



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107074817 B

(45) 授权公告日 2023.12.15

(21) 申请号 201580058254.1
(22) 申请日 2015.08.28
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107074817 A

(72) 发明人 C·多敏古兹 J·维恰克
J·巴德 C·J·布朗
T·M·克吕尔 D·克拉克-弗鲁
S·海耶斯

(43) 申请公布日 2017.08.18

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(30) 优先权数据
62/043,644 2014.08.29 US

(51) Int.Cl.
C07D 403/02 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.04.26

(56) 对比文件
WO 2009042907 A1, 2009.04.02
CN 101500995 A, 2009.08.05
WO 2010/104324 A2, 2010.09.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/047396 2015.08.28

WO 00/76969 A1, 2000.12.21
郭宗儒. 基因变化对活性的影响. 《药物化学
总论》. 2003, 第128-130页.

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/033436 EN 2016.03.03

(73) 专利权人 CHDI基金会股份有限公司
地址 美国纽约州

审查员 杨杰

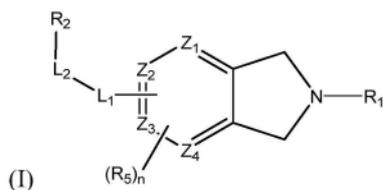
权利要求书1页 说明书27页

(54) 发明名称

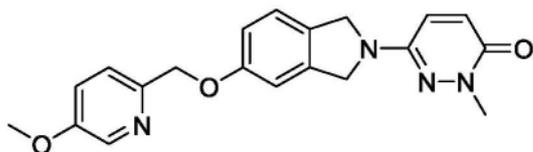
用于成像亨廷顿蛋白的探针

(57) 摘要

本申请提供了成像剂及其使用方法, 所述成
像剂包括式I化合物或其药用盐。



1. 一种成像剂,其包括化合物或其药用盐,所述化合物为:



6- [5- [(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-2-甲基-2,3-二氢咪唑-3-酮,其中所述化合物或其药用盐用一种或多种发射正电子的放射性核素标记。

2. 权利要求1的成像剂,其中所述化合物含有一种或多种选自以下的发射正电子的放射性核素: ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 和 ^{18}F 。

3. 权利要求1或权利要求2的成像剂在制备用于在个体中产生诊断图像的方法中使用的试剂盒中的用途,所述方法包括向个体给予有效量的权利要求1或权利要求2的成像剂,并且产生所述个体的至少部分的图像。

4. 权利要求3的用途,其中产生所述个体的至少部分的图像包括产生图像以检测在所述个体的脑中存在或不存在亨廷顿蛋白(HTT蛋白)聚集体;且检测存在或不存在病理过程。

5. 权利要求4的用途,其中所述HTT蛋白聚集体存在于所述个体的所述脑的基底神经节。

6. 权利要求4的用途,其中所述病理过程为神经变性疾病。

7. 权利要求6的用途,其中所述神经变性疾病选自阿尔兹海默病、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病、帕金森病、朊病毒病和脊髓小脑共济失调。

8. 权利要求6的用途,其中所述神经变性疾病为亨廷顿病(HD)。

9. 权利要求3的用途,其中所述成像剂的所述有效量为0.1至20mCi。

10. 权利要求9的用途,其中所述成像剂的所述有效量为约10mCi。

11. 权利要求3的用途,其中所述产生图像包括正电子发射断层扫描(PET)成像、PET连同计算机断层扫描成像(PET/CT)、PET连同磁共振成像(PET/MRI)或其组合。

12. 权利要求11的用途,其中所述产生图像包括PET成像。

用于成像亨廷顿蛋白的探针

[0001] 本申请要求2014年8月29日提交的美国临时申请62/043,644的优先权,针对所有目的将其通过引用的方式并入本申请。

[0002] 分子成像方法诸如正电子发射断层扫描(PET)和单光子发射计算机断层扫描(SPECT)的到来使得能够在临床前和临床环境下测量全身的分子和细胞机制。所述测量具有广泛的诊断用途且它们用于评价治疗响应以及辅助药物开发的用途得到了快速发展。许多专家将最近引入的高分辨分子成像技术认定为一项主要突破,其将潜在地在保健方面引起革命性范式转移(paradigm shift)且革新了临床实践。

[0003] PET涉及对受试者给予发射正电子的放射性核素示踪剂,随后检测体内的正电子发射(湮没)事件。所述放射性核素示踪剂通常包括具有掺入其中的一种或多种类型的发射正电子的放射性核素的靶标分子。

[0004] 许多新的用发射正电子的放射性核素标记的分子探针以及相关的PET成像测定正在处于开发中,以靶向、检测、可视并定量各种与诸如癌症、心脏疾病和神经障碍的疾病相关的细胞外和细胞内分子和过程。例如,已经合成了若干种类型的药物并评价其在患有阿尔兹海默病(AD)的患者中对淀粉样蛋白 β (A β)斑块的成像,所述药物包括芳基苯并噻唑类、茛菪类、咪唑并吡啶类、吡啶基苯并噻唑类、吡啶基苯并噻唑类和吡啶基苯并呋喃类(Swahn et al., Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 20(2010) 1976-1980)。此外,已经开发了苯乙烯基苯并咪唑(SBIM)衍生物作为用于在患有AD的患者中对包括高度磷酸化的tau蛋白的神经原纤维缠结(NFT)成像的药物。在使用重组tau和淀粉样蛋白 β_{1-42} (A β_{1-42})聚集体的结合实验中,4-[(E)-2-(6-碘-1H-苯并咪唑-2-基) 乙烯基]-N,N-二甲基苯胺(SBIM-3)显示出相比于A β_{1-42} 聚集体而言对tau聚集体更高的亲和性(K_d 值的比为2.73)。在体外放射自显影和荧光染色中, $[^{125}\text{I}]$ SBIM-3(或SBIM-3)在AD脑组织的切片中结合NFT。在使用正常小鼠的生物分布实验中,所有 $[^{125}\text{I}]$ SBIM衍生物显示出在脑中的高初始摄取(在注射后2min为3.20-4.11% ID/g)以及由脑的快速清除(在注射后60min为0.12-0.33% ID/g)(Matsumura et al., Bioorganic&Medicinal Chemistry, 21(2013) 3356-3362)。

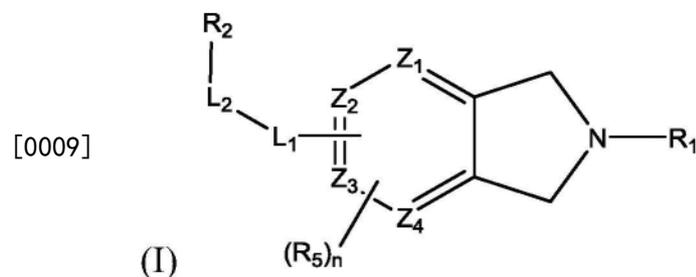
[0005] 亨廷顿病(HD)为一种遗传的进行性神经变性疾病,其特征在于运动、认知和精神缺陷以及在纹状体和皮质中开始的并延伸到其它皮质下脑区的神经变性和脑萎缩。其属于由突变引起的神经变性疾病家族,在该突变中扩展的CAG重复通道导致在编码蛋白中的聚谷氨酰胺(polyQ)的长的伸展。该家族还包括齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩(DRPLA)、脊髓延髓肌肉萎缩症(SBMA)和脊髓小脑共济失调(SCAs)。在它们的polyQ重复单位之外,所涉及的蛋白是不相关的,并且尽管它们均广泛地表达于中枢神经系统和外周组织中,它们产生神经变性的特征模式。在HD中,所述纹状体的 γ -氨基丁酸-释放的多刺投射神经元的选择性神经变性是主要存在的,尽管也报道了在许多其它脑区中的神经元损失。在未受影响的群体中,在编码HD蛋白亨廷顿蛋白(HTT蛋白)的IT₁₅基因中的CAG重复单元的数目由6变化至35;36个或以上的重复单元定义了HD等位基因。CAG延伸的长度与疾病发作时的年龄呈反相关性,其中幼年发作的病例的特征为延伸超过60个重复单元。HD的患病率为在世界范围内每100,000人存在5-10个病例,这使得其成为最常见的遗传性神经变性疾病。HTT蛋白

为348-kDa的多结构域蛋白, 在其氨基末端含有多形态的谷氨酰胺/脯氨酸富集的区域。较长的polyQ域似乎引起蛋白内的构象变化, 这使其形成细胞内聚集体, 后者在大多数情况下表现为核内包涵体。然而, 聚集体也可在细胞核外形成。HTT蛋白存在于神经元的细胞核、细胞体、树突和神经末梢中, 且也与众多细胞器包括高尔基体、内质网和线粒体相关。

[0006] 若干临床试验为在临床诊断的HD中减轻或减少症状并减缓进程的研究方法。与其他医疗状况相一致的是, 治疗可理想地在最早发现疾病迹象时或之前开始进行。在设计针对前HD的临床试验中存在至少两个主要挑战: 选择在临床试验过程中最可能显示出可测量变化的参与者, 以及开发对干预敏感且可在前HD的自然史中显示差异的结果测量。为了满足这些和其他对于预防性临床试验的挑战, 需要针对极早期疾病的指示剂。

[0007] 鉴于HTT蛋白的聚集形式在HD发病中的累积的核心作用, 需要用于在存活受试者中使用PET的分子成像的分子探针, 其以高敏感性和特异性结合至所述异常(abnormalities)。本申请所述的化合物满足所述和其他需求。

[0008] 本申请提供了一种成像剂, 其包括式I化合物或其药用盐:



[0010] 其中

[0011] Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立选自CH和N, 条件是 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 中的至少两个为CH;

[0012] R_1 选自芳基、杂芳基和杂环烯基, 其各自任选取代有一个或两个独立选自以下的基团: 炔基、杂芳基、氰基、任选取代的氨基、卤素、低级烷基和取代有任选取代的氨基的低级烷基;

[0013] L_1 选自O和 NR_4 ;

[0014] R_4 选自氢和低级烷基;

[0015] L_2 为 $(CH_2)_m$, 其中m为0、1或2; 且

[0016] R_2 选自氢、芳基、取代有羟基或低级烷氧基的芳基、杂芳基和取代有羟基或低级烷氧基的杂芳基,

[0017] R_3 选自低级烷基、低级烷氧基、卤素和氧代(作为杂环烷基环上的取代基); 且

[0018] n为0或1;

[0019] 其中所述式I化合物或其药用盐用一种或多种发射正电子的放射性核素标记。

[0020] 本申请还提供了在个体中产生诊断图像的方法, 包括向个体给予有效量的本申请所述的成像剂, 并且产生所述个体的至少部分的图像。

[0021] 本说明书使用的以下词语、短语及符号通常旨在具有下述意义, 除非在使用它们的上下文中另有说明。以下缩写和术语具有通篇所指示的含义:

[0022] 不是在两个字母或符号之间的破折号(“—”)用于表示取代基的连接点。例如, $-CONH_2$ 通过碳原子来连接。

[0023] 本申请使用的术语“基团”、“基”或“片段”是指可与键或分子的其他片段连接的分

子的官能团或片段。

[0024] 当给出值的范围(例如 C_{1-6} 烷基)时,包括了该范围内的每个值以及所有中间范围。例如,“ C_{1-6} 烷基”包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{5-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{4-5} 、 C_{1-4} 、 C_{2-4} 、 C_{3-4} 、 C_{1-3} 、 C_{2-3} 和 C_{1-2} 烷基。

[0025] 当将部分(moiety)定义为任选取代时,其可本身取代或作为另一基团的一部分取代。例如,若 R^x 定义为“ C_{1-6} 烷基或 OC_{1-6} 烷基,其中 C_{1-6} 烷基任选取代有卤素”,则单独的 C_{1-6} 烷基以及构成 OC_{1-6} 烷基的一部分的 C_{1-6} 烷基均可取代有卤素。

[0026] 术语“烷基”涵盖具有所示碳原子数的直链和支链,通常为1至20个碳原子,例如1至8个碳原子,例如1至6个碳原子。例如, C_1 - C_6 烷基涵盖具有1至6个碳原子的直链和支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。当提到具有具体碳数的烷基残基时,旨在涵盖具有该碳数的所有几何异构体;因此,例如“丁基”旨在包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;“丙基”包括正丙基和异丙基。“低级烷基”是指具有1至6个碳的烷基。

[0027] “烷氧基”是指通过氧桥连接的具有所示碳原子数的烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷氧基通常将具有通过氧桥连接的1至6个碳原子。“低级烷氧基”是指具有1至6个碳的烷氧基。“环烷氧基”是指也经氧桥连接的环烷基。

[0028] “炔基”是指具有所示碳原子数(例如2至8或2至6个碳原子)以及至少一个碳碳三键的不饱和的支链或直链烷基,所述三键通过将相应的烷基的相邻碳原子的两分子的氢移去来获得。炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基(例如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基)和丁炔基(例如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基)。“低级炔基”是指具有2至6个碳的炔基。

[0029] “芳基”是指具有所示碳原子数例如6至12个或6至10个碳原子的芳族的碳环。芳基可为单环或多环的(例如二环的、三环的)。在一些情况下,多环芳基中的两个环都为芳族的(例如萘基)。在其它情况下,多环芳基可包括与芳族环稠合的非芳族的环(例如环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基),条件是所述多环芳基通过芳族环中的原子与母体结构连接。因此,1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中所述部分通过芳族碳原子与母体结构连接)被认为是芳基,而1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中所述部分通过非芳族碳原子与母体结构连接)不被认为是芳基。类似地,1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中所述部分通过芳族碳原子与母体结构连接)被认为是芳基,而1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中所述部分通过非芳族氮原子与母体结构连接)不被认为是芳基。然而,术语“芳基”不包括“杂芳基”或不与“杂芳基”重叠而不论连接点在哪里(例如喹啉-5-基和喹啉-2-基都是杂芳基)。在一些情况下,芳基为苯基或萘基。在一些情况下,芳基为苯基。

[0030] 由取代的苯衍生物形成并在环原子处具有自由价的二价基团被命名为取代的亚苯基。由具有自由价的碳原子通过除去一个氢原子而衍生自其名称以“-基”结尾的单价多环烃基的二价基团通过向相应单价基团的名称中加入“-亚基”来命名,例如具有两个连接点的萘基被称为亚萘基。

[0031] “环烷基”表示具有所示碳原子数的非芳族的完全饱和的碳环,例如3至10个或3至

8个或3至6个环碳原子。环烷基可为单环或多环的(例如二环的、三环的)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基及桥接环基团和笼形环基团(例如降莰烷、二环[2.2.2]辛烷)。另外,多环环烷基中的一个环可为芳族的,条件是所述多环环烷基通过非芳族碳与母体结构连接。例如,1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中所述部分通过非芳族碳原子与母体结构连接)为环烷基,而1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中所述部分通过芳族碳原子与母体结构连接)不被认为是环烷基。

[0032] “环烯基”表示具有所示碳原子数(例如3至10、或3至8、或3至6个环碳原子)以及至少一个碳碳双键的非芳族的碳环,所述双键通过将相应的环烷基的相邻碳原子的一分子的氢移去来获得。环烯基可为单环或多环的(例如二环的、三环的)。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基和环己烯基,以及桥接环基团和笼形环基团(例如二环[2.2.2]辛烯)。另外,多环环烯基中的一个环可为芳族的,条件是所述多环环烯基通过非芳族碳原子与母体结构连接。例如,茛-1-基(其中所述部分通过非芳族碳原子与母体结构连接)被认为是环烯基,而茛-4-基(其中所述部分通过芳族碳原子与母体结构连接)不被认为是环烯基。

[0033] 术语“卤代”包括氟代、氯代、溴代和碘代且术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0034] “卤代烷基”包括具有所示碳原子数(例如1至6个碳原子)的直链和支链碳链,其取代有至少一个卤素原子。在其中所述卤代烷基含有多于一个卤素原子的情况下,该卤素可为相同的(例如二氯甲基)或不同的(例如氯氟甲基)。卤代烷基的实例包括但不限于氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、2-氯乙基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氯乙基、1,2-二氯乙基、五氯乙基和五氟乙基。

[0035] “杂芳基”是指含有所示原子数的芳族环(例如5至12元或5至10元杂芳基),其含有一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如1、2、3或4个杂原子)且其余环原子为碳。杂芳基不含有相邻的S和O原子。在一些实施方案中,杂芳基中S和O原子的总数不多于2个。在一些实施方案中,杂芳基中S和O原子的总数不多于1个。除非另有说明,在化合价允许的情况下,杂芳基可通过碳或氮原子与母体结构连接。例如,“吡啶基”包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基且“吡咯基”包括1-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基。当氮存在于杂芳基环中时,在相邻原子和基团的性质允许的情况下,所述氮可以氧化态(即 N^+-O^-)存在。另外,当硫存在于杂芳基环中时,在相邻原子和基团的性质允许的情况下,所述硫可以氧化态(即 S^+-O^- 或 SO_2)存在。杂芳基可为单环或多环的(例如二环的、三环的)。

[0036] 在一些情况下,杂芳基为单环的。实例包括吡咯、吡唑、咪唑、三唑(例如1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3,4-三唑)、四唑、呋喃、异噁唑、噁唑、噁二唑(例如1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑)、噻吩、异噻唑、噻唑、噻二唑(例如1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑)、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪(例如1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪)和四嗪。

[0037] 在一些情况下,多环杂芳基中的两个环都为芳族的。实例包括吲哚、异吲哚、吲唑、苯并咪唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噁二唑、苯并噻吩、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并噻二唑、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-

吡唑并[3,4-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、呋喃并[2,3-b]吡啶、噁唑并[5,4-b]吡啶、异噁唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-b]吡啶、呋喃并[3,2-b]吡啶、噁唑并[4,5-b]吡啶、异噁唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-b]吡啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、噁唑并[5,4-c]吡啶、异噁唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-c]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、噁唑并[4,5-c]吡啶、异噁唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-c]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、噻唑并[5,4-b]吡啶、异噻唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-b]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻唑并[4,5-b]吡啶、异噻唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-b]吡啶、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻唑并[5,4-c]吡啶、异噻唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-c]吡啶、噻吩并[3,2-c]吡啶、噻唑并[4,5-c]吡啶、异噻唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-c]吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹啉、喹喔啉、酞嗪、二氮杂萘(例如1,8-二氮杂萘、1,7-二氮杂萘、1,6-二氮杂萘、1,5-二氮杂萘、2,7-二氮杂萘、2,6-二氮杂萘)、咪唑并[1,2-a]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]噻唑、1H-吡唑并[4,3-d]噻唑和咪唑并[2,1-b]噻唑。

[0038] 在其它情况下,多环杂芳基可包括与杂芳基环稠合的非芳族的环(例如环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基),条件是所述多环杂芳基通过芳族环中的原子与母体结构连接。例如,4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基(其中所述部分通过芳族碳原子与母体结构连接)被认为是杂芳基,而4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-5-基(其中所述部分通过非芳族碳原子与母体结构连接)不被认为是杂芳基。

[0039] “杂环烷基”是指具有所示原子数的非芳族的完全饱和的环(例如3至10元或3至7元杂环烷基),其包含一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如1、2、3或4个杂原子)且其余环原子为碳。杂环烷基可为单环或多环的(例如二环的、三环的)。

[0040] 单环杂环烷基的实例包括氧杂环丙烷基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫吗啉基。

[0041] 当氮存在于杂环烷基环中时,在相邻原子和基团允许的情况下,所述氮可以氧化态(即 N^+-O^-)存在。实例包括哌啶基N-氧化物和吗啉基N-氧化物。另外,当硫存在于杂环烷基环中时,在相邻原子和基团允许的情况下,所述硫可以氧化态(即 S^+-O^- 或 $-SO_2^-$)存在。实例包括硫吗啉S-氧化物和硫吗啉S,S-二氧化物。

[0042] 另外,多环杂环烷基中的一个环可为芳族的(例如芳基或杂芳基),条件是所述多环杂环烷基通过非芳族碳或氮原子与母体结构连接。例如,1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中所述部分通过非芳族氮原子与母体结构连接)被认为是杂环烷基,而1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中所述部分通过芳族碳原子与母体结构连接)不被认为是杂环烷基。

[0043] “杂环烯基”是指具有所示原子数的非芳族的环(例如3至10元或3至7元杂环烯基),其含有一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如1、2、3或4个杂原子)且其余环原子为碳且具有至少一个双键,所述双键通过由相应的杂环烷基中相邻的碳原子、相邻的氮原子或相邻的碳和氮原子除去一分子氢而得到。杂环烯基可为单环或多环的(例如二环的、三环的)。当氮存在于杂环烯基环中时,在相邻原子和基团允许的情况下,所述氮可以氧化态(即 N^+-O^-)存在。另外,当硫存在于杂环烯基环中时,在相邻原子和基团允许的情况下,所述硫可以氧化态(即 S^+-O^- 或 $-SO_2^-$)存在。杂环烯基的实例包括二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、

基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

[0053] 术语“取代的氨基”是指基团-NHR^d或-NR^dR^d,其中每个R^d独立选自:任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的酰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、烷氧基羰基、亚磺酰基和磺酰基,其中取代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基分别是指其中一个或多个(例如最多5个且例如最多3个)氢原子被独立选自以下的取代基替代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基:

[0054] -R^a、-OR^b、-O(C₁-C₂烷基)O- (例如亚甲二氧基-)、-SR^b、胍基、胍上的一个或多个氢用低级烷基替代的胍基、-NR^bR^c、卤素、氰基、硝基、-COR^b、-CO₂R^b、-CONR^bR^c、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-CO₂R^b、-CONR^bR^c、-NR^cCOR^b、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^bR^c和-NR^cSO₂R^a,

[0055] 其中R^a选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0056] R^b选自H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;且

[0057] R^c选自氢和任选取代的C₁-C₄烷基;

[0058] 其中每个任选取代的基团任取代有一个或多个例如一个、两个或三个独立选自以下的取代基:C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基-、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤素、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基杂芳基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为杂芳基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

[0059] 术语“取代的氨基”也指-NR^eR^f,其中R^e和R^f与它们所连接的氮一起形成任选取代的5-至7-元含氮、非芳族的杂环,其任选含有1或2个选自氮、氧和硫的额外的杂原子。

[0060] “氨基羰基”涵盖式-(C=O)(任选取代的氨基)的基团,其中取代的氨基如本申请所述。

[0061] 本申请所述化合物包括但不限于它们的光学异构体、外消旋体和它们的其它混合物。在这些情况下,单一的对映异构体或非对映异构体即光学活性形式可通过不对称合成或通过对外消旋体进行拆分来得到。外消旋体可例如通过常规方法(例如在拆分剂存在下进行结晶)或色谱法(使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱)来拆分。术语“异构体”是指具有相同分子式的不同化合物。术语“立体异构体”是指仅在原子空间排列的方式上不同的异构体。术语“对映异构体”是指彼此是不可重叠的镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。在适当情况下,符号“(±)”可用于表示外消旋混合物。术语“非对映异构体”是指具有至少两个不对称原子,但彼此不是镜像的立体异构体。绝对立体化学根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统指定。当化合物是纯的对映异构体时,每个手性碳的立

体化学可以由R或S指定。绝对构型未知的拆分化合物可以命名为(+)或(-),这取决于它们旋转在钠D线波长的平面偏振光的方向(右旋或左旋)。

[0062] 当本申请所述的化合物以各种互变异构形式存在时,术语“化合物”包括该化合物的所有互变异构形式。这种化合物还包括晶体形式,包括多晶型物和包合物。类似地,术语“盐”包括化合物的所有互变异构形式和晶体形式。术语“互变异构体”是指通过互变异构化相互转化的结构不同的异构体。互变异构化是异构化的一种形式,并且包括质子转移(prototropic)或质子移动(proton-shift)互变异构化,其被认为是酸碱化学的亚组。质子转移互变异构化或质子移动互变异构化涉及伴随键级变化的质子迁移,通常是单键与相邻双键的互换。当互变异构化是可能的(例如在溶液中)时,可达到互变异构体的化学平衡。互变异构化的实例是酮-烯醇互变异构化。酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的相互转化。互变异构化的另一个实例是酚-酮互变异构化。酚-酮互变异构化的具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的相互转化。

[0063] 本申请所述化合物的药理学上可接受的形式包括其药用盐及其混合物。在一些实施方案中,本申请所述的化合物是药用盐的形式。

[0064] “药用盐”包括但不限于与无机酸的盐,例如盐酸盐、磷酸盐、焦磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、硝酸盐等;及与有机酸的盐,例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、卤代烷酸盐例如三氟乙酸盐以及烷酸盐例如乙酸盐、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中n为0-4)盐等。类似地,药用阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。另外,若以酸加成盐形式得到本申请所述化合物,则游离碱可通过对所述酸加成盐的溶液进行碱化来得到。相反地,若产物为游离碱,则加成盐且特别是药用加成盐可如下得到:按照由碱化合物制备酸加成盐的常规操作将所述游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸对溶液进行处理。本领域技术人员将认识到可用于制备无毒药用加成盐的各种合成方法学。

[0065] 本申请与诊断剂诸如本申请所述的正电子发射剂标记的化合物组合使用的术语“给予”是指向靶标组织或靶标组织上直接给予诊断剂或向患者全身给予诊断剂,由此该诊断剂用于对所述组织或与其靶标的组织相关的病理成像。“给予”组合物可通过注射、输注或与其他已知技术组合的方法来完成。

[0066] 术语“居里(Curie)”(Ci)为放射性的测量单位。一Ci是指将以 3.7×10^{10} 次衰变/秒的速率衰变的任何放射性物质的量。术语“毫居里”(mCi)是指 10^{-3} 居里。应当理解的是放射性的国际分类(SI)单位,即贝可(Becquerel),等于一次衰变/秒。因此1贝可= 2.7×10^{-11} 居里。

[0067] 本申请使用的术语“诊断性成像”是指针对诊断的目的使用电磁辐射以产生人或动物体的内部结构的图像。

[0068] 本申请使用的化合物的术语“有效量”为经计算以实现预期效果的预定量,诸如足以能够获取个体的靶标器官的预期图像的量。在一些情况下,所述靶标器官为脑。

[0069] 本申请使用的术语“亨廷顿蛋白”或“HTT蛋白”是指由位于位置16.3的染色体4的短(p)臂上的人亨廷顿蛋白基因(HTT基因)编码的蛋白。更准确的是,编码HTT蛋白的IT₁₅基因位于染色体4上的碱基对3,076,407至碱基对3,245,686。

[0070] 本申请使用的术语“HTT蛋白聚集体”是指包含错折叠的HTT蛋白分子的不可溶纤

维淀粉样蛋白。

[0071] 本申请使用的术语“β-淀粉样蛋白聚集体”是指包含错折叠的β-淀粉样蛋白分子的不可溶纤维淀粉样蛋白。

[0072] 本申请使用的术语“成像剂”是指用一种或多种发射正电子的同位素或放射性核素标记的本申请所述的化合物。正电子发射剂标记的化合物仅需要以允许使用适于特定应用的技术检测的程度而富集有可检测的同位素。

[0073] 本申请使用的术语“病理过程”是指改变的内源性生物学过程,其可与蛋白、肽、RNA和其他与所述生物学过程相关的物质的异常产生和/或功能化相关。

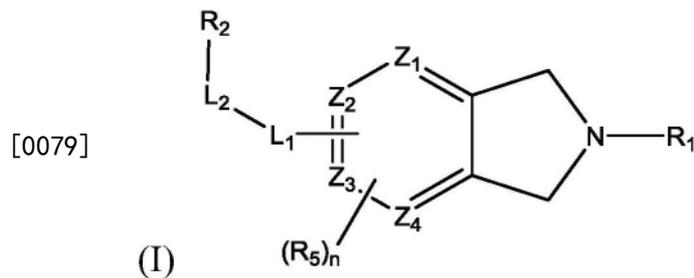
[0074] 本申请使用的术语“PET成像”是指使用正电子发射剂标记的化合物以产生人或动植物的内部结构的图像。

[0075] 术语“药物组合物”是指包含至少一种本申请所述的成像剂的组合物,由此该组合物适于针对哺乳动物(例如但不限于人)中特定的有效结果进行研究。本领域技术人员将根据其需求理解并认识到适于确定组合物是否具有预期有效结果的技术。

[0076] 本申请使用的术语“发射正电子的放射性核素”是指显示出特定类型的放射性衰变,即称为β⁺衰变的放射性同位素,其中在放射性核素核内的质子转化为中子并同时释放正电子和电子中微子(ν_e)。发射正电子的放射性核素的一些实例包括¹⁵O、¹³N、¹¹C、¹⁸F、⁷⁶Br和¹²⁴I。这些放射性核素分别具有约2、10、20、110分钟、16小时和4.2天的半衰期。

[0077] 本申请使用的术语“断层扫描成像”是指通过分段(section)成像的过程。该图像可单个观察,作为一系列二维切片或一起观察,作为计算机产生的三维图像观察。

[0078] 本申请提供了一种成像剂,其包括式I化合物成像剂或其药用盐:



[0080] 其中

[0081] Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立选自CH和N,条件是 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 中的至少两个为CH;

[0082] R_1 选自芳基、杂芳基和杂环烯基,其各自任选取代有一个或两个独立选自以下的基团:炔基、杂芳基、氰基、任选取代的氨基、卤素、低级烷基和取代有任选取代的氨基的低级烷基;

[0083] L_1 选自O和 NR_4 ;

[0084] R_4 选自氢和低级烷基;

[0085] L_2 为 $(CH_2)_m$,其中m为0、1或2;且

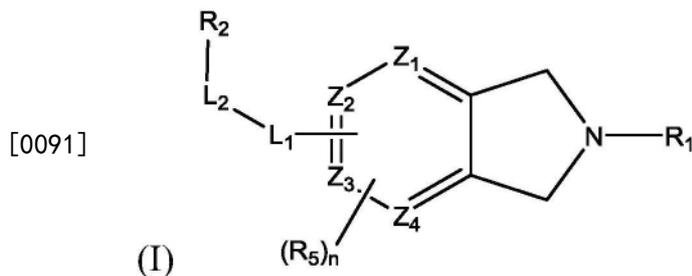
[0086] R_2 选自氢、芳基、取代有羟基或低级烷氧基的芳基、杂芳基和取代有羟基或低级烷氧基的杂芳基,

[0087] R_5 选自低级烷基、低级烷氧基、卤素和氧代(作为杂环烷基环上的取代基);且

[0088] n为0或1;

[0089] 其中所述式I化合物或其药用盐用一种或多种发射正电子的放射性核素标记。

[0090] 本申请还提供了一种成像剂,其包括式I化合物或其药用盐:



[0092] 其中

[0093] Z₁、Z₂、Z₃和Z₄独立选自CH和N,条件是Z₁、Z₂、Z₃和Z₄中的至少两个为CH;

[0094] R₁选自芳基和杂芳基,其各自任选取代有一个或两个独立选自以下的基团:炔基、氰基、任选取代的氨基、卤素、低级烷基和取代有任选取代的氨基的低级烷基;

[0095] L₁选自O和NR₄;

[0096] R₄选自氢和低级烷基;

[0097] L₂为(CH₂)_m,其中m为0、1或2;且

[0098] R₂选自氢、杂芳基和取代有羟基或低级烷氧基的杂芳基,

[0099] R₅选自低级烷基、低级烷氧基和卤素;且

[0100] n为0或1;

[0101] 其中所述式I化合物或其药用盐用一种或多种发射正电子的放射性核素标记。

[0102] 在一些实施方案中,R₁为苯基,其任选取代有一个或两个独立选自以下的基团:氰基、任选取代的氨基、卤素、低级烷基和取代有任选取代的氨基的低级烷基。

[0103] 在一些实施方案中,R₁为苯基,其任选取代有一个或两个独立选自以下的基团:氰基、甲基和取代有氨基、(烷基)氨基或(二烷基)氨基的甲基。

[0104] 在一些实施方案中,R₁为2-氰基苯基。

[0105] 在一些实施方案中,R₁为杂芳基,其任选取代有一个或两个独立选自以下的基团:炔基、氰基、任选取代的氨基、卤素、低级烷基和取代有任选取代的氨基的低级烷基。

[0106] 在一些实施方案中,R₁选自吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-4-基、1,2-二氢吡啶-2-酮-3-基、1H-吡啶-4-基和1H-吡啶-7-基,其各自任选取代有一个或两个独立选自以下的基团:炔基、氰基、任选取代的氨基、卤素、低级烷基和取代有任选取代的氨基的低级烷基。

[0107] 在一些实施方案中,R₁选自吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基和嘧啶-4-基,其各自任选取代有一个或两个独立选自以下的基团:炔基、氰基、任选取代的氨基、卤素、低级烷基和取代有任选取代的氨基的低级烷基。

[0108] 在一些实施方案中,R₁选自5-氰基-嘧啶-4-基、吡啶-4-基、5-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮-3-基、3-乙酰氨基-吡啶-4-基、2-乙酰氨基-吡啶-6-基、3-氰基-吡啶-4-基、3-氰基-吡啶-6-基、3-溴-吡啶-4-基、3-溴-吡啶-2-基、3-氰基-吡啶-2-基、3-氟-吡啶-4-基、2-氰基-吡啶-4-基、4-氰基-吡啶-3-基和3-乙炔基-吡啶-4-基。

[0109] 在一些实施方案中,R₁为吡啶-4-基或3-氰基-吡啶-4-基。

[0110] 在一些实施方案中,R₁为任选取代有低级烷基的杂环烯基。

[0111] 在一些实施方案中,R₁为任选取代有低级烷基的2,3-二氢吡啶-6-基。

- [0112] 在一些实施方案中, L_1 为 0。
- [0113] 在一些实施方案中, m 为 1。
- [0114] 在一些实施方案中, R_2 选自氢、芳基、取代有羟基或低级烷氧基的芳基、杂芳基和取代有羟基或低级烷氧基的杂芳基。
- [0115] 在一些实施方案中, R_2 选自氢、杂芳基和取代有羟基或低级烷氧基的杂芳基。
- [0116] 在一些实施方案中, R_2 选自氢、苯基、吡啶-2-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基和嘧啶-5-基, 除了氢之外, 其各自任选取代有羟基或低级烷氧基。
- [0117] 在一些实施方案中, R_2 选自氢、吡啶-2-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基和嘧啶-5-基, 除了氢之外, 其各自任选取代有羟基或低级烷氧基。
- [0118] 在一些实施方案中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 为 CH。
- [0119] 在一些实施方案中, Z_1 为 N 且 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 为 CH。
- [0120] 在一些实施方案中, Z_2 为 N 且 Z_1 、 Z_3 和 Z_4 为 CH。
- [0121] 在一些实施方案中, Z_2 和 Z_4 为 N 且 Z_1 和 Z_3 为 CH。
- [0122] 本申请还提供了一种成像剂, 其包括选自以下的式 I 化合物或其药用盐:
- [0123] 2-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈;
- [0124] 2-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈;
- [0125] 2-[5-(嘧啶-5-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]吡啶-3-甲腈;
- [0126] 4-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈;
- [0127] 4-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)嘧啶-5-甲腈;
- [0128] 4-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}嘧啶-5-甲腈;
- [0129] 4-{5-[(5-羟基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈;
- [0130] 4-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈; 和
- [0131] 4-[5-(嘧啶-5-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]吡啶-3-甲腈,
- [0132] 其中所述式 I 化合物或其药用盐用一种或多种发射正电子的放射性核素标记。
- [0133] 本申请还提供了一种成像剂, 其包括选自以下的式 I 化合物或其药用盐:
- [0134] 2-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈;
- [0135] 2-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈;
- [0136] 2-[5-(嘧啶-5-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]吡啶-3-甲腈;
- [0137] 4-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈;
- [0138] 4-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)嘧啶-5-甲腈;
- [0139] 4-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}嘧啶-5-甲腈;
- [0140] 4-{5-[(5-羟基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈;
- [0141] 4-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈;
- [0142] 4-[5-(嘧啶-5-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]吡啶-3-甲腈;
- [0143] 5-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲氧基]-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚;
- [0144] 4-[5-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]嘧啶-5-甲腈;
- [0145] 4-{5-[(5-羟基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}嘧啶-5-甲腈;
- [0146] 6-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮; 和

[0147] 5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮,

[0148] 其中所述式I化合物或其药用盐用一种或多种发射正电子的放射性核素标记。

[0149] 式I化合物或其药用盐用一种或多种发射正电子的放射性核素标记。可掺入本申请所述的化合物的合适的发射正电子的放射性核素包括但不限于 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{52}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{74}As 、 ^{82}Rb 、 ^{89}Zr 、 ^{122}I 和 ^{124}I 。在一些实施方案中,所述一种或多种发射正电子的放射性核素选自 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 和 ^{124}I 。在一些实施方案中,所述一种或多种发射正电子的放射性核素选自 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 和 ^{18}F 。

[0150] 非金属放射性核素可通过本领域公知的反应共价连接至本申请所述的化合物。当所述放射性核素为金属正电子发射剂时,应当理解的是标记可能需要使用螯合剂。所述螯合剂是本领域公知的。

[0151] PET成像剂可用正电子发射剂 ^{11}C 或 ^{18}F 标记。用于引入 ^{11}C 的方法包括但不限于使用 ^{11}C 碘甲烷或 ^{11}C 三氟甲磺酸甲酯的烷基化。碳-11具有约20分钟的半衰期,因此 ^{11}C 需要在现场回旋加速器中产生,且通常作为 ^{11}C 二氧化碳产生。所述 ^{11}C 二氧化碳转化为适于放射合成的化学物种(通常为 ^{11}C 碘甲烷等),且在已经确定适当的放射化学纯度和比放射性之后,放射药物的合成在PET成像研究中现场完成并使用。引入 ^{18}F 的典型方法可包括但不限于用 ^{18}F 四丁基氟化铵或 ^{18}F 氟化钾kryptofix-222置换卤素、甲苯磺酸酯或其他离去基团。氟-18具有约110分钟的半衰期,因此 ^{18}F 放射药物的合成不必需要在回旋加速器位点或接近PET成像研究中心来发生。用于引入这些正电子发射剂的一般方法描述于文献(Miller et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 47 (2008), 8998-9033)中。

[0152] 本申请提供了在个体中产生诊断图像的方法,包括向个体给予有效量的本申请所述的成像剂,且产生所述个体的至少部分的图像。

[0153] 本申请还提供了在生物样品中产生诊断图像的方法,包括使所述生物样品与有效量的本申请所述的成像剂接触,并产生与所述生物样品相关的用正电子发射剂标记的化合物的图像。在该方法中,所述接触和产生均可在体外进行,或者所述接触在体内进行且所述产生在体外进行。

[0154] 本申请还提供了用于在个体中检测存在或不存在与亨廷顿蛋白(HTT蛋白)相关的神经变性病理过程的方法,包括:给予有效量的本申请所述的用正电子发射剂标记的化合物;产生图像以在所述个体的脑中检测存在或不存在HTT蛋白聚集体;且检测存在或不存在病理过程。在一些实施方案中,所述HTT蛋白聚集体存在于所述个体的脑的基底神经节。在一些实施方案中,所述病理过程为亨廷顿病(HD)。在一些实施方案中,所述成像剂的有效量包括约0.1至约20mCi。在一些实施方案中,所述成像剂的有效量包括约10mCi。在一些实施方案中,产生图像包括正电子发射断层扫描(PET)成像、PET连同计算机断层扫描成像(PET/CT)、PET连同磁共振成像(PET/MRI)或其组合。在一些实施方案中,产生图像包括PET成像。

[0155] 本申请还提供了使用成像剂以在患者中监测疾病进程的诊断方法,其通过定量靶标聚集体在所述患者中的水平的变化。

[0156] 本申请还提供了用于在个体中检测存在或不存在与亨廷顿蛋白(HTT蛋白)相关的神经变性病理过程的方法,包括:给予有效量的本申请所述的用正电子发射剂标记的化合物;产生图像以在所述个体中检测存在或不存在HTT蛋白聚集体;且检测存在或不存在病理过程。在一些实施方案中,所述HTT蛋白单体或聚集体存在于所述个体的脑、肝、心脏或肌肉

中。在一些实施方案中,所述HTT蛋白聚集体存在于所述个体的脑的基底神经节、皮质、海马或脑中。在一些实施方案中,所述病理过程为亨廷顿病(HD)。在一些实施方案中,所述成像剂的有效量包括约0.1至约20mCi。在一些实施方案中,所述成像剂的有效量包括约10mCi。在一些实施方案中,产生图像包括正电子发射断层扫描(PET)成像、PET连同计算机断层扫描成像(PET/CT)、PET连同磁共振成像(PET/MRI)或其组合。在一些实施方案中,产生图像包括PET成像。

[0157] 本申请还提供了用于在个体中检测存在或不存在与 β -淀粉样蛋白相关的神经变性病理过程的方法,包括:给予有效量的本申请所述的用正电子发射剂标记的化合物;产生图像以在所述个体中检测存在或不存在 β -淀粉样蛋白聚集体;且检测存在或不存在病理过程。在一些实施方案中,所述 β -淀粉样蛋白单体或聚集体存在于所述个体的脑、肝、心脏或肌肉中。在一些实施方案中,所述 β -淀粉样蛋白聚集体存在于所述个体的脑的基底神经节、皮质、海马或脑中。在一些实施方案中,所述病理过程为阿尔兹海默病(AD)。在一些实施方案中,所述成像剂的有效量包括约0.1至约20mCi。在一些实施方案中,所述成像剂的有效量包括约10mCi。在一些实施方案中,产生图像包括正电子发射断层扫描(PET)成像、PET连同计算机断层扫描成像(PET/CT)、PET连同磁共振成像(PET/MRI)或其组合。在一些实施方案中,产生图像包括PET成像。

[0158] 本申请提供了具有合适的HTT蛋白聚集体或 β -淀粉样蛋白聚集体结合动力学的化合物,其作为用于HTT蛋白聚集体或 β -淀粉样蛋白聚集体的有效成像剂起作用。对于本发明化合物作为用于HTT蛋白聚集体的有效成像剂起作用的要求为:1)对于HTT蛋白聚集体的高亲和性;2)对于附近结构的低亲和性;3)与HTT蛋白聚集体的缓慢解离动力学,其可方便地表示为如在以下等式中定义的解离速率常数 k_{diss} ,其中A和B是指HTT蛋白聚集体和成像剂,且 k_{assn} 为缔合速率常数。

$$[0159] \quad d[AB]/dt = k_{assn}[A][B] - k_{diss}[AB]$$

[0160] 脑中最受HD影响且因此最可能含有HTT蛋白异常的部分为位于脑基底的一组神经细胞,其统称为基底神经节。所述基底神经节组织身体的肌肉驱动的移动或“运动性移动”。所述基底神经节的主要成分为尾状核和壳核(一起称为纹状体)和苍白球(外部和内部区域)。黑质和丘脑下核也通常被包括作为所述基底神经节的一部分。

[0161] 术语基底神经节是指主要负责运动控制以及发挥其他作用诸如运动学习、执行功能和行为以及情感的一组皮质下核。对基底神经节网状结构的破坏构成了若干移动障碍的基础。基底神经节的正常功能需要对神经元兴奋性在每个核内的微调以确定在任何给定的瞬间对移动的促进或抑制的精确程度。这通过所述纹状体的复杂组织来介导,其中中等多刺神经元的兴奋性通过若干突触前和突触后机制以及神经元间活性来控制,且通过若干反复或内部基底神经节回路来固定。基底神经节的运动回路具有两个进入点,即纹状体和丘脑底核,以及一个出口,即苍白球内侧(globus pallidus pars interna),其经运动丘脑与皮质连接。

[0162] 本申请提供了用于对个体的脑的一部分成像的方法,包括向所述个体给予本申请所述的用正电子发射剂标记的化合物,例如给予至所述个体的血管系统,其由此处通过血脑屏障,然后产生其中分布有所述化合物的所述个体的脑的至少部分的图像。

[0163] 本申请还提供了药物组合物,其包含有效量的本申请所述的用正电子发射剂标记

的化合物或其药用盐,以及一种或多种药用辅料、赋形剂或稀释剂。

[0164] 成像剂或其药物组合物可通过任何合适途径对需要治疗的患者给予。给予途径可包括例如肠胃外给予(包括皮下、肌内、静脉内,通过例如滴片(drip patch)给予)。其他合适的给予途径包括(但不限于)口服、经直肠、经鼻、局部(包括口腔和舌下)、输注、经阴道、皮内、腹膜内、颅内、鞘内和硬膜外给予,或经口或鼻部吸入给予,其借助于例如喷雾器或吸入器,或通过植入给予。

[0165] 成像剂或其药物组合物也可经置于某些组织包括血液中的微球、脂质体、其他微粒递送系统或持续释放制剂给予。持续释放载体的合适实例包括半渗透的聚合物基质,其为共享物品(shared article)的形式,例如栓剂或微囊。如上提及的技术和规程以及可根据本发明使用的其他技术和规程的实例可在Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Gennaro, A.R., Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition (Dec. 15, 2000) ISBN 0-912734-04-3 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Ansel, N.C. et al. 7th Edition ISBN 0-683305-72-7 中找到,将其全部公开内容通过引用的方式并入本申请。

[0166] 本申请还提供了本申请所述的用正电子发射剂标记的化合物在制备成像剂中的用途,所述成像剂用于诊断个体的方法。

[0167] 本申请提供了产生诊断图像的方法,包括质子发射断层扫描(PET)。PET涉及向个体给予发射正电子的放射性核素示踪剂。一旦所述示踪剂已经有足够时间来与感兴趣的靶标缔合,将所述个体置于包括闪烁探测器环路的扫描装置内。所发射的正电子通过所述个体的组织达一段短的(同位素依赖性的)距离,直到其与电子相互作用。该相互作用湮没了所述电子和正电子两者,由此产生了以大致相反的方向移动的光子对。当它们到达所述扫描装置中的闪烁探测器时检测到以上现象。忽略未成对的光子。

[0168] 本申请还提供了产生诊断图像的方法,包括PET连同计算机断层扫描成像(PET/CT)或PET连同磁共振成像(PET/MRI)。计算机断层扫描使用X射线来显示脑结构,而磁共振成像使用磁场和无线电波。

[0169] 基于(特别是)对本公开的浏览,所披露的成像剂和方法的其他用途将对于本领域技术人员变得显而易见。

[0170] 如将所认识到的,本申请所述的方法的步骤不需要以任何特定的次数或任何特定的顺序来进行。基于对以下实施例进行研究后,本公开的其他目标、优势和新颖特征将对于本领域技术人员变得显而易见,所述实施例意在示例说明而不意在限制。

实施例

[0171] 一般实验详细内容

[0172] 未经进一步纯化即使用可商购得到的试剂和溶剂(HPLC级别)。¹H NMR谱记录于Bruker DRX 500MHz光谱仪或Bruker DPX 250MHz光谱仪(在氘代溶剂中)上。化学位移(δ)以百万分率计。SCX色谱使用Biotage Isolute Flash SCX-2(在甲醇中加载样品,并用甲醇、然后5%氨水/甲醇洗脱)进行。

[0173] 分析性HPLC-MS(METCR1278)在Shimadzu LCMS-2010EV系统上进行,其使用反相Atlantis dC18柱(3 μ m, 2.1X 50mm),梯度为历时3分钟的5-100%B(A=水/0.1%甲酸,B=

乙腈/0.1%甲酸),注射体积为3 μ L,流速=1.0mL/分钟。UV光谱在215nm记录,其使用SPD-M20A光电二极管阵列检测器。质谱在m/z 150至850的范围以2次扫描/秒的采样速率获得,其使用LCMS2010EV。使用Shimadzu LCMS-Solutions和PsiPort软件整合并报道数据。

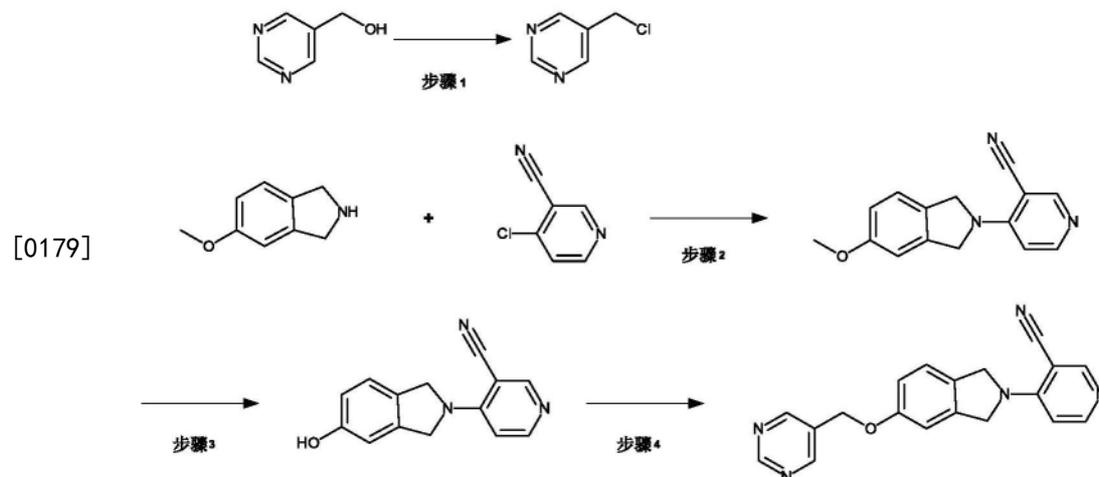
[0174] 可替换地,(METCR1416)分析性HPLC-MS在Shimadzu LCMS-2010EV系统上进行,其使用反相Water Atlantis dC18柱(3 μ m,2.1X 100mm),梯度为历时7分钟的5-100%B(A=水/0.1%甲酸,B=乙腈/0.1%甲酸),注射体积为3 μ L,流速=0.6mL/分钟。UV光谱在215nm记录,其使用SPD-M20A光电二极管阵列检测器。质谱在m/z 150至850的范围以2次扫描/秒的采样速率获得,其使用LCMS2010EV。使用Shimadzu LCMS-Solutions和PsiPort软件整合并报道数据。

[0175] 可替换地,(MET-uHPLC-AB-101)分析性HPLC-MS在具有Waters PDA和ELS检测器的Waters Acquity UPLC系统上进行,其使用Phenomenex Kinetex-XB C-18柱(1.7 μ m,2.1mm X 100mm,柱温为40 $^{\circ}$ C,梯度为历时5.3分钟的5-100%B(A=水/0.1%甲酸;B=乙腈/0.1%甲酸),然后历时0.5分钟的100%B,流速=0.6mL/分钟。UV光谱在215nm记录,其使用Waters Acquity光电二极管阵列检测器。质谱在m/z 150至850的范围以5次扫描/秒的采样速率获得,其使用Waters SQD。使用Waters MassLynx和OpenLynx软件整合并报道数据。

[0176] 所有实施例化合物均展现出LC纯度>95%,除非另外说明。

[0177] 方法1

[0178] 方法1的方案



[0180] 步骤1,方法1:5-(氯甲基)吡啶盐酸盐

[0181] 在0 $^{\circ}$ C向吡啶-5-基甲醇(48mg,0.43mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中逐滴加入亚硫酸氯(0.26mL,3.6mmol)。将混合物加热至回流2小时,然后将混合物浓缩。加入二氯甲烷(5mL)并将混合物浓缩(x 3)得到标题化合物,其为黄色油状物,其直接用于下一步。Tr(METCR1278)=0.90min,(ES $^{+}$)(M+H) $^{+}$ 129/131。

[0182] 步骤2,方法1:4-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈

[0183] 将5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚盐酸盐(500mg,2.69mmol)、4-氯吡啶-3-甲腈(448mg,3.23mmol)和二异丙基乙基胺(1.4mL,8.08mmol)悬浮于正丁醇(6mL)。将反应混合物在微波中在140 $^{\circ}$ C加热且保持1小时。将反应混合物在乙酸乙酯(50mL)和水(30mL)之间分配并将水相用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,经无水硫

酸钠干燥,滤过并浓缩。经FCC纯化(硅胶,20-100%乙酸乙酯/庚烷)得到标题化合物230mg (34%收率),其为灰白色固体。Tr(METCR1278)=1.28min, (ES⁺) (M+H)⁺252。

[0184] 步骤3,方法1:4-(5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈

[0185] 将4-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈(230mg,0.92mmol)溶于二氯甲烷(15mL)并在氮气气氛下搅拌。将反应混合物冷却至0℃并缓慢加入1M三溴化硼/二氯甲烷(4.58mL,4.58mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌48小时。将反应混合物冷却至0℃并缓慢加入甲醇(20mL)。将溶剂真空除去得到标题化合物313mg(定量收率),其为米色固体。Tr(METCR1278)=1.36min, (ES⁺) (M+H)⁺238,90%。

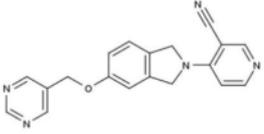
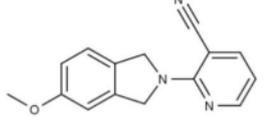
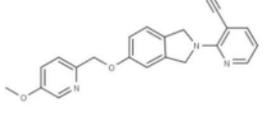
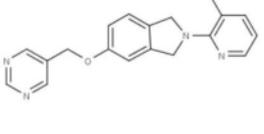
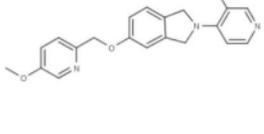
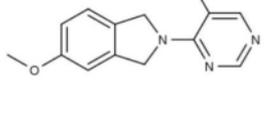
[0186] 步骤4,方法1:4-[5-(嘧啶-5-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]吡啶-3-甲腈

[0187] 将4-(5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈(90%,313mg,1.19mmol)、5-(氯甲基)嘧啶盐酸盐(粗的,1.42mmol)和碘化钾(217mg,1.31mmol)溶于无水N,N-二甲基甲酰胺(3mL)并在室温搅拌5分钟。加入氢化钠(60%在矿物油中,142mg,3.56mmol)并将反应混合物在室温搅拌24小时。加入水(0.1mL)并将溶剂真空除去。将残留物在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)之间分配并将水相用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,滤过并浓缩。经制备性HPLC纯化(乙腈-水-0.2%氢氧化铵)得到标题化合物19.5mg(5%收率),其为灰白色固体。

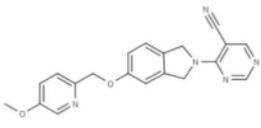
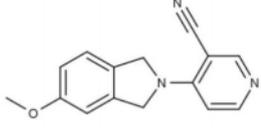
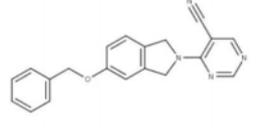
[0188] 实施例1,方法1:4-[5-(嘧啶-5-基甲氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]吡啶-3-甲腈

[0189] δ_{H} NMR(500MHz,DMSO) 9.19(s,1H),8.93(s,2H),8.51(s,1H),8.29(d,J=6.3Hz,1H),7.37(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=1.9Hz,1H),7.05(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),6.77(d,J=6.3Hz,1H),5.23(s,2H),5.03(s,2H),4.97(s,2H)。Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.4min, (ES⁺) (M+H)⁺330。

[0190] 以下实施例使用如上所述的方法1制备:

Ex.	结构	分子量	IUPAC 名称	LCMS 数据
1		329.36	4-[5-(吡啶-5-基甲氧基)-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基]吡啶-3-甲腈	Tr(MET-uHPLC-A B-101) = 1.4 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 330
2		251.28	2-(5-甲氧基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈	Tr(MET-uHPLC-A B-101) = 3.42 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 252
3		358.39	2-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈	Tr(MET-uHPLC-A B-101) = 3.32 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 359
4		329.36	2-[5-(吡啶-5-基甲氧基)-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基]吡啶-3-甲腈	Tr(MET-uHPLC-A B-101) = 3.0 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 330
5		358.39	4-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈	Tr(MET-uHPLC-A B-101) = 1.7 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 359
6		252.27	4-(5-甲氧基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基)吡啶-5-甲腈	Tr(METCR1416) = 2.75 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 253

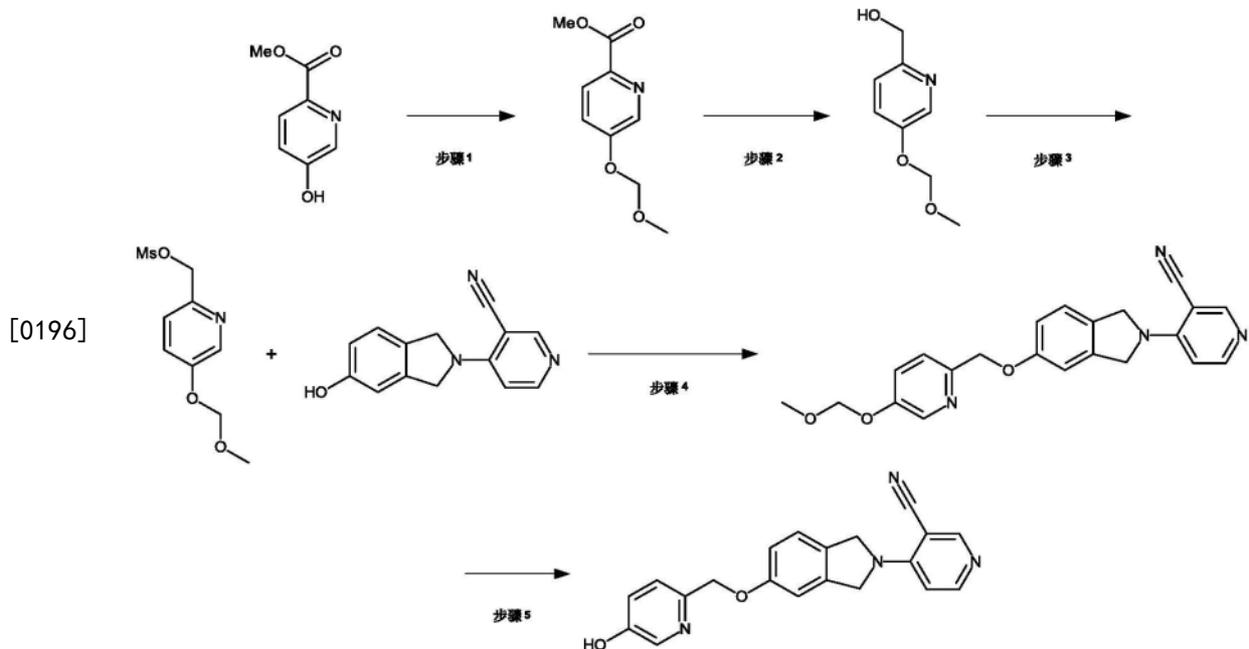
[0191]

Ex.	结构	分子量	IUPAC 名称	LCMS 数据
7		359.38	4-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}嘧啶-5-甲脒	Tr(MET-uHPLC-A B-101) = 2.76 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 360
[0192] 8		251.28	4-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲脒	Tr(MET-uHPLC-A B-101) = 1.47 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 252
9		328.38	4-[5-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]嘧啶-5-甲脒	Tr(MET-uHPLC-A B-101) = 3.68 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 329

[0193] 表1

[0194] 方法2

[0195] 方法2的方案



[0197] 步骤1, 方法2: 5-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-羧酸甲酯

[0198] 将氢化钠(60%在矿物油中, 144mg, 3.59mmol)悬浮于无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中并冷却至0℃。将5-羟基吡啶-2-羧酸甲酯(500mg, 3.27mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液缓慢加入至混悬液。将反应混合物在氮气下搅拌并历时30分钟温热至室

温。将反应混合物冷却至0℃并历时15分钟逐滴加入氯(甲氧基)甲烷(0.26mL, 3.43mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时。加入水(20mL)并将溶剂真空除去。将混合物在乙酸乙酯和水(1:1, 100mL)之间分配并用乙酸乙酯(3x60mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(3x80mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,滤过并浓缩得到标题化合物0.6g(89%收率),其为橙色油状物,其静置后固化。Tr(METCR1278) = 1.33min, (ES⁺) (M+H)⁺198。

[0199] 步骤2,方法2:[5-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基]甲醇

[0200] 将5-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-羧酸甲酯(0.39g, 1.9mmol)溶于无水四氢呋喃(15mL)并在氮气气氛下冷却至0℃。历时5分钟逐滴加入2.4M氢化铝锂/四氢呋喃(0.87mL, 2.09mmol),并将反应混合物在0℃搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至0℃并历时10分钟在剧烈搅拌下逐滴加入饱和罗谢尔盐水溶液(1mL)。将反应混合物温热至室温达1小时。将所得的乳液经玻璃纤维滤纸滤过。将滤纸用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)、随后乙酸乙酯(3x10mL)洗涤。分离各相并将水相用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,滤过,并浓缩得到标题化合物276mg(86%收率),且橙色油状物。Tr(METCR1278) = 1.09min, (ES⁺) (M+H)⁺170。

[0201] 步骤3,方法2:甲磺酸[5-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基]甲酯

[0202] 将[5-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基]甲醇(276mg, 1.63mmol)溶于二氯甲烷(5mL),在氮气气氛下冷却至0℃并搅拌。加入三乙胺(250μL, 1.79mmol),随后逐滴加入甲磺酰氯(133μL, 1.71mmol)。将反应混合物在0℃搅拌45分钟并温热至室温。加入水(5mL)并分离各相。将水层用二氯甲烷(3x15mL)萃取;将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,滤过,并浓缩得到标题化合物,275mg(59%收率),其为深红色油状物。Tr(METCR1278) = 1.35min, (ES⁺) (M+H)⁺248。

[0203] 步骤4,方法2:4-(5-{[5-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈

[0204] 将4-(5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈(330mg, 1.66mmol,由方法1制备)、甲磺酸[5-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基]甲酯(532mg, 1.66mmol)和碘化钾(62mg, 0.37mmol)溶于无水N,N-二甲基甲酰胺(4mL)。加入氢化钠(60%在矿物油中, 27mg, 0.16mmol)并将混合物在室温搅拌44小时。将反应混合物用甲醇(2mL)淬灭并在乙酸乙酯(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和盐水(50mL)之间分配。分离后,将水层用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并有机萃取物,用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将残留物用乙酸乙酯:庚烷(1:1)研磨得到标题化合物269mg(39%收率),其为棕色固体。

[0205] δ_{H} NMR(500MHz, DMSO) 8.49(s, 1H), 8.33(d, J=2.6Hz, 1H), 8.27(d, J=6.3Hz, 1H), 7.49(d, J=2.7Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.32(d, J=8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=1.9Hz, 1H), 6.98(dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 6.74(d, J=6.3Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 5.12(s, 2H), 4.96(d, J=22.4Hz, 4H), 3.38(s, 3H)。

[0206] 步骤5,方法2:4-{5-[5-(羟基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈

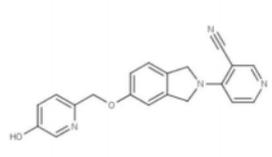
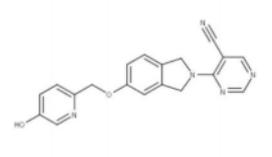
[0207] 向4-(5-{[5-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-基]甲氧基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈(269mg, 0.69mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入3M盐酸(4.6mL)并将混合物在60℃搅拌8小时。将混合物在室温搅拌过夜。将挥发物真空除去并将剩余的残留物用水

稀释。分批加入固体碳酸氢钠直到pH为约8。将固体经滤过收集,用水(2x10mL)洗涤并真空干燥。经FCC纯化(硅胶,0-60%四氢呋喃/庚烷)得到标题化合物101mg(42%收率),其为白色固体。

[0208] 实施例4,方法2:4-{5-[(5-羟基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈

[0209] δ_{H} NMR (500MHz, DMSO) 10.01 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 2.9Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.75 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.94 (s, 2H)。Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.28min, (ES⁺) (M+H)⁺ 345。

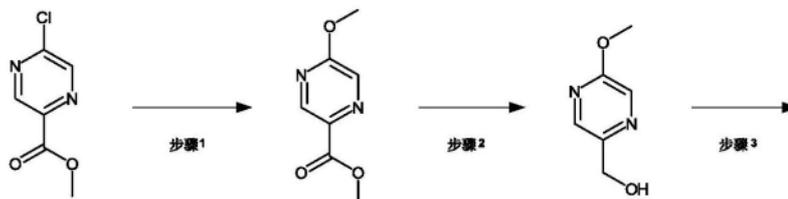
[0210] 以下实施例使用如上所述的方法2制备:

Ex.	结构	分子量	IUPAC 名称	LCMS 数据
1		344.37	4-{5-[(5-羟基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 1.28 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 345
2		345.36	4-{5-[(5-羟基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}吡啶-5-甲腈	Tr(MET-uHPLC-AB-101) = 2.02 min, (ES ⁺) (M+H) ⁺ 346

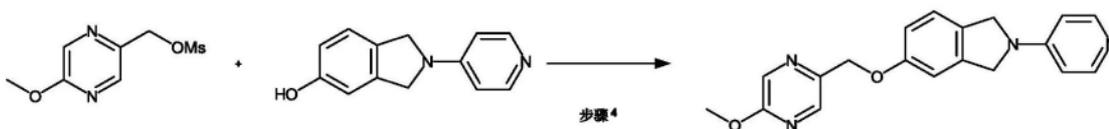
[0213] 表2

[0214] 方法3

[0215] 方法3的方案



[0216]



[0217] 步骤1,方法3:5-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯

[0218] 在氮气下向5-氯吡啶-2-羧酸甲酯(2.00g, 11.6mmol)中加入0.5M甲醇钠在甲醇中的溶液(27.8mL, 13.9mmol)。将混合物在90℃回流15分钟。然后将混合物用水(80mL)溶解并

用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,滤过并浓缩得到标题化合物1.68g(79%收率),其为白色粉末。 δ_{H} NMR(500MHz,氯仿)8.88(d, J=1.2Hz, 1H), 8.28(d, J=1.2Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 4.00(s, 3H)。Tr(METCR1278)=1.23min, (ES⁺)(M+H)⁺169。

[0219] 步骤2,方法3:(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲醇

[0220] 在氮气下将硼氢化钠(270mg, 7.14mmol)加入至5-甲氧基吡嗪-2-羧酸甲酯(200mg, 1.19mmol)在无水四氢呋喃(8mL)中的搅拌溶液中。将混合物在65℃回流15分钟,之后缓慢加入甲醇(1.59mL, 39.2mmol)。将反应混合物在65℃回流1.5小时。将混合物用水(0.5mL)淬灭,然后用额外的水(15mL)稀释,用乙酸乙酯(2x25mL)、然后20%2-丙醇/二氯甲烷(25mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,滤过并浓缩得到标题化合物115mg(69%收率),其为白色晶状固体。 δ_{H} NMR(500MHz, DMSO) 8.28-8.16(m, 2H), 5.41(t, J=5.8Hz, 1H), 4.54(d, J=5.6Hz, 2H), 3.90(s, 3H)。Tr(METCR1278)=0.74min, (ES⁺)(M+H)⁺141。

[0221] 步骤3,方法3:甲磺酸(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲酯

[0222] 在氮气下向(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲醇(73mg, 0.52mmol)在二氯甲烷(1mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(0.08mL, 0.73mmol),随后加入甲磺酰氯(0.042mL, 0.55mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。然后将混合物在二氯甲烷(10mL)和水(10mL)之间分配。将有机萃取物经硫酸钠干燥,滤过并浓缩得到标题化合物59mg(52%收率),其为黄色油状物。Tr(METCR1278)=1.25min, (ES⁺)(M+H)⁺219。

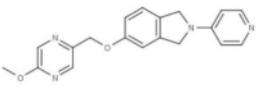
[0223] 步骤4,方法3:5-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲氧基]-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚

[0224] 将2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-醇(87%, 289mg, 1.18mmol, 由方法1制备)、甲磺酸(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲酯(310mg, 1.42mmol)和碘化钾(197mg, 1.18mmol)溶于无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)并在室温搅拌5分钟。加入氢化钠(60%在矿物油中, 142mg, 3.55mmol)并将反应混合物在室温在氮气气氛下搅拌40小时。将溶剂真空除去并经制备性HPLC纯化(乙腈-水-0.2%氢氧化铵)得到标题化合物,30.1mg(8%收率),其为米色固体。

[0225] 实施例1,方法3:5-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲氧基]-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚

[0226] δ_{H} NMR(500MHz, DMSO) 8.38(d, J=1.1Hz, 1H), 8.34(d, J=1.3Hz, 1H), 8.17(d, J=6.3Hz, 2H), 7.32(d, J=8.3Hz, 1H), 7.10(d, J=2.0Hz, 1H), 7.01(dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 6.57(d, J=6.4Hz, 2H), 5.17(s, 2H), 4.62(s, 2H), 4.58(s, 2H), 3.92(s, 3H)。Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.77min, (ES⁺)(M+H)⁺335。

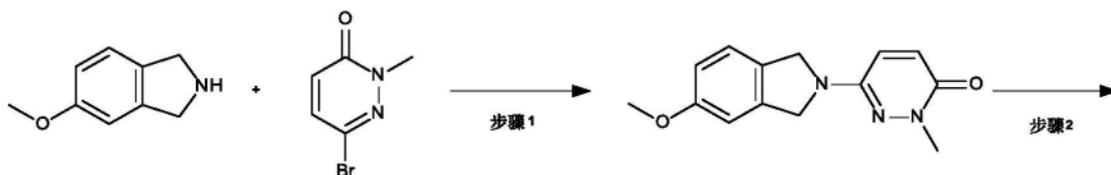
[0227] 以下实施例使用如上所述的方法3制备:

Ex.	结构	分子量	IUPAC 名称	LCMS 数据
[0228] 1		334.37	5-[(5-甲氧基吡嗪-2-基)甲氧基]-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.77 min, m/z (ES ⁺)(M+H) ⁺ 335

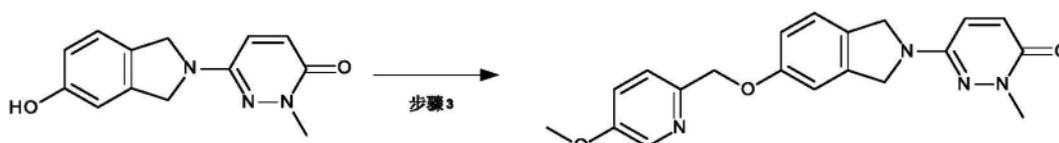
[0229] 表3

[0230] 方法4

[0231] 方法4的方案



[0232]



[0233] 步骤1,方法4:6-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮

[0234] 将5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚盐酸盐(170mg,0.92mmol)、6-溴-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮(182mg,0.96mmol)和碳酸二铯(895.06mg,2.75mmol)悬浮于无水甲苯(3mL)并在氮气流下超声5分钟。加入乙酸铯(II)(20.56mg,0.09mmol)和4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(53mg,0.09mmol)并将反应混合物加热至100℃且保持16小时。将反应混合物冷却至室温并经硅藻土滤过。将硅藻土用10%甲醇/二氯甲烷洗涤并将滤液真空浓缩并经FCC纯化(硅胶,20-100%乙酸乙酯/庚烷,0-10%甲醇/二氯甲烷),并经SCX和HPLC纯化(乙腈/水+0.2%甲酸)得到标题化合物,34mg(14%收率),其为米色固体。

[0235] δ_{H} NMR (500MHz, DMSO) 7.30 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (s, 3H)。Tr (MET-uHPLC-AB-101)=2.56min, (ES⁺) (M+H)⁺258。

[0236] 步骤2,方法4:6-(5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮

[0237] 将6-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮(96mg,0.37mmol)溶于无水二氯甲烷(5mL)并加入1M三溴硼烷/二氯甲烷(0.6mL)并将反应混合物在室温搅拌16小时。加入1M三溴硼烷/二氯甲烷(0.2mL)并将反应混合物在室温搅拌2小时。加入饱和碳酸氢钠溶液(15mL)并将反应混合物剧烈搅拌20分钟。将反应混合物滤过并将析出物由甲醇(5mL)和甲苯(2x10mL)共蒸馏得到标题化合物,84mg(90%收率),其为米色固体。 δ_{H} NMR (500MHz, DMSO) 7.29 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。Tr (METCR1673)=0.94min, (ES⁺) (M⁺H)⁺244。

[0238] 步骤3,方法4:6-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮

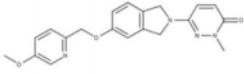
[0239] 将(5-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(54mg,0.37mmol)溶于无水二氯甲烷(3mL),加入亚硫酸酐(0.25ml,3.35mmol)并将反应混合物在氮气气氛下加热至50℃且保持2小时。将反应

混合物冷却至室温,由二氯甲烷(3x10mL)真空浓缩,得到棕色油状物,其如原样在下一步中使用。将6-(5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮(97%,84mg,0.33mmol)、碘化钾(61mg,0.37mmol)和2-(氯甲基)-5-甲氧基吡啶(58mg,0.37mmol)溶于无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入氢化钠(60%,40.19mg,1mmol)并将反应混合物在室温在氮气气氛下搅拌1小时。加入氢化钠(60%,40mg,1mmol)并将反应混合物加热至70℃且保持3小时。将反应混合物冷却至室温,通过加入水(1mL)淬灭并将溶剂真空除去且静置16小时。将残留物在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)之间分配,分离各相并将水层进一步用乙酸乙酯(2x50mL)萃取,将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,滤过,并将滤液真空蒸发。经FCC纯化(硅胶,20-100%乙酸乙酯/庚烷,10%甲醇/二氯甲烷)得到标题化合物,32mg(26%收率),其为米色固体。

[0240] 实施例1,方法4:6-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮

[0241] δ_{H} NMR(500MHz,DMSO) 8.28(d,J=2.8Hz,1H),7.47(d,J=8.6Hz,1H),7.42(dd,J=8.6,2.9Hz,1H),7.30(d,J=9.8Hz,1H),7.27(d,J=8.4Hz,1H),7.05(d,J=2.0Hz,1H),6.95(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),6.89(d,J=9.8Hz,1H),5.11(s,2H),4.62(s,2H),4.59(s,2H),3.83(s,3H),3.53(s,3H)。Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.56min,(ES⁺)(M+H)⁺365。

[0242] 以下实施例使用如上所述的方法4制备:

Ex.	结构	分子量	IUPAC 名称	LCMS 数据
[0243] 1		364.41	6-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=2.56 min, m/z (ES ⁺)(M+H) ⁺ 365

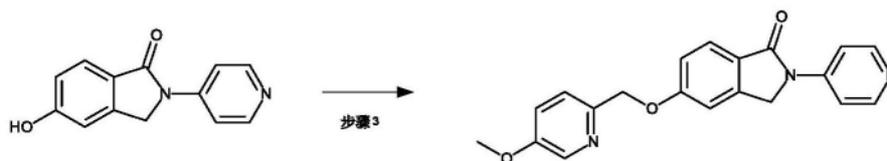
[0244] 表4

[0245] 方法5

[0246] 方法5的方案



[0247]



[0248] 步骤1,方法5:5-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[0249] 将5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(100mg,0.61mmol)、4-碘吡啶(126mg,0.61mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)二(二苯基膦)(53mg,0.09mmol)和碳酸二铯(300mg,0.92mmol)悬浮于无水二噁烷(1mL)并将混合物脱气。加入(1E,4E)-1,5-二苯基戊-

1,4-二烯-3-酮-钯(3:2)(28mg,0.03mmol)并将混合物在微波中在140℃加热且保持90分钟。将混合物用乙酸乙酯(10mL)和水(5mL)稀释并滤过得到标题化合物28mg(20%收率),其为棕色粉末。 δ_{H} NMR(500MHz,DMSO) 8.58-8.47(m,2H),7.91-7.82(m,2H),7.74(d,J=8.5Hz,1H),7.23(d,J=1.9Hz,1H),7.11(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),4.98(s,2H),3.89(s,3H)。Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.27min,(ES⁺)(M+H)⁺241。

[0250] 步骤2,方法5:5-羟基-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[0251] 向5-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(37mg,0.15mmol)在1,2-二氯乙烷(10mL)中的溶液中加入三溴硼烷1M在二氯甲烷中的溶液(1.54mL 1.54mmol),并将混合物加热至回流过夜。加入三溴硼烷1M在二氯甲烷中的溶液(1.54mL 1.54mmol)并将混合物加热至回流2天,并在室温静置2天。将混合物倒入1:1冰:饱和碳酸氢钠混合物(50mL)上并搅拌1小时。将混合物滤过并用水(5mL)和二氯甲烷洗涤,然后在真空烘箱中干燥得到标题化合物19mg(55%收率),其为褐色粉末。 δ_{H} NMR(250MHz,DMSO,353K) 8.72(d,J=7.4Hz,2H),8.30(d,J=7.4Hz,2H),7.73(d,J=8.3Hz,1H),7.01(dd,J=11.3,3.0Hz,2H),5.05(s,2H)。Tr(METCR0990)=0.85min,(ES⁺)(M+H)⁺227。

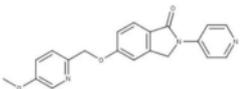
[0252] 步骤3,方法5:5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[0253] 将(5-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(95%,18mg,0.13mmol)溶于无水二氯甲烷(3mL),加入亚硫酸氯(61 μ l,0.84mmol)并将反应混合物在氮气气氛下加热至50℃且保持2小时。将反应混合物冷却至室温,真空浓缩得到棕色油状物,其如原样用于下一步。将5-羟基-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(19mg,0.08mmol)和2-(氯甲基)-5-甲氧基吡啶(20mg,0.13mmol)溶于无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL),加入氢化钠(60%,40.19mg,1mmol)并将反应混合物在室温在氮气气氛下搅拌过夜。将反应混合物通过加入水(5mL)淬灭并滤过,用水(3mL)、庚烷(5mL)和甲醇(2mL)洗涤并在真空烘箱中干燥得到标题化合物7mg(24%收率),其为棕色粉末。

[0254] 实施例1,方法5:5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[0255] δ_{H} NMR(500MHz,DMSO) 8.56-8.48(m,2H),8.31(d,J=2.9Hz,1H),7.90-7.85(m,2H),7.74(d,J=8.5Hz,1H),7.52(d,J=8.6Hz,1H),7.44(dd,J=8.6,2.9Hz,1H),7.31(d,J=1.6Hz,1H),7.19(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),5.24(s,2H),4.97(s,2H),3.84(s,3H)。Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.59min,(ES⁺)(M+H)⁺348。

[0256] 以下实施例使用如上所述的方法5制备:

Ex.	结构	分子量	IUPAC 名称	LCMS 数据
[0257]				
[0258]		347.37	5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	Tr(MET-uHPLC-AB-101)=1.59 min, m/z (ES ⁺)(M+H) ⁺ 348

[0259] 表5

[0260] 生物学实施例

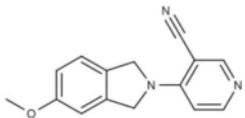
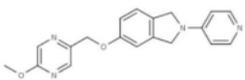
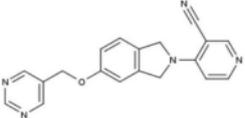
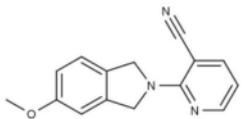
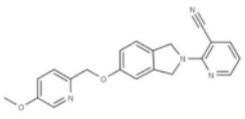
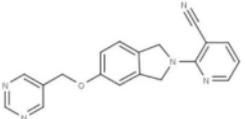
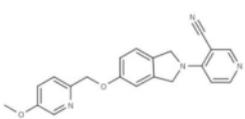
[0261] Q46放射性配体结合测定

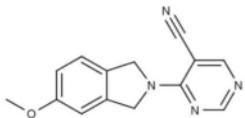
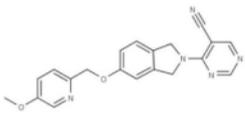
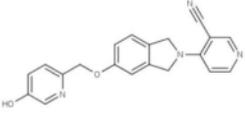
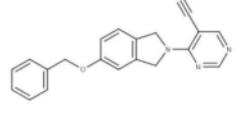
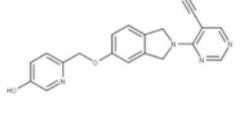
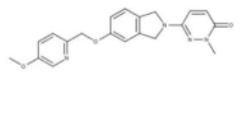
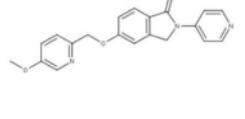
[0262] 针对放射性配体结合测定 (RBA), 根据先前公开 (Scherzinger et al. Cell, Vol. 90, 549-558, August 8, 1997) 产生 GST-Q46 蛋白。针对实验, 将 33 μ M GST-Q46 与 150 μ g/ml 凝血酶在测定缓冲液 (150mM NaCl, 50mM Tris pH 8.0) 和 2mM CaCl₂ 中在 37 $^{\circ}$ C 温育 16 小时。通过在台式离心机中以 13,000rpm 离心 5 分钟使得聚集的 Q46 沉淀, 并重新溶于相同体积的测定缓冲液中。测试化合物通过以 33 μ M 至 1nM 的 11 个浓度在 DMSO 中研磨来制备。针对 RBA, 将 Q46 蛋白聚集体和测试化合物预先在 96 孔板 (pp, 圆底) 中以 140 μ L/孔在测定缓冲液中在室温温育 20 分钟。然后, 在 37 $^{\circ}$ C 以 10 μ L/孔加入配体并温育 60 分钟。最终测定浓度为 1 μ M 至 30pM 测试化合物, 5 μ M Q46 蛋白 (相同的单体浓度) 和 10nM 配体 [³H₃]MK-3328 (Harrision et al., ACS Med. Chem. Lett., 2 (2011), pp 498-502)。将样品转移至 GF/B 滤板上并使用 Filtermate Harvester 用 200 μ L PBS 洗涤 2x。在 37 $^{\circ}$ C 干燥滤板 1 小时后, 将板的背面用铝箔密封并加入 30 μ L/孔的闪烁液 (Packard MicroScint 40), 在暗处温育 15 分钟并在 TopCount 读取器上计数。针对分析, 使用媒介物 (0% 抑制) 和 3 μ M 未标记的 MK-3328 (100% 抑制) 的对照孔将来自独立的测定板的重复数据 (replicate data) 标准化至 0% 和 100% 抑制。IC₅₀ 值使用具有四个变量 (最大值、最小值、斜率、IC₅₀) 的 S 形抑制模型以使用标准化的重复数据的整体拟合来确定。

[0263] RBA IC₅₀ 概述: <100nM+++, 100-500nM++, >500nM+

[0264]

结构	IUPAC 名称	活性
----	----------	----

结构	IUPAC 名称	活性
	4-(5-甲氧基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈	+++
	5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-3-甲腈	+++
	4-[5-(嘧啶-5-基甲氧基)-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基]吡啶-3-甲腈	+++
[0265] 	2-(5-甲氧基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基)吡啶-3-甲腈	+++
	2-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈	+++
	2-[5-(嘧啶-5-基甲氧基)-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基]吡啶-3-甲腈	+++
	4-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1 <i>H</i> -异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈	+++

结构	IUPAC 名称	活性
	4-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)嘧啶-5-甲腈	+++
	4-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}嘧啶-5-甲腈	+++
	4-{5-[(5-羟基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}吡啶-3-甲腈	+++
[0266] 	4-[5-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]嘧啶-5-甲腈	+++
	4-{5-[(5-羟基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}嘧啶-5-甲腈	+++
	6-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮	+++
	5-{5-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]-2-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	+++

[0267] 本申请阐述的对于示例性实例的各种修正、添加、替代和改变将通过前述说明对于本领域技术人员而言显而易见。上述修正也意在落入随附权利要求的范围内。