



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106573916 A

(43)申请公布日 2017. 04. 19

(21)申请号 201580042832.2

(22)申请日 2015.06.08

(30)优先权数据

62/009,526 2014.06.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.02.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2015/067100 2015.06.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/190613 EN 2015.12.17

(71)申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

(72)发明人 小池竜树 池田周平

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事
务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

C07D 239/42(2006.01)

C07B 59/00(2006.01)

A61K 51/04(2006.01)

权利要求书4页 说明书73页

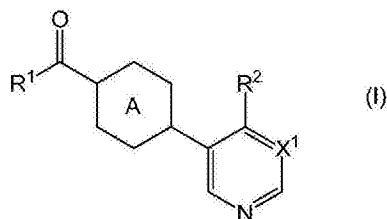
序列表1页 附图1页

(54)发明名称

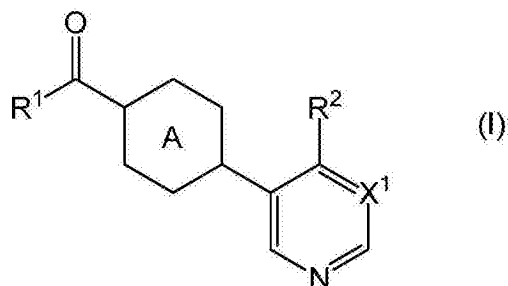
放射性标记的化合物

(57)摘要

本发明提供了在哺乳动物中用作CH24H的定量成像的放射性标记物的放射性标记化合物。本发明的化合物是式(I)所代表的化合物,其中,每个符号如说明书所定义。



1. 式 (I) 所代表的化合物：



其中

R¹是

- (1) 被1至3个放射性标记的卤素原子取代的3至8元单环非芳香杂环基团,或
 - (2) 被选自下列的取代基单或二取代的氨基:
 - (a) 被1至3个放射性标记的卤素原子取代的C₁₋₆烷基,和
 - (b) 放射性标记的C₁₋₆烷基,
- 并且任选进一步被选自下列的取代基取代:
- (c) 被1至3个卤素原子取代的C₁₋₆烷基,
 - (d) 任选被C₆₋₁₄芳基取代的C₁₋₆烷基,其中,C₆₋₁₄芳基任选被1至3个卤素原子取代,
 - (e) C₃₋₈环烷基,和
 - (f) 3至8元单环非芳香杂环基团;

R²是

- (1) 任选被1至3个卤素原子取代的C₆₋₁₄芳基,或
- (2) 任选被1至3个选自下列的取代基取代的5或6元单环芳香杂环基团:
 - (a) 卤素原子,
 - (b) C₁₋₆烷基,和
 - (c) C₃₋₈环烷基;

X¹是CH或N;

环A是



或其盐。

2. 权利要求1的化合物或盐,其中

R¹是

- (1) 被一个放射性标记的卤素原子取代的3至8元单环非芳香杂环基团,或
 - (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基:
 - (a) 被一个放射性标记的卤素原子取代的C₁₋₆烷基,和
 - (b) 放射性标记的C₁₋₆烷基,
- 并且进一步被一个选自下列的取代基取代:
- (c) 任选被C₆₋₁₄芳基取代的C₁₋₆烷基,其中,C₆₋₁₄芳基任选被1至3个卤素原子取代,

(d) C₃₋₈环烷基,和

(e) 3至8元单环非芳香杂环基团。

3. 权利要求1的化合物或盐,其中,R¹是被一个放射性标记的卤素原子取代的3至8元单环非芳香杂环基团。

4. 权利要求1的化合物或盐,其中,

R¹是

(1) 氮杂环丁烷基或吡咯烷基,每个被1至3个放射性标记的卤素原子取代,或

(2) 被选自下列的取代基单或二取代的氨基:

(a) 被1至3个放射性标记的卤素原子取代的C₁₋₆烷基,和

(b) 放射性标记的C₁₋₆烷基,

并且任选进一步被选自下列的取代基取代:

(c) 被1至3个卤素原子取代的C₁₋₆烷基,

(d) 任选被苯基取代的C₁₋₆烷基,其中,苯基任选被1至3个卤素原子取代,

(e) C₃₋₈环烷基,

(f) 四氢吡喃基,和

(g) 四氢呋喃基;

R²是

(1) 任选被1至3个卤素原子取代的苯基,或

(2) 吡唑基或噻唑基,每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:

(a) 卤素原子,

(b) C₁₋₆烷基,和

(c) C₃₋₈环烷基;

X¹是CH或N;

环A是



5. 权利要求1的化合物或盐,其中,

R¹是

(1) 氮杂环丁烷基或吡咯烷基,每个被一个放射性标记的卤素原子取代,或

(2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基:

(a) 被一个放射性标记的卤素原子取代的C₁₋₆烷基,和

(b) 放射性标记的C₁₋₆烷基,

并且进一步被一个选自下列的取代基取代:

(c) 任选被苯基取代的C₁₋₆烷基,其中,苯基任选被1至3个卤素原子取代,

(d) C₃₋₈环烷基,

(e) 四氢吡喃基,和

(f) 四氢呋喃基;

R²是

- (1) 任选被1至3个卤素原子取代的苯基,或
- (2) 吡唑基或噻唑基,每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:
 - (a) 卤素原子,
 - (b) C₁₋₆烷基,和
 - (c) C₃₋₈环烷基;

X¹是CH或N;

环A是



6. 权利要求1的化合物或盐,其中,

R¹是氮杂环丁烷基或吡咯烷基,每个被一个放射性标记的卤素原子取代;

R²是

- (1) 任选被1至3个卤素原子取代的苯基,或
- (2) 吡唑基或噻唑基,每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:
 - (a) 卤素原子,
 - (b) C₁₋₆烷基,和
 - (c) C₃₋₈环烷基;

X¹是CH或N;

环A是



7. 权利要求5的化合物或盐,其中,R¹是

- (1) 氮杂环丁烷基或吡咯烷基,每个被一个¹⁸F取代,或
- (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基:
 - (a) 被一个¹⁸F取代的C₁₋₆烷基,和
 - (b) 被一个¹¹C放射性标记的C₁₋₆烷基,

并且进一步被一个选自下列的取代基取代:

- (c) 任选被苯基取代的C₁₋₆烷基,其中,苯基任选被1至3个卤素原子取代,
- (d) C₃₋₈环烷基,
- (e) 四氢吡喃基,和
- (f) 四氢呋喃基。

8. 权利要求6的化合物或盐,其中,R¹是氮杂环丁烷基或吡咯烷基,每个被一个¹⁸F取代。

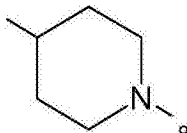
9. 权利要求1的化合物或盐,其中,

R¹是氮杂环丁烷基或吡咯烷基,每个被一个¹⁸F取代;

R²是

- (1) 任选被1至3个卤素原子取代的苯基,或
- (2) 吡唑基或噻唑基,每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素原子,
 - (b) C₁₋₆烷基, 和
 - (c) C₃₋₈环烷基;
- X¹是CH或N;
环A是



10. (3-[¹⁸F] 氟氮杂环丁烷-1-基) (1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) 甲酮或其盐。

11. (1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 哌啶-4-基) (3-[¹⁸F] 氟氮杂环丁烷-1-基) 甲酮或其盐。

12. (1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 哌啶-4-基) (3-[¹⁸F] 氟氮杂环丁烷-1-基) 甲酮或其盐。

13. 在哺乳动物中胆固醇24-羟化酶的定量成像的方法, 所述方法包括: 给予需要这种成像的哺乳动物有效量的权利要求1的化合物或盐, 并且使用正电子发射断层扫描成像, 获得可用于在哺乳动物中定量胆固醇24-羟化酶的图像。

14. 在哺乳动物的脑中胆固醇24-羟化酶的定量成像的方法, 所述方法包括: 给予需要这种成像的哺乳动物有效量的权利要求1的化合物或盐, 并且使用正电子发射断层扫描成像, 获得可用于在哺乳动物脑中定量胆固醇24-羟化酶的图像。

15. 在哺乳动物脑中的与胆固醇24-羟化酶功能障碍相关的癫痫或神经变性疾病的诊断成像的方法, 所述方法包括: 给予需要这种诊断成像的哺乳动物有效量的权利要求1的化合物或盐, 并且使用正电子发射断层扫描成像, 获得可用于在哺乳动物脑中定量胆固醇24-羟化酶的图像。

16. 权利要求15的方法, 其中, 神经变性疾病是阿尔茨海默氏病、轻微的认知障碍、亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病或多发性硬化。

17. 在哺乳动物组织中定量通过试验化合物或其盐的胆固醇24-羟化酶占有率的方法, 所述方法包括: 使这种哺乳动物组织与有效量的权利要求1的化合物或盐接触, 使这种哺乳动物组织与试验化合物或其盐接触, 并且使用正电子发射断层扫描成像, 定量胆固醇24-羟化酶。

18. 含有权利要求1的化合物或盐的组合物。

19. 权利要求1的化合物或盐用于使组织、细胞或宿主的体外或体内成像的用途。

20. 组织、细胞或宿主的成像方法, 所述方法包括: 使权利要求1的化合物或盐接触或给予组织、细胞或宿主, 并且使用PET成像系统, 使组织、细胞或宿主成像。

21. 权利要求1的化合物或盐, 其用于胆固醇24-羟化酶的定量成像。

放射性标记的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新的放射性标记的化合物,以及它们作为放射性示踪剂用于测定胆固醇24-羟化酶(在本说明书中,有时缩写为“CH24H”)酶配体在CH24H酶的结合占有率的用途,或用于诊断成像的用途。

[0002] (本发明的背景)

[0003] 非侵害性的核成像技术可用于获得关于各种活体的生理学和生物化学的基本和诊断信息,包括实验动物、正常人和病人。这些技术依赖于使用精密的成像仪器,这种成像仪器能够检测从给予这种活体的放射性示踪剂中发射出的辐射。可以重建所获得的信息,提供能够展现放射性示踪剂随着时间推移的分配状况的平面和层析图像。使用恰当设计的放射性示踪剂,可以产生图像,这种图像包含患者的结构、功能和最重要的生理学和生物化学的信息。用其它方式不能获得大部分这种信息。对这些研究中使用的放射性示踪剂进行设计,使它们具有限定的体内性能,用于测定患者的生理学或生物化学的具体信息,或各种疾病或药物对于患者的生理学或生物化学所具有的影响。目前,放射性示踪剂适合于获得心脏功能、心肌血流、肺灌注、肝功能、脑血流量、肿瘤造影、局部脑葡萄糖和氧代谢的有用信息。

[0004] 可以用正电子或 γ 辐射放射性核素来标记化合物。为了成像,最普遍使用的正电子发射(PET)放射性核素是 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N ,所有这些是制得的促进剂,并且分别具有20、110、2和10分钟的半衰期。由于这些的半衰期非常短,所以,它们仅仅在具有加速器的研究机构的制备现场或它们的非常近的地方中使用,由此限制了它们的使用。一些 γ 辐射放射性示踪剂是合适的放射性示踪剂,它们基本上可以在美国的任一医院以及世界上的大部分医院使用。最广泛使用的是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 和 ^{123}I 。

[0005] 在最近的二十年,核医学研究的一个最活跃的领域已经研发了受体成像放射性示踪剂。这些示踪物与选择性的受体和神经受体高亲和性和特异性地结合。成功的实例包括使下列受体或转运体系统成像的放射性示踪剂:雌激素、毒蕈碱、血清素、多巴胺、阿片剂、神经肽-Y、大麻素-1和神经激肽-1。

[0006] 阿尔茨海默氏病是渐进性的神经变性疾病,其特征为:淀粉样蛋白 β 蛋白(AB)的沉积、磷酸化的tau在神经细胞中的累积(神经纤维缠结)和神经细胞死亡。近年来,由于老龄化问题,阿尔茨海默氏病患者的数量增加,但迄今为止,还没有形成有效的治疗方法。在医疗实践中,目前使用的阿尔茨海默氏病的治疗药物主要是乙酰胆碱酯酶(AchE)抑制剂。尽管AchE抑制剂能够提供一定水平的效果,但由于使用它们是为了补充所减少的乙酰胆碱,所以,AchE抑制剂的治疗仅仅是症状性治疗。由此,强烈地需要迅速研发基本的治疗和预防药物。

[0007] 已经清楚的是,控制胆固醇代谢的载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)的等位基因 $\epsilon 4$ 的存在,是阿尔茨海默氏病的强烈危险因素(Science, vol. 261, 921-923, 1993)。在这个发现之后,已经证明了在控制胆固醇代谢的蛋白的表达中起作用的多基因多态性与阿尔茨海默氏病的发作频率之间的相关性,这表明了胆固醇代谢和阿尔茨海默氏病之间的相关

性 (Neurobiol. Aging, vol. 24, 421-426, 2003; Mol. Psychiatry, vol. 8, 635-638, 2003)。此外, 据报道, 特异性地在脑部表达的胆固醇氧化酶Cyp46 (与“胆固醇24-羟化酶 (CH24H)”相同) 的基因中的多态性是阿尔茨海默氏病的危险因素 (Neurosci. Lett., vol. 328, pages 9-12, 2002)。此外, 据报道, 在阿尔茨海默氏病患者中, Cyp46 (CH24H) 在沉淀的淀粉样蛋白的附近表达 (J. Biol. Chem., vol. 279, 34674-34681 页, 2004), 其代谢物24S-羟基胆固醇 (24-HC) 在阿尔茨海默氏病患者的脑脊髓液 (CSF) 中增加 (Neurosci. Lett., vol. 324, 83-85 页, 2002; Neurosci. Lett., vol. 397, 83-87 页, 2006), 24-HC诱导SH-SY5Y细胞 (它是人类成神经细胞系) 的细胞死亡 (Brain Res., vol. 818, 171-175 页, 1999), 并且外侧脑室注入24-HC的大鼠出现短时记忆削弱, 这是在阿尔茨海默氏病中普遍观察到的现象, 说明海马神经元被24-HC损伤 (Neuroscience, vol. 164, 398-403 页, 2009)。这些发现表明, Cyp46 (CH24H) 与阿尔茨海默氏病的病变强烈相关。因此, 抑制Cyp46 (CH24H) 活性的化合物 (即, Cyp46 (CH24H) 抑制剂), 通过降低脑内24-HC, 能够抑制在阿尔茨海默氏病中所观察到的神经元的细胞死亡、A β 的增加、脑内炎症, 等等, 并且有希望作为治疗或预防药物, 不但改善症状, 而且抑制进展。此外, 据报道, 在小鼠中, 临床上用作阿尔茨海默氏病的治疗药物的AChE抑制剂, 对于A β 诱导的记忆障碍具有改善效果 (British Journal of Pharmacology, vol. 149, 998-1012 页, 2006)。由此, Cyp46 (CH24H) 抑制剂有希望作为阿尔茨海默氏病的新的治疗或预防药物。

[0008] 作为阿尔茨海默氏病的临床前阶段的概念, 已经提出了轻微的认知损害, 据报道, 大约一半的这种障碍将来会发展为阿尔茨海默氏病。近年来, 据报道, 24-HC不但在阿尔茨海默氏病患者中增加, 而且在轻微认知损害的患者的CSF中也增加 (Neurosci. Lett., vol. 397, 83-87 页, 2006)。这个发现说明, Cyp46 (CH24H) 与轻微的认知损害的病变有关, 因此, Cyp46 (CH24H) 抑制剂有希望作为阿尔茨海默氏病的新的治疗药物, 或预防发展为阿尔茨海默氏病的药物。

[0009] 此外, 近年来, 据报道, 在自身免疫脑脊髓炎模型 (autoimmune encephalomyelitis model) (它是多发性硬化的动物模型, 多发性硬化是中枢神经系统的一种脱髓鞘疾病 (demyelination diseases)) 中, 在出现症状之前, 血液中的24-HC增加 (J. Neurosci. Res., vol. 85, 1499-1505 页, 2007)。多发性硬化通常在大约30岁的年轻人中形成, 几乎不在60年或60年以上的老年人中形成。据报道, 在年龄21到50岁的多发性硬化患者中, 血液中的24-HC增加 (Neurosci. Lett., vol. 331, 163-166 页, 2002)。这些发现说明, Cyp46 (CH24H) 与多发性硬化的病变有关, 因此, Cyp46 (CH24H) 抑制剂有希望作为多发性硬化的新的治疗或预防药物。

[0010] 外伤性的脑损伤 (在本说明书中, 还称为TBI) 是对人身健康具有非常有害影响的病症, 还没有形成有效的治疗方法。在TBI的组织损伤之后的恢复过程中, 神经元细胞膜的再建和脑内胆固醇的分配以及胶质细胞的生长被激活 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 102, 8333-8338 页, 2005)。据报道, 在大鼠TBI模型中, 创伤之后Cyp46 (CH24H) 的表达增加 (J. Neurotrauma, vol. 25, 1087-1098 页, 2008)。此外, 还据报道, 24-HC对神经元的细胞有害 (Brain Res., vol. 818, 171-175 页, 1999)。因此, Cyp46 (CH24H) 抑制剂有希望作为TBI的新的治疗或预防药物。

[0011] 作为24-HC在神经变性疾病中的病理意义, 已经报道了在神经元细胞中的炎性基因表达的增加作用 (NeuroReport, vol. 16, 909-913 页, 2005)。另外, 认为伴有胶质细胞活化

的脑内炎症反应,是神经变性疾病的病理变化特征(Glia,vol.50,427-434页,2005)。近年来,还报道了通过抑制脑内炎症来有效治疗神经变性疾病,例如,亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病和肌萎缩性侧索硬化,等等(Mol.Neurodegeneration,vol.4,47-59页,2009)。此外,最近有人提出,24-HC是N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的内源性活化剂,认为它的过度活化在谷氨酸毒性中起到关键作用(J.Neurosci.,vol.33,17290-17300页,2013)。因此,利用调节脑内炎症和/或谷氨酸能传输的机理,通过抑制Cyp46(CH24H)来药理学降低24-HC,有希望作为神经疾病的新的治疗或预防药物,例如,亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病、脑梗塞、青光眼、肌萎缩性侧索硬化,病症,等等。

[0012] 青光眼是失明的主要原因,并且被认为是严重的社会问题。然而,没有有效的治疗正常眼内压类型的视野狭窄(它是这种疾病的主要症状)的方法。近年来,已经报道了与血液中的24-HC的高位值相关的Cyp46(CH24H)的基因多态性,与青光眼的发作危险有关(Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.,vol.50,5712-5717页,2009)。由此,Cyp46(CH24H)抑制剂有希望作为青光眼的新的治疗或预防药物。

[0013] 癫痫发作是由于脑中的神经元细胞的异常电刺激而出现痉挛的病症。癫痫发作是阿尔茨海默氏病的一种特征临床表现(Epilepsia,vol.47,867-872页,2006),并且已经显示了癫痫和阿尔茨海默氏病的发作之间的关系(Epilepsia,vol.52,Supplement1,39-46页,2011)。据报道,在APP/PS1双转基因小鼠(它是阿尔茨海默氏病模型之一)中,由于A β 超表达,高频率地出现癫痫发作(J.Neurosci.,vol.29,3453-3462页,2012)。此外,在红藻氨酸病变的大鼠模型(它是癫痫模型之一)中,由于海马星形细胞诱导Cyp46(CH24H)的表达,已经表明了这种酶和癫痫病变之间的关系(J.Neurol.,vol.65,652-663页,2006)。据报道,在癫痫性痉挛小鼠模型的Y-迷津测验中,癫痫发作的治疗药物卡马西平,对于短时记忆具有改善效果(J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry,vol.48,459-468页,1985)。因此,在癫痫症状的模型动物中,对于短时记忆具有改善效果的CH24H抑制剂,有希望作为痉挛、癫痫等等的新的治疗药物或预防药物。

[0014] 由于精神分裂症显示出各种心理症状,例如,幻觉、幻想、兴奋、躁狂抑郁状态,等等,因此,已经用各种方法研发治疗药物。近年来,已经指出的是,胆固醇代谢的变化与精神分裂症中所观察到的神经活性异常有关(J.Psychiatry Neurosci.,vol.36,47-55页,2011)。由于细胞毒素因素,例如,氧化应激反应,也有助于精神分裂症的病变,因此,24-HC的神经元细胞毒性可以使症状加重(Psychoneuroendocrinology,vol.28,83-96页,2003)。因此,在脑中抑制胆固醇代谢为24-HC的Cyp46(CH24H)抑制剂有希望作为精神分裂症的治疗或预防药物。

[0015] 据报道,在灵长类中,与苍白球、脑干和小脑相比,纹状体(尾状,核壳)是CH24H蛋白高水平表达的脑区域(Neurosci Bull.,vol.26,197-204页,2010)。

[0016] 神经变性疾病,例如,帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化和阿尔茨海默氏病,与纹状体的功能障碍有关(Neuroimaging Clin.N.Am.,vol.22,57-65页,2012; Can.J.Neurol.Sci.vol13,546-558页,1986;Acta.Neurol.Scand.Suppl.,vol.51,139-150页,1972;Ann.Neurol.,vol.74,20-38页,2013)。精神障碍,例如,抑郁症、精神分裂症和焦虑症,以及其它神经障碍,例如,癫痫、缺血和中风,也与这些区域相关(Dis.Nerv.Syst.,vol.33,711-719页,1972;Dev.Cogn.Neurosci.,vol.8,65-76页,2014;PLoS.One.,vol.8,

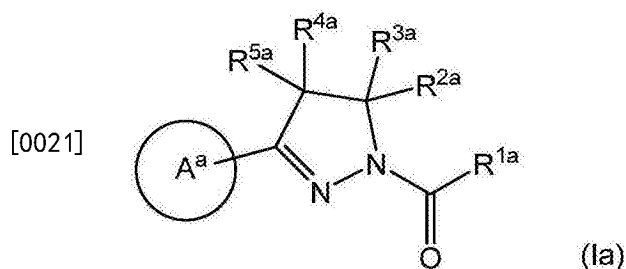
e69905页,2013)。

[0017] 在病理性的病症中,借助于免疫组织化学,用CH24H-特异性抗体检测阿尔茨海默氏病和外伤性脑损伤中的CH24H的神经胶质诱导(glial induction)(J.Biol.Chem., vol.279,34674-34681页,2004;Neurosci.Lett.,vol.314,45-48页,2001;Histochem.Cell Biol.,vol.134,159-169页,2010)。这些研究表明了利用组织学或层析成象等等方法来现场检测CH24H的重要性。实验性的钾盐镁矾诱导(kainite-induced)的兴奋性中毒也诱导它在星形细胞中的表达,同时,24-HC的水平提高(J.Neuropathol.Exp.Neurol.,vol.65,652-663页,2006)。与神经元表达相反,CH24H的神经胶质表达被认为是病理性的响应(Brain Res.,vol.818,171-175页,1999)。因此,CH24H可以在伴随有神经胶质活化的脑疾病中起作用,例如,癫痫、青光眼、多发性硬化、神经性疼痛、外伤性的脑损伤、脊髓损伤、偏头痛、中风、帕金森氏病、亨廷顿疾病、肌萎缩性侧索硬化,并且通过组织学、放射或生化分析等等方法检测CH24H表达的变化,可以用于这些疾病的诊断。

[0018] PET(正电子发射断层扫描成像,Positron Emission Tomography)放射性示踪剂和成像技术可以为CH24H抑制剂的临床评价和剂量选择以及与CH24H相关的任何病症的诊断成像提供有效的方法,例如,癫痫(epilepsy)、神经变性疾病(neurodegenerative disease)(例如,阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、轻度认知障碍(mild cognitive disorder)、亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、多发性硬化(multiple sclerosis)、肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis)、创伤性脑损伤(traumatic brain injury)、脑梗塞(cerebral infarction)、青光眼(glaucoma),等等)、精神分裂症(schizophrenia),等等。由此,本发明涉及放射性标记的CH24H抑制剂,其用于体外和体内探查和诊断成像,以及使用放射性标记的和未标记的CH24H抑制剂进行竞争性研究。

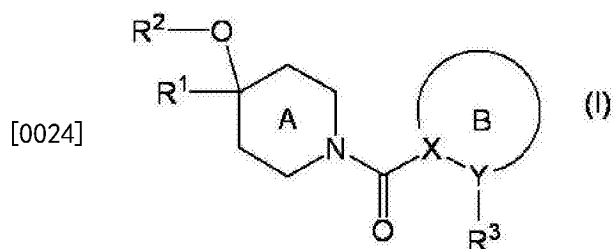
[0019] 作为CH24H抑制剂,已知的是下列化合物。

[0020] 专利文献1公开了下列化合物:



[0022] 其中,每个符号如文献所定义。

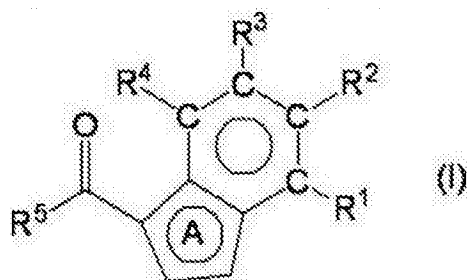
[0023] 专利文献2公开了下列化合物:



[0025] 其中,每个符号如文献所定义。

[0026] 专利文献3公开了下列化合物:

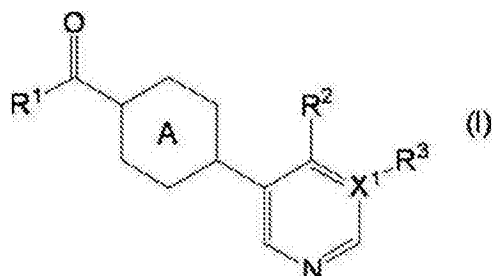
[0027]



[0028] 其中,每个符号如文献所定义。

[0029] 专利文献4公开了下列化合物:

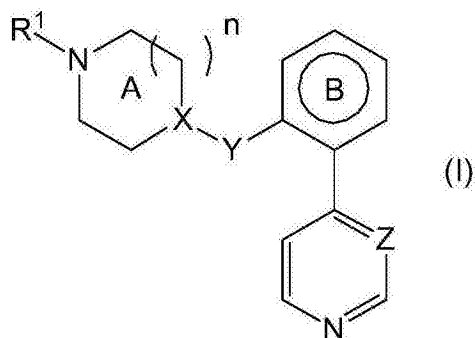
[0030]



[0031] 其中,每个符号如文献所定义。

[0032] 专利文献5公开了下列化合物:

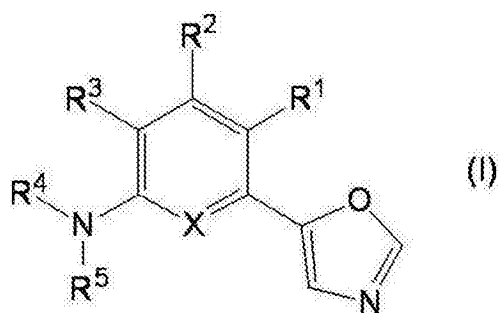
[0033]



[0034] 其中,每个符号如文献所定义。

[0035] 专利文献6公开了下列化合物:

[0036]



[0037] 其中,每个符号如文献所定义。

[0038] 这些文献都没有公开也没有讲述本发明的放射性标记的化合物用作PET放射性示踪剂。

[0039] 文献列表

[0040] 专利文献

[0041] 专利文献1:WO 2010/110400 A1

[0042] 专利文献2:WO 2013/054822 A1

[0043] 专利文献3:WO 2014/061676 A1

[0044] 专利文献4:WO 2014/092100 A1

[0045] 专利文献5:WO 2014/163161 A1

[0046] 专利文献6:WO 2014/163162 A1

[0047] 本发明概述

[0048] 本发明解决的问题

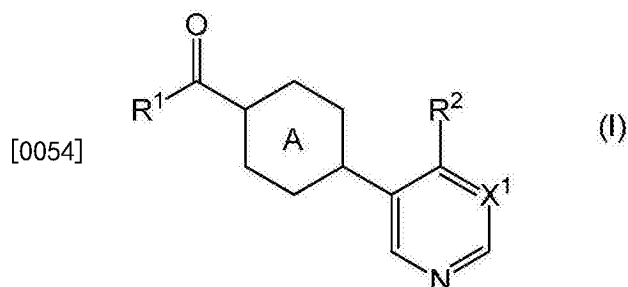
[0049] 本发明的目的是提供新的放射性标记的化合物,在哺乳动物中用作CH24H的定量成像的放射性示踪剂。

[0050] 解决问题的方法

[0051] 为了解决上述问题,本发明人进行了深入的研究,并且发现下述式(I)所代表的化合物在哺乳动物中用作CH24H的定量成像的放射性示踪剂。本发明人基于这些发现进行了进一步的研究,导致本发明的完成。

[0052] 相应地,本发明涉及

[0053] [1] 式(I)所代表的化合物:



[0055] 其中

[0056] R¹是

[0057] (1) 被1至3个放射性标记的卤素原子取代的3至8元单环非芳香杂环基团,或

[0058] (2) 被选自下列的取代基单或二取代的氨基:

[0059] (a) 被1至3个放射性标记的卤素原子取代的C₁₋₆烷基,和

[0060] (b) 放射性标记的C₁₋₆烷基,

[0061] 并且任选进一步被选自下列的取代基取代:

[0062] (c) 被1至3个卤素原子取代的C₁₋₆烷基,

[0063] (d) 任选被C₆₋₁₄芳基取代的C₁₋₆烷基,其中,C₆₋₁₄芳基任选被1至3个卤素原子取代,

[0064] (e) C₃₋₈环烷基,和

[0065] (f) 3至8元单环非芳香杂环基团;

[0066] R²是

[0067] (1) 任选被1至3个卤素原子取代的C₆₋₁₄芳基,或

[0068] (2) 任选被1至3个选自下列的取代基取代的5或6元单环芳香杂环基团:

[0069] (a) 卤素原子,

[0070] (b) C₁₋₆烷基,和

[0071] (c) C₃₋₈环烷基;

[0072] X¹是CH或N;

[0073] 环A是

[0074]



[0075] 或其盐(在本说明书中,也作为化合物(I))。

[0076] [2] 上述[1]的化合物或盐,其中, R^1 是

[0077] (1) 被一个放射性标记的卤素原子取代的3至8元单环非芳香杂环基团,或

[0078] (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基:

[0079] (a) 被一个放射性标记的卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基,和[0080] (b) 放射性标记的 C_{1-6} 烷基,

[0081] 并且任选进一步被一个选自下列的取代基取代:

[0082] (c) 任选被 C_{6-14} 芳基取代的 C_{1-6} 烷基,其中, C_{6-14} 芳基任选被1至3个卤素原子取代,[0083] (d) C_{3-8} 环烷基,和

[0084] (e) 3至8元单环非芳香杂环基团。

[0085] [3] 上述[1]或[2]的化合物或盐,其中, R^1 是被一个放射性标记的卤素原子取代的3至8元单环非芳香杂环基团。

[0086] [4] 上述[1]至[3]的任一项的化合物或盐,其中

[0087] R^1 是

[0088] (1) 氮杂环丁烷基或吡咯烷基,每个被1至3个放射性标记的卤素原子取代,或

[0089] (2) 被选自下列的取代基单或二取代的氨基:

[0090] (a) 被1至3个放射性标记的卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基,和[0091] (b) 放射性标记的 C_{1-6} 烷基,

[0092] 并且任选进一步被选自下列的取代基取代:

[0093] (c) 被1至3个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基,[0094] (d) 任选被苯基取代的 C_{1-6} 烷基,其中,苯基任选被1至3个卤素原子取代,[0095] (e) C_{3-8} 环烷基,

[0096] (f) 四氢吡喃基,和

[0097] (g) 四氢呋喃基;

[0098] R^2 是

[0099] (1) 任选被1至3个卤素原子取代的苯基,或

[0100] (2) 吡唑基或噻唑基,每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:

[0101] (a) 卤素原子,

[0102] (b) C_{1-6} 烷基,和[0103] (c) C_{3-8} 环烷基;[0104] X^1 是CH或N;

[0105] 环A是

[0106]



[0107] [5] 上述 [1] 至 [4] 的任一项的化合物或盐, 其中

[0108] R^1 是

[0109] (1) 氮杂环丁烷基或吡咯烷基, 每个被一个放射性标记的卤素原子取代, 或

[0110] (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基:

[0111] (a) 被一个放射性标记的卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基, 和

[0112] (b) 放射性标记的 C_{1-6} 烷基,

[0113] 并且任选进一步被一个选自下列的取代基取代:

[0114] (c) 任选被苯基取代的 C_{1-6} 烷基, 其中, 苯基任选被 1 至 3 个卤素原子取代,

[0115] (d) C_{3-8} 环烷基,

[0116] (e) 四氢吡喃基, 和

[0117] (f) 四氢呋喃基;

[0118] R^2 是

[0119] (1) 任选被 1 至 3 个卤素原子取代的苯基, 或

[0120] (2) 吡唑基或噻唑基, 每个任选被 1 至 3 个选自下列的取代基取代:

[0121] (a) 卤素原子,

[0122] (b) C_{1-6} 烷基, 和

[0123] (c) C_{3-8} 环烷基;

[0124] X^1 是 CH 或 N;

[0125] 环 A 是



[0127] [6] 上述 [1] 至 [5] 的任一项的化合物或盐, 其中

[0128] R^1 是氮杂环丁烷基或吡咯烷基, 每个被一个放射性标记的卤素原子取代;

[0129] R^2 是

[0130] (1) 任选被 1 至 3 个卤素原子取代的苯基, 或

[0131] (2) 吡唑基或噻唑基, 每个任选被 1 至 3 个选自下列的取代基取代:

[0132] (a) 卤素原子,

[0133] (b) C_{1-6} 烷基, 和

[0134] (c) C_{3-8} 环烷基;

[0135] X^1 是 CH 或 N;

[0136] 环 A 是



[0138] [7] 上述 [5] 的化合物或盐, 其中, R^1 是

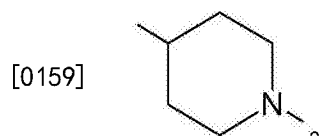
[0139] (1) 氮杂环丁烷基或吡咯烷基, 每个被一个 ^{18}F 取代, 或

[0140] (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基:

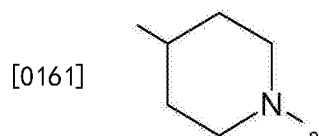
- [0141] (a) 被一个 ^{18}F 取代的 C_{1-6} 烷基,和
[0142] (b) 被一个 ^{11}C 取代的 C_{1-6} 烷基,
[0143] 并且任选进一步被一个选自下列的取代基取代:
[0144] (c) 任选被苯基取代的 C_{1-6} 烷基,其中,苯基任选被1至3个卤素原子取代,
[0145] (d) C_{3-8} 环烷基,
[0146] (e) 四氢吡喃基,和
[0147] (f) 四氢呋喃基。
[0148] [8] 上述[6]的化合物或盐,其中, R^1 是氮杂环丁烷基或吡咯烷基,每个被一个 ^{18}F 取代。

- [0149] [9] 上述[1]至[8]的任一项的化合物或盐,其中
[0150] R^1 是氮杂环丁烷基或吡咯烷基,每个被一个 ^{18}F 取代;
[0151] R^2 是

- [0152] (1) 任选被1至3个卤素原子取代的苯基,或
[0153] (2) 吡唑基或噻唑基,每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:
[0154] (a) 卤素原子,
[0155] (b) C_{1-6} 烷基,和
[0156] (c) C_{3-8} 环烷基;
[0157] X^1 是CH或N;
[0158] 环A是



- [0160] [9'] 上述[1]至[9]的任一项的化合物或盐,其中,环A是



- [0162] [10'] (3- ^{18}F 氟氮杂环丁烷-1-基) (1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) 甲酮,或其盐,

- [0163] (1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 哌啶-4-基) (3- ^{18}F 氟氮杂环丁烷-1-基) 甲酮,或其盐,或

- [0164] (1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 哌啶-4-基) (3- ^{18}F 氟氮杂环丁烷-1-基) 甲酮,或其盐。

- [0165] [10] (3- ^{18}F 氟氮杂环丁烷-1-基) (1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) 甲酮,或其盐。

- [0166] [11] (1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 哌啶-4-基) (3- ^{18}F 氟氮杂环丁烷-1-基) 甲酮,或其盐。

- [0167] [12] (1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 哌啶-4-基) (3- ^{18}F 氟氮杂环丁烷-1-基) 甲酮,或其盐。

- [0168] [13] 在哺乳动物中胆固醇24-羟化酶的定量成像的方法,所述方法包括:给予需要

这种成像的哺乳动物有效量的上述 [1] 至 [12] 的任一项的化合物或盐,并且使用正电子发射断层扫描成像,获得用于在哺乳动物中定量胆固醇24-羟化酶的图像。

[0169] [14] 在哺乳动物脑中的胆固醇24-羟化酶的定量成像的方法,所述方法包括:给予需要这种成像的哺乳动物有效量的上述 [1] 至 [12] 的任一项的化合物或盐,并且使用正电子发射断层扫描成像,获得用于在哺乳动物脑中定量胆固醇24-羟化酶的图像。

[0170] [15] 在哺乳动物脑中的与胆固醇24-羟化酶功能障碍相关的癫痫或神经变性的诊断成像方法,所述方法包括:给予需要这种诊断成像的哺乳动物有效量的上述 [1] 至 [12] 的任一项的化合物或盐,并且使用正电子发射断层扫描成像,获得用于在哺乳动物脑中定量胆固醇24-羟化酶的图像。

[0171] [16] 上述 [15] 的方法,其中,神经变性疾病是阿尔茨海默氏病、轻微的认知障碍、亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病或多发性硬化。

[0172] [17] 在哺乳动物组织中定量通过试验化合物或其盐的胆固醇24-羟化酶占有率的方法,所述方法包括:使这种哺乳动物组织与有效量的上述 [1] 至 [12] 的任一项的化合物或盐接触,使这种哺乳动物组织与试验化合物或其盐接触,并且使用正电子发射断层扫描成像,定量胆固醇24-羟化酶。

[0173] [18] 包含上述 [1] 至 [12] 的任一项的化合物或盐的组合物。

[0174] [19] 上述 [1] 至 [12] 的任一项的化合物或盐用于组织、细胞或宿主的体外或体内成像的用途。

[0175] [20] 组织、细胞或宿主的成像方法,所述方法包括:使上述 [1] 至 [12] 的任一项的化合物或盐接触或给予组织、细胞或宿主,并且使用PET成像系统,使组织、细胞或宿主成像。

[0176] [21] 上述 [1] 至 [12] 的任一项的化合物或盐,其用于胆固醇24-羟化酶的定量成像。

[0177] 本发明的效果

[0178] 按照本发明,可以提供新的放射性标记的化合物,在哺乳动物中用作CH24H的定量成像的放射性示踪剂。

[0179] 附图的简要说明

[0180] 图1显示了实施例1的局部脑吸收的时间活性曲线(TAC)。

[0181] 图2显示了实施例2的局部脑吸收的时间活性曲线(TAC)。

[0182] (本发明的详细说明)

[0183] 下面详细说明本发明。

[0184] 下面详细描述本说明书中使用的每个取代基的定义。除非另作说明,否则,每个取代基具有下列定义。

[0185] 在本说明书中,“卤素原子”的例子包括氟、氯、溴和碘。

[0186] 在本说明书中,“C₁₋₆烷基”的例子包括:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基和2-乙基丁基。

[0187] 在本说明书中,“任选卤代的C₁₋₆烷基”包括任选具有1至7个卤素原子的C₁₋₆烷基,优选1至5个卤素原子。其具体实例包括:甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙

基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、异丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基和6,6,6-三氟己基。

[0188] 在本说明书中，“C₂₋₆烯基”的例子包括：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基和5-己烯基。

[0189] 在本说明书中，“C₂₋₆炔基”的例子包括：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基和4-甲基-2-戊炔基。

[0190] 在本说明书中，“C₃₋₁₀环烷基”的例子包括：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.2.1]辛基和金刚烷基。

[0191] 在本说明书中，“任选卤代的C₃₋₁₀环烷基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C₃₋₁₀环烷基，优选1至5个卤素原子。其具体实例包括：环丙基、2,2-二氟环丙基、2,3-二氟环丙基、环丁基、二氟环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0192] 在本说明书中，“C₃₋₁₀环烯基”的例子包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0193] 在本说明书中，“C₆₋₁₄芳基”的例子包括苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基和9-蒎基。

[0194] 在本说明书中，“C₇₋₁₆芳烷基”的例子包括苄基、苄乙基、萘基甲基和苄丙基。

[0195] 在本说明书中，“C₁₋₆烷氧基”的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0196] 在本说明书中，“任选卤代的C₁₋₆烷氧基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C₁₋₆烷氧基，优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0197] 在本说明书中，“C₃₋₁₀环烷基氧基”的例子包括环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环庚基氧基和环辛基氧基。

[0198] 在本说明书中，“C₁₋₆烷硫基”的例子包括：甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0199] 在本说明书中，“任选卤代的C₁₋₆烷硫基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C₁₋₆烷硫基，优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0200] 在本说明书中，“C₁₋₆烷基-羰基”的例子包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-甲基丙酰基、戊酰基、3-甲基丁酰基、2-甲基丁酰基、2,2-二甲基丙酰基、己酰基和庚酰基。

[0201] 在本说明书中，“任选卤代的C₁₋₆烷基-羰基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C₁₋₆烷基-羰基，优选1至5个卤素原子。其具体实例包括乙酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和己酰基。

[0202] 在本说明书中，“C₁₋₆烷氧基-羰基”的例子包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基和己氧羰基。

[0203] 在本说明书中,“C₆₋₁₄芳基-羰基”的例子包括苯甲酰基、1-萘酰基和2-萘酰基。

[0204] 在本说明书中,“C₇₋₁₆芳烷基-羰基”的例子包括苯乙酰基和苯丙酰基。

[0205] 在本说明书中,“5至14元芳香杂环基羰基”的例子包括烟酰基、异烟酰基、噻吩甲酰基和糠酰基。

[0206] 在本说明书中,“3至14元非芳香杂环基羰基”的例子包括吗啉基羰基、哌啶基羰基和吡咯烷基羰基。

[0207] 在本说明书中,“单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基”的例子包括甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基和N-乙基-N-甲基氨基甲酰基。

[0208] 在本说明书中,“单或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基”的例子包括苄基氨基甲酰基和苯乙基氨基甲酰基。

[0209] 在本说明书中,“C₁₋₆烷基磺酰基”的例子包括甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙基磺酰基、丁磺酰基、仲丁磺酰基和叔丁磺酰基。

[0210] 在本说明书中,“任选卤代的C₁₋₆烷基磺酰基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C₁₋₆烷基磺酰基,优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲磺酰基、二氟甲磺酰基、三氟甲基磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙基磺酰基、丁磺酰基、4,4,4-三氟丁磺酰基、戊磺酰基和己磺酰基。

[0211] 在本说明书中,“C₆₋₁₄芳基磺酰基”的例子包括苯磺酰基、1-萘磺酰基和2-萘磺酰基。

[0212] 在本说明书中,“取代基”的例子包括卤素原子、氰基、硝基、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、酰基、任选取代的氨基、任选取代的氨基甲酰基、任选取代的硫代氨基甲酰基、任选取代的氨磺酰基、任选取代的羟基、任选取代的硫烷基(SH)和任选取代的甲硅烷基。

[0213] 在本说明书中“烃基团”(包括“任选取代的烃基团”的“烃基团”)的例子包括C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、C₆₋₁₄芳基和C₇₋₁₆芳烷基。

[0214] 在本说明书中,“任选取代的烃基团”的例子包括任选具有选自下列取代基组A的取代基的烃基团。

[0215] [取代基组A]

[0216] (1) 卤素原子,

[0217] (2) 硝基,

[0218] (3) 氰基,

[0219] (4) 氧代,

[0220] (5) 羟基,

[0221] (6) 任选卤代的C₁₋₆烷氧基,

[0222] (7) C₆₋₁₄芳氧基(例如,苯氧基、萘氧基),

[0223] (8) C₇₋₁₆芳烷基氧基(例如,苄氧基),

[0224] (9) 5至14元芳香杂环基氧基(例如,吡啶基氧基),

[0225] (10) 3至14元非芳香杂环基氧基(例如,吗啉基氧基、哌啶基氧基),

[0226] (11) C₁₋₆烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基,丙酰氧基),

[0227] (12) C₆₋₁₄芳基-羰基氧基(例如,苯甲酰氧基、1-萘甲酰氧基、2-萘甲酰氧基),

- [0228] (13) C₁₋₆烷氧基-羰基氧基(例如,甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基),
- [0229] (14) 单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰氧基(例如,甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基、二甲基氨基甲酰氧基、二乙基氨基甲酰氧基),
- [0230] (15) C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰氧基(例如,苯基氨基甲酰氧基、萘基氨基甲酰氧基),
- [0231] (16) 5至14元芳香杂环基羰基氧基(例如,烟酰氧基),
- [0232] (17) 3至14元非芳香杂环基羰基氧基(例如,吗啉基羰基氧基、哌啶基羰基氧基),
- [0233] (18) 任选卤代的C₁₋₆烷基磺酰氧基(例如,甲磺酰氧基、三氟甲基磺酰氧基),
- [0234] (19) 任选被C₁₋₆烷基取代的C₆₋₁₄芳基磺酰氧基(例如,苯基磺酰基氧基、甲苯磺酰氧基),
- [0235] (20) 任选卤代的C₁₋₆烷基硫基,
- [0236] (21) 5至14元芳香杂环基团,
- [0237] (22) 3至14元非芳香杂环基团,
- [0238] (23) 甲酰基,
- [0239] (24) 羧基,
- [0240] (25) 任选卤代的C₁₋₆烷基-羰基,
- [0241] (26) C₆₋₁₄芳基-羰基,
- [0242] (27) 5至14元芳香杂环基羰基,
- [0243] (28) 3至14元非芳香杂环基羰基,
- [0244] (29) C₁₋₆烷氧基-羰基,
- [0245] (30) C₆₋₁₄芳氧基-羰基(例如,苯氧羰基、1-萘氧羰基、2-萘氧羰基),
- [0246] (31) C₇₋₁₆芳烷氧基-羰基(例如,苄氧羰基、苄乙基氧羰基),
- [0247] (32) 氨基甲酰基,
- [0248] (33) 硫代氨基甲酰基,
- [0249] (34) 单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基,
- [0250] (35) C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基(例如,苯氨基甲酰基),
- [0251] (36) 5至14元芳香杂环基氨基甲酰基(例如,吡啶基氨基甲酰基、噻吩基氨基甲酰基),
- [0252] (37) 3至14元非芳香杂环基氨基甲酰基(例如,吗啉基氨基甲酰基、哌啶基氨基甲酰基),
- [0253] (38) 任选卤代的C₁₋₆烷基磺酰基,
- [0254] (39) C₆₋₁₄芳基磺酰基,
- [0255] (40) 5至14元芳香杂环磺酰基(例如,吡啶基磺酰基、噻吩基磺酰基),
- [0256] (41) 任选卤代的C₁₋₆烷基亚磺酰基,
- [0257] (42) C₆₋₁₄芳基亚磺酰基(例如,苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基、2-萘亚磺酰基),
- [0258] (43) 5至14元芳香杂环基亚磺酰基(例如,吡啶基亚磺酰基、噻吩基亚磺酰基),
- [0259] (44) 氨基,
- [0260] (45) 单或二-C₁₋₆烷基氨基(例如,甲基氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、N-乙基-N-甲基氨基),

- [0261] (46) 单或二-C₆₋₁₄芳氨基 (例如, 苯基氨基),
- [0262] (47) 5至14元芳香杂环基氨基 (例如, 吡啶氨基),
- [0263] (48) C₇₋₁₆芳烷基氨基 (例如, 苄基氨基),
- [0264] (49) 甲酰氨基,
- [0265] (50) C₁₋₆烷基-羰基氨基 (例如, 乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基),
- [0266] (51) (C₁₋₆烷基) (C₁₋₆烷基-羰基) 氨基 (例如, N-乙酰基-N-甲基氨基),
- [0267] (52) C₆₋₁₄芳基-羰基氨基 (例如, 苯基羰基氨基、萘基羰基氨基),
- [0268] (53) C₁₋₆烷氧基-羰基氨基 (例如, 甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基、丙氧羰基氨基、丁氧羰基氨基、叔丁氧羰基氨基),
- [0269] (54) C₇₋₁₆芳烷氧基-羰基氨基 (例如, 苄氧羰基氨基),
- [0270] (55) C₁₋₆烷基磺酰氨基 (例如, 甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基),
- [0271] (56) 任选被C₁₋₆烷基取代的C₆₋₁₄芳基磺酰氨基 (例如, 苯磺酰氨基、甲苯磺酰氨基),
- [0272] (57) 任选卤代的C₁₋₆烷基,
- [0273] (58) C₂₋₆烯基,
- [0274] (59) C₂₋₆炔基,
- [0275] (60) C₃₋₁₀环烷基,
- [0276] (61) C₃₋₁₀环烯基, 和
- [0277] (62) C₆₋₁₄芳基。

[0278] 在“任选取代的烃基团”中, 上述取代基的数目是, 例如, 1至5个, 优选1至3个。当取代基的数目是两个或多个时, 相应的取代基可以相同或不同。

[0279] 在本说明书中, “杂环基团” (包括“任选取代的杂环基团”的“杂环基团”) 的例子包括: (i) 芳香杂环基团, (ii) 非芳香杂环基团, 以及 (iii) 7至10元桥联杂环基团, 作为构成环的原子, 除了碳原子之外, 每个含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0280] 在本说明书中, “芳香杂环基团” (包括“5至14元芳香杂环基团”) 的例子包括5至14元 (优选5至10元) 芳香杂环基团, 作为构成环的原子, 除了碳原子之外, 还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0281] “芳香杂环基团”的优选例子包括5或6元单环芳香杂环基团, 例如, 噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基, 等等; 和

[0282] 8至14元稠合多环 (优选双或三环) 芳香杂环基团, 例如, 苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并三嗪基、萘并 [2,3-b] 噻吩基、(夹) 氧硫蒽基、吲哚基、异吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、茶啶基、喹喔啉基、喹啉基、噌啉基、咔唑基、β-咔啉基、菲啶基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基, 等等。

[0283] 在本说明书中, “非芳香杂环基团” (包括“3至14元非芳香杂环基团”) 的例子包括3

至14元(优选4至10元)非芳香杂环基团,作为构成环的原子,除了碳原子之外,还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0284] “非芳香杂环基团”的优选例子包括3至8元单环非芳香杂环基团,例如,氮丙啶基、氧杂环丙基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、四氢异噻唑基、四氢噁唑基、四氢异噁唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢硫吡喃基、四氢嘧啶基、四氢哒嗪基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氮杂环庚三烯基、氧杂环庚烷基、氮杂环辛烷基、二氮杂环辛烷基,等等;和

[0285] 9至14元稠合多环(优选双或三环)非芳香杂环基团,例如,二氢苯并呋喃基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并噁唑基、二氢苯并噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢萘并[2,3-b]噻吩基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、4H-喹啉基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氢苯并氮杂环庚三烯基、四氢喹喔啉基、四氢菲啶基、六氢吩噻嗪基、六氢吩噁嗪基、四氢酞嗪基、四氢蔡啶基、四氢喹唑啉基、四氢噌琳基、四氢吡唑基、四氢-β-吡啶基、四氢吡啶基、四氢吩嗪基、四氢噻吨基、八氢异喹啉基,等等。

[0286] 在本说明书中,“7至10元桥联杂环基团”的优选例子包括奎宁环基和7-氮杂双环[2.2.1]庚基。

[0287] 在本说明书中,“含氮杂环基团”的例子包括含有至少一个氮原子作为环构成原子的“杂环基团”。

[0288] 在本说明书中,“任选取代的杂环基团”的例子包括任选具有选自上述取代基组A的取代基的杂环基团。

[0289] 在“任选取代的杂环基团”中,取代基的数目是,例如,1至3个。当取代基的数目是两个或多个时,相应的取代基可以相同或不同。

[0290] 在本说明书中,“酰基”的例子包括甲酰基、羧基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、亚磺基、磺基、氨基磺酰基和膦酰基,每个任选具有“1或2个选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、5至14元芳香杂环基团和3至14元非芳香杂环基团的取代基,每个任选具有1至3个选自卤素原子、任选卤代的C₁₋₆烷氧基、羟基、硝基、氰基、氨基和氨基甲酰基的取代基”。

[0291] “酰基”的例子还包括烃-磺酰基、杂环磺酰基、烃-亚磺酰基和杂环基亚磺酰基。

[0292] 本文中,烃磺酰基是指烃基团键合的磺酰基,杂环磺酰基是指杂环基团键合的磺酰基,烃-亚磺酰基是指烃基团键合的亚磺酰基,杂环基亚磺酰基是指杂环基团键合的亚磺酰基。

[0293] “酰基”的优选例子包括:甲酰基、羧基、C₁₋₆烷基-羰基、C₂₋₆烯基-羰基(例如,巴豆酰基)、C₃₋₁₀环烷基-羰基(例如,环丁羰基、环戊烷羰基、环己羰基、环庚烷羰基)、C₃₋₁₀环烯基-羰基(例如,2-环己烯羰基)、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、C₆₋₁₄芳氧基-羰基(例如,苯氧羰基、萘氧羰基)、C₇₋₁₆芳烷氧基-羰基(例如,苄氧羰基、苄乙基氧羰基)、氨基甲酰基、单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基、单或二-C₂₋₆烯基-氨基甲酰基(例如,二烯丙基氨基甲酰基)、单或二-C₃₋₁₀环烷基-氨基甲酰基(例如,环丙基氨基甲酰基)、单或二-C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基(例如,苯氨基

甲酰)、单或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基、5至14元芳香杂环基氨基甲酰基(例如,吡啶基氨基甲酰基)、硫代氨基甲酰基、单或二-C₁₋₆烷基-硫代氨基甲酰基(例如,甲基硫代氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基硫代氨基甲酰基)、单或二-C₂₋₆烯基-硫代氨基甲酰基(例如,二烯丙基硫代氨基甲酰基)、单或二-C₃₋₁₀环烷基-硫代氨基甲酰基(例如,环丙基硫代氨基甲酰基、环己基硫代氨基甲酰基)、单或二-C₆₋₁₄芳基-硫代氨基甲酰基(例如,苯基硫代氨基甲酰基)、单或二-C₇₋₁₆芳烷基-硫代氨基甲酰基(例如,苯甲基硫代氨基甲酰基、苄基硫代氨基甲酰基)、5至14元芳香杂环基硫代氨基甲酰基(例如,吡啶基硫代氨基甲酰基)、亚磺基、C₁₋₆烷基亚磺酰基(例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基)、磺基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₆₋₁₄芳基磺酰基、膦酰基和单或二-C₁₋₆烷基膦酰基(例如,二甲基膦酰基、二乙基膦酰基、二异丙基膦酰基、二丁基膦酰基)。

[0294] 在本说明书中,“任选取代的氨基”的例子包括:任选具有“1或2个选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羰基、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、5至14元芳香杂环、氨基甲酰基、单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基基团、单或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基、C₁₋₆烷基磺酰基和C₆₋₁₄芳基磺酰基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的氨基。

[0295] 任选取代的氨基的优选例子包括:氨基、单或二-(任选卤代的C₁₋₆烷基)氨基(例如,甲基氨基、三氟甲基氨基、二甲基氨基、乙胺基、二乙基氨基、丙氨基、二丁基氨基)、单或二-C₂₋₆烯基氨基(例如,二烯丙基氨基)、单或二-C₃₋₁₀环烷基氨基(例如,环丙基氨基、环己基氨基)、单或二-C₆₋₁₄芳氨基(例如,苯基氨基)、单或二-C₇₋₁₆芳烷基氨基(例如,苄基氨基、二苄基氨基)、单或二-(任选卤代的C₁₋₆烷基)-羰基氨基(例如,乙酰氨基、丙酰基氨基)、单或二-C₆₋₁₄芳基-羰基氨基(例如,苯甲酰氨基)、单或二-C₇₋₁₆芳烷基-羰基氨基(例如,苄基羰基氨基)、单或二-5至14元芳香杂环基羰基氨基(例如,烟酰氨基、异烟酰氨基)、单或二-3至14元非芳香杂环基羰基氨基(例如,哌啶基羰基氨基)、单或二-C₁₋₆烷氧基-羰基氨基(例如,叔丁氧羰基氨基)、5至14元芳香杂环基氨基(例如,吡啶氨基)、氨基甲酰基、(单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基)氨基(例如,甲基氨基甲酰基)、(单或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基)氨基(例如,苄基氨基甲酰基)、C₁₋₆烷基磺酰氨基(例如,甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基)、C₆₋₁₄芳基磺酰氨基(例如,苯磺酰氨基)、(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基-羰基)氨基(例如,N-乙酰基-N-甲基氨基)和(C₁₋₆烷基)(C₆₋₁₄芳基-羰基)氨基(例如,N-苯甲酰基-N-甲基氨基)。

[0296] 在本说明书中,“任选取代的氨基甲酰基”的例子包括:任选具有“1或2个选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羰基、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、5至14元芳香杂环、氨基甲酰基、单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基和单或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的氨基甲酰基。

[0297] 任选取代的氨基甲酰基的优选例子包括:氨基甲酰基、单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基、单或二-C₂₋₆烯基-氨基甲酰基(例如,二烯丙基氨基甲酰基)、单或二-C₃₋₁₀环烷基-氨基甲酰基(例如,环丙基氨基甲酰基、环己基氨基甲酰基)、单或二-C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基(例如,苯基氨基甲酰基)、单或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基、单或二-C₁₋₆烷基-羰基-氨基甲酰基(例如,乙酰基氨基甲酰基、丙酰基氨基甲酰基)、单或二-C₆₋₁₄芳基-羰基-氨基甲酰基(例如,苯甲酰基氨基甲酰基)和5至14元芳香杂环基氨基甲酰基(例如,吡啶基氨基甲酰基)。

[0298] 在本说明书中,“任选取代的硫代氨基甲酰基”的例子包括:任选具有“1或2个选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羰基、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、5至14元芳香杂环基团、氨基甲酰基、单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基和单或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的硫代氨基甲酰基。

[0299] 任选取代的硫代氨基甲酰基的优选例子包括:硫代氨基甲酰基、单或二-C₁₋₆烷基-硫代氨基甲酰基(例如,甲基硫代氨基甲酰基、乙基硫代氨基甲酰基、二甲基硫代氨基甲酰基、二乙基硫代氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基硫代氨基甲酰基)、单或二-C₂₋₆烯基-硫代氨基甲酰基(例如,二烯丙基硫代氨基甲酰基)、单或二-C₃₋₁₀环烷基-硫代氨基甲酰基(例如,环丙基硫代氨基甲酰基、环己基硫代氨基甲酰基)、单或二-C₆₋₁₄芳基-硫代氨基甲酰基(例如,苯基硫代氨基甲酰基)、单或二-C₇₋₁₆芳烷基-硫代氨基甲酰基(例如,苄基硫代氨基甲酰基、苯乙基硫代氨基甲酰基)、单或二-C₁₋₆烷基-羰基-硫代氨基甲酰基(例如,乙酰基硫代氨基甲酰基、丙酰基硫代氨基甲酰基)、单或二-C₆₋₁₄芳基-羰基-硫代氨基甲酰基(例如,苯甲酰基硫代氨基甲酰基)和5至14元芳香杂环基硫代氨基甲酰基(例如,吡啶基硫代氨基甲酰基)。

[0300] 在本说明书中,“任选取代的氨磺酰基”的例子包括:任选具有“1或2个选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羰基、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、5至14元芳香杂环基团、氨基甲酰基、单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基和单或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的氨磺酰基。

[0301] 任选取代的氨磺酰基的优选例子包括:氨磺酰基、单或二-C₁₋₆烷基-氨磺酰基(例如,甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、二甲氨磺酰基、二乙氨磺酰基、N-乙基-N-甲基氨磺酰基)、单或二-C₂₋₆烯基-氨磺酰基(例如,二烯丙基氨磺酰基)、单或二-C₃₋₁₀环烷基-氨磺酰基(例如,环丙基氨磺酰基、环己基氨磺酰基)、单或二-C₆₋₁₄芳基-氨磺酰基(例如,苯氨基磺酰基)、单或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨磺酰基(例如,苄基氨磺酰基、苯乙基氨磺酰基)、单或二-C₁₋₆烷基-羰基-氨磺酰基(例如,乙酰基氨磺酰基、丙酰基氨磺酰基)、单或二-C₆₋₁₄芳基-羰基-氨磺酰基(例如,苯甲酰氨磺酰基)和5至14元芳香杂环基氨磺酰基(例如,吡啶基氨磺酰基)。

[0302] 在本说明书中,“任选取代的羟基”的例子包括:任选具有“选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羰基、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、5至14元芳香杂环基团、氨基甲酰基、单或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基、单或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基、C₁₋₆烷基磺酰基和C₆₋₁₄芳基磺酰基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的羟基。

[0303] 任选取代的羟基的优选例子包括:羟基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆链烯氧基(例如,烯丙氧基、2-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-己烯氧基)、C₃₋₁₀环烷基氧基(例如,环己基氧基)、C₆₋₁₄芳氧基(例如,苯氧基、萘氧基)、C₇₋₁₆芳烷基氧基(例如,苄氧基、苯乙基氧基)、C₁₋₆烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基)、C₆₋₁₄芳基-羰基氧基(例如,苯甲酰氧基)、C₇₋₁₆芳烷基-羰基氧基(例如,苄基羰基氧基)、5至14元芳香杂环基羰基氧基(例如,烟酰氧基)、3至14元非芳香杂环基羰基氧基(例如,吡啶基羰基氧基)、C₁₋₆烷氧基-羰基氧基(例如,叔丁氧基羰基氧基)、5至14元芳香杂环基氧基(例如,吡啶基氧基)、氨基甲酰氧基

基、C₁₋₆烷基-氨甲酰氧基(例如,甲基氨甲酰氧基)、C₇₋₁₆芳烷基-氨甲酰氧基(例如,苄基氨甲酰氧基)、C₁₋₆烷基磺酰氧基(例如,甲磺酰氧基、乙基磺酰基氧基)和C₆₋₁₄芳基磺酰氧基(例如,苯基磺酰基氧基)。

[0304] 在本说明书中,“任选取代的硫烷基基团”的例子包括:任选具有“选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羰基、C₆₋₁₄芳基-羰基和5至14元芳香杂环基团的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的硫烷基和卤代的硫烷基。

[0305] 任选取代的硫烷基的优选例子包括:硫烷基(-SH)、C₁₋₆烷硫基、C₂₋₆链烯基硫基(例如,烯丙基硫基、2-丁烯基硫基、2-戊烯基硫基、3-己烯基硫基)、C₃₋₁₀环烷基硫基(例如,环己基硫基)、C₆₋₁₄芳硫基(例如,苯硫基、萘硫基)、C₇₋₁₆芳烷基硫基(例如,苯甲基硫基、苯乙基硫基)、C₁₋₆烷基-羰基硫基(例如,乙酰基硫基、丙酰基硫基、丁酰基硫基、异丁酰基硫基、新戊酰基硫基)、C₆₋₁₄芳基-羰基硫基(例如,苯甲酰基硫基)、5至14元芳香杂环基硫基(例如,吡啶基硫基)和卤代的硫基团(例如,五氟硫基)。

[0306] 在本说明书中,“任选取代的甲硅烷基”的例子包括:任选具有“1至3个选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基和C₇₋₁₆芳烷基的取代基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”的甲硅烷基。

[0307] 任选取代的甲硅烷基的优选例子包括:三-C₁₋₆烷基甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、叔丁基(二甲基)甲硅烷基)。

[0308] 下面解释式(I)中的每个符号。

[0309] R¹是

[0310] (1) 被1至3个放射性标记的卤素原子(例如,¹⁸F)取代的3至8元单环非芳香杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基),或

[0311] (2) 被选自下列的取代基单或二取代的氨基:

[0312] (a) 被1至3个放射性标记的卤素原子(例如,¹⁸F)取代的C₁₋₆烷基(例如,乙基),和

[0313] (b) 放射性标记的C₁₋₆烷基(例如,¹¹CH₃-),

[0314] 并且任选进一步被选自下列的取代基取代:

[0315] (c) 被1至3个卤素原子取代的C₁₋₆烷基,

[0316] (d) 任选被C₆₋₁₄芳基(例如,苯基)取代的C₁₋₆烷基(例如,甲基),其中,C₆₋₁₄芳基任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,

[0317] (e) C₃₋₈环烷基(例如,环丙基),和

[0318] (f) 3至8元单环非芳香杂环基团(例如,四氢吡喃基、四氢呋喃基)。

[0319] 在本说明书中,“放射性标记的卤素原子”的例子包括¹⁸F、¹²⁵I、⁸²Br、¹²³I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁷Br,等等。

[0320] 在本说明书中,“放射性标记的C₁₋₆烷基”的例子包括具有一个或多个¹¹C和/或¹⁴C的C₁₋₆烷基。

[0321] 可以任选²H(还写为D)标记“被1至3个放射性标记的卤素原子取代的C₁₋₆烷基”、“被放射性标记的卤素原子取代的C₁₋₆烷基”、“被一个¹⁸F取代的C₁₋₆烷基”、“放射性标记的C₁₋₆烷基”和“被一个¹¹C放射性标记的C₁₋₆烷基”中的“C₁₋₆烷基”。

[0322] “被1至3个放射性标记的卤素原子取代的C₁₋₆烷基”、“被放射性标记的卤素原子取

代的C₁₋₆烷基”和“被一个¹⁸F取代的C₁₋₆烷基”的实例包括¹⁸FCH₂-、¹⁸FCD₂-、¹⁸FCH₂CH₂-、¹⁸FCD₂CD₂-，等等。

[0323] “放射性标记的C₁₋₆烷基”和“被一个¹¹C放射性标记的C₁₋₆烷基”的例子包括¹¹CH₃-、¹¹CD₃-、¹¹CD₃CH₂-，等等。

[0324] 优选，“被1至3个放射性标记的卤素原子取代的3至8元单环非芳香杂环基团”的“3至8元单环非芳香杂环基团”是3至8元（优选4或5元）单环非芳香含氮杂环基团，更优选3至8元（优选4或5元）饱和环氨基。

[0325] 优选，R¹是

[0326] (1) 3至8元（优选4或5元）单环非芳香杂环基团（优选3至8元（优选4或5元）单环非芳香含氮杂环基团（例如，氮杂环丁烷基、吡咯烷基），更优选，被1至3个放射性标记的卤素原子（例如，¹⁸F）取代的3至8元（优选4或5元）饱和环氨基（例如，氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基），或

[0327] (2) 被选自下列的取代基单或二取代的氨基：

[0328] (a) 被1至3个放射性标记的卤素原子（例如，¹⁸F）取代的C₁₋₆烷基（例如，乙基），和

[0329] (b) 放射性标记的C₁₋₆烷基（例如，¹¹CH₃-），

[0330] 并且任选进一步被选自下列的取代基取代：

[0331] (c) 任选被C₆₋₁₄芳基（例如，苯基）取代的C₁₋₆烷基（例如，甲基），其中，C₆₋₁₄芳基任选被1至3个卤素原子（例如，氟原子）取代，

[0332] (d) C₃₋₈环烷基（例如，环丙基），和

[0333] (e) 3至8元单环非芳香杂环基团（例如，四氢吡喃基、四氢呋喃基）。

[0334] 更优选，R¹是

[0335] (1) 3至8元（优选4或5元）单环非芳香杂环基团（优选3至8元（优选4或5元）单环非芳香含氮杂环基团（例如，氮杂环丁烷基、吡咯烷基），更优选，被一个放射性标记的卤素原子（例如，¹⁸F）取代的3至8元（优选4或5元）饱和环氨基（例如，氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基），或

[0336] (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基：

[0337] (a) 被一个放射性标记的卤素原子（例如，¹⁸F）取代的C₁₋₆烷基（例如，乙基），和

[0338] (b) 放射性标记的C₁₋₆烷基（例如，¹¹CH₃-），

[0339] 并且进一步被一个选自下列的取代基取代：

[0340] (c) 任选被C₆₋₁₄芳基（例如，苯基）取代的C₁₋₆烷基（例如，甲基），其中，C₆₋₁₄芳基任选被1至3个卤素原子（例如，氟原子）取代，

[0341] (d) C₃₋₈环烷基（例如，环丙基），和

[0342] (e) 3至8元单环非芳香杂环基团（例如，四氢吡喃基、四氢呋喃基）。

[0343] 在另一个实施方案中，优选，R¹是

[0344] (1) 氮杂环丁烷基（优选，氮杂环丁烷-1-基）或吡咯烷基（优选，吡咯烷-1-基），每个被1至3个放射性标记的卤素原子（例如，¹⁸F）取代，或

[0345] (2) 被选自下列的取代基单或二取代的氨基：

[0346] (a) 被1至3个放射性标记的卤素原子（例如，¹⁸F）取代的C₁₋₆烷基（例如，乙基），和

[0347] (b) 放射性标记的C₁₋₆烷基（例如，¹¹CH₃-），

[0348] 并且任选进一步被选自下列的取代基取代：

[0349] (c) 被1至3个卤素原子取代的C₁₋₆烷基，

[0350] (d) 任选被苯基取代的C₁₋₆烷基（例如，甲基），其中，苯基任选被1至3个卤素原子（例如，氟原子）取代，

[0351] (e) C₃₋₈环烷基（例如，环丙基），

[0352] (f) 四氢吡喃基，和

[0353] (g) 四氢呋喃基。

[0354] 更优选，R¹是3至8元（优选4或5元）单环非芳香杂环基团（优选3至8元（优选4或5元）单环非芳香含氮杂环基团（例如，氮杂环丁烷基、吡咯烷基），更优选，被一个放射性标记的卤素原子（例如，¹⁸F）取代的3至8元（优选4或5元）饱和环氨基（例如，氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基））。

[0355] 在另一个实施方案中，更优选，R¹是

[0356] (1) 氮杂环丁烷基（优选，氮杂环丁烷-1-基）或吡咯烷基（优选，吡咯烷-1-基），每个被一个放射性标记的卤素原子（例如，¹⁸F）取代，或

[0357] (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基：

[0358] (a) 被一个放射性标记的卤素原子（例如，¹⁸F）取代的C₁₋₆烷基（例如，乙基），和

[0359] (b) 放射性标记的C₁₋₆烷基（例如，¹¹CH₃-），

[0360] 并且进一步被一个选自下列的取代基取代：

[0361] (c) 任选被苯基取代的C₁₋₆烷基（例如，甲基），其中，苯基任选被1至3个卤素原子（例如，氟原子）取代，

[0362] (d) C₃₋₈环烷基（例如，环丙基），

[0363] (e) 四氢吡喃基，和

[0364] (f) 四氢呋喃基。

[0365] 进一步更优选，R¹是氮杂环丁烷基（优选，氮杂环丁烷-1-基）或吡咯烷基（优选，吡咯烷-1-基），每个被一个放射性标记的卤素原子（例如，¹⁸F）取代。

[0366] 在另一个实施方案中，进一步更优选，R¹是

[0367] (1) 氮杂环丁烷基（优选，氮杂环丁烷-1-基）或吡咯烷基（优选，吡咯烷-1-基），每个被一个¹⁸F取代，或

[0368] (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基：

[0369] (a) 被一个¹⁸F取代的C₁₋₆烷基（例如，乙基），和

[0370] (b) 被一个¹¹C放射性标记的C₁₋₆烷基（例如，¹¹CH₃-），

[0371] 并且进一步被一个选自下列的取代基取代：

[0372] (c) 任选被苯基取代的C₁₋₆烷基（例如，甲基），其中，苯基任选被1至3个卤素原子（例如，氟原子）取代，

[0373] (d) C₃₋₈环烷基（例如，环丙基），

[0374] (e) 四氢吡喃基，和

[0375] (f) 四氢呋喃基。

[0376] 更加优选，R¹是氮杂环丁烷基（优选，氮杂环丁烷-1-基）或吡咯烷基（优选，吡咯烷-1-基），每个被一个¹⁸F取代。

[0377] 尤其优选, R^1 是被一个 ^{18}F 取代的氮杂环丁烷基 (优选, 氮杂环丁烷-1-基)。

[0378] R^2 是

[0379] (1) 任选被 1 至 3 个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代的 C_{6-14} 芳基 (例如, 苯基), 或

[0380] (2) 任选被 1 至 3 个选自下列的取代基取代的 5 或 6 元单环芳香杂环基团 (例如, 吡唑基、噻唑基):

[0381] (a) 卤素原子 (例如, 氯原子、溴原子),

[0382] (b) C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基), 和

[0383] (c) C_{3-8} 环烷基 (例如, 环丙基)。

[0384] 优选, 上述“5 或 6 元单环芳香杂环基团”是 5 或 6 元单环含氮芳香杂环基团 (例如, 吡唑基、噻唑基)。

[0385] 优选, R^2 是

[0386] (1) 任选被 1 至 3 个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代的苯基, 或

[0387] (2) 任选被 1 至 3 个选自下列的取代基取代的 5 或 6 元单环含氮芳香杂环基团 (例如, 吡唑基、噻唑基):

[0388] (a) 卤素原子 (例如, 氯原子、溴原子),

[0389] (b) C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基), 和

[0390] (c) C_{3-8} 环烷基 (例如, 环丙基)。

[0391] 更优选, R^2 是:

[0392] (1) 任选被 1 至 3 个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代的苯基, 或

[0393] (2) 吡唑基或噻唑基, 每个任选被 1 至 3 个选自下列的取代基取代:

[0394] (a) 卤素原子 (例如, 氯原子、溴原子),

[0395] (b) C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基), 和

[0396] (c) C_{3-8} 环烷基 (例如, 环丙基)。

[0397] 进一步更优选, R^2 是

[0398] (1) 被一个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代的苯基, 或

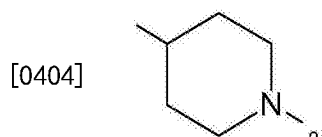
[0399] (2) 被一个卤素原子 (例如, 氯原子、溴原子) 取代的吡唑基。

[0400] X^1 是 CH 或 N。

[0401] 环 A 是



[0403] 优选, 环 A 是



[0405] 化合物 (I) 的优选例子包括下列化合物。

[0406] [化合物 A]

[0407] 化合物 (I), 其中

[0408] R^1 是

[0409] (1) 3至8元(优选4或5元)单环非芳香杂环基团(优选3至8元(优选4或5元)单环非芳香含氮杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基),更优选,被1至3个放射性标记的卤素原子(例如, ^{18}F)取代的3至8元(优选4或5元)饱和环氨基(例如,氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基)),或

[0410] (2) 被选自下列的取代基单或二取代的氨基:

[0411] (a) 被1至3个放射性标记的卤素原子(例如, ^{18}F)取代的 C_{1-6} 烷基(例如,乙基),和

[0412] (b) 放射性标记的 C_{1-6} 烷基(例如, $^{11}\text{CH}_3$ -),

[0413] 并且任选进一步被选自下列的取代基取代:

[0414] (c) 任选被 C_{6-14} 芳基(例如,苯基)取代的 C_{1-6} 烷基(例如,甲基),其中, C_{6-14} 芳基任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,

[0415] (d) C_{3-8} 环烷基(例如,环丙基),和

[0416] (e) 3至8元单环非芳香杂环基团(例如,四氢吡喃基、四氢呋喃基);

[0417] R^2 是

[0418] (1) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{6-14} 芳基(例如,苯基),或

[0419] (2) 任选被1至3个选自下列的取代基取代的5或6元单环芳香杂环基团(例如,吡唑基、噻唑基):

[0420] (a) 卤素原子(例如,氯原子、溴原子),

[0421] (b) C_{1-6} 烷基(例如,甲基),和

[0422] (c) C_{3-8} 环烷基(例如,环丙基);

[0423] X^1 是CH或N;

[0424] 环A是



[0426] [化合物B]

[0427] 化合物(I),其中

[0428] R^1 是

[0429] (1) 3至8元(优选4或5元)单环非芳香杂环基团(优选3至8元(优选4或5元)单环非芳香含氮杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基),更优选,被一个放射性标记的卤素原子(例如, ^{18}F)取代的3至8元(优选4或5元)饱和环氨基(例如,氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基)),或

[0430] (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基:

[0431] (a) 被一个放射性标记的卤素原子(例如, ^{18}F)取代的 C_{1-6} 烷基(例如,乙基),和

[0432] (b) 放射性标记的 C_{1-6} 烷基(例如, $^{11}\text{CH}_3$ -),

[0433] 并且进一步被一个选自下列的取代基取代:

[0434] (c) 任选被 C_{6-14} 芳基(例如,苯基)取代的 C_{1-6} 烷基(例如,甲基),其中, C_{6-14} 芳基任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,

[0435] (d) C_{3-8} 环烷基(例如,环丙基),和

[0436] (e) 3至8元单环非芳香杂环基团(例如,四氢吡喃基、四氢呋喃基);

[0437] R^2 是

[0438] (1) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{6-14} 芳基(例如,苯基),或

[0439] (2) 任选被1至3个选自下列的取代基取代的5或6元单环芳香杂环基团(例如,吡唑基、噻唑基):

[0440] (a) 卤素原子(例如,氯原子、溴原子),

[0441] (b) C_{1-6} 烷基(例如,甲基),和

[0442] (c) C_{3-8} 环烷基(例如,环丙基);

[0443] X^1 是CH或N;

[0444] 环A是



[0446] [化合物C]

[0447] 化合物(I), 其中

[0448] R^1 是3至8元(优选4或5元)单环非芳香杂环基团(优选3至8元(优选4或5元)单环非芳香含氮杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基),更优选,被一个放射性标记的卤素原子(例如, ^{18}F)取代的3至8元(优选4或5元)饱和环氨基(例如,氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基));

[0449] R^2 是

[0450] (1) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 C_{6-14} 芳基(例如,苯基),或

[0451] (2) 任选被1至3个选自下列的取代基取代的5或6元单环芳香杂环基团(例如,吡唑基、噻唑基):

[0452] (a) 卤素原子(例如,氯原子、溴原子),

[0453] (b) C_{1-6} 烷基(例如,甲基),和

[0454] (c) C_{3-8} 环烷基(例如,环丙基);

[0455] X^1 是CH或N;

[0456] 环A是



[0458] [化合物D]

[0459] 化合物(I), 其中

[0460] R^1 是

[0461] (1) 3至8元(优选4或5元)单环非芳香杂环基团(优选3至8元(优选4或5元)单环非芳香含氮杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基),更优选,被一个放射性标记的卤素原子(例如, ^{18}F)取代的3至8元(优选4或5元)饱和环氨基(例如,氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基)),或

[0462] (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基:

[0463] (a) 被一个放射性标记的卤素原子(例如, ^{18}F)取代的 C_{1-6} 烷基(例如,乙基),和

[0464] (b) 放射性标记的C₁₋₆烷基(例如,¹¹CH₃-),

[0465] 并且进一步被一个选自下列的取代基取代:

[0466] (c) 任选被C₆₋₁₄芳基(例如,苯基)取代的C₁₋₆烷基(例如,甲基),其中,C₆₋₁₄芳基任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,

[0467] (d) C₃₋₈环烷基(例如,环丙基),和

[0468] (e) 3至8元单环非芳香杂环基团(例如,四氢吡喃基、四氢呋喃基);

[0469] R²是

[0470] (1) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C₆₋₁₄芳基(例如,苯基),或

[0471] (2) 任选被1至3个选自下列的取代基取代的5或6元单环含氮芳香杂环基团(例如,吡啶基、噻唑基):

[0472] (a) 卤素原子(例如,氯原子、溴原子),

[0473] (b) C₁₋₆烷基(例如,甲基),和

[0474] (c) C₃₋₈环烷基(例如,环丙基);

[0475] X¹是CH或N;

[0476] 环A是



[0478] [化合物E]

[0479] 化合物(I),其中

[0480] R¹是3至8元(优选4或5元)单环非芳香杂环基团(优选3至8元(优选4或5元)单环非芳香含氮杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基),更优选,被一个放射性标记的卤素原子(例如,¹⁸F)取代的3至8元(优选4或5元)饱和环氨基(例如,氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基));

[0481] R²是

[0482] (1) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C₆₋₁₄芳基(例如,苯基),或

[0483] (2) 任选被1至3个选自下列的取代基取代的5或6元单环含氮芳香杂环基团(例如,吡啶基、噻唑基):

[0484] (a) 卤素原子(例如,氯原子、溴原子),

[0485] (b) C₁₋₆烷基(例如,甲基),和

[0486] (c) C₃₋₈环烷基(例如,环丙基);

[0487] X¹是CH或N;

[0488] 环A是



[0490] [化合物F]

[0491] 化合物(I),其中

[0492] R¹是

[0493] (1) 氮杂环丁烷基 (优选, 氮杂环丁烷-1-基) 或吡咯烷基 (优选, 吡咯烷-1-基), 每个被1至3个放射性标记的卤素原子 (例如, ^{18}F) 取代, 或

[0494] (2) 被选自下列的取代基单或二取代的氨基:

[0495] (a) 被1至3个放射性标记的卤素原子 (例如, ^{18}F) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 乙基), 和

[0496] (b) 放射性标记的 C_{1-6} 烷基 (例如, $^{11}\text{CH}_3-$),

[0497] 并且任选进一步被选自下列的取代基取代:

[0498] (c) 被1至3个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基,

[0499] (d) 任选被苯基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基), 其中, 苯基任选被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代,

[0500] (e) C_{3-8} 环烷基 (例如, 环丙基),

[0501] (f) 四氢吡喃基, 和

[0502] (g) 四氢呋喃基;

[0503] R^2 是

[0504] (1) 任选被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代的苯基, 或

[0505] (2) 吡唑基或噻唑基, 每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:

[0506] (a) 卤素原子 (例如, 氯原子、溴原子),

[0507] (b) C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基), 和

[0508] (c) C_{3-8} 环烷基 (例如, 环丙基);

[0509] X^1 是CH或N;

[0510] 环A是

[0511]



[0512] [化合物G]

[0513] 化合物(I), 其中

[0514] R^1 是

[0515] (1) 氮杂环丁烷基 (优选, 氮杂环丁烷-1-基) 或吡咯烷基 (优选, 吡咯烷-1-基), 每个被一个放射性标记的卤素原子 (例如, ^{18}F) 取代, 或

[0516] (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基:

[0517] (a) 被一个放射性标记的卤素原子 (例如, ^{18}F) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 乙基), 和

[0518] (b) 放射性标记的 C_{1-6} 烷基 (例如, $^{11}\text{CH}_3-$),

[0519] 并且进一步被一个选自下列的取代基取代:

[0520] (c) 任选被苯基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基), 其中, 苯基任选被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代,

[0521] (d) C_{3-8} 环烷基 (例如, 环丙基),

[0522] (e) 四氢吡喃基, 和

[0523] (f) 四氢呋喃基;

[0524] R^2 是

[0525] (1) 任选被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代的苯基, 或

[0526] (2) 吡唑基或噻唑基, 每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:

[0527] (a) 卤素原子 (例如, 氯原子、溴原子),

[0528] (b) C₁₋₆烷基 (例如, 甲基), 和

[0529] (c) C₃₋₈环烷基 (例如, 环丙基);

[0530] X¹是CH或N;

[0531] 环A是



[0533] [化合物H]

[0534] 化合物(I), 其中

[0535] R¹是氮杂环丁烷基 (优选, 氮杂环丁烷-1-基) 或吡咯烷基 (优选, 吡咯烷-1-基), 每个被一个放射性标记的卤素原子 (例如, ¹⁸F) 取代;

[0536] R²是

[0537] (1) 任选被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代的苯基, 或

[0538] (2) 吡唑基或噻唑基, 每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:

[0539] (a) 卤素原子 (例如, 氯原子、溴原子),

[0540] (b) C₁₋₆烷基 (例如, 甲基), 和

[0541] (c) C₃₋₈环烷基 (例如, 环丙基);

[0542] X¹是CH或N;

[0543] 环A是



[0545] [化合物I]

[0546] 化合物(I), 其中

[0547] R¹是

[0548] (1) 氮杂环丁烷基 (优选, 氮杂环丁烷-1-基) 或吡咯烷基 (优选, 吡咯烷-1-基), 每个被一个¹⁸F取代, 或

[0549] (2) 被一个选自下列的取代基取代的氨基:

[0550] (a) 被一个¹⁸F取代的C₁₋₆烷基 (例如, 乙基), 和

[0551] (b) 被一个¹¹C放射性标记的C₁₋₆烷基 (例如, ¹¹CH₃-),

[0552] 并且进一步被一个选自下列的取代基取代:

[0553] (c) 任选被苯基取代的C₁₋₆烷基 (例如, 甲基), 其中, 苯基任选被1至3个卤素原子 (例如, 氟原子) 取代,

[0554] (d) C₃₋₈环烷基 (例如, 环丙基),

[0555] (e) 四氢吡喃基, 和

[0556] (f) 四氢呋喃基;

[0557] R²是

- [0558] (1) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的苯基,或
[0559] (2) 吡唑基或噻唑基,每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:
[0560] (a) 卤素原子(例如,氯原子、溴原子),
[0561] (b) C₁₋₆烷基(例如,甲基),和
[0562] (c) C₃₋₈环烷基(例如,环丙基);
[0563] X¹是CH或N;
[0564] 环A是



[0566] [化合物J]

[0567] 化合物(I), 其中

[0568] R¹是氮杂环丁烷基(优选,氮杂环丁烷-1-基)或吡咯烷基(优选,吡咯烷-1-基),每个被一个¹⁸F取代;

[0569] R²是

- [0570] (1) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的苯基,或
[0571] (2) 吡唑基或噻唑基,每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:
[0572] (a) 卤素原子(例如,氯原子、溴原子),
[0573] (b) C₁₋₆烷基(例如,甲基),和
[0574] (c) C₃₋₈环烷基(例如,环丙基);
[0575] X¹是CH或N;
[0576] 环A是



[0578] [化合物K]

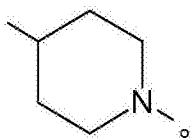
[0579] 化合物(I), 其中

[0580] R¹是氮杂环丁烷基(优选,氮杂环丁烷-1-基)或吡咯烷基(优选,吡咯烷-1-基),每个被一个¹⁸F取代;

[0581] R²是

- [0582] (1) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的苯基,或
[0583] (2) 吡唑基或噻唑基,每个任选被1至3个选自下列的取代基取代:
[0584] (a) 卤素原子(例如,氯原子、溴原子),
[0585] (b) C₁₋₆烷基(例如,甲基),和
[0586] (c) C₃₋₈环烷基(例如,环丙基);
[0587] X¹是CH或N;
[0588] 环A是

[0589]



[0590] [化合物L]

[0591] 化合物(I), 其中

[0592] R^1 是被一个 ^{18}F 取代的氮杂环丁烷基(优选, 氮杂环丁烷-1-基);[0593] R^2 是

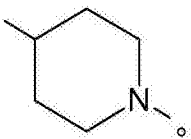
[0594] (1) 被一个卤素原子(例如, 氟原子)取代的苯基, 或

[0595] (2) 被一个卤素原子(例如, 氯原子、溴原子)取代的吡唑基。

[0596] X^1 是CH或N;

[0597] 环A是

[0598]



[0599] [化合物M-1]

[0600] (3- ^{18}F 氟氮杂环丁烷-1-基) (1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) 甲酮

[0601] [化合物M-2]

[0602] (1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 哌啶-4-基) (3- ^{18}F 氟氮杂环丁烷-1-基) 甲酮

[0603] [化合物M-3]

[0604] (1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 哌啶-4-基) (3- ^{18}F 氟氮杂环丁烷-1-基) 甲酮

[0605] 当化合物(I)是盐时, 可以包括, 例如, 金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或酸性氨基酸形成的盐。金属盐的优选例子包括, 例如, 碱金属盐, 例如, 钠盐、钾盐, 等等; 碱土金属盐, 例如, 钙盐、镁盐、钡盐, 等等; 以及铝盐。与有机碱形成的盐的优选例子包括与下列有机碱形成的盐: 三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺、N,N'-二苄基乙二胺, 等等。与无机酸形成的盐的优选例子包括: 与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等等形成的盐。与有机酸形成的盐的优选例子包括与下列有机酸形成的盐: 甲酸、乙酸、三氟乙酸、苯二酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、枸橼酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸, 等等。与碱性氨基酸形成的盐的优选例子包括与下列碱性氨基酸形成的盐: 精氨酸、鸟氨酸, 等等。与酸性氨基酸形成的盐的优选例子包括与下列酸性氨基酸形成的盐: 门冬氨酸、谷氨酸, 等等。它们当中, 优选的盐是药理学可接受的盐。例如, 在酸性官能团存在于化合物中的情况下, 优选, 例如, 无机盐, 包括碱金属盐(例如, 钠盐, 等等)和碱土金属盐(例如, 钙盐、镁盐、钡盐, 等等)和铵盐。与此相反, 在碱性官能团存在于化合物中的情况下, 优选, 例如, 与无机酸形成的盐, 例如, 盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸, 等等, 或与有机酸形成的盐, 例如, 乙酸、苯二酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、枸橼酸、琥珀酸、甲磺酸、对甲苯磺酸, 等等。

[0606] 如果化合物(I)包括异构体, 例如, 互变异构体、旋光异构体、立体异构体、反转异构体和旋转异构体, 其它异构体之一或混合物也包括在本发明化合物范围内。进一步的, 如

果化合物(I)具有旋光异构体,与外消旋体分离的旋光异构体包括在化合物(I)的范围内。

[0607] 可以获得结晶形式的化合物(I)。单结晶形式或晶体混合物可以包括在化合物(I)范围内。

[0608] 式(I)的化合物可以是药用共晶体或共晶体盐。本文使用的术语“共晶体”或“共晶体盐”是指在室温下由两种或多种独特的固体组成的结晶物质,每个具有特殊的物理性质,例如,结构、熔点和熔化热、吸湿性、溶解性和稳定性。共晶体或共晶体盐可以按照本身已知的共结晶方法来获得。

[0609] 化合物(I)可以是溶剂化物(例如,水合物)或非溶剂化物,两者都包括在化合物(I)的范围内。

[0610] 同位素(例如, ^2H (也写为D)、 ^3H (也写为T)、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I ,等等)标记的化合物也包括在化合物(I)范围内。

[0611] [制备方法]

[0612] 可以利用本来已知的方法,例如,下列反应路线中所示的方法,等等,制备本发明的化合物和原料化合物。在下文中,“室温”通常是指0-40℃,除非另作说明,否则,反应路线描述的化学式中的每个符号如上所述。在式中,每个化合物包括盐,这种盐的例子包括与本发明化合物的盐相似的那些盐,等等。每个步骤所获得的化合物可以以反应混合物或粗品形式直接用于下一个反应。还可以利用常规方法从反应混合物中分离,并且可以容易地通过分离方法纯化,例如,重结晶、蒸馏、色谱,等等。当式中的化合物是商购的化合物时,商购的产品还可以直接使用。当式(I)的每个环具有取代基时,相应的前体物也具有类似的取代基。

[0613] 当原料化合物具有氨基、羧基、羟基或杂环基团时,可以利用肽化学等等通常使用的保护基来保护这些基团。反应之后根据需要除去保护基,可以获得目标化合物。可以按照本来已知的方法进行保护和脱保护,例如,描述在下列文献中的方法:“Protective Groups in Organic Synthesis,3rd Ed”,John Wiley and Sons,Inc.(1999)(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts)。保护基的优选例子包括:氨基甲酸叔丁基酯基团、氨基甲酸苄基酯基团、苄基、甲基、乙基、叔丁基,等等。

[0614] LG^1 至 LG^5 的“离去基团”的例子包括:卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子,等等)、 C_{1-6} 烷基磺酰氧基(例如,甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、三氟甲磺酰基氧基,等等)、 C_{1-6} 烷基磺酰基(例如,甲磺酰基、乙磺酰基,等等)、 C_{6-14} 芳基磺酰氧基(例如,苯基磺酰基氧基、4-甲苯-1-磺酰氧基,等等)、 C_{6-14} 芳基磺酰基(例如,苯磺酰基、4-甲苯-1-磺酰基,等等),等等。另外,能够转变成离去基团的取代基包括在 LG^1 - LG^5 范围内,并且它可以在所需要的阶段,按照本来已知的反应,转变为离去基团。例如,当 LG^1 - LG^5 是甲基硫烷基时,可以通过氧化反应转变为甲磺酰基。

[0615] 下列每个步骤可以在没有溶剂的条件下进行,或在反应之前,将起始原料化合物溶解或悬浮在合适的溶剂中。在这种情况下,可以单独使用溶剂,或可以将这些溶剂的两种或多种溶剂以合适的比例混合,并使用。本发明化合物的制备方法所使用的溶剂的具体例子包括下列溶剂。

[0616] 醇:甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、叔丁醇、叔戊醇、2-甲氧基乙醇,等等。

[0617] 醚:乙醚、二异丙醚、二苯醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷,等等。

- [0618] 芳香烃：苯、氯苯、甲苯、二甲苯，等等。
- [0619] 饱和烃：环己烷、己烷，等等。
- [0620] 酰胺：N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、六甲基磷酰三胺、N-甲基吡咯烷酮，等等。
- [0621] 卤代烃：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷，等等。
- [0622] 腈：乙腈、丙腈，等等。
- [0623] 亚砷：二甲亚砷，等等。
- [0624] 有机碱：三乙胺、吡啶、二甲基吡啶，等等。
- [0625] 酸酐：乙酸酐，等等。
- [0626] 有机酸：甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、甲磺酸，等等。
- [0627] 无机酸：盐酸、硫酸，等等。
- [0628] 酯：乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯，等等。
- [0629] 酮：丙酮、甲基乙基酮，等等。
- [0630] 水
- [0631] 本发明化合物的制备方法所使用的碱或除酸剂的具体例子包括下列。
- [0632] 无机碱：氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁，等等。
- [0633] 碱式盐：碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钙、碳酸氢钠，等等。
- [0634] 有机碱：三乙胺、二异丙基乙胺、三丁基胺、环己基二甲胺、吡啶、二甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯、咪唑，等等。
- [0635] 金属醇化物：甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾，等等。
- [0636] 碱金属氢化物：氢化钠、氢化钾，等等。
- [0637] 金属酰胺：氨基钠、二异丙酰胺锂、六甲基二硅胺化锂，等等。
- [0638] 有机锂试剂：甲基锂、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂，等等。
- [0639] 本发明化合物的制备方法所使用的酸或酸催化剂的具体例子包括下列。
- [0640] 无机酸：盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、磷酸，等等。
- [0641] 有机酸：乙酸、三氟乙酸、草酸、苯二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、枸橼酸、琥珀酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、10-樟脑磺酸，等等。
- [0642] 路易斯酸：三氟化硼醚复合物、碘化锌、无水氯化铝、无水氯化锌、无水氯化铁，等等。
- [0643] 可以按照制备方法A来制备化合物(I)。
- [0644] 除非另作说明，否则，反应路线的通式中的每个符号如上所述。
- [0645] 每个R^a是氢原子或任选取代的C₁₋₆烷基。当每个R^a是任选取代的C₁₋₆烷基时，两个R^a组合，任选形成环，例如，4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷，等等。
- [0646] R³是任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团或氢原子。
- [0647] X²是任选取代的碳原子或氮原子。
- [0648] X³是氧原子或硫原子。
- [0649] R^a的“任选取代的C₁₋₆烷基”的“C₁₋₆烷基”在可取代的位置任选具有1至5个(优选1

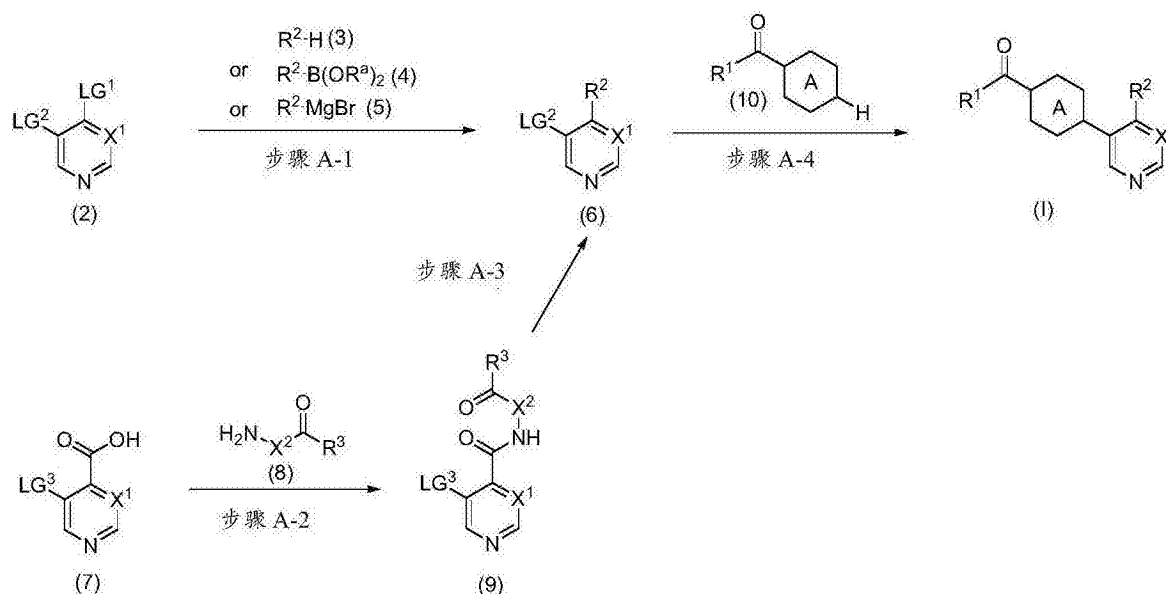
至3个)取代基。取代基的例子包括选自上述取代基组A的取代基。当取代基的数目是多个取代基时,相应的取代基可以相同或不同。

[0650] X^2 的“任选取代的碳原子”的“碳原子”任选具有1或2个取代基。取代基的例子包括选自上述取代基组A的取代基。当取代基的数目是多个取代基时,相应的取代基可以相同或不同。

[0651] [制备方法A]

[0652] (反应方案1)

[0653]

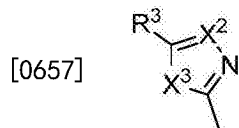


[0654] (步骤A-1)

[0655] 化合物(2)与化合物(3)反应,或化合物(2)与化合物(4)反应,或化合物(2)与化合物(5)反应,可以制备化合物(6)。在酸催化剂、碱或金属催化剂的存在下,使用化合物(2)和化合物(3),或化合物(2)和化合物(4),或化合物(2)和化合物(5),进行该反应。酸催化剂的例子包括有机酸,等等。每1mol化合物(2),酸催化剂的使用数量为大约0.05至2mol。碱的例子包括:碱式盐、有机碱、碱金属氢化物、有机锂试剂,等等。每1mol化合物(2),碱的使用数量为大约1至20mol。金属催化剂的例子包括:钯化合物[例如:醋酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、二氯双(三乙膦)钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)、醋酸钯(II)和1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁的复合物,等等]、铜化合物[例如:碘化铜(I)、溴化铜(I),等等],等等。每1mol化合物(2),金属催化剂的使用数量为大约0.000001至10mol。金属催化剂可以与膦配体[例如:三苯基膦、4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽、三叔丁基膦、三叔丁基膦四氟硼酸盐,等等]或胺配体[例如:8-甲基喹啉-1-醇、1,10-菲咯啉、1,2-二氨基环己烷、N,N'-二甲基-1,2-乙二胺,等等]一起使用。每1mol化合物(2),膦配体或胺配体的使用数量为大约0.01至5mol。每1mol的化合物(2),化合物(3)、化合物(4)或化合物(5)的使用数量为大约0.8至10mol。当使用金属催化剂进行反应时,优选在碱的存在下进行反应。碱的例子包括:无机碱、碱式盐,等等。每1mol化合物(2),碱的使用数量为大约1至20mol。当使用对氧不稳定的金属催化剂进行反应时,例如,反应优选在惰性气体氛围中进行,例如,氩气、氮气,等等。该反应可以有利地在对

于该反应惰性的溶剂中进行。对溶剂没有特别限制,只要反应进行即可。其优选实例包括:醇、醚、芳香烃、饱和烃、酰胺、卤代烃、腈、酯、亚砷、水、其混合溶剂,等等。反应时间根据所使用的试剂和溶剂的种类而变化,通常为1分钟至200小时。优选,反应温度是0至200℃。另外,为了促进该反应,可以进行微波照射。化合物(2)、化合物(3)、化合物(4)和化合物(5)可以是商购的产品,或还可以按照本来已知的方法或与其类似的方法制备。

[0656] 化合物(6),其中, R^2 是



[0658] 还可以按照步骤A-2至步骤A-3的反应步骤顺序,由化合物(7)来制备。

[0659] (步骤A-2)

[0660] 使化合物(7)与化合物(8)缩合,可以制备化合物(9)。通过化合物(7)或其反应性的衍生物与化合物(8)反应,进行该缩合反应。反应性的衍生物的例子包括:酰卤,例如,酰氯、酰溴,等等;带有吡唑、咪唑、苯并三唑等等的酰胺;具有乙酸、丙酸、丁酸等等的混合酸酐;酰基叠氮物;活性酯,例如,二乙氧基磷酸酯、二苯氧基磷酸酯、对硝基苯基酯、2,4-二硝基苯基酯、氰基甲基酯、五氯苯基酯、带有N-羟基琥珀酰亚胺的酯、带有N-羟基苯邻二甲酰亚胺的酯、带有1-羟基苯并三唑的酯、带有6-氯-1-羟基苯并三唑的酯、带有1-羟基-1H-2-吡啶酮的酯,等等;活性硫酯,例如,2-吡啶基硫酯、2-苯并噻唑基硫酯,等等,等等。或者,代替使用反应性衍生物,在合适的缩合剂的存在下,化合物(7)可以直接与化合物(8)反应。缩合剂的例子包括:N,N'-二-取代碳二亚胺,例如,N,N'-二环己基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(WSC)盐酸盐,等等;偶氮桥化物(azolides),例如,N,N'-羰二咪唑,等等;脱水剂,例如,N-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉、三氯氧磷、烷氧乙炔(alkoxy acetylene),等等;2-卤代吡啶鎓盐,例如,2-氯甲基吡啶鎓碘化物、2-氟-1-甲基吡啶鎓碘化物,等等;磷酰基氰化物(phosphoryl cyanides),例如,二乙基磷酰基氰化物,等等;2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TATU),等等。使用缩合剂,通过化合物(7)的反应性的衍生物,进行反应。每1mol的化合物(7)或其反应性的衍生物,化合物(8)的使用数量通常为大约0.8至5mol。该反应可以有利地在对于该反应惰性的溶剂中进行。对溶剂没有特别限制,只要反应进行即可。其优选实例包括:醚、芳香烃、饱和烃、酰胺、卤代烃、腈、亚砷、芳香有机碱、其混合溶剂,等等。另外,当由于反应而产生酸性物质时,为了从反应系统中除去酸性物质,反应可以在除酸剂的存在下进行。除酸剂的例子包括:碱式盐、有机碱,等等。另外,例如,碱式盐、有机碱等等还可以用于促进该反应。反应时间根据所使用的试剂和溶剂的种类而变化,通常为1分钟至72小时。优选,反应温度是0至100℃。化合物(7)和化合物(8)可以是商购的产品,或还可以按照本来已知的方法或与其类似的方法制备。

[0661] (步骤A-3)

[0662] 用酸或脱水剂处理化合物(9),可以制备化合物(6)。酸的例子包括:有机酸、无机酸,等等。每1mol化合物(9),酸的使用数量为大约1至50mol。脱水剂的例子包括:三氯氧磷、氨基甲酸甲酯-N-(三乙基铵磺酰)(Burgess试剂),等等。每1mol化合物(9),脱水剂的使用数量为大约1至10mol。如果需要的话,还可以在硫化试剂的存在下进行反应。硫化试剂的例

子包括:2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物(Lawesson's试剂),等等。每1mol化合物(9),硫化试剂的使用数量为大约1至10mol。该反应可以有利地在对于该反应惰性的溶剂中进行。对溶剂没有特别限制,只要反应进行即可。其优选实例包括:醚、芳香烃、饱和烃、酰胺、卤代烃、腈、亚砷、芳香有机碱、其混合溶剂,等等。另外,当由于反应而产生酸性物质时,为了从反应系统中除去酸性物质,反应可以在除酸剂的存在下进行。除酸剂的例子包括:碱式盐、有机碱,等等。另外,例如,碱式盐、有机碱等等还可以用于促进该反应。反应时间根据所使用的试剂和溶剂的种类而变化,通常为1分钟至72小时。优选,反应温度是0至150℃。

[0663] (步骤A-4)

[0664] 化合物(6)与化合物(10)反应,可以制备化合物(I)。利用与步骤A-1的方法一样的方法,进行该反应。化合物(10)可以是商购的产品,或还可以按照本来已知的方法或与其类似的方法制备。

[0665] 化合物(13)、化合物(15)或化合物(20),可以按照制备方法B,由化合物(6)来制备。

[0666] R^4 和 R^6 各自是任选取代的烃基团。

[0667] R^5 和 R^7 各自是氢原子、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-14} 芳烷基、 C_{8-13} 芳基烯基或杂环基团(例如,芳香杂环基团、非芳香杂环基团),每个是任选取代的。

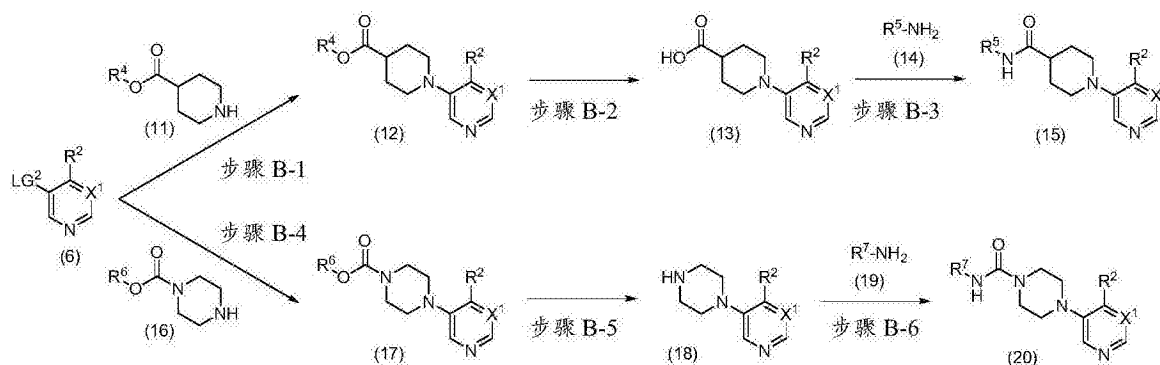
[0668] R^4 和 R^6 的“任选取代的烃基团”的“烃基团”在可取代的位置任选具有1至5个(优选1至3个)取代基。取代基的例子包括选自上述取代基组A的取代基。当取代基的数目是多个取代基时,相应的取代基可以相同或不同。

[0669] R^5 和 R^7 的“ C_{1-10} 烷基”、“ C_{2-10} 烯基”、“ C_{3-10} 环烷基”、“ C_{3-10} 环烯基”、“ C_{6-14} 芳基”、“ C_{7-14} 芳烷基”、“ C_{8-13} 芳基烯基”或“杂环基团”在可取代的位置任选具有1至5个(优选1至3个)取代基。取代基的例子包括选自上述取代基组A的取代基。当取代基的数目是多个取代基时,相应的取代基可以相同或不同。

[0670] [制备方法B]

[0671] (反应方案2)

[0672]



[0673] (步骤B-1)

[0674] 化合物(6)与化合物(11)反应,可以制备化合物(12)。利用与步骤A-1的方法一样的方法,进行该反应。化合物(11)可以是商购的产品,或还可以按照本来已知的方法或与其

类似的方法制备。

[0675] (步骤B-2)

[0676] 化合物(13)可以通过化合物(12)的水解来制备。水解反应可以在水解反应通常所使用的反应条件下、使用无机碱或无机酸来进行。可以按照本来已知的方法进行,例如,描述在下列文献中的方法:“Protective Groups in Organic Synthesis,3rd Ed”,Wiley-Interscience(1999)(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts),等等。

[0677] (步骤B-3)

[0678] 使化合物(13)与化合物(14)缩合,可以制备化合物(15)。利用与步骤A-2的方法一样的方法,进行该反应。化合物(14)可以是商购的产品,或还可以按照本来已知的方法或与其类似的方法制备。

[0679] (步骤B-4)

[0680] 化合物(6)与化合物(16)反应,可以制备化合物(17)。利用与步骤A-1的方法一样的方法,进行该反应。化合物(16)可以是商购的产品,或还可以按照本来已知的方法或与其类似的方法制备。

[0681] (步骤B-5)

[0682] 除去化合物(17)的氨基甲酸酯基团,可以制备化合物(18)。可以按照本来已知的方法除去氨基甲酸酯基团,例如,下列文献所描述的方法:“Protective Groups in Organic Synthesis,3rd Ed”,Wiley-Interscience(1999)(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts),等等。

[0683] (步骤B-6)

[0684] 使化合物(18)与化合物(19)缩合,可以制备化合物(20)。该反应如下进行:在合适的缩合剂的存在下,化合物(18)的反应性衍生物与化合物(19)反应,化合物(18)与化合物(19)直接反应,等等。反应性的衍生物的例子包括与咪唑等形成的羧酰胺等等。缩合剂的例子包括光气,例如,光气、三光气,等等,azolides,例如,N,N'-羰二咪唑,等等,等等。使用缩合剂,通过化合物(18)的反应性的衍生物,进行反应。每1mol的化合物(18)或其反应性的衍生物,化合物(19)的使用数量通常为大约0.8至5mol。该反应可以有利地在对于该反应惰性的溶剂中进行。对溶剂没有特别限制,只要反应进行即可。其优选实例包括:醚、芳香烃、饱和烃、酰胺、卤代烃、腈、亚砷、芳香有机碱、其混合溶剂,等等。另外,当由于反应而产生酸性物质时,为了从反应系统中除去酸性物质,反应可以在除酸剂的存在下进行。除酸剂的例子包括:碱式盐、有机碱,等等。另外,例如,碱式盐、有机碱等等还可以用于促进该反应。反应时间根据所使用的试剂和溶剂的种类而变化,通常为1分钟至72小时。优选,反应温度是0至100℃。

[0685] 在化合物(I),例如,化合物(Ia)、化合物(Ib)或化合物(Ic),还可以按照制备方法C,分别由化合物(13)、化合物(15)或化合物(20)来制备。

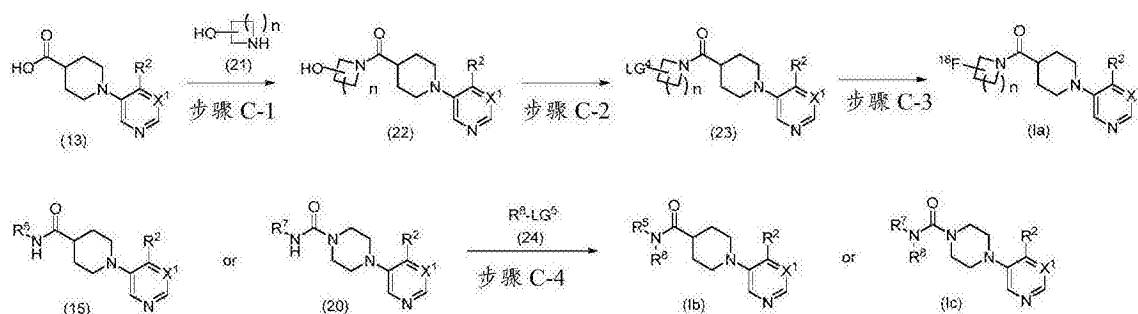
[0686] R^8 是放射性标记的 C_{1-6} 烷基(例如, $^{18}FCH_2-$ 、 $^{18}FCD_2-$ 、 $^{18}FCH_2CH_2-$ 、 $^{18}FCD_2-CD_2-$ 、 $^{11}CH_3-$,等等)。

[0687] “n”是1、2或3。

[0688] [制备方法C]

[0689] (反应方案3)

[0690]



[0691] (步骤C-1)

[0692] 使化合物 (13) 与化合物 (21) 缩合, 可以制备化合物 (22)。利用与步骤A-2的方法一样的方法, 进行该反应。化合物 (21) 可以是商购的产品, 或还可以按照本来已知的方法或与其类似的方法制备。

[0693] (步骤C-2)

[0694] 化合物 (22) 的羟基转变为合适的上述离去基团, 可以制备化合物 (23)。可以按照本来已知的方法进行这种转化, 例如, 描述在下列文献中的方法: “Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed”, Wiley-Interscience (1999) (Richard C. Larock), 等等。

[0695] (步骤C-3)

[0696] 在本来已知的条件下, 或与其类似的条件下, 化合物 (23) 与亲核放射性氟化试剂 (例如, $K[^{18}F]$ /Kryptofix-222 (商标名) 或四丁基胺盐) 反应, 引入放射性氟化物, 可以制备化合物 (Ia)。

[0697] (步骤C-4)

[0698] 化合物 (Ib) 或化合物 (Ic), 可以通过化合物 (15) 或化合物 (20) 与化合物 (24) 的反应来制备。在本来已知的条件下, 或与其类似的条件下, 在碱 (例如, 碳酸钾/Kryptofix-222 (商标名) 或碳酸铯) 的存在下, 进行该反应。化合物 (24) 还可以按照本来已知的方法或与其类似的方法制备。

[0699] 可以色谱纯化上述方法所获得的的本发明的化合物 (I)。另外, 可以分离和纯化化合物 (I), 例如, 利用常规分离方法, 例如, 重结晶、蒸馏、色谱, 等等。

[0700] 在任何上述制备方法和步骤中, 当需要的时候, 可以通过已知的保护和脱保护反应、酰化反应、烷基化反应、氢化反应、氧化反应、还原反应、碳链延长反应、取代基置换反应等等, 合成化合物 (I), 可以单独使用这些反应, 或这些反应的两个或多个反应进行组合。

[0701] 在化合物 (I) 的情况下, 可以使用化合物 (I) 的前体药物。化合物 (I) 的前体药物是在体内生理条件下、通过使用酶或胃酸转变为化合物 (I) 的化合物。也就是, 它包括通过酶致氧化、还原和水解反应转变为化合物 (I) 的化合物, 或使用胃酸通过水解反应转变为化合物 (I) 的化合物。

[0702] 化合物 (I) 的前体药物包括: 化合物 (I) 中的氨基被酰化、烷基化或磷酸化的化合物 (例如, 化合物 (I) 中的氨基被二十烷酰化、丙氨酰化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧基羰基化、四氢呋喃化、吡咯烷基甲基化、戊酰氧基甲基化或叔丁基化); 化合物 (I) 中的羟基被酰化、烷基化、磷酸化或硼酸酯化的化合物 (例如, 化合物 (I) 中的羟基被乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、丙氨酰化、二甲

基氨基甲基碳酸酯化)；化合物(I)中的羧基被酯化或酰胺化的化合物(例如，化合物(I)中的羧基被乙基-酯化、苯基-酯化、羧甲基酯化、二甲基氨基甲基-酯化、新戊酰氧基甲基-酯化、乙氧基羰基氧基乙基-酯化、酞基-酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基-酯化、环己基氧基羰基乙基-酯化或甲基酰胺化)。这些化合物可以利用已知的方法、由化合物(I)来制备。在下列文献所述的生理条件下，化合物(I)的前体药物可以转变为化合物(I)：“Development of Drugs”Vol.7Molecular Design published in 1990by Hirokawa Shoten,163至198页。

[0703] 在一个实施方案中，可以将本发明的化合物标记为体外成像的放射性示踪剂。在另一个实施方案中，可以将本发明的化合物制备为用于CH24H的体内成像和定量的正电子发射断层扫描成像(PET)示踪剂。

[0704] 可以结合进本发明化合物中的合适的放射性核素包括但不限于： ^3H (也写为T)、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{211}At 或 ^{77}Br 。结合进本发明的放射性标记化合物的放射性核素取决于该放射性标记化合物的具体分析或药物应用。

[0705] 由此，对于CH24H的体外成像和竞争试验，引入 ^3H 、 ^{35}S 、 ^{125}I 或 ^{82}Br 的化合物通常是最有效的化合物。对于PET示踪剂，引入选自 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 的放射性核素的化合物是优选的化合物。在某些应用中，也可以使用螯合放射性核素，例如， $\text{Tc}^{99\text{m}}$ 。在其它应用中，相对于 ^{11}C ，可以优选 ^{18}F ，这是因为 ^{18}F 的半衰期更长，成像可以进行足够长的时间，显现更多特定信号，并且改善靶蛋白的定量研究的条件。可以用正电子或 γ 辐射放射性核素来放射性标记化合物。

[0706] 放射性标记的CH24H抑制剂，当用合适的放射性核素标记时，可用于各种体外和/或体内成像应用。合适的成像应用的具体例子包括但不限于：测定CH24H的位置、CH24H的相对活性和/或定量CH24H、CH24H抑制剂的放射免疫测定和测定CH24H在哺乳动物或其器官或组织样品中的分配状况的放射自显影术。在人类中，使用能够提供CH24H在脑及其它组织中的具体图像的氟-18或碳-11标记的放射性示踪剂，可以通过阻断PET放射性示踪剂图像来测定有效抑制CH24H酶所要求的剂量。

[0707] 在一个具体实施方案中，本发明的放射性标记的CH24H抑制剂，当用正电子辐射放射性核素(例如， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)标记时，可用于CH24H在活人和实验动物中的正电子发射断层扫描成像(PET)。这些放射性标记的CH24H抑制剂可以用作研究工具，通过未标记的药物和放射性标记化合物之间与酶的竞争性结合，研究未标记的CH24H抑制剂与CH24H的体内相互作用。这类定量研究可用于测定CH24H占有率和未标记的CH24H抑制剂的剂量之间的关系，以及研究酶被各种剂量的未标记的CH24H抑制剂阻断的持续时间。作为临床工具，放射性标记的CH24H抑制剂可以用于帮助定义CH24H抑制剂的临床有效剂量。在动物试验中，放射性标记的CH24H抑制剂可用于提供信息，这种信息可用于在潜在药物候选物之间选择临床研发所选的药物。放射性标记的CH24H抑制剂还可以用于研究CH24H在活人脑以及活的实验动物的脑和组织样品中的区域分布状况和浓度。放射性标记的CH24H抑制剂还可以用于研究疾病或药理学相关的CH24H浓度的变化。

[0708] 在本发明的具体实施方案中，可以使用PET示踪剂(例如，本发明的放射性标记的CH24H抑制剂)和现行的PET技术来获得(但不限于)下列信息：候选的CH24H抑制剂在患者中的靶向占有率水平和临床效果之间的关系；在开始长期临床研究之前，CH24H抑制剂的临

床试验的剂量选择;结构上新的CH24H抑制剂的对比效能;研究CH24H抑制剂对于体内转运体亲和性和在用CH24H抑制剂及其它药物治疗临床靶向期间的密度的影响;CH24H的密度和分配的变化,例如,1) 在神经变性疾病或病症的活跃期,2) 在治疗期间评价效果,或3) 在症状缓解期间;在CNS病症中,CH24H表达和分配的变化;当CH24H上调时,使神经变性疾病成像;当涉及CH24H时,使神经变性疾病成像;等等。

[0709] 同位素地标记的式(I)化合物通常可以利用本领域技术人员已知的常规方法制备,或通过类似于所附的实施例所描述的方法制备,使用合适的同位素标记的试剂代替以前使用的非标记的试剂来制备放射性标记的衍生物。

[0710] 本发明的放射性标记的CH24H抑制剂用于CH24H成像,或用于任何所提到的与CH24H功能障碍相关的神经和精神病症的诊断成像。

[0711] 本发明还涉及在哺乳动物中CH24H的定量成像的方法,所述方法包括:给予需要这种定量成像的哺乳动物有效量的本发明的放射性标记化合物。

[0712] 本发明还涉及在哺乳动物中携带CH24H的组织的定量成像的方法,所述方法包括:给予需要这种定量成像的哺乳动物有效量的本发明的放射性标记化合物。

[0713] 本发明还涉及在哺乳动物的组织中CH24H的定量成像的方法,所述方法包括:给予需要这种定量成像的哺乳动物有效量的本发明的放射性标记化合物。

[0714] 本发明还涉及在哺乳动物的脑中CH24H的定量成像的方法,所述方法包括:给予需要这种定量成像的哺乳动物有效量的本发明的放射性标记化合物。

[0715] 本发明进一步涉及在哺乳动物组织中检测或定量CH24H的方法,所述方法包括:给予需要这种定量的哺乳动物有效量的本发明的放射性标记化合物。

[0716] 在本发明的方法的一个具体实施方案中,哺乳动物是人。

[0717] 本发明的放射性标记化合物,在哺乳动物(例如,人、牛、马、狗、猫、猴子、小鼠、大鼠,等等,尤其是人)中用于CH24H成像或神经变性疾病(例如,阿尔茨海默氏病、轻微的认知病症、亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、与外伤性的脑损伤相关的并发症、震荡后的综合征、惊吓婴儿综合征、脑梗塞、青光眼、神经变性造成的听力丧失、额颞痴呆、脊髓损伤、Lewy体痴呆,等等)、癫痫、精神分裂症、癫痫发作、偏头痛、肝原性脑病、年龄相关的黄斑变性、疼痛(例如,神经性疼痛、炎性疼痛)、强迫性的强制病症、焦虑症、外伤后的精神紧张性障碍、物质使用病症、腭肌阵挛、幻想性疼痛、孤独症、阿片样物质依赖性、系统性红斑狼疮、AIDS相关的痴呆综合症、重度抑郁症、嗜眠综合征和唐氏综合症的诊断成像。

[0718] 可以按照原状安全地给予本发明的化合物,或按照制备药物制剂本来已知的方法(例如,Japanese Pharmacopoeia所描述的方法)单独制备的剂型,或在包含传统无毒的、适合于每个给药途径的可药用载体、佐剂和赋形剂的合适的剂量单位制剂中,例如,片剂(包括糖包衣片、薄膜包衣片、舌下片剂、口腔崩解片和口腔片)、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂(包括软胶囊和微囊)、锭剂、糖浆剂、液体剂型、乳剂、控制释放制剂(例如,速释制剂、缓释制剂、缓释微囊)、气雾剂、膜剂(例如,口腔崩解膜剂、应用于口腔粘膜的粘性膜剂)、注射剂(例如,皮下注射、静脉注射、肌肉注射、腹膜内注射、ICV、脑池内注射)、静脉输液、植入片、经皮吸收剂、软膏剂、洗剂、膜片、栓剂(例如,直肠栓剂、阴道栓剂)、药柱、经鼻制剂、肺制剂(吸入剂)、吸入式喷雾剂、滴眼剂,等等,利用口服或肠胃外途径(例如,静脉内、肌肉、皮下、

器官内、鼻内、皮内、眼睛滴注、脑内、直肠内、阴道内、腹膜内、鼻、阴道、直肠、舌下、直接给予至病变处)。

[0719] 本文中,作为药物可接受的载体,常规的有机或无机载体物质用作制剂原料。在固体制剂中,加入赋形剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂形式的载体;在液体制剂中,加入增溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂和抚慰剂形式的载体。如果需要的话,可以使用制剂添加剂,例如,抗菌剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂,等等。

[0720] 赋形剂的合适例子如下:乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、淀粉、 α -淀粉、糊精、结晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、阿拉伯胶、支链淀粉、轻质硅酸酐、合成的硅酸铝和偏硅酸铝镁。

[0721] 润滑剂的合适的例子包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉和硅胶。

[0722] 粘合剂的合适的例子如下: α -淀粉、蔗糖、凝胶、阿拉伯胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、蔗糖、D-甘露糖醇、海藻糖、糊精、支链淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0723] 崩解剂的合适的例子如下:乳糖、蔗糖、淀粉、羧甲基纤维素、钙羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、轻质硅酸酐和低取代的羟丙基纤维素。

[0724] 溶剂的合适的例子如下:注射用水、生理盐水、Linger溶液、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄榄油和棉子油。

[0725] 增溶剂的合适的例子如下:聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、海藻糖、苯甲酸苄酯、乙醇、三甲胺、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、枸橼酸钠、水杨酸钠和乙酸钠。

[0726] 悬浮剂的合适的例子如下:表面活性剂,例如,硬脂酰三乙醇胺、月桂基磺酸钠、月桂基氨基醇酸、卵磷脂、苯扎氯铵、苄索氯铵和单硬脂酸甘油酯;亲水性聚合物,例如,聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素;聚山梨酸酯和聚氧乙烯-硬化蓖麻油。

[0727] 等渗剂的合适的例子包括:氯化钠、丙三醇、D-甘露糖醇、D-山梨糖醇和葡萄糖。

[0728] 缓冲剂的合适的例子包括:磷酸盐、醋酸盐、碳酸盐和柠檬酸盐的缓冲溶液。

[0729] 抚慰剂的合适的例子包括苯甲醇。

[0730] 抗菌剂的合适的例子包括对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脱氢乙酸和山梨酸。

[0731] 抗氧化剂的合适的例子包括亚硫酸盐和抗坏血酸盐。

[0732] 着色剂的合适的例子包括:水溶性的食用焦油色素(例如,食用色素,例如,食品红2号和3号、食品黄4号和5号、食品蓝1号和2号)、不溶于水的色淀颜料(例如,上述水溶性食用焦油色素的铝盐)、天然色素(例如, β -胡萝卜素、叶绿素、氧化铁红)。

[0733] 甜味剂的合适的例子包括:糖精钠、甘草甜素二钾、阿斯巴甜和蛇菊。

[0734] 利用制剂技术领域的常规方法,例如,列于Japanese pharmacopoeia中的方法,可以制备本发明的医药组合物。下面详细描述制剂的具体制备方法。

[0735] 本发明化合物在本发明的医药组合物中的含量基于本发明化合物的剂型、剂量等等而改变。例如,相对于组合物的全部数量,含量大约在0.01至100wt%的范围,优选0.1至95wt%。

[0736] 本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO

2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物具有优良的CH24H抑制作用,并且可以抑制神经细胞死亡、A β 增加、脑内炎症,等等。

[0737] 相应地本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物,可用于预防与CH24H的功能增强有关的疾病、改善其症状、抑制其发展或治疗这种疾病,例如,神经变性疾病。

[0738] 在本说明书中,“神经变性疾病”是指与神经组织的变性相关的疾病。

[0739] 神经变性疾病的具体例子包括:阿尔茨海默氏病、轻微的认知障碍、亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、与外伤性的脑损伤相关的并发症、震荡后的综合征、惊吓婴儿综合征、脑梗塞、青光眼、神经变性造成的听力丧失、额颞痴呆、脊髓损伤、Lewy体痴呆、酒精中毒性痴呆或其它药物相关的痴呆、多系统萎缩症、皮克氏病、Niemann-Pick's病、皮质基底核退化症、血管痴呆、运动神经元病(MND)、Creutzfeldt-Jakob疾病或朊病毒疾病、脑性麻痹、渐进性的核上麻痹、多发性硬化、神经肌病,等等。

[0740] 另外,本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物可用于哺乳动物(例如,人、牛、马、狗、猫、猴子、小鼠、大鼠、等等,尤其是人)的疾病的预防、改善疾病的症状、抑制疾病发展或治疗疾病,例如,癫痫、精神分裂症、癫痫发作、偏头痛、肝原性脑病、年龄相关的黄斑变性、疼痛(例如,神经性疼痛、炎性疼痛)、强迫性的强迫障碍、焦虑症、外伤后的精神紧张性障碍、物质使用障碍、腭肌阵挛、幻想性疼痛、孤独症、阿片样物质依赖性、系统性红斑狼疮、AIDS相关的痴呆综合症、重度抑郁症、Radiation嗜眠综合症(Radiation somnolence syndrome)、抑郁症、轻度抑郁症、双向抑郁症、精神抑郁的障碍、情感障碍(例如,季节性情感障碍,等等)、复发性的抑郁症、产后抑郁症、应激反应相关的病症、与精神变态相关的重度抑郁症(包括妄想症和精神分裂症)、躁狂症或混合的心境急性发作、轻度躁狂性心境急性发作、伴有不规则特征的抑郁急性发作、伴有抑郁特征的抑郁急性发作、伴有紧张特征的抑郁急性发作、中风后抑郁急性发作、精神错乱、痴呆外部症状(心理症状或行为异常)、焦虑症、广泛性焦虑症、焦虑症综合症、心境障碍、循环性精神病、经前的烦躁不安的病症、恐慌病症、恐惧症、社交恐惧症、社交焦虑症、外伤后的应激反应综合症、外伤后的精神紧张性障碍、妄想狂样人格障碍、情感分裂性精神抑郁障碍或双向类型、妥瑞症、孤独症、脆性X染色体综合症、Rett综合症、适应障碍、双相性精神障碍(包括I型双相性精神障碍和II型双相性精神障碍)、神经症、精神分裂症(例如,阳性症状、阴性症状、记忆障碍、妄想型精神分裂症、紊乱型精神分裂症、紧张型精神分裂症、未分型精神分裂症、残余型精神分裂症)、精神分裂症样的病症、慢性疲劳综合症、焦虑性神经症、强迫性的强迫障碍、恐慌病症、焦虑症状、烦躁、心境恶劣、循环性精神病、神经异常兴奋、晕厥、成瘾性、性欲丧失、注意缺陷多动障碍(ADHD)、难治疗的重度抑郁症、耐受治疗的抑郁症、精神障碍(例如,短期的精神障碍、分享性精神障碍)、酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、幻觉药物、肥胖症、吸入药物、阿片样物质或苯西克定引起的精神病、妄想障碍、Noonan综合症、Angelman综合症、Prader-Willi综合症、Beckwith-Widemann综合症、Silver-综合症、结节硬化、Williams综合症、Kallmann's综合症、Rubinstein-Taybi综合症、运动障碍、智力低下、偏执狂倾向、遗忘症、轻微的认知损害、学习障碍(例如,阅读障碍、数学障碍、书写表达障碍)、年龄相关的认知和记忆障碍[例如,年龄相关的记忆障碍、老年痴呆]、睡眠障碍[例如,固有的睡眠障碍(例如,

生理性失眠 (psycophysiological insomnia), 等等)、外来的睡眠障碍、生理节奏障碍 (例如, 时区变化综合征 (时差综合征)、换班工作睡眠障碍、不规则型睡眠-觉醒模式、睡眠相延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非昼夜的睡眠-觉醒障碍, 等等)、深眠状态、与内在的医学或精神病症 (例如, 慢性阻塞性肺病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、血管痴呆、精神分裂症、抑郁症、焦虑性神经症) 相关的睡眠障碍、应激反应相关的失眠、失眠、失眠性神经症、睡眠无呼吸综合征]、麻醉剂、外伤性的障碍、神经变性疾病等等引起的呼吸性抑郁症、疼痛 [例如, 心因性疼痛 (躯体形式障碍、疼痛障碍、躯体化障碍、臆想症、转换障碍、与抑郁症相关的慢性疼痛)、炎性疼痛、外部的神经性疼痛、中枢神经性疼痛、神经性疼痛、急性疼痛、难控制的疼痛、癌性的持续疼痛、癌性爆发性疼痛、癌性疼痛、持续疼痛、身体疼痛、爆发性疼痛、慢性疼痛、触痛、全身性疼痛、隐痛、皮痛、辐射疼痛、疼痛、开胸术后疼痛综合征]、耳聋 [例如, 卡那霉素耳聋、链霉素耳聋、中毒性耳聋、老年耳聋、自发的双侧性神经性听力损失、暴聋、获得性聋哑症、遗传耳聋、器质性聋、高感音神经性听力损失、职业性听力损失、职业性耳聋、低感音神经性听力损失]、中风、年龄相关的黄斑变性、眼麻痹、神经性厌食症、进食障碍、神经性厌食症、贪食症、其它进食障碍、酒精中毒、酒精滥用、酒精性遗忘症、酒精偏执狂、酒精偏爱、酒精戒除、酒精中毒性精神病、酒精中毒、酒精性的猜忌、酒毒性躁狂、酒精依赖性精神病症、酒精中毒性精神病、嗜药癖、药物恐怖、药物癖、药物滥用、药瘾、药物戒除、应激反应相关的头痛、肌紧张性头痛、糖尿病性神经病变、肥胖症、糖尿病、肌肉痉挛、内耳性眩晕、家族性自主神经异常、脱发、青光眼、高血压症、心脏病、心动过速、充血性心力衰竭、换气过度、哮喘支气管、呼吸暂停、婴儿猝死综合征、炎症疾病、过敏性疾病、阳痿、更年期障碍、不孕、癌、HIV感染造成的免疫缺陷综合征、应激反应造成的免疫缺陷综合征、脑脊髓膜炎、肢端肥大症、失禁、代谢性综合征、骨质疏松症、消化性溃疡、过敏性肠综合征、炎症性肠病、溃疡性大肠炎、克罗恩氏病、应激反应胃肠机能紊乱、神经性呕吐、消化性溃疡、腹泻、便秘、手术后肠梗阻, 等等。

[0741] 当本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物应用于上述疾病的每个疾病时, 可以与该疾病通常所使用的药物或治疗方法联合使用。

[0742] 与本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物联合使用的药物 (在下文中, 缩写为“并用药物”) 的例子包括: 乙酰化胆碱脂酶抑制剂 (例如, 多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏、扎那哌齐 (zanapexil), 等等)、抗痴呆剂 (例如, 美金胺 (Memantine))、淀粉状蛋白产生、分泌、累积、凝固和/或沉积的抑制剂、 β 分泌酶抑制剂 (例如, 6-(4-联苯) 甲氧基-2-[2-(N,N-二甲基氨基) 乙基] 四氢萘、6-(4-联苯) 甲氧基-2-(N,N-二甲基氨基) 甲基四氢萘、6-(4-联苯) 甲氧基-2-(N,N-二丙基氨基) 甲基四氢萘、2-(N,N-二甲基氨基) 甲基-6-(4'-甲氧基联苯-4-基) 甲氧基四氢萘、6-(4-联苯) 甲氧基-2-[2-(N,N-二乙基氨基) 乙基] 四氢萘、2-[2-(N,N-二甲基氨基) 乙基]-6-(4'-甲氧基联苯-4-基) 甲氧基四氢萘、2-[2-(N,N-二甲基氨基) 乙基]-6-(4'-甲氧基联苯-4-基) 甲氧基四氢萘、6-(2',4'-二甲氧基联苯-4-基) 甲氧基-2-[2-(N,N-二甲基氨基) 乙基] 四氢萘、6-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基) 苯基] 甲氧基-2-[2-(N,N-二甲基氨基) 乙基] 四氢萘、6-(3',4'-二甲氧基联苯-4-基) 甲氧基-2-[2-(N,N-二甲基氨基) 乙基] 四氢萘、其旋光体、其盐和其水合物、OM99-2 (W001/00663))、 γ 分

泌酶抑制剂、 β 淀粉状蛋白凝固抑制剂(例如,PTI-00703、ALZHEMED (NC-531)、PPI-368 (JP-A-11-514333)、PPI-558 (JP-A-2001-500852)、SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289))、 β 淀粉状蛋白疫苗、 β 淀粉样蛋白降低酶等等、脑皮层官能活化剂(例如,茴拉西坦、麦角溴烟酯)、帕金森氏病的其它治疗药物[(例如,多巴胺受体激动剂(例如,L-DOPA、溴隐亭、培高利特、他利克索(talipexole)、普拉克索、卡麦角林、金刚烷胺)、单胺氧化酶(抑制剂)抑制剂(例如,丙炔苯丙胺、Selgiline (司来吉兰)、瑞马西胺(remacemide)、利鲁唑(riluzole))、抗胆碱能药物(例如,三己芬迪、比哌立登)、COMT抑制剂(例如,恩他卡朋)]、肌萎缩侧索硬化的治疗药物(例如,利鲁唑(riluzole)等等,神经营养因子)、由于痴呆发展所造成的异常行为徘徊等等的治疗药物(例如,镇静药物、抗焦虑药物)、细胞程序死亡抑制剂(例如,CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347)、神经元的分化或再生促进剂(例如,来普立宁(leteprinin)、扎利罗登(xaliproden) (SR-57746-A)、SB-216763、Y-128、VX-853、prosaptide、5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶、5,6-二甲氧基-2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶、6-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6,7-二氢-5H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吡啶和其旋光体、盐和水合物)、抗抑郁剂(例如,地昔帕明、阿米替林、丙咪嗪、反胺苯环醇)、抗癫痫药物(例如,乐命达)、抗焦虑药(例如,苯并二氮杂卓)、非甾体抗炎药的药物(例如,美洛昔康、替诺昔康、消炎痛、布洛芬、西乐葆、罗非考昔、阿司匹林、消炎痛)、改善疾病的抗风湿性的药物(DMARD)、抗细胞因子药物(例如,TNF抑制剂、MAP激酶抑制剂)、甾体药物(例如,地塞米松、己雌酚、醋酸可的松)、失禁或尿频的治疗剂(例如,盐酸黄酮哌酯、盐酸羟丁宁、盐酸丙哌维平)、磷酸二酯酶抑制剂(例如,西地那非(柠檬酸盐))、多巴胺激动剂(例如,阿扑吗啡,等等)、抗心律失常药(例如,慢心律)、性激素或它们的衍生物(例如,孕酮、雌二醇、苯甲雌二醇)、骨质疏松症的治疗剂(例如,阿法骨化醇、骨化三醇、依降钙素、降钙素鲑精组蛋白(calcitonin salmon)、雌三醇、依普黄酮、帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠水合物、因卡膦酸二钠)、甲状旁腺激素(PTH)、钙受体拮抗剂、失眠的治疗药物(例如,苯并二氮杂卓药物、非苯并二氮杂卓药物、褪黑激素激动剂)、精神分裂症的治疗药物(例如,典型的抗精神病药物,例如,氟哌丁苯,等等;非典型性的抗精神病药物,例如,氯氮平、奥氮平、利培酮、阿立哌唑,等等;作用于代谢型谷氨酸受体或离子通道耦联的谷氨酸受体的药物;磷酸二酯酶抑制剂),等等。

[0743] 另外,可以与神经干细胞或神经前体细胞(由胚胎干细胞或神经组织制备)的移植方法联用,以与移植之后的药物(例如,免疫抑制剂)联用,等等。

[0744] 此外,本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物可以与下列并用药物联用。

[0745] (1) 糖尿病的治疗剂

[0746] 例如,胰岛素制剂(例如,从牛、猪的胰腺提取的动物胰岛素制剂;使用大肠杆菌、酵母遗传合成的人胰岛素制剂;锌胰岛素;鱼精蛋白锌胰岛素;胰岛素片段或衍生物(例如,INS-1)、口服胰岛素制剂)、胰岛素增敏剂(例如,吡格列酮或其盐(优选盐酸盐)、罗格列酮或其盐(优选马来酸盐)、替赛格列他(tesaglitazar)、罗格里扎(ragaglitazar)、莫格他唑

(Muraglitazar)、依格列酮、Metaglidasen、Naveglitazar、AMG-131、THR-0921)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如,伏格列醇、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯)、双缩脲(例如,二甲双胍、丁福明或其盐(例如,盐酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐))、胰岛素促分泌剂[磺酰脲(例如,甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、氯磺丙脲、甲磺吡啶脲、醋酸己脲、格列吡脲、格列美脲、格列甲脲、格列丁脲)、瑞格列奈、那格列奈、米格列奈或其钙盐水合物、葡萄糖依赖性胰岛素促分泌剂(例如,[(3S)-6-((2',6'-二甲基-4'-[3-(甲磺酰基)丙氧基]联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸或其盐)]、二肽基肽酶IV抑制剂(例如,阿格列汀(Alogliptin)、维格列汀(Vildagliptin)、西他列汀、沙格列汀(Saxagliptin)、T-6666、TS-021)、 β 3激动剂(例如,AJ-9677)、GPR40激动剂、GLP-1受体激动剂[例如,GLP-1、GLP-1MR药物、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、糊精激动剂(例如,普兰林肽)、磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如,钒酸钠)、糖原异生抑制剂(例如,糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酯酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂)、SGLUT(钠-葡萄糖协同转运蛋白)抑制剂(例如,T-1095)、11 β -羟甾醇脱氢酶抑制剂(例如,BVT-3498)、脂联素或其激动剂、IKK抑制剂(例如,AS-2868)、瘦素耐受性改善药物、生长抑素受体激动剂、葡糖激酶活化剂(例如,Ro-28-1675)、GIP(糖依赖性胰岛素释放肽),等等。

[0747] (2) 糖尿病的并发症的治疗剂

[0748] 例如,可以提及醛糖还原酶抑制剂(例如,脱瑞司他、依帕司他、折那司他、唑泊司他、米那司他(minalrestat)、法地司他、CT-112)、神经营养因子和其增强药物(例如,NGF、NT-3、BDNF、W001/14372所描述的神经营养因子和增强药物(例如,4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑))、神经再生促进剂(例如,Y-128)、PKC抑制剂(例如,甲磺酸鲁伯斯塔)、AGE抑制剂(例如,ALT946、匹马吉定、pyratoxanthine、N-苯甲酰基噻唑溴化物(ALT766)、ALT-711、EX0-226、吡哆胺(Pyridorin)、吡哆胺)、活性氧净化剂(例如,硫辛酸)、脑血管扩张剂(例如,tiapuride、慢心律)、生长抑素受体激动剂(例如,BIM23190)、细胞程序死亡信号调节激酶-1(ASK-1)抑制剂,等等。

[0749] (3) 高脂质血症的治疗剂

[0750] 例如,他汀类(statin)化合物(例如,普伐他汀、西伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀,或其盐(例如,钠盐、钙盐))、鲨烯合成酶抑制剂(例如,醋酸lapaquistat或其盐)、贝特类(fibrate)化合物(例如,苯扎贝特、氯贝特、双贝特(Simfibrate)、克利贝特)、ACAT抑制剂(例如,阿伐麦布(avasimibe)、依鲁麦布(Eflucimibe))、阴离子交换树脂(例如,考来烯胺)、普罗布考、烟酸药物(例如,烟酸环己醇酯、烟酸戊四醇酯)、廿六烷五烯酸乙酯、植物甾醇(例如,黄豆固醇、 γ 谷维素),等等。

[0751] (4) 抗高血压药

[0752] 例如,血管紧张肽转化酶抑制剂(例如,卡托普利、依那普利、地拉普利)、血管紧张素II拮抗剂(例如,坎地沙坦西酯、氯沙坦、依普罗沙坦、丙戊沙坦、替米沙坦、伊贝沙坦、他索沙坦、1-[[2'-(2,5-二氢-5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-甲酸、阿齐沙坦(Azilsartan)、阿齐沙坦酯)、钙拮抗剂(例如,马尼地平、硝苯地平、氨氯地平、依福地平、尼卡地平)、钾通道开放剂(例如,左克罗卡林、L-27152、AL0671、NIP-121)、可乐定,等等。

[0753] (5) 抗肥胖药物

[0754] 例如,中枢-作用抗肥胖药物(例如,右芬氟拉明、芬氟拉明、苯丁胺、西布曲明、安非拉酮、右旋安非他明、氯苯咪唑啉、苯丙醇胺、氯苄雷司;MCH受体拮抗剂(例如,SB-568849;SNAP-7941;W001/82925和W001/87834所描述的化合物);神经肽Y拮抗剂(例如,CP-422935);大麻素受体拮抗剂(例如,SR-141716、SR-147778);生长素释放肽拮抗剂;11 β -羟甾醇脱氢酶抑制剂(例如,BVT-3498)、胰脂肪酶抑制剂(例如,奥利司他、赛利司他(cetilistat))、 β 3激动剂(例如,AJ-9677、AZ40140)、减食欲剂肽(例如,瘦素、CNTF(睫状神经营养因子))、缩胆囊肽激动剂(例如,林替曲特、FPL-15849)、减食欲药物(例如,P-57),等等。

[0755] (6) 利尿剂

[0756] 例如,黄嘌呤衍生物(例如,可可碱水杨酸钠、可可碱水杨酸钙)、噻嗪制剂(例如,乙噻嗪、环戊噻嗪、三氯甲噻嗪、双氢氯噻嗪、双氢氟噻嗪、苄基双氢氯噻嗪、戊氟噻嗪、多噻嗪、氯甲噻嗪)、抗醛甾酮制剂(例如,螺甾内酯、三氨蝶啶)、碳酸酐酶抑制药(例如,乙酰唑胺)、氯苯磺酰胺药物(例如,氯噻酮、美夫西特、吲达帕胺)、阿佐寒米、异山梨醇、依他尼酸、吡咯他尼、布美他尼、利尿磺胺,等等。

[0757] (7) 化疗剂

[0758] 例如,烷基化剂(例如,环磷酰胺、异环磷酰胺)、代谢拮抗剂(例如,氨甲喋呤、5-氟尿嘧啶或其衍生物)、抗肿瘤抗生素(例如,丝裂霉素、多柔比星)、从植物中得到的抗肿瘤剂(例如,长春花新碱、去乙酰长春酰胺、紫杉酚)、顺铂、卡铂、依托泊苷,等等。这些当中,作为5-氟尿嘧啶衍生物的氟铁龙和NeoFurtulon等等是优选的。

[0759] (8) 免疫治疗剂

[0760] 例如,微生物或细菌组分(例如,胞壁酰二肽衍生物、溶链菌制剂(Picibanil))、具有免疫增强活性的多糖(例如,蘑菇多糖、裂裉菌素、云芝多糖K(krestin))、通过遗传工程技术获得的细胞因子(例如,干扰素、白介素(IL))、克隆刺激因子(例如,粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素),等等,优选白介素,例如IL-1、IL-2、IL-12,等等。

[0761] (9) 抗血栓形成药物

[0762] 例如,肝素(例如,肝素钠、肝素钙、达肝素钠)、华法林(例如,华法林钾)、抗凝血酶药物(例如,阿加曲班)、溶解血栓剂(例如,尿激酶、替来激酶(tisokinase)、阿替普酶、那替普酶、孟替普酶、帕米普酶)、血小板聚集抑制剂(例如,盐酸噻氯匹定、西洛他唑、廿六烷五烯酸乙酯、贝前列素钠、盐酸沙格雷酯),等等。

[0763] (10) 恶病体质改善药物

[0764] 例如,环氧合酶抑制剂(例如,消炎痛,等等) [Cancer Research, Vol.49, 5935-5939页, 1989]、孕酮衍生物(例如,甲地孕酮) [Journal of Clinical Oncology, Vol.12, 213-225页, 1994]、皮质糖(例如,地塞米松,等等)、灭吐灵药物、四氢大麻酚药物(出版物全部如上所述)、脂肪代谢改善药物(例如,二十碳五烯酸,等等) [British Journal of Cancer, Vol.68, 314-318页, 1993]、生长激素、IGF-1或恶病体质诱发因素的抗体,例如, TNF- α 、LIF、IL-6、制瘤素M,等等。

[0765] 上述并用药物中的两种或多种并用药物可以以合适的比例联用。

[0766] 本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物,还可以与生物制剂(例如,抗体、

疫苗制剂,等等)联用,或与基因治疗方法等等联用的联合治疗形式,应用于上述每个疾病。

[0767] 抗体和疫苗制剂的例子包括:血管紧张素II的疫苗制剂、CETP的疫苗制剂、CETP抗体、TNF α 抗体和其它细胞因子的抗体、淀粉样蛋白 β 疫苗制剂、I型糖尿病疫苗(例如,Peptor Ltd.生产的DIAPEP-277)、抗HIV抗体、HIV疫苗制剂,等等,细胞因子、肾素-血管紧张素酶和其产物的抗体或疫苗制剂、参与血脂代谢的酶或蛋白的抗体或疫苗制剂、参与血液凝固或纤溶系统的酶或蛋白的抗体或疫苗、参与糖代谢或胰岛素耐受性的蛋白的抗体或疫苗制剂,等等。

[0768] 另外,可以与涉及生长因子(例如,GH、IGF,等等)的生物制品联用。

[0769] 基因治疗方法的例子包括:使用与细胞因子、肾素-血管紧张素酶和其产物、G蛋白、G蛋白共轭受体和它的磷酸化酶有关的治疗方法,使用DNA诱饵(DNA decoy)(例如,NF κ B诱饵,等等)的治疗方法,使用反义的治疗方法,使用与涉及血脂代谢的酶或蛋白有关的基因(例如,与代谢、排泄或胆固醇或甘油三酯或HDL-胆固醇或血液磷脂的吸收有关的基因)的治疗方法,使用与涉及血管生成治疗(靶向周围血管的阻塞)的酶或蛋白有关的基因(例如,生长因子,例如,HGF、VEGF,等等)的治疗方法,使用与涉及糖代谢或胰岛素耐受性、反义细胞因子(例如,TNF,等等)的蛋白有关的基因的治疗方法,等等。

[0770] 另外,可以与各种器官再生方法联用,例如,心脏再生、肾脏再生、胰腺再生、血管再生,等等,或与使用骨髓细胞(髓单核细胞、髓细胞样干细胞)的细胞移植治疗联用,或使用组织设计的人造器官(例如,人造血管和心肌细胞层)联用。

[0771] 对于本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物的给予时间以及并用药物的给予时间没有限制,可以将它们同时给予患者,或以交错方式给予。此外,本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物和并用药物,可以以包含每个活性组分的两种制剂的形式、或包含两个活性组分的单一制剂给予。

[0772] 基于临床状况下使用的剂量,可以恰当地确定并用药物的剂量。根据给药患者、给药途径、靶向疾病、症状、联用药,等等,可以恰当地确定本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物和并用药物的混合比例。当给药患者是人时,例如,相对于1重量份数的本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物,可以使用0.01-100重量份数的并用药物。

[0773] 当本发明的化合物是放射性标记的化合物和/或用作PET示踪剂时,优选,静脉内给药。通常,由于所涉及的放射性核素的半衰期短, ^{11}C 和 ^{18}F 通常分别是20和110分钟,所以,在合成的一个小时之内,通过静脉注射来给予正电子发射放射性核素标记的放射性示踪剂。当给予人类患者本发明的放射性标记的CH24H抑制剂时,通常由处方医生确定成像需要的数量,剂量通常根据所使用的放射性核素的发射数量而改变。本领域普通技术人员可以理解,大多数情况下,有效量是足以产生大约1-5mCi范围内的发射时的化合物的量。与PET示踪剂相关的质量是以天然同位素形式,例如, ^{12}C 用于 ^{11}C PET示踪剂, ^{19}F 用于 ^{18}F PET示踪剂。为了避免显著地抑制CH24H,该质量包括大约0.1 μg 至大约50 μg 的放射性标记的CH24H抑制剂。

[0774] 当对于临床环境下的患者进行PET成像研究时,可以使用下列说明性的方法。在实验当天之前,对于受试验的人不进行药物治疗,或预先用未标记的CH24H抑制剂来进行药物治疗,或进行其它药理学干预,并且禁食至少12小时,允许不限量地饮水。A将20G两英寸静脉导管插入对侧尺静脉中,给予放射性示踪剂。PET示踪剂的给予时间,通常设定与CH24H抑制剂(或其它干预化合物)在血液中的浓度最大(T_{max})或最小(T_{min})时的时间一致。

[0775] 将受试验的人安置在PET照像机中,并通过i.v.导管给予示踪剂量的 $[^{18}F]$ 化合物(I)。为了分析和测定 $[^{18}F]$ (化合物(I))在血浆中未代谢的部分,在PET扫描期间,以合适的时间间隔获取动脉或静脉血样品。获取直至240分钟的图像。在注射放射性示踪剂的十分钟之内和成像的最后阶段,获得1ml血样,用于测定任何未标记的CH24H抑制剂(或其它干预化合物)(可以在PET示踪剂之前给予)的血浆浓度。

[0776] 通过图像重构,获得层析图像。为了测定放射性示踪剂的分配状况,在重构图像上画出研究区(ROI),包括但不限于:纹状体(the striatum)、小脑(cerebellum),及其它具体脑区域或中枢神经系统的区域。对于检验的各个给药模型,放射性示踪剂在这些区域中随着时间推移的吸收用于制出时间活度曲线(TAC),包括在没有任何干预的情况下或在CH24H抑制剂或其它干预化合物的存在下所获得的那些。数据用每单位时间每单位体积的放射性来表示($\mu Ci/cc/mCi$ 注射的剂量)。用本领域熟知的各种方法来处理TAC数据,得到定量参数,例如,结合潜力(BP),其与未占据的CH24H的密度成比例。然后,对于各个给药模型,基于在CH24H抑制剂存在下的BP变化,与未进行药物治疗状态下的BP相比较,计算CH24H的抑制。相对于CH24H抑制剂的剂量(浓度),将上述数据制图,制出抑制曲线。利用下列方程式,通过剂量比例/抑制曲线的曲线拟合,获得 ID_{50} 值:

$$[0777] \quad B = A_0 - A_0 X I / (ID_{50} + I) + NS$$

[0778] 其中,B是在组织中每个剂量临床候选物的%-剂量/g放射性示踪剂, A_0 是在没有CH24H抑制剂情况下的特异性结合的放射性示踪剂,I是抑制剂的注射剂量, ID_{50} 是抑制特异性放射性示踪剂与CH24H结合的50%时的化合物的剂量,NS是非特异性结合的放射性示踪剂的数量。

[0779] 目标化合物进一步用于预防、治疗、控制、改善或降低本文所提到的疾病、障碍和病症的危险的方法。活性组分在组合物中的剂量可以改变,然而,活性组分的数量必须能够获得合适的剂型。可以给予需要这种治疗的患者(动物和人)活性组分,其剂量应该提供最佳药理学效果。选择的剂量取决于目标治疗效果、给药途径和治疗的持续时间。剂量根据患者与患者的不同而改变,取决于疾病的性质和严重程度、患者的体重、患者所遵循的特定饮食、同时并行的药物以及本领域技术人员所了解的其它因素。通常,每天给予患者(例如,人和老年人)0.01至10mg/kg体重之间的剂量水平。剂量范围通常为每个患者每天大约0.5mg至1.0g,可以给予单剂量或多剂量。在一个实施方案中,剂量范围是每个患者每天大约0.5mg至500mg;在另一个实施方案中,每个患者每天大约0.5mg至200mg;在又一个实施方案中,每个患者每天大约5mg至50mg。本发明的药物组合物可以以固体剂量制剂形式提供,例如,含有大约0.5mg至500mg活性组分,或含有大约1mg至250mg活性组分。药物组合物可以以含有大约1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg或250mg活性组分的固体剂量制剂形式提供。对于口服给药,组合物可以以含有1.0至1000mg活性组分的片剂形式提供,例如,为了根据症状给所治疗的患者调节剂量,含有1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、

400、500、600、750、800、900和1000mg活性组分。可以基于每天1至4次的方案给予所述化合物,优选每天一次或两次的方案。

[0780] 下列实施例的化合物具有抑制人类CH24H酶的活性,如随后的生物试验所述,IC₅₀值通常小于大约1μM。在上述试验中,本发明范围内的许多化合物具有抑制人类CH24H酶的活性,IC₅₀值通常小于大约0.1μM。这种结果表现出了所述化合物用作CH24H酶的抑制剂的固有活性。通常,本领域普通技术人员可以理解,如果一种物质具有小于或大约1μM的IC₅₀值,优选小于或大约0.1μM,则认为这种物质可有效地抑制CH24H活性。

[0781] CH24H IC₅₀值是试验化合物抑制CH24H酶的作用的能力的量度标准。为了测定试验化合物对于CH24H的选择性,测定化合物对于其它CNS(中枢神经系统)相关的受体和酶的抑制活性,例如,腺苷A2B、肾上腺素能β1、肾上腺素能β2、肾上腺素能β3、血管紧张素AT2、缓激肽B1、大麻素CB1、碳酸酐酶II、乙酰胆碱酯酶、环氧合酶(COX-1)、环氧合酶(COX-2)、多巴胺D1、多巴胺D2L、多巴胺D3、多巴胺D4.2、GABA B1A、GABA B1B、组胺H1、组胺H2、咪唑啉I2(中枢)、MAO A、MAO B、胆碱M1、胆碱M2、胆碱M3、阿片剂κ(OP2、KOP)、阿片剂1(OP3、MOP)、金属蛋白酶、磷酸二酯酶4(PDE4)、磷酸二酯酶5(PDE5)、5-HT2B、NK2、NK3、多巴胺转运体、去甲肾上腺素转运体、血清素转运体(SERT)、抗利尿激素V1A。下列实施例的化合物具有抑制CNS相关的受体和酶的活性,如随后的选择性试验所述,在10μM下,通常小于50%抑制。这种结果表现出了所述化合物用作CH24H的定量成像的放射性示踪剂的固有活性。通常,本领域普通技术人员可以理解,如果一种物质具有抑制其它CNS相关的受体和酶的活性,在10μM下小于50%,则认为这种物质可有效用于CH24H的定量成像。

[0782] 本发明的化合物显示出优良的BBB(脑-血液屏障)渗透性。另外,本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物都显示出了优选1-10%的%ID值,更优选2-4%的%ID值,%ID值计算如下:脑中的全部放射性(MBq) X 100/注射的放射性(MBq)。本发明的化合物显示出了与纹状体(尾状,壳核)的高特异性结合,纹状体是富含CH24H的区域。另外,与特定区域(例如,尾状,壳核)相比,在脑中从非特定区域(例如,小脑)洗净(washout)更快,使得它们作为潜在PET放射性配体更有吸引力。由于本发明申请、WO 2013/054822 A1、WO 2014/061676 A1、WO 2014/092100 A1、WO 2014/163161 A1和WO 2014/163162 A1公开的所有化合物显示出了效果,所以,它们用作CH24H的PET放射性配体。

实施例

[0783] 下面根据参考实施例、实施方案、制剂实施例和实验实施例,详细说明本发明。由于这些只是实施例,所以,本发明不限于这些实施例,在不背离本发明范围的范围内,可以改变本发明。

[0784] 在下面的实施例中,“室温”通常是指大约10℃至大约35℃。混合溶剂所表明的比例是体积混合比例,除非另作说明。%是指wt%,除非另作说明。

[0785] 在硅胶柱色谱中,NH是指氨基丙基硅烷结合的硅胶。在HPLC(高效液相色谱)中,C18是指十八烷基结合的硅胶。洗脱溶剂的比例是体积混合比例,除非另作说明。

[0786] 说明书中使用的缩写是指下列缩写。

[0787] THF:四氢呋喃

[0788] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0789] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[0790] DMSO:二甲亚砜

[0791] $[M+H]^+$:分子离子峰

[0792] M:摩尔浓度

[0793] IPE:二异丙醚

[0794] HATU:2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐

[0795] HPLC:高效液相色谱

[0796] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0797] NMP:N-甲基-2-吡咯烷酮

[0798] ^1H NMR (质子核磁共振波谱) 是利用Fourier转化型NMR测定的。对于分析,使用ACD/SpecManager (商标名),等等。没有描述非常轻的质子的峰,例如,羟基、氨基,等等。

[0799] 用LC/MS (液相色谱-质谱) 测定MS (质谱)。作为API (气压电离),使用ESI (电喷雾电离) 方法或APCI (气压化学电离) 方法。数据表示那些实测数据。通常,观察分子离子峰。在化合物具有叔丁氧羰基(-Boc)的情况下,可以观察到除去叔丁氧羰基或叔丁基之后的碎片离子峰。在化合物具有羟基(-OH)的情况下,可以观察到除去水之后的碎片离子峰。在盐的情况下,通常观察到游离形式的分子离子峰或碎片离子峰。

[0800] 元素分析值(Anal.)表示计算值(Calcd)和实测值(Found)。

[0801] 参考实施例

[0802] 参考实施例1

[0803] N-环丙基-1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

[0804] A) 1-(2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基)哌啶-4-甲酸乙酯

[0805] 在室温下,向哌啶-4-甲酸乙酯(8.0g)和碳酸钾(9.6g)的乙腈(90mL)混合物中逐滴加入2-氯-1-(4-氟苯基)乙酮(8.0g)/乙腈(60mL)。将该混合物在相同温下搅拌过夜。将该反应混合物真空浓缩,用水稀释,并用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤提取物,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到标题化合物(13g)。

[0806] MS (API+), 实测值:294.1。

[0807] B) 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-甲酸乙酯

[0808] 将1-(2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基)哌啶-4-甲酸乙酯(13g)和DMF-DMA(82mL)的混合物回流过夜。真空浓缩该混合物。将该混合物溶解到正丁醇(40mL)和DIPEA(40mL)中。将醋酸甲脒(Formamidinium acetate,16g)加入到该混合物中,并将该混合物在100℃下搅拌过夜。将该混合物用水稀释,并用乙酸乙酯提取。用水和盐水洗涤提取物,用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(9.9g)。

[0809] MS (API+), 实测值:330.1。

[0810] C) 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-甲酸

[0811] 在室温下,向1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-甲酸乙酯(9.9g)的THF(80mL)和甲醇(20mL)混合物中加入2M氢氧化钠水溶液(30mL)。在相同温度下搅拌1.5小时之后,真空浓缩该混合物,用水稀释,并用2M盐酸中和。收集所得到的固体,真空干燥,得到标题化合物(8.3g)。

[0812] MS (API+), 实测值: 302.1。

[0813] D) N-环丙基-1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

[0814] 将1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-甲酸(0.10g)、N-甲基环丙胺(28mg)、HATU(0.15g)、DIPEA(0.15mL)和DMF(2.0mL)的混合物在室温下搅拌4小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(94mg)。

[0815] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 0.70-0.81(2H, m), 0.85-0.96(2H, m), 1.65-1.77(2H, m), 1.82-1.99(2H, m), 2.62-2.75(3H, m), 2.93(3H, s), 3.02-3.17(1H, m), 3.24-3.37(2H, m), 7.13-7.22(2H, m), 8.11-8.20(2H, m), 8.42(1H, s), 8.90(1H, s)。

[0816] 参考实施例2

[0817] (3-氟氮杂环丁烷-1-基)(1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-基)甲酮

[0818] 将1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-甲酸(0.10g)、3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.056g)、HATU(0.16g)、DIPEA(0.23mL)和DMF(2.0mL)的混合物在室温下搅拌18小时。将该混合物用乙酸乙酯和水稀释,并用乙酸乙酯提取。将有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并与乙醚一起研磨,得到标题化合物(0.11g)。

[0819] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.94(4H, m), 2.18-2.31(1H, m), 2.59-2.73(2H, m), 3.21-3.34(2H, m), 4.03-4.49(4H, m), 5.18-5.46(1H, m), 7.12-7.21(2H, m), 8.09-8.17(2H, m), 8.41(1H, s), 8.90(1H, s)。

[0820] 参考实施例3

[0821] 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[0822] A) 4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氟吡啶

[0823] 将对甲苯磺酸一水合物(0.58g)、4-氯-3-氟吡啶(2.0g)、4-氯-1H-吡唑(1.7g)和2-丙醇(10mL)的混合物在130℃下用微波照射2小时。将该混合物冷却至室温,向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(2.2g)。

[0824] MS (API+), 实测值: 198.2, 200.0。

[0825] B) 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯

[0826] 将4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-3-氟吡啶(3.4g)、哌啶-4-甲酸乙酯(13mL)、碳酸钾(7.1g)和NMP(15mL)的混合物在180℃下搅拌4小时。在0℃,向该混合物中加入水,并用乙酸乙酯提取该混合物。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(5.3g)。

[0827] ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.16-1.23(3H, m), 1.56-1.74(2H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.37-2.46(1H, m), 2.66-2.79(2H, m), 2.89(2H, dt, $J=12.1, 3.2\text{Hz}$), 4.09(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.96(1H, s), 8.36(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.48(1H, s), 8.77(1H, s)。

[0828] C) 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸

[0829] 将1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯(5.3g)溶于THF(55mL)和乙醇(20mL)中,向该混合物中加入2M氢氧化钠水溶液(12mL),并将该混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物用1M盐酸(24mL)中和,过滤收集沉淀的固体,得到标题化合物(4.0g)。

[0830] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.55-1.71 (2H, m), 1.84 (2H, dd, $J=13.3, 3.0\text{Hz}$), 2.25-2.39 (1H, m), 2.64-2.76 (2H, m), 2.89 (2H, dt, $J=12.0, 3.3\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, s), 12.27 (1H, brs)。

[0831] D) 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[0832] 将1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(0.50g)、N-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺(0.16g)、HATU(0.81g)、三乙胺(0.91mL)和DMF(8.2mL)的混合物在室温下搅拌3小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH, 乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/己烷结晶,得到标题化合物(0.43g)。

[0833] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.65 (2H, m), 1.65-2.11 (6H, m), 2.61 (1H, brs), 2.71-2.97 (5H, m), 3.13 (2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.37-3.59 (2H, m), 3.94-4.16 (2H, m), 4.66-4.84 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.59 (1H, s)。

[0834] 参考实施例4

[0835] (3-氟氮杂环丁烷-1-基)(1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮

[0836] A) 3-氟-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶

[0837] 将对甲苯磺酸一水合物(0.83g)、4-氯-3-氟吡啶(2.9g)、4-甲基-1H-吡唑(1.9mL)和2-丙醇(14mL)的混合物在130℃下用微波照射2小时。向该混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(3.3g)。

[0838] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (3H, s), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, dd, $J=7.0, 5.5\text{Hz}$), 8.18 (1H, dd, $J=1.9, 0.8\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$)。

[0839] B) 1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯

[0840] 将3-氟-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶(2.5g)、哌啶-4-甲酸乙酯(4.3mL)、碳酸钾(5.8g)和NMP(12mL)的混合物在180℃下搅拌7小时。在室温下,向该混合物中加入哌啶-4-甲酸乙酯(2.0mL),并将该混合物在180℃下搅拌2小时,而后在室温下搅拌过夜。在0℃,向该混合物中加入水,并用乙酸乙酯提取该混合物。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(2.8g)。

[0841] MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 315.2$ 。

[0842] C) 1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸

[0843] 向1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯(1.2g)、THF(15mL)和乙醇(5.0mL)溶液中加入2M氢氧化钠水溶液(3.0mL),并将该混合物在室温下搅拌过夜。

将该混合物冷却至0℃,并用1M盐酸(6.0mL)中和。过滤收集沉淀的固体,用水洗涤,得到标题化合物(0.84g)。

[0844] MS (API+): $[M+H]^+$ 287.2。

[0845] D) (3-氟氮杂环丁烷-1-基)(1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮

[0846] 将1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(60mg)、3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(28mg)、HATU(96mg)、DIPEA(0.091mL)和DMF(2.0mL)的混合物在室温下搅拌4小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(68mg)。

[0847] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.99(4H, m), 2.17(3H, s), 2.20-2.33(1H, m), 2.64-2.78(2H, m), 3.07-3.19(2H, m), 4.04-4.52(4H, m), 5.19-5.48(1H, m), 7.54(1H, s), 7.60(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.32-8.36(2H, m), 8.39(1H, s)。

[0848] 参考实施例5

[0849] (1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[0850] 将1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(0.060g)、3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.026g)、HATU(0.089g)、DIPEA(0.085mL)和DMF(2.0mL)的混合物在室温下搅拌4小时。将该混合物用乙酸乙酯和水稀释,并用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(0.062g)。

[0851] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.69-2.01(4H, m), 2.21-2.36(1H, m), 2.68-2.81(2H, m), 3.05-3.18(2H, m), 4.03-4.53(4H, m), 5.19-5.48(1H, m), 7.59(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.39(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.44(1H, s), 8.56(1H, s)。

[0852] 参考实施例6

[0853] ((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)(1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮

[0854] 将1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(60mg)、(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐(32mg)、HATU(96mg)、DIPEA(0.091mL)和DMF(2.0mL)的混合物在室温下搅拌4小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(68mg)。

[0855] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.68-2.10(5H, m), 2.17(3H, s), 2.20-2.56(2H, m), 2.66-2.79(2H, m), 3.09-3.20(2H, m), 3.45-3.99(4H, m), 5.14-5.44(1H, m), 7.54(1H, s), 7.61(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.32-8.37(2H, m), 8.40(1H, s)。

[0856] 参考实施例7

[0857] ((3R)-3-氟吡咯烷-1-基)(1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮

[0858] 将1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(60mg)、(R)-3-氟吡咯

烷盐酸盐 (32mg)、HATU (96mg)、DIPEA (0.091mL) 和 DMF (2.0mL) 的混合物在室温下搅拌 4 小时。向该混合物中加入水, 并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物 (NH, 乙酸乙酯/己烷), 并将所获得的固体用乙酸乙酯/庚烷结晶, 得到标题化合物 (64mg)。

[0859] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.70–2.15 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.21–2.56 (2H, m), 2.65–2.80 (2H, m), 3.08–3.20 (2H, m), 3.45–4.00 (4H, m), 5.15–5.43 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.33–8.37 (2H, m), 8.40 (1H, s)。

[0860] 参考实施例 8

[0861] (1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮

[0862] 将 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸 (0.060g)、(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (0.030g)、HATU (0.089g)、DIPEA (0.085mL) 和 DMF (2.0mL) 的混合物在室温下搅拌 4 小时。将该混合物用乙酸乙酯和水稀释, 并用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物 (NH, 乙酸乙酯/己烷), 并用乙酸乙酯/庚烷结晶, 得到标题化合物 (0.064g)。

[0863] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.72–2.58 (7H, m), 2.69–2.84 (2H, m), 3.08–3.20 (2H, m), 3.46–4.01 (4H, m), 5.13–5.44 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.59 (1H, s)。

[0864] 参考实施例 9

[0865] (1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)((3R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮

[0866] 将 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸 (60mg)、(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (30mg)、HATU (89mg)、DIPEA (0.085mL) 和 DMF (2.0mL) 的混合物在室温下搅拌 2 小时。向该混合物中加入水, 并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物 (NH, 乙酸乙酯/己烷), 并将所获得的固体用乙酸乙酯/庚烷结晶, 得到标题化合物 (63mg)。

[0867] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.74–2.59 (7H, m), 2.69–2.84 (2H, m), 3.07–3.20 (2H, m), 3.45–3.99 (4H, m), 5.15–5.44 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.46 (1H, s), 8.59 (1H, s)。

[0868] 参考实施例 10

[0869] (1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-基)((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮

[0870] 将 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-甲酸 (0.060g)、(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (0.030g)、HATU (0.091g)、DIPEA (0.087mL) 和 DMF (2.0mL) 的混合物在室温下搅拌 4 小时。将该混合物用乙酸乙酯和水稀释, 并用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物 (NH, 乙酸乙酯/己烷), 并用乙酸乙酯/庚烷结晶, 得到标题化合物 (0.059g)。

[0871] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.66–2.54 (7H, m), 2.61–2.74 (2H, m), 3.25–3.36 (2H, m), 3.45–3.98 (4H, m), 5.14–5.41 (1H, m), 7.12–7.22 (2H, m), 8.11–8.18 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s)。

[0872] 参考实施例11

[0873] 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-基)((3R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮

[0874] 将1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-甲酸(60mg)、(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐(30mg)、HATU(91mg)、DIPEA(0.087mL)和DMF(2.0mL)的混合物在室温下搅拌4小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(60mg)。

[0875] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.64-2.53(7H,m), 2.61-2.75(2H,m), 3.24-3.37(2H,m), 3.46-3.98(4H,m), 5.13-5.43(1H,m), 7.12-7.21(2H,m), 8.10-8.18(2H,m), 8.42(1H,s), 8.90(1H,s)。

[0876] 参考实施例12

[0877] 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[0878] 将1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-甲酸(60mg)、N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)胺(28mg)、HATU(91mg)、DIPEA(0.087mL)和DMF(2.0mL)的混合物在室温下搅拌4小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(68mg)。

[0879] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.46-2.06(8H,m), 2.48-2.77(3H,m), 2.81-2.95(3H,m), 3.21-3.57(4H,m), 3.96-4.13(2H,m), 4.62-4.84(1H,m), 7.12-7.21(2H,m), 8.10-8.19(2H,m), 8.42(1H,s), 8.90(1H,s)。

[0880] 参考实施例13

[0881] 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0882] A) 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0883] 将1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(0.50g)、(S)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(0.20g)、HATU(0.81g)、三乙胺(0.91mL)和DMF(5.4mL)的混合物在室温下搅拌3小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/己烷结晶,得到标题化合物(0.51g)。

[0884] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.72-1.96(5H,m), 2.10-2.37(2H,m), 2.73(2H,td, $J=10.8, 4.2\text{Hz}$), 3.04-3.18(2H,m), 3.67(1H,dd, $J=9.5, 2.3\text{Hz}$), 3.74-3.87(2H,m), 3.89-4.00(1H,m), 4.49-4.62(1H,m), 5.71(1H,d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.59(1H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.66(1H,d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.39(1H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.44(1H,s), 8.54(1H,d, $J=0.8\text{Hz}$)。

[0885] B) 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0886] 在冰冷却下,向1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺(0.12g)和DMF(2.0mL)的混合物中加入氢化钠(60%, 19mg),并将该混合物搅拌30分钟。向该混合物中加入甲基碘(0.030mL),并将该混合物在冰冷却下搅拌1小时。

向该混合物中加入饱和氯化铵水溶液、乙酸乙酯和吡啶,并用乙酸乙酯提取该混合物。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(0.094g)。

[0887] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.71-2.03 (5H, m), 2.19-2.35 (1H, m), 2.53-3.02 (6H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 4.01-4.12 (1H, m), 5.30-5.44 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, s)。

[0888] 参考实施例14

[0889] 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0890] A) 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0891] 将1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(0.50g)、(R)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(0.20g)、HATU(0.81g)、三乙胺(0.91mL)和DMF(5.4mL)的混合物在室温下搅拌3小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/己烷结晶,得到标题化合物(0.50g)。

[0892] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.69-1.97 (5H, m), 2.10-2.37 (2H, m), 2.73 (2H, td, $J=10.8, 4.2\text{Hz}$), 3.05-3.17 (2H, m), 3.67 (1H, dd, $J=9.5, 2.3\text{Hz}$), 3.73-3.87 (2H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 4.55 (1H, ddt, $J=7.6, 5.1, 2.4\text{Hz}$), 5.69 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.44 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$)。

[0893] B) 1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0894] 在冰冷却下,向1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺(0.12g)和DMF(2.0mL)的混合物中加入氢化钠(60%, 19mg),并将该混合物搅拌30分钟。向该混合物中加入甲基碘(0.030mL),并将该混合物在冰冷却下搅拌1小时。向该混合物中加入饱和氯化铵水溶液、乙酸乙酯和吡啶,并用乙酸乙酯提取该混合物。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(0.092g)。

[0895] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.70-2.03 (5H, m), 2.18-2.35 (1H, m), 2.53-3.04 (6H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 4.01-4.12 (1H, m), 5.31-5.43 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, s)。

[0896] 参考实施例15

[0897] 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0898] A) 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0899] 将1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-甲酸(0.30g)、(S)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(0.15g)、HATU(0.45g)、DIPEA(0.43mL)和DMF(5.0mL)的混合物在室温下搅拌4小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(0.32g)。

[0900] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.70–1.87 (5H, m), 2.06–2.19 (1H, m), 2.22–2.36 (1H, m), 2.59–2.71 (2H, m), 3.21–3.34 (2H, m), 3.66 (1H, dd, $J=9.4, 2.3\text{Hz}$), 3.74–3.85 (2H, m), 3.89–3.99 (1H, m), 4.47–4.60 (1H, m), 5.63 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.12–7.21 (2H, m), 8.08–8.16 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s)。

[0901] B) 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0902] 在冰冷却下,向1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺(0.12g)和DMF(2.0mL)的混合物中加入氢化钠(60%, 19mg),并将该混合物搅拌30分钟。向该混合物中加入甲基碘(0.034mL),并将该混合物在冰冷却下搅拌2.5小时。向该混合物中加入饱和氯化铵水溶液、乙酸乙酯和吡啶,并用乙酸乙酯提取该混合物。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH, 乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(0.091g)。

[0903] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.66–2.03 (5H, m), 2.17–2.35 (1H, m), 2.46–2.75 (3H, m), 2.83–3.01 (3H, m), 3.23–3.35 (2H, m), 3.60–3.82 (3H, m), 4.00–4.12 (1H, m), 5.27–5.42 (1H, m), 7.12–7.22 (2H, m), 8.09–8.19 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s)。

[0904] 参考实施例16

[0905] 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0906] A) 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0907] 将1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-甲酸(0.30g)、(R)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(0.15g)、HATU(0.45g)、DIPEA(0.43mL)和DMF(5.0mL)的混合物在室温下搅拌4小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH, 乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(0.34g)。

[0908] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.71–1.86 (5H, m), 2.04–2.18 (1H, m), 2.22–2.36 (1H, m), 2.59–2.71 (2H, m), 3.22–3.32 (2H, m), 3.62–3.69 (1H, m), 3.74–3.85 (2H, m), 3.89–3.99 (1H, m), 4.47–4.60 (1H, m), 5.63 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.12–7.22 (2H, m), 8.06–8.17 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s)。

[0909] B) 1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0910] 在冰冷却下,向1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺(0.12g)和DMF(2.0mL)的混合物中加入氢化钠(60%, 19mg),并将该混合物搅拌30分钟。向该混合物中加入甲基碘(0.034mL),并将该混合物在冰冷却下搅拌2.5小时。向该混合物中加入饱和氯化铵水溶液、乙酸乙酯和吡啶,并用乙酸乙酯提取该混合物。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH, 乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(0.087g)。

[0911] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.65–2.02 (5H, m), 2.16–2.36 (1H, m), 2.48–2.77 (3H, m), 2.84–3.02 (3H, m), 3.24–3.35 (2H, m), 3.60–3.81 (3H, m), 4.00–4.11 (1H, m), 5.29–5.41 (1H, m), 7.12–7.21 (2H, m), 8.10–8.19 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s)。

[0912] 参考实施例17

[0913] N-(2-氟乙基)-1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[0914] A) 1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[0915] 将1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(1.0g)、四氢-2H-吡喃-4-胺(0.36mL)、HATU(1.7g)、三乙胺(1.9mL)和DMF(12mL)的混合物在室温下搅拌3小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/己烷结晶,得到标题化合物(0.78g)。

[0916] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.54(2H,m), 1.78-1.98(6H,m), 2.06-2.21(4H,m), 2.70(2H,dt, $J=11.7, 7.2\text{Hz}$), 3.12(2H,d, $J=12.1\text{Hz}$), 3.48(2H,td, $J=11.7, 2.3\text{Hz}$), 3.88-4.09(3H,m), 5.37(1H,d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.54(1H,s), 7.60(1H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.30-8.36(2H,m), 8.39(1H,s)。

[0917] B) N-(2-氟乙基)-1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[0918] 向1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺(0.12g)和DMF(2.0mL)的混合物中加入氢化钠(60%, 19mg),并将该混合物搅拌30分钟。向该混合物中加入2-氟乙基4-甲基苯磺酸酯(0.11g)的DMF(1.0mL)溶液,并将该混合物在室温下搅拌16小时。向该混合物中加入饱和氯化铵水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(3.4mg)。

[0919] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.61-2.04(8H,m), 2.17(3H,s), 2.56-2.85(3H,m), 3.06-3.22(2H,m), 3.38-3.89(5H,m), 3.97-4.15(2H,m), 4.35-4.74(2H,m), 7.54(1H,s), 7.61(1H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.31-8.45(3H,m)。

[0920] 参考实施例18

[0921] N-(2-氟乙基)-1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0922] A) 1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0923] 将1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(1.0g)、(S)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(0.43g)、HATU(1.7g)、三乙胺(1.9mL)和DMF(12mL)的混合物在室温下搅拌3小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/己烷结晶,得到标题化合物(0.82g)。

[0924] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.72-1.92(5H,m), 2.07-2.21(4H,m), 2.22-2.38(1H,m), 2.69(2H,dt, $J=11.7, 7.2\text{Hz}$), 3.12(2H,d, $J=12.1\text{Hz}$), 3.66(1H,dd, $J=9.5, 2.7\text{Hz}$), 3.74-3.87(2H,m), 3.88-4.01(1H,m), 4.47-4.61(1H,m), 5.73(1H,d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.54(1H,s), 7.60(1H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.31(1H,d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.35(1H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.39(1H,s)。

[0925] B) N-(2-氟乙基)-1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3S)-四氢呋喃-

3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0926] 向1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺(0.12g)和DMF(2.0mL)的混合物中加入氢化钠(60%, 20mg),并将该混合物搅拌30分钟。向该混合物中加入2-氟乙基4-甲基苯磺酸酯(0.11g)的DMF(1.0mL)溶液,并将该混合物在室温下搅拌16小时。向该混合物中加入饱和氯化铵水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(12mg)。

[0927] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.70-2.06(5H, m), 2.18(3H, s), 2.23-2.41(1H, m), 2.62-2.84(3H, m), 3.06-3.22(2H, m), 3.51-3.90(5H, m), 4.03-4.14(1H, m), 4.42-5.00(3H, m), 7.54(1H, s), 7.61(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.31-8.43(3H, m)。

[0928] 参考实施例19

[0929] N-(2-氟乙基)-1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0930] A) 1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0931] 将1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(1.0g)、(R)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(0.43g)、HATU(1.7g)、三乙胺(1.9mL)和DMF(12mL)的混合物在室温下搅拌3小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH, 乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/己烷结晶,得到标题化合物(0.83g)。

[0932] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.93(5H, m), 2.05-2.37(5H, m), 2.69(2H, dt, $J=12.0, 7.2\text{Hz}$), 3.12(2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.67(1H, dd, $J=9.5, 2.3\text{Hz}$), 3.73-3.87(2H, m), 3.88-4.00(1H, m), 4.55(1H, dtd, $J=7.6, 4.8, 2.8\text{Hz}$), 5.75(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.54(1H, s), 7.60(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.31(1H, s), 8.34(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.39(1H, s)。

[0933] B) N-(2-氟乙基)-1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺

[0934] 向1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺(0.12g)和DMF(2.0mL)的混合物中加入氢化钠(60%, 20mg),并将该混合物搅拌30分钟。向该混合物中加入2-氟乙基4-甲基苯磺酸酯(0.11g)的DMF(1.0mL)溶液,并将该混合物在室温下搅拌16小时。向该混合物中加入饱和氯化铵水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(12mg)。

[0935] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.70-2.04(5H, m), 2.17(3H, s), 2.22-2.39(1H, m), 2.62-2.84(3H, m), 3.07-3.22(2H, m), 3.50-3.92(5H, m), 4.03-4.14(1H, m), 4.43-5.01(3H, m), 7.54(1H, s), 7.61(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.31-8.44(3H, m)。

[0936] 参考实施例20

[0937] (1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[0938] A) 4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氟吡啶

[0939] 将对甲苯磺酸一水合物(0.30g)、4-氯-3-氟吡啶(1.0g)、4-溴-1H-吡唑(1.3g)和2-丙醇(5.0mL)的混合物在130℃下用微波照射2小时。将该混合物冷却至室温,向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.5g)。

[0940] MS (API+), 实测值: 242.0, 244.0。

[0941] B) 1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯

[0942] 将4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氟吡啶(3.0g)、哌啶-4-甲酸乙酯(4.2mL)和NMP(12mL)的混合物在180℃下搅拌4小时。用硅胶柱色谱纯化该混合物(乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯/己烷洗涤,得到标题化合物(2.3g)。

[0943] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.73-1.91 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.99-3.13 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.70 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.44 (1H, s), 8.58 (1H, s)。

[0944] C) 1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸

[0945] 将1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯(1.2g)、2M氢氧化钠水溶液(2.4mL)、THF(4.0mL)和乙醇(4.0mL)的混合物在室温下搅拌3小时。浓缩该混合物,并将残余物用2M盐酸(2.4mL)中和。过滤收集沉淀,用水洗涤,并减压干燥,得到标题化合物(1.1g)。

[0946] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.54-1.72 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 2.26-2.41 (1H, m), 2.64-2.77 (2H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, s), 12.26 (1H, s)。

[0947] D) (1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[0948] 将1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(0.078g)、3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.025g)、HATU(0.11g)、三乙胺(0.12mL)和DMF(1.0mL)的混合物在室温下搅拌3小时。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH, 乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯/己烷结晶,得到标题化合物(0.052g)。

[0949] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.68-2.03 (4H, m), 2.17-2.37 (1H, m), 2.64-2.84 (2H, m), 3.03-3.19 (2H, m), 4.02-4.53 (4H, m), 5.15-5.49 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.44 (1H, s), 8.59 (1H, s)。

[0950] 参考实施例21

[0951] (3-氟氮杂环丁烷-1-基)(1-(4-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮

[0952] A) 3-氟-N-(2-羟丙基)异烟酰胺

[0953] 在氮气氛围中,将3-氟异烟碱酸(3-fluoroisonicotinic acid, 4.5g)和亚硫酰氯(20mL)的混合物在回流下加热4小时。减压浓缩该混合物,并向残余物中加入无水THF(20mL)。在0℃,向该混合物中逐滴加入1-氨基丙-2-醇(2.9g)、DIPEA(12mL)和THF(20mL)的混合物,并将该混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩该混合物,并向残余物中加入THF。过滤

除去不溶性物质,并减压浓缩滤液。将残余物用硅胶柱色谱纯化(甲醇/乙酸乙酯),得到标题化合物(4.9g)。

[0954] MS (API+): $[M+H]^+$ 199.1。

[0955] B) 3-氟-N-(2-氧代丙基)异烟酰胺

[0956] 在室温下,向3-氟-N-(2-羟丙基)异烟酰胺(4.4g)、三乙胺(6.2mL)和DMSO(70mL)的混合物中加入三氧化硫复合物(7.0g),并将该混合物搅拌过夜。减压浓缩该混合物,并向残余物中加入水和乙酸乙酯。将该混合物用1M氢氧化钠水溶液碱化,并用乙酸乙酯和THF提取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.9g)。

[0957] MS (API+): $[M+H]^+$ 197.2。

[0958] C) 2-(3-氟吡啶-4-基)-5-甲基噻唑

[0959] 向3-氟-N-(2-氧代丙基)异烟酰胺(1.9g)和甲苯(30mL)的混合物中加入2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷2,4-二硫化物(4.7g),并将该混合物在110℃下搅拌1小时。将该混合物减压浓缩,并利用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.0g)。

[0960] MS (API+): $[M+H]^+$ 195.1。

[0961] D) 1-(4-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯

[0962] 将2-(3-氟吡啶-4-基)-5-甲基噻唑(500mg)、哌啶-4-甲酸乙酯(610mg)、碳酸钾(530mg)和NMP(2.0mL)的混合物在150℃下搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,并向其中加入哌啶-4-甲酸乙酯(2.0mL)。将该混合物在180℃下搅拌2小时,而后在室温下搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,向其中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(780mg)。

[0963] MS (API+): $[M+H]^+$ 332.2。

[0964] E) 1-(4-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸

[0965] 将1-(4-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯(770mg)溶于THF(5.0mL)和甲醇(2.0mL)中,向该溶液中加入2M氢氧化钠水溶液(2.3mL),并将该混合物在室温下搅拌2小时。将该混合物用1M盐酸(4.7mL)中和,过滤收集沉淀的固体,得到标题化合物(480mg)。

[0966] MS (API+): $[M+H]^+$ 304.1。

[0967] F) (3-氟氮杂环丁烷-1-基)(1-(4-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮

[0968] 将1-(4-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(0.080g)、3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.035g)、HATU(0.12g)、DIPEA(0.12mL)和DMF(2.0mL)的混合物在室温下搅拌18小时。将该混合物用乙酸乙酯和水稀释,并用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(0.071g)。

[0969] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.74-1.92(2H,m), 2.12-2.28(2H,m), 2.29-2.41(1H,m), 2.53(3H,d, $J=0.9\text{Hz}$), 2.86-2.99(2H,m), 3.15-3.27(2H,m), 4.07-4.57(4H,m), 5.22-5.50

(1H,m), 7.60 (1H,d,J=0.9Hz), 8.09 (1H,d,J=5.1Hz), 8.45 (1H,d,J=5.1Hz), 8.58 (1H,s)。

[0970] 参考实施例22

[0971] ((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)(1-(4-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮

[0972] 将1-(4-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(0.080g)、(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐(0.040g)、HATU(0.12g)、DIPEA(0.12mL)和DMF(2.0mL)的混合物在室温下搅拌18小时。将该混合物用乙酸乙酯和水稀释,并用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(0.075g)。

[0973] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.78-2.65 (10H,m), 2.87-3.02 (2H,m), 3.17-3.28 (2H,m), 3.49-4.03 (4H,m), 5.16-5.47 (1H,m), 7.60 (1H,d,J=0.9Hz), 8.09 (1H,d,J=5.1Hz), 8.45 (1H,d,J=5.1Hz), 8.59 (1H,s)。

[0974] 参考实施例23

[0975] N-(4-氟苄基)-N-(2-氟乙基)-4-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[0976] A) 4-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[0977] 在-78℃,向哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.41g)和THF(5.0mL)的混合物中加入正丁基锂/己烷溶液(1.6M,1.4mL),并将该混合物在氮气氛围中搅拌30分钟。向该混合物中加入3-氟-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶(0.30g)的THF(1.0mL)溶液,并将该混合物在氮气氛围中、在-78℃下搅拌15分钟。将该混合物升温至室温,并搅拌1小时。向该混合物中加入饱和氯化铵水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(0.26g)。

[0978] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.46-1.49 (9H,m), 2.17 (3H,s), 2.81-2.88 (4H,m), 3.45-3.56 (4H,m), 7.55 (1H,s), 7.58 (1H,d,J=5.3Hz), 8.29 (1H,s), 8.38 (2H,t,J=2.7Hz)。

[0979] B) 1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌嗪

[0980] 向4-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(1.2g)、乙酸乙酯(10mL)和甲醇(5.0mL)的混合物中加入4M氯化氢/乙酸乙酯溶液(10mL),并将该混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂。向残余物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将该水溶液用1M氢氧化钠水溶液碱化,向其中加入饱和盐水,并将该混合物用乙酸乙酯和THF的混合溶剂提取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂,得到标题化合物(0.86g)。

[0981] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.17 (3H,s), 2.81-2.90 (4H,m), 2.91-3.00 (4H,m), 7.54 (1H,s), 7.59 (1H,d,J=4.9Hz), 8.32-8.43 (3H,m)。

[0982] C) N-(4-氟苄基)-4-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[0983] 在冰冷却下,向二(三氯甲基)碳酸酯(31mg)、DIPEA(0.11mL)和THF(2.0mL)的混合物中加入(4-氟苄基)甲胺(0.035mL)的THF(0.5mL)溶液,并将该混合物搅拌10分钟。向该混合物中加入1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌嗪(50mL)的THF(0.5mL)溶液,并将该混合物在室温下搅拌30分钟。向该混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有

机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/己烷结晶,得到标题化合物(51mg)。

[0984] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.16 (3H, s), 2.84–2.92 (4H, m), 3.41–3.51 (4H, m), 4.40 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.74 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 6.97–7.06 (2H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.53–7.59 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.34–8.42 (2H, m)。

[0985] D) N-(4-氟苄基)-N-(2-氟乙基)-4-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[0986] 在0℃,向N-(4-氟苄基)-4-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(0.12g)、15-冠5-醚(0.079mL)和THF(2.0mL)的混合物中加入氢化钠(0.016g),并将该混合物在室温下搅拌30分钟。向该混合物中加入2-氟乙基4-甲基苯磺酸酯(0.12g)的THF溶液(1.0mL),并将该混合物在室温下搅拌4天。向该混合物中加入氯化铵水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷和甲醇/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.072g)。

[0987] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.17 (3H, s), 2.87–2.96 (4H, m), 3.32–3.50 (6H, m), 4.44–4.67 (4H, m), 6.99–7.09 (2H, m), 7.17–7.25 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.28 (1H, s), 8.36–8.40 (2H, m)。

[0988] 参考实施例24

[0989] N-苄基-N-(2-氟乙基)-4-(4-苯基嘧啶-5-基)哌嗪-1-甲酰胺

[0990] A) 4-(2-氧代-2-苄乙基)哌嗪-1-甲酸苄基酯

[0991] 在室温下,向哌嗪-1-甲酸苄基酯(3.1g)、碳酸钾(2.7g)和乙腈(30mL)的混合物中逐滴加入2-氯-1-苯乙酮(2.0g)和乙腈(20mL)的混合物,并将该混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂,用水稀释残余物,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(4.2g)。

[0992] MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 339.1$ 。

[0993] B) 4-(4-苯基嘧啶-5-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯

[0994] 将4-(2-氧代-2-苄乙基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(4.2g)和N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(40mL)的混合物在100℃下搅拌过夜。减压蒸发溶剂。向残余物、正丁醇(50mL)和DIPEA(50mL)的混合物中加入醋酸甲脒(7.7g),并将该混合物在110℃下搅拌过夜。减压蒸发溶剂,用水稀释残余物,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/己烷),而后用硅胶柱色谱纯化(NH,乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(3.1g)。

[0995] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.92 (4H, brs), 3.46–3.59 (4H, m), 5.12 (2H, s), 7.29–7.39 (5H, m), 7.42–7.52 (3H, m), 7.99–8.07 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.95 (1H, s)。

[0996] C) 4-苯基-5-(哌嗪-1-基)嘧啶

[0997] 在氢气氛围中,将4-(4-苯基嘧啶-5-基)哌嗪-1-甲酸苄基酯(3.1g)、10%钯碳(大约50%水润湿的产品,0.30g)和乙醇(30mL)的混合物在50℃下搅拌3小时。过滤除去催化剂,并减压蒸发溶剂,得到标题化合物(1.9g)。

[0998] MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 241.1$ 。

[0999] D) N-苄基-4-(4-苯基嘧啶-5-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1000] 在室温下,向4-苯基-5-(哌嗪-1-基)嘧啶(100mg)和THF(2.0mL)的混合物中加入异氰酸苄酯(0.054mL),并将该混合物在室温下搅拌4小时。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并将所获得的固体用乙酸乙酯/己烷重结晶,得到标题化合物(120mg)。

[1001] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 2.85-3.00(4H,m), 3.28-3.47(4H,m), 4.42(2H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.69(1H,t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.27-7.37(5H,m), 7.41-7.51(3H,m), 7.99-8.07(2H,m), 8.40(1H,s), 8.95(1H,s)。

[1002] E) N-苄基-N-(2-氟乙基)-4-(4-苯基嘧啶-5-基)哌嗪-1-甲酰胺

[1003] 在冰冷却下,向N-苄基-4-(4-苯基嘧啶-5-基)哌嗪-1-甲酰胺(0.11g)、15-冠5-醚(0.078mL)和THF(2.0mL)的混合物中加入氢化钠(16mg),并将该混合物在室温下搅拌30分钟。向该混合物中加入2-氟乙基4-甲基苯磺酸酯(0.12g)的THF溶液(1.0mL),并将该混合物在室温下搅拌4天。将该反应用氯化铵水溶液淬灭,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷和甲醇/乙酸乙酯),得到标题化合物(43mg)。

[1004] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 2.91-3.01(4H,m), 3.28-3.50(6H,m), 4.42-4.65(4H,m), 7.17-7.38(5H,m), 7.43-7.52(3H,m), 8.03-8.10(2H,m), 8.40(1H,s), 8.94(1H,s)。

[1005] 参考实施例25

[1006] (1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮

[1007] 将1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(0.30g)、(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐(0.13g)、HATU(0.39g)、DIPEA(0.37mL)和DMF(3.0mL)的混合物在室温下搅拌18小时。将该混合物用乙酸乙酯和水稀释,并用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷),并用乙酸乙酯/庚烷结晶,得到标题化合物(0.31g)。

[1008] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.73-2.59(7H,m), 2.68-2.85(2H,m), 3.06-3.21(2H,m), 3.47-4.01(4H,m), 5.14-5.44(1H,m), 7.59(1H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.69(1H,s), 8.39(1H,d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.46(1H,s), 8.61(1H,s)。

[1009] 参考实施例26

[1010] (1-(4-(4-环丙基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[1011] 将(1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮(0.10g)、碳酸钾(0.14g)、二(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(0.017g)、环丙基三氟硼酸钾盐(0.11g)、甲苯(2.0mL)和水(0.40mL)的混合物在110℃下用微波照射12小时。将该混合物用硅胶柱色谱(NH,乙酸乙酯/己烷)和HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含有0.1%TFA))纯化。将所获得的级分浓缩,用碳酸氢钠水溶液中和残余物,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂,得到标题化合物(0.045g)。

[1012] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 0.56-0.63(2H,m), 0.88-0.97(2H,m), 1.67-2.00(5H,m),

2.21-2.33 (1H,m) , 2.63-2.80 (2H,m) , 3.05-3.18 (2H,m) , 4.04-4.52 (4H,m) , 5.18-5.50 (1H,m) , 7.46-7.73 (2H,m) , 8.30-8.61 (3H,m) 。

[1013] 参考实施例27

[1014] (1-(4-(4-环丙基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮

[1015] 将(S)-(1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-氟吡咯烷-1-基)甲酮(0.10g)、碳酸钾(0.13g)、二(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(0.017g)、环丙基三氟硼酸钾盐(0.11g)、甲苯(2.0mL)和水(0.40mL)的混合物在110℃下用微波照射12小时。将该混合物用硅胶柱色谱(NH,乙酸乙酯/己烷)和HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含有0.1%TFA))纯化。将所获得的级分浓缩,用碳酸氢钠水溶液中中和残余物,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂,得到标题化合物(0.046g)。

[1016] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 0.55-0.66 (2H,m) , 0.87-0.99 (2H,m) , 1.70-2.57 (8H,m) , 2.65-2.83 (2H,m) , 3.07-3.21 (2H,m) , 3.46-4.01 (4H,m) , 5.13-5.45 (1H,m) , 7.48-7.71 (2H,m) , 8.32-8.64 (3H,m) 。

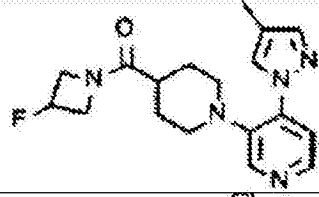
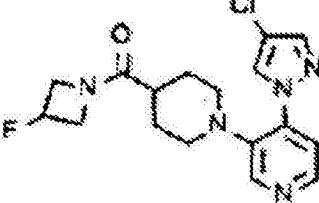
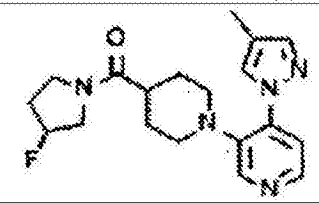
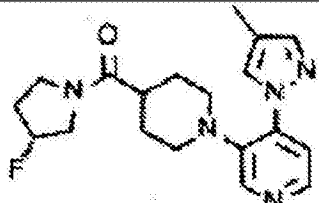
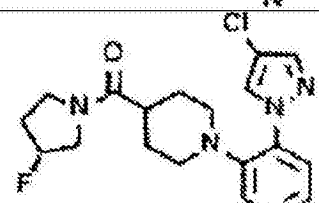
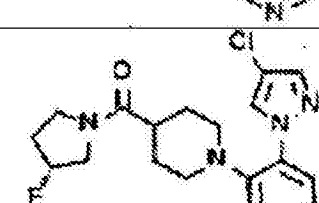
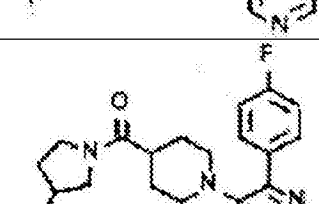
[1017] 按照上述方法或与其类似的方法制备的参考实施例的化合物示于下列表中。表中的MS是指实测值。

[1018] 表1-1

[1019]

参考实施例	IUPAC 名称	结构	MS
1	N-环丙基-1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺		355.2
2	(3-氟氮杂环丁烷-1-基)(1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-基)甲酮		359.1
3	1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺		404.2

[1020]

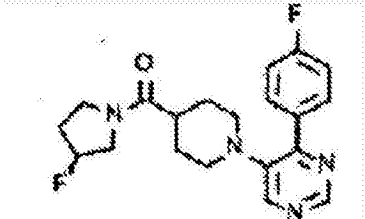
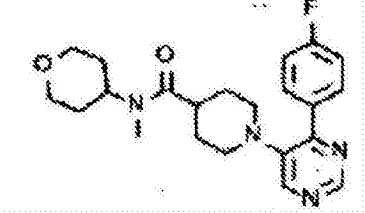
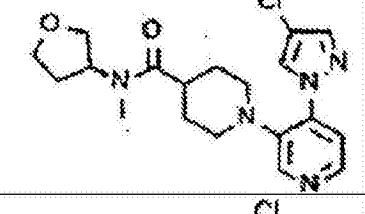
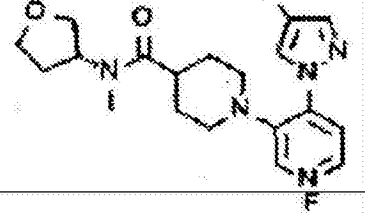
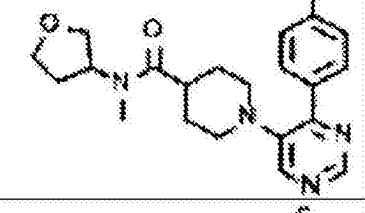
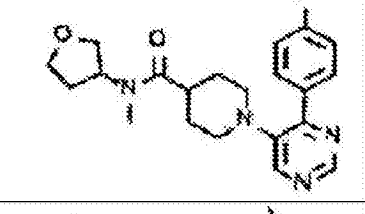
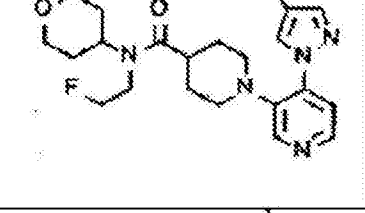
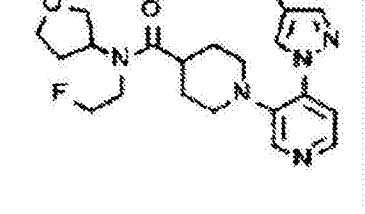
4	(3-氟氮杂环丁烷-1-基)(1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮		344.1
5	(1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮		364.2
6	((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)(1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮		358.1
7	((3R)-3-氟吡咯烷-1-基)(1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮		358.1
8	(1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮		378.1
9	(1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)((3R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮		378.1
10	(1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-基)((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮		373.1

[1021] 表1-2

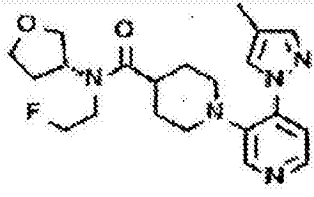
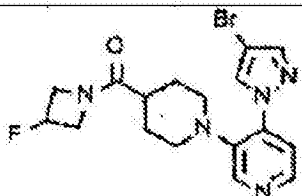
[1022]

参考实施例	IUPAC 名称	结构	MS
-------	----------	----	----

[1023]

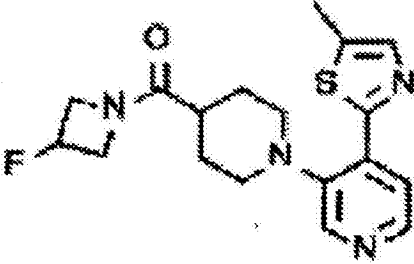
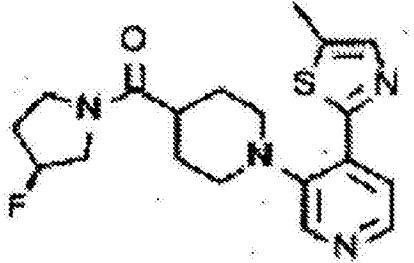
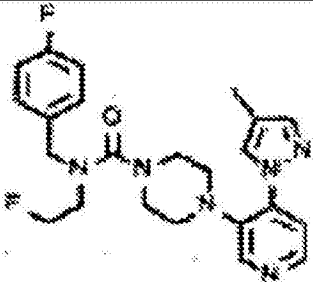
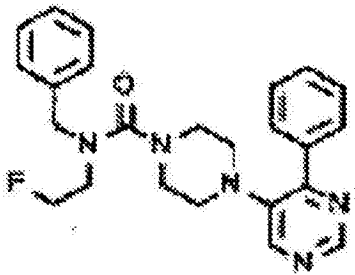
11	(1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-基)((3R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮		373.2
12	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺		399.1
13	1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺		390.1
14	1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺		390.1
15	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺		385.1
16	1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺		385.1
17	N-(2-氟乙基)-1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲酰胺		416.2
18	N-(2-氟乙基)-1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3S)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺		402.1

[1024]

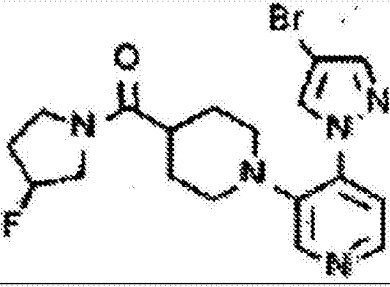
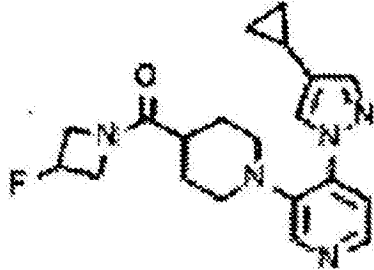
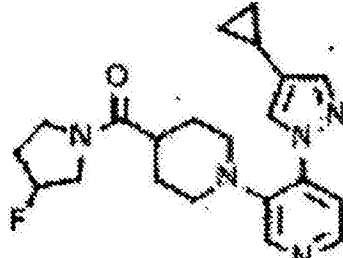
19	N-(2-氟乙基)-1-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-甲酰胺		402.1
20	(1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮		408.0

[1025] 表1-3

[1026]

参考实施例	IUPAC 名称	结构	MS
21	(3-氟氮杂环丁烷-1-基)(1-(4-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮		361.1
22	((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)(1-(4-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮		375.0
23	N-(4-氟苄基)-N-(2-氟乙基)-4-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺		441.1
24	N-苄基-N-(2-氟乙基)-4-(4-苯基嘧啶-5-基)哌嗪-1-甲酰胺		420.2

[1027]

25	(1-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮		421.9
26	(1-(4-(4-环丙基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮		370.0
27	(1-(4-(4-环丙基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)((3S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲酮		384.0

[1028] 实施例

[1029] 使用GE TRACERlab FXFN模块,使用氦气压力或真空进行液体转移,进行放射化学标记。 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物购买于Cardinal Health (Hartford,CT) 或NCM (Bronx,NY)。所有的化学试剂购买于Sigma-Aldrich (St Louis,MO) 或ABX (Radeberg,Germany)。使用配备有紫外 (Waters 2489或Agilent 1315B, $\lambda=254\text{nm}$) 和gamma (Bioscan FC-3200) 检测器的HPLC (Waters 1525或2695,或Agilent G1312A),评价化学和放射化学纯度。HPLC条件使用Waters XBridge C18 ($5\mu\text{m}$, $4.6\times 250\text{mm}$) 分析柱,用甲醇 (洗脱液A) 和磷酸钠缓冲剂 (pH6, 10mM, 洗脱液B) 的15分钟梯度混合物洗脱,流速1mL/min (梯度:50%至90%A,12分钟,保持1分钟,在50%A条件下再平衡2分钟)。使用Waters Empower软件分析数据。用Capintec CRC-25剂量校准器来测定放射性。使用Canberra 802多通道分析仪,利用gamma光谱,确定放射性核素的归属。使用配备有微电极的pH计 (Orion Star A211),进行pH值测定。使用TLC试验 (洗脱液:二氯甲烷/甲醇,90/10,染色试剂:碘铂酸盐 (iodoplatinate)),测定Cryptand222 (Kryptofix-222) 含量。在配备有Restek Stabilwax ($30\text{m}\times 0.53\text{mm}\times 1\mu\text{m}$) 柱的Perkin-Elmer Clarus 500气相色谱仪上,进行残余溶剂分析,使用14.7mL/min的流速氦作为载体,温度梯度如下:在40℃下保持3.0分钟,然后每分钟25℃,直到温度达到210℃为止,在210℃下保持2.2分钟。使用Charles River Laboratories Endosafe PTS-100,测定热原含量。如下进行无菌试验:按照USP规定,将药物产品的样品接种在液体巯基乙酸培养基和胰蛋白酶大豆肉汤培养基 (trypticase soy broth) (Northeast Laboratories) 中,并监测两周。

[1030] 实施例1

[1031] (1-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基) (3- $[^{18}\text{F}]$ 氟氮杂环丁烷-1-

基) 甲酮

[1032] A) (1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-羟基氮杂环丁烷-1-基) 甲酮

[1033] 将1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸(0.60g)、氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(0.28g)、HATU(0.97g)、DIPEA(1.0mL)和DMF(7.0mL)的混合物在室温下搅拌24小时。将该混合物用盐水和乙酸乙酯稀释,收集所得到的沉淀,用水洗涤,并真空干燥,得到标题化合物(0.49g)。

[1034] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.51-1.70(4H,m),2.23-2.38(1H,m),2.63-2.79(2H,m),2.84-2.96(2H,m),3.56(1H,dd,J=10.0,4.3Hz),3.87(1H,dd,J=8.7,4.1Hz),4.01(1H,dd,J=10.0,7.0Hz),4.27-4.51(2H,m),5.70(1H,d,J=6.0Hz),7.52(1H,d,J=4.9Hz),7.96(1H,s),8.36(1H,d,J=4.9Hz),8.48(1H,s),8.76(1H,s)。

[1035] B) 1-(1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基4-甲基苯磺酸酯

[1036] 将(1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-羟基氮杂环丁烷-1-基) 甲酮(0.48g)、4-甲基苯-1-磺酰氯(0.38g)、三乙胺(0.56mL)、盐酸三甲胺(51mg)和乙腈(15mL)的混合物在室温下搅拌18小时。将该混合物用水稀释,并收集所得到的沉淀,用水洗涤,真空干燥。将粗品固体用乙醇重结晶,得到标题化合物(0.34g)。

[1037] ^1H NMR(300MHz,CDC1₃) δ 1.66-1.96(4H,m),2.16-2.29(1H,m),2.48(3H,s),2.64-2.79(2H,m),3.02-3.16(2H,m),3.88-3.99(1H,m),4.12-4.34(2H,m),4.38-4.49(1H,m),5.03-5.15(1H,m),7.35-7.42(2H,m),7.58(1H,d,J=5.3Hz),7.65(1H,s),7.76-7.83(2H,m),8.39(1H,d,J=5.3Hz),8.43(1H,s),8.53(1H,s)。

[1038] C) (1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(3-[^{18}F] 氟氮杂环丁烷-1-基) 甲酮

[1039] 将在靶向水(0.5至3mL)中的[^{18}F] 氟化物转移到离子交换固相提取(SPE)柱(Waters QMA light,预先处理)上。将柱洗脱到预先加热(60℃)的反应管瓶中,管瓶中含有cryptand-222(10mg,27 μmol)和碳酸钾(1.2mg,9.4 μmol)的乙腈(0.8mL)和灭菌注射水(WFI)(0.2mL)溶液。在真空中,将反应器加热至95℃,用氦气流保持4分钟,而后加入乙腈(1mL)。继续蒸发2分钟,而后加入乙腈(1mL)。继续共沸2分钟,而后将反应器冷却至60℃。向其中加入(1-(1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基4-甲基苯磺酸酯(1mg,2.0 μmol)的无水二甲亚砜(1.0mL)溶液,并加热到120℃。10分钟之后,将该混合物冷却至40℃,并用制备HPLC流动相(2.5mL)和WFI(2.0mL)稀释。将得到的混合物注射到制备HPLC柱(Phenomenex Luna C18(2),10x 250mm)上,并用HPLC等级的乙腈/HPLC等级的水的混合物(35/65,v/v)洗脱,流速4mL/min。使用串联的紫外($\lambda=254\text{nm}$)和放射性检测器,检测洗脱液。收集含有产物的级分(保留时间:800-900s),用WFI(15mL)稀释,并转移到SPE柱(Waters Sep-Pak tC18light,用6mL乙醇和6mL WFI预冲洗)上。用WFI(10mL)冲洗柱,并用乙醇(1mL)洗脱产物,用抗坏血酸的生理盐水溶液(14mL,0.8mg/mL溶液)稀释。将稀释的产物通过消毒过滤器(Millex LG 0.22 μm ,Millipore)转移到排出的最终产物管瓶中,管瓶中含有生理盐水(15mL),并且在无菌条件下组装。使用共同注射的非放射性的参考化合物(参考实施例5),通过比较UV和放射性峰的保留时间(Rt),用分析HPLC鉴定产物。

[1040] Rt:8.592分钟(放射性产物)

[1041] Rt:8.475分钟(参考化合物)

[1042] 实施例2

[1043] (3-[¹⁸F] 氟氮杂环丁烷-1-基) (1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) 甲酮

[1044] A) (1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) (3-羟基氮杂环丁烷-1-基) 甲酮

[1045] 将1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-甲酸(0.70g)、氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(0.33g)、HATU(1.1g)、DIPEA(1.2mL)和DMF(7.0mL)的混合物在室温下搅拌5小时。将该混合物用乙酸乙酯和水稀释,而后用乙酸乙酯提取。分离有机层,用水和饱和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并真空浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物(NH,乙酸乙酯/己烷和甲醇/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.68g)。

[1046] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ1.62-1.94(4H,m),2.17-2.31(1H,m),2.40(1H,d,J=5.7Hz),2.58-2.72(2H,m),3.20-3.34(2H,m),3.87(1H,dd,J=10.6,4.1Hz),4.01(1H,dd,J=9.1,4.2Hz),4.20-4.43(2H,m),4.64-4.77(1H,m),7.13-7.21(2H,m),8.09-8.18(2H,m),8.40(1H,s),8.90(1H,s)。

[1047] B) 1-((1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) 羰基) 氮杂环丁烷-3-基4-甲基苯磺酸酯

[1048] 将(1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) (3-羟基氮杂环丁烷-1-基) 甲酮(0.67g)、4-甲基苯-1-磺酰氯(0.54g)、三乙胺(0.79mL)、盐酸三甲胺(0.036g)和乙腈(15mL)的混合物在室温下搅拌30分钟。将该混合物用水稀释,并收集所得到的沉淀,用水和乙酸乙酯洗涤,真空干燥。将粗品固体用乙酸乙酯/庚烷重结晶,得到标题化合物(0.31g)。

[1049] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ1.61-1.89(4H,m),2.11-2.24(1H,m),2.47(3H,s),2.57-2.70(2H,m),3.20-3.33(2H,m),3.92(1H,dd,J=11.6,4.1Hz),4.16(1H,dd,J=11.0,6.9Hz),4.26(1H,dd,J=10.1,3.5Hz),4.37-4.46(1H,m),5.02-5.11(1H,m),7.11-7.20(2H,m),7.35-7.42(2H,m),7.76-7.82(2H,m),8.07-8.17(2H,m),8.40(1H,s),8.90(1H,s)。

[1050] C) (3-[¹⁸F] 氟氮杂环丁烷-1-基) (1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) 甲酮

[1051] 将在靶向水(0.5至3mL)中的 [¹⁸F] 氟化物转移到离子交换固相提取(SPE)柱(Waters QMA light,预先处理)上。将柱洗脱到预先加热(60℃)的反应管瓶中,管瓶中含有cryptand-222(10mg)和碳酸钾(1.2mg)的乙腈(0.8mL)和灭菌注射水(WFI)(0.2mL)溶液。在真空下,将反应器加热至95℃,用氦气流保持4分钟,而后加入乙腈(1mL)。继续蒸发2分钟,而后加入乙腈(1mL)。继续共沸2分钟,而后将反应器冷却至60℃。向其中加入1-((1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) 羰基) 氮杂环丁烷-3-基4-甲基苯磺酸酯(1mg)的无水二甲亚砜(1.0mL)溶液,并加热到120℃。10分钟之后,将该混合物冷却至40℃,并用制备HPLC流动相(2.5mL)和WFI(2.0mL)稀释。将得到的混合物注射到制备HPLC柱(Phenomenex Luna C18(2),10x 250mm)上,并用HPLC等级的乙腈/HPLC等级的水的混合物(35/65,v/v)洗脱,流速4mL/min。使用串联的紫外(λ=254nm)和放射性检测器,检测洗脱液。收集含有产物的级分(保留时间:800-900s),用WFI(15mL)稀释,并转移到SPE柱(Waters Sep-PaktC18light,用6mL乙醇和6mL WFI预冲洗)上。用WFI(10mL)冲洗柱,并用乙醇(1mL)洗脱产物,用抗坏血酸的生理盐水溶液(14mL,0.8mg/mL溶液)稀释。将稀释的产物通过消毒过滤器(Millex LG 0.22μm,Millipore)转移到排出的最终产物管瓶中,管瓶中含有生理盐水(15mL),并且在无

菌条件下组装。使用共同注射的非放射性的参考化合物(参考实施例2),通过比较UV和放射性峰的保留时间(Rt),用分析HPLC鉴定产物。

[1052] Rt:8.450分钟(放射性产物)

[1053] Rt:8.345分钟(参考化合物)

[1054] 实施例3-15

[1055] 利用与实施例1和2一样的方法,用¹⁸F放射性标记参考实施例4、6-11、20-22和25-27的化合物。

[1056] 实验实施例

[1057] 实验实施例1

[1058] 人类CH24H(CYP46)表达载体的构成

[1059] 如下制备在FreeStyle 293细胞中表达人类CH24H的质粒DNA。使用全长哺乳动物基因收集品No.4819975(Invitrogen)作为模板,以及下列两种合成的DNA:

[1060] 5'-GCCCCGAGCCATGAGCCCCGGGCTG-3' (SEQ ID NO:1) 和

[1061] 5'-GTCCTGCCTGGAGGCCCCCTCAGCAG-3' (SEQ ID NO:2),

[1062] 为了扩增人类CH24H(BC022539)的91-1625bp域,进行PCR。使用TOPO TA克隆试剂盒(Invitrogen),将所获得的片段克隆。将所获得的片段亚克隆到BamHI和XhoI消化的pcDNA3.1(+)上,得到表达人类CH24H的质粒DNA(pcDNA3.1(+)/hCH24H)。

[1063] 实验实施例2

[1064] 人类CH24H的表达和人类CH24H溶胞产物(lysate)的制备

[1065] 使用FreeStyle 293表达系统(Invitrogen),进行人类CH24H的表达。按照FreeStyle 293表达系统所附的手册,并且使用实验实施例1构建的表达人类CH24H的质粒DNA(pcDNA3.1(+)/hCH24H,进行使用FreeStyle 293-F细胞的瞬时表达。转染之后,将细胞在37℃、在8%CO₂中培养2天,同时在125rpm下摇动。离心收集细胞,并悬浮在悬浮缓冲剂(100mM磷酸钾(pH7.4)、0.1mM EDTA、1mM DTT、20%甘油)中。使用polytron均化器(Kinematica制造),将悬浮的产物破碎,在9000×g下离心10分钟,并收集上清液。将收集的上清液冷藏保存(-80℃),作为人类CH24H溶胞产物标准产品。

[1066] 实验实施例3

[1067] 测定CH24H抑制活性

[1068] 为了测定CH24H抑制活性,使用实验实施例2制备的人类CH24H溶胞产物,在试验化合物的存在下,测定由于CH24H的催化活性而从胆固醇中产生的24-HC的量,并与不存在试验化合物的条件下所测定的结果相比较。也就是说,将各个浓度的试验化合物溶液与反应缓冲液(50mM磷酸钾,含有0.1%BSA和完全的,不含EDTA,pH7.4)和人类CH24H溶胞产物混合。然后,加入[¹⁴C]胆固醇(53mCi/mmol比活性,15μM),并使CH24H反应在37℃下进行5小时。反应完毕后,加入由氯仿/甲醇/蒸馏水(2:2:1,v/v)组成的淬灭溶液,并通过摇动来提取所得到的24-HC。将提取物施加到硅胶薄层色谱上(乙酸乙酯:甲苯=4:6),并使用BAS2500(Fujifilm Corporation),测定所获得的¹⁴C-24HC级分。

[1069] 由在试验化合物的存在下与没有试验化合物存在时的放射性的比例,计算抑制率(%)和IC₅₀值(M)。结果示于下列表2中。

[1070] 表2

[1071]

试验化合物	IC ₅₀ (μM)
参考实施例1	0.0054
参考实施例2	0.0088
参考实施例3	0.0074
参考实施例4	0.0071
参考实施例5	0.019
参考实施例10	0.020
参考实施例11	0.016
参考实施例13	0.020
参考实施例14	0.017
参考实施例20	0.0069
参考实施例21	0.0049
参考实施例23	0.017
参考实施例26	0.010

[1072] 实验实施例4

[1073] 选择性试验

[1074] 利用Eurofins Panlabs Taiwan, Ltd.的方法,进行相比于其它CNS相关的人类受体和酶的选择性试验 (Catalog:<https://www.eurofinspanlabs.com/Catalog/AssayCatalog/AssayCatalog.aspx>)。试验名称和它们的方法列于下列表3-1和3-2中。在列于表3-1和3-2的试验中,(3-氟氮杂环丁烷-1-基)(1-(4-(4-氟苯基)嘧啶-5-基)哌啶-4-基)甲酮(参考实施例2),在10μM下,显示了小于50%抑制。

[1075] 表3-1

[1076]

试验名称	底物/配体	物种
腺苷 A2B	[³ H]MRS1754	人
肾上腺素 β1	[¹²⁵ I]氰基吲哚洛尔(Cyanopindolol)	人
肾上腺素 β2	[³ H]CGP-12177	人
肾上腺素 β3	[¹²⁵ I]氰基吲哚洛尔(Cyanopindolol)	人
血管紧张素 AT2	[¹²⁵ I]CGP-42112A	人

[1077]

缓激肽 B1	[³ H](Des-Arg ¹⁰)- Kallidin	人
大麻素 CB1	[³ H]SR141716A	人
碳酸酐酶 II	4-硝基苯基醋酸酯(4-NPA)	人
胆碱酯酶, 乙酰, ACES	硫代乙酰胆碱(Acetylthiocholine)	人
环氧合酶(COX-1)	花生四烯酸	人
环氧合酶(COX-2)	花生四烯酸	人
多巴胺 D1	[³ H]SCH-23390	人
多巴胺 D2L	[³ H] Spiperone	人
多巴胺 D3	[³ H] Spiperone	人
多巴胺 D4.2	[³ H] Spiperone	人
GABA B1A	[³ H]CGP-54626	人
GABA B1B	[³ H]CGP-54626	人
组胺 H1	[³ H]吡拉明 (Pyrilamine)	人
组胺 H2	[¹²⁵ I]Aminopotentidine	人
咪唑啉 I2(central)	[³ H] Idazoxan	人
MAO A	犬尿胺 (Kynuramine)	人
MAO B	犬尿胺 (Kynuramine)	人
毒蕈碱 M1	[³ H]N-甲基东莨菪碱 (N-Methylscopolamine)	人
毒蕈碱 M2	[³ H]N-甲基东莨菪碱	人
毒蕈碱 M3	[³ H]N-甲基东莨菪碱	人
阿片 κ(OP2, KOP)	[³ H]双丙诺啡 (Diprenorphine)	人
阿片 μ(OP3, MOP)	[³ H]双丙诺啡	人

[1078] 表3-2

[1079]

试验名称	底物/配体	物种
肽酶, 金属蛋白酶, 中性内肽酶	戊二酰-Ala-Ala-Phe-4-甲氧基-2-萘基 酰胺	人
磷酸二酯酶 4(PDE4)	[³ H]cAMP + cAMP	人

[1080]

磷酸二酯酶 5(PDE5)	[³ H]cGMP + cGMP	人
5-HT _{2B}	[³ H]麦角酸二乙酰胺(LSD) (Lysergic acid diethylamide)	人
NK ₂	[³ H]SR-48968	人
NK ₃	[¹²⁵ I]MePhe ⁷ -神经激肽(Neurokinin) B	人
多巴胺转运体(DAT)	[¹²⁵ I]RTI-55	人
去甲肾上腺素转运 蛋白(NET)	[¹²⁵ I]RTI-55	人
血清素转运蛋白 (SERT)	[³ H]帕罗西汀	人
加压素 V _{1A}	[¹²⁵ I]苯乙酰 Tyr(Me)PheGlnAsnArgProArgTyr	人

[1081] 实验实施例5

[1082] PET测定和图像分析

[1083] A. 研究设计

[1084] 为了研究 (1-(4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基) (3-[¹⁸F] 氟氮杂环丁烷-1-基) 甲酮 (实施例1, 注射剂量: 5.26mCi, 注射质量: 0.270μg) 和 (3-[¹⁸F] 氟氮杂环丁烷-1-基) (1-(4-(4-氟苯基) 嘧啶-5-基) 哌啶-4-基) 甲酮 (实施例2, 注射剂量: 4.93mCi, 注射质量: 0.431μg) 的体内药物动力学, 在非人灵长类雌性恒河猴 (rhesus macaque) (恒河猴 (macaca mulatta), 体重: 9.3kg) 中, 静脉注射放射性药物推注之后, 进行4小时的PET成像。

[1085] B. 监测

[1086] 使动物禁食18-24小时, 而后进行研究。在注射放射性药物之前2小时, 利用肌内氯胺酮 (ketamine, 10mg/kg) 和格隆溴铵 (glycopyrrolate, 0.01mg/kg), 使动物麻醉, 转入PET照像机中, 立即插入气管内导管, 通过再呼吸循环给予2.75% 异氟烷, 进行持续麻醉。使用热水毯, 使体温保持在37℃。在研究期间, 每3到20分钟, 检测生命体征, 包括心率、血压、呼吸率、氧饱和和体温。

[1087] C. PET成像

[1088] 放置静脉注射管,用于注射放射性药物实施例1和实施例2。用3分钟静脉注射实施例1或实施例2的推注之后,在microPET Focus 220照像机(Siemens Medical Solutions, Inc.)上,经过四个小时,连续获得一系列高达57动态3D PET扫描如下:6x 30s、3x 1min、2x 2min和46x 5min帧(frames)。随后,使用具有照像机生产商提供的无规、散射和减弱校正的滤波反向投影法,重建动态系列。

[1089] D. 采血

[1090] 在注射实施例1或实施例2之前,抽出四个5mL标准样品。在注射后的3、10、30和60分钟,抽出四个5mL样品,评价在血液中的稳定性以及代谢分析方法和HPLC条件。

[1091] E. 图像分析

[1092] 将重建的PET图像数据量转入图像处理PMOD软件包(PMOD Technologies,Zurich, Switzerland)中,在软件包中,对猴子的各个MRI进行重新排列,使用包含下列域的兴趣区域(VOI)模板:全脑(whole brain)、尾状核(caudate nucleus)、壳核(putamen)、苍白球(globus pallidus)、额叶皮质(frontal cortex)、颞皮层(temporal cortex)、枕叶皮质(occipital cortex)、顶叶皮质(parietal cortex)、前扣带皮层(anterior cingulate cortex)、后扣带皮层(posterior cingulate cortex)、海马(hippocampus)、丘脑(thalamus)和小脑(cerebellum)。测定每个VOI之内的平均活性浓度(kBq/cc),制出每个研究的时间活度曲线(TAC),描述随着时间推移的局部脑活性浓度,并且反映总吸收(特定性的加上不可置换的)。通过将动物体重和注射剂量归一化,还用SUV(标准吸收值)单位(g/mL)表示时间活度曲线。具有参考域输入函数的Logan图解分析用于局部时间活度曲线, t^* 固定在40min,获得BP_{ND}的估计量(Binding Potential relative to the Non-Displaceable compartment),其中,小脑用作参考域。

[1093] 局部脑吸收的时间活度曲线(TAC)示于图1(实施例1,SUV)和图2(实施例2,SUV)中。

[1094] 在壳核和尾状核处,实施例1和实施例2的吸收最高,而后是苍白球,而后在皮质域及其它核(例如,丘脑)处的吸收降低。在小脑中观察到最低吸收。实施例1和实施例2的脑部分配与CH24H在脑部的预期分配一致。

[1095] 实施例1和实施例2表现出了合适的动力学,在最大吸收之后,能够显著地洗净。在壳核中的最大SUV是2.8(实施例1,注射后~45分钟)和3.8(实施例2,注射后~30分钟)。整个脑的最大%ID是1.6%(实施例1)和2.3%(实施例2)。壳核中的BP_{ND}是2.3(实施例1)和2.6(实施例2)。

[1096] 工业实用性

[1097] 本发明的放射性标记化合物在哺乳动物中用作CH24H的定量成像的放射性示踪剂。

[1098] 本申请基于专利申请No.62/009,526(在美国申请),本文结合其全部内容。

序列表

<110> 武田药品工业株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED)

<120> 放射性标记的化合物 (Radiolabeled Compounds)

<130> 092331

<150> US 62/009,526

<151> 2014-06-09

<160> 2

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> PCR 引物

<400> 1

gccccggagc catgagcccc gggctg 26

<210> 2

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> PCR 引物

<400> 2

gtcctgcctg gaggccccct cagcag 26

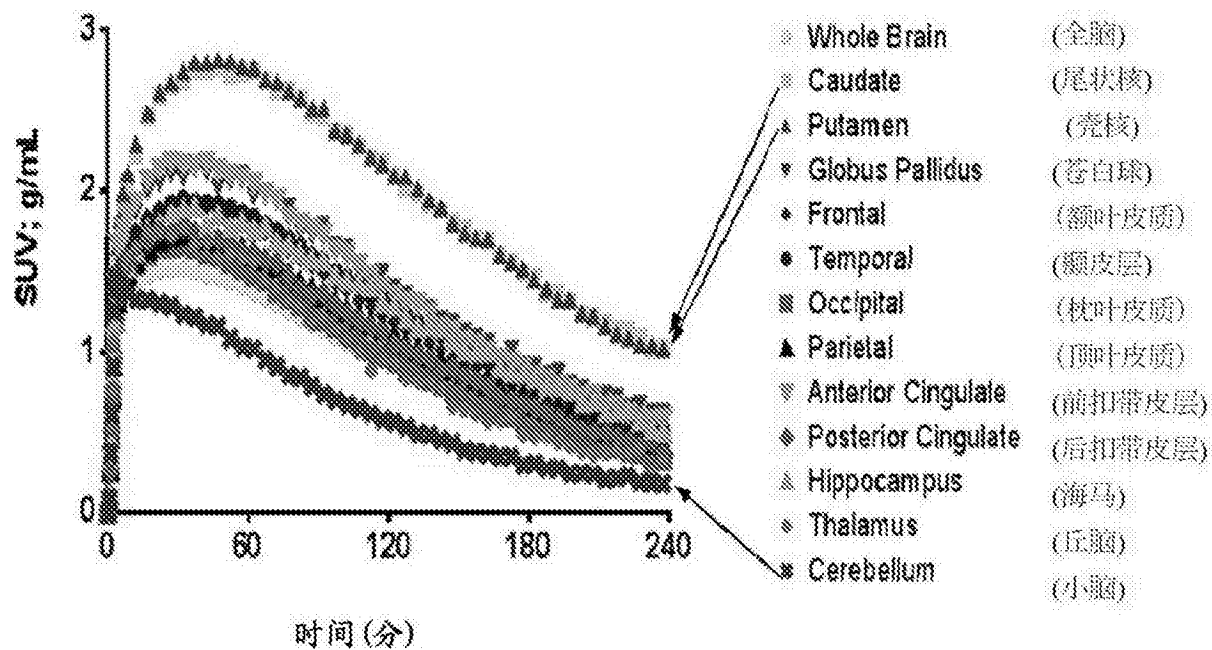


图1

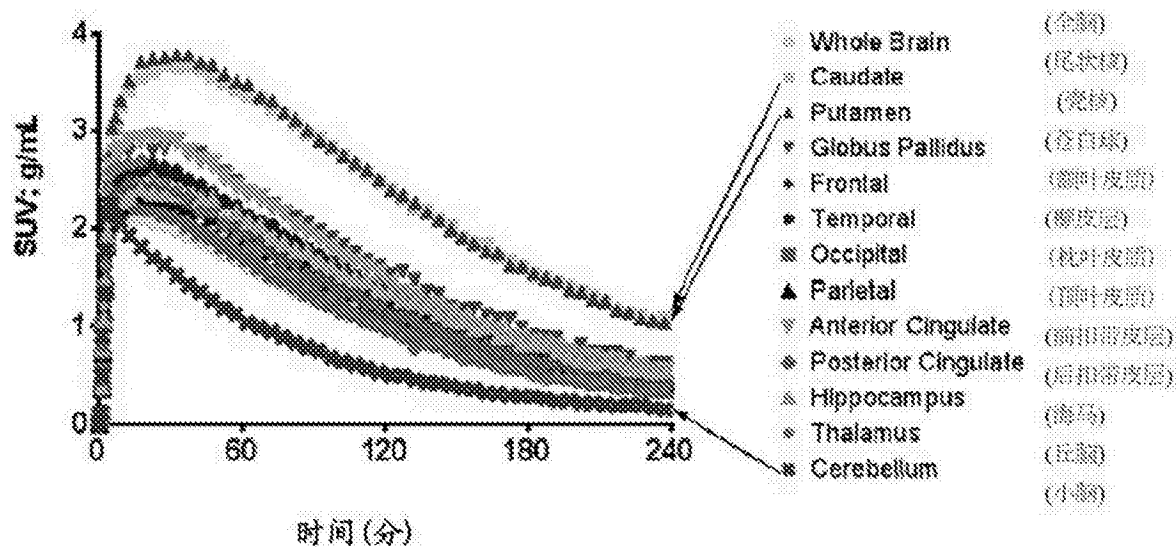


图2