09

C07F 7/18 (2006.01)

(73) 专利权人 蓝瑟斯医学影像公司

C07D 403/12 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

C07D 405/10 (2006.01)

(72) 发明人 理查德·R·切萨蒂

C07B 59/00 (2006.01)

海克·S·拉德克

A61K 49/00 (2006.01)

苏雷什·K·潘迪

A61K 49/06 (2006.01)

阿贾伊·普罗希提

A61K 51/04 (2006.01)

西蒙·P·鲁滨逊

(56) 对比文件

EP 0665223 A1, 1995.08.02

CN 101555232 A, 2009.10.14

审查员 陈平

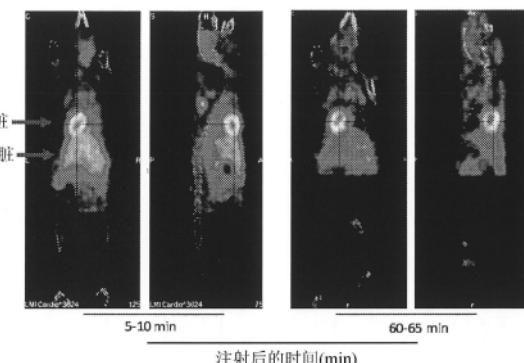
权利要求书2页 说明书214页 附图9页

(54) 发明名称

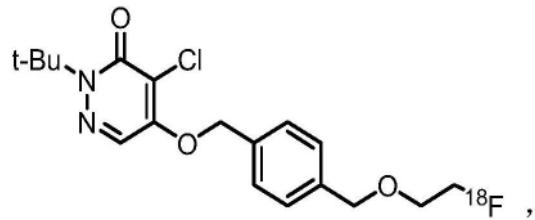
用于合成和使用造影剂的组合物、方法以及系统

(57) 摘要

本发明涉及用于合成和使用造影剂的组合物、方法以及系统。本发明提供用于对个体进行造影的具有造影部分的化合物。本发明还涉及用于合成和使用造影剂或其前驱体的系统、组合物以及方法。造影剂前驱体可使用本文所述的方法转化成造影剂。在一些情况下，组合物或多种造影剂富集¹⁸F。在一些情况下，造影剂可用于对个体的相关区域进行造影，所述相关区域包括(但不限于)心脏、心血管系统、心血管、脑以及其它器官。



1. 一种用于制备具有下式的造影剂的卡匣：



所述卡匣包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列：

- 1) 与气体入口和 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 回收连接的鲁尔接头；
- 2) 阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液；
- 3) 用于乙腈的针接头；
- 4) 空注射器；
- 5) 具有造影剂前驱体的溶液的储集器；
- 6) 反应容器；
- 7) 通向HPLC的出口；
- 8) 具有抗坏血酸或其盐的溶液的注射器；
- 9) 来自HPLC的入口；
- 10) 乙醇储集器；
- 11) 具有抗坏血酸或其盐的溶液的注射器；
- 12) 具有水的注射器；
- 13) 最终产物小瓶；
- 14) 空注射器；和
- 15) 反应容器和排气口。

2. 根据权利要求1所述的卡匣，其中处于位置2的所述管柱溶离溶液被包含在1mL的冲压小瓶中。

3. 根据权利要求1或2所述的卡匣，其中处于位置3的所述乙腈被包含在10mL的冲压小瓶中。

4. 根据权利要求1所述的卡匣，其中处于位置4的所述空注射器是30mL的注射器。

5. 根据权利要求1所述的卡匣，其中处于位置5的所述造影剂前驱体的溶液被包含在10mL的冲压小瓶中。

6. 根据权利要求1所述的卡匣，其中处于位置8的所述具有抗坏血酸或其盐的溶液的注射器是20mL的注射器。

7. 根据权利要求1或6所述的卡匣，其中处于位置8的所述抗坏血酸或其盐的溶液具有的pH为2。

8. 根据权利要求1所述的卡匣，其中处于位置10的所述乙醇储集器是3mL的注射器。

9. 根据权利要求1所述的卡匣，其中处于位置11的所述具有抗坏血酸或其盐的溶液的注射器是10mL的注射器。

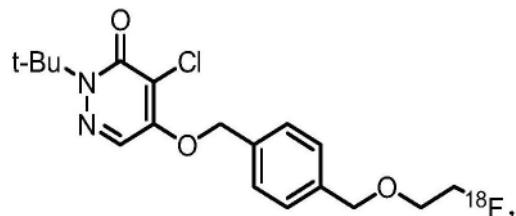
10. 根据权利要求1或9所述的卡匣，其中处于位置11的所述抗坏血酸或其盐的溶液具有的pH为5.8。

11. 根据权利要求1所述的卡匣，其中处于位置12的所述具有水的注射器是5mL的注射

器。

12. 根据权利要求1所述的卡匣,其中处于位置14的所述空注射器是30mL的注射器。

13. 一种用于合成具有下式的造影剂的装置:



所述卡匣包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列:

1) 与气体入口和 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 回收连接的鲁尔接头;

2) 阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液;

3) 用于乙腈的针接头;

4) 空注射器;

5) 具有造影剂前驱体的溶液的储集器;

6) 反应容器;

7) 通向HPLC的出口;

8) 具有稳定剂的溶液的注射器;

9) 来自HPLC的入口;

10) 乙醇储集器;

11) 具有稳定剂的溶液的注射器;

12) 具有水的注射器;

13) 最终产物小瓶;

14) 空注射器;和

15) 反应容器和排气口。

14. 根据权利要求13所述的装置,其进一步包含管。

15. 根据权利要求13或权利要求14所述的装置,其进一步包含造影剂合成模块,其中所述装置流体连接到所述装置。

16. 根据权利要求13所述的装置,其中所述稳定剂的溶液包括含有抗坏血酸或其盐的溶液。

17. 根据权利要求13所述的装置,其中处于位置8的所述具有稳定剂的溶液的注射器包含pH为2的抗坏血酸溶液。

18. 根据权利要求13所述的装置,其中处于位置11或位置13的具有稳定剂的溶液的注射器包含pH为5.8的抗坏血酸溶液。

用于合成和使用造影剂的组合物、方法以及系统

[0001] 相关申请案

[0002] 本申请是申请日为2013年8月9日,申请号为“201380052447.7”,而发明名称为“用于合成和使用造影剂的组合物、方法以及系统”的申请的分案申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及适用作造影剂的化合物、其组合物、其合成和使用方法以及其前驱体。

背景技术

[0004] 粒线体为分散在大多数真核细胞的胞溶质中的膜封闭型胞器。粒线体尤其浓缩在心肌组织中。

[0005] 粒线体复合物1(“MC-1”)为46个不同次单位的膜结合蛋白复合物。这种酶复合物为构成哺乳动物粒线体中的呼吸链的三种能量转换复合物之一。这种NADH-泛醌氧化还原酶为穿过呼吸链,最后促使氧气还原成水的大部分电子的进入点(生物物理学评论季刊(Q. Rev. Biophys.)1992,25,253-324)。MC-1的抑制剂的实例包括鱼藤素(deguelin)、杀粉蝶菌素A(piericidin A)、必西啶-3(ubicidin-3)、罗林素-1(rolliniastatin-1)、罗林素-2(布拉他辛(bullatacin))、辣椒碱(capsaicin)、比达本(pyridaben)、芬普螨(fenpyroximate)、安密妥(amytal)、MPP+、喹啉以及喹诺酮(BBA 1998,1364,222-235)。研究已显示,中断粒线体的正常功能可在粒线体中,且因此在富含粒线体的心肌组织中有利地浓缩某些化合物。包括造影部分(例如¹⁸F)的化合物可适用于测定化合物的这类积聚,从而提供用于心肌灌注造影的有价值的诊断标记。另外,这类化合物可用于诊断冠状动脉疾病(CAD)。

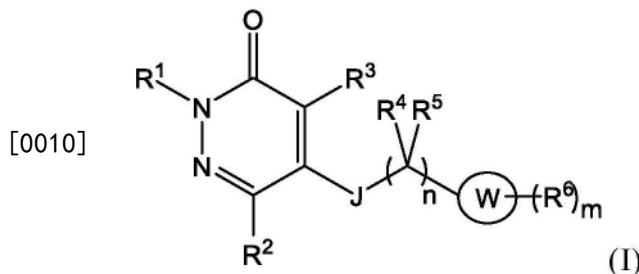
[0006] CAD为现代工业化国家中的主要死亡原因,并且先前已发现,在休息时和在压力期间(运动或药物冠状动脉扩张)的区域心肌灌注评估对非侵袭性诊断CAD来说是重要的。虽然在一些实施例中,用正电子发射断层摄影法(Positron Emission Tomography;PET)进行心肌灌注造影(myocardial perfusion imaging;MPI)相比于单光子发射电脑断层摄影术(single photon emission computed tomography;SPECT)已显示为优越的,但PET MPI的广泛临床用途已受到先前可用的PET心肌灌注示踪剂的限制。

[0007] 已发展若干种PET血流示踪剂,如氯化铷-82(⁸²Rb)、氨氮-13(¹³N)以及水的氧-15(¹⁵O),并且经验证用于评估心肌灌注。¹³N和¹⁵O为具有短半衰期的回旋加速器产生的同位素。因此,其用途限于具有现场回旋加速器的设施。尽管⁸²Rb为一种产生剂产生的示踪剂,但其短半衰期、产生剂的高成本以及不能联合踏车运动进行研究已使得这种示踪剂于广泛使用为不实际的。然而,包含¹⁸F的示踪剂已用作造影剂。

发明内容

[0008] 在广义上,本发明提供适用作造影剂或造影剂前驱体的化合物和其组合物、其试剂盒、其使用方法以及合成所提供的化合物的方法。

[0009] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0011] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0012] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0013] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[0014] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[0015] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;

[0016] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[0017] n 为0、1、2或3;

[0018] W 为杂芳基、萘基、杂环基或芳基;

[0019] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分;

[0020] m 为0、1、2、3、4、5、6或7;

[0021] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

[0022] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[0023] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分;和

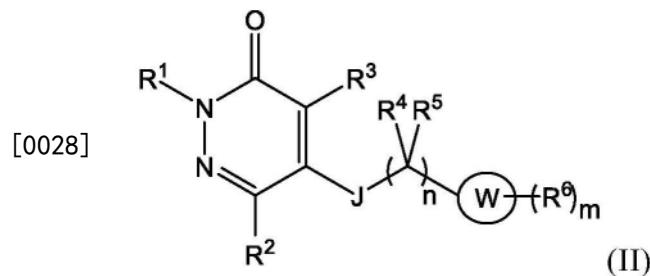
[0024] 每个 $R^{9'}$ 独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经

取代的芳基以及造影部分；

[0025] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分；和

[0026] 其限制条件为当W为芳基时,a) R³不为卤基、烷基或卤烷基,或b) 至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组:任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、任选地经-CN取代的烷基、任选地经-C(=O)OR⁸取代的烷基、任选地经-C(=O)R⁸取代的烷基、任选地经-N(R⁷)₂取代的烷基、-CN、-NO₂、-N(R⁷)₂、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂以及-N(R⁷)C(=O)R⁸。

[0027] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0029] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0030] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分；

[0031] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及造影部分；

[0032] R³选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分；

[0033] J选自由以下各项组成的群组:N(R⁷)、S、O、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键；

[0034] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环；

[0035] n为0、1、2或3；

[0036] W为杂芳基、萘基或杂环基；

[0037] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及造影部分；

[0038] m为0、1、2、3、4、5、6或7；

[0039] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分；

影部分,或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

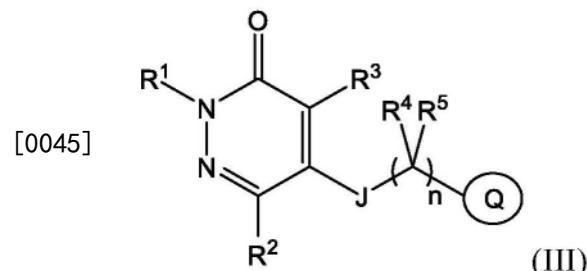
[0040] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[0041] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分;和

[0042] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[0043] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0044] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0046] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0047] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0048] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及造影部分;

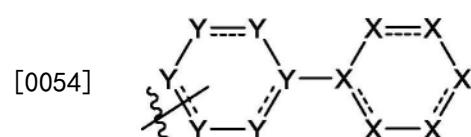
[0049] R³选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分;

[0050] J选自由以下各项组成的群组:N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键;

[0051] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环;

[0052] n为0、1、2或3;

[0053] Q具有以下结构:



[0055] 其中每个Y和每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组,其限制条件为至少一个Y不为C或C(R⁶),任选地其中缺少一个X和/或一个Y;

[0056] 每个——独立地为单键或双键;

[0057] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取

代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及造影部分；

[0058] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；

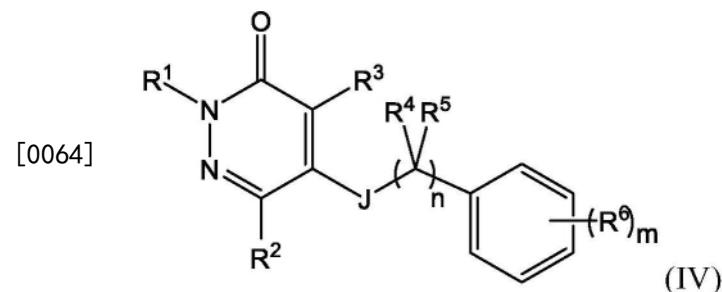
[0059] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分；

[0060] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤基、卤烷基、卤基以及造影部分；和

[0061] 每个R⁹'独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分；

[0062] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0063] 在一些实施例中，提供包含以下结构的化合物：



[0065] 或其医药学上可接受的盐，其中：

[0066] R¹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分；

[0067] R²选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及造影部分；

[0068] R³选自由以下各项组成的群组：氢、未经取代的烷基或任选地经除卤素以外的部分取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、-CN以及-NO₂；

[0069] J选自由以下各项组成的群组：N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键；

[0070] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组，或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环；

[0071] n为0、1、2或3；

[0072] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及造影部分;

[0073] m为0、1、2、3、4或5;

[0074] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分, 或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

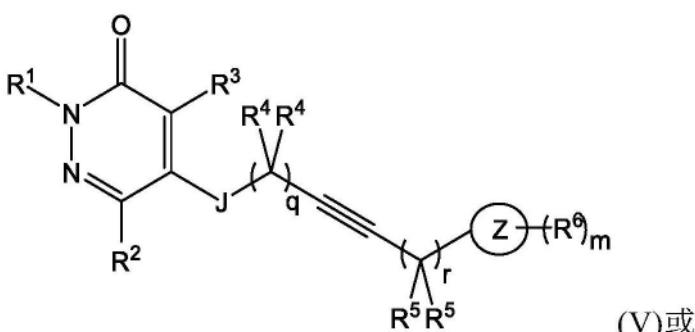
[0075] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[0076] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分; 和

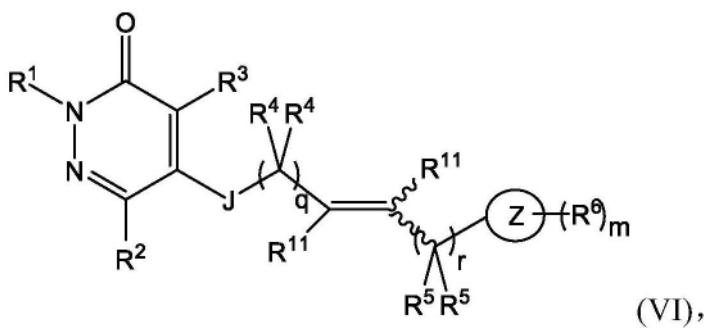
[0077] 每个R⁹'独立地选自由以下各项组成的群组: 卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[0078] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0079] 在一些实施例中, 提供包含以下结构的化合物:



[0080]



[0081] 或其医药学上可接受的盐, 其中:

[0082] R¹选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0083] R²选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷

基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及造影部分；

[0084] R³选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分；

[0085] J选自由以下各项组成的群组：N(R⁷)、S、O、C(=O)O、C(=O)OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键；

[0086] 每个R⁴、R⁵以及R¹¹独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组，或任选地任何两个R⁴或任何两个R⁵相连以形成环；

[0087] q和r各自独立地为0、1、2或3；

[0088] Z选自由以下各项组成的群组：芳基、杂芳基、杂环基及一键；

[0089] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及造影部分；

[0090] m为0、1、2、3、4、5、6或7；

[0091] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分，或任选地任何两个R⁷相连以形成环；

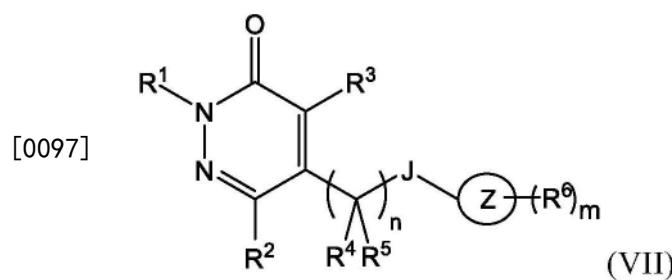
[0092] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分；

[0093] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分；和

[0094] 每个R⁹'独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分；

[0095] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0096] 在一些实施例中，提供包含以下结构的化合物：



[0098] 或其医药学上可接受的盐，其中：

[0099] R¹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经

取代的杂芳基以及造影部分；

[0100] R^2 选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、 $-NO_2$ 、卤烷基以及造影部分；

[0101] R^3 选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及造影部分；

[0102] J 选自由以下各项组成的群组： $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 以及 $-CH_2O$ ；

[0103] 每个 R^4 和 R^5 独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组，或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环；

[0104] n 为1、2或3；

[0105] Z 选自由以下各项组成的群组：芳基、杂芳基、杂环基及一键；

[0106] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9')_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分；

[0107] m 为0、1、2、3、4、5、6或7；

[0108] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分，或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环；

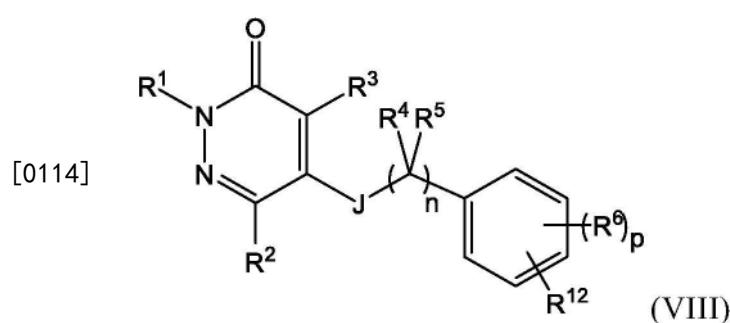
[0109] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分；

[0110] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分；和

[0111] 每个 R^9' 独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分；

[0112] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0113] 在一些实施例中，提供包含以下结构的化合物：



[0115] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0116] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0117] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[0118] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[0119] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;

[0120] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[0121] n 为0、1、2或3;

[0122] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9')_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分;

[0123] p 为0、1、2、3或4;

[0124] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;和

[0125] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

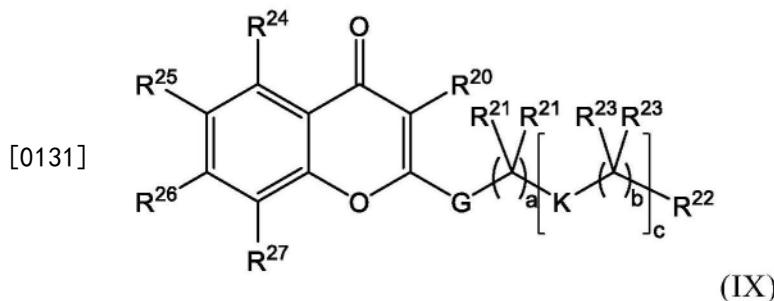
[0126] R^{12} 选自由以下各项组成的群组:任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、经 CN 取代的烷基、经 $C(=O)OR^8$ 取代的烷基、经 $C(=O)R^8$ 取代的烷基、经 $N(R^7)_2$ 取代的烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 以及 $-N(R^7)C(=O)R^8$;

[0127] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分;和

[0128] 每个 $R^{9'}$ 独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[0129] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0130] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0132] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0133] R^20 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氨基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN以及- NO_2 ;

[0134] 每个R²¹和R²³独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个R²¹或任何两个R²³可相连以形成环;

[0135] R^{22} 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、 $-OR^{28}$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^{9'})_3$ 以及造影部分;

[0136] R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 以及 R^{27} 各自独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 以及造影部分;

[0137] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;和

[0138] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[0139] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分;

[0140] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[0141] R^{28} 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基以及任选地经取代的杂烷基;

[0142] G为0、S或NR²⁸;

[0143] a为0、1、2、3或4：

[0144] 每个K独立地为各自任选地经取

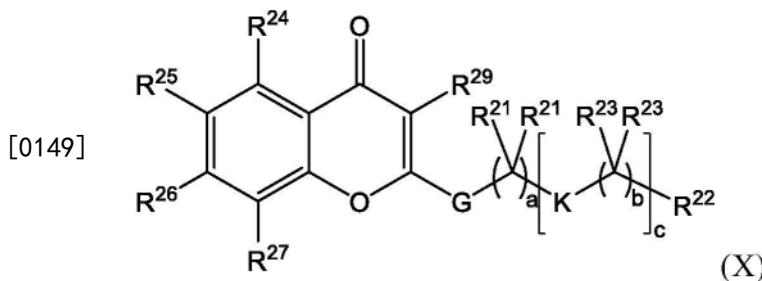
〔0145〕 每个b独立地为0、1、2、3或4；和

〔0146〕 c 为 1 或 2

卷之三

[0147] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0148] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0150] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0151] 每个R²¹和R²³独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个R²¹或任何两个R²³可相连以形成环;

[0152] R²²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、-OR²⁸、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃以及造影部分;

[0153] R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷各自独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN以及造影部分;

[0154] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;和

[0155] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[0156] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分;

[0157] 每个R⁹'独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[0158] R²⁸选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基以及任选地经取代的杂烷基;

[0159] R²⁹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分;

[0160] G为O、S或NR²⁸;

[0161] a为0、1、2、3或4;

[0162] 每个K独立地为各自任选地经取代的亚芳基、亚杂芳基、亚烯基或亚炔基,其限制条件为至少一个K为亚烯基或亚炔基;

[0163] 每个b独立地为0、1、2、3或4;和

[0164] c为1或2,

[0165] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0166] 在一些实施例中,以上所提供的化合物为造影剂。在一些实施例中,提供一种医药组合物,其包含上述化合物和任选的医药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,提供一种包含如上所述的化合物的无菌水溶液。在一些实施例中,提供如上所述的化合物作为造影剂的用途。在一些实施例中,提供如上所述的化合物在心肌灌注造影中的用途。在一些实施例中,提供如上所述的化合物在制造用于检测、造影或监控心肌灌注的药剂中的用途。在一些实施例中,提供一种对个体的一部分进行造影的方法,所述方法包含向个体投予如上所述的化合物且获得所述个体的一部分的至少一个图像。在一些实施例中,提供一种对个体的一部分进行造影的方法,所述方法包含向个体投予如上所述的化合物,检测由所述化合物所放出的辐射和自其形成的图像。在一些实施例中,提供一种诊断试剂盒,其包含一或多个含有如上所述的化合物的前驱体和任选的其它组分的小瓶。在一些实施例中,提供一种心肌灌注的造影方法,所述方法包含向患者投予如上所述的化合物且使用诊断造影扫描患者。在一些实施例中,提供一种心肌灌注的检测方法,所述方法包含向患者投予如上所述的化合物且使用诊断造影扫描患者。在一些实施例中,提供一种心肌灌注的监控方法,所述方法包含向患者投予如上所述的化合物且使用诊断造影扫描患者。在一些实施例中,提供上述化合物的前驱体。在一些实施例中,至少一种造影剂经至少一个离去基置换。

[0167] 在一些实施例中,提供一种用于制备造影剂的卡匣,其包含如图17所示而排列的组件。

[0168] 在一些实施例中,用于合成造影剂的装置包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列:

[0169] 1)与气体入口和 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 回收连接的鲁尔(luer)接头(2);

[0170] 2)阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液;

[0171] 3)用于乙腈的针接头;

[0172] 4)空注射器;

[0173] 5)具有造影剂前驱体的溶液的储集器;

[0174] 6)反应容器;

[0175] 7)通向HPLC的出口;

[0176] 8)具有稳定剂的溶液的注射器;

[0177] 9)来自HPLC的入口;

[0178] 10)乙醇储集器;

[0179] 11)具有稳定剂的溶液的注射器;

[0180] 12)具有水的注射器;

[0181] 13)最终产物小瓶;

[0182] 14)空注射器;和

[0183] 15)反应容器和排气口。

[0184] 在一些实施例中,用于合成造影剂的装置包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列:

[0185] 1)与气体入口和 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 回收连接的鲁尔接头2;

- [0186] 2) 阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液;
- [0187] 3) 具有造影剂前驱体的溶液的储集器;
- [0188] 4) 空注射器;
- [0189] 5) 用于乙腈的针接头;
- [0190] 6) 反应容器;
- [0191] 7) 通向HPLC的出口;
- [0192] 8) 具有稳定剂的溶液的注射器;
- [0193] 9) 来自HPLC的入口;
- [0194] 10) 乙醇储集器;
- [0195] 11) 具有稳定剂的溶液的注射器;
- [0196] 12) 具有水的注射器;
- [0197] 13) 最终产物小瓶;
- [0198] 14) 空注射器;和
- [0199] 15) 反应容器及排气口。

[0200] 在一些实施例中,用于合成造影剂的装置包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列:

- [0201] 1) 与气体入口和 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 回收连接的鲁尔接头2;
- [0202] 2) 阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液;
- [0203] 3) 具有造影剂前驱体的溶液的储集器;
- [0204] 4) 空注射器;
- [0205] 5) 用于乙腈的针接头;
- [0206] 6) 反应容器;
- [0207] 7) 通向HPLC的出口;
- [0208] 8) 具有稳定剂的溶液的注射器;
- [0209] 9) 来自HPLC的入口;
- [0210] 10) 乙醇储集器;
- [0211] 11) 最终产物小瓶;
- [0212] 12) 具有水的注射器;
- [0213] 13) 具有稳定剂的溶液的注射器;
- [0214] 14) 空注射器;和
- [0215] 15) 反应容器和排气口。

[0216] 在一些实施例中,用于合成造影剂的装置包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列:

- [0217] 1) 与气体入口和 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 回收连接的鲁尔接头2;
- [0218] 2) 阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液;
- [0219] 3) 用于乙腈的针接头;
- [0220] 4) 空注射器;
- [0221] 5) 具有造影剂前驱体的溶液的储集器;
- [0222] 6) 反应容器;

- [0223] 7) 通向HPLC的出口；
- [0224] 8) 具有稳定剂的溶液的注射器；
- [0225] 9) 来自HPLC的入口；
- [0226] 10) 乙醇储集器；
- [0227] 11) 最终产物小瓶；
- [0228] 12) 具有水的注射器；
- [0229] 13) 具有稳定剂的溶液的注射器；
- [0230] 14) 空注射器；和
- [0231] 15) 反应容器和排气口。

附图说明

- [0232] 图1-15显示非限制性化合物在大鼠中的代表性图像。
- [0233] 图16显示描述根据一些实施例的用于合成造影剂的方法的流程图。
- [0234] 图17显示根据一些实施例的卡匣的示意图，所述卡匣具有用于合成造影剂的相关管柱和试剂，使用自动化合成模块。
- [0235] 当结合附图考虑时，本发明的其它方面、实施例以及特征由以上实施方式将变得显而易知。附图具示意性且不欲按比例绘制。出于清楚了解的目的，并非每一组件均标示在每一图中，亦非均显示本发明的每个实施例的每一组件，未标示的组件的说明并非为所属领域的技术人员了解本发明所必需的。所有以引用的方式并入本文中的专利申请案和专利均以其全文引用的方式并入。在出现矛盾的情况下，将以本说明书(包括定义)为准。

具体实施方式

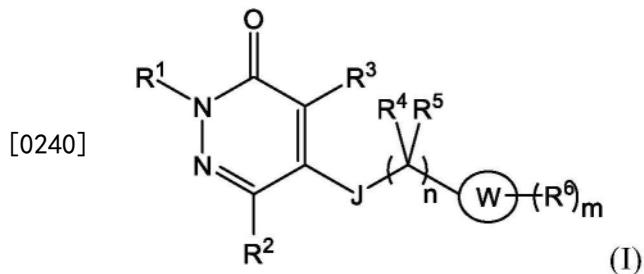
[0236] 本发明提供化合物、其组合物、包含所述化合物的系统、用于合成所述化合物和/或使用所述化合物作为造影剂和其前驱体的试剂、卡匣、方法、试剂盒以及装置。本发明的造影剂可用于对个体的相关区域进行造影，所述相关区域包括(但不限于)心脏、心脏的一部分、心血管系统、心血管、脑以及其它器官。在一些实施例中，造影剂包含造影部分，其中造影部分选自由以下各项组成的群组：¹¹C、¹³N、¹⁸F、⁷⁶Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、^{99m}Tc、⁹⁵Tc、¹¹¹In、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga以及⁶⁸Ga。在某些实施例中，造影剂包含¹⁸F作为造影部分。在某些实施例中，待造影的个体区域通过正电子发射断层摄影法(PET)造影。

[0237] 在一些实施例中，本发明提供造影方法，包括个体的造影方法，其包括通过注射、输注或任何其它已知的投药方法向个体投予组合物或配方(例如包含如本文所述的造影剂者)，且对所述个体的相关区域进行造影。相关区域可包括(但不限于)心脏、心血管系统、心血管、血管(例如动脉、静脉)、脑以及其它器官。相关区域亦可包括肿瘤或可包括肿瘤的个体身体的区域。可使用本文所述的方法和/或系统对如血流量、心壁运动或灌注的相关参数进行造影和检测。相关事件可经造影以及检测和/或其它信息可使用本揭示案的方法和/或系统来测定。在一些实施例中，提供用于评估灌注(包括心肌灌注)的方法。

[0238] 造影剂

[0239] 在一个方面中，本发明提供适用于对个体的相关区域进行造影的造影剂的化合物。在一些实施例中，造影剂包含造影部分，其中造影部分选自由以下各项组成的群组：

¹¹C、¹³N、¹⁸F、⁷⁶Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、^{99m}Tc、⁹⁵Tc、¹¹¹In、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga以及⁶⁸Ga。在某些实施例中,造影剂用¹⁸F标记且适用于PET造影。在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0241] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0242] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0243] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及造影部分;

[0244] R³选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分;

[0245] J选自由以下各项组成的群组:N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键;

[0246] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环;

[0247] n为0、1、2或3;

[0248] W为杂芳基、萘基、杂环基或芳基;

[0249] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及造影部分;

[0250] m为0、1、2、3、4、5、6或7;

[0251] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

[0252] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

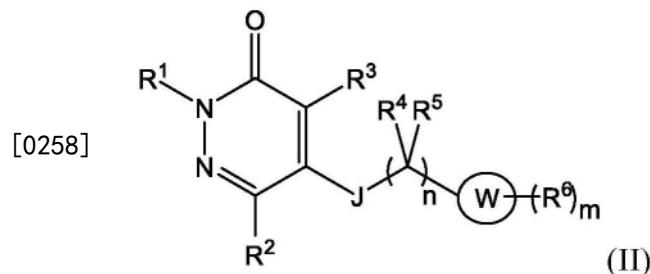
[0253] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分;和

[0254] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[0255] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分;和

[0256] 其限制条件为当W为芳基时,a)R³不为卤基、烷基或卤烷基,或b)至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组:任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、经-CN取代的烷基、经-C(=O)OR⁸取代的烷基、经-C(=O)R⁸取代的烷基、经-N(R⁷)₂取代的烷基、-CN、-NO₂、-N(R⁷)₂、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂以及-N(R⁷)C(=O)R⁸。

[0257] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0259] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0260] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0261] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及造影部分;

[0262] R³选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分;

[0263] J选自由以下各项组成的群组:N(R⁷)、S、O、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键;

[0264] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环;

[0265] n为0、1、2或3;

[0266] W为杂芳基、萘基或杂环基;

[0267] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及造影部分;

[0268] m为0、1、2、3、4、5、6或7;

[0269] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分;

影部分,或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

[0270] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

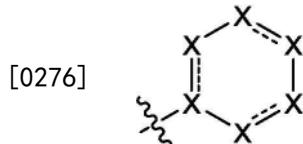
[0271] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分;和

[0272] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

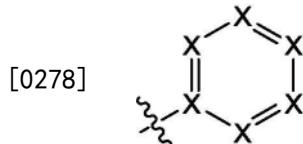
[0273] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0274] 在一些实施例中,关于式(I)化合物,W为芳基。在一些实施例中,关于式(I)化合物,W为5元或6元芳基。

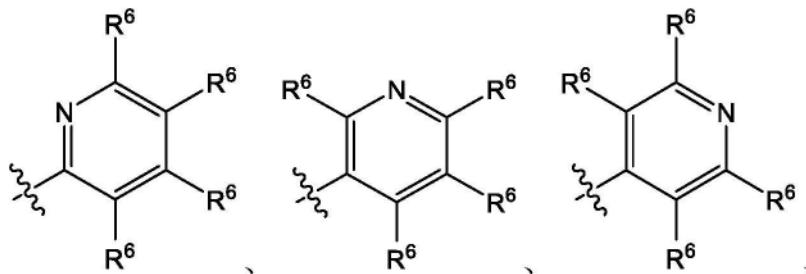
[0275] W基团的以下描述可联合式(I)或(II)化合物使用,或如在此所指出。在一些实施例中,W为杂芳基。在一些实施例中,W为五元杂芳基。在一些实施例中,W为六元杂芳基。在一些实施例中,W为单环杂芳基。在一些实施例中,W为双环杂芳基。在一些实施例中,W为三环杂芳基。在一些实施例中,W为萘基。在一些实施例中,W为杂环基。在一些实施例中,W为:



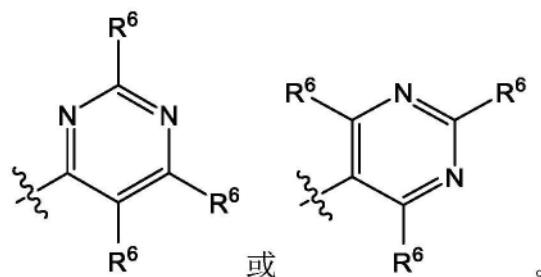
[0277] 其中每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组;且其中每个~~---~~独立地为单键或双键,其限制条件为至少一个X不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,至少一个X为N。在一些实施例中,至少一个X为N(R⁷)。在一些实施例中,至少一个X为O。在一些实施例中,至少一个X为S。在一些实施例中,W为:



[0279] 其中每个X独立地为C、C(R⁶)或N,其限制条件为至少一个X不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,W为:

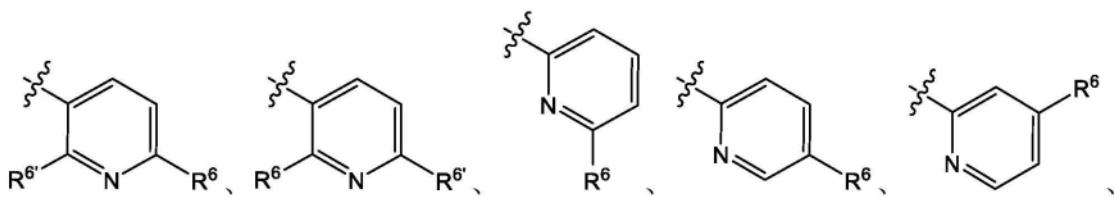


[0280]

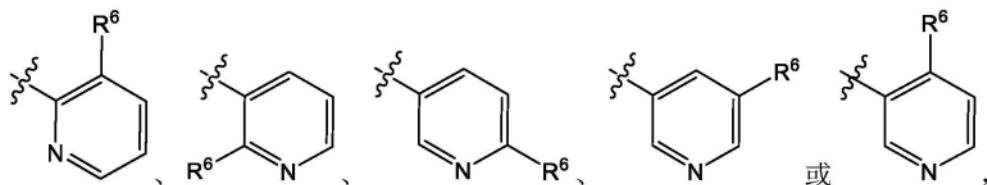


或

[0281] 在一些实施例中, W为:

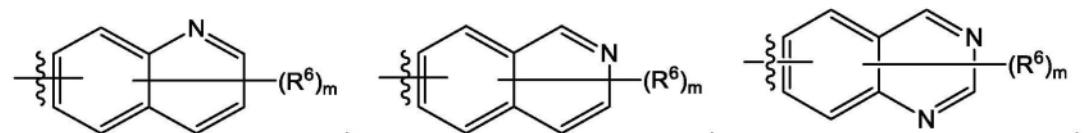


[0282]

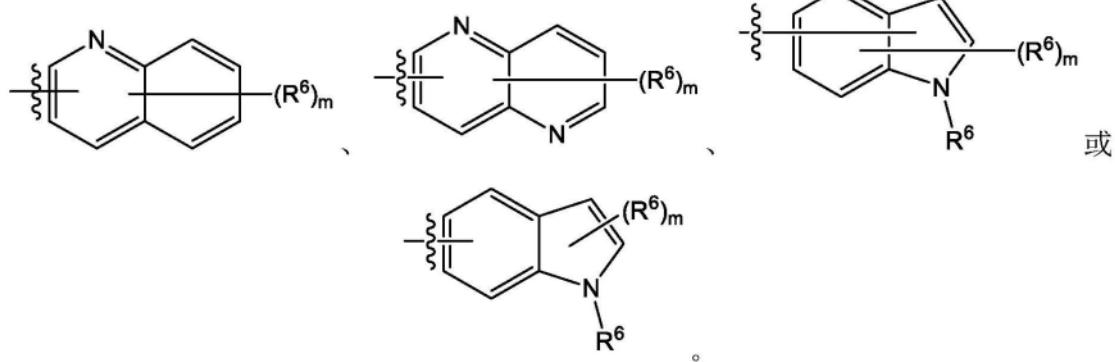


或

[0283] 其中R⁶为卤基或氢。在一些实施例中, R⁶为氟、氯、溴或氢。在一些实施例中, R⁶为-O(CH₂)_jI_m, 其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中, R⁶为-(CH₂)_jO(CH₂)_jI_m, I_m为造影部分且其中每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些情况下, I_m为¹⁸F。在一些实施例中, W为:

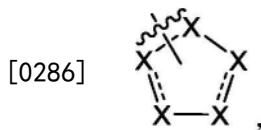


[0284]

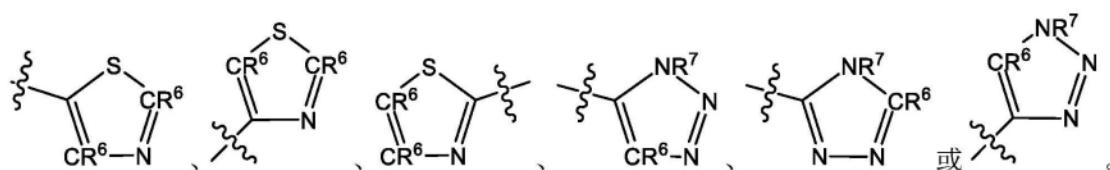
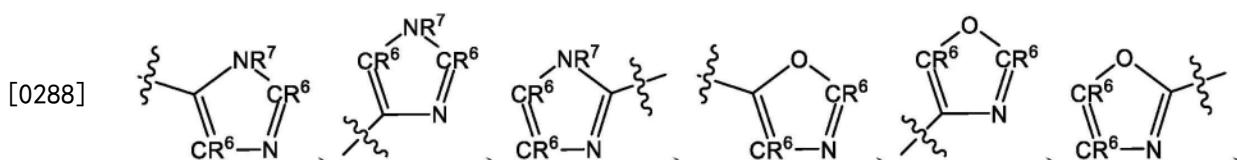
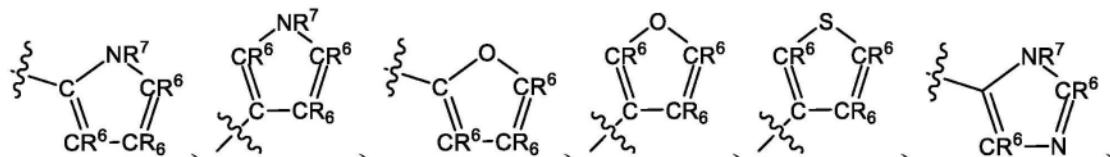


或

[0285] 在一些实施例中, W为:

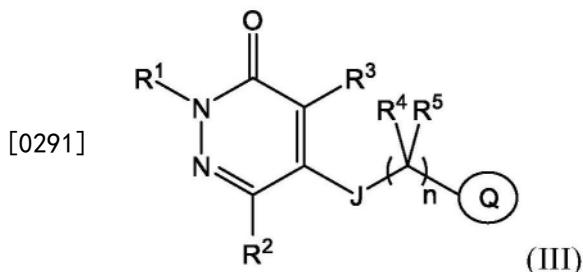


[0287] 其中每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组；且每个———独立地为单键或双键，其限制条件为至少一个X不为C或C(R⁶)。在一些实施例中，W选自由以下各项组成的群组：



[0289] 关于式(I)或(II)化合物，本文所述的W基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、J、m以及n或其组合中的任一者组合。

[0290] 在一些实施例中，提供包含以下结构的化合物：



[0292] 或其医药学上可接受的盐，其中：

[0293] R¹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分；

[0294] R²选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及造影部分；

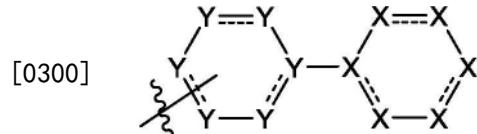
[0295] R³选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分；

[0296] J选自由以下各项组成的群组：N(R⁷)、S、O、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键；

[0297] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[0298] n 为0、1、2或3;

[0299] Q 具有以下结构:



[0301] 每个Y及每个X独立地选自由C、C(R^6)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组,其限制条件为至少一个Y不为C或C(R^6),且任选地其中可缺少一个Y和/或一个X;

[0302] 每个——独立地为单键或双键;

[0303] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R^7)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R^7)₂、-N(R^7)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R^9)₃、-B(R^9)₃、-OR⁸及造影部分;

[0304] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

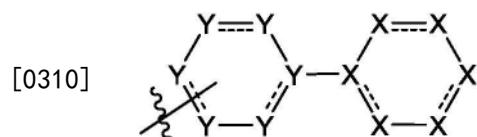
[0305] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[0306] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分;和

[0307] 每个 R^9' 独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

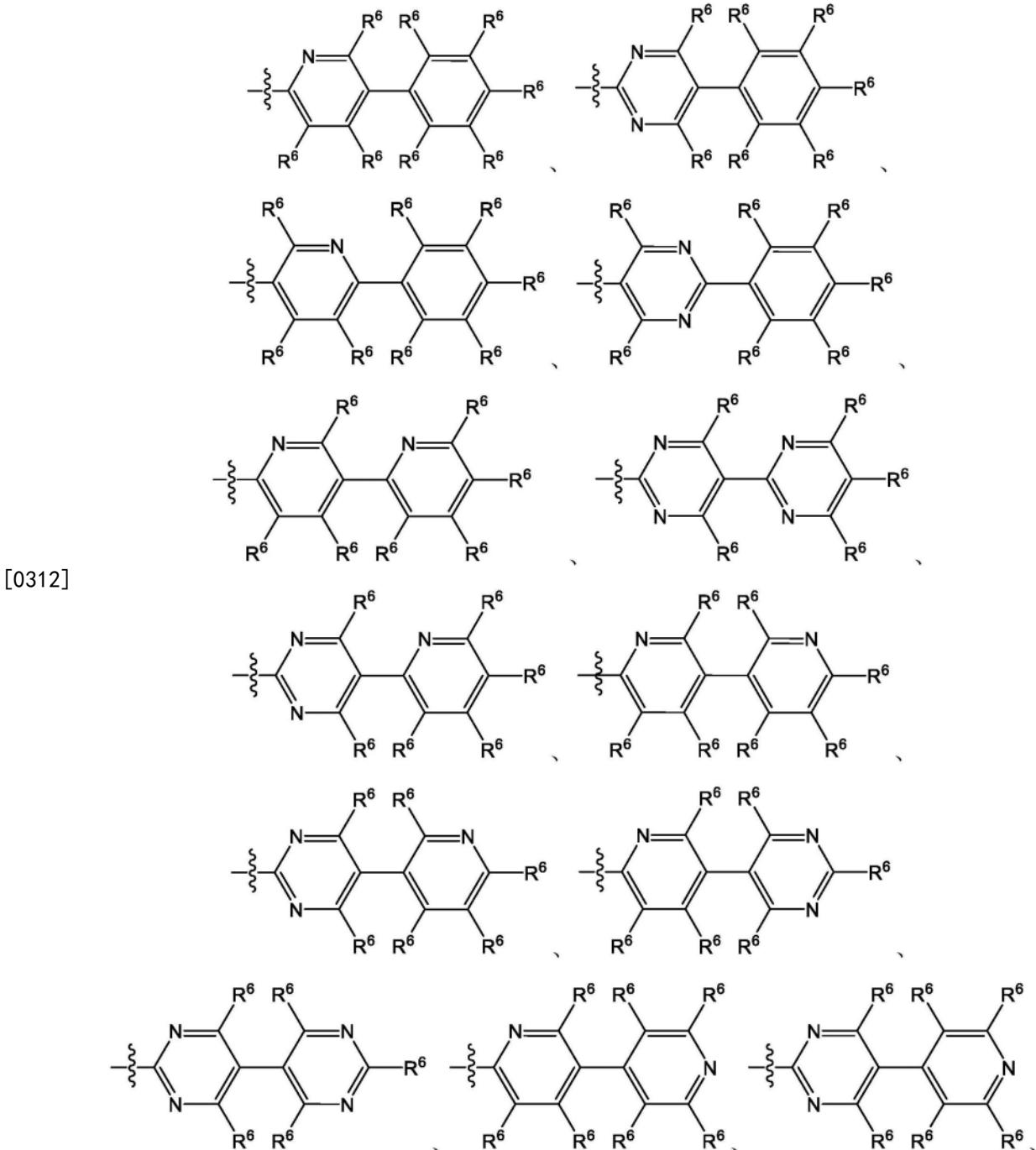
[0308] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

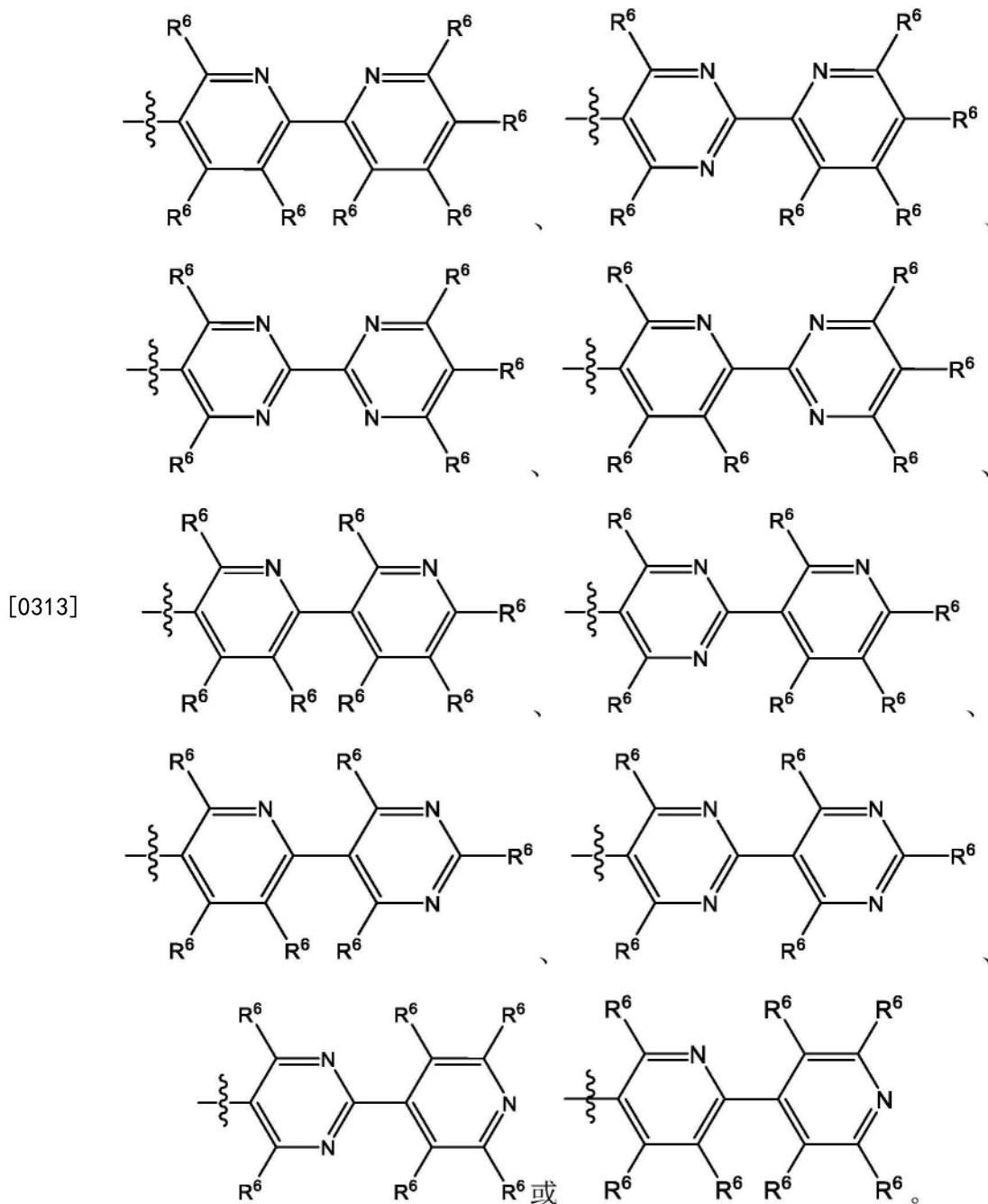
[0309] Q 基团的以下描述可联合式(III)化合物使用,或如在本文中所指出。在一些实施例中, Q 具有以下结构:



[0311] 其中每个Y和每个X独立地选自由C、C(R^6)₂、N、NR⁷、O及S组成的群组,其限制条件为至少一个Y不为C或C(R^6)。在一些实施例中,可缺少一个Y和/或一个X。在一些实施例中,缺少一个Y。在一些实施例中,缺少一个X。在一些实施例中,缺少一个Y和/或一个X。在一些实施例中,缺少一个Y且一个Y为N。在一些实施例中,缺少一个Y且一个Y为NR⁷。在一些实施例中,缺少一个Y且一个Y为O。在一些实施例中,缺少一个Y且一个Y为S。在一些实施例中,缺少一个X且一个X为N。在一些实施例中,缺少一个X且一个X为NR⁷。在一些实施例中,缺少

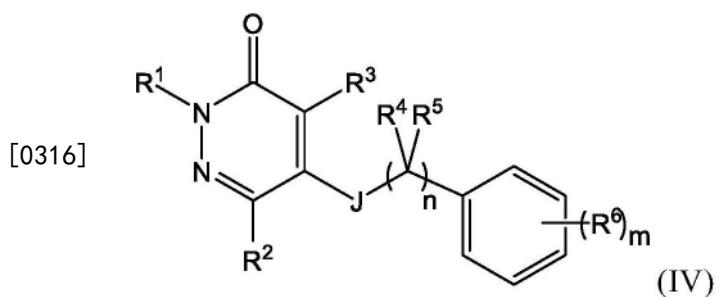
一个X且一个X为0。在一些实施例中,缺少一个X且一个X为S。在一些实施例中,关于Q,至少一个Y为NR⁷。在一些实施例中,关于Q,X和Y各自至少一个为NR⁷。在一些实施例中,关于Q,至少一个Y为N。在一些实施例中,关于Q,X和Y各自至少一个为N。在一些实施例中,关于Q,至少一个Y为0。在一些实施例中,关于Q,至少一个Y为S。在一些实施例中,关于Q,每个X为C或(R⁶)。在一些实施例中,关于Q,至少一个X不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,关于Q,至少两个Y不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,关于Q,X和Y各自至少一个不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,关于Q,至少两个X不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,Q为:





[0314] 关于式 (III) 化合物, 本文所述的Q基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、J以及n或其组合中的任一者组合。

[0315] 在一些实施例中, 提供包含以下结构的化合物:



[0317] 或其医药学上可接受的盐, 其中:

[0318] R^1 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0319] R^2 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[0320] R^3 选自由以下各项组成的群组: 氢、未经取代的烷基或任选地经除卤素以外的部分取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、 $-CN$ 以及 $-NO_2$;

[0321] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;

[0322] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组, 或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[0323] n 为 0、1、2 或 3;

[0324] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分;

[0325] m 为 0、1、2、3、4 或 5;

[0326] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分, 或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

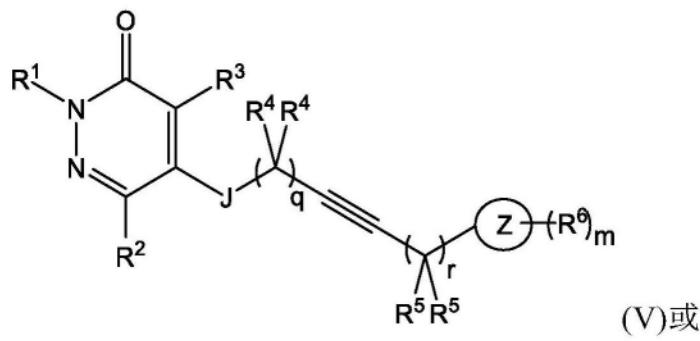
[0327] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[0328] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分; 和

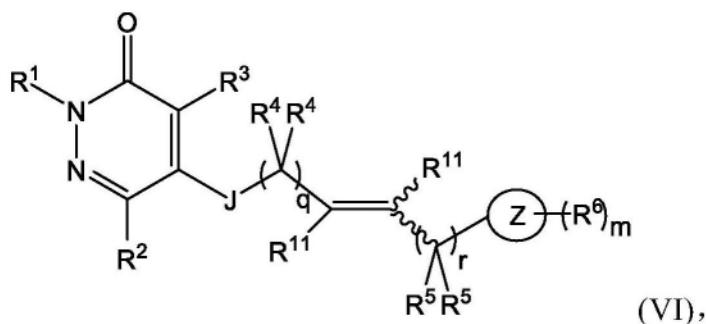
[0329] 每个 R^9' 独立地选自由以下各项组成的群组: 卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[0330] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0331] 在一些实施例中, 提供包含以下结构的化合物:



[0332]



[0333] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0334] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;[0335] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分;[0336] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及造影部分;[0337] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;[0338] 每个 R^4 、 R^5 以及 R^{11} 独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地任何两个 R^4 或任何两个 R^5 相连以形成环;[0339] q 和 r 各自独立地为0、1、2或3;[0340] Z 选自由以下各项组成的群组:芳基、杂芳基、杂环基以及一键;[0341] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^{9'})_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分;[0342] m 为0、1、2、3、4、5、6或7;[0343] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地

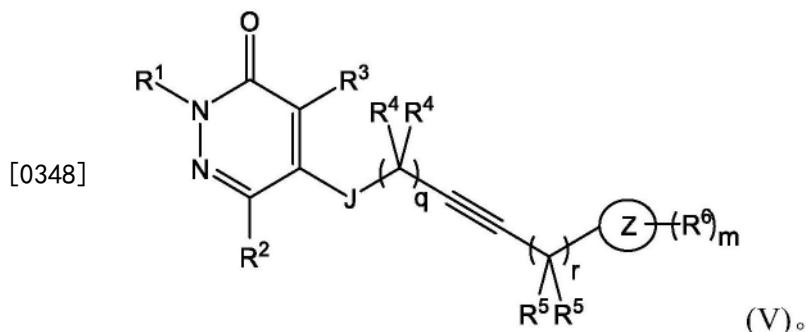
经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

[0344] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

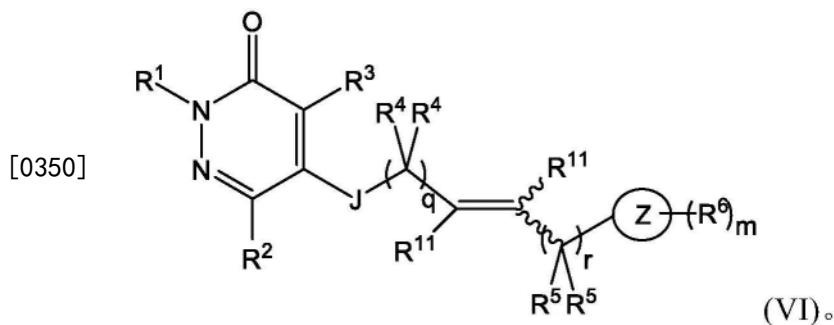
[0345] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分;和

[0346] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

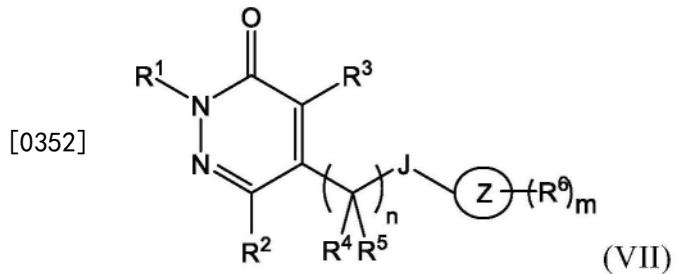
[0347] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0349] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0351] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0353] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0354] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0355] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷

基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、-NO₂、卤烷基以及造影部分；

[0356] R³选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分；

[0357] J选自由以下各项组成的群组：N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)₂、N(R⁷)C(=O)以及-CH₂O；

[0358] 每个R⁴和R⁵独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组，或任选地任何两个R⁴或任何两个R⁵相连以形成环；

[0359] n为1、2或3；

[0360] Z选自由以下各项组成的群组：芳基、杂芳基、杂环基以及一键；

[0361] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及造影部分；

[0362] m为0、1、2、3、4、5、6或7；

[0363] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分，或任选地任何两个R⁷相连以形成环；

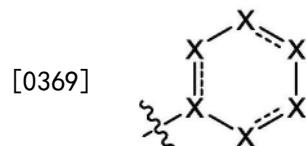
[0364] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分；

[0365] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分；和

[0366] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分；

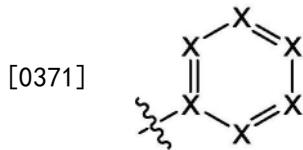
[0367] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0368] Z基团的以下描述可联合式(V)、(VI)或(VII)化合物使用。在一些实施例中，Z为芳基。在一些实施例中，Z为苯基。在一些实施例中，Z为萘基。在一些实施例中，Z为杂芳基。在一些实施例中，Z为五元杂芳基。在一些实施例中，Z为六元杂芳基。在一些实施例中，Z为单环杂芳基。在一些实施例中，Z为双环杂芳基。在一些实施例中，Z为三环杂芳基。在一些实施例中，Z为杂环基。在一些实施例中，Z为：

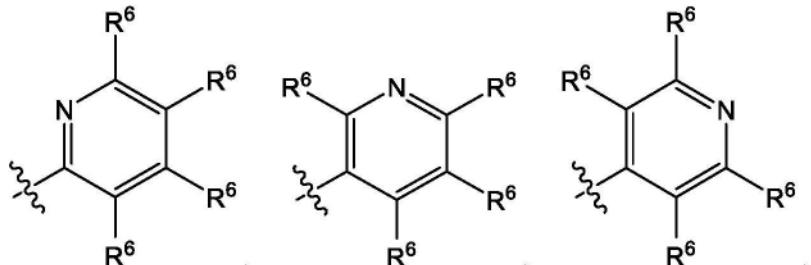


[0370] 其中每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组；且其中每个

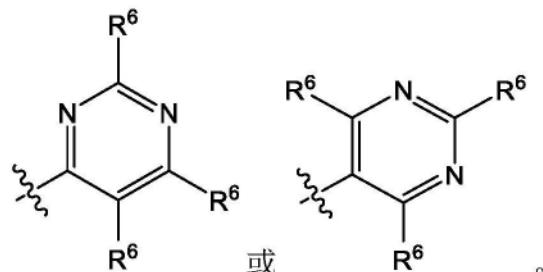
-----独立地为单键或双键。在一些实施例中,至少一个X不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,至少一个X为N。在一些实施例中,至少一个X为N(R⁷)。在一些实施例中,至少一个X为O。在一些实施例中,至少一个X为S。在一些实施例中,Z为:



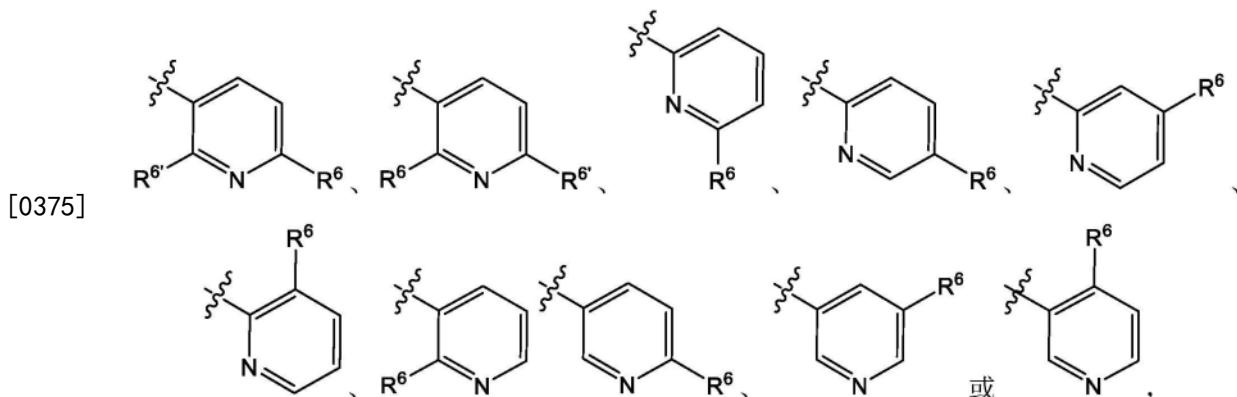
[0372] 其中每个X独立地为C、C(R⁶)或N。在一些实施例中,至少一个X不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,至少一个X为N。在一些实施例中,Z为:



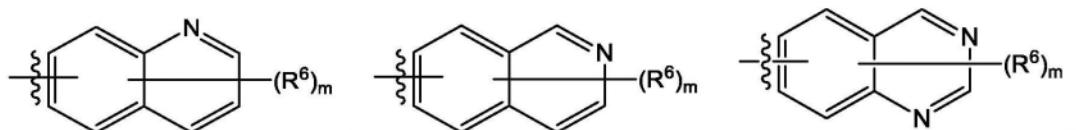
[0373]



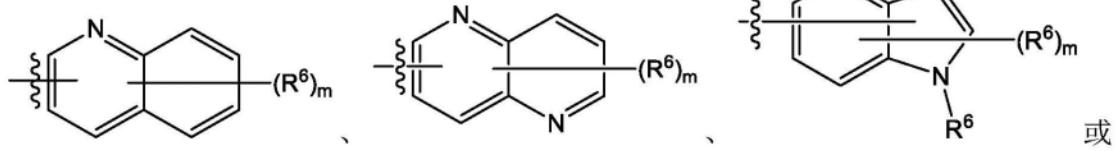
[0374] 在一些实施例中,Z为:



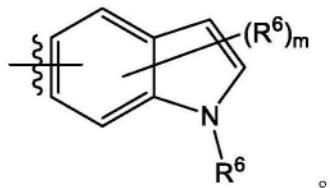
[0376] 其中R^{6'}为卤基或氢。在一些实施例中,R^{6'}为氟、氯、溴或氢。在一些实施例中,R⁶为-(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,R⁶为-(CH₂)_jO(CH₂)_jI_m,其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,Z为:



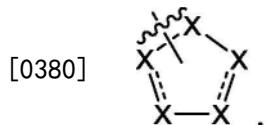
[0377]



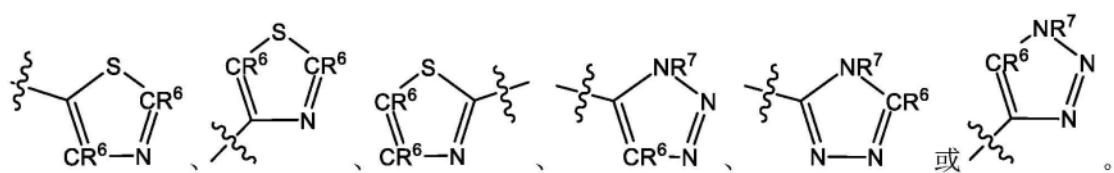
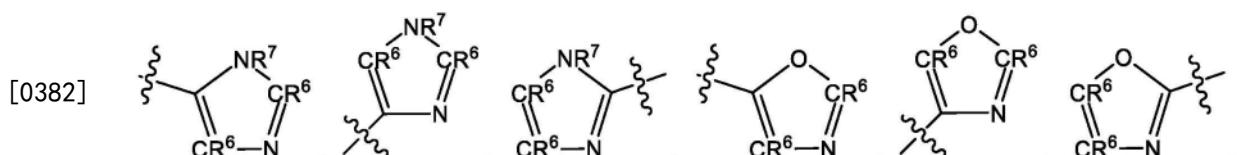
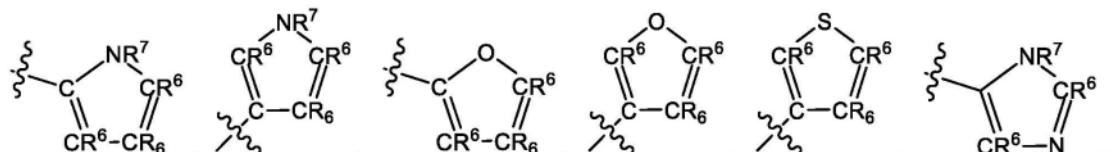
[0378]



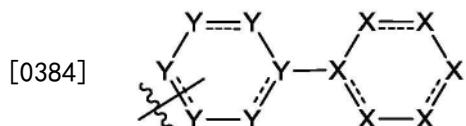
[0379] 在一些实施例中, Z为:



[0381] 每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组；且每个——独立地为单键或双键。在一些实施例中,至少一个X不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,至少一个X为N。在一些实施例中,至少一个X为NR⁷。在一些实施例中,至少一个X为O。在一些实施例中,至少一个X为S。在一些实施例中,Z选自由以下各项组成的群组:

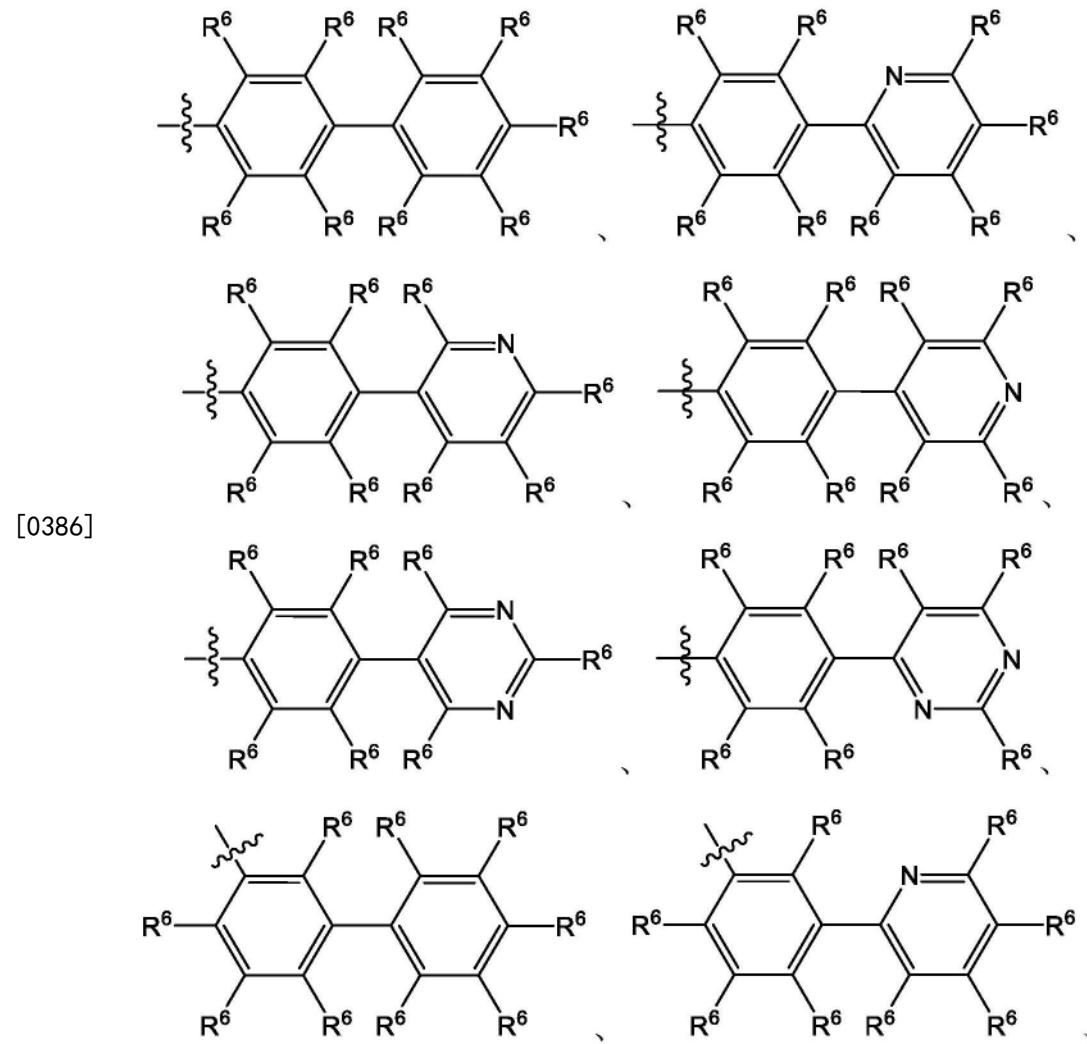


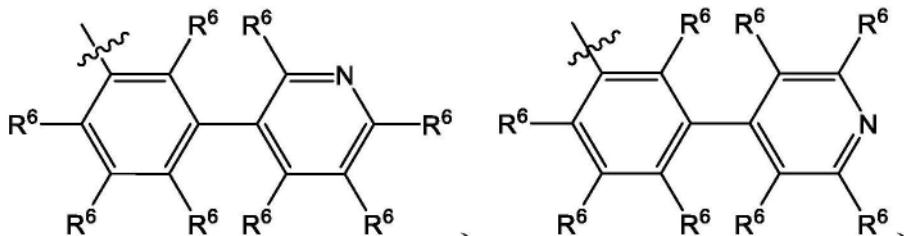
[0383] 在一些实施例中, Z为:



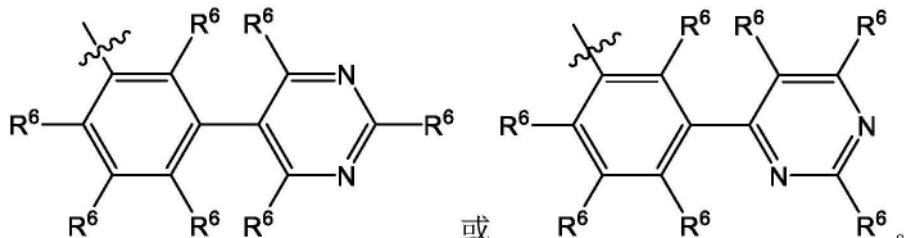
[0385] 每个Y独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组；且每个——独立地为单键或双键,任选地其中缺少一个X和/或一个Y。在一些实施例中,可缺少一个Y和/或一个X。在一些实施例中,缺少一个Y。在一些实施例中,缺少一个X。在一些实施例中,缺少一

个Y和一个X。在一些实施例中,缺少一个Y且一个Y为N。在一些实施例中,缺少一个Y且一个Y为NR⁷。在一些实施例中,缺少一个Y且一个Y为0。在一些实施例中,缺少一个Y且一个Y为S。在一些实施例中,缺少一个X且一个X为N。在一些实施例中,缺少一个X且一个X为NR⁷。在一些实施例中,缺少一个X且一个X为0。在一些实施例中,缺少一个X且一个X为S。在一些实施例中,关于Z,至少一个Y为NR⁷。在一些实施例中,关于Z,X和Y各自至少一个为NR⁷。在一些实施例中,关于Z,至少一个Y为N。在一些实施例中,关于Z,X和Y各自至少一个为N。在一些实施例中,关于Z,至少一个Y为0。在一些实施例中,关于Z,至少一个Y为S。在一些实施例中,关于Z,每个X为C或C(R⁶)。在一些实施例中,关于Z,至少一个X不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,关于Z,至少两个Y不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,关于Z,X和Y各自至少一个不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,关于Z,至少两个X不为C或C(R⁶)。在一些实施例中,Z为:

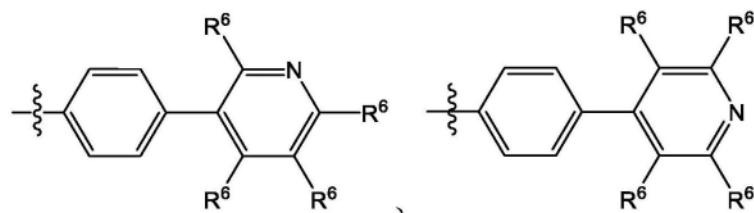
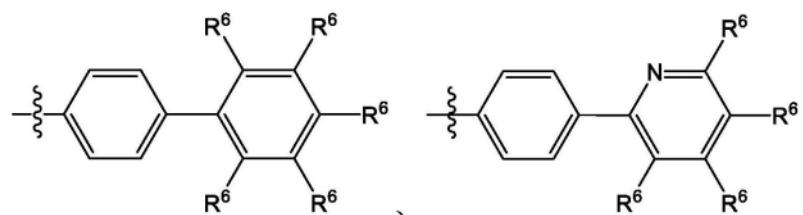




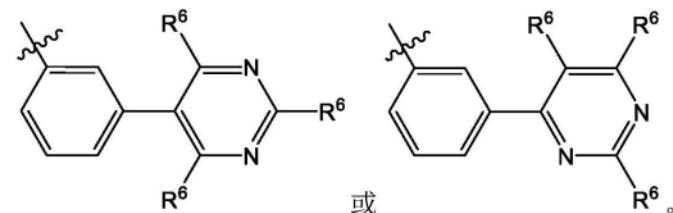
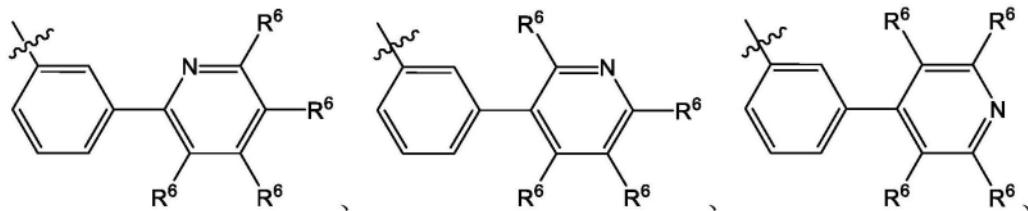
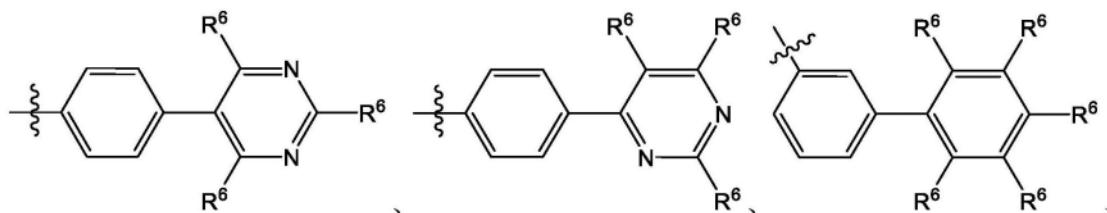
[0387]



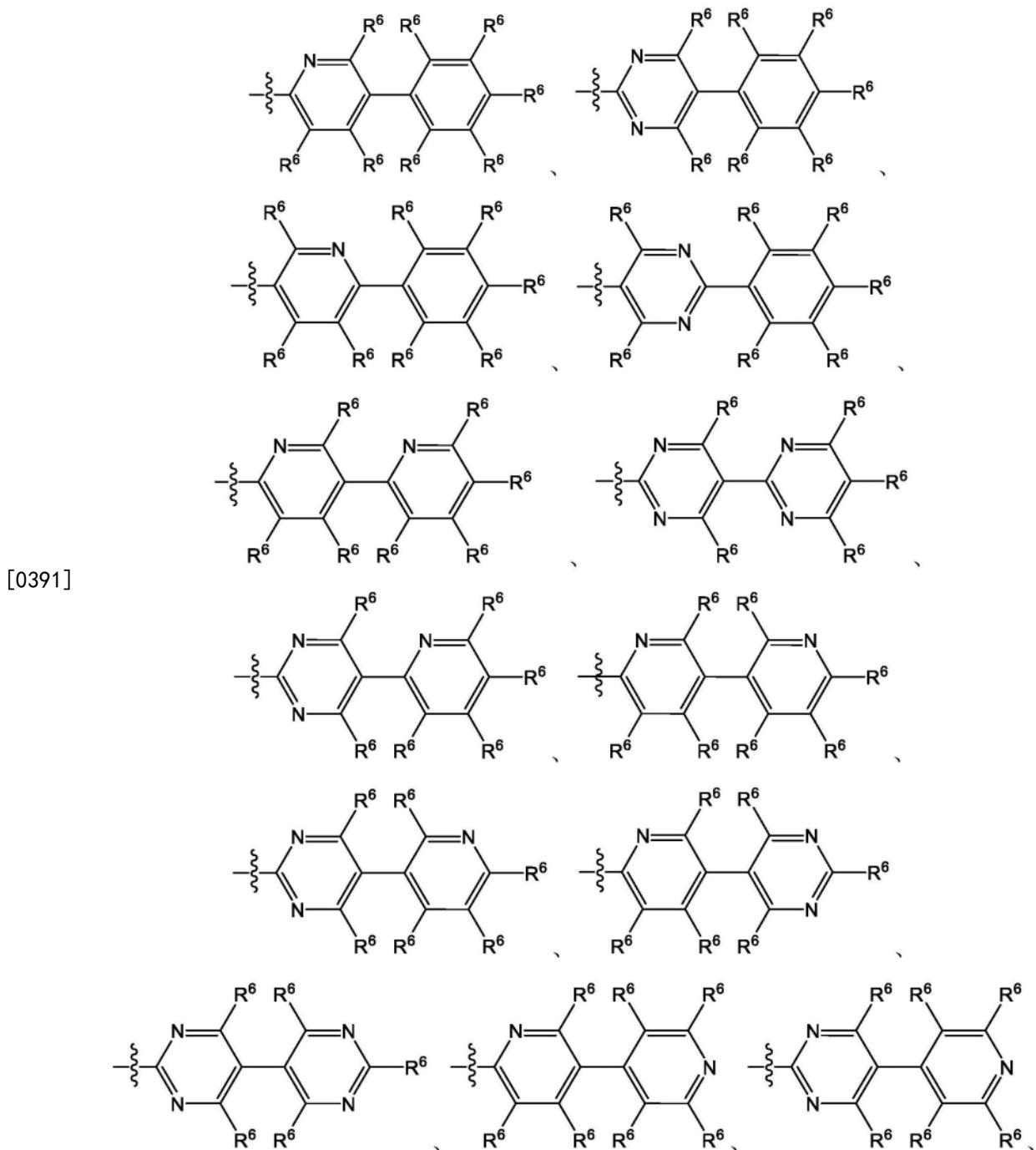
[0388] 在一些实施例中, Z为:

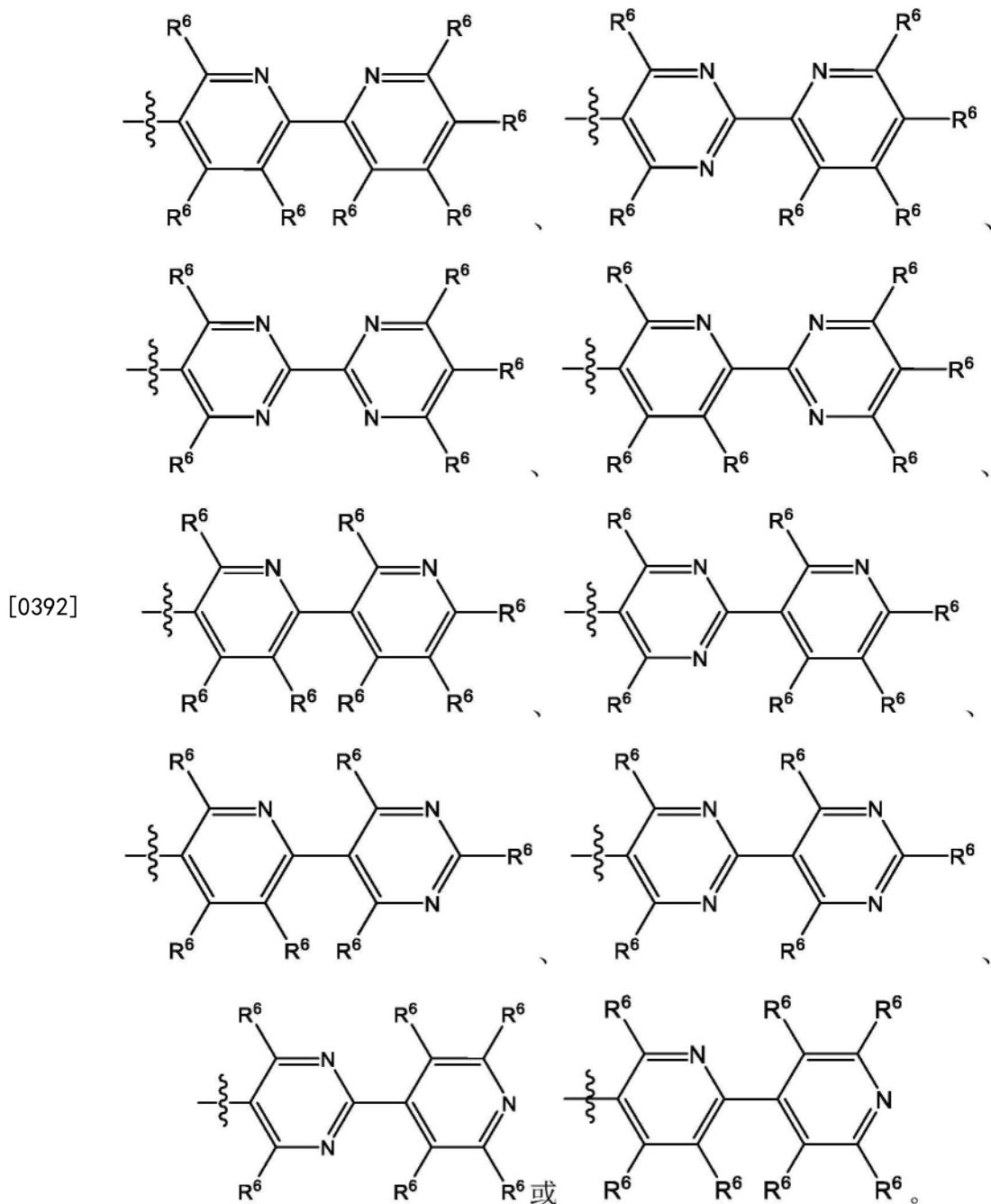


[0389]



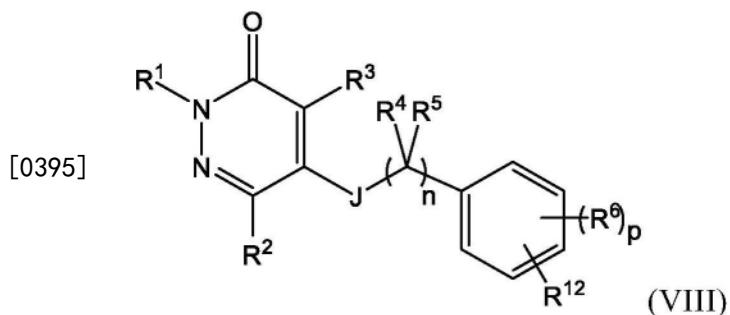
[0390] 在一些实施例中, Z为:





[0393] 关于式(V)或(VI)化合物,本文所述的Z基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹¹、J、m、q以及r或其组合中的任一者组合。关于式(VII)化合物,本文所述的Z基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、J、n以及m或其组合中的任一者组合。

[0394] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0396] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0397] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0398] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[0399] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[0400] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;

[0401] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[0402] n 为0、1、2或3;

[0403] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9')_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分;

[0404] p 为0、1、2、3或4;

[0405] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

[0406] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[0407] R^{12} 选自由以下各项组成的群组:任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、经 $-CN$ 取代的烷基、经 $-C(=O)OR^8$ 取代的烷基、经 $-C(=O)R^8$ 取代的烷基、经 $-N(R^7)_2$ 取代的烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 以及 $-N(R^7)C(=O)R^8$;

[0408] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分;和

[0409] 每个R^{9'}独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[0410] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0411] R¹基团的以下描述可联合式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物使用。在一些实施例中, R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分。在一些实施例中, R¹为氢。在一些实施例中, R¹为任选地经取代的烷基。在一些实施例中, R¹为未经取代的烷基。在一些实施例中, R¹为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施例中, R¹为叔丁基。在一些实施例中, R¹为任选地经取代的杂烷基。在一些实施例中, R¹为未经取代的杂烷基。在一些实施例中, R¹为-[C(R')₂]_jOH, 其中j为1、2、3、4、5或6, 且每个R'相同或不同且为氢或任选地经取代的烷基。在一些实施例中, R¹为-C(CH₃)₂CH₂OH。在一些实施例中, R¹为任选地经取代的烷氧基。在一些实施例中, R¹为任选地经取代的烷氧基烷基。在一些实施例中, R¹为任选地经取代的芳基。在一些实施例中, R¹为未经取代的芳基。在一些实施例中, R¹为任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R¹为未经取代的苯基。在一些实施例中, R¹为任选地经取代的环烷基。在一些实施例中, R¹为未经取代的环烷基。在一些实施例中, R¹为任选地经取代的环己基。在一些实施例中, R¹为未经取代的环己基。在一些实施例中, R¹为任选地经取代的环戊基。在一些实施例中, R¹为未经取代的环戊基。关于式(I)或(II)化合物, 本文所述的R¹基团中的每一者可与如本文所述的R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、W、m以及n或其组合中的任一者组合。关于式(III)化合物, 本文所述的R¹基团中的每一者可与如本文所述的R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、Q以及n或其组合中的任一者组合。关于式(IV)化合物, 本文所述的R¹基团中的每一者可与如本文所述的R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、m以及n或其组合中的任一者组合。关于式(V)或(VI)化合物, 本文所述的R¹基团中的每一者可与如本文所述的R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、Z、m、q以及r或其组合中的任一者组合。关于式(VII)化合物, 本文所述的R¹基团中的每一者可与如本文所述的R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、Z、n以及m或其组合中的任一者组合。关于式(VIII)化合物, 本文所述的R¹基团中的每一者可与如本文所述的R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹²、J、p以及n或其组合中的任一者组合。

[0412] R²基团的以下描述可联合式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物使用。在一些实施例中, R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及造影部分。在一些实施例中, R²为氢。在一些实施例中, R²为任选地经取代的烷基。在一些实施例中, R²为未经取代的烷基。在一些实施例中, R²为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施例中, R²为任选地经取代的芳基。在一些实施例中, R²为未经取代的芳基。在一些实施例中, R²为任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R²为未经取代的苯基。在一些实施例中, R²为任选地经取代的环烷基。在一些实施例中, R²为未经取代的环烷基。在一些实施例中, R²为任选地经取代的环己基。在一些实施例中, R²为未经取代的环己基。本文所述的R²基团中的每一者可与如本

文所述的R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹²、J、Q、W和/或m或其组合中的任一者组合。关于式(I)或(II)化合物,本文所述的R²基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、W、m以及n或其组合中的任一者组合。关于式(III)化合物,本文所述的R²基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、Q以及n或其组合中的任一者组合。关于式(IV)化合物,本文所述的R²基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、m以及n或其组合中的任一者组合。关于式(V)或(VI)化合物,本文所述的R²基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹¹、J、Z、m、q以及r或其组合中的任一者组合。关于式(VII)化合物,本文所述的R²基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、Z、n以及m或其组合中的任一者组合。关于式(VIII)化合物,本文所述的R²基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹²、J、p以及n或其组合中的任一者组合。

[0413] R³基团的以下描述可联合式(I)、(II)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物使用。在一些实施例中,R³选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分。在一些实施例中,R³为H。在一些实施例中,R³为任选地经取代的烷基。在一些实施例中,R³为任选地经除卤素以外的部分取代的烷基。在一些实施例中,R³为未经取代的烷基。在一些实施例中,R³为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施例中,R³为甲基。在一些实施例中,R³为异丙基。在一些实施例中,R³为-CN。在一些实施例中,R³为-NO₂。在一些实施例中,R³为任选地经取代的杂烷基。在一些实施例中,R³为未经取代的杂烷基。在一些实施例中,R³为任选地经取代的芳基。在一些实施例中,R³为未经取代的芳基。在一些实施例中,R³为任选地经取代的苯基。在一些实施例中,R³为未经取代的苯基。在一些实施例中,R³为卤基。在一些实施例中,R³为F。在一些实施例中,R³为¹⁸F。在一些实施例中,R³为Cl。在一些实施例中,R³为Br。在一些实施例中,R³为I。在一些实施例中,R³不为卤基。在一些实施例中,R³不为卤基、任选地经取代的卤烷基或造影部分。在一些实施例中,R³不为任选地经取代的卤烷基。在一些实施例中,R³为造影部分。在一些实施例中,R³不为造影部分。本文所述的R³基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R¹²、J、Q、W和/或m或其组合中的任一者组合。关于式(I)或(II)化合物,本文所述的R³基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、W、m以及n或其组合中的任一者组合。关于式(IV)化合物,本文所述的R³基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、m以及n或其组合中的任一者组合。关于式(V)或(VI)化合物,本文所述的R³基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹¹、J、Z、m、q以及r或其组合中的任一者组合。关于式(VII)化合物,本文所述的R³基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、Z、n以及m或其组合中的任一者组合。关于式(VIII)化合物,本文所述的R³基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹²、J、p以及n或其组合中的任一者组合。

[0414] R³基团的以下描述可联合式(III)化合物使用。在一些实施例中,R³选自由以下各项组成的群组:氢、未经取代的烷基或任选地经除卤素以外的部分取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、-CN以及-NO₂。在一些实施例中,R³为任选地经除卤素以外的基团取

代的烷基。在一些实施例中, R^3 为未经取代的烷基。在一些实施例中, R^3 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施例中, R^3 为甲基。在一些实施例中, R^3 为异丙基。在一些实施例中, R^3 为-CN。在一些实施例中, R^3 为- NO_2 。在一些实施例中, R^3 为任选地经取代的杂烷基。在一些实施例中, R^3 为未经取代的杂烷基。在一些实施例中, R^3 为任选地经取代的芳基。在一些实施例中, R^3 为未经取代的芳基。在一些实施例中, R^3 为任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R^3 为未经取代的苯基。关于式 (III) 化合物, 本文所述的 R^3 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 J 、 Q 以及 n 或其组合中的任一者组合。

[0415] R^4 和 R^5 基团的以下描述可联合式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 或 (VIII) 化合物使用。在一些实施例中, R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组, 或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环。在一些实施例中, R^4 和 R^5 中的任何两者可相连以形成环。在一些情况下, 所形成的环可包含总计 4、5、6、7、8 或 8 个以上原子。在一些情况下, 所述环包含 5 或 6 个原子。在一些实施例中, R^4 和 R^5 中的每一者为 H。在一些实施例中, 至少一个 R^4 和 R^5 为 2H 。在一些实施例中, R^4 和 R^5 中的每一者为 2H 。在一些实施例中, R^4 和 R^5 中的每一者为 H 或任选地经取代的烷基。在一些实施例中, R^4 和 R^5 中的每一者为 H 或未经取代的烷基。在一些实施例中, 至少一个 R^4 或 R^5 不为 H。关于式 (I) 或 (II) 化合物, 本文所述的 R^4 和/或 R^5 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 J 、 W 、 m 以及 n 或其组合中的任一者组合。关于式 (III) 化合物, 本文所述的 R^4 和/或 R^5 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 J 、 Q 以及 n 或其组合中的任一者组合。关于式 (IV) 化合物, 本文所述的 R^4 和/或 R^5 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 J 、 m 以及 n 或其组合中的任一者组合。关于式 (V) 或 (VI) 化合物, 本文所述的 R^4 和/或 R^5 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{11} 、 J 、 Z 、 m 、 q 以及 r 或其组合中的任一者组合。关于式 (VII) 化合物, 本文所述的 R^4 和/或 R^5 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 J 、 Z 、 n 以及 m 或其组合中的任一者组合。关于式 (VIII) 化合物, 本文所述的 R^4 和/或 R^5 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{12} 、 J 、 p 以及 n 或其组合中的任一者组合。

[0416] R^4 、 R^5 和 R^{11} 基团的以下描述可联合式 (VI) 化合物使用。在一些实施例中, R^4 、 R^5 和 R^{11} 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组, 或任选地 R^4 、 R^5 及 R^{11} 中的任何两者相连以形成环。在一些实施例中, R^4 、 R^5 及 R^{11} 中的任何两者可相连以形成环。在一些情况下, 所形成的环可包含总计 4、5、6、7、8 或 8 个以上原子。在一些情况下, 所述环包含 5 或 6 个原子。在一些实施例中, R^4 、 R^5 和 R^{11} 中的每一者为 H。在一些实施例中, 至少一个 R^4 、 R^5 和 R^{11} 为 2H 。在一些实施例中, R^4 、 R^5 和 R^{11} 中的每一者为 2H 。在一些实施例中, R^4 、 R^5 和 R^{11} 中的每一者为 H 或任选地经取代的烷基。在一些实施例中, R^4 、 R^5 和 R^{11} 中的每一者为 H 或未经取代的烷基。在一些实施例中, 至少一个 R^4 、 R^5 和 R^{11} 不为 H。关于式 (VI) 化合物, 本文所述的 R^4 、 R^5 和/或 R^{11} 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 J 、 Z 、 m 、 q 以及 r 或其组合中的每一者组合。

[0417] R^{12} 基团的以下描述可联合式 (VIII) 化合物使用。在一些实施例中, R^{12} 选自由以下各项组成的群组: 任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、经-CN 取代的烷基、经-C(=O)OR⁸ 取代的烷基、经-C(=O)R⁸ 取代的烷基、经-N(R⁷)₂ 取代的烷基、-CN、-NO₂、-N(R⁷)₂、-C

$(=0)OR^8$ 、 $-OC(=0)R^8$ 、 $-C(=0)R^8$ 、 $-C(=0)N(R^7)_2$ 以及 $-N(R^7)C(=0)R^8$,其中每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;且每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分。在一些实施例中,任何两个 R^7 可相连以形成环。在一些情况下,所形成的环可包含总计4、5、6、7、8或8个以上原子。在一些情况下,所述环包含5或6个原子。在一些实施例中, R^{12} 为任选地经取代的炔基。在一些实施例中, R^{12} 为未经取代的炔基。在一些实施例中, R^{12} 为任选地经取代的烯基。在一些实施例中, R^{12} 为未经取代的烯基。在一些实施例中, R^{12} 为经 $-C(=0)OR^8$ 取代的烷基。在一些实施例中, R^{12} 为经 $-C(=0)R^8$ 取代的烷基。在一些实施例中, R^{12} 为经 $-N(R^7)_2$ 取代的烷基。在一些实施例中, R^{12} 为-CN。在一些实施例中, R^{12} 为 $-NO_2$ 。在一些实施例中, R^{12} 为 $-N(R^7)_2$ 。在一些实施例中, R^{12} 为 $-C(=0)OR^8$ 。在一些实施例中, R^{12} 为 $-OC(=0)R^8$ 。在一些实施例中, R^{12} 为 $-C(=0)R^8$ 。在一些实施例中, R^{12} 为 $-C(=0)N(R^7)_2$ 。在一些实施例中, R^{12} 为 $-N(R^7)C(=0)R^8$ 。在一些实施例中, R^{12} 为 $-NO_2$ 、 $-C(=0)(CH_2)_uI_m$ 、 $-C(=0)O(CH_2)_uI_m$ 、 $-C\equiv C(CH_2)_uI_m$ 或 $-Si(烷基)_2I_m$,其中 I_m 为造影部分且 u 为1、2、3、4、5或6。关于式(VIII)化合物,本文所述的 R^{12} 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 J 、 p 以及 n 或其组合中的任一者组合。

[0418] J 基团的以下描述可联合式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物使用。在一些实施例中, J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 0 、 $C(=0)$ 、 $C(=0)O$ 、 $OC(=0)$ 、 $C(=0)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=0)$ 、 CH_2O 以及一键,其中每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环。在一些实施例中,任何两个 R^7 可相连以形成环。在一些情况下,所形成的环可包含总计4、5、6、7、8或8个以上原子。在一些情况下,所述环包含5或6个原子。在一些实施例中, J 为键。在一些实施例中, J 为0。在一些实施例中, J 为S。在一些实施例中, J 为 $N(R^7)$ 。在一些实施例中, J 为 $C(=0)$ 。在一些实施例中, J 为 $C(=0)O$ 。在一些实施例中, J 为 $OC(=0)$ 。在一些实施例中, J 为 $-CH_2O$ 。在一些实施例中, J 为 $N(R^7)$ 或 $C(=0)N(R^7)$ 且任何两个 R^7 相连以形成环。在一些情况下,所形成的环可包含总计4、5、6、7、8或8个以上原子。在一些情况下,所述环包含5或6个原子。关于式(I)或(II)化合物,本文所述的 J 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 W 、 m 以及 n 或其组合中的任一者组合。关于式(III)化合物,本文所述的 J 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 Q 以及 n 或其组合中的任一者组合。关于式(IV)化合物,本文所述的 J 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 m 以及 n 或其组合中的任一者组合。关于式(V)或(VI)化合物,本文所述的 J 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{11} 、 Z 、 m 、 q 以及 r 或其组合中的任一者组合。关于式(VIII)化合物,本文所述的 J 基团中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{12} 、 p 以及 n 或其组合中的任一者组合。

[0419] J 和 n 基团的以下描述可联合式(I)、(II)、(III)、(IV)或(VIII)化合物使用。在一

些实施例中, n为0。在一些实施例中, n为1。在一些实施例中, n为2。在一些实施例中, n为3。在一些实施例中, J为0且n为0。在一些实施例中, J为0且n为1。在一些实施例中, J为0且n为2。在一些实施例中, J为0且n为3。在一些实施例中, J为S且n为0。在一些实施例中, J为S且n为1。在一些实施例中, J为S且n为2。在一些实施例中, J为S且n为3。本文所述的J基团和/或n基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹²、Q、W和/或m或其组合中的任一者组合。关于式(I)或(II)化合物, 本文所述的J和/或n基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、W以及m或其组合中的任一者组合。关于式(III)化合物, 本文所述的J和/或n基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}以及Q或其组合中的任一者组合。关于式(IV)化合物, 本文所述的J和/或n基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}以及m或其组合中的任一者组合。关于式(VIII)化合物, 本文所述的J和/或n基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹²以及p或其组合中的任一者组合。

[0420] J、q和/或r基团的以下描述可联合式(V)或(VI)化合物使用。在一些实施例中, q为0。在一些实施例中, q为1。在一些实施例中, q为2。在一些实施例中, q为3。在一些实施例中, r为0。在一些实施例中, r为1。在一些实施例中, r为2。在一些实施例中, r为3。在一些实施例中, q和r各自为0。在一些实施例中, q和r各自为1。在一些实施例中, J为0且q和r各自为0。在一些实施例中, J为0且q和r各自为1。在一些实施例中, J为0且q和r各自为2。在一些实施例中, J为0且q和r各自为3。在一些实施例中, J为S且q和r各自为0。在一些实施例中, J为S且q和r各自为1。在一些实施例中, J为S且q和r各自为2。在一些实施例中, J为S且q和r各自为3。在一些实施例中, J为0, q为0且r为0、1、2或3。在一些实施例中, J为0, q为1且r为0、1、2或3。在一些实施例中, J为0, q为2且r为0、1、2或3。在一些实施例中, J为0, q为3且r为0、1、2或3。关于式(V)或(VI)化合物, 本文所述的J、q和/或r基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹¹、Z以及m或其组合中的任一者组合。

[0421] J和n基团的以下描述可联合式(VII)化合物使用。在一些实施例中, n为1。在一些实施例中, n为2。在一些实施例中, n为3。在一些实施例中, J为0且n为1。在一些实施例中, J为0且n为2。在一些实施例中, J为0且n为3。在一些实施例中, J为S且n为1。在一些实施例中, J为S且n为2。在一些实施例中, J为S且n为3。关于式(VII)化合物, 本文所述的J和/或n基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、Z以及m或其组合中的任一者组合。

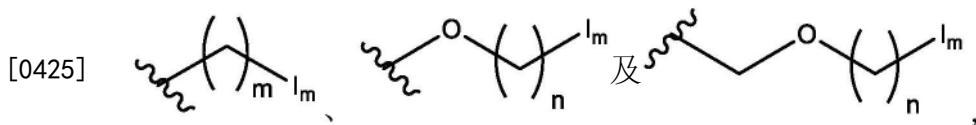
[0422] 在一些实施例中, 关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物, 所述化合物包含单个造影部分。在一些实施例中, 关于式(I)、(II)、(III)、(IV)或(VII)化合物, 至少一个造影部分存在于R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸或R⁹中。在一些实施例中, 关于式(VIII)化合物, 至少一个造影部分存在于R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹或R¹²中。在一些实施例中, 关于式(V)或(VI)化合物, 至少一个造影部分存在于R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹或R¹¹中。在一些实施例中, 关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物, 至少一个造影部分存在于R¹、R²、R³、R⁴、R⁵或R⁶中。在一些实施例中, 关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物, 至少一个造影部分存在于R⁶中。如所属领域的技术人员所了解, 当提及造影部分时, 所述造影部分“存在于”实施例中的基团中, 其中1)造影部分为基团(例如R⁶为造影部分)或b)基团包含造影部分(例如R⁶经造影部分取代)。在一些实施例

中,关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)或(VII)化合物, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 包含至少一个造影部分。在一些实施例中,关于式(VIII)化合物, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 或 R^{12} 包含至少一个造影部分。在一些实施例中,关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物,至少一个 R^6 经至少一个造影部分取代。在一些实施例中,关于式(I)、(II)、(IV)或(VII)化合物, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 为至少一个造影部分。在一些实施例中,关于式(III)化合物, R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 或 R^6 为至少一个造影部分。在一些实施例中,关于式(V)或(VI)化合物, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 或 R^{12} 为至少一个造影部分。在一些实施例中,关于式(I)、(II)、(IV)或(VII)化合物, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 不为造影部分。在一些实施例中,关于式(V)或(VI)化合物, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 或 R^{11} 不为造影部分。在一些实施例中,关于式(VIII)化合物, R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 或 R^{12} 不为造影部分。在一些实施例中,关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物,至少一个 R^6 为造影部分。关于式(I)或(II)化合物,本文所述的造影部分的置放中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 J 、 W 、 m 以及 n 或其组合中的任一者组合。关于式(III)化合物,本文所述的造影部分的置放中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 Q 、 J 以及 n 或其组合中的任一者组合。关于式(IV)化合物,本文所述的造影部分的置放中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 J 、 n 以及 m 或其组合中的任一者组合。关于式(V)或(VI)化合物,本文所述的造影部分的置放中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{11} 、 J 、 Z 、 m 、 q 以及 r 或其组合中的任一者组合。关于式(VII)化合物,本文所述的造影部分的置放中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 J 、 Z 、 n 以及 m 或其组合中的任一者组合。关于式(VIII)化合物,本文所述的造影部分的置放中的每一者可与如本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{12} 、 J 、 p 以及 n 或其组合中的任一者组合。

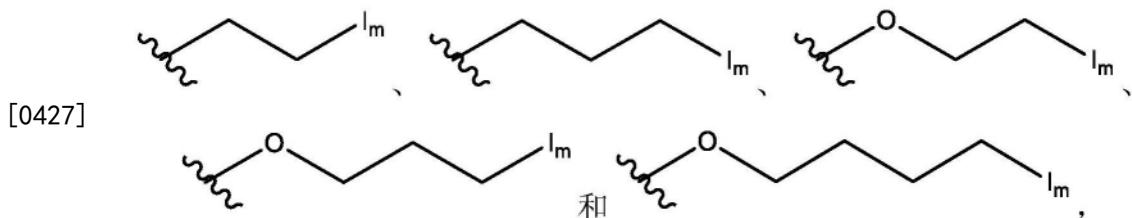
[0423] 造影部分的以下描述可联合式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物使用。在一些实施例中,至少一个造影部分选自由以下各项组成的群组: ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{99m}Tc 、 ^{95}Tc 、 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 以及 ^{68}Ga 。在一些实施例中,至少一个造影部分为 ^{18}F 。本文中将较详细描述造影部分。

[0424] R^6 基团的以下描述可联合式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物使用。在一些实施例中,关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物,除一个 R^6 以外所有 R^6 均为H。即,所有 R^6 为H且一个 R^6 不为H。在一些情况下,不为H的一个 R^6 经至少一个造影部分取代。在一些情况下,不为H的一个 R^6 为至少一个造影部分。在一些实施例中,关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物,至少一个 R^6 为各自经造影部分取代的任选地经取代的烷基、任选地经取代的烷氧基或任选地经取代的烷氧基烷基。在一些实施例中,关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物,至少一个 R^6 为- $(CH_2)_jI_m$;其中 I_m 为造影部分且 j 为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,至少一个 R^6 为- $(CH_2)_1I_m$ 、- $(CH_2)_2I_m$ 、- $(CH_2)_3I_m$ 、- $(CH_2)_4I_m$ 、- $(CH_2)_5I_m$ 、- $(CH_2)_6I_m$ 、- $(CH_2)_7I_m$ 、- $(CH_2)_8I_m$ 、- $(CH_2)_9I_m$ 或- $(CH_2)_{10}I_m$ 。在一些情况下,至少一个 R^6 为- $(CH_2)^{18}F$ 、- $(CH_2)_2^{18}F$ 、- $(CH_2)_3^{18}F$ 、- $(CH_2)_4^{18}F$ 、- $(CH_2)_5^{18}F$ 、- $(CH_2)_6^{18}F$ 、- $(CH_2)_7^{18}F$ 、- $(CH_2)_8^{18}F$ 、- $(CH_2)_9^{18}F$ 或- $(CH_2)_{10}^{18}F$ 。在一些实施例中,至少一个 R^6 为- $O(CH_2)_jI_m$;其中 I_m 为造影部分且 j 为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,至

少一个R⁶为-O(CH₂)₅I_m、-O(CH₂)₆I_m、-O(CH₂)₇I_m、-O(CH₂)₈I_m、-O(CH₂)₉I_m或-O(CH₂)₁₀I_m。在一些情况下,至少一个R⁶为-O(CH₂)¹⁸F、-O(CH₂)₂¹⁸F、-O(CH₂)₃¹⁸F、-O(CH₂)₄¹⁸F、-O(CH₂)₅¹⁸F、-O(CH₂)₆¹⁸F、-O(CH₂)₇¹⁸F、-O(CH₂)₈¹⁸F、-O(CH₂)₉¹⁸F或-O(CH₂)₁₀¹⁸F。在一些实施例中,至少一个R⁶为-(CH₂)_jO(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为-(CH₂)_jO(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,至少一个R⁶为-CH₂O(CH₂)I_m、-CH₂O(CH₂)₂I_m、-CH₂O(CH₂)₃I_m、-CH₂O(CH₂)₄I_m、-CH₂O(CH₂)₅I_m、-CH₂O(CH₂)₆I_m、-CH₂O(CH₂)₇I_m、-CH₂O(CH₂)₈I_m、-CH₂O(CH₂)₉I_m或-CH₂O(CH₂)₁₀I_m。在一些情况下,至少一个R⁶为-CH₂O(CH₂)¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₂¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₃¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₄¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₅¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₆¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₇¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₈¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₉¹⁸F或-CH₂O(CH₂)₁₀¹⁸F。在一些实施例中,至少一个R⁶为-C≡C-(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为-[(CH₂)_jO]_j(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为-O[(CH₂)_jO]_j(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为经造影部分取代的任选地经取代的烷基。在一些实施例中,至少一个R⁶为-C(=O)O(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为-C(=O)(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为-(CH₂)_jNH(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为Si(R⁹)₂I_m,其中每个R⁹为任选地经取代的烷基且其中I_m为造影部分。在一些实施例中,至少一个R⁶为B(R^{9'})₂I_m,其中每个R^{9'}为任选地经取代的烷基且其中I_m为造影部分。在一些实施例中,至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组:-C≡C-CH₂CH₂CH₂I_m、-C≡C-CH₂CH₂I_m、-C≡C-CH₂I_m、-CH₂I_m、-(CH₂)₂I_m、-(CH₂)₃I_m、-(CH₂)₄I_m、-(CH₂)₅I_m、-(CH₂)₆I_m、-OCH₂I_m、-O(CH₂)₂I_m、-O(CH₂)₃I_m、-O(CH₂)₄I_m、-O(CH₂)₅I_m、-O(CH₂)₆I_m、-CH₂O(CH₂)₂I_m、-CH(CH₃)O(CH₂)₂I_m、-CH₂O(CH₂)₃I_m、-CD₂O(CH₂)₂I_m、-(CH₂)₂O(CH₂)₂I_m、-CHBrC(CH₃)₂I_m、-CHClC(CH₃)₂I_m、-CHFC(CH₃)₂I_m、-C(=O)OCH₂I_m、-C(=O)O(CH₂)₂I_m、-CH₂NH(CH₂)₂I_m、-CH₂NHCH₂I_m、-CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂I_m、-CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₃I_m、-O(CH₂)₂O(CH₂)₂I_m、-C(=O)(CH₂)₂I_m以及-C(=O)(CH₂)₃I_m。在一些实施例中,I_m为¹⁸F。在一些实施例中,至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组:



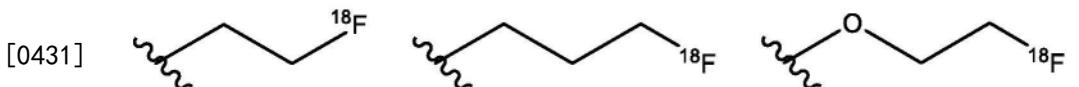
[0426] 其中m和n为介于1与6之间(包括1和6)的整数,且I_m为造影部分。在一些实施例中,至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组:

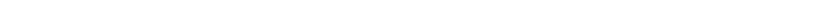


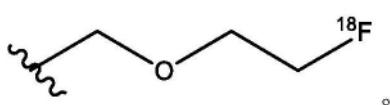
[0428] 其中I_m为造影部分。在一些实施例中,至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组:



[0430] 其中m和n为介于1与6之间(包括1及6)的整数。在一些实施例中,至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组:

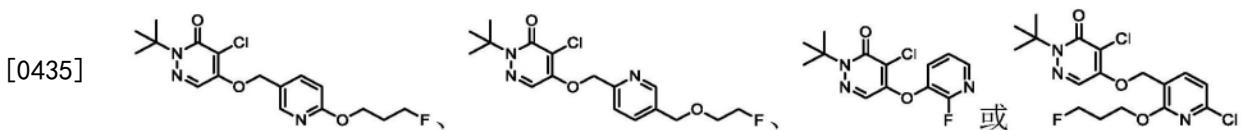


[0432]  以及

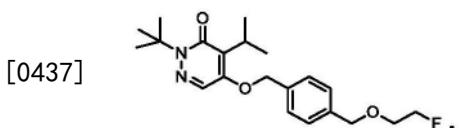


[0433] 在一些实施例中,关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物,至少一个R⁶任选地经至少一个²H取代。在一些实施例中,至少一个R⁶为Si(R⁹)₃。在一些实施例中,至少一个R⁶为B(R⁹)₃。在一些实施例中,至少一个R⁶为-NO₂。在一些实施例中,至少一个R⁶为卤基。在一些实施例中,至少一个R⁶为Cl。在一些实施例中,至少一个R⁶为Br。在一些实施例中,至少一个R⁶为F。关于式(I)或(II)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、W、m以及n或其组合中的任一者组合。关于式(III)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、Q、J以及n或其组合中的任一者组合。关于式(IV)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、m以及n或其组合中的任一者组合。关于式(V)或(VI)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹¹、J、Z、m、q以及r或其组合中的任一者组合。关于式(VII)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、Z、n以及m、或其组合中的任一者组合。关于式(VIII)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹²、J、p以及n、或其组合中的任一者组合。

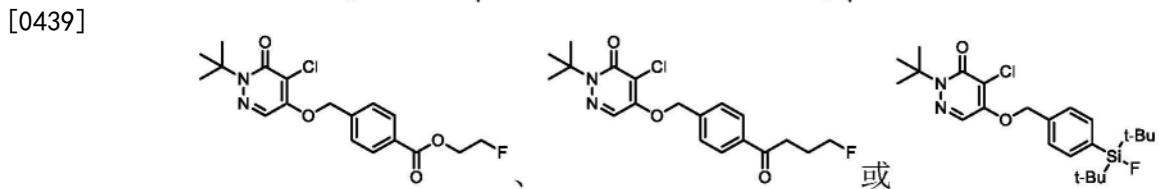
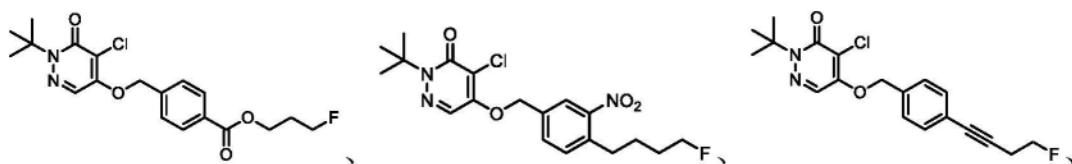
[0434] 在一些实施例中,式(II)化合物选自由以下各项组成的群组:



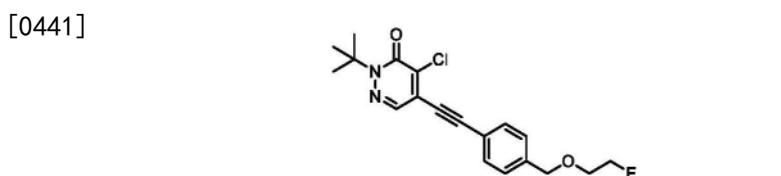
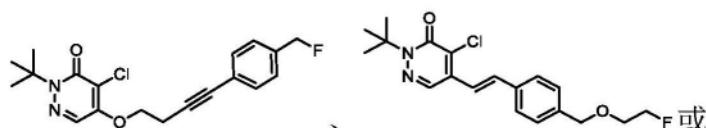
[0436] 或其医药学上可接受的盐,其中F任选地为¹⁸F。在一些实施例中,式(IV)化合物具有下式:



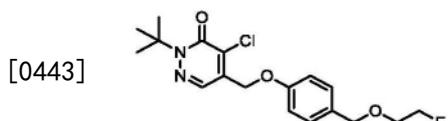
[0438] 或其医药学上可接受的盐,其中F任选地为¹⁸F。在一些实施例中,式(VIII)化合物具有下式:



[0440] 或其医药学上可接受的盐,其中F任选地为¹⁸F。在一些实施例中,式(V)或(VI)化合物选自由以下各项组成的群组:

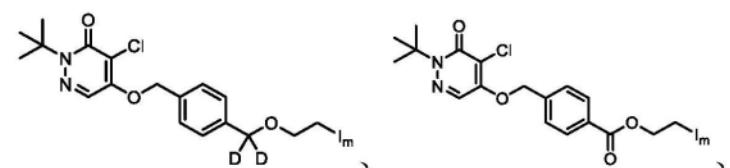
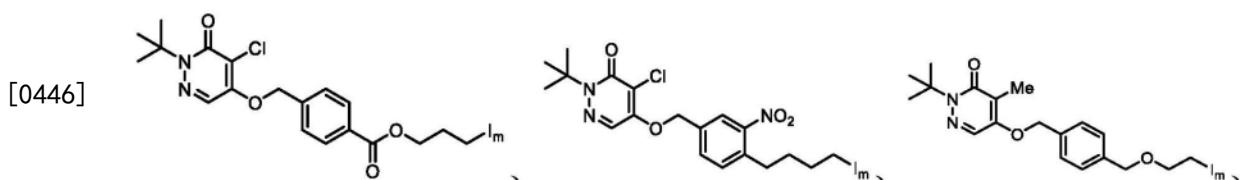
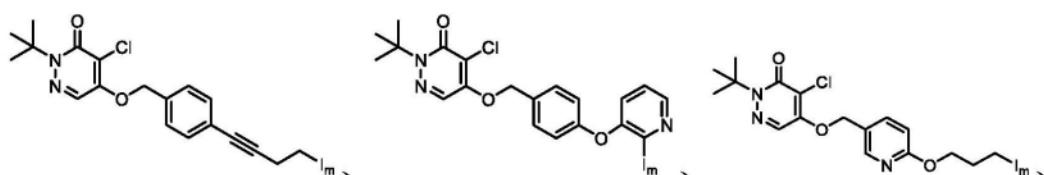


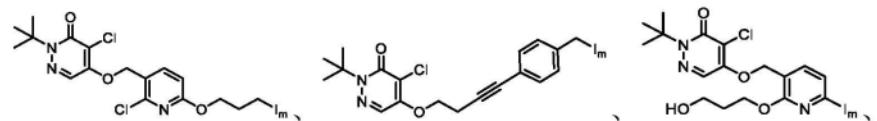
[0442] 或其医药学上可接受的盐,其中F任选地为¹⁸F。在一些实施例中,式(VII)化合物具有下式:



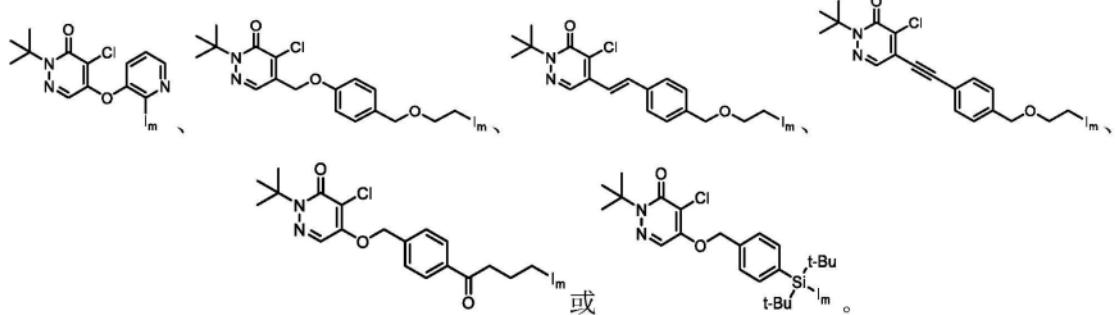
[0444] 或其医药学上可接受的盐,其中F任选地为¹⁸F。

[0445] 在一些实施例中,所述化合物选自由以下各项组成的群组:

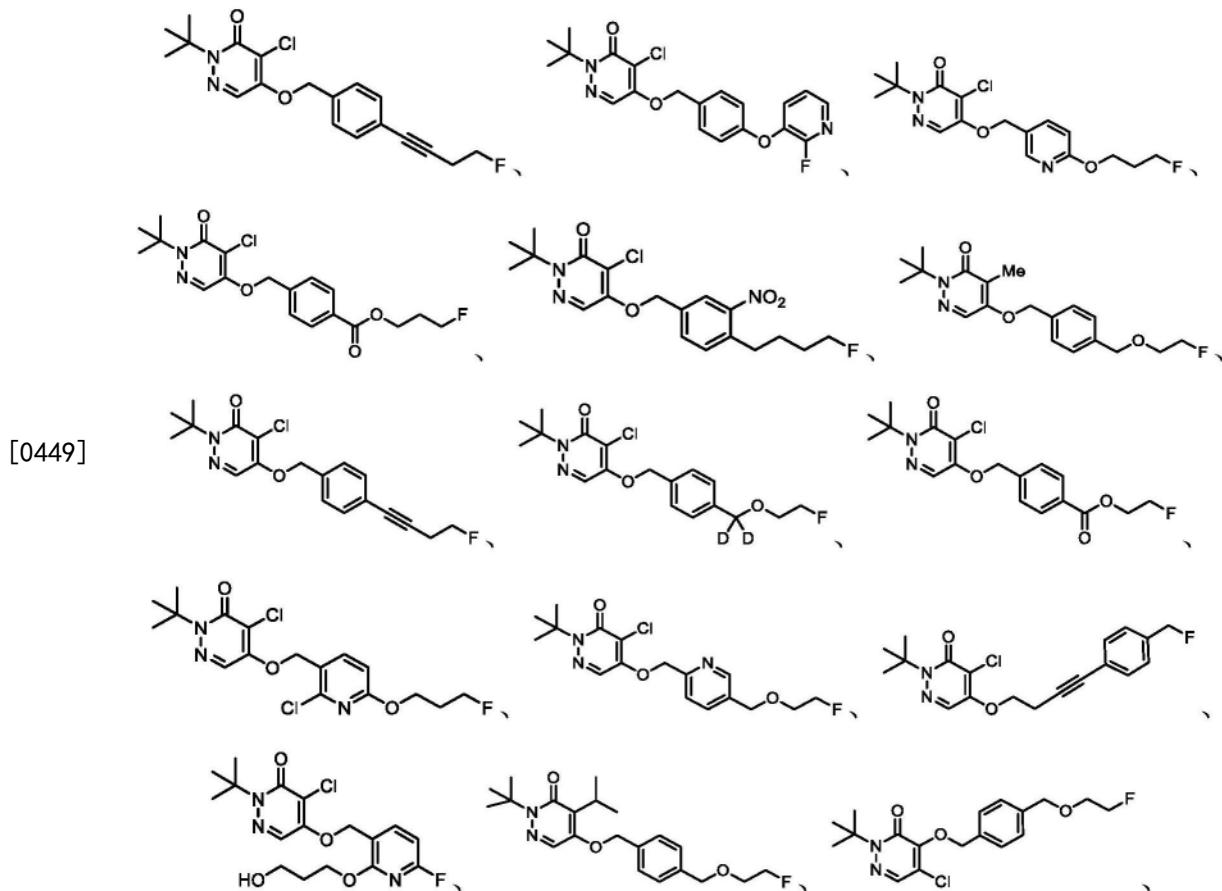


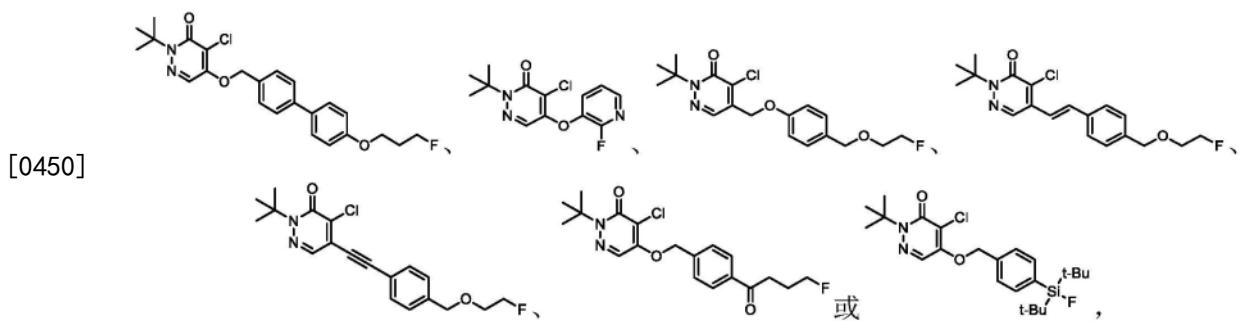


[0447]

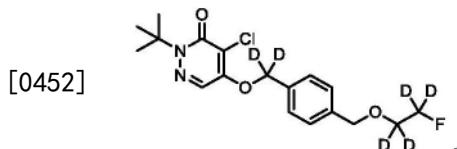


[0448] 或其医药学上可接受的盐,其中 I_m 为造影部分。在一些实施例中, I_m 为 ^{18}F 。在一些实施例中,所述化合物选自由以下各项组成的群组:

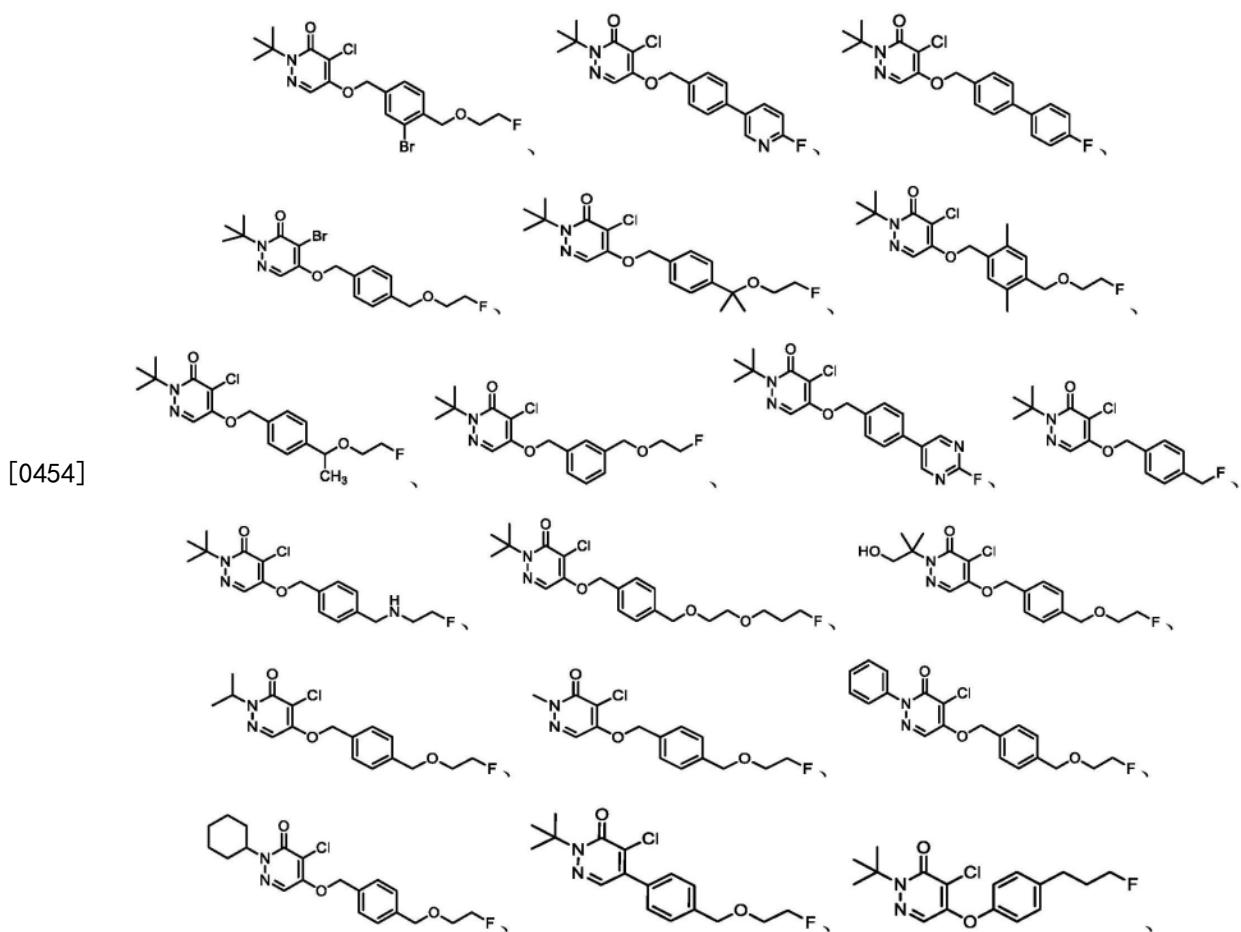


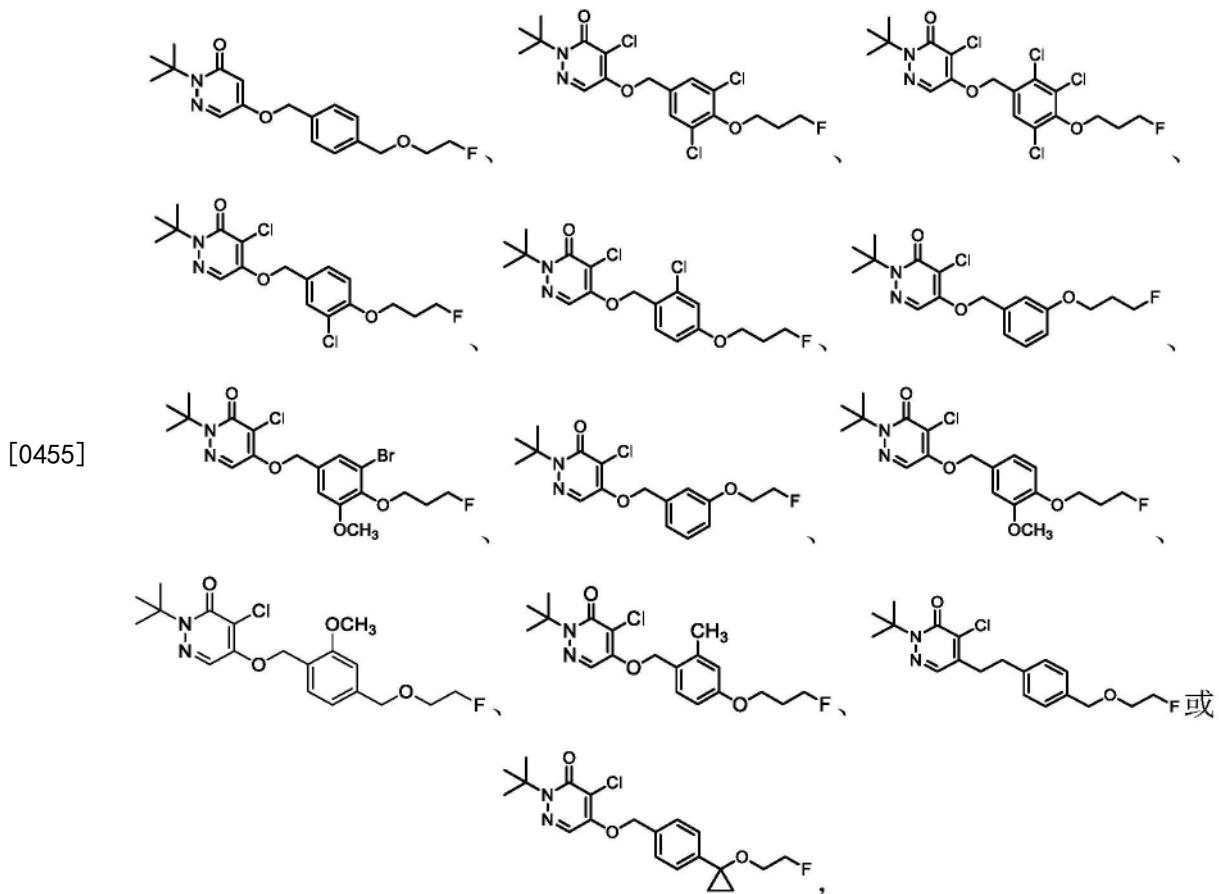


[0451] 或其医药学上可接受的盐。在一些实施例中，每个F为¹⁸F。在一些实施例中，所述化合物为：



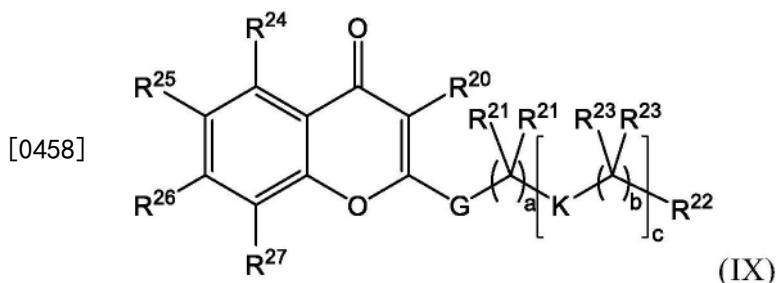
[0453] 在一些实施例中,所述化合物选自由以下各项组成的群组:





[0456] 或其医药学上可接受的盐。在一些实施例中，每个F为¹⁸F。

[0457] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0459] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0460] R^{20} 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN以及-NO₂;

[0461] 每个R²¹和R²³独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个R²¹或任何两个R²³可相连以形成环;

[0462] R^{22} 选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、 $-OR^{28}$ 、 $-Si(R^9)_2$ 、 $-B(R^9)_2$ ，以及造影部分；

[0463] R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 以及 R^{27} 各自独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的

烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN以及造影部分；

[0464] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；

[0465] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分；

[0466] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及造影部分；

[0467] 每个R^{9'}独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分；

[0468] R²⁸选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基以及任选地经取代的杂烷基；

[0469] G为0、S或NR²⁸；

[0470] a为0、1、2、3或4；

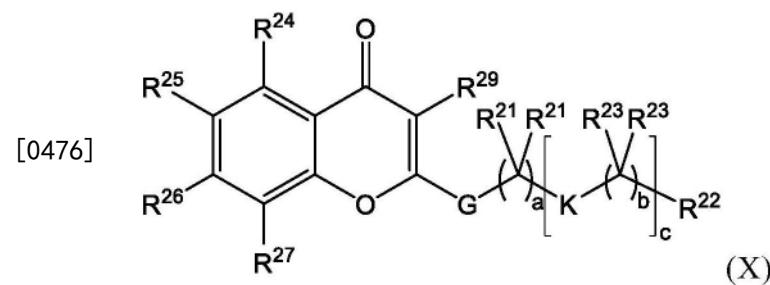
[0471] 每个K独立地为各自任选地经取代的亚芳基、亚杂芳基、亚烯基或亚炔基；

[0472] 每个b独立地为0、1、2、3或4；和

[0473] c为1或2，

[0474] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0475] 在一些实施例中，提供包含以下结构的化合物：



[0477] 或其医药学上可接受的盐，其中：

[0478] 每个R²¹和R²³独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基以及造影部分，或任选地任何两个R²¹或任何两个R²³可相连以形成环；

[0479] R²²选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、-OR²⁸、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃以及造影部分；

[0480] R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷各自独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)

OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN以及造影部分；

[0481] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；

[0482] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分；

[0483] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及造影部分；

[0484] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分；

[0485] R²⁸选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基以及任选地经取代的杂烷基；

[0486] R²⁹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、-CN、-NO₂以及造影部分；

[0487] G为O、S或NR²⁸；

[0488] a为0、1、2、3或4；

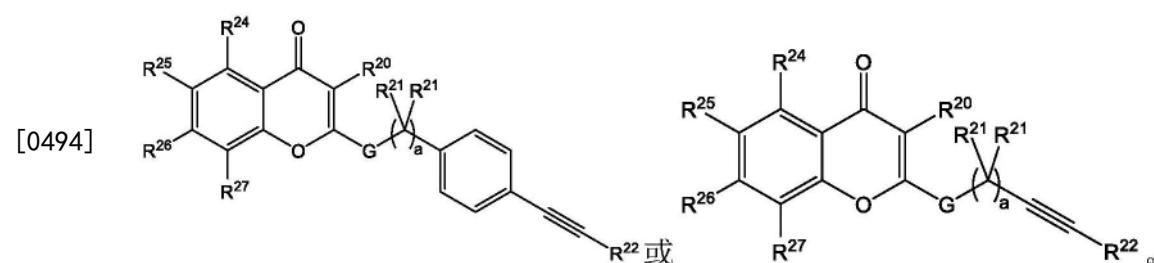
[0489] 每个K独立地为各自任选地经取代的亚芳基、亚杂芳基、亚烯基或亚炔基，其限制条件为至少一个K为亚烯基或亚炔基；

[0490] 每个b独立地为0、1、2、3或4；和

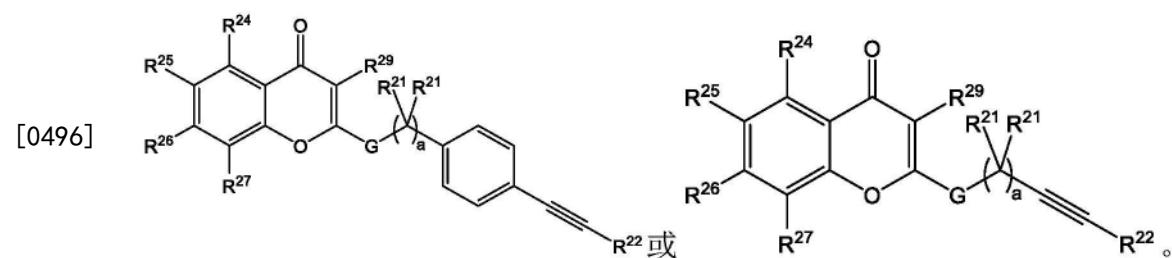
[0491] c为1或2，

[0492] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0493] 在一些实施例中，式(IX)化合物包含以下结构：



[0495] 在一些实施例中，式(X)化合物包含以下结构：



[0497] R²⁰基团的以下描述可联合式(IX)化合物使用。在一些实施例中，R²⁰选自由以下各

项组成的群组：氢、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN以及-N₂O。在一些实施例中，R²⁰为氢。在一些实施例中，R²⁰为任选地经取代的杂烷基。在一些实施例中，R²⁰为任选地经取代的烷氧基。在一些实施例中，R²⁰为任选地经取代的烷氧基烷基。在一些实施例中，R²⁰为卤基。在一些实施例中，R²⁰为F。在一些实施例中，R²⁰为Cl。在一些实施例中，R²⁰为Br。在一些实施例中，R²⁰为I。在一些实施例中，R²⁰为卤烷基。在一些实施例中，R²⁰为任选地经取代的芳基。在一些实施例中，R²⁰为未经取代的芳基。在一些实施例中，R²⁰为任选地经取代的苯基。在一些实施例中，R²⁰为未经取代的苯基。在一些实施例中，R²⁰为任选地经取代的环烷基。关于式(IX)化合物，本文所述的R²⁰基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、G、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。

[0498] R²⁹基团的以下描述可联合式(X)化合物使用。在一些实施例中，R²⁹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分。在一些实施例中，R²⁹为氢。在一些实施例中，R²⁹为任选地经取代的烷基。在一些实施例中，R²⁹为未经取代的烷基。在一些实施例中，R²⁹为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施例中，R²⁹为甲基。在一些实施例中，R²⁹为任选地经取代的杂烷基。在一些实施例中，R²⁹为任选地经取代的烷氧基。在一些实施例中，R²⁹为任选地经取代的烷氧基烷基。在一些实施例中，R²⁹为卤基。在一些实施例中，R²⁹为F。在一些实施例中，R²⁹为Cl。在一些实施例中，R²⁹为Br。在一些实施例中，R²⁹为I。在一些实施例中，R²⁹为卤烷基。在一些实施例中，R²⁹为任选地经取代的芳基。在一些实施例中，R²⁹为未经取代的芳基。在一些实施例中，R²⁹为任选地经取代的苯基。在一些实施例中，R²⁹为未经取代的苯基。在一些实施例中，R²⁹为任选地经取代的环烷基。在一些实施例中，R²⁹为-CN。在一些实施例中，R²⁹为-NO₂。在一些实施例中，R²⁹为造影部分。关于式(X)化合物，本文所述的R²⁹基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、G、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。

[0499] R²¹和R²³基团的以下描述可联合式(IX)或(X)化合物使用。在一些实施例中，R²¹和R²³各自独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基以及造影部分，或任选地任何两个R²¹或任何两个R²³可相连以形成环。在一些实施例中，R²¹和R²³中的任何两者可相连以形成环。在一些情况下，所形成的环可包含总计4、5、6、7、8或8个以上原子。在一些情况下，所述环包含5或6个原子。在一些实施例中，R²¹和R²³中的每一者为H。在一些实施例中，至少一个R²¹和R²³为²H。在一些实施例中，R²¹和R²³中的每一者为²H。在一些实施例中，R²¹和R²³中的每一者为H或任选地经取代的烷基。在一些实施例中，R²¹和R²³中的每一者为H或未经取代的烷基。在一些实施例中，至少一个R²¹和R²³不为H。在一些实施例中，至少一个R²¹或R²³为造影部分。关于式(IX)化合物，本文所述的R²¹和/或R²³基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²⁰、R²²、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、G、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。关于式(X)化合物，本文所述的R²¹和/或R²³基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²²、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、G、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。

[0500] R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷基团的以下描述可联合式(IX)或(X)化合物使用。在一些实施例中，R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷各自独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任

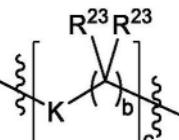
任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氨基、任选地经取代的芳氨基、任选地经取代的杂芳氨基、任选地经取代的烷氨基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN以及造影部分。在一些实施例中, R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷中的每一者为H。在一些实施例中, 至少一个R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷不为H。在一些实施例中, R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷中的每一者为H或任选地经取代的烷基。在一些实施例中, R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷中的每一者为H或未经取代的烷基。关于式(IX)化合物, 本文所述的R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁸、G、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。关于式(X)化合物, 本文所述的R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²³、R²⁸、R²⁹、G、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。

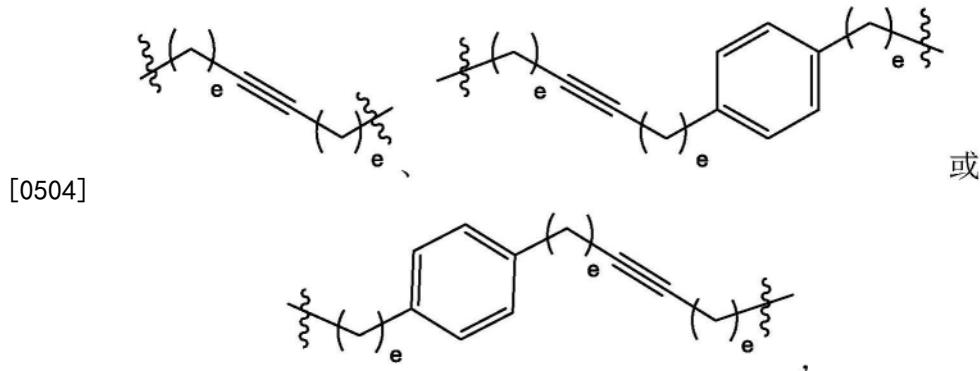
[0501] G基团的以下描述可联合式(IX)或(X)化合物使用。在一些实施例中, G为0、S或NR²⁸。在一些实施例中, G为0。在一些实施例中, G为S。在一些实施例中, G为NR²⁸, 其中R²⁸选自由氢、任选地经取代的烷基以及任选地经取代的杂烷基组成的群。在一些实施例中, G为NH。在一些实施例中, G为NR²⁸, 其中R²⁸为H或任选地经取代的烷基。在一些实施例中, G为NR²⁸, 其中R²⁸为任选地经取代的烷基。在一些实施例中, G为NR²⁸, 其中R²⁸为未经取代的烷基。关于式(IX)化合物, 本文所述的G基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。关于式(X)化合物, 本文所述的G基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。

[0502] a、b以及c变量的以下描述可与式(IX)或(X)化合物联合使用。在一些实施例中, a为0。在一些实施例中, 其中a为1。在一些实施例中, a为2。在一些实施例中, a为3。在一些实施例中, a为4。在一些实施例中, b为0。在一些实施例中, 其中b为1。在一些实施例中, b为2。在一些实施例中, b为3。在一些实施例中, b为4。在一些实施例中, c为1。在一些实施例中, c为2。在一些实施例中, a为1, b为1, 且c为1。在一些实施例中, a为2, b为2, 且c为1。在一些实施例中, a为2, b为2, 且c为2。关于式(IX)化合物, 本文所述的a、b及c变量中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、G以及K或其组合中的任一者组合。关于式(X)化合物, 本文所述的a、b以及c变量中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、G以及K或其组合中的任一者组合。

[0503] 基团的以下描述可联合式(IX)或(X)化合物使用。在一些实施例中, 至少一个K为

亚炔基。在一些实施例中, 至少一个K为亚烯基。在一些实施例中, 具有以下结构:





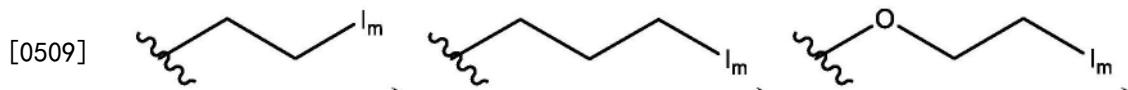
[0505] 其中每个e独立地为1、2、3或4。在一些实施例中,每个e为1。关于式(IX)化合物,以上基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²⁰、R²¹、R²²、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、G以及a或其组合中的任一者组合。关于式(X)化合物,以上基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、G以及a或其组合中的任一者组合。

[0506] R²²基团的以下描述可与式(IX)或(X)化合物联合使用。在一些实施例中,R²²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、-OR²⁸及造影部分。在一些实施例中,R²²为-Si(R⁹)₃或-B(R⁹)₃。在一些实施例中,R²²为氢。在一些实施例中,R²²为任选地经取代的烷基。在一些实施例中,R²²为未经取代的烷基。在一些实施例中,R²²为任选地经取代的杂烷基。在一些实施例中,R²²为未经取代的杂烷基。在一些实施例中,R²²为任选地经取代的烷氧基烷基。在一些实施例中,R²²为未经取代的烷氧基烷基。在一些实施例中,R²²为卤基。在一些实施例中,R²²为F。在一些实施例中,R²²为Cl。在一些实施例中,R²²为Br。在一些实施例中,R²²为I。在一些实施例中,R²²为卤烷基。在一些实施例中,R²²为-OR²⁸,其中R²⁸选自由氢、任选地经取代的烷基以及任选地经取代的杂烷基组成的群。在一些实施例中,R²²为OH。在一些实施例中,R²²为OR²⁸,其中R²⁸为H或任选地经取代的烷基。在一些实施例中,R²²为OR²⁸,其中R²⁸为任选地经取代的烷基。在一些实施例中,R²²为OR²⁸,其中R²⁸为未经取代的烷基。在一些实施例中,R²²为造影部分。在一些实施例中,R²²经造影部分取代。在一些实施例中,R²²为各自经造影部分取代的任选地经取代的烷基、任选地经取代的烷氧基或任选地经取代的烷氧基烷基。在一些实施例中,R²²为-(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,R²²为-(CH₂)I_m、-(CH₂)₂I_m、-(CH₂)₃I_m、-(CH₂)₄I_m、-(CH₂)₅I_m、-(CH₂)₆I_m、-(CH₂)₇I_m、-(CH₂)₈I_m、-(CH₂)₉I_m或-(CH₂)₁₀I_m。在一些情况下,R²²为-(CH₂)¹⁸F、-(CH₂)₂¹⁸F、-(CH₂)₃¹⁸F、-(CH₂)₄¹⁸F、-(CH₂)₅¹⁸F、-(CH₂)₆¹⁸F、-(CH₂)₇¹⁸F、-(CH₂)₈¹⁸F或-(CH₂)₁₀¹⁸F。在一些实施例中,R²²为-O(CH₂)I_m;其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,R²²为-O(CH₂)I_m、-O(CH₂)₂I_m、-O(CH₂)₃I_m、-O(CH₂)₄I_m、-O(CH₂)₅I_m、-O(CH₂)₆I_m、-O(CH₂)₇I_m、-O(CH₂)₈I_m、-O(CH₂)₉I_m或-O(CH₂)₁₀I_m。在一些情况下,R²²为-O(CH₂)¹⁸F、-O(CH₂)₂¹⁸F、-O(CH₂)₃¹⁸F、-O(CH₂)₄¹⁸F、-O(CH₂)₅¹⁸F、-(CH₂)₆¹⁸F、-O(CH₂)₇¹⁸F、-O(CH₂)₈¹⁸F或-O(CH₂)₁₀¹⁸F。在一些实施例中,R²²为-(CH₂)_jO(CH₂)I_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,R²²为-(CH₂)_jO(CH₂)I_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,R²²为-CH₂O(CH₂)I_m、-CH₂O(CH₂)₂I_m、-CH₂O(CH₂)₃I_m、-CH₂O(CH₂)₄I_m、-CH₂O(CH₂)₅I_m、-CH₂O(CH₂)₆I_m、-CH₂O(CH₂)₇I_m、-CH₂O(CH₂)₈I_m、-CH₂O(CH₂)₉I_m或-CH₂O(CH₂)₁₀I_m。在一些情况下,R²²为-CH₂O(CH₂)¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₂¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₃¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₄¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₅¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₆¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₇¹⁸F、-CH₂O(CH₂)₈¹⁸F或-CH₂O(CH₂)₁₀¹⁸F。

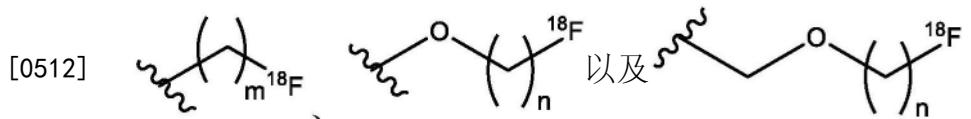
^{18}F 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_7^{18}\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_8^{18}\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_9^{18}\text{F}$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{10}^{18}\text{F}$ 。在一些实施例中, R^{22} 为 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{(CH}_2)_j\text{I}_m$; 其中 I_m 为造影部分且 j 为 1、2、3、4、5 或 6。在一些实施例中, R^{22} 为 $-\text{[(CH}_2)_j\text{O}]_j\text{I}_m$; 其中 I_m 为造影部分且每个 j 独立地为 1、2、3、4、5 或 6。在一些实施例中, R^{22} 为 $-\text{O}[\text{(CH}_2)_j\text{O}]_j\text{I}_m$; 其中 I_m 为造影部分且每个 j 独立地为 1、2、3、4、5 或 6。在一些实施例中, R^{22} 为经造影部分取代的任选地经取代的烷基。在一些实施例中, R^{22} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_j\text{I}_m$; 其中 I_m 为造影部分且 j 为 1、2、3、4、5 或 6。在一些实施例中, R^{22} 为 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_j\text{I}_m$; 其中 I_m 为造影部分且 j 为 1、2、3、4、5 或 6。在一些实施例中, R^{22} 为 $-\text{(CH}_2)_j\text{NH}(\text{CH}_2)_j\text{I}_m$; 其中 I_m 为造影部分且每个 j 独立地为 1、2、3、4、5 或 6。在一些实施例中, R^{22} 为 $\text{Si}(\text{R}^9)_2\text{I}_m$, 其中每个 R^9 为任选地经取代的烷基且其中 I_m 为造影部分。在一些实施例中, R^{22} 为 $\text{B}(\text{R}^9')_2\text{I}_m$, 其中每个 R^9' 为任选地经取代的烷基且其中 I_m 为造影部分。在一些实施例中, R^{22} 选自由以下各项组成的群组: $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}_m$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}_m$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{I}_m$ 、 $-\text{(CH}_2)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{(CH}_2)_3\text{I}_m$ 、 $-\text{(CH}_2)_4\text{I}_m$ 、 $-\text{(CH}_2)_5\text{I}_m$ 、 $-\text{(CH}_2)_6\text{I}_m$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}_m$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{I}_m$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{I}_m$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{I}_m$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{I}_m$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{I}_m$ 、 $-\text{CD}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{(CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{CHBrC}(\text{CH}_3)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{CHClC}(\text{CH}_3)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{I}_m$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{I}_m$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{I}_m$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{I}_m$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{I}_m$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{I}_m$ 以及 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{I}_m$ 。在一些实施例中, 其中 I_m 为 ^{18}F 。在一些实施例中, R^{22} 选自由以下各项组成的群组:



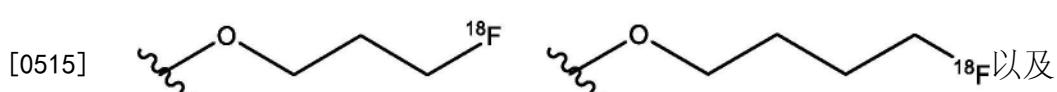
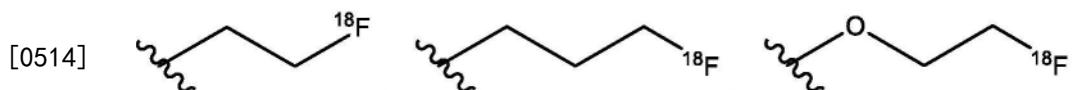
[0508] 其中 m 和 n 为介于 1 与 6 之间 (包括 1 及 6) 的整数, 且 I_m 为造影部分。在一些实施例中, R^{22} 选自由以下各项组成的群组:

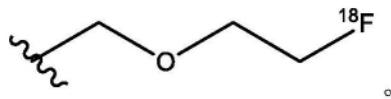


[0511] 其中 I_m 为造影部分。在一些实施例中, R^{22} 选自由以下各项组成的群组:



[0513] 其中 m 和 n 为介于 1 与 6 之间 (包括 1 和 6) 的整数。在一些实施例中, R^{22} 选自由以下各项组成的群组:



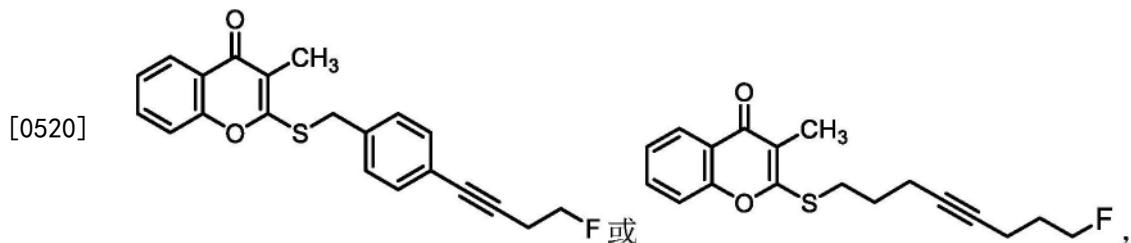


[0516] 关于式(IX)化合物,本文所述的R²²基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²⁰、R²¹、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、G、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。关于式(X)化合物,本文所述的R²²基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²¹、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、G、a、K、b以及c、或其组合中的任一者组合。

[0517] 在一些实施例中,关于式(IX)化合物,至少一个造影部分存在于R⁷、R⁸、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷或R²⁸中。在一些实施例中,式(X)或(IX)化合物包含单个造影部分。在一些实施例中,关于式(X)化合物,至少一个造影部分存在于R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸或R²⁹中。在一些实施例中,关于式(X)或(IX)化合物,至少一个造影部分存在于R²²中。如上所指出,如所属领域的技术人员所了解,当提及造影部分时,所述造影部分“存在于”实施例中的基团中,其中1)造影部分为基团(例如R²²为造影部分)或b)基团包含造影部分(例如R²²经造影部分取代)。在一些实施例中,关于式(IX)化合物,R⁷、R⁸、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷或R²⁸包含至少一个造影部分。在一些实施例中,关于式(X)化合物,R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷或R²⁹包含至少一个造影部分。在一些实施例中,关于式(IX)化合物,R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷或R²⁹为至少一个造影部分。在一些实施例中,关于式(X)化合物,R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷或R²⁹为至少一个造影部分。关于式(IX)化合物,造影部分的上述置放中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、G、a、K、b以及c、或其组合中的任一者组合。关于式(X)化合物,造影部分的上述置放中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、G、a、K、b以及c、或其组合中的任一者组合。

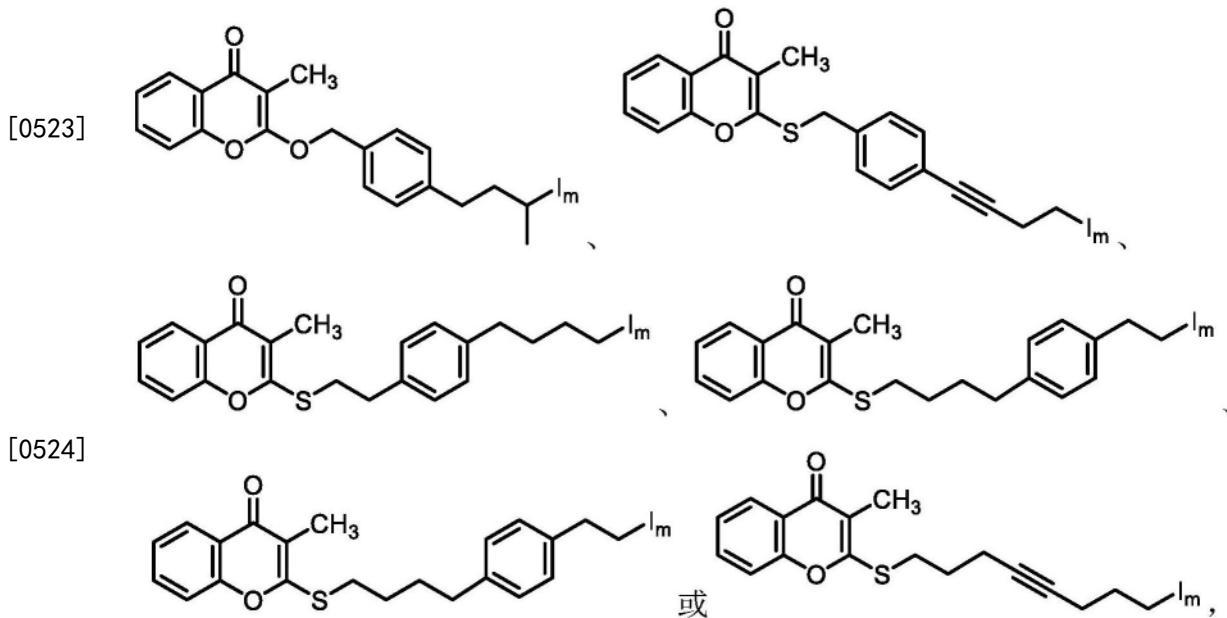
[0518] 造影部分的以下描述可联合式(IX)及(X)化合物使用。在一些实施例中,至少一个造影部分选自由以下各项组成的群组:¹¹C、¹³N、¹⁸F、⁷⁶Br、⁸⁹Zr、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、^{99m}Tc、⁹⁵Tc、¹¹¹In、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga以及⁶⁸Ga。在一些实施例中,至少一个造影部分为¹⁸F。本文中较详细描述造影部分。

[0519] 在一些实施例中,式(IX)化合物选自由以下各项组成的群组:

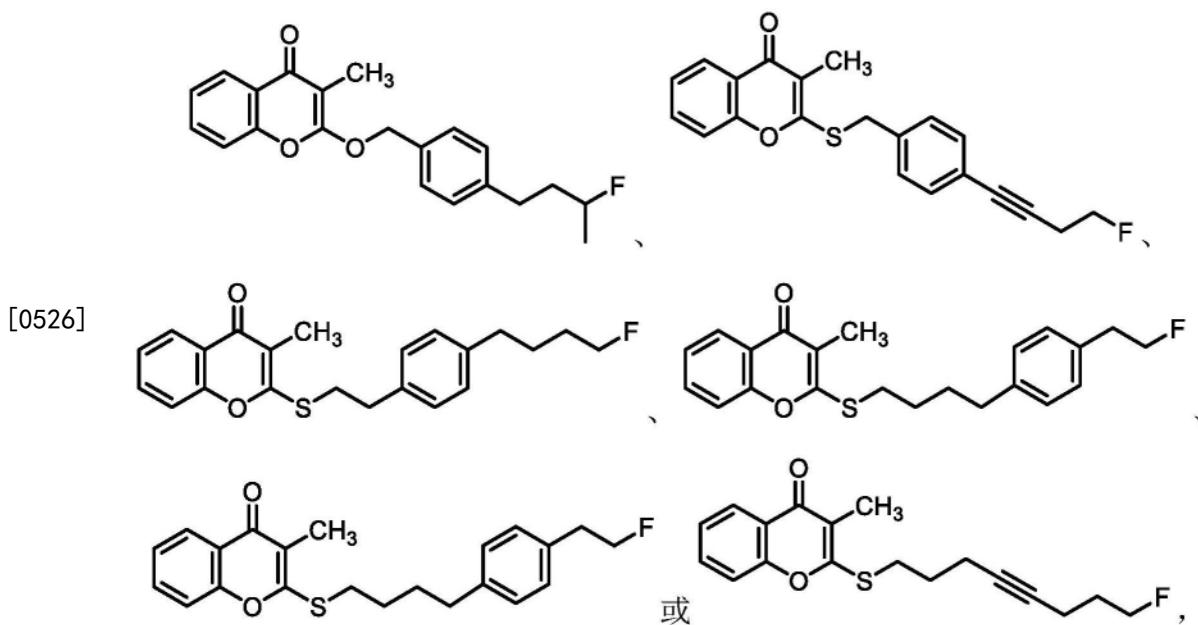


[0521] 或其医药学上可接受的盐,其中F任选地为¹⁸F。

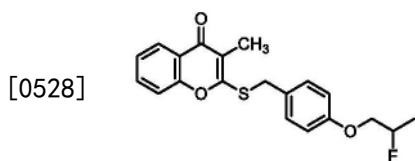
[0522] 在一些实施例中,化合物选自由以下各项组成的群组:



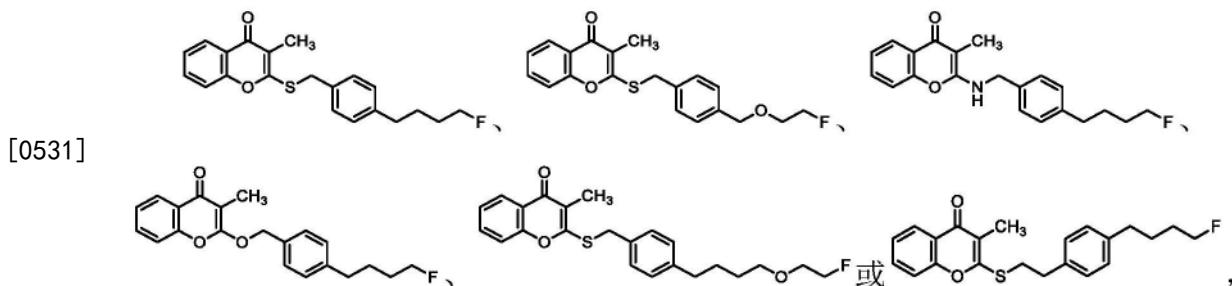
[0525] 或其医药学上可接受的盐,其中I_m为造影部分。在一些实施例中,I_m为¹⁸F。在一些实施例中,化合物选自由以下各项组成的群组:



[0527] 或其医药学上可接受的盐。在一些实施例中,每个F为¹⁸F。在一些实施例中,化合物为:



[0529] 或其医药学上可接受的盐。在一些实施例中,每个F为¹⁸F。
 [0530] 在一些实施例中,化合物选自由以下各项组成的群组:



[0532] 或其医药学上可接受的盐。在一些实施例中,每个F为¹⁸F。

[0533] 应了解,本文所述的结构的任何氢分子在一些实施例中可任选地经²H取代和/或增浓。在一些情况下,至少一个²H已经取代为¹H。

[0534] 如本文所用,术语“造影剂”指包括造影部分的任何化合物。通常可向个体投予造影剂以提供关于个体(例如人类)的至少一部分的信息。在一些情况下,造影剂可用于突出显示个体的特定区域,使得器官、血管、组织和/或其它部分更可检测和/或造影更清楚。通过提高待研究物体的检测能力和/或图像品质,可测定疾病和/或损伤的存在和程度。“造影部分”指本身(例如放射性同位素)或在暴露于外部能源(例如电磁辐射、超音波等)时能够产生可检测信号的原子或原子团。在某些情况下,造影部分可更改其局部的化学和/或磁和/或电子环境。造影部分的非限制性实例包括¹¹C、¹³N、¹⁸F、⁷⁶Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、^{99m}Tc、⁹⁵Tc、¹¹¹In、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga以及⁸⁹Zr。在一些实施例中,造影部分与包含结构-B(R⁹)₂I_m或-Si(R⁹)₂I_m的基团相连,其中I_m为造影部分,任选地为¹⁸F。在一些实施例中,造影部分与本文所述的化合物直接相连(例如通过共价键)(例如在¹⁸F、⁷⁶Br、¹²⁴I或¹³¹I的情况下)。在一些实施例中,造影部分通过非共价相互作用(例如静电相互作用)与化合物相连。在一些实施例中,造影部分通过螯合剂与化合物相连(例如在⁶⁴Cu、⁸⁹Zr、^{99m}Tc以及¹¹¹In的情况下)。本文中较详细描述螯合剂。在一些实施例中,造影部分选自由以下各项组成的群组:¹⁸F、⁷⁶Br、¹²⁴I、¹³¹I、⁶⁴Cu、⁸⁹Zr、^{99m}Tc以及¹¹¹In。在某些实施例中,造影部分为¹⁸F。在某些实施例中,造影部分为⁷⁶Br。在某些实施例中,造影部分为¹²⁴I。在某些实施例中,造影部分为¹³¹I。在一些情况下,造影部分为¹⁸F、⁷⁶Br或¹²⁴I。在一些情况下,造影部分为¹⁸F或⁷⁶Br。在一些情况下,造影剂包含单个造影部分。在一些情况下,造影剂包含一个以上造影部分(例如两个造影部分)。如本文所用,术语“造影剂”涵盖对比剂。在一些实施例中,造影剂为对比剂。术语“对比剂”指包含响应外部能源产生可检测信号的造影部分的一类造影剂。在某些情况下,对比剂可包含吸收和/或反射和/或透射外部能源的造影部分。

[0535] 在一些实施例中,包含本发明化合物的组合物或多个化合物用包括同位素(如放射性同位素)的化合物增浓。在这种情况下,所述多个化合物或组合物可称为“同位素增浓”。“同位素增浓”组合物指一种元素的一或多种同位素的百分比大于天然存在的同位素的百分比的组合物。例如,用氟物质同位素增浓的组合物可用氟-18(¹⁸F)“同位素增浓”。因此,关于多个化合物,当特定原子位置指定为¹⁸F时,应了解,在这一位置处(在所述多个化合物中)的¹⁸F的丰度(或频率)大于¹⁸F的基本上为零的天然丰度(或频率)。

[0536] 在一些实施例中,指定为待增浓的原子的最小同位素增浓因素可为约0.001%(即10⁵个原子中约1个为原子的所需同位素)、约0.002%、约0.003%、约0.004%、约0.005%、约0.006%、约0.007%、约0.008%、约0.009%、约0.01%、约0.05%、约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.75%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约10%、约15%、约

20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%或95%以上。最小同位素增浓因素在一些情况下可在约0.001%至约1%的范围内。例如，在造影部分为氟的实施例中，指定为¹⁸F的氟的最小同位素增浓因素可为约0.001% (即10⁵个氟物质中约1个为¹⁸F)、约0.002%、约0.003%、约0.004%、约0.005%、约0.006%、约0.007%、约0.008%、约0.009%、约0.01%、约0.05%、约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.75%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约10%、约15%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%或95%以上。本文所提供的组合物或多个化合物的同位素增浓可使用所属领域的技术人员所已知的常规分析方法(包括例如质谱法和HPLC)来测定。

[0537] 在一些实施例中，本文所述的组合物、方法、用途和/或系统包括或使用本文所述的化合物。在一些实施例中，所述化合物为造影剂。在一些实施例中，所述化合物为对比剂。在一些实施例中，所述化合物为造影剂或对比剂的前驱体。

[0538] 融合剂

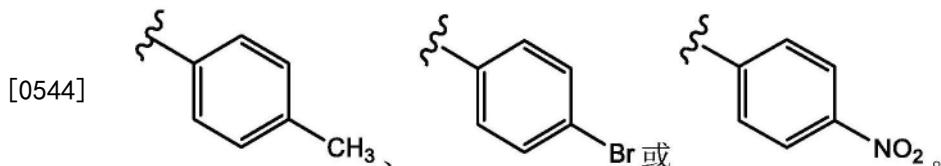
[0539] 在一些情况下，造影部分可通过与融合剂结合而与如本文所述的化合物结合(例如在造影部分为⁶⁴Cu、⁶⁸Ga、⁸⁹Zr、^{99m}Tc、¹¹¹In的实施例中)。融合剂通常共价连接到化合物。然而，在某些实施例中，融合剂可通过非共价相互作用与化合物结合。术语融合剂在本领域中具有其一般含义且一般指能够结合造影部分(例如金属离子和/或放射性核素)的化学部分，其中所述结合物在生理条件下稳定。例如，造影部分通常将与融合剂的结合物留在活体内。在一些实施例中，融合剂为通过一或多个施体原子和/或基团与造影部分结合的化合物上的部分或基团。融合剂可为本领域中已知用于结合医学上有用的金属离子或放射性核素的任何融合剂。在一些实施例中，融合剂包含一、二、三、四、五、六、七、八、九或十个施体原子和/或基团。在融合剂包含一个以上施体原子和/或基团的实施例中，施体原子/基团可相同或不同。融合剂可为单齿、双齿、三齿、四齿、五齿或五齿以上。施体原子/基团的非限制性实例包括-OH、-O⁻、-COOR'、-COO⁻、-N(R')₂、=N⁻、-SR'、-S⁻、-OP(=O)₃或-OP(=O)₃R'，其中每个R'可相同或不同且为氢、各自任选地经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、烷芳基、烷羰基、芳基、芳烷基、烷芳烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、杂烷基、杂环基、杂环基烷基。在一些情况下，融合剂可为大环。融合剂的非限制性实例描述在国际PCT公开案第W02011/005322号和美国专利第6,511,648号中，所述专利中的每一者出于所有目的以引用的方式并入本文中。在一些实施例中，融合剂包含二氨基二硫醇、巯基乙酰基三甘氨酸、单氨基单酰胺、吡啶甲基氨单乙酸、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸、双(硫缩氨基脲)、丙烯氨肟、乙二氨四乙酸或二亚乙三氨五乙酸。在一些实施例中，融合剂包含金属原子(例如A1)，其中造影部分(例如¹⁸F)与金属原子结合。

[0540] 在一些情况下，与融合剂结合的造影部分可进一步与一或多个辅助物或辅配位体结合。“辅助物”或“辅配位体”可为用于完成造影部分以及融合剂的配位层的配位体。在一些实施例中，造影部分配位层可包含一或多个来自融合剂的键结原子和/或基团且任选地一或多个辅助物和/或辅配位体。适用于制备放射性药物及适用于制备所述放射性药物的诊断试剂盒的辅助物或辅配位体可包含一或多个氧、氮、碳、硫、磷、砷、硒及碲施体原子。实现造影部分与融合剂的结合的条件将视待使用的融合剂类型而定且在本领域中为众所周知的。

[0541] 造影剂前驱体

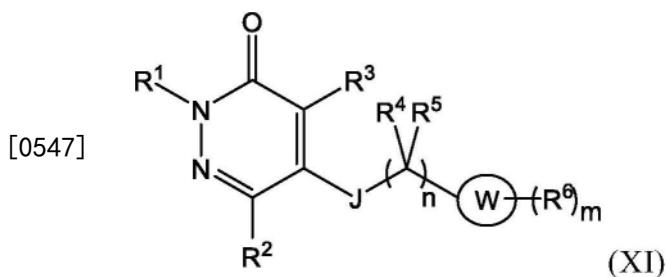
[0542] 在本发明的另一方面中,提供适用于制备如本文所述的造影剂的造影剂前驱体。在某些实施例中,造影剂前驱体包含可在取代反应中经亲核试剂置换以形成造影剂的离去基(例如磺酸酯、卤化物)。造影剂前驱体还可包括任选地保护的官能基。在一些实施例中,造影剂前驱体具有与上述造影剂(例如包含至少一个造影部分的化合物)实质上类似的结构,但其中造影部分或取代基包括造影部分而非包括离去基。在某些实施例中,造影剂前驱体具有与上述造影剂实质上类似的结构,但其中螯合剂基团不与造影部分缔合。

[0543] 如本文所用,术语“离去基”具有其在合成有机化学技术中的一般含义且指能够经亲核试剂置换的原子或基团。适合的离去基的实例包括(但不限于)卤化物(如氯化物、溴化物或碘化物)、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷磺酰基氧基、芳烃磺酰基氧基、烷基-羰基(例如乙酰基)、芳基羰基、芳氧基、甲氧基、N,O-二甲基羟氨基、9-苯基咁吨(pixyl)、卤甲酸盐、-NO₂、三烷基铵以及芳基锍盐。在一些实施例中,离去基为磺酸酯。在一些实施例中,磺酸酯包含式-OSO₂R',其中R'选自由以下各项组成的群组:任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的芳烷基以及任选地经取代的杂芳烷基。在一些实施例中,R'为经取代或未经取代的C₁-C₆烷基。在一些实施例中,R'为甲基。在一些实施例中,R'为-CF₃。在一些实施例中,R'为经取代或未经取代的芳基。在一些实施例中,R'为经取代或未经取代的苯基。在一些实施例中,R'为



[0545] 在一些情况下,离去基为甲苯磺酸酯基(toluenesulfonate)(甲苯磺酸酯基(tosylate),Ts)、甲烷磺酸酯基(甲磺酸盐,Ms)、对溴苯磺酰基(溴苯磺酸酯基,Bs)或三氟甲烷磺酸酯基(三氟甲磺酸酯基,Tf)。在一些情况下,离去基为溴苯磺酸酯基(对溴苯磺酰基)。在一些情况下,离去基为硝基苯磺酸酯基(2-硝基苯磺酰基)。在一些实施例中,离去基为含磺酸酯的基团。在一些实施例中,离去基为甲苯磺酸酯基。离去基亦可为氧化膦(例如在光延反应(Mitsunobu reaction)期间形成)或内部离去基,如环氧化物或环状硫酸酯。

[0546] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0548] 或其盐;其中

[0549] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基;

[0550] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷

基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及离去基；

[0551] R³选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及离去基；

[0552] J选自由以下各项组成的群组：N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键；

[0553] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组，或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环；

[0554] n为0、1、2或3；

[0555] W为杂芳基、萘基、杂环基或芳基；

[0556] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及离去基；

[0557] m为0、1、2、3、4、5、6或7；

[0558] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；

[0559] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基；

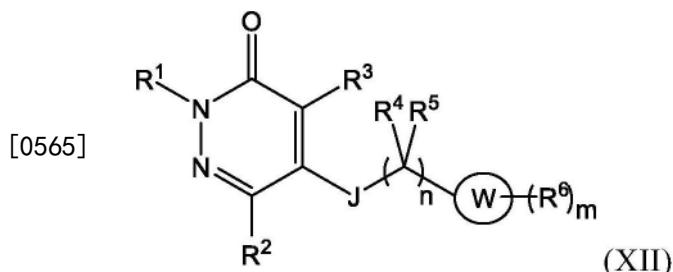
[0560] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及离去基；和

[0561] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基，

[0562] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基；和

[0563] 其限制条件为当W为芳基时，a) R³不为卤基、烷基或卤烷基，或b) 至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组：任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、经-CN取代的烷基、经-C(=O)OR⁸取代的烷基、经-C(=O)R⁸取代的烷基、经-N(R⁷)₂取代的烷基、-CN、-NO₂、-N(R⁷)₂、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂以及-N(R⁷)C(=O)R⁸。

[0564] 在一些实施例中，提供包含以下结构的化合物：



[0566] 或其盐;其中

[0567] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基;

[0568] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及离去基;

[0569] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及离去基;

[0570] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;

[0571] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[0572] n 为0、1、2或3;

[0573] W 为杂芳基、萘基或杂环基;

[0574] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及离去基;

[0575] m 为0、1、2、3、4、5、6或7;

[0576] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

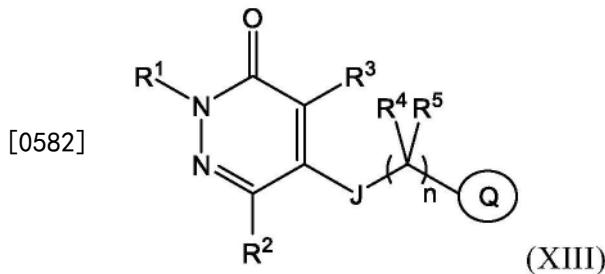
[0577] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基;

[0578] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及离去基;和

[0579] 每个 $R^{9'}$ 独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基,

[0580] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[0581] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0583] 或其盐;其中

[0584] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基;

[0585] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及离去基;

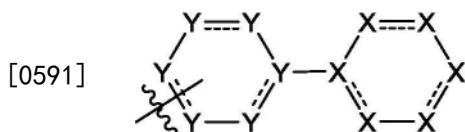
[0586] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及离去基;

[0587] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;

[0588] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[0589] n 为0、1、2或3;

[0590] Q 具有以下结构:



[0592] 每个Y和每个X独立地选自由 C 、 $C(R^6)$ 、 $C(R^6)_2$ 、 N 、 NR^7 、 O 以及 S 组成的群组,其限制条件为至少一个Y不为 C 或 $C(R^6)$;

[0593] 每个 --- 独立地为单键或双键。

[0594] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及离去基;

[0595] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

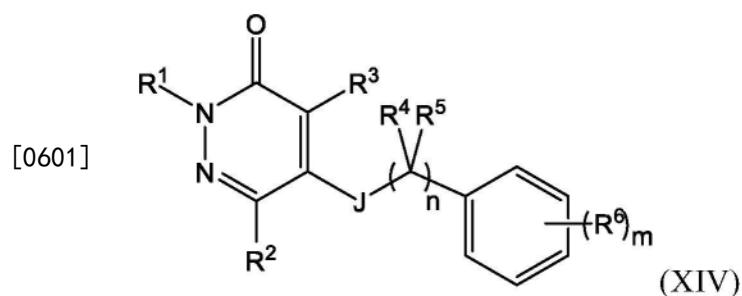
[0596] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基;

[0597] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及离去基;和

[0598] 每个R^{9'}独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基,

[0599] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[0600] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0602] 或其盐;其中

[0603] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基;

[0604] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及离去基;

[0605] R³选自由以下各项组成的群组:氢、未经取代的烷基或任选地经除卤素以外的部分取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、-CN以及-NO₂;

[0606] J选自由以下各项组成的群组:N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键;

[0607] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组,或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环;

[0608] n为0、1、2或3;

[0609] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R^{9'})₃、-OR⁸以及离去基;

[0610] m为0、1、2、3、4或5;

[0611] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地

经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；

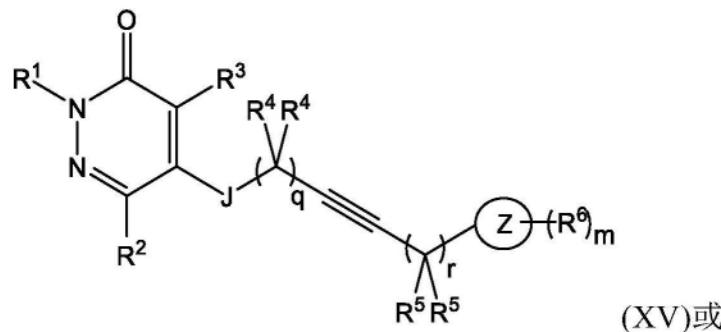
[0612] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基；

[0613] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及离去基；和

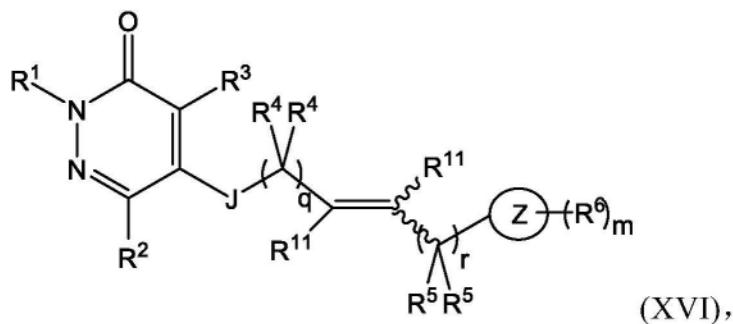
[0614] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基，

[0615] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[0616] 在一些实施例中，提供包含以下结构的化合物：



[0617]



[0618] 或其盐；其中

[0619] R¹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基；

[0620] R²选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及离去基；

[0621] R³选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及离去基；

[0622] J选自由以下各项组成的群组：N(R⁷)、S、O、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键；

[0623] 每个R⁴、R⁵和R¹¹独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组，或

任选地任何两个R⁴或任何两个R⁵相连以形成环；

[0624] q和r各自独立地为0、1、2或3；

[0625] Z选自由以下各项组成的群组：芳基、杂芳基、杂环基以及一键；

[0626] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及离去基；

[0627] m为0、1、2、3、4、5、6或7；

[0628] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基及离去基，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；

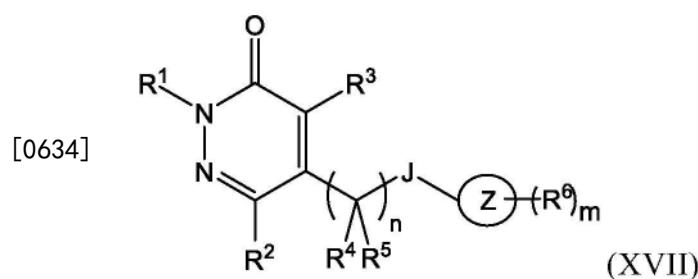
[0629] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基；

[0630] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及离去基；和

[0631] 每个R^{9'}独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基，

[0632] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[0633] 在一些实施例中，提供包含以下结构的化合物：



[0635] 或其盐；其中

[0636] R¹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基；

[0637] R²选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、-NO₂、卤烷基以及离去基；

[0638] R³选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及离去基；

[0639] J选自由以下各项组成的群组：N(R⁷)、S、O、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N

(R⁷)、N(R⁷)C(=O)以及-CH₂O;

[0640] 每个R⁴和R⁵独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组,或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环;

[0641] n为1、2或3;

[0642] Z选自由以下各项组成的群组:芳基、杂芳基、杂环基以及一键;

[0643] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及离去基;

[0644] m为0、1、2、3、4、5、6或7;

[0645] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基,或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

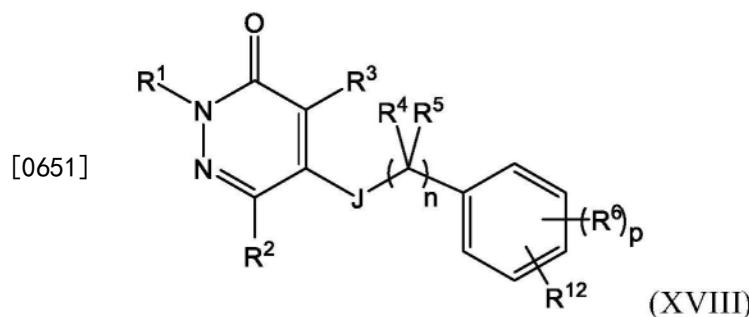
[0646] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基;

[0647] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及离去基;和

[0648] 每个R⁹'独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基,

[0649] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[0650] 在一些实施例中,提供包含以下结构的化合物:



[0652] 或其盐;其中

[0653] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基;

[0654] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及离去基;

[0655] R³选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷

基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及离去基；

[0656] J选自由以下各项组成的群组：N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键；

[0657] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组，或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环；

[0658] n为0、1、2或3；

[0659] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及离去基；

[0660] p为0、1、2、3或4；

[0661] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；和

[0662] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基；

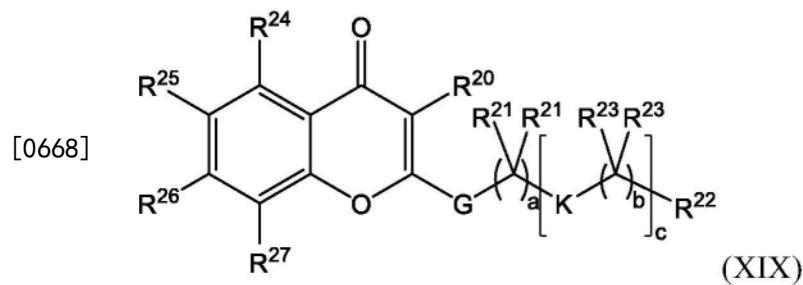
[0663] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及离去基；

[0664] 每个R⁹'独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基；和

[0665] R¹²选自由以下各项组成的群组：任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、经-CN取代的烷基、经-C(=O)OR⁸取代的烷基、经-C(=O)R⁸取代的烷基、经-N(R⁷)₂取代的烷基、-CN、-NO₂、-N(R⁷)₂、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂以及-N(R⁷)C(=O)R⁸，

[0666] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[0667] 在一些实施例中，提供包含以下结构的化合物：



[0669] 或其盐；其中

[0670] R²⁰选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基

基、-CN以及-NO₂；

[0671] 每个R²¹和R²³独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基以及离去基，或任选地任何两个R²¹或任何两个R²³可相连以形成环；

[0672] R²²选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、-OR²⁸、-Si(R⁹)₃、-B(R^{9'})₃以及离去基；

[0673] R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷各自独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN以及离去基；

[0674] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；和

[0675] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基；

[0676] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及离去基；

[0677] 每个R^{9'}独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基；

[0678] R²⁸选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基以及任选地经取代的杂烷基；

[0679] G为O、S或NR²⁸；

[0680] a为0、1、2、3或4；

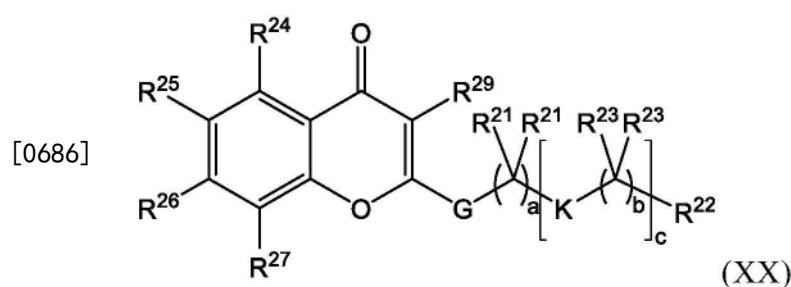
[0681] 每个K独立地为各自任选地经取代的亚芳基、亚杂芳基、亚烯基或亚炔基；

[0682] 每个b独立地为0、1、2、3或4；和

[0683] c为1或2，

[0684] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[0685] 在一些实施例中，提供包含以下结构的化合物：



[0687] 或其盐；其中

[0688] 每个R²¹和R²³独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选

地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基以及离去基，或任选地任何两个R²¹或任何两个R²³可相连以形成环；

[0689] R²²选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、-OR²⁸、-Si(R⁹)₃、-B(R^{9'})₃以及离去基；

[0690] R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷各自独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN以及离去基；

[0691] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；和

[0692] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基；

[0693] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤基以及离去基；

[0694] 每个R^{9'}独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基；

[0695] R²⁸选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基以及任选地经取代的杂烷基；

[0696] R²⁹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及离去基；

[0697] G为0、S或NR²⁸；

[0698] a为0、1、2、3或4；

[0699] 每个K独立地为各自任选地经取代的亚芳基、亚杂芳基、亚烯基或亚炔基，其限制条件为至少一个K为亚烯基或亚炔基；

[0700] 每个b独立地为0、1、2、3或4；和

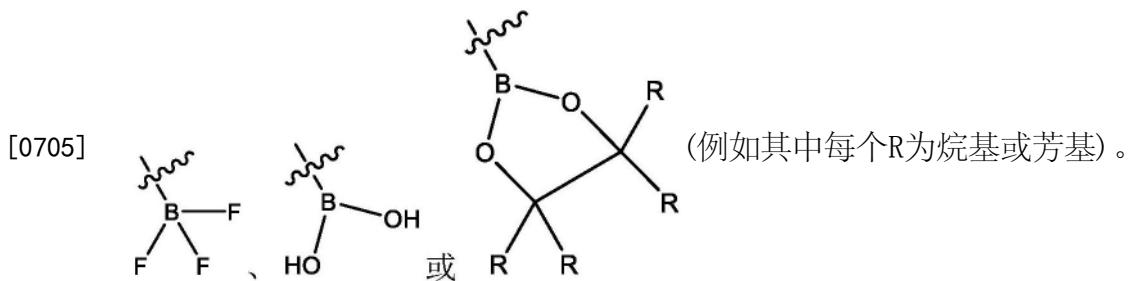
[0701] c为1或2，

[0702] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[0703] 在包含式(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)或(XX)的以上化合物中的每一者中，每个基团和/或变量可任选地选自以上为具有式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)或(X)的相应造影剂所提供的基团和/或变量，其中为包含式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)或(X)的化合物所提供的基团中的每个造影部分经离去基置换。

[0704] R⁶基团的以下描述可联合式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物使用。在一些实施例中，关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物，除一个R⁶以外所有R⁶均为H。即，所有R⁶为H且一个R⁶不为H。在一些情况下，不为H的一个R⁶

经至少一个离去基取代。在一些情况下,不为H的一个R⁶为至少一个离去基。在一些实施例中,关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物,至少一个R⁶为各自经离去基取代的任选地经取代的烷基、任选地经取代的烷氧基或任选地经取代的烷氧基烷基。在一些实施例中,关于式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物,至少一个R⁶为-(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且j为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,至少一个R⁶为-(CH₂)₁L_G、-(CH₂)₂L_G、-(CH₂)₃L_G、-(CH₂)₄L_G、-(CH₂)₅L_G、-(CH₂)₆L_G、-(CH₂)₇L_G、-(CH₂)₈L_G、-(CH₂)₉L_G或-(CH₂)₁₀L_G。在一些实施例中,至少一个R⁶为-O(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且j为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,至少一个R⁶为-O(CH₂)₅L_G、-O(CH₂)₆L_G、-O(CH₂)₇L_G、-O(CH₂)₈L_G、-O(CH₂)₉L_G或-O(CH₂)₁₀L_G。在一些实施例中,至少一个R⁶为-(CH₂)_jO(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为-(CH₂)O(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,至少一个R⁶为-CH₂O(CH₂)_jL_G、-CH₂O(CH₂)₂L_G、-CH₂O(CH₂)₃L_G、-CH₂O(CH₂)₄L_G、-CH₂O(CH₂)₅L_G、-CH₂O(CH₂)₆L_G、-CH₂O(CH₂)₇L_G、-CH₂O(CH₂)₈L_G、-CH₂O(CH₂)₉L_G或-CH₂O(CH₂)₁₀L_G。在一些实施例中,至少一个R⁶为-C≡C-(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为-[CH₂)_jO]_j(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为-O[CH₂)_jO]_j(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为经离去基取代的任选地经取代的烷基。在一些实施例中,至少一个R⁶为-C(=O)O(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为-C(=O)(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为-(CH₂)_jNH(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,至少一个R⁶为Si(R⁹)₂L_G,其中每个R⁹为任选地经取代的烷基且其中L_G为离去基。在一些实施例中,至少一个R⁶为B(R⁹)₂L_G,其中每个R⁹为任选地经取代的烷基且其中L_G为离去基;或任选地两个R⁹相连以形成环,其为离去基的一部分;或任选地缺少一个R⁹,例如:



[0706] 在一些实施例中,至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组:-C≡C-CH₂CH₂CH₂L_G、-C≡C-CH₂CH₂L_G、-C≡C-CH₂L_G、-CH₂L_G、-(CH₂)₂L_G、-(CH₂)₃L_G、-(CH₂)₄L_G、-(CH₂)₅L_G、-(CH₂)₆L_G、-OCH₂L_G、-O(CH₂)₂L_G、-O(CH₂)₃L_G、-O(CH₂)₄L_G、-O(CH₂)₅L_G、-O(CH₂)₆L_G、-CH₂O(CH₂)₂L_G、-CH₂O(CH₂)₃L_G、-CH₂O(CH₂)₂L_G、-CH₂O(CH₂)₃L_G、-CD₂O(CH₂)₂L_G、-(CH₂)₂O(CH₂)₂L_G、-CHBrC(CH₃)₂L_G、-CHC1C(CH₃)₂L_G、-CHFC(CH₃)₂L_G、-C(=O)OCH₂L_G、-C(=O)O(CH₂)₂L_G、-C(=O)O(CH₂)₃L_G、-CH₂NH(CH₂)₂L_G、-CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂L_G、-CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₃L_G、-O(CH₂)₂O(CH₂)₂L_G、-C(=O)(CH₂)₂L_G及-C(=O)(CH₂)₃L_G。关于式(XI)或(XII)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、W、m以及n或其组合中的任一者组合。关于式(XIII)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、Q、J以及n或其组合中的任一者组合。关于式(XIV)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一

者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、m以及n或其组合中的任一者组合。关于式(XV)或(XVI)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹¹、J、Z、m、q以及r或其组合中的任一者组合。关于式(XVII)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、J、Z、n以及m或其组合中的任一者组合。关于式(XVIII)化合物,本文所述的R⁶基团中的每一者可与如本文所述的R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹²、J、p以及n或其组合中的任一者组合或其组合。

[0707] R²²基团的以下描述可与式(XIX)或(XX)化合物联合使用。在一些实施例中,R²²为离去基。在一些实施例中,R²²经离去基取代。在一些实施例中,R²²为各自经离去基取代的任选地经取代的烷基、任选地经取代的烷氧基或任选地经取代的烷氨基烷基。在一些实施例中,R²²为-Si(R⁹)₃或-B(R^{9'})₃。在一些实施例中,R²²为-(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且j为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,R²²为-(CH₂)₁L_G、-(CH₂)₂L_G、-(CH₂)₃L_G、-(CH₂)₄L_G、-(CH₂)₅L_G、-(CH₂)₆L_G、-(CH₂)₇L_G、-(CH₂)₈L_G、-(CH₂)₉L_G或-(CH₂)₁₀L_G。在一些实施例中,R²²为-O(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且j为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,R²²为-O(CH₂)₁L_G、-O(CH₂)₂L_G、-O(CH₂)₃L_G、-O(CH₂)₄L_G、-O(CH₂)₅L_G、-O(CH₂)₆L_G、-O(CH₂)₇L_G、-O(CH₂)₈L_G、-O(CH₂)₉L_G或-O(CH₂)₁₀L_G。在一些实施例中,R²²为-(CH₂)_jO(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,R²²为-(CH₂)_jO(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些情况下,R²²为-CH₂O(CH₂)₁L_G、-CH₂O(CH₂)₂L_G、-CH₂O(CH₂)₃L_G、-CH₂O(CH₂)₄L_G、-CH₂O(CH₂)₅L_G、-CH₂O(CH₂)₆L_G、-CH₂O(CH₂)₇L_G、-CH₂O(CH₂)₈L_G、-CH₂O(CH₂)₉L_G或-CH₂O(CH₂)₁₀L_G。在一些实施例中,R²²为-C≡C-(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,R²²为-[CH₂)_jO]_j(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,R²²为-O[CH₂)_jO]_j(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,R²²为经离去基取代的任选地经取代的烷基。在一些实施例中,R²²为-C(=O)O(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,R²²为-C(=O)(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且j为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,R²²为-(CH₂)_jNH(CH₂)_jL_G;其中L_G为离去基且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。在一些实施例中,R²²为Si(R⁹)₂L_G,其中每个R⁹为任选地经取代的烷基且其中L_G为离去基。在一些实施例中,R²²为B(R^{9'})₂L_G,其中每个R^{9'}为任选地经取代的烷基且其中L_G为离去基。在一些实施例中,R²²选自由以下各项组成的群组:-C≡C-CH₂CH₂CH₂L_G、-C≡C-CH₂CH₂L_G、-C≡C-CH₂L_G、-(CH₂)₂L_G、-(CH₂)₃L_G、-(CH₂)₄L_G、-(CH₂)₅L_G、-(CH₂)₆L_G、-OCH₂L_G、-O(CH₂)₂L_G、-O(CH₂)₃L_G、-O(CH₂)₄L_G、-O(CH₂)₅L_G、-O(CH₂)₆L_G、-CH₂O(CH₂)₂L_G、-CH₂O(CH₂)₃L_G、-CD₂O(CH₂)₂L_G、-(CH₂)₂O(CH₂)₂L_G、-CHBrC(CH₃)₂L_G、-CHClC(CH₃)₂L_G、-CHFC(CH₃)₂L_G、-C(=O)OCH₂L_G、-C(=O)O(CH₂)₂L_G、-C(=O)O(CH₂)₃L_G、-CH₂NH(CH₂)₂L_G、-CH₂NHCH₂L_G、-CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂L_G、-CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₃L_G、-O(CH₂)₂O(CH₂)₂L_G、-C(=O)O(CH₂)₂L_G以及-C(=O)(CH₂)₃L_G。关于式(XIX)化合物,本文所述的R²²基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²⁰、R²¹、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、G、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。关于式(XX)化合物,本文所述的R²²基团中的每一者可与如本文所述的R⁷、R⁸、R²¹、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、G、a、K、b以及c或其组合中的任一者组合。

[0708] 如本文中较详细所述,提供一种诊断试剂盒,其包含一或多个含有如此部分中所述的化合物或其盐(例如包含式(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)或(XX)的化合物)以及任选的其它组分的小瓶。在一些实施例中,所述诊断试剂盒用

于制备用于造影、检测和/或监控个体的心肌灌注的诊断剂。在一些实施例中,所述其它组分选自由以下各项组成的群组:辅助配位体、还原剂、转移配位体、缓冲液、冻干助剂、稳定化助剂、增溶助剂以及抑菌剂。

[0709] 如本文中较详细所述,在一些实施例中,提供用于形成造影剂的方法,所述方法包含使如本部分中所述的化合物或其盐(例如包含式(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)或(XX)的化合物)与含¹⁸F物质反应,产生包含¹⁸F的造影剂(例如分别包含式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)或(X)的化合物)。

[0710] 盐

[0711] 在一些实施例中,本文所述的造影剂和前驱体可为盐。在一些情况下,所述盐为医学上可接受的盐。然而,在造影剂前驱体的情况下,所述盐可不必为医学上可接受的盐。所属领域的技术人员应了解用于形成本文所述的造影剂和造影剂前驱体的盐的适合的相对阴离子。另外,所属领域的技术人员应了解,相对阴离子X[⊖]的电荷可小于-1(例如-2、-3),且在所述实施例中,每个相对阴离子X[⊖]可与一个以上化合物分子缔合。在一些实施例中,相对离子为卤离子、磷酸根、磷酸氢根、磷酸二氢根、硫酸氢根、硫酸根、三氟乙酸根、甲苯磺酸根、乙酸根、甲酸根、柠檬酸根、抗坏血酸根、甲磺酸根(甲烷磺酸根)、三氟甲磺酸根(三氟甲烷磺酸根)、酒石酸根、乳酸根或苯甲酸根。适合的相对阴离子的其它非限制性实例包括无机酸的共轭碱(例如氯离子、溴离子、碘离子、氟离子、硝酸根、硫酸根、磷酸根)或有机酸的共轭碱(例如羧酸根、乙酸根、苯甲酸根、酒石酸根、己二酸根、乳酸根、甲酸根、顺丁烯二酸根、谷氨酸根、抗坏血酸根、柠檬酸根、葡萄糖酸根、乙二酸根、丁二酸根、双羟萘酸根、水杨酸根、羟乙基磺酸根、丁二酰胺酸根、单二乙醇酸根、二异丁酸根、葡萄糖酸根)。盐的其它非限制性实例包括己二酸盐、海藻酸盐、氨基水杨酸盐、无水亚甲基柠檬酸盐(anhydromethylenecitrate)、槟榔碱(arecoline)、天冬氨酸盐、硫酸氢盐、樟脑酸盐、二葡萄糖酸盐、二氢溴化物、丁二酸氢盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、氟化物、碘化物、亚甲基双(水杨酸盐)、萘二磺酸盐、乙二酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯乙基巴比妥酸盐、苦味酸盐、丙酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙(calcium edentate)、樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙内酰胺苯胂酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海卓氨(hydrabamine)、溴化物、氯化物、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、杏仁酸盐、甲磺酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐(embonate))、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐(tannate)、酒石酸盐、8-氯茶碱盐(teoclinate)及三乙基碘(triethiodide)(参见贝格(Berge)等人,医药科学杂志(Journal of Pharmaceutical Sciences),66(1),1977,1-19)。

[0712] 合成造影剂的方法

[0713] 在其它方面中,提供合成造影剂的方法。本文所述的方法可用于自如本文所述的造影剂前驱体合成如本文所述的各种造影剂。一般说来,造影剂可通过造影剂前驱体与包含造影部分的反应物反应来合成。在一些情况下,所述反应涉及在造影剂前驱体与反应物的造影部分之间形成共价键。在其它情况下,然而,所述反应涉及造影部分与造影剂前驱体

的非共价缔合(例如通过螯合)。以下部分提供多个用于自造影剂前驱体形成造影剂的非限制性实施例。所属领域的技术人员应了解用于自造影剂前驱体形成造影剂的其它适合方法和技术。另外,还描述可与造影剂的合成联合执行的其它步骤(例如调配、纯化)。

[0714] 在一些情况下,造影剂通过造影剂前驱体与造影部分反应来形成。在某些实施例中,方法涉及包含离去基的造影剂前驱体与造影部分源(例如氟物质)反应。例如,造影部分通过如S_N2或S_N1反应的取代反应置换离去基。即,在所述反应期间,造影部分置换离去基,从而产生造影剂。

[0715] 本文所述的方法可用于自造影剂前驱体合成各种各样的造影剂。一般说来,造影剂前驱体可包括至少一个可经造影部分置换的离去基,如¹⁸F物质。造影剂前驱体可使用所属领域的技术人员已知的方法来合成。

[0716] A.一般反应条件

[0717] 本文所述的合成方法可在任何适合溶剂中进行,所述溶剂包括(但不限于)非卤化烃溶剂(例如戊烷、己烷、庚烷、环己烷)、卤化烃溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、氟苯、三氟甲苯)、芳香族烃溶剂(例如甲苯、苯、二甲苯)、酯溶剂(例如乙酸乙酯)、醚溶剂(例如四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二甲氧乙烷)以及醇溶剂(例如乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇)。在某些实施例中,使用质子性溶剂。在其它实施例中,使用非质子性溶剂。适用于所述合成方法的溶剂的非限制性实例包括丙酮、乙酸、甲酸、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、乙腈、对甲酚、乙二醇、石油醚、四氯化碳、六甲基-磷酰三酰胺、三乙氨、甲基吡啶以及吡啶。

[0718] 所述方法可在任何适合温度下进行。在一些情况下,所述方法在约室温(例如约20°C、介于约20°C与约25°C之间、约25°C或其类似温度)下进行。在一些情况下,然而,所述方法在低于或高于室温的温度下进行,例如在约-78°C下、在约-70°C、约-50°C、约-30°C、约-10°C、约-0°C、约10°C、约30°C、约40°C、约50°C、约60°C、约70°C、约80°C、约90°C、约100°C、约120°C、约140°C或其类似温度下。在一些实施例中,所述方法在高于室温的温度下进行,例如介于约25°C与约120°C之间,或介于约25°C与约100°C之间,或介于约40°C与约120°C之间,或介于约80°C与约120°C之间。可通过溶液回流来维持温度。在一些情况下,所述方法介于约-78°C与约25°C之间或介于约0°C与约25°C之间的温度下进行。

[0719] 本文所述的方法可在任何适合pH值下进行,例如等于或小于约13、等于或小于约12、等于或小于约11、等于或小于约10、等于或小于约9、等于或小于约8、等于或小于约7或等于或小于约6。在一些情况下,pH值可大于或等于1、大于或等于2、大于或等于3、大于或等于4、大于或等于5、大于或等于6、大于或等于7或大于或等于8。在一些情况下,pH值可介于约2与约12之间,或介于约3与约11之间,或介于约4与约10之间,或介于约5与约9之间,或介于约6与约8之间,或为约7。

[0720] 产物的产率百分比可大于约60%、大于约70%、大于约75%、大于约80%、大于约85%、大于约90%、大于约92%、大于约95%、大于约96%、大于约97%、大于约98%、大于约99%或99%以上。

[0721] B1.卤化

[0722] 在一些实施例中,造影剂通过造影剂前驱体与造影部分反应来形成。在某些实施例中,造影剂前驱体包含至少一个易经造影部分置换的离去基,如卤素(例如¹⁸F、⁷⁶Br、¹²⁴I、¹³¹I)。因此,在某些实施例中,本文所述的方法涉及包含离去基的造影剂前驱体与造影部

分源反应。

[0723] 在一些实施例中,卤化物通过如S_N2或S_N1反应的取代反应置换所提供的造影剂前驱体上的离去基,从而产生造影剂。例如,如氟化物的卤化物可置换造影剂前驱体的磺酸酯基离去基,得到氟化造影剂。在某些实施例中,取代反应为不需要后续脱除保护基步骤的一步式程序。即,对完全脱除保护基的造影剂前驱体进行取代步骤。在某些实施例中,本发明所提供的取代反应产生氟化造影剂(例如包含¹⁸F的造影剂)。

[0724] 在一些实施例中,所提供的造影剂通过芳基或杂芳基卤化反应(例如芳基氟化、芳基溴化、芳基碘化)合成。用于合成芳基或杂芳基卤化物的许多技术在本领域中为已知的。例如,在某些实施例中,包含¹²⁴I、¹³¹I或⁷⁶Br造影部分的造影剂在使用或不使用铜(I)催化的情况下,通过桑德迈尔反应(Sandmeyer reaction)由芳基重氮盐造影剂前驱体合成(参见例如贝利斯卡(Beletskaya)等人,合成学(Synthesis),2007,2534-2538;胡巴德(Hubbard)等人,有机化学杂志(J.Org.Chem.),2008,73,316-319;菲利莫诺夫(Filimonov)等人,有机化学通讯(Org.Lett.),2008,10,3961-3964;库拉诺卡亚(Krasnokutskaya)等人,合成学,2007,81-84)。在其它实施例中,包含¹⁸F造影部分的造影剂通过相关巴尔茨-席曼反应(Balz-Schiemann reaction)由重氮盐造影剂前驱体合成。在某些实施例中,包含¹²⁴I或¹³¹I造影部分的造影剂通过“芳香族芬克尔斯坦(aromatic Finkelstein)”反应由芳基溴造影剂前驱体合成(参见例如A.克拉帕斯(A.Klapars),S.L.布克沃德(S.L.Buchwald),美国化学会志(J.Am.Chem.Soc.),2002,124,14844-14845)。在其它实施例中,包含¹²⁴I、¹³¹I或⁷⁶Br造影部分的造影剂通过使硼酸或硼酸酯造影剂前驱体与适当的N-卤基丁二酰亚胺试剂(赛贝斯(Thiebes)等人,Synlett,1998,141-142)或溴化铜试剂(参见例如穆菲(Murphy)等人,美国化学会志,2007,129,15434-15435;汤普森(Thompson)等人,合成学,2005,547-550)反应来合成。在一些实施例中,包含⁷⁶Br造影部分的造影剂通过有机三氟硼酸盐造影剂前驱体合成(参见例如G.W.卡巴尔卡(G.W.Kabalka),A.R.麦瑞迪(A.R.Mereddy),金属有机化学(Organometallics),2004,23,4519-4521)。所属领域的技术人员应了解,可在许多其它条件下卤化活化或去活化的芳烃(参见例如库拉茨维茨(Kraszkiewicz)等人,合成学,2006,1195-1199;冈谷利(Ganguly)等人,合成学,2010,1467-1472;艾斯克拉(Iskra)等人,合成学,2004,1869-1873;卡斯奈特(Castanet)等人,四面体通讯(Tetrahedron Lett.),2002,43,5047-5048;普拉卡什(Prakash)等人,美国化学会志,2004,126,15570-15776;鲁林斯基(Lulinski)等人,合成学,2004,441-445;冈谷利等人,合成学,2005,1103-1108;纳杰什(Rajesh)等人,有机化学(Org.Chem.),2007,72,5867-5869;库玛(Kumar)等人,合成学,2010,1629-1632;周(Zhou)等人,合成学,2011,207-209;蒙泽尔(Menzel)等人,有机化学杂志,2006,71,2188-2191),且这类反应可用于某些实施例中以合成本文所述的造影剂。所属领域的技术人员还应了解,本文所述的许多芳基卤化反应还将有效产生含有卤基烯烃或卤基炔烃的造影剂以及含有卤基杂芳基的造影剂。

[0725] 在一些实施例中,包含¹⁸F造影部分的造影剂通过芳基氟化合成。参见例如古谷(Furuya)等人,合成学,2010(11):1804-1821(2010),用于芳基氟化反应的信息回顾。例如,在某些实施例中,包含¹⁸F造影部分的造影剂通过亲核氟化反应合成。亲核氟化反应的实例包括(但不限于)哈莱克斯过程(Halex process)(Adams等人,化学学会评论(Chem Soc Rev)1999;28:225;霍维茨(Horwitz)等人,有机化学杂志1961;26:3392;巴林(Barlin)等

人,精细与化学专用品(J.Chem.Soc.,Perkin Trans)1 1972:1269;匹克(Pike)等人,有机化学杂志化学通讯(J.Chem.Soc.,Chem Commun)1995:2215;沙哈(Shah)等人,精细与化学专用品1 1998:2043;艾默特(Ermert)等人,标记化合物放射性药物(J Labelled Compd Radiopharm)2004;47:429);氟化脱硝(阿达姆斯(Adams)等人,化学学会评论1999;28:225;阿达姆斯等人,氟化学杂志(J.Fluorine Chem)1998;92:127);用氟化物置换铵(安吉利尼(Angelini)等人,氟化学杂志1985;27:177)以及二芳基碘盐的氟化(杰达金(Zhdankin)等人,化学会志(Chem Rev)2008;108:5299;贝林格(Beringer)等人,美国化学会志(J.Am.Chem Soc)1953;75:2708;罗斯(Ross)等人,美国化学会志2007;129:8018)。氟化三烷基铵试剂也可用于亲核氟化反应(孙(Sun)等人,德国应用化学(Angew.Chem.,Int.Ed)2006;45:2720;古鲁辛(Grushin)等人,金属有机化学2008;27:4825)。在某些实施例中,亲核氟化反应经钯催化(参见例如古鲁辛等人,金属有机化学2008;27:4825;沃特逊(Watson)等人,科学(Science)2009;325:1661)。在其它实施例中,包含¹⁸F造影部分的造影剂通过亲电子氟化反应合成。亲电子氟化反应的实例包括(但不限于)芳基格林纳(Grignard)试剂的氟化(安巴拉桑(Anbarasan P),纽尔曼(Neumann H),贝勒(Beller M).德国应用化学2010;49:2219);芳基镁试剂的氟化(山田(Yamada S),加夫罗辛(Gavryushin A),诺切尔(Knoche1 P.)德国应用化学2010;49:2215);有机金属试剂的氟化,所述有机金属试剂如芳基锌卤化物、芳基硅烷、芳基锡烷、芳基锗、芳基硼酸酯或芳基硼酸(布瑞斯(Bryce)等人,有机化学杂志化学通讯1986:1623;迪鲁斯(Tius)等人,合成通讯(Synth Commun)1992;22:1461;卡佐拉(Cazorla)等人,四面体通讯2009;50:3936);芳基硅烷的氟化(洛塞安(Lothian)等人,Synlett 1993:753)以及氟化脱锡烷化反应(洛塞安等人,Synlett 1993:753;纳玛瓦瑞(Namavari)等人,应用放射同位素(App1 Radiat Isot)1992;43:989)。在一些实施例中,亲电子氟化反应采用化学计量或催化量的钯(参见例如古谷等人,德国应用化学2008;47:5993)或银(参见例如古谷等人,美国化学会志2009;131:1662;古谷等人,有机四面体(Org Lett)2009;11:2860)。

[0726] B2.氟化

[0727] 应了解,虽然以下部分聚焦于氟化反应,但这绝非限制性的,且这部分的教示内容可适用于其它卤化反应。

[0728] 在一些实施例中,用于合成造影剂的方法包含使本发明的造影剂前驱体与氟物质接触,促使氟物质置换前驱体的离去基,从而产生造影剂。在一些实施例中,本发明方法采用本文,如在上文卤化反应的描述中所述的反应。

[0729] 在某些实施例中,用于合成造影剂的方法涉及亲核氟化反应。应了解,亲核氟化的论述为本文所述方法的例示且并非限制性的。在某些实施例中,包含离去基的造影剂前驱体在氟物质存在下反应,由此,离去基经氟物质S_N2或S_N1置换,产生造影剂。在一些实施例中,关于组合物,氟物质用¹⁸F同位素增浓。

[0730] 所属领域的技术人员应了解用于对化合物进行氟化的适合条件。例如,参见切萨迪(Cesati)等人于2011年2月8日申请的国际专利申请案PCT/US2011/024109和卡斯贝尔(Casebier)等人于2005年2月11日申请的国际专利申请案第PCT/US2005/004687号,每个申请案出于所有目的以引用的方式并入本文中。在一些情况下,氟源为氟盐(例如KF、NaF、氟化四烷基铵)。

[0731] 在一些实施例中,适用于所提供的方法的氟化剂为氟源。在某些实施例中,适用于所提供的方法的氟化剂为NaF或KF。在某些实施例中,适用于所提供的方法的氟化剂用¹⁸F同位素增浓。在某些实施例中,根据本发明氟化反应的适合条件包含存在铵盐或碳酸氢盐。

[0732] 氟源可包含另一试剂或与另一试剂结合或可与另一试剂联合使用。在一些实施例中,其它试剂能够增强氟物质的反应性或以其它方式促进前驱体转化成造影剂。例如,在某些实施例中,其它试剂与多齿配位体组合使用,所述多齿配位体如能够螯合金属离子的冠醚或穴状配位子。在某些实施例中,多齿配位体为例如4,7,13,16,21,24-六氧杂-1,10-二氮杂双环[8.8.8]-二十六烷(即Kryptofix[®] 222)。在某些实施例中,当KF为氟源时,对钾具有高亲和力的穴状配位子由于其螯合钾且从而提高氟离子的反应性而为适用的。在一些实施例中,使用对钾的亲和力接近Kryptofix[®] 222(例如为Kryptofix[®] 222对钾的亲和力的75%、80%、85%、90%、95%或95%以上)的穴状配位子。反应条件可包含一或多种溶剂。

[0733] 在一些实施例中,在K₂CO₃和Kryptofix[®] 222(或对相关阳离子(包括例如钾)的亲和力接近Kryptofix[®] 222的任何其它穴状配位子)存在下,在单独或与另一溶剂组合的MeCN(乙腈)中发生氟化。在一些实施例中,K₂CO₃与造影剂前驱体的摩尔比在约0.25:1至约5:1的范围内,例如0.5:1至1:1。

[0734] 在一些实施例中,在碳酸四烷基铵或碳酸氢四烷基铵存在下,在作为溶剂的MeCN中发生氟化。在一些实施例中,碳酸四烷基铵或碳酸氢四烷基铵与造影剂前驱体的摩尔比小于约2:1。本文中提供其它摩尔比。

[0735] 在某些实施例中,本文所述的合成方法涉及单步制备本发明的造影剂。在某些实施例中,单步法涉及在例如K₂CO₃/Kryptofix[®] 222(或Kryptofix[®] 222的其它适合替代物)或碳酸四烷基铵或碳酸氢四烷基铵存在下(例如在单独MeCN中或在MeCN混合物中)氟化前驱体。在某些实施例中,单步制备方法在使用本发明的造影剂前驱体的特定盐形式时尤其适合,所述盐形式如卤化物、乙酸盐、甲酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、三氟乙酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)、苯甲酸盐、乙酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲苯磺酸盐(tosylate)以及甲磺酸盐。

[0736] 在一些实施例中,用于反应混合物中的一或多种试剂包含造影剂前驱体和氟物质。“试剂”也称为“添加剂”,在本文中用于意指添加到反应混合物中的任何化合物。在反应期间可消耗或不消耗试剂。试剂可为化学计量或催化量的试剂。例示性试剂包括催化剂、盐、氧化剂、还原剂、螯合剂、碱、酸、金属、相转移试剂以及如所属领域的技术人员应了解的其它试剂。

[0737] 在一些实施例中,试剂可促进造影剂前驱体与氟物质之间的反应和/或可有助于稳定所得造影剂。例如,在某些实施例中,氟物质可具有相对低的反应性(例如亲核性),且添加某些试剂可增强氟物质反应性。作为一个说明性实施例,氟物质可为带负电氟离子(例如同位素增浓的¹⁸F离子),且试剂可用于结合于反应混合物内存在的任何带正电相对离子,由此提高氟离子反应性。此类试剂的实例为穴状配位子,如(但不限于)Kryptofix[®](例如Kryptofix[®] 222)。在一些实施例中,试剂降低不当副反应的速率。

[0738] 在一些实施例中,试剂在其与造影剂前驱体接触之前可与氟物质合并。例如,在某些实施例中,制备包含氟物质及试剂的溶液,且将所述溶液添加到造影剂前驱体中。在其它实施例中,制备包含氟物质和试剂的固体,且使所述固体与造影剂前驱体在溶液中接触。在某些实施例中,使氟物质吸附于固体支撑物(例如阴离子交换管柱)上,且包含试剂的溶液用于自固体支撑物溶离氟物质。随后使溶离溶液与造影剂前驱体接触,或浓缩以产生固体,随后使其与造影剂前驱体在溶液中接触。

[0739] 在一些实施例中,所提供的试剂为碳酸氢盐。如本文所用,术语“碳酸氢盐”指包含碳酸氢根(bicarbonate/hydrogen carbonate)离子(HCO_3^- 离子)的盐。在一些实施例中,碳酸氢盐为金属碳酸氢盐,如碳酸氢钠、碳酸氢钙、碳酸氢钾以及碳酸氢镁。在某些实施例中,碳酸氢盐为碳酸氢钾(KHCO_3)。在一些实施例中,碳酸氢盐包含非金属相对离子,如碳酸氢铵。例如,碳酸氢盐可为具有式 R_4NHCO_3 的碳酸氢四烷基铵,其中R为烷基。在一些实施例中,R可为低碳烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或其类似基团。在某些实施例中,铵盐为 Et_4NHCO_3 。在其它实施例中,所述盐为 Me_4NHCO_3 、 $\text{i-Pr}_4\text{NHCO}_3$ 、 $\text{n-Pr}_4\text{NHCO}_3$ 、 $\text{n-Bu}_4\text{NHCO}_3$ 、 $\text{i-Bu}_4\text{NHCO}_3$ 或 $\text{t-Bu}_4\text{NHCO}_3$ 。

[0740] 在一些实施例中,所提供的试剂为碳酸盐。如本文所用,术语“碳酸盐”指包含碳酸根离子(CO_3^{2-} 离子)的盐。在一些实施例中,碳酸盐为金属碳酸盐,如碳酸钠、碳酸钙、碳酸钾以及碳酸镁。在某些实施例中,碳酸盐为碳酸钾(K_2CO_3)。在一些实施例中,碳酸盐包含非金属相对离子,如碳酸铵。例如,碳酸盐可为具有式 $(\text{R}_4\text{N})_2\text{CO}_3$ 的碳酸四烷基铵,其中R为烷基。在一些实施例中,R可为低碳烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或其类似基团。在某些实施例中,铵盐为 $(\text{Et}_4\text{N})_2\text{CO}_3$ 。在其它实施例中,所述盐为 $(\text{Me}_4\text{N})_2\text{CO}_3$ 、 $(\text{i-Pr}_4\text{N})_2\text{CO}_3$ 、 $(\text{n-Pr}_4\text{N})_2\text{CO}_3$ 、 $(\text{n-Bu}_4\text{N})_2\text{CO}_3$ 、 $(\text{i-Bu}_4\text{N})_2\text{CO}_3$ 或 $(\text{t-Bu}_4\text{N})_2\text{CO}_3$ 。

[0741] 不希望受任何特定理论限制,使用碳酸氢盐、碳酸盐和/或铵盐可有助于在造影剂前驱体的亲核氟化期间降低竞争反应(如水解)的速率。

[0742] 在一些实施例中,试剂为包含与氟物质形成弱配位盐的阳离子的盐。如本文所用,“与氟物质形成弱配位盐的阳离子”指在氟化反应的情况下使氟物质具反应性的阳离子。例如,阳离子可并不强烈地结合氟物质,使氟物质在亲核氟化反应期间起亲核试剂的作用。所属领域的技术人员能够选择适用作氟物质的弱配位相对离子的适当阳离子。例如,阳离子可具有相对大的原子半径和/或可为弱路易斯碱(Lewis base)。在一些情况下,可选择亲脂性阳离子。在一些情况下,阳离子可包含一或多个烷基。弱配位阳离子的实例包括铯离子、铵离子、六甲基哌啶的弱配位盐、 $\text{S}(\text{NMe}_2)_3$ 、 $\text{P}(\text{NMe}_2)_4$ 、四烷基𬭸盐、四芳基𬭸盐(例如四苯基𬭸)、六(二甲氨基)二膦腈鎓盐以及参(二甲氨基)锍。

[0743] 在一些实施例中,所提供的试剂为铵盐,即包含经取代或未经取代的铵离子的盐。在一些实施例中,铵离子为弱配位阳离子。在一些实施例中,铵盐具有式 R_4NX ,其中每个R可相同或不同且为各自任选地经取代的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基或杂环,且X为带负电的相对离子。在一些情况下,R为各自任选地经取代的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基或杂环。在一些实施例中,铵盐可包括一系列带负电的相对离子,包括卤离子、碳酸根和碳酸氢根。铵盐的实例包括(但不限于)碳酸氢铵盐、氢氧化铵盐、乙酸铵盐、乳酸铵盐、三氟乙酸铵盐、甲烷磺酸铵盐、对甲苯磺酸铵盐、硝酸铵盐、卤化铵盐(例如碘化铵盐)以及硫酸氢铵盐。

[0744] 在一组实施例中,铵盐为四烷基铵盐,如碳酸氢四烷基铵盐。例如,铵盐可具有式

R_4NHCO_3 , 其中每个R独立地为烷基。在一些情况下, R任选地经取代。在一些实施例中, 烷基为低碳 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, 四烷基铵盐为碱性四烷基铵盐。

[0745] 在一些实施例中, 在所述反应中可采用盐(例如碳酸氢盐和/或铵盐)以使得盐与造影剂前驱体的摩尔比小于或等于约2:1。在一些情况下, 所述摩尔比小于或等于约2:1、小于或等于约1.9:1、小于或等于约1.8:1、小于或等于约1.7:1、小于或等于约1.6:1、小于或等于约1.5:1、小于或等于约1.4:1、或小于或等于约1.3:1、或小于或等于约1.25:1、或小于或等于约1.2:1、或小于或等于约1.1:1、或小于或等于约1:1、或小于或等于约0.75:1、或小于或等于约0.5:1、或小于或等于约0.25:1、或小于或等于约0.1:1、或小于或等于约0.05:1。在一些情况下, 所述比率大于约0.05:1、大于约0.01:1或大于约0.25:1。在一些实施例中, 盐添加剂与造影剂前驱体的摩尔比介于约0.5:1至约1:1之间、或约0.25:1至约1:1、或约0.25:1至约0.75:1、约1.49:1至约0.05:1、或介于约1.4:1至约0.25:1之间、或介于约0.25:1与约1.4:1之间、或介于约0.25:1与约1.25:1之间。

[0746] 在一些实施例中, 试剂系与能够增强氟物质的反应性或以其它方式促进造影剂前驱体转化成造影剂的物质组合使用。例如, 物质可为能够螯合一或多个可存在于反应混合物内的离子(例如金属离子)的化合物。不希望受理论限制, 物质可用于螯合氟物质的相对离子, 如钾离子, 由此提高氟物质的反应性(例如亲核性)。在某些实施例中, 试剂与多齿配位体组合使用, 所述多齿配位体如能够螯合金属离子的冠醚或穴状配位子。多齿配位体(例如穴状配位子)可基于待螯合的金属离子来选择。多齿配位体可为例如4,7,13,16,21,24-六氧杂-1,10-二氮杂双环[8.8.8]-二十六烷(即 Kryptofix® 222)。其它穴状配位子对所属领域的技术人员应为已知的。一些实施例涉及与4,7,13,16,21,24-六氧杂-1,10-二氮杂双环[8.8.8]-二十六烷组合使用碳酸盐。在特定实施例中, 与4,7,13,16,21,24-六氧杂-1,10-二氮杂双环[8.8.8]-二十六烷组合使用 K_2CO_3 和/或 $KHCO_3$ 。

[0747] 在另一组实施例中, 宜在缺少穴状配位子的情况下采用本文所述的方法。术语“穴状配位子”具有其在本领域中的一般含义且指阳离子的双环或多环多齿配位体。例如, 在缺少穴状配位子(例如4,7,13,16,21,24-六氧杂-1,10-二氮杂双环[8.8.8]-二十六烷)的情况下, 本发明方法可使用铵盐进行。在一些实施例中, 穴状配位子可增加反应溶液的pH值, 这在其它试剂(例如碳酸盐)存在下可不利地影响氟化反应的产率和/或纯度。因此, 在某些实施例中, 在缺少穴状配位子的情况下和任选地在其它试剂(例如铵和/或碳酸氢盐)存在下进行氟化反应可增加所述反应的产率和/或纯度。

[0748] 在另一组实施例中, 根据本发明的方法在缺少碳酸盐的情况下进行。

[0749] 所属领域的技术人员将能够选择和/或确定适用于特定应用中的适当反应条件组(例如浓度、温度、压力、反应时间、溶剂)。在一些实施例中, 造影剂可使用一或多种纯化技术进一步加工, 且可任选地与如稳定剂的其它组分合并。

[0750] 在一些实施例中, 以盐(例如医药学上可接受的盐)的形式形成造影剂。本文中描述医药学上可接受的赋形剂及医药学上可接受的组合物的其它方面。

[0751] 所属领域的技术人员应能够选择适用于本文所述的方法的氟物质源。如本文所用的术语“氟物质”指氟原子或包含至少一个氟原子的原子团, 其中氟原子能够与另一化合物(例如造影剂前驱体)反应。在一些实施例中, 同位素增浓的 ^{18}F 物质可通过在回旋加速器中质子轰击 $[^{18}O]H_2O$ 的核反应 $^{18}O(p,n)^{18}F$ 来产生。在某些实施例中, 方法可涉及处理 ^{18}F 物质的

溶液以移除任何杂质,如未反应的 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 。例如, ^{18}F 物质的溶液可通过阴离子交换管柱过滤,其中 ^{18}F 物质截留于阳离子树脂基质上,而 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 经溶离。随后用溶剂与任选的试剂(例如盐)的各种混合物洗涤阴离子交换管柱来移除 ^{18}F 物质,形成含 ^{18}F 溶液。在一些实施例中,用盐的水溶液洗涤阴离子交换管柱,如 K_2CO_3 或 $\text{Et}_4\text{NHC0}_3$ 。在其它实施例中,洗涤管柱(例如用 K_2CO_3 水溶液),且稀释所得溶液(例如用MeCN)和/或浓缩(例如使用高温和/或减压达到干燥)。可获得无水 $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ 和/或 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ 且使其与化合物或其盐反应。

[0752] 在一些实施例中,将含 ^{18}F 溶液在与造影剂前驱体反应之前与其它组分合并。例如,可添加一或多种溶剂以稀释含 ^{18}F 溶液达到所需浓度。在某些实施例中,用乙腈(MeCN)稀释含 ^{18}F 溶液。在某些实施例中,用乙腈(MeCN)及 $t\text{-BuOH}$ 稀释含 ^{18}F 溶液。

[0753] 在一些实施例中,可通过暴露于高温和/或减压使含 ^{18}F 溶液浓缩达到干燥,形成含 ^{18}F 的无水固体。在一些实施例中,含 ^{18}F 固体可进一步包含一或多种试剂(例如盐)。含 ^{18}F 固体的化学组成可视用于制备含 ^{18}F 溶液的试剂的数目和种类而定。例如,可使用碳酸钾溶液自阴离子交换管柱溶离 ^{18}F 物质,从而产生包含 $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ 的含 ^{18}F 固体。在其它实例中,可使用碳酸氢四乙铵溶液自阴离子交换管柱溶离 ^{18}F 物质,从而产生包含 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ 的含 ^{18}F 固体。

[0754] 在一些实施例中,加热包含 ^{18}F 物质的溶液到在室温热到约200°C范围内的温度下。例如,可加热包含 $[^{18}\text{F}]\text{-氟化物}$ 的溶液到高温以促进溶剂蒸发(例如至约110°C)。在一些实施例中,加热溶液到在约90-120°C或约100-150°C范围内的温度下。在一些实施例中,加热溶液到约75°C、约85°C、约95°C、约105°C、约115°C、约125°C或125°C以上。在一些实施例中,将溶液置于以下减压下:约100mm Hg、约125mm Hg、约150mm Hg、约175mm Hg、约200mm Hg、约225mm Hg、约250mm Hg、约275mm Hg、约300mm Hg、约325mm Hg、约350mm Hg、约375mm Hg、约400mm Hg或400mm Hg以上。在一些实施例中,将溶液置于以下减压下:约100毫巴、约125毫巴、约150毫巴、约175毫巴、约200毫巴、约225毫巴、约250毫巴、约275毫巴、约280毫巴、约300毫巴、约325毫巴、约350毫巴、约375毫巴、约400毫巴、约450毫巴、约500毫巴或500毫巴以上。所属领域的技术人员将能够选择和/或确定适用于特定方法的条件。在一些实施例中,在约150mm Hg和约115°C下浓缩溶液达到干燥。在一些实施例中,在约375mm Hg和约115°C下浓缩溶液达到干燥。在一些实施例中,在约400毫巴和约110-150°C下浓缩溶液达到干燥。在一些实施例中,在约280毫巴及约95-115°C下浓缩溶液达到干燥。

[0755] 在某些实施例中,氟物质和/或试剂如果存在,则随后将其在一定条件下与造影剂前驱体接触,使得造影剂前驱体通过亲核氟化转化成造影剂产物。所属领域的技术人员将能够选择适用于特定反应的条件。例如,在某些实施例中,氟物质与造影剂前驱体的比率可选择为约1:10,000或1:10,000以上、约1:5000或1:5000以上、约1:3000或1:3000以上、约1:2000或1:2000以上、约1:1000或1:1000以上、约1:500或1:500以上、约1:100或1:100以上、约1:50或1:50以上、约1:10或1:10以上、约1:5或1:5以上,或在一些情况下,约1:1或1:1以上。在一些实施例中,相对于造影剂前驱体的量,氟物质可以约10mol%、或约5mol%、或约3mol%、或约2mol%、或约1mol%或约0.5mol%、或约0.1mol%、或约0.05mol%、或约0.01mol%存在。在一些实施例中,氟物质用 ^{18}F 同位素增浓。例如,在一些实施例中, ^{18}F 物质与造影剂前驱体的比率可选择为约1:1,000,000或1:1,000,000以上,或约1:500,000或1:500,000以上,或约1:250,000或1:250,000以上,或约1:100,000或1:100,000以上,或约1:

50,000或1:50,000以上、或约1:25,000或1:25,000以上、或约1:10,000或1:10,000以上、约1:5000或1:5000以上、约1:3000或1:3000以上、约1:2000或1:2000以上、约1:1000或1:1000以上、约1:500或1:500以上、约1:100或1:100以上、约1:50或1:50以上、约1:10或1:10以上、约1:5或1:5以上,或在一些情况下,约1:1或1:1以上。

[0756] 在一些实施例中,亲核氟化反应在一或多种溶剂(例如有机溶剂、非有机溶剂(例如水溶剂)或其组合)存在下进行。在一些实施例中,溶剂为极性溶剂或非极性溶剂。在一些实施例中,溶剂为水溶液,如水。在一些实施例中,溶剂包含至少约0.001%水、至少约0.01%水、至少约0.1%水、至少约1%水、至少约5%、至少约10%、至少约20%水、至少约30%水、至少约40%水、至少约50%水或50%以上的水。在一些实施例中,溶剂可包含介于约0.1%与约100%之间、约1%至约90%、约1%至约70%、约1%至约50%,或约10%至约50%的水。在一些实施例中,溶剂包含不超过约10%水、约5%水、约4%水、约3%水、约2%水、约1%水或约0.5%水。在一些实施例中,溶剂包含介于约0.01%与约5%之间的水,或介于约0.01%与约2%之间的水,或介于约0.1%与约0.2%之间的水。

[0757] 适用于所述方法的溶剂的其它实例包括(但不限于)非卤化烃溶剂(例如戊烷、己烷、庚烷、环己烷)、卤化烃溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、氟苯、三氟甲苯)、芳香族烃溶剂(例如甲苯、苯、二甲苯)、酯溶剂(例如乙酸乙酯)、醚溶剂(例如四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二甲氧乙烷)以及醇溶剂(例如乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇)。溶剂的其它非限制性实例包括丙酮、乙酸、甲酸、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、乙腈、对甲酚、乙二醇、石油醚、四氯化碳、六甲基-磷酸三酰胺、三乙氨、甲基吡啶以及吡啶。在一些实施例中,所提供的反应在如乙腈的极性溶剂中进行。在一些实施例中,可选择溶剂以便减少副产物的形成和/或使其降到最低程度。在某些实施例中,氟化反应在作为溶剂的MeCN中进行。在某些实施例中,氟化反应在作为溶剂的t-BuOH中进行。在某些实施例中,氟化反应作为溶剂的MeCN与t-BuOH的混合物中进行。在某些实施例中,氟化反应在作为溶剂的DMF中进行。在某些实施例中,氟化反应在作为溶剂的DMSO中进行。在某些实施例中,氟化反应在作为溶剂的THF中进行。

[0758] 在某些实施例中,可使任选地包含试剂的含¹⁸F的无水固体与造影剂前驱体(例如甲苯磺酸盐前驱体)溶液接触,且加热所得溶液到高温维持所选时段。溶液可为例如乙腈溶液。在其它实施例中,¹⁸F物质与试剂的溶液如果存在,则使其与固体造影剂前驱体或造影剂前驱体的溶液接触。

[0759] 一些实施例涉及造影剂前驱体与氟物质在pH值低于约13、低于约12或低于约11的溶液中接触。在一些情况下,溶液的pH值介于约8与约9之间、或介于约8与约10之间、或介于约7与约8之间。在某些实施例中,氟化反应的pH值范围大于约6、或大于约7、或介于7-13之间且包括7和13、介于6-12之间且包括6和12、介于7-12之间且包括7和12、介于8-12之间且包括8和12、介于9-12之间且包括9和12及介于10-12之间且包括10和12。

[0760] 在一些情况下,将包含¹⁸F物质、造影剂前驱体和任选的试剂的溶液加热到高温,维持一段时间。例如,可加热溶液到约50°C、约60°C、约70°C、约80°C、约90°C、约100°C、约110°C、约120°C、约150°C、约170°C、约200°C、约225°C、约250°C或250°C以上,维持约5分钟或5分钟以下、约10分钟或10分钟以下、约20分钟或20分钟以下、约30分钟或30分钟以下的时段。应了解,可使用其它温度和反应时间。在一些实施例中,当反应完成时,冷却反应混合物(例如达到室温)且任选地用溶剂(如水)或溶剂混合物(如水/乙腈)稀释。在一些实施例中,

加热反应混合物到高温以促进溶剂蒸发(例如达到约95°C)。在一些实施例中,加热溶液到在约55-125°C范围内的温度下。在一些情况下,加热溶液到约65°C、约75°C、约85°C、约95°C、约105°C、约115°C或115°C以上。在一些情况下,将溶液置于以下减压下:约100mm Hg、约125mm Hg、约150mm Hg、约175mm Hg、约200mm Hg、约225mm Hg、约250mm Hg、约275mm Hg、约300mm Hg、约325mm Hg、约350mm Hg、约375mm Hg、约400mm Hg或400mm Hg以上。在一些情况下,将溶液置于以下减压下:约100毫巴、约125毫巴、约150毫巴、约175毫巴、约200毫巴、约225毫巴、约250毫巴、约275毫巴、约280毫巴、约300毫巴、约325毫巴、约350毫巴、约375毫巴、约400毫巴、约450毫巴、约500毫巴或500毫巴以上。所属领域的技术人员将能够选择和/或确定适用于特定方法的条件。在一些实施例中,在惰性气体流下在约95°C下浓缩溶液达到干燥。

[0761] 在一些实施例中,当氟化反应完成时,使所得造影剂任选地经历一或多个纯化步骤。在一些实施例中,在纯化(例如通过色谱,如HPLC)之前,可在溶剂中复原造影剂。在一些情况下,将造影剂溶解于水、乙腈或其组合中。在一些实施例中,在包含造影剂和溶剂的溶液形成之后且在纯化(例如通过HPLC)之前,加热溶液。在特定实施例中,在水/乙腈混合物中复原造影剂且加热(例如达到约90-100°C的温度)维持约1分钟、约3分钟、约5分钟、约10分钟、约20分钟、约30分钟或30分钟以上。在加热混合物之后,可在纯化之前任选地冷却溶液。

[0762] C. 纯化和调配

[0763] 在一些情况下,造影剂的合成、纯化和/或调配使用任选地包含卡匣的自动化反应系统进行,其中所述卡匣包含合成模块、纯化模块和/或调配模块。本文描述自动化反应系统及卡匣。

[0764] 纯化和分离可使用所属领域的技术人员已知的方法进行,包括分离技术,如色谱,或本领域中已知的各种分离技术(例如萃取、蒸馏以及结晶)的组合。在一个实施例中,以溶剂或溶剂混合物作为溶离剂来使用高效液相色谱(HPLC)以回收产物。在一些情况下,溶离剂包括水与乙腈的混合物,如20:80水:乙腈混合物。溶离剂中的水含量可自例如约1%至约30%变化。在一些情况下,HPLC纯化可使用C-18管柱进行。可分析(例如通过HPLC)产物以测定产率(例如放射化学产率)和/或放射化学纯度。放射化学纯度可大于约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约97%、约98%、约99%或99%以上。产物的产率百分比可大于10%、大于20%、大于30%、大于40%、大于50%、大于约60%、大于约70%、大于约75%、大于约80%、大于约85%、大于约90%、大于约92%、大于约95%、大于约96%、大于约97%、大于约98%、大于约99%或99%以上。在一些实施例中,放射化学产率在15-50%的范围内。

[0765] 产物可使用如过滤的其它纯化技术进一步加工。在一些情况下,使用HPLC纯化造影剂,产生HPLC移动相与造影剂的溶液。可随后通过C-18树脂(例如C18Sep-Pak®滤筒)过滤将HPLC移动相交换为抗坏血酸或其盐的溶液和乙醇溶液。在一些实施例中,通过C-18树脂过滤HPLC移动相与造影剂的溶液,其中造影剂保留于树脂上且其它组分(如乙腈和/或其它溶剂或组分)通过溶离移除。C-18树脂可用抗坏血酸或其盐的溶液进一步洗涤,且丢弃滤液。为回收纯化的造影剂,用如乙醇的溶剂洗涤C-18树脂,且用如本文所述的抗坏血酸溶液或其盐任选地进一步稀释所得溶液。

[0766] 任选地将回收产物与一或多种如抗坏血酸或其盐的稳定剂合并。例如,可用抗坏

血酸或其盐的溶液进一步稀释包含纯化造影剂的溶液。如本文所述,可通过包含卡匣的自动化反应系统制备配方。

[0767] 在一些情况下,包含造影剂产物的溶液可经无菌过滤(例如使用13mm直径的Millipore,Millex PVDF 0.22 μm 灭菌过滤器)至无菌产物小瓶中。无菌产物小瓶可为市售预灭菌单元,因为任何造影剂(或其它组分)均可在使用之前通过隔膜来无菌插入,所以其在生产过程期间不打开。所属领域的技术人员将能够选择适合小瓶和生产组件,包括市售预灭菌单元,其包含0.22 μm 孔径膜排气过滤器和品质控制取样注射器。

[0768] 在无菌过滤之后,可以个别剂量填充注射器,加以标记,并且装运到临床地点。本文描述给药投予技术、用于合成造影剂的试剂盒、卡匣、方法和系统(例如自动化反应系统)以及测试程序。在一些实施例中,将产物分配到3或5mL注射器中且经标记以便分配。标签可以放射药剂学制备且施加于注射器护罩(syringe shield)和装运容器中。可在装运容器中提供其它标签以便包括于临床地点记录中。

[0769] 造影剂用途

[0770] 在另一方面中,提供使用本文所述的造影剂造影的方法。对个体进行造影的所述方法包括通过注射、输注或任何其它已知的投药方法向个体投予包括如本文所述的造影剂的组合物或配方,且对所述个体的相关区域进行造影。相关区域可包括(但不限于)心脏、心脏的一部分、心血管系统、心血管、血管(例如动脉和/或静脉)、脑、胰腺、肾上腺、其它器官以及肿瘤。

[0771] 在一些实施例中,造影方法包含(a)向个体投予包括至少一个造影部分(例如造影剂)的如本文所述的化合物的组合物,及(b)获得所述个体至少一部分的至少一个图像。在一些情况下,撷取步骤采用正电子发射断层摄影法(PET)以便观测个体的至少一部分内的造影剂分布。如所属领域的技术人员应了解,使用本揭示案方法的造影可包括个体的完整身体造影,或相关个体的特定身体区域、器官或组织的造影。例如,如果个体已知患有或怀疑患有心肌缺血,则本揭示案方法可用于对个体的心脏进行造影。在一些实施例中,造影可限于心脏或可包括心脏和其相关血管结构。

[0772] 在本发明的一些实施例中,提供诊断或帮助诊断已知患有或怀疑患有心血管疾病或病状的个体的疾病或病状,分析疾病或病状的治疗功效或造影的方法。心血管疾病可为由血管系统滋养的心脏或其它器官或组织的任何疾病。血管系统包括冠状动脉以及向周边血管系统和脑供应营养的所有周边动脉以及静脉、小动脉、小静脉和毛细管。心血管疾病的实例包括心脏疾病,如冠状动脉疾病、心肌梗塞、心肌缺血、心绞痛、充血性心脏衰竭、心肌症(先天性或后天性)、心律不整或心脏瓣膜病。在一些实施例中,本文中所揭示的方法适用于监控及测量冠状动脉疾病和/或心肌灌注。例如,本文所述的方法可确定冠状动脉疾病的存在或不存在和/或心肌梗塞的存在或不存在。心脏病状可包括并非由疾病引起而是由损伤(例如创伤性损伤、手术性损伤)导致的伤害。在一些情况下,本发明方法可包括测定以下每个项的参数或存在或不存在:心肌缺血、休息(R)和/或压力(S)心肌血流量(MBF)、冠状动脉血流储备(CFR)、冠状动脉疾病(CAD)、左心室射血分数(LVEF)、收缩末期容积(ESV)、心舒末期容积(EDV)等。

[0773] 不希望受任何特定理论限制,本文所述的造影剂据认为用高亲和力结合电子传递链的粒线体复合物I。在一些实施例中,由于粒线体在心肌中的高密度,故造影剂显示选择

性吸收到心脏。相关区域可包括(但不限于)心脏、心血管系统、心血管、血管(例如动脉、静脉)、脑以及其它器官。可使用本发明的方法和/或系统对如血流量、心壁运动等的相关参数进行造影和检测。在本发明的一些方面中,提供用于评估灌注(包括心肌灌注)的方法。

[0774] 在一些实施例中,对个体的一部分进行造影的方法包含向个体投予如本文所述的化合物(例如造影剂)且撷取所述个体的一部分的至少一个图像。在一些实施例中,对个体的一部分进行造影的方法包含向个体投予如本文所述的化合物(例如造影剂);检测由所述化合物所放出的辐射;和自其形成图像。在一些实施例中,向所述个体投予有效量的化合物。

[0775] 在一些情况下,施加本发明方法的个体可具有暗示心肌缺血或心肌梗塞的迹象或症状。在一些情况下,本发明方法可用于鉴别表明个体处于升高的疾病风险的早期或疾病前期(pre-disease)病状。在一些情况下,本发明方法可用于测定个体的未来心脏事件(如心肌梗塞或心源性死亡)的风险。本发明的造影方法可用于检测已诊断为患有心肌缺血病症或病状的个体或无这类病状的病史或诊断的个体中的心肌缺血。在其它情况下,本发明方法可用于获得提供心肌缺血病症或病状的诊断或有助于提供所述诊断的测量结果。在一些情况下,个体可已经历用于与心肌缺血相关的病症或病状的药物疗法,而在其它情况下,个体可不经历用于心肌缺血的疗法。在一些实施例中,本发明方法可用于分析疾病或病状的治疗功效。例如,可使用本发明的造影剂在影响个体心脏的病状的治疗之前、期间和/或之后观测心脏。所述观测可用于分析个体的疾病或病状且有助于选择治疗方案,例如疗法、外科手术或药物。

[0776] PET造影剂可具有高初次通过萃取分数且可追踪较宽范围内的区域心肌血流量。这些特征可允许检测冠状动脉血流储备的较轻微的降低且精确评估绝对心肌血流量(MBF)。本发明的PET造影剂提供这些和其它特征且也可用作区域PET放射药剂学的单位剂量,避免现场回旋加速器或高价Rb-82产生剂的需要。

[0777] 在本发明的一些实施例中,与正电子发射断层摄影法(PET)或与其它造影方法(包括(但不限于)SPECT造影)组合使用如本文所述的化合物(例如包含至少一个造影部分)作为造影剂。在本发明的一些实施例中,向个体投予包含至少一个造影部分的如本文所述的化合物且使用PET在所述个体中造影。如所属领域的技术人员已知,PET为非侵袭性技术,其允许历经一定时段获得单一个体的连续图像和测量值。本发明方法中所用的PET造影可使用已知系统、方法和/或器件进行。在本发明的一些实施例中,使用心脏造影系统进行PET造影。心脏造影系统可包括PET造影官能团和控制单元,所述控制单元经配置以在向个体投予造影剂之前、期间和/或之后驱动造影官能团而对个体的一部分进行PET造影程序。在一些情况下,控制单元经配置以驱动造影官能团,从而进行PET造影程序。控制单元可包含电脑系统和/或软件。在这种情况下,电脑系统可经程式化或配置以执行撷取和/或分析图像的所需方法。此外,系统可包括可由机器读取的资料储存器件,其包含可由机器执行的指令集以进行撷取和/或分析图像的所需方法。

[0778] 造影剂的适用投予剂量和特定投药模式将视如以下的因素而变:年龄、体重和待造影的特定区域,以及所用特定造影剂、所涵盖的诊断用途,以及配方形式,例如悬浮液、乳液、微球体、脂质体或其如本文所述的类似因素,且对于所属领域的技术人员将显而易知。

[0779] 在一些实施例中,以低剂量投予造影剂且增加剂量直到达成合意的诊断效果。在

一个实施例中,上述造影剂可通过静脉内注射,通常以生理食盐水溶液形式按以下剂量投予:约0.1至约100mCi(及在其中的剂量范围和特定剂量的所有组合和再组合)、或介于约0.5与约50mCi之间、或介于约0.1mCi与约30mCi之间、或介于0.5mCi与约20mCi之间。在一些实施例中,剂量范围为每70kg体重。关于作为核医学造影剂的用途,通过静脉注射投予的造影剂剂量可在约0.1pmol/kg至约1000pmol/kg的范围内(以及在其中的剂量范围和特定剂量的所有组合和再组合),且在一些实施例中,小于150pmol/kg。

[0780] 造影系统和其组件对所属领域的技术人员将为已知的。许多造影系统及组件(例如用于分析图像的摄影机、软件等)为已知的且可商购,例如Siemens Biograph-64扫描器。减少或消除静态灌注图像中的运动的任何技术、软件或设备可用于本发明方法中,因为在图像撷取期间可由患者运动造成空间模糊和假影。在本发明的一些实施例中,图像可以清单模式撷取且可为静态、动态或闸控图像。撷取图像的适当时段可由所属领域的技术人员确定,且可视心脏造影系统、造影剂(例如投予量、造影剂组成、个体参数、相关区域)而变。如本文中所用,“撷取图像的时段”或“图像撷取时段”可为获得单一连续图像的时段,或可为获得一或多个个别离散图像的时段。因此,图像撷取时段可为撷取个体的一或多个区域的一或多个图像的时段。

[0781] 在本发明的一些实施例中,在向个体投予本发明造影剂之后的图像撷取时段可介于约30秒与约60分钟之间、介于约1分钟与约30分钟之间、介于约5分钟与约20分钟之间、或至少约1分钟、约3分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约45分钟、约60分钟或60分钟以上。例如,在休息/压力造影方案中,应存在至少两个图像撷取时段,其中至少一个对应于休息片段且至少一个对应于压力片段。在一些实施例中,造影可在造影时段期间连续进行,或图像可以一定间隔撷取,如在周期性或闸控造影中。

[0782] 在本发明的一些方面中,闸控撷取用于从已投予造影剂的个体撷取图像。闸控造影可用于本发明的各个方面中,且例如,可提供个体的心脏搏动的图像且可用于实现心跳如何的功能性评估。闸控造影可通过在图像撷取时段内以特定间隔自个体撷取分离图像而进行。闸控造影的非限制性实例为当图像撷取时段为约10分钟长且在10分钟时段内以重复间隔撷取图像时的情况。在所述时段内的图像撷取频率可由操作者设定,例如频率可为至少每约1msec、约5msec、约10msec、约20msec、约50msec、约100msec、约125msec、约250msec或250msec以上。间隔长度由经事件(如心脏的R波)触发的操作者设定,其中间隔长度由每R波至R波间隔所需的时间点数定义。所属领域的技术人员应熟悉闸控图像撷取的概念和方法且可使用已知方法使用造影剂来获得闸控图像。

[0783] 闸控图像中的图像撷取可以特定间隔触发,例如,图像撷取可使用心脏的EKG触发。在非限制性实例中,R波闸控扫描器可触发图像的撷取且可储存在心脏的一个R波与下一个之间的平均时长。随后可确定待收集的图像数目。例如,第一图像可在125msec时撷取,第二图像可在250msec时撷取,第三图像可在375msec时撷取等,因此在所述R间隔中的图像可以125msec间隔撷取。当下一个R间隔开始时,重设图像的收集且随后在距所述R间隔开始时间125msec时撷取影响资料为“第一”图像,且随后为在距所述R间隔开始时间250msec时收集的“第二”图像等。因此,在每个R间隔内,将图像撷取添加为系列的初始图像且累加成系列中的连续图像,以便在每个R间隔开始时重设零时的情况下,可以所需频率收集一连串

图像。撷取的闸控图像可用于提供心脏运动的图像且可提供关于心壁厚度的信息,无论心脏的一或多个区是否无移动或搏动(例如壁运动缺陷)。使用闸控造影可提供用于判定心脏灌注(如射血分数)和观测且鉴别壁运动减少、缺少、反常或非同步的资料。使用闸控造影亦可提供用于改善心肌灌注的评估、判定心脏功能以及观测且鉴别非同步壁运动的资料。

[0784] 在一些情况下,PET造影可用于分析心肌生存力,通过此技术的能力说明心肌缺血的代谢结果。使用PET造影,可鉴别可能在血管再造之后改善的心肌片段。在一些情况下,PET造影可用于检测冠状动脉疾病且亦可充当不能经受踏车运动压力试验的个体的替代试验。在一些实施例中,可用PET使用本发明方法采用压力试验方法(例如药物压力、运动压力)以定性或定量分析造影剂输注期间心脏功能的一或多个参数。例如使用运动或药物压力来诱导压力的试剂和方法在本领域中为众所周知的。适合的压力诱导可使用已建立的已知试剂和方法进行。适用于使用本发明方法测量的功能在每个实施例中包括(但不限于)心肌灌注的造影、造影或测量心室功能以及测量冠状动脉血流速度。

[0785] 在一些情况下,个体心脏的造影方法可包括在个体休息时向所述个体投予第一剂量的造影剂,撷取心脏的至少一个第一图像,继的以使个体经受压力(例如运动压力或药物压力)且在压力期间向个体投予第二剂量的造影剂,且撷取心脏的至少一个其它图像。

[0786] 在一些实施例中,在休息/压力方案中在运动诱导压力期间所用的造影剂剂量大于药物诱导压力所需的剂量,其中运动诱导的压力剂量与药物诱导的压力剂量的比率大于或等于约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9或1.9以上。关于药物压力,在涉及休息/压力造影方法的本发明的一些实施例中,在药物压力期间用于造影所投予的造影剂的剂量为用于休息时造影所投予的造影剂的剂量的最少两倍。关于运动压力,在涉及休息/压力造影方法的本发明的一些实施例中,在运动诱导的压力期间用于造影所投予的造影剂的剂量为用于休息时造影所投予的造影剂的剂量的最少三倍。在本发明的一些实施例中,关于首先休息造影继之以压力造影,在休息时所投予的造影剂的剂量将低于在压力时所投予的造影剂的剂量。在一些情况下,如本文所述,本发明的造影方法可在单日(例如不到约24小时、不到约12小时、不到约6小时、不到约4小时、不到约2小时、不到约1小时)内完成。在其它情况下,方法可在较长时段内完成,例如在超过约24小时、约36小时或约48小时内。

[0787] 关于方法中的压力试验,可使用所属领域的技术人员已知的程序使个体经受压力。在一些情况下,可使用包括运动压力和/或药物压力的程序使个体经受压力。药物压力可通过向个体投予如血管舒张剂的药剂来诱导。适用药物压力试剂的实例包括(但不限于)腺苷、多巴酚丁氨(dobutamine)、双嘧达莫(dipyridamole)、瑞加德松(regadenoson)、必诺德松(binodeneson)、阿帕德松(apadeneson)以及其它腺苷A2a受体促效剂。如血管舒张剂的药物压力诱导试剂的给药和投药在本领域中为众所周知的且可测定以与本发明的方法和系统联合使用。运动压力可使用踏车、运动型脚踏车、手摇曲柄或适于通过加紧努力提高个体的心跳速率的其它设备来诱导。

[0788] 可以任何适合形式提供造影剂,例如以医药学上可接受的形式。在一些情况下,造影剂包括在医药学上可接受的组合物中。在一些实施例中,以包含乙醇、抗坏血酸钠和水的组合物形式提供造影剂。在一些情况下,组合物包含小于20重量%乙醇、小于15重量%乙醇、小于10重量%乙醇、小于8重量%乙醇、小于6重量%乙醇、小于5重量%乙醇、小于4重

量%乙醇、小于3重量%乙醇或小于3重量%以下的乙醇。在一些情况下,组合物包含小于100mg/mL、小于75mg/mL、小于60mg/mL、小于50mg/mL、小于40mg/mL、小于30mg/mL或小于30mg/mL以下的抗坏血酸钠水溶液。在一些实施例中,组合物包含约20mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL、约60mg/mL、约70mg/mL、约80mg/mL、约90mg/mL、约100mg/mL、约110mg/mL、约120mg/mL、约130mg/mL、约140mg/mL、约150mg/mL、约160mg/mL、约170mg/mL、约180mg/mL、约190mg/mL或约200mg/mL。在特定非限制性实施例中,以包含小于4%乙醇和小于约50mg/mL抗坏血酸钠于水中的水溶液形式提供造影剂。

[0789] 在一些实施例中,组合物的pH值介于约1.5与约8之间、或介于约1.5与约7之间、或介于约1.5与6之间、或介于约1.5与5之间、或介于1.5与4之间、或介于2与7之间、或介于3与7之间、或介于4与7之间、或介于5与7之间、或介于5与6之间、或介于5.5与6之间。在一些实施例中,pH值为约5.8。在一些实施例中,组合物的pH值为约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4、约2.5、约2.6、约2.7、约2.8、约2.9、约3.0、约3.1、约3.2、约3.3、约3.4或约3.5。在一些实施例中,组合物的pH值介于约1.5与约1.6之间。在一些实施例中,组合物的pH值介于约1.5与约1.9之间。在一些实施例中,组合物的pH值介于约2.1与约3.5之间。在一些实施例中,组合物的pH值介于约2.4与约3.5之间。在一些实施例中,组合物的pH值介于约2.5与约3.5之间。在一些实施例中,组合物的pH值介于约2.1与约2.3之间。

[0790] 可以用于注射的组合物形式提供造影剂,其可在注射器中制备。例如,造影剂可通过放射药剂学(例如使用本文所述的方法)和/或PET制造中心制备且提供给健康照护专业人员用于投药。在本发明的一些方面中,例如在注射器或其它容器中提供造影剂,其具有≤50mg/mL抗坏血酸钠水溶液、≤4重量%乙醇及约1mCi至14mCi的造影剂。

[0791] 在一些实施例中,如果需要获得实际剂量体积,则造影剂的剂量可用生理食盐水(例如如本文所述)稀释。例如,如果造影剂的活性浓度太高以致个体的适当剂量仅需0.1mL,则可用例如无菌生理食盐水稀释溶液,故注射器含有0.5mL至4mL或4mL以上造影剂溶液用于投药。在本发明的一些实施例中,造影剂的注射体积介于0.5mL与5mL、1mL与4mL、2mL与3mL之间、至少0.5mL、1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL、9mL、10mL或10mL以上。所属领域的技术人员应了解如何稀释造影剂以产生足够剂量的投药体积。在一些实施例中,造影剂提供于如小瓶、瓶或注射器的容器中,且可视需要转移到如投药用注射器的适合容器中。

[0792] 包括吸附性柱塞尖端的注射器可导致在注射之后10%至25%的造影剂活性保留在注射器中。可使用缺少吸附性柱塞尖端的注射器,如3mL或5mL NORM-JECT(马萨诸塞州达德利的汉克舍斯沃尔夫公司(Henke Sass Wolf, Dudley, MA))或缺少吸附性柱塞尖端的其它等效注射器。在本发明的方法中,降低注射器中的吸附可增加自注射器转移且投予至个体的造影剂的量。本发明方法中所用的注射器可包含造影剂且为非吸附性或吸附性降低的注射器。在一些实施例中,非吸附性或吸附性降低的注射器为已经涂布或处理以降低造影剂的吸附的注射器。在一些实施例中,非吸附性或吸附性降低的注射器为缺少吸附性柱塞尖端的注射器。在一些实施例中,与本发明联合使用的注射器吸附其所含有的造影剂的小于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%。在本发明的某些方面中,含有造影剂的注射器在柱塞上不包括

橡胶或乳胶尖端。在一些情况下,本发明方法中所用的注射器包括柱塞,其吸附注射器所含造影剂的小于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%。本发明的注射器亦可包含抗坏血酸钠、乙醇和水,且本发明的某些实施例包括含有造影剂溶液的注射器,所述溶液包含小于4重量%乙醇和小于约50mg/mL抗坏血酸钠水溶液。本发明的注射器可为无乳胶、无橡胶和/或无润滑剂的注射器。本发明的注射器可以介于约1.5mCi与约14mCi之间的量含有造影剂。本发明的注射器可含有约20mCi或20mCi以下的造影剂。

[0793] 可视向个体投药的模式而定选择包含造影剂的组合物的组分。将本发明的造影剂有效地传递到所需组织、细胞、器官或体液的各种投药模式将为所属领域的技术人员所已知。在一些实施例中,使用所属领域的技术人员已知的方法静脉内投予(例如静脉内快速注射)造影剂。如本文中所用,“向个体投予”的剂量意指进入个体身体的造影剂的量。在一些实施例中,由于如造影剂在注射器、管、针、导管或用于向个体投予造影剂的其它设备中的部分滞留的因素,所测量或测定的用于准备投药用的注射器或其它设备中的造影剂的量可大于向个体投予的剂量中的量。在一些实施例中,使用用于投予造影剂的相同管、针、孔等相继注射造影剂、冲刷注射生理食盐水到个体中。冲刷可在投予造影剂之后立即进行,或在投药之后至多1分钟、2分钟、3分钟、5分钟或5分钟以上。用于冲刷的生理食盐水或其它试剂的体积可为至多5mL、6mL、7mL、8mL、9mL、10mL、15mL、20mL或20mL以上。如所属领域的技术人员将了解,在使用注射器或其它容器投予造影剂的实施例中,可对向个体投予的造影剂的真实量关于保留在容器中的任何造影剂进行校正。例如,保留于容器,以及自容器输送造影剂和输入个体的管和针或传递仪器中的放射性的量可在已向个体投予造影剂之后测定,且放射性的起始量与投药后保留量之间的差表示传递至个体中的量。在一些情况下,容器或注射器件(例如导管、注射器)可在投予造影剂之后用溶液(例如生理食盐水溶液)冲洗。

[0794] 在本发明的一些实施例中,在给定时段内(例如在一个时段内)向个体投予的造影剂的总量为小于或等于约50mCi、小于或等于40mCi、小于或等于30mCi、小于或等于20mCi、小于或等于18mCi、小于或等于16mCi、小于或等于15mCi、小于或等于14mCi、小于或等于13mCi、小于或等于12mCi、小于或等于10mCi、小于或等于8mCi、小于或等于6mCi、小于或等于4mCi、小于或等于2mCi、小于或等于1mCi、小于或等于0.5mCi。可基于向个体投予的单次剂量或多次剂测量定在给定时段内所投予的总量,所述给定时段为至多1分钟、10分钟、30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、48小时或48小时以上。

[0795] 如所属领域的技术人员所了解,基于辐射剂量研究,可基于限制关键器官的辐射剂量到约5雷姆(rem)和/或约1雷姆有效剂量(ED)或1雷姆以下的造影剂的量来测定向个体投予的合意的最大剂量。在一些实施例中,在至多30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、48小时或48小时以上的时段内所投予的造影剂的合意的最大剂量或总量为小于或等于约25mCi或小于或等于约14mCi。在一些实施例中,向个体投予的造影剂的最大剂量可为每50kg体重每天小于3.5 μ g。即,在本发明的一些实施例中,向个体投予的造影剂的最大剂量可为每公斤体重每天小于约0.07 μ g造影剂。

[0796] 例示性卡匣和反应系统

[0797] 在一些实施例中,提供用于合成如本文所述的造影剂的系统、方法、试剂盒以及卡匣。在一些实施例中,可使用包含抛弃式或单次使用式卡匣的自动化反应系统制备造影剂。

所述卡匣可包含所有非放射性试剂、溶剂、管、阀、反应容器,以及制备给定造影剂批料所需的其它装置和/或组件。通过简单改变所述卡匣,所述卡匣使得反应系统具有制造多种不同造影剂的灵活性与最小的交叉污染风险。术语“卡匣”意指一件装置,其经设计可以自动化反应系统的可动部分的机械运动自卡匣外(即外部)控制卡匣操作的方式可卸除且可互换地装配于自动化反应系统上。在某些实施例中,卡匣包含线性阀排列,其各自连接到可通过针刺膈膜密封小瓶或者通过气密性对插接头(marrying joint)连接各种试剂、滤筒、注射器和/或小瓶的孔。每个阀可具有凸-凹接头(male-female joint),其与自动化合成器的相应移动臂连接。当卡匣连接到自动化反应系统时,臂的外旋转可控制阀打开或关闭。自动化反应系统的其它可动部分经设计可夹于注射器柱塞尖端上,且从而提高或压低注射器筒。自动化反应系统可进一步包括控制器和一或多个与控制器电通信的可控阀。自动化反应系统也可包括其它容器、阀、感测器、加热器、加压元件等与控制器电通信。自动化反应系统可由使用适用于控制阀打开和关闭、加热、冷却、压力位准、流体运动、流速等的软件的控制器操作。自动化反应系统可任选地包括电脑操作系统、软件、控制器等,或其它组件。另外,自动化反应系统可包含卡匣座架。在一些实施例中,本发明的卡匣包含一或多个用于引入一或多种试剂的注射器。另外,在一些实施例中,改善与卡匣和自动化反应系统组合使用的方法。如本文所述,使用卡匣和/或改善的方法可改善液体处理效率,提高造影剂回收率(例如通过减少造影剂在卡匣中的滞留)。

[0798] 自动化反应系统(例如亲核反应系统)的实例包括(但不限于)Explora GN或RN合成系统(美国西门子公司(Siemens Medical Solutions USA, Inc.))、Tracerlab-MX合成系统(通用公司(GE Healthcare))、Eckert&Zeigler Modular-Lab合成系统、NEPTIS®合成系统等,所述反应系统为PET制造设施中普遍可得。

[0799] 自动化反应系统可进行如图16中所概述的多个步骤,其包括(但不限于)制备¹⁸F氟物质、任选地以溶液形式提供造影剂前驱体(例如造影剂前驱体于乙腈中)、任选地在合成模块中的放射性标记反应(例如¹⁸F物质与造影剂前驱体反应以形成造影剂)、纯化(例如通过制备型HPLC)、溶剂交换(例如通过Sep-Pak)、无菌过滤和释放到容器中。例如,参见实例68。

[0800] 在一些实施例中,自动化反应系统可利用包含反应模块与纯化模块和/或调配模块流体连接的卡匣。图17显示根据一些实施例的与用于合成造影剂的示性反应系统相连的卡匣的示意图,其包含反应模块、纯化模块和/或调配模块。

[0801] 在一些实施例中,反应模块可包括反应室,在其中进行造影剂前驱体到造影剂的转化。反应模块可包括氟物质源(例如¹⁸F)、造影剂前驱体源、添加剂源(例如盐添加剂)以及其它组分(如溶剂)的其它来源,所述来源中的每一者可任选地流体连接到反应室。在一些实施例中,通过与先前报导的小瓶或储集器相对的注射器提供一或多种试剂。反应模块也可包含阴离子交换管柱以便在将氟物质纯化后引入反应室中。

[0802] 反应时,将所得造影剂产物自反应模块转移到纯化模块以便进一步加工、处理和/或纯化。纯化模块可包括例如与一或多种用作溶离剂的溶剂源流体连接的管柱(例如HPLC管柱)。纯化模块可进一步包含稳定剂源(例如抗坏血酸或其盐),在纯化(例如通过HPLC)时可将其添加到造影剂中。随后将纯化造影剂转移到调配模块中,其中可进行进一步纯化和调配。调配模块可包括用于无菌过滤的过滤器和/或用于溶剂交换的C-18管柱。

[0803] 在一些实施例中,卡匣包含反应模块和调配模块。本发明的反应模块可包括¹⁸F源、移除未反应的[¹⁸O]H₂O的过滤器、铵盐源、¹⁸F的稀释剂源、造影剂前驱体源、造影剂前驱体的H₂O稀释剂源、¹⁸F与造影剂前驱体反应的反应容器、与反应容器流体连通的固相萃取管柱(例如C-18管柱或其它适合管柱)。固相萃取管柱包括将放射性标记的造影剂产物吸附到吸附剂上的固体吸附剂。至少一部分残留反应杂质通过固相萃取管柱而未吸附在吸附剂上。反应模块还包括与固相萃取管柱流体连通的洗涤溶液源以便提供溶离吸附剂上剩余杂质的洗涤溶液;且包括与固相萃取管柱流体连通的溶离剂源(例如H₂O/MeCN或其它适合溶离剂)以便将放射性标记的造影剂产物溶离出吸附剂。反应模块还可包括经溶离的放射性标记造影剂的稀释剂源。

[0804] 本发明的装置的调配模块可与反应模块流体连通且可包括固相萃取滤筒,其包括固体吸附剂(例如C-18或其它适合吸附剂)以吸附稀释的放射性标记造影剂、与固相萃取滤筒流体连通的洗涤溶液源(例如包含抗坏血酸、其盐或其它适合洗涤溶液)以便提供洗涤溶液以洗掉吸附剂上的任何剩余杂质,以及与固相萃取滤筒流体连通的溶离流体源(例如乙醇或其它适合溶离流体)以便将放射性标记的造影剂产物溶离出吸附剂。在一些实施例中,如本文所述,在注射器中提供洗涤溶液,其可提供某些优点。调配模块也可包括稀释剂源(例如包含抗坏血酸、其盐或其它适合稀释剂)以便稀释经溶离的放射性标记造影剂。调配模块也可与灭菌过滤器(例如Sartorius Minisart RC15灭菌过滤器或其它适合灭菌过滤器)流体连通。

[0805] 在特定实施例中,提供卡匣用于自动化合成模块,例如GE TracerLab MX合成模块。在一个实施例中,卡匣包含经特定设计用于自动化合成模块(例如GE TracerLab MX合成模块)的模制旋塞阀歧管的抛弃式灭菌组合件。个别歧管以线性或非线性方式连接,形成规定造影剂制备中所用的试剂流动路径的定向阵列。在一些实施例中,卡匣主体含有至少一个包含多个歧管位置(例如旋塞阀)的歧管。例如,主体可包含至少一、二、三、四根或四根以上歧管。卡匣可包含介于1个与20个之间的歧管位置、介于1个与15个之间的歧管位置、介于5个与20个之间的歧管位置、介于5个与15个之间的歧管位置。每个歧管可能或可能不对称。在一个实施例中,卡匣主体含有三根塑料歧管,其各自配备五个标准模制旋塞阀,从而具有总共15个总歧管位置。以鲁尔配件改适个别旋塞阀以容纳溶剂、试剂、注射器、气体以及液体处理所需的管等。旋塞阀适用于溶剂和试剂且可配备塑料针,其上定位倒置冲压小瓶(punch vial),而这些特征化管(featuring tubing)和注射器根据功能配备凸鲁尔连接。在一些实施例中,卡匣包含与选自由以下各项组成的群组的组件中的一或者连接的多个旋塞阀歧管的线性排列:气体入口、阴离子交换滤筒、C-18滤筒、注射器、溶剂储集器、反应容器、HPLC系统、收集容器、抗坏血酸或其盐的溶液的储集器以及排气出口。在一些实施例中,抗坏血酸或其盐的溶液的储集器包含注射器。在一些情况下,卡匣进一步包含管。在一些情况下,卡匣进一步包含造影剂合成模块,其中装置与卡匣流体连接。在一些情况下,装置能够执行如本文所述的造影剂的合成方法。

[0806] 在一些实施例中,用于制备造影剂所提供的卡匣配置描绘在图17中。在一些实施例中,卡匣配置包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列:

[0807] 1)与气体入口和[¹⁸O]H₂O回收连接的鲁尔接头2;

[0808] 2)阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液(任选地选用1mL冲压小瓶);

- [0809] 3) 乙腈的针接头(任选地选用10mL冲压小瓶)；
- [0810] 4) 空注射器(任选地选用30mL)；
- [0811] 5) 具有造影剂前驱体溶液的储集器(任选地选用10mL冲压小瓶)；
- [0812] 6) 反应容器；
- [0813] 7) 通向HPLC的出口；
- [0814] 8) 具有抗坏血酸或其盐的溶液(例如pH为2)的注射器(任选地选用20mL)；
- [0815] 9) 来自HPLC的入口；
- [0816] 10) 乙醇储集器(任选地选用3mL注射器)；
- [0817] 11) 具有抗坏血酸或其盐的溶液(例如pH为5.8)的注射器(任选地选用10mL)；
- [0818] 12) 具有水的注射器(任选地选用5mL)；
- [0819] 13) 最终产物小瓶；
- [0820] 14) 空注射器(任选地选用30mL)；和
- [0821] 15) 反应容器和排气口。

[0822] 在一些实施例中,可改变以上所揭示的线性排列以便在位置3处的试剂与在位置5处的试剂转换和/或在位置11处的试剂与在位置13处的试剂转换。

[0823] 本文所述的卡匣及相应方法相比于上述卡匣和方法提供出乎意外的结果。在一些情况下,使用注射器作为试剂(例如抗坏血酸或其盐)的储集器在造影剂制造期间总体上降低生产成本且改善液体处理效率。另外,卡匣组件置放配置的变化还在造影剂制造期间改善液体处理效率以及提高药品回收率。此可能是由于减少了暴露于塑料歧管,这可使得在传递过程期间造影剂的吸附减少。在一些情况下,卡匣变化包含重新定位试剂(例如至位置11)和最终产物小瓶(例如到位置13)中的一者。在一些实施例中,提供经改善的卡匣使用方法。在一些实施例中,采用电脑控制卡匣以执行由个别示踪剂所规定的机械式事件的独特顺序。在一些情况下,采用离散的顺序档案来描述基本合成参数(例如反应时间和温度)且改适所选造影剂的较佳试剂和卡匣配置。在一些实施例中,可基于如本文所述的新颖试剂容器(例如注射器)和卡匣配置,相比于上述方法进行顺序修改。例如,在一些实施例中,采用独特的程式顺序将氮气添加到注射器容器中,从而完成试剂转移。另外,例如,在一些实施例中,相比于上述方法修改总体顺序定时,提供较短的顺序持续时间(例如使得制备以平行方式而非线性系列发生)。

[0824] 例示性试剂盒

[0825] 在一些实施例中,提供用于制备造影剂的系统、方法、试剂盒以及卡匣试剂盒用于检测、造影和/或监控心肌灌注。在一些实施例中,提供用于投予造影剂的试剂盒。本发明的试剂盒可包括例如包含造影剂或造影剂前驱体和使用说明书的容器。试剂盒可包括无菌非热解配方,其包含预定量的造影剂或其前驱体及任选的其它组分。在本发明的一些方面中,试剂盒可包括一或多个含有制备用于向个体投予的造影剂和其前驱体的注射器。可与造影剂联合使用(例如向个体传递和/或投予造影剂)的容器可为注射器、瓶、小瓶、管等。可包括在本发明试剂盒中的例示性注射器为缺少吸附性柱塞尖端的注射器,如3mL或5mL NORM-JECT(马萨诸塞州达德利的汉克舍斯沃尔夫公司)或缺少吸附性柱塞尖端的其它等效注射器。可在试剂盒中提供造影剂或其前驱体且使用前的其它准备可任选地包括稀释造影剂到可用浓度。本发明试剂盒中的说明书可关于造影剂的制备方法、造影剂的稀释方法、向个体

投予造影剂以便诊断造影的方法或其它使用说明。

[0826] 在一些情况下,试剂盒还可包括一或多个含有用于制备向个体(例如人类)投予的造影剂组合物的稀释剂的小瓶。稀释剂小瓶可含有用于稀释造影剂的稀释剂,如生理食盐水、水、缓冲溶液等。例如,造影剂可以即可注射配方形式封装在试剂盒中,或可需要一些复原或稀释藉以制备用于注射或输注的最终组合物/配方。

[0827] 本发明试剂盒中的说明书还可包括向个体投予造影剂的说明且可包括关于给药、时间、压力诱导等的信息。例如,试剂盒可包括本文所述的造影剂或其前驱体,以及描述预期应用和正确投予试剂的说明书。如本文所用,“说明书”可定义说明和/或推广的组分,且通常涉及本发明的包装上或附于本发明的包装上的书面说明书。说明书还可包括以使用者将清楚了解说明书系与试剂盒相关的任何方式提供的任何口头或电子说明书,例如视听(例如录影带、DVD等)、互联网和/或基于网络的通信等。书面说明书可呈由调控药物或生物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式,所述说明书也可反映由制造、使用或销售机构批准用于人类投药。在一些情况下,说明书可包括混合特定量稀释剂与特定量造影剂或其前驱体的浓溶液或造影剂或其前驱体的固体制剂,由此制备用于注射或输注的最终配方的说明书,例如因此所得溶液为用于向个体投药的适合浓度(例如以如本文所述的浓度)。试剂盒可包括本发明化合物的整个治疗方案(例如休息剂量和压力剂量)。

[0828] 试剂盒可在一或多个容器中含有任一或多种本文所述的组分。例如,在一个实施例中,试剂盒可包括混合试剂盒的一或多种组分和/或分离和混合样品以及施用于个体的说明书。试剂盒可包括容纳本文所述的试剂的容器。试剂可呈液体、凝胶或固体(粉末)形式。试剂可无菌制备,封装在注射器中且装运冷冻。或者,可将其容纳于小瓶或其它容器中供储存。第二容器可具有无菌制备的其它试剂。或者,试剂盒可包括活性剂预混物且在注射器、小瓶、管或其它容器中装运。试剂盒可具有向患者投予试剂所需的一或多个或所有组件,如注射器、局部施用器件或静脉内针管以及袋。

[0829] 还应了解,含有本发明试剂盒的组分的容器,无论所述容器为瓶、小瓶(例如具有隔膜)、安瓿、输注袋或其类似物,均可包括其它标志,如当制剂已经热压处理或以其它方式灭菌时变色的常规标记。本发明的试剂盒可进一步包括其它组件,如注射器、标签、小瓶、管、导管、针、孔以等。在本发明的一些方面中,试剂盒可包括一或多个含有足以投药的造影剂的注射器。

[0830] 适用于制备造影剂或其前驱体和试剂盒的缓冲液包括例如磷酸盐、柠檬酸盐、磺基水杨酸盐以及乙酸盐缓冲液。较完全清单可见于美国药典(United States Pharmacopoeia)。适用于制备造影剂和试剂盒的冻干助剂包括例如甘露糖醇、乳糖、山梨糖醇、聚葡萄糖、FICOLL[®]聚合物以及聚乙烯吡咯啶(PVP)。适用于制备造影剂和试剂盒的稳定化助剂包括例如抗坏血酸、半胱氨酸、单硫甘油、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、龙胆酸以及肌醇。适用于制备造影剂和试剂盒的增溶助剂包括例如乙醇、甘油、聚乙二醇、丙二醇、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、聚(氧化乙烯)-聚(氧化丙烯)-聚(氧化乙烯)嵌段共聚物(“Pluronics”)以及卵磷脂。在某些实施例中,增溶助剂为聚乙二醇、环糊精以及Pluronics。适用于制备造影剂和试剂盒的抑菌剂包括例如苯甲醇、氯化苯甲烃铵、氯丁醇以及对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或对羟基苯甲酸丁酯。

[0831] 医药组合物

[0832] 当已制备或获得如本文所述的化合物(例如造影剂)时,可将其与一或多种医药学上可接受的赋形剂组合,从而形成适合于向包括人类的个体投药的医药组合物。如所属领域的技术人员将了解,可例如基于如下所述的投药途径、所传递的造影剂、试剂传递时程和/或个体的健康/状况来选择赋形剂。医药组合物可为固体或液体。

[0833] 本发明的医药组合物和根据本发明使用的医药组合物可包括医药学上可接受的赋形剂或载剂。如本文所用,术语“医药学上可接受的赋形剂”或“医药学上可接受的载剂”意指任何类型的无毒性惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、囊封材料或调配助剂。可用作医药学上可接受的载剂的材料的一些实例为糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状黄蓍;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;清洁剂,如Tween 80;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原质水;等张生理食盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;和磷酸盐缓冲溶液,以及其它无毒相容润滑剂,如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、脱模剂、涂布剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可根据调配者的判断存在于组合物中。

[0834] 医药学上可接受的赋形剂包括如适于所需特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂或其它液体媒剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等张剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。调配和/或制造医药组合物试剂的总体考虑可见于例如雷明顿医药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),第十六版,E.W.马丁(E.W.Martin)(宾夕法尼亚州伊斯顿的麦克出版公司(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.),1980)和雷明顿:药学技术与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第21版(威廉姆斯和威尔金斯公司(Lippincott Williams&Wilkins),2005)中。

[0835] 本文所述的医药组合物可通过药物技术中已知的任何方法制备。一般说来,所述制备方法包括以下步骤:使得本发明的化合物(“活性成分”)与载剂和/或一或多种其它配合剂缔合,且随后必要和/或需要时将产物成形和/或封装为所需单次或多次剂量单位。

[0836] 医药组合物可以单次单位剂量和/或多个单次单位剂量形式批量制备、封装和/或销售。如本文中所用,“单位剂量”为包含预定量活性成分的医药组合物的离散量。活性成分的量一般等于向个体投予的活性成分的剂量和/或此剂量的适宜分数,如此剂量的二分之一或三分之一。

[0837] 本发明的医药组合物中活性成分、医药学上可接受的赋形剂和/或任何其它成分的相对量将视所治疗的个体的身分、体型和/或状况而变且进一步视组合物的投予途径而变。例如,组合物可包含介于0.1%与100% (w/w)之间的活性成分。

[0838] 制造所提供的医药组合物中所用的医药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂(如可可脂和栓剂蜡)、着色剂、涂布剂、甜味剂、调味剂和芳香剂芳香剂也可存在于组合物中。

[0839] 例示性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干燥淀粉、玉

米淀粉、粉糖以及其组合。

[0840] 例示性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂以及其它防腐剂。

[0841] 例示性抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基甲氧苯、丁基化羟基甲苯、单硫甘油、偏亚硫酸氢钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、碘化钠、偏亚硫酸氢钠、亚硝酸钠、亚硫酸钠以及硫代硫酸钠。

[0842] 例示性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)以及其盐和水合物(例如依地酸钠、依地酸二钠、依地酸三钠、依地酸钙二钠、依地酸二钾等)、柠檬酸以及其盐和水合物(例如单水合柠檬酸)、反丁烯二酸以及其盐和水合物、苹果酸以及其盐和水合物、磷酸以及其盐和水合物,和酒石酸以及其盐和水合物。例示性抗微生物防腐剂包括氯化苯甲烃铵、苯索氯铵(benzethonium chloride)、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵(cetrimide)、氯化十六烷基吡啶(cetylpyridinium chloride)、氯己定(chlorohexidine)、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲苯酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪唑啶基脲(imidurea)、酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇以及硫柳汞。

[0843] 例示性抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠以及山梨酸。

[0844] 例示性醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、酚、酚系化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯以及苯乙醇。

[0845] 例示性酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β 胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、去氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸以及植酸。

[0846] 其它防腐剂包括生育酚、乙酸生育酚、甲磺酸去铁胺(deteroxime mesylate)、西曲溴铵、丁基化羟基甲氧苯(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基乙醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钾、偏亚硫酸氢盐、Glydant Plus、Phenonip、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon以及Euxyl。在某些实施例中,防腐剂为抗氧化剂。在其它实施例中,防腐剂为螯合剂。

[0847] 例示性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳酸钙(calcium glubionate)、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢二钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钾、氯化钾、葡糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、缓血酸胺、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原质水、等张生理食盐水、林格氏溶液、乙醇等以及其组合。

[0848] 供经口和非经肠投予的液体剂型包括医药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆以及酏剂。除活性成分外,液体剂型可包含本领域中常用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂;增溶剂以及乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油以及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯和其混合物。除惰性稀释剂以外,口服组合物可包括佐剂,如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香

剂。在非经肠投予的某些实施例中,将本发明的结合物与如十六醇聚氧乙烯醚(Cremophor)、醇、油、改质油、二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物以及其组合的增溶剂混合。

[0849] 可根据已知技术使用适合分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配例如无菌可注射水性或油性悬浮液的可注射制剂。无菌可注射制剂可为于无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒剂和溶剂中,可采用水、林格氏溶液、U.S.P.以及等张氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油习用作溶剂或悬浮介质。为此,可采用任何温和非挥发性油,包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。此外,在注射剂的制备中使用脂肪酸,例如油酸。

[0850] 可注射配方可例如通过经细菌截留过滤器过滤或通过以无菌固体组合物形式并入灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物在使用前可溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0851] 适用于传递本文所述的皮内医药组合物的适合器件包括短针器件,如以下中所述者:美国专利4,886,499;5,190,521;5,328,483;5,527,288;4,270,537;5,015,235;5,141,496及5,417,662。皮内组合物可通过限制针在皮肤内的有效刺入长度的器件(如PCT公开案W0 99/34850中所述者和其功能等效物)投予。射流注射器件为适合的,其通过液体射流注射器和/或通过刺穿角质层且产生到达真皮的射流的针来传递液体疫苗到真皮。射流注射器件描述于例如美国专利5,480,381;5,599,302;5,334,144;5,993,412;5,649,912;5,569,189;5,704,911;5,383,851;5,893,397;5,466,220;5,339,163;5,312,335;5,503,627;5,064,413;5,520,639;4,596,556;4,790,824;4,941,880;4,940,460;和PCT公开案W0 97/37705以及W0 97/13537中。使用压缩气体来加速粉末形式疫苗穿过皮肤外层达到真皮的弹道粉末/粒子传递器件为适合的。或者或另外,在皮内投药的传统曼托法(Mantoux method)中可使用常规注射器。

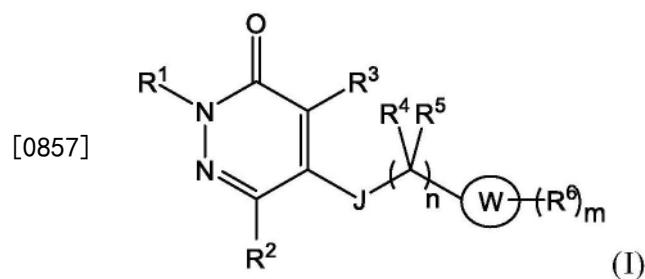
[0852] 尽管本文所提供的医药组合物的描述主要针对适合向人类投予的医药组合物,但所属领域的技术人员应了解,所述组合物一般适合向所有类别的动物投予。充分了解修改适用于向人类投予的医药组合物以使得组合物适用于向各种动物投予,且一般熟练兽医药理学家可用一般实验来设计和/或进行这种修改。

[0853] 本发明的医药组合物可非经肠(例如通过静脉内、肌肉内、皮下或腹膜内注射)向人类和/或其它动物投予。投药模式将视预期用途而变,如本领域中所众所周知。

[0854] 其它实施例

[0855] 在本文中进一步涵盖某些实施例。

[0856] 实施例1.在实施例1中,提供包含以下结构的化合物:



[0858] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0859] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷

基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分；

[0860] R^2 选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分；

[0861] R^3 选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及造影部分；

[0862] J 选自由以下各项组成的群组： $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)CH_2O$ 以及一键；

[0863] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组，或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环；

[0864] n 为0、1、2或3；

[0865] W 为杂芳基、萘基、杂环基或芳基；

[0866] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分；

[0867] m 为0、1、2、3、4、5、6或7；

[0868] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分，或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环；

[0869] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分；

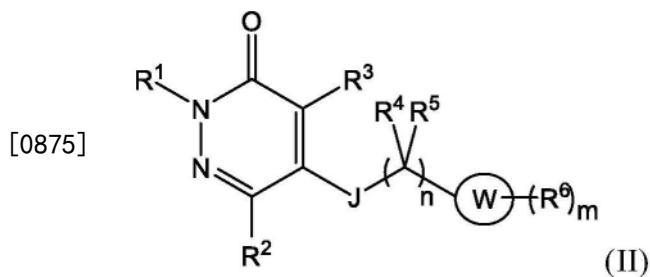
[0870] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及造影部分；和

[0871] 每个 $R^{9'}$ 独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分；

[0872] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分；和

[0873] 其限制条件为当 W 为芳基时，a) R^3 不为卤基、烷基或卤烷基，或b) 至少一个 R^6 选自由以下各项组成的群组：任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、任选地经 $-CN$ 取代的烷基、任选地经 $-C(=O)OR^8$ 取代的烷基、任选地经 $-C(=O)R^8$ 取代的烷基、任选地经 $-N(R^7)_2$ 取代的烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 以及 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 。

[0874] 实施例2. 如实施例1的化合物，其中所述化合物包含以下结构：



[0876] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0877] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0878] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[0879] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[0880] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;

[0881] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[0882] n 为0、1、2或3;

[0883] W 为杂芳基、萘基或杂环基;

[0884] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分;

[0885] m 为0、1、2、3、4、5、6或7;

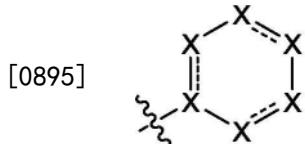
[0886] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

[0887] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

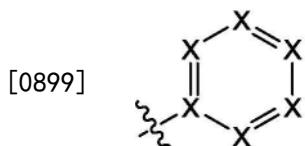
[0888] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及造影部分;和

[0889] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

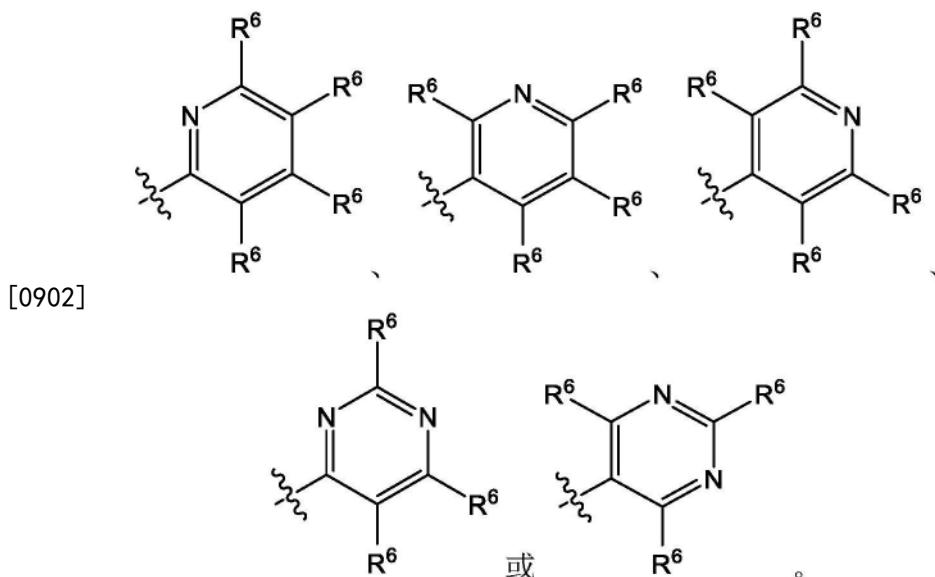
- [0890] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。
- [0891] 实施例3. 如实施例1或2的化合物, 其中W为杂芳基。
- [0892] 实施例4. 如实施例1或2的化合物, 其中W为萘基。
- [0893] 实施例5. 如实施例1或2的化合物, 其中W为杂环基。
- [0894] 实施例6. 如实施例1或2的化合物, 其中W为:



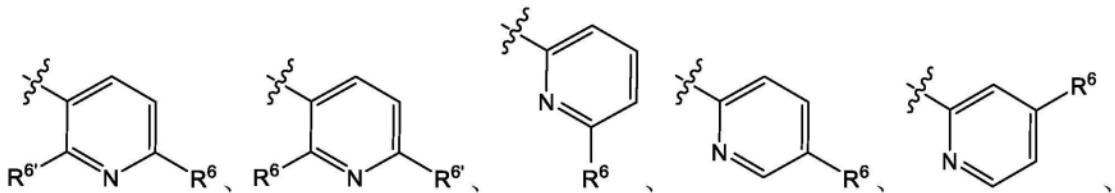
- [0896] 其中每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组; 和其中每个
——独立地为单键或双键,
- [0897] 其限制条件为至少一个X不为C或C(R⁶)。
- [0898] 实施例7. 如实施例1或2的化合物, 其中W为:



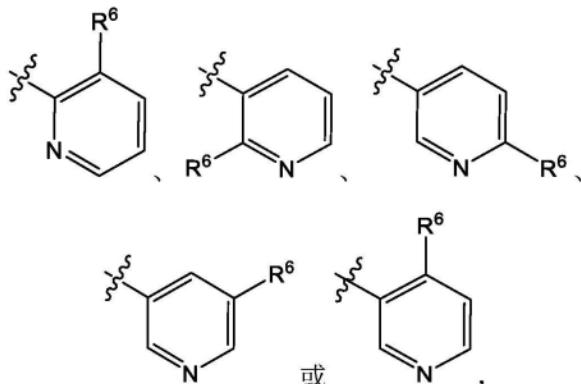
- [0900] 其中每个X独立地为C、C(R⁶)或N, 其限制条件为至少一个X不为C或C(R⁶)。
- [0901] 实施例8. 如实施例1或2的化合物, 其中W为:



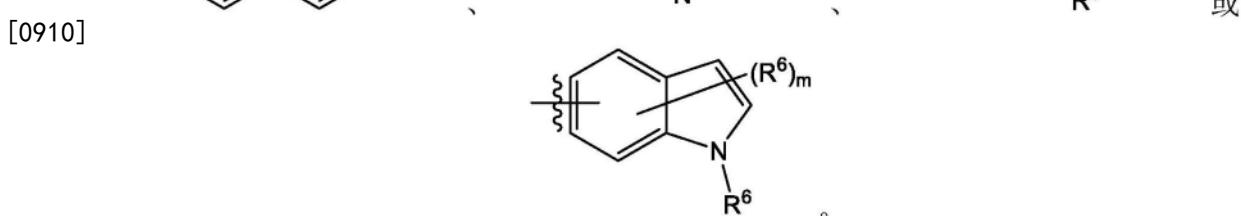
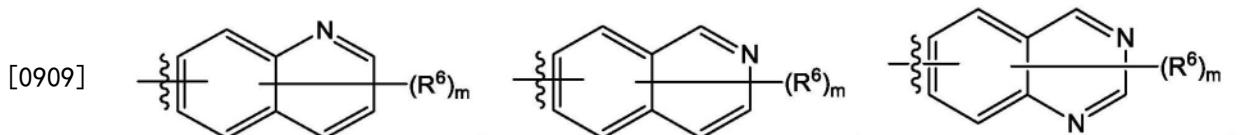
- [0903] 实施例9. 如实施例1或2的化合物, 其中W为:



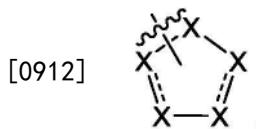
[0904]

[0905] 其中R^{6'}为卤基或氢;且任选地,其中R^{6'}为氟、氯、溴或氢。[0906] 实施例10. 如实施例9的化合物,其中R⁶为-0(CH₂)_jI_m;其中j为1、2、3、4、5或6;且情况,其中I_m为¹⁸F。[0907] 实施例11. 如实施例9的化合物,其中R⁶为-(CH₂)_j0(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6;且任选地,其中I_m为¹⁸F。

[0908] 实施例12. 如实施例1或2的化合物,其中W为:



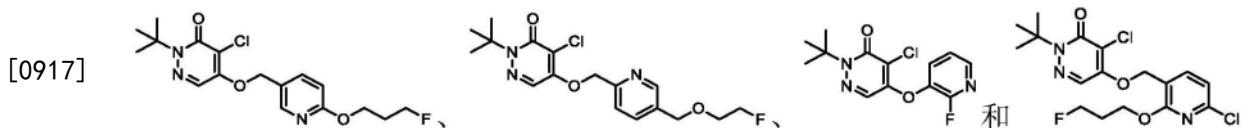
[0911] 实施例13. 如实施例1或2的化合物,其中W为:

[0913] 每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组;和

[0914] 每个----独立地为单键或双键,

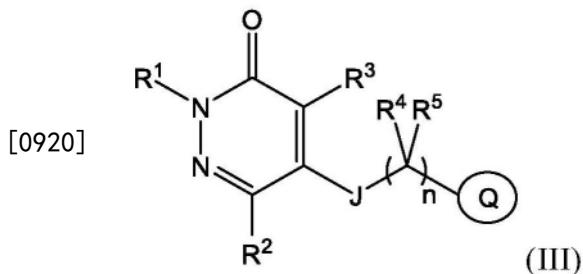
[0915] 其限制条件为至少一个X不为C或C(R⁶)。

[0916] 实施例14. 如实施例1或2的化合物,其中所述化合物选自由以下各项组成的群组:



[0918] 或其医药学上可接受的盐,其中F任选地为¹⁸F。

[0919] 实施例15. 如实施例1或2的化合物,其中所述化合物包含以下结构:



[0921] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0922] R^1 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0923] R^2 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分:

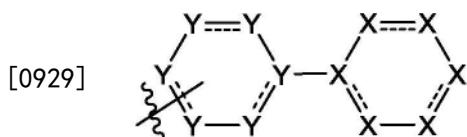
[0924] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分:

[0925] J选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;

[0926] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[0927] n为0、1、2或3：

[0928] Q具有以下结构:



[0930] 每个Y和每个X独立地选自由C、C(R^6)、C(R^6)₂、N、NR⁷、O及S组成的群组,其限制条件为至少一个Y不为C或C(R^6),任选地其中缺少一个X和/或一个Y;

[0931] 每个——独立地为单键或双键；

[0932] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及造影部分;

[0933] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

[0934] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[0935] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及造影部分;和

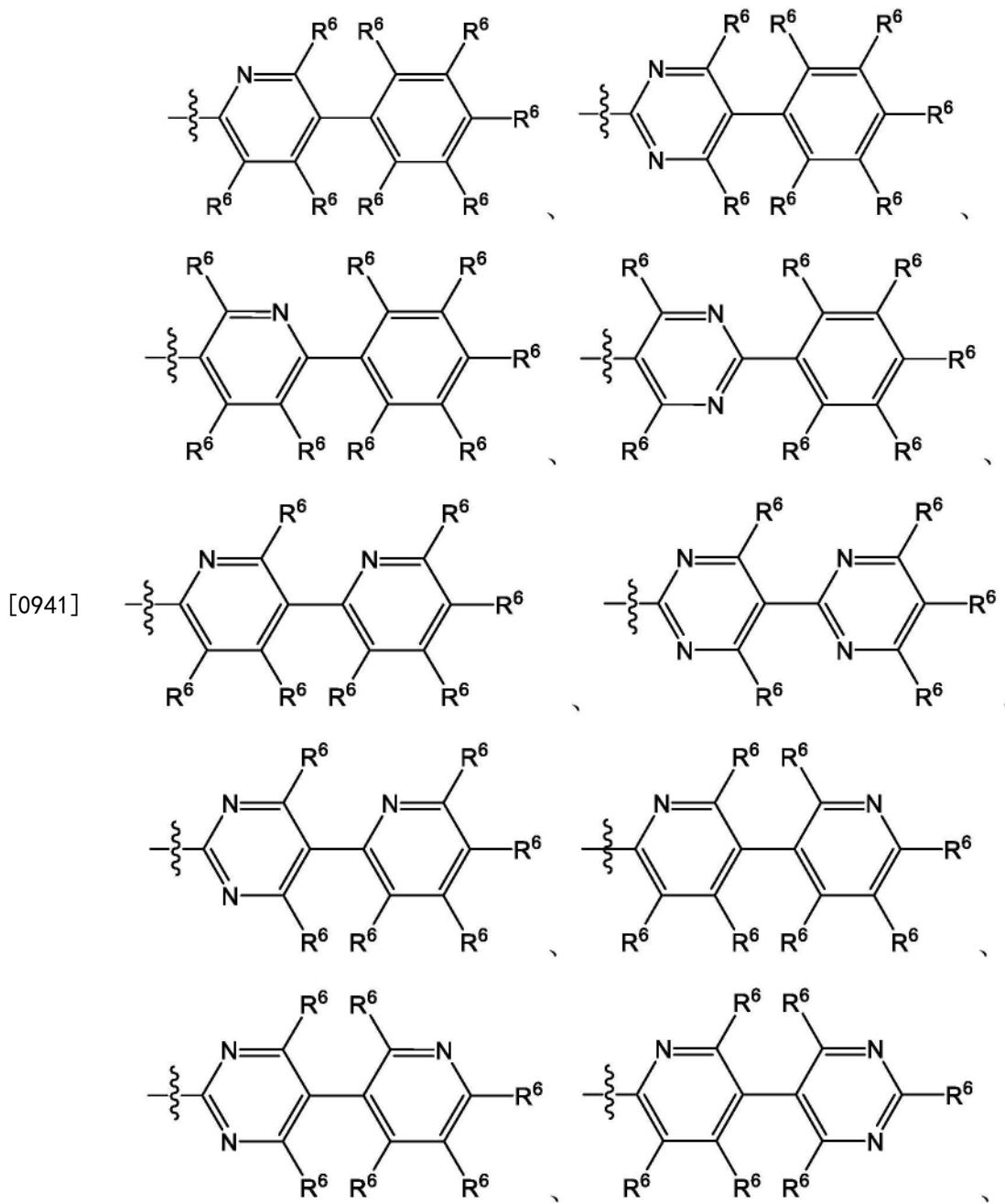
[0936] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

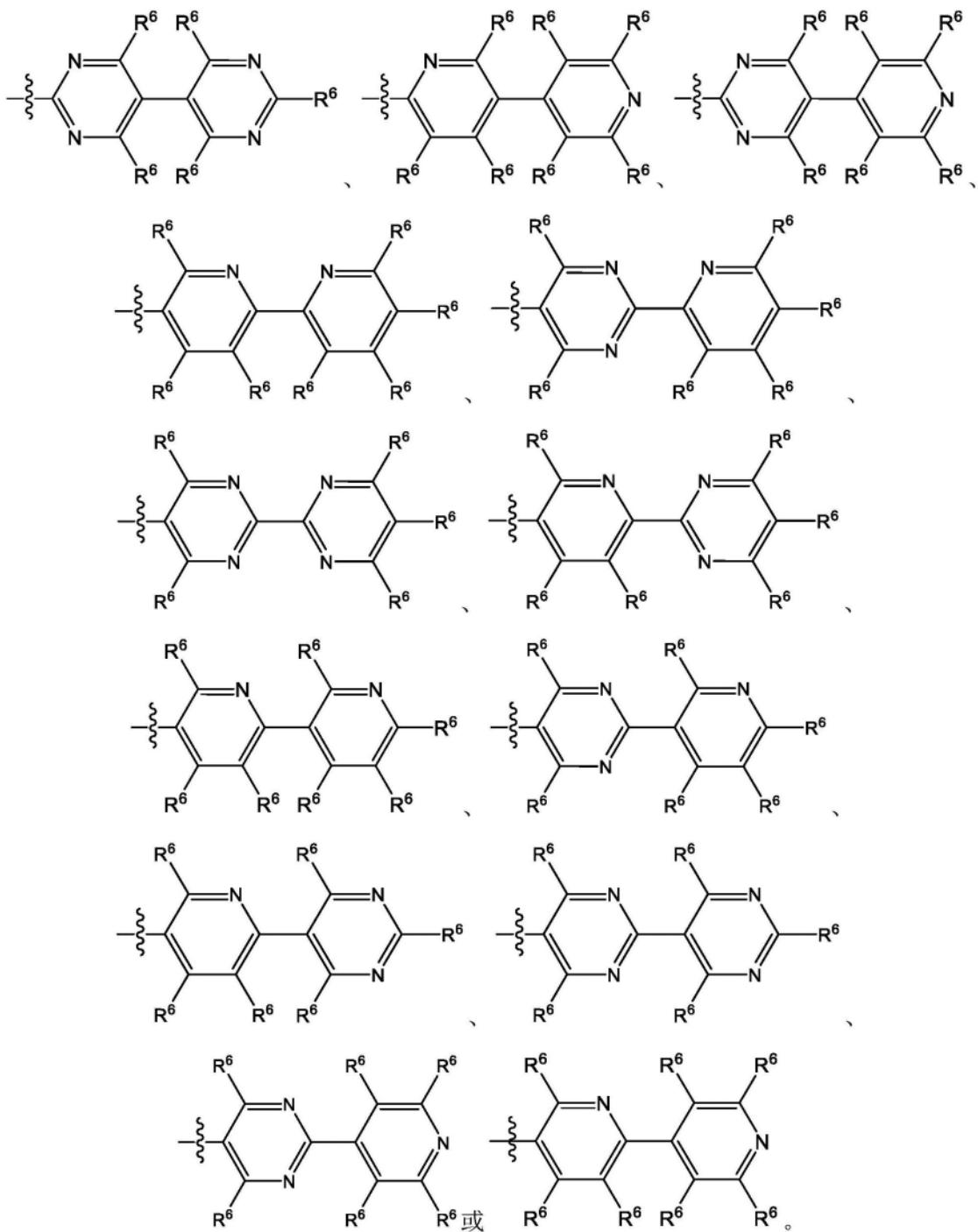
[0937] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[0938] 实施例16. 如实施例15的化合物,其中每个Y和每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O及S组成的群组,其限制条件为至少一个Y不为C或C(R⁶)。

[0939] 实施例17. 如实施例15的化合物,其中缺少一个Y或缺少一个X。

[0940] 实施例18. 如实施例15的化合物,其中Q为:





[0943] 实施例19. 如实施例1至13和15至18中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分存在于R¹、R²、R³、R⁴、R⁵或R⁶中。

[0944] 实施例20. 如实施例1至13和15至19中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的烷基。

[0945] 实施例21. 如实施例1至13和15至19中任一项的化合物, 其中R¹为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

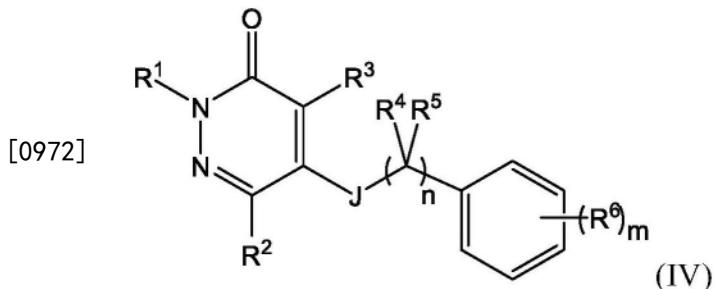
[0946] 实施例22. 如实施例1至13和15至19中任一项的化合物, 其中R¹为-C(CH₃)₂CH₂OH。

[0947] 实施例23. 如实施例1至13和15至19中任一项的化合物, 其中R¹为叔丁基。

[0948] 实施例24. 如实施例1至13和15至19中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的

芳基。

- [0949] 实施例25. 如实施例1至13和15至19中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的苯基。
- [0950] 实施例26. 如实施例1至13和15至19中任一项的化合物, 其中R¹为未经取代的苯基。
- [0951] 实施例27. 如实施例1至13和15至19中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的环烷基。
- [0952] 实施例28. 如实施例1至13和15至19中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的环己基。
- [0953] 实施例29. 如实施例1至13和15至28中任一项的化合物, 其中R²为H。
- [0954] 实施例30. 如实施例1至13和15至29中任一项的化合物, 其中J为键。
- [0955] 实施例31. 如实施例1至13和15至29中任一项的化合物, 其中J为0。
- [0956] 实施例32. 如实施例1至13和15至29中任一项的化合物, 其中J为S。
- [0957] 实施例33. 如实施例1至13和15至32中任一项的化合物, 其中n为0。
- [0958] 实施例34. 如实施例1至13和15至32中任一项的化合物, 其中n为1。
- [0959] 实施例35. 如实施例1至13和15至32中任一项的化合物, 其中n为2。
- [0960] 实施例36. 如实施例1至13和15至32中任一项的化合物, 其中n为3。
- [0961] 实施例37. 如实施例1至13和15至36中任一项的化合物, 其中R⁴和R⁵中的每一者为H。
- [0962] 实施例38. 如实施例1至13和15至36中任一项的化合物, 其中至少一个R⁴和R⁵为²H, 且任选地其中R⁴和R⁵中的每一者为²H。
- [0963] 实施例39. 如实施例1至13和15至38中任一项的化合物, 其中R³为卤基。
- [0964] 实施例40. 如实施例1至13和15至38中任一项的化合物, 其中R³为Cl。
- [0965] 实施例41. 如实施例1至13和15至38中任一项的化合物, 其中R³为Br。
- [0966] 实施例42. 如实施例1至13和15至38中任一项的化合物, 其中R³为H。
- [0967] 实施例43. 如实施例1至13和15至38中任一项的化合物, 其中R³为任选地经取代的烷基。
- [0968] 实施例44. 如实施例1至13和15至38中任一项的化合物, 其中R³为未经取代的烷基。
- [0969] 实施例45. 如实施例1至13和15至38中任一项的化合物, 其中R³为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。
- [0970] 实施例46. 如实施例1至13和15至38中任一项的化合物, 其中R³为甲基。
- [0971] 实施例47. 如实施例1化合物, 其中所述化合物包含以下结构:



[0973] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0974] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[0975] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[0976] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、未经取代的烷基或任选地经除卤素以外的部分取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、 $-CN$ 以及 $-NO_2$;

[0977] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;

[0978] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[0979] n 为0、1、2或3;

[0980] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分;

[0981] m 为0、1、2、3、4或5;

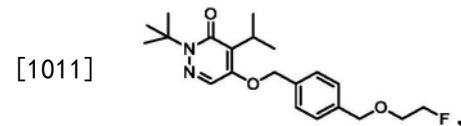
[0982] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

[0983] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

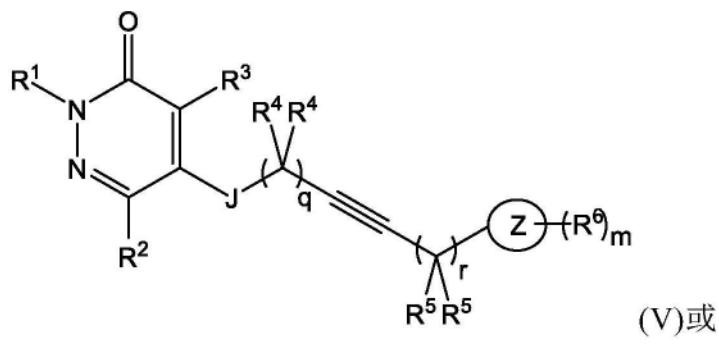
[0984] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤基、卤烷基、卤素以及造影部分;和

[0985] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

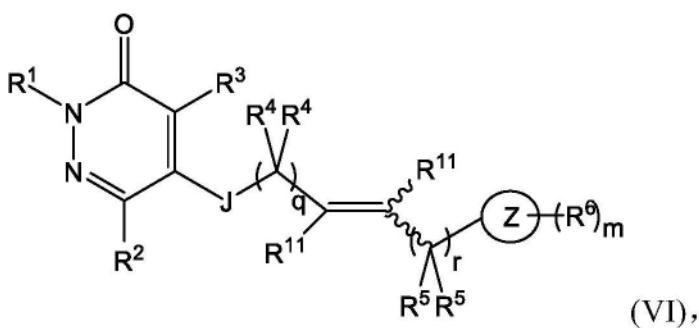
- [0986] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。
- [0987] 实施例48. 如实施例47的化合物, 其中R³为任选地经取代的烷基。
- [0988] 实施例49. 如实施例47的化合物, 其中R³为未经取代的烷基。
- [0989] 实施例50. 如实施例47的化合物, 其中R³为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。
- [0990] 实施例51. 如实施例47的化合物, 其中R³为甲基。
- [0991] 实施例52. 如实施例47至51中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分存在于R¹、R²、R³、R⁴、R⁵或R⁶中。
- [0992] 实施例53. 如实施例47至52中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的烷基。
- [0993] 实施例54. 如实施例47至52中任一项的化合物, 其中R¹为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。
- [0994] 实施例55. 如实施例47至52中任一项的化合物, 其中R¹为-C(CH₃)₂CH₂OH。
- [0995] 实施例56. 如实施例47至52中任一项的化合物, 其中R¹为叔丁基。
- [0996] 实施例57. 如实施例47至52中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的芳基。
- [0997] 实施例58. 如实施例47至52中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的苯基。
- [0998] 实施例59. 如实施例47至52中任一项的化合物, 其中R¹为未经取代的苯基。
- [0999] 实施例60. 如实施例47至52中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的环烷基。
- [1000] 实施例61. 如实施例47至52中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的环己基。
- [1001] 实施例62. 如实施例47至61中任一项的化合物, 其中R²为H。
- [1002] 实施例63. 如实施例47至62中任一项的化合物, 其中J为键。
- [1003] 实施例64. 如实施例47至62中任一项的化合物, 其中J为0。
- [1004] 实施例65. 如实施例47至62中任一项的化合物, 其中J为S。
- [1005] 实施例66. 如实施例47至65中任一项的化合物, 其中n为0。
- [1006] 实施例67. 如实施例47至65中任一项的化合物, 其中n为1。
- [1007] 实施例68. 如实施例47至65中任一项的化合物, 其中n为2。
- [1008] 实施例69. 如实施例47至68中任一项的化合物, 其中R⁴和R⁵中的每一者为H。
- [1009] 实施例70. 如实施例47至68中任一项的化合物, 其中至少一个R⁴和R⁵为²H, 且任选地, 其中R⁴和R⁵中的每一者为²H。
- [1010] 实施例71. 如实施例47的化合物, 其中所述化合物具有下式:



- [1012] 或其医药学上可接受的盐, 其中F任选地为¹⁸F。
- [1013] 实施例72. 在实施例72中, 提供包含以下结构的化合物:



[1014]



[1015] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[1016] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;[1017] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分;[1018] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及造影部分;[1019] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;[1020] 每个 R^4 、 R^5 和 R^{11} 独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地任何两个 R^4 或任何两个 R^5 相连以形成环;[1021] q 以及 r 各自独立地为0、1、2或3;[1022] Z 选自由以下各项组成的群组:芳基、杂芳基、杂环基以及一键;[1023] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分;[1024] m 为0、1、2、3、4、5、6或7;[1025] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地

经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

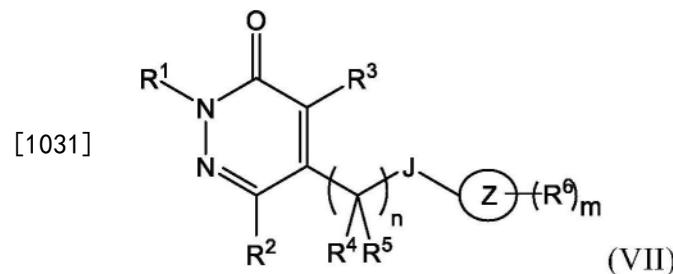
[1026] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[1027] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及造影部分;和

[1028] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[1029] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[1030] 实施例73. 在实施例73中,提供包含以下结构的化合物:



[1032] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[1033] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[1034] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、-NO₂、卤烷基以及造影部分;

[1035] R³选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分;

[1036] J选自由以下各项组成的群组:N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)₂、N(R⁷)C(=O)以及-CH₂O;

[1037] 每个R⁴和R⁵独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地任何两个R⁴或任何两个R⁵相连以形成环;

[1038] n为1、2或3;

[1039] Z选自由以下各项组成的群组:芳基、杂芳基、杂环基以及一键;

[1040] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及造影部分;

[1041] m为0、1、2、3、4、5、6或7;

[1042] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分, 或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

[1043] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[1044] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及造影部分; 和

[1045] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组: 卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[1046] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[1047] 实施例74. 如实施例72或73的化合物, 其中Z为芳基。

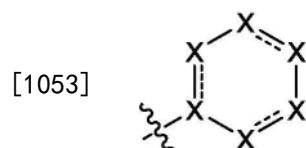
[1048] 实施例75. 如实施例72或73的化合物, 其中Z为苯基。

[1049] 实施例76. 如实施例72或73的化合物, 其中Z为萘基。

[1050] 实施例77. 如实施例72或73的化合物, 其中Z为杂芳基。

[1051] 实施例78. 如实施例72或73的化合物, 其中Z为杂环基。

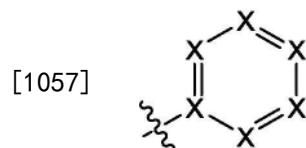
[1052] 实施例79. 如实施例72或73的化合物, 其中Z为:



[1054] 其中每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组; 和

[1055] 其中每个----独立地为单键或双键。

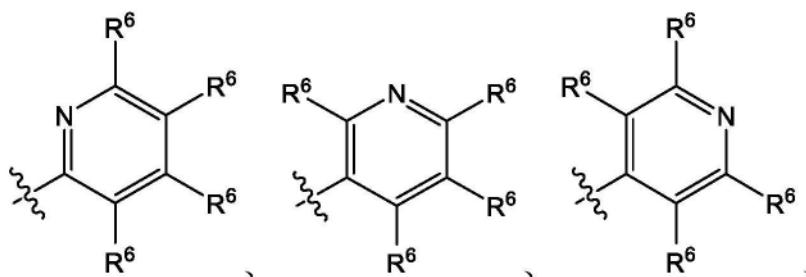
[1056] 实施例80. 如实施例72或73的化合物, 其中Z为:



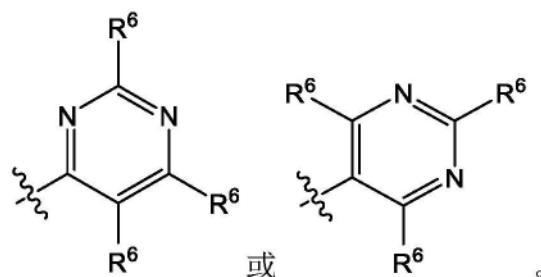
[1058] 其中每个X独立地为C、C(R⁶)或N。

[1059] 实施例81. 如实施例79或80的化合物, 其中至少一个X不为C或C(R⁶)。

[1060] 实施例82. 如实施例72、73或80的化合物, 其中Z为:

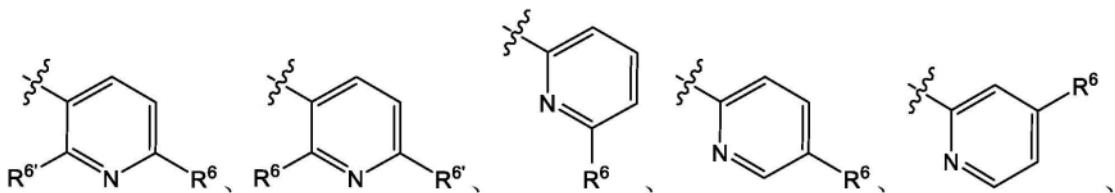


[1061]

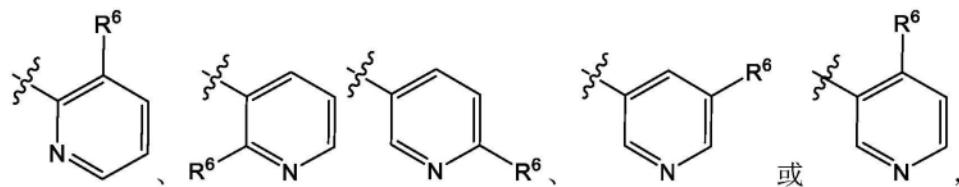


或

[1062] 实施例83. 如实施例72、73或80的化合物,其中Z为:



[1063]



或

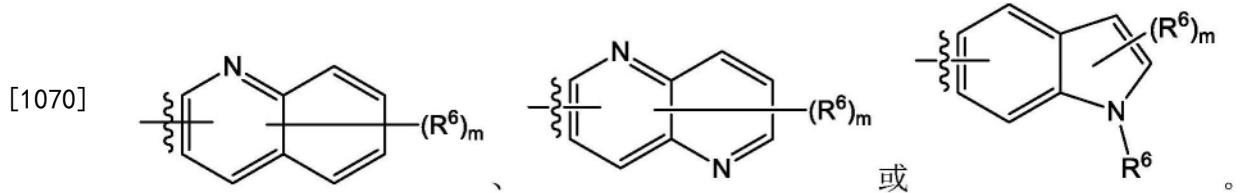
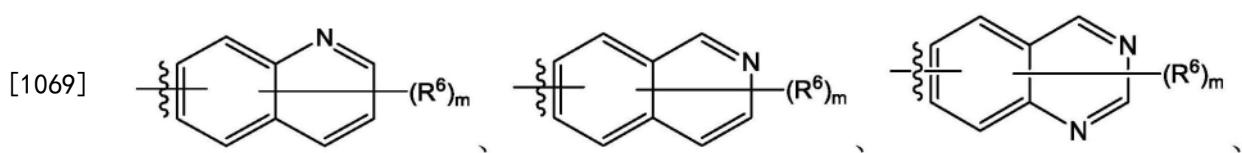
[1064] 其中R6'为卤基或氢。

[1065] 实施例84. 如实施例83的化合物,其中R6'为氟、氯、溴或氢。

[1066] 实施例85. 如实施例83的化合物,其中R6为-0(CH2)jIm;其中Im为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。

[1067] 实施例86. 如实施例83的化合物,其中R6为-(CH2)j0(CH2)jIm;其中Im为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。

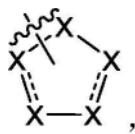
[1068] 实施例87. 如实施例72或73的化合物,其中Z为:



或

[1071] 实施例88. 如实施例72或73的化合物,其中Z为:

[1072]

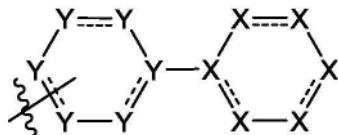
[1073] 每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O及S组成的群组；和

[1074] 每个———独立地为单键或双键。

[1075] 实施例89. 如实施例88的化合物，其中至少一个X不为C或C(R⁶)。

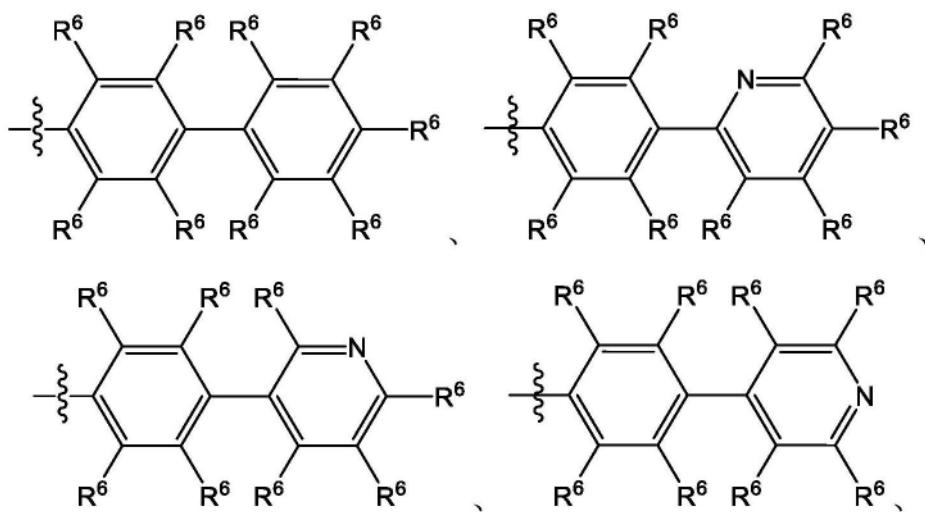
[1076] 实施例90. 如实施例72或73的化合物，其中Z具有以下结构：

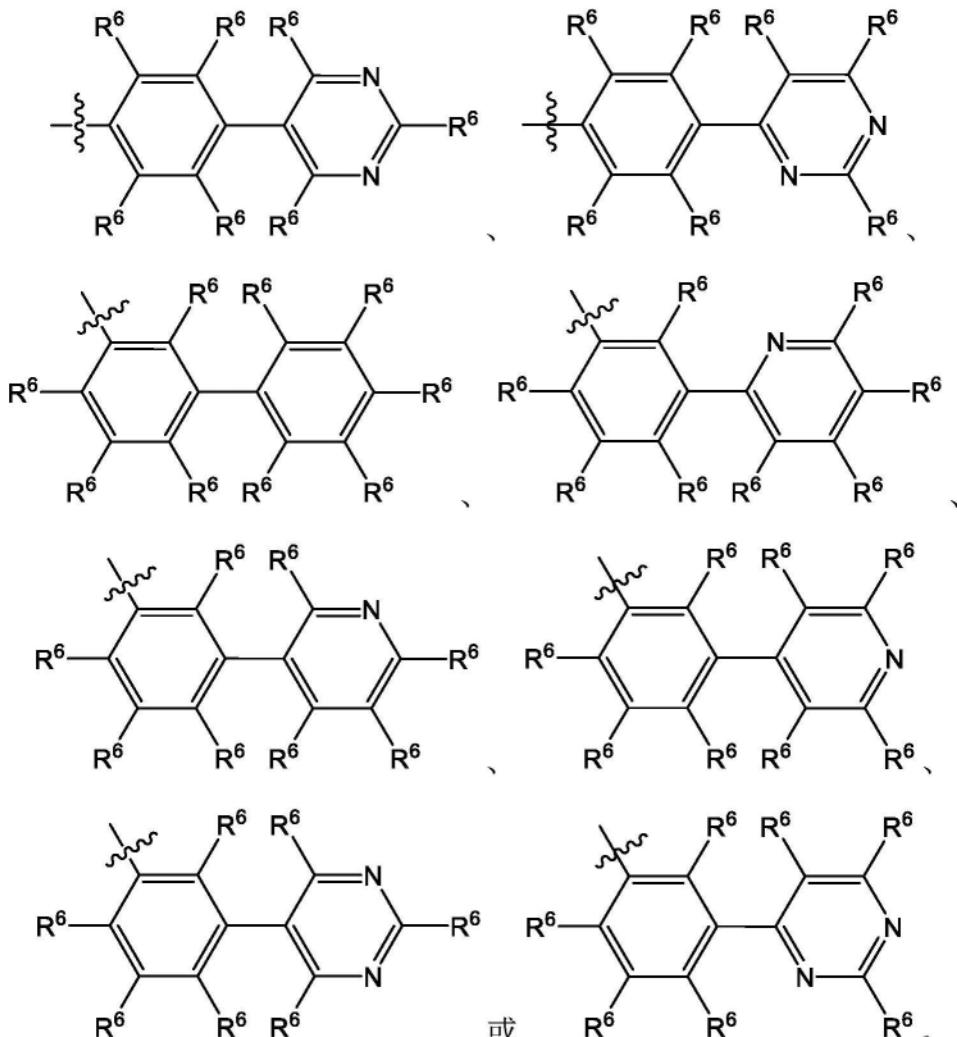
[1077]

[1078] 每个Y及每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O以及S组成的群组；每个———独立地为单键或双键。[1079] 实施例91. 如实施例90的化合物，其中至少一个Y不为C或C(R⁶)。[1080] 实施例92. 如实施例90或91的化合物，其中至少一个X不为C或C(R⁶)。

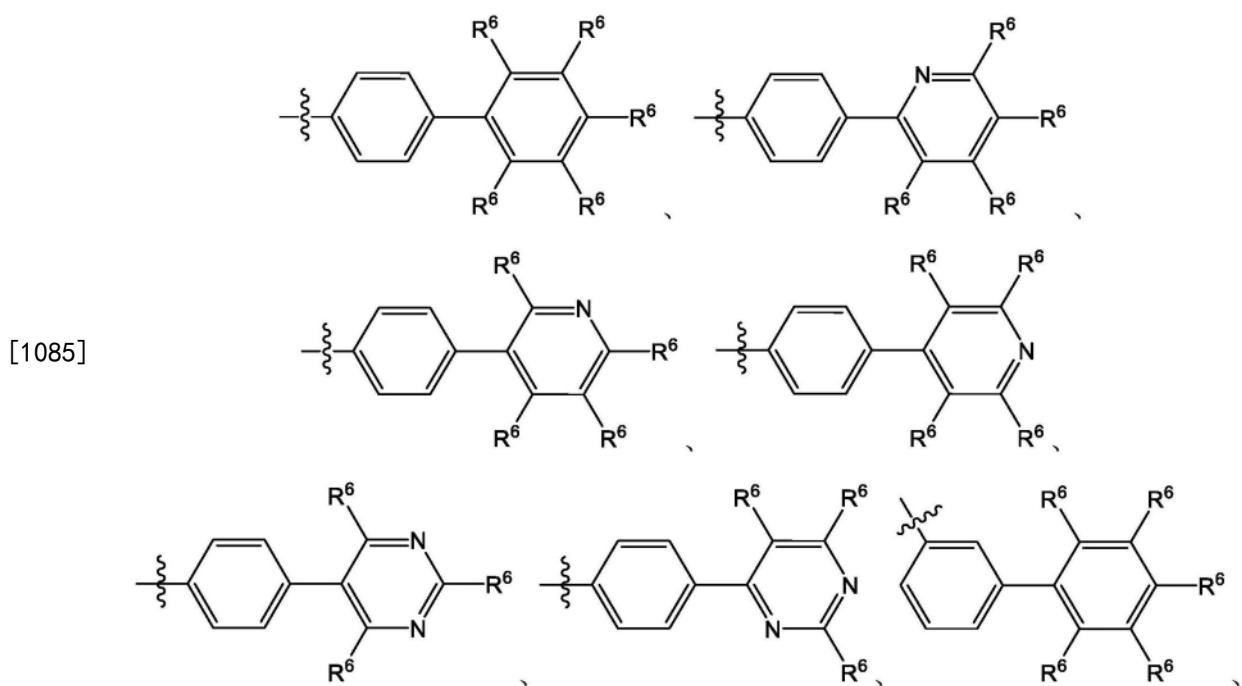
[1081] 实施例93. 如实施例72、73或90的化合物，其中Z为：

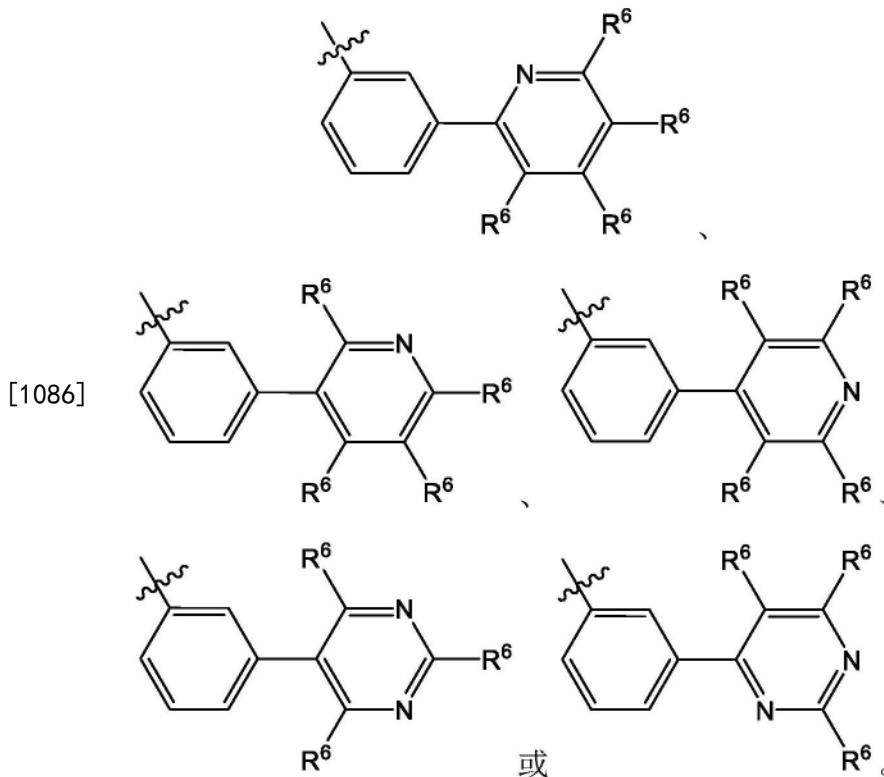
[1082]





[1084] 实施例94. 如实施例72、73或90的化合物,其中Z为:

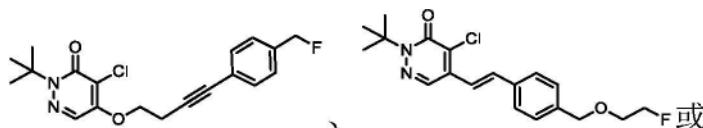




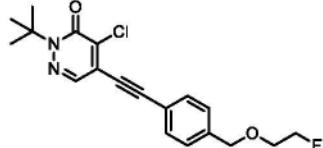
- [1087] 实施例95. 如实施例73或72至94中任一项的化合物, 其中J为键。
- [1088] 实施例96. 如实施例73或72至94中任一项的化合物, 其中J为0。
- [1089] 实施例97. 如实施例73或72至94中任一项的化合物, 其中J为S。
- [1090] 实施例98. 如实施例72至97中任一项的化合物, 其中q为0。
- [1091] 实施例99. 如实施例72至97中任一项的化合物, 其中q为1。
- [1092] 实施例100. 如实施例72至97中任一项的化合物, 其中q为2。
- [1093] 实施例101. 如实施例72至100中任一项的化合物, 其中r为0。
- [1094] 实施例102. 如实施例72至100中任一项的化合物, 其中r为1。
- [1095] 实施例103. 如实施例72至100中任一项的化合物, 其中r为2。
- [1096] 实施例104. 如实施例72至97中任一项的化合物, 其中q和r各自为0。
- [1097] 实施例105. 如实施例72至97中任一项的化合物, 其中q和r各自为1。
- [1098] 实施例106. 如实施例73或74至83中任一项的化合物, 其中n为0。
- [1099] 实施例107. 如实施例73或74至83中任一项的化合物, 其中n为1。
- [1100] 实施例108. 如实施例73或74至83中任一项的化合物, 其中n为2。
- [1101] 实施例109. 如实施例72至91或107至108中任一项的化合物, 其中R⁴和R⁵中的每一者为H。
- [1102] 实施例110. 如实施例72至109中任一项的化合物, 其中每个R¹¹为H。
- [1103] 实施例111. 如实施例73或72至110中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分存在于R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶或R¹¹中。
- [1104] 实施例112. 如实施例73或72至111中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的烷基。
- [1105] 实施例113. 如实施例73或72至111中任一项的化合物, 其中R¹为甲基、乙基、正丙

基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

- [1106] 实施例114. 如实施例73或72至111中任一项的化合物, 其中R¹为-C(CH₃)₂CH₂OH。
- [1107] 实施例115. 如实施例73或72至111中任一项的化合物, 其中R¹为叔丁基。
- [1108] 实施例116. 如实施例73或72至111中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的芳基。
- [1109] 实施例117. 如实施例73或72至111中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的苯基。
- [1110] 实施例118. 如实施例73或72至111中任一项的化合物, 其中R¹为未经取代的苯基。
- [1111] 实施例119. 如实施例73或72至111中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的环烷基。
- [1112] 实施例120. 如实施例73或72至111中任一项的化合物, 其中R¹为任选地经取代的环己基。
- [1113] 实施例121. 如实施例73或72至120中任一项的化合物, 其中R²为H。
- [1114] 实施例122. 如实施例73或72至121中任一项的化合物, 其中R³为卤基。
- [1115] 实施例123. 如实施例73或72至121中任一项的化合物, 其中R³为Cl。
- [1116] 实施例124. 如实施例73或72至121中任一项的化合物, 其中R³为Br。
- [1117] 实施例125. 如实施例73或72至121中任一项的化合物, 其中R³为H。
- [1118] 实施例126. 如实施例73或72至121中任一项的化合物, 其中R³为任选地经取代的烷基。
- [1119] 实施例127. 如实施例73或72至121中任一项的化合物, 其中R³为未经取代的烷基。
- [1120] 实施例128. 如实施例73或72至121中任一项的化合物, 其中R³为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。
- [1121] 实施例129. 如实施例73或72至121中任一项的化合物, 其中R³为甲基。
- [1122] 实施例130. 如实施例72的化合物, 其中所述化合物选自由以下各项组成的群组:

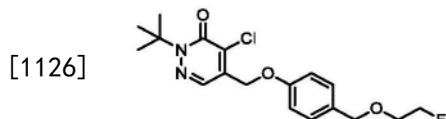


[1123]



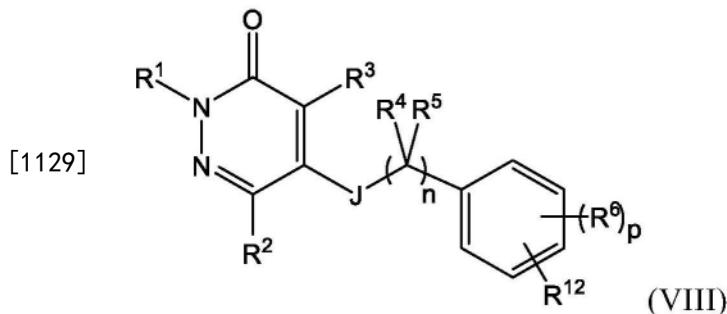
[1124] 或其医药学上可接受的盐, 其中F任选地为¹⁸F。

[1125] 实施例131. 如实施例73的化合物, 其中所述化合物具有下式:



[1127] 或其医药学上可接受的盐, 其中F任选地为¹⁸F。

[1128] 实施例132. 如实施例1的化合物, 其中所述化合物包含以下结构:



[1130] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[1131] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及造影部分;

[1132] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[1133] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及造影部分;

[1134] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)CH_2O$ 以及一键;

[1135] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及造影部分组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[1136] n 为0、1、2或3;

[1137] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及造影部分;

[1138] p 为0、1、2、3或4;

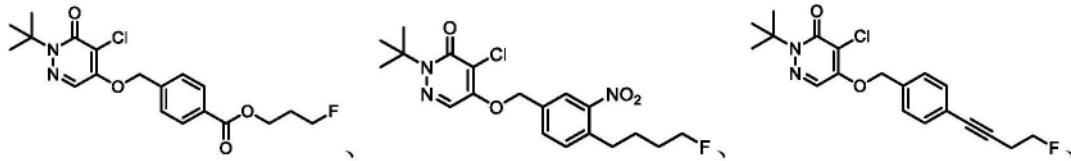
[1139] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;和

[1140] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

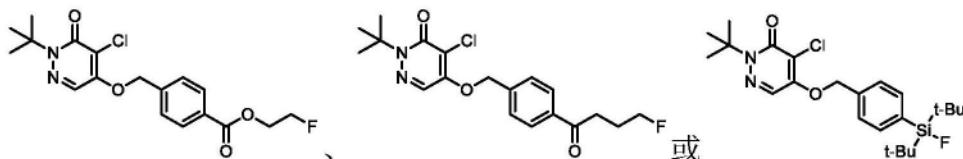
[1141] R^{12} 选自由以下各项组成的群组:任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、经 $-CN$ 取代的烷基、经 $-C(=O)OR^8$ 取代的烷基、经 $-C(=O)R^8$ 取代的烷基、经 $-N(R^7)_2$ 取代的烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 以及 $-N(R^7)C(=O)R^8$;

- [1142] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及造影部分;和
- [1143] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;
- [1144] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。
- [1145] 实施例133.如实施例132的化合物,其中R¹²为-N0₂、-C(=O)(CH₂)_uI_m、-C(=O)0(CH₂)_uI_m、-C≡C(CH₂)_uI_m或-Si(烷基)₂I_m;其中I_m为造影部分且u为1、2、3、4、5或6。
- [1146] 实施例134.如实施例132至133中任一项的化合物,其中至少一个造影部分存在于R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶或R¹²中。
- [1147] 实施例135.如实施例132至133中任一项的化合物,其中至少一个造影部分存在于R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶或R¹²中。
- [1148] 实施例136.如实施例132至134中任一项的化合物,其中R¹为任选地经取代的烷基。
- [1149] 实施例137.如实施例132至134中任一项的化合物,其中R¹为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。
- [1150] 实施例138.如实施例132至134中任一项的化合物,其中R¹为-C(CH₃)₂CH₂OH。
- [1151] 实施例139.如实施例132至134中任一项的化合物,其中R¹为叔丁基。
- [1152] 实施例140.如实施例132至134中任一项的化合物,其中R¹为任选地经取代的芳基。
- [1153] 实施例141.如实施例132至134中任一项的化合物,其中R¹为任选地经取代的苯基。
- [1154] 实施例142.如实施例132至134中任一项的化合物,其中R¹为未经取代的苯基。
- [1155] 实施例143.如实施例132至134中任一项的化合物,其中R¹为任选地经取代的环烷基。
- [1156] 实施例144.如实施例132至134中任一项的化合物,其中R¹为任选地经取代的环己基。
- [1157] 实施例145.如实施例132至144中任一项的化合物,其中R²为H。
- [1158] 实施例146.如实施例132至145中任一项的化合物,其中J为键。
- [1159] 实施例147.如实施例132至145中任一项的化合物,其中J为0。
- [1160] 实施例148.如实施例132至145中任一项的化合物,其中J为S。
- [1161] 实施例149.如实施例132至148中任一项的化合物,其中n为0。
- [1162] 实施例150.如实施例132至148中任一项的化合物,其中n为1。
- [1163] 实施例151.如实施例132至148中任一项的化合物,其中n为2。
- [1164] 实施例152.如实施例132至151中任一项的化合物,其中R⁴和R⁵中的每一者为H。
- [1165] 实施例153.如实施例132至151中任一项的化合物,其中至少一个R⁴和R⁵为²H,且任选地,其中R⁴和R⁵中的每一者为²H。
- [1166] 实施例154.如实施例132至153中任一项的化合物,其中R³为卤基。
- [1167] 实施例155.如实施例132至153中任一项的化合物,其中R³为C1。
- [1168] 实施例156.如实施例132至153中任一项的化合物,其中R³为Br。

- [1169] 实施例157. 如实施例132至153中任一项的化合物, 其中R³为H。
- [1170] 实施例158. 如实施例132至153中任一项的化合物, 其中R³为任选地经取代的烷基。
- [1171] 实施例159. 如实施例132至153中任一项的化合物, 其中R³为未经取代的烷基。
- [1172] 实施例160. 如实施例132至153中任一项的化合物, 其中R³为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。
- [1173] 实施例161. 如实施例132至153中任一项的化合物, 其中R³为甲基。
- [1174] 实施例162. 如实施例132的化合物, 其中所述化合物选自由以下各项组成的群组:



[1175]



[1176] 或其医药学上可接受的盐, 其中F任选地为¹⁸F。

[1177] 实施例163. 如实施例1至13、15至70、72至124及132至161中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分存在于R⁶中。

[1178] 实施例164. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163中任一项的化合物, 其中至少一个R⁶经至少一个造影部分取代。

[1179] 实施例165. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至164中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分选自由以下各项组成的群组: ¹¹C、¹³N、¹⁸F、⁷⁶Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、^{99m}Tc、⁹⁵Tc、¹¹¹In、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga以及⁶⁸Ga。

[1180] 实施例166. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至165中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分为¹⁸F。

[1181] 实施例167. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至165中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分与包含结构-B(R⁹)₂(I_m)的基团缔合, 其中I_m为造影部分, 任选地为¹⁸F。

[1182] 实施例168. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至165中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分与包含结构-Si(R⁹)₂(I_m)的基团缔合, 其中I_m为造影部分, 任选地为¹⁸F。

[1183] 实施例169. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至168中任一项的化合物, 其中除一个R⁶以外所有R⁶均为H。

[1184] 实施例170. 如实施例169的化合物, 其中一个R⁶经至少一个造影部分取代。

[1185] 实施例171. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物, 其中至少一个R⁶为各自经造影部分取代的任选地经取代的烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基。

[1186] 实施例172. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的

化合物,其中至少一个R⁶为-0(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。

[1187] 实施例173.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶为- (CH₂)_j0(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。

[1188] 实施例174.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶为-C≡C-(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。

[1189] 实施例175.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶为- [(CH₂)_j0]_j(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。

[1190] 实施例176.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶为-0[(CH₂)_j0]_j(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。

[1191] 实施例177.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶为经造影部分取代的任选地经取代的烷基。

[1192] 实施例178.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶为-C(=O)0(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。

[1193] 实施例179.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶为-C(=O)(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。

[1194] 实施例180.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶为-(CH₂)_jNH(CH₂)_jI_m;其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。

[1195] 实施例181.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶为Si(R⁹)₂I_m,其中每个R⁹为任选地经取代的烷基且其中I_m为造影部分。

[1196] 实施例182.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个造影部分与包含结构-B(R⁹)₂(I_m)的基团缩合,其中I_m为造影部分,任选地为¹⁸F。

[1197] 实施例183.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组:-C≡C-CH₂CH₂CH₂I_m、-C≡C-CH₂CH₂I_m、-C≡C-CH₂I_m、-CH₂I_m、-(CH₂)₂I_m、-(CH₂)₃I_m、-(CH₂)₄I_m、-(CH₂)₅I_m、-(CH₂)₆I_m、-0CH₂I_m、-0(CH₂)₂I_m、-0(CH₂)₃I_m、-0(CH₂)₄I_m、-0(CH₂)₅I_m、-0(CH₂)₆I_m、-CH₂O(CH₂)₂I_m、-CH(CH₃)O(CH₂)₂I_m、-CH₂O(CH₂)₃I_m、-CD₂O(CH₂)₂I_m、-(CH₂)₂O(CH₂)₂I_m、-CHBrC(CH₃)₂I_m、-CHClC(CH₃)₂I_m、-CHFC(CH₃)₂I_m、-C(=O)OCH₂I_m、-C(=O)O(CH₂)₂I_m、-C(=O)O(CH₂)₃I_m、-CH₂NH(CH₂)₂I_m、-CH₂NHCH₂I_m、-CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂I_m、-CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₃I_m、-0(CH₂)₂O(CH₂)₂I_m、-C(=O)(CH₂)₂I_m以及-C(=O)(CH₂)₃I_m;任选地,其中I_m为¹⁸F。

[1198] 实施例184.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶为造影部分,任选地其中所述造影部分为¹⁸F。

[1199] 实施例185.如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物,其中至少一个R⁶任选地经至少一个²H取代。

[1200] 实施例186. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物, 其中至少一个R⁶为-Si(R⁹)₃。

[1201] 实施例187. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至166中任一项的化合物, 其中至少一个R⁶为-B(R^{9'})₃。

[1202] 实施例188. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至187中任一项的化合物, 其中至少一个R⁶为-NO₂。

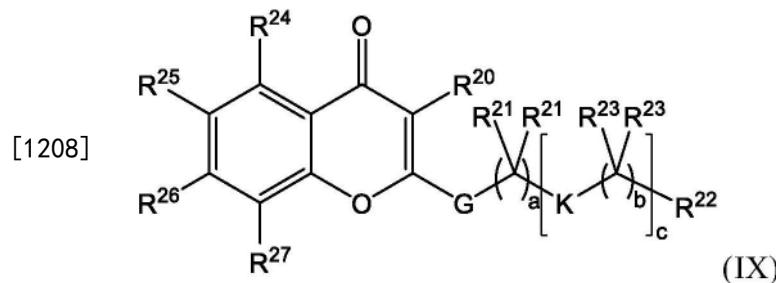
[1203] 实施例189. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至187中任一项的化合物, 其中至少一个R⁶为卤基。

[1204] 实施例190. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至187中任一项的化合物, 其中至少一个R⁶为Cl。

[1205] 实施例191. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至187中任一项的化合物, 其中至少一个R⁶为Br。

[1206] 实施例192. 如实施例1至13、15至70、72至124、132至161以及163至187中任一项的化合物, 其中至少一个R⁶为F。

[1207] 实施例193. 在实施例193中, 提供一种包含下式的化合物:



[1209] 或其医药学上可接受的盐, 其中:

[1210] R²⁰选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN以及-NO₂;

[1211] 每个R²¹和R²³独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基以及造影部分, 或任选地任何两个R²¹或任何两个R²³可相连以形成环;

[1212] R²²选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、-OR²⁸、-Si(R⁹)₃、-B(R^{9'})₃以及造影部分;

[1213] R²⁴、R²⁵、R²⁶及R²⁷各自独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN以及造影部分;

[1214] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分, 或任选地任何两个R⁷可相连以形成环; 和

[1215] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及造影部分;

[1216] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及造影部分;

[1217] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分;

[1218] R²⁸选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基以及任选地经取代的杂烷基;

[1219] G为0、S或NR²⁸;

[1220] a为0、1、2、3或4;

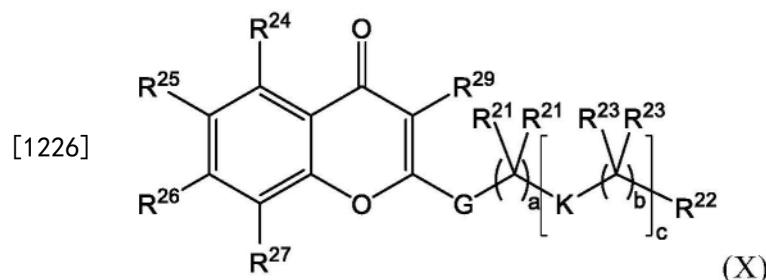
[1221] 每个K独立地为各自任选地经取代的亚芳基、亚杂芳基、亚烯基或亚炔基;

[1222] 每个b独立地为0、1、2、3或4;和

[1223] c为1或2,

[1224] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[1225] 实施例194. 在实施例194中, 提供一种包含下式的化合物:



[1227] 或其医药学上可接受的盐, 其中:

[1228] 每个R²¹和R²³独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基以及造影部分, 或任选地任何两个R²¹或任何两个R²³可相连以形成环;

[1229] R²²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、-OR²⁸、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃以及造影部分;

[1230] R²⁴、R²⁵、R²⁶及R²⁷各自独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN以及造影部分;

[1231] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及造影部分, 或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

[1232] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、

卤烷基以及造影部分；

[1233] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及造影部分；

[1234] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及造影部分；

[1235] R²⁸选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基以及任选地经取代的杂烷基；

[1236] R²⁹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及造影部分；

[1237] G为0、S或NR²⁸；

[1238] a为0、1、2、3或4；

[1239] 每个K独立地为各自任选地经取代的亚芳基、亚杂芳基、亚烯基或亚炔基，其限制条件为至少一个K为亚烯基或亚炔基；

[1240] 每个b独立地为0、1、2、3或4；和

[1241] c为1或2，

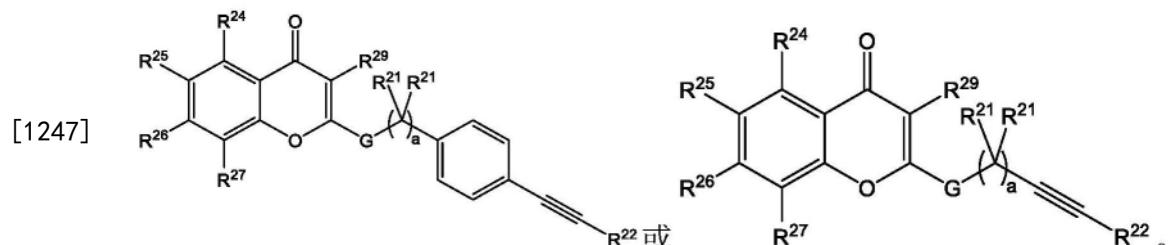
[1242] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个造影部分。

[1243] 实施例195. 如实施例193的化合物，其中R²⁹为任选地经取代的烷基。

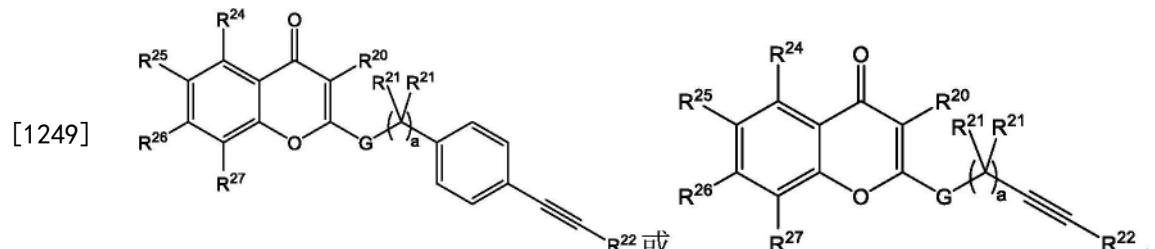
[1244] 实施例196. 如实施例193的化合物，其中R²⁹为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

[1245] 实施例197. 如实施例193的化合物，其中R²⁹为甲基。

[1246] 实施例198. 如实施例194的化合物，其中所述化合物包含以下结构：



[1248] 实施例199. 如实施例193的化合物，其中所述化合物包含以下结构：



[1250] 实施例200. 如实施例193至199中任一项的化合物，其中R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷中的每一者为H。

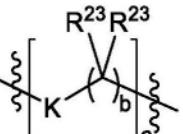
[1251] 实施例201. 如实施例193至200中任一项的化合物，其中G为0。

[1252] 实施例202. 如实施例193至200中任一项的化合物，其中G为S。

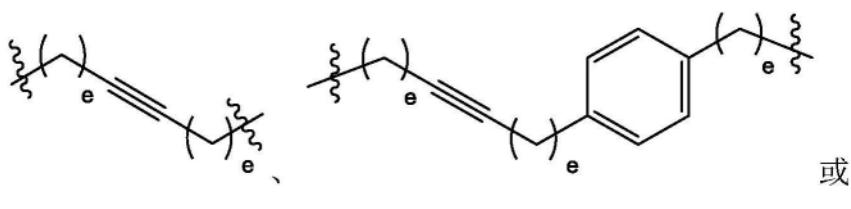
[1253] 实施例203. 如实施例193至200中任一项的化合物，其中G为NR²⁸。

- [1254] 实施例204. 如实施例193至200中任一项的化合物, 其中G为NH。
- [1255] 实施例205. 如实施例193至204中任一项的化合物, 其中a为0。
- [1256] 实施例206. 如实施例193至204中任一项的化合物, 其中a为1。
- [1257] 实施例207. 如实施例193至204中任一项的化合物, 其中a为2。
- [1258] 实施例208. 如实施例193至204中任一项的化合物, 其中a为3。
- [1259] 实施例209. 如实施例193至204中任一项的化合物, 其中a为4。
- [1260] 实施例210. 如实施例193至197或200至209中任一项的化合物, 其中至少一个K为亚炔基。

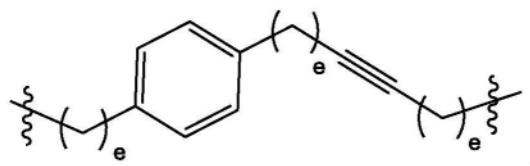
- [1261] 实施例211. 如实施例193至197或200至209中任一项的化合物, 其中



具有以下结构:



[1262]



- [1263] 其中每个e独立地为1、2、3或4。
- [1264] 实施例212. 如实施例193至211中任一项的化合物, 其中每个R²¹为H。
- [1265] 实施例213. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中R²²为- $O(CH_2)_jI_m$; 其中I_m为造影部分且j为1、2、3、4、5或6。
- [1266] 实施例214. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中R²²为- $(CH_2)_jO(CH_2)_jI_m$; 其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。
- [1267] 实施例215. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中R²²为- $[(CH_2)_jO]_j(CH_2)_jI_m$; 其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。
- [1268] 实施例216. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中R²²为- $O[(CH_2)_jO]_j(CH_2)_jI_m$; 其中I_m为造影部分且每个j独立地为1、2、3、4、5或6。
- [1269] 实施例217. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中R²²为经造影部分取代的任选地经取代的烷基。
- [1270] 实施例218. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分存在于R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶或R²⁷中。
- [1271] 实施例219. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分存在于R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷或R²⁹中。
- [1272] 实施例220. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分存在于R²¹、R²²或R²³中。

[1273] 实施例221. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分存在于R²²中。

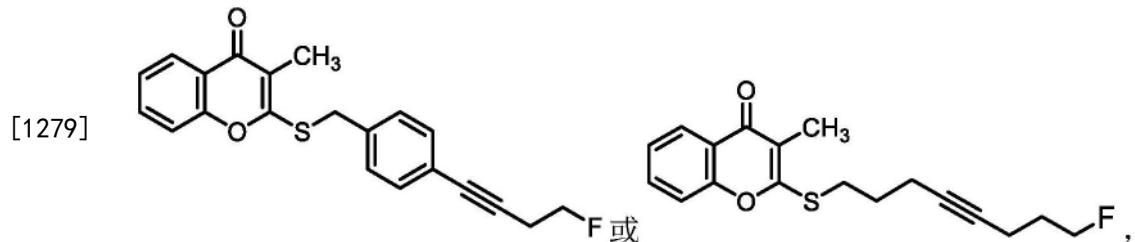
[1274] 实施例222. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中R²²包含至少一个造影部分。

[1275] 实施例223. 如实施例193至212中任一项的化合物, 其中R²²为造影部分。

[1276] 实施例224. 如实施例193至223中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分选自由以下各项组成的群组: ¹¹C、¹³N、¹⁸F、⁷⁶Br、⁸⁹Zr、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、^{99m}Tc、⁹⁵Tc、¹¹¹In、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Ga以及⁶⁸Ga。

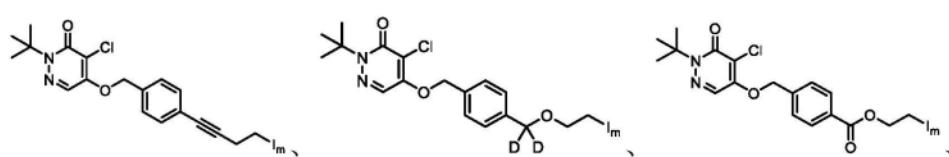
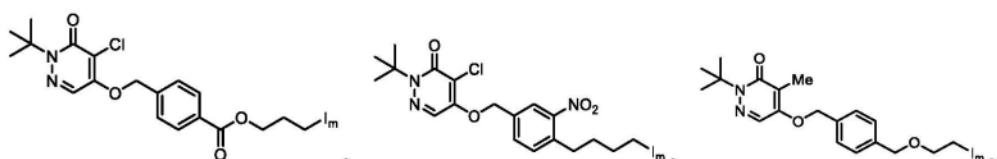
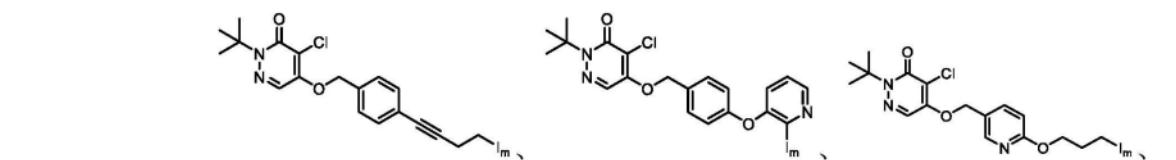
[1277] 实施例225. 如实施例193至224中任一项的化合物, 其中至少一个造影部分为¹⁸F。

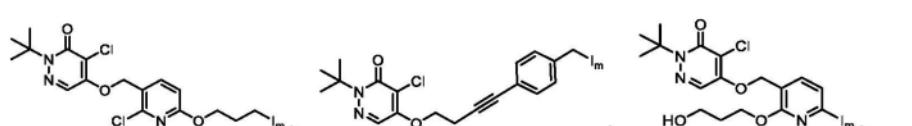
[1278] 实施例226. 如实施例194的化合物, 其中所述化合物选自由以下各项组成的群组:

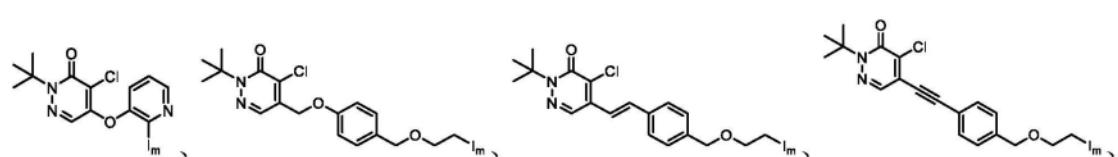
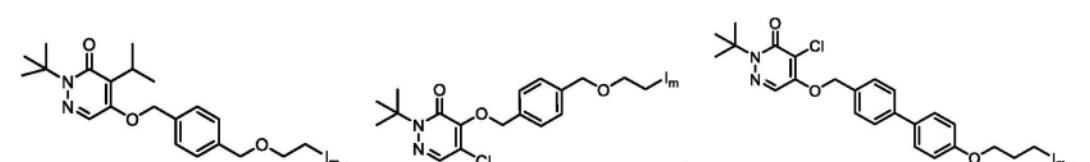
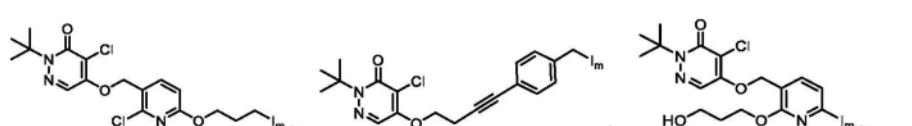


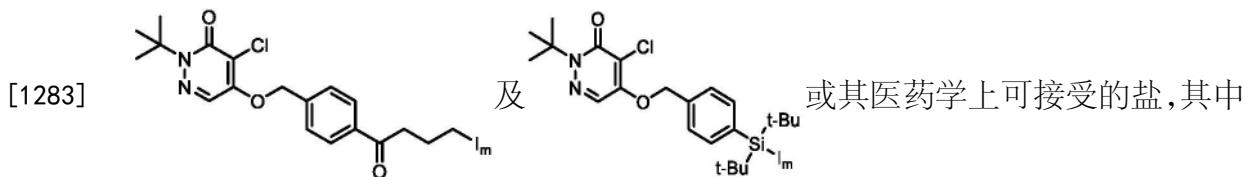
[1280] 或其医药学上可接受的盐, 其中F任选地为¹⁸F。

[1281] 实施例227. 在实施例227中, 提供选自由以下各项组成的群组的化合物:



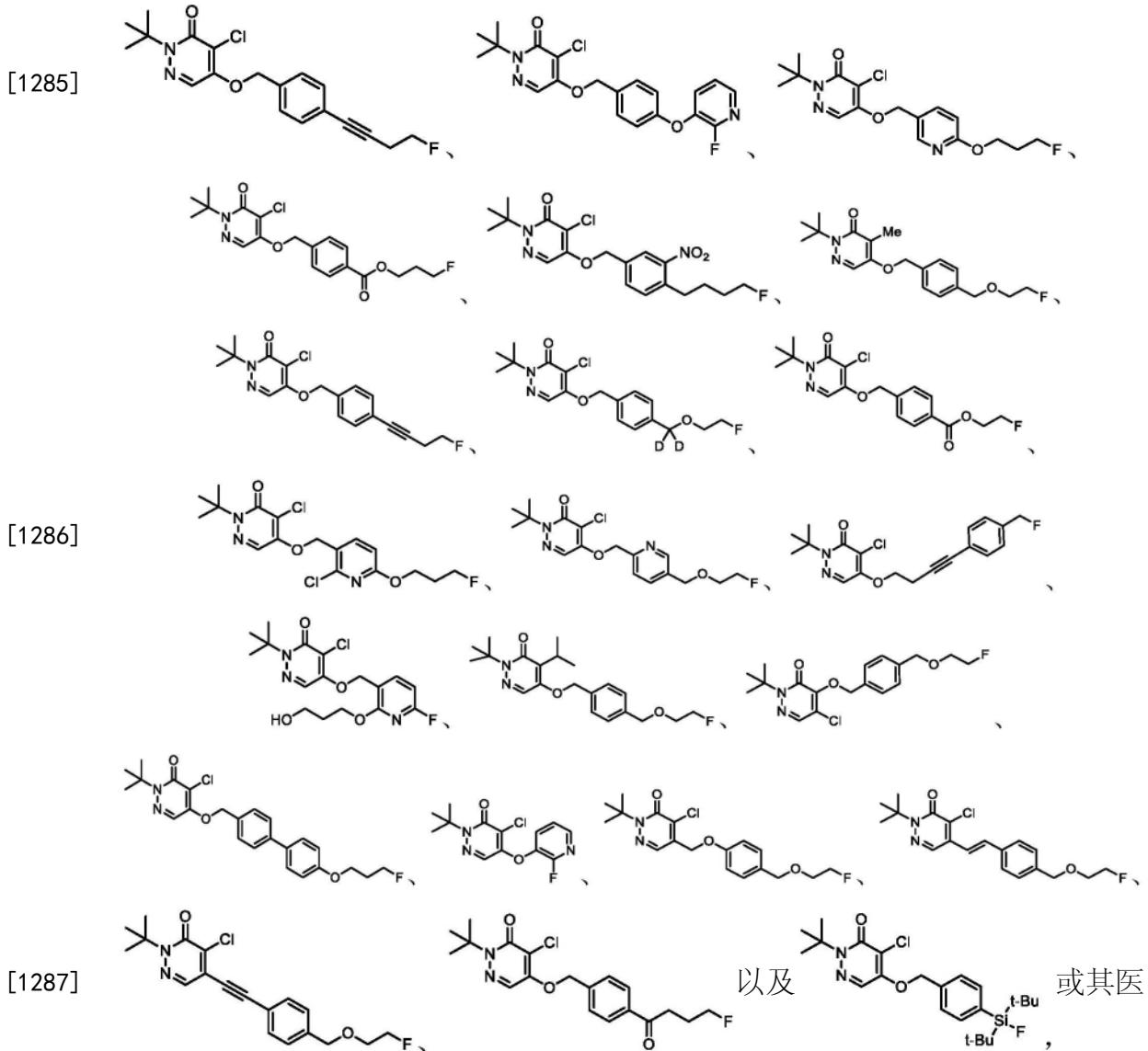
[1282] 





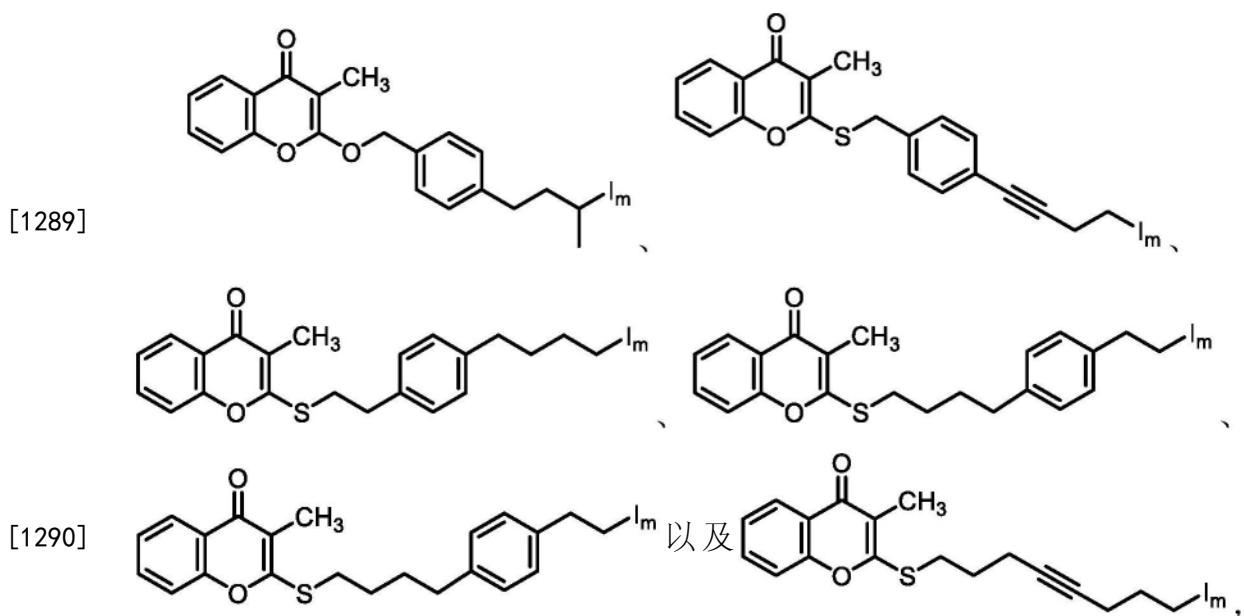
I_m 为造影部分。

[1284] 实施例228.如实施例227的化合物,其中所述化合物选自由以下各项组成的群组:



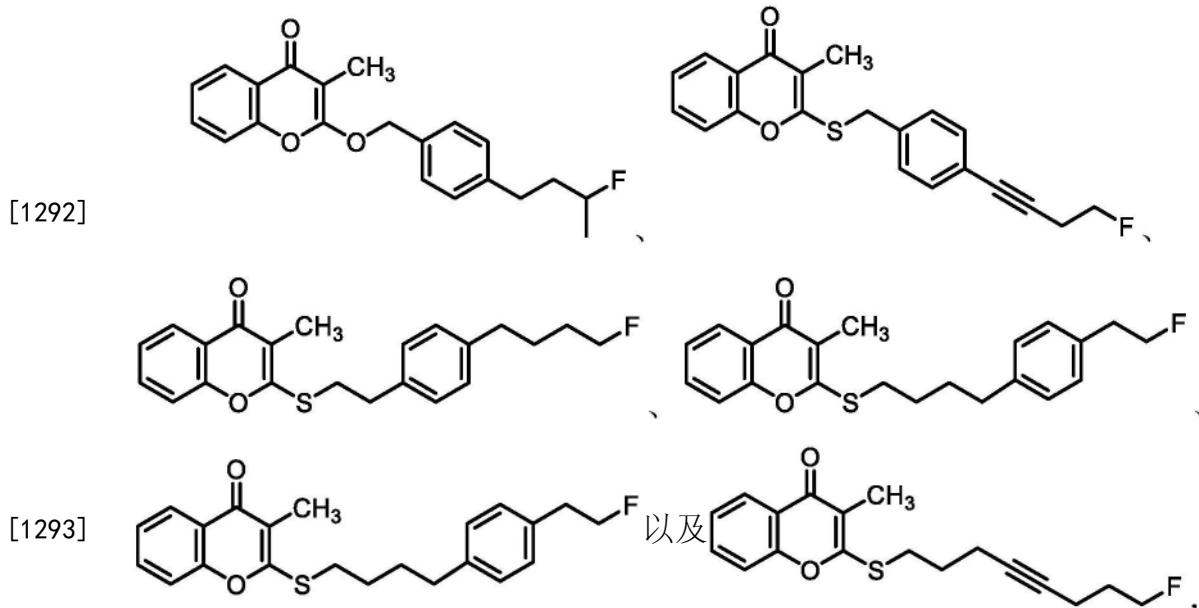
药学上可接受的盐,其中每个F任选地为¹⁸F。

[1288] 实施例229.在实施例229中,提供选自由以下各项组成的群组的化合物:



或其医药学上可接受的盐,其中I_m为造影部分。

[1291] 实施例230.如实施例229的化合物,其中所述化合物选自由以下各项组成的群组:



[1294] 或其医药学上可接受的盐,其中每个F任选地为¹⁸F。

[1295] 实施例231.在实施例231中,提供一种医药组合物,其包含如任一上述实施例的化合物或其盐,以及任选的医药学上可接受的赋形剂。

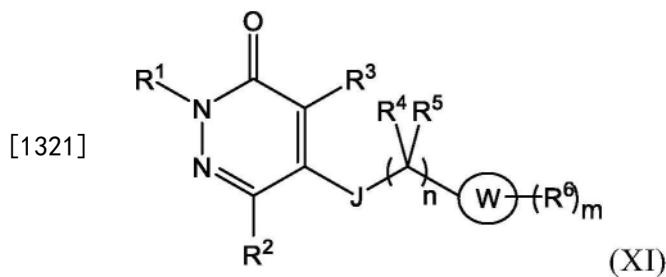
[1296] 实施例232.在实施例232中,提供一种无菌水溶液,其包含如任一上述实施例的化合物或其盐。

[1297] 实施例233.一种如任一上述实施例的化合物或其盐的用途,其用作造影剂。

[1298] 实施例234.一种如任一上述实施例的化合物或其盐的用途,其用于心肌灌注造影。

[1299] 实施例235.一种如任一上述实施例的化合物或其盐的用途,其用于制造供检测、造影或监控心肌灌注用的药剂。

- [1300] 实施例236. 在实施例236中, 提供一种对个体的一部分进行造影的方法, 所述方法包含:
- [1301] 向个体投予如任一上述实施例的化合物或其盐或如实施例231的组合物或如实施例232的无菌水溶液; 和
- [1302] 摄取所述个体的一部分的至少一个图像。
- [1303] 实施例237. 在实施例237中, 提供一种对个体的一部分进行造影的方法, 所述方法包含:
- [1304] 向个体投予如任一上述实施例或其盐的化合物或其盐或如实施例231的医药组合物或如实施例232的无菌水溶液;
- [1305] 检测由所述化合物所放出的辐射; 和
- [1306] 自其形成图像。
- [1307] 实施例238. 如实施例237的方法, 其中经造影的所述个体的一部分为心脏的一部分。
- [1308] 实施例239. 在实施例239中, 提供一种诊断试剂盒, 其包含一或多个含有如任一上述实施例的化合物或其盐之前驱体和任选的其它组分的小瓶。
- [1309] 实施例240. 如实施例239的诊断试剂盒, 其中所述诊断试剂盒用于制备用于造影、检测和/或监控个体的心肌灌注的诊断剂。
- [1310] 实施例241. 如实施例239或240的诊断试剂盒, 其中所述其它组分选自由以下各项组成的群组: 辅助配位体、还原剂、转移配位体、缓冲液、冻干助剂、稳定化助剂、增溶助剂以及抑菌剂。
- [1311] 实施例242. 在实施例242中, 提供一种对心肌灌注进行造影的方法, 所述方法包含:
- [1312] 向患者投予如任一上述实施例的化合物或其盐或如实施例231的医药组合物或如实施例232的无菌水溶液; 和
- [1313] 使用诊断造影扫描所述患者。
- [1314] 实施例243. 在实施例243中, 提供一种检测心肌灌注的方法, 所述方法包含:
- [1315] 向患者投予如任一上述实施例的化合物或其盐或如实施例231的医药组合物或如实施例232的无菌水溶液; 和
- [1316] 使用诊断造影扫描所述患者。
- [1317] 实施例244. 在实施例244中, 提供一种监控心肌灌注的方法, 所述方法包含:
- [1318] 向患者投予如任一上述实施例的化合物或其盐或如实施例231的医药组合物或如实施例232的无菌水溶液; 和
- [1319] 使用诊断造影扫描所述患者。
- [1320] 实施例245. 在实施例245中, 提供一种包含以下结构的化合物:



[1322] 或其盐;其中

[1323] R^1 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基;

[1324] R^2 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及离去基;

[1325] R^3 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及离去基;

[1326] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 、 CH_2O 以及一键;

[1327] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组,或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[1328] n 为0、1、2或3;

[1329] W 为杂芳基、萘基、杂环基或芳基;

[1330] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及离去基;

[1331] m 为0、1、2、3、4、5、6或7;

[1332] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

[1333] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基;

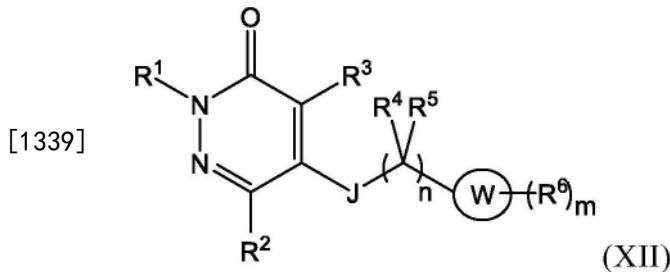
[1334] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及离去基;和

[1335] 每个 $R^{9'}$ 独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基,

[1336] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基;和

[1337] 其限制条件为当W为芳基时,a)R³不为卤基、烷基或卤烷基,或b)至少一个R⁶选自由以下各项组成的群组:任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、任选地经-CN取代的烷基、任选地经-C(=O)OR⁸取代的烷基、任选地经-C(=O)R⁸取代的烷基、任选地经-N(R⁷)₂取代的烷基、-CN、-NO₂、-N(R⁷)₂、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂以及-N(R⁷)C(=O)R⁸。

[1338] 实施例246.如实施例245化合物,其中所述化合物包含以下结构:



[1340] 或其盐;其中

[1341] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基;

[1342] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及离去基;

[1343] R³选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及离去基;

[1344] J选自由以下各项组成的群组:N(R⁷)、S、O、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键;

[1345] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组,或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环;

[1346] n为0、1、2或3;

[1347] W为杂芳基、萘基或杂环基;

[1348] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及离去基;

[1349] m为0、1、2、3、4、5、6或7;

[1350] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基,或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;和

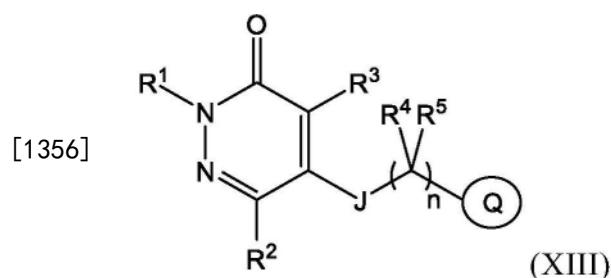
[1351] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基;

[1352] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及离去基;和

[1353] 每个R^{9'}独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基,

[1354] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[1355] 实施例247. 如实施例245的化合物,其中所述化合物包含以下结构:



[1357] 或其盐;其中

[1358] R¹选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基;

[1359] R²选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及离去基;

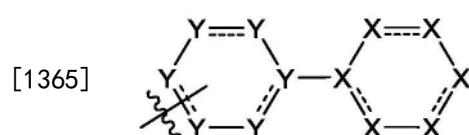
[1360] R³选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及离去基;

[1361] J选自由以下各项组成的群组:N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键;

[1362] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组,或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环;

[1363] n为0、1、2或3;

[1364] Q具有以下结构:



[1366] 每个Y和每个X独立地选自由C、C(R⁶)、C(R⁶)₂、N、NR⁷、O及S组成的群组,其限制条件为至少一个Y不为C或C(R⁶) ;

[1367] 每个——独立地为单键或双键;

[1368] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地

经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及离去基；

[1369] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；

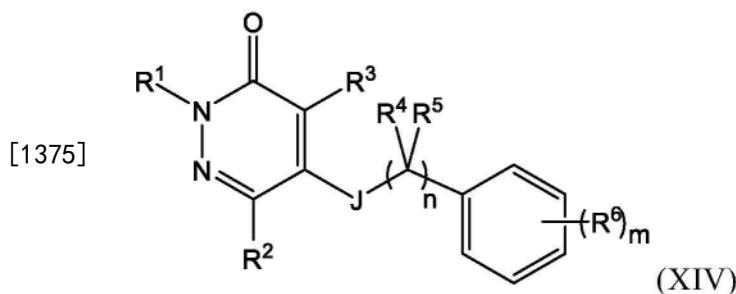
[1370] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基；

[1371] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及离去基；和

[1372] 每个R⁹'独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基，

[1373] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[1374] 实施例248. 如实施例245的化合物，其中所述化合物包含以下结构：



[1376] 或其盐；其中

[1377] R¹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基；

[1378] R²选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及离去基；

[1379] R³选自由以下各项组成的群组：氢、未经取代的烷基或任选地经除卤素以外的部分取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、-CN以及-NO₂；

[1380] J选自由以下各项组成的群组：N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键；

[1381] R⁴和R⁵各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组，或任选地R⁴和R⁵中的任何两者相连以形成环；

[1382] n为0、1、2或3；

[1383] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取

代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R^{9'})₃、-OR⁸以及离去基；

[1384] m为0、1、2、3、4或5；

[1385] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基，或任选地任何两个R⁷可相连以形成环；和

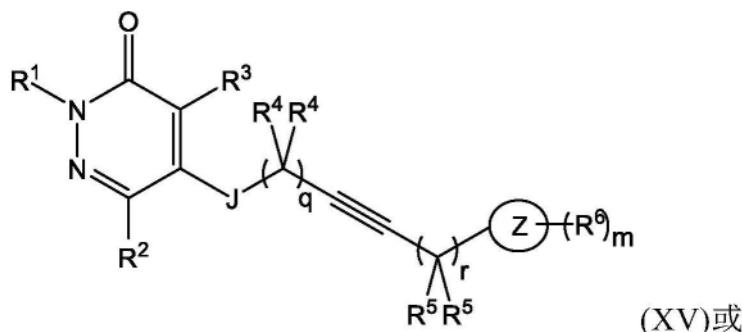
[1386] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基；

[1387] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及离去基；和

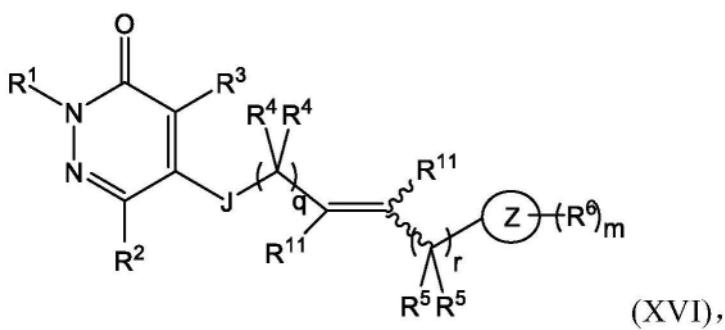
[1388] 每个R^{9'}独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基，

[1389] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[1390] 实施例249. 在实施例249中，提供一种包含以下结构的化合物：



[1391]



[1392] 或其盐；其中

[1393] R¹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基；

[1394] R²选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经

取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂以及离去基；

[1395] R³选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN、-NO₂以及离去基；

[1396] J选自由以下各项组成的群组：N(R⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)N(R⁷)、N(R⁷)C(=O)、CH₂O以及一键；

[1397] 每个R⁴、R⁵和R¹¹独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组，或任选地任何两个R⁴或任何两个R⁵相连以形成环；

[1398] q以及r各自独立地为0、1、2或3；

[1399] Z选自由以下各项组成的群组：芳基、杂芳基、杂环基以及一键；

[1400] 每个R⁶独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-N(R⁷)₂、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN、-Si(R⁹)₃、-B(R⁹)₃、-OR⁸以及离去基；

[1401] m为0、1、2、3、4、5、6或7；

[1402] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基，或任选地任何两个R⁷相连以形成环；

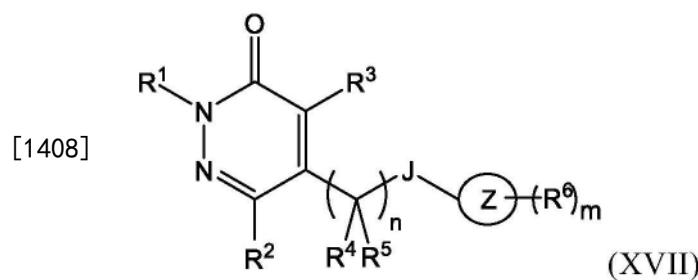
[1403] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基；

[1404] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及离去基；和

[1405] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组：卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基，

[1406] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[1407] 实施例250. 在实施例250中，提供一种包含以下结构的化合物：



[1409] 或其盐；其中

[1410] R¹选自由以下各项组成的群组：氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基；

[1411] R^2 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、 $-NO_2$ 、卤烷基以及离去基;

[1412] R^3 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及离去基;

[1413] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)O$ 、 $C(=O)N(R^7)_2$ 、 $N(R^7)C(=O)$ 以及 $-CH_2O$;

[1414] 每个 R^4 和 R^5 独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组, 或任选地任何两个 R^4 或任何两个 R^5 相连以形成环;

[1415] n 为 1、2 或 3;

[1416] Z 选自由以下各项组成的群组: 芳基、杂芳基、杂环基以及一键;

[1417] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及离去基;

[1418] m 为 0、1、2、3、4、5、6 或 7;

[1419] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基, 或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环; 和

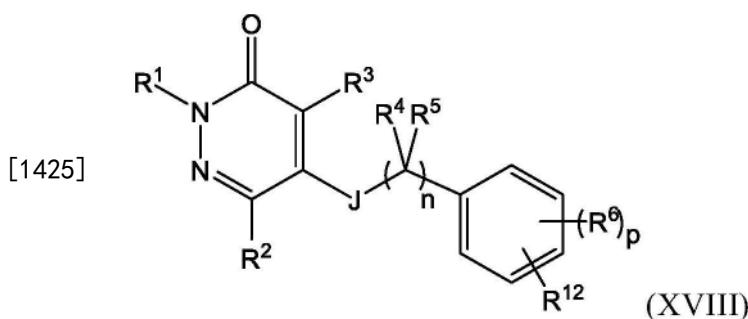
[1420] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基;

[1421] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及离去基; 和

[1422] 每个 $R^{9'}$ 独立地选自由以下各项组成的群组: 卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基,

[1423] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[1424] 实施例 251. 如实施例 245 的化合物, 其中所述化合物包含以下结构:



[1426] 或其盐; 其中

[1427] R^1 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及离去基;

[1428] R^2 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-NO_2$ 以及离去基;

[1429] R^3 选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 以及离去基;

[1430] J 选自由以下各项组成的群组: $N(R^7)$ 、 S 、 O 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)C(=O)N(R^7)$ 、 $N(R^7)C(=O)CH_2O$ 以及一键;

[1431] R^4 和 R^5 各自独立地选自由氢、任选地经取代的烷基以及离去基组成的群组, 或任选地 R^4 和 R^5 中的任何两者相连以形成环;

[1432] n 为 0、1、2 或 3;

[1433] 每个 R^6 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-Si(R^9)_3$ 、 $-B(R^9)_3$ 、 $-OR^8$ 以及离去基;

[1434] p 为 0、1、2、3 或 4;

[1435] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基, 或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

[1436] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基;

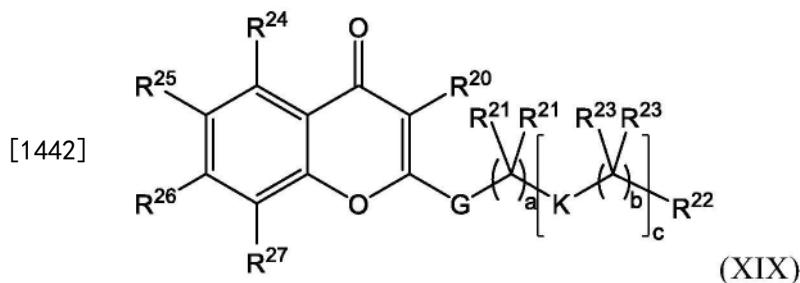
[1437] R^{12} 选自由以下各项组成的群组: 任选地经取代的炔基、任选地经取代的烯基、经 $-CN$ 取代的烷基、经 $-C(=O)OR^8$ 取代的烷基、经 $-C(=O)R^8$ 取代的烷基、经 $-N(R^7)_2$ 取代的烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 以及 $-N(R^7)C(=O)R^8$;

[1438] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及离去基; 和

[1439] 每个 R^{10} 独立地选自由以下各项组成的群组: 卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基,

[1440] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[1441] 实施例 252. 在实施例 252 中, 提供一种包含下式的化合物:



[1443] 或其盐;其中

[1444] R^{20} 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-CN以及- NO_2 ;

[1445] 每个 R^{21} 和 R^{23} 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基以及离去基,或任选地任何两个 R^{21} 或任何两个 R^{23} 可相连以形成环;

[1446] R^{22} 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、- OR^{28} 、- $Si(R^9)_3$ 、- $B(R^{9'})_3$ 以及离去基;

[1447] R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、- NO_2 、- OH 、- $C(=O)R^8$ 、- $C(=O)OR^8$ 、- $OC(=O)R^8$ 、- $C(=O)N(R^7)_2$ 、- $N(R^7)C(=O)R^8$ 、-CN以及离去基;

[1448] 每个 R^7 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基,或任选地任何两个 R^7 可相连以形成环;

[1449] 每个 R^8 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基;

[1450] 每个 R^9 独立地选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及离去基;

[1451] 每个 $R^{9'}$ 独立地选自由以下各项组成的群组:卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基;

[1452] R^{28} 选自由以下各项组成的群组:氢、任选地经取代的烷基和任选地经取代的杂烷基;

[1453] G为0、S或 NR^{28} ;

[1454] a为0、1、2、3或4;

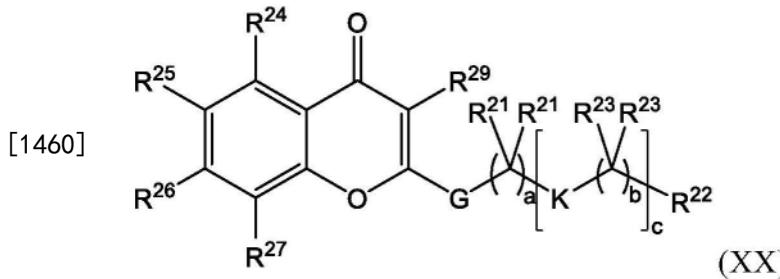
[1455] 每个K独立地为各自任选地经取代的亚芳基、亚杂芳基、亚烯基或亚炔基;

[1456] 每个b独立地为0、1、2、3或4;和

[1457] c为1或2,

[1458] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[1459] 实施例253. 在实施例253中, 提供一种包含下式的化合物:



[1461] 或其盐; 其中

[1462] 每个R²¹和R²³独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基及离去基, 或任选地任何两个R²¹或任何两个R²³可相连以形成环; R²²选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、卤基、卤烷基、-OR²⁸、-Si(R⁹)₃、-B(R^{9'})₃以及离去基;

[1463] R²⁴、R²⁵、R²⁶以及R²⁷各自独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的芳氧基、任选地经取代的杂芳氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-NO₂、-OH、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-CN以及离去基;

[1464] 每个R⁷独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的烯基、任选地经取代的炔基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基以及离去基, 或任选地任何两个R⁷可相连以形成环;

[1465] 每个R⁸独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的烷氧基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤烷基以及离去基;

[1466] 每个R⁹独立地选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基、卤烷基、卤素以及离去基;

[1467] 每个R^{9'}独立地选自由以下各项组成的群组: 卤基、任选地经取代的烷基、任选地经取代的芳基以及离去基;

[1468] R²⁸选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基和任选地经取代的杂烷基;

[1469] R²⁹选自由以下各项组成的群组: 氢、任选地经取代的烷基、任选地经取代的杂烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、卤基、卤烷基、-C、-NO₂以及离去基;

[1470] G为O、S或NR²⁸;

[1471] a为0、1、2、3或4;

[1472] 每个K独立地为各自任选地经取代的亚芳基、亚杂芳基、亚烯基或亚炔基, 其限制条件为至少一个K为亚烯基或亚炔基;

[1473] 每个b独立地为0、1、2、3或4; 和

[1474] c为1或2,

[1475] 其限制条件为在所述化合物中存在至少一个离去基。

[1476] 实施例254. 在实施例254中, 提供一种诊断试剂盒, 其包含一或多个含有如实施例245至253中任一项的化合物或其盐和任选的其它组分的小瓶。

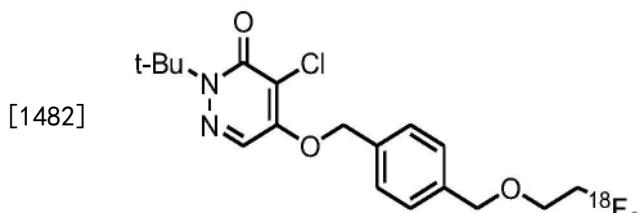
[1477] 实施例255. 如实施例254的诊断试剂盒, 其中所述诊断试剂盒用于制备用于造影、检测和/或监控个体的心肌灌注的诊断剂。

[1478] 实施例256. 如实施例254或255的诊断试剂盒, 其中所述其它组分选自由以下各项组成的群组: 辅助配位体、还原剂、转移配位体、缓冲液、冻干助剂、稳定化助剂、增溶助剂以及抑菌剂。

[1479] 实施例257. 在实施例257中, 提供一种用于形成造影剂的方法, 所述方法包含如实例245至253中任一项的化合物或其盐与含¹⁸F物质反应以产生包含¹⁸F的造影剂。

[1480] 实施例258. 在实施例258中, 提供一种用于制备造影剂的卡匣, 其包含如图17所示而排列的组件。

[1481] 实施例259. 如实施例258中的卡匣, 其中所述造影剂具有下式:



[1483] 实施例260. 在实施例260中, 提供一种用于合成造影剂的装置, 其包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列:

[1484] 1) 与气体入口和[¹⁸O]H₂O回收连接的鲁尔接头2;

[1485] 2) 阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液;

[1486] 3) 用于乙腈的针接头;

[1487] 4) 空注射器;

[1488] 5) 具有造影剂前驱体的溶液的储集器;

[1489] 6) 反应容器;

[1490] 7) 通向HPLC的出口;

[1491] 8) 具有稳定剂的溶液的注射器;

[1492] 9) 来自HPLC的入口;

[1493] 10) 乙醇储集器;

[1494] 11) 具有稳定剂的溶液的注射器;

[1495] 12) 具有水的注射器;

[1496] 13) 最终产物小瓶;

[1497] 14) 空注射器; 和

[1498] 15) 反应容器和排气口。

[1499] 实施例261. 在实施例261中, 提供一种用于合成造影剂的装置, 其包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列:

[1500] 1) 与气体入口及[¹⁸O]H₂O回收连接的鲁尔接头2;

[1501] 2) 阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液;

- [1502] 3) 具有造影剂前驱体的溶液的储集器;
- [1503] 4) 空注射器;
- [1504] 5) 用于乙腈的针接头;
- [1505] 6) 反应容器;
- [1506] 7) 通向HPLC的出口;
- [1507] 8) 具有稳定剂的溶液的注射器;
- [1508] 9) 来自HPLC的入口;
- [1509] 10) 乙醇储集器;
- [1510] 11) 具有稳定剂的溶液的注射器;
- [1511] 12) 具有水的注射器;
- [1512] 13) 最终产物小瓶;
- [1513] 14) 空注射器; 和
- [1514] 15) 反应容器和排气口。

[1515] 实施例262. 在实施例262中, 提供一种用于合成造影剂的装置, 其包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列:

- [1516] 1) 与气体入口和 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 回收连接的鲁尔接头2;
- [1517] 2) 阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液;
- [1518] 3) 具有造影剂前驱体的溶液的储集器;
- [1519] 4) 空注射器;
- [1520] 5) 用于乙腈的针接头;
- [1521] 6) 反应容器;
- [1522] 7) 通向HPLC的出口;
- [1523] 8) 具有稳定剂的溶液的注射器;
- [1524] 9) 来自HPLC的入口;
- [1525] 10) 乙醇储集器;
- [1526] 11) 最终产物小瓶;
- [1527] 12) 具有水的注射器;
- [1528] 13) 具有稳定剂的溶液的注射器;
- [1529] 14) 空注射器; 和
- [1530] 15) 反应容器和排气口。

[1531] 实施例263. 在实施例263中, 提供一种用于合成造影剂的装置, 其包含多个按以下顺序排列的旋塞阀歧管的线性排列:

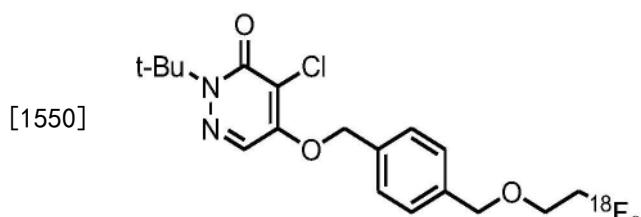
- [1532] 1) 与气体入口和 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 回收连接的鲁尔接头2;
- [1533] 2) 阴离子交换滤筒-管柱溶离溶液;
- [1534] 3) 用于乙腈的针接头;
- [1535] 4) 空注射器;
- [1536] 5) 具有造影剂前驱体的溶液的储集器;
- [1537] 6) 反应容器;
- [1538] 7) 通向HPLC的出口;

- [1539] 8) 具有稳定剂的溶液的注射器;
- [1540] 9) 来自HPLC的入口;
- [1541] 10) 乙醇储集器;
- [1542] 11) 最终产物小瓶;
- [1543] 12) 具有水的注射器;
- [1544] 13) 具有稳定剂的溶液的注射器;
- [1545] 14) 空注射器;和
- [1546] 15) 反应容器和排气口。

[1547] 实施例264. 如实施例260至263中任一项的装置,其进一步包含管。

[1548] 实施例265. 如实施例260至264中任一项的装置,其进一步包含造影剂合成模块,其中所述装置流体连接到所述装置。

[1549] 实施例266. 如实施例260至265中任一项的装置,其中所述装置能够制备包含下式的造影剂:



[1551] 实施例267. 如实施例260至266中任一项的装置,其中稳定剂溶液包含含有抗坏血酸或其盐的溶液。

[1552] 实施例268. 如实施例267中任一项的装置,其中在位置8处的具有抗坏血酸或其盐溶液的注射器包含pH值2的抗坏血酸溶液。

[1553] 实施例269. 如实施例260至268中任一项的装置,其中在位置11处的具有抗坏血酸或其盐溶液的注射器包含pH值5.8的抗坏血酸溶液。

[1554] 定义

[1555] 为方便起见,说明书、实例及随附申请专利范围内所用的某些术语列于此。

[1556] 下文较详细描述特定官能基及化学术语的定义。为达成本发明的目的,根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版封面内页来鉴别化学元素,且特定官能基一般系如其中所述来定义。此外,有机化学以及特定官能部分及反应性的一般原理描述于有机化学(Organic Chemistry),汤玛斯·索威尔(Thomas Sorrell),大学科学书籍(University Science Books),索萨利托(Sausalito):1999,其全部内容以引用的方式并入本文中。

[1557] 本发明的某些化合物可以特定几何或立体异构形式存在。本发明涵盖属于本发明范畴内的所有所述化合物,其包括顺式异构体及反式异构体、R-对映异构体以及S-对映异构体、非对应异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物以及其它混合物。如烷基的取代基中可存在其它不对称碳原子。意欲将所有所述异构体以及其混合物包括于本发明内。

[1558] 可根据本发明采用含有各种异构体比率中任一比率的异构体混合物。例如,在组合仅两种异构体的情形下,含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、

99:1或100:0异构体比率的混合物均涵盖于本发明中。所属领域的技术人员易了解,涵盖类似比率的较复杂异构体混合物。

[1559] 例如如果需要本发明化合物的特定对映异构体,则其可通过不对称合成或通过对掌性助剂衍生来制备,其中分离所得非对映异构体混合物且裂解辅助基团以提供纯的所需对映异构体。或者,如果分子含有碱性官能基(如氨基)或酸性官能基(如羧基),则与适当光学活性酸或碱形成非对映异构盐,随后通过本领域中众所周知的分步结晶或色谱方式解析由此形成的非对映异构体,且随后回收纯对映异构体。

[1560] 如本文所用的术语“脂肪族基”包括饱和以及不饱和非芳香族直链(即未分支)、分支链、非环状和环状(即碳环)烃类,其任选地经一或多个官能基取代。如所属领域的技术人员将了解,本文的“脂肪族基”意欲包括(但不限于)烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基以及环炔基部分。因此,如本文所用,术语“烷基”包括直链、分支链和环状烷基。类似规定适用于其它通用术语,如“烯基”、“炔基”等。此外,如本文所用,术语“烷基”、“烯基”、“炔基”等涵盖经取代和未经取代的基团。在某些实施例中,如本文所用,“脂肪族基”用于指示具有1-20个碳原子的脂肪族基团(环状、非环状、经取代、未经取代、分支链或未分支)。脂肪族基团取代基包括(但不限于)本文所述的致使形成稳定部分的任何取代基(例如脂肪族基、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、侧氨基(oxo)、亚氨基、硫代侧氨基、氰基、异氰基、氨基、叠氨基、硝基、羟基、硫醇、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷氨基、杂烷氨基、芳氨基、杂芳基氨基、烷芳基、芳烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷氧基、杂烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、脂肪族硫氧基、杂脂肪族硫氧基、烷基硫氧基、杂烷基硫氧基、芳基硫氧基、杂芳基硫氧基、酰氧基等,其各自可经进一步取代或可未经进一步取代)。

[1561] 如本文所用,术语“烷基”具有其在本领域中的一般含义且指饱和脂肪族基团的基团,包括直链烷基、分支链烷基、环烷基(脂环)基团、经烷基取代的环烷基以及经环烷基取代的烷基。在一些情况下,烷基可为低碳烷基,即具有1至10个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基)。在一些实施例中,直链或分支链烷基可在其主链中具有30个或30个以下碳原子,且在一些情况下具有20个或20个以下碳原子。在一些实施例中,直链或分支链烷基可在其主链中具有12个或12个以下(例如对于直链为C₁-C₁₂、对于分支链为C₃-C₁₂)、6个或6个以下,或4个或4个以下碳原子。同样地,环烷基可在其环结构中具有3-10个碳原子,或在环结构中具有5、6或7个碳。烷基的实例包括(但不限于)甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、己基以及环己基。

[1562] 如本文所用的术语“亚烷基”指二价烷基。“亚烷基”基团为聚亚甲基,即-(CH₂)_z-_z,其中z为正整数,例如1至20、1至10、1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。经取代的亚烷基链为一或多个亚甲基氢原子经取代基置换的聚亚甲基。适合取代基包括本文针对经取代的脂肪族基团所述的取代基。

[1563] 一般说来,词首“亚”用于描述二价基团。因此,本文定义的任何术语可经词首“亚”修饰以描述这一部分的二价型式。例如,二价碳环为“亚碳环基”,二价芳基环为“亚芳基”,二价苯环为“亚苯基”,二价杂环为“亚杂环基”,二价杂芳基环为“亚杂芳基”,二价烷基链为“亚烷基”,二价烯基链为“亚烯基”,二价炔基链为“亚炔基”,二价杂烷基链为“亚杂烷基”,二价杂烯基链为“亚杂烯基”,二价杂炔基链为“亚杂炔基”等。

[1564] 术语“烯基”和“炔基”具有其在本领域中的一般含义且指在长度及可能取代方面

与上述烷基类似,但分别含有至少一个双键或三键的不饱和脂肪族基团。

[1565] 在某些实施例中,本发明中所用的烷基、烯基和炔基含有1-20个脂肪族碳原子。在某些其它实施例中,本发明中所用的烷基、烯基和炔基含有1-10个脂肪族碳原子。在其它实施例中,本发明中所用的烷基、烯基和炔基含有1-8个脂肪族碳原子。在其它实施例中,本发明中所用的烷基、烯基和炔基含有1-6个脂肪族碳原子。在其它实施例中,本发明中所用的烷基、烯基和炔基含有1-4个碳原子。说明性脂肪族基团因此包括(但不限于)例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基、正己基、仲己基部分等,其又可携带一或多个取代基。烯基包括(但不限于)例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。代表性炔基包括(但不限于)乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等。

[1566] 如本文所用的术语“环烷基”特定言的指具有三个至十个,较佳三个至七个碳原子的基团。适合环烷基包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等,如在其它脂肪族、杂脂肪族或杂环部分的情况下,其可任选地经包括(但不限于)以下的取代基取代:脂肪族基;杂脂肪族基;芳基;杂芳基;芳烷基;杂芳烷基;烷氧基;芳氧基;杂烷氧基;杂芳氧基;烷硫基;芳硫基;杂烷硫基;杂芳硫基;-F;-Cl;-Br;-I;-OH;-NO₂;-CN;-CF₃;-CH₂CF₃;-CHCl₂;-CH₂OH;-CH₂CH₂OH;-CH₂NH₂;-CH₂SO₂CH₃;-C(O)R_x;-CO₂(R_x);-CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x,其中R_x每次出现时独立地包括(但不限于)脂肪族基、杂脂肪族基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基,其中上文及本文所述的脂肪族基、杂脂肪族基、芳烷基或杂芳烷基取代基中的任一者均可经取代或未经取代、分支链或未分支、环状或非环状,且其中上文及本文所述的芳基或杂芳基取代基中的任一者均可经取代或未经取代。一般可适用的取代基的其它实例由本文所述的实例中所示的特定实施例说明。

[1567] 如本文所用的术语“杂脂肪族基”指如本文所定义的脂肪族部分,其包括饱和以及不饱和非芳香族直链(即未分支)、分支链、非环状、环状(即杂环)或多环烃类,其任选地经一或多个官能基取代,且含有一或多个氧、硫、氮、磷或硅原子例如置换碳原子。在某些实施例中,杂脂肪族部分通过其上的一或多个氢原子独立经一或多个取代基置换而经取代。如所属领域的技术人员将了解,本文的“杂脂肪族基”欲包括(但不限于)杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂环烷基、杂环烯基及杂环炔基部分。因此,术语“杂脂肪族基”包括术语“杂烷基”、“杂烯基”、“杂炔基”等。此外,如本文所用,术语“杂烷基”、“杂烯基”、“杂炔基”等涵盖经取代和未经取代的基团。在某些实施例中,如本文所用,“杂脂肪族基”用于指示具有1-20个碳原子的杂脂肪族基团(环状、非环状、经取代、未经取代、分支链或未分支)。杂脂肪族基团取代基包括(但不限于)本文所述的致使形成稳定部分的任何取代基(例如脂肪族基、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚磺酰基、磺酰基、侧氨基、亚氨基、硫代侧氨基、氰基、异氰基、氨基、叠氨基、硝基、羟基、硫醇、卤基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷氨基、杂烷氨基、芳氨基、杂芳氨基、烷芳基、芳烷基、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷氨基、杂烷氨基、芳氨基、杂芳氨基、脂肪族硫氨基、杂脂肪族硫氨基、烷基硫氨基、杂烷基硫氨基、芳基硫氨基、杂芳基硫氨基、酰氨基等,其各自可经进一步取代或可未经进一步取代)。

[1568] 术语“杂烷基”具有其在本领域中的一般含义且指如本文所述的一或多个碳原子经杂原子置换的烷基。适合杂原子包括氧、硫、氮、磷等。杂烷基的实例包括(但不限于)烷氨基、

基、烷氧基烷基、氨基、硫酯、聚(乙二醇)和经烷基取代的氨基。

[1569] 术语“杂烯基”及“杂炔基”具有其在本领域中的一般含义且指在长度及可能取代方面与上述杂烷基类似,但分别含有至少一个双键或三键的不饱和脂肪族基团。

[1570] 本发明化合物的上述脂肪族(及其它)部分的取代基的一些实例包括(但不限于)脂肪族基;杂脂肪族基;芳基;杂芳基;烷芳基;烷基杂芳基;烷氧基;芳氧基;杂烷氧基;杂芳氧基;烷硫基;芳硫基;杂烷硫基;杂芳硫基;F;Cl;Br;I;-OH;-NO₂;-CN;-CF₃;-CHF₂;-CH₂F;-CH₂CF₃;-CHCl₂;-CH₂OH;-CH₂CH₂OH;-CH₂NH₂;-CH₂SO₂CH₃;-C(O)R_x;-CO₂(R_x)₂;-OC(O)R_x;-OCO₂R_x;-OCON(R_x)₂;-N(R_x)₂;-S(O)R_x;-NR_x(CO)R_x,其中R_x每次出现时独立地包括(但不限于)脂肪族基、脂环基、杂脂肪族基、杂环基、芳基、杂芳基、烷芳基或烷基杂芳基,其中上文和本文所述的脂肪族基、杂脂肪族基、烷芳基或烷基杂芳基取代基中的任一者均可经取代或未经取代、分支链或未分支、环状或非环状,且其中上文和本文所述的芳基或杂芳基取代基中的任一者均可经取代或未经取代。一般可适用的取代基的其它实例由本文所述的实例中所示的特定实施例说明。

[1571] 术语“芳基”具有其在本领域中的一般含义且指任选地经取代的具有单环(例如苯基)、多环(例如联苯)或多个稠环且其中至少一者为芳香族(例如1,2,3,4-四氢萘基、萘基、蒽基或菲基)的芳香族碳环基团。即,至少一个环可具有共轭π电子系统,而其它邻接环可为环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基。如本文所述,芳基可任选地经取代。取代基包括(但不限于)任何先前提及的取代基,即对于脂肪族部分或对于如本文所揭示的其它部分所述,可形成稳定化合物的取代基。在一些情况下,芳基为较佳具有3-14个碳原子(各自可经取代或未经取代)的稳定的单环或多环不饱和部分。“碳环芳基”指芳香族环上的环原子为碳原子的芳基。碳环芳基包括单环碳环芳基及多环或稠合化合物(例如两个或两个以上邻接环原子为两个邻接环共用),如萘基。

[1572] 术语“杂芳基”具有其在本领域中的一般含义且指包含至少一个杂原子作为环原子的芳基。“杂芳基”为较佳具有3-14个碳原子(各自可经取代或未经取代)的稳定杂环或多杂环不饱和部分。取代基包括(但不限于)任何先前提及的取代基,即对于脂肪族部分或对于如本文所揭示的其它部分所述,可形成稳定化合物的取代基。在一些情况下,杂芳基为具有五个至十个环原子的环状芳香族基团,其中一个环原子选自S、O和N;零、一个或两个环原子为独立地选自S、O和N的其它杂原子;且其余环原子为碳,所述基团通过任何环原子连接到分子的其余部分,如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基等。

[1573] 还应了解,如本文中所定义的芳基和杂芳基部分可通过烷基或杂烷基部分连接,且因此还包括-(烷基)芳基、-(杂烷基)芳基、-(杂烷基)杂芳基以及-(杂烷基)杂芳基部分。因此,如本文所用,片语“芳基或杂芳基部分”与“芳基、杂芳基、-(烷基)芳基、-(杂烷基)芳基、-(杂烷基)杂芳基及-(杂烷基)杂芳基”可互换。取代基包括(但不限于)任何先前提及的取代基,即对于脂肪族部分或对于如本文所揭示的其它部分所述,可形成稳定化合物的取代基。

[1574] 应了解,芳基和杂芳基(包括双环芳基)可未经取代或经取代,其中取代包括其上的一或多个氢原子独立地经任一或多个以下部分置换:包括(但不限于)脂肪族基;脂环基;杂脂肪族基;杂环基;芳香族基;杂芳香族基;芳基;杂芳基;烷芳基;杂烷基芳基;烷基杂芳

基；杂烷基杂芳基；烷氧基；芳氧基；杂烷氧基；杂芳氧基；烷硫基；芳硫基；杂烷硫基；杂芳硫基；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂F；-CHF₂；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)R_x；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x，其中R_x每次出现时独立地包括(但不限于)脂肪族基、脂环基、杂脂肪族基、杂环基、芳香族基、杂芳香族基、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基、杂烷基芳基或杂烷基杂芳基，其中上文和本文所述的任何脂肪族基、脂环基、杂脂肪族基、杂环基、烷基芳基或烷基杂芳基取代基均可经取代或未经取代、为分支链或非分支链、饱和或不饱和，且其中上文及本文所述的任何所述芳香族基、杂芳香族基、芳基、杂芳基、-(烷基)芳基或-(烷基)杂芳基取代基均可经取代或未经取代。另外，应了解，任何两个邻接基团结合以均可表示4、5、6或7元经取代或未经取代的脂环或杂环部分。一般可适用的取代基的其它实例由本文所述的特定实施例说明。

[1575] 术语“杂环基”具有其在本领域中的一般含义且指含有至少一个杂原子作为环原子，在一些情况下，1至3个杂原子作为环原子，且环原子的其余部分为碳原子的环基。适合杂原子包括氧、硫、氮、磷等。在一些情况下，杂环可为环结构包括一个至四个杂原子的3至10元环结构或3至7元环。

[1576] 术语“杂环”可包括杂芳基、饱和杂环基(例如环杂烷基)或其组合。杂环可为饱和分子或可包含一或多个双键。在一些情况下，杂环为氮杂环，其中至少一个环包含至少一个氮环原子。杂环可与其它环稠合形成多环杂环。杂环还可与螺环基团稠合。在一些情况下，杂环可通过环中的氮或碳原子连接到化合物。

[1577] 杂环包括例如噻吩、苯并噻吩、噻噁、呋噁、四氢呋噁、哌噁、异苯并呋噁、色烯、二苯并哌噁、啡噁噻、吡咯、二氢吡咯、吡咯啶、咪唑、吡唑、吡嗪、异噻唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚嗪、异吲哚、吲哚、吲哚、嘌呤、喹嗪、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹喏啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、咔唑、咔啉、三唑、四唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、啡啶、吖啶、嘧啶、啡啉、吩嗪、啡砷嗪、啡噻嗪、呋咁、啡噁嗪、吡咯啶、氧杂环戊烷、硫杂环戊烷、噁唑、噁嗪、哌啶、高哌啶(六亚甲基亚胺)、哌嗪(例如N-甲基哌嗪)、吗啉、内酯、内酰胺(如氮杂环丁酮和吡咯啶酮)、磺内酰胺、磺内酯、其其它饱和和/或不饱和衍生物等。杂环可任选地在一或多个位置经如本文所述的所述取代基取代。在一些情况下，杂环可经杂原子环原子(例如氮)键结于化合物。在一些情况下，杂环可通过碳环原子键结于化合物。在一些情况下，杂环为吡啶、咪唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吖啶、吖啶-9-胺、联吡啶、萘啶、喹啉、苯并喹啉、苯并异喹啉、啡啶-1,9-二胺或其类似物。

[1578] 如本文所用的术语“卤基”和“卤素”指选自由氟、氯、溴和碘组成的群的原子。

[1579] 术语“卤烷基”表示连接有一个、两个或三个卤素原子的如上定义的烷基且实例为如氯甲基、溴乙基、三氟甲基等的基团。

[1580] 如本文所用的术语“氨基”指伯(-NH₂)、仲(-NHR_x)、叔(-NR_xR_y)或季(-N⁺R_xR_yR_z)氨，其中R_x、R_y和R_z独立地为如本文所定义的脂肪族、脂环、杂脂肪族、杂环、芳基或杂芳基部分。氨基的实例包括(但不限于)甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基、甲基乙氨基、异丙氨基、哌啶基、三甲氨基以及丙氨基。

[1581] 术语“炔烃”具有其在本领域中的一般含义且指含有至少一个三键的分支链或未分支不饱和烃基。炔烃的非限制性实例包括乙炔、丙炔、1-丁炔、2-丁炔等。炔烃基团可经取

代和/或具有一个或多个如羟基、卤素、烷氧基和/或芳基的官能基置换的氢原子。

[1582] 如本文所用的术语“烷氧基”(或“烷基氧基”)或“硫烷基”指通过氧原子或通过硫原子连接到母分子部分的如先前定义的烷基。在某些实施例中,烷基含有1-20个脂肪族碳原子。在某些其它实施例中,烷基含有1-10个脂肪族碳原子。在其它实施例中,本发明中所用的烷基、烯基和炔基含有1-8个脂肪族碳原子。在其它实施例中,烷基含有1-6个脂肪族碳原子。在其它实施例中,烷基含有1-4个脂肪族碳原子。烷氧基的实例包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、新戊氧基以及正己氧基。硫烷基的实例包括(但不限于)甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丁硫基等。

[1583] 术语“芳氧基”指基团-0-芳基。

[1584] 术语“酰氧基”指基团-0-酰基。

[1585] 术语“烷氧基烷基”指经至少一个烷氧基(例如一个、两个、三个或三个以上烷氧基)取代的烷基。例如,烷氧基烷基可为任选地经取代的- $(C_{1-6}\text{烷基})-0-(C_{1-6}\text{烷基})$ 。在一些情况下,烷氧基烷基可任选地经任选地经取代的其它烷氧基烷基(例如- $(C_{1-6}\text{烷基})-0-(C_{1-6}\text{烷基})-0-(C_{1-6}\text{烷基})$)取代。

[1586] 应了解,如本文所述的上述基团和/或化合物可任选地经任何数目的取代基或官能部分取代。即,任何上述基团均可任选地经取代。如本文所用,术语“经取代”意欲包括有机化合物的所有可允许取代基,“可允许”为处于所属领域的技术人员已知的化学价态规则的范围内。一般说来,术语“经取代”前无论有或无术语“任选地”,及本发明的式中所含的取代基,均指给定结构中的氢基经特定取代基置换。当任何给定结构中一个以上位置可经一个以上选自特定群组的取代基取代时,在每一位置的取代基可相同或不同。应了解,“经取代”还包括产生稳定化合物,例如不自发经历如重排、环化、消除等的转化的取代。在一些情况下,“经取代”一般可指以如本文所述的取代基置换氢。然而,如本文所用的“经取代”不涵盖藉以鉴别分子的关键官能基的置换和/或改变,例如使得“经取代”的官能基通过取代变成不同官能基。例如,“经取代的苯基”必需仍包含苯基部分且不能经取代而改质,在此定义中,改质成例如吡啶环。在一个广泛方面中,可允许取代基包括有机化合物的非环状和环状、分支链和未分支、碳环和杂环、芳香族和非芳香族取代基。说明性取代基包括例如本文所述者。可允许取代基对于适当有机化合物而言可为一或多个且相同或不同。对本发明而言,如氮的杂原子可具有氢取代基和/或满足杂原子化合价的本文所述的有机化合物的任何可允许取代基。此外,本发明决不意欲以任何方式受限于有机化合物的可允许取代基。本发明预想的取代基和变量的组合较佳为可形成适用于形成造影剂或造影剂前驱物的稳定化合物的组合。如本文所用的术语“稳定”较佳指化合物具有足够稳定性以允许制造且维持化合物完整性持续足够时段以供检测且较佳持续足够时段以适用于本文详述的目的。

[1587] 取代基的实例包括(但不限于)卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、硫氢基、亚氨基、酰胺基、膦酸酯、亚膦酸酯、羰基、羧基、硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、芳香族或杂芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、芳基、芳氧基、全卤烷氧基、芳烷氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳基烷氧基、叠氨基、氨基、卤化物、烷硫基、侧氧基、酰烷基、羧基酯、-甲酰胺基、酰氧基、氨基烷基、烷氨基芳基、烷芳基、烷氨基烷基、烷氧芳基、芳氨基、芳烷氨基、烷基磺酰基、-甲酰胺基烷芳基、-甲酰胺基芳基、羟烷基、卤烷基、烷氨基烷羧基、氨基甲酰胺基烷基、氰基、烷氧基烷基、全卤烷基、芳

基烷氧基烷基等。在一些实施例中,取代基亦可为造影部分(例如¹⁸F)或用于缔合造影部分的基团(例如螯合剂)。氮保护基为本领域中所众所周知且包括以下中详述者:有机合成中的保护基(Protecting Groups in Organic Synthesis),T.W.格林(T.W.Greene)和P.G.M.瓦茨(P.G.M.Wuts),第3版,约翰威利和其子公司(John Wiley&Sons),1999,其以引用的方式并入本文中。例如,氮保护基包括(但不限于)例如氨基甲酸酯(包括例如氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯和经取代的氨基甲酸乙酯(例如Troc))、酰胺、环酰亚胺衍生物、N-烷基和N-芳基胺、亚氨衍生物和烯氨衍生物等。在一些实施例中,氮保护基为苯甲氧羰基(Cbz)、对甲氧基苯甲基羰基(MeOZ)、叔丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、乙酰基(Ac)、苯甲酰基(Bz)、苯甲基(Bn)、对甲氧基苯甲基(PMB)、3,4-二甲氧基苯甲基(DMPM)、对甲氧基苯基(PMP)或对甲苯磺酰基氧基(Ts)。

[1588] 如酰胺基的氮保护基包括(但不限于)甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺(picolinamide)、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫基苯甲氧基酰胺基)乙酰胺、3-(对羟苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮基苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺及邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[1589] 如氨基甲酸酯基的氮保护基包括(但不限于)氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)芴基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)芴基甲酯、氨基甲酸2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二侧氧基-10,10,10,10-四氢硫基黄嘌呤酸基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBoc)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-及4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(Boc)、氨基甲酸1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸桂皮酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基桂皮酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、氨基甲酸N-羟基哌啶酯、烷基二硫基氨基甲酸酯、氨基甲酸苯甲酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苯甲酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苯甲酯、氨基甲酸对溴苯甲酯、氨基甲酸对氯苯甲酯、氨基甲酸2,4-二氯苯甲酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苯甲酯(Msz)、氨基甲酸9-蒽基甲酯、氨基甲酸二苯甲酯、氨基甲酸2-甲基硫乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基噻吩酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基噻吩酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷基乙酯(2-phosphonioethyl carbamate;Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氟基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰氧基苯甲酯、氨基甲酸对(二羟基氧硼基)苯甲酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苯甲酯、氨基甲酸邻硝基苯甲酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫氨基甲酸S-苯甲

酯、氨基甲酸对氰基苯甲酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸氧基苯甲酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰胺基)苯甲酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟碱酯、氨基甲酸对(对'-甲氧基苯偶氮基)苯甲酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对(苯偶氮基)苯甲酯、氨基甲酸2,4,6-三叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲铵)苯甲酯以及氨基甲酸2,4,6-三甲基苯甲酯。

[1590] 如磺酰胺基的氮保护基包括(但不限于)对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、 β -三甲基硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒽磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苯甲基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺以及苯甲酰甲基磺酰胺。

[1591] 其它氮保护基包括(但不限于)啡噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、N-乙酰甲硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂丁二酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基顺丁烯二酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-经取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-经取代的1,3-二苯甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、1-经取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙氨、N-[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氨基丙氨、N-(1-异丙基-4-硝基-2-侧氧基-3-吡咯啉-3-基)氨、四级铵盐、N-苯甲胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨(MMTr)、N-9-苯基茀胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-茀基亚甲氨、N-二茂铁基甲氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫基亚甲氨、N-苯亚甲氨、N-对甲氧基苯亚甲氨、N-二苯基亚甲氨、N-[(2-吡啶基)哌基]亚甲氨、N-(N',N'-二甲氨基亚甲基)氨、N,N'-亚异丙基二氨、N-对硝基苯亚甲氨、N-亚柳氨、N-5-氯亚柳氨、N-(5-氯-2-羟苯基)苯基亚甲氨、N-亚环己氨、N-(5,5-二甲基-3-侧氧基-1-环己烯基)氨、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬或钨)酰基]氨、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝氨、N-亚硝氨、N-氧化氨、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫基膦酰胺(Mpt)、二苯基硫基膦酰胺(Ppt)、磷酰胺二烷酯、磷酰胺二苯甲酯、磷酰胺二苯酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯甲基亚磺酰胺以及3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[1592] 如本文所用,术语“测定”一般指分析物质或信号,例如以定量或定性方式,和/或检测存在或不存在物质或信号。

[1593] 如本文所用的术语“诊断造影”指用于检测造影剂的程序。

[1594] 如本文所用的术语“诊断”涵盖鉴别、确认和/或表征病状、疾病和/或病症。

[1595] “诊断试剂盒”或“试剂盒”包含在一或多个小瓶中的一组组分,称为配方,其由实

施中的最终使用者在临床或药剂学背景中用于合成诊断性放射性药品。例如,试剂盒可由实施中的最终使用者在临床或药剂学背景中用于合成和/或使用诊断性放射性药品。在一些实施例中,试剂盒可提供除实施中的最终使用者通常可得的组分以外的合成和使用诊断性药品的所有必要组分,如注射用水或生理食盐水和/或放射性同位素(例如¹⁸F)、在合成和操纵放射性药品期间处理试剂盒的设备(如果需要)、向个体投予放射性药品必需的设备(如注射器、护罩、造影设备等)。在一些实施例中,造影剂可以在配方中的最终形式提供给最终使用者,所述配方通常以冻干固体或水溶液形式含于一个小瓶或注射器中。

[1596] 如本文所用,“个体的一部分”指个体的特定区域、个体的位置。例如,个体的一部分可为个体的脑、心脏、血管结构、心血管、肿瘤等。

[1597] 如本文所用,测试“时段(session)”可为个体所经历的单一测试方案。

[1598] 如本文所用,术语“个体”指人类或非人类哺乳动物或动物。非人类哺乳动物包括家畜动物、伴侣动物、实验动物和非人类灵长类动物。非人类个体还特定包括(不限于)马、牛、猪、山羊、犬、猫、小鼠、大鼠、天竺鼠、沙鼠、仓鼠、貂以及兔。在本发明的一些实施例中,个体系称作“患者”。在一些实施例中,患者或个体可处于医师或包括(但不限于)以下的其它健康照护工作者的照护下:已向医师或其它健康照护工作者咨询、自其接受建议或接受处方或其它建议的某人。

[1599] 本文所述的任何化合物均可呈多种形式,如(但不限于)盐、溶剂合物、水合物、互变异构体以及异构体。

[1600] 在某些实施例中,造影剂为造影剂的医药学上可接受的盐。如本文所用的术语“医药学上可接受的盐”指在正确医学判断的范畴内,适于与人类及低等动物的组织接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应等,且与合理益处/风险比相称的盐。医药学上可接受的盐在本领域中为众所周知的。例如,博格(Berge)等人于医药科学杂志(*J. Pharmaceutical Sciences*),1977,66,1-19(以引用的方式并入本文中)中详细描述医药学上可接受的盐。本发明化合物的医药学上可接受的盐包括来源于适当无机和有机酸以及碱的盐。医药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为氨基与无机酸或有机酸形成的盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,所述有机酸如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸;或通过使用本领域中使用的如离子交换的其它方法形成的盐。其它医药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、乙二酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。自适当碱衍生的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和N⁺(C₁₋₄烷基)₄盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其它医药学上可接受的盐适当时包括无毒铵、四级铵和使用相对离子形成的胺阳离子,所述相对离子如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[1601] 在某些实施例中,化合物呈水合物或溶剂合物形式。如本文所用的术语“水合物”

指与一或多个水分子非共价缔合的化合物。类似地,术语“溶剂合物”指与一或多个有机溶剂分子非共价缔合的化合物。

[1602] 在某些实施例中,本文所述的化合物可以各种互变异构形式存在。如本文所用的术语“互变异构体”包括两种或两种以上因至少一次氢原子形式迁移和至少一次化合价变化(例如单键至双键、三键至单键,或反之亦然)而可相互转化的化合物。互变异构体的确切比率视若干因素而定,包括温度、溶剂和pH值。互变异构化(即提供互变异构体对的反应)可由酸或碱催化。例示性互变异构化包括酮至烯醇;酰胺至酰亚胺;内酰胺至内酰亚胺;烯胺至亚胺;和烯胺至(不同)烯胺互变异构化。

[1603] 在某些实施例中,本文所述的化合物可以各种异构形式存在。如本文所用的术语“异构体”包括任何和所有几何异构体和立体异构体(例如对映异构体、非对映异构体等)。例如,“异构体”包括在本发明范畴内的顺式异构体和反式异构体、E-异构体和Z-异构体、R-对映异构体和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物,以及其它混合物。例如,异构体/对映异构体在一些实施例中可以实质上无相对应对映异构体的形式提供,且也可称作“光学增浓”。如本文所用的“光学增浓”意指化合物由显著较大比例的一种对映异构体构成。在某些实施例中,本发明化合物由至少约90重量%的较佳对映异构体构成。在其它实施例中,化合物由至少约95重量%、98重量%或99重量%的较佳对映异构体构成。较佳对映异构体可通过所属领域的技术人员已知的任何方法,包括对掌性高压液相色谱(HPLC),以及形成和结晶对掌性盐而从外消旋混合物分离,或通过不对称合成来制备。参见例如雅克(Jacques)等人,对映体、消旋体和拆分(Enantiomers, Racemates and Resolutions)(纽约威利国际科技(Wiley Interscience, New York),1981);维能(Wilen, S.H.)等人,四面体(Tetrahedron)33:2725(1977);艾利尔(Eliel, E.L.)含碳化合物的立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)(纽约麦格劳-希尔公司(McGraw-Hill, NY),1962);维能拆分剂和光学拆分表(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)第268页(艾利尔编,印地安纳州诺特丹圣母大学出版社(Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN)1972)。

[1604] 考虑以下实例将会进一步理解本发明的这些和其它方面,所述实例意欲说明本发明的某些特定实施例,但不意欲限制其范畴,本发明的范畴由申请专利范围界定。

[1605] 实例

[1606] 一般实验方案

[1607] 方法A:

[1608] 用碳酸钠一次性处理经冷却(0°C)粘氯酸水溶液,随后搅拌直到观察到完全溶解。随后用经取代的肼处理所得混合物,且搅拌2.5-5小时同时缓慢温热到环境温度。随后收集新形成的沉淀,彻底用水洗涤,在漏斗上部分干燥,随后溶解于乙酸中且加热到回流。30分钟后,冷却溶液至环境温度且在真空中移除所有挥发物。随后将粗哒嗪酮溶解于适当的有机溶剂中,用碱溶液洗涤、干燥、过滤且真空浓缩。由此获得的粗物质通常不经额外纯化即使用,但或者可通过经二氧化硅色谱进一步纯化。

[1609] 方法B:

[1610] 用碳酸铯处理经取代的哒嗪酮和苯甲醇或溴化苯甲基二甲基甲酰胺中的溶液,随后任选地加热到55-80°C。冷却到环境温度后,将粗产物分离为乙酸乙酯溶液,用水和氯

化钠水溶液洗涤,随后干燥、过滤且浓缩。随后通过经二氧化硅色谱进行纯化,得到标题化合物。

[1611] 方法C:

[1612] 在环境温度下,用三溴化磷处理苯甲醇的二氯甲烷溶液。1-3小时后,用水稀释所得混合物且分离每个层。再用二氯甲烷洗涤水层,且干燥、过滤且浓缩经合并的萃取物。由此获得的粗物质通常不经额外纯化即使用,但或者可通过经二氧化硅色谱进一步纯化。

[1613] 方法D:

[1614] 在环境温度下制备乙醇、对甲苯磺酰氯、4-二甲基氨基吡啶和碱的二氯甲烷溶液。1-3小时后，用水稀释所得混合物且分离每个层。再用二氯甲烷洗涤水层，且用氯化钠水溶液进一步洗涤经合并的萃取物，随后干燥、过滤且浓缩。随后通过经二氧化硅色谱进行纯化，得到标题化合物。

[1615] 方法E:

[1616] 将叔丁醇钾于2-氟乙醇中的悬浮液加热到60°C,维持20分钟,随后用苯甲基卤化物于四氢呋喃中的溶液处理。加热所得混合物至回流,维持2-24小时,随后冷却到环境温度且用水处理。分离水层,随后用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且真空浓缩。随后通过经二氧化硅色谱进行纯化,得到标题化合物。

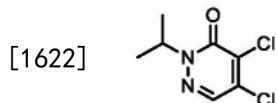
[1617] 方法F:

[1618] 将苯酚、对甲苯磺酸3-氟丙酯和碳酸铯于二甲基甲酰胺中的悬浮液加热到60-65°C且维持隔夜。冷却到环境温度后，用水处理所得混合物，且用乙酸乙酯萃取水层。用水、饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层，经硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。

[1619] 实例1

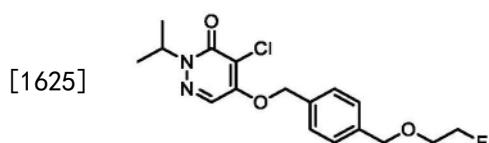
[1620] 制备4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-2-异丙基哒嗪-3(2H)-酮

[1621] A部分-制备4,5-二氯-2-异丙基哒嗪-3(2H)-酮



[1623] 根据通用方法A, 使用粘氯酸(1.07g, 6.33mmol)、碳酸钠(0.336g, 3.17mmol)和盐酸异丙肼(0.700g, 6.33mmol)制备。分离产量为0.629g; 47.9%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.82 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 1.37 (d, J =6.6Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 156.3, 135.9, 135.3, 133.8, 51.4, 20.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₇H₈³⁵Cl₂N₂O的计算值: 207.0086; 实验值: 207.0085。

[1624] B部分-制备4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-2-异丙基哒嗪-3(2H)-酮



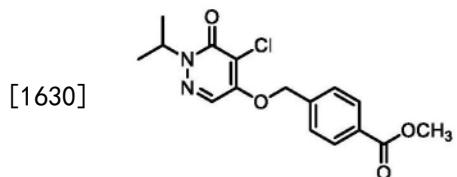
[1626] 根据通用方法B, 使用实例1A的产物(45.5mg, 0.220mmol)、(4-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)甲醇(41mg, 0.22mmol; 例如参见拉迪克(Radeke, H.); 汉森(Hanson, K.); 亚拉曼奇尼(Yalamanchili, P.); 海耶斯(Hayes, M.); 张(Zhang, Z.-Q.); 阿祖尔(Azure, M.); 王(Yu,

M.) ; 加拉德利 (Guaraldi, M.) ; 卡甘 (Kagan, M.) ; 罗宾逊 (Robinson, S.) ; 卡斯贝尔 (Casebier, D.) 作为潜在心脏正电子发射断层扫描示踪剂的线粒体复合物 I 抑制剂 2-[4-(4-氟丁基) 苯甲基硫基]-3-甲基色烯-4-酮的合成和生物评估 (Synthesis and Biological evaluation of the mitochondrial complex I inhibitor 2-[4-(4-fluorobutyl)benzylsulfanyl]-3-methylchromene-4-one as a potential cardiac positron emission tomography tracer.) 医学化学杂志 (J. Med. Chem.) 2007, 50, 4304-4315) 和碳酸铯 (0.215g, 0.661mmol) 于二甲基甲酰胺 (2.20mL) 中在 55°C 下制备。分离产量为 49mg; 63%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.66 (s, 1H), 7.41 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 1.27 (d, J=7.1Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 162.3, 154.2, 138.3, 135.4, 129.3, 128.1, 127.4, 125.8, 83.1 (d, J_{CF}=165Hz), 73.0, 70.8, 69.4 (d, J_{CF}=22.5Hz), 65.0, 19.5; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₇H₂₀³⁵ClFN₂O₃ 的计算值: 355.1219, 实验值: 355.1217。

[1627] 实例2

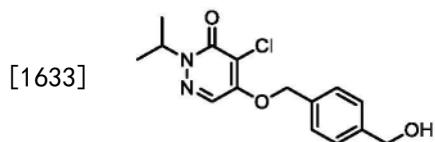
[1628] 制备 2-((4-(((5-氯-1-异丙基-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基) 氧基) 甲基) 苯甲基) 氧基) 乙基-4-甲基苯磺酸酯

[1629] A部分-制备 4-((5-氯-1-异丙基-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基) 氧基) 甲基) 苯甲酸甲酯



[1631] 根据通用方法 B, 使用实例 1A 的产物 (0.629g, 3.01mmol)、苯甲酸 4-羟甲酯 (0.550g, 3.31mmol) 和碳酸铯 (1.57g, 4.82mmol) 于二甲基甲酰胺 (30.0mL) 中在 60°C 下制备。分离产量为 0.604g; 59.6%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.08 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.7Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 166.5, 158.3, 153.6, 139.7, 130.5, 130.2, 129.7, 126.7, 117.5, 71.2, 52.0, 50.7, 20.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₆H₁₇³⁵ClN₂O₄ 的计算值: 337.0950, 实验值: 337.0948。

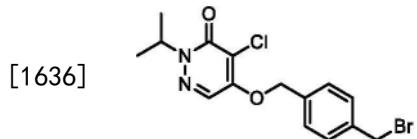
[1632] B部分-制备 4-氯-5-((4-(羟甲基) 苯甲基) 氧基)-2-异丙基哒嗪-3(2H)-酮



[1634] 在 0°C 下, 向实例 2A 的产物 (0.604g, 1.79mmol) 于四氢呋喃中的溶液中逐滴添加氢化锂铝 (0.9mL, 0.9mmol, 1M 四氢呋喃溶液)。搅拌所得混合物 3 小时, 随后用水 (20mL) 处理。分离水层且用乙酸乙酯 (3 × 50mL) 萃取。用饱和氯化钠水溶液 (50mL) 洗涤经合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩, 得到橙色固体 (0.186g)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.82 (s, 1H), 7.41 (br s, 4H), 5.32 (s, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 1.28 (d, J=6.7Hz, 6H); ¹³C NMR

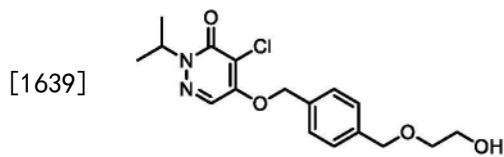
(CDCl_3 , 75MHz) : δ 158.5, 153.8, 141.8, 134.0, 127.5, 127.4, 127.0, 117.4, 71.8, 64.8, 50.7, 20.9; HRMS-TOF (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 的计算值: 309.1000, 实验值: 309.1001。

[1635] C部分-制备5-((4-(溴甲基)苯甲基)氧基)-4-氯-2-异丙基哒嗪-3(2H)-酮



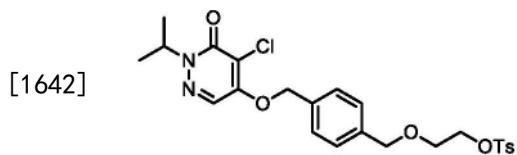
[1637] 根据通用方法C, 使用实例2B的产物 (0.186g, 0.602mmol) 和三溴化磷 (0.3mL, 0.3mmol, 1M二氯甲烷溶液) 制备。分离产量为0.128g; 57.2%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 88.07 (s, 1H), 7.34 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 1.24 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) : δ 158.4, 153.7, 138.5, 135.0, 129.6, 127.5, 126.9, 117.2, 71.5, 50.7, 32.8, 21.0; HRMS-TOF (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的计算值: 371.0156, 实验值: 371.0155。

[1638] D部分-制备4-氯-5-((4-((2-羟基乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-2-异丙基哒嗪-3(2H)-酮



[1640] 将叔丁醇钾 (48mg, 0.43mmol) 于乙二醇 (0.685mL) 中的悬浮液加热到60°C, 维持30分钟。添加逐滴溶解于四氢呋喃 (21.0mL) 中的实例2C的产物 (0.691g, 1.86mmol)。添加完成后, 加热回流反应混合物。6小时后, 冷却反应混合物且用水 (10mL) 烂灭。分离水层, 随后用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱 (80-100% 乙醚的己烷溶液) 纯化粗物质, 得到呈白色固体状的所需产物 (2.8mg, 产率<1%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.76 (br s, 1H), 7.31 (s, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.19 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 1.23 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) : δ 158.4, 153.8, 138.9, 134.2, 128.2, 127.3, 127.0, 117.2, 72.7, 71.8, 71.7, 61.8, 50.7, 20.9; HRMS-TOF (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 的计算值: 353.1263, 实验值: 353.1267。

[1641] E部分-制备2-((4-(((5-氯-1-异丙基-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲基)氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯



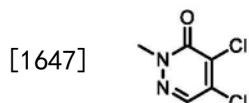
[1643] 根据通用方法D, 使用实例2D的产物 (85.6mg, 0.243mmol)、对甲苯磺酰氯 (55.6mg, 0.292mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (35.6mg, 0.291mmol) 和二异丙基乙氨 (0.051mL, 0.292mmol) 制备。分离产量为53mg; 43%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.82 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) : δ

158.4, 153.7, 144.8, 138.5, 134.3, 133.0, 129.8, 128.1, 128.0, 127.3, 127.0, 117.4, 72.7, 71.8, 69.2, 67.8, 50.7, 21.7, 20.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₄H₂₇³⁵ClN₂O₆S 的计算值: 507.1351, 实验值: 507.1349。

[1644] 实例3

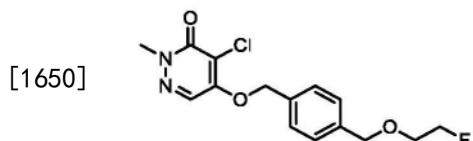
[1645] 制备4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮

[1646] A部分-制备4,5-二氯-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮



[1648] 根据通用方法A, 使用粘氯酸(2.03g, 12.1mmol)、碳酸钠(0.640g, 6.03mmol)和甲肼(0.555g, 12.1mmol)制备。分离产量为0.840g; 38.8%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.70 (s, 1H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) : δ 156.8, 136.5, 135.3, 134.0, 41.0; HRMS-TOF (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_5\text{H}_4^{35}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}$ 的计算值: 178.9773, 实验值: 178.9773。

[1649] B部分-制备4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮

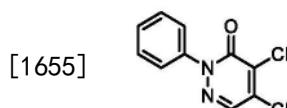


[1651] 根据通用方法B, 使用实例3A的产物(47mg, 0.26mmol)、(4-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)甲醇(0.141g, 0.770mmol)和碳酸铯(0.251g, 0.770mmol)于二甲基甲酰胺(2.50mL)中在80°C下制备。分离产量为38mg; 45%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.67 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 5.25 (br s, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ 158.9, 154.4, 138.8, 134.1, 128.2, 127.3, 127.2, 117.7, 83.1 (d, $J_{\text{CF}} = 165\text{Hz}$), 72.9, 72.0, 69.4 (d, $J_{\text{CF}} = 22.5\text{Hz}$), 40.7; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}^{35}\text{C1FN}_2\text{O}_3$ 的计算值: 395.1532, 实验值: 395.1522。

[1652] 实例4

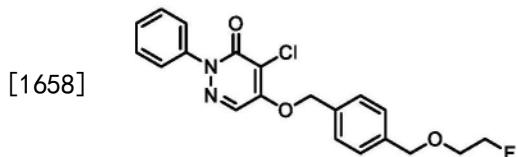
[1653] 制备4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-2-苯基呋喃-3(2H)-酮

[1654] A部分-制备4,5-二氯-2-苯基呋喃-3(2H)-酮



[1656] 根据通用方法A, 使用粘氯酸(0.985g, 5.83mmol)、碳酸钠(0.309g, 2.91mmol)和盐酸苯肼(0.843g, 5.83mmol)制备。分离产量为1.31g; 93.2%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ 156.1, 140.9, 136.4, 136.1, 135.3, 128.9, 128.8, 125.2; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_6^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ 的计算值: 240.9930, 实验值: 240.9932。

[1657] B部分-制备4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-2-苯基哒嗪-3(2H)-酮

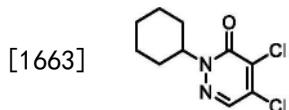


[1659] 根据通用方法B, 使用实例4A的产物(0.070g, 0.290mmol)、(4-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)甲醇(0.160g, 0.870mmol)和碳酸铯(0.283g, 0.870mmol)于二甲基甲酰胺(2.90mL)中在80°C下制备。分离产量为45mg; 40%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 87.84 (s, 1H), 7.49-7.30 (m, 9H), 5.31 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.61 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 158.3, 154.0, 141.2, 138.9, 134.0, 128.8, 128.3, 128.2, 128.0, 127.4, 127.1, 125.3, 81.6 (d, J_{CF}=60Hz), 73.1, 72.1, 69.5 (d, J_{CF}=15Hz); HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₀H₁₈³⁵ClFN₂O₃的计算值: 327.0906, 实验值: 327.0901。

[1660] 实例5

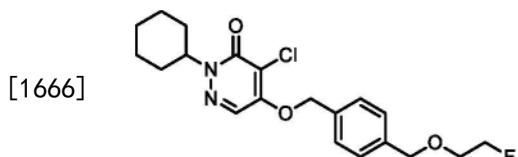
[1661] 制备4-氯-2-环己基-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[1662] A部分-制备4,5-二氯-2-环己基哒嗪-3(2H)-酮



[1664] 根据通用方法A, 使用粘氯酸(0.443g, 2.62mmol)、碳酸钠(0.138g, 1.31mmol)和盐酸环己基肼(0.403g, 2.62mmol)制备。分离产量为0.440g; 67.9%。¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) : δ 7.74 (s, 1H), 4.77 (tt, J=11.6, 3.6Hz, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 3H), 1.44-1.30 (m, 2H), 1.21-1.06 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) : δ 156.3, 135.7, 135.1, 133.6, 58.5, 31.1, 25.4, 25.2; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₀H₁₂³⁵Cl₂N₂O的计算值: 247.0399, 实验值: 247.0399。

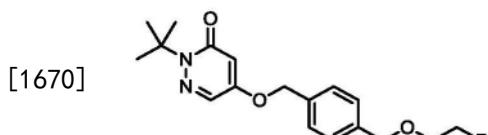
[1665] B部分-制备4-氯-2-环己基-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



[1667] 根据通用方法B, 使用实例5A的产物(31mg, 0.13mmol)、(4-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)甲醇(29mg, 0.16mmol)和碳酸铯(0.123g, 0.380mmol)于二甲基甲酰胺(1.26mL)中在55°C下制备。分离产量为25mg; 49%。HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₀H₂₄³⁵ClN₂O₃的计算值: 389.1063, 实验值: 389.1054。

[1668] 实例6

[1669] 制备2-(叔丁基)-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

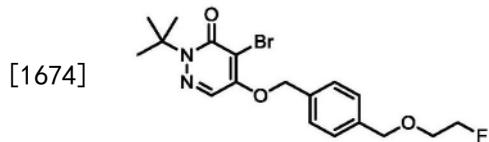


[1671] 使2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

(0.184g, 0.50mmol; 例如参见普罗希特 (Purohit, A.) ; 拉迪克 S. ; 阿祖尔 ; 汉森 ; 本尼迪 (Benetti, R.) ; 苏 (Su, F.) ; 亚拉曼奇尼 ; 于 ; 海耶斯 ; 加拉迪 (Guaraldi, M.) ; 卡甘 (Kagan, M.) ; 罗宾逊 ; 卡斯贝尔作为潜在心脏正电子发射断层扫描示踪剂的哒嗪酮类似物的合成和生物评估 (Synthesis and Biological Evaluation of Pyridazinone Analogs as Potential Cardiac Positron Emission Tomography Tracers) 医学化学杂志 (J. Med. Chem.) 2008, 51, 2954) 悬浮于无水甲苯 (5.00mL) 中, 相继用氯化三丁基锡 (0.161g, 0.60mmol) 和 2,2'-偶氮二 (2-甲基丙腈) (0.004mg, 0.025mmol) 处理, 随后加热到回流且维持20小时。冷却到环境温度后, 在真空中移除所有挥发物, 且通过使用从3:1己烷/乙酸乙酯 (400mL) 到2:1己烷/乙酸乙酯 (500mL) 的阶段梯度, 经二氧化硅 (30×190mm) 色谱直接纯化残余物。收集在溶离550-750mL时的主要产物峰, 合并且真空浓缩成无色油状物 (0.101g, 0.302mmol; 60.3%)。¹H NMR: (600MHz, DMSO-d₆) δ7.72 (1H, d, J=2.9Hz), 7.43 (2H, AB, J_{AB}=8.1Hz), 7.37 (2H, AB, J_{AB}=8.1Hz), 6.26 (1H, d, J=2.9Hz), 5.11 (s, 2H), 4.63-4.58 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.53-4.49 (1H, m), 3.73-3.68 (1H, m), 3.68-3.63 (1H, m), 1.55 (9H, s)。¹³C NMR: (151MHz, DMSO-d₆) δ161.5, 158.4, 138.4, 134.4, 130.2, 128.1, 127.6, 105.5, 82.9 (d, J_{CF}=166Hz), 71.6, 69.8, 69.0 (d, J_{CF}=19.0Hz), 63.6, 27.6。HRMS: C₁₈H₂₃FN₂O₃ (M+H) 的计算值: 335.1766; 实验值: 335.1766。TLC: R_f 0.38 (硅胶, 1:1己烷/乙酸乙酯, CAM)。

[1672] 实例7

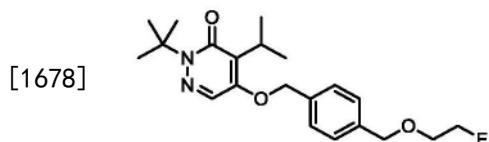
[1673] 制备4-溴-2- (叔丁基) -5- ((4- ((2-氟乙氧基) 甲基) 苯甲基) 氧基) 哒嗪-3 (2H) -酮



[1675] 根据通用方法B, 使用4,5-二溴-2- (叔丁基) 哒嗪-3 (2H) -酮 (0.310g, 1.00mmol; 例如参见谷口 (Taniguchi M.) ; 落合 (Ochiai Y.) ; 广瀬 (Hirose M.) ; 平田 (Hirata K.) ; 芭芭 (Baba M.) (日产化学公司 (Nissan Chemical Industries)) 苯甲硫基哒嗪酮衍生物, 其制备方法和杀螨虫、杀菌组合物 (Benzylthio pyridazinone derivatives, preparation thereof, and insecticidal acaricidal, fungicidal compositions)。美国专利申请案4, 877,787, 1989年10月31日) 、(4- ((2-氟乙氧基) 甲基) 苯基) 甲醇 (92.1mg, 0.500mmol) 和碳酸铯 (0.326g, 1.00mmol) 于二甲基甲酰胺 (2.50mL) 中在65°C下制备。分离产量为0.121g; 58.5%。¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ7.62 (1H, s), 7.41 (4H, s), 5.32 (2H, s), 4.73-4.64 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.57-4.48 (1H, m), 3.85-3.75 (1H, m), 3.75-3.65 (1H, m), 1.63 (9H, s)。¹³C NMR: (75MHz, CDCl₃) δ159.3, 155.8, 138.8, 134.6, 128.4, 127.4, 124.8, 110.5, 83.3 (d, J_{CF}=169Hz), 73.2, 71.8, 69.7 (d, J_{CF}=19.6Hz), 66.7, 28.1。HRMS: C₁₈H₂₂⁷⁹BrFN₂O₃ (M+H) 的计算值: 413.0871; 实验值: 413.0876。TLC: R 0.31 (硅胶, 7:3己烷/乙酸乙酯, CAM)。

[1676] 实例8

[1677] 制备4-氯-2-环己基-5- ((4- ((2-氟乙氧基) 甲基) 苯甲基) 氧基) 哒嗪-3 (2H) -酮

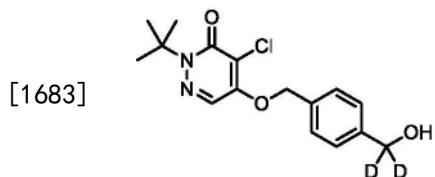


[1679] 向溴化异丙基镁的经冷却(0°C)溶液(0.087mL,2M四氢呋喃溶液)中添加溶解于四氢呋喃(0.783mL)中的2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-4-哒嗪-3(2H)-酮(32mg,0.087mmol)。在0°C下搅拌反应物2小时,随后用额外当量的溴化异丙基镁(0.261mL,2M四氢呋喃溶液)处理。24小时后,用水(0.5mL)淬灭反应物且用乙酸乙酯(20mL)稀释。分离有机层,用饱和氯化钠水溶液(3×50mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。随后使用硅胶色谱(3:1己烷/乙酸乙酯)纯化粗物质,得到呈透明油状的所需产物(12.0mg,产率36.6%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.67 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.7Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.27 (d, J = 7.1Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 162.3, 154.2, 138.3, 135.4, 129.3, 128.1, 127.4, 125.8, 83.1 (d, J_{CF} = 165Hz), 73.0, 70.8, 69.4 (d, J_{CF} = 22.5Hz), 65.0, 28.1, 24.6, 19.5; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS : C₂₁H₂₉FN₂O₃的计算值: 377.2235, 实验值: 377.2231。

[1680] 实例9

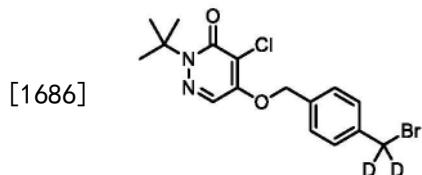
[1681] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)-d₂-甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[1682] A部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(d₂-羟甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



[1684] 在0°C下,向4-(((1-叔丁基)-5-氯-6-侧氨基-1,6-二氢哒嗪-4-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.50g,4.28mmol;例如参见切萨迪(Cesati,R);切斯曼(Cheesman,E.H.);拉泽瓦斯基(Lazewatsky,J.);拉德科(Radeke,S.);卡斯尼(Castner,J.F.);蒙格奥(Mongeau,E.);泽丹维茨(Zdankiewicz,D.D.);希格勒(Siegler,R.W.);德维尼(Devine,M.)用于合成造影剂和其中间物的方法和装置(Methods and apparatus for synthesizing imaging agents, and intermediates thereof).PCT国际申请案(2011),WO 2011/097649,2011年8月8日)于四氢呋喃(42.8mL)中的溶液中逐滴添加氘化锂铝(2.14mL,2.14mmol,1M四氢呋喃溶液)。搅拌所得混合物2小时,随后用水(20ml)处理。分离水层且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到白色固体(1.36g,产率97.8%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.64 (s, 1H), 7.35 (br s, 4H), 5.24 (s, 2H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz,部分) : δ 159.0, 153.7, 141.5, 134.3, 127.5, 127.3, 125.1, 118.4, 71.7, 64.4, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS : C₁₆H₁₇D₂³⁵ClN₂O₃的计算值: 325.1283, 实验值: 325.1284。

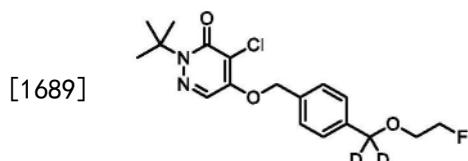
[1685] B部分-制备5-((4-(溴-d₂-甲基)苯甲基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮



[1687] 根据通用方法C,使用实例9A的产物(0.882g,2.72mmol)和三溴化磷(1.36mL,

1.36mmol, 1M二氯甲烷溶液)制备。分离产量为0.981g; 93.0%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 1.59 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz, 部分) : δ 159.0, 153.6, 138.3, 135.1, 129.6, 127.5, 125.0, 118.4, 71.4, 66.5, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₆H₁₆D₂⁷⁹Br³⁵C1N₂O₂的计算值: 387.0438, 实验值: 387.0439。

[1688] C部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- ((2-氟乙氧基) -d₂-甲基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H)-酮

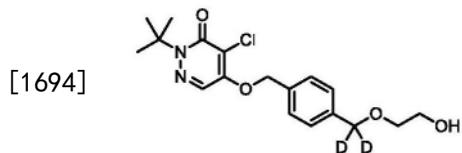


[1690] 根据通用方法E, 使用叔丁醇钾 (25.3mg, 0.225mmol)、2-氟乙醇 (14.5mg, 0.226mmol) 和实例9B的产物 (0.105g, 0.271mmol) 制备。分离产量为7.5mg; 9.8%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.74 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz, 部分) : δ 159.0, 153.7, 138.6, 134.4, 128.3, 127.3, 125.1, 118.4, 83.1 (d, J_{CF} = 165Hz), 71.7, 69.4 (d, J_{CF} = 15Hz), 66.4, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₈H₂₀D₂³⁵C1FN₂O₃的计算值: 371.1501, 实验值: 371.1507。

[1691] 实例10

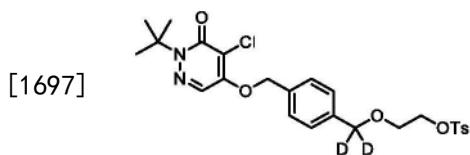
[1692] 制备2- ((4- (((1- (叔丁基) -5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢吡嗪-4-基) 氧基) -d₂-甲基) 苯甲基) 氧基) 乙基-4-甲基苯磺酸酯

[1693] A部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- ((2-羟基乙氧基) -d₂-甲基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H)-酮



[1695] 将叔丁醇钾 (0.174g, 1.55mmol) 于乙二醇 (0.685mL) 中的悬浮液加热到60°C, 维持20分钟, 随后用实例9B的产物 (0.720g, 1.86mmol) 于四氢呋喃 (21mL) 中的溶液处理。加热所得混合物至回流, 维持16小时, 随后冷却到环境温度且用水 (15mL) 处理。分离水层, 随后用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。随后使用硅胶色谱 (20-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化粗物质, 得到呈黄色油状的所需产物 (0.144g, 产率25.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.65 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 5.24 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz, 部分) : δ 159.0, 153.6, 138.6, 134.4, 128.3, 127.2, 125.0, 118.3, 71.6, 71.5, 66.4, 61.9, 27.8; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₈H₂₁D₂³⁵C1N₂O₄的计算值: 369.1545, 实验值: 369.1548。

[1696] B部分-制备2- ((4- (((1- (叔丁基) -5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢吡嗪-4-基) 氧基) -d₂-甲基) 苯甲基) 氧基) 乙基-4-甲基苯磺酸酯

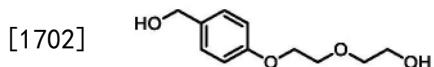


[1698] 根据通用方法D, 使用实例10A的产物(78.2mg, 0.213mmol)、对甲苯磺酰氯(48.6mg, 0.255mmol)、4-二甲基氨基吡啶(31.2mg, 0.255mmol)和二异丙基乙氨(0.044mL, 0.255mmol)制备。分离产量为32.8mg; 29.4%。¹H(CDCl₃, 600MHz): δ 7.72(d, J=8.4Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.31(d, J=8.3Hz, 2H), 7.26-7.19(m, 4H), 5.23(s, 2H), 4.13(m, 2H), 3.62(m, 2H), 2.37(s, 3H), 1.51(s, 9H); ¹³C(CDCl₃, 150MHz, 部分): δ 159.0, 153.6, 144.8, 138.3, 134.4, 133.0, 129.8, 128.2, 128.0, 127.2, 125.0, 118.3, 71.6, 69.2, 67.7, 66.4, 27.8, 21.6; HRMS-TOF (m/z): [M+H]⁺ HRMS: C₂₅H₂₇D₂³⁵C1N₂O₆S的计算值: 523.1633, 实验值: 523.1629。

[1699] 实例11

[1700] 制备2- (2- (4- (((1- (叔丁基) -5- 氯- 6- 侧氨基- 1,6- 二氢哒嗪- 4- 基) 氨基) 甲基) 苯氨基) 乙氧基) 乙基-4-甲基苯磺酸酯

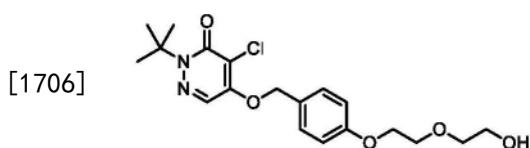
[1701] A部分-制备2- (2- (4- (羟甲基) 苯氨基) 乙氧基) 乙醇



[1703] 将碘化钾(1.10g, 6.58mmol)、甲基-4-羟基苯甲酸酯(2.00g, 13.1mmol)、碳酸铯(8.53g, 26.2mmol)和2- (2- 氯乙氧基) 乙醇(3.60mL, 34.0mmol)于环己酮(40.0mL)中的悬浮液加热到回流且维持24小时。冷却到环境温度后, 通过过滤移除固体且浓缩所得滤液成橙色油状物, 其未经进一步纯化直接用于后续还原。

[1704] 将粗酯的四氢呋喃溶液(35.0mL)冷却到0°C, 随后用氢化锂铝(9.12mL, 9.12mmol, 1M四氢呋喃溶液)处理。在添加完成时, 将所得混合物温热到环境温度且搅拌隔夜, 随后用水(20mL)处理。随后分离每个层且用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水层。随后经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且浓缩成黄色油状物(0.789g, 产率28.4%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.21(m, 2H), 6.83(m, 2H), 4.55(s, 2H), 4.07(m, 2H), 3.80(m, 2H), 3.70(m, 2H), 2.60(m, 2H)。

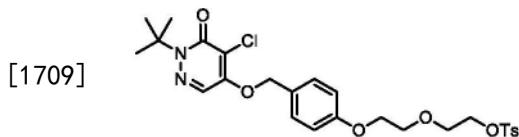
[1705] B部分-制备2- (叔丁基) -4- 氯- 5- ((4- (2- (2- 羟基乙氧基) 乙氧基) 苯甲基) 氧基) 哒嗪- 3(2H) -酮



[1707] 在环境温度下, 相继用实例11A的产物(0.327g, 1.54mmol)、三苯基膦(0.609g, 2.32mmol)和偶氮二甲酸二乙酯(0.404g, 2.32mmol)处理2- (叔丁基) -4- 氯- 5- 羟基哒嗪- 3(2H) -酮⁴(0.375g, 1.85mmol)于四氢呋喃(15.4mL)中的溶液。1小时后, 在真空中移除所有挥发物且通过硅胶色谱使用4:1乙醚/乙酸乙酯直接纯化残余物, 得到所需产物(20mg, 产率3%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.72(s, 1H), 7.31(m, 2H), 6.96(m, 2H), 5.25(s, 2H), 4.16(m, 2H), 3.88(m, 2H), 3.76(m, 2H), 3.68(m, 2H), 1.63(s, 9H)。

[1708] C部分-制备2- (2- (4- (((1- (叔丁基) -5- 氯- 6- 侧氨基- 1,6- 二氢哒嗪- 4- 基) 氨基) 甲基) 苯氨基) 乙氧基) 乙基-4-甲基苯磺酸酯

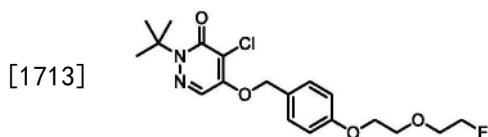
甲基)苯氧基)乙氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯



[1710] 根据通用方法D, 使用实例11B的产物(19.7mg, 0.0495mmol)、对甲苯磺酰氯(11.3mg, 0.0594mmol)、4-二甲基氨基吡啶(7.26mg, 0.0594mmol)和二异丙基乙氨(0.010mL, 0.0594mmol)制备。分离产量为5.2mg; 19%。¹H(CDCl₃, 300MHz): δ 7.72 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 4H), 6.85 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

[1711] 实例12

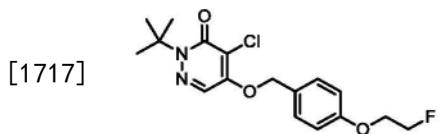
[1712] 制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- (2- (2-氟乙氧基) 乙氧基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H)-酮



[1714] 将实例11C的产物(1.90mg, 0.0034mmol)、氟化四乙铵(0.85mg, 0.0046mmol)及碳酸氢四乙铵(0.88mg, 0.0046mmol)于乙腈(0.70mL)中的溶液加热到90°C且维持10分钟。冷却到环境温度后, 在真空中移除所有挥发物且通过制备型薄层色谱使用4:1己烷/乙酸乙酯直接纯化残余物, 得到所需产物(0.2mg, 产率15%)。API-ES[M+Na]421.1。

[1715] 实例13

[1716] 制备2- (叔丁基)-4-氯-5- ((4- (2-氟乙氧基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H)-酮

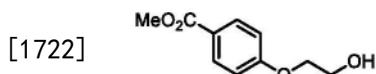


[1718] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -4,5-二氯吡嗪-3(2H)-酮³(68mg, 0.31mmol)、(4- (2-氟乙氧基) 苯基) 甲醇(53mg, 0.31mmol, 例如参见Zhou, D.; Chu, W.; Rothfuss, J.; Zeng, C.; Xu, J.; Jones, L.; Welch, M. J.; Mach, R. H. Synthesis, radiolebeling and in vivo evaluation of an 18F-labeled isatin analog for imaging caspase-3activation in apoptosis Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 5041-5045)及碳酸铯(0.303g, 0.930mmol)于二甲基甲酰胺(3.10mL)中在50°C下制备。分离产量为25mg; 23%。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 7.72 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 1.57 (s, 9H)。

[1719] 实例14

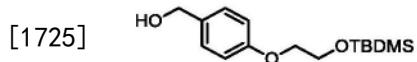
[1720] 制备2- (4- (((1- (叔丁基) -5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢吡嗪-4-基) 氧基) 甲基) 苯氧基) 乙基-4-甲基苯磺酸酯

[1721] A部分-制备4- (2-羟基乙氧基) 苯甲酸甲酯



[1723] 将4-羟基苯甲酸甲酯(1.52g, 1.00mmol)、1-溴乙醇(1.05mL, 1.5mmol)及碳酸铯(8.13g, 2.5mmol)于二甲基甲酰胺(100mL)中的悬浮液加热到65°C且维持隔夜。冷却到环境温度后, 用水(250mL)稀释所得混合物, 随后用乙酸乙酯(3×250mL)萃取。用水及饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层, 随后经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩成黄色油状物(1.83g, 产率93.3%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.92 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 3.92 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 166.8, 162.4, 131.6, 123.1, 114.2, 69.4, 61.3, 51.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₀H₁₂O₄ 的计算值: 197.0808, 实验值: 197.0811。

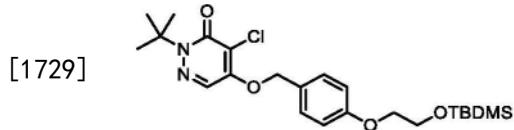
[1724] B部分-制备(4-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙氧基)苯基)甲醇



[1726] 在环境温度下, 相继用氯化叔丁基二甲基硅烷基(1.14g, 7.61mmol)及咪唑(0.518g, 7.61mmol)处理实例14A的产物(1.00g, 5.07mmol)于二甲基甲酰胺(50.0mL)中的溶液。1小时后, 用0.1N盐酸(30mL)稀释溶液, 随后用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且真空浓缩, 获得粗油状物, 其无需进一步纯化即可用于后续步骤中。

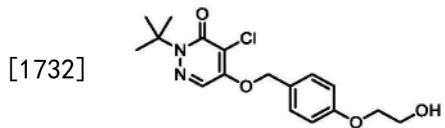
[1727] 将粗甲硅烷基醚(0.965g, 3.11mmol)溶解于四氢呋喃(31.1mL)中, 冷却到0°C, 随后用氢化锂铝(1.55mL, 1.55mmol, 1M含氢化锂铝的四氢呋喃溶液)处理且温热到环境温度。4小时后, 用水(10mL)处理所得混合物且分离每个层。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水层且经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤, 随后真空浓缩, 得到油状物(0.779g, 产率54.4%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ 7.14 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 4.96 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.35 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.95-3.83 (m, 4H), 0.80 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

[1728] C部分-制备2-(叔丁基)-5-((4-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙氧基)苯甲基)氧基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮



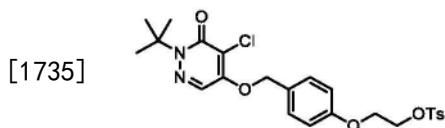
[1730] 在环境温度下, 相继用实例14B的产物(0.779g, 2.76mmol)、三苯基膦(0.905g, 3.45mmol)及偶氮二甲酸二异丙酯(0.686mL, 3.45mmol)处理2-(叔丁基)-4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(0.465g, 2.29mmol)于四氢呋喃(27.6mL)中的溶液。20分钟后, 用水(5mL)处理所得混合物, 分离水层, 随后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。随后使用硅胶色谱(20-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质, 得到呈透明油状的所需产物(0.359, 产率33.6%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.63 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz, 部分) : δ 159.1, 153.7, 129.0, 127.4, 125.3, 118.4, 115.0, 71.8, 69.9, 66.4, 61.4, 27.9, 26.6, -3.6; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₃H₃₅³⁵ClN₂O₄Si 的计算值: 467.2127, 实验值: 467.2128。

[1731] D部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(2-羟基乙氧基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



[1733] 在环境温度下,用氟化四丁铵(1.03mL,1.03mmol,1M四氢呋喃溶液)逐滴处理实例14C的产物(0.240g,0.513mmol)于四氢呋喃(5.13mL)中的溶液。40分钟后,用水(5mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且浓缩,得到灰白色固体(0.157g,产率86.7%)。¹H NMR (CDCl₃,300MHz): δ 7.62 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 1.57 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃,75MHz,部分): δ 159.1, 153.8, 129.0, 127.4, 125.3, 118.4, 115.0, 71.7, 69.3, 66.4, 61.4, 27.9; HRMS-TOF (m/z): [M+H]⁺ HRMS: C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O₄的计算值: 375.1082, 实验值: 375.1079。

[1734] E部分-制备2-((4-((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯

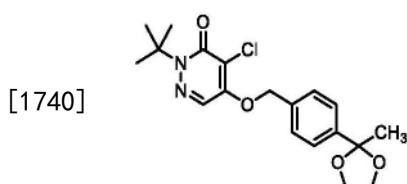


[1736] 根据通用方法D,使用实例14D的产物(0.157g,0.446mmol)、对甲苯磺酰氯(0.102g,0.536mmol)、4-二甲基氨基吡啶(81.9mg,0.67mmol)及三乙氨(0.075mL,0.536mmol)制备。分离产量为0.120g;53.1%。¹H (CDCl₃,600MHz): δ 7.74 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 4H), 6.75 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃,150MHz): δ 159.0, 158.5, 153.7, 145.0, 132.9, 129.9, 128.9, 128.0, 127.7, 125.2, 118.4, 115.0, 71.7, 67.9, 66.4, 65.6, 27.9, 21.6; HRMS-TOF (m/z): [M+H]⁺ HRMS: C₂₄H₂₇³⁵ClN₂O₆S的计算值: 507.1351, 实验值: 507.1365。

[1737] 实例15

[1738] 制备4-甲基苯磺酸2-((4-((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯基)乙氧基乙酯

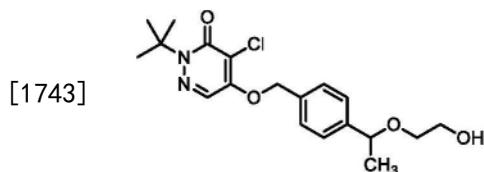
[1739] A部分-制备2-((叔丁基)-4-氯-5-((4-(2-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



[1741] 在环境温度下,用碳酸铯(3.26g,10.0mmol)一次性处理2-((叔丁基)-4,5-二氯-2-氢哒嗪-3-酮(1.66g,7.50mmol)及(4-(2-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯甲基)甲醇(0.971g,5.00mmol;例如参见Takebayashi, S.; Dabral, N.; Miskolzie, M.; Bergens, S.H. 美国化学会志, 2011, 133, 25, 9666-9669)于无水二甲基甲酰胺(50.0mL)中的溶液。随后将所得悬浮液浸于预热油浴中,且在剧烈搅拌下,在65°C下维持4小时。冷却到环境温度后,再维持悬浮液12小时,随后分配于乙酸乙酯与水(每个50mL)之间,转移到分液漏斗中。随后分离

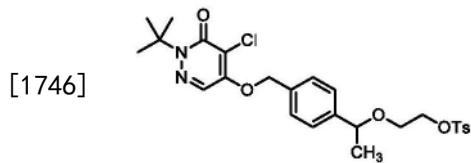
每个层,且用乙酸乙酯($2 \times 50\text{mL}$)洗涤水层。用饱和氯化钠水溶液($5 \times 50\text{mL}$)进一步洗涤经合并的乙酸乙酯洗涤液,随后经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩成黄色固体。随后通过使用7:3戊烷/乙酸乙酯经二氧化硅($40 \times 220\text{mm}$)色谱来纯化粗物质。收集在溶离400-700mL时的主要产物峰,合并且真空浓缩成白色固体。随后使纯化物质自热乙酸乙酯/戊烷再结晶,得到无色针状物(1.33g , 3.51mmol ;70.1%)。 ^1H NMR: (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (1H, s), 7.52-7.36 (4H, m), 5.44 (2H, s), 4.07-3.93 (2H, m), 3.76-3.60 (2H, m), 1.57 (9H, s), 1.55 (3H, s)。 ^{13}C NMR: (75MHz, DMSO- d_6) δ 157.8, 153.9, 143.6, 134.9, 127.7, 126.2, 125.4, 115.5, 107.9, 71.2, 65.4, 64.1, 27.5, 27.2。HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) 的计算值: 379.1419; 实验值: 379.1416。TLC: R_f 0.39 (硅胶, 7:3戊烷/乙酸乙酯, uv)。

[1742] B部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(1-(2-羟基乙氧基)乙基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



[1744] 在环境温度下,将氯化鋁(0.233g , 1.00mmol)及无水四氢呋喃(3.00mL)馈入 25mL 直火干燥的圆底烧瓶中。随后在环境温度下,用硼氢化钠(75.7mg , 2.00mmol)一次性处理所得溶液,接着历时3分钟逐滴用实例15A的产物(1.00mmol ; 2.00mL 0.5M四氢呋喃溶液)处理。1.5小时后,通过逐滴添加水消耗过量硼氢化钠,且将所得溶液分配于乙酸乙酯与水(每个 25mL)之间,转移到分液漏斗中。随后分离每个层,且用乙酸乙酯($2 \times 25\text{mL}$)洗涤水层。随后经硫酸镁干燥经合并的乙酸乙酯洗涤液,过滤且真空浓缩。随后通过使用1:1戊烷/乙酸乙酯经二氧化硅($30 \times 170\text{mm}$)色谱来纯化由此获得的粗物质。收集在溶离250-460mL时的主要产物峰,合并且真空浓缩成无色油状物(0.289g , 0.758mmol ;75.8%)。 ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3) δ 7.74 (1H, s), 7.45-7.29 (4H, m), 5.29 (2H, s), 4.47 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 3.79-3.63 (2H, m), 3.52-3.35 (2H, m), 1.63 (9H, s), 1.46 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。 ^{13}C NMR: (75MHz, CDCl_3) δ 159.0, 153.7, 144.3, 134.1, 127.4, 126.7, 125.1, 118.3, 78.1, 71.7, 69.8, 66.4, 62.0, 27.9, 23.9。HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) 的计算值: 381.1576; 实验值: 381.1574。

[1745] C部分-制备4-甲基苯磺酸2-(1-(4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯基)乙氧基)乙酯

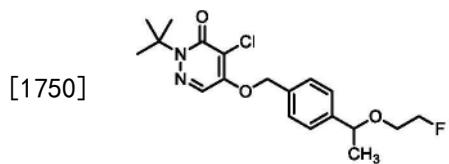


[1747] 将实例15B的产物(95.2mg , 0.250mmol)于无水吡啶(0.50mL)中的溶液冷却到 0°C ,随后用对甲苯磺酰氯(95.3mg , 0.50mmol)一次性处理。0.25小时后,将所得溶液温热到环境温度且维持3.25小时,同时再添加对甲苯磺酰氯(95.3mg , 0.50mmol)。0.75小时后,用乙酸乙酯(150mL)及水(50mL)稀释所得溶液,转移到分液漏斗中。随后分离每个层且相继用 0.1M 盐酸及饱和碳酸氢钠水溶液(每个 $3 \times 50\text{mL}$)洗涤乙酸乙酯层,随后经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。随后通过使用3:2戊烷/乙酸乙酯经二氧化硅($30 \times 175\text{mm}$)色谱来纯化由此获得的

粗物质。收集在溶离150-250mL时的主要产物峰,合并且真空浓缩成无色油状物(62.1mg,0.116mmol;46.4%)。¹H NMR:(300MHz,DMSO-d₆)δ88.28(1H,s),7.82-7.71(2H,AA'BB',J_{AB}=8.3Hz,J_{AA'}=2.0Hz),7.45(2H,AB,d,J_{AB}=8.6Hz),7.42(2H,AB,J_{AB}=8.1Hz),7.28(2H,AB,J_{AB}=8.1Hz),5.44(2H,s),4.42(1H,q,J=6.4Hz),4.11(2H,ABdd,J_{AB}=11.2Hz,J_{dd}=5.7,3.0Hz),3.40(2H,ABdd,J_{AB}=11.9Hz,J_{dd}=5.6,3.0Hz),2.41(3H,s),1.57(9H,s),1.27(3H,d,J=6.4Hz)。¹³C NMR:(75MHz,DMSO-d₆)δ157.8,153.9,144.8,143.6,134.5,132.5,130.1,127.9,127.6,126.2,126.2,115.5,76.7,71.3,70.1,65.5,65.4,27.5,23.4,21.0。HRMS:C₂₆H₃₁³⁵C1N₂O₆S(M+H)的计算值:535.1644;实验值:535.1657。TLC:R_f 0.58(硅胶,1:1戊烷/乙酸乙酯,uv)。

[1748] 实例16

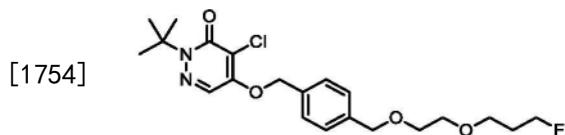
[1749] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(1-(2-氟乙氧基)乙基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮



[1751] 在环境温度下,用氟化钾(17.4mg,0.300mmol)一次性处理实例15C的产物(79.7mg,0.150mmol)及4,7,13,16,21,24-六氧杂-1,10-二氮杂双环[8.8.8]二十六烷(113mg,0.200mmol)于无水乙腈(1.50mL)中的溶液。随后将所得悬浮液浸于预热油浴中,且在90°C下维持0.25小时。冷却到环境温度后,在真空中移除所有挥发物,且通过使用1:1戊烷/乙醚经二氧化硅(30×160mm)色谱直接纯化残余物。收集在溶离140-220mL时的主要产物峰,合并且真空浓缩成无色油状物(42.6mg,0.111mmol;74.2%)。¹H NMR:(300MHz,CDCl₃)δ7.74(1H,s),7.45-7.30(4H,m),5.29(2H,s),4.53(2H,ddd,J=47.7,4.7,3.7Hz),4.51(1H,q,J=6.5Hz),3.69-3.53(1H,m),3.59-3.44(1H,m),1.63(9H,s),1.47(3H,d,J=6.5Hz)。¹³C NMR:(75MHz,CDCl₃)δ159.0,153.7,144.2,134.1,127.4,126.7,125.1,118.3,83.1(d,J_{CF}=169Hz),78.1,71.7,67.7(d,J_{CF}=19.8Hz),66.4,27.8,24.0。¹⁹F NMR(282MHz,CDCl₃)δ-223.2(tt,J=47.8,29.6Hz)。HRMS:C₁₉H₂₄³⁵C1FN₂O₃(M+H)的计算值:383.1532;实验值:383.1531。TLC:R_f 0.40(硅胶,1:1戊烷/乙醚,uv)。

[1752] 实例17

[1753] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟丙氧基)乙氧基)甲基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮



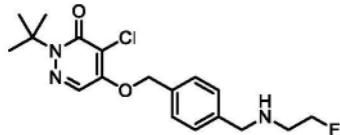
[1755] 将叔丁醇钾(0.174g,1.55mmol)、对甲苯磺酸3-氟丙酯(0.152g,0.654mmol)及2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氨基)-4-哒嗪-3(2H)-酮(0.200g,0.59mmol)于四氢呋喃(5.90mL)中的悬浮液加热到回流且维持隔夜。冷却到环境温度后,用水(15mL)处理所得混合物,分离水层,随后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且真空浓缩。随后通过制备型薄层色谱使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化

硅纯化粗物质,得到呈黄色油状的所需产物(0.8mg,产率1%)。API-ES(m/z):[M+H]427.2。

[1756] 实例18

[1757] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(((2-氟乙基)氨基)甲基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

[1758]

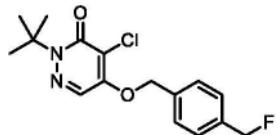


[1759] 在环境温度下,相继用盐酸2-氟乙氨(62.2mg,0.625mmol)及二异丙基乙氨(0.136mL,0.782mmol)处理5-((4-(溴甲基)苯甲基)氨基)-2-(叔丁基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮³(0.200g,0.521mmol)于二甲基甲酰胺(5.20mL)中的溶液。2天后,用水(50mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且真空浓缩。随后使用硅胶色谱(50-80%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质,得到呈透明油状的所需产物(17.2mg,产率9.0%)。¹H NMR(CDCl₃,600MHz):δ7.64(s,1H),7.40(d,J=8.2Hz,2H),7.34(d,J=8.3Hz,2H),5.22(s,2H),4.65(m,1H),4.50(m,1H),3.90(s,2H),2.97(m,1H),2.88(m,1H),1.56(s,9H);¹³C NMR(CDCl₃,150MHz):δ158.0,152.7,138.1,133.1,128.0,126.9,126.4,117.3,81.8(d,J_{CF}=165Hz),70.7,65.4,51.8,47.4(d,J_{CF}=22.5Hz),26.9;HRMS-TOF(m/z):[M+H]⁺HRMS:C₁₈H₂₃³⁵ClFN₃O₂的计算值:368.1536,实验值:368.1533。

[1760] 实例19

[1761] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(氟甲基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

[1762]

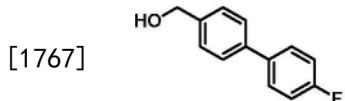


[1763] 在环境温度下,用氟化银(72.4mg,0.570mmol)一次性处理5-((4-(溴甲基)苯甲基)氨基)-2-(叔丁基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮³(0.110g,0.285mmol)于无水乙腈(2.85mL)中的溶液。0.25小时后,将所得悬浮液浸于预热油浴中,且在65°C下维持0.75小时,同时添加额外氟化银(72.4mg,0.570mmol)。1小时后,将所得悬浮液冷却到环境温度,在真空中移除所有挥发物,且通过使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅(25×185mm)色谱直接纯化残余物。收集在溶离280-420mL时的主要产物峰,合并且真空浓缩成白色固体(64.6mg,0.199mmol;69.8%)。¹H NMR:(300MHz,DMSO-d₆)δ8.25(1H,s),7.56-7.42(4H,m),5.48(2H,d,J=1.4Hz),5.43(2H,d,J=47.7Hz),1.57(9H,s)。¹³C NMR:(75MHz,DMSO-d₆)δ157.8,153.8,136.4(d,J_{CF}=16.7Hz),135.9(d,J_{CF}=3.1Hz),128.1(d,J_{CF}=5.7Hz),127.9(d,J_{CF}=1.4Hz),126.1,115.6,83.8(d,J_{CF}=162Hz),71.1,65.4,27.4。¹⁹F NMR:(282MHz,DMSO-d₆)δ-205.4(t,J=47.7Hz)。HRMS:C₁₆H₁₈³⁵ClFN₂O₂(M+H)的计算值:325.1114;实验值:325.1117。TLC:R_f0.24(硅胶,4:1己烷/乙酸乙酯,uv)。

[1764] 实例20

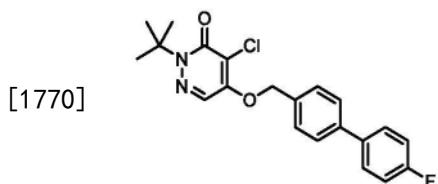
[1765] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4'-氟-[1,1'-联二苯]-4-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[1766] A部分-制备(4'-氟-[1,1'-联二苯]-4-基)甲醇



[1768] 将4-(4-氟苯基)苯甲酸(0.500g, 2.31mmol)于四氢呋喃(23.1mL)中的溶液冷却到0°C, 用氢化锂铝(1.15mL, 1.15mmol, 1M四氢呋喃溶液)处理, 随后温热到环境温度且搅拌隔夜。随后用水(20mL)处理所得混合物, 分离水层, 随后用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩成白色固体(0.290g, 产率62.1%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.48-7.44 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.67 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ161.5 (d, J_{CF}=240Hz), 138.9, 138.7, 136.0 (d, J_{CF}=7.5Hz), 127.7 (d, J_{CF}=7.5Hz), 126.5, 126.2, 114.6 (d, J_{CF}=22.5Hz), 64.0; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₃H₁₁FO的计算值: 203.0867, 实验值: 203.0868。

[1769] B部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4'-氟-[1,1'-联二苯]-4-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮

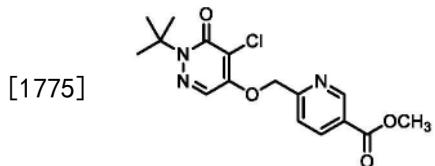


[1771] 根据通用方法B, 使用2-(叔丁基)-4,5-二氯哒嗪-3(2H)-酮(0.288g, 1.30mmol)、实例20A的产物(0.290g, 1.43mmol)及碳酸铯(0.680g, 2.09mmol)于二甲基甲酰胺(13.0mL)中在60°C下制备。分离产量为0.144g; 28.6%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.06 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 1.54 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ162.7 (d, J_{CF}=247.5Hz), 159.0, 153.7, 140.8, 136.5 (d, J_{CF}=7.5Hz), 133.9, 128.7 (d, J_{CF}=7.5Hz), 127.7, 127.6, 125.1, 118.4, 115.8 (d, J_{CF}=22.5Hz), 71.6, 66.4, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₁H₂₀³⁵ClFN₂O₂的计算值: 387.1270, 实验值: 387.1268。

[1772] 实例21

[1773] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((5-((2-氟乙氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮

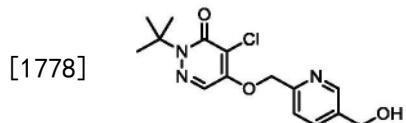
[1774] A部分-制备6-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-醇)氧基)甲基)烟碱酸甲酯



[1776] 根据通用方法B, 使用2-(叔丁基)-4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(0.917g, 4.54mmol)、6-(溴甲基)烟碱酸甲酯(0.994g, 4.32mmol)及碳酸铯(2.25g, 6.91mmol)于二甲基甲酰胺(21.0mL)中在60°C下制备。分离产量为0.666g; 41.7%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ9.22 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.41 (dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.2Hz, 1H),

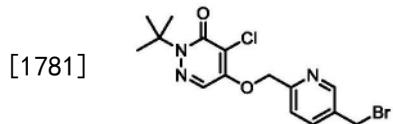
5.48 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.66 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ 165.2, 159.1, 158.9, 153.3, 150.4, 138.6, 125.9, 124.7, 120.8, 118.5, 70.7, 66.7, 52.6, 27.8; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 的计算值: 352.1059, 实验值: 352.1059。

[1777] B部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((5- (羟甲基) 吡啶-2-基) 甲氧基) 吡啶-3 (2H) -酮



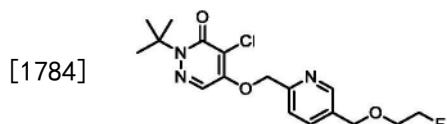
[1779] 将实例21A的产物 (0.333g, 0.945mmol) 于四氢呋喃 (9.45mL) 中的溶液冷却到0°C, 用氢化锂铝 (0.472mL, 0.5mmol, 1M四氢呋喃溶液) 处理, 随后温热到环境温度。4小时后, 用水 (10mL) 处理所得混合物, 分离水层, 随后用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩成黄色油状物 (0.290g, 产率94.8%)。
 ^1H NMR (DMSO-d_6 , 600MHz): δ 8.59 (d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 8.32 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=7.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.57 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.39 (t, $J=5.74\text{Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.64 (s, 9H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 150MHz): δ 157.8, 153.9, 153.4, 147.8, 137.4, 135.5, 126.3, 121.6, 115.5, 71.8, 64.8, 50.7, 20.9; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 的计算值: 324.1109, 实验值: 324.111。

[1780] C部分-制备5- ((5- (溴甲基) 吡啶-2-基) 甲氧基) -2- (叔丁基) -4-氯吡啶-3 (2H) -酮



[1782] 根据通用方法C, 使用实例21B的产物 (0.289g, 0.891mmol) 及三溴化磷 (0.446mL, 0.446mmol, 1M二氯甲烷溶液) 制备。分离产量为0.212g; 61.5%。
 ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300MHz): δ 8.73 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=8.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 1.64 (s, 9H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 75MHz): δ 157.8, 154.8, 153.8, 149.6, 138.0, 133.8, 126.3, 121.8, 115.6, 71.8, 66.4, 30.4, 27.5。HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 的计算值: 386.0265, 实验值: 386.0267。

[1783] D部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((5- ((2-氟乙氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 甲氧基) 吡啶-3 (2H) -酮



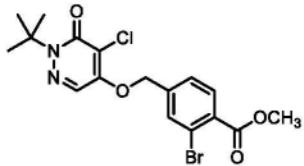
[1785] 根据通用方法A, 使用叔丁醇钾 (25.9mg, 0.231mmol)、2-氟乙醇 (14.8mg, 0.231mmol) 及实例21C的产物 (0.100g, 0.260mmol) 制备。分离产量为23.8mg; 27.9%。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.51 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.3, 2.17\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 1.48 (s, 9H); HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}^{35}\text{ClFN}_3\text{O}_3$ 的计算值: 370.1328, 实验值: 370.1328。

[1786] 实例22

[1787] 制备5-((3-溴-4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮

[1788] A部分-制备2-溴-4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氨基-1,6-二氢哒嗪-4-基)甲基)苯甲酸甲酯

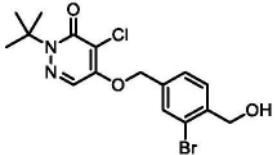
[1789]



[1790] 根据通用方法B, 使用2-(叔丁基)-4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(0.750g, 3.70mmol)、2-溴-4-溴甲基苯甲酸甲酯(1.09g, 3.52mmol)及碳酸铯(1.37g, 4.22mmol)于二甲基甲酰胺(35.0mL)中在70°C下制备。分离产量为0.695g; 46.0%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.84 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.64 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 165.2, 158.9, 153.3, 139.9, 132.4, 132.3, 131.9, 125.4, 124.7, 122.3, 118.7, 70.2, 66.6, 52.6, 27.8; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₇H₁₈⁷⁹Br³⁵ClN₂O₄ 的计算值: 429.0211, 实验值: 429.0209。

[1791] B部分-制备5-((3-溴-4-(羟甲基)苯甲基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮

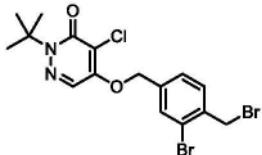
[1792]



[1793] 将实例22A的产物(0.300g, 0.697mmol)于四氢呋喃(2.50mL)中的溶液冷却到-20°C, 用氢化二异丁基铝(1.57mL, 1.57mmol, 1M二氯甲烷溶液)处理, 随后温热到环境温度且搅拌隔夜。用水(10mL)处理所得混合物, 分离水层, 随后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱(0-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质, 得到呈黄色油状的所需产物(0.109, 产率38.9%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ 8.59 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (dd, J=7.9, 2.2Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.39 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.61 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.64 (s, 9H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75MHz) : δ 159.0, 153.4, 140.4, 136.0, 131.0, 129.2, 126.1, 124.9, 122.8, 118.5, 70.7, 66.6, 64.7, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₆H₁₈⁷⁹Br³⁵ClN₂O₃ 的计算值: 401.0262, 实验值: 401.0266。

[1794] C部分-制备5-((3-溴-4-(溴甲基)苯甲基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮

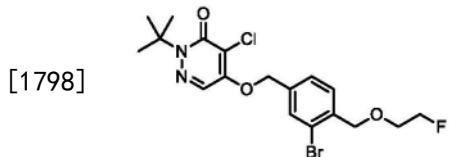
[1795]



[1796] 根据通用方法C, 使用实例22B的产物(0.109g, 0.270mmol)及三溴化磷(0.135mL, 0.135mmol, 1M二氯甲烷溶液)制备。分离产量为87.1mg; 69.4%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ

7.69 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 1.64 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 158.9, 153.3, 137.6, 137.2, 131.7, 131.6, 126.4, 124.9, 124.8, 118.6, 70.4, 66.6, 32.6, 27.9; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}^{79}\text{Br}_2^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的计算值: 464.9397, 实验值: 464.9400。

[1797] D部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((5- ((2-氟乙氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 甲氧基) 吡嗪-3(2H)-酮

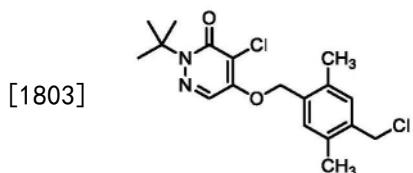


[1799] 根据通用方法E, 使用叔丁醇钾(9.5mg, 0.084mmol)、2-氟乙醇(5.4mg, 0.084mmol)及实例22C的产物(43.5mg, 0.0940mmol)制备。分离产量为3.0mg; 8.0%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 87.69 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (dd, J=6.3, 1.6Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 1.64 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 159.0, 153.4, 138.0, 136.0, 131.0, 129.4, 126.1, 124.9, 122.9, 118.6, 83.0 (d, J_{CF}=165Hz), 72.3, 70.7, 70.1 (d, J_{CF}=15Hz), 66.5, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₈H₂₁⁷⁹Br³⁵C1FN₂O₃的计算值: 447.0481, 实验值: 447.0471。

[1800] 实例23

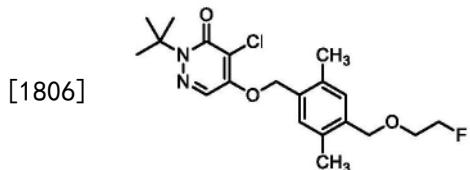
[1801] 制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- ((2-氟乙氧基) 甲基) -2,5-二甲基苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H)-酮

[1802] A部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- (氯甲基) -2,5-二甲基苯甲基) 氧基) 吡嗪-3- (2H) -酮



[1804] 根据通用方法B, 使用2-(叔丁基)-4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(0.500g, 2.47mmol)、2,5-双(氯甲基)-对二甲苯(1.00g, 5.00mmol)及碳酸铯(2.60g, 8.00mmol)于二甲基甲酰胺(25.0mL)中在环境温度下制备。分离产量为0.410g; 44.9%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.68 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.58 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ 159.0, 153.7, 136.2, 135.1, 134.5, 133.3, 132.2, 130.7, 125.0, 118.3, 70.3, 66.4, 44.2, 27.9, 18.4, 18.3; HRMS-TOF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值: 369.1131, 实验值: 369.1134。

[1805] B部分-制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((4- ((2- 氟乙氧基) 甲基) -2,5- 二甲基苯甲基) 氧基) 吲嗪-3(2H)-酮

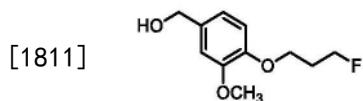


[1807] 根据通用方法E, 使用叔丁醇钾(38.0mg, 0.339mmol)、2-氟乙醇(14.5mg, 0.226mmol)及实例23A的产物(0.100g, 0.271mmol)制备。分离产量为18.3mg; 20.4%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.57 (d, J=12.6Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (3H, s), 1.53 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 158.1, 152.8, 135.6, 133.5, 133.1, 131.2, 130.1, 129.5, 124.1, 117.2, 82.1 (d, J_{CF}=165Hz), 70.4, 69.5, 68.6 (d, J_{CF}=22.5Hz), 65.4, 26.9, 17.4, 17.3; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₀H₂₆³⁵C1FN₂O₃的计算值: 397.1689, 实验值: 397.1687。

[1808] 实例24

[1809] 制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((4- (3- 氟丙氧基) -3- 甲氧基苯甲基) 氧基) 吡嗪-3 (2H) -酮

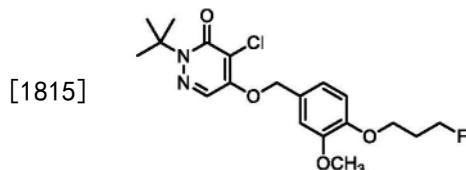
[1810] A部分-制备 (4- (3- 氟丙氧基) -3- 甲氧基苯基) 甲醇



[1812] 根据通用方法F, 使用4-羟基-3-甲氧基苯甲醛(0.688g, 4.52mmol)、对甲苯磺酸3-氟丙酯(1.00g, 4.30mmol)及碳酸铯(2.24mg, 6.89mmol)于二甲基甲酰胺(43.0mL)中在60°C下制备。分离产量为0.517g; 56.1%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 9.78 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.68 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.53 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.18 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.15 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 190.8, 153.8, 150.0, 130.3, 126.7, 111.7, 109.5, 80.5 (d, J_{CF}=165Hz), 64.8 (d, J_{CF}=7.5Hz), 56.0, 30.2 (d, J_{CF}=22.5Hz)。

[1813] 在环境温度下, 用硼氢化钠(0.112g, 2.90mmol)一次性处理粗4- (3- 氟丙氧基) -3- 甲氧基苯甲醛(0.839g, 3.90mmol)于乙醇(39.0mL)中的溶液。搅拌所得混合物隔夜, 随后用水(50mL)处理且真空浓缩以移除乙醇。用乙酸乙酯(3×150mL)萃取所得水溶液, 且经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且浓缩, 得到所需产物(0.807g, 产率96.6%)。¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) : δ 86.87 (br s, 1H), 6.81 (br s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.08 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.11 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) : δ 149.7, 147.8, 121.5, 119.5, 113.4, 111.8, 81.9 (d, J_{CF}=157.5Hz), 65.3, 65.0 (d, J_{CF}=7.5Hz), 56.0, 30.5 (d, J_{CF}=22.5Hz); HRMS-TOF (m/z) : [M+Na]⁺ HRMS: C₁₁H₁₅FO₃的计算值: 237.0897, 实验值: 237.0898。

[1814] B部分-制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((4- (3- 氟丙氧基) -3- 甲氧基苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H) -酮



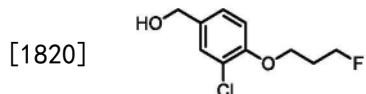
[1816] 在环境温度下, 相继用实例24A的产物(0.254g, 1.19mmol)、三苯基膦(0.388g, 1.48mmol)及偶氮二甲酸二异丙酯(0.291mL, 1.48mmol)处理2- (叔丁基) -4- 氯-5- 羟基吡

嗪-3(2H)-酮(0.200g,0.990mmol)于四氢呋喃(8.24mL)中的溶液。搅拌所得混合物隔夜,随后真空浓缩成黄色油状物。随后通过制备型薄层色谱使用98:2己烷/乙醚经二氧化硅纯化粗物质,得到所需产物(12.6mg,产率3.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.65 (s, 1H), 6.86 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 4.68 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.52 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.09 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz, 部分) : δ 159.0, 153.8, 150.0, 148.7, 127.8, 125.3, 120.0, 113.2, 110.9, 80.7 (d, J_{CF}=165Hz), 72.0, 66.4, 64.9 (d, J_{CF}=7.5Hz), 56.0, 30.4 (d, J_{CF}=22.5Hz), 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ C₁₉H₂₄³⁵ClFN₂O₄的计算值:399.1481; 实验值:399.1484。

[1817] 实例25

[1818] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((3-氯-4-(3-氟丙氧基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

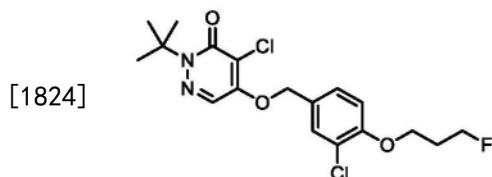
[1819] A部分-制备(3-氯-4-(3-氟丙氧基)苯基)甲醇



[1821] 根据通用方法F,使用3-氯-4-羟基苯甲醛(0.300g,1.92mmol)、对甲苯磺酸3-氟丙酯(424g,1.83mmol)及碳酸铯(0.951g,2.93mmol)于二甲基甲酰胺(19.0mL)中在65°C下制备。分离产量为0.262g;66.1%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 9.89 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.80 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.64 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.28 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.22 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 189.6, 159.1, 131.3, 130.4, 130.4, 124.0, 112.6, 80.2 (d, J_{CF}=165Hz), 64.9 (d, J_{CF}=7.5Hz), 30.2 (d, J_{CF}=22.5Hz)。

[1822] 在环境温度下,用硼氢化钠(25.4mg,0.671mmol)一次性处理粗3-氯-4-(3-氟丙氧基)苯甲醛(0.262g,1.21mmol)于乙醇(8.95mL)中的溶液。搅拌所得混合物隔夜,随后用水(10mL)处理且真空浓缩以移除乙醇。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得水溶液,且经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且浓缩,得到呈白色固体状的所需产物(0.242g,产率91.5%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.32 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.71 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.57 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.11 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 153.7, 134.4, 129.2, 126.5, 123.1, 113.5, 80.6 (d, J_{CF}=165Hz), 64.8 (d, J_{CF}=7.5Hz), 64.4, 30.4 (d, J_{CF}=22.5Hz); HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₀H₁₂³⁵ClFO₂的计算值:217.0437, 实验值:217.0442。

[1823] B部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((3-氯-4-(3-氟丙氧基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



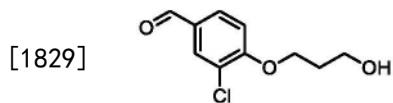
[1825] 在环境温度下,相继用实例25A的产物(0.242g,1.10mmol)、三苯基膦(0.362g,1.38mmol)及偶氮二甲酸二异丙酯(0.362g,1.38mmol)处理2-(叔丁基)-4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(0.186g,0.920mmol)于THF(7.60mL)中的溶液。搅拌所得混合物隔夜,随后真空浓

缩成黄色油状物。随后通过硅胶色谱使用4:1二氯甲烷/甲醇纯化粗物质,得到呈白色固体状的所需产物(53.8mg,产率14.5%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.65 (s, 1H), 7.36 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.20 (dd, J=2.3, 4.8Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.70 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.54 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.10 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 159.0, 154.6, 153.5, 129.4, 128.1, 127.0, 125.1, 123.45, 118.4, 113.5, 80.4 (d, J_{CF}=165Hz), 71.0, 66.4, 64.7 (d, J_{CF}=7.5Hz), 30.3 (d, J_{CF}=22.5Hz), 27.8; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₈H₂₁ClFN₂O₃的计算值: 403.0986; 实验值: 403.0985。

[1826] 实例26

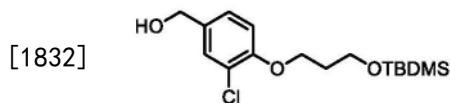
[1827] 制备4-甲基苯磺酸3-((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氨基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)-2-氯苯氧基)丙酯

[1828] A部分-制备3-氯-4-(3-羟基丙氧基)苯甲醛



[1830] 将3-氯-4-羟基苯甲醛(0.500g, 3.20mmol)、1-溴丙醇(0.271mL, 3.0mmol)及碳酸铯(2.44g, 7.50mmol)于二甲基甲酰胺(32.0mL)中的悬浮液加热到60°C且维持隔夜。冷却到环境温度后,用水(150mL)稀释所得混合物,且用乙酸乙酯(3×150mL)萃取水层。用水、饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩成黄色油状物(0.322g,产率46.9%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 9.77 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.22 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.15 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 189.8, 159.1, 131.2, 130.6, 130.3, 123.8, 112.4, 67.2, 60.0, 31.6。

[1831] B部分-制备4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙氧基)-3-氯苯基)甲醇

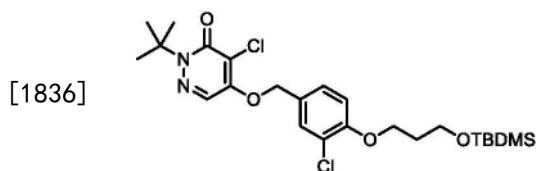


[1833] 在环境温度下,相继用氯化叔丁基二甲基硅烷基(0.329g, 2.18mmol)及咪唑(0.149g, 2.18mmol)处理实例26A的产物(0.312g, 1.45mmol)于二甲基甲酰胺(14.5mL)中的溶液,随后搅拌隔夜。用0.1N盐酸(30mL)稀释所得混合物,随后用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱(0-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质,得到呈透明油状的所需产物(0.167g,产率35.0%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 9.81 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.20 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.81 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 189.7, 159.4, 131.2, 130.5, 130.1, 124.0, 112.5, 65.9, 65.8, 59.0, 32.0, 25.9, 18.3, -5.5; HRMS-TOF (m/z) : C₁₆H₂₅ClO₃Si的[M+H]⁺: 329.1334, 实验值: 329.1329。

[1834] 在环境温度下,用硼氢化钠(15.2mg, 0.402mmol)一次性处理甲硅烷基醚(0.176g, 0.536mmol)于乙醇(6.00mL)中的溶液,随后搅拌隔夜。随后用水(10mL)稀释所得混合物且真空浓缩以移除乙醇。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得水溶液,且经硫酸钠干燥经合并的有

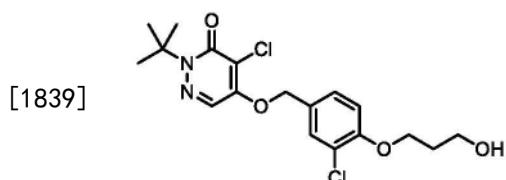
机层,过滤且浓缩,得到呈油状的所需产物(0.164g,产率92.5%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.34 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.09 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 154.1, 133.7, 129.2, 126.5, 123.0, 113.2, 65.6, 64.5, 59.3, 32.2, 25.9, 18.5, -5.4; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₆H₂₇³⁵ClO₃Si 的计算值: 331.1491, 实验值: 331.1493。

[1835] C部分-制备2- (叔丁基) -5- ((4- (3- ((叔丁基二甲基硅烷基) 氧基) 丙氧基) -3-氯苯甲基) 氧基) -4-氯哒嗪-3(2H)-酮



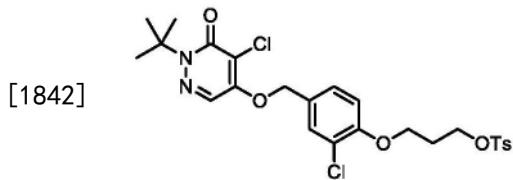
[1837] 在环境温度下,相继用实例27B的产物(0.162g,0.490mmol)、三苯基膦(0.161g,0.615mmol)及偶氮二甲酸二乙酯(0.107g,0.615mmol)处理2- (叔丁基) -4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(82.8mg,0.410mmol)于四氢呋喃(4.90mL)中的溶液。20分钟后,用水(5mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱(0-10%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质,得到呈透明油状的所需产物(0.127g,产率60.1%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.67 (s, 1H), 7.37 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.21 (dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.11 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 159.0, 155.0, 153.6, 129.3, 127.6, 127.0, 125.1, 123.3, 118.5, 113.3, 71.1, 66.4, 65.6, 59.2, 32.2, 27.9, 25.9, 18.3, -5.4。

[1838] D部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((3-氯-4- (3-羟基丙氧基) 苯甲基) 氧基) 哒嗪-3(2H)-酮



[1840] 在环境温度下,用氟化四丁铵(0.49mL,0.49mmol,1M四氢呋喃溶液)处理实例27C的产物(0.127g,0.246mmol)于四氢呋喃(2.5mL)中的溶液。40分钟后,用水(5mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱(0-80%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质,得到所需产物(71.6mg,产率72.5%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.63 (s, 1H), 7.36 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 3.0Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.15 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.57 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 159.0, 154.6, 153.5, 129.3, 128.1, 127.0, 125.1, 123.3, 118.6, 113.3, 71.0, 67.4, 66.5, 60.5, 31.7, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : C₁₈H₂₂³⁵Cl₂N₂O₄ 的 [M+H]⁺ : 401.1029, 实验值: 401.1023。

[1841] E部分-制备4-甲基苯磺酸3- (4- ((1- (叔丁基) -5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基) 氧基) 甲基) -2-氯苯氧基) 丙酯

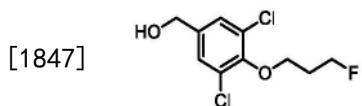


[1843] 根据通用方法D, 使用实例27D的产物(35.8mg, 0.089mmol)、对甲苯磺酰氯(20.5mg, 0.107mmol)、4-二甲基氨基吡啶(16.3mg, 0.13mmol)及二异丙基乙氨(0.015mL, 0.107mmol)制备。分离产量为29.8mg; 60.3%。¹H (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.68 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.22 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.95 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.57 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 75MHz) : δ 159.0, 154.4, 153.5, 144.8, 132.7, 129.8, 129.4, 128.1, 127.8, 127.0, 125.0, 123.5, 118.3, 113.28, 71.0, 66.7, 66.5, 64.2, 28.8, 27.9, 21.6; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₅H₂₈³⁵Cl₂N₂O₆S的计算值: 555.1118, 实验值: 555.1138。

[1844] 实例27

[1845] 制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((3,5-二氯-4- (3-氟丙氧基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3 (2H) -酮

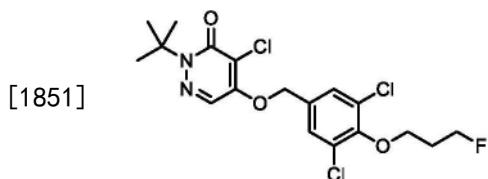
[1846] A部分-制备(3,5-二氯-4- (3-氟丙氧基) 苯基) 甲醇



[1848] 根据通用方法F, 使用3,5-二氯-4-羟基苯甲醛(0.860g, 4.50mmol)、对甲苯磺酸3-氟丙酯(1.00g, 4.29mmol)及碳酸铯(2.49g, 7.64mmol)于二甲基甲酰胺(45.0mL)中在65°C下制备。¹HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₀H₉Cl₂F₀的计算值: 251.0036, 实验值: 251.0038。

[1849] 在环境温度下, 用硼氢化钠(0.149g, 3.94mmol)一次性处理粗醛(1.32g, 5.26mmol)于乙醇(5.26mL)中的溶液。3天后, 用水(20mL)稀释所得混合物且真空浓缩以移除乙醇。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得水溶液, 且经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且浓缩, 得到呈透明油状的所需产物(1.21g, 产率90.9%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.24 (s, 2H), 4.76 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.61 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.07 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.13 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 150.4, 138.3, 129.5, 127.2, 81.4 (d, J_{CF} = 165Hz), 69.2 (d, J_{CF} = 7.5Hz), 63.7, 31.2 (d, J_{CF} = 22.5Hz)。

[1850] B部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((3,5-二氯-4- (3-氟丙氧基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3 (2H) -酮

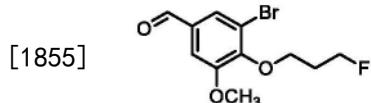


[1852] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -4,5-二氯吡嗪-3 (2H) -酮(0.195g, 0.872mmol)、实例27A的产物(0.138g, 0.545mmol)及碳酸铯(0.213g, 0.654mmol)于二甲基甲酰胺(8.50mL)中在65°C下制备。分离产量为0.192g; 80.5%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.61 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.76 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.58 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.10 (t, J=

6.0Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.57 (s, 9H); HRMS: C₁₈H₂₀³⁵Cl₃FN₂O₃的计算值: 437.0596, 实验值: 437.0609。

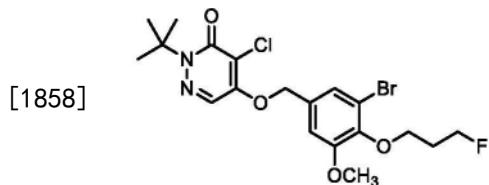
[1853] 实例28

[1854] 制备5-((3-溴-4-(3-氟丙氧基)-5-甲氧基苯甲基)氨基)-2-(叔丁基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮A部分-制备3-溴-4-(3-氟丙氧基)-5-甲氧基苯甲醛



[1856] 将3-溴-4-羟基-5-甲氧基苯甲醛(0.578g, 2.50mmol)、三苯基膦(0.820g, 3.13mmol)及3-氟丙-1-醇(0.244mL, 3.25mmol)合并至无水四氢呋喃(12.5mL)中, 随后冷却到0°C且历时0.25小时用偶氮二甲酸二乙酯(0.472mL, 3.00mmol)逐滴处理。0.25小时后, 将所得溶液温热到环境温度且再维持0.25小时。随后在真空中移除所有挥发物, 且通过使用3:1戊烷/乙醚经二氧化硅(50×155mm)色谱直接纯化残余物。收集在溶离700-1200mL时的主要产物峰, 合并且真空浓缩成无色油状物(0.555g, 1.91mmol; 76.3%)。¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ 9.84 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=1.8Hz), 7.38 (1H, d, J=1.8Hz), 4.75 (2H, dt, J=47.0, 5.8Hz), 4.24 (2H, t, J=6.0Hz), 3.92 (3H, s), 2.19 (2H, dt, J=25.7, 5.9, 5.9Hz). ¹³C NMR: (75MHz, CDCl₃) δ 189.8, 154.1, 150.8, 133.0, 128.8, 118.0, 110.0, 80.8 (d, J_{CF}=164Hz), 69.2 (d, J_{CF}=5.4Hz), 56.2, 31.3 (d, J_{CF}=20.2Hz). ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ -222.0 (tt, J=46.9, 25.7Hz). HRMS: C₁₁H₁₂⁷⁹BrFO₃ (M+H) 的计算值: 291.0027; 实验值: 291.0030。TLC: R_f 0.26 (硅胶, 3:1戊烷/乙醚, KMnO₄)。

[1857] B部分-制备5-((3-溴-4-(3-氟丙氧基)-5-甲氧基苯甲基)氨基)-2-(叔丁基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮



[1859] 将A部分的产物(0.146g, 0.500mmol)于湿甲醇(5.00mL)中的溶液冷却到0°C, 随后用硼氢化钠(37.8mg, 1.00mmol)一次性处理。0.25小时后, 通过逐滴添加饱和氯化铵水溶液(2mL)消耗过量的硼氢化钠, 且将所得溶液温热到环境温度。0.5小时后, 将所得混合物分配于乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液(每个25mL)之间, 转移到分液漏斗中, 且分离每个层。随后用乙酸乙酯(2×25mL)洗涤水层, 且经硫酸镁干燥经合并的乙酸乙酯洗涤液, 过滤且真空浓缩成无色油状物。

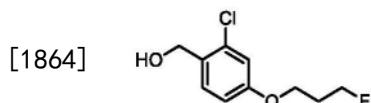
[1860] 在环境温度下, 将由此获得的粗油状物溶解于无水二甲基甲酰胺(5.00mL)中, 随后相继用2-(叔丁基)-4,5-二氯-2-氢哒嗪-3-酮³(0.166g, 0.750mmol)及碳酸铯(0.326, 1.00mmol)一次性处理。随后将所得悬浮液浸于预热油浴中, 且在剧烈搅拌下, 在65°C下维持21小时。冷却到环境温度后, 将悬浮液分配于乙酸乙酯与水(每个20mL)之间, 转移到分液漏斗中, 且分离每个层。随后用乙酸乙酯(2×20mL)洗涤水层, 且经硫酸镁干燥经合并的乙酸乙酯洗涤液, 过滤且真空浓缩成琥珀色油状物。随后通过使用7:3戊烷/乙酸乙酯经二氧化硅(30×180mm)色谱来纯化粗物质。收集在溶离200-350mL时的主要产物峰, 合并且真空

浓缩成白色固体 (0.191g, 0.400mmol; 79.9%)。¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ 7.71 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=1.9Hz), 6.92 (1H, d, J=2.0Hz), 5.21 (2H, s), 4.74 (2H, dt, J=47.1, 5.9Hz), 4.13 (2H, t, J=6.0Hz), 3.86 (3H, s), 2.17 (2H, dt, J=25.5, 6.0, 6.0Hz), 1.64 (9H, s)。¹³C NMR: (75MHz, CDCl₃) δ 158.9, 154.1, 153.4, 145.8, 131.9, 125.0, 123.2, 118.6, 118.0, 110.2, 81.0 (d, J_{CF}=164Hz), 71.0, 68.9 (d, J_{CF}=5.5Hz), 66.5, 56.1, 31.3 (d, J_{CF}=20.2Hz), 27.8. HRMS: C₁₉H₂₃⁷⁹Br³⁵ClN₂O₄ (M+H) 的计算值: 477.0587; 实验值: 477.0589。TLC: R_f 0.15 (硅胶, 4:1 戊烷/乙酸乙酯, CAM)。

[1861] 实例29

[1862] 制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((2- 氯-4- (3- 氟丙氧基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H) -酮

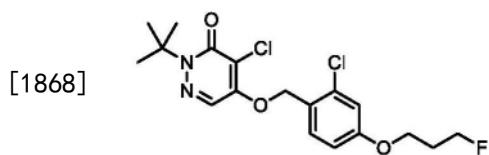
[1863] A部分-制备 (2- 氯-4- (3- 氟丙氧基) 苯基) 甲醇



[1865] 根据通用方法F, 使用2-氯-4-羟基苯甲酸甲酯 (0.354g, 2.26mmol)、对甲苯磺酸3-氟丙酯 (0.500g, 2.15mmol) 且碳酸铯 (1.12g, 3.44mmol) 于二甲基甲酰胺 (22.6mL) 中在60°C 下制备。分离产量为0.510g。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.81 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 4.64 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.49 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.09 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 165.5, 161.7, 135.9, 133.4, 121.8, 117.0, 112.9, 80.3 (d, J_{CF}=165Hz), 64.1 (d, J_{CF}=7.5Hz), 52.1, 30.2 (d, J_{CF}=22.5Hz)。

[1866] 在环境温度下, 用硼氢化钠 (66.7mg, 1.76mmol) 一次性处理醇 (0.510g, 2.35mmol) 于乙醇 (23.5mL) 中的溶液, 随后搅拌隔夜。用水 (20mL) 稀释所得混合物且真空浓缩以移除乙醇。用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取所得水溶液, 且经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且浓缩, 得到呈透明油状的所需产物 (0.388g, 产率78.5%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.80 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 4.64 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.49 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.09 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 158.9, 135.8, 133.3, 130.1, 117.0, 112.8, 80.3 (d, J_{CF}=165Hz), 64.1 (d, J_{CF}=7.5Hz), 61.1, 30.2 (d, J_{CF}=22.5Hz); ¹HRMS-TOF (m/z) : [M-H]⁺ HRMS: C₁₀H₁₂³⁵ClFO₂ 的计算值: 217.0437, 实验值: 217.0453。

[1867] B部分-制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((2- 氯-4- (3- 氟丙氧基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H) -酮。



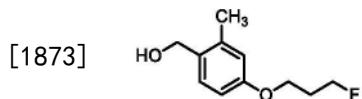
[1869] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -4,5- 二氯吡嗪-3(2H) -酮 (0.358g, 1.62mmol)、实例29A的产物 (0.388g, 1.78mmol) 及碳酸铯 (0.845g, 2.59mmol) 于二甲基甲酰胺 (16.2mL) 中在60°C 下制备。分离产量为0.251g; 产率38.4%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.67 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.65 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.49 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.04 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.06

(m, 1H) , 1.57 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) : δ 159.7, 153.6, 133.7, 130.1, 125.2, 124.7, 118.5, 115.8, 113.7, 80.3 (d, $J_{\text{CF}}=165\text{Hz}$), 68.9, 66.4, 64.0 (d, $J_{\text{CF}}=7.5\text{Hz}$), 30.4, 30.1, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}^{35}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ 的计算值: 403.0986, 实验值: 403.0994。

[1870] 实例30

[1871] 制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((4- (3- 氟丙氧基) -2- 甲基苯甲基) 氧基) 吡嗪-3 (2H) -酮

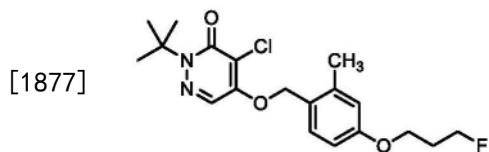
[1872] A部分-制备 (4- (3- 氟丙氧基) -2- 甲基苯甲基) 甲醇



[1874] 根据通用方法F, 使用4-羟基-2-甲基苯甲醛 (0.614g, 4.50mmol) 、对甲苯磺酸3-氟丙酯 (1.00g, 4.29mmol) 及碳酸铯 (2.49g, 7.64mmol) 于二甲基甲酰胺 (45.0mL) 中在60°C下制备。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 10.13 (s, 1H) , 7.77 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H) , 6.86 (dd, $J=8.6$, 4.6Hz, 1H) , 6.77 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 4.75 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H) , 4.59 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H) , 4.18 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H) , 2.66 (s, 3H) , 2.27 (m, 1H) , 2.15 (m, 1H) ; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ 的计算值: 197.0976, 实验值: 197.0972。

[1875] 用氢化锂铝 (2.14mL, 2.14mmol, 1M四氢呋喃溶液) 处理经冷却 (0°C) 的4- (3- 氟丙氧基) -2- 甲基苯甲醛 (0.840g, 4.28mmol) 于四氢呋喃 (42.8mL) 中的溶液, 随后温热到环境温度。搅拌所得混合物隔夜, 随后用水 (20mL) 稀释。随后分离水层, 且用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。随后经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且浓缩成暗橙色油状物 (0.800g, 产率 94.3%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.24 (m, 1H) , 6.73 (m, 2H) , 4.72 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H) , 4.63 (s, 2H) , 4.56 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H) , 4.09 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H) , 2.36 (s, 3H) , 2.20 (m, 1H) , 2.10 (m, 1H) 。

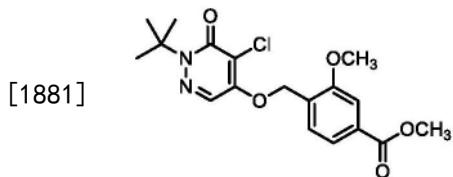
[1876] B部分-制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((4- (3- 氟丙氧基) -2- 甲基苯甲基) 氧基) 吡嗪-3 (2H) -酮.



[1878] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -4,5- 二氯吡嗪-3 (2H) -酮 (0.480g, 2.37mmol) 、实例30A的产物 (0.940g, 4.74mmol) 及碳酸铯 (1.70g, 5.28mmol) 于二甲基甲酰胺 (24.0mL) 中在65°C下制备隔夜。分离产量为38.6mg; 产率4.3%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : 87.50 (s, 1H) , 7.19 (m, 1H) , 6.66 (m, 2H) , 5.09 (s, 2H) , 4.64 (m, 1H) , 4.48 (m, 1H) , 4.02 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H) , 2.27 (s, 3H) , 2.14 (m, 1H) , 2.03 (m, 1H) , 1.57 (s, 9H) ; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}^{35}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ 的计算值: 386.1532, 实验值: 383.1537。

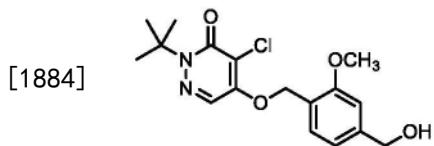
[1879] 实例31

[1880] 制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((4- ((2- 氟乙氧基) 甲基) -2- 甲氧基苯甲基) 氧基) 吡嗪-3 (2H) -酮A部分-制备4- ((1- (叔丁基) -5- 氯-6- 侧氧基-1,6- 二氢吡嗪-4- 基) 氧基) 甲基) -3- 甲氧基苯甲酸甲酯



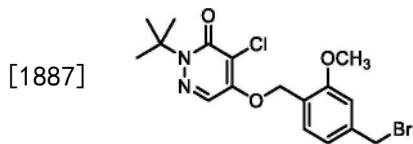
[1882] 根据通用方法B, 使用2-(叔丁基)-4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(0.617g, 3.05mmol)、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(0.750g, 2.91mmol)及碳酸铯(1.51g, 4.64mmol)于二甲基甲酰胺(15.0mL)中在环境温度下制备。分离产量为1.11g; >98%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.65 (s, 1H), 7.63 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.57 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ166.6, 159.0, 156.3, 153.7, 131.6, 128.4, 127.7, 125.0, 122.4, 118.2, 111.1, 66.7, 66.4, 55.7, 52.3, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₈H₂₁³⁵ClN₂O₅的计算值: 381.1212, 实验值: 381.1206。

[1883] B部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(羟甲基)-2-甲氧基苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



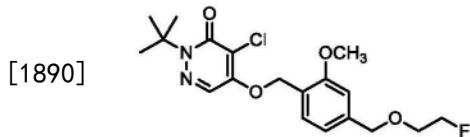
[1885] 在0°C下, 用氢化锂铝(1.46mL, 1.46mmol, 1M四氢呋喃溶液)处理实例31A的产物(1.11g, 2.92mmol)于四氢呋喃(29.0mL)中的溶液, 随后温热到环境温度。搅拌所得混合物隔夜, 随后用水(50mL)稀释。分离水层, 随后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。随后经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且浓缩成非晶形橙色固体(0.890g, 产率86.4%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.68 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ159.1, 156.9, 153.9, 143.2, 128.7, 125.4, 122.5, 119.1, 118.0, 109.1, 67.0, 66.3, 65.1, 55.5, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O₄的计算值: 353.1263, 实验值: 353.1257。

[1886] C部分-制备5-((4-(溴甲基)-2-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮



[1888] 根据通用方法C, 使用实例31B的产物(0.448g, 1.26mmol)及三溴化磷(0.631mL, 0.63mmol, 1M二氯甲烷溶液)制备。分离产量为0.429g; 81.9%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.67 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 6.88 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.57 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ159.1, 156.7, 153.8, 139.6, 128.7, 125.2, 123.7, 121.5, 118.1, 111.1, 66.8, 66.3, 55.6, 33.1, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₇H₂₀⁷⁹Br³⁵ClN₂O₃的计算值: 415.0419, 实验值: 415.0416。

[1889] D部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)-2-甲氧基苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

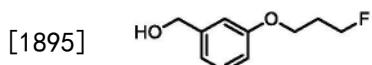


[1891] 根据通用方法E, 使用叔丁醇钾(38mg, 0.340mmol)、2-氟乙醇(14.5mg, 0.226mmol)及实例31C的产物(0.112g, 0.271mmol)制备。分离产量为2.3mg; 2.6%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.68 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ158.1, 155.8, 152.9, 139.1, 127.5, 124.3, 121.7, 119.0, 117.0, 108.6, 82.1 (d, J_{CF}=165Hz), 72.0, 68.5 (d, J_{CF}=22.5Hz), 65.9, 65.3, 54.5, 26.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₉H₂₄³⁵ClFN₂O₃的计算值: 399.1481, 实验值: 399.1479。

[1892] 实例32

[1893] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((3-(3-氟丙氧基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

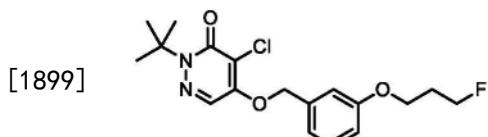
[1894] A部分-制备(3-(3-氟丙氧基)苯甲基)甲醇



[1896] 根据通用方法F, 使用3-羟基苯甲醛(0.552g, 4.52mmol)、对甲苯磺酸3-氟丙酯(0.998g, 4.30mmol)及碳酸铯(2.24g, 6.90mmol)于二甲基甲酰胺(45.2mL)中在60°C下制备。分离产量为0.700g; 89.4%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ9.91 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.66 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.52 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.10 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.09 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ192.0, 159.4, 137.9, 130.1, 123.6, 121.8, 113.0, 80.5 (d, J_{CF}=165Hz), 63.9 (d, J_{CF}=7.5Hz), 30.3 (d, J_{CF}=22.5Hz)。¹HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₀H₁₁FO₂的计算值: 183.0816, 实验值: 183.0827。

[1897] 用硼氢化钠(72.3mg, 1.91mmol)处理溶解于乙醇(38mL)中的经冷却(0°C)的3-(3-氟丙氧基)苯甲醛(0.700g, 3.82mmol)溶液, 随后温热到环境温度。2小时后, 用水(20mL)稀释所得混合物且真空浓缩以移除乙醇。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得水溶液, 且经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且浓缩, 得到呈黄色油状的所需产物(0.625g, 产率88.8%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.20 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.76 (dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 4.65 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.04 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.04 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ159.1, 142.6, 129.6, 119.3, 113.8, 113.0, 80.7 (d, J_{CF}=165Hz), 65.2, 63.5 (d, J_{CF}=7.5Hz), 30.6 (d, J_{CF}=22.5Hz)。¹HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₀H₁₃FO₂的计算值: 185.0972, 实验值: 186.0967。

[1898] B部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((3-(3-氟丙氧基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮



[1900] 根据通用方法B, 使用2-(叔丁基)-4,5-二氯哒嗪-3(2H)-酮(0.339g, 1.53mmol)、实例32A的产物(0.313g, 1.69mmol)及碳酸铯(0.798g, 2.45mmol)于二甲基甲酰胺(17.0mL)中在60°C下制备。分离产量为0.122g, 产率21.6%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.63 (s, 1H),

7.25 (m, 1H), 6.92-6.81 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.66 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.50 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.04 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.57 (s, 9H); (CDCl_3 , 75MHz) : δ 159.3, 159.0, 153.7, 136.5, 130.1, 125.1, 119.3, 118.4, 114.7, 113.9, 80.6 (d, $J_{\text{CF}}=165\text{Hz}$), 71.7, 66.4, 63.6 (d, $J_{\text{CF}}=7.5\text{Hz}$), 30.4 (d, $J_{\text{CF}}=22.5\text{Hz}$), 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ 的计算值: 369.1376, 实验值: 369.1379。

[1901] 实例33

[1902] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((3-(2-氟乙氧基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[1903] A部分-制备(3-(2-氟乙氧基)苯基)甲醇

[1904]

[1905] 将3-羟基苯甲醛(1.02g, 8.33mmol)、1-溴-2-氟乙烷(1.00g, 7.93mmol)及碳酸铯(4.13g, 12.7mmol)于二甲基甲酰胺(83.0mL)中的悬浮液加热到60°C且维持隔夜。冷却到环境温度后, 用水(100mL)稀释所得混合物, 且用乙酸乙酯(3×150mL)萃取水层。用水(150mL)及饱和氯化钠水溶液(150mL)及洗涤经合并的有机层, 随后经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩成橙色油状物(1.34g)。¹H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 9.91 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.17 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 75MHz) : δ 192.0, 159.0, 137.9, 130.2, 124.1, 122.2, 112.7, 81.9 (d, $J_{\text{CF}}=165\text{Hz}$), 67.4 (d, $J_{\text{CF}}=22.5\text{Hz}$); ¹HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_2$ 的计算值: 169.0659, 实验值: 169.0660。

[1906] 用硼氢化钠(0.150g, 3.97mmol)一次性处理醛(1.34g)于乙醇(39.5mL)中的经冷却(0°C)的溶液, 随后温热到环境温度。2小时后, 用水(20mL)稀释所得混合物且真空浓缩以移除乙醇。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得水溶液, 且经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且浓缩, 得到呈黄色油状的所需产物(1.28g, 产率94.8%)。¹H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.20 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 75MHz) : δ 158.7, 142.7, 129.7, 119.7, 114.0, 113.0, 81.9 (d, $J_{\text{CF}}=165\text{Hz}$), 67.2 (d, $J_{\text{CF}}=22.5\text{Hz}$), 65.2; ¹HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}_2$ 的计算值: 171.0816, 实验值: 171.0815。

[1907] B部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((3-(2-氟乙氧基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[1908]

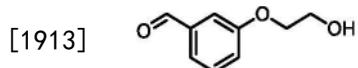
[1909] 根据通用方法B, 使用2-(叔丁基)-4,5-二氯哒嗪-3(2H)-酮(0.587g, 2.66mmol)、实例33A的产物(0.500g, 2.92mmol)及碳酸铯(1.38g, 4.25mmol)于二甲基甲酰胺(26.6mL)中在60°C下制备。分离产量为20mg, 产率2.1%。¹H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.63 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.95-6.84 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 1.56 (s, 9H)。¹³C NMR (CDCl_3 , 75MHz) : δ 159.0, 158.9, 153.6, 136.6, 130.2, 125.1, 119.3, 114.9, 114.8, 113.2, 81.9 (d, $J_{\text{CF}}=7.5\text{Hz}$), 71.6, 67.2 (d, $J_{\text{CF}}=22.5\text{Hz}$), 66.4, 27.9。HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ 的计算值: 355.1219, 实验值: 355.1218。

[1910] 实例34

[1911] 制备4-甲基苯磺酸2-((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧

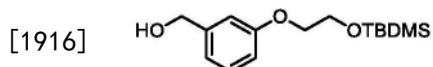
基)甲基)苯氧基)乙酯

[1912] A部分-制备3- (2-羟基乙氧基) 苯甲醛



[1914] 将3-羟基苯甲醛(1.02g, 8.33mmol)、1-溴乙醇(0.991g, 7.93mmol)及碳酸铯(4.13g, 12.7mmol)于二甲基甲酰胺(20.0mL)中的悬浮液加热到60°C且维持隔夜。冷却到环境温度后, 用水(50mL)稀释所得混合物, 且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水层。用水(150mL)及饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层, 随后经硫酸钠干燥且浓缩, 得到黄色油状物。随后通过硅胶色谱(4:1己烷/乙酸乙酯)纯化粗物质, 得到呈白色固体状的所需产物(1.38g, 产率>98%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 9.98 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.00 (m, 2H); HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₉H₁₀O₃的计算值: 167.0703, 实验值: 167.0696。

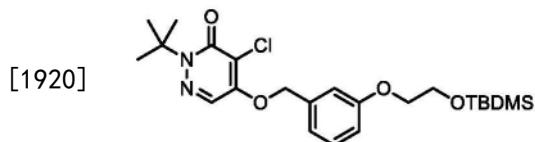
[1915] B部分-制备 (3- (2- ((叔丁基二甲基硅烷基) 氧基) 乙氧基) 苯基) 甲醇



[1917] 相继用氯化叔丁基二甲基硅烷基(1.88g, 12.5mmol)及咪唑(0.850g, 12.5mmol)处理实例34A的产物(1.38g)于二甲基甲酰胺(8.3mL)中的溶液, 随后在环境温度下搅拌隔夜。随后用水(50mL)稀释所得混合物, 且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且真空浓缩成黄色油状物(0.597g, 产率26.8%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 9.87 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75MHz) : δ 189.7, 159.4, 137.8, 130.0, 123.5, 122.0, 113.0, 69.6, 61.9, 25.6, 18.4, -5.2; HRMS-TOF (m/z) : C₁₅H₂₄O₃Si的[M+H]⁺: 281.1567, 实验值: 281.1563。

[1918] 在环境温度下, 用硼氢化钠(60.4mg, 1.60mmol)一次性处理甲硅烷基醚(0.597g, 2.13mmol)于乙醇(21.0mL)中的溶液。3小时后, 用水(10mL)稀释所得混合物且真空浓缩以移除乙醇。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得水溶液, 且经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且浓缩, 得到呈乳白色油状的所需产物(0.600g, 产率>98%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 7.16 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.74 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75MHz) : δ 159.3, 142.5, 129.6, 119.1, 114.0, 113.0, 69.3, 65.3, 62.0, 25.6, 18.4, -5.2; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₅H₂₆O₃Si的计算值: 283.1724, 实验值: 283.1717。

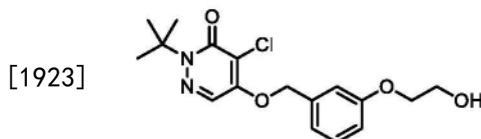
[1919] C部分-制备2- (叔丁基) -5- ((3- (2- ((叔丁基二甲基硅烷基) 氧基) 乙氧基) 苯甲基) 氧基) -4-氯哒嗪-3(2H)-酮



[1921] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -4,5-二氯哒嗪-3(2H)-酮(0.711g, 3.19mmol)、实例34B的产物(0.600g, 2.13mmol)及碳酸铯(0.834g, 2.56mmol)于二甲基甲酰胺(32.0mL)中在60°C下制备。分离产量为0.159g, 产率16.0%。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 7.62 (s, 1H),

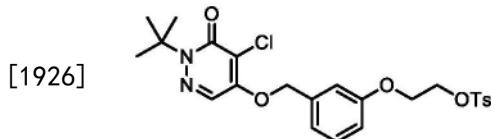
7.21 (m, 1H) , 6.82-6.79 (m, 3H) , 5.19 (s, 2H) , 3.95 (m, 2H) , 3.88 (m, 2H) , 1.53 (s, 9H) , 0.80 (s, 9H) , -0.01 (s, 6H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 159.5, 159.0, 153.7, 136.5, 130.0, 125.1, 119.1, 118.2, 114.8, 113.2, 71.7, 69.4, 66.4, 62.0, 27.9, 25.9, 18.4, -5.2; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₃H₃₅³⁵ClN₂O₄Si 的计算值: 467.2127, 实验值: 467.2129。

[1922] D部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((3- (2-羟基乙氧基) 苯甲基) 氧基) 哒嗪-3 (2H) -酮



[1924] 在环境温度下, 用氟化四丁铵 (0.60mL, 0.60mmol, 1M四氢呋喃溶液) 处理实例34C的产物 (0.140g, 0.300mmol) 于四氢呋喃 (3.0mL) 中的溶液。1小时后, 用水 (10mL) 稀释所得混合物, 分离水层, 随后用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱 (20-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化粗物质, 得到所需产物 (0.105g, 产率>98%)。 ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.57 (s, 1H) , 7.16 (m, 1H) , 6.83 (m, 2H) , 6.76 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H) , 5.13 (s, 2H) , 3.95 (m, 2H) , 3.82 (m, 2H) , 1.47 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 159.1, 159.0, 153.6, 136.5, 130.0, 125.0, 119.3, 118.2, 114.6, 113.1, 71.5, 69.2, 66.4, 61.2, 27.8; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O₄ 的计算值: 353.1263, 实验值: 353.1259。

[1925] E部分-制备4-甲基苯磺酸2- ((1- (叔丁基) -5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基) 氧基) 甲基) 苯氧基) 乙酯

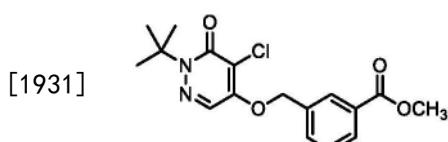


[1927] 根据通用方法D, 使用实例34D的产物 (52.4mg, 0.149mmol) 、对甲苯磺酰氯 (34.1mg, 0.179mmol) 、4-二甲基氨基吡啶 (22.0mg, 0.179mmol) 及二异丙基乙氨 (0.032mL, 0.179mmol) 制备。分离产量为48.5mg, 产率64.2%。 ^1H (CDCl₃, 300MHz) : 87.75 (d, J=8.4Hz, 2H) , 7.63 (s, 1H) , 7.29-7.20 (m, 3H) , 6.92 (d, J=7.1Hz, 1H) , 6.79 (m, 1H) , 6.72 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H) , 5.19 (s, 2H) , 4.30 (m, 2H) , 4.09 (m, 2H) , 2.38 (s, 3H) , 1.56 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 158.0, 157.5, 152.6, 144.0, 135.6, 131.8, 129.1, 128.9, 127.0, 124.0, 118.8, 117.3, 113.8, 112.1, 70.5, 66.9, 65.4, 64.5, 26.8, 20.6。HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₄H₂₇³⁵ClN₂O₆S 的计算值: 507.1351, 实验值: 507.1354。

[1928] 实例35

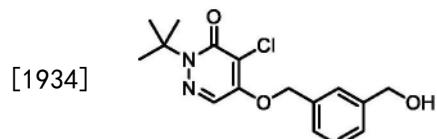
[1929] 制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((3- ((2-氟乙氧基) 甲基) 苯甲基) 氧基) 哒嗪-3 (2H) -酮

[1930] A部分-制备3- ((1- (叔丁基) -5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基) 氧基) 甲基苯甲酸甲酯



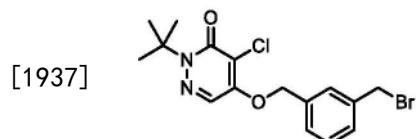
[1932] 根据通用方法B, 使用2-(叔丁基)-4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(0.750g, 3.70mmol)、4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(0.806g, 3.52mmol)及碳酸铯(1.45g, 4.45mmol)于二甲基甲酰胺(7.5mL)中在环境温度下制备。分离产量为0.643g, 产率52.1%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ8.01-7.96 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.41 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ166.5, 159.0, 153.5, 135.4, 131.5, 130.9, 129.2, 128.2, 127.8, 125.0, 118.6, 71.4, 66.5, 52.3, 27.9。

[1933] B部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((3-(羟甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



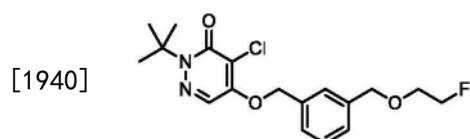
[1935] 用氢化锂二异丁基铝(2.25mL, 2.25mmol, 1M己烷溶液)处理实例35A的产物(0.643g, 1.83mmol)于四氢呋喃(6.5mL)中的经冷却(0°C)溶液, 随后温热到环境温度且搅拌隔夜。用水(50mL)稀释所得溶液, 分离水层, 随后用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱(5-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质, 得到呈白色固体状的所需产物(0.403g, 产率68.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.74 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 1.65 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ159.0, 153.7, 141.8, 135.3, 129.2, 127.3, 126.3, 125.5, 125.1, 118.4, 71.8, 66.4, 64.9, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₆H₁₉³⁵ClN₂O₃的计算值: 323.1157, 实验值: 323.1154。

[1936] C部分-制备5-((3-(溴甲基)苯甲基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮



[1938] 根据通用方法C, 逐滴使用实例35B的产物(0.190g, 0.590mmol)及三溴化磷(0.280mL, 0.29mmol, 1M二氯甲烷溶液)制备。分离产量为0.203g, 产率89.2%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.64 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ159.0, 153.6, 138.7, 135.6, 129.3, 129.2, 127.6, 127.1, 125.1, 118.5, 71.5, 66.5, 32.8, 27.9; HRMS-TOF (m/z) : C₁₆H₁₈⁷⁹Br³⁵ClN₂O₂的[M+H]⁺: 385.0313, 实验值: 385.0316。

[1939] D部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((3-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



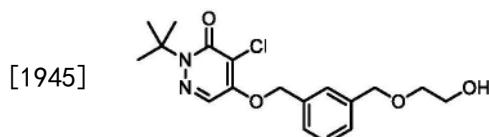
[1941] 根据通用方法E, 使用叔丁醇钾(25.9mg, 0.231mmol)、2-氟乙醇(14.8mg, 0.231mmol)及实例35C的产物(0.100g, 0.260mmol)制备。分离产量为2.3mg; 2.7%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.65 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ159.1, 153.7,

138.8, 135.2, 129.1, 128.0, 126.5, 126.2, 125.1, 118.4, 83.0 (d, $J_{CF} = 165\text{Hz}$), 73.0, 71.8, 69.7 (d, $J_{CF} = 22.5\text{Hz}$), 66.4, 28.9; HRMS-TOF (m/z) : $C_{18}H_{22}^{35}\text{ClFN}_2O_3$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.1376, 实验值: 369.1373。

[1942] 实例36

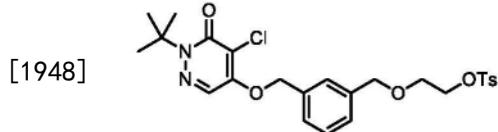
[1943] 制备4-甲基苯磺酸2-((3-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲基)氧基)乙酯

[1944] A部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((3-((2-羟基乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



[1946] 将叔丁醇钾 (25.3mg, 0.226mmol) 及乙二醇 (111mg, 1.79mmol) 的悬浮液加热到60°C且维持20分钟。添加逐滴溶解于四氢呋喃 (3mL) 中的实例35C的产物 (0.104g, 0.271mmol)。添加完成后, 加热回流所得混合物, 维持隔夜, 随后冷却且用水 (15mL) 淬灭。分离水层, 随后用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱使用4:1己烷/乙酸乙酯纯化粗物质, 得到呈透明油状的所需产物 (60.2mg, 产率60.6%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.73 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 1.63 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz) : δ 159.1, 153.7, 139.0, 135.2, 129.2, 128.1, 126.5, 126.2, 125.1, 118.4, 72.9, 71.8, 71.6, 66.4, 61.9, 27.9。

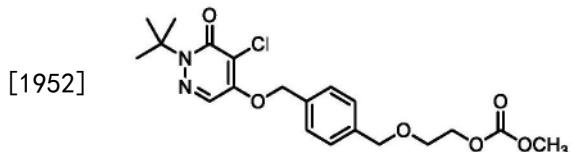
[1947] B部分-制备4-甲基苯磺酸2-((3-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)乙基)苯甲基)氧基)乙酯



[1949] 根据通用方法D, 使用实例36A的产物 (50.2mg, 0.137mmol)、对甲苯磺酰氯 (31.3mg, 0.165mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (21.0mg, 0.165mmol) 及二异丙基乙氨 (0.016mL, 0.165mmol) 制备。分离产量为21.2mg; 29.7%。 ^1H (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.73 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.34-7.19 (m, 6H), 5.23 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.56 (s, 9H); ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) : δ 159.0, 153.7, 144.9, 138.6, 135.2, 133.0, 129.8, 129.1, 127.9, 127.8, 126.5, 126.1, 125.1, 118.3, 72.8, 71.8, 69.2, 67.8, 66.4, 27.9, 21.6; HRMS-TOF (m/z) : $C_{25}H_{29}^{35}\text{ClN}_2O_6S$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 521.1508, 实验值: 521.1500。

[1950] 实例37

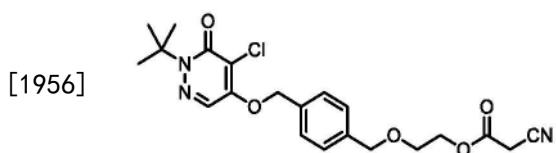
[1951] 制备碳酸2-((4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲基)氧基)乙基甲基酯



[1953] 将2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((4- ((2- 羟基乙氧基) 甲基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H) -酮 (0.147g, 0.400mmol; 例如参见卡斯贝尔 (Casebier) , 大卫 (David S.) ; 罗宾逊, 西蒙 (Simon P.) ; 普罗希特 (Purohit) , 阿吉 (Ajay) ; 拉德克 (Radeke) , 赫克 (Heike S.) ; 阿祖瑞 (Azure) , 迈克尔 (Michael T.) ; 迪斯奇诺 (Dischino) , 道格拉斯 (Douglas D.) (百时美施贵宝公司 (Bristol-Myers Squibb)) 包含造影部分和鱼藤素、哒螨灵、嘧螨醚、吡螨胺、腈苯唑和其类似物的用于心肌灌注的制备造影剂 (Preparation contrast agents for myocardial perfusion imaging comprising an imaging moiety and deguelin, pyridaben, pyrimidifen, tebufenpyrad, fenazaquin, and analogs thereof) . PCT国际申请案 WO 2005/079391. 2005年9月1日) 于吡啶 (2.00mL) 中的溶液冷却到0°C, 随后用氯甲酸甲酯 (34μL, 0.44mmol) 一次性处理。1.25小时后, 再添加氯甲酸甲酯 (34μL, 0.44mmol) 。再1.5小时后, 最后添加氯甲酸甲酯 (34μL, 0.44mmol) 。0.25小时后, 用乙酸乙酯稀释溶液, 转移到分液漏斗中, 随后用5% CuSO₄水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤且真空浓缩。随后通过使用3:2戊烷/乙酸乙酯经二氧化硅 (30×175mm) 色谱来纯化由此获得的粗物质。收集在溶离175-280mL时的主要产物峰, 合并且真空浓缩成无色油状物 (0.144g, 0.339mmol; 84.7%) 。¹H NMR: (300MHz, DMSO-d₆) δ8.26 (1H, s) , 7.45 (2H, AB, J_{AB}=8.2Hz) , 7.37 (2H, AB, J_{AB}=8.4Hz) , 5.45 (2H, s) , 4.52 (2H, s) , 4.29-4.19 (2H, m) , 3.69 (3H, s) , 3.68-3.60 (2H, m) , 1.57 (9H, s) 。¹³C NMR: (75MHz, DMSO-d₆) δ157.8, 155.2, 153.8, 138.6, 134.6, 127.8, 127.7, 126.2, 115.6, 71.5, 71.3, 67.5, 66.7, 65.4, 54.6, 27.4。C₂₀H₂₅³⁵C1N₂O₆ (M+H) 的HRMS计算值: 425.1474; 实验值: 425.1470。TLC: R_f 0.50 (硅胶, 1:1戊烷/乙酸乙酯, CAM) 。

[1954] 实例38

[1955] 制备2-氰基乙酸2- ((4- (((1- (叔丁基) -5- 氯-6- 侧氧基-1,6- 二氢吡嗪-4- 基) 氧基) 甲基) 苯甲基) 氧基) 乙酯



[1957] 在环境温度下, 用盐酸N- (3- 二甲基氨基丙基) -N' - 乙基碳化二亚氨 (0.191g, 1.00mmol) 一次性处理2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((4- ((2- 羟基乙氧基) 甲基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H) -酮⁶ (0.183g, 0.500mmol) 和氰基乙酸 (85.1mg, 1.00mmol) 于无水二氯甲烷 (2.50mL) 中的溶液。0.25小时后, 在真空中移除所有挥发物, 且通过使用1:1戊烷/乙酸乙酯经二氧化硅 (30×180mm) 色谱直接纯化残余物。收集在溶离175-325mL时的主要产物峰, 合并且真空浓缩成无色油状物 (0.206g, 0.476mmol; 95.1%) 。¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ7.72 (1H, s) , 7.43-7.37 (4H, m) , 5.31 (2H, s) , 4.57 (2H, s) , 4.41-4.38 (2H, m) , 3.75-3.72 (2H, m) , 3.49 (2H, s) , 1.63 (9H, s) 。¹³C NMR: (75MHz, CDCl₃) δ162.9, 159.0, 153.6, 138.3, 134.5, 128.2, 127.3, 125.0, 118.3, 112.8, 72.8, 71.6, 67.5, 66.4, 65.8, 27.8, 24.7。HRMS: C₂₁H₂₄³⁵C1N₃O₅ (M+H) 的计算值: 434.1477; 实验值: 434.1474。TLC: R_f 0.41 (硅胶, 1:1戊烷/乙

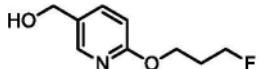
酸乙酯,uv)。

[1958] 实例39

[1959] 制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((6- (3- 氟丙氧基) 吡啶-3- 基) 甲氧基) 吡嗪-3(2H) -酮

[1960] A部分-制备 (6- (3- 氟丙氧基) 吡啶-3- 基) 甲醇

[1961]

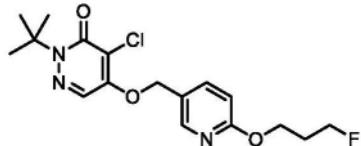


[1962] 将氢化钠(26.4mg, 1.10mmol)和3-氟丙醇(78.0mg, 1.00mmol)于二甲基甲酰胺(1.0mL)中的悬浮液在环境温度下维持25分钟,随后用6-溴烟碱酸甲酯(0.216g, 1.00mmol)于二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液处理。1小时后,用水(2mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,且真空浓缩成黄色油状物。

[1963] 逐滴添加6- (3- 氟丙氧基) 烟碱酸甲酯于四氢呋喃中的溶液到氢化锂铝(0.14mL, 0.14mmol, 1M四氢呋喃溶液)的经冷却(0°C) 溶液中且将所得混合物温热到环境温度。2小时后,用水稀释溶液,分离水层,随后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层且真空浓缩。随后通过硅胶色谱(0-60%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质,得到呈黄色油状的所需产物(22.3mg, 产率12.0%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.06-7.99 (m, 1H) , 7.55 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) , 6.66 (d, J=8.5Hz, 1H) , 4.63 (t, J=5.9Hz, 1H) , 4.54 (s, 2H) , 4.47 (t, J=5.9Hz, 1H) , 4.30 (t, J=6.2Hz, 2H) , 2.18-2.01 (m, 2H) 。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 162.4, 144.7, 137.4, 128.1, 109.9, 79.9 (d, J_{CF}=165Hz) , 61.4, 60.8, (d, J_{CF}=7.5Hz) , 29.2 (d, J_{CF}=22.5Hz) 。

[1964] B部分-制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((6- (3- 氟丙氧基) 吡啶-3- 基) 甲氧基) 吡嗪-3(2H) -酮

[1965]

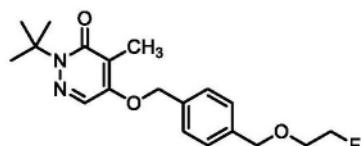


[1966] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -4- 氯-5- 羟基吡嗪-3(2H) -酮(22.3mg, 0.100mmol)、实例39A的产物(18.7mg, 0.100mmol)和碳酸铯(52.5, 0.161mmol)于二甲基甲酰胺(1.0mL)中在环境温度下制备。分离产量为15.3mg; 41.4%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.12 (d, J=1.9Hz, 1H) , 7.69 (s, 1H) , 7.60 (dd, J=2.5, 8.5Hz, 1H) , 6.73 (d, J=8.7Hz, 1H) , 5.15 (s, 2H) , 4.64 (t, J=5.8Hz, 1H) , 4.48 (t, J=5.8Hz, 1H) , 4.39 (t, J=6.2Hz, 2H) , 2.19-2.02 (m, 2H) , 1.56 (s, 9H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) : δ 163.1, 157.9, 152.4, 145.3, 137.5, 124.1, 122.3, 117.7, 110.5, 79.8 (d, J_{CF}=165Hz) , 68.5, 65.4, 61.0 (d, J_{CF}=7.5Hz) , 29.1 (d, J_{CF}=22.5Hz) , 26.8; HRMS: C₁₇H₂₁³⁵ClFN₃O₅ (M+H) 的计算值: 370.1328; 实验值: 370.1331。

[1967] 实例40

[1968] 制备2- (叔丁基) -5- ((4- ((2- 氟乙氧基) 苯甲基) 氧基) -4- 甲基吡嗪-3(2H) -酮

[1969]



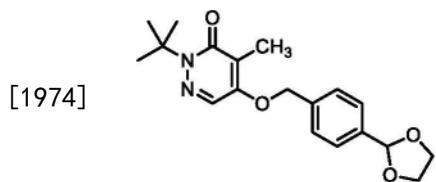
[1970] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -5- 氯-4- 甲基吡嗪-3(2H) -酮⁶ (0.100g,

0.500mmol)、(4-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)甲醇(0.110g,0.600mmol)和碳酸铯(0.261g,0.800mmol)于二甲基甲酰胺(5.0mL)中在65°C下制备。分离产量为49mg;28.1%。¹H NMR(CDCl₃,300MHz):δ7.61(s,1H),7.30(br s,4H),5.10(s,2H),4.59(m,1H),4.53(s,2H),4.43(m,1H),3.71(m,1H),3.61(m,1H),1.98(s,3H),1.55(s,9H);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃)δ162.1,153.3,137.2,134.3,127.0,126.2,124.5,120.1,82.0(d,J_{CF}=165Hz),71.9,69.8,68.4(d,J_{CF}=22.5Hz),63.9,27.0,7.7;HRMS-TOF(m/z):[M+H]⁺HRMS:C₁₉H₂₅FN₂O₃的计算值:349.1922,实验值:349.1916。

[1971] 实例41

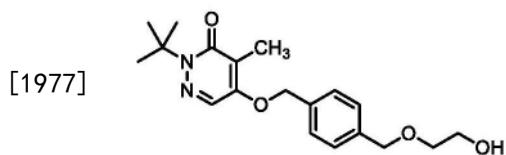
[1972] 制备4-甲基苯磺酸2-((4-(((1-(叔丁基)-5-甲基-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)-氧基)甲基)苯甲基)氧基)乙酯

[1973] A部分-制备5-((4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯甲基)氧基)-2-(叔丁基)-4-甲基哒嗪-3(2H)-酮



[1975] 根据通用方法B,使用2-(叔丁基)-5-氯-4-甲基哒嗪-3(2H)-酮(0.200g,1.00mmol)、(4-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(0.150g,0.830mmol)和碳酸铯(0.540g,1.66mmol)于二甲基甲酰胺(10.0mL)中在60°C下制备。分离产量为56.5mg;19.8%。¹H NMR(CDCl₃,300MHz):δ7.67(s,1H),7.51(d,J=8.3Hz,2H),7.39(d,J=8.2Hz,2H),5.81(s,1H),5.20(s,2H),4.26-3.84(m,4H),2.05(s,3H),1.57(s,9H);¹³C NMR(CDCl₃,75MHz):δ163.1,154.3,138.2,136.8,127.0,126.9,125.5,121.1,103.3,70.6,65.3,64.9,28.0,8.7;HRMS-TOF(m/z):[M+H]⁺HRMS:C₁₉H₂₄N₂O₄的计算值:345.1809,实验值:345.1806。

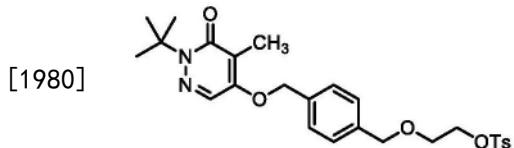
[1976] B部分-制备2-(叔丁基)-5-((4-((2-羟基乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-4-甲基哒嗪-3(2H)-酮



[1978] 在环境温度下,逐滴添加实例41A的产物(55.7mg,0.162mmol)于四氢呋喃(0.8mL)中的溶液到氯化锆(37.8mg,0.162mmol)和硼氢化钠(12.3mg,0.324mmol)于四氢呋喃(0.80mL)中的悬浮液中。2小时后,用水(5mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且浓缩成透明油状物(50.6mg,产率90.2%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz):δ7.62(s,1H),7.30(br s,4H),5.10(s,2H),4.50(s,2H),3.70(m,2H),3.54(dd,J=3.9,5.3Hz,2H),1.98(s,3H),1.55(s,9H);¹³C NMR(CDCl₃,75MHz):δ162.1,153.4,137.4,134.3,127.1,126.8,126.2,119.3,71.8,70.5,69.8,63.9,60.8,27.0,7.7;HRMS-TOF(m/z):[M+H]⁺HRMS:C₁₉H₂₆N₂O₄的计算值:347.1965,实验值:347.1960。

[1979] C部分-制备4-甲基苯磺酸2-((4-(((1-(叔丁基)-5-甲基-6-侧氧基-1,6-二氢哒

嗪-4-基)-氧基)-甲基)-苯甲基)-氧基)-乙酯

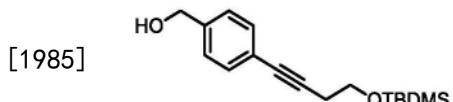


[1981] 根据通用程序D, 使用实例41B的产物 (46.8mg, 0.135mmol)、对甲苯磺酰氯 (30.9mg, 0.162mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (5.4mg, 0.54mmol) 和二异丙基乙氨 (0.026mL, 0.189mmol) 制备。分离产量为42.6mg; 63.0%。¹H (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.80 (d, 2H, J=8.33Hz), 7.69 (s, 1H), 7.33 (m, 6H), 5.18 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.63 (s, 9H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 163.1, 154.3, 144.7, 138.0, 135.3, 133.0, 129.7, 128.0, 127.9, 127.2, 125.5, 121.2, 72.8, 70.8, 69.1, 67.7, 64.9, 28.0, 21.6, 8.7。

[1982] 实例43

[1983] 制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- (4-氟丁-1-炔-1-基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H) -酮

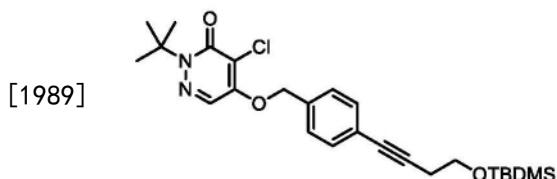
[1984] A部分-制备(4-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丁-1-炔-1-基)苯基)甲醇



[1986] 在环境温度下,相继用叔丁基氯二甲基硅烷(0.848g,5.63mmol)和咪唑(0.386g,5.67mmol)处理4-(4-羟基丁-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(0.771g,3.77mmol)¹于二甲基甲酰胺(37.0mL)中的溶液。2小时后,用水(150mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤并浓缩,得到黄色油状物(1.50g)。

[1987] 将粗甲硅烷基醚溶解于四氢呋喃(47.0mL)中,随后冷却到0℃且用氢化锂铝(4.71mL,4.71mmol,1M四氢呋喃溶液)处理。随后将所得溶液缓慢温热到环境温度且2小时后,用水(20mL)稀释。分离水层,随后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取且用饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩(1.22g,粗产率>98%)。¹H(CDCl₃,300MHz):δ7.29(d,J=8.28Hz,2H),7.18(d,J=8.47Hz,2H),4.58(s,2H),3.72(t,J=7.05Hz,2H),2.53(t,J=7.03Hz,2H),0.82(s,6H);0.01(s,9H);HRMS-TOF(m/z):[M+H]⁺HRMS:C₁₇H₂₆O₂Si的计算值:291.1775,实验值:291.1763。

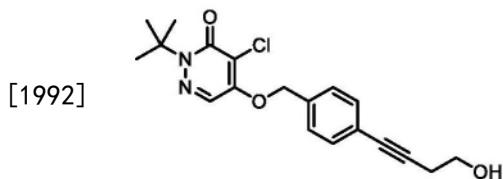
[1988] B部分-制备2-(叔丁基)-5-((4-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丁-1-炔-1-基)苯甲基)氧基)-4-氯呋喃酮-3(2H)-酮



[1990] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -4,5- 二氯哒嗪-3(2H)-酮(0.318g, 1.45mmol)、实例43A的产物(0.500g, 1.73mmol)和碳酸铯(0.750g, 2.31mmol)于二甲基甲酰胺(14.5mL)中在60°C下制备。分离产量为0.242g; 35.1%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.72 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.53 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.20 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz, 部分) : δ 159.0,

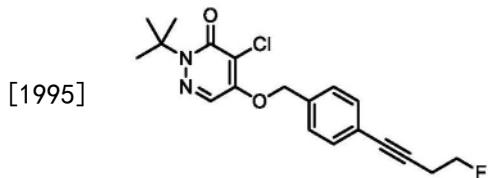
153.5, 134.2, 132.1, 127.1, 126.8, 125.1, 124.4, 118.4, 88.3, 80.9, 71.5, 66.4, 61.8, 27.8, 25.8, 23.8, -5.2; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₅H₃₅³⁵ClN₂O₃Si 的计算值: 475.2178, 实验值: 475.2162。

[1991] C部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- (4-羟基丁-1-炔-1-基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪酮-3(2H) -酮



[1993] 在环境温度下,用氟化四丁铵溶液(1.02mL, 1.02mmol, 1M四氢呋喃溶液)处理溶解于四氢呋喃(10.0mL)中的实例43B的产物(0.242g, 0.510)的溶液。2小时后,真空浓缩所得混合物且通过硅胶色谱(0-60%乙酸乙酯的己烷溶液)直接纯化残余物,得到呈油状的所需产物(0.120g, 产率65.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 1.63 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 158.9, 153.5, 134.5, 132.2, 126.9, 125.0, 123.9, 118.4, 87.4, 81.8, 71.4, 66.4, 61.1, 27.8, 23.8; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₉H₂₁³⁵ClN₂O₃ 的计算值: 361.1313, 实验值: 361.1309。

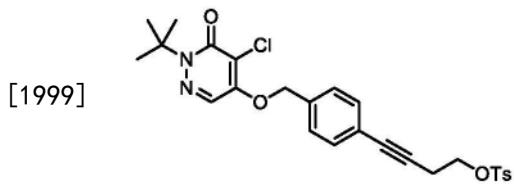
[1994] D部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- (4-氟丁-1-炔-1-基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H) -酮



[1996] 用脱氧加氟物(0.152mmol, 33.7mg, 50%甲苯溶液)处理实例43C的产物(0.050g, 0.138mmol)于二氯甲烷(0.10mL)中的经冷却(0°C)溶液,随后维持1.5小时。用水(1mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用二氯甲烷(3×2mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且真空浓缩。随后通过制备型薄层色谱使用3:2己烷/乙酸乙酯经二氧化硅纯化粗物质,得到所需产物(11.5mg, 产率23.0%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.61 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.59 (t, J=6.6Hz, 1H), 4.44 (t, J=6.6Hz, 1H), 2.78 (dt, J=19.6, 6.6Hz, 2H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 157.9, 152.5, 133.6, 131.2, 125.8, 124.0, 122.8, 117.4, 84.4 (d, J_{CF}=15Hz), 80.3 (d, J_{CF}=165Hz), 80.6, 70.4, 65.4, 26.8, 20.6 (d, J_{CF}=22.5Hz); HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₉H₂₀³⁵ClFN₂O₂ 的计算值: 363.1270, 实验值: 363.1270。

[1997] 实例44

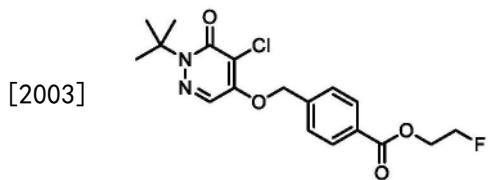
[1998] 制备4-甲基苯磺酸4- ((1- (叔丁基) -5-氯-6-侧氨基-1,6-二氢吡嗪-4-基) -氧基) 甲基) 苯甲基) 丁-3-炔-1-酯



[2000] 根据通用方法D, 使用实例43C的产物(77.4mg, 0.215mmol)、对甲苯磺酰氯(49.2mg, 0.258mmol)、4-二甲基氨基吡啶(1.1mg, 0.0086mmol)和三乙氨(0.042mL, 0.30mmol)制备。分离产量为42.2mg; 38.1%。¹H (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.75 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.36-7.21 (m, 6H), 5.22 (s, 2H), 4.12 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.56 (s, 9H); ¹³C (CDCl₃, 75MHz) : δ 158.9, 153.5, 144.9, 134.7, 132.9, 132.1, 129.8, 127.9, 126.8, 125.0, 123.5, 118.4, 84.8, 82.0, 71.4, 67.6, 66.4, 27.8, 21.6, 20.4; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₂₆H₂₇³⁵ClN₂O₆S的计算值: 515.1402, 实验值: 515.1409。

[2001] 实例45

[2002] 制备4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸2-氟乙酯

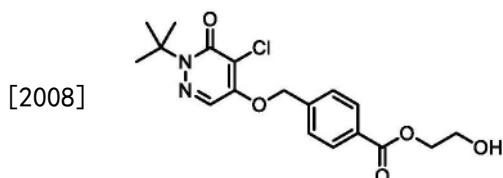


[2004] 将2-氟乙醇(2mL)和叔丁醇钾(0.0300g, 0.267mmol)的悬浮液加热到60°C, 维持20分钟, 随后用4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(93.5mg, 0.267mmol)⁴于四氢呋喃(0.70mL)中的溶液处理。搅拌所得混合物隔夜, 随后冷却到环境温度且用水(5mL)稀释。分离水层, 用乙酸乙酯(3×20mL)萃取且用饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱(0-80%乙醚的己烷溶液)纯化粗物质, 得到呈白色固体状的所需产物(11.7mg, 产率11.4%)。¹H (CDCl₃, 300MHz) : δ 88.17-8.08 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.61-4.67 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 1.63 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 164.7, 157.9, 152.3, 139.1, 129.4, 129.0, 125.7, 123.8, 117.5, 80.2 (d, J_{CF}=165Hz), 70.1, 65.4 (d, J_{CF}=22.5Hz), 62.8, 20.0。

[2005] 实例46

[2006] 制备4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸2-(甲苯磺酰氧基)乙酯

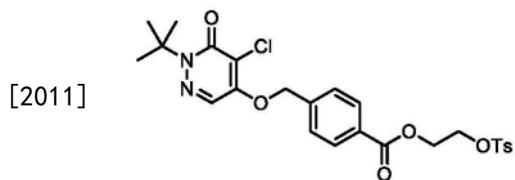
[2007] A部分-制备4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸2-羟乙酯



[2009] 将乙二醇(15mL)和叔丁醇钾(0.224g, 2.00mmol)的悬浮液加热到60°C, 维持20分

钟,随后用4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(0.773g,2.20mmol)于四氢呋喃(5.0mL)中的溶液处理。1.5小时后,将所得混合物冷却到环境温度且用水(50mL)稀释。分离水层,随后用甲苯(3×100mL)萃取,且用饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩。随后通过硅胶色谱(40-60%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质,得到呈白色固体状的所需产物(47.7mg,产率5.3%)。¹H(CDCl₃,300MHz):δ8.11(d,J=8.4Hz,2H),7.71(s,1H),7.49(d,J=8.5Hz,2H),5.37(s,2H),4.59-4.34(m,2H),4.04-3.86(m,2H),1.63(s,9H);HRMS-TOF(m/z):[M+H]⁺HRMS:C₁₈H₂₁³⁵ClN₂O₅的计算值:381.1212,实验值:384.1206。

[2010] B部分-制备4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸2-(甲苯磺酰基)乙酯

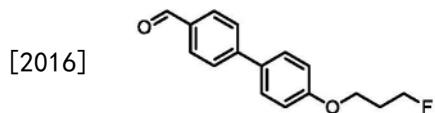


[2012] 根据通用方法D,使用实例46A的产物(47.1mg,0.124mmol)、对甲苯磺酰氯(28.3mg,0.148mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.60mg,0.0049mmol)和三乙氨基(0.024mL,1.4mmol)制备。分离产量为33.6mg;50.6%。¹H(CDCl₃,300MHz):δ8.07-7.96(m,2H),7.78(s,1H),7.71(m,2H),7.49(d,J=8.3Hz,2H),7.29(d,J=8.0Hz,2H),5.37(s,2H),4.54-4.46(m,2H),4.41-4.32(m,2H),2.40(s,3H),1.64(s,9H);¹³C NMR(CDCl₃,75MHz):δ165.4,158.9,153.4,145.0,140.2,132.8,130.4,129.9,129.7,127.9,127.5,126.7,118.5,71.0,67.5,66.6,62.2,27.8,21.6;HRMS-TOF(m/z):[M+H]⁺HRMS:C₂₅H₂₇³⁵ClN₂O₇S的计算值:535.1300,实验值:535.1290。

[2013] 实例47

[2014] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4'--(3-氟丙氧基)-[1,1'-联二苯]-4-基)甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[2015] A部分-制备4'--(3-氟丙氧基)-[1,1'-联二苯]-4-甲醛



[2017] 根据通用方法F,使用4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-甲醛(0.500g,2.52mmol)、对甲苯磺酸3-氟丙酯(0.557g,2.40mmol)和碳酸铯(1.25g,3.84mmol)于二甲基甲酰胺(25.2mL)中在环境温度下制备。通过硅胶色谱(0-60%乙酸乙酯的己烷溶液)进一步纯化粗物质,得到呈白色固体状的所需产物(0.380g,产率61.3%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz):δ10.03(s,1H),7.97-7.87(m,2H),7.75-7.68(m,2H),7.63-7.53(m,2H),7.06-6.96(m,2H),4.75(t,J=5.7Hz,1H),4.59(t,J=5.7Hz,1H),4.16(t,J=6.1Hz,2H),2.21(m,2H);¹³C NMR(CDCl₃,75MHz,CDCl₃)δ191.8,159.3,146.7,134.7,132.2,130.2,128.5,127.0,115.0,80.6(d,J_{CF}=165Hz),63.7(d,J_{CF}=7.5Hz),30.4(d,J_{CF}=22.5Hz);HRMS-TOF(m/z):[M+H]⁺HRMS:C₁₆H₁₅FO₂的计算值:259.1129,实验值:259.1131。

[2018] B部分-制备4'--(3-氟丙氧基)-[1,1'-联二苯]-4-基)甲醇

[2019] 

[2020] 用氢化锂铝溶液 (0.40mL, 0.40mmol, 1M四氢呋喃溶液) 处理溶解于四氢呋喃 (7.3mL) 中的实例47A的产物 (0.190g, 0.730mmol) 的经冷却 (0°C) 溶液, 随后温热到环境温度。2小时后, 用水 (10mL) 稀释所得混合物, 分离水层, 随后用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层且浓缩成白色固体 (0.170g, 产率89.5%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 87.60-7.47 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.03-6.88 (m, 2H), 4.83-4.63 (m, 3H), 4.59 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.15 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.20 (m, 2H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ158.3, 140.2, 139.2, 133.5, 128.1, 127.4, 126.8, 114.8, 80.7 (d, J_{CF}=165Hz), 65.1, 63.7 (d, J_{CF}=7.5Hz), 30.4 (d, J_{CF}=22.5Hz); HRMS-TOF (m/z) : [M+Na]⁺ HRMS: C₁₆H₁₇FO₂的计算值: 261.1285, 实验值: 261.1282。

[2021] C部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4'-(3-氟丙氧基)-[1,1'-联二苯]-4-基)甲氧基)呋喃-3(2H)-酮

[2022] 

[2023] 根据通用程序B, 使用2- (叔丁基) -4,5- 二氯哒嗪-3(2H) -酮 (0.120g, 0.540mmol)、实例47B的产物 (0.170g, 0.650mmol) 和碳酸铯 (0.265g, 0.816mmol) 于二甲基甲酰胺 (6.5mL) 中在65°C下制备。分离产量为12.7mg; 5.3%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.53 (s, 1H) , 7.49-7.38 (m, 6H) , 6.94-6.85 (m, 2H) , 5.53 (s, 2H) , 4.67 (t, J=5.7Hz, 1H) , 4.51 (t, J=5.7Hz, 1H) , 4.07 (t, J=6.1Hz, 2H) , 2.12 (m, 2H) , 1.57 (s, 9H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ160.7, 158.4, 150.5, 140.8, 134.9, 133.3, 129.0, 128.1, 126.6, 124.5, 114.8, 80.7 (d, J_{CF}=165Hz) , 73.4, 65.7, 63.6 (d, J_{CF}=22.5Hz) , 30.5 (d, J_{CF}=7.5Hz) , 27.8; HRMS-TOF (m/z) : [M+Na]⁺ HRMS: C₂₄H₂₆³⁵ClFN₂O₃的计算值: 445.1689, 实验值: 445.1684。

[2024] 实例48

[2025] 制备 2- (叔丁基) -4- 氯 -5- ((4- (2- 氟嘧啶 -5- 基) -苯甲基) 氧基) 吡嗪 -3(2H) 酮。

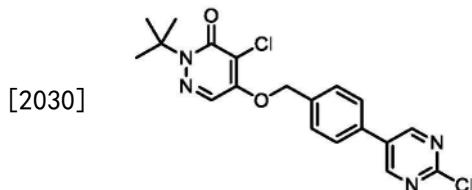
[2026] A部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H)-酮

[2027] 

[2028] 在环境温度下,相继用(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)甲醇(0.745g,3.18mmol)、三苯基膦(1.04g,3.97mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.782mL,3.97mmol)处理2-(叔丁基)-4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(0.537g,2.65mmol)于四氢呋喃(22.1mL)中的溶液。45分钟后,用水(20mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用乙酸乙酯(3

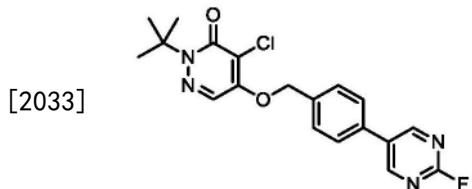
×50mL)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且真空浓缩。使粗物质悬浮于乙醚中,搅拌3小时,随后通过过滤收集且通过硅胶色谱使用4:1己烷/乙酸乙酯纯化,得到呈白色固体状的所需产物(0.347g,产率31.3%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.22(s, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 2H), 7.47(d, J=8.0Hz, 2H), 5.49(s, 2H), 1.57(s, 9H), 1.30(s, 12H); ¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 部分): δ 157.7, 153.5, 138.6, 134.7, 126.9, 125.1, 115.6, 83.7, 71.1, 65.3, 27.4, 24.6; HRMS-TOF(m/z): [M+Na]⁺ HRMS: C₂₁H₂₈B³⁵C₁N₂O₄的计算值: 419.1907, 实验值: 419.1903。

[2029] B部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(2-氯嘧啶-5-基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮



[2031] 在环境温度下,将2-氯-5-溴嘧啶(41.3mg, 0.215mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(7.0mg, 2.5mol%)溶解于1,2-二甲氧乙烷(1.0mL)中,维持15分钟,随后相继用实例48A的产物(0.090g, 0.215mmol)于1,2-二甲氧乙烷(1.2mL)中的溶液和碳酸钾水溶液(0.43mL, 0.43mmol)处理。将所得混合物温热到80°C,维持1.5小时,随后冷却到环境温度且用水(2mL)稀释。分离水层,随后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,且经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且浓缩成淡黄色固体(59.0mg, 产率67.7%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 89.26(s, 2H), 8.40(s, 1H), 8.01(d, J=8.3Hz, 2H), 7.75(d, J=8.3Hz, 2H), 5.65(s, 2H), 1.69(s, 9H); ¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆): δ 159.0, 158.0, 157.7, 153.7, 136.5, 132.6, 131.7, 128.5, 127.3, 126.1, 115.7, 70.9, 65.4, 27.5。

[2032] C部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(2-氟嘧啶-5-基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

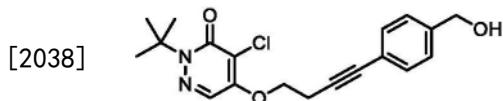


[2034] 用氟化钾(1.43mg, 0.024mmol)和KryptofixTM(18mg, 0.48mmol)处理实例48B的产物(97.0mg, 0.024mmol)于二甲亚砜(0.25mL)中的溶液,随后加热到80°C且维持10分钟。将所得混合物冷却到环境温度,随后用1mL二氯甲烷稀释且通过制备型薄层色谱使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅直接纯化,得到呈白色固体状的所需产物(1.3mg, 产率13.9%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 600MHz): δ 89.22(d, J=1.6Hz, 2H), 8.35(s, 1H), 7.96-7.90(m, 2H), 7.69(d, J=8.3Hz, 2H), 5.81(s, 2H), 1.64(s, 9H); ¹³C NMR(DMSO-d₆, 150MHz, 部分): δ 159.3(d, J_{CF}=15Hz), 136.2, 129.5, 128.5, 127.2, 126.1, 71.0, 65.4, 27.4; ¹⁹F NMR(DMSO-d₆, 262MHz): δ -49.19(br s, 1H)。

[2035] 实例49

[2036] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(4-(氟甲基)苯基)丁-3-炔-1-基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

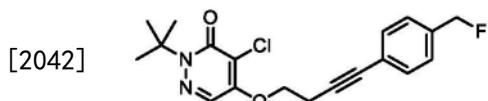
[2037] A部分-制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((4- (4- 羟甲基) 苯基) 丁-3- 炔-1- 基) 氧基) 哌嗪-3(2H) - 酮



[2039] 将2- (叔丁基) -4- 氯-5- 羟基 哌嗪-3 (2H) - 酮 (62.0mg, 0.368mmol) 、三苯基膦 (0.145g, 0.552mmol) 和4- (4- 羟基丁-1- 炔-1- 基) 苯甲酸甲酯 (74.4mg, 0.442mmol)¹ 并入无水四氢呋喃 (3.7mL) 中, 随后冷却到0°C且用偶氮二甲酸二乙酯 (0.109mL, 0.552mmol) 处理。将所得混合物缓慢温热到环境温度, 且1.5小时后用水 (10mL) 稀释。分离水层, 随后用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取, 且经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱 (0-80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化粗物质, 得到所需产物 (40mg) 。

[2040] 用氢化锂铝溶液 (0.05mL, 0.05mmol, 1M四氢呋喃溶液) 处理酯 (40.0mg, 0.103mmol) 于四氢呋喃 (1.0mL) 中的经冷却 (0°C) 溶液, 随后温热到环境温度。2小时后, 用水 (2mL) 稀释所得混合物, 分离水层, 随后用乙酸乙酯 (3×5mL) 萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱 (0-20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化粗物质, 得到所需产物 (31.5mg, 产率23.7%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.72 (s, 1H) , 7.33-7.28 (m, 2H) , 7.24-7.18 (m, 2H) , 4.61 (s, 2H) , 4.35 (t, J=6.8Hz, 2H) , 2.89 (t, J=6.88Hz, 2H) ; 1.57 (s, 9H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ159.0, 153.6, 141.0, 131.7, 126.7, 125.1, 122.0, 118.3, 84.2, 82.8, 68.4, 66.4, 64.8, 27.8, 20.8; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₉H₂₁³⁵C1N₂O₃的计算值: 361.1313, 实验值: 361.1315。

[2041] B部分-制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((4- (4- (氟甲基) 苯基) 丁-3- 炔-1- 基) 氧基) 哌嗪-3(2H) - 酮

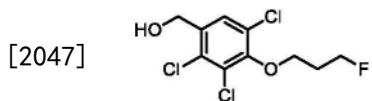


[2043] 用脱氧加氟物 (21.3mg, 0.096mmol, 50% 甲苯溶液) 处理实例49A的产物 (31.8mg, 0.088mmol) 于二氯甲烷 (1.0mL) 中的经冷却 (0°C) 溶液, 且维持1.5小时。用水 (1mL) 稀释所得混合物, 分离水层, 随后用二氯甲烷 (3×2mL) 萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。随后通过制备型薄层色谱使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅纯化粗物质, 得到所需产物 (11.5mg, 产率36.0%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.71 (s, 1H) , 7.37-7.29 (m, 2H) , 7.26-7.19 (m, 2H) , 5.37 (s, 1H) , 5.21 (s, 1H) , 4.35 (t, J=6.8Hz, 2H) , 2.90 (t, J=6.8Hz, 2H) , 1.57 (s, 9H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ159.0, 153.6, 136.2 (d, J_{CF}=22.5Hz) , 131.8, 127.2 (d, J_{CF}=7.5Hz) , 125.1, 123.3, 118.3, 84.0 (d, J_{CF}=165Hz) , 84.8, 82.5, 68.3, 66.4, 27.8, 20.8; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₉H₂₀³⁵C1FN₂O₃的计算值: 363.1270, 实验值: 363.1268。

[2044] 实例50

[2045] 制备2- (叔丁基) -4- 氯-5- ((2,3,5- 二氯-4- (3- 氟丙氧基) 苯甲基) 氧基) 哌嗪-3 (2H) - 酮

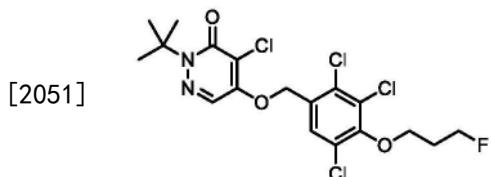
[2046] A部分-制备 (2,3,5- 二氯-4- (3- 氟丙氧基) 苯基) 甲醇



[2048] 根据通用方法F, 使用2,3,5-二氯-4-羟甲基苯甲酸酯(1.00g, 4.52mmol)、对甲苯磺酸3-氟丙酯(1.26g, 5.42mmol)和碳酸铯(2.35g, 7.23mmol)于二甲基甲酰胺(45.0mL)中在65°C下制备。分离产量为0.650g; 50.4%。

[2049] 在环境温度下, 用硼氢化钠(5.7mg, 0.15mmol)一次性处理溶解于乙醇(2.0mL)中的粗酯(63.0mg, 0.200mmol)溶液。搅拌所得混合物2天, 随后用水(20mL)稀释且真空浓缩以移除乙醇。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取所得水溶液且经硫酸钠干燥经合并的有机层, 过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱使用4:1己烷/乙酸乙酯纯化粗物质, 得到所需产物(52.7mg, 产率91.6%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.42 (s, 1H), 4.75 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.59 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.16 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) : δ151.3, 136.3, 129.8, 129.0, 127.7, 127.0, 80.6 (d, J_{CF}=165Hz), 69.3 (d, J_{CF}=7.5Hz), 62.3, 31.1 (d, J_{CF}=22.5Hz)。

[2050] B部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((2,3,5-二氯-4- (3-氟丙氧基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H) -酮

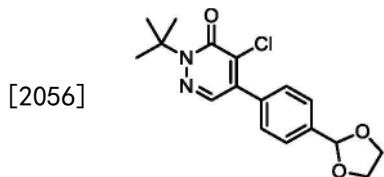


[2052] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -4,5-二氯吡嗪-3(2H) -酮(39.2mg, 0.178mmol)、实例50A的产物(61.2mg, 0.213mmol)和碳酸铯(92.5mg, 0.284mmol)于二甲基甲酰胺(1.7mL)中在65°C下制备。分离产量为23.0mg; 27.4%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ7.89-7.68 (br s, 1H), 7.67-7.41 (br s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.93-4.74 (m, 1H), 4.75-4.54 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 2.41-2.11 (m, 2H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ158.8, 153.1, 152.5, 130.7, 130.0, 129.6, 128.2, 127.4, 124.7, 118.7, 80.4 (d, J_{CF}=165Hz), 69.4 (d, J_{CF}=7.5Hz), 68.6, 66.6, 31.1 (d, J_{CF}=22.5Hz), 27.8; HRMS: C₁₈H₁₉³⁵Cl₄FN₂O₃的计算值: 471.0207, 实验值: 471.0206。

[2053] 实例51

[2054] 制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((2-氟乙氧基) 甲基) 苯基) 吡嗪-3(2H) -酮

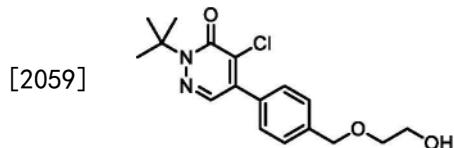
[2055] A部分-制备5- ((4- (1,3-二氧杂环戊烷-2-基) 苯基) -2- (叔丁基) -4-氯吡嗪-3(2H) -酮



[2057] 用溴化(4- (1,3-二氧杂环戊烷) -2-基) 苯基) 镁溶液(27.3mL, 13.6mmol, 0.5M四氢呋喃溶液) 处理2- (叔丁基) -4,5-二氯吡嗪-3(2H) -酮(3.00g, 13.6mmol) 于乙醚(6.5mL)中的经冷却(0°C) 溶液, 且维持30分钟。用水(20mL)稀释所得混合物, 分离水层, 随后用乙酸乙

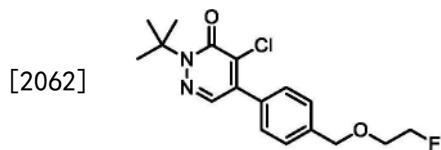
酯($3 \times 50\text{mL}$)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且真空浓缩。随后通过硅胶纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液)来纯化粗物质,得到呈白色固体状的所需产物(2.87g,产率63.0%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.25-3.94 (m, 4H), 1.68 (s, 9H)。

[2058] B部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(2-羟基乙氧基)甲基)苯基)哒嗪-3(2H)-酮



[2060] 在环境温度下,逐滴添加实例51A的产物(0.342g, 1.02mmol)于四氢呋喃(2.0mL)中的溶液到氯化鋁(0.238g, 1.02mmol)和硼氢化钠(77.3mg, 2.04mmol)于四氢呋喃(3.1mL)中的悬浮液中。3小时后,用水(10mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用乙酸乙酯($3 \times 20\text{mL}$)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且浓缩成透明油状物(0.322g,产率93.7%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.72 (s, 1H), 7.36 (br s, 4H), 4.54 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 1.59 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): 159.6, 153.2, 139.0, 135.1, 134.9, 131.0, 129.8, 127.2, 72.9, 71.4, 66.0, 61.9, 27.8; HRMS-TOF (m/z): [M+H]⁺ HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ 的计算值: 337.1313, 实验值: 337.1311。

[2061] C部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)哒嗪-3(2H)-酮

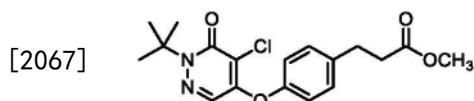


[2063] 用脱氧加氟物(72.3mg, 0.326mmol; 50%甲苯溶液)处理实例51B的产物(0.100g, 0.297mmol)于二氯甲烷(3.0mL)中的经冷却(0°C)溶液,且维持2小时。用水(10mL)稀释所得混合物,分离水层,随后用二氯甲烷($3 \times 10\text{mL}$)萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机层,过滤且真空浓缩。随后通过制备型薄层色谱使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅纯化粗物质,得到呈白色固体状的所需产物(19.7mg,产率19.6%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.72 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 4.60 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46-4.39 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 1.58 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): 159.6, 153.1, 138.8, 135.1, 134.9, 131.0, 129.8, 127.2, 83.0 (d, $J_{\text{CF}}=165\text{Hz}$), 72.9, 69.2 (d, $J_{\text{CF}}=22.5\text{Hz}$), 66.0, 27.8; HRMS-TOF (m/z): [M+H]⁺ HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}^{35}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ 的计算值: 339.1270, 实验值: 339.1268。

[2064] 实例52

[2065] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((3-氟丙基)苯氧基)哒嗪-3(2H)-酮

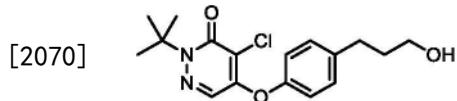
[2066] A部分-制备3-((4-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)苯基)丙酸甲酯



[2068] 根据通用方法B,使用2-(叔丁基)-4,5-二氯哒嗪-3(2H)-酮(0.750g, 3.39mmol)、3-(4-羟苯基)丙酸甲酯(0.734g, 4.07mmol)和碳酸铯(1.76g, 5.43mmol)于二甲基甲酰胺

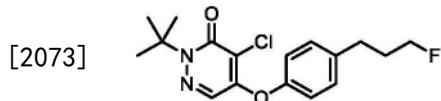
(34.0mL) 中在室温下制备隔夜。分离产量为0.960g; 77.6%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.40 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.64 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ 172.9, 158.9, 152.9, 152.2, 138.2, 130.1, 127.0, 120.2, 119.8, 66.4, 51.6, 35.5, 30.1, 27.8; HRMS: C₁₈H₂₁³⁵ClN₂O₄的计算值: 365.1263, 实验值: 365.1259。

[2069] B部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- (4- (3-羟丙基) 苯氧基) 吡嗪-3 (2H) -酮



[2071] 用氢化锂铝 (0.65mL, 0.65mmol, 1M四氢呋喃溶液) 处理实例52A的产物 (0.473g, 1.30mmol) 于四氢呋喃 (13mL) 中的经冷却 (0°C) 溶液, 随后温热到环境温度。1小时后, 用水 (10mL) 稀释所得混合物, 分离水层, 随后用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤经合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩成淡黄色固体 (0.384g, 87.7%)。¹H (CDCl₃, 600MHz) : δ 7.40 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.65 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) δ 158.9, 153.0, 151.9, 139.6, 130.1, 127.0, 120.0, 119.7, 66.4, 61.9, 34.1, 31.3, 27.8; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O₃的计算值: 337.1313, 实验值: 337.1319。

[2072] C部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- (4- (3-氟丙基) 苯氧基) 吡嗪-3 (2H) -酮

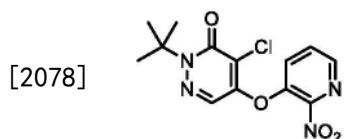


[2074] 用脱氧加氟物 (36.0mg, 0.164mmol; 50% 甲苯溶液) 处理实例52B的产物 (50.0mg, 0.149mmol) 于二氯甲烷 (0.1mL) 中的经冷却 (0°C) 溶液, 且维持1.5小时。用水 (1mL) 稀释所得混合物, 分离水层, 随后用二氯甲烷 (2×10mL) 萃取。经硫酸钠干燥经合并的有机部分, 过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱 (0-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化粗物质, 得到呈黄色油状的所需产物 (5.6mg, 产率11.1%)。¹H NMR (CDCl₃, 600MHz, 含有少量醇类起始物质) : δ 7.34 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.48 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.32 (t, J=5.8Hz, 1H), 3.47 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.58 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz, 含有少量醇类起始物质) : δ 157.9, 151.9, 151.1, 137.8, 129.3 (129.2), 126.0, 118.8, 81.8 (d, J_{CF}=165Hz), 65.4, 42.9, 31.1 (d, J_{CF}=22.5Hz), 29.7 (d, J_{CF}=7.5Hz), 26.84; HRMS-TOF (m/z) : [M+H]⁺ HRMS: C₁₇H₂₀³⁵ClFN₂O₂的计算值: 339.1270, 实验值: 339.1268。

[2075] 实例53

[2076] 制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((2-氟吡啶-3-基) 氧基) 吡嗪-3 (2H) -酮

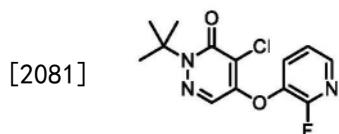
[2077] A部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((2-硝基吡啶-3-基) 氧基) 吡嗪-3 (2H) -酮



[2079] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -4,5-二氯吡嗪-3 (2H) -酮 (0.221g, 1.00mmol)、2-硝基吡啶-3-醇 (0.140g, 1.00mmol) 和碳酸铯 (0.170g, 0.52mmol) 于二甲基甲酰胺

(2.0mL) 中在80°C下制备。分离产量为0.120g;37.0%。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) :δ8.52 (dd, J=4.5, 1.3Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.4, 1.3Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.4, 4.5Hz, 1H), 1.60 (s, 9H);¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) :δ157.62, 151.15, 144.95, 142.38, 138.09, 132.05, 130.95, 128.14, 121.01, 65.99, 27.33。HRMS: C₁₃H₁₃³⁵ClN₄O₄ (M+H) 的计算值: 325.0698; 实验值: 325.0697。

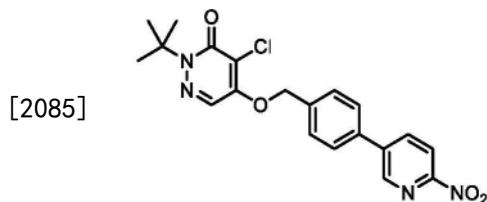
[2080] B部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((2-氟吡啶-3-基) 氧基) 哒嗪-3(2H) -酮



[2082] 将实例53A的产物 (35.7mg, 0.110mmol)、氟化钾 (9.0mg, 0.15mmol) 和KryptofixTM (60.2mg, 0.16mmol) 于二甲亚砜 (2.5mL) 中的溶液加热到125°C且维持30分钟。随后冷却所得混合物至环境温度且用乙酸乙酯 (40mL) 稀释。分离有机层,随后用水 (2×50mL) 和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱 (10-40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化粗物质,得到呈无色油状的所需产物 (25.0mg, 产率76.3%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) :δ8.14 (dt, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.00 (ddd, J=10.2, 7.9, 1.6Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (ddd, J=7.9, 4.8, 0.9Hz, 1H), 1.60 (s, 9H);¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) :δ157.63, 151.52, 143.31 (d, J_{CF}=13.5Hz), 136.40, 136.04, 131.60 (d, J_{CF}=3.0Hz), 127.70, 123.54 (d, J_{CF}=4.5Hz), 120.18, 65.94, 27.34; ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d6) :δ-83.96 (d, J=10.2Hz)。HRMS: C₁₃H₁₃³⁵ClFN₃O₂ (M+H) 的计算值: 298.0753; 实验值: 298.0753。

[2083] 实例54

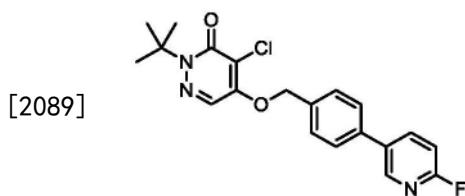
[2084] 制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- (6-硝基吡啶-3-基) 苯甲基) 氧基) 哒嗪-3(2H) -酮



[2086] 在环境温度下,相继用实例48A的产物 (0.105g, 0.250mmol) 于1.5mL二甲氧乙烷中的溶液及碳酸钾水溶液 (0.50mmol; 0.50mL) 处理5-溴-2-硝基吡啶 (50.7mg, 0.250mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (6.7mg; 2.3mol%) 于二甲氧乙烷 (1.5mL) 中的溶液。将所得混合物加热到80°C,维持2小时,随后冷却回到环境温度且用乙酸乙酯 (50mL) 稀释。分离有机层,用水 (2×50mL) 和饱和氯化钠水溶液洗涤,随后经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱 (20-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化粗物质,得到呈淡黄色固体状的所需产物 (75.0mg, 产率72.3%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) :δ9.46 (dd, J=2.7, 0.7Hz, 1H), 8.68 (dd, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 8.36-8.23 (m, 4H), 7.71-7.61 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 1.58 (s, 9H);¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) :δ160.45, 157.79, 153.78, 144.87, 143.15, 138.17, 136.64, 132.71, 128.22, 127.89, 126.17, 120.68, 115.73, 70.90, 65.43, 27.46。HRMS: C₂₀H₁₉³⁵ClN₄O₄ (M+H) 的计算值: 415.1168; 实验值: 415.1168。

[2087] 实例55

[2088] 制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- (6-氟吡啶-3-基) 苯甲基) 氧基) 哒嗪-3(2H) -酮

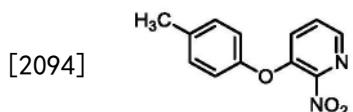


[2090] 在环境温度下,相继用实例48A的产物(85.0mg,0.200mmol)于1.0mL二甲氧乙烷中的溶液和碳酸钾水溶液(0.50mmol;0.50mL)处理5-溴-2-氟吡啶(37.0mg,0.210mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(9.0mg;3.9mol%)于二甲氧乙烷(1.0mL)中的溶液。将所得混合物加热到80℃,维持2小时,随后冷却回到环境温度且用乙酸乙酯(50mL)稀释。分离有机层,用水(2×50mL)和饱和氯化钠水溶液洗涤,随后经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱(20-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质,得到呈白色固体状的所需产物(50.0mg,产率64.5%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ8.58(dt,J=2.6,0.8Hz,1H),8.38-8.24(m,2H),7.87-7.74(m,2H),7.65-7.54(m,2H),7.30(ddd,J=8.6,2.9,0.7Hz,1H),5.52(s,2H),1.58(s,9H);¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆)δ157.79,153.82,145.45(d,J_{CF}=15.0Hz),140.34(d,J_{CF}=8.3Hz),136.01,135.39,133.62(d,J_{CF}=4.5Hz),128.52,127.17,126.18,115.67,109.89,109.39,71.03,65.40,27.47;¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆):δ-70.87(dd,J=8.0,2.8Hz)。HRMS:C₂₀H₁₉³⁵ClFN₃O₂(M+H)的计算值:388.1223;实验值:388.1217。

[2091] 实例56

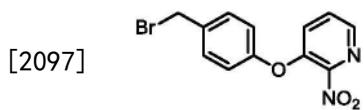
[2092] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟吡啶-3-基)氧基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

[2093] A部分-制备2-硝基-3-(对甲苯氧基)吡啶



[2095] 在70℃下加热对甲酚(0.325g,3.00mmol)、3-溴-2-硝基吡啶(0.404g,2.00mmol)和碳酸钾(0.345g,2.50mmol)于乙腈(2.0mL)中的悬浮液且维持16小时。将所得混合物冷却到室温且用乙酸乙酯(100mL)稀释,随后用水(2×100mL)和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。随后通过硅胶色谱(0-20%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质,获得所需产物(46.0mg,产率10.0%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ8.22(dd,J=4.4,1.5Hz,1H),7.48(dd,J=8.4,4.4Hz,1H),7.41(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.31-7.19(m,2H),7.05-6.95(m,2H),2.39(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃,部分):δ152.16,146.82,141.31,135.46,130.85,128.53,128.07,119.74,20.78。

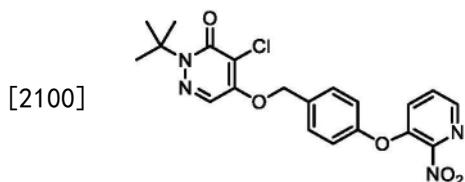
[2096] B部分-制备3-(4-(溴甲基)苯氧基)-2-硝基吡啶



[2098] 将实例56A的产物(0.039g,0.170mmol)、N-溴代丁二酰亚胺(35.0mg,0.200mmol)和过氧化苯甲酰(1mg)于1,2-二氯乙烷(4.0mL)中的溶液加热到回流且维持2小时。将所得混合物冷却到室温且用二氯甲烷(20mL)稀释,分离有机层,随后用水(2×20mL)和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤且浓缩。随后通过硅胶色谱(10-40%乙酸乙酯的己烷溶

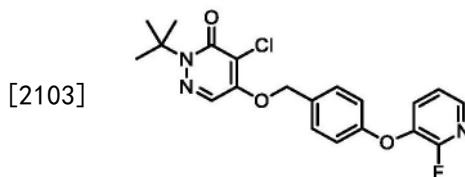
液) 纯化粗黄色油状物, 获得呈淡黄色油状的所需产物 (45.0mg, 产率85.6%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.30 (dd, J=4.3, 1.6Hz, 1H), 7.59-7.43 (m, 4H), 7.12-7.02 (m, 2H), 4.52 (s, 2H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃, 部分) δ154.79, 145.77, 142.31, 135.07, 131.13, 129.28, 128.74, 119.64, 32.33。

[2099] C部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- ((2- 硝基吡啶-3- 基) 氧基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H)-酮



[2101] 根据通用方法B, 使用2- (叔丁基) -4-氯-5-吡嗪-3(2H)-酮 (21.0mg, 0.100mmol)、实例56B的产物 (31.0mg, 0.100mmol) 和碳酸铯 (33.0mg, 0.100mmol) 于二甲基甲酰胺 (1.0mL) 中在80°C下制备。分离产量为20.0mg; 46.4%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ8.22 (dd, J=4.3, 1.7Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 7.04 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 1.57 (s, 9H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃, 部分) : δ158.95, 155.27, 153.50, 145.64, 142.47, 131.98, 129.45, 129.39, 128.79, 124.98, 119.72, 118.54, 71.17, 66.53, 27.86。HRMS: C₂₀H₁₉³⁵ClN₄O₅ (M+H) 的计算值: 431.1117; 实验值: 431.1110。

[2102] D部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- ((2- 氟吡啶-3- 基) 氧基) 苯甲基) 氧基) 吡嗪-3(2H)-酮

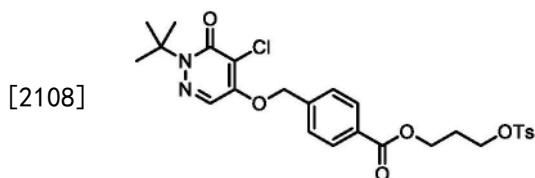


[2104] 将实例56C的产物 (12.0mg, 0.030mmol)、氟化钾 (3.5mg, 0.06mmol) 和KryptofixTM (26.0mg, 0.070mmol) 于二甲亚砜 (2.0mL) 中的溶液加热到125°C且维持30分钟。将所得混合物冷却到室温且用乙酸乙酯 (40mL) 稀释, 随后用水 (2×40mL) 和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤且浓缩。随后通过制备型薄层色谱经二氧化硅 (1% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化粗物质, 获得所需产物 (9.0mg, 产率74.3%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ7.94 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 3H), 7.12 (ddd, J=7.9, 4.8, 0.9Hz, 1H), 7.02-6.90 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 1.57 (s, 9H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ159.00, 156.99, 156.75, 153.80, 153.60, 141.76 (d, J_{CF}=13.5Hz), 130.60 (d, J_{CF}=3.8Hz), 130.46, 129.12, 125.09, 122.19, 118.50, 118.03, 71.37, 66.47, 27.87; ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) : δ-81.30 (d, J=9.8Hz)。HRMS: C₂₀H₁₉³⁵ClFN₃O₃ (M+H) 的计算值: 404.1172; 实验值: 404.1176。

[2105] 实例57

[2106] 制备4- (((1- (叔丁基) -5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢吡嗪-4-基) 氧基) 甲基) 苯甲酸3-氟丙酯

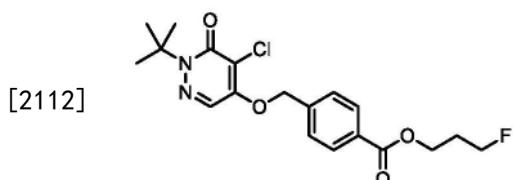
[2107] A部分-制备4- (((1- (叔丁基) -5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢吡嗪-4-基) 氧基) 甲基) 苯甲酸3- (甲苯磺酰氧基) 丙酯



[2109] 将4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯³(0.702g, 2.00mmol)于四氢呋喃/水(10.0mL; 4:1v/v)中的溶液冷却到0°C且用水合氢氧化锂(0.252g, 6.00mmol)一次性处理。0.25小时后, 将当前不透明溶液温热到环境温度且维持16小时。随后用水(50mL)稀释所得溶液, 转移到分液漏斗中, 用乙醚(3×50mL)洗涤且用1M盐酸酸化。用温热的乙酸乙酯(3×50mL)进一步洗涤当前酸性溶液, 且经硫酸镁干燥经合并的乙酸乙酯洗涤液, 过滤且真空浓缩成白色粉末。随后自热乙酸乙酯/戊烷再结晶, 得到经纯化的呈无色针状物的4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸。

[2110] 将由此获得的中间物酸溶解于无水二甲基甲酰胺(20.0mL)中, 随后在环境温度下, 相继用双(4-甲基苯磺酸丙烷-1,3-二酯)(1.15g, 3.00mmol)和碳酸钾(0.415g, 3.00mmol)一次性处理。5小时后, 将所得悬浮液分配于乙酸乙酯与水(每个50mL)之间, 转移到分液漏斗中, 且分离每个层。随后用乙酸乙酯(2×50mL)洗涤水层, 且经硫酸镁干燥经合并的乙酸乙酯洗涤液, 过滤且真空浓缩。随后通过使用从7:3戊烷/乙酸乙酯(500mL)到3:2戊烷/乙酸乙酯(1000mL)的阶段梯度经二氧化硅色谱纯化粗物质。收集在溶离1075-1275mL时的主要产物峰, 合并且真空浓缩成无色油状物(0.566g, 1.03mmol; 51.6%)。¹H NMR: (300MHz, DMSO-d₆) δ 88.25 (1H, s), 7.89 (2H, AA'BB', J_{AB}=8.3Hz, J_{AA'}=2.0Hz), 7.75 (2H, AA'BB', J_{AB}=8.3Hz, J_{AA'}=2.0Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.35 (2H, d, J=7.9Hz), 5.57 (2H, s), 4.23 (2H, d, J=5.9Hz), 4.18 (2H, t, J=5.7Hz), 2.27 (3H, s), 2.04 (2H, tt, J=5.9, 5.9Hz), 1.57 (9H, s)。¹³C NMR: (75MHz, DMSO-d₆) δ 165.0, 157.7, 153.7, 144.8, 140.8, 132.0, 130.0, 129.5, 129.4, 127.5, 126.1, 115.8, 70.7, 67.5, 65.4, 60.5, 27.5, 27.4, 20.9。HRMS: C₂₆H₂₉³⁵ClN₂O₇S(M+H)的计算值: 549.1457; 实验值: 549.1467。TLC: R_f 0.33(硅胶, 1:1戊烷/乙酸乙酯, uv)。

[2111] B部分-制备4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸3-氟丙酯



[2113] 将4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯³(0.702g, 2.00mmol)于四氢呋喃/水(10.0mL; 4:1v/v)中的溶液冷却到0°C且用水合氢氧化锂(0.252g, 6.00mmol)一次性处理。0.25小时后, 将当前不透明溶液温热到环境温度且维持16小时。随后用水(50mL)稀释所得溶液, 转移到分液漏斗中, 用乙醚(3×50mL)洗涤且用1M盐酸酸化。用温热的乙酸乙酯(3×50mL)进一步洗涤当前酸性溶液, 且经硫酸镁干燥经合并的乙酸乙酯洗涤液, 过滤且真空浓缩成白色粉末。

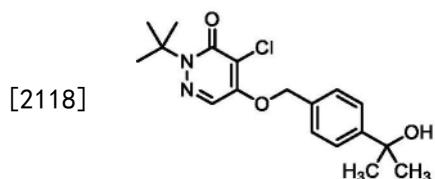
[2114] 将由此获得的中间物酸溶解于无水二甲基甲酰胺(5.00mL)中, 随后在环境温度

下,相继用4-甲基苯磺酸3-氟丙酯(0.697g,3.00mmol)和碳酸钾(0.415g,3.00mmol)一次性处理。0.25小时后,将所得溶液温热到55°C,维持1.5小时,随后冷却到环境温度且用乙酸乙酯稀释(每个150mL),转移到分液漏斗中。随后用饱和氯化钠水溶液(5×50mL)洗涤由此获得的乙酸乙酯溶液,经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩成琥珀色油状物。随后通过使用3:1戊烷/乙酸乙酯经二氧化硅(30×200mm)色谱纯化粗物质。收集在溶离300-560mL时的主要产物峰,合并且真空浓缩成白色固体(0.680g,1.71mmol;85.7%)。¹H NMR:(300MHz,DMSO-d₆)δ8.23(1H,s),8.03(2H,AA'BB',J_{AB}=8.5Hz,J_{AA'}=1.9Hz),7.60(2H,AA'BB',J_{AB}=8.7Hz,J_{BB'}=1.9Hz),5.56(2H,s),4.61(2H,dt,J=47.2,5.9Hz),4.38(2H,t,J=6.3Hz),2.11(2H,dtt,J=25.9,6.1,6.1Hz)1.57(9H,s)。¹⁹F NMR:(282MHz,DMSO-d₆)δ-220.4(1F,tt,J=47.1,25.8Hz)。¹³C NMR:(75MHz,DMSO-d₆)δ165.3,157.7,153.7,140.8,129.6,129.5,127.5,126.1,115.8,80.9(d,J=161.9Hz),70.7,65.4,61.0(d,J=5.6Hz),29.2(d,J=19.6Hz),27.4。HRMS:C₁₉H₂₂³⁵ClFN₂O₄(M+H)的计算值:397.1325;实验值:397.1330。TLC:R_f0.24(硅胶,3:1戊烷/乙酸乙酯,uv)。

[2115] 实例58

[2116] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(2-(2-氟乙氧基)丙-2-基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮

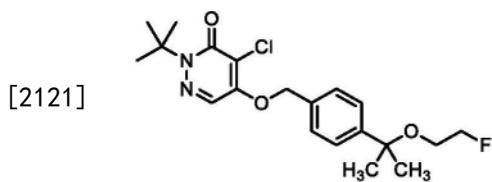
[2117] A部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(2-羟基丙-2-基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



[2119] 在环境温度下,用碳酸铯(1.96g,6.00mmol)一次性处理2-(叔丁基)-4,5-二氯哒嗪-3(2H)-酮(0.995g,4.50mmol)和2-(4-(羟甲基)苯基)丙-2-醇(0.499g,3.00mmol;例如参见麦卡切克(Machacek),迈克尔(Michelle R.);海德尔(Haidle),安德鲁(Andrew);扎别瑞克(Zabierek),安娜(Anna A.);孔纳德(Konrad),卡琳(Kaleen M.);阿尔特曼(Altman),迈克尔(Michael D.)(默克公司(Merck&Co., Inc.))制备作为双面酶抑制剂的噻唑甲酰胺(Preparation of thiazolecarboxamides as inhibitors of Janus kinases.)PCT国际申请案WO 2010/011375.2010年1月28日)于无水二甲基甲酰胺(15.0mL)中的溶液。随后将所得悬浮液浸于预热油浴中,且在80°C下维持2.5小时。将悬浮液无人照看地冷却到环境温度且维持20小时。随后将所得悬浮液分配于乙酸乙酯(150mL)与水(25mL)之间,转移到分液漏斗中,且分离每个层。随后用饱和氯化钠水溶液(5×25mL)洗涤乙酸乙酯层,经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩成琥珀色油状物。随后通过使用3:2己烷/乙酸乙酯经二氧化硅(40×170mm)色谱纯化粗物质。收集在溶离400-700mL时的主要产物峰,合并且真空浓缩成白色固体。随后自热乙酸乙酯/戊烷再结晶,得到呈无色针状物的所需产物(0.682g,1.95mmol;64.9%)。¹H NMR:(300MHz,DMSO-d₆)δ8.26(s,1H),7.51(2H,AB,J_{AB}=8.3Hz),7.39(2H,AB,J_{AB}=8.3Hz),5.42(s,2H),5.01(s,1H),1.57(s,9H),1.42(s,6H)。¹³C NMR:(75MHz,DMSO-d₆)δ157.8,153.9,151.0,132.8,127.4,126.2,124.8,115.5,71.4,70.5,65.3,31.8,27.4。HRMS:C₁₈H₂₃³⁵ClN₂O₃(M+H)的计算值:351.1470;实验值:351.1474。TLC:R_f0.16(硅胶,7:3己

烷/乙酸乙酯, CAM)。

[2120] B部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- (2- (2-氟乙氧基) 丙-2-基) 苯甲基) 氧基) 哌嗪-3(2H) -酮

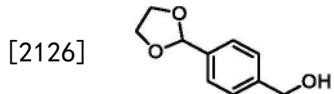


[2122] 在环境温度下,用11.4mg水合对甲苯磺酸(0.06mmol;20mol%)一次性处理A部分的产物(0.105g,0.300mmol)于2-氟乙醇(1.75mL)中的溶液。24小时后,在真空中移除所有挥发物,且通过使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅(30×185mm)色谱直接纯化残余物。收集在溶离360-450mL时的主要产物峰,合并且真空浓缩成无色油状物(81.2mg,0.205mmol;68.3%)。¹H NMR: (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (1H, s) , 7.55-7.39 (4H, m) , 5.44 (2H, s) , 4.62-4.52 (1H, m) , 4.47-4.36 (1H, m) , 3.46-3.34 (1H, m) , 3.36-3.25 (1H, m) , 1.58 (9H, s) , 1.49 (6H, s) 。¹⁹F NMR: (282MHz, DMSO-d₆) δ -222.01 (1F, tt, J=47.8, 30.6Hz) 。¹³C NMR: (75MHz, DMSO-d₆) δ 157.8, 153.9, 146.3, 133.9, 127.7, 126.1, 125.8, 115.5, 83.17 (d, J=166.3Hz) , 76.3, 71.2, 65.3, 61.89 (d, J=19.2Hz) , 28.0, 27.4。HRMS: C₂₀H₂₆³⁵ClFN₂O₃ (M+H) 的计算值: 397.1689; 实验值: 397.1695。TLC: R_f 0.51 (硅胶, 3:2己烷/乙酸乙酯, uv)。

[2123] 实例59

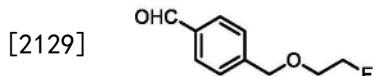
[2124] 制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- ((2-氟乙氧基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 哌嗪-3(2H) -酮

[2125] A部分-制备(4- (1,3-二氧化杂环戊烷-2-基) 苯基) 甲醇



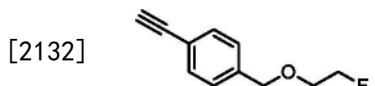
[2127] 将4-甲酰基苯甲酸甲酯(4.92g,30.0mmol)溶解于无水甲苯(50.0mL)中,相继用乙二醇(1.84mL,33.0mmol)和对甲苯磺酸(57.1mg,0.300mmol)处理,随后在迪恩-斯达克(Dean-Stark)条件下加热到回流;在1小时内形成缩醛。随后将溶液冷却到22°C且使用注射泵用氢化钠双(2-甲氧基乙氧基)铝(45.0mmol;12.7mL 70.3重量%甲苯溶液)以0.5mL/min的速率直接处理。添加完成时,将所得溶液冷却到0°C,用饱和酒石酸钾水溶液(100mL)小心处理,随后剧烈搅拌1小时;观察到平稳地形成澄清溶液。随后用乙酸乙酯(50mL)稀释所得双相,转移到锥形漏斗中,且分离每个层。随后用乙酸乙酯(3×50mL)洗涤水层,且经硫酸镁干燥经合并的乙酸乙酯和甲苯溶液,过滤且真空浓缩成无色油状物。随后通过使用1:1戊烷/乙酸乙酯经二氧化硅(50×135mm)色谱纯化粗产物。收集在溶离425-725mL时的主要产物峰,合并且真空浓缩成无色油状物,使其在冷冻机中固化(经两步,4.50g,83.2%)。¹H NMR: (600MHz, CDCl₃) δ 7.48 (2H, AB, J_{AB}=8.1Hz) , 7.39 (2H, AB, J_{AB}=8.3Hz) , 5.82 (1H, s) , 4.71 (2H, d, J=6.0Hz) , 4.08 (4H, AA'BB', J_{AA'}=J_{BB'}=7.2Hz, J_{AB}=-7.5Hz, J_{AB'}=6.4Hz) , 1.63 (1H, t, J=6.0Hz) 。¹³C NMR: (75MHz, CDCl₃) δ 142.0, 137.2, 126.8, 126.6, 103.5, 65.3, 64.9。

[2128] B部分-制备4- ((2-氟乙氧基) 甲基) 苯甲醛



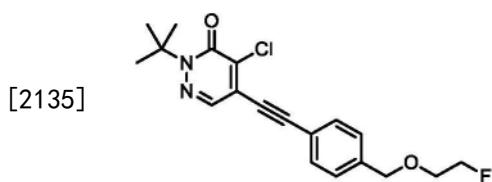
[2130] 在环境温度下,相继用1-溴-2-氟乙烷(3.73mL,50.0mmol)和粉末状氢氧化钾(5.61g,0.100mol)一次性处理实例59A的产物(1.80g,10.0mmol)于无水乙腈(50.0mL)中的溶液。0.5小时后,将所得悬浮液温热到80°C,随后维持2.5小时。冷却到环境温度后,用水(100mL)稀释悬浮液,转移到分液漏斗中,随后用乙酸乙酯(3×100mL)洗涤。经硫酸镁干燥经合并的乙酸乙酯洗涤液,过滤且真空浓缩成无色物,其通过使用1:1戊烷/乙醚经二氧化硅(50×195mm)色谱直接纯化,得到呈无色油状的2-((2-氟乙氧基)甲基)苯基-1,3-二氧戊环(2.04g,9.02mmol;90.2%)。随后将经纯化的缩醛(0.423g,2.00mmol)在环境温度下溶解于湿丙酮(8.00mL)中且用稀盐酸(2.00mmol;2.00mL 1.0N水溶液)直接处理。搅拌18小时后,将所得混合物分配于乙醚与饱和碳酸氢钠水溶液(每个50mL)之间,转移到锥形漏斗中,且分离每个层。随后用乙醚(2×50mL)洗涤水层,且经硫酸镁干燥经合并的醚溶液,过滤且真空浓缩。通过在减压下减压蒸馏(bulb-to-bulb distillation)纯化,得到呈无色油状的标题化合物(0.340g,1.87mmol;93.4%)。

[2131] C部分-制备1-乙炔基-4-((2-氟乙氧基)甲基)苯



[2133] 在环境温度下,将四溴化碳(1.06g,3.20mmol)、锌粉(0.210g,3.20mmol)和三苯基膦(0.840g,3.20mmol)添加到实例59B的产物(0.290g,1.60mmol)于二氯甲烷(10.0mL)中的溶液中。使用标准处理程序分离粗二溴中间物,将其溶解于无水四氢呋喃(8.00mL)中,随后冷却到-78°C且用正丁基锂于四氢呋喃(2.00mL)中的溶液处理。随后将所得混合物温热到环境温度,用水处理且用乙酸乙酯萃取。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯溶液,随后经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。随后通过使用9:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅(12g)色谱纯化由此获得的粗物质,得到标题化合物(0.190g,66.6%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.50-7.44 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H)。¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) δ 139.19, 131.60, 127.51, 120.72, 83.68 (d, J=51.8Hz), 81.82, 80.62, 71.41, 69.10 (d, J=18.8Hz)。

[2134] D部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)哒嗪-3(2H)-酮



[2136] 在环境温度下,将三氟甲烷磺酸1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-酯(0.175g,0.523mmol)、实例59C的产物(95.0mg,0.533mmol)、反式-二氯(三苯基膦)钯(II)(11.0mg,0.0157mmol;3.0mol%)、碘化铜(I)(30.0mg,0.158mmol)、碘化正四丁铵(0.576g,1.55mmol)和三乙氨(220μL,1.58mmol)于无水四氢呋喃(5.00mL)中的溶液搅拌2小时,随后用乙酸乙酯稀释且通过硅藻土过滤,转移到分液漏斗中。随后用水和饱和氯化钠水溶液洗

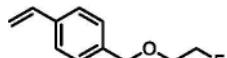
涤乙酸乙酯溶液,经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。随后通过使用3:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅(4g)色谱纯化由此获得的粗物质,得到标题化合物(90.0mg,46.5%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(s, 1H), 7.66-7.63(m, 2H), 7.48-7.45(m, 2H), 4.68-4.66(m, 1H), 4.61(s, 2H), 4.52-4.50(m, 1H), 3.79-3.76(m, 1H), 3.69-3.66(m, 1H), 1.60(s, 9H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆) δ 155.85, 141.13, 136.51, 134.28, 131.97, 127.71, 124.57, 119.20, 102.11, 84.02, 81.58(d, J=36.0Hz), 71.33, 69.25(d, J=19.5Hz), 65.89, 27.30。¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -221.61(tt, J=48.0, 31.1Hz)。HRMS: C₁₉H₂₀³⁵C1FN₂O₂ (M+H) 的计算值: 363.1270; 实验值: 363.1266。

[2137] 实例60

[2138] 制备(E)-2-(叔丁基)-4-氯-5-((2-氟乙氧基)甲基)苯乙烯基)哒嗪-3(2H)-酮

[2139] A部分-制备1-((2-氟乙氧基)甲基)-4-乙烯苯

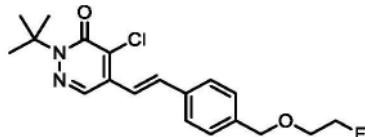
[2140]



[2141] 将溴化甲基三苯基𬭸(0.260g, 0.728mmol)和氢化钠(80.0mg, 3.33mmol)于无水四氢呋喃(2.50mL)中的悬浮液冷却到0°C,随后用实例59A的产物(0.110g, 0.604mmol)处理。随后随着冰块融化,将所得混合物缓慢温热到环境温度。2小时后,用乙醚稀释悬浮液,转移到分液漏斗中,随后用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。随后通过使用9:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅(4g)色谱纯化由此获得的粗物质,得到标题化合物(40.0mg, 36.7%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.29(m, 2H), 7.24(d, J=8.2Hz, 2H), 6.64(dd, J=17.6, 10.9Hz, 1H), 5.67(dd, J=17.6, 1.0Hz, 1H), 5.17(dd, J=10.9, 0.9Hz, 1H), 4.64-4.56(m, 1H), 4.52(s, 2H), 4.47-4.38(m, 1H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H)。¹⁹F NMR(282MHz, CDCl₃) δ -223.12(tt, J=48.0, 31.1Hz)。

[2142] B部分-制备(E)-2-(叔丁基)-4-氯-5-((2-氟乙氧基)甲基)苯乙烯基)哒嗪-3(2H)-酮

[2143]

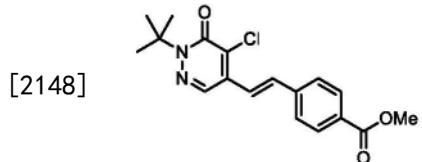


[2144] 将三氟甲烷磺酸1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-酯(0.180g, 0.538mmol)、实例60A的产物(0.140g, 0.777mmol)、反式-二氯双(三邻甲苯基𬭸)钯(II)(40.0mg, 0.057mmol; 7.3mol%)和三乙氨(120μL, 0.860mmol)于无水二甲基甲酰胺(5.00mL)中的溶液温热到110°C且维持2小时。冷却到环境温度后,用乙酸乙酯稀释所得混合物,且通过硅藻土过滤,转移到分液漏斗中。随后用水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯溶液,经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。随后通过使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅(4g)色谱纯化由此获得的粗物质,得到标题化合物(50.0mg, 25.5%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.04(s, 1H), 7.60-7.57(m, 2H), 7.44-7.41(m, 2H), 7.29(d, J=6.0Hz, 1H), 4.72-4.69(m, 1H), 4.65(s, 2H), 4.56-4.53(m, 1H), 3.84-3.81(m, 1H), 3.74-3.71(m, 1H), 1.69(s, 9H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆) δ 157.59, 139.74, 136.58, 135.09, 134.98, 132.73, 130.83, 128.16, 127.58, 120.07, 83.08(d, J=168.0Hz), 72.87, 69.42(d, J=19.5Hz), 66.08, 27.85。¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) δ -223.04(tt, J=47.9, 28.2Hz)。HRMS: C₁₉H₂₂³⁵C1FN₂O₂ (M+H) 的计算值:

365.1427; 实验值: 365.1421。

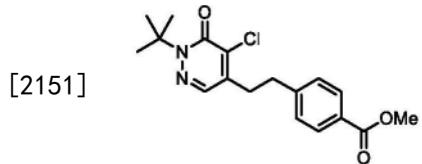
[2145] 实例61

[2146] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)哒嗪-3(2H)-酮
 [2147] A部分-制备(E)-4-(2-(1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)乙烯基)苯甲酸甲酯



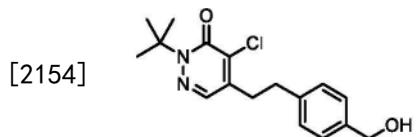
[2149] 将三氟甲烷磺酸1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-酯(0.400g, 1.20mmol)、4-乙烯基苯甲酸甲酯(0.210g, 1.29mmol)、反式-二氯双(三邻甲苯基膦)钯(II)(40.0mg, 0.057mmol; 4.8mol%)和三乙氨(80.0μL, 0.574mmol)于无水二甲基甲酰胺(2.00mL)中的溶液温热到110°C且维持2小时。冷却到环境温度后, 用乙酸乙酯稀释所得混合物, 且通过硅藻土过滤, 转移到分液漏斗中。随后用水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯溶液, 经硫酸镁干燥, 过滤且真空浓缩。随后通过使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅(12g)色谱纯化由此获得的粗物质, 得到标题化合物(80.0mg, 19.2%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.08 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.48-7.32 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.70 (s, 9H)。

[2150] B部分-制备4-(2-(1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)乙基)苯甲酸甲酯



[2152] 在环境温度下, 用氧化铂(II)(20.0mg, 0.088mmol)一次性处理实例61A的产物(50.0mg, 0.144mmol)于2:1甲醇/二氯甲烷(15.0mL)中的溶液。在氢大气下搅拌所得悬浮液, 随后通过硅藻土与硅胶的混合物过滤且真空浓缩所得滤液。随后通过使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅(4g)色谱纯化由此获得的粗物质, 得到标题化合物(30.0mg, 59.7%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, J=8.2Hz), 3.93 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 4H), 1.66 (s, 9H)。

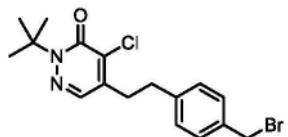
[2153] C部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-(4-(羟甲基)苯乙基)哒嗪-3(2H)-酮



[2155] 将实例61B的产物(30.0mg, 0.086mmol)于四氢呋喃(2.00mL)中的溶液冷却到0°C, 随后用氢化锂铝(0.4mL, 0.4mmol, 1M四氢呋喃溶液)处理且温热到环境温度。1小时后, 用水(20mL)稀释所得混合物, 分离水层, 随后用二氯甲烷(3×20mL)洗涤。用饱和氯化钠水溶液进一步洗涤经合并的有机洗涤液, 随后经硫酸镁干燥, 过滤且真空浓缩, 得到标题化合物(20.0mg), 其不经额外纯化即用于后续反应中。

[2156] D部分-制备5- (4- (溴甲基) 苯乙基) -2- (叔丁基) -4- 氯哒嗪-3(2H) -酮

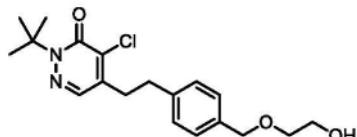
[2157]



[2158] 用三溴化磷 (0.030mmol; 30 μ L 1M二氯甲烷溶液) 直接处理实例61C的产物 (20.0mg, 0.062mmol) 于二氯甲烷 (1.00mL) 中的溶液, 随后在环境温度下搅拌1小时。随后用二氯甲烷 (20mL) 稀释所得混合物, 转移到分液漏斗中, 且用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤且真空浓缩, 得到标题化合物 (20.0mg) , 其不经额外纯化即用于后续反应中。 1 H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H) , 7.33-7.28 (m, 2H) , 7.23-7.17 (m, 2H) , 4.56 (s, 2H) , 3.80-3.74 (m, 2H) , 3.63-3.57 (m, 2H) , 2.93 (s, 4H) , 1.67 (s, 9H) 。

[2159] E部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- (4- ((2-羟基乙氧基) 甲基) 苯乙基) 哒嗪-3(2H) -酮

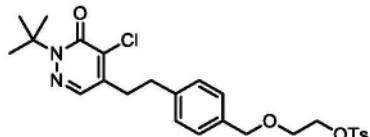
[2160]



[2161] 用实例61D的产物 (20.0mg, 0.052mmol) 于无水四氢呋喃 (2.00mL) 中的溶液处理氢化钠 (0.20mmol; 8.0mg 60% 矿物油分散液) 和乙二醇 (10.0 μ L, 0.18mmol) 的悬浮液, 且加热所得混合物到回流。4小时后, 将反应混合物冷却到环境温度, 用二乙醚 (20mL) 稀释, 随后转移到分液漏斗中, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤且真空浓缩。随后通过使用7:3己烷/乙酸乙酯经二氧化硅 (4g) 色谱纯化由此获得的粗物质, 得到标题化合物 (5.5mg, 29.0%)。 1 H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H) , 7.32-7.28 (m, 2H) , 7.22-7.18 (m, 2H) , 4.57 (s, 2H) , 3.80-3.76 (m, 2H) , 3.63-3.59 (m, 2H) , 2.93 (s, 4H) , 1.67 (s, 9H) 。

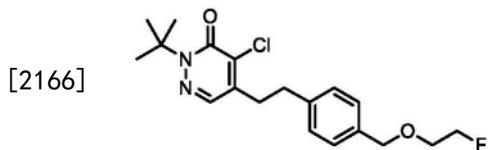
[2162] F部分-制备4-甲基苯磺酸2- ((4- (2- (1- (叔丁基) -5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基) 乙基) 苯甲基) 氧基) 乙酯

[2163]



[2164] 根据通用方法D, 使用实例61E的产物 (5.5mg, 0.015mmol) 、对甲苯磺酰氯 (8.0mg, 0.042mmol) 、4-二甲基氨基吡啶 (一种晶体) 和三乙氨 (0.010mL, 0.072mmol) 制备。分离产量为5.0mg; 64.2%。 1 H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.79 (m, 2H) , 7.50 (s, 1H) , 7.39-7.30 (m, 2H) , 7.25-7.17 (m, 4H) , 4.49 (s, 2H) , 4.27-4.17 (m, 2H) , 3.73-3.63 (m, 2H) , 2.93 (s, 4H) , 2.46 (s, 3H) , 1.67 (s, 9H)。 13 C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 157.53, 144.74, 140.72, 139.49, 135.95, 135.18, 134.90, 133.11, 129.78, 128.35, 128.05, 127.96, 72.96, 69.21, 67.52, 66.26, 33.56, 32.69, 27.77, 21.63。

[2165] G部分-制备2- (叔丁基) -4-氯-5- ((4- ((2-氟乙氧基) 甲基) 苯基) 乙炔基) 哒嗪-3(2H) -酮

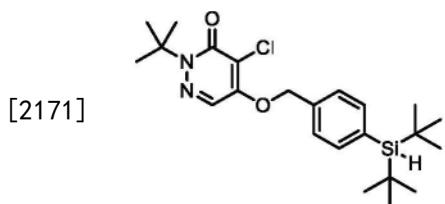


[2167] 在环境温度下,用经铅(20.0mg,0.094mmol)毒化的5%钯/碳酸钙一次性处理实例59C的产物(40.0mg,0.110mmol)于1:1乙酸乙酯/己烷(10.0mL)中的溶液。在氢大气下搅拌所得悬浮液,随后通过硅藻土与硅胶的混合物过滤且真空浓缩所得滤液。随后通过使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅(4g)色谱纯化由此获得的粗物质,得到标题化合物(20.0mg,49.6%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ7.89(s,1H),7.29-7.22(m,4H),4.65-4.62(m,1H),4.50(s,2H),4.49-4.46(m,1H),3.72-3.69(m,1H),3.62-3.59(m,1H),2.91-2.89(m,4H),1.58(s,9H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆)δ156.34,141.37,139.41,136.10,135.56,133.71,128.15,127.71,82.95(d,J=164Hz),71.78,68.82(d,J=18.8Hz),65.27,32.62,31.78,27.34。¹⁹F NMR(282MHz,DMSO)δ-221.51(tt,J=48.0,31.1Hz)。HRMS:C₁₉H₂₄³⁵ClFN₂O₂(M+H)的计算值:367.1583;实验值:367.1580。

[2168] 实例62

[2169] 制备硅烷基衍生物

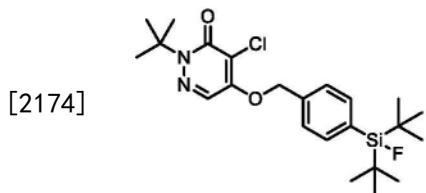
[2170] A部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(二叔丁基硅烷基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮



[2172] 在环境温度下,相继用(4-(二叔丁基硅烷基)苯基)甲醇(0.706g,2.82mmol;例如参见詹姆斯(James,D.);埃斯库迭尔(Escudier,J.-M.);艾米吉斯(Amigues,E.);舒尔茨(Schulz,J.);维迪(Virty,C.);博德纳维(Bordenave,T.);斯洛斯克-皮诺(Szlosek-pinaud,M.);富凯(Fouquet,E.A)有效合成用于PET造影的经改质的核苷和寡核苷酸的“点击化学”方法(“click chemistry”approach to the efficient synthesis of modified nucleosides and oligonucleotides for PET imaging.)四面体通讯,2010,51,1230-1232)、三苯基膦(0.929g,3.54mmol)和偶氮二甲酸二乙酯(0.617g,3.54mmol)处理2-(叔丁基)-4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(0.476g,2.36mmol)于四氢呋喃(23.6mL)中的溶液。90分钟后,用水(50mL)稀释所得混合物,转移到分液漏斗中,且分离水层,随后用乙酸乙酯(3×100mL)洗涤。经硫酸钠干燥经合并的有机洗涤液,过滤且真空浓缩成橙色油状物。随后用乙醚湿磨粗物质2小时且过滤所得悬浮液以移除悬浮的氧化三苯基膦。通过使用0-50%乙酸乙酯/己烷梯度经二氧化硅色谱纯化滤液,得到呈白色固体状的标题化合物(0.227g,22.1%)。¹H NMR:(300MHz,CDCl₃)δ7.76(s,1H),7.64(d,2H,J=8.12Hz),7.40(d,2H,J=8.12Hz),5.34(s,2H),3.90(s,1H),1.55(s,9H),1.07(s,18H);¹³C NMR:(75MHz,CDCl₃)δ159.04,153.78,136.49,136.29,135.43,126.03,125.18,98.55,71.91,66.38,28.87,27.87,18.99。HRMS:C₂₃H₃₅³⁵ClN₂O₂Si(M+Na)的计算值:429.1736;实验值:429.1729。

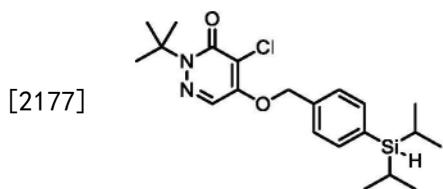
[2173] B部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(二叔丁基氟硅烷基)苯甲基)氧基)哒嗪-3

(2H)-酮



[2175] 将实例62A的产物(5.0mg,0.011mmol)于二甲亚砜(0.3mL)中的溶液添加到4,7,13,16,21,24-六氧杂-1,10-二氮杂双环[8.8.8]二十六烷(8.7mg,0.023mmol)和氟化钾(0.6mg,0.011mmol)的混合物中,随后温热到35°C。10分钟后,将所得混合物冷却到环境温度,随后用水(0.5mL)稀释,转移到分液漏斗中。随后用乙酸乙酯(3×2mL)洗涤水层,且经硫酸钠干燥经合并的洗涤液,过滤且真空浓缩成油状物。随后通过制备型薄层色谱使用4:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅纯化由此获得的粗物质,得到呈白色固体状的标题化合物(3.2mg,70.6%;例如参见穆(Mu L.);霍尼(Hoehne,A.);舒比格(Schubiger,P.A.);艾米塔梅(Ametamey,S.M.);格拉哈姆(Graham,K.);希尔(Cyr,J.E.);丁克博格(Dinkelborg,L.);斯迪菲尔德(Stellfeld,T.);斯瑞瓦森(Srinivasan,A.);沃格塔曼(Voigtmann,U.);克拉尔(Klar,U.)用于PET造影的单步骤18F放射标记的基于硅的构筑嵌段(Silicon-based Building blocks for one step 18F-radiolabeling of peptides for PET imaging.)应用化学国际版(Angew.Chem.Int.Ed.)2008,47,4922-4925)。¹H NMR:(300MHz,CDCl₃)δ7.72-7.59(m,3H),7.33(d,2H,J=8.14Hz),5.24(s,2H),1.57(s,9H),0.97(s,18H)。¹³C NMR(75MHz,CDCl₃,部分)δ158.03,152.73,135.12,133.66(d,J=4.5Hz),125.09,124.12,98.97,70.79,65.43,26.87,26.29,19.23(d,J=12.0Hz)。¹⁹F NMR:(282MHz,CDCl₃)δ-188.74(1F,s)。HRMS:C₂₃H₃₄³⁵ClFN₂O₂Si(M+H)的计算值:453.2135;实验值:453.2139。

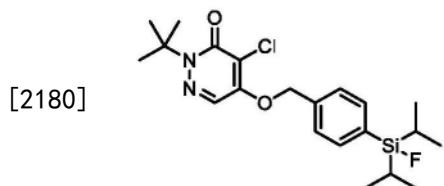
[2176] C部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(二异丙基硅烷基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮



[2178] 在环境温度下,相继用(4-(二异丙基硅烷基)苯基)甲醇(0.627g,2.82mmol;例如参见詹姆斯;埃斯库达尔;艾米古斯;舒尔茨;维迪;博德纳维;斯洛斯克-皮诺;富凯,有效合用于PET造影的经改质的核昔和寡核昔酸的“点击化学”方法四面体通讯,2010,51,1230-1232)、三苯基膦(0.929g,3.54mmol)和偶氮二甲酸二乙酯(0.617g,3.54mmol)处理2-(叔丁基)-4-氯-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(0.476g,2.36mmol)于四氢呋喃(23.6mL)中的溶液。2小时后,用水(50mL)稀释所得混合物,转移到分液漏斗中,且分离水层,随后用乙酸乙酯(3×100mL)洗涤。经硫酸钠干燥经合并的有机洗涤液,过滤且真空浓缩成油状物。随后用乙醚湿磨粗物质2小时且过滤所得悬浮液以移除悬浮的氧化三苯基膦。通过使用0-50%乙酸乙酯/己烷梯度经二氧化硅色谱纯化滤液,得到呈白色固体状的标题化合物(0.259g,产率27.0%)。¹H NMR:(300MHz,CDCl₃)δ7.55(s,1H),7.38(d,2H,J=8.03Hz),7.19(d,2H,J=8.12Hz),5.12(s,2H),3.77(m,1H),1.46(s,9H),1.05(m,2H),0.87(dd,J=6.0Hz,6H),0.82

(dd, $J=6.0\text{Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 159.03, 153.76, 136.01, 135.63, 135.21, 126.18, 125.14, 71.90, 66.39, 27.87, 18.61, 18.45, 10.65。HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Si}(\text{M}+\text{H})$ 的计算值: 407.1916; 实验值: 407.1922。

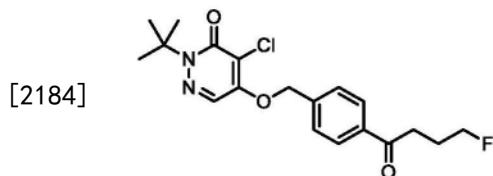
[2179] D部分-制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(二异丙基氟硅烷基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮



[2181] 在-78°C下,将实例62C的产物(5.0mg, 0.011mmol)于四氢呋喃(0.3mL)中的溶液添加到氟化四丁铵溶液(0.011mmol; 0.011mL 1M四氢呋喃溶液)中。6小时后,将所得混合物温热到-20°C且再维持20小时。温热到环境温度后,通过制备型薄层色谱使用9:1己烷/乙酸乙酯经二氧化硅直接纯化粗混合物,得到呈无色油状的标题化合物(4.2mg, 82.4%)。 ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, $J=7.84\text{Hz}$), 5.24 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.16-1.25 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 12H)。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3 , 部分) δ 159.01, 153.70, 136.53, 134.43 (d, $J=3.7\text{Hz}$), 126.29, 125.08, 71.76, 66.43, 27.87, 16.65, 16.62, 12.30 (d, $J=12.7\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR: (282MHz, CDCl_3) δ -187.01 (t, $J=5.6\text{Hz}$)。

[2182] 实例63

[2183] 制备2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-(4-氟丁酰基)苯甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮



[2185] 在环境温度下,用[(IPr)AuCl] (例如参见迈瑞恩(Marion, N.) ; 拉蒙(Ramon, R.) ; 诺兰(Nolan, S.P.)在百万分之一催化剂负载下的[(NHC)AuI]催化的无酸水合([(NHC)AuI]-Catalyzed Acid Free Hydration of Alkynes at Part-Per-Million Catalyst Loadings.) 美国化学会志2009, 131, 448-449) 和六氟锑酸银处理实例43D的产物于1,4-二噁烷中的溶液。1分钟后,添加水且将所得混合物温热到120°C且维持隔夜。冷却到环境温度后,在真空中移除所有挥发性物质且通过经二氧化硅色谱纯化残余物,得到标题化合物。

[2186] 实例64

[2187] A部分-由牛心脏制备亚粒线体粒子

[2188] 如李斯特(Lester)等人所述来制备牛心脏粒线体 (例如参见李斯特(Lester R.L.) ; 史密斯(Smith A.L.)对电子传递系统的研究.28.由牛心脏线粒体引起的四唑盐减少的模式; 辅酶Q和其它脂质的作用(Studies on the electron transport system.28.The mode of reduction of tetrazolium salts by beef heart mitochondria; role of coenzyme Q and other lipids.)生物化学和生物物理学报(Biochim Biophys Acta.)1961, 47, 475-96)。简单说来,将牛心脏切碎且使200g经研磨的心脏组织悬浮于400mL 0.25M蔗糖、0.01M Tris-Cl、1mM Tris-丁二酸盐和0.2mM乙二胺四

乙酸(EDTA)中且在瓦林掺混机(Waring blender)中匀化。使匀浆以1,200×g离心20分钟,且使上清液以26,000×g离心15分钟,产生粒线体集结粒。如由BioRad蛋白质分析试剂盒(加利福尼亚洲海克力斯的伯乐生命科学研究中心(BioRad Life Science Research, Hercules, CA))所测量,使用0.25M蔗糖、10mM Tris-乙酸盐(pH 7.5)、1.5mM三磷酸腺苷(ATP)及10mM氯化镁将粒线体样品的蛋白质浓度调整到20mg/mL。将样品储存在-80°C下。

[2189] 如松野-八木(Matsuno-Yagi)等人所述,由粒线体制备牛亚粒线体粒子(SMP)(例如参见松野-八木,A.;海特菲(Hatefi,Y.)对氧化磷酸化机制的研究(Studies on the mechanism of oxidative phosphorylation.)ATP合成中的催化位点协同性(Catalytic site cooperativity in ATP synthesis.)生物化学杂志(J.Biol.Chem.)1985,260,11424-7)。简单说来,在冰浴中用70%最大输出量的数字式布兰森超音波仪(digital Branson sonifier;Branson,Danbury,CT)以15mL的批次音波处理经分离的牛心脏粒线体1分钟。在4°C下,使音波处理的悬浮液以16,000×g离心10分钟,且使上清液以150,000×g离心45分钟。使亚粒线体集结粒再悬浮于含有0.25M蔗糖、10mM Tris-乙酸盐(pH 7.5)的缓冲液中。使用BioRad蛋白质分析试剂盒(加利福尼亚洲海克力斯的伯乐生命科学研究中心)测定蛋白质浓度,且将样品以20mg/mL的浓度储存在-80°C下。

[2190] B部分-亚粒线体粒子(SMP)催化活性及化合物抑制分析

[2191] 自萨托(Satoh)等人改编用于测定亚粒线体粒子催化活性的程序(例如参见萨托(Satoh T),三好(Miyoshi H),阪本(Sakamoto K),岩村(Iwamura H.)合成辣椒素与不同NADH泛醌氧化还原酶的抑制作用的比较(Comparison of the inhibitory action of synthetic capsaicin analogues with various NADH-ubiquinone oxidoreductases.)生物化学和生物物理学报1996,1273,21-30)。在37°C下,在分光光度计(Hewlett-Packard, Houston TX)中使用搅拌的比色管测量NADH-DB还原酶活性,作为NADH在340nm($\epsilon=5.4\text{mM}^{-1}\times\text{cm}^{-1}$)下120秒的氧化速率。反应物的最终体积为2.5mL,含有50mM K₂HPo₄(pH 7.4)、0.4μM抗霉素A和2mM氯化钾。最终SMP浓度为45μg/mL。通过添加100μM癸基泛醌和50μM NADH来起始酶反应。在起始反应之前,将不同浓度的抑制剂与含有SMP的反应混合物一起预先培育4分钟。测定IC₅₀值作为50%抑制NADH氧化所需的抑制剂浓度。使用GraphPad Prism第4版(加利福尼亞圣地亞哥的格拉夫派德公司(GraphPad, San Diego, CA))计算IC₅₀值。

[2192] 表1:MC1抑制资料

实例	IC ₅₀ (nM)	实例	IC ₅₀ (nM)
[2193]	氟吡达(Flurpiridaz) <100	38	≤1000
	1 >1000	39	<100
	3 >1000	40	<100
	4 >1000	43	<100
	5 >1000	45	<100
	6 >1000	47	>1000
	7 <100	49	>1000
	8 >1000	50	<100
	9 <100	51	>1000
	12 ≤1000	52	>1000
	16 ≤1000	54	<100
	17 ≤1000	55	<100
	18 ≤1000	60	>4000
	19 ≤1000	61	≤1000
	20 <100	48B	<100

实例	IC ₅₀ (nM)	实例	IC ₅₀ (nM)
[2194]	21 ≤1000	48C	≤1000
	22 <100	53A	>1000
	23 ≤1000	53B	>1000
	25 <100	56C	<100
	27 <100	56D	<100
	28 ≤1000	57B	<100
	29 <100	58A	≤1000
	31 >1000	58B	≤1000
	32 <100	59D	>4000
	33 ≤1000	62A	>1000
	35 ≤1000	62B	≤1000
	36 ≤1000	62C	≤1000
	37 <100	62D	>1000

[2195] 实例65

[2196] 使用定制机器人器件制备造影剂

[2197] A部分-制备[¹⁸F]氟化物

[2198] 通过在回旋加速器中质子轰击[¹⁸O]H₂O来产生[¹⁸F]氟化物；核化学转化显示如下且可概括为¹⁸O(p, n)¹⁸F。为达成轰击的目的，¹⁸O的化学形式为H₂¹⁸O。所得¹⁸F的化学形式为氟离子。

[2199] ¹⁸O+质子→¹⁸F+中子

[2200] 根据已确立的工业程序，以11MeV质子(标称能量)轰击使用Havar®箔包裹于钽目标实体内的[¹⁸O]H₂O(2-3mL)；其中反应的质子临限能量为2.57MeV且最大截面的能量为5MeV。目标体积、轰击时间及质子能量各自可经调整以管理所产生的[¹⁸F]氟化物的量。

[2201] B部分-使用定制机器人器件制备造影剂

[2202] 将根据实例65A制备的[¹⁸F]氟化物施加于小容积塑料外壳内所容纳的先前经活化的MP1阴离子交换树脂(BioRad)上。随后将装载滤筒置放在位于定制设计的机器人放射合成系统内的溶离回路中且必要时使用于下方法之一引入。

[2203] 方法A: 使用碳酸氢四乙铵水溶液(1.1-1.3摩尔当量)将^{[18]F}氟化物(1Ci)从树脂转移到玻璃容器中。随后在高温(120°C)和减压下浓缩所得混合物至干燥。随后将无水乙腈添加到浓缩溶液中,且再次使用高温(70°C)和减压移除所有挥发物。

[2204] 方法B: 使用碳酸氢钾水溶液(3摩尔当量)将^{[18]F}氟化物(1Ci)自树脂转移到玻璃容器中。随后在高温(120°C)和减压下浓缩所得混合物至干燥。随后将KryptofixTM(4摩尔当量)于无水乙腈中的溶液添加到浓缩溶液中,且再次使用高温(70°C)和减压移除所有挥发物。

[2205] 随后将所需前驱体(5-10μmol)于无水乙腈中的溶液添加到玻璃反应容器中,以使^{[18]F}氟化物和剩余反应组分溶剂化。随后将所得溶液转移到新玻璃容器中,加热到90°C且维持10分钟。冷却到环境温度后,用水稀释溶液且通过HPLC使用Waters Xterra C18管柱(250×10mm; 10μ)以及用于适当纯化的各种水/乙腈混合物直接纯化;采用uv(220nm)检测器与辐射(NaI)检测器来确定最佳峰收集窗。真空浓缩由此获得的纯化产物,随后在含有≤10%乙醇的生理食盐水中调配。在常规制备期间,在75分钟内制备约50mCi氟化产物。

[2206] 表2使用定制机器人器件的合成参数

	前驱体	实例	碱	K ₂₂₂	RCY	RCP
[2207]	36	65A	Et ₄ NHCO ₃	否	5%	99%
	36	65A	KHCO ₃	是	6%	99%
	11	65B	Et ₄ NHCO ₃	否	1%	低
	26	65C	KHCO ₃	是	7%	99%
	14	65D	KHCO ₃	是	13%	低

[2208] 实例66

[2209] A部分-使用Explora RN化学模块制备造影剂

[2210] 将根据实例65A产生的^{[18]F}氟化物(1Ci)自回旋加速器转移到合成模块,随后通过阴离子交换柱(QMA,Waters, Inc.)过滤以移除未反应的^{[18]O}H₂O;^{[18]F}氟化物保留在阳离子树脂基体内。随后用碳酸氢四乙铵水溶液(1摩尔当量)洗涤管柱,转移到反应容器中。用乙腈稀释所得溶液,随后在150mm Hg, 115°C下浓缩4分钟至干燥。用所需前驱体的乙腈溶液(1摩尔当量)处理由此获得的无水^{[18]F}氟化四乙铵与碳酸氢四乙铵的混合物,随后温热到90°C且维持20分钟。

[2211] 或者,将根据实例65A产生的^{[18]F}氟化物(1Ci)从回旋加速器转移到合成模块,随后通过阴离子交换柱(QMA,Waters, Inc.)过滤以移除未反应的^{[18]O}H₂O;^{[18]F}氟化物保留在阳离子树脂基体内。随后用碳酸氢钾水溶液(1摩尔当量)洗涤管柱,转移到反应容器中。用KryptofixTM的乙腈溶液(2摩尔当量)处理所得溶液,随后在150mm Hg, 115°C下浓缩4分钟至干燥。用所需前驱体(1摩尔当量; 10-50%二甲亚砜的乙腈溶液)处理由此获得的无水^{[18]F}氟化钾、碳酸钾和KryptofixTM的混合物,随后温热到90-125°C且维持10分钟。

[2212] 或者,将根据实例65A产生的^{[18]F}氟化物(1Ci)从回旋加速器转移到合成模块,随后通过预先活化的MP1阴离子交换树脂(BioRad)过滤以移除未反应的^{[18]O}H₂O;^{[18]F}氟化物截留在阳离子树脂基体内。随后将装载滤筒置放在位于定制设计的机器放射合成系统内的溶离回路中,随后用碳酸氢四乙铵水溶液(1摩尔当量)洗涤,转移到反应容器中。在280毫巴,95-115°C下,浓缩溶液4分钟至干燥,随后用所需前驱体的乙腈溶液(1摩尔当量)处理,

温热到90°C且维持10分钟。

[2213] 冷却粗反应混合物到35°C后,用水稀释所得溶液,随后通过HPLC经Waters Xterra MS C18管柱(10μ;10×250mm)使用水/乙腈溶离剂直接纯化。收集主要产物峰,用抗坏血酸稀释,随后在5%乙醇的抗坏血酸溶液中调配。在常规制备期间,制备约250mCi氟化产物。

[2214] 表3:使用Explora RN化学模块的合成参数

[2215]	10	66A	15%
	36	66B	4% ^a
	34	66C	13%
	15	66D	29%
	2	66E	33%
	41	66F	35%
	46	66G	6%
	57A	66H	19%
	44	66I	5%
	48B	66J	9%
	61F	66K	20%
	62A	66L	14% ^a
	56C	66M	39%

[2216] ^a采用KryptofixTM与碳酸钾的组合。

[2217] B部分-使用GE TracerLab MX化学模块制备造影剂

[2218] 图17描绘在经GE TracerLab MX化学模块制备造影剂期间所用较佳卡匣配置的示意图。

[2219] 将实例65A的产物从回旋加速器转移到合成模块,随后通过阴离子交换管柱过滤以移除未反应的[¹⁸O]H₂O;[¹⁸F]氟化物截留在阳离子树脂基体内。随后用碳酸氢四乙铵(28.8μmol;0.500mL 57.5mM水溶液)洗涤管柱,转移到反应容器中。用乙腈稀释所得溶液,随后浓缩成干燥。随后再添加乙腈且重复干燥处理若干次。用前驱体化合物(23.0μmol;2.00mL 11.5mM乙腈溶液)处理由此获得的无水氟化四乙铵和碳酸氢四乙铵的混合物,随后温热到90°C且维持10分钟。随后用水稀释所得溶液且通过HPLC经Waters Xterra MS C18管柱使用水/乙腈溶离剂直接纯化。收集主要产物峰,用抗坏血酸稀释,随后通过C18 Sep-Pak[®]滤筒过滤以移除乙腈;氟化物截留在C18树脂基体内且弃去滤液。相继用抗坏血酸、弃去的滤液、随后纯乙醇洗涤装载滤筒,且收集滤液。用抗坏血酸进一步稀释由此获得的造影剂的乙醇浓缩物,随后通过0.22μm灭菌过滤器自动传递到最终产物小瓶。

[2220] 2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮可使用本文所述的方法,以52%放射化学产率由4-甲基苯磺酸2-((4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)甲基)苯甲基)氧基)乙酯制备。使用本文所述的修正卡匣配置观测到药品滞留平均降低1.5%。

[2221] C部分-使用ORA NEPTIS化学模块制备造影剂

[2222] 图17描绘在经ORA NEPTIS化学模块制备造影剂期间所用较佳卡匣配置的示意图。

[2223] 将实例65A的产物从回旋加速器转移到合成模块,随后通过阴离子交换管柱过滤以移除未反应的[¹⁸O]H₂O;[¹⁸F]氟化物截留在阳离子树脂基体内。随后用碳酸氢四乙铵

(28.8 μmol ; 0.500mL 57.5mM水溶液)洗涤管柱, 转移到反应容器中。用乙腈稀释所得溶液, 随后浓缩成干燥。随后再添加乙腈且重复干燥处理若干次。用前驱体化合物(23.0 μmol ; 2.00mL 11.5mM乙腈溶液)处理由此获得的无水氟化四乙铵和碳酸氢四乙铵的混合物, 随后温热到90°C且维持10分钟。随后用水稀释所得溶液且通过HPLC经Waters Xterra MS C18管柱使用水/乙腈溶离剂直接纯化。收集主要产物峰, 用抗坏血酸稀释, 随后通过C18 Sep-Pak®滤筒过滤以移除乙腈; 氟化物截留在C18树脂基体内且弃去滤液。相继用抗坏血酸、弃去的滤液、随后纯乙醇洗涤装载滤筒, 且收集滤液。用抗坏血酸进一步稀释由此获得的造影剂的乙醇浓缩物, 随后通过0.22 μm 灭菌过滤器自动传递至最终产物小瓶。

[2224] 2-(叔丁基)-4-氯-5-((4-((2-氟乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)哒嗪-3(2H)-酮可使用本文所述的方法, 以48%放射化学产率自4-甲基苯磺酸2-((4-(((1-(叔丁基)-5-氯-6-侧氧基-1,6-二氢哒嗪-4-基)甲基)苯甲基)氧基)乙酯制备。

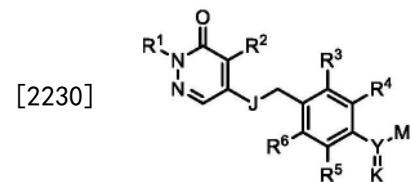
[2225] 实例67

[2226] 大鼠中的组织分配和造影

[2227] A部分-组织分配

[2228] 使通过尾部静脉接受静脉内注射造影剂(约15 μCi)的雄性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)(250-350g)麻醉(50mg/kg戊巴比妥钠(sodium pentobarbital), 腹膜内或异氟烷气体吸入)。在注射后15或60分钟时, 使动物安乐死且采集所需组织样品。随后称量所有样品且计算放射性(Wallac Wizard 1480或Packard Cobra II Autogamma); 造影剂的区域组织吸收量由此表示为总注射剂量的百分比/克组织(% ID/g)。

[2229] 以下所描绘的通用结构突出显示分配实验期间所评估的特定结构特征。表4-6概述选择研究结果。



[2231] 表4:结构相关表

实例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	J	K	M	Y
67A	t-Bu	Cl	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂ F	H	H	O	N/A	N/A	H
67B	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	N/A	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ F	O
67C	t-Bu	Cl	H	Cl	H	H	O	N/A	(CH ₂) ₃ F	O
67D	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	N/A	(CH ₂) ₂ F	O
67E	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	D, D	O(CH ₂) ₂ F	C
67F	t-Bu	Cl	H	O(CH ₂) ₂ F	H	H	O	N/A	N/A	H
67G	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	CH ₃ , H	O(CH ₂) ₂ F	C
67H	i-Pr	Cl	H	H	H	H	O	H, H	O(CH ₂) ₂ F	C
67I	t-Bu	CH ₃	H	H	H	H	O	H, H	O(CH ₂) ₂ F	C
67J	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	O	O(CH ₂) ₂ F	C
67K	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	N/A	C≡C(CH ₂) ₂ F	键
67L	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	N/A	2-氟嘧啶-5-基	键
67M	t-Bu	Cl	H	H	H	H	CH ₂	H, H	O(CH ₂) ₂ F	C
67N	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	t-Bu, t-Bu	F	Si
67O	t-Bu	Cl	H	H	H	H	O	N/A	2-氟吡啶-3-基	O

[2233] 表5:在15分钟时造影剂分配概述 (% ID/g ± SEM)

实例	血液	肝脏	心脏	肺	脾
[2234]	67A 0.03±0.01	0.08±0.03	0.65±0.36	0.07±0.01	0.05±0.01
	67B 0.49±0.02	2.33±0.09	1.66±0.06	0.49±0.04	0.41±0.01
	67C 0.26±0.05	2.67±0.17	4.21±0.29	0.50±0.08	0.37±0.05
	67D 1.11	3.61	3.63	1.00	0.37
	67E 0.17±0.02	0.66±0.09	4.80±0.27	0.39±0.05	0.36±0.08
	67F 0.32±0.05	0.40±0.04	1.92±0.15	0.41±0.03	0.28±0.01
	67G 0.50±0.18	0.33±0.10	2.19±0.36	0.46±0.12	0.32±0.11
	67H 0.45±0.02	0.46±0.01	1.14±0.09	0.41±0.01	0.34±0.03
	67I 0.11±0.02	0.33±0.02	2.34±0.57	0.19±0.03	0.18±0.01
	67J 0.50±0.02	0.32±0.01	1.19±0.25	0.39±0.02	0.34±0.01
	67K 0.07±0.03	0.99±0.06	2.68±0.35	0.37±0.15	0.31±0.09
	67L 0.14±0.01	1.71±0.36	1.19±0.18	0.29±0.03	0.18±0.01
	67M 0.53±0.13	0.96±0.10	2.54±0.20	0.97±0.13	0.35±0.05
	67N 0.22±0.04	4.91±0.49	0.65±0.09	1.31±0.24	3.47±0.80
	67O 0.07±0.03	0.99±0.06	2.68±0.35	0.37±0.15	0.31±0.09

实例	胰腺	肾脏	脑	股骨	肌肉
[2235]	67A 0.15±0.05	0.38±0.08	0.14±0.05	0.06±0.02	0.09±0.04
	67B N/A	2.25±0.05	0.37±0.02	0.80±0.12	0.19±0.00
	67C N/A	3.04±0.21	0.42±0.01	0.33±0.01	0.24±0.04
	67D N/A	3.81	0.74	0.21	0.14
	67E 0.82±0.07	2.61±0.18	0.97±0.11	0.50±0.04	0.77±0.09
	67F 0.52±0.04	1.04±0.10	0.50±0.04	0.44±0.04	0.60±0.06
	67G 0.41±0.03	0.88±0.05	0.59±0.03	0.40±0.05	0.35±0.04
	67H 0.44±0.03	0.78±0.01	0.43±0.05	0.36±0.04	0.38±0.02
	67I 0.43±0.10	1.13±0.11	0.49±0.10	0.28±0.04	0.28±0.13
	67J 0.23±0.02	0.39±0.01	0.36±0.01	0.28±0.02	0.38±0.04
	67K 0.55±0.10	1.35±0.14	0.36±0.04	0.27±0.02	0.28±0.02
	67L 0.36±0.06	0.65±0.07	0.30±0.05	0.31±0.01	0.27±0.02
	67M N/A	0.79±0.07	0.55±0.31	0.52±0.19	0.24±0.04
	67N N/A	0.51±0.09	0.03±0.00	0.14±0.02	0.06±0.00
	67O 0.55±0.10	1.35±0.14	0.36±0.04	0.27±0.02	0.28±0.02

[2236] 表6:在60分钟时造影剂分配概述 (% ID/g ± SEM)

实例	血液	肝脏	心脏	肺	脾
67A	0.11±0.02	0.11±0.02	0.84±0.22	0.11±0.02	0.09±0.02
67B	0.26±0.04	1.34±0.22	1.58±0.13	0.27±0.03	0.20±0.04
67C	0.20±0.07	0.65±0.12	4.54±0.29	0.61±0.32	0.18±0.02
67D	1.00	1.49	4.66	0.96	0.23
67E	0.26±0.03	0.53±0.06	3.61±0.45	0.34±0.03	0.25±0.01
67F	0.48±0.01	0.39±0.04	0.87±0.02	0.44±0.03	0.31±0.01
67G	0.47±0.04	0.32±0.03	0.98±0.16	0.38±0.03	0.28±0.03
67H	0.55±0.02	0.40±0.02	0.55±0.03	0.42±0.01	0.35±0.02
67I	0.16±0.01	0.30±0.01	1.78±0.15	0.19±0.01	0.13±0.00
67J	0.58±0.04	0.35±0.02	0.50±0.03	0.42±0.02	0.37±0.02
67K	0.03±0.00	0.83±0.17	2.46±0.27	0.15±0.03	0.11±0.02
67L	0.10±0.02	2.06±0.27	0.62±0.12	0.21±0.02	0.11±0.02
67M	0.73±0.16	0.43±0.04	0.55±0.06	1.03±0.22	0.26±0.03
67O	0.03±0.00	0.83±0.17	2.46±0.27	0.15±0.03	0.11±0.02

实例	胰腺	肾脏	脑	股骨	肌肉
67A	0.13±0.03	0.23±0.03	0.14±0.03	0.17±0.04	0.18±0.04
67B	N/A	1.17±0.20	0.30±0.02	0.78±0.22	0.15±0.04
67C	N/A	1.77±0.25	0.44±0.03	0.84±0.07	0.26±0.02
67D	N/A	1.71	0.69	0.26	0.18
67E	0.43±0.05	0.98±0.04	0.62±0.04	0.69±0.05	0.69±0.17
67F	0.48±0.01	0.60±0.03	0.38±0.01	0.57±0.04	0.43±0.07
67G	0.26±0.01	0.44±0.02	0.39±0.05	0.58±0.06	0.33±0.01
67H	0.32±0.02	0.49±0.03	0.43±0.02	0.71±0.06	0.31±0.02
67I	0.23±0.02	0.48±0.04	0.36±0.01	0.31±0.02	0.35±0.09
67J	0.23±0.03	0.42±0.02	0.43±0.02	0.40±0.03	0.31±0.02
67K	0.38±0.02	0.83±0.08	0.36±0.03	0.37±0.05	0.39±0.04
67L	0.33±0.08	0.40±0.08	0.22±0.03	0.78±0.15	0.20±0.06
67M	N/A	0.43±0.04	2.33±0.12	0.43±0.03	0.31±0.04
67O	0.38±0.02	0.83±0.08	0.36±0.03	0.37±0.05	0.39±0.04

[2238] B部分-PET造影和资料重建

[2239] 在如上所概述的经麻痹的史泊格多利大鼠中进行PET造影。随后使动物定位于微PET摄影机(Focus220, CTI分子造影公司(CTI Molecular Imaging)或飞利浦马赛克惠普公司(Philips MOSAIC HP))中且通过尾部静脉导管注射造影剂(约1mCi)。在注射之后立即起始图像撷取且在60分钟时终止。在撷取之后,在256×256或128×128像素矩阵(分别为microPET Manager和ASIPro或PETview)中重建构图像且修正衰减。由此使用5或10分钟间隔产生连续的断层摄影图像。

[2240] 图1显示[¹⁸F]67A在大鼠中的代表性图像。

[2241] 图2显示[¹⁸F]67B在大鼠中的代表性图像。

[2242] 图3显示[¹⁸F]67C在大鼠中的代表性图像。

[2243] 图4显示[¹⁸F]67D在大鼠中的代表性图像。

[2244] 图5显示[¹⁸F]67E在大鼠中的代表性图像。

[2245] 图6显示[¹⁸F]67F在大鼠中的代表性图像。

[2246] 图7显示[¹⁸F]67G在大鼠中的代表性图像。

[2247] 图8显示[¹⁸F]67H在大鼠中的代表性图像。

[2248] 图9显示[¹⁸F]67I在大鼠中的代表性图像。

[2249] 图10显示[¹⁸F]67J在大鼠中的代表性图像。

- [2250] 图11显示 $[^{18}\text{F}]67\text{K}$ 在大鼠中的代表性图像。
- [2251] 图12显示 $[^{18}\text{F}]67\text{L}$ 在大鼠中的代表性图像。
- [2252] 图13显示 $[^{18}\text{F}]67\text{M}$ 在大鼠中的代表性图像。
- [2253] 图14显示 $[^{18}\text{F}]67\text{N}$ 在大鼠中的代表性图像。
- [2254] 图15显示 $[^{18}\text{F}]67\text{O}$ 在大鼠中的代表性图像。

[2255] 实例68

[2256] 造影剂的代谢概况

[2257] A部分-肝细胞制备

[2258] 冷冻保存的肝细胞购自Celsis体外生物技术公司(Celsis/In Vitro Technologies, Inc.) (马里兰州巴尔的摩市(Baltimore, MD))且在使用之前储存在-150°C下。使用人类(混合性别5-供体库)、灵长类动物(雄性, 恒河猴(rhesus monkey))、狗(雄性, 米格鲁犬(beagle))、兔(雄性, 新西兰白兔)以及大鼠(雄性, 史泊格多利大鼠)的多种肝细胞。在研究当天, 使冷冻保存小瓶中的肝细胞通风以释放任何液态N₂, 随后置放到37°C水浴中持续75-90秒以解冻。将肝细胞转移到预先温热的KHB中且以50×g离心5分钟。弃去上清液且使肝细胞以1×10⁶个细胞/毫升的浓度再悬浮于KHB中。通过锥虫蓝(Trypan blue)排除法证实细胞生存力。

[2259] B部分-肝细胞培育

[2260] 使测试化合物在37°C/5%CO₂下在肝细胞(1×10⁶个细胞/毫升; 0.5mL)中培育, 培育0、15、30、60或180分钟, 随后直接转移到乙腈(1.0mL)中, 涡流30秒且以2500×g离心20分钟。随后将上清液转移到新的离心管, 在氮气流下在37°C的加热块中蒸发乙腈且在水中复原之后, 通过HPLC用无线电检测分析。

[2261] C部分-HPLC分析

[2262] 维持在环境温度(25°C)和1.0mL/min流动速率下, 经Agilent 1100HPLC(马萨诸塞州伯灵顿的安捷伦科技公司(Agilent Technologies, Burlington, MA))使用Phenomenex Luna C18管柱(5μ; 4.6×150mm)分析提取物样品和标准物。移动相A含有0.1%甲酸的水溶液, 且移动相B含有0.1%甲酸的乙腈溶液。使用从5%到90% B的线性梯度历时15分钟进行溶离。使用5% B的5分钟延后时间使管柱再平衡。使用在线γ或β流检测器(INUS, Tampa, FL)记录放射性产物。

[2263]

造影剂	原始物剩余%
35	30
25	71
9	73
16	20
1	20
45	19
40	34
57B	31
43	63
48C	95
61G	6
62B	98

[2264] 所属领域的技术人员将显而易见,本揭示案并不限于上述说明性实例,且其可以其它特定形式实施而不背离其本质属性。因此,需要在所有方面中将实例视为说明性而非限制性的,参考随附申请专利范围而非上述实例,且因此,在申请专利范围的均等物的含义及范围内的所有变化均意欲包涵于其中。

[2265] 虽然本文中已描述和说明本发明的若干实施例,但所属领域的技术人员应易于设想多种其它方式和/或结构用于执行本文所述的功能和/或获得本文所述的结果和/或一或多个优点,且所述变化和/或修改的每一者均被认为属于本发明的范畴。更一般说来,所属领域的技术人员应易于了解本文所述的所有参数、尺寸、材料和配置意指示性的且实际参数、尺寸、材料和/或配置应视特定应用或使用本发明教示的应用而定。仅仅使用常规实验,所属领域的技术人员将想到或能够确定本文所述的本发明的特定实施例的多个等效物。因此,应了解以上实施例仅通过实例来呈现且属于随附权利要求以及其等效物的范畴内,本发明可以不同于特定描述和要求的形式来实施。本发明涉及本文所述的每个个别特征、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法。另外,如果所述特征、系统、物品、材料、试剂盒和/或方法相互间无不一致,则两种或两种以上这些特征、系统、物品、材料、试剂盒和/或方法的任何组合均包括于本发明的范畴内。

[2266] 除非明确指出与之相反,否则如本文所用的不定冠词“一(a/an)”在本说明书和权利要求中应理解为意指“至少一”。

[2267] 如本文所用的短语“和/或”在本说明书和权利要求中应理解为意指如此联合的要素的“任一者或两者”,即要素在一些情况中联合存在且在其它情况下单独存在。除非明确指出与之相反,否则可任选地存在除由“和/或”项特定标识的要素以外的其它要素,无论与特定标识的要素相关或无关。因此,作为非限制性实例,当与如“包含”的开放式语言联合使用时,提及“A和/或B”可在一个实施例中指有A无B(任选地包括除B外的要素);在另一实施例中指有B无A(任选地包括除A外的要素);在又一实施例中指A与B(任选地包括其它要素);等。

[2268] 如本文在本说明书和权利要求中所用,“或”应理解为具有与如上文所定义的“和/或”相同的含义。例如,当清单中分列条目时,“或”或“和/或”应解释为包括,即包括诸多要素或要素清单的至少一者,而且包括一者以上且任选地包括另外未列举的条目。除非术语明确指出与之相反,否则如“仅一者”或“就一者”当用于权利要求时,“由……组成”将指包括精确地一种要素或元素清单。一般说来,如本文所用的术语“或”当在排他性术语(如“任一”、“一者”、“仅一者”或“就一者”)之后时,应仅解释为指示排他性替代物(即“一者或另一者而非两者”)。“基本上由……组成”当用于权利要求中时,应具有其如专利法领域中所用的一般含义。

[2269] 如本文在本说明书和权利要求中所用,提及一或多个要素清单的短语“至少一”应理解为意指选自要素清单中任一或多个要素的至少一个要素,但并非必须包括要素清单内特定列举的每个要素中的至少一者且不排除要素清单中要素的任何组合。此定义也允许可任选地存在除短语“至少一”提及的要素清单内特定标识的要素以外的要素,无论与特定标识的要素相关或无关。因此,作为非限制性实例,“A和B中至少一者”(或等效地“A或B中至少一者”或等效地“A和/或B中至少一者”)可在一个实施例中指至少一个、任选地包括一个以上A而无B存在(和任选地包括除B外的要素);在另一实施例中指至少一个、任选地包括一个

以上B而无A存在(和任选地包括除A外的要素);在又一实施例中指至少一个、任选地包括一个以上A和至少一个、任选地包括一个以上B(和任选地包括其它要素);等。

[2270] 在申请专利范围以及上述说明书中,所有连接词(transitional phrase),如“包含”、“包括”、“带有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“持有”等理解为开放式,即意指包括(但不限于)。如美国专利局专利审查程序手册章节2111.03中所提出,仅连接词“由……组成”和“基本上由……组成”应分别为密闭式或半封闭式连接词。

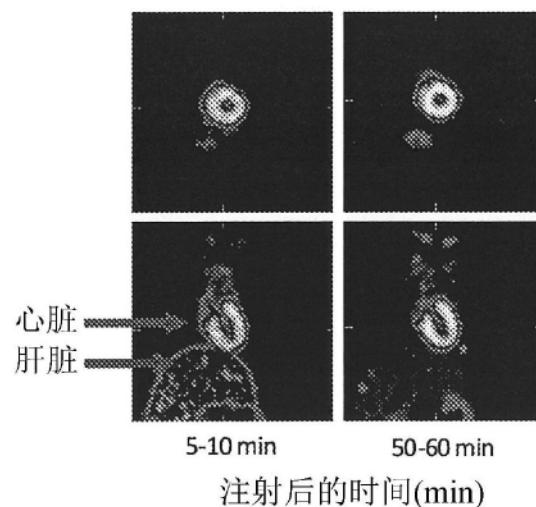


图1

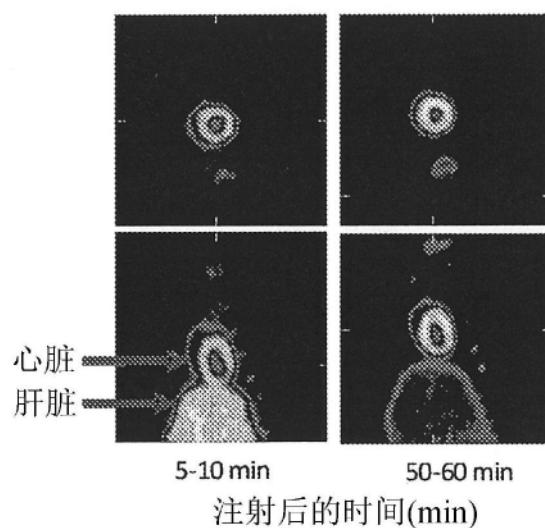


图2

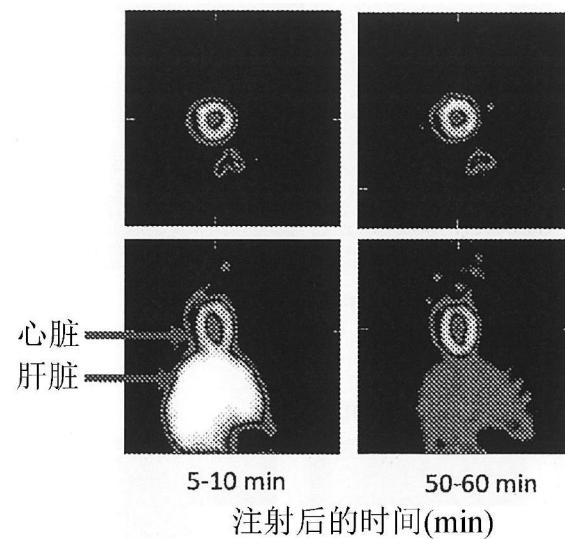


图3

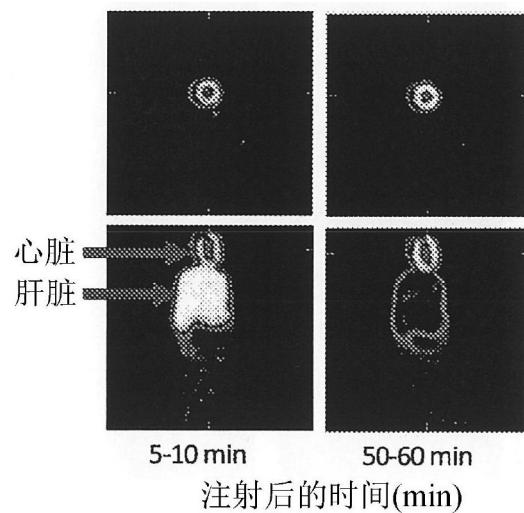


图4

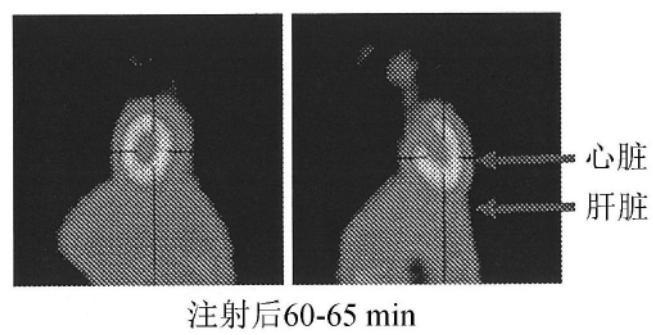


图5

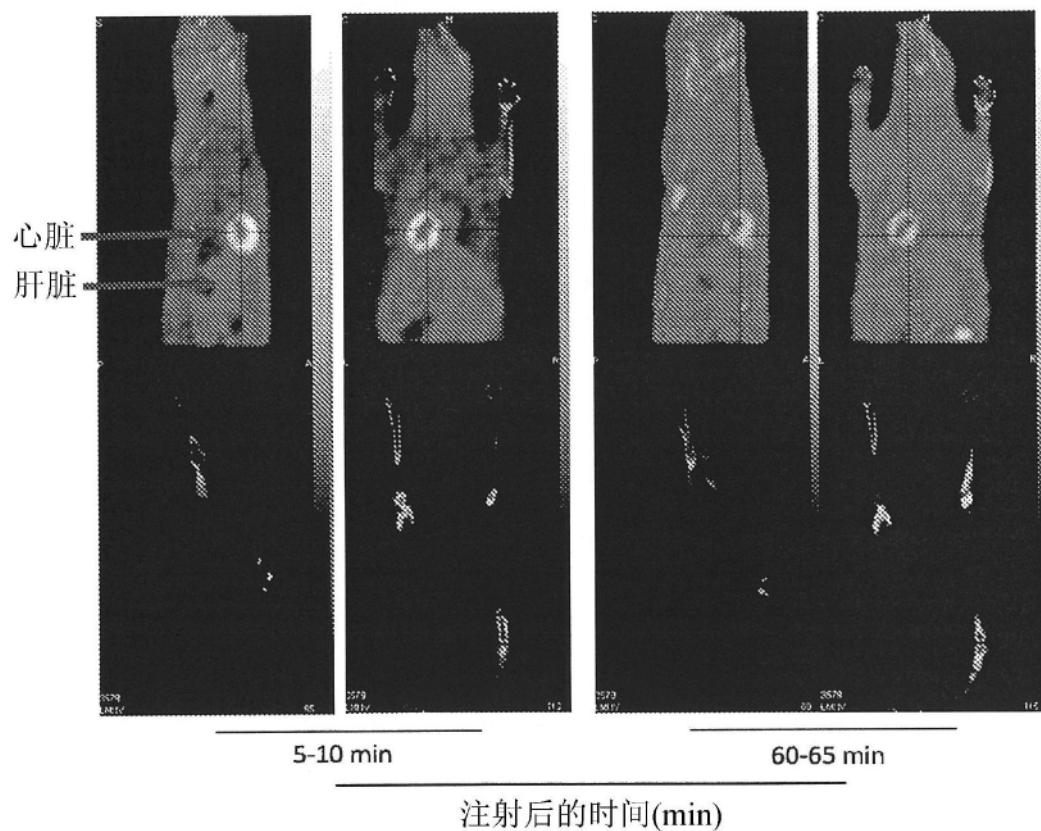


图6

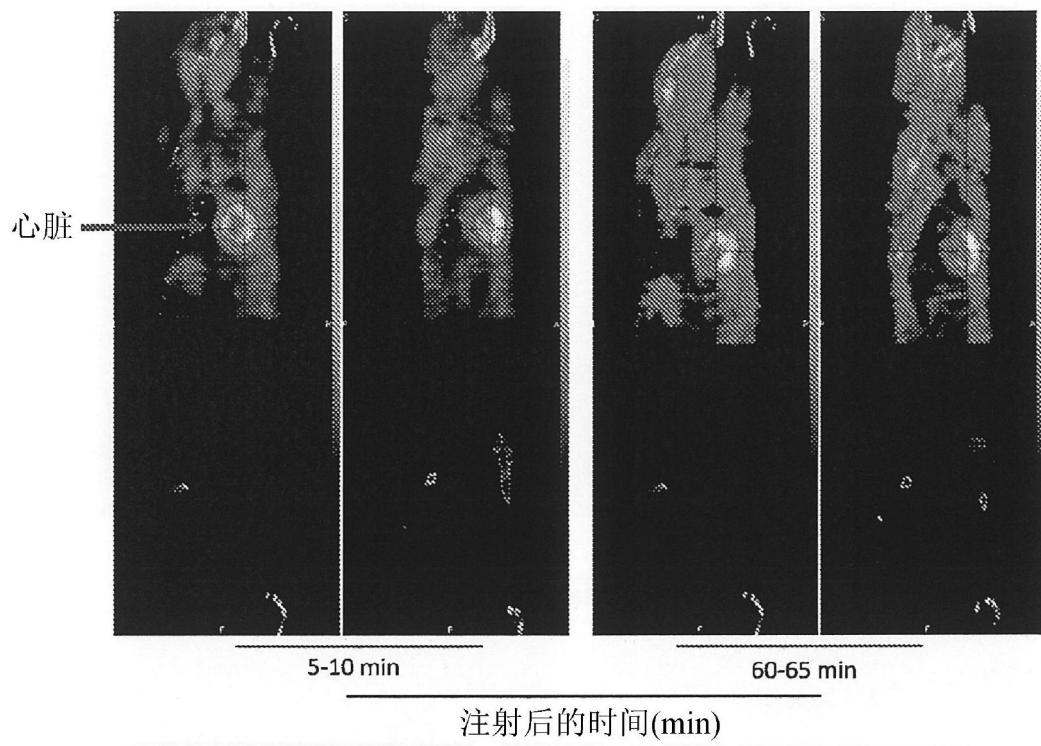


图7

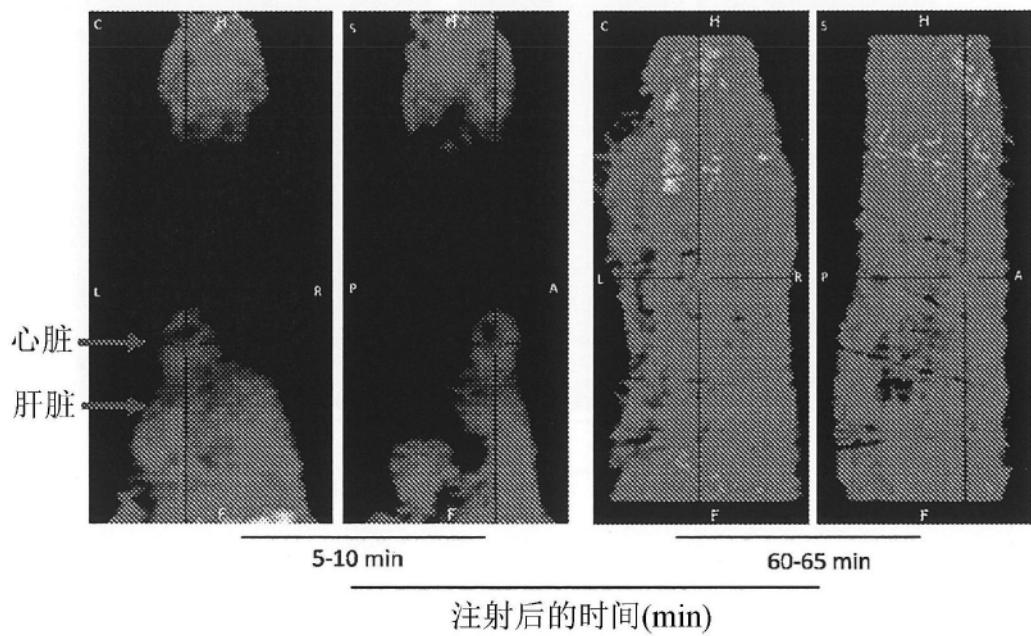


图8

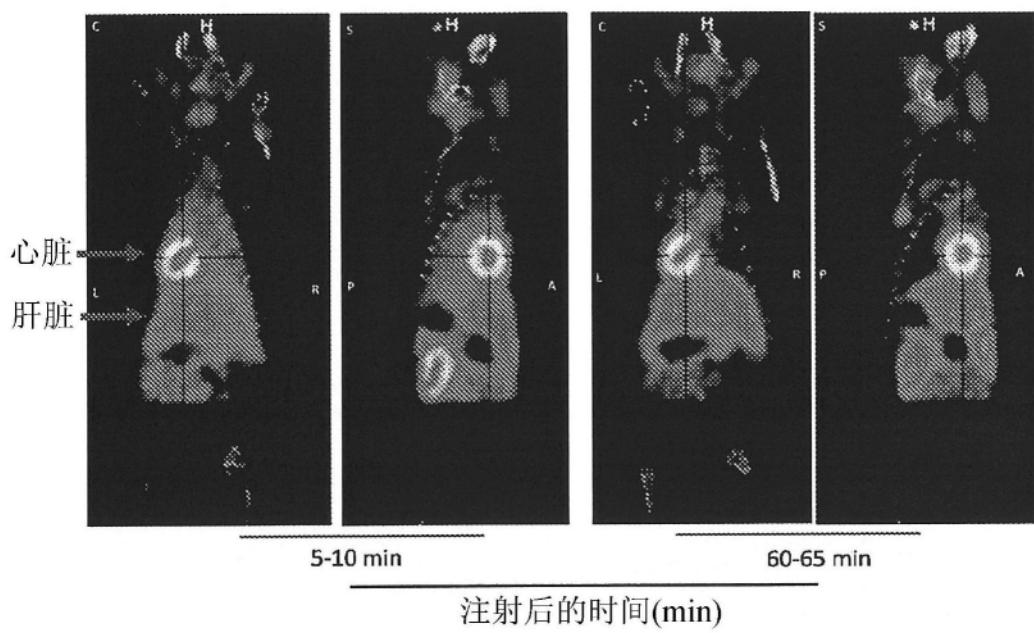


图9

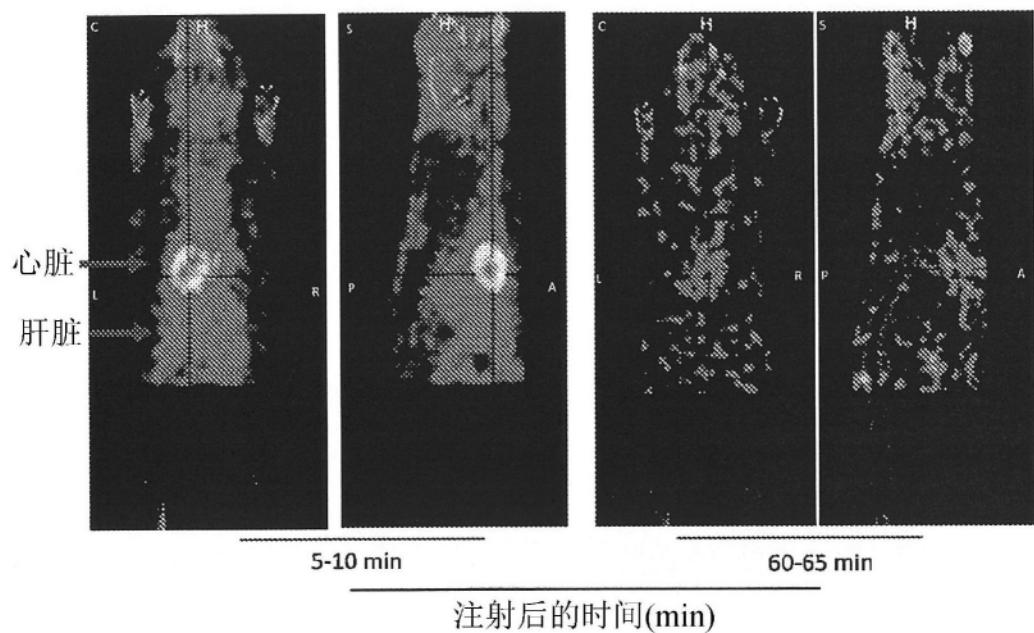


图10

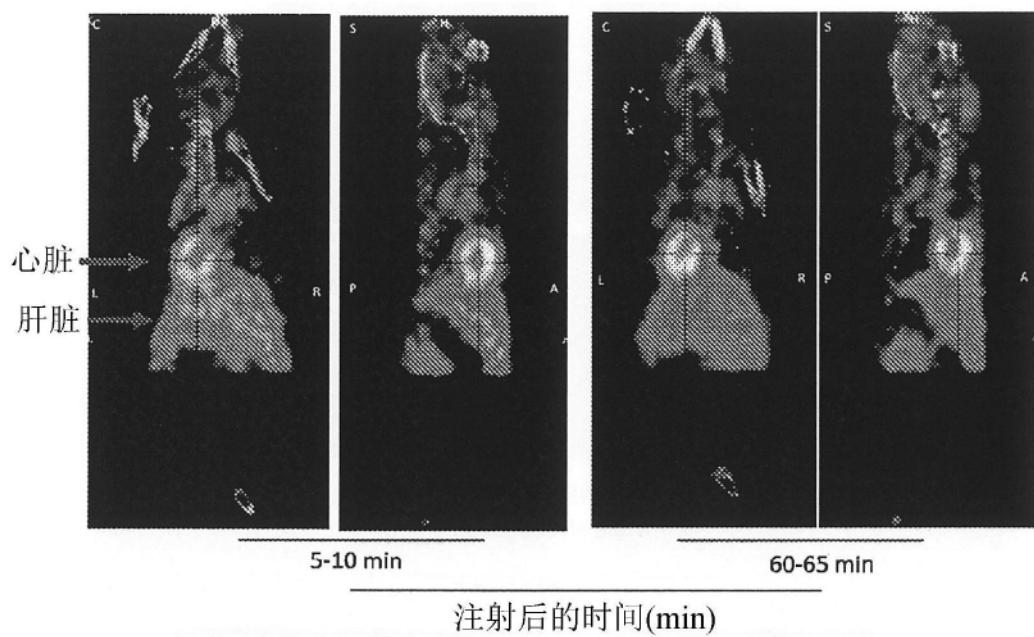


图11

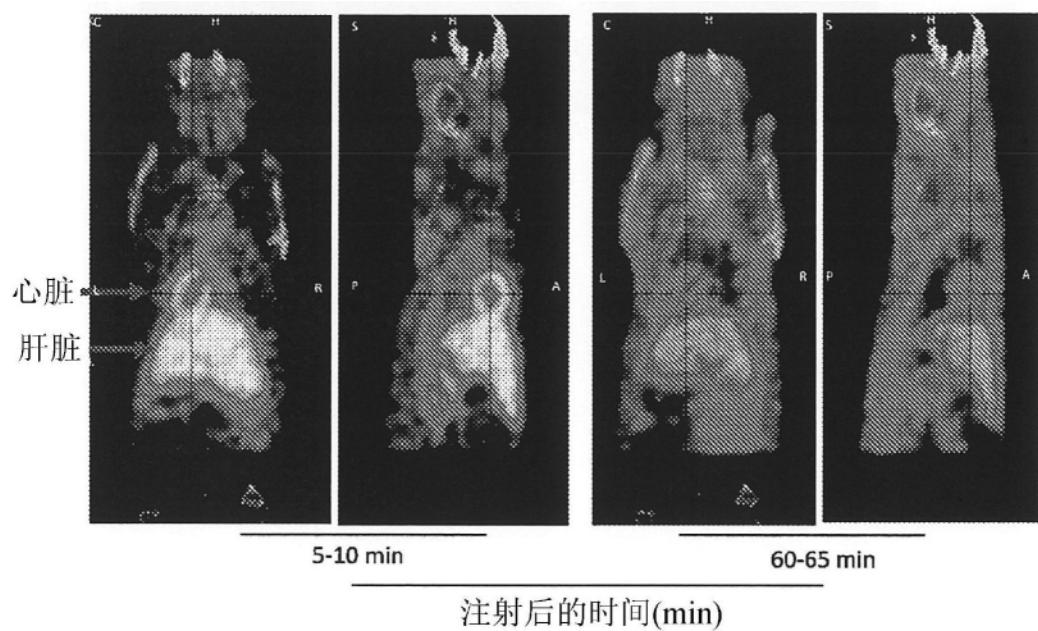


图12

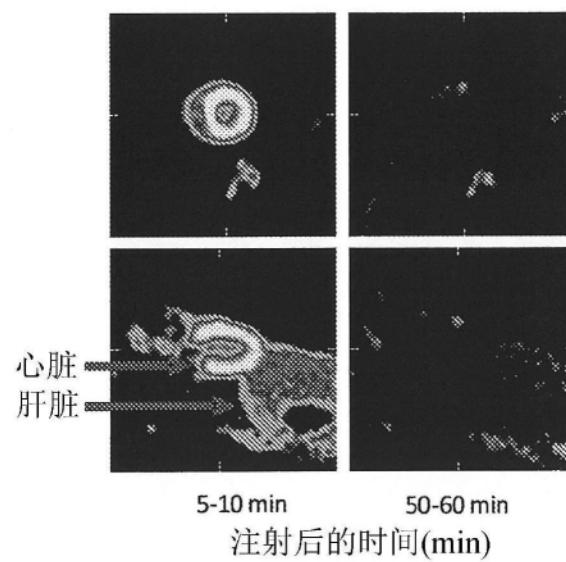


图13

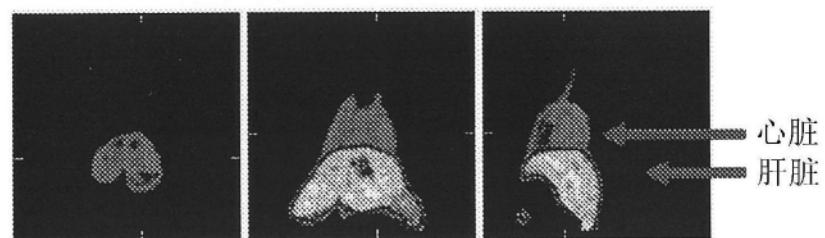
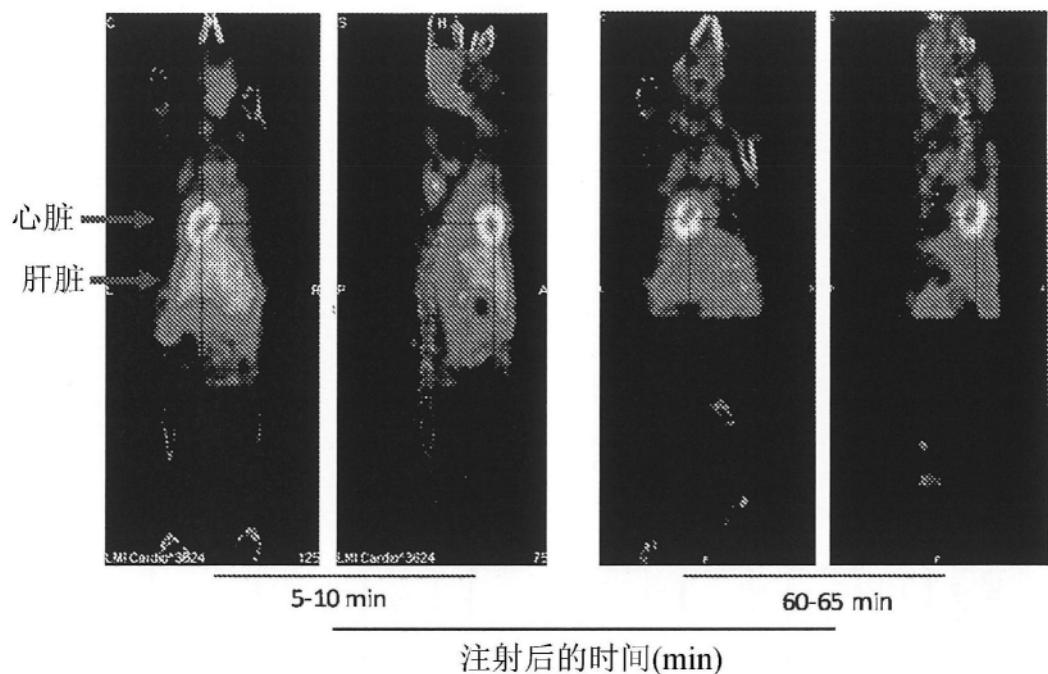


图14



注射后的时间(min)

图15

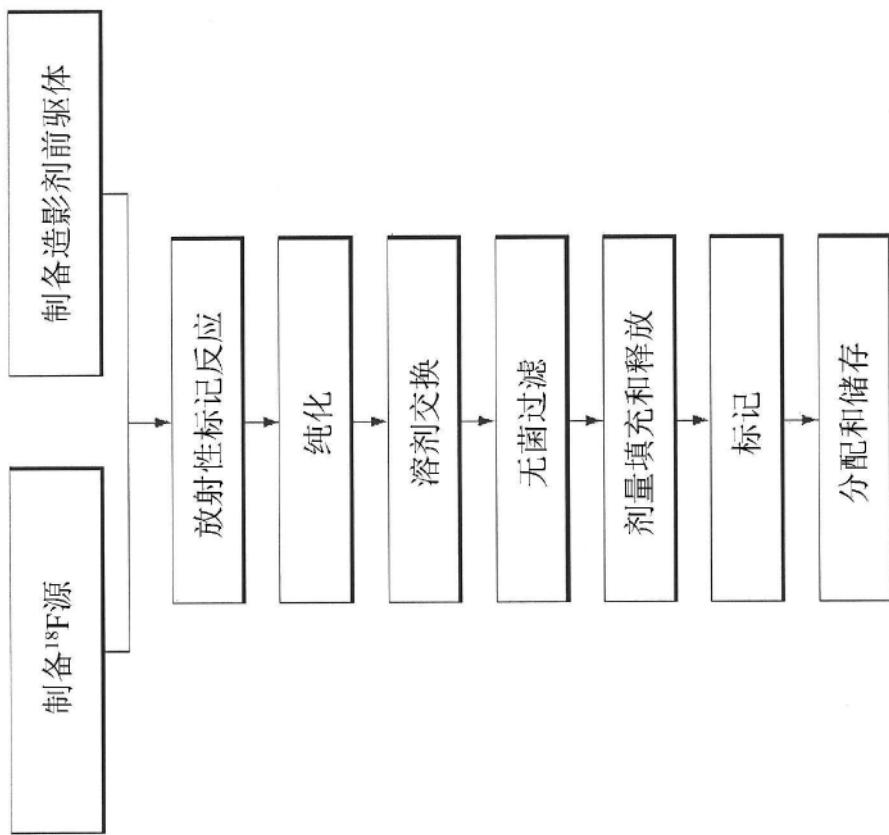


图16

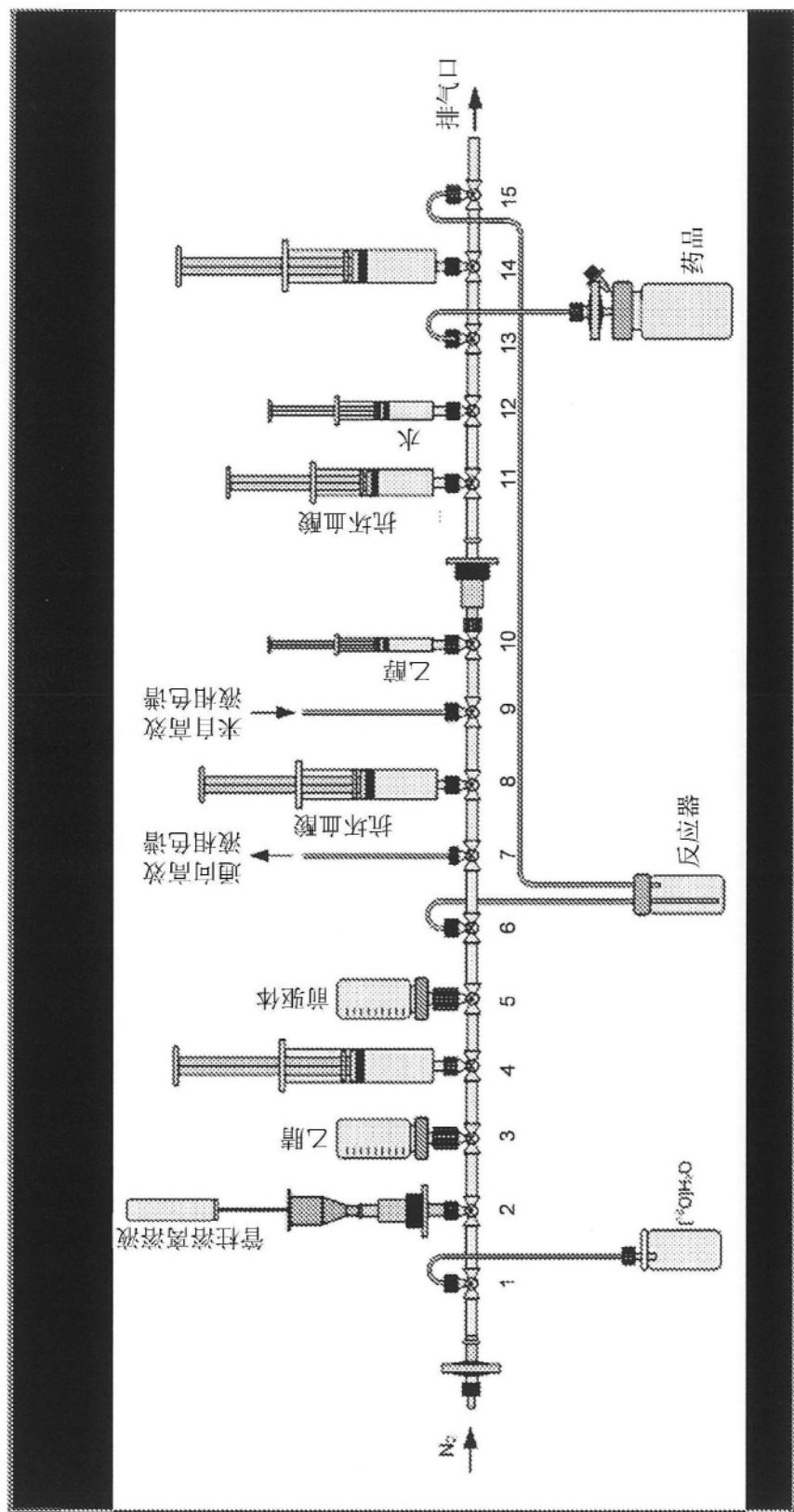


图17