



(10) 授权公告号 CN 110177581 B

(45) 授权公告日 2023.01.03

(21) 申请号 201780083487.6

(22) 申请日 2017.11.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110177581 A

(43) 申请公布日 2019.08.27

(30) 优先权数据
62/422,912 2016.11.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.07.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/061955 2017.11.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/094005 EN 2018.05.24

(73) 专利权人 通用医疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 约翰·W·陈 王翠华
E·J·克里尔

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所(普通合伙) 11277
专利代理师 刘新宇 李茂家

(51) Int.Cl.
A61K 51/04 (2006.01)
G07D 209/04 (2006.01)

审查员 张景雅

权利要求书4页 说明书60页 附图18页

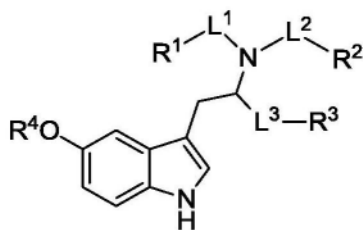
(54) 发明名称

髓过氧化物酶显像剂

(57) 摘要

本文提供用作显像剂的化合物。本文提供的示例性化合物可用作使用正电子发射断层摄影或荧光成像技术的髓过氧化物酶显像剂。也提供本文提供的化合物的制备方法和使用放射性标记和未标记化合物的诊断方法。

1. 一种式I的化合物、或其药学上可接受的盐：



I

其中：

L¹为键；

R¹选自由H和C₁₋₆烷基组成的组；

L²为-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-；

R²为5-羟基吡唑；

L³选自由-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；

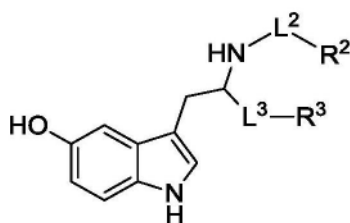
R³为C₁₋₆卤代烷基；

R⁴为H；和

R^{a3}选自由H和C₁₋₆烷基组成的组。

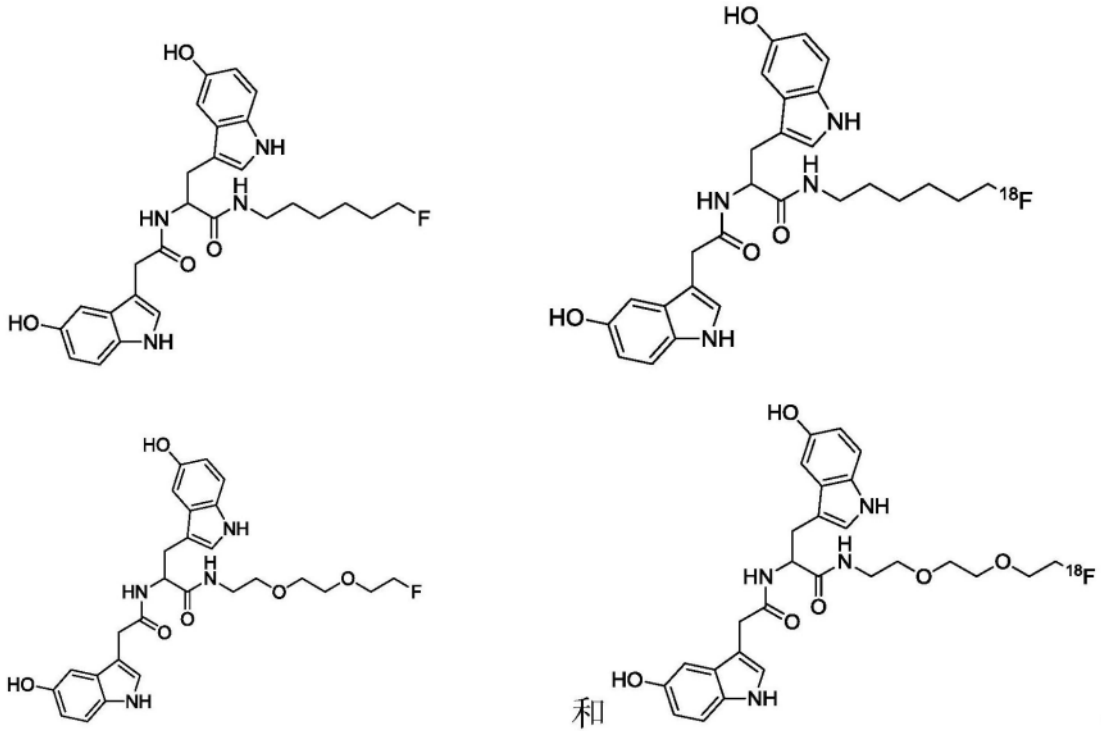
2. 根据权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R^{a3}为H。

3. 根据权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中所述式I的化合物为式IV的化合物：

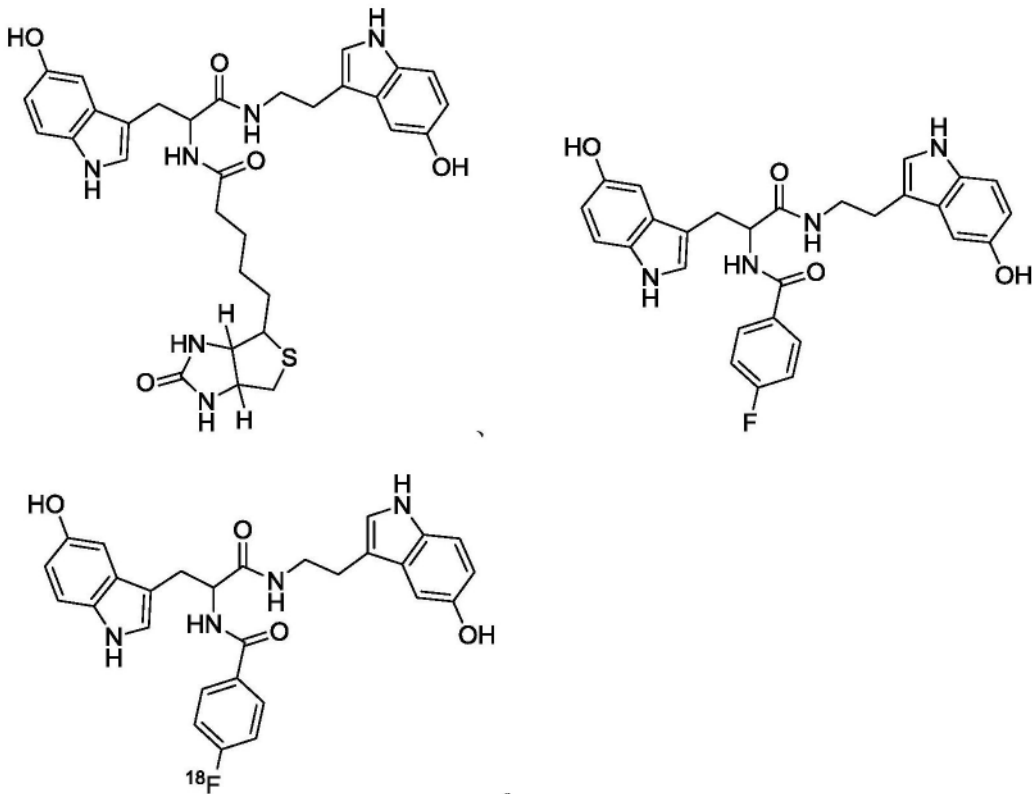


(IV)。

4. 根据权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自由以下化合物组成的组：



5. 化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自由以下化合物组成的组:



6. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、和至少一种药学上可接受的载体。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物在制备用于通过如下方法使细胞或组织样品成像的试剂中的用途,所述方法包括:

i) 向受试者施用根据权利要求1至5中任一项所述的化合物;

- i i) 等待足以使所述化合物在所述细胞或组织样品累积的时间;和
- i i i) 用成像技术使所述细胞或组织样品成像。

8. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物在制备用于诊断受试者中与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症的方法的诊断试剂中的用途,所述方法包括:

- i) 向受试者施用根据权利要求1至5中任一项所述的化合物;
- i i) 等待足以使所述化合物在与所述疾病相关的细胞或组织样品累积的时间;和
- i i i) 用成像技术使所述细胞或组织样品成像。

9. 根据权利要求7所述的用途,其中所述方法进一步包括在步骤i)之前使所述受试者成像。

10. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于通过如下方法使细胞中的髓过氧化物酶活性成像的试剂中的用途,所述方法包括:

- i) 使所述细胞与根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐接触;和
- i i) 用成像技术使所述细胞成像。

11. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于通过如下方法检测细胞或组织样品中髓过氧化物酶活性的试剂中的用途,所述方法包括:

- i) 使所述细胞或组织样品与根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐接触;和
- i i) 用成像技术使所述细胞或组织样品成像。

12. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于通过如下方法检测受试者中的髓过氧化物酶活性的试剂中的用途,所述方法包括:

- i) 向受试者施用根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐;和
- i i) 用成像技术使所述受试者成像。

13. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于通过如下方法监测受试者中与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症的治疗的试剂中的用途,所述方法包括:

- i) 向受试者施用根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐;
- i i) 用成像技术使所述受试者成像;
- i i i) 向所述受试者施用治疗有效量的治疗化合物以治疗所述疾病或病症;
- i v) 用成像技术使所述受试者中的细胞或组织成像;和
- v) 比较步骤i i)的图像和步骤i v)的图像。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述方法进一步包括在步骤i i i)的施用之后和步骤i v)的成像之前,向受试者施用根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求7至14中任一项所述的用途,其中所述成像技术选自由荧光成像和正电子发射断层摄影组成的组。

16. 根据权利要求7至14中任一项所述的用途,其中与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症选自由癌症、风湿性疾病、传染病、中枢神经系统疾病、心血管病症、自身免疫病

症、以及与癌症、风湿性疾病、传染病、中枢神经系统疾病、心血管病症、和自身免疫病症中的一种或多种相关的炎症组成的组。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述中枢神经系统疾病选自由中风、癫痫、神经退行性疾病、以及与中风、癫痫、和神经退行性疾病中的一种或多种相关的炎症组成的组。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述神经退行性疾病选自阿尔茨海默病和帕金森病。

19. 根据权利要求16所述的用途,其中所述心血管病症选自由动脉粥样硬化、心肌梗塞、心房纤维性颤动、血管炎、以及与动脉粥样硬化、心肌梗塞、心房纤维性颤动、和血管炎中的一种或多种相关的炎症组成的组。

20. 根据权利要求16所述的用途,其中所述自身免疫病症选自由多发性硬化、脑膜炎、脑炎、以及与多发性硬化、脑膜炎、和脑炎中的一种或多种相关的炎症组成的组。

21. 根据权利要求16所述的用途,其中所述癌症选自由膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、白血病、和甲状腺癌组成的组。

22. 根据权利要求16所述的用途,其中所述癌症是实体瘤。

23. 根据权利要求16所述的用途,其中所述风湿性疾病选自由类风湿性关节炎、骨关节炎、和炎症性关节炎组成的组。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述炎症性关节炎选自由痛风和焦磷酸钙沉积疾病CPPD组成的组。

25. 根据权利要求16所述的用途,其中所述传染病选自由真菌性疾病和细菌性疾病组成的组。

髓过氧化物酶显像剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年11月16日提交的美国临时申请系列No. 62/422,912的权益,其公开内容通过引用其整体并入本文。

技术领域

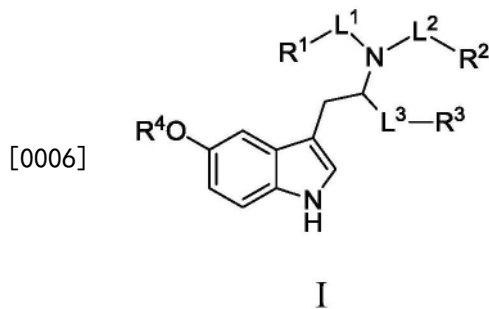
[0003] 本发明涉及用作显像剂的化合物,并且更具体地涉及用作髓过氧化物酶显像剂的化合物。

背景技术

[0004] 髓过氧化物酶(MPO)是主要由中性粒细胞和单核细胞产生的含血红素的氧化酶,并且通过产生反应性氧物质(ROS)和其它氧化剂在宿主对病原体的防御中起关键作用。然而,不良调节的MPO活性也导致组织损伤。

发明内容

[0005] 本申请尤其是提供式I的化合物或其药学上可接受的盐:



[0007] 其中:

[0008] L^1 选自自由键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a1}-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组;

[0009] R^1 选自自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代;

[0010] L^2 选自自由-(C₁₋₆亚烷基)-(C₃₋₁₀亚环烷基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(C₆₋₁₀亚芳基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(4-10元亚杂环烷基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(5-10元亚杂芳基)-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a2}-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组;

[0011] R^2 选自自由C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组,其中C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代;

[0012] L^3 选自自由键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a3}-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基

氧基) -、-C(O)N(R^{a3}) (C₁₋₆亚烷基) -、和-C(O)N(R^{a3}) (C₁₋₆亚烷基氧基) -组成的组；

[0013] R³选自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0014] 或者可选地，-L³-R³形成氧代基团；

[0015] R⁴选自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、和C₁₋₆卤代烷基组成的组；

[0016] 并且R^{a1}、R^{a2}、和R^{a3}各自独立地选自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、和C₁₋₆卤代烷基组成的组。

[0017] 在一些实施方案中，L¹选自由键、-C(O)-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组。在一些实施方案中，L¹选自由键和-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-组成的组。在一些实施方案中，L¹为键。在一些实施方案中，L¹为-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-。

[0018] 在一些实施方案中，R¹选自由H、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R¹选自由H和4-10元杂环烷基组成的组，其中4-10元杂环烷基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R¹为H。在一些实施方案中，R¹为4-10元杂环烷基，其中4-10元杂环烷基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R¹为4-10元杂环烷基，其中4-10元杂环烷基是未取代的。

[0019] 在一些实施方案中，L²选自由-(C₁₋₆亚烷基)-(C₃₋₁₀亚环烷基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(C₆₋₁₀亚芳基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(4-10元亚杂环烷基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(5-10元亚杂芳基)-、-C(O)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-组成的组。在一些实施方案中，L²选自由-(C₁₋₆亚烷基)-(5-10元亚杂芳基)-、-C(O)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-组成的组。

[0020] 在一些实施方案中，R²选自由C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R²选自由C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、和4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。

[0021] 在一些实施方案中，L³选自由键、-C(O)NR^{a3}-、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组。在一些实施方案中，L³选自由键、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组。

[0022] 在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其

中 C_{1-6} 卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

[0023] 在一些实施方案中， $-L^3-R^3$ 形成氧代基团。

[0024] 在一些实施方案中， R^4 为H。

[0025] 在一些实施方案中， R^{a1} 、 R^{a2} 和 R^{a3} 各自为H。

[0026] 在一些实施方案中：

[0027] L^1 选自自由键、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 、和 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基氧基})-$ 组成的组；

[0028] R^1 选自自由H、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0029] L^2 选自自由 $-(C_{1-6}\text{亚烷基})-(C_{3-10}\text{亚环烷基})-$ 、 $-(C_{1-6}\text{亚烷基})-(C_{6-10}\text{亚芳基})-$ 、 $-(C_{1-6}\text{亚烷基})-(4-10\text{元亚杂环烷基})-$ 、 $-(C_{1-6}\text{亚烷基})-(5-10\text{元亚杂芳基})-$ 、 $-C(O)-$ 、和 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 组成的组；

[0030] R^2 选自自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0031] L^3 选自自由键、 $-C(O)NR^{a3}-$ 、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 、和 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}\text{亚烷基氧基})-$ 组成的组；和

[0032] R^3 选自自由H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0033] 或者可选地， $-L^3-R^3$ 形成氧代基团。

[0034] 在一些实施方案中：

[0035] L^1 选自自由键和 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 组成的组；

[0036] R^1 选自自由H和4-10元杂环烷基组成的组，其中4-10元杂环烷基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0037] L^2 选自自由 $-(C_{1-6}\text{亚烷基})-(5-10\text{元亚杂芳基})-$ 、 $-C(O)-$ 、和 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 组成的组；

[0038] R^2 选自自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0039] L^3 选自自由键、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 、和 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}\text{亚烷基氧基})-$ 组成的组；和

[0040] R^3 选自自由H、 C_{1-6} 卤代烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0041] 或者可选地， $-L^3-R^3$ 形成氧代基团。

[0042] 在一些实施方案中：

[0043] L^1 选自自由键和 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 组成的组；

[0044] R^1 选自自由H和4-10元杂环烷基组成的组，其中4-10元杂环烷基任选地被一个独立

地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0045] L²选自自由-(C₁₋₆亚烷基)-(5-10元杂芳基)-、-C(O)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-组成的组；

[0046] R²选自自由C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

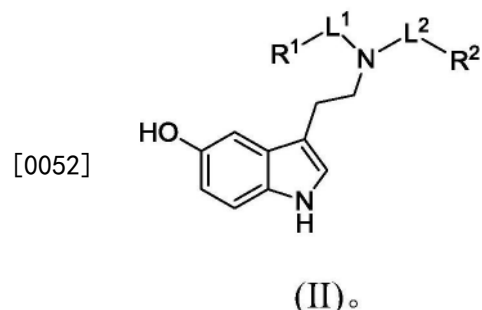
[0047] L³选自自由键、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；和

[0048] R³选自自由H、C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

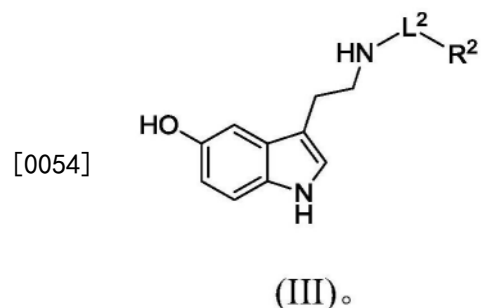
[0049] 或者可选地，-L³-R³形成氧代基团。

[0050] 在一些实施方案中，R⁴为H。在一些实施方案中，R^{a3}为H。

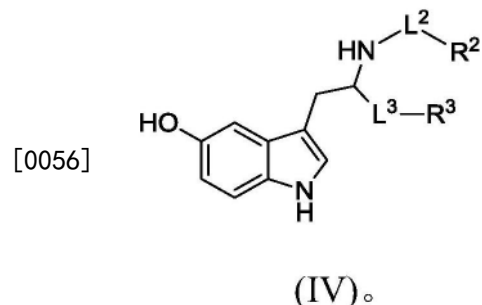
[0051] 在一些实施方案中，式I的化合物为式II的化合物或其药学上可接受的盐：



[0053] 在一些实施方案中，式I的化合物为式III的化合物或其药学上可接受的盐：

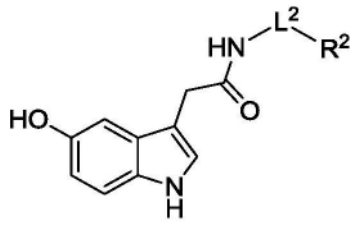


[0055] 在一些实施方案中，式I的化合物为式IV的化合物或其药学上可接受的盐：



[0057] 在一些实施方案中，式I的化合物为式V的化合物或其药学上可接受的盐：

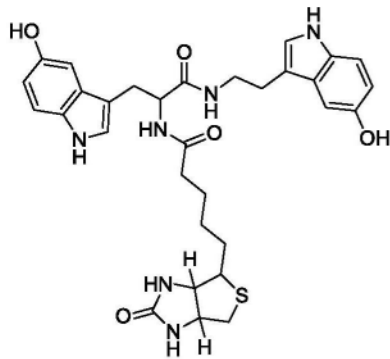
[0058]



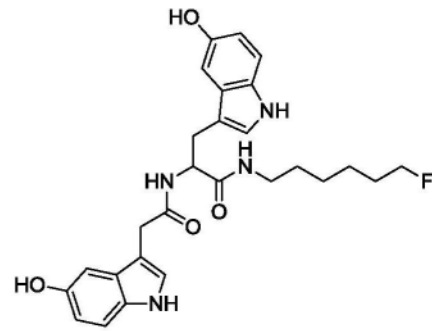
(V)。

[0059] 在一些实施方案中,化合物选自由以下化合物或其药学上可接受的盐组成的组:

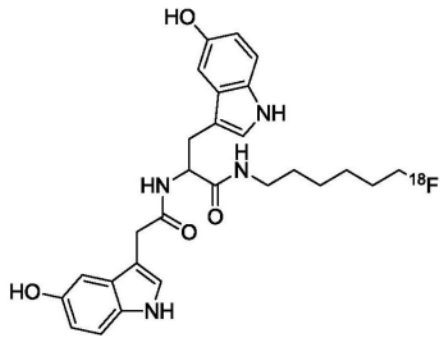
[0060]



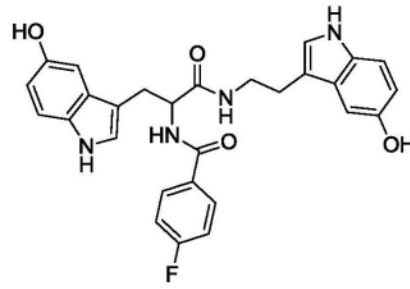
(3)



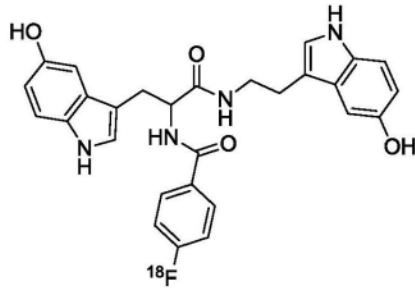
(4)



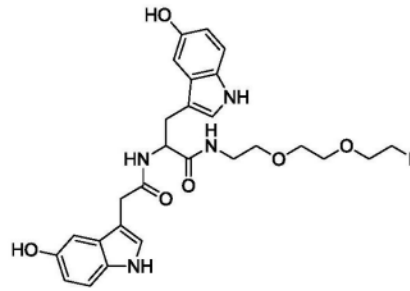
(5)



(6)

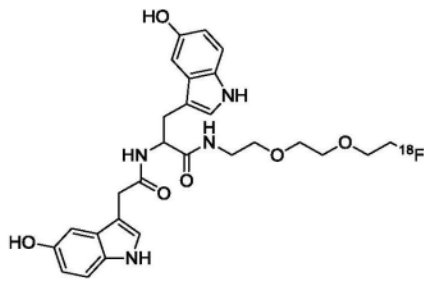


(7)

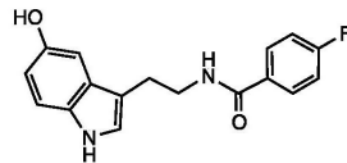


(8)

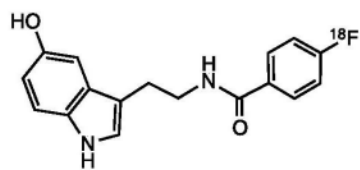
[0061]



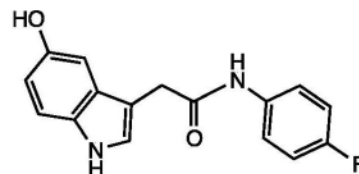
(9)



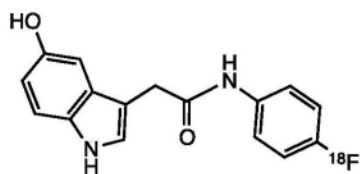
(12)



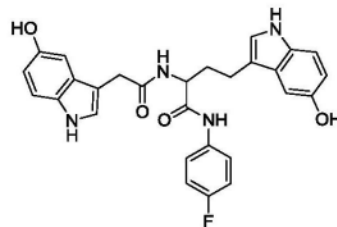
(13)



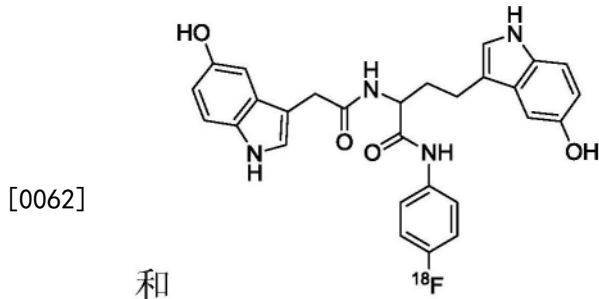
(14)



(15)



(16)



(17)

[0063] 本申请进一步提供药物组合物,其包括本文提供的化合物、或其药学上可接受的盐、和至少一种药学上可接受的载体。

[0064] 本申请进一步提供使细胞或组织样品成像(imaging)的方法,该方法包括:

[0065] i) 向受试者施用本文提供的化合物;

[0066] ii) 等待足以使化合物在细胞或组织样品累积的时间;和

[0067] iii) 用成像技术(imaging technique)使细胞或组织样品成像。

[0068] 本申请进一步提供诊断受试者中与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症的方法,包括:

[0069] i) 向受试者施用本文提供的化合物;

[0070] ii) 等待足以使化合物在与疾病相关的细胞或组织部位累积的时间;和

[0071] iii) 用成像技术使细胞或组织样品成像。

[0072] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤i)之前使受试者成像。

[0073] 本申请进一步提供使细胞中的髓过氧化物酶活性成像的方法,该方法包括:

[0074] i) 使细胞与本文提供的化合物、或其药学上可接受的盐接触;和

[0075] ii) 用成像技术使细胞成像。

[0076] 本申请进一步提供检测细胞或组织样品中髓过氧化物酶活性的方法,该方法包括:

[0077] i) 使细胞或组织样品与本文提供的化合物、或其药学上可接受的盐接触;和

[0078] ii) 用成像技术使细胞或组织样品成像。

[0079] 本申请进一步提供检测受试者中的髓过氧化物酶活性的方法,该方法包括:

[0080] i) 向受试者施用本文提供的化合物、或其药学上可接受的盐;和

[0081] ii) 用成像技术使受试者成像。

[0082] 本申请进一步提供监测受试者中与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症的治疗方法,该方法包括:

[0083] i) 向受试者施用本文提供的化合物、或其药学上可接受的盐;和

[0084] ii) 用成像技术使受试者成像;

[0085] iii) 向受试者施用治疗有效量的治疗化合物以治疗疾病或病症;

[0086] iv) 用成像技术使受试者中的细胞或组织成像;和

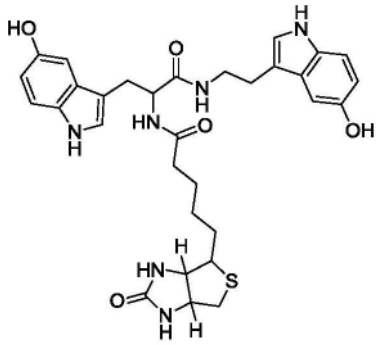
[0087] v) 比较步骤i)的图像和步骤iv)的图像。

[0088] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤iii)的施用之后和步骤iv)的成像

之前,向受试者施用本文提供的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0089] 在一些实施方案中,成像技术选自由荧光成像和正电子发射断层摄影组成的组。

[0090] 在一些实施方案中,化合物为:

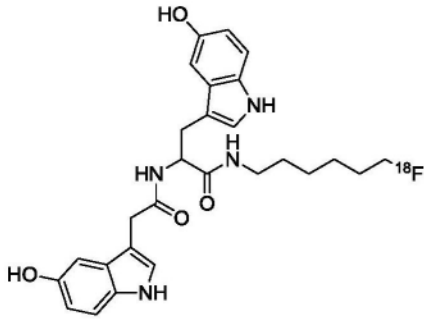


[0091]

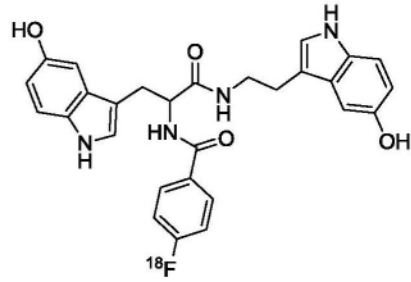
(3)

[0092] 并且成像技术为荧光成像。

[0093] 在一些实施方案中,化合物选自由以下化合物组成的组:

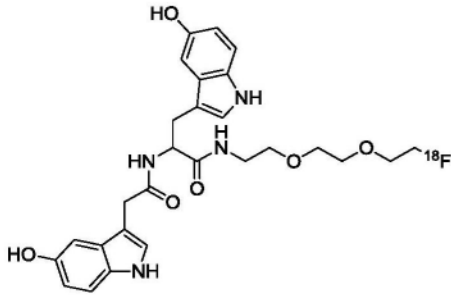


(5)

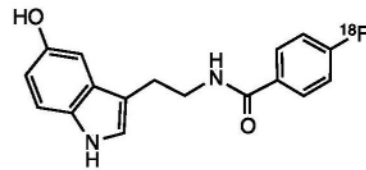


(7)

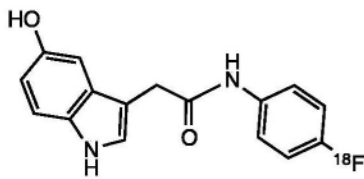
[0094]



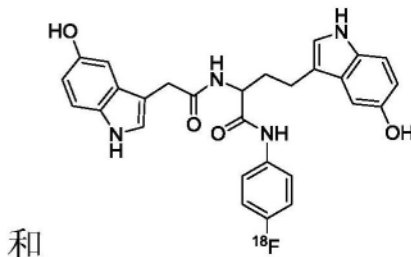
(9)



(13)



(15)



和

(17)

[0095] 并且成像技术为正电子发射断层摄影。

[0096] 在一些实施方案中,与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症选自癌症、风湿性疾病、传染病、中枢神经系统疾病、心血管病症、自身免疫病症、以及与癌症、风湿性疾病、传染病、中枢神经系统疾病、心血管病症、和自身免疫病症中的一种或多种相关的炎症组成的组。

[0097] 在一些实施方案中,中枢神经系统疾病选自阿尔茨海默病、中风、癫痫、帕金森病、神经退行性疾病、以及与阿尔茨海默病、中风、癫痫、帕金森病、和神经退行性疾病中的一种或多种相关的炎症组成的组。

[0098] 在一些实施方案中,心血管病症选自动脉粥样硬化、心肌梗塞、心房纤维性颤动、血管炎、以及与动脉粥样硬化、心肌梗塞、心房纤维性颤动、和血管炎中的一种或多种相关的炎症组成的组。

[0099] 在一些实施方案中,自身免疫病症选自多发性硬化、脑膜炎、脑炎、以及与多发性硬化、脑膜炎、和脑炎中的一种或多种相关的炎症组成的组。

[0100] 在一些实施方案中,癌症选自膀胱癌、乳腺癌、癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜

癌、胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、白血病、和甲状腺癌组成的组。在一些实施方案中，癌症是实体瘤。

[0101] 在一些实施方案中，风湿性疾病选自由类风湿性关节炎、骨关节炎、和炎症性关节炎组成的组。在一些实施方案中，炎症性关节炎选自由痛风和焦磷酸钙沉积疾病 (CPPD) 组成的组。

[0102] 在一些实施方案中，传染病选自由真菌性疾病和细菌性疾病组成的组。

[0103] 除非另外定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。本文描述了用于本发明的方法和材料；另外，也可以使用本领域已知的合适的方法和材料。材料、方法和实例仅是说明性的而非旨在于限制性的。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目、和其它参考文献都通过引用其整体并入本文。在冲突的情况下，包括定义的本说明书将控制。

附图说明

[0104] 图1A示出在实施例8中描述的用于放射性标记化学的自动放射性标记合成系统。

[0105] 图1B示出化合物9在室温下在1xPBS中贮存0、0.5h和1.5h的稳定性。

[0106] 图1C示出化合物9在室温下在盐水中的0.5%抗坏血酸钠 (w/v) 中贮存0、1h、2h、3h和4h的稳定性。

[0107] 图2A示出在化合物5的情况下的基质胶 (Matrigel) 体内实验。对照大腿:GOX (4 μ L, 1mg/mL), MPO大腿:GOX (4 μ L) +MPO (15 μ L)。

[0108] 图2B示出在化合物7的情况下的基质胶体内实验。对照大腿:GOX (4 μ L, 1mg/mL), MPO大腿:GOX (4 μ L) +MPO (15 μ L)。

[0109] 图3A示出使用化合物9的MPO-PET基质胶成像的代表性结果。对照大腿:GOX (4 μ L, 1mg/mL), MPO大腿:GOX (4 μ L) +MPO (15 μ L)。

[0110] 图3B示出使用化合物9的MPO-PET基质胶成像实验的代表性结果。基质胶实验的PET信号与MPO的浓度 (0, 15 μ L, 30 μ L) 成线性比例。

[0111] 图4A示出化合物9的血液半衰期。

[0112] 图4B示出化合物9在各种器官中的生物分布。

[0113] 图5A-5D示出MPO化合物9经3小时的动态研究的代表性结果: MPO凝胶对比对照凝胶 (图5A); 显示化合物9可以穿过血脑屏障的脑数据 (图5B); 器官中的动态数据 (图5C-5D)。

[0114] 图6A-6B示出来自CFA爪炎症模型的代表性数据。(图6A) 右爪: PBS; 左爪: CFA乳液 (1/1的CFA/PBS); (图6B) 左爪: PF-1355处理的; 右爪: 未处理的。

[0115] 图6C示出定量分析, 证明MPO抑制剂降低了发炎爪中MPO敏感的放射性示踪剂摄取。

[0116] 图7A示出在将化合物3和AF-647、以及包埋在基质胶中的不同浓度的MPO注射至小鼠大腿中15、30、45、和60分钟后的荧光分子断层摄影 (FMT)。在左图中看到注射部位和MPO的量的示意图。在荧光信号随时间增加的情况下, 图像定量显示随着增加的MPO的量而线性增加。

[0117] 图7B示出包埋在基质胶中的葡萄糖氧化酶 (GOX)、MPO、和不可逆MPO抑制剂ABAH的不同组合进入小鼠大腿中并且注射化合物3和AF-647的荧光反射成像 (FRI) (图ii-vi)。圆

圈显示基质胶注射部位。ABAH与MPO和GOX一起包埋在基质胶中,或者腹膜内(i.p.)施用。还将包含酪氨酸基团的非特异性类似物注射至一些小鼠中(图v)。指示小鼠定位的明场图像示于图i中。

[0118] 图8A-8C示出用PMA处理以在右后爪上诱导刺激性接触性皮炎,并且在左后爪上用运载体(vehicle)作为阴性对照处理的小鼠的代表性图像。圆圈显示局部施用PMA或运载体的部位。在左栏中,明场图像呈现为轮廓解剖结构。在右栏中,呈现MPO活性的荧光图像。注射化合物3的野生型小鼠在右(PMA处理的)后爪中显示增加的荧光(顶行)。在注射化合物3的MPO-KO小鼠(中间行)和注射非特异性对照传感器的野生型小鼠(底行)中,未检测到高于背景的荧光信号。

[0119] 图8D示出在PMA和运载体处理的小鼠的后爪中的荧光信号的定量(**p<0.01, n.s. 不显著)。

[0120] 图9A-9C小鼠脑内注射沙门氏菌以诱导脓肿形成(图9A)。进行冠状脑切片的荧光反射成像(图9B),表明荧光信号与同侧而不是对侧半球中的MPO活性一致。盐水注射不会引发显著的MPO活性。来自化合物3的MPO活性与用MPO抗体检测的MPO蛋白之间的相关性揭示了同侧和对侧半球两者中的增加的MPO蛋白(图9C)。仅在同侧半球中检测到MPO活性。此外,在同侧半球中观察到MPO蛋白但无活性的区域。

[0121] 图10A示出皮下注射肺炎链球菌(SPn)以诱导具有NET的形成的细菌性蜂窝织炎,或者皮下注射盐水作为阴性对照的小鼠的代表性荧光图像。圆圈显示SPn或运载体注射的部位。呈现MPO传感器(MPO活性)和Sytox绿(Sytox Green)(细胞外DNA)的明场图像(用于解剖学参考)和荧光图像以及合并的荧光图像(MPO传感器加Sytox绿)。MPO活性与细胞外DNA的共定位与感染部位的NET形成一致。

[0122] 图10B示出在SPn注射的大腿而不是盐水注射的大腿中观察到的增加的水平的MPO活性和细胞外DNA(***p<0.001)。

[0123] 图11示出实施例15中描述的体外颜色变化实验的代表性结果。当不添加MPO时没有观察到颜色变化(小瓶号2)。辣根过氧化物酶(HRP)和MPO可以氧化PET试剂,当与H₂O₂或葡萄糖/GOX(H₂O₂的等同物)结合时,PET试剂经历低聚反应以引起颜色变化(小瓶号3、4、5)。

[0124] 图12示出在脑中3'-脱氧-3'-¹⁸F-氟胸苷(¹⁸F-FLT)和化合物9的标准摄取值(SUV)。

具体实施方式

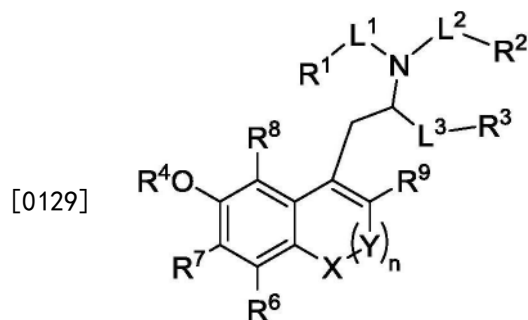
[0125] 已经在多种急性和慢性炎症性疾病中检测到MPO,所述疾病包括动脉粥样硬化(参见例如,Brennan等人,2001,The Journal of Clinical Investigation,107(4):419-430;和Nicholls等人,2005,Arteriosclerosis,Thrombosis,and Vascular Biology,25(6):1102-1111)、阿尔茨海默病(参见例如,Maki等人,The Journal of Biological Chemistry,2009,284(5):3158-3169;和Reynolds等人,Experimental Neurology,1999,155(1):31-41)、中风(参见例如,Forghani等人,Journal of cerebral blood flow and metabolism:Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism,2015,35(3):485-493)、多发性硬化(参见例如Gray等人,Neuroscience Letters,2008,444(2):195-198;和Gray等人,Brain Pathology,2008,18

(1):86-95)、心肌梗塞(参见例如,Brennan等人,N.Engl.J.Med.2003,349,1595-1604)、心房纤维性颤动(参见例如,Rudolph等人,Nature Medicine,2009,16(4):470-474)等,并且认为MPO是炎症的重要生物标志物。鉴于其在炎症过程中的作用,已经开发了几种检测MPO活性的成像方法,例如鲁米诺(luminol)(参见例如,Gross等人,Nature Medicine,2009,15(4)455-461;和Zhang等人,Nature Medicine,2013,19(4):500-505)、噁嗪缀合的纳米颗粒(参见例如,Panizzi等人,Journal of the American Chemical Society,2009,131(43):15739-15744)、或者SNAPF(磺基萘氨基苯基荧光素(sulfonaphthoaminophenyl fluorescein))(参见例如,Shepherd等人,Chemistry&Biology,2007,14(11):1221-1231)。然而,迄今为止,不足的组织渗透和/或特异性的缺乏限制了这些试剂在研究中的使用,并且人类的转化研究正在进行中。以前的研究提供了用于磁共振成像(MRI)的可激活的bis-5-HT-DTPA,这已在动物炎症性疾病中得到验证(参见例如,Chen等人,Brain:A Journal of Neurology,2008,131(Pt 4):1123-1133;Nahrendorf等人,Circulation,2008,117(9):1153-1160;和Swirski等人,The Journal of Clinical Investigation,2010,120(7):2627-2634)。为了检测早期炎症事件和穿过血脑屏障的能力是必要的神经炎症,更敏感的成像方式是非常期望的。

[0126] 本文提供靶向MPO的新型正电子发射断层摄影(PET)和荧光成像探针以及它们在与动物炎症性疾病相关的应用中的用途。

[0127] 化合物

[0128] 本申请尤其是提供式VI的化合物或其药学上可接受的盐:



VI

[0130] 其中:

[0131] X选自由CH₂、NH、O、和S组成的组;

[0132] Y选自由CH₂、NH、O、和S组成的组;

[0133] L¹选自由键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a1}-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组;

[0134] R¹选自由R⁵、H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代;

[0135] L²选自由-(C₁₋₆亚烷基)-、-(C₃₋₁₀亚环烷基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(C₆₋₁₀亚芳基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(4-10元亚杂环烷基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(5-10元亚杂芳基)-、-C(O)-、-C(O)O-、-C

(O)NR^{a2}-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；

[0136] R²选自由R⁵、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0137] L³选自由键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a3}-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基氧基)-、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-二(C₁₋₆烷基)氨基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；

[0138] R³选自由R⁵、H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷基)组成的组，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0139] 或者可选地，-L³-R³形成氧代基团；

[0140] R⁴选自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、和C₁₋₆卤代烷基组成的组；

[0141] R⁵各自独立地选自自由纳米颗粒(例如，葡聚糖、树枝状大分子、交联铁氧化物(CLIO)、纳米金、和量子点等)、和生物分子(例如，蛋白质、多肽、和重组功能性生物分子等)组成的组；

[0142] R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自独立地选自自由H、C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀链烯基、C₂₋₄₀炔基、C₁₋₄₀烷基、C₁₋₄₀卤代烷基、和C₁₋₄₀卤代烷基氧基、-NH(C₁₋₄₀烷基)、和-N(C₁₋₄₀烷基)₂组成的组；

[0143] R^{a1}、R^{a2}、和R^{a3}各自独立地选自自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、和C₁₋₆卤代烷基组成的组；和

[0144] n为0、1、或2。

[0145] 在一些实施方案中，n为0。在一些实施方案中，n为1。在一些实施方案中，n为2。

[0146] 在一些实施方案中，X为NH。

[0147] 在一些实施方案中，R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自独立地选自自由H、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀链烯基、C₂₋₂₀炔基、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀卤代烷基氧基、-NH(C₁₋₂₀烷基)、和-N(C₁₋₂₀烷基)₂组成的组。在一些实施方案中，R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自独立地选自自由H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀卤代烷基氧基、-NH(C₁₋₁₀烷基)、和-N(C₁₋₁₀烷基)₂组成的组。在一些实施方案中，R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自独立地选自自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基氧基、-NH(C₁₋₆烷基)、和-N(C₁₋₆烷基)₂组成的组。在一些实施方案中，R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自独立地选自自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基氧基、-NH(C₁₋₆烷基)、和-N(CH₃)(C₁₋₆烷基)组成的组。

[0148] 在一些实施方案中，R⁶为H。

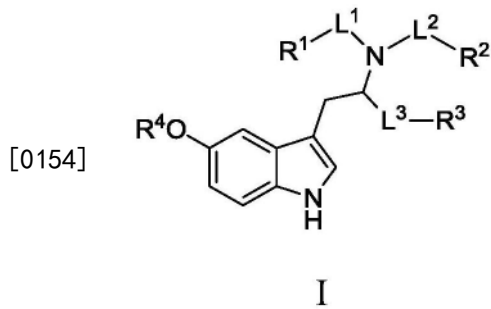
[0149] 在一些实施方案中，R⁷为H。

[0150] 在一些实施方案中，R⁸为H。

[0151] 在一些实施方案中，R⁹为H。

[0152] 在一些实施方案中，R⁶、R⁷、R⁸、和R⁹各自为H。

[0153] 在一些实施方案中，式VI的化合物、或其药学上可接受的盐为式I的化合物、或其药学上可接受的盐：



[0155] 其中：

[0156] L^1 选自自由键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a1}-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；

[0157] R^1 选自自由R⁵、H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0158] L^2 选自自由-(C₁₋₆亚烷基)-(C₃₋₁₀亚环烷基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(C₆₋₁₀亚芳基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(4-10元亚杂环烷基)-、-(C₁₋₆亚烷基)-(5-10元亚杂芳基)-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a2}-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；

[0159] R^2 选自自由R⁵、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0160] L^3 选自自由键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a3}-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基氧基)-、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-二(C₁₋₆烷基)氨基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；

[0161] R^3 选自自由R⁵、H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷氧基)组成的组，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0162] 或者可选地，-L³-R³形成氧代基团；

[0163] R^4 选自自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、和C₁₋₆卤代烷基组成的组；

[0164] R^5 各自独立地选自自由纳米颗粒(例如，葡聚糖、树枝状大分子、交联铁氧化物(CLIO)、纳米金、和量子点等)、和生物分子(例如，蛋白质、多肽、和重组功能性生物分子等)组成的组；和

[0165] R^{a1} 、 R^{a2} 、和 R^{a3} 各自独立地选自自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、和C₁₋₆卤代烷基组成的组。

[0166] 在一些实施方案中：

[0167] L^1 选自自由键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a1}-、-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；

[0168] R^1 选自自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-

10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代;

[0169] L^2 选自自由-(C_{1-6} 亚烷基)-(C_{3-10} 亚环烷基)-、-(C_{1-6} 亚烷基)-(C_{6-10} 亚芳基)-、-(C_{1-6} 亚烷基)-(4-10元亚杂环烷基)-、-(C_{1-6} 亚烷基)-(5-10元亚杂芳基)-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a2}-、-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-、和-C(O)(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组;

[0170] R^2 选自自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组,其中 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代;

[0171] L^3 选自自由键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a3}-、-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-、-C(O)(C_{1-6} 亚烷基氧基)-、-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6} 亚烷基)-、-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6} 亚烷基)-二(C_{1-6} 烷基)氨基、和-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组;

[0172] R^3 选自自由H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6} 卤代烷氧基)组成的组,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代;

[0173] 或者可选地,- L^3 - R^3 形成氧代基团;

[0174] R^4 选自自由H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、和 C_{1-6} 卤代烷基组成的组;

[0175] 以及 R^{a1} 、 R^{a2} 、和 R^{a3} 各自独立地选自自由H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、和 C_{1-6} 卤代烷基组成的组。

[0176] 在一些实施方案中:

[0177] L^1 选自自由键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a1}-、-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-、和-C(O)(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组;

[0178] R^1 选自自由H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代;

[0179] L^2 选自自由-(C_{1-6} 亚烷基)-(C_{3-10} 亚环烷基)-、-(C_{1-6} 亚烷基)-(C_{6-10} 亚芳基)-、-(C_{1-6} 亚烷基)-(4-10元亚杂环烷基)-、-(C_{1-6} 亚烷基)-(5-10元亚杂芳基)-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a2}-、-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-、和-C(O)(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组;

[0180] R^2 选自自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组,其中 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代;

[0181] L^3 选自自由键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{a3}-、-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-、-C(O)(C_{1-6} 亚烷基氧基)-、-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6} 亚烷基)-、和-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组;

[0182] R^3 选自自由H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任

选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0183] 或者可选地， $-L^3-R^3$ 形成氧代基团；

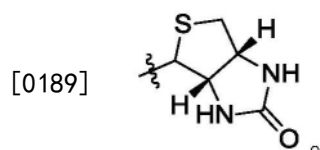
[0184] R^4 选自自由H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、和 C_{1-6} 卤代烷基组成的组；

[0185] 以及 R^{a1} 、 R^{a2} 、和 R^{a3} 各自独立地选自自由H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、和 C_{1-6} 卤代烷基组成的组。

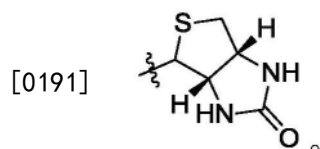
[0186] 在一些实施方案中， L^1 选自自由键、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)(C_{1-6}$ 亚烷基)-、和 $-C(O)(C_{1-6}$ 亚烷基氧基)-组成的组。在一些实施方案中， L^1 选自自由键和 $-C(O)(C_{1-6}$ 亚烷基)-组成的组。在一些实施方案中， L^1 为键。在一些实施方案中， L^1 为 $-C(O)(C_{1-6}$ 亚烷基)-。在一些实施方案中， L^1 为 $-C(O)$ （正亚丁基）-。

[0187] 在一些实施方案中， R^1 选自自由H、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中， R^1 选自自由H和4-10元杂环烷基组成的组，其中4-10元杂环烷基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中， R^1 选自自由H和双环8-10元杂环烷基组成的组，其中双环8-10元杂环烷基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

[0188] 在一些实施方案中， R^1 为4-10元杂环烷基，其中4-10元杂环烷基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中， R^1 为4-10元杂环烷基，其中4-10元杂环烷基是未取代的。在一些实施方案中， R^1 为双环8-10元杂环烷基，其中双环8-10元杂环烷基是未取代的。在一些实施方案中， R^1 选自H和



[0190] 在一些实施方案中， R^1 为H。在一些实施方案中， R^1 为：



[0192] 在一些实施方案中， R^1 为 R^5 。

[0193] 在一些实施方案中， L^2 选自自由 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)- $(C_{3-10}$ 亚环烷基)-、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)- $(C_{6-10}$ 亚芳基)-、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)- $(4-10$ 元亚杂环烷基)-、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)- $(5-10$ 元亚杂芳基)-、 $-C(O)-$ 、和 $-C(O)(C_{1-6}$ 亚烷基)-组成的组。

[0194] 在一些实施方案中， L^2 选自自由 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)- $(5-10$ 元亚杂芳基)-、 $-C(O)-$ 、和 $-C(O)(C_{1-6}$ 亚烷基)-组成的组。在一些实施方案中， L^2 选自自由 $-CH_2-$ $(5-10$ 元亚杂芳基)-、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、和 $-C(O)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 组成的组。在一些实施方案中， L^2 选自自由 $-CH_2-$ $(5-6$ 元亚杂芳基)-、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、和 $-C(O)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 组成的组。在一些实施方案中， L^2 选自自由 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)- $($ 三唑基)-、 $-C(O)-$ 、和 $-C(O)(C_{1-6}$ 亚烷基)-组成的组。在一些实施方案中， L^2 选自自由 $-CH_2-$ $($ 三唑基)-、 $-C(O)-$ 、和 $-C(O)CH_2-$ 、和 $-C(O)$ （正亚丁基）-组成的组。

[0195] 在一些实施方案中， R^2 选自自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂

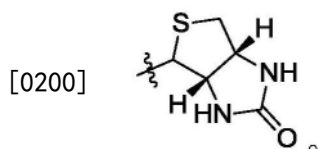
芳基组成的组,其中 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中, R^2 选自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组,其中 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

[0196] 在一些实施方案中, R^2 选自由 C_{1-6} 烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组,其中 C_{1-6} 烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和8-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中, R^2 选自由 C_{1-6} 烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组,其中 C_{1-6} 烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

[0197] 在一些实施方案中, R^2 为 C_{1-6} 烷氧基,其中 C_{1-6} 烷氧基被 C_{1-6} 卤代烷基取代。在一些实施方案中, R^2 为 C_{1-6} 烷氧基,其中 C_{1-6} 烷氧基被 $-CH_2CH_2F$ 取代。在一些实施方案中, C_{1-6} 烷氧基为 $-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-$ 。在一些实施方案中, R^2 为 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2F$ 。

[0198] 在一些实施方案中, R^2 为 C_{6-10} 芳基,其中 C_{6-10} 芳基被一个卤素基团取代。在一些实施方案中, R^2 为苯基,其中苯基被一个卤素基团取代。在一些实施方案中, R^2 为苯基,其中苯基被氟取代。在一些实施方案中,氟为 $[^{18}F]$ 。在一些实施方案中, R^2 为4-氟苯基。在一些实施方案中, R^2 为4- $[^{18}F]$ 苯基。

[0199] 在一些实施方案中, R^2 为4-10元杂环烷基,其中4-10元杂环烷基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中, R^2 为4-10元杂环烷基,其中4-10元杂环烷基是未取代的。在一些实施方案中, R^2 为双环8-10元杂环烷基,其中双环8-10元杂环烷基是未取代的。在一些实施方案中, R^2 为:



[0201] 在一些实施方案中, R^2 为5-10元杂芳基,其中5-10元杂芳基任选地被一个OH基团取代。在一些实施方案中, R^2 为8-10元杂芳基,其中8-10元杂芳基任选地被一个OH基团取代。在一些实施方案中, R^2 为双环8-10元杂芳基,其中双环8-10元杂芳基任选地被一个OH基团取代。在一些实施方案中, R^2 为吡啶基,其中吡啶基任选地被一个OH基团取代。在一些实施方案中, R^2 为5-羟基吡啶。在一些实施方案中, R^2 为 R^5 。

[0202] 在一些实施方案中, L^3 选自由键、 $-C(O)NR^{a3}$ 、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}$ 亚烷基)-、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}$ 亚烷基)-二(C_{1-6} 烷基)氨基、和 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}$ 亚烷基氧基)-组成的组。在一些实施方案中, L^3 选自由键、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}$ 亚烷基)-、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}$ 亚烷基)-二(C_{1-6} 烷基)氨基、和 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}$ 亚烷基氧基)-组成的组。在一些实施方案中, L^3 选自由键、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 亚烷基)-、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 亚烷基)- $N(CH_3)_2$ 、和 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 亚烷基氧基)-组成的组。

[0203] 在一些实施方案中, L^3 选自由键、 $-C(O)NR^{a3}$ 、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}$ 亚烷基)-、和 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}$ 亚烷基氧基)-组成的组。在一些实施方案中, L^3 选自由键、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}$ 亚烷基)-、和 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}$ 亚烷基氧基)-组成的组。在一些实施方案中, L^3 选自由键、 $-C(O)NH$

(C₁₋₆亚烷基)-、和-C(O)NH(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组。在一些实施方案中，L³为键。在一些实施方案中，L³为-C(O)NH(C₁₋₆亚烷基)-。在一些实施方案中，L³为-C(O)NH(亚己基)-。在一些实施方案中，L³为-C(O)NH(C₁₋₆亚烷基氧基)-。在一些实施方案中，L³为-C(O)NHCH₂CH₂OCH₂CH₂O-。在一些实施方案中，L³为-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-二(C₁₋₆烷基)氨基。在一些实施方案中，L³为-C(O)NH(C₁₋₆亚烷基)-N(CH₃)₂。

[0204] 在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷氧基)组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、5-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷氧基)组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、5-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷氧基)组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。

[0205] 在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。

[0206] 在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、双环8-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷氧基)组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和双环8-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、双环8-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷氧基)组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和双环8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、双环8-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷氧基)组成的组，其中8-10元杂芳基任选地被一个OH基团取代。

[0207] 在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和双环8-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和双环8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、C₁₋₆烷氧基、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。在一些实施方案中，R³选自由H、C₁₋₆卤代烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组，其中8-10元杂芳基任选地被一个OH基团取代。

[0208] 在一些实施方案中，R³为H。在一些实施方案中，R³为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中，R³为C₁₋₄卤代烷基。在一些实施方案中，R³为-CH₂CH₂F。在一些实施方案中，R³为5-10元杂

选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0226] L³选自自由键、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-二(C₁₋₆烷基)氨基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；和

[0227] R³选自自由H、C₁₋₆卤代烷基、5-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷基氧基)组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0228] 或者可选地，-L³-R³形成氧代基团。

[0229] 在一些实施方案中：

[0230] L¹选自自由键和-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-组成的组；

[0231] R¹选自自由H和4-10元杂环烷基组成的组，其中4-10元杂环烷基任选地被一个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0232] L²选自自由-(C₁₋₆亚烷基)-(5-10元亚杂芳基)-、-C(O)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-组成的组；

[0233] R²选自自由C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0234] L³选自自由键、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-二(C₁₋₆烷基)氨基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；和

[0235] R³选自自由H、C₁₋₆卤代烷基、5-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷基氧基)组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0236] 或者可选地，-L³-R³形成氧代基团。

[0237] 在一些实施方案中，R⁴为H。在一些实施方案中，R^{a3}为H。

[0238] 在一些实施方案中：

[0239] L¹选自自由键和-C(O)(正亚丁基)-组成的组；

[0240] R¹选自自由H和未取代的双环8-10元杂环烷基组成的组；

[0241] L²选自自由-(C₁₋₆亚烷基)-(5-6元亚杂芳基)-、-C(O)-、和-C(O)(C₁₋₆亚烷基)-组成的组；

[0242] R²选自自由C₁₋₆烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组，其中C₁₋₆烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和双环8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

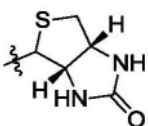
[0243] L³选自自由键、-C(O)NH(C₁₋₆亚烷基)-、-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆亚烷基)-二(C₁₋₆烷基)氨基、和-C(O)NH(C₁₋₆亚烷基氧基)-组成的组；和

[0244] R³选自自由H、C₁₋₆卤代烷基、双环8-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C₁₋₆卤代烷基氧基)组成的组，其中C₁₋₆卤代烷基和双环8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0245] 或者可选地，-L³-R³形成氧代基团。

[0246] 在一些实施方案中：

[0247] L¹选自自由键和-C(O)(正亚丁基)-组成的组；

[0248] R^1 选自由H和组成的组；

[0249] L^2 选自由-(C_{1-6} 亚烷基)-(三唑基)-、-C(O)-、和-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-组成的组；

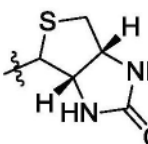
[0250] R^2 选自由 C_{1-6} 烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和双环8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0251] L^3 选自由键、-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基)-、-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基)-N(CH₃)₂、和-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组；和

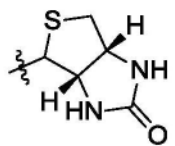
[0252] R^3 选自由H、 C_{1-6} 卤代烷基、双环8-10元杂芳基、和-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6} 卤代烷氧基)组成的组，其中 C_{1-6} 卤代烷基和双环8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

[0253] 在一些实施方案中：

[0254] L^1 选自由键和-C(O)(正亚丁基)-组成的组；

[0255] R^1 选自由H和组成的组；

[0256] L^2 选自由-CH₂- (三唑基)-、-C(O)-、和-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-组成的组；

[0257] R^2 选自由 C_{1-6} 烷氧基、苯基、和咪唑基组成的组，其中 C_{1-6} 烷氧基、苯基、和咪唑基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0258] L^3 选自由键、-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基)-、-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基)-N(CH₃)₂和-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组；和

[0259] R^3 选自由H、 C_{1-6} 卤代烷基、-C(O)NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂F、和咪唑基组成的组，其中 C_{1-6} 卤代烷基和咪唑基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

[0260] 在一些实施方案中：

[0261] L^1 选自由键、-C(O)-、-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-、和-C(O)(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组；

[0262] R^1 选自由H、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0263] L^2 选自由-(C_{1-6} 亚烷基)-(C_{3-10} 亚环烷基)-、-(C_{1-6} 亚烷基)-(C_{6-10} 亚芳基)-、-(C_{1-6} 亚烷基)-(4-10元亚杂环烷基)-、-(C_{1-6} 亚烷基)-(5-10元亚杂芳基)-、-C(O)-、和-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-组成的组；

[0264] R^2 选自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0265] L^3 选自自由键、 $-C(O)NR^{a3}$ 、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 、和 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}\text{亚烷基氧基})-$ 组成的组；和

[0266] R^3 选自自由H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0267] 或者可选地， $-L^3-R^3$ 形成氧代基团。

[0268] 在一些实施方案中：

[0269] L^1 选自自由键和 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 组成的组；

[0270] R^1 选自自由H和4-10元杂环烷基组成的组，其中4-10元杂环烷基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0271] L^2 选自自由 $-(C_{1-6}\text{亚烷基})-(5-10\text{元亚杂芳基})-$ 、 $-C(O)-$ 、和 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 组成的组；

[0272] R^2 选自自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0273] L^3 选自自由键、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 、和 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}\text{亚烷基氧基})-$ 组成的组；和

[0274] R^3 选自自由H、 C_{1-6} 卤代烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0275] 或者可选地， $-L^3-R^3$ 形成氧代基团。

[0276] 在一些实施方案中：

[0277] L^1 选自自由键和 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 组成的组；

[0278] R^1 选自自由H和4-10元杂环烷基组成的组，其中4-10元杂环烷基任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0279] L^2 选自自由 $-(C_{1-6}\text{亚烷基})-(5-10\text{元亚杂芳基})-$ 、 $-C(O)-$ 、和 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 组成的组；

[0280] R^2 选自自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0281] L^3 选自自由键、 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 、和 $-C(O)N(R^{a3})(C_{1-6}\text{亚烷基氧基})-$ 组成的组；和

[0282] R^3 选自自由H、 C_{1-6} 卤代烷基、和5-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 卤代烷基、和5-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0283] 或者可选地， $-L^3-R^3$ 形成氧代基团。

[0284] 在一些实施方案中， R^4 为H。在一些实施方案中， R^{a3} 为H。

[0285] 在一些实施方案中：

[0286] L^1 选自自由键和 $-C(O)(\text{正亚丁基})-$ 组成的组；

[0287] R^1 选自自由H和未取代的双环8-10元杂环烷基组成的组；

[0288] L^2 选自自由 $-(C_{1-6}\text{亚烷基})-(5-6\text{元亚杂芳基})-$ 、 $-C(O)-$ 、和 $-C(O)(C_{1-6}\text{亚烷基})-$ 组成

的组；

[0289] R^2 选自由 C_{1-6} 烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和双环8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

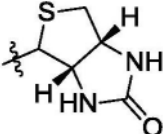
[0290] L^3 选自由键、-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基)-、和-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组；和

[0291] R^3 选自由H、 C_{1-6} 卤代烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 卤代烷基和双环8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0292] 或者可选地，- L^3 - R^3 形成氧代基团。

[0293] 在一些实施方案中：

[0294] L^1 选自由键和-C(O)(正亚丁基)-组成的组；

[0295] R^1 选自由H和组成的组；

[0296] L^2 选自由-(C_{1-6} 亚烷基)-(三唑基)-、-C(O)-、和-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-组成的组；

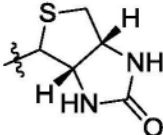
[0297] R^2 选自由 C_{1-6} 烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 烷氧基、苯基、双环8-10元杂环烷基、和双环8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0298] L^3 选自由键、-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基)-、和-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组；和

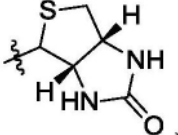
[0299] R^3 选自由H、 C_{1-6} 卤代烷基、和双环8-10元杂芳基组成的组，其中 C_{1-6} 卤代烷基和双环8-10元杂芳基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

[0300] 在一些实施方案中：

[0301] L^1 选自由键和-C(O)(正亚丁基)-组成的组；

[0302] R^1 选自由H和组成的组；

[0303] L^2 选自由- CH_2 -(三唑基)-、-C(O)-、和-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-组成的组；

[0304] R^2 选自由 C_{1-6} 烷氧基、苯基、和咪唑基组成的组，其中 C_{1-6} 烷氧基、苯基、和咪唑基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；

[0305] L^3 选自由键、-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基)-、和-C(O)NH(C_{1-6} 亚烷基氧基)-组成的组；和

[0306] R^3 选自由H、 C_{1-6} 卤代烷基、和咪唑基组成的组，其中 C_{1-6} 卤代烷基和咪唑基各自任选地被一个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

[0307] 在一些实施方案中：

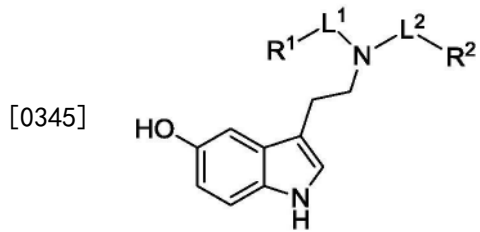
[0308] L^1 为键；

[0309] R^1 为H；

[0310] L^3 为键；和

[0311] R^3 为H。

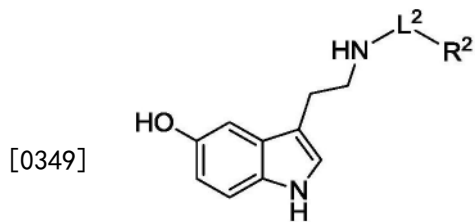
- [0312] 在一些实施方案中：
- [0313] L^1 为键；
- [0314] R^1 为H；
- [0315] L^2 选自由-C(O)-和-C(O)(C_{1-6} 亚烷基)-组成的组。
- [0316] R^2 为 C_{6-10} 芳基，其中 C_{6-10} 芳基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；
- [0317] L^3 为键；和
- [0318] R^3 为H。
- [0319] 在一些实施方案中：
- [0320] L^1 为键；
- [0321] R^1 为H；
- [0322] L^2 为-C(O)-。
- [0323] R^2 为 C_{6-10} 芳基，其中 C_{6-10} 芳基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；
- [0324] L^3 为键；和
- [0325] R^3 为H。
- [0326] 在一些实施方案中：
- [0327] L^1 为键；
- [0328] R^1 为H；和
- [0329] $-L^3-R^3$ 形成氧代基团。
- [0330] 在一些实施方案中：
- [0331] L^1 为键；
- [0332] R^1 为H；
- [0333] L^2 选自由-C(O)-、-C(O)O-、和-C(O)NR^{a2}-组成的组；
- [0334] R^2 为 C_{6-10} 芳基，其中 C_{6-10} 芳基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；
- [0335] $-L^3-R^3$ 形成氧代基团；和
- [0336] R^{a2} 为H。
- [0337] 在一些实施方案中：
- [0338] L^1 为键；
- [0339] R^1 为H；
- [0340] L^2 为-C(O)NR^{a2}-；
- [0341] R^2 为 C_{6-10} 芳基，其中 C_{6-10} 芳基任选地被1、2、3、或4个独立地选自OH、卤素、和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代；
- [0342] $-L^3-R^3$ 形成氧代基团；和
- [0343] R^{a2} 为H。
- [0344] 在一些实施方案中，式VI或式I的化合物为式II的化合物、或其药学上可接受的盐：



[0346] (II)

[0347] 其中R¹、L¹、L²、和R²如上所定义。

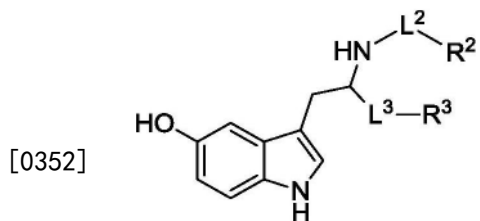
[0348] 在一些实施方案中,式VI或式I的化合物为式III的化合物、或其药学上可接受的盐:



(III)

[0350] 其中L²和R²如上所定义。

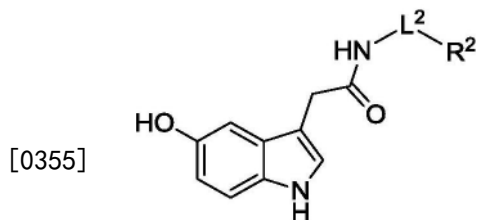
[0351] 在一些实施方案中,式VI或式I的化合物为式IV的化合物、或其药学上可接受的盐:



(IV)

[0353] 其中L²、R²、L³、和R³如上所定义。

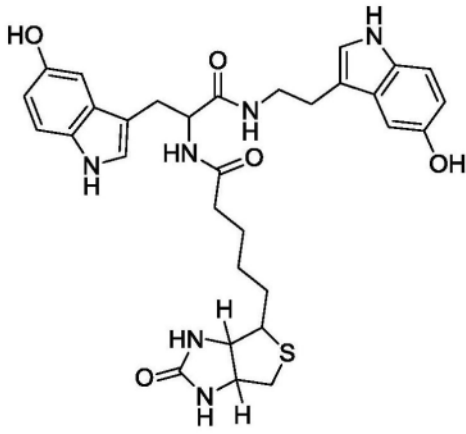
[0354] 在一些实施方案中,式VI或式I的化合物为式V的化合物、或其药学上可接受的盐:



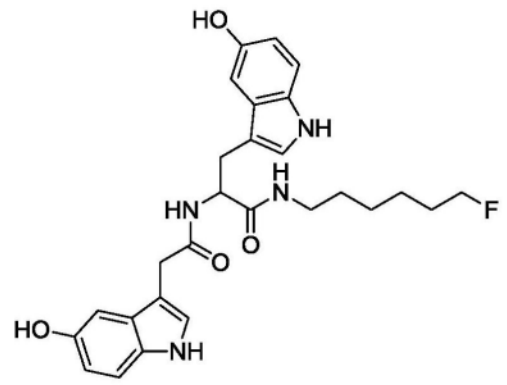
(V)

[0356] 其中L²和R²如上所定义。

[0357] 在一些实施方案中,式VI或式I的化合物为选自由以下化合物组成的组的化合物、或其药学上可接受的盐:

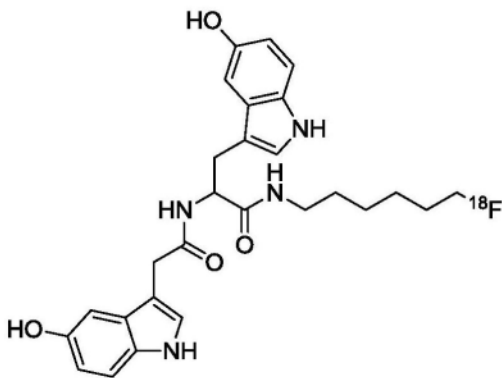


(3)

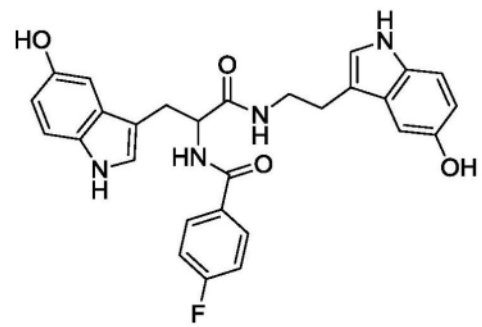


(4)

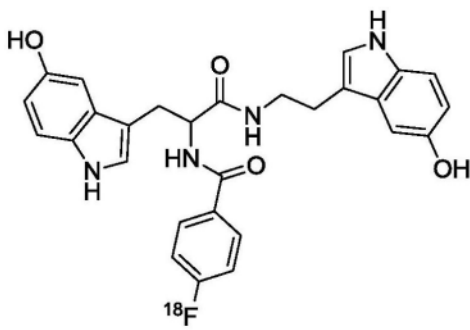
[0358]



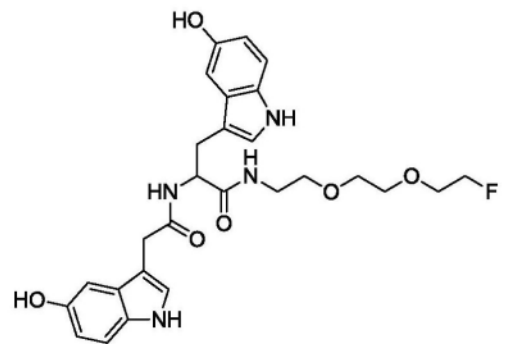
(5)



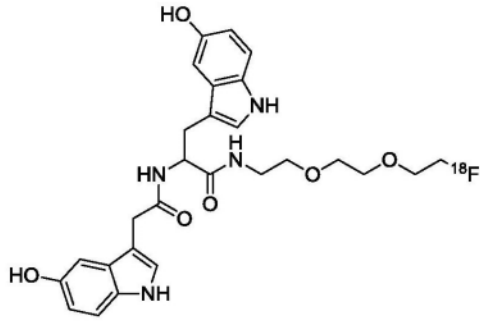
(6)



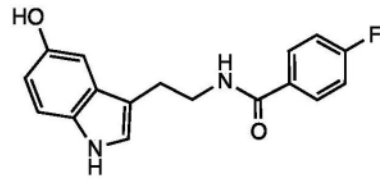
(7)



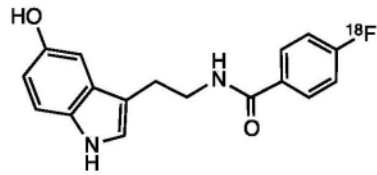
(8)



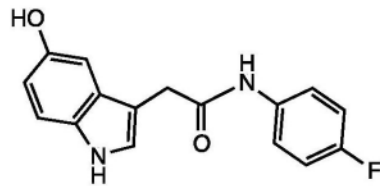
(9)



(12)

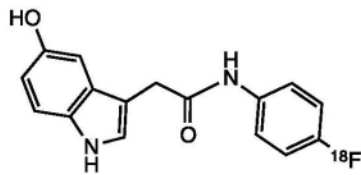


(13)

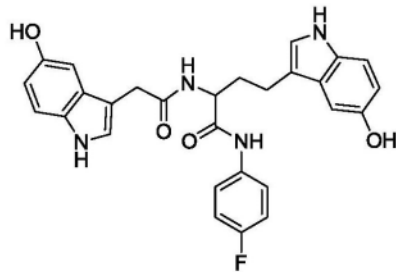


(14)

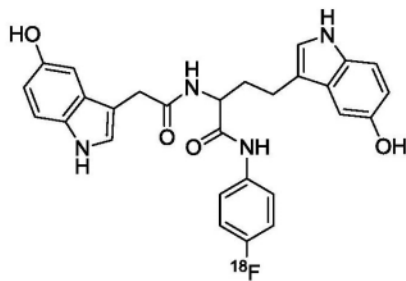
[0359]



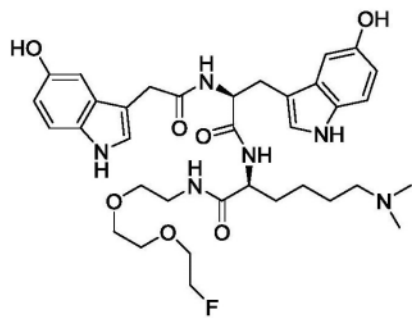
(15)



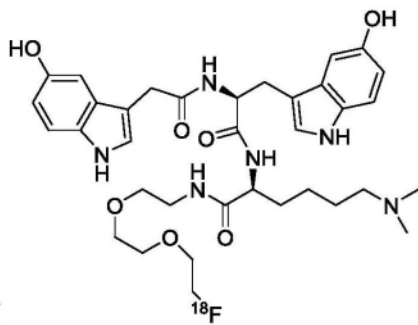
(16)



(17)

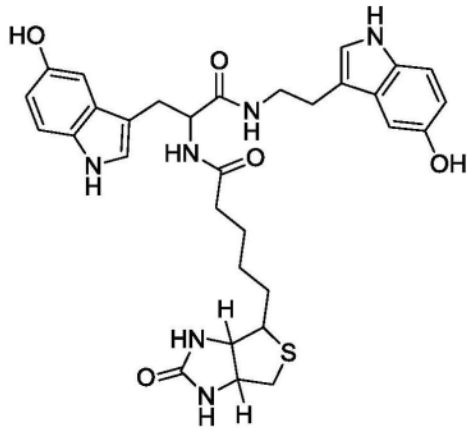


和

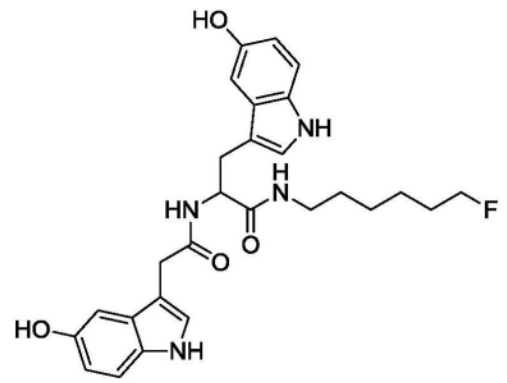


。

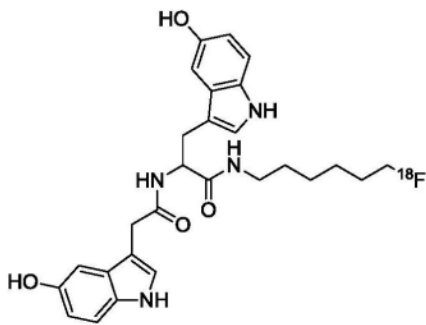
[0360] 在一些实施方案中,式VI或式I的化合物为选自由以下化合物组成的组的化合物、或其药学上可接受的盐:



(3)

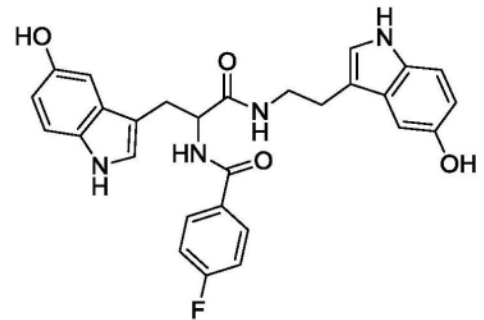


(4)

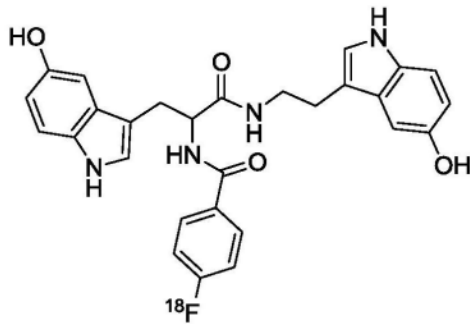


[0361]

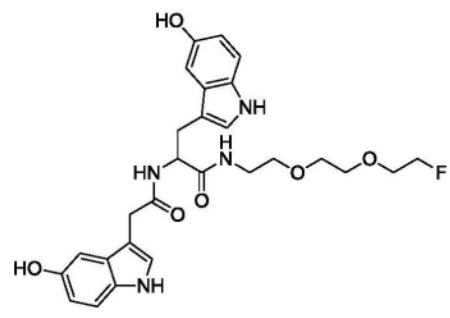
(5)



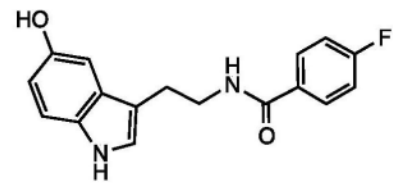
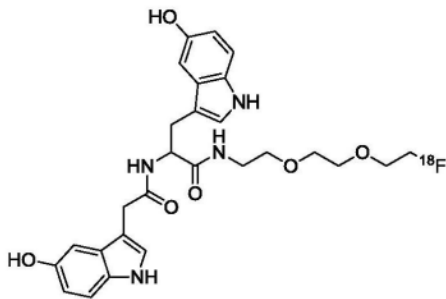
(6)



(7)

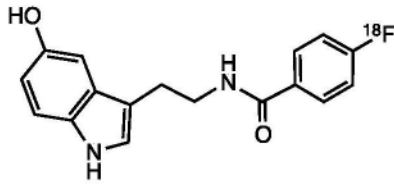


(8)

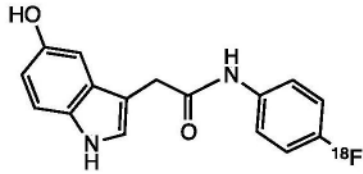


(12)

(9)

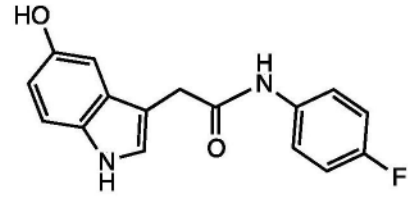


(13)

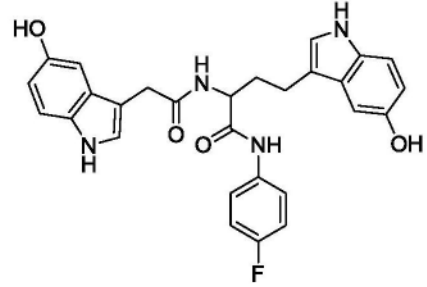


[0362]

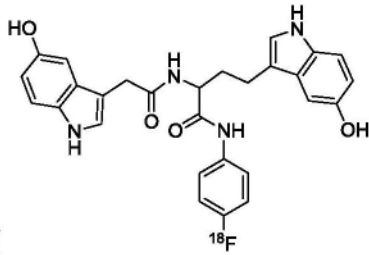
(15)



(14)



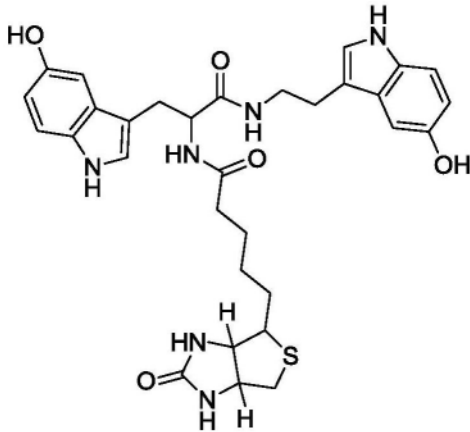
(16)



和

(17)

[0363] 在一些实施方案中,式VI或式I的化合物为:

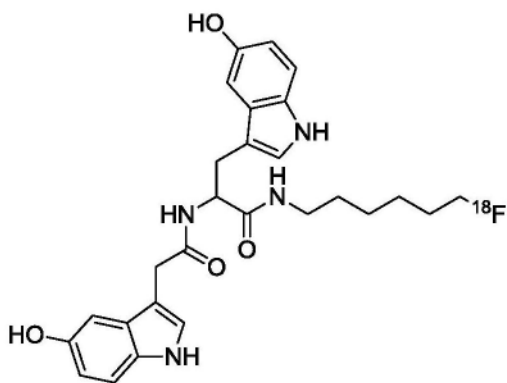


[0364]

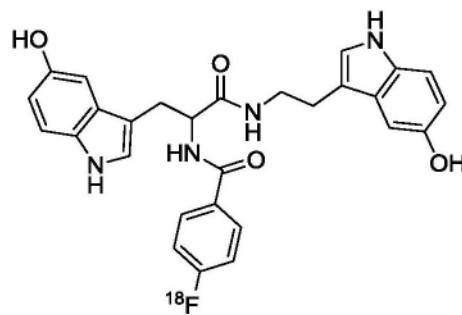
(3)

[0365] 或其药学上可接受的盐。

[0366] 在一些实施方案中,式VI或式I的化合物为选自由以下化合物组成的组的化合物、或其药学上可接受的盐:

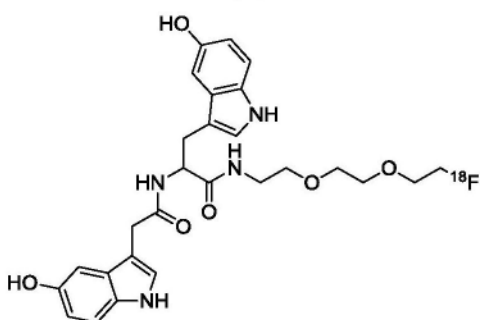


(5)

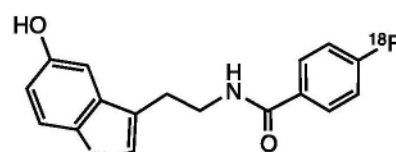


(7)

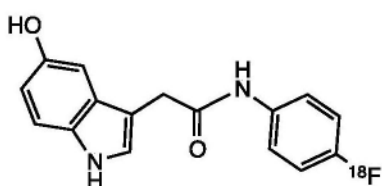
[0367]



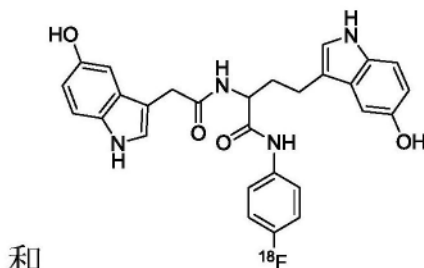
(9)



(13)



(15)



和

(17)

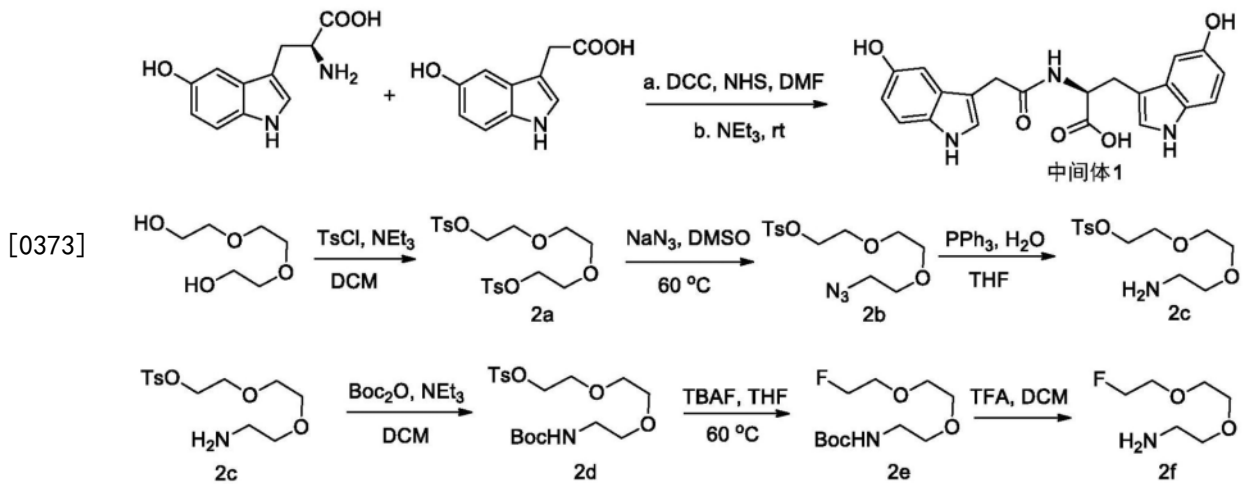
[0368] 合成

[0369] 可以理解,本文提供的化合物,包括其盐,可以使用已知的有机合成技术来制备,并且可以根据任意的多种可能的合成途径来合成。

[0370] 中间体1和2f的合成示于方案1中。简言之,使用N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)作为偶联剂,将5-羟基-吲哚乙酸(5-HIAA)与5-羟基-L-色氨酸偶联,以62%的产率得到中间体1。底物的添加顺序(5-HIAA首先与DCC和NHS反应)使来自5-羟基-L-色氨酸的自身偶联(homo-coupling)副产物的形成最小化。

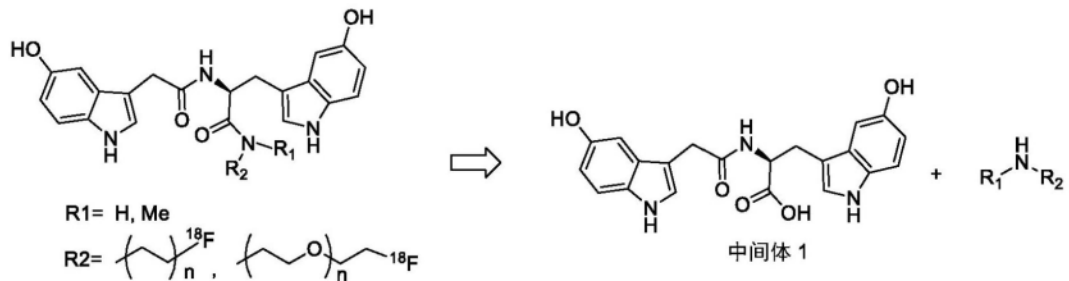
[0371] 三甘醇与甲苯磺酰氯的反应得到中间体2a,然后与叠氮化钠反应得到单取代的中间体2b,用三苯基膦处理,然后用水处理,得到中间体2c。随后对中间体2c进行Boc保护,然后在60°C下用TBAF氟化,得到中间体2e。用TFA对中间体2e的Boc-脱保护得到中间体2f,并且三步的总产率为50%。

[0372] 方案1。

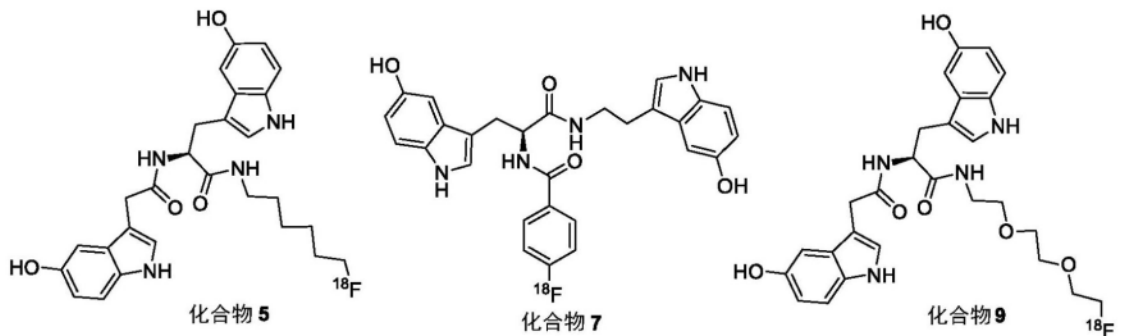


[0374] 本文提供的式VI的化合物(例如,式I的化合物)还可以通过替换合适的原料使用类似于方案2中所示的方法来制备。

[0375] 方案2.

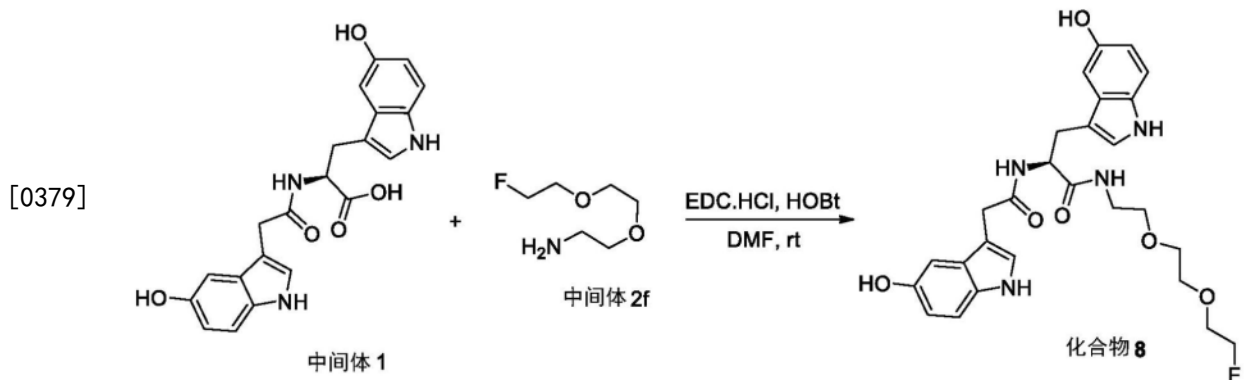


[0376]



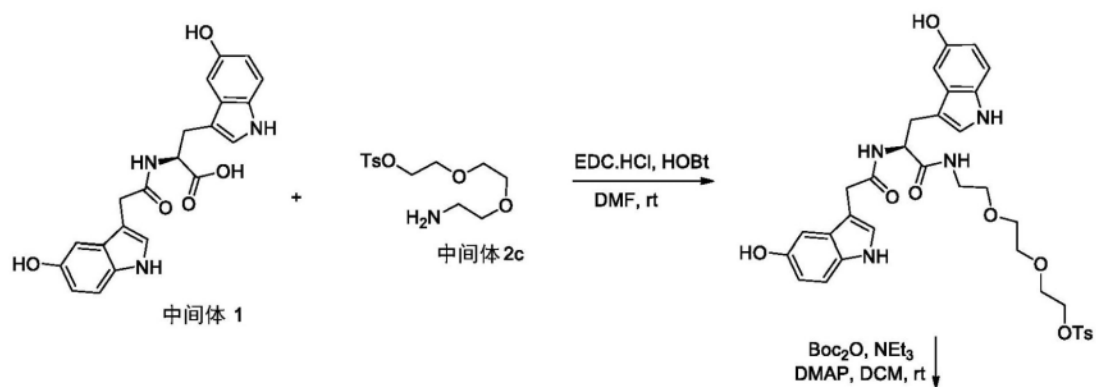
[0377] 本文提供的式VI的化合物(例如,式I的化合物)还可以使用类似于方案3中所示的方法来制备。

[0378] 方案3.

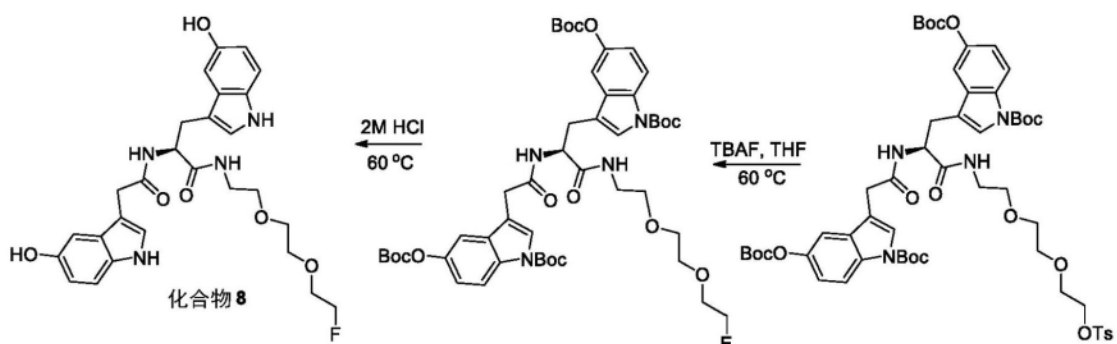


[0380] 本文提供的式VI的化合物(例如,式I的化合物)还可以使用类似于方案4中所示的方法来制备。

[0381] 方案4.

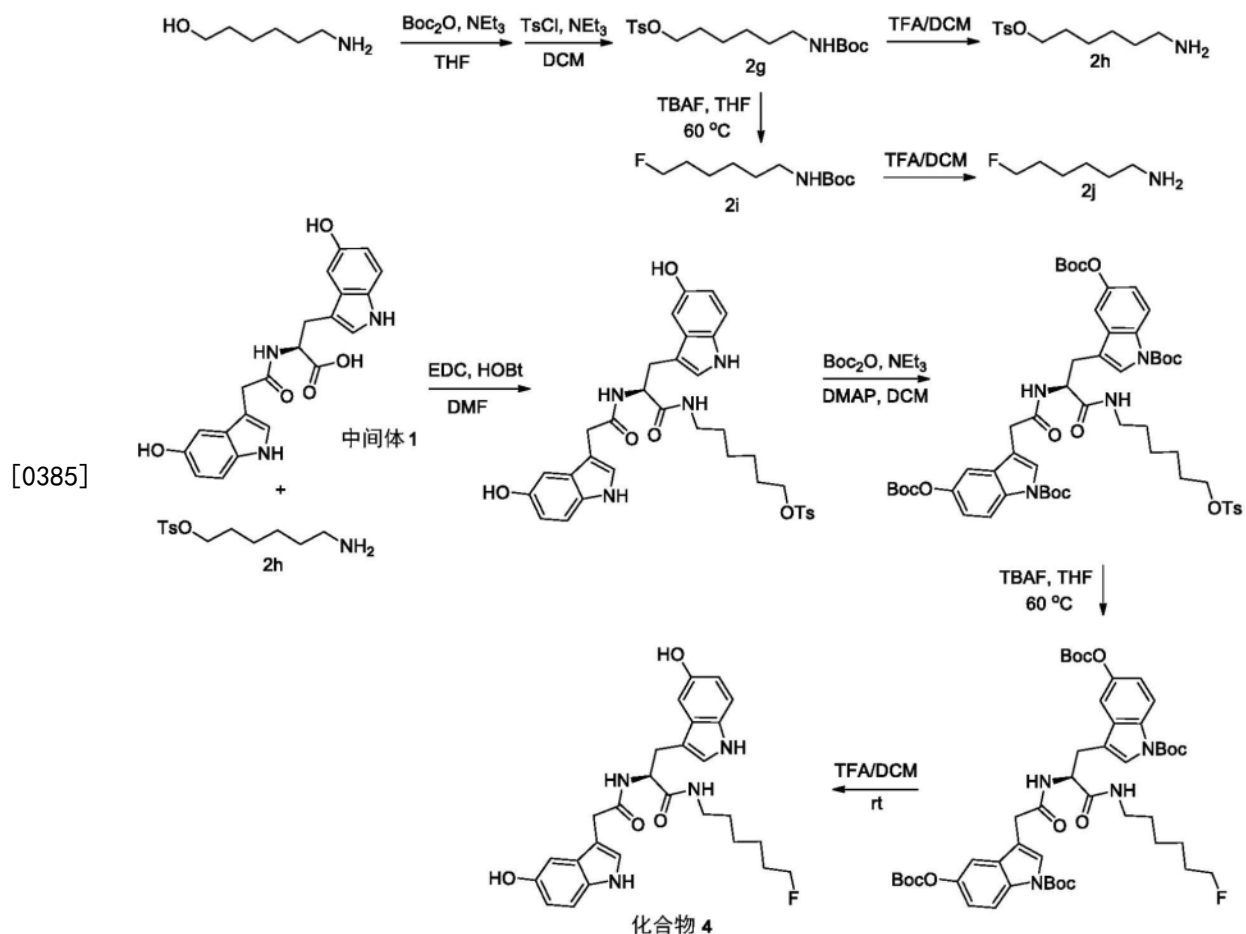


[0382]



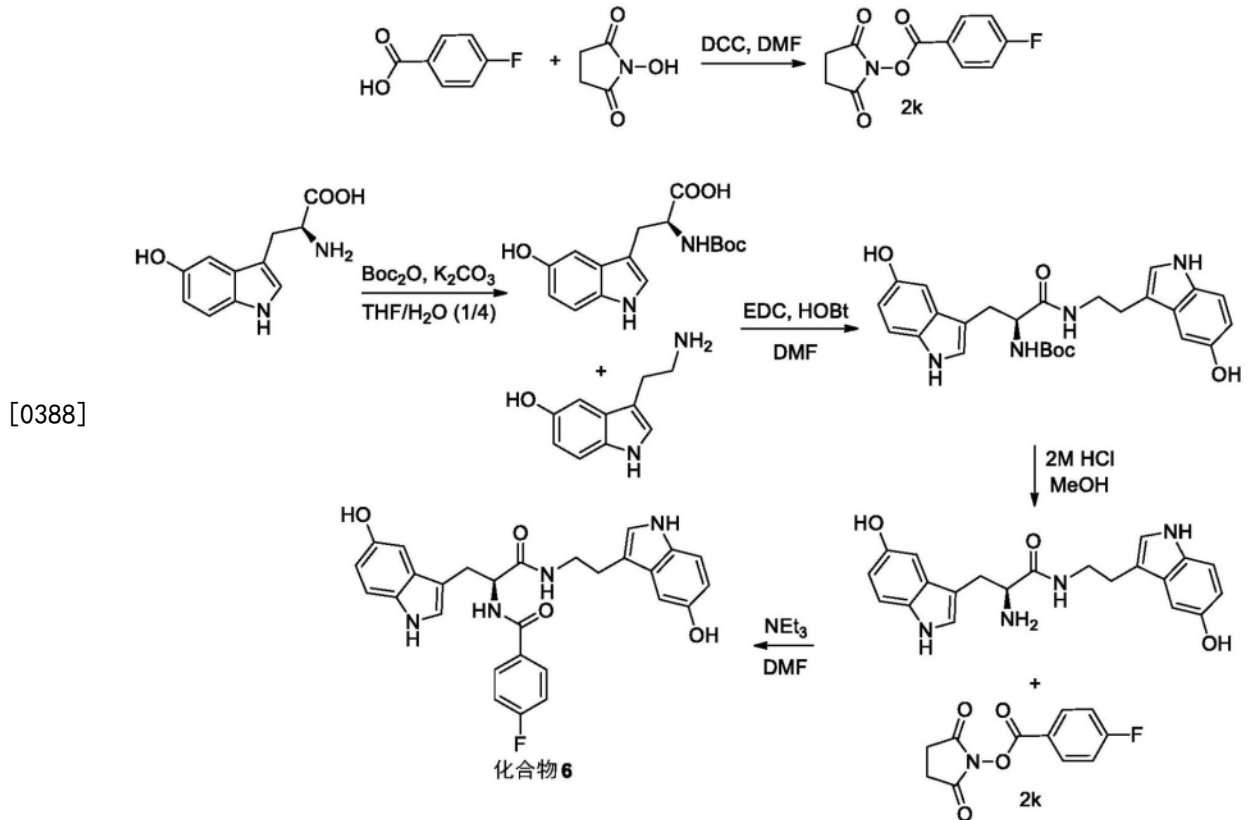
[0383] 本文提供的式VI的化合物(例如,式I的化合物)还可以使用类似于方案5中所示的方法来制备。

[0384] 方案5.



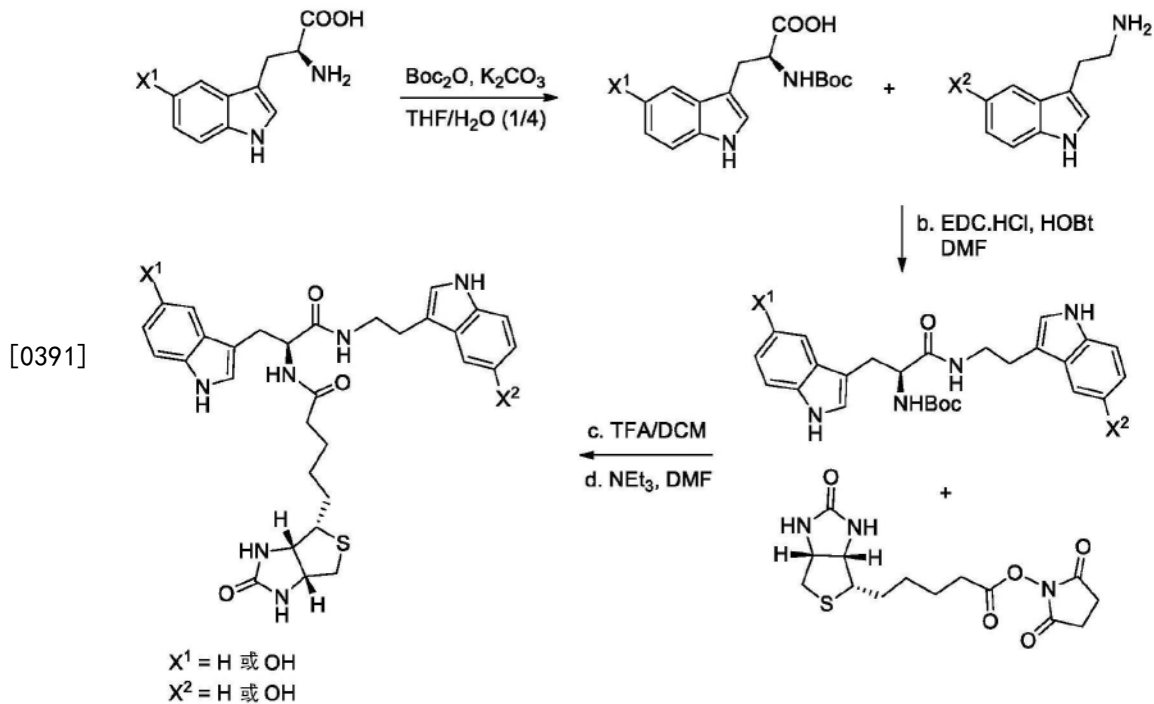
[0386] 本文提供的式VI的化合物(例如,式I的化合物)还可以使用类似于方案6中所示的方法来制备。

[0387] 方案6.



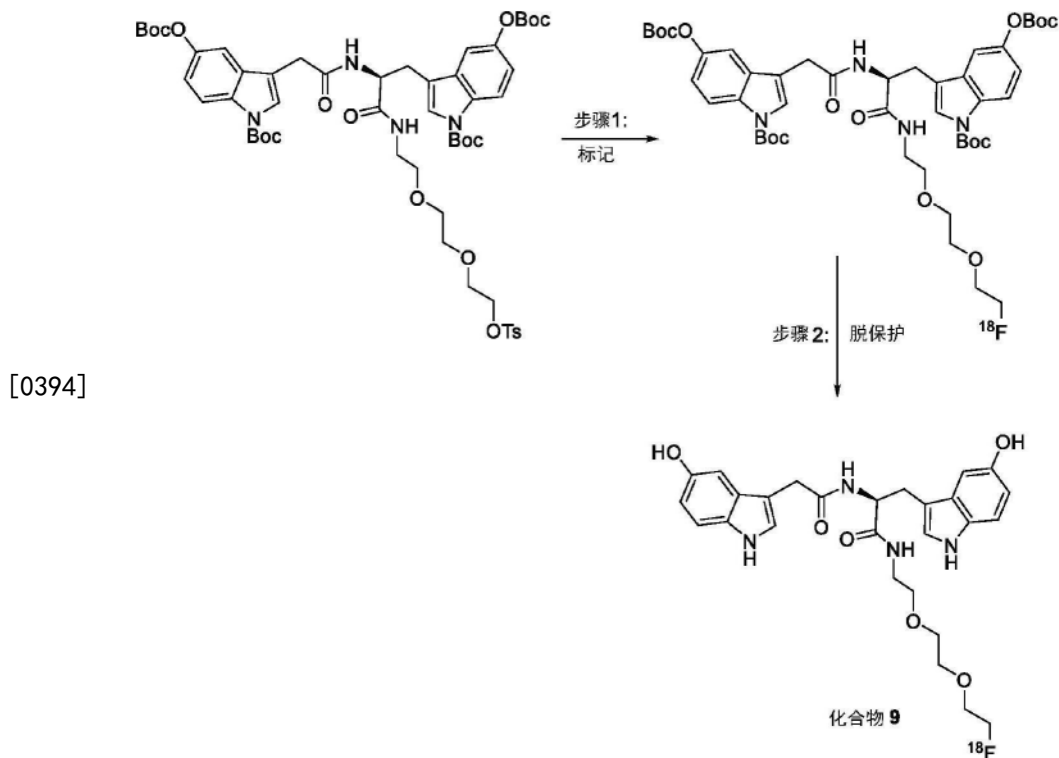
[0389] 本文提供的式VI的化合物(例如,式I的化合物)还可以使用类似于方案7中所示的方法来制备。

[0390] 方案7.



[0392] 本文提供的式VI的放射性标记的化合物(例如,式I的化合物)可以例如使用类似于以下方案8中提供的方法中所示的那些的方法来制备。

[0393] 方案8.



[0395] 将放射性同位素引入有机化合物的合成方法是本领域熟知的,并且本领域普通技术人员将容易地认识到适用于本文提供的化合物的其它方法。

[0396] 本领域技术人员将理解,所述方法不是可以合成本文提供的化合物的专用手段,并且合成有机反应的广泛集合 (repertoire) 可以潜在地用于合成本文提供的化合物。本领域技术人员知道如何选择和实施合适的合成途径。原料、中间体和产物的合适的合成方法可以参考文献来识别,所述文献包括如下参考来源,例如:Advances in Heterocyclic Chemistry,1-107卷 (Elsevier,1963-2012);Journal of Heterocyclic Chemistry,1-49卷 (Journal of Heterocyclic Chemistry,1964-2012);Carreira等人, (Ed.) Science of Synthesis,1-48卷 (2001-2010) 和 Knowledge Updates KU2010/1-4;2011/1-4;2012/1-2 (Thieme,2001-2012);Katritzky等人 (Ed.) Comprehensive Organic Functional Group Transformations, (Pergamon Press,1996);Katritzky等人 (Ed.);Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier,2nd Edition,2004);Katritzky等人 (Ed.),Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Pergamon Press,1984);Katritzky等人,Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Pergamon Press,1996);Smith等人, March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure,6th Ed. (Wiley,2007);Troost等人 (Ed.),Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Press,1991)。

[0397] 制备本文所述的化合物的反应可以在合适的溶剂中进行,所述溶剂可以由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂可以在进行反应的温度 (例如,范围为溶剂的冻结温度至溶剂的沸腾温度的温度) 下与原料 (反应物)、中间体、或产物基本上不反应。给定的反应可以在一种溶剂或者大于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定的反应步骤,用于特定的反应步骤的合适溶剂可以由技术人员来选择。

[0398] 本文所述的化合物的制备可以涉及各种化学基团的保护和脱保护。对于保护和脱

保护的、以及合适的保护基团的选择可以由本领域技术人员容易地确定。保护基团的化学性质可以在例如, T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley&Sons, Inc., New York (1999) 中找到。

[0399] 可以根据本领域已知的任意适当的方法来监测反应。例如, 可以通过光谱手段, 例如核磁共振光谱(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱、分光光度法(例如, UV-可见光)、质谱, 或者通过色谱方法, 例如高效液相色谱(HPLC)、液相色谱-质谱(LCMS)、或薄层色谱(TLC)来监测产物形成。化合物可以通过各种方法, 包括高效液相色谱(HPLC)和正相二氧化硅色谱由本领域技术人员来纯化。

[0400] 在本说明书的各个地方, 描述了二价连接取代基。具体地意指各二价连接取代基, 包括连接取代基的前向和后向形式两者。例如, $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ -包括 $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ -和 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{NR}-$ 。在结构明确需要连接基团的情况下, 认为对于该基团所列的马库什变量为连接基团。

[0401] 术语“n-元”, 其中n为整数, 通常描述在成环原子数为n的部分中的成环原子数。例如, 哌啶基是6-元杂环烷基环的实例, 吡唑基是5-元杂芳基环的实例, 吡啶基是6-元杂芳基环的实例, 和1,2,3,4-四氢-萘是10-元环烷基的实例。

[0402] 如本文所用, 短语“任选地取代”是指未取代的或取代的。如本文所用, 术语“取代”是指氢原子被除去并且被取代基取代。应当理解在给定原子处的取代受化合价的限制。

[0403] 在整个定义中, 术语“ C_{n-m} ”表示包括端点的范围, 其中n和m为整数并且表示碳的数量。实例包括 C_{1-4} -和 C_{1-6} 等。

[0404] 如本文所用, 单独使用或与其它术语组合使用的术语“ C_{n-m} 烷基”, 是指具有n至m个碳的、直链或支链的饱和烃基。烷基部分的实例包括但不限于, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基等化学基团; 和如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基等高级同系物等。在一些实施方案中, 烷基包含1至6个碳原子、1至4个碳原子、1至3个碳原子、或1至2个碳原子。

[0405] 如本文所用, “ C_{n-m} 链烯基”是指具有一个以上碳-碳双键并且具有n至m个碳的烷基。链烯基的实例包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、和仲丁烯基等。在一些实施方案中, 链烯基部分包含2至6个、2至4个、或2至3个碳原子。

[0406] 如本文所用, “ C_{n-m} 炔基”是指具有一个以上碳-碳三键并且具有n至m个碳的烷基。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、和丙炔-2-基等。在一些实施方案中, 炔基部分包含2至6个、2至4个、或2至3个碳原子。

[0407] 如本文所用, 单独使用或与其它术语组合使用的术语“ C_{n-m} 亚烷基”, 是指具有n至m个碳的二价烷基连接基团。亚烷基的实例包括但不限于乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、和2-甲基-丙烷-1,3-二基等。在一些实施方案中, 亚烷基部分包含2至6个、2至4个、2至3个、1至6个、1至4个、或1至2个碳原子。

[0408] 如本文所用, 单独使用或与其它术语组合使用的术语“ C_{n-m} 烷氧基”, 是指式“-O-烷基”或“- (O-亚烷基) $_p$ ”、或“- (亚烷基-O) $_p$ ”的基团, 其中烷基或亚烷基具有n至m个碳, 并且p为1至6的整数。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如, 正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基、- (CH₂OCH₂OCH₂) -、- (CH₂CH₂OCH₂CH₂O) -、- (OCH₂) -、- (OCH₂OCH₂CH₂) -、-

(CH₂CH₂OCH₂CH₂O)-、和-(CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂)-等。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个、或1至3个碳原子。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。在一些实施方案中,p为3。在一些实施方案中,p为4。在一些实施方案中,p为5。在一些实施方案中,p为6。

[0409] 如本文所用,单独使用或与其它术语组合使用的术语“芳基”,是指可以为单环或多环的(例如,具有2、3或4个稠环)的芳香族烃基。术语“C_{n-m}芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基。芳基包括例如苯基、萘基、蒽基、菲基、茛满基、和茛基等。在一些实施方案中,芳基具有6至约20个碳原子、6至约15个碳原子、或6至约10个碳原子。在一些实施方案中,芳基为取代或未取代的苯基。

[0410] 如本文所用,术语“二(C_{n-m}-烷基)氨基”是指式-N(烷基)₂的基团,其中两个烷基各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,各烷基独立地具有1至6个、1至4个、或1至3个碳原子。在一些实施方案中,二(C_{n-m}-烷基)氨基为-N(CH₃)₂(即,二甲基氨基)。

[0411] 如本文所用,“卤素”是指F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,卤素为F、Cl、或Br。在一些实施方案中,卤素为F。在一些实施方案中,卤素为[¹⁸F]。

[0412] 如本文所用,单独使用或与其它术语组合使用的术语“C_{n-m}卤代烷基”,是指具有可相同或不同的一个卤素原子至2s+1个卤素原子的烷基,其中“s”为烷基中的碳原子数,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,卤代烷基仅为氟化的。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个、或1至3个碳原子。

[0413] 如本文所用,单独使用或与其它术语组合使用的术语“C_{n-m}卤代烷氧基”、是指式“-O-烷基”或“(O-亚烷基)_p-”、或“(亚烷基-O)_p-”的基团,其中烷基或亚烷基具有n至m个碳,p为1至6的整数,并且各烷基和亚烷基具有可相同或不同的一个卤素原子至2s+1个卤素原子。卤代烷氧基的实例包括OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CHF₂、OCH₂CH₂F、OCF₂CF₃、OCF₂CF₂CF₃、OCH₂CH₂CF₃、-CH₂OCH₂OCH₂F、-CH₂OCH₂OCHF₂、-CH₂OCH₂OCF₃、-(CF₂CF₂OCH₂CH₂O)-、-(OCF₂)_p-、-(OCF₂OCH₂CH₂)_p-、-(CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂)_p-、和-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂F等。在一些实施方案中,卤代烷氧基具有1至6个、1至4个、或1至3个碳原子。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。在一些实施方案中,p为3。在一些实施方案中,p为4。在一些实施方案中,p为5。在一些实施方案中,p为6。在一些实施方案中,卤代烷氧基为氟烷氧基。在一些实施方案中,卤代烷氧基为[¹⁸F]-氟烷氧基。

[0414] 如本文所用,“环烷基”是指包括环化的烷基和/或链烯基的非芳香族环状烃。环烷基可以包括单环或多环(例如,具有2、3或4个稠环)基团和螺环。环烷基可以具有3、4、5、6、7、8、9、或10个成环碳(C₃₋₁₀)。环烷基的成环碳原子可以任选地被氧(oxo)或硫(sulfido)取代(例如,C(O)或C(S))。环烷基还包括环烷叉基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎烷基(norpinyl)、和降莰烷基(norcarnyl)等。在一些实施方案中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊基、或金刚烷基。在一些实施方案中,环烷基具有6-10个成环碳原子。在一些实施方案中,环烷基为金刚烷基。环烷基的定义中还包括具有稠合(即,具有共同键)至环烷基环的一个以上的芳香环的部分,例如环戊烷、和环己烷的苯并或噻吩基衍生物等。包含稠合芳香环的环烷基可以通过包括稠合芳香环的成环原子的任意成环原子连接。

[0415] 如本文所用,“杂芳基”是指具有至少一个选自硫、氧和氮的杂原子环成员的单环或多环芳香族杂环。在一些实施方案中,杂芳基环具有1、2、3、或4个独立地选自氮、硫和氧

的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任意成环N可以为N-氧化物。在一些实施方案中,杂芳基具有5-10个环原子和1、2、3、或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基具有5-6个环原子和1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基为五元或六元杂芳基环。五元杂芳基环为具有五个环原子的环的杂芳基,其中一个以上(例如,1、2、或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性的五元环杂芳基为噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、和1,3,4-噁二唑基。六元杂芳基环为具有六个环原子的环的杂芳基,其中一个以上(例如,1、2、或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性的六元环杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

[0416] 如本文所用,“杂环烷基”是指具有一个以上选自O、N或S的成环杂原子的非芳香族单环或多环杂环。杂环烷基中包括单环4-、5-、6-、和7-元杂环烷基。杂环烷基还可以包括螺环。杂环烷基的实例包括吡咯烷-2-酮、1,3-异噁唑烷-2-酮、吡喃基、四氢吡喃、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吗啉代、硫代吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、氮杂环庚烷基、和苯并氮杂卓等。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可以任选地被氧或硫取代(例如,C(O)、S(O)、C(S)、或S(O)₂等)。杂环烷基可以通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基包含0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基包含0至2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个以上稠合(即,具有共同键)至环烷基环的芳香环的部分,例如,哌啶、吗啉、吡啶因等的苯并或噻吩基衍生物。包含稠合的芳香环的杂环烷基可以通过包括稠合芳香环的成环原子的任意成环原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基具有4-10个、4-7个或4-6个环原子,其具有1或2个独立地选自氮、氧、或硫的杂原子并且具有一个以上氧化的环成员。

[0417] 在某些地方,定义或实施方案是指具体的环(例如,氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另有说明,否则这些环可以连接至任意环成员,条件是不超过原子的化合价。例如,氮杂环丁烷环可以连接在环的任意位置,而吡啶-3-基环连接在3-位。

[0418] 如本文所用的术语“化合物”意在包括所示结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体、和同位素。除非另有说明,否则本文中通过名称或结构识别为一种特定的互变异构形式的化合物旨在包括其它互变异构形式。

[0419] 本文提供的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式是由单键与相邻双键的交换连同质子的伴随迁移而产生。互变异构形式包括作为具有相同经验式和总电荷的异构质子化态的质子移变的互变异构体。示例性质子移变的互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对、和环状形式,其中质子可以占据杂环体系的两个以上的位置,例如,1H-和3H-咪唑、1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吡啶、以及1H-和2H-吡唑。互变异构形式可以通过适当的取代平衡地或空间地锁定成一种形式。

[0420] 除非特别定义,否则本文提供的化合物还可以包括中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但是不同质量数的那些原子。除非另有说明,否则当原子被指定为同位素或放射性同位素(例如,氘、¹¹C]、¹⁸F])时,认为原子以至少大于同位素或放射性同位素的天然丰度的量包括同位素或放射性同位素。例如,当原

子被指定为“D”或“氘”时,认为该位置具有比氘的天然丰度0.015%大至少3000倍的丰度的氘(即,至少45%引入氘)。可以引入本文提供的化合物中的示例性同位素包括但不限于,²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、和¹³¹I。

[0421] 所有化合物、及其药学上可接受的盐可以与如水和溶剂等其它物质一起被发现(例如,水合物和溶剂化物),或者可以被分离。

[0422] 在一些实施方案中,化合物的制备可以涉及酸或碱的添加以影响例如,期望的反应的催化或者如酸加成盐等盐形式的形成。

[0423] 示例性的酸可以为无机酸或有机酸,并且包括但不限于强酸和弱酸。一些示例性的酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、4-硝基苯甲酸、甲磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、和硝酸。一些弱酸包括但不限于乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、酒石酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、和癸酸。

[0424] 示例性的碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、和碳酸氢钠。一些示例性强碱包括但不限于氢氧化物、醇盐、金属氨基化物(metal amides)、金属氢化物、金属二烷基氨基化物和芳基胺,其中:醇盐包括甲基、乙基和叔丁基氧化物的锂、钠和钾盐;金属氨基化物包括氨基钠、氨基钾和氨基锂;金属氢化物包括氢化钠、氢化钾和氢化锂;以及金属二烷基氨基化物包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三甲基甲硅烷基和环己基取代的氨基化物的锂、钠和钾盐。

[0425] 在一些实施方案中,本文提供的化合物、或其盐基本上分离的。“基本上分离”是指化合物与形成或检测它的环境至少部分地或实质地分离。部分分离可以包括例如,富含本文提供的化合物的组成。基本分离可以包括包含至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%、或至少约99重量%的本文提供的化合物、或其盐的组成。用于分离化合物及其盐的方法是本领域常规的。

[0426] 本文使用的表述“环境温度”和“室温”或“rt”在本领域中是被理解的,并且通常是指温度,例如,为进行反应的约室温的反应温度,例如,约20℃至约30℃的温度。

[0427] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理的医学判断的范围内,适合用于与人类和动物的组织接触而没有过多的毒性、刺激、过敏反应、或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型。

[0428] 本申请还包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过将现有的酸或碱部分转化为其盐形式来修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于,如胺等碱性残基的无机或有机酸盐;和如羧酸等酸性残基的碱性或有机盐等。本申请的药学上可接受的盐包括由例如,无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐。本申请的药学上可接受的盐可以通过常规的化学方法由包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中、或者在两者的混合物中反应来制备;通常,如乙醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇、或丁醇)或乙腈(MeCN)等非水介质是优选的。合适的盐的列表可参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of

Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)。用于制备盐形式的常规方法例如在Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, 2002中有描述。

[0429] 使用方法

[0430] 本申请进一步提供使细胞或组织样品成像的方法。如本文所用, 术语“受试者”是指包括哺乳动物的任意动物。例如, 小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马、灵长类动物、和人。在一些实施方案中, 受试者为人。

[0431] 在一些实施方案中, 该方法包括:

[0432] i) 向受试者施用本文提供的化合物(例如, 式I-VI的任意的化合物、或其药学上可接受的盐);

[0433] ii) 等待足以使化合物在细胞或组织样品累积的时间; 和

[0434] iii) 用成像技术使细胞或组织样品成像。在一些实施方案中, 该方法进一步包括在步骤i) 之前使细胞或组织样品成像。在一些实施方案中, 该方法为体外方法。在一些实施方案中, 该方法为体内方法。

[0435] 本申请进一步提供诊断受试者中与异常的髓过氧化物酶(MPO) 活性相关的疾病或病症的方法。在一些实施方案中, 该方法包括:

[0436] i) 向受试者施用本文提供的化合物(例如, 式I-VI的任意的化合物、或其药学上可接受的盐);

[0437] ii) 等待足以使化合物在与疾病相关的细胞或组织部位累积的时间; 和

[0438] iii) 用成像技术使细胞或组织成像。在一些实施方案中, 该方法进一步包括在步骤i) 之前使受试者成像。在一些实施方案中, 该方法为体外方法。在一些实施方案中, 该方法为体内方法。

[0439] 在一些实施方案中, 足够的时间为约5分钟至约6小时, 例如约5分钟至约6小时、约5分钟至约4小时、约5分钟至约2小时、约5分钟至约1小时、约5分钟至约30分钟、约30分钟至约6小时、约30分钟至约4小时、约30分钟至约2小时、约30分钟至约1小时、约1小时至约6小时、约1小时至约4小时、约1小时至约2小时、约2小时至约6小时、约2小时至约4小时、或约4小时至约6小时。

[0440] 本申请进一步提供使细胞中的髓过氧化物酶(MPO) 活性成像的方法, 在一些实施方案中, 该方法包括:

[0441] i) 使细胞与本文提供的化合物(例如, 式I-VI的任意的化合物、或其药学上可接受的盐) 接触; 和

[0442] ii) 用成像技术使细胞成像。

[0443] 本申请进一步提供使组织样品中的髓过氧化物酶(MPO) 活性成像的方法。在一些实施方案中, 该方法包括:

[0444] i) 使组织样品与本文提供的化合物(例如, 式I-VI的任意的化合物、或其药学上可接受的盐) 接触; 和

[0445] ii) 用成像技术使组织样品成像。

[0446] 本申请进一步提供检测细胞或组织样品中的髓过氧化物酶(MPO) 活性的方法, 在一些实施方案中, 该方法包括:

[0447] i) 使细胞或组织样品与本文提供的化合物(例如, 式I-VI的任意的化合物、或其药

学上可接受的盐)接触;和

[0448] ii) 用成像技术使细胞或组织样品成像。

[0449] 本申请进一步提供检测受试者中的髓过氧化物酶活性的方法。在一些实施方案中,该方法包括:

[0450] i) 向受试者施用本文提供的化合物(例如,式I-VI的任意的化合物、或其药学上可接受的盐);和

[0451] ii) 用成像技术使受试者成像。

[0452] 本申请进一步提供监测受试者中与异常的髓过氧化物酶(MPO)活性相关的疾病或病症的治疗方法,该方法包括:

[0453] i) 向受试者施用本文提供的化合物(例如,式I-VI的任意的化合物、或其药学上可接受的盐);

[0454] ii) 用成像技术使受试者成像;

[0455] iii) 向受试者施用治疗有效量的治疗化合物以治疗疾病或病症;

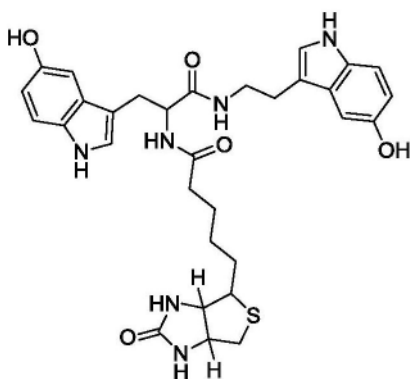
[0456] iv) 用成像技术使受试者中的细胞或组织成像;和

[0457] v) 比较步骤i)的图像和步骤iv)的图像。

[0458] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤iii)的施用之后和步骤iv)的成像之前,向受试者施用本文提供的化合物(例如,式I-VI的任意的化合物、或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,治疗化合物在与异常的髓过氧化物酶(MPO)活性相关的疾病或病症的治疗中是有用的。在一些实施方案中,治疗化合物为本文提供的治疗化合物。

[0459] 在一些实施方案中,成像技术选自自由荧光成像和正电子发射断层摄影(PET)组成的组。在一些实施方案中,成像技术为荧光成像。在一些实施方案中,荧光成像选自自由荧光分子断层摄影(FMT)和荧光难治性成像(fluorescence refractory imaging)FRI组成的组。在一些实施方案中,成像技术为正电子发射断层摄影。

[0460] 在一些实施方案中,化合物为:

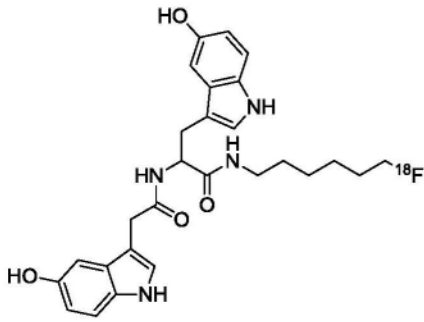


[0461]

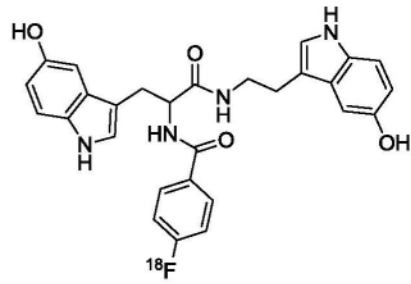
(3)

[0462] 并且成像技术为荧光成像。在一些实施方案中,荧光成像选自自由荧光分子断层摄影(FMT)和荧光难治性成像(FRI)组成的组。

[0463] 在一些实施方案中,化合物选自以下化合物组成的组:

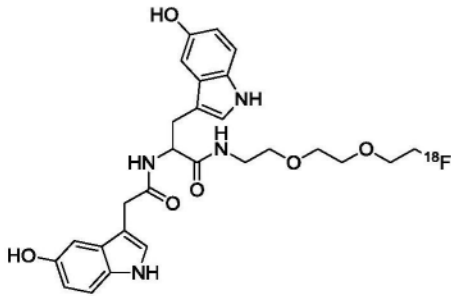


(5)

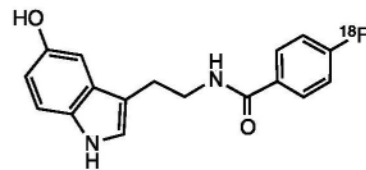


(7)

[0464]

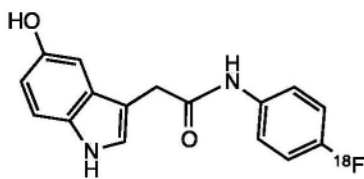


(9)

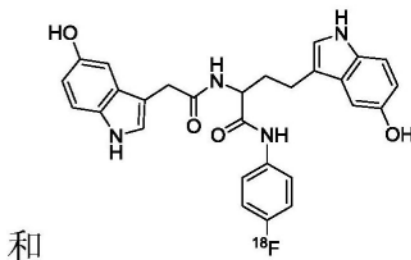


(13)

[0465]



(15)



和

(17)

[0466] 并且成像技术为正电子发射断层摄影。

[0467] 在一些实施方案中,与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症选自癌症、风湿性疾病、传染病、中枢神经系统疾病、心血管病症、自身免疫病症、以及与癌症、风湿性疾病、传染病、中枢神经系统疾病、心血管病症、和自身免疫病症中的一种或多种相关的炎症组成的组。在一些实施方案中,与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症选自癌症、风湿性疾病、传染病、中枢神经系统疾病、心血管病症、和自身免疫病症组成的组。在一些实施方案中,与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症选自与癌症、风湿性疾病、传染病、中枢神经系统疾病、心血管病症、和自身免疫病症中的一种或多种相关的炎症组成的组。

[0468] 在一些实施方案中,与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症为癌症。在一些实施方案中,癌症包括实体瘤。在一些实施方案中,癌症为实体瘤。在一些实施方案中,癌症选自膀胱癌、乳腺癌、癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、白血病、和甲状腺癌组成的组。在一些实施方案中,癌症为与膀胱癌、乳腺癌、癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胶

质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌中的一种或多种、或其任意组合相关的实体瘤。在一些实施方案中，与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症为与选自膀胱癌、乳腺癌、癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、白血病组成的组的一种以上的癌症、或其任意组合相关的炎症。

[0469] 在一些实施方案中，与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症为中枢神经系统疾病。在一些实施方案中，中枢神经系统疾病选自阿尔茨海默病、中风、癫痫、帕金森病、以及与阿尔茨海默病、中风、癫痫、和帕金森病相关的炎症组成的组。在一些实施方案中，中枢神经系统疾病选自阿尔茨海默病、中风、癫痫、和帕金森病组成的组。在一些实施方案中，中枢神经系统疾病为与阿尔茨海默病、和中风、癫痫、和帕金森病中的一种或多种相关的炎症。

[0470] 在一些实施方案中，与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症为心血管病症。在一些实施方案中，心血管病症选自动脉粥样硬化、心肌梗塞、心房纤维性颤动、血管炎、以及与动脉粥样硬化、心肌梗塞、心房纤维性颤动、和血管炎中的一种或多种相关的炎症组成的组。在一些实施方案中，心血管病症选自动脉粥样硬化、心肌梗塞、心房纤维性颤动、和血管炎组成的组。在一些实施方案中，心血管病症为与动脉粥样硬化、心肌梗塞、心房纤维性颤动、和血管炎中的一种或多种相关的炎症。

[0471] 在一些实施方案中，与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症为自身免疫病症。在一些实施方案中，自身免疫病症选自多发性硬化、脑膜炎、脑炎、以及与多发性硬化、脑膜炎、和脑炎中的一种或多种相关的炎症组成的组。在一些实施方案中，自身免疫病症为与多发性硬化、脑膜炎、和脑炎中的一种或多种相关的炎症。

[0472] 在一些实施方案中，与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症为风湿性疾病。在一些实施方案中，风湿性疾病选自类风湿性关节炎、骨关节炎、和炎症性关节炎组成的组。在一些实施方案中，风湿性疾病为炎症性关节炎。在一些实施方案中，炎症性关节炎选自痛风和焦磷酸钙沉积疾病 (CPPD) 组成的组。在一些实施方案中，与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症为与类风湿性关节炎、骨关节炎、和炎症性关节炎中的一种或多种相关的炎症。

[0473] 在一些实施方案中，与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症为传染病。在一些实施方案中，传染病为真菌性疾病或细菌性疾病。在一些实施方案中，真菌性疾病为与白色念珠菌 (*C.albicans*) 相关的疾病。在一些实施方案中，传染病包括酵母菌感染。在一些实施方案中，酵母菌感染是与热带假丝酵母 (*C.tropicalis*) 相关的感染。在一些实施方案中，与异常的髓过氧化物酶活性相关的疾病或病症为与传染病或细菌性疾病相关的炎症。

[0474] 如本文所用，短语“治疗有效量”是指引发由研究员、兽医、医生或其它临床医生在组织、系统、动物、个体或人类中正在寻求的生物或药物反应的活性化合物或药剂的量。在一些实施方案中，施用给受试者或个体的化合物、或其药学上可接受的盐的剂量为约1mg至约2g、约1mg至约1000mg、约1mg至约500mg、约1mg至约100mg、约1mg至50mg、或者约50mg至约500mg。

[0475] 如本文所用，术语“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”是指以下情况的一种以上：(1) 抑制疾病；例如，抑制正在经历或表现出疾病、病况或病症的病理学或症状学的个

体中的疾病、病况或病症(即,阻止病理学和/或症状学的进一步发展);和(2)改善疾病;例如,改善正在经历或表现出疾病、病况或病症的病理学或症状学的个体中的疾病、病况或病症(即,逆转病理学和/或症状学),例如降低疾病的严重性或者减轻或缓解疾病的一种以上的症状。

[0476] 联合疗法

[0477] 一种以上的另外的治疗剂,例如抗炎剂、类固醇、免疫抑制剂、化学治疗剂、或者如治疗性抗体等其它药剂,可以与本申请的化合物组合使用,用于治疗本文提供的疾病。

[0478] 用于联合疗法的示例性抗体包括但不限于曲妥珠单抗(例如,抗HER2)、雷珠单抗(例如,抗VEGF-A)、贝伐单抗(例如,抗VEGF)、帕尼单抗(例如,抗EGFR)、西妥昔单抗(例如,抗EGFR)、利妥昔单抗(抗CD20)和针对c-MET的抗体。

[0479] 示例性类固醇包括皮质类固醇,例如可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙和泼尼松。

[0480] 示例性抗炎化合物包括阿司匹林、水杨酸胆碱、塞来昔布、双氯芬酸钾、双氯芬酸钠、双氯芬酸钠与米索前列醇、二氟尼柳、依托度酸、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、甲氯芬那酸钠、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、萘普生钠、奥沙普秦、吡罗昔康、罗非昔布、双水杨酸酯、水杨酸钠、舒林酸、托美汀钠、和伐地考昔。

[0481] 示例性免疫抑制剂包括硫唑嘌呤、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、环孢菌素、达克珠单抗、英夫利昔单抗、甲氨蝶呤、和他克莫司。

[0482] 一种以上的下列药剂可以与本文提供的化合物组合使用,并且作为非限制性列表示出:细胞抑制剂、顺铂、多柔比星、紫杉醇、依托泊苷、伊立替康、托泊替康、紫杉醇、多西紫杉醇、埃坡霉素、他莫昔芬、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、替莫唑胺、环磷酰胺、替比法尼、吉非替尼、盐酸厄洛替尼、针对EGFR的抗体、伊马替尼甲磺酸盐、吉西他滨、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷(pipobroman)、三亚乙基三聚氰胺、三亚乙基硫代磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲霉素、达卡巴嗪、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、氟达拉滨磷酸酯、奥沙利铂、亚叶酸、喷司他丁、长春碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、放线菌素D、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、光辉霉素、脱氧助间型霉素、丝裂霉素C、L-天冬酰胺酶、替尼泊苷、17 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚、睾酮、泼尼松、氟甲睾酮、屈他雄酮丙酸酯、睾内酯、乙酸甲地孕酮、甲基泼尼松龙、甲基睾酮、泼尼松龙、去炎松、氯三芳乙烯、羟孕酮、氨鲁米特、雌莫司汀、乙酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟他胺、托瑞米芬、戈舍瑞林、卡铂、羟基脲、安吡啶、甲基苄肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑、长春瑞滨、阿那曲唑、来曲唑、卡培他滨、雷洛昔芬、六甲三聚氰胺、贝伐单抗、托西莫单抗(bexxar)、硼替佐米(velcade)、伊莫单抗(zevalin)、三氧化二砷(trisenox)、卡培他滨(xeloda)、吡吩姆(porfimer)、西妥昔单抗(erbitux)、塞替派、六甲蜜胺、曲妥珠单抗、氟维司群、依西美坦、利妥昔单抗、阿仑单抗、氯法拉滨、克拉屈滨、阿非迪霉素、舒尼替尼、达沙替尼、特扎西他滨(tezacitabine)、3-氨基吡啶-2-甲醛硫代缩氨基脲(triapine)、3,4-二羟茱萸并氧肟酸(didox)、trimidox、amidox、苯达莫司汀、奥法木单抗(ofatumumab)、和艾代拉利司(idelalisib)。

[0483] 在一些实施方案中,另外的治疗剂用于多发性硬化的治疗。在一些实施方案中,另外的治疗剂选自干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、聚乙二醇干扰素 β -1a、乙酸格拉替雷、特立氟

胺、芬戈莫德、米托蒽醌、富马酸二甲酯、那他珠单抗、奥扎莫德 (ozanimod)、拉喹莫德、阿仑单抗、达克珠单抗、利妥昔单抗、奥瑞珠单抗 (ocrelizumab)、和奥法木单抗组成的组。

[0484] 药物组合物和制剂

[0485] 当将本文提供的化合物用作药物时,其可以以药物组合物的形式施用。这些组合物可以如本文或别处所述制备,并且可以取决于是否期望局部或全身治疗和待治疗的区域通过各种途径施用。施用可以是局部的(包括透皮、表皮、眼用和包括鼻内、阴道和直肠输送的粘膜)、肺部(例如通过粉末或气雾剂的吸入或吹入,包括通过喷雾器;气管内或鼻内)、口服或肠胃外施用。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内肌肉注射或输注;或者颅内(例如,鞘内或心室内施用)。肠胃外施用可以是单次推注剂量的形式,或者可以是例如,通过连续灌注泵。在一些实施方案中,本文提供的化合物适用于肠胃外施用。在一些实施方案中,本文提供的化合物适用于静脉内施用。用于局部施用的药物组合物和制剂可以包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规的药物载体、水性基质、粉末基质或油性基质、和增稠剂等可以是必需的或期望的。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物适用于肠胃外施用。在一些实施方案中,本文提供的组合物适用于静脉内施用。

[0486] 还提供药物组合物,其包含作为活性成分的本文提供的化合物(例如,式I-VI的任意的化合物、或其药学上可接受的盐),与一种以上的药学上可接受的载体(赋形剂)的组合。在制备本文提供的组合物时,活性成分通常与赋形剂混合,由赋形剂稀释或者以例如胶囊、小药囊、纸、或其它容器的形式包封在此类载体内。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是用作活性成分的运载体(vehicle)、载体(carrier)或介质的固体、半固体或液体材料。因此,组合物可以是片剂、丸剂、粉剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(作为固体或液体介质)、膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液、和无菌包装粉末的形式。

[0487] 合适的赋形剂的一些实例包括但不限于乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆、和甲基纤维素。制剂可以另外地包括但不限于,如滑石、硬脂酸镁、和矿物油等润滑剂;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;如甲基-和丙基羟基-苯甲酸酯等保护剂;甜味剂;调味剂、或其组合。

[0488] 活性化合物可以在宽剂量范围内有效,并且通常以药学有效量施用。然而,应当理解的是实际施用的化合物的量通常根据相关情况,包括所选择的施用途径,施用的实际化合物,个体受试者的年龄、体重、和反应,和受试者症状的严重程度等由医生来确定。

[0489] 实施例

[0490] 在以下实施例中进一步描述本发明,所述实施例不限制权利要求中描述的本发明的范围。

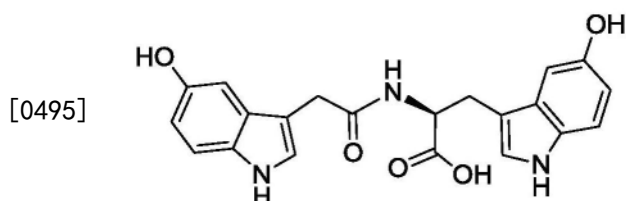
[0491] 一般方法和材料

[0492] 除非另有说明,否则该工作所需的所有化学品均从Sigma Chemical Co.获得。5-羟基-L-色氨酸从Chem-Impex Int'l, Inc. (Wood Dale, IL) 获得。5-羟基色胺从Alfa Aesar (Ward Hill, MA) 获得。髓过氧化物酶从Lee Biosolutions (St. Louis, MO) 获得。基质胶(matrigel) 基质从VWR international (Radnor, PA) 获得。Dulbecco改良的Eagle培养基

(DMEM)、雌性C57B1/6J小鼠(6-10周)购自Jackson Laboratory。葡萄糖氧化酶(GOX)购自Affymetrix(Santa Clara,CA)。

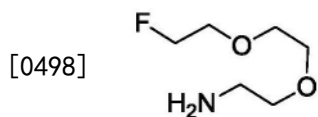
[0493] 使用Prism 5.0软件(Graphpad,La Jolla,CA)进行统计学分析。P值<0.05被认为是显著的。使用Student's t检验或Mann-Whitney U检验比较数据。通过计算皮尔逊相关系数(Pearson's correlation coefficient)确定相关性。使用ImageJ软件将荧光强度定量,并且结果表示为相对荧光单位(RFU)。

[0494] 中间体1. (S)-3-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)-2-(2-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)乙酰氨基)丙酸

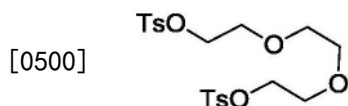


[0496] 在室温下向2-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)乙酸(191mg,1.0当量)在DMF(3mL)中的溶液添加N-羟基琥珀酰亚胺(126mg,1.1当量)和N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)(216mg,1.05当量),并且将反应混合物搅拌30min。然后将溶液过滤并且缓慢地添加至5-羟基色氨酸(264mg,1.2当量)和三乙胺(Et₃N)(280μL,2.0当量)在DMF(3mL)中的溶液。然后将反应混合物搅拌另外的1小时。过滤后,使用乙腈/水0-100%的梯度使用反相色谱法经20min将溶液纯化以得到期望的中间体1(243mg,62%)。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ12.52(宽峰,1H),10.49(s,1H),10.47(s,1H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),7.09(m,2H),6.99(s,1H),6.94(s,1H),6.81(m,2H),6.56(m,2H),4.30(dd,1H),3.95(s,1H),3.41(m,2H),3.03(dd,1H),2.92(dd,1H);¹³C NMR(125MHz,DMSO)δ173.4,170.6,150.2,150.1,130.6,130.5,128.0,127.8,124.0,123.9,111.6,111.5,111.25,111.22,108.7,107.7,102.6,102.1,52.8,48.6,27.3;LCMS发现m/z 394.3(M+1)。

[0497] 中间体2. 2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙胺(中间体2f)

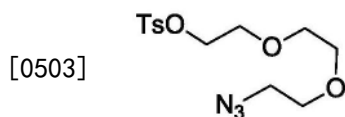


[0499] 步骤1.(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基)双(4-甲基苯磺酸酯)(中间体2a)



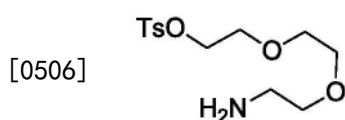
[0501] 向三甘醇(750mg,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液分批添加三乙胺(2.1mL,3.0当量),然后添加甲苯磺酰氯(2.29g,2.4当量),并且将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(20mL×3)洗涤,然后用盐水洗涤。随后将所得混合物干燥并且蒸发。使用快速柱在乙酸乙酯/己烷(1/5,然后1/1)的洗脱液中将残余物纯化,以得到白色粉末(2.11g,92%)。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ7.77(d,J=8.0Hz,4H),7.46(d,J=8.0Hz,4H),4.09(t,4H),3.53(t,4H),3.38(t,4H),2.41(s,6H);¹³C NMR(125MHz,DMSO)δ145.3,132.9,130.6,128.1,70.4,70.0,68.3,21.5;LCMS发现m/z 459.5:(M+1)。

[0502] 步骤2. 2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(中间体2b)



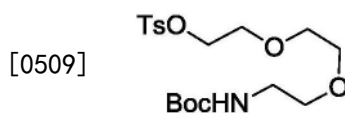
[0504] 向中间体2a (1.38g, 1.0当量) 在DMSO中的溶液分批添加叠氮化钠(191mg, 0.95当量) 并且将反应加热至60℃并且搅拌1小时。使反应冷却至室温, 并且用水和乙酸乙酯(15mL × 3) 萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 干燥并且蒸发。使用快速色谱法用乙酸乙酯/己烷(1/4) 的洗脱液将残余物纯化, 以得到期望的化合物2b (593mg, 58%)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 7.78 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.60 (m, 6H), 3.49 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.49 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, DMSO) δ 145.3, 132.9, 130.6, 128.1, 70.4, 70.2, 70.0, 69.7, 68.4, 50.4, 21.5; LCMS发现m/z 330.2 (M+1)。

[0505] 步骤3. 2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(中间体2c)



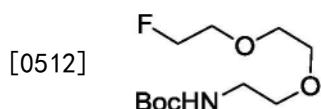
[0507] 在0℃下, 向中间体2b (494mg, 1当量) 在无水THF (5mL) 中的溶液分批添加三苯基膦 (786mg, 2当量)。将反应温热至室温并且搅拌另外的5小时。然后添加两滴水并且将反应混合物搅拌2小时。然后将3mL的1M HCl添加至反应混合物, 将THF蒸发, 并且水相用乙酸乙酯洗涤。然后使用反相色谱法, 使用乙腈/水(0-100%) 的梯度经20min将上述溶液纯化, 以得到期望的中间体2c (377mg, 83%)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 7.79 (宽峰, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.58 (m, 6H), 3.54 (t, 2H), 3.49 (m, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, DMSO) δ 145.8, 132.8, 130.6, 128.5, 72.7, 70.4, 70.1, 68.4, 67.1, 60.6, 21.2; LCMS发现m/z: 304.1 (M+1)。

[0508] 步骤4. 2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基-4-甲基苯磺酸酯(中间体2d)



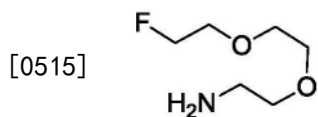
[0510] 在室温下向中间体2c (303mg, 1.0当量) 在DCM (5mL) 中的溶液添加Et₃N (1.5当量) 和二碳酸二叔丁酯(Boc₂O) (1.2当量) 并且将反应搅拌2小时。将反应溶液蒸发并且用乙酸乙酯(5mL × 3) 萃取, 用盐水(3mL × 3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且蒸发以得到中间体2d, 而不进一步纯化。

[0511] 步骤5. (2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体2e)



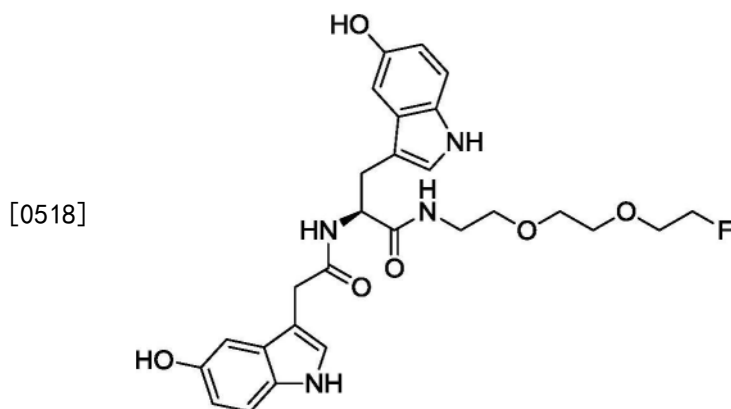
[0513] 向中间体2d在THF (4mL) 中的溶液添加四丁基氟化铵(TBAF) 的溶液(1mL, 2M), 并且将反应混合物加热至60℃并且搅拌30分钟。将溶剂蒸发, 并且将所得残余物用乙酸乙酯(5mL × 3) 萃取, 用盐水(3mL × 3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且蒸发。将残余物用比例为1/3的乙酸乙酯/己烷的洗脱液通过硅胶垫洗涤, 以得到中间体2e。

[0514] 步骤6. 2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙胺(中间体2f)



[0516] 在室温下将中间体2e添加至10%三氟乙酸(TFA)在DCM(2mL)中的混合物并且搅拌30分钟。通过蒸发除去TFA和溶剂,并且使用快速色谱法用DCM/MeOH(95/5至90/10,包含1%Et₃N)的梯度将残余物纯化,以得到中间体2f。三个步骤的总产率为50%。¹H NMR(500MHz,DMSO):8.31(宽峰,2H),4.56(m,1H),4.46(m,1H),3.68(m,1H),3.62(m,3H),3.58(m,4H),2.92(m,2H);¹³C NMR(125MHz,DMSO):84.2,82.9,70.2,70.1,67.0,39.6。LCMS发现m/z:152.1(M+1)。

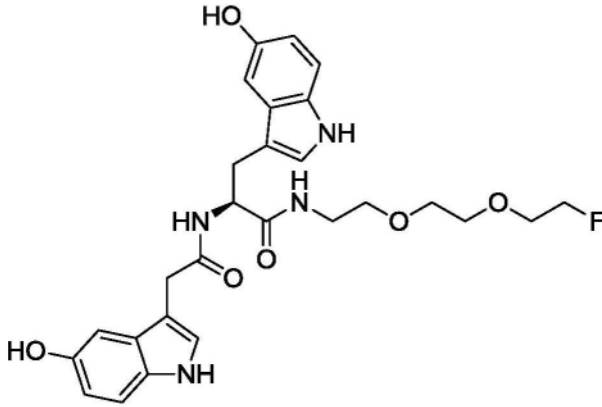
[0517] 实施例1.(S)-N-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)-3-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)-2-(2-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)乙酰氨基)丙酰胺(化合物8)



[0519] 在室温下向中间体1(80mg,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液添加羟基苯并三唑(HOBT)(48mg,1.5当量)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC-HCl)(51mg,1.5当量)。搅拌30分钟后,缓慢地添加2f(39mg、1.3当量)在DMF(1.5mL)中的溶液,并且在室温下搅拌另外的1小时。用0/100CH₃CN/H₂O/0.5%TFA作为溶剂体系通过HPLC将反应混合物纯化以得到白色固体(58mg,55%)。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ10.50(s,1H),10.38(s,1H),7.82(m,2H),7.10(m,2H),6.99(d,1H),6.91(s,1H),6.85(s,1H),6.82(s,1H),6.58(m,2H),4.53(d,1H),4.46(m,1H),4.43(d,1H),3.63(m,1H),3.57(m,1H),3.48(m,2H),3.47(m,1H),3.44(m,3H),3.25(m,2H),3.17(m,1H),2.93(m,1H),2.82(m,1H);¹³C NMR(125MHz,DMSO):δ171.9,170.9,158.7,150.7,150.6,131.1,131.0,128.6,128.5,124.6,124.4,112.0,111.9,109.4,108.2,103.1,102.9,84.1,82.8,70.1,70.0,69.2,53.8,49.1,38.9,33.0,28.6。LCMS发现m/z 527.1(M+1)。

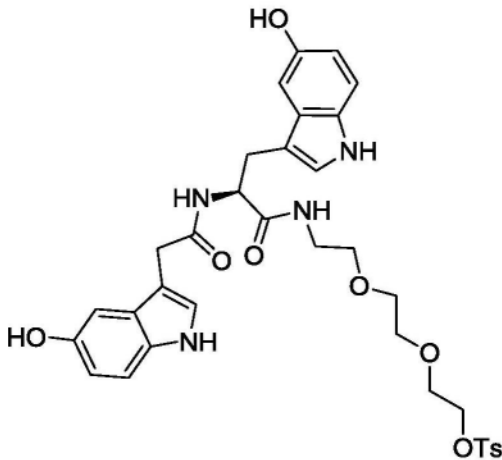
[0520] 实施例2.(S)-N-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)-3-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)-2-(2-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)乙酰氨基)丙酰胺(化合物8)的替代合成

[0521]



[0522] 步骤1. (S)-1-(5-羟基-1H-吲哚-3-基)-4-((5-羟基-1H-吲哚-3-基)甲基)-2,5-二氧代-9,12-二氧杂-3,6-二氮杂十四烷-14-基-4-甲基苯磺酸酯

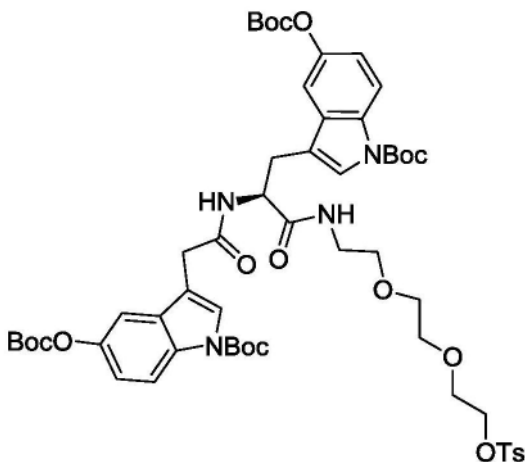
[0523]



[0524] 在室温下向中间体1 (236mg, 1.0当量) 在DMF (3mL) 中的溶液添加HOBt (121mg, 1.5当量) 和EDC-HCl (172mg, 1.5当量)。搅拌30分钟后, 滴加中间体2c (265mg, 1.3当量) 在DMF (1.5mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (10mL × 3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且浓缩至干燥。将混合物不经进一步纯化而用于下一步骤。

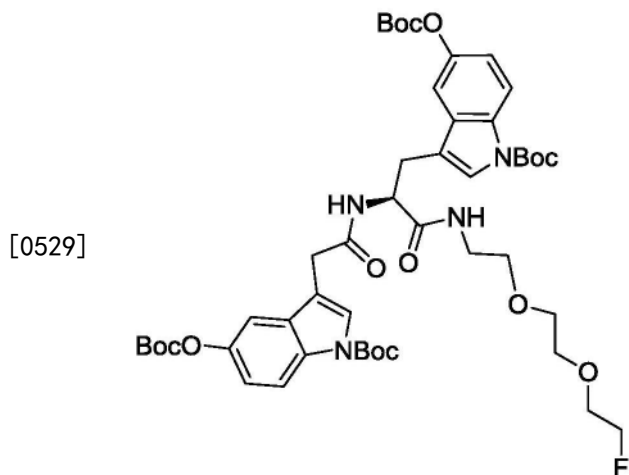
[0525] 步骤2. (S)-3-(2-(2-(1-(叔丁氧基羰基)-5-((叔丁氧基羰基)氧基)-1H-吲哚-3-基)乙酰氨基)-3-氧代-3-((2-(2-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)丙基)-5-((叔丁氧基羰基)氧基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

[0526]



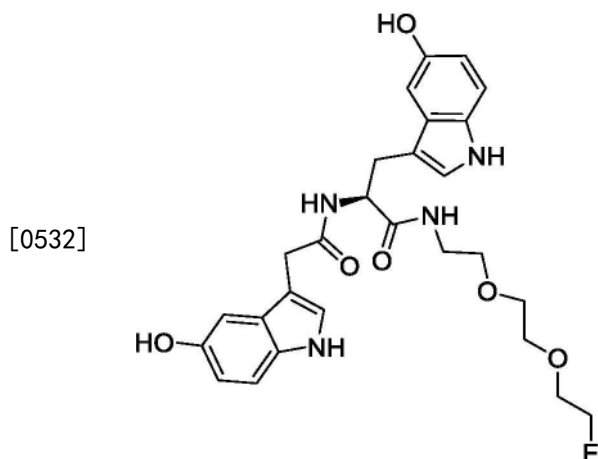
[0527] 在室温下向步骤1中制备的化合物(270mg, 1.0当量)在DCM(5mL)中的悬浮液添加 Boc_2O (380mg, 4.4当量)、 NEt_3 (340 μL , 6当量)和N,N-二甲基氨基吡啶(19mg, 0.4当量)并且搅拌30分钟。将反应混合物浓缩,并且使用快速色谱法用己烷/乙酸乙酯(4/1, 然后1/1)的洗脱液分离,以得到期望的灰白色粉末(190mg, 45%)。

[0528] 步骤3. (S)-3-(2-(2-(1-(叔丁氧基羰基)-5-((叔丁氧基羰基)氧基)-1H-吡啶-3-基)乙酰氨基)-3-((2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-5-((叔丁氧基羰基)氧基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯



[0530] 向1M TBAF在THF中的溶液添加步骤2中制备的产物(30mg, 1.0当量)。将反应混合物加热至60 $^{\circ}\text{C}$ 并且搅拌30分钟。冷却至室温后,将溶剂蒸发,并且将所得的残余物用乙酸乙酯(9mL)溶解。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将获得的混合物不经进一步纯化而用于下一步骤。 ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.48 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C NMR (125MHz, DMSO) δ 171.4, 169.6, 152.2, 152.1, 149.2, 146.7, 146.6, 145.3, 132.8, 132.7, 131.4, 131.2, 130.5, 128.2, 118.5, 116.9, 115.7, 115.5, 112.5, 112.3, 110.3, 110.2, 84.2, 84.1, 83.4, 83.3, 70.4, 70.0, 69.9, 69.3, 68.3, 53.1, 42.3, 27.9 (重叠, 6), 27.7 (重叠, 6), 21.5。LCMS发现m/z 928.0 (M+1)。

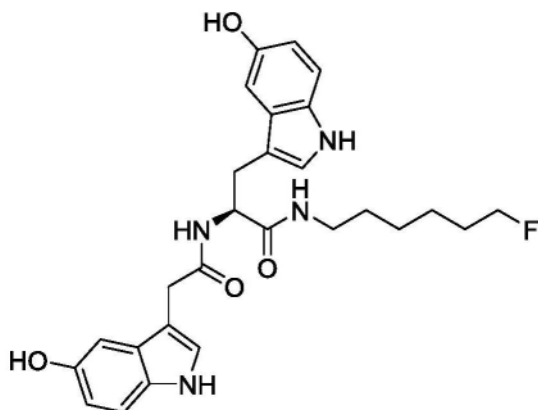
[0531] 步骤6. (S)-N-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)-3-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)-2-(2-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)乙酰氨基)丙酰胺



[0533] 向在乙腈 (0.5mL) 中的 2M HCl 添加步骤 5 中制备的产物 (12mg), 并且将反应混合物在 60°C 下搅拌 30 分钟。将溶剂蒸发, 并且使用制备型 HPLC 将残余物分离, 以得到期望的产物。步骤 5-6 的总产率为 60%。

[0534] 实施例 3. (S)-N-(6-氟己基)-3-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)-2-(2-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)乙酰氨基)丙酰胺 (化合物 4) 的合成

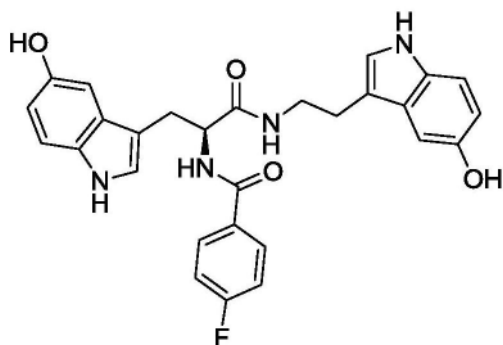
[0535]



[0536] 根据化合物 8 的制备所述的方法制备化合物 4。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.50 (d, 1H), 10.41 (d, 1H), 8.54 (broad, ¹H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.57 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 2.92 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.22 (m, 4H), 1.11 (m, 2H); ¹³C NMR (125MHz, DMSO) δ : 171.0, 170.4, 150.2, 136.2, 130.6, 128.0, 124.1, 123.8, 122.8, 113.8, 111.5, 111.3, 111.1, 109.0, 107.8, 102.6, 90.1, 86.1, 84.5, 82.9, 80.9, 53.4, 41.3, 39.0, 38.4, 32.5, 29.8, 28.7, 25.8, 24.3; LCMS 发现 m/z: 495.3 (M+1)。

[0537] 实施例 4. (S)-4-氟-N-(3-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)-1-((2-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺 (化合物 6) 的合成

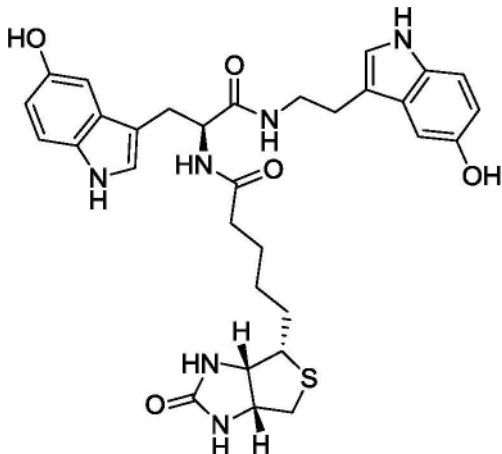
[0538]



[0539] 如方案 6 所示, (S)-2-氨基-3-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)-N-(2-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)乙基)丙酰胺和中间体 2k 在三乙胺的存在下反应以提供冷的化合物 6。由 Boc-保护的 5-羟基-L-色氨酸和 5-羟色胺, 用偶联剂 EDC 和 HOBt 处理, 和随后的 Boc-脱保护来制备 (S)-2-氨基-3-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)-N-(2-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)乙基)丙酰胺。通过 4-氟苯甲酸与 NHS 的 DCC 偶联来制备中间体 2k。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.48 (d, 1H), 10.44 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.11 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.59 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.15 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.72 (m, 2H); ¹³C NMR (125MHz, DMSO) δ : 171.5, 165.1, 162.6, 150.2, 130.8, 130.7, 130.2, 128.0, 127.9,

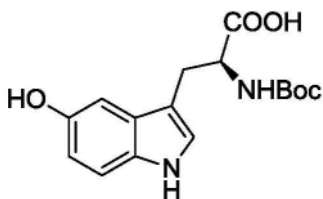
124.0, 123.1, 115.2, 114.7, 111.7, 111.5, 111.3, 111.2, 110.8, 109.7, 102.6, 102.3, 54.3, 39.2, 27.7, 25.3; LCMS发现m/z (M+1) : 501.3。

[0540] 实施例5. N-((S)-3-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺(化合物3)



[0541]

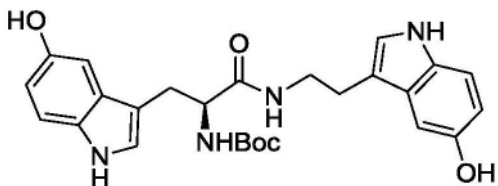
[0542] 步骤1. (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)丙酸



[0543]

[0544] 向 K_2CO_3 (440mg, 3.2mmol) 在水 (4mL) 中的溶液添加L-5-羟基色氨酸 (5-HT, 330mg, 1.5mmol)。接着, 向该溶液添加二碳酸二叔丁酯 (392mg, 1.8mmol) 在THF (2mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过添加1M HCl将反应混合物调整为pH 2-3。在蒸发以除去THF后, 所得溶液用乙酸乙酯 (10mL \times 3) 萃取, 有机相用盐水 (5mL \times 3) 洗涤, 经无水 Na_2CO_3 干燥, 并且蒸发。使用快速色谱法 (乙酸乙酯作为洗脱液) 将残余物分离, 以得到期望的产物 (76%)。 1H NMR: 12.48 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.57 (dd, J1=8.5Hz, J2=2.0Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.00 (dd, J1=28Hz, J2=5Hz, 1H), 2.86 (dd, J1=28Hz, J2=5Hz, 1H), 1.32 (s, 9H); ^{13}C NMR: 174.0, 155.4, 150.2, 130.6, 127.7, 124.1, 111.7, 111.2, 109.1, 102.0, 78.0, 54.3, 28.2, 26.9; LCMS发现m/z: 321.3 (M+1)。

[0545] 步骤2. (S)-3-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯

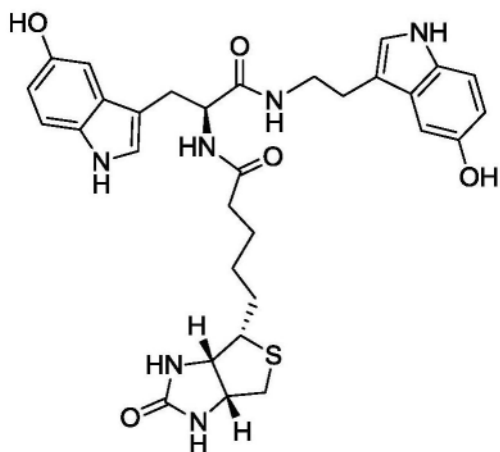


[0546]

[0547] 向步骤1的产物 (192mg, 0.6mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液添加EDC.HCl (140mg, 0.72mmol) 和HOBT (108mg, 0.72mmol), 并且将所得混合物搅拌10分钟。然后添加预先制备的

游离碱5-羟色胺(110mg,0.5mmol)在DMF(2mL)中的溶液,并且将反应混合物搅拌另外的2小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯(10mL×3)萃取,将有机层用盐水(5mL×3)洗涤,经无水Na₂CO₃干燥并且蒸发。使用快速色谱法(乙酸乙酯作为洗脱液)将残余物分离,以得到白色固体(196mg,82%)。¹H NMR:10.45(s,2H),8.56(s,1H),8.54(s,1H),7.89(t,1H),7.10(d,J=8.5Hz,1H),7.09(d,J=9.0Hz,1H),7.0(m,2H),6.88(d,J=1.5Hz,1H),6.83(d,J=2.0Hz,1H),6.67(d,J=8.5Hz,1H),6.57(m,2H),4.12(m,1H),3.26(m,2H),2.96(dd,J1=14.5Hz,J2=4.5Hz,1H),2.79(dd,J1=14.5Hz,J2=4.5Hz,1H),2.66(m,2H),1.32(s,9H);¹³C NMR:171.8,155.1,150.15,150.13,130.8,130.6,128.1,127.8,123.9,123.0,111.6,111.4,111.2,111.1,110.7,109.3,102.5,102.2,77.9,55.0,40.1,28.2,28.0,25.2;LCMS发现m/z:479.3(M+1)。

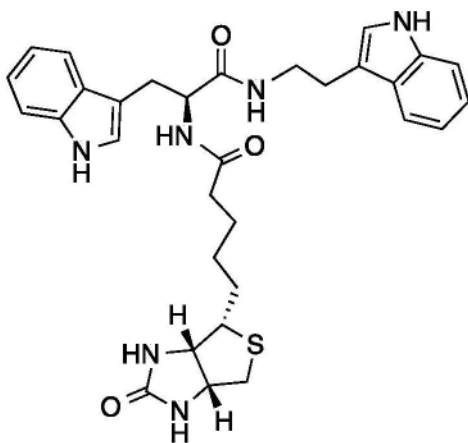
[0548] 步骤3.N-((S)-3-(5-羟基-1H-吲哚-3-基)-1-((2-(5-羟基-1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺



[0549]

[0550] 向10%TFA在DCM(2mL)中的溶液添加步骤2的产物(95mg),并且将反应混合物在室温下搅拌5小时。然后将反应混合物蒸发以除去溶剂,并且无需进一步纯化即可使用。向获得的化合物在DMF(2mL)中的溶液添加TEA(140μL,1mmol)和生物素-NHS(54mg,0.16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。然后使用制备型HPLC(梯度:0-100%的乙腈/水)将反应混合物纯化,以得到期望的产物,化合物3(36mg,40%)。¹H NMR:10.5(s,1H),10.4(s,1H),7.96(t,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.10(d,J=8.5Hz,1H),7.09(d,J=8.5Hz,1H),6.99(m,2H),6.88(d,J=2.0Hz,1H),6.82(d,J=2.0Hz,1H),6.57(m,2H),6.39(b,2H),4.47(m,1H),4.26(m,1H),4.04(m,1H),3.26(m,2H),3.00(m,2H),2.78(m,3H),2.65(m,2H),2.07(m,2H),1.55(m,1H),1.42(m,3H),1.20(m,2H);¹³C NMR:173.6,173.2,164.4,151.8,132.5,132.3,129.7,129.5,125.6,124.8,113.3,113.1,112.9,112.8,112.4,111.0,104.2,103.9,62.6,60.9,57.0,54.9,36.6,29.7,29.6,29.5,27.1,26.9,26.8,26.0;LCMS发现m/z:605.3(M+1)。

[0551] 实施例6.N-((S)-1-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-3-(1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)-5-((3aS,4S,6aR)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰胺(化合物18)



[0552]

[0553] 用L-色氨酸代替5-HT,根据实施例5中描述的方法合成非特异性类似物化合物18。L-色氨酸不能被MPO氧化。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ : 10.80 (d, 1H), 10.77 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.38 (broad, 1H), 4.51 (dt, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.76 (m, 3H), 2.55 (d, 2H), 2.07 (m, 2H); ¹³C NMR (125MHz, DMSO) δ : 171.7, 171.3, 162.5, 136.0, 135.8, 127.1, 126.9, 123.2, 122.4, 120.7, 120.6, 118.3, 118.0 (2), 117.9, 111.5, 111.1, 111.0, 110.1, 60.7 (2), 59.0, 55.1, 53.1 (2), 34.7, 27.8, 27.7, 27.6, 24.9, 24.8。LCMS发现m/z: 572.2 (M+1)。

[0554] 实施例7.放射性标记化学

[0555] 使用以下步骤的自动合成进行放射性标记化学: (1) [¹⁸F]-氟化物的共沸干燥; (2) [¹⁸F]-氟化; (3) Boc脱保护; 和(4) HPLC纯化, 然后进行最终产物的固相制剂。合成模块以下列顺序操作, 参考图1。在Synthra (Hamburg, Germany) 模型RN Plus自动合成仪模块上进行自动合成。在95°C下将0.4mmol HCl水溶液直接地添加至未经任何预先纯化的标记反应混合物的情况下进行Boc-去保护。可以在约80分钟内完成两步合成, 其中衰变校正后的总放射化学产率为47%。

[0556] 1. 来自PETNET (Waltham, MA) 的[¹⁸F]-氟化物通过¹⁸O (p, n) ¹⁸F核反应而产生, 并且在与四丁基碳酸氢铵 (TBAT, 在H₂O中75mM, 250 μ L) 和乙腈 (MeCN, 300 μ L) 混合后通过注射器输送至放射合成模块的试剂小瓶A (A)。

[0557] 2. 在将[¹⁸F]-氟化物/TBAB混合物 (A) 和MeCN (B) 添加至反应容器1 (RV1) 的情况下开始自动合成。

[0558] 3. 将混合物 (RV1) 在65°C下在N₂流和真空下共沸干燥5分钟, 然后在98°C下在N₂流和真空下共沸干燥8分钟, 然后冷却至50°C。

[0559] 4. 将预先装载至C中的化合物8的TsO-保护的前体 (5mg, 在400 μ L MeCN中) 添加至RV1。用氩气 (V14) 将RV1加压至2个大气压, 并且将反应混合物在70°C维持10分钟。

[0560] 5. 然后将反应混合物冷却至50°C, 通过阀V18排出, 并且将预先装载至D中的盐酸 (在水中1.5M, 400 μ L) 添加至RV1。将反应器通过阀V18的关闭密封, 并且将反应混合物加热至70°C并且将该温度维持17分钟, 然后冷却至30°C。

[0561] 6. 将反应混合物 (RV1) 用预先装载至E中的MeCN/H₂O (25/370 μ L) 的混合物稀释。

[0562] 7. 使用氩气压力通过流体检测器 (通过V8和V9) 将粗反应混合物 (RV1) 转移至HPLC

回路,注入半制备柱(Machery-Nagel Nucleodur Pyramid C18半制备,250×10.00mm,5μm)中,并且在5.5mL/min的流速下用以体积计25:75CH₃CN/H₂O(0.075%甲酸)洗脱。通过串联连接的UV(λ=254nm)和放射化学检测器监测洗脱液。

[0563] 8.典型的半制备HPLC色谱图如下。通过阀20将包含主要放射化学产物的级分(tR=20.1min)收集至50mL预先装有20mL 0.5% (w/v) 抗坏血酸钠水溶液的稀释容器中。

[0564] 9.然后将稀释的HPLC级分装载至Sep-pak Plus C18 SPE柱(cartridge)(C18 SPE)(Waters;用5mL EtOH,然后用10mL H₂O预活化)。

[0565] 10.将C18 SPE柱用预先装入G中的5mL 0.5% (w/v) 抗坏血酸钠水溶液洗涤以除去痕量盐、HPLC流动相、和[¹⁸F]氟化物,然后将化合物9用预先装入F中的1.5mL MeCN洗脱至收集瓶中。

[0566] 11.将该物质从自动合成模块中取出并且在减压下浓缩。

[0567] 如图1B所示,当在室温下将化合物9贮存在用于注射的1xPBS中时,其随时间降解。不受理论束缚,推测溶解在溶剂中的氧引起化合物9的降解。如图1C所示,为了抑制降解,使用盐水中的0.5% (w/v) 抗坏血酸钠代替制剂,并且所得化合物9在室温下稳定至少4小时。

[0568] 实施例8.PET-CT成像

[0569] 体内验证

[0570] 基质胶实验

[0571] 将300μL包含GOX和/或不同浓度的MPO(0,15μL,30μL)的基质胶和最小基本培养基(minimal essential medium(MEM))的1:1混合物皮下注射至小鼠的大腿的腹侧。30分钟后,静脉内注射300-600μCi的MPO化合物9。2小时后,使用PET扫描将小鼠扫描。

[0572] 为了验证MPO PET试剂用于体内应用的功效,通过将MPO与作为H₂O₂供体的葡萄糖氧化酶(GOX)一起包埋在基质胶中来进行基质胶植入实验。基质胶是凝胶状蛋白质混合物,其在0℃下为液体,但是在体温下形成凝胶,同时当注入活体动物时维持对来自血液的分子的扩散(参见例如,Chen等人,Radiology,2006,240(2):473-481)。将MPO/基质胶混合物皮下注射至小鼠的大腿,然后在30分钟后注射MPO PET示踪剂。如图2A-2C所示,化合物9显示在化合物5和7之上的优势,包括信号与背景的高比率、较低的肝脏和心脏摄取以及未观察到的脱氟。与对照侧的信号相比,MPO侧的信号高出约1.7倍。尽管化合物5给出与对照侧的信号相似的MPO侧的信号(图2B),但是从脱氟观察到高的心脏和肝脏摄取以及高的背景。化合物7给出低的信号和高的心脏摄取(图2A)。

[0573] 为了验证化合物9相对于MPO的特异性,将不同浓度的MPO(0,15μL,30μL)包埋在基质胶中用于植入实验。如图3B所示,观察到与MPO浓度成比例的信号的线性增加。

[0574] 药代动力学和生物分布

[0575] 在野生型C57BL/6小鼠中评价化合物9的药代动力学和生物分布。在通过尾静脉全身静脉内(i.v.)注射后,收集血液样品以确定化合物9从血液中的清除率。采集小鼠的主要器官并且测量放射性。如图4A所示,通过两相指数衰减模型拟合数据以得到0.26分钟的短半衰期和4.66分钟的慢半衰期,其中快半衰期占清除率的94.7%。各种器官的生物分布如图4B所示。除排泄物以外,肝脏和肾脏显示最高的放射性,其次是骨骼和淋巴。

[0576] 图5A-5D显示使用化合物9的MPO动态研究的结果。

[0577] CFA炎症和通过MPO抑制剂PF-1355的处理

[0578] 各对包含一个处理的和一个未处理的,对的数量,n=3。在异氟烷麻醉下,将CFA/PBS的1/1乳液(40 μ L)皮下注射在一个前爪的背侧,并且将PBS(40 μ L)注射在另一个前爪上作为对照。1小时后,处理组通过管饲法给予PF-1355(50mg/kg),然后每6小时处理另外的3次,并且对照组相应地用运载体(10mL/kg)处理。24小时后,静脉内注射300-600 μ Ci的化合物9。另外2小时后,将各对小鼠并排扫描。

[0579] 在验证MPO化合物9在基质胶实验中的功效后,研究了药剂在炎症中的特异性。当将完全弗氏佐剂(Complete Freund's Adjuvant (CFA))或其乳液皮下注射给动物时可以引起炎症。将CFA乳液注射至小鼠的前爪的一背侧,并且另一侧用PBS注射。24小时后,静脉内注射化合物9并且在注射2小时后扫描。如图6A所示,CFA侧的信号比运载体注射的信号高4倍。为了进一步验证MPO化合物9的特异性,在CFA乳液注射1小时后用MPO抑制剂PF-1355处理小鼠,并且之后每6小时连续处理4次,然后注射化合物9。在CFA注射后,对照组用运载体处理。然后扫描来自处理组和未处理组的各对小鼠。如图6B所示,由于PF-1355对MPO活性的抑制,处理组的信号与未处理组的信号相比显著地降低。如表1所示,三对的平均抑制百分比为59%。

[0580] 表1.

小鼠对#	PF-1355处理的	未处理的	比	%抑制
1	0.0555	0.168		
2	0.0736	0.166		
3	0.0575	0.121		
平均	0.0622	0.152	0.410	59%

[0582] 这些数据表明化合物9对炎症和MPO活性具有特异性,并且可以用作治疗追踪剂以报告炎症进展。列出的值以SUV计。

[0583] 实施例9. 化合物3的灵敏度和特异性的体内验证

[0584] 将4至10周龄雌性C57BL/6J或MPO敲除小鼠(来自Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME)用于所有动物实验。在用荧光分子断层摄影(FMT)或荧光难治性成像(FRI)成像之前,给小鼠喂食不含生物素的饮食5天。

[0585] 为了验证化合物3的灵敏度,将不同浓度的纯化的人MPO(Lee Biosolutions, St. Louis, MO)和葡萄糖氧化酶(GOX,作为H₂O₂供体,Affymetrix, Santa Clara, CA)包埋在基质胶(BD Bioscience, San Jose, CA)和最小必需培养基(MEM, Corning, Corning, NY)的1:1混合物中,并且将400 μ L该混合物皮下注射至大腿的腹侧。30分钟后,静脉内注射在100 μ L磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的2nmol化合物3。1小时后,静脉内注射25 μ L链霉抗生物素蛋白AlexaFluor-647(2mg/mL, SA-647, Invitrogen, Carlsbad, CA),并且每15分钟进行FMT,共计60分钟。在专用FMT系统(Perkin Elmer, Waltham, MA)上以635nm激发和655nm发射对小鼠成像。

[0586] 为了验证化合物3的特异性,小鼠用包含GOX、MPO和/或4-氨基苯甲酸酰肼(ABAH,特异性不可逆MPO抑制剂,Sigma)的组合物如上MEM和基质胶的1:1混合物注射。另外,在一些小鼠中腹膜内(i.p.)注射ABAH。30分钟后静脉内注射化合物3或者非特异性类似物,化合物18(2nmol,在10 μ L PBS中),并且在60分钟后注射25 μ L SA-647(2mg/mL)。在注射SA-647 30分钟后进行使用专用FRI系统(Olympus OV-110,Tokyo,Japan)的成像。在595-635nm激发和675/50nm发射下检测与MPO-传感器结合的AlexaFluor-647。如图7A所示,随着增加MPO的浓度检测到信号的线性增加,而在运载体注射的情况下没有检测到高于背景的信号,这证明了我们的探针对MPO活性敏感。

[0587] 如图7B所示,在荧光反射成像(FRI)中,在MPO和GOX的情况下检测到增加的荧光信号,通过添加ABAH容易抑制荧光信号。如图7B所示,在有MPO但是没有GOX的情况下,没有检测到荧光,显示化合物3没有被单独的H₂O₂活化。如图7B所示,MPO和GOX两者的不存在也导致没有明显的荧光。如图7B所示,ABAH的全身(腹膜内)注射也导致与成功的MPO抑制一致的荧光信号的消除。最后,如图7B所示,包含酪氨酸而非5-HT部分的非特异性类似物对GOX和MPO两者都不敏感。这些结果显示化合物3对MPO的特异性。

[0588] 实施例10. 刺激性接触性皮炎

[0589] 雌性C57B1/6J(野生型,Jackson laboratories,Bar Harbor,ME)和MPO敲除(KO,Jackson laboratories)小鼠在一只后爪上用0.08 μ mol佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA,Sigma,St.Louis,MO)局部处理,并且另一只用运载体局部处理以诱导刺激性接触性皮炎。该模型在文献中很好地描述,并且随着中性粒细胞流入皮肤中而引发快速炎症。诱导后6小时,给小鼠静脉内注射2nmol化合物3或非特异性类似物,化合物18。1小时后,静脉内注射2.5 μ g SA-647以结合至生物素化的化合物3。使用如上文实施例11中所述的专用体内FRI系统对小鼠进行体内成像。

[0590] 将这些发现应用于疾病的小鼠模型,研究探针在刺激性接触性皮炎中的特异性。当野生型小鼠用PMA局部处理以诱导刺激性接触性皮炎时,在图8A中观察到PMA处理的后爪而不是运载体处理的后爪上的增加的荧光信号。如图8B所示,在用PMA处理并且注射化合物3的MPO敲除小鼠中,未检测到高于背景的荧光。类似地,如图8C所示,将非特异性类似物注射至PMA处理的野生型小鼠中不会导致高于背景的荧光。如图8D所示,荧光的定量证实了这些发现,因为在注射化合物3的野生型小鼠中,与对于运载体荧光强度为 34.4 ± 8.6 相比,对于PMA荧光强度为 130.5 ± 4.7 ($p < 0.01$),在注射化合物3的MPO-KO小鼠中,与对于运载体荧光强度为 43.9 ± 10.8 相比,对于PMA荧光强度为 36.9 ± 9.8 ($p > 0.05$),以及在注射非特异性对照传感器的野生型小鼠中,与对于运载体荧光强度为 28.4 ± 5.5 相比,对于PMA荧光强度为 50.1 ± 5.8 ($p > 0.05$)。

[0591] 实施例11. 脑脓肿

[0592] 然后将雌性C57B1/6J小鼠麻醉并且固定在立体定向头架(David Kopf Instruments,Tujunga,CA)中。将 $1-3 \times 10^6$ 菌落形成单位(CFU)沙门氏菌(ATCC#14028)悬浮于2 μ L PBS中,并且以3.0mm的深度缓慢注入深前额白质中(前额侧面2.0mm,和前额前1.2mm)。23小时后,如上所述给小鼠静脉注射2nmol化合物3,然后静脉注射SA-647。然后用异氟烷麻醉小鼠,并且用20mL冰冷的PBS经心脏灌注。收集脑并且使用脑切片机(Harvard Apparatus,Holliston,MA)切成1mm冠状切片,并且如上所述立即进行FRI。也将来自注射沙

门氏菌的小鼠的脑包埋在OCT (Sakura, Torrance, CA) 中并且在冷却的异戊烷 (Sigma) 中快速冷冻并且在80℃下贮存直至切片。在低温恒温器 (Thermo scientific) 上切割连续的6μm切片。将切片在室温下解冻10-20分钟并且在PBS中再水化10分钟。然后将切片在室温下在封闭缓冲液 (在PBS中1% 马血清) 中温育30分钟, 并且与在温育缓冲液 (在PBS中, 1% 牛血清白蛋白、1% 正常驴血清、0.3% Triton X-100、和0.01% 叠氮化钠) 中稀释的MPO特异性探针在4℃下温育过夜。同时, 将相邻切片与在温育缓冲液中稀释的荧光抗MPO抗体温育。将切片在洗涤缓冲液中洗涤3次, 然后与SA-AF-647抗体一起温育, 然后在洗涤缓冲液中洗涤3次。之后, 用DAPI (4', 6-二脒基-2-苯基吲哚, Invitrogen) 对切片复染色, 并且用抗褪色封固剂封固。用数码相机 (Nikon DXM 1200-F, Nikon Inc., NY) 捕获图像。

[0593] 接着, 如图9A所示, 通过沙门氏菌的脑内注射在野生型小鼠的额叶中诱导CNS脓肿, 然后在23小时注射化合物3和AF-647。冠状脑切片的离体FRI导致与同侧半球而不是对侧半球中的MPO活性一致的增加的荧光信号。相对地, 如图9B所示, 盐水而不是细菌的注射不会导致显著地升高的MPO信号。如图9B所示, 荧光强度的定量证实了这些发现, 因为同侧半球的信号为43242 (平均值), 和对侧半球的信号为10972 (平均值)。

[0594] 当将化合物3然后SA-647添加至来自脓肿和对照区域的新鲜冷冻的离体切片时, 检测到与同侧半球而不是对侧半球中的MPO活性一致的增加的荧光信号。用抗MPO抗体温育以使MPO蛋白染色的相邻切片在同侧和对侧半球两者中显示信号。如图9C所示, 在对侧对照区域中, 检测到对MPO蛋白染色阳性但没有明显的MPO活性的细胞。此外, 具有MPO活性的区域通常显示相对较少的MPO蛋白。

[0595] 实施例12. 中性粒细胞胞外陷阱的成像

[0596] 雌性C57B1/6J小鼠在大腿的背侧皮下注射 10^8 CFU的肺炎链球菌 (SPn, ATCC#6303) 以诱导细菌性蜂窝织炎。诱导后6小时, 给小鼠静脉内注射2nmol MPO。1小时后, 静脉内注射2.5μg Streptavidin-AlexaFluor-647以结合至生物素化的化合物3。为了区分中性粒细胞颗粒释放 (其中MPO和其它颗粒蛋白分泌至吞噬体或细胞外空间) 与NET形成 (其中具有MPO的染色质链由中性粒细胞释放), 同时静脉内注射1μg不可透过膜的DNA染料Sytox绿 (Invitrogen)。然后使用如上文实施例11中所述的专用FRI系统对小鼠进行体内成像。在595-635nm激发和675/50nm发射下检测与MPO-传感器结合的AlexaFluor-647。在460-490nm激发和530/40nm发射下检测Sytox绿。

[0597] 接着, 通过给小鼠注射肺炎链球菌 (SPn) 并且用化合物3使MPO成像和用Sytox绿使细胞外DNA成像, 在细菌性蜂窝织炎的小鼠模型中使NET形成体内成像。如图10A-10B所示, 在注射SPn的大腿中而不是仅注射PBS的对侧大腿中检测到化合物3和Sytox绿两者的增加的荧光信号。对于MPO活性阳性的区域对应于细胞外DNA的区域 (Sytox绿), 表明在SPn诱导的细菌性蜂窝织炎的部位NET的存在。如图10A-B所示, 荧光定量显示注射SPn的一侧 (212.5 ± 22.9 RFU) 而不是注射PBS的一侧 (49.4 ± 15.5 RFUs, $p < 0.01$) 的增加的信号。

[0598] NET最近才被描述, 并且越来越多的证据表明不仅涉及感染, 还涉及血栓形成和自身免疫。迄今为止, 通过尸检组织学评估或荧光显微术对体外系统外的NET进行研究。通过化合物3与Sytox绿的共注射, 使限定NET的分子组分的两个, MPO活性和细胞外DNA的部位进行成像 (35)。不受理论束缚, 这两种标记物的共定位表明体内NET形成。

[0599] 化合物3允许皮炎、CNS脓肿、和蜂窝织炎的检测, 其中CNR为约4。这比先前报道的

其中在体外和体内发现CNR分别为约1.4和1.6的荧光MPO探针(SNAPF)高很多。此外,通过利用具有过表达的人MPO的转基因小鼠计算体内SNAPF的CNR。由于人MPO比鼠MPO活性高约10倍,因此预期使用本文所述的MPO探针(即化合物3)在人类中CNR甚至更高。为了研究特异性,使用MPO敲除小鼠并且给野生型小鼠注射非特异性对照探针。在两种情况下,未检测到高于背景的信号,显示探针体系的特异性。

[0600] 实施例13. 体外颜色变化

[0601] 条件

[0602] 各小瓶包含在PBS (150 μ L, 5% DMSO) 中的2mM的 19 F化合物9和下列试剂,并且在37 $^{\circ}$ C下温育1小时:

[0603] 小瓶1:对照(仅2mM 19 F化合物8)

[0604] 小瓶2:葡萄糖(6 μ L, 1M)、GOX(4 μ L, 1mg/mL);

[0605] 小瓶3:H $_2$ O $_2$ (2 μ L)、HRP(辣根过氧化物酶, 1 μ L);

[0606] 小瓶4:H $_2$ O $_2$ (2 μ L)、MPO(10 μ L);

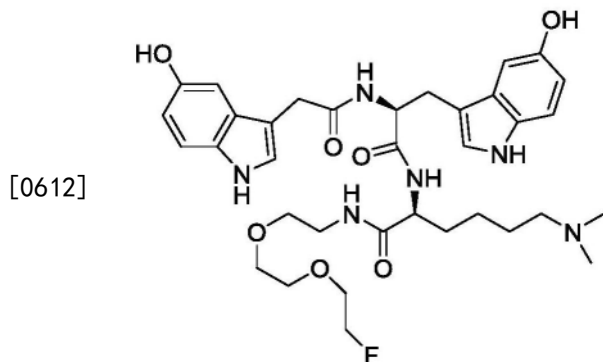
[0607] 小瓶5:H $_2$ O $_2$ (2 μ L)、MPO(10 μ L);

[0608] 与小瓶1相比,小瓶2在没有MPO的情况下没有颜色变化。如图11所示,由于在MPO和H $_2$ O $_2$ 的存在下 19 F化合物的低聚反应,小瓶3、4和5随时间变为黄色或棕色。

[0609] 实施例16. 血脑屏障测定

[0610] 对雌性C57B1/6J小鼠静脉内注射3'-脱氧-3'- 18 F-氟胸苷(FLT)或化合物9(300-600 μ Ci)。在注射PET示踪剂2小时后对小鼠成像。如图12中所示,与不能穿过血脑屏障(BBB)的化合物FLT相比,化合物9在大脑中显示更高的摄取,证明化合物9可以穿过完整的BBB并且可以是用于报告神经疾病的有用的显像剂。

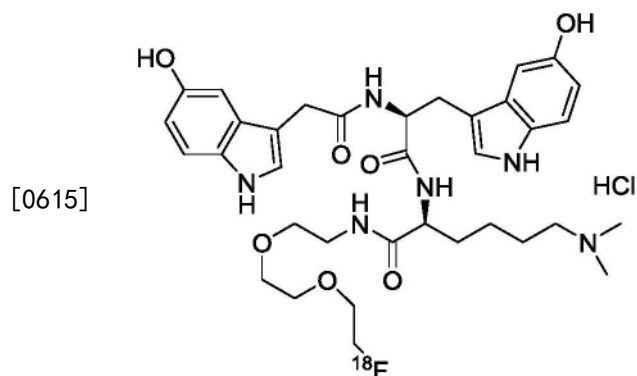
[0611] 实施例17. (S)-6-(二甲基氨基)-N-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((S)-3-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)-2-(2-(5-羟基-1H-吡啶-3-基)乙酰氨基)丙酰氨基)己酰胺



[0613] 根据类似于化合物8的合成的方法制备实施例17的化合物(参见例如,实施例1和方案3)。简言之,使用(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)作为偶联剂,将N-Boc-N-二甲基-L-赖氨酸与中间体2f偶联。随后通过10%三氟乙酸的Boc基团的脱保护得到(S)-2-氨基-6-(二甲基氨基)-N-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)己酰胺,然后与中间体1偶联,以得到标题化合物。 1 H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.52 (broad, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.25 (broad, 1H), 8.54 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 6.51 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.33-3.58 (m, 6H), 2.79-3.10 (m, 4H), 2.57-2.66 (m, 4H), 2.47 (s, 6H), 1.40-

1.47 (m, 4H), 1.10 (m, 2H); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO) δ 174.0, 171.9, 171.2, 150.7, 150.6, 131.0, 128.5, 128.4, 128.3, 124.6 (2), 112.2, 112.0, 111.7, 109.3, 109.2, 108.2, 103.0, 102.6, 84.3, 82.7, 70.2, 70.0, 69.3, 56.9, 53.9, 53.2, 52.6, 42.5, 38.9, 32.7, 31.7, 28.1, 23.7, 22.5. LCMS发现m/z 683.5 (M+1)。

[0614] 实施例18. (S)-6-(二甲基氨基)-N-(2-(2-(2-(氟- ^{18}F)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((S)-3-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)-2-(2-(5-羟基-1H-吡咯-3-基)乙酰氨基)丙酰氨基)己酰胺盐酸盐



[0616] 根据实施例7中描述的方法用实施例17的Boc-保护的前体开始进行[^{18}F]-放射性标记。用1M HCl进行Boc脱保护,以得到显示增加的溶解度的最终化合物。

[0617] 其它实施方案

[0618] 应当理解的是虽然已经结合本发明的详细描述描述了本发明,但是前面的描述旨在说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其它方面、优点和修改在所附权利要求的范围内。

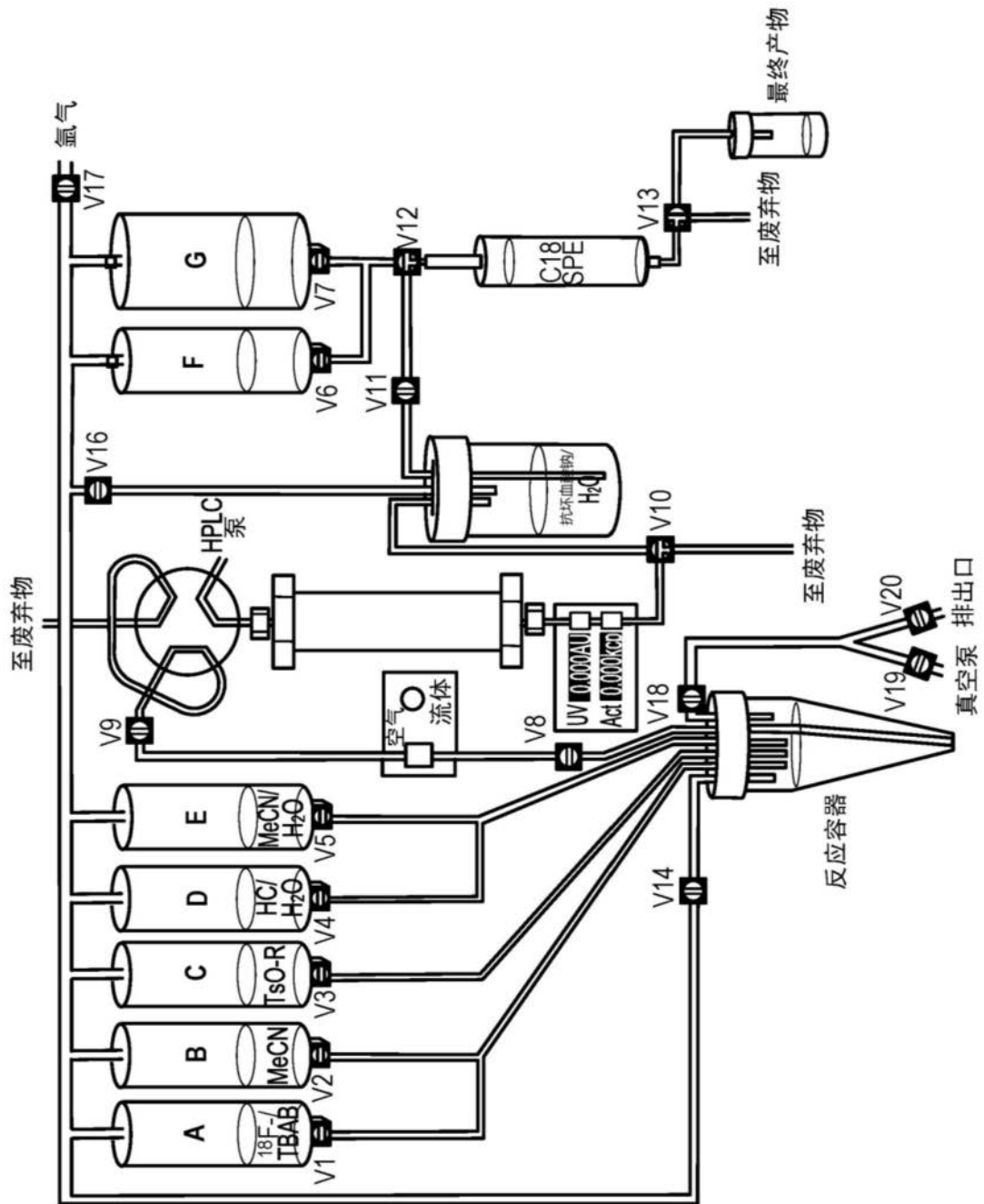


图1A

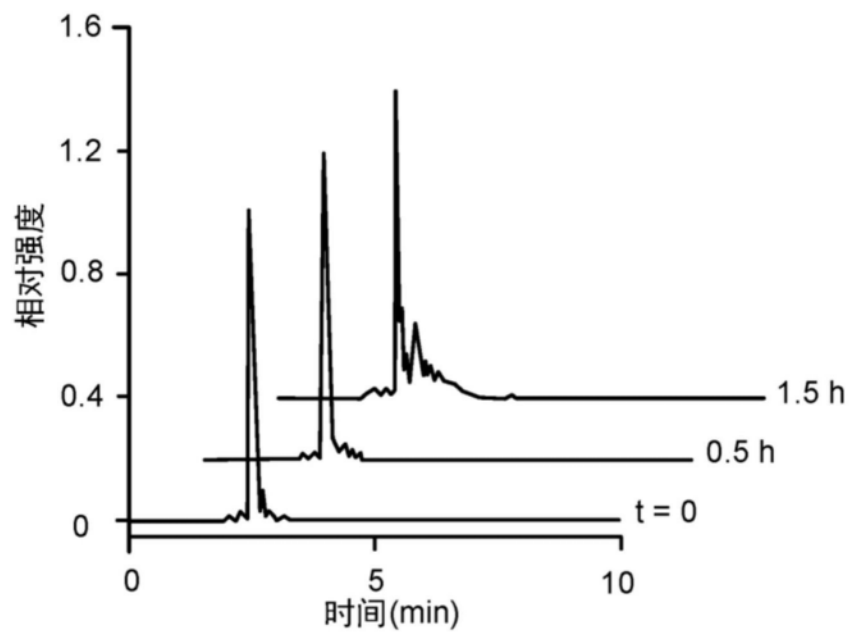


图1B

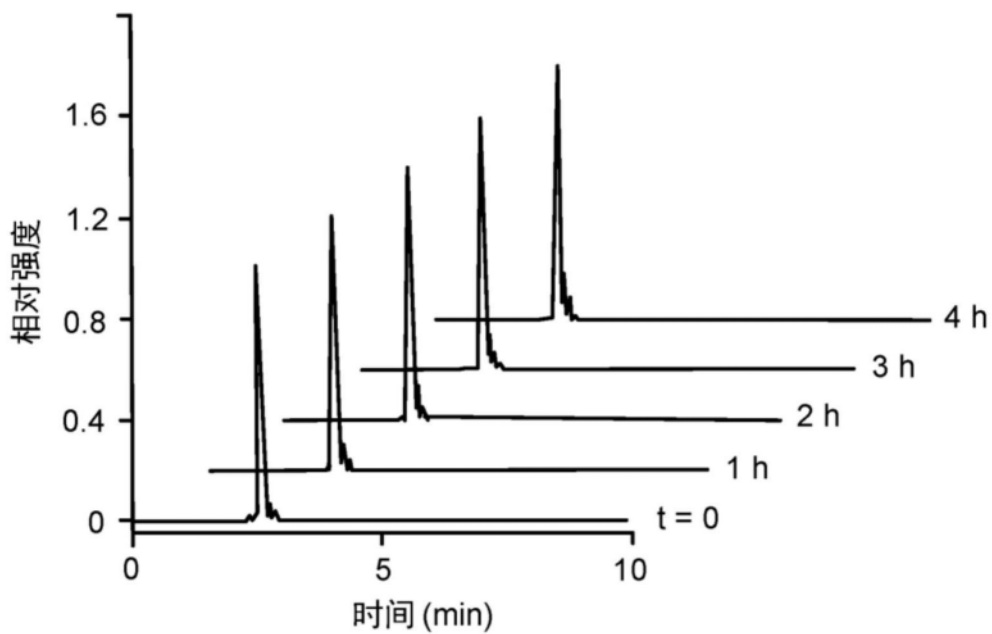


图1C

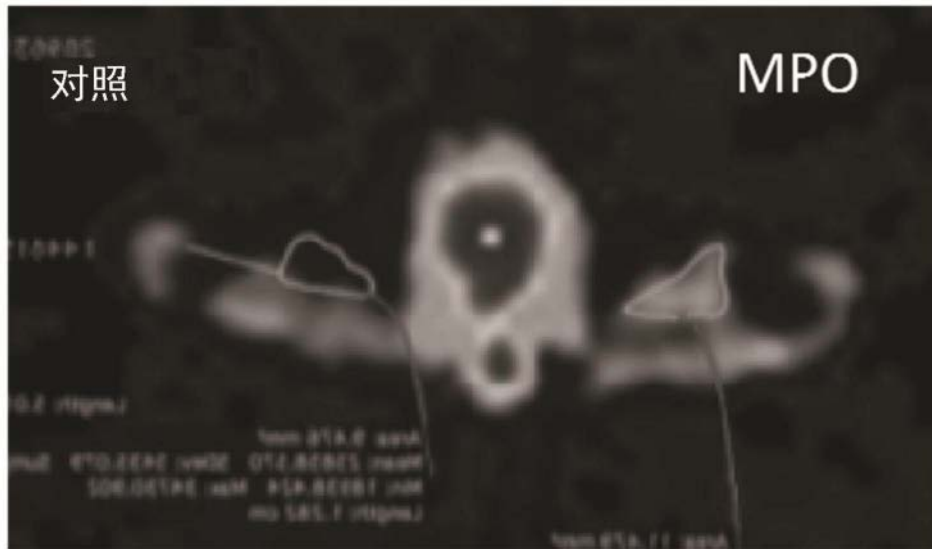


图2A

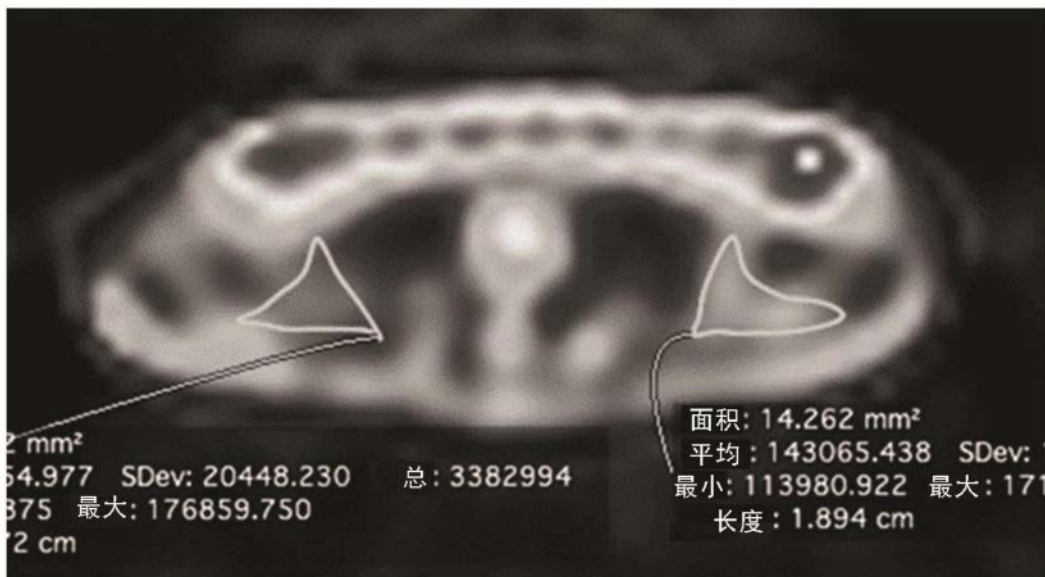


图2B

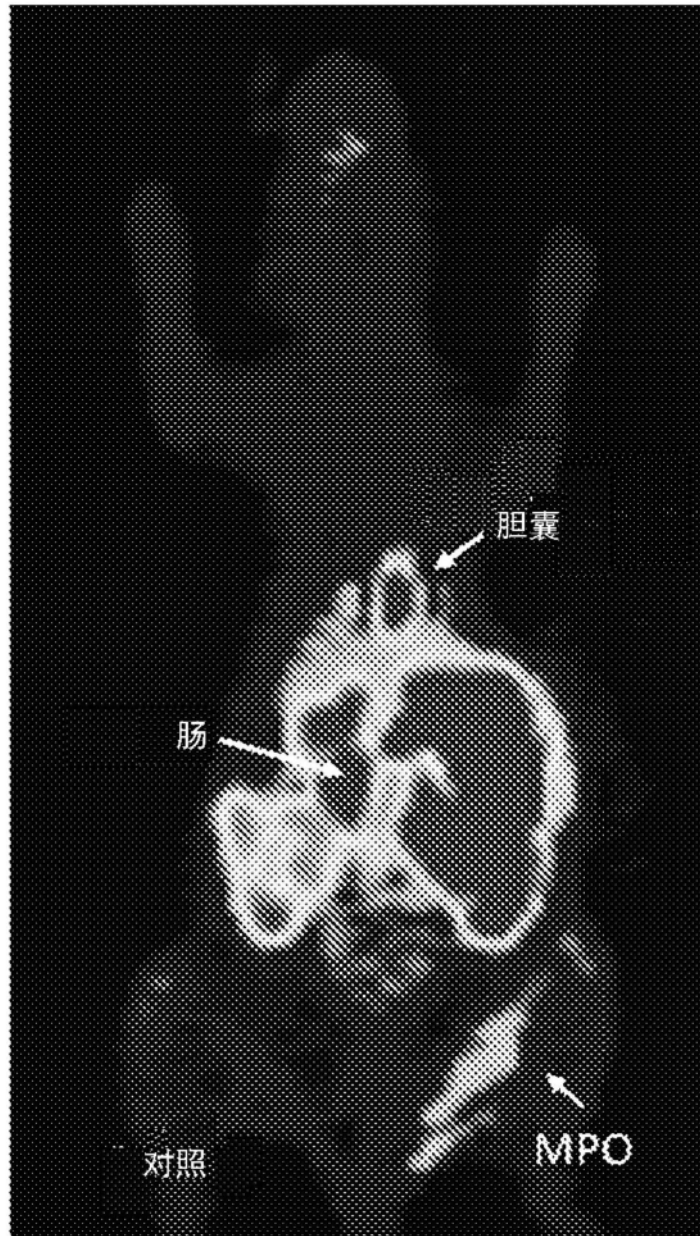


图3A

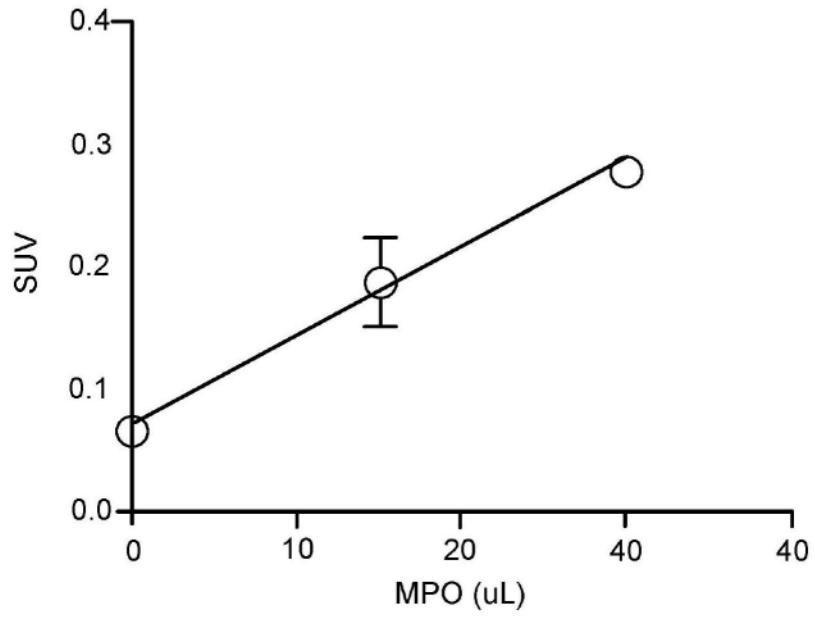


图3B

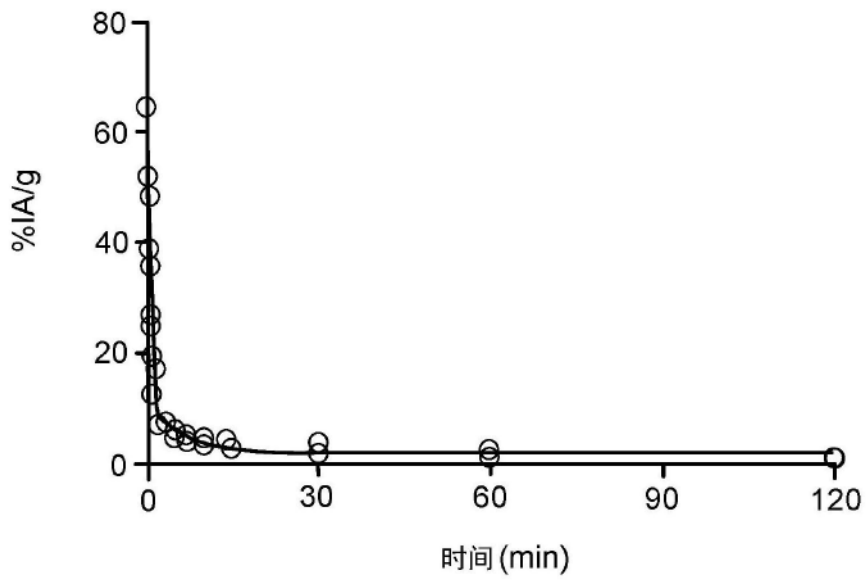


图4A

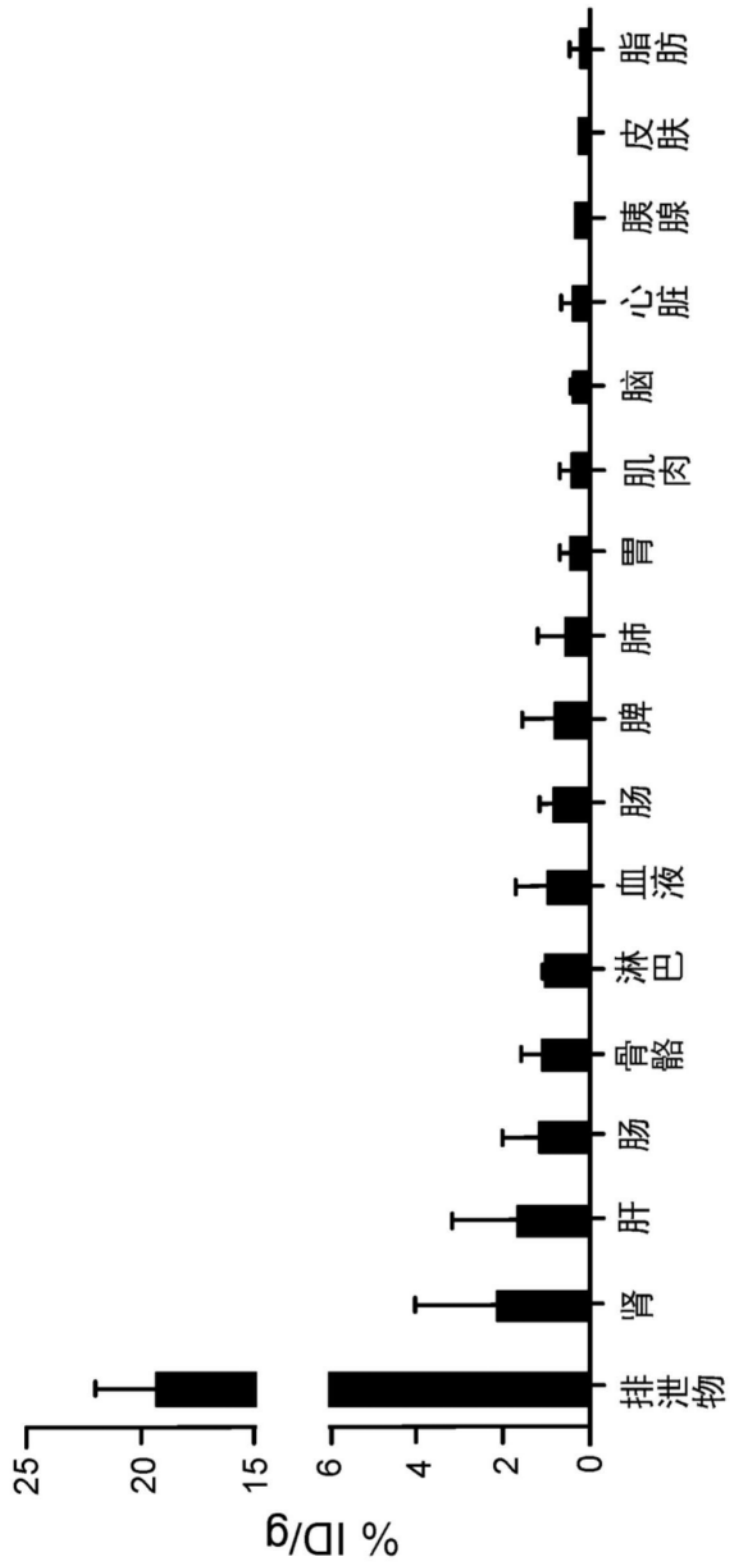


图4B

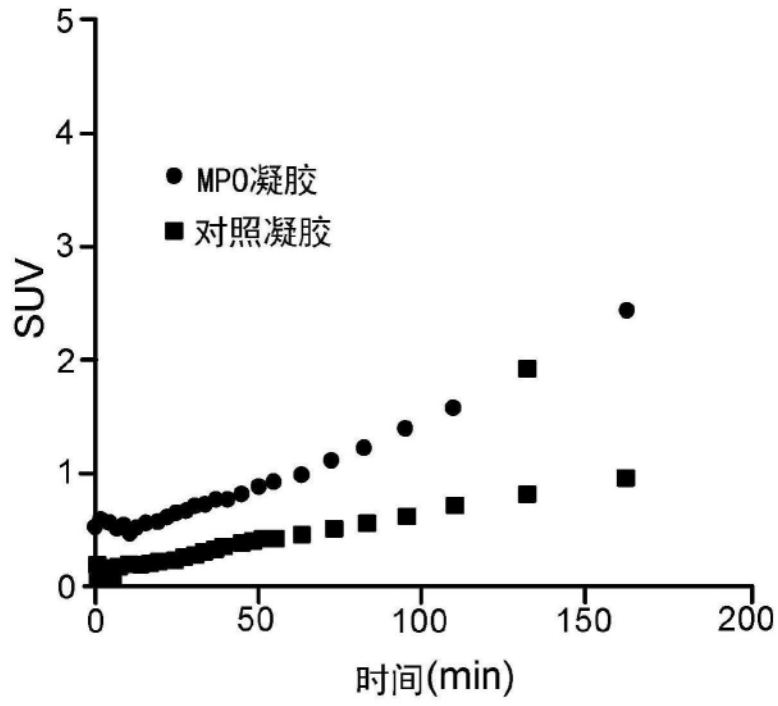


图5A

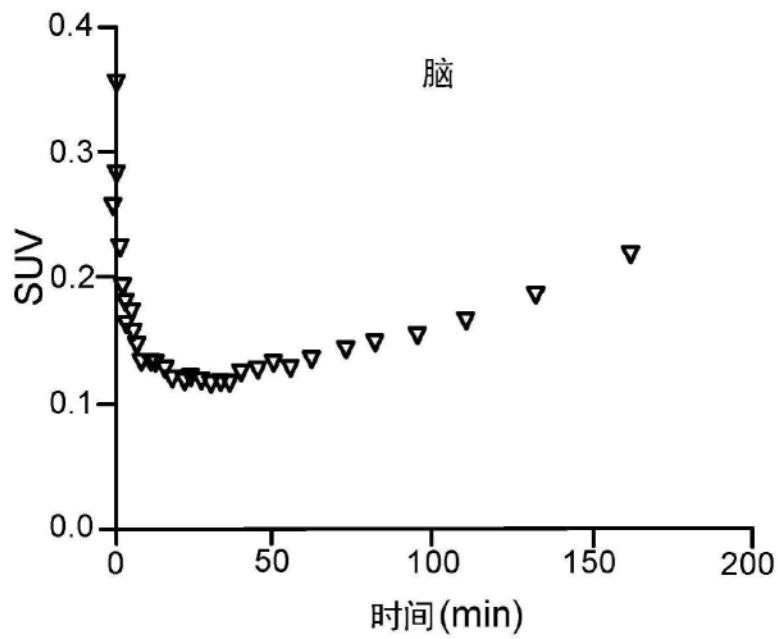


图5B

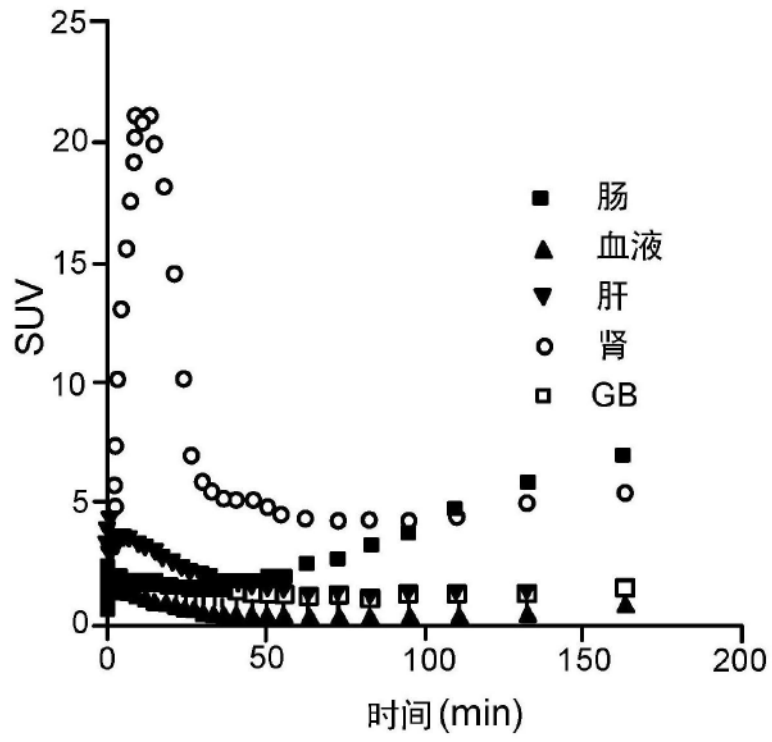


图5C

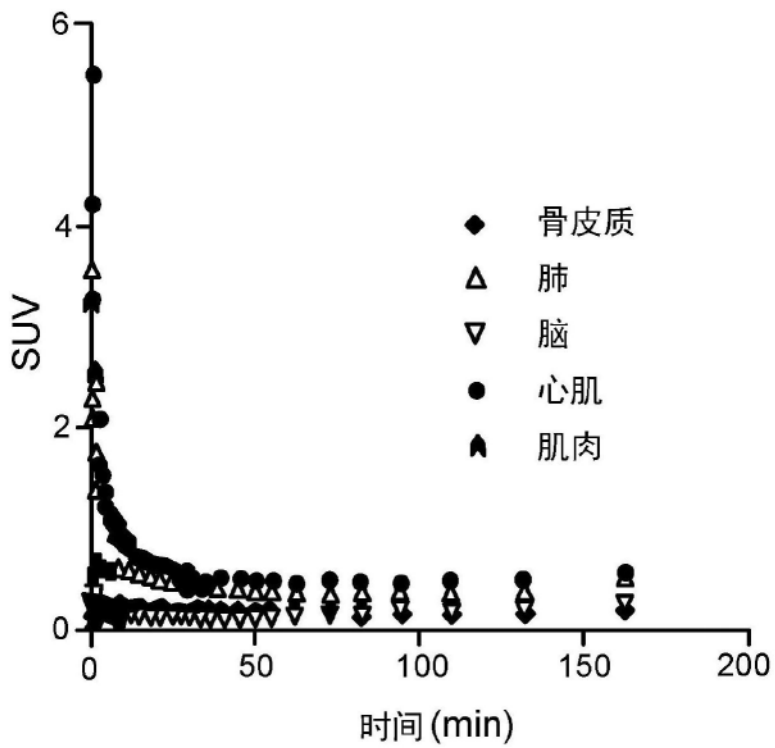


图5D

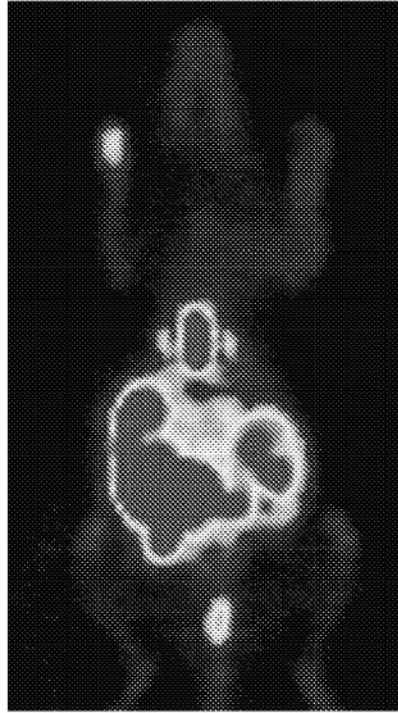


图6A

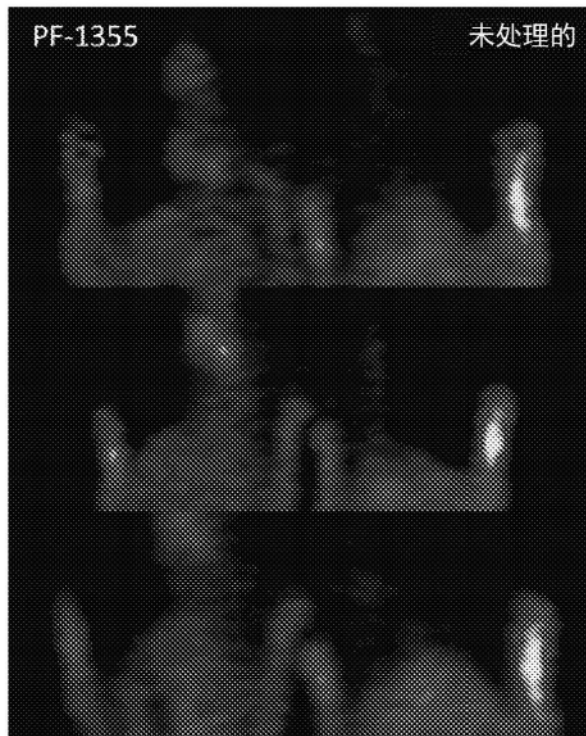


图6B

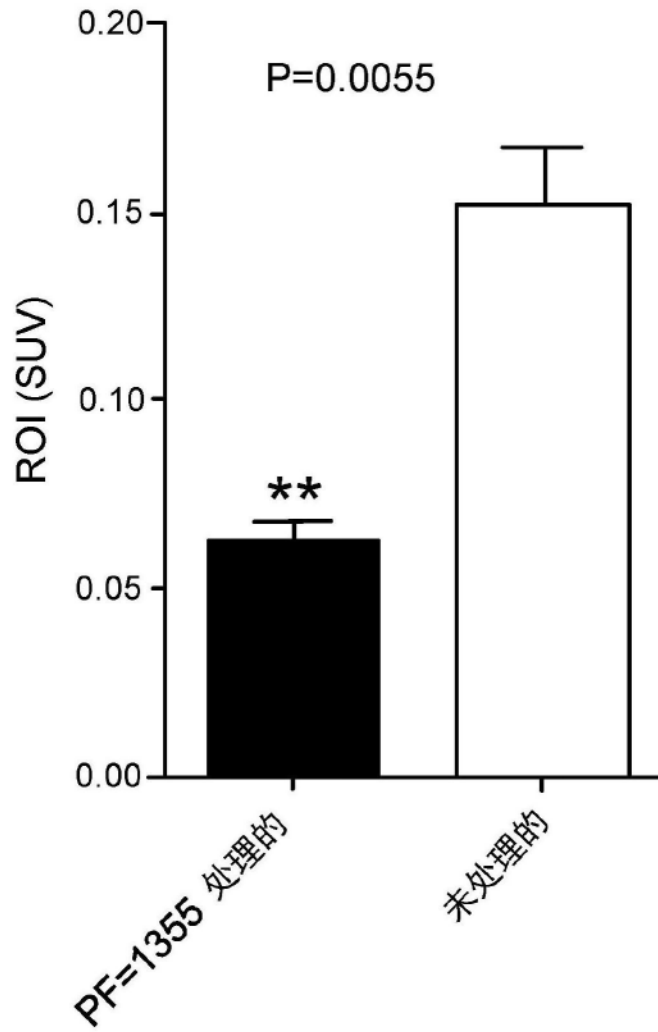


图6C

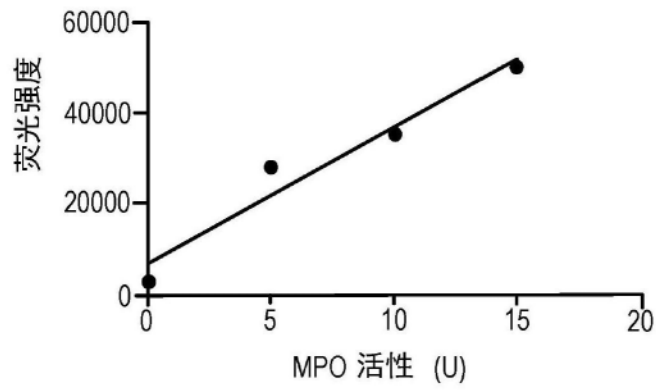
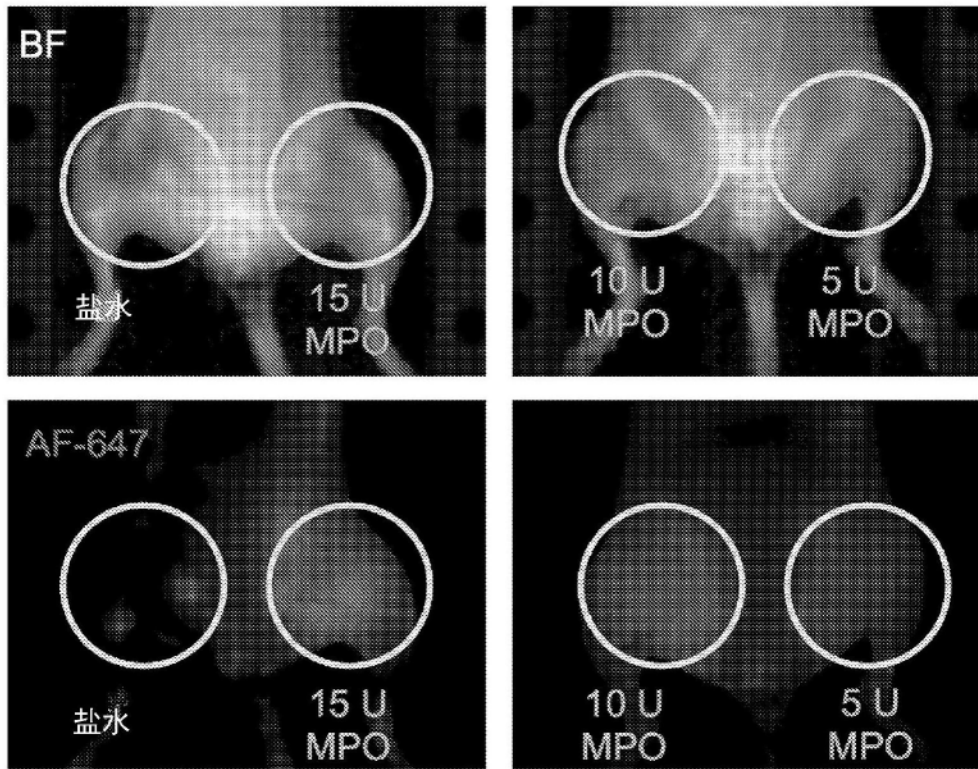


图7A

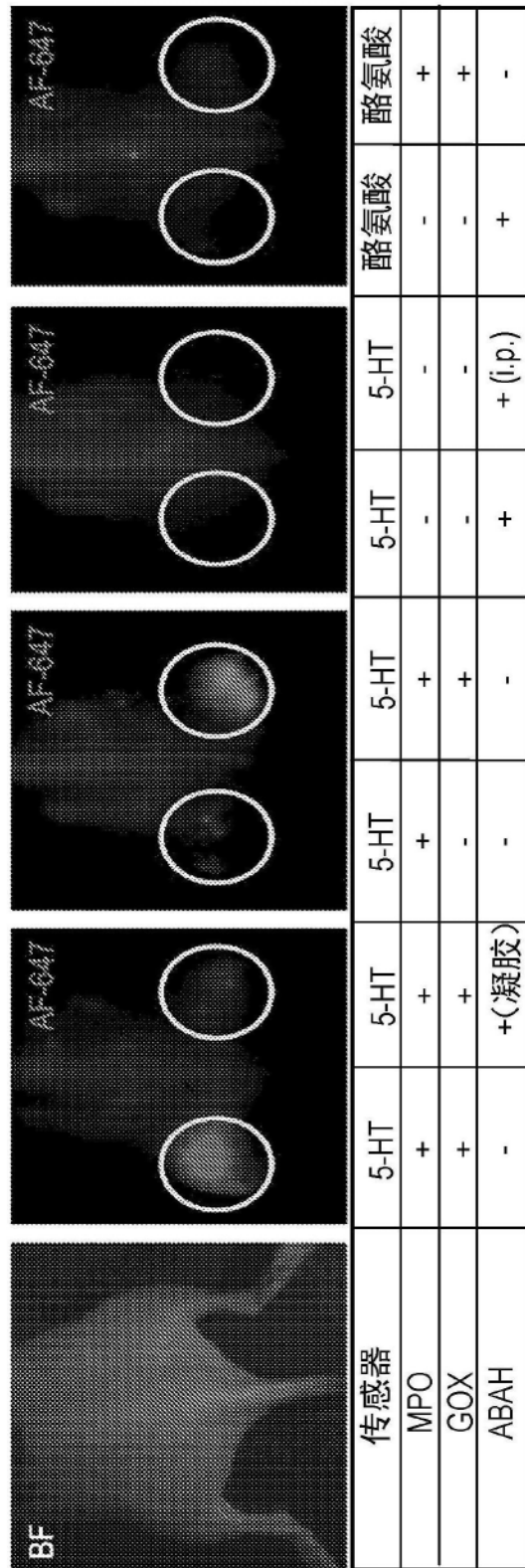


图7B

刺激性接触性皮炎

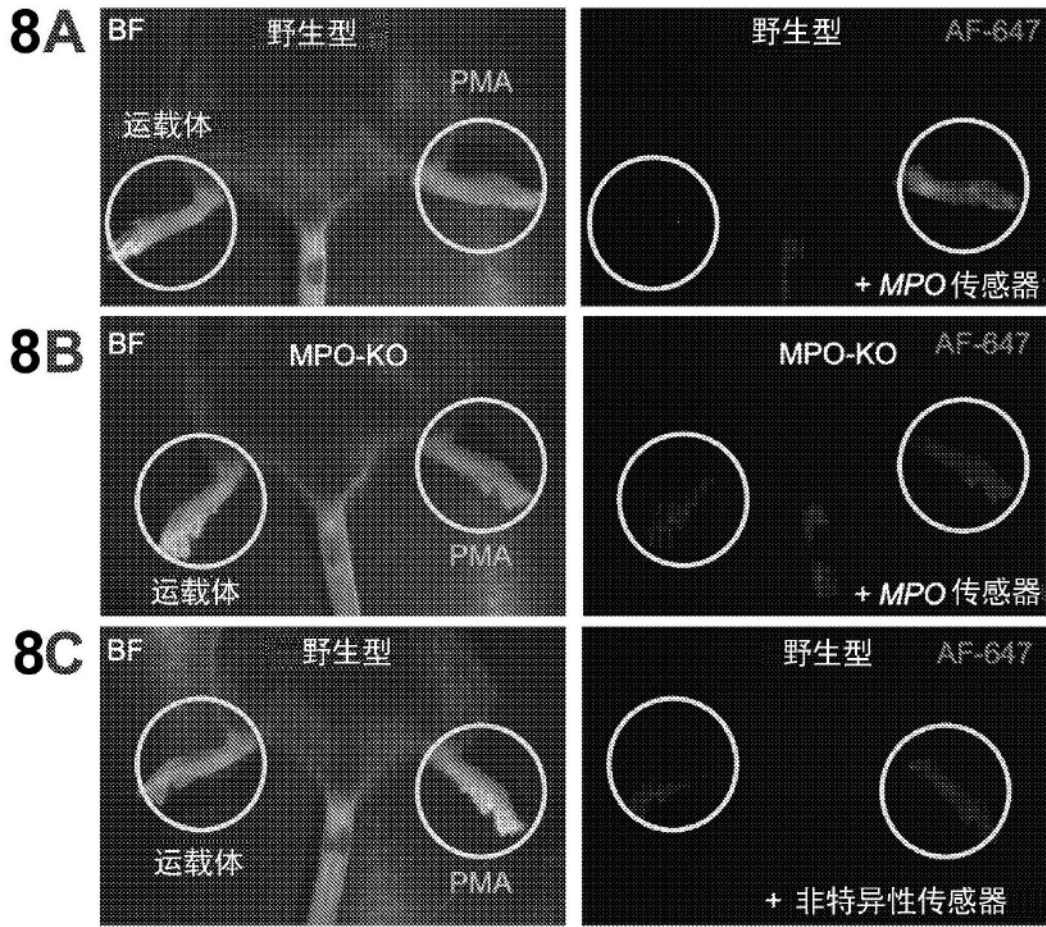


图8A-8C

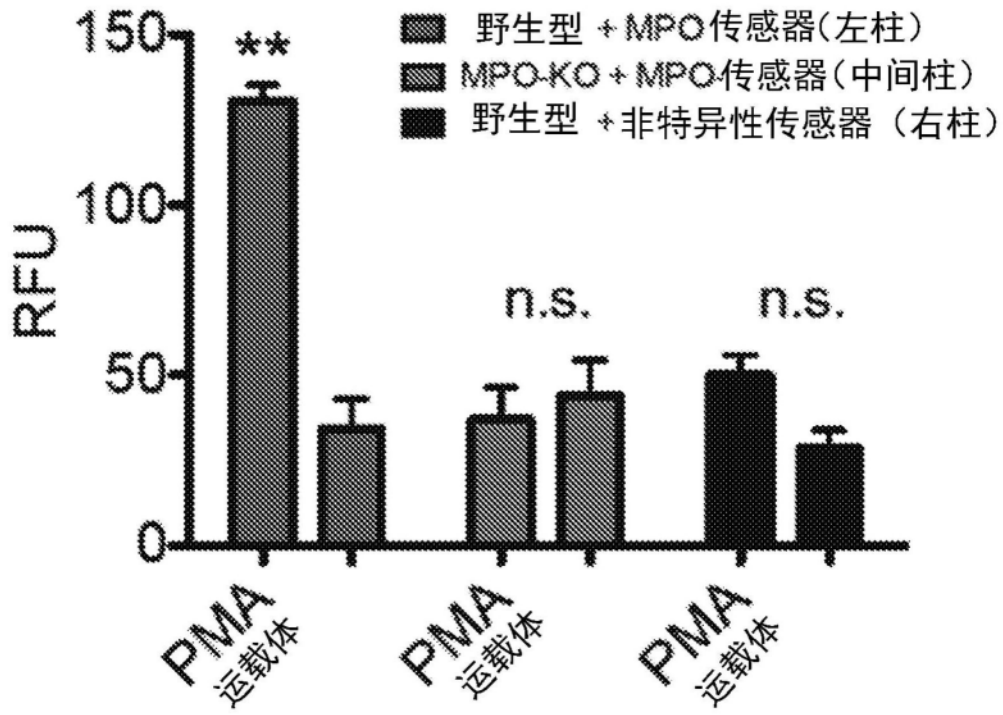


图8D

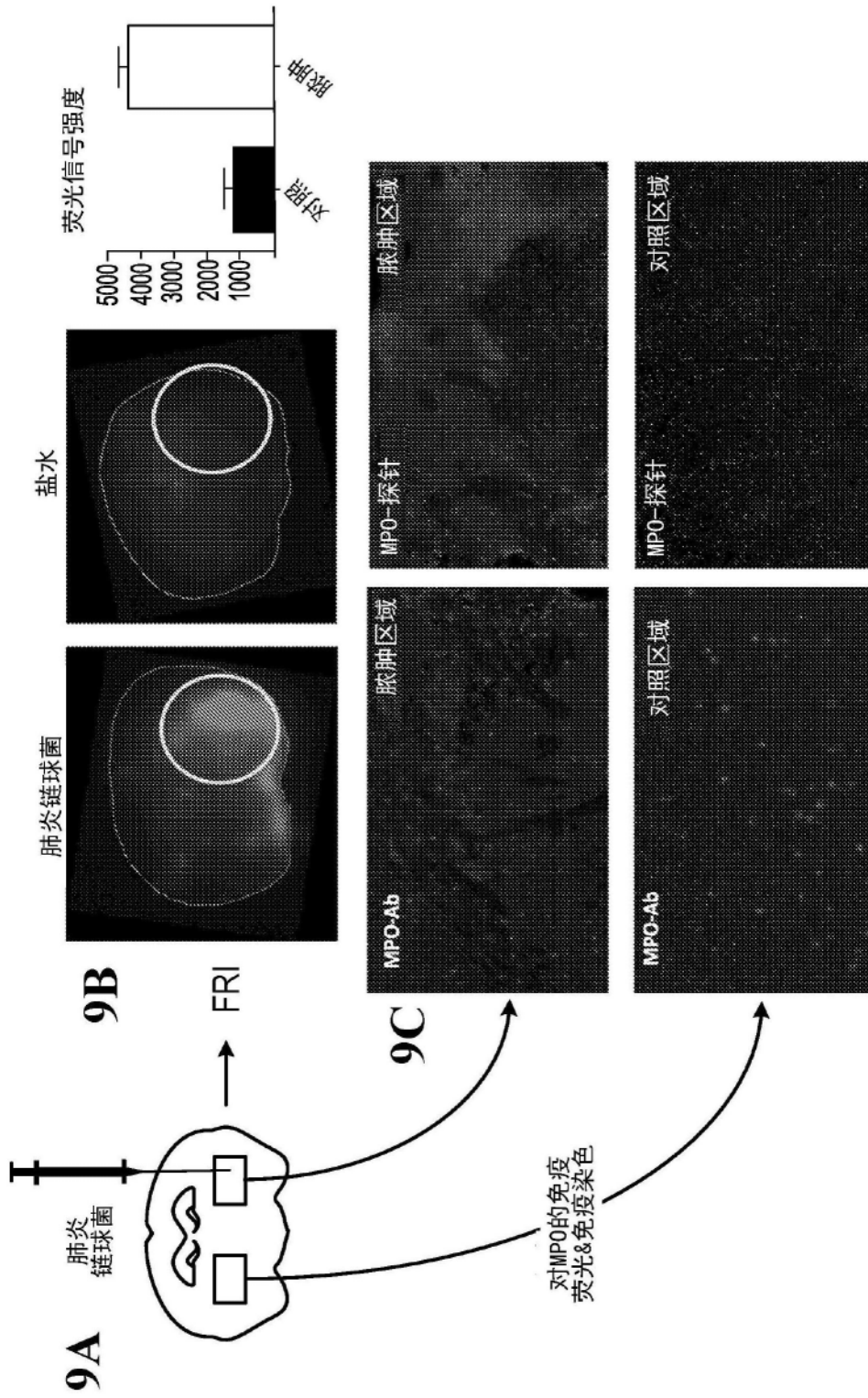


图9A-9C

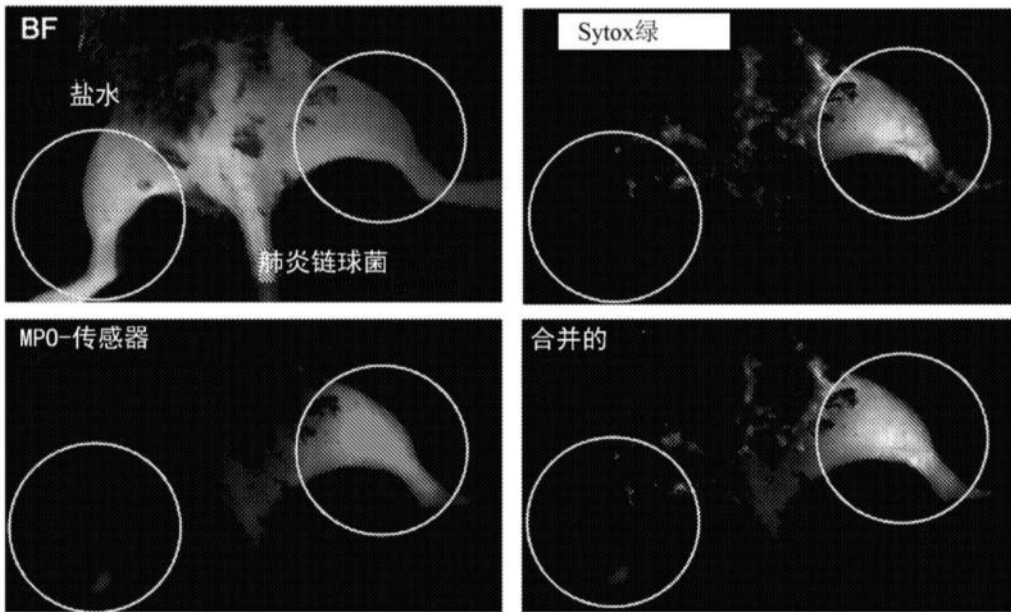


图10A

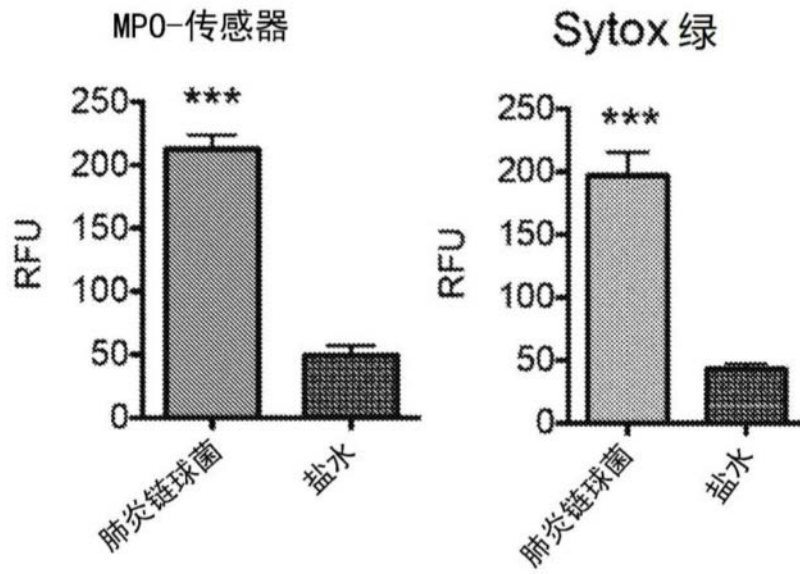


图10B

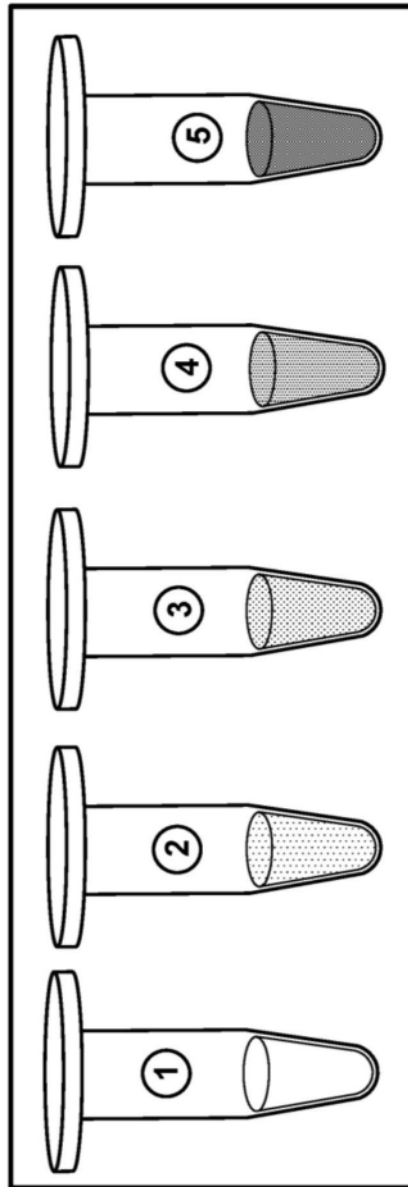


图11

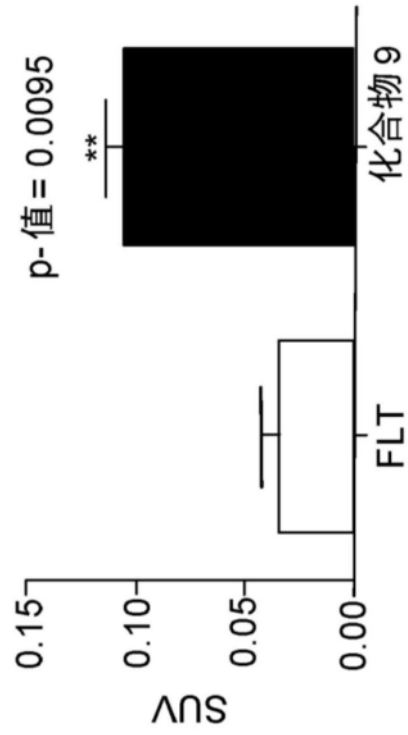


图12