(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107011342 A
(43)申请公布日 2017.08.04

(21)申请号 201611136351.0

(22)申请日 2012.10.25

(30)优先权数据
13/477095 2012.05.22 US

(62)分案原申请数据
201280073373.0 2012.10.25

(71)申请人 伊莱利利公司
地址 美国印第安纳州

(72)发明人 A.K.萨德宁斯 H.C.科尔布 J.C.沃尔什 G.陈 U.B.甘加哈马思 D.卡西 C.刘 A.辛哈 E.王 C.余 W.张 K.陈 V.P.莫查拉 P.J.H.斯科特

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 温宏艳 李炳爱

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 209/88(2006.01)
C07D 311/18(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 209/82(2006.01)
C07D 471/14(2006.01)
A61K 51/04(2006.01)
A61K 101/02(2006.01)

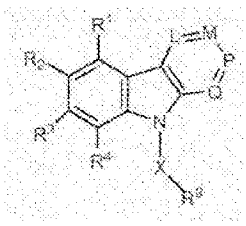
权利要求书9页 说明书88页 附图14页

(54)发明名称

用于检测神经功能障碍的基于咔啉和咔唑的成像剂

(57)摘要

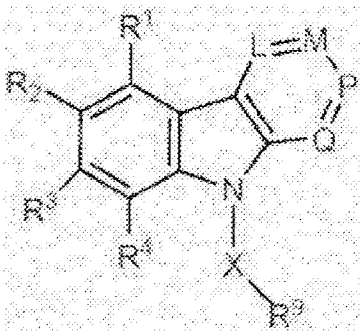
本申请涉及用于检测神经功能障碍的基于咔啉和咔唑的成像剂。本文公开了诊断哺乳动物中的阿尔茨海默氏病或其易患性的化合物和方法，所述方法包括向所述哺乳动物施用诊断有效量的放射性标记的化合物，使所述化合物分布到脑组织中，和成像脑组织，其中所述化合物与脑组织的结合相比于结合的正常对照水平的增加表明所述哺乳动物患有阿尔茨海默氏病或处于发展阿尔茨海默氏病的风险中。要求保护的化合物具有式(I)的结构，其中L为N或CR^5，M为N或CR^6，P为N或CR^7，且Q为N或CR^8；X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。其它变量如权利要求中所定义。



(I)

CN 107011342 A

1.下式的化合物：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

P为N或CR^7；和

Q为N或CR^8；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、叠氮化物、炔烃、OH、卤素、NH_2、N(C_{1-8}烷基)$_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、SO_2、NH_2或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被卤素或C_{3-8}环烷基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素所替代，并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

R^1-R^8独立地为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、NO_2离去基团、保护基团、芳基、C_3-C_8烯基、C_3-C_8炔基、C_{3-8}环烷基、杂芳基、N＝NR^{12}、NHR^{12}、N(R^{12})$_2$、(-CH_2)$_{1-12}$-R^{12}，其中R^{12}为C_1-C_6烷基、芳基、H或杂芳基，

其中(-CH_2)$_{1-12}$-R^{12}、C_{3-8}环烷基、芳基、烯基、炔基、或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，和

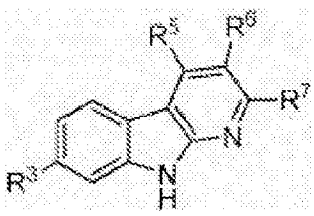
其中(-CH_2)$_{1-12}$-R^{12}的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，

并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S或NH、N-C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代，

其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

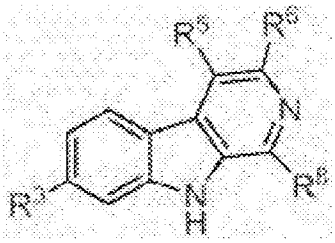
2.权利要求1的化合物，其中R^3包含放射性核素。

3.权利要求1的化合物，其是：



及其药学上可接受的盐和立体异构体。

4.权利要求1的化合物，其是：



及其药学上可接受的盐和立体异构体。

5.权利要求1的化合物，其中L为CR^5且M为CR^6。

6.权利要求1的化合物，其中X为键且R^9为H或保护基团。

7.权利要求1的化合物，其中R^3为$(-CH_2)_{1-12}$-放射性核素。

8.权利要求1的化合物，其中X为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代，并且R^9为卤素。

9.权利要求1的化合物，其中P为CR^7，Q为CH，并且R^7为$N(C_{1-8}烷基)_2$。

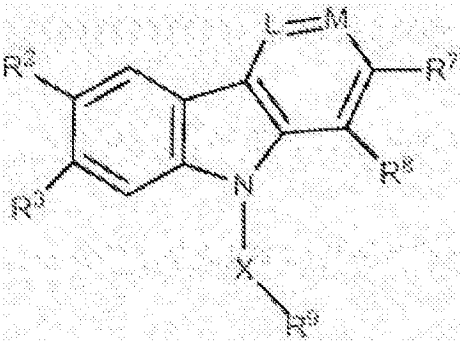
10.权利要求5的化合物，其中P为N且Q为CR^8。

11.权利要求8的化合物，其中X为$(CH_2)_{1-6}$。

12.权利要求11的化合物，其中R^3为$-(O-CH_2)_{1-6}$-放射性核素。

13.权利要求11的化合物，其中R^3是OH。

14.下式的化合物：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、叠氮化物、炔烃、OH、卤素、NH_2、$N(C_{1-8}烷基)_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、SO_2、NH_2、或C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被卤素或C_{3-8}环烷基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素所替代，并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

R^2、R^3、R^7和R^8独立地为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、NO_2离去基团、保护基团、芳基、C_3-C_8烯

基、C_3-C_8炔基、C_{3-8}环烷基、杂芳基、N＝NR^{12}、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}，其中R^{12}为C_1-C_6烷基、芳基、H或杂芳基，

其中$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}、C_{3-8}环烷基、芳基、烯基、炔基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，和

其中$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，

并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S或NH、N-C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代，

其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

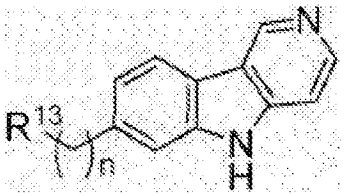
15.权利要求14的化合物，其中L为N且M为CR^6。

16.权利要求14的化合物，其中M为N且L为CR^5。

17.权利要求14的化合物，其中R^3为$(CH_2)_{1-12}$-放射性核素。

18.权利要求14的化合物，其中X为键且R^9为H或保护基团。

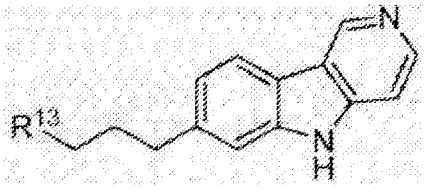
19.权利要求14的化合物，其是：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

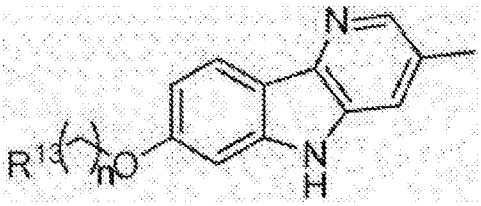
其中n为1-8并且R^{13}为卤素、放射性核素或离去基团。

20.权利要求19的化合物，其是：



及其药学上可接受的盐和立体异构体。

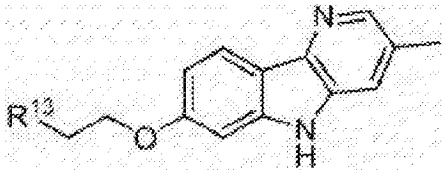
21.权利要求14的化合物，其是：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中n为1-8并且R^{13}为卤素、放射性核素或离去基团。

22.权利要求21的化合物，其是：



及其药学上可接受的盐和立体异构体。

23.权利要求16的化合物，其中R^5为H。

24.权利要求16的化合物，其中R^8为H并且R^7为$(CH_2)_{1-12}$-放射性核素。

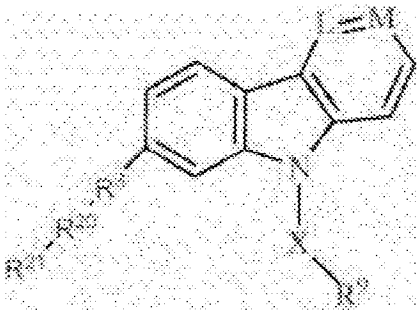
25.权利要求14的化合物，其中R^3为-$(O-CH_2)_{1-6}$-放射性核素。

26.权利要求14的化合物，其中R^2为H。

27.权利要求23的化合物，其中R^6为卤素。

28.权利要求23的化合物，其中R^6为-$(O-CH_2)_{1-6}$-放射性核素。

29.下式的化合物：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、叠氮化物、炔烃、OH、卤素、NH_2、N(C_{1-8}烷基)$_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、SO_2、NH_2、或C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被卤素或C_{3-8}环烷基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素所替代，并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

R^3为键或为O、S、C(O)、SO_2、NH、N-C_{1-8}烷基、$(CH_2)_{1-12}$的至少一个，其中$(CH_2)_{1-12}$的至少一个C任选地被C(O)、O、S、SO_2、NH、N-C_{1-8}烷基所替代，并且其中至少一个H任选地被C_{1-s}烷基或卤素所替代，

R^{20}为芳基或杂芳基；

R^{21}为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、NO_2、离去基团、保护基团、$(-CH_2)_{1-12}-CH_3$、C_{3-8}环烷基，

其中$(-CH_2)_{1-12}-CH_3$或C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代，

并且其中$(-CH_2)_{1-12}-CH_3$的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}

烷基)$_2$所替代,其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代,

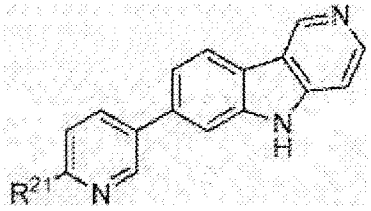
并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2、或NH、N-C_{1-8}烷基所替代,其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代,其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

30.权利要求29的化合物,其中R^{21}包含放射性核素。

31.权利要求29的化合物,其中R^3为键并且R^{20}为杂芳基。

32.权利要求29的化合物,其中R^3为$(CH_2)_{1-12}$,其中$(CH_2)_{1-12}$的至少一个C任选地被C(O)、O、S、SO_2、NH、N-C_{1-8}烷基所替代,并且其中至少一个H任选地被C_{1-8}烷基或卤素所替代。

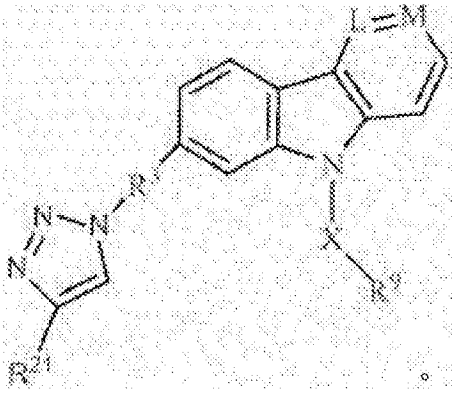
33.权利要求29的化合物,其是:



及其药学上可接受的盐和立体异构体,

其中R^{21}是卤素、放射性核素、NO_2或离去基团。

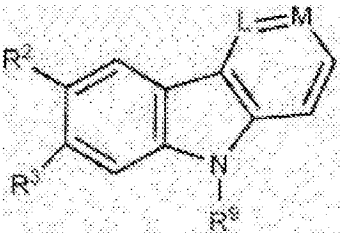
34.权利要求29的化合物,其是:



35.权利要求30的化合物,其中R^3为O。

36.权利要求32的化合物,其中R^{21}是至少一个CH_2被NH替代、至少一个CH_2被C(O)替代且至少一个H被卤素替代的C_4烷基。

37.下式的化合物:



及其药学上可接受的盐和立体异构体,

其中:

L为N或CR^5;

M为N或CR^6;

R^9为H、保护基团、离去基团、卤素或CH_3；

R^2、R^3、R^5和R^6独立地为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、NO_2离去基团、保护基团、芳基、C_3-C_8烯基、C_3-C_8炔基、C_{3-8}环烷基、杂芳基、N＝NR^{12}、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}，其中R^{12}为C_1-C_6烷基、芳基、H或杂芳基，

其中$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}、C_{3-8}环烷基、芳基、烯基、炔基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，和

其中$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，

并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S或NH、N-C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代，

其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

38.权利要求37的化合物，其中R^2为H。

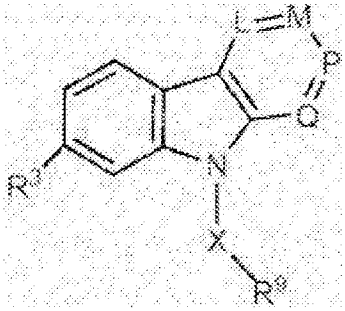
39.权利要求38的化合物，其中L为N且M为CR^6。

40.权利要求38的化合物，其中L为CR^5且M为N。

41.权利要求38的化合物，其中L为CR^5且M为CR^6。

42.权利要求38的化合物，其中R^3为$(CH_2)_{1-12}$-R^{12}，其中$(CH_2)_{1-12}$的至少一个C任选地被C(O)、O、S、SO_2、NH、N-C_{1-8}烷基所替代，并且其中至少一个H任选地被C_{1-8}烷基或卤素所替代，并且其中R^{12}为放射性核素。

43.下式的化合物：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

P为N或CR^7；和

Q为N或CR^8；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、OH、NH_2、N(C_{1-8}烷基)$_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被SO_2、NH_2或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被C_{3-8}环烷基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

R^3和R^5-R^8独立地为H或$(-CH_2)_{1-12}$-R^{13}，其中R^{13}为叠氮化物或炔烃，

其中(-CH_2)$_{1-12}$-R^{13}的至少一个H任选地被OH、NH_2和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被OH、NH_2所替代，和

其中(-CH_2)$_{1-12}$-R^{13}的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2、NH、芳基、杂芳基、C_3-C_8环烷基、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被OH、NH_2所替代。

44.选自以下的化合物：

N-(3-氟丙基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺；

7-(2-氟乙氧基)-1-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚；

7-(2-氟乙氧基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚；

N-(3-氟丙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-胺；

7-(2-氟乙氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-(2-氟乙氧基)-2-甲氧基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-(2-氟乙氧基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

N-(2-氟乙基)-N-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-胺；

N-(2-氟乙基)-N-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺；

N-(2-氟乙基)-N,3-二甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺；

N-(2-氟乙基)-2-甲氧基-N-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺；

N-(3-氟丙基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺；

N-(3-氟丙基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺；

N-(3-氟丙基)-2-甲氧基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺；

7-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

N-(2-氟乙基)-N-甲基-4-(3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-基)苯胺；

7-(4-氟哌啶-1-基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-(3-氟丙氧基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

4-(7-(3-氟丙氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-3-基)苯胺；

(E)-7-(3-氟丙氧基)-3-(丙-1-烯基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

3-环丙基-7-(3-氟丙氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

7-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

7-((2-(2-氟乙氧基)乙氧基)甲基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

7-(6-氟吡啶-3-基)-5-甲基-H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

8-氟-7-(2-氟乙氧基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

6-氟-7-(2-氟乙氧基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

8-氟-7-甲氧基-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-氟-3-甲基-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']联吡啶；

2-氟-7-甲氧基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-3-甲基-5H-吡咯并[2,3b:4,5-b']联吡啶；

7-(3-氟丙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

7-(3-氟丙基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-(2-氟乙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

6-(2-氟乙氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

8-(2-氟乙氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

3-(6-氟-3-吡啶基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

3-[2-[2-(2-氟乙氧基)乙氧基]乙氧基]-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-(3-氟丙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

3-(6-氟-3-吡啶基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-醇；

7-(3-氟丙氧基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

2-(2-氟乙氧基)-9H-咔唑；

2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑；

7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-甲基-9H-咔唑-2-胺；

2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯；

2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9-甲基-9H-咔唑；

7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-2-胺；

7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-甲基-9H-咔唑-3-胺；

N-(7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-基)乙酰胺；

N-(7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺；

6-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9-(甲氧基甲基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-3-胺；

N-(7-(2-氟乙氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺；

N-(2-氟乙基)-6-甲氧基-9H-咔唑-3-胺；

7-((4-氟丁基)(甲基)氨基)-9H-咔唑-2-醇；

7-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-9H-咔唑-2-醇；

7-(2-氟乙基氨基)-9H-咔唑-2-醇；

1-(2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-基)乙酮；

7-((2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)(甲基)氨基)-9H-咔唑-2-醇；

7-(2-氟乙氧基)-N-甲基-9H-咔唑-2-胺；

(2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-基)(苯基)甲酮；

N-(7-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺；

7-(2-氟乙氧基)-9H-咔唑-2-醇；

7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-醇；

N-(4-(7-氨基-9H-咔唑-2-基氧基)苯基)-2-氟丙酰胺；

7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚；

2-氟-N-(4-(7-(甲基氨基)-9H-咔唑-2-基氧基)苯基)丙酰胺；

N-(7-(4-氟丁氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺；

2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-基氨基甲酸叔丁酯；

2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-胺；

9-(2-氟乙基)-9H-咔唑-2-醇；

N-(2-氟乙基)-7-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-3-胺；

7-(2-氟乙氧基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-2-胺；

1-(3,6-二氨基-9H-咔唑-9-基)-3-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙-1-酮；

N-(2-氟乙基)-2-羟基-11H-苯并[a]咔唑-3-甲酰胺；

2-(6-氯-9H-咔唑-2-基)-N-(2-氟乙基)丙酰胺；和

2-(6-氟-9H-咔唑-2-基)-N,N-二甲基丙酰胺；

或其药学上可接受的盐，

其中氟任选地被放射性核素替代。

45.权利要求44的化合物，其中氟是^{18}F。

46.选自以下的化合物：

7-(6-硝基-3-吡啶基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

7-(2-硝基乙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；

3-甲基-7-(2-硝基乙氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚；

7-(3-硝基丙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚；和

6′-氟-5-硝基-6-苯基-3,3′-联吡啶；

或其药学上可接受的盐。

47.诊断哺乳动物中的阿尔茨海默氏病或易患性的方法，所述方法包括：a)向所述哺乳动物施用诊断有效量的放射性标记的权利要求45的化合物；b)使所述化合物分布到脑组织中；和c)成像所述脑组织。

48.权利要求1至46中任一项的化合物用于制备诊断剂的用途，所述诊断剂用于诊断哺乳动物中的阿尔茨海默氏病或易患性。

用于检测神经功能障碍的基于咔啉和咔唑的成像剂

本申请是申请号为201280073373.0、进入中国国家阶段日期为2014年11月21日、国际申请号为PCT/US2012/061912、国际申请日为2012年10月25日的发明专利申请的分案申请。

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求2012年5月22日提交的美国申请系列号13/477,095(“'095申请”)的优先权,所述申请的完整内容通过引用并入本文。'095申请要求2011年5月24日提交的美国临时专利申请号61/489,284的优先权;所述申请的完整内容通过引用并入本文。'095申请是2009年2月17日提交的美国申请号12/372,717的部分继续申请;所述申请的完整内容通过引用并入本文。USSN 12/372,717要求2008年2月14日提交的美国临时专利申请号60/066,101的优先权,所述申请也通过引用并入本文。

背景技术

目前,痴呆的主因阿尔茨海默氏病(AD)在65-69岁的群体的百分之一中发展,并且在那些95岁和更老年的人中增加至40-50%。AD患者展示标志(telltale)临床症状,这包括认知损害和记忆功能中的缺陷。在这些患者中,通过尸检组织病理学检查验证的大脑皮质中发现的严重老年斑沉着证实AD的存在。成熟老年斑由衍生自过度磷酸化tau蛋白的纤维的细胞内神经原纤维缠结(NFT)和衍生自淀粉样蛋白前体蛋白的酶促处理的细胞外β淀粉状蛋白肽组成。有趣的是,尽管在具有正常认知功能的老年人中发展和存在老年斑,但NFT的严重性和老年斑沉积据称与认知功能的丧失和神经元网络退化相关。

[0003] AD的神经学成像已见到显像示踪剂的出现,其看起来基于斑块和原纤维介导的示踪剂摄取证实AD的存在,且随后是目前进行中的广泛临床检查。这些示踪剂中的许多包含衍生自荧光染料的化学型(表1)。

[0004] 目前大量AD显像剂仅可证实AD充分确定的表现,该晚期阶段诊断对36个月后进一步疾病进展提供很少防御。其次,老年斑和缠结的检测可不与AD早期的发展关联。最近的数据表明,淀粉样蛋白级联模型[Hardy,J.和D.Selkoe,The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease:Progress and Problems on the Road to Therapeutics.Science,2002.297:p.353-356]没有准确地描绘出导致AD患者中的认知衰退的主要因素,并且其它影响因素,诸如神经毒性可溶性寡聚体和聚集体可能在神经变性中发挥贡献性作用。[Talaga,P.,Inhibitors of beta-amyloid aggregation:still an issue of structure and function?Drug Discovery Today:Therapeutic Strategies,2004.1:p.7-12]。迄今为止,未知FDDNP和PIB结合神经毒性可溶性寡聚体并聚集,因此没有预期其在患者中AD早期和AD晚期之间准确地区分。

[0005] 包括PET和SPECT的许多医学诊断程序利用放射性标记的化合物。PET和SPECT是非常灵敏的技术,并且需要少量放射性标记的化合物,其称为示踪剂。标记的化合物以与相应非放射性化合物完全相同的方式在体内转运、积累且转化。示踪剂或探针可以放射性标记有对于PET成像有用的放射性核素,诸如^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{64}Cu和^{124}I,或对于SPECT成像有用的放射性核素,诸如^{99}Tc、^{77}Br、^{61}Cu、^{153}Gd、^{123}I、^{125}I、^{131}I和^{32}P。

[0006] 基于携带发射正电子的同位素的分子成像示踪剂在患者的组织中的分布，PET产生图像。PET方法具有检测在研究的组织或器官中细胞水平上的功能失常的潜力。PET已在临床肿瘤学中使用，诸如用于肿瘤和转移的成像，并且已用于某些脑疾病的诊断，以及映射脑和心功能。类似地，SPECT可以用于完成任何γ成像研究，其中真实3D表示可以帮助例如成像肿瘤、感染(白细胞)、甲状腺或骨。

发明内容

[0007] 附图简述

图1显示[18F]-T794的放射自显影。

[0008] 图2显示[18F]-T794与Tau和淀粉样蛋白负荷和KD(30nM)的相关性。

[0009] 图3显示小鼠中的[18F]-T794PK。

[0010] 图4显示[18F]-T805的放射自显影。

[0011] 图5显示[18F]-T805与Tau和淀粉样蛋白负荷的相关性。

[0012] 图6显示小鼠中的[18F]-T805PK。

[0013] 图7显示[18F]-T807的放射自显影。

[0014] 图8显示[18F]-T807与Tau和淀粉样蛋白负荷的相关性。

[0015] 图9显示小鼠中的[18F]-T807PK。

[0016] 图10显示人脑切片上化合物T687和PHF-tau IHC染色的双重标记。

[0017] 图11显示人脑切片上化合物T794和总-tau IHC染色的双重标记。

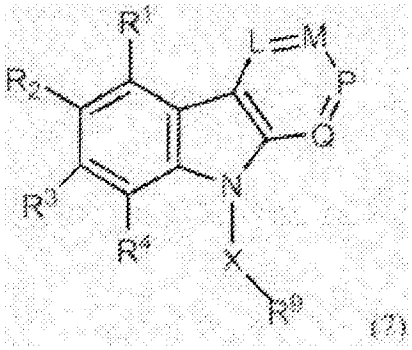
[0018] 图12显示小鼠中的18F-T805:脑摄取。

[0019] 图13显示小鼠中的18F-T807:脑摄取。

[0020] 图14显示WT和Tau小鼠中的18F-T794。

[0021] 概述

在一个实施方案中，提供了式7的放射性标记的化合物：



(7)

及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

P为N或CR^7；和

Q为N或CR^8；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替

代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、叠氮化物、炔烃、OH、卤素、NH_2、$N(C_{1-8}烷基)_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、SO_2、NH_2或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被卤素或C_{3-8}环烷基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素所替代，并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

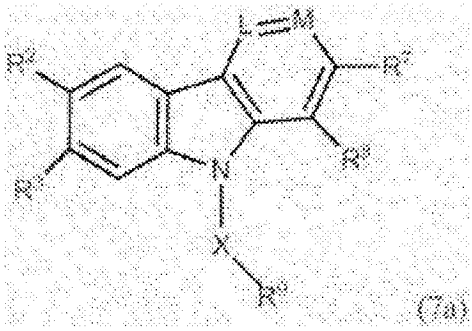
R^1-R^8独立地为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、NO_2、离去基团、保护基团、芳基、杂芳基、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$$C_{3-8}$环烷基、$(-CH_2)_{1-12}$-$R^{12}$，其中$R^{12}$为$CH_3$、芳基、H或杂芳基，其中$(-CH_2)_{1-12}$-$R^{12}$、$C_{3-8}$环烷基、芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，和

其中$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，

并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S或NH、N-C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代，

其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

[0022] 在另一个实施方案中，本发明为式7a的化合物：



(7a)

及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、叠氮化物、炔烃、OH、卤素、NH_2、$N(C_{1-8}烷基)_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、SO_2、NH_2、或C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被卤素或C_{3-8}环烷基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素所替代，并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

R^2、R^3、R^7和R^8独立地为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、NO_2、离去基团、保护基团、芳基、杂芳基、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$$C_{3-8}$环烷基、$(-CH_2)_{1-12}$-$R^{12}$，其中$R^{12}$为$CH_3$、芳基、H或杂芳基，

其中$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}、C_{3-8}环烷基、芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，和

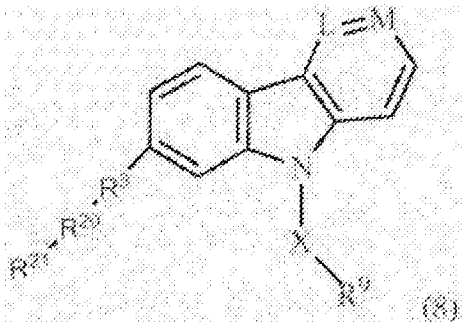
其中$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}$烷

基)$_2$所替代,其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代,

并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S或NH、N-C_{1-8}烷基所替代,其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代,

其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

[0023] 在另一个实施方案中,本发明为式8的化合物:



及其药学上可接受的盐和立体异构体,

其中:

L为N或CR^5;

M为N或CR^6;

X为键或为C_{1-14}烷基,其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代,并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代;

R^9为H、保护基团、离去基团、叠氮化物、炔烃、OH、卤素、NH_2、N(C_{1-8}烷基)$_2$、芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、SO_2、NH_2、或C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷基所替代,其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被卤素或C_{3-8}环烷基所替代,其中C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素所替代,并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代;

R^3为键或为O、S、C(O)、SO_2、NH、N-C_{1-8}烷基、$(CH_2)_{1-12}$中的至少一个,其中$(CH_2)_{1-12}$的至少一个C任选地被C(O)、O、S、SO_2、NH、N-C_{1-8}烷基所替代,并且其中至少一个H任选地被C_{1-8}烷基或卤素所替代,

R^{20}为芳基或杂芳基;

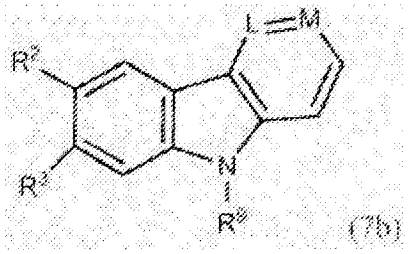
R^{21}为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、NO_2、离去基团、保护基团、$(-CH_2)_{1-12}-CH_3$、C_{3-8}环烷基,

其中$(-CH_2)_{1-12}-CH_3$或C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代,其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代,

并且其中$(-CH_2)_{1-12}-CH_3$的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代,其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代,

并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2、或NH、N-C_{1-8}烷基所替代,其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代,其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

[0024] 在另一个实施方案中,本发明为式7b的化合物:



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

R^9为H、保护基团、离去基团、卤素或CH_3；

R^2、R^3、R^5和R^6独立地为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、NO_2、离去基团、保护基团、芳基、杂芳基、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$$C_{3-8}$环烷基、$(-CH_2)_{1-12}-R^{12}$，其中$R^{12}$为$CH_3$、芳基、H或杂芳基，

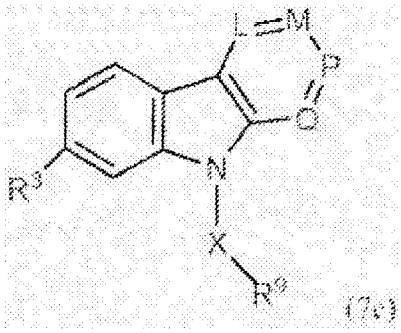
其中$(-CH_2)_{1-12}-R^{12}$、C_{3-8}环烷基、芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，和

其中$(-CH_2)_{1-12}-R^{12}$的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}$烷基$)_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，

并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S或NH、N-C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代，

其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

[0025] 在另一个实施方案中，本发明为式7c的化合物：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

P为N或CR^7；和

Q为N或CR^8；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、OH、NH_2、$N(C_{1-8}$烷基$)_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被SO_2、NH_2或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被C_{3-8}环烷

基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

R^3和R^5-R^8独立地为H或$(-CH_2)_{1-12}-R^{13}$，其中R^{13}为叠氮化物或炔烃，

其中$(-CH_2)_{1-12}-R^{13}$的至少一个H任选地被OH、NH_2和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被OH、NH_2所替代，和

其中$(-CH_2)_{1-12}-R^{13}$的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被OH、NH_2所替代。

[0026] 在另一个实施方案中，本发明是用于体内成像淀粉样蛋白沉积物和tau缠结的药物组合物，其包含(a)本文中和/或权利要求1-43中显示的任何式的化合物和(b)药学上可接受的载体。

[0027] 在另一个实施方案中，本发明是诊断哺乳动物中的阿尔茨海默氏病或其易患性的方法，所述方法包括：a)向所述哺乳动物施用诊断有效量的放射性标记的本文中任何式的化合物，其中所述化合物通过血脑屏障并优先结合脑组织中的淀粉样蛋白斑块和/或tau缠结，并且其中所述化合物选自放射性标记的式7的化合物，例如；b)使所述化合物分布到脑组织中；和c)成像脑组织，其中所述化合物与脑组织的结合相比于结合的正常对照水平的增加表明所述哺乳动物患有阿尔茨海默氏病或处于发展阿尔茨海默氏病的风险中。

[0028] 在另一个实施方案中，本发明是诊断哺乳动物中的阿尔茨海默氏病或其易忠性的方法，所述方法包括：a)向所述哺乳动物施用诊断有效量的放射性标记的权利要求1-43中任一项的化合物，其中所述化合物通过血脑屏障并优先结合脑组织中的淀粉样蛋白斑块和/或tau缠结，并且其中所述化合物选自放射性标记的式1的化合物；b)使所述化合物分布到脑组织中；和c)成像脑组织，其中所述化合物与脑组织的结合相比于结合的正常对照水平的增加表明所述哺乳动物患有阿尔茨海默氏病或处于发展阿尔茨海默氏病的风险中。

具体实施方式

[0029] 详述

“卤素”或“卤代”意指F、Cl、Br和I。

[0030] “烷基”意指具有直链或支链部分的饱和单价烃基。烷基的实例包括，但不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

[0031] “烯基”意指具有至少一个碳-碳双键的烷基部分，其中烷基如上定义。烯基的实例包括，但不限于，乙烯基和丙烯基。

[0032] “炔基”意指具有至少一个碳-碳三键的烷基部分，其中烷基如上定义。炔基的实例包括，但不限于，乙炔基和2-丙炔基。

[0033] “亚烷基”或“亚烯基”意指具有直链或支链部分的饱和的二价烃基，即，通常作为两个其它基团之间的桥连或连接基团存在。亚烷基的实例包括-CH_2-(亚甲基)；-CH_2CH_2-(亚乙基)；-$CH_2CH_2CH_2$-(亚丙基)，-CH(CH_3)CH_2-(亚异丙基)等。

[0034] “氨基”意指具有两个附加取代基的氮部分，其中氢或碳原子连接于氮。例如，代表性的氨基包括-NH_2，-$NHCH_3$，-N(CH_3)$_2$，-NHC_{2-3}-烷基，-N(C_{2-3}-烷基)$_2$等。除非另外指明，否则含有氨基部分的本发明化合物可包括它们的受保护的衍生物。氨基部分的合适保护基团包括乙酰基，叔丁氧基羰基，苄基氧基羰基等。

[0035] “芳基”意指通过去除一个氢衍生自芳族烃的有机基团，诸如苯基、萘基、茚基、茚

满基和芴基。“芳基”涵盖稠环基团，其中至少一个环是芳族的。

[0036] “环烷基”意指由一个或多个环组成的非芳族饱和环烷基部分，其中所述环(如果多于一个)共有至少一个碳原子，其中烷基如上定义。环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环-[3.1.0]-己基、双环-[2.2.1]-庚-1-基、降冰片基、螺[4.5]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.3]辛基、螺[4.2]庚基和金刚烷基。

[0037] “卤代C_{1-6}烷基”意指在烷基的碳原子上被至少一个卤素原子取代的C_{1-6}烷基。此类卤代C_{1-6}烷基的非排他性、代表性实例包括$F-CH_2-$、$F-CH_2CH_2-$、$F-CH_2CH_2CH_2-$、CHF_2-、CHF_2CH_2-、$CHF_2CH_2CH_2-$、$Br-CH_2-$、$Br-CH_2CH_2-$、$Br-CH_2CH_2CH_2-$、$CHBr_2-$、$CHBr_2CH_2-$、$CHBr_2CH_2CH_2-$等。

[0038] “杂环”或“杂环烷基”意指由一个或多个环组成的非芳族环状基团，其中所述环(如果多于一个)共有一个或两个原子，并且每个环含有至多4个杂原子(即从零个至四个杂原子，条件是至少一个环含有至少一个杂原子)。本发明的杂环基团也可以包括被作为杂原子的一个或多个O、$S(O)_{0-2}$和/或$N-R^{10}$取代的环系统，其中R^{10}如本文定义，且其中$S(O)_{0-2}$的下标"0-2"代表0、1或2的整数。因此，$S(O)_2$代表由S、S(=O)和$S(O)_2$组成的组。非芳族杂环基团的实例为非芳族杂环基团的实例是氮杂环丙烯基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚三烯基(azepinyl)、哌嗪基、1,2,3,6-四氢吡啶基、环氧乙烷基(oxiranyl)、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉代、硫代吗啉基、噻噁烷基(thioxanyl)、吡咯啉基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、吡唑啉基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、喹嗪基、奎宁环基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂螺[4.4]壬基、1,4-二氧杂螺[4.3]辛基和1,4-二氧杂螺[4.2]庚基。

[0039] “杂芳基”意指含有一个或多个杂原子(O、S或N)、优选一至四个杂原子的芳族基团。杂芳基可以是单环或多环基团。杂芳基的实例为吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢guinolyl、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、三嗪基、1,3,5-三嗪基、异吲哚基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、吡咯并嘧啶基和氮杂吲哚基。在本申请的某些方面，杂芳基是4-取代的-1H-1,2-3-三唑-1-基。

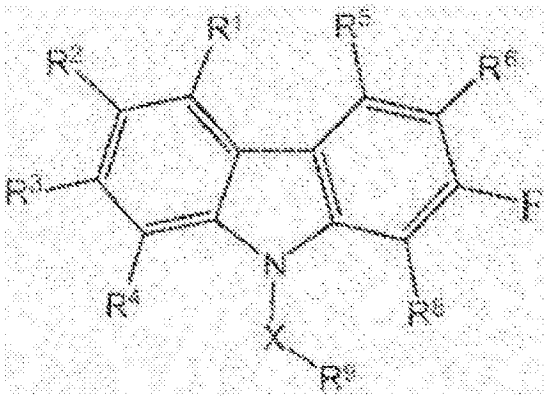
[0040] 如本文中所使用，当二价基团，诸如例如接头，由如下所示生物结构-A-B-代表时，还意在代表可以以两种可能排列连接的基团，如以下两种结构中所示。



[0041] 例如，当提供二价基团，诸如基团“$-N(R^{10})C(O)-$”时，例如，该基团意在还包括二价基团$-N(R^{10})C(O)-$和还有二价基团$-C(O)N(R^{10})-$。

[0042] 变量R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}的取代基或基团C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-12}环烷基C_{1-5}烷基、C_{6-14}芳基、C_{6-14}芳基氧基、C_{6-10}芳基C_{1-4}烷基、杂芳基、杂芳基氧基等也任选进一步被选自氨基、卤素、氰基、硝基、羟基、-SH、$-SC_{1-6}$烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(S)NH_2$、卤代C_{1-6}烷基、全卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-12}环烷基、C_{6-14}芳基和杂芳基的取代基所取代。

[0043] 例如，在本申请的某些方面，杂芳基取代基是4-取代的-1H-1，2-3-三唑-1-基。在放射性标记的本申请的化合物中，放射性核素可以被连接到式I化合物的芳基，如2-^{18}F-′咔唑衍生物，诸如表示为如下的化合物：



或2-(^{18}F-氟乙基)-‘咔唑、2-(^{18}F-氟甲基)-‘咔唑、^{11}C-甲氧基-基团，例如，和/或放射性核素可以通过^{18}F-氟乙基-基团、^{18}F-氟甲基-基团、^{11}C-甲氧基-基团、4-[(^{18}F-氟乙基)-1H-1，2-3-三唑-1-基]-乙氧基-基团、4-[(^{18}F-氟乙基)-1H-1，2-3-三唑-1-基]-丙基氧基-基团、^{123}I、^{124}I、^{125}I或^{131}I基团等的方式被连接到变量R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}中的任何一个或多个。除非另作说明，否则被表示为被原子(诸如在F-CH_2CH_2-(′咔唑)或F-CH_2CH_2O-(′咔唑)中的原子氟所一般表示的)取代的化合物，例如，用于覆盖天然存在的元素^{19}F(氟-19)以及元素本身的^{18}F(氟-18)同位素。

[0044] 术语“任选取代的”或“取代的”是指特定取代基或基团，其中基团中的一个至四个氢原子可被一个至四个取代基取代，例如，所述取代基独立地选自取代基氨基、卤代、氰基、硝基、羟基、-SH、-SC_{1-6}烷基、-C(O)NH_2、-C(S)NH_2、卤代C_{1-6}烷基、全卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-12}环烷基、C_{6-14}芳基和杂芳基，或如本文中具体公开。此外，取代基还可以包括烷基、芳基、亚烷基-芳基、羟基、烷氧基、芳基氧基、全卤代烷氧基、杂环基、叠氮基、氨基、胍基、脒基、卤代、烷基硫基、氧代、酰基烷基、羧基酯、羧基、酰胺基、酰氧基、氨基烷基、烷基氨基芳基、烷基氨基烷基、烷氧基芳基、芳基氨基、膦酰基、磺酰基、酰胺基芳基、羟基烷基、卤代烷基、烷氧基烷基和全卤代烷基。此外，关于变量R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}的术语“任选取代的”或“取代的”包括被一个至四个取代基取代的基团，如上所鉴定，其进一步包含正电子或γ发射体。此类正电子发射体包括，但不限于，^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I和^{77}Br。

[0045] 如本文所使用，术语“放射性标记的化合物”是指具有原子或基团的化合物，所述原子或基团可以提供放射性标记，或者可以被转化为放射性标记，诸如从非放射性原子转化为具有活性的放射性核素，诸如例如，^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I和^{77}Br。此外，对于本申请的目的，此类“放射性标记的化合物”也可指原子或基团，所述原子或基团包含非活性核素，诸如卤素，诸如例如^{19}F，其中所述化合物可以治疗有效量使用和施用。

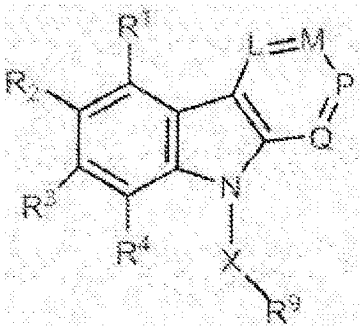
[0046] 本文中公开的式的化合物可以具有光学中心，因此可以以不同对映体和非对映体构型存在。本发明包括此类本文中公开的式的化合物的所有对映体、非对映体和其它立体异构体，以及其立体异构体的外消旋化合物和外消旋混合物以及其它混合物。本文中公开的式的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱盐。合适的酸加成盐由形成无毒盐

的酸形成。实例包括，但不限于，乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐(naphthylate)、草酸盐、棕榈酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。合适的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括，但不限于，铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐和锌盐。也可以形成酸和碱的半盐，例如，半硫酸盐和半钙盐。对于关于合适盐的综述，参见Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,Stahl和Wermuth(Wiley-VCH,2002)。本文中公开的式的化合物的药学上可接受的盐可以通过三种方法中的一种或多种来制备：(i)通过本文中公开的式的化合物与期望的酸或碱反应；(ii)通过从本文中公开的式的化合物的合适前体去除酸-或碱-不稳定的保护基团；或(iii)通过经由与适当的酸或碱反应或借助合适的离子交换柱将本文中公开的式的化合物的一种盐转化为另一种盐。

[0047] 在另一个实施方案中，成像通过采用选自正电子发射断层成像(PET)和单光子发射计算断层成像(SPECT)的荧光成像技术或核成像技术，用于监测或可视化脑内或在其部分内放射性标记的或标记物的化合物的分布的荧光成像技术和/或核成像技术。

[0048] 在另一个实施方案中，本发明是用于在有需要的哺乳动物中治疗疾病或状况的方法，所述疾病或状况选自焦虑症、抑郁症、精神分裂症、阿尔茨海默氏病、应激相关疾病、恐慌、恐惧症、强迫症、肥胖症、创伤后应激综合征、或癫痫，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式7-8的化合物。

[0049] 在一个实施方案中，提供了放射性标记的下式的化合物：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

P为N或CR^7；和

Q为N或CR^8；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、叠氮化物、炔烃、OH、卤素、NH_2、N(C_{1-8}烷基)$_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、SO_2、NH_2或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基

的至少一个H任选地被卤素或C_{3-8}环烷基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素所替代，并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

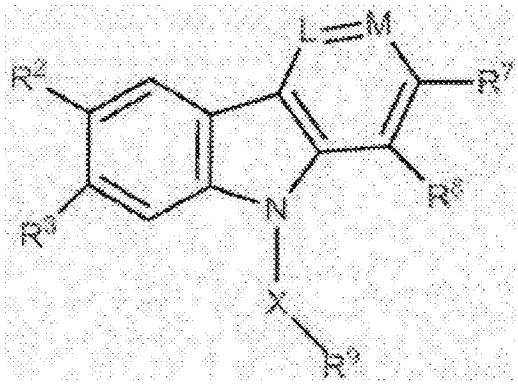
R^1-R^8独立地为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、NO_2、离去基团、保护基团、芳基、杂芳基、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$$C_{3-8}$环烷基、$(-CH_2)_{1-12}$-$R^{12}$，其中$R^{12}$为$CH_3$、芳基、H或杂芳基，其中$(-CH_2)_{1-12}$-$R^{12}$、$C_{3-8}$环烷基、芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，和

其中$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，

并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S或NH、N-C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代，

其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

[0050] 在另一个实施方案中，本发明为下式的化合物：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、叠氮化物、炔烃、OH、卤素、NH_2、N(C_{1-8}烷基)$_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、SO_2、NH_2、或C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被卤素或C_{3-8}环烷基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素所替代，并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

R^2、R^3、R^7和R^8独立地为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、离去基团、保护基团、芳基、杂芳基、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$$C_{3-8}$环烷基、$(-CH_2)_{1-12}$-$R^{12}$，其中$R^{12}$为$CH_3$、芳基、H或杂芳基，

其中$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}、C_{3-8}环烷基、芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，和

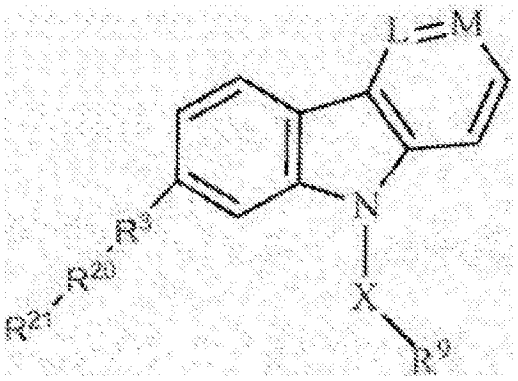
其中$(-CH_2)_{1-12}$-R^{12}的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，

并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S或NH、N-C_{1-8}烷基所替代，其中

C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代，

其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

[0051] 在另一个实施方案中，本发明为下式的化合物：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、叠氮化物、炔烃、OH、卤素、NH_2、N(C_{1-8}烷基)$_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、SO_2、NH_2、或C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被卤素或C_{3-8}环烷基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素所替代，并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

R^3为键或为O、S、C(O)、SO_2、NH、N-C_{1-8}烷基、$(CH_2)_{1-12}$中的至少一个，其中$(CH_2)_{1-12}$的至少一个C任选地被C(O)、O、S、SO_2、NH、N-C_{1-8}烷基所替代，并且其中至少一个H任选地被C_{1-8}烷基或卤素所替代，

R^{20}为芳基或杂芳基；

R^{21}为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、离去基团、保护基团、$(-CH_2)_{1-12}-CH_3$、C_{3-8}环烷基，

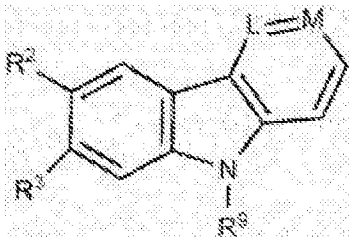
其中$(-CH_2)_{1-12}-CH_3$或C_{3-8}环烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代，

并且其中$(-CH_2)_{1-12}-CH_3$的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，

并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2、或NH、N-C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，

其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

[0052] 在另一个实施方案中，本发明为下式的化合物：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

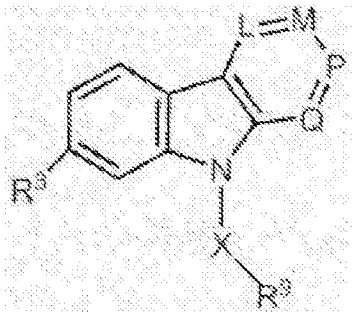
R^9为H、保护基团、离去基团、卤素或CH_3；

R^2、R^3、R^5和R^6独立地为H、OH、卤素、NH_2、CH_3、SO_2、离去基团、保护基团、芳基、杂芳基、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$$C_{3-8}$环烷基、$(-CH_2)_{1-12}-R^{12}$，其中$R^{12}$为$CH_3$、芳基、H或杂芳基，

其中$(-CH_2)_{1-12}-R^{12}$、C_{3-8}环烷基、芳基或杂芳基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，和

其中$(-CH_2)_{1-12}-R^{12}$的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、NH_2、离去基团、保护基团所替代，并且其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S或NH、N-C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、离去基团、保护基团所替代，其中至少一个卤素任选地被放射性核素或荧光标记物所替代。

[0053] 在另一个实施方案中，本发明为下式的化合物：



及其药学上可接受的盐和立体异构体，

其中：

L为N或CR^5；

M为N或CR^6；

P为N或CR^7；和

Q为N或CR^8；

X为键或为C_{1-14}烷基，其中至少一个碳任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基所替代，并且其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被卤素、OH、C_{1-6}烷基所替代；

R^9为H、保护基团、离去基团、OH、NH_2、N(C_{1-8}烷基)$_2$、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基的至少一个H任选地被SO_2、NH_2或C_{1-6}烷基所替代，其中C_{1-6}烷基的至少一个H任选地被C_{3-8}环烷基所替代，其中C_{3-8}环烷基的至少一个CH_2任选地被O、OH、S、SH、NH、N-C_{1-8}烷基所替代；

R^3和R^5-R^8独立地为H或$(-CH_2)_{1-12}-R^{13}$，其中R^{13}为叠氮化物或炔烃，

其中$(-CH_2)_{1-12}-R^{13}$的至少一个H任选地被OH、NH_2和C_{1-8}烷基所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被OH、NH_2所替代，和

其中$(-CH_2)_{1-12}-R^{13}$的至少一个CH_2任选地被C(O)、O、S、SO_2或NH、NH-C_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$所替代，其中C_{1-8}烷基的至少一个H任选地被OH、NH_2所替代。

[0054] 在另一个实施方案中，本发明是用于体内成像淀粉样蛋白沉积物和tau缠结的药物组合物，其包含(a)上述或权利要求1-43中显示的任何式的化合物和(b)药学上可接受的载体。

[0055] 在另一个实施方案中，本发明是诊断哺乳动物中的阿尔茨海默氏病或其易患性的方法，所述方法包括：a)向所述哺乳动物施用诊断有效量的放射性标记的化合物，其中所述化合物通过血脑屏障并优先结合脑组织中的淀粉样蛋白斑块和/或tau缠结，并且其中所述化合物选自放射性标记的式7(例如)的化合物；b)使所述化合物分布到脑组织中；和c)成像脑组织，其中所述化合物与脑组织的结合相比于结合的正常对照水平的增加表明所述哺乳动物患有阿尔茨海默氏病或处于发展阿尔茨海默氏病的风险中。

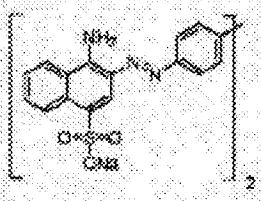
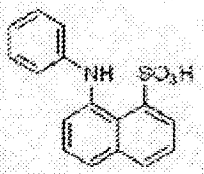
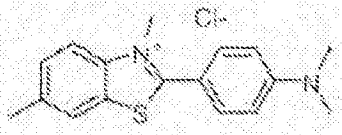
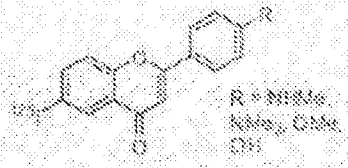
[0056] 在另一个实施方案中，本发明是诊断哺乳动物中的阿尔茨海默氏病或其易患性的方法，所述方法包括：a)向所述哺乳动物施用诊断有效量的放射性标记的以下提供的权利要求1-43中任一项的化合物，其中所述化合物通过血脑屏障并优先结合脑组织中的淀粉样蛋白斑块和/或tau缠结，并且其中所述化合物选自放射性标记的式7(例如)的化合物；b)使所述化合物分布到脑组织中；和c)成像脑组织，其中所述化合物与脑组织的结合相比于结合的正常对照水平的增加表明所述哺乳动物患有阿尔茨海默氏病或处于发展阿尔茨海默氏病的风险中。

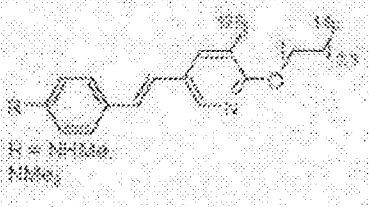
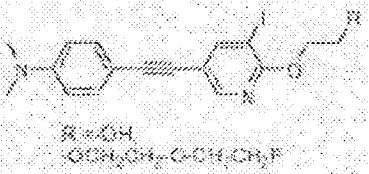
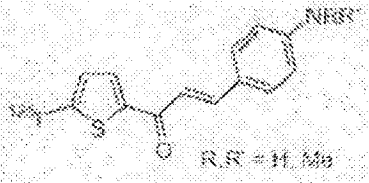
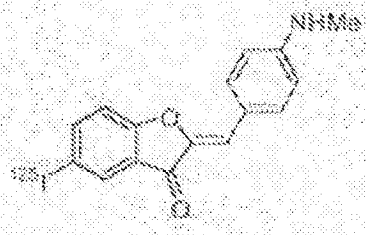
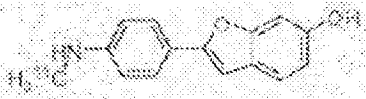
[0057] 在另一个实施方案中，本发明是用于成像和检测脑组织中老年斑和/或神经原纤维缠结的方法，所述方法包括用式7-8的化合物处理所述组织，用于检测神经病症。

[0058] 神经病症可以通过测量式7-8的化合物对于tau聚集体的亲和力来测量。

[0059] 在一个实施方案中，检测可以通过用PET或SPECT的γ成像。

[0060] 表1

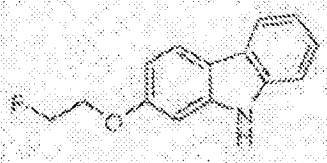
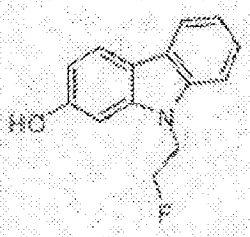
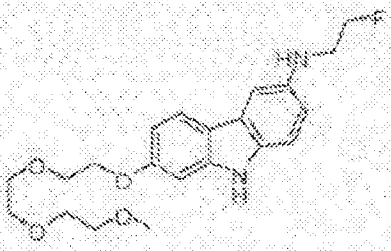
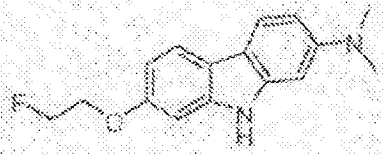
名称	化合物和参考文献	目标	结合亲和力
刚果红	 *Anal. Biochem.* **2006**, *356*, 265-272; *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 5892-5901	Aβ 单体	IC_{50} 2-10 uM
姜黄素	 *Anal. Biochem.* **2006**, *356*, 265-272; *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 5892-5901	Aβ 单体	IC_{50} 10-20 uM
ANS	 *Anal. Biochem.* **2006**, *356*, 265-272	Aβ 单体	IC_{50} >100 uM
硫磺素T	 *Anal. Biochem.* **2006**, *356*, 265-272	Aβ 单体	IC_{50} >500 uM
喹化黄酮		Aβ40 聚集体	Ki = 13 nM (-NMe2) 至 72 nM (-OH)

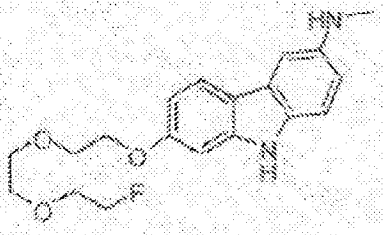
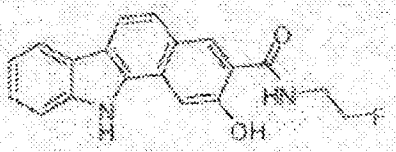
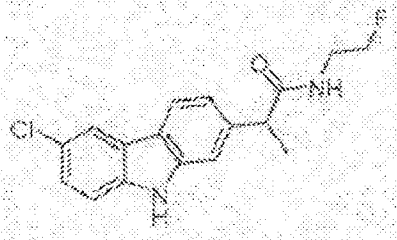
	J. Med. Chem. **2005**,*48*, 7253-7260		
吡啶基苯乙烯	 R = NHMe, NMe_2 *J. Med. Chem.* **2007**,*50*, 2157-2165	Aβ 原纤维	Kd = 7.5-9 nM
二芳基乙炔	 R = OH, $-OCH_2CH_2-O-CH(CH_3)F$ *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 3581-3584	Aβ 斑块	Kd = ~10 nM
噻吩查尔酮	 R,R' = H, Me *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6802-6809	Aβ 1-42 聚集体	Ki = 3.9-14 nM
噻肟	 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, *361*, 116-121	Aβ 1-42 聚集体	Ki = 1.24 nM
苯并呋喃		Aβ 原纤维	Ki = 2.8 nM

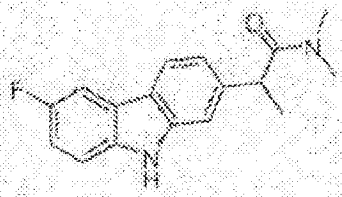
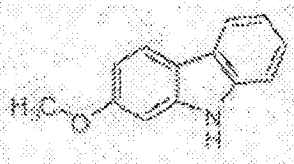
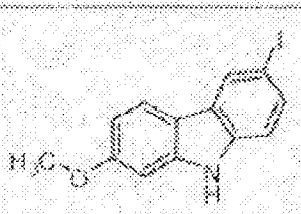
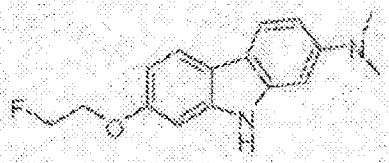
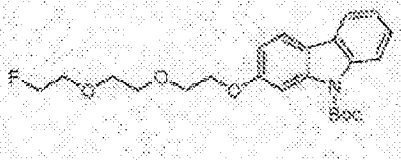
	J. Med. Chem. **2006**, *49*, 2725-2730		

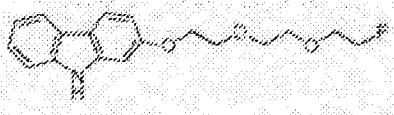
表1:已知的AD阳性荧光染料和成像剂。

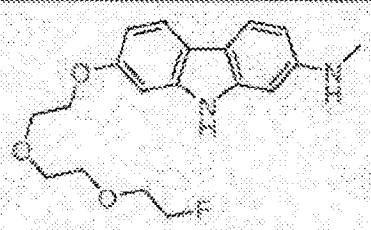
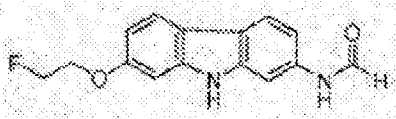
[0061] 表2:可用于体内检测AD生物标志物的化合物的实例。这些化合物可以被放射性标记或是"冷的"。

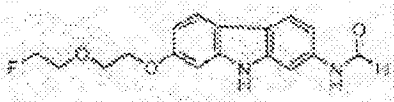
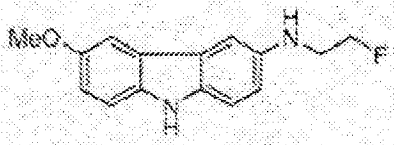
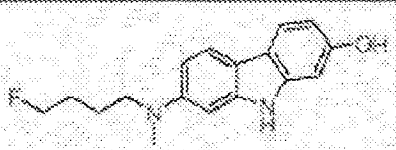
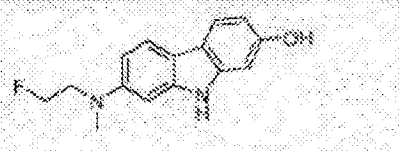
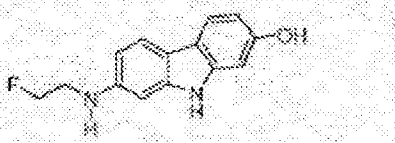
名称	结构	化学式	MW	编号
2-(2-氟乙氧基)-9H-咔唑		$C_{14}H_{12}FNO$	229.25	CB-001
9-(3-氟乙基)-9H-咔唑-2-醇		$C_{14}H_{12}FNO$	229.25	
N-(2-氟乙基)-7-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-3-胺		$C_{23}H_{31}FN_2O_5$	390.45	
7-(2-氟乙氧基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-2-胺		$C_{16}H_{17}FN_2O$	272.32	

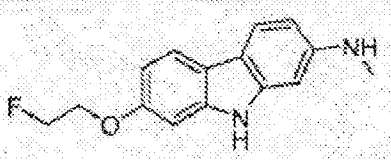
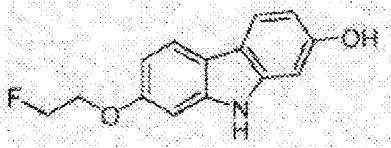
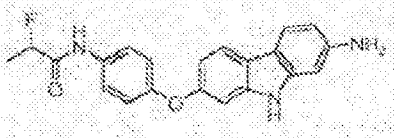
名称	结构	化学式	MW	编号
7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-甲基-9H-咔唑-3-胺		$C_{19}H_{23}FN_2O_3$	346.40	CB-008
1-(3,6-二氨基-9H-咔唑-9-基)-3-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙烷-1-酮		$C_{25}H_{34}FN_5O_5$	403.45	
N-(2-氟乙基)-2-羟基-11H-苯并[a]咔唑-3-甲酰胺		$C_{20}H_{17}FN_2O_2$	322.33	
2-(6-氯-9H-咔唑-2-基)-N-(2-氟乙基)丙酰胺		$C_{17}H_{16}ClFN_2O$	318.77	

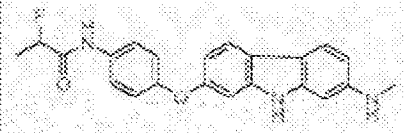
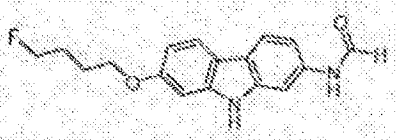
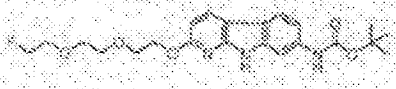
名称	结构	化学式	MW	编号
2-(6-氟-9H-咔唑-2-基)-N,N-二甲基丙酰胺		$C_{17}H_{17}FN_2O$	284.33	
2-甲氧基-9H-咔唑		$C_{13}H_{11}NO$	197.23	
6-碘-2-甲氧基-9H-咔唑		$C_{13}H_{10}INO$	323.13	
7-(2-氟乙氧基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-2-胺		$C_{18}H_{19}FN_2O$	272.32	
2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯		$C_{23}H_{25}FNO_5$	417.47	CB-005

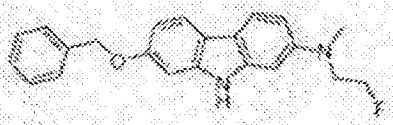
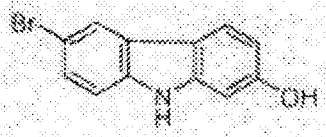
名称	结构	化学式	MW	编号
2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9-甲基-9H-咔唑		$C_{19}H_{22}FNO_3$	331.38	CB-006
7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-2-胺		$C_{23}H_{29}FN_2O_3$	360.42	CB-007
N-(7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-基)乙酰胺		$C_{23}H_{27}FN_2O_4$	374.41	CB-009
7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚		$C_{17}H_{19}FN_2O_3$	318.34	CB-028
2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑		$C_{19}H_{20}FNO_3$	317.36	CB-003

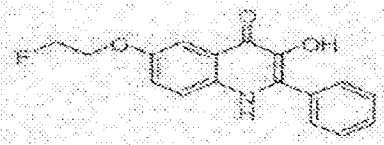
名称	结构	化学式	MW	编号
7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-甲基-9H-咔唑-2-胺		$C_{20}H_{23}FN_2O_3$	346.40	CB-004
N-(7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺		$C_{20}H_{21}FN_2O_4$	360.38	CB-010
6-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9-(甲氧基甲基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-3-胺		$C_{22}H_{29}FN_2O_4$	404.48	CB-011
N-(7-(2-氟乙氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺		$C_{14}H_{11}FN_2O_2$	272.27	CB-012

名称	结构	化学式	MW	编号
N-(7-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺		$C_{19}H_{19}FN_2O_3$	316.33	CB-024
N-(2-氟乙基)-6-甲氧基-9H-咔唑-3-胺		$C_{15}H_{15}FN_2O$	258.29	CB-013
7-((4-氟丁基)(甲基)氨基)-9H-咔唑-2-醇		$C_{17}H_{19}FN_2O$	286.34	CB-014
7-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-9H-咔唑-2-醇		$C_{15}H_{15}FN_2O$	258.29	CB-015
7-(2-氟乙基氨基)-9H-咔唑-2-醇		$C_{14}H_{13}FN_2O$	244.26	CB-016

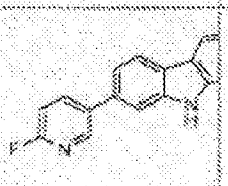
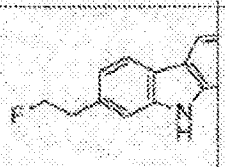
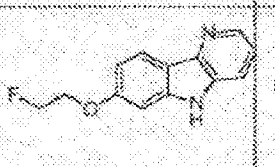
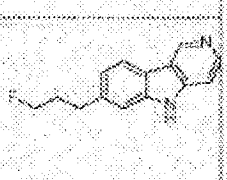
名称	结构	化学式	MW	编号
7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-醇		$C_{18}H_{20}FNO_4$	346.40	CB-019
7-(2-氟乙氧基)-N-甲基-9H-咔唑-2-胺		$C_{15}H_{15}FN_2O$	258.29	CB-020
7-(2-氟乙氧基)-9H-咔唑-2-醇		$C_{14}H_{12}FNO_2$	245.25	CB-025
7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-醇		$C_{18}H_{20}FNO_4$	333.35	CB-026
N-(4-(7-氨基-9H-咔唑-2-基氧基)苯基)-2-氟丙酰胺		$C_{21}H_{18}FN_3O_2$	363.38	CB-027

名称	结构	化学式	MW	编号
1-(2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-基)乙酮		$C_{20}H_{20}FNO_4$	359.39	CB-017
(2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-基)(苯基)甲酮		$C_{25}H_{24}FNO_4$	421.46	CB-021
2-氯-N-(4-(7-(甲基氨基)-9H-咔唑-2-基氧基)苯基)丙酰胺		$C_{22}H_{19}ClN_4O_3$	422.86	CB-029
N-(7-(4-氟丁氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺		$C_{18}H_{17}FN_2O_3$	328.33	CB-030
2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)		$C_{22}H_{26}FNO_5$	433.47	CB-031

名称	结构	化学式	MW	编号
-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-基氨基甲酸叔丁酯				
2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-胺		$C_{17}H_{20}FN_3O_3$	333.36	CB-032
7-(苄基氧基)-N-(2-氟乙基)-N-甲基-9H-咔唑-2-胺		$C_{22}H_{21}FN_2O$	348.41	CB-033
2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-甲基-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-胺		$C_{19}H_{24}FN_3O_3$	347.38	CB-034
6-溴-9H-咔唑-2-醇		$C_{12}H_8BrNO$	262.10	

名称	结构	化学式	MW	编号
6-(2-氟乙氧基)-3-羟基-2-苯基吡啶-4(1H)-酮		$C_{13}H_{12}FNO_3$	249.30	

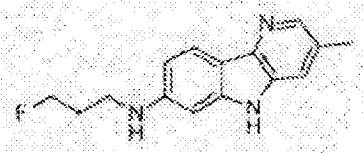
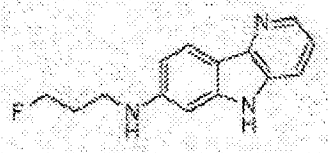
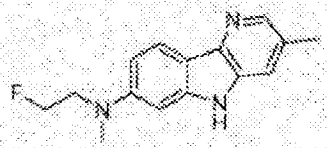
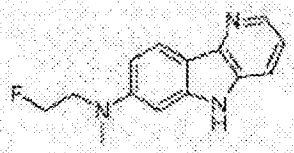
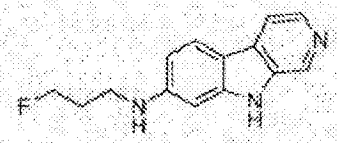
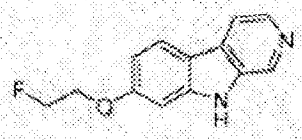
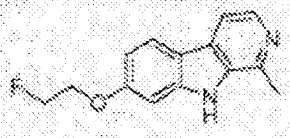
[0062] 本发明的其它实施方案包括下表3：

ID	I807	I805	I703	I794
				
MW	360.3	214.2	244.3	228.3
CLogP	3.2	2.8	3.6	3.4
KD (tau)	15 nM		32nM	30 nM
选择性 (tau/Ab)	29x	14x	16x	17x
GM 强度 (与W372竞争)	28%	8%	6%	14%
背景 (正常脑 32566) PSL/mm2	61	49	15	97
Tx/tau/淀粉样蛋白相关性	是			是

ID	1807	1805	1703	1794
脑渗取	是 (3只大鼠，3只小鼠)	是 (2只大鼠，2只小鼠)	是	是 (4只大鼠，4只小鼠)
体内代谢	15, 30 min	15 min	是	5, 15,30 min
体内代谢：犬				
人肝细胞	有些稳定 (较低极性的代谢物)			稳定
PK	是	是	是	是
45脑实验对象组	完成			完成
双染色				是
AchE 活性 (IC50)	6 uM	在10 uM，<50%		5 uM
MAO 抑制	0% (1 uM) MAO-A	0% (1 uM) MAO-A	16% (1μM) MAO-A	19% (1 uM) MAO-A

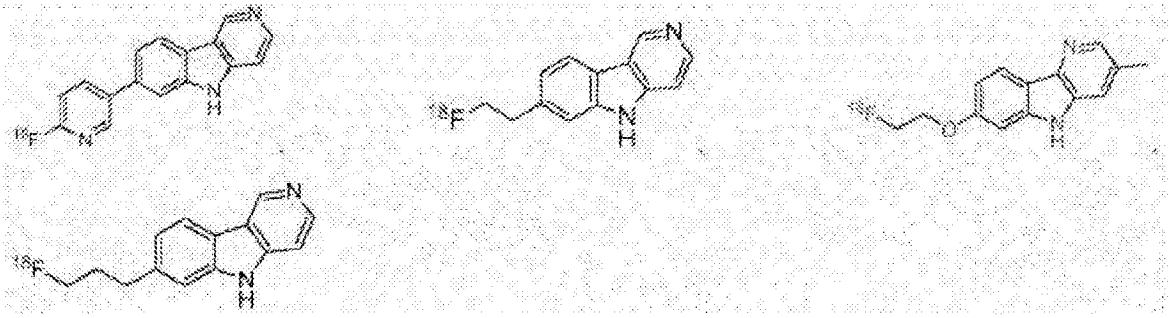
ID	T807	T808	T703	T794
	0% (1 uM) MAO-B	0% (1 uM) MAO-B	0% (1μM) MAO-B	0% (1 uM) MAO-B
CNS 选择性实验 对象组			NET, σ1	1 uM 去甲肾上腺素转运(49%) 多巴胺转运(34%) 谷氨酸, NMDA (44%) 单胺转运(41%) 血清素5-HT2c (33%)
MDS SDL/ 货号#	SDL-20, #22673			SDL-18, #22639-1 (在多2倍浓度时5个目标)

[0063] 本发明的其它实施方案包括下表4：

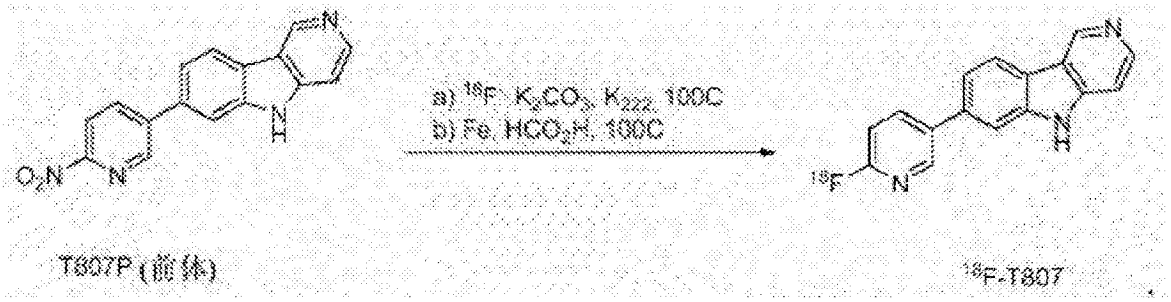
ID	结构	MW	CLogP	化合物双重染色 (100 uM)	KD (tau)	KD (过表达细胞)
T734		257.31	3.5	蓝色/绿色, Tau+, 其它-		
T733		243.3	3.0	蓝色/绿色, Tau-, 其它-		
T728		257.3	3.8	绿色/蓝色, Tau+, 其它-		
T726		243.3	3.3	绿色/蓝色, Tau++, 其它+		
T687		243.3	2.8	蓝色, Tau++++, AD++		
T686		230.2	2.9	蓝色, Tau+, 其它+		
T660		244.3	3.4	Tau-, Ab+		

[0064] 应当理解的是，这些基于咔唑的化合物的卤素，例如F，可以是放射性的，或者它可以是“冷的”。具体而言，它可以是^{18}F。其它合适的放射性原子可以包括^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Ga、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{99}Tc、^{75}Br、^{153}Gd和^{32}P。

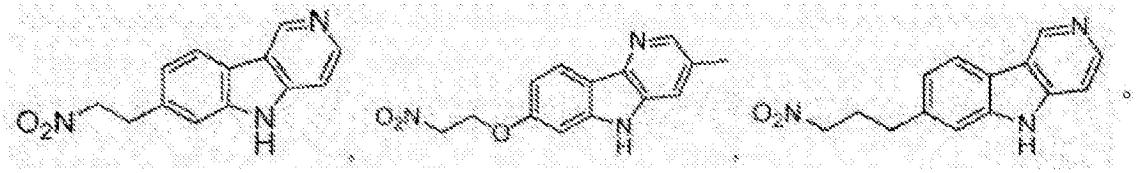
[0065] 例如，放射性标记的化合物可以包括：



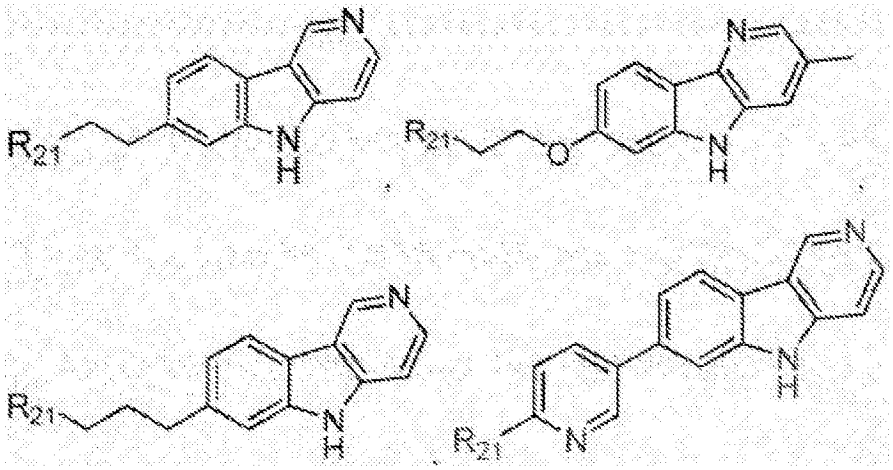
本发明的化合物也可以是前体：



其它前体可以包括：



[0066] 本发明的化合物也可以是：



其中R_{13}是卤代或放射性核素。

[0067] 当静脉内注入小鼠时，基于咔唑的化合物，具体而言T807、T805和T794已经显示优异的脑摄取。这些化合物还展示对于tau原纤维的高结合亲和力。使用本发明化合物的放射自显影术表明在AD脑切片中NFTs的标记。荧光测定数据显示这些试剂与tau聚集体和Aβ原纤维的结合能力。在神经病理学染色中，本发明的化合物染色淀粉样蛋白斑块和/或tau聚

集体。

[0068] 在另一个实施方案中，本发明涉及包括如本文公开的式的化合物和组合物，其中所述化合物是淀粉样蛋白和/或tau蛋白结合化合物。本发明的淀粉样蛋白和/或tau蛋白结合化合物可以以适合于淀粉样蛋白沉积物和/或NTFs的体内成像的量施用于患者，并且区分具有淀粉样蛋白沉积物和/或NTFs的神经组织与正常神经组织。

[0069] Aβ化合物一般在使用合成Aβ 1-42原纤维的竞争性结合测定中评估(IC_{50})。情况对于tau更复杂，因为在AD脑中潜在存在tau的6种同种型，其为单个tau基因的可变剪接产物。在文献中的大多数报道从而仅依赖于一种重组同种型，Tau-441。增加更多复杂性的是，各种tau同种型在体内是高磷酸化的，一些是在体外难以模拟的。此外，关于这些tau原纤维的结构信息缺乏，使得难以解释化合物的结合。

[0070] 天然形式的tau(各种同种型，高磷酸化的)和淀粉样蛋白聚集体存在于脑切片中且从而对于化合物测试是优选的。使用测试化合物的自荧光可以给出化合物是否与tau缠结/PHFs和/或淀粉样蛋白斑块结合的指示。这通过用Aβ和tau抗体的免疫染色和重叠图像进一步证实。缺点是荧光信号不能用于定量，因为一些化合物可以展示比其它更强的荧光信号以及Aβ斑块和tau缠结在AD脑中的共存。然而，有可能定量地“评级(rate)”信号强度且区分显示与这些聚集体结合的化合物。

[0071] 此外，选择性可以在仅包含Aβ斑块/无tau聚集体、Aβ斑块/和tau聚集体的脑以及对照脑中进行评估。不幸的是，不存在仅具有tau和不存在Aβ的AD脑。通过测试这些脑切片中的放射性标记的示踪剂，可以更定量评估相对结合强度(信号强度)和各种测试化合物的选择性，因为它们都包含相同的放射性示踪剂。例如，如果测试示踪剂仅与tau结合而不与淀粉样蛋白结合，那么它在仅有Aβ斑块的脑切片中应显示无信号。如果化合物仅与淀粉样蛋白结合，那么它在2个类型的脑中应显示摄取。鉴定和进一步定量选择性化合物的困难在于淀粉样蛋白与tau比较的相对丰度，这是难以测量的。

[0072] 本发明的淀粉样蛋白和/或tau蛋白探针可以用于检测且定量疾病中的淀粉样蛋白沉积物和/或NTFs，所述疾病包括但不限于地中海热、MuckleWells综合征、特发性骨髓瘤、淀粉样多神经病、淀粉样心肌病、全身性老年性淀粉样变性(systemic senile myloidosis)、淀粉样多神经病、遗传性脑出血伴淀粉样变性、唐氏综合症、羊瘙痒症、克-雅二氏(Creutzfeldt-Jacob)病、库鲁病、Gerstamnn-Straussler-Scheinker综合征、甲状腺髓样癌、孤立性心房淀粉样变性、在透析患者中的β_2-微球蛋白淀粉样变性、包含体肌炎、在肌萎缩疾病中的β_2-淀粉样蛋白沉积物、慢性创伤性脑病(CTE)、和胰岛II型糖尿病胰岛素瘤。

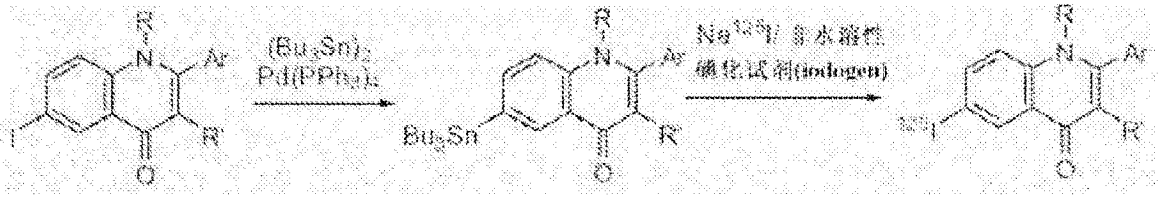
[0073] 在本发明的其它实施方案中，标记的化合物以可检测的量引入患者内，并且在对于化合物变得与淀粉样蛋白沉积物和/或tau蛋白结合的足够时间已过去后，非侵入性检测标记的化合物。在本发明的另一个实施方案中，将本文公开的标记的式的化合物引入患者内，允许足够时间使化合物变得与淀粉样蛋白沉积物结合，并且随后从患者中取出组织样品，并且远离患者检测组织中的标记化合物。在本发明的另一个实施方案中，从患者中取出组织样品，并且例如将标记的式7化合物引入组织样品内。在对于化合物变得与淀粉样蛋白沉积物和/或tau蛋白结合足够量的时间后，检测到化合物。

[0074] 配体和它们的标记前体的合成：

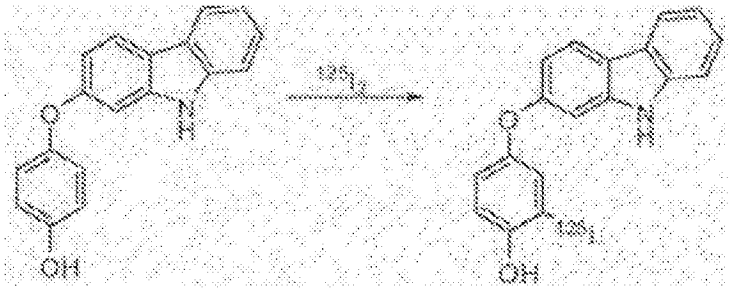
卤化和放射性卤化：

如本文中公开，对于许多不同的AD配体，诸如如本文中公开的黄酮类、香豆素类、咔唑类、喹啉酮类、chromenone类、三取代的咪唑类和它们的衍生物，放射性标记的原子，诸如卤素原子，例如，可以使用本领域众所周知的许多不同方法容易地引入配体。因此，放射性标记的式7-8的化合物可以使用本领域已知用于制备此类具有特定取代基的放射性标记的化合物的标准方法来制备，其中所述化合物可以并入选自^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{123}I、^{126}I、^{125}I、^{131}I和^{77}Br的特定放射性核素。

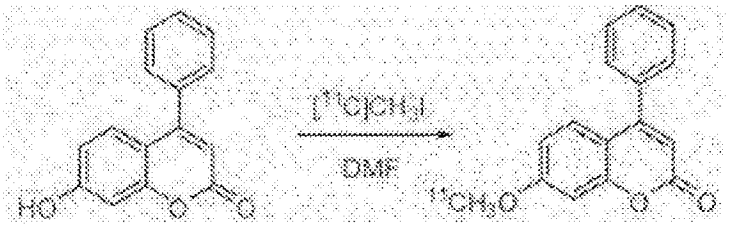
[0075] 在一个具体实例中，卤素可以通过使用锡的用于卤素交换过程的方法来引入。例如，非放射性卤素，诸如碘，可以经由金属诸如钯组合物被有机锡化合物替代，以形成放射性标记的锡前体，如下表示。该前体然后经受经由用$Na^{125}I$源的替代的放射性卤化，例如，以得到放射性配体。



[0076] 或者，放射性标记的卤素可以经由直接卤化容易地引入。例如，对于包含芳族环作为支架部分或配体的芳族取代基的配体，芳族环可以使用良好确立的放射性碘化程序直接碘化。一种此类实例在下面使用咔唑配体表示。



[0077] 对于^{11}C-标记的化合物，标记的化合物可以通过羟基诸如用$[^{11}C]CH_3I$的烷基化或甲基化来制备，以提供相应的C-11标记的甲氧基衍生物。例如，此类方法通过如下显示的黄酮衍生物的反应来表示。



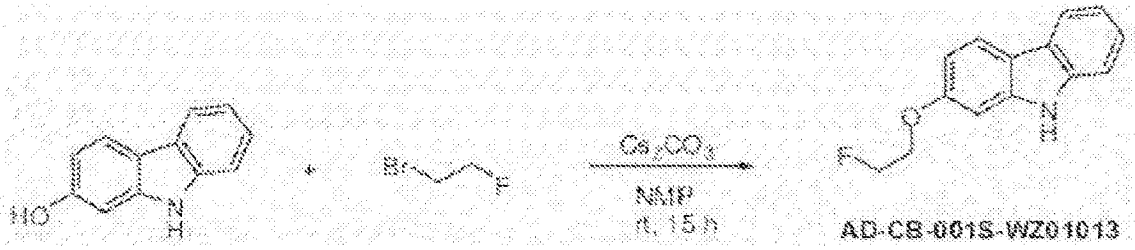
[0078] 制备放射性标记的配体的其它方法是本领域众所周知的。此类方法的实例公开于，例如：

1) Jewett, D.M. (1992) A Simple Synthesis of [^{11}C]Methyl Triflate Appl. Radiat. Isot. 43, 1383-1385; 2) Crouzel, C. Langstrom, B., Pike, V.W., and Coenen, H.H. (1987) Recommendations for a practical production of [^{11}C]methyl Iodide Appl. Radiat. Isot. Int. J. Appl. Instrum. Part A 38, 601-

603; Dannals, R.F., Ravert, H.T., 3) Wilson, A.A. (1990) Radiochemistry of Tracers for Neurotransmitter Receptor Studies. In: Quantitative Imaging: Neuroreceptors, Neurotransmitters, and Enzymes. (编辑 Frost, J.J. Wagner Jr., H.N. pp. 19-35, Raven Press, New York; 4) Jewett, D.M., Manger, T.J., and Watkins, G.L. (1991) Captive Solvent Methods for Fast Simple Carbon-11 Radioalkylations. In: New Trends in Radiopharmaceutical Synthesis, Quality Assurance and Regulatory Control (编辑 Emran, A.M.) pp. 387-391, Plenum Press, New York; 5) Marazano, C., Maziere, M., Berger, G., and Comar, D. (1977) Synthesis of methyl iodide-^{11}C and formaldehyde-^{11}C. Appl. Radiat. Isot. 28, 49-52; 6) Watkins, G., Jewett, D., Mulholland, G., Kilbourn, M., and Toorongian, S. (1988) A Captive Solvent Method for Rapid N-[^{11}C]Methylation of Secondary Amides: Application to the Benzodiazepine, 4'-Chlorodiazepam (RO5-4864). Appl. Radiat. Isot. 39, 441-444; and 7) Wilson, A. A., DaSilva, J.N., and Houle, S. (1996) In vivo evaluation of [^{11}C] and [^{18}F]-labelled cocaine analogues as potential dopamine transporter ligands for positron emission tomography. Nucl. Med. Biol. 23, 141-146.

本文中引用的所有参考文献的主题都以其整体通过引用并入本文。

[0079] AD-CB-WZ01013的合成

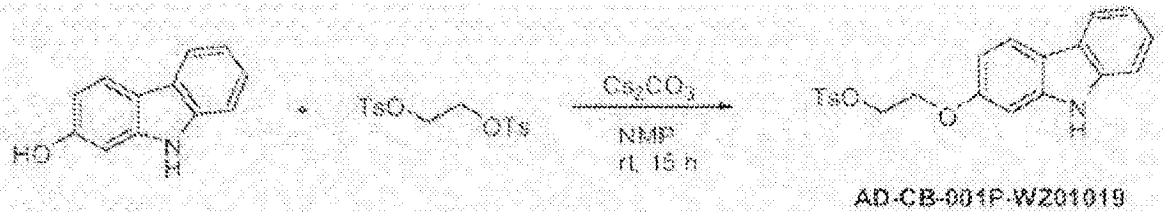


AD-CB-001S-WZ01013

向1mL NMP中的羟基咔唑(73mg,0.4mmol)中添加Cs_2CO_3(130mg,0.4mmol)和溴氟乙烷(51mg,0.4mmol)。将混合物在室温搅拌15h,并且用Et_2O(50mL)稀释。将其用1M HCl(30mL)和水(2x40mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物用硅胶层析(己烷中4%EtOAc至25%)纯化以得到作为灰白色固体的所需产物(36mg)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 丙酮-d_6) δ 9.98 (s, 1 H), 7.95 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.85 (t, J = 4 Hz, 1 H), 4.73 (t, J = 4 Hz, 1 H), 4.35 (t, J = 3 Hz, 1 H), 4.28 (t, J = 4 Hz, 1 H); MS(ESI) m/z 230 ($M+H^+$).

[0080] AD-C-WZ01011的合成



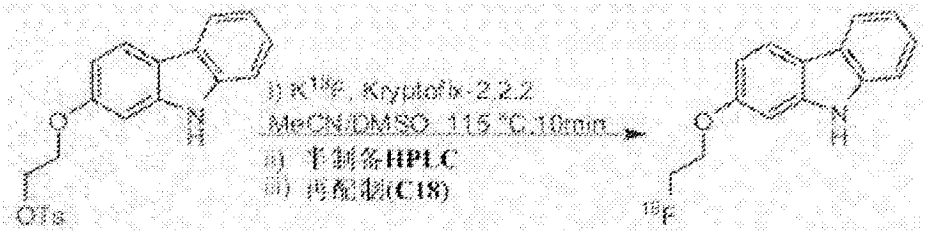
AD-CB-001P-WZ01019

向4mL NMP中的羟基咔唑(183mg,1mmol)中添加Cs_2CO_3(326mg,1mmol)和亚乙基二-甲

苯磺酰基酯(370mg,1mmol)。将混合物在室温搅拌15h,并且用Et_2O(80mL)稀释。将其用1M HCl(50mL)和水(2x50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物用硅胶层析(己烷中50%DCM至100%DCM)纯化以得到作为灰白色固体的所需产物(75mg)。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 10.21 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.45 (m, 3 H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.44 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 4.30 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H); MS(ESI) m/z 382 ($M+H^+$), 404 ($M+Na^+$).

[0081] 18F-标记的AD-CB-001P-WZ-01019([^{18}F]2-(2-氟-乙氧基)-9H-咔唑)的合成

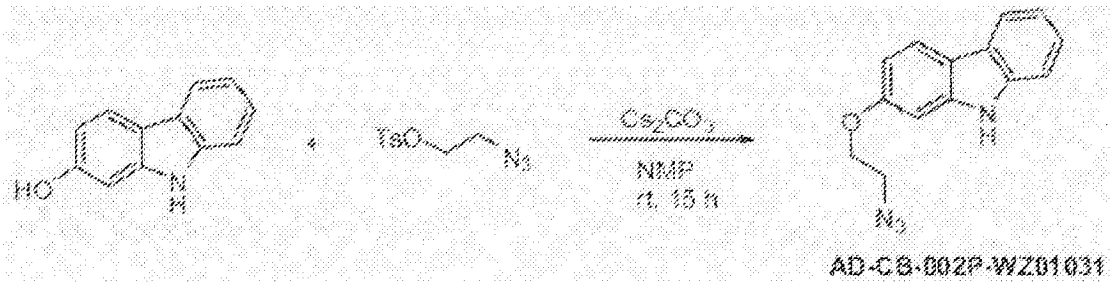


将作为$H_2{}^{18}O$中富集溶液的[^{18}F]氟化物(600-900mCi)递送至合成模块。将[^{18}F]氟化物捕获在离子交换柱上,然后使用碳酸钾水溶液(0.4mL H_2O中3.0mg)洗脱至反应容器中。添加Kryptofix-2.2.2相转移试剂(1.0mL MeCN中20.0mg),并将水-乙腈共沸物蒸发至干燥。将甲苯-4-磺酸2-(9H-咔唑-2-基氧基)-乙酯前体(0.9mL MeCN/0.1mL DMSO中4mg)添加至反应器,然后将氟化反应在115℃加热10min。然后,通过半制备HPLC(柱:Phenomenex Luna C-18,250mm x 10mm;流动相梯度95:5 H_2O(+0.05%TFA):MeCN(+0.05%TFA)至100%MeCN(+0.05%TFA);流速:5mL/min)纯化粗反应混合物。

[0082] 将对应于[^{18}F]2-(2-氟-乙氧基)-9H-咔唑的峰收集,并同时用无菌水(10mL)稀释。将所得混合物通过C-18 Sep-Pak,从而使得将产物捕获,并将残余乙腈用额外水(10mL)洗掉。然后将[^{18}F]2-(2-氟-乙氧基)-9H-咔唑用USP级乙醇(0.5mL)洗脱至产物小瓶中,并用无菌水(9.5mL)稀释,以提供适合用于注射(7.5%衰减校正产率(decay corrected yield),100%放射化学纯度)的最终制剂(10mL中19-34mCi)。

[0083] 通过配备放射活性检测器的分析型HPLC测定纯度,并通过与对应未标记的参考标准品的HPLC数据比较而验证身份(USSN 12/372,717的图3A和图3B)。

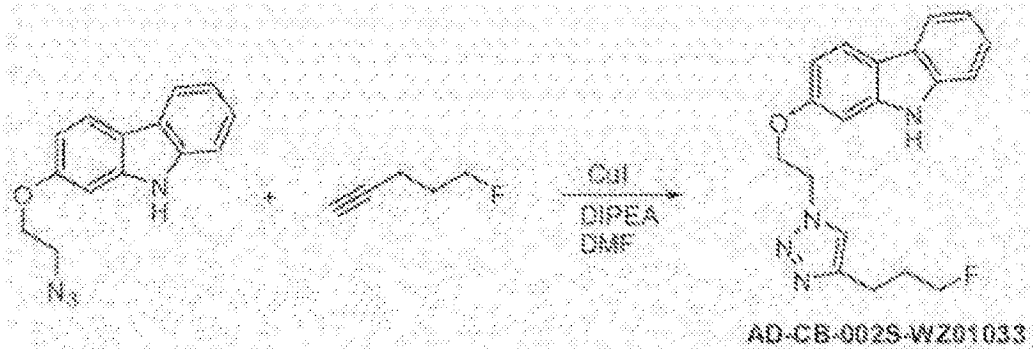
[0084] AD-CB-002P-WZ01031的合成



向2mL NMP中的羟基咔唑(92mg,0.5mmol)中添加Cs_2CO_3(163mg,0.5mmol)和叠氮基乙基甲苯磺酰基酯(121mg,0.5mmol)。将混合物在室温搅拌15h,并且用Et_2O(50mL)稀释。将其用0.5M HCl(50mL)和水(2x50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物用硅胶层析(己烷中80%DCM至100%DCM)纯化以得到作为白色固体的所需产物(76mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$/ 丙酮 -d$_6$) δ 9.98 (s, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.01(s, 1 H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.28 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 2 H); MS(ESI) m/z 253 (M+H$^+$).

[0085] AD-CB-002S-WZ01033的合成

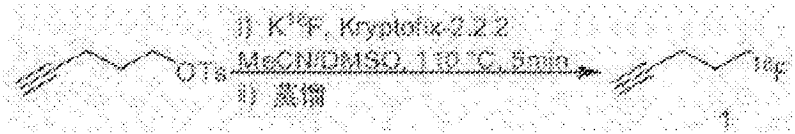


向0.5mL DMF中的叠氮基咔唑(32mg,0.127mmol)中添加CuI(7.6mg,0.04mmol)、DIPEA(16.4mg,0.127mmol)和氟戊炔(16.4mg,0.19mmol)。将反应混合物剧烈搅拌1h,并且用EtOAc(30mL)稀释。将其用水(50mL)、0.5M HCl(30mL)、水(2x50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物预吸附在硅胶(3g)上并上样在4g硅胶柱上并用己烷中30%至50%EtOAc洗脱,以得到所需化合物(20mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$/CD$_3$OD) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.83-4.78 (m, 2 H), 4.53-4.48 (m, 3 H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.10- 1.89 (m, 2 H); MS(ESI) m/z 339 (M+H$^+$).

[0086] 18F-标记的AD-CB-002S-WZ01033的合成:

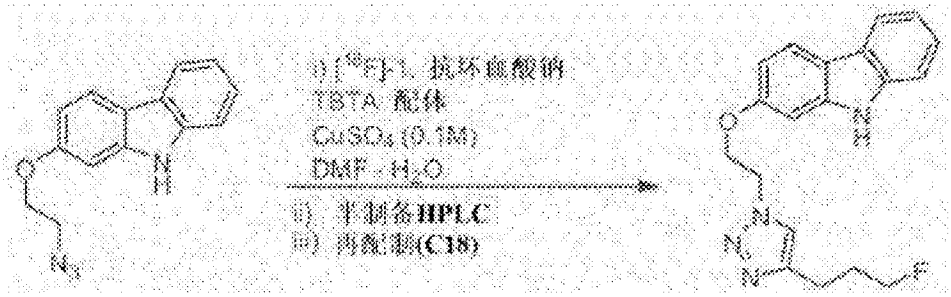
[^{18}F]5-氟-戊-1-炔的制备



将作为$H_2{}^{18}O$中富集溶液的[^{18}F]氟化物(600-900mCi)递送至合成模块。将[^{18}F]氟化物捕获在离子交换柱上,然后使用碳酸钾水溶液(0.4mL H_2O中3.0mg)洗脱至反应器中。添加Kryptofix-2.2.2相转移试剂(1.0mL MeCN中20.0mg),并将水-乙腈共沸物蒸发至干燥。

[0087] 将甲苯-4-磺酸戊-4-炔基酯(0.8mL MeCN中20mg)添加至反应器并将氟化反应在110℃加热5min。氟化之后,将粗反应混合物通过蒸馏纯化并得到作为乙腈中溶液的[^{18}F]5-氟-戊-1-炔(由于产物的挥发性而在-78℃捕获)。

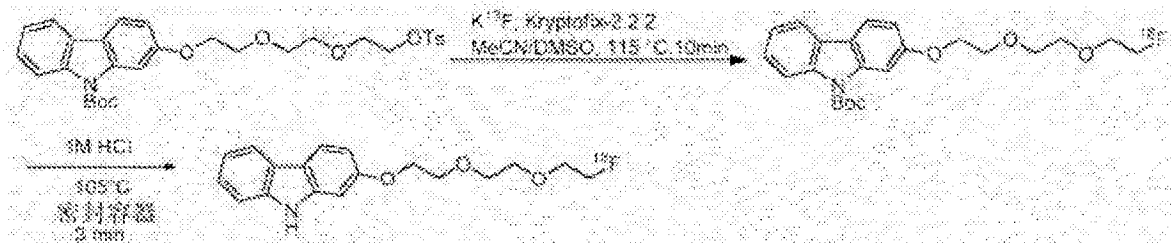
[0088] 三唑的制备:



将DMF(0.4mL)和水(0.1mL)中叠氮化物前体(5mg)、抗坏血酸钠(40mg)、三-(苄基三唑基甲基)胺(TBTA,25mg)和硫酸铜水溶液(0.1M,0.25mL)的混合物添加至如上所述的冷却的戊炔溶液中。然后,将反应混合物升温至室温并搅拌30min。该时间之后,将反应通过半制备HPLC纯化。将对应于产物的峰收集,并同时用无菌水(10mL)稀释。将所得混合物通过C-18 Sep-Pak,并将残余乙腈用额外水(10mL)洗掉。将产物用USP级乙醇(0.5mL)洗脱至产物小瓶中,并用无菌水(9.5mL)稀释,提供适合用于注射的最终制剂。

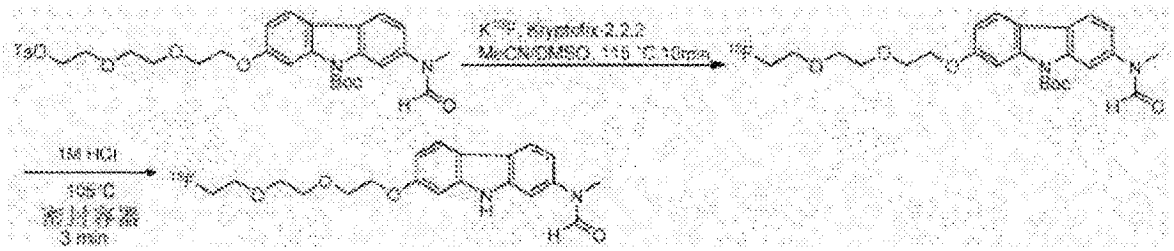
[0089] 通过配备放射活性检测器的分析型HPLC测定纯度,并通过与对应未标记的参考标准品的HPLC数据比较而验证身份。

[0090] ^{18}F-标记的CB-003的合成



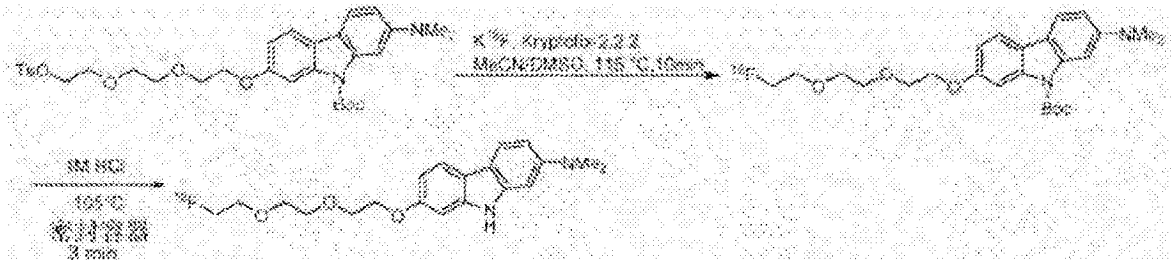
将作为$H_2{}^{18}O$中富集溶液的[^{18}F]氟化物(600-900mCi)递送至合成模块。将[^{18}F]氟化物捕获在离子交换柱上,然后使用碳酸钾水溶液(0.4mL H_2O中3.0mg)洗脱至反应器中。添加Kryptofix-2.2.2相转移试剂(1.0mL MeCN中20.0mg),并将水-乙腈共沸物蒸发至干燥。将前体(0.9mL MeCN/0.1mL DMSO中4mg)添加至反应器并将氟化反应在115℃加热10min。将混合物冷却至55℃,并如前面将大部分乙腈在真空和氩气流下蒸发。向粗Boc-保护的产物中添加盐酸水溶液(1.0M,1.0mL),并将混合物加热至105℃持续3分钟。冷却至35℃之后,在搅拌下添加乙酸钠水溶液(2.0M,0.5mL)。然后,通过半制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C-18,250mm x 10mm;流动相梯度95:5 H_2O(+0.05%TFA):MeCN(+0.05%TFA)至100%MeCN(+0.05%TFA);流速:5mL/min;时间=25min)纯化粗反应混合物。将对应于最终产物的峰收集,并同时用无菌水(10mL)稀释。将所得混合物通过C-18 Sep-Pak,从而使得将产物捕获,并将残余乙腈用额外水(10mL)洗掉。然后,将产物用USP级乙醇(0.5mL)洗脱至产物小瓶中,并用无菌水(9.5mL)稀释,提供适合用于注射的最终制剂(31%衰减校正产率,100%放射化学纯度)。通过配备放射活性检测器的分析型HPLC测定纯度,并通过与对应未标记的参考标准品的HPLC数据比较而验证身份。

[0091] ^{18}F-标记的CB-004的合成



将作为$H_2{}^{18}O$中富集溶液的[^{18}F]氟化物(600-900mCi)递送至合成模块。将[^{18}F]氟化物捕获在离子交换柱上,然后使用碳酸钾水溶液(0.4mL H_2O中3.0mg)洗脱至反应器中。添加Kryptofix-2.2.2相转移试剂(1.0mL MeCN中20.0mg),并将水-乙腈共沸物蒸发至干燥。将前体(0.9mL MeCN/0.1mL DMSO中4mg)添加至反应器并将氟化反应在115℃加热10min。将混合物冷却至55℃,并如前面将大部分乙腈在真空和氩气流下蒸发。向粗Boc-保护的产物中添加盐酸水溶液(1.0M,1.0mL),并将混合物加热至105℃持续3分钟。冷却至35℃之后,在搅拌下添加乙酸钠水溶液(2.0M,0.5mL)。然后,通过半制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C-18,250mm x 10mm;流动相梯度95:5 H_2O(+0.05%TFA):MeCN(+0.05%TFA)至100%MeCN(+0.05%TFA);流速:5mL/min;时间=25min)纯化粗反应混合物。将对应于最终产物的峰收集,并同时用无菌水(10mL)稀释。将所得混合物通过C-18 Sep-Pak,从而使得将产物捕获,并将残余乙腈用额外水(10mL)洗掉。然后,将产物用USP级乙醇(0.5mL)洗脱至产物小瓶中,并用无菌水(9.5mL)稀释,提供适合用于注射的最终制剂(3%衰减校正产率,100%放射化学纯度)。通过配备放射活性检测器的分析型HPLC测定纯度,并通过与对应未标记的参考标准品的HPLC数据比较而验证身份。

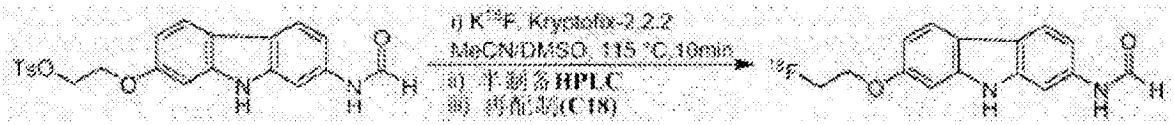
[0092] ^{18}F-标记的CB-007的合成



将作为$H_2{}^{18}O$中富集溶液的[^{18}F]氟化物(600-900mCi)递送至合成模块。将[^{18}F]氟化物捕获在离子交换柱上,然后使用碳酸钾水溶液(0.4mL H_2O中3.0mg)洗脱至反应器中。添加Kryptofix-2.2.2相转移试剂(1.0mL MeCN中20.0mg),并将水-乙腈共沸物蒸发至干燥。将前体(0.9mL MeCN/0.1mL DMSO中4mg)添加至反应器并将氟化反应在115℃加热10min。将混合物冷却至55℃,并如前面将大部分乙腈在真空和氩气流下蒸发。向粗Boc-保护的产物中添加盐酸水溶液(1.0M,1.0mL),并将混合物加热至105℃持续3分钟。冷却至35℃之后,在搅拌下添加乙酸钠水溶液(2.0M,0.5mL)。然后,通过半制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C-18,250mm x 10mm;流动相梯度95:5 H_2O(+0.05% TFA):MeCN(+0.05%TFA)至100%MeCN(+0.05%TFA);流速:5mL/min;时间=25min)纯化粗反应混合物。将对应于最终产物的峰收集,并同时用无菌水(10mL)稀释。将所得混合物通过C-18 Sep-Pak,从而使得将产物捕获,并将残余乙腈用额外水(10mL)洗掉。然后,将产物用USP级乙醇(0.5mL)洗脱至产物小瓶中,并用无菌水(9.5mL)稀释,提供适合用于注射的最终制剂(1.2%衰减校正产率,100%放射化学纯度)。通过配备放射活性检测器的分析型HPLC测定纯度,并通过与对应未标记的参考

标准品的HPLC数据比较而验证身份。

[0093] ^{18}F-标记的CB-012的合成



将作为$H_2{}^{18}O$中富集溶液的[^{18}F]氟化物(600-900mCi)递送至合成模块。将[^{18}F]氟化物捕获在离子交换柱上,然后使用碳酸钾水溶液(0.4mL H_2O中3.0mg)洗脱至反应器中。添加Kryptofix-2.2.2相转移试剂(1.0mL MeCN中20.0mg),并将水-乙腈共沸物蒸发至干燥。将甲苯-4-磺酸2-(9H-咔唑-2-基氧基)-乙酯前体(0.9mL MeCN/0.1mL DMSO中4mg)添加至反应器,然后将氟化反应在115℃加热10min。然后,通过半制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C-18,250mm x 10mm;流动相梯度95:5 H_2O(+0.05%TFA):MeCN(+0.05%TFA)至100%MeCN(+0.05%TFA);流速:5mL/min)纯化粗反应混合物。将对应于产物的峰收集,并同时用无菌水(10mL)稀释。将所得混合物通过C-18 Sep-Pak,从而使得将产物捕获,并将残余乙腈用额外水(10mL)洗掉。然后将[^{18}F]2-(2-氟-乙氧基)-9H-咔唑用USP级乙醇(0.5mL)洗脱至产物小瓶中,并用无菌水(9.5mL)稀释,以提供适合用于注射(2%衰减未校正产率(decay uncorrected yield),100%放射化学纯度)的最终制剂(10mL中19-34mCi)。通过配备放射活性检测器的分析型HPLC测定纯度,并通过与对应未标记的参考标准品的HPLC数据比较而验证身份。

[0094] 咔唑衍生物的测定:

从Biacore测定法来看,两种咔唑衍生物显示出与寡聚体/聚合物和原纤维的有希望的结合亲和力(表4)。β-咔啉Harmol,harmala生物碱的成员,是骆驼蓬碱的尿代谢物。harmala生物碱类是MAO抑制剂,且在通常在叙利亚芸香Peganum harmala和南美藤Banisteriopsis caapi中发现,这两者都被声称具有强烈的致幻效果。β-咔啉(β-carbolenes)对中枢神经系统具有不同的效果,包括与5-HT_2、5-HT_{1a}、谷氨酸NMDA和咪唑啉受体的结合;抑制MAO-A酶和干扰多巴胺能传递。并且尽管β-咔啉被认为是细胞毒性的,但它们还维持神经保护特性,推测提供针对多巴胺和谷氨酸盐的神经保护,并且此外通过清除活性氧种类。最近的报道表明,β-咔啉生物碱类诱导促进小鼠中物体识别任务的短期和长期记忆,尽管生物碱类正在发挥其效果的方式是不清楚的。Moura,D.J.,等人,Effects of b-carboline alkaloids in the object recognition task in mice.Life Sciences,2006,79:p.2099-2104。

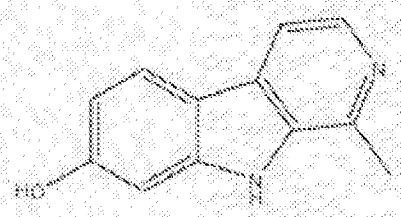
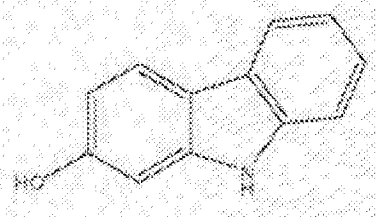
[0095] 该测定中发现的第二种活性咔唑为2-羟基咔唑。2-羟基咔唑最近已经显示通过独特的药理学途径来从骨骼肌和心肌释放Ca^{2+}离子。通用咔唑骨架存在于几种治疗剂中,包括非甾体抗炎卡洛芬、卡拉洛尔(β-阻断剂)和YM-53601(角鲨烯合成酶抑制剂)。最近的工作已经显示,咔唑衍生物可以充当γ分泌酶调节剂。[Narlawar,R.,等人.,N-Substituted carbazolyloxyacetic acids modulate Alzheimer associated g-secretas.Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2007,17:p.176-182]。在另一个AD相关项目中,Howlett发现高度阐明的咔唑类,诸如卡维地洛,抑制原纤维形成,尽管没有测定与原纤维的结合亲和力。[Howlett,D.R.,等人.,Common Structural Features Determine the Effectiveness of Carvedilol,Daunomycin and Rotiletracycline as Inhibitors of Alzheimer b-Amyloid Fibril Formation.Biochemical Journal,1999,

343:p.419-423]。有趣的是,意在确定基于细胞通透性使用咔唑作为原纤维抑制剂的实用性的论文表明,咔唑不可能透过血脑屏障,因为它们是PGP底物,这排除了它们作为用于原纤维抑制的治疗剂的用途。[Saengkhae,C.,等人.,Ability of Carbazole Salts, Inhibitors of Alzheimer b-Amyloid Fibril Formation,to Cross Celhdar Membranes.European Journal of Pharmacology,2007,559:p.124-131]。

[0096] 通过使用适当的成像模式,示踪剂的生物分布模式变得立即可见和可接近。例如,通过使用^{18}F-标记的示踪剂,可以使用正电子发射断层成像(PET)容易定量示踪剂摄入脑部和从脑部洗出。在正常脑中具有高摄取和慢洗脱的示踪剂生成低信噪比。在正常脑中具有高摄取和快洗脱的示踪剂具有高信噪比,且被认为是理想的。^{18}F-标记的咔唑具有理想的脑成像特性。例如,制备^{18}F-标记的咔唑且施用于正常白色Sprague-Dawley大鼠(USSN 12/372,717的图6)。数分钟内,该示踪剂进入脑部,并经几分钟被洗出。

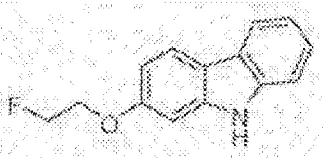
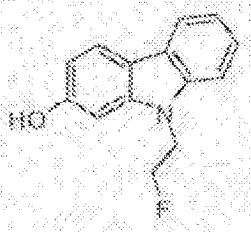
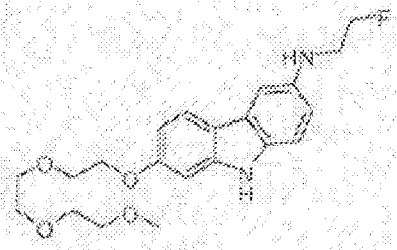
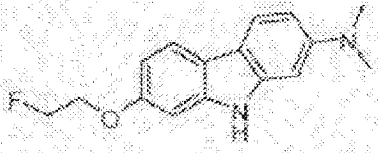
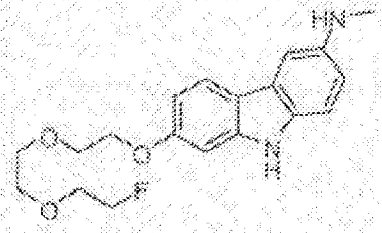
[0097] 非放射性咔唑还成功地竞争掉脑组织切片中的硫磺素T和FDDNP两者,表明该示踪剂结合类似的结合位点(USSN 12/372,717的图4和5)。

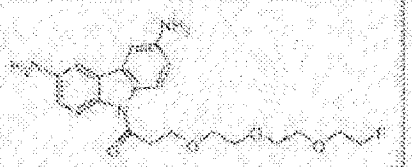
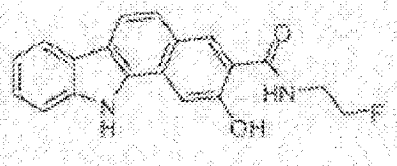
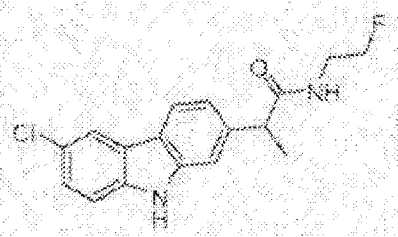
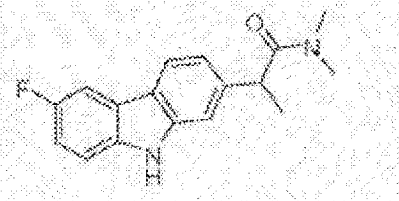
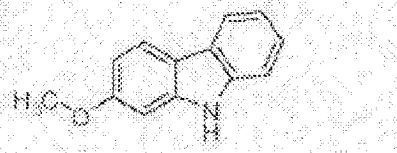
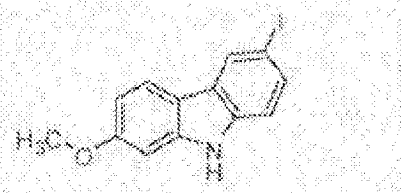
[0098] 表4:从Biacore测定的基于咔唑的命中。“+”符号表示命中,且“+”符号的增加涉及增加的结合亲和力。“-”符号代表没有结合。

		与寡聚体/聚合体的结合 (Aβ1-42)	与原纤维的结合 (Aβ1-42)
#54: Harmol		++	+
#55: 2-羟基咔唑		+++	+
#73: 7,8-二羟基-4-苯基香豆素			

[0099] 基于咔唑的成像剂的实例列表显示在表5中。许多化合物是^{18}F-或^{11}C-标记的。

[0100] 表5:基于咔唑的成像剂的实例。任何这些可包括卤素和/或放射性核素或者可以是“冷的”。卤素可以被放射性核素诸如^{18}F替代。

化合物名称	结构	式	分子量
2-(2-氟乙氧基)-9H-咔唑		$C_{14}H_{12}FNO$	229.25
9-(2-氟乙基)-9H-咔唑-2-醇		$C_{14}H_{12}FNO$	229.25
N-(2-氟乙基)-7-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-3-胺		$C_{21}H_{27}FN_2O_4$	390.45
7-(2-氟乙氧基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-2-胺		$C_{16}H_{17}FN_2O$	272.32
7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-甲基-9H-咔唑-3-胺		$C_{19}H_{23}FN_2O_3$	346.40

化合物名称	结构	式	分子量
1-(3,6-二氨基-9H-咔唑-9-基)-3-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙烷-1-酮		$C_{21}H_{25}FN_4O_4$	403.45
N-(2-氟乙基)-2-羟基-11H-苯并[a]咔唑-3-甲酰胺		$C_{19}H_{18}FN_3O_3$	322.33
2-(6-氯-9H-咔唑-2-基)-N-(2-氟乙基)丙酰胺		$C_{19}H_{18}ClFN_2O$	318.77
2-(6-氟-9H-咔唑-2-基)-N,N-二甲基丙酰胺		$C_{17}H_{17}FN_2O$	284.33
2-甲氧基-9H-咔唑		$C_{13}H_{11}NO$	197.23
6-碘-2-甲氧基-9H-咔唑		$C_{13}H_{10}INO$	323.13

[0101] 详细的Biacore测定方案：

β-淀粉样蛋白(Aβ42)可溶性聚集体(寡聚体/水溶性聚合物)。将生物素-LC-Aβ42与Aβ42以3:2的比率混合。溶解在1％NH_4OH和dH_2O中后，将混合物(40uM浓度)在室温在1XPBS(pH 7.4)缓冲液中孵育6小时，以形成寡聚体/可溶性聚合物。样品中Aβ42的游离单体使用MW截止值为10KDa的Microcon离心过滤管去除。将生物素-LC-Aβ42寡聚体/聚合物通过链霉亲和

素-生物素捕获固定在SA芯片上。

[0102] β-淀粉样蛋白(Aβ42)不溶性聚集体(原纤维)。根据先前出版的方法(Agdeppa ED等人.2001)制备原纤维。徇而言之,将0.5mg Aβ42(生物素-LC-Aβ42:Aβ42=1:1)溶解在1ml PBS,pH 7.4中,并用磁力搅拌棒在37℃混合3天,导致产生明显浑浊溶液。原纤维沉淀通过离心收集。将生物素-LC-Aβ42原纤维通过链霉亲和素-生物素捕获固定在SA芯片上。

[0103] 用Biacore筛选淀粉样蛋白结合化合物(表面等离子共振分析)。将Aβ42寡聚体/可溶性聚合物或原纤维固定在传感器芯片的流动池2(Fc2)或流动池3(Fc3),其中Fc1充当对照。使10μM浓度的筛选化合物以30ul/分钟的流速流过Fc1、Fc2、和Fc3 2分钟。然后将流动池用运行缓冲液(1X PBS)洗涤2分钟,并且用50mM NaOH再生30秒。筛选化合物和在芯片表面上固定的淀粉样蛋白聚集体之间的实时相互作用记录在传感图中。

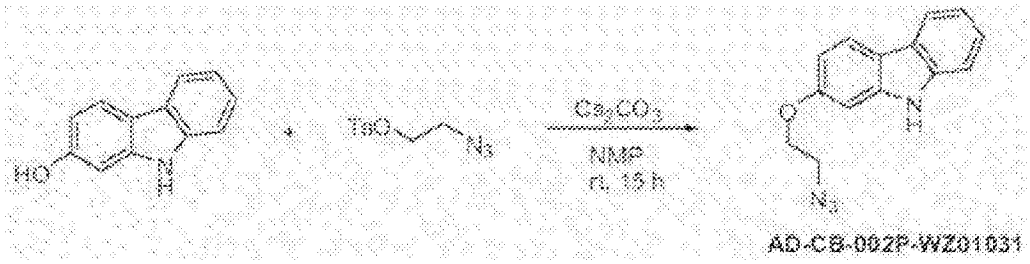
[0104] 用硫磺素T免疫染色脑切片。将来自阿尔茨海默病供体的脑样品在固定后石蜡渗透。具有嵌入的脑样品的蜡块安装在切片机上并切片。然后将切片脱蜡并水化,随后与或不与AD-CB-001S-WZ01013孵育。染色用1uM硫磺素T实施。用荧光显微镜获得图像(USSN 12/372,717的图4)。

[0105] 用FDDNP免疫染色脑切片。将来自阿尔茨海默病供体的脑样品在固定后石蜡渗透。具有嵌入的脑样品的蜡块安装在切片机上并切片。然后将切片脱蜡并水化,随后与或不与AD-CB-001S-WZ01013孵育。染色用1uM FDDNP实施。用荧光显微镜获得图像(USSN 12/372,717的图5)。

[0106] AD-CB-001的成像结果

白色Sprague-Dawley大鼠经尾静脉用10%EtOH:水中配制的~850uCi AD-CB-001注射。动态扫描在R4microPET扫描仪上进行30min。数据使用1min帧重构。数分钟内,该示踪剂进入大鼠脑部,并快速洗出(USSN 12/372,717的图6)。

[0107] AD-CB-002P-WZ01031的合成

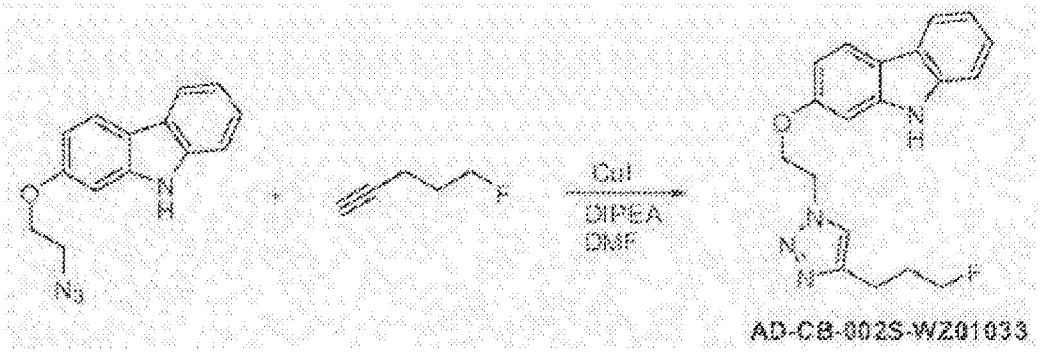


AD-CB-002P-WZ01031

向2mL NMP中的羟基咔唑(92mg,0.5mmol)中添加Cs_2CO_3(163mg,0.5mmol)和乙基叠氮基甲苯磺酰基酯(121mg,0.5mmol)。将混合物在室温搅拌15h,并且用Et_2O(50mL)稀释。将其用0.5M HCl(50mL)和水(2x50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物用硅胶层析(己烷中80%DCM至100%DCM)纯化以得到作为白色固体的所需产物(76mg)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 旋转 ~46) δ 9.98 (s, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1 H),); 7.01(s, 1 H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.28 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 2 H); MS(ESI) m/z 253 ($M+H^+$).

[0108] AD-CB-002S-WZ01033的合成



向0.5mL DMF中的乙基叠氮基咔唑(32mg,0.127mmol)中添加CuI(7.6mg,0.04mmol)、DIPEA(16.4mg,0.127mmol)和氟戊炔(16.4mg,0.19mmol)。将反应混合物剧烈搅拌1h,并且用EtOAc(30mL)稀释。将其用水(50mL)、0.5M HCl(30mL)、水(2x50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物预吸附在硅胶(3g)上并上样在4g硅胶柱上并用己烷中30%至50%EtOAc洗脱,以得到所需化合物(20mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$/CD_3OD) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.83-4.78 (m, 2 H), 4.53-4.48 (m, 3 H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.10-1.99 (m, 2 H); MS(ESI) m/z 339 (M+H$^+$).

[0109] 18F-标记的AD-CB-002S-WZ01033的合成

三唑的制备



将DMF(0.4mL)和水(0.1mL)中叠氮化物前体(5mg)、抗坏血酸钠(40mg)、三-(苄基三唑基甲基)胺(TBTA,25mg)和硫酸铜水溶液(0.1M,0.25mL)的混合物添加至如上所述的冷却的戊炔溶液中。然后,将反应混合物升温至RT并搅拌30min。该时间之后,将反应通过半制备HPLC纯化。将对应于产物的峰收集,并同时用无菌水(10mL)稀释。将所得混合物通过C-18Sep-Pak,并将残余乙腈用额外水(10mL)洗掉。将产物用USP级乙醇(0.5mL)洗脱至产物小瓶中,并用无菌水(9.5mL)稀释,提供适合用于注射的最终制剂。

[0110] 通过配备放射活性检测器的分析型HPLC测定纯度,并通过与对应未标记的参考标准品的HPLC数据比较而验证身份。

[0111] 用于咔唑N-Boc保护的一般程序:

向配备有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩入口的含有THF(40vol)的圆底烧瓶中放置咔唑(1.0当量)。在0℃向该溶液中添加NaH(油中60%分散物,3当量),并允许反应在0℃搅拌30min。在0℃向该反应添加$(Boc)_2O$(1.2当量),并允许反应搅拌1h。反应通过LCMS完成后,倾入水(25vol)并萃取至EtOAc(3x 20vol)中。将合并的有机提取物用水(2x 25vol)洗涤,

干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将残余物使用己烷:EtOAc作为洗脱液经硅胶纯化以得到最终产物。

[0112] 用于咔唑N-甲基化的一般程序:

向配备有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩入口的含有THF(50vol)的圆底烧瓶中放置咔唑(1.0当量)。在0℃向该溶液中添加NaH(油中60%分散物,3当量),并允许反应在0℃搅拌30min。在0℃向该反应添加MeOTf(1.0当量),并允许反应搅拌1h。反应通过LCMS完成后,倾入水(25vol)并萃取至EtOAc(3x 20vol)中。将合并的有机提取物用水(2x 25vol)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将残余物使用己烷:EtOAc作为洗脱液经硅胶纯化以得到最终产物。

[0113] 用于酚烷基化的的一般实验程序:

向配备有磁力搅拌棒的含有DMF(20vol)的圆底烧瓶中放置苯酚(1当量)。向该溶液中添加烷基化剂(1.0当量)、Cs_2CO_3(1.2当量),并允许反应在60℃搅拌16h。然后,将反应倾入水(25vol)并萃取至EtOAc(3x 20vol)中。将合并的有机提取物用水(2x 25vol)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将残余物使用己烷:EtOAc作为洗脱液经硅胶纯化以得到最终产物。

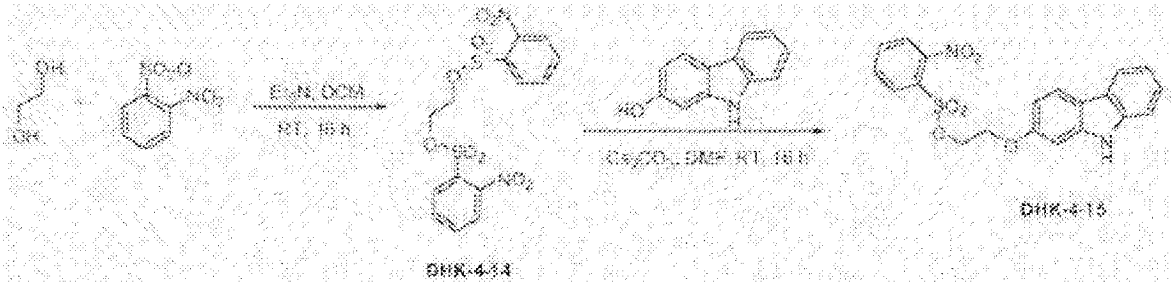
[0114] 用于Suzuki偶合反应的一般实验程序:

向配备有磁力搅拌棒、橡胶隔片和氩入口的含有甲苯:H_2O(1:1,40vol)的圆底烧瓶中放置氯化合物(1.0当量)。向该溶液中添加硼酸(1.5当量)、$Pd(PPh_3)_4$(0.02当量)、K_2CO_3,并允许反应在110℃搅拌16h。然后,将反应倾入水(25vol)并萃取至EtOAc(3x 20vol)中。将合并的有机提取物用水(2x 25vol)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将残余物使用己烷:EtOAc作为洗脱液经硅胶纯化以得到最终产物。

[0115] 用于使用$P(OEt)_3$形成咔唑的一般实验程序:

向配备有磁力搅拌棒的含有$P(OEt)_3$(25vol)的圆底烧瓶中放置联芳基(biaryl)(1当量)。允许该反应在150℃搅拌16h。反应完成后,将$P(OEt)_3$真空去除。将残余物使用己烷:EtOAc作为洗脱液经硅胶纯化以得到最终化合物。

[0116] CB1-硝基苯磺酸酯前体的合成:



乙烷-1,2-二基双(2-硝基苯磺酸酯)(DHK-4-14)的制备:

向配备有磁力搅拌棒的含有DCM(10mL)的50mL圆底烧瓶中放置1,2-乙烷二醇(0.25g,4.0mmol)。在0℃向该溶液中添加硝基苯磺酸氯化物(nosyl chloride)(1.9g,8.5mmol)和Et_3N(0.90g,8.9mmol),并允许反应在室温搅拌16h。反应完成后,将白色固体过滤,用DCM(100mL)洗涤并真空干燥以得到作为无色固体的DHK-4-14(1.3g,75%)。

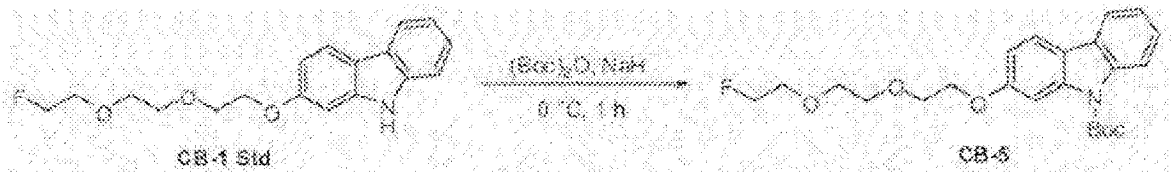
MS:[M+Na]+ 433.0

[0117] 2-硝基苯磺酸2-(9H-咔唑-2-基氧基)乙酯(DHK-4-15)的制备:

向配备有磁力搅拌棒的含有DMF(5vol)的25mL圆底烧瓶中放置咔唑(0.2g,1.1mmol)。向该溶液中添加DHK-4-14(0.52g,1.2mmol)、Cs_2CO_3(0.43g,1.3mmol),并允许反应在室温搅

拌16h。然后，将反应倾入水(25mL)并萃取至EtOAc(4x 50mL)中。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)，并真空浓缩。将粗残余物使用己烷:EtOAc(50:50)在Combiflash纯化系统上通过快速层析纯化，以得到作为白色固体的DHK-4-15(0.28g，62%)。MS:$[M+Na]^+$:435.0。

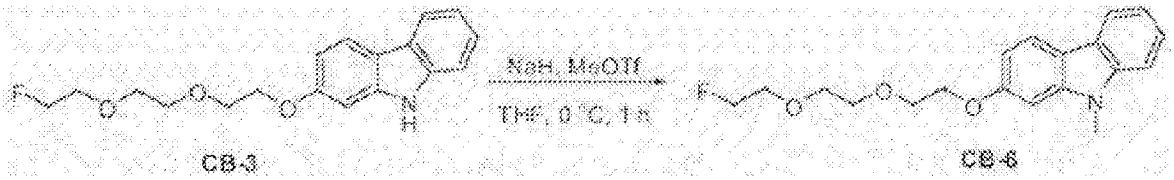
[0118] CB-5的合成：



2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯:CB-5:DHK-4-27的制备

遵循咔唑N-Boc保护的一般实验程序。在0.03g规模上进行反应。产物在Combiflash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在30-35%EtOAc:己烷混合物中。分离作为无色油状物的0.03g(74%)CB-5。MS:$[M+H]^+$:418.0。

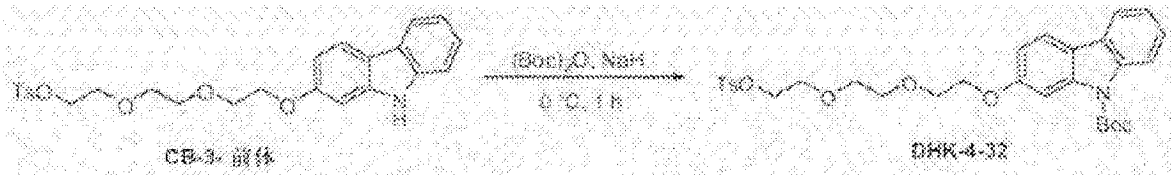
[0119] CB-6:DHK-4-28的合成



2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9-甲基-9H-咔唑:CB-6的制备

遵循咔唑N-甲基化的一般实验程序。在0.05g规模上进行反应。产物在Combiflash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在40-45%EtOAc:己烷混合物中。分离作为白色固体的0.04g(78%)CB-6。MS:$[M+H]^+$:332.1。

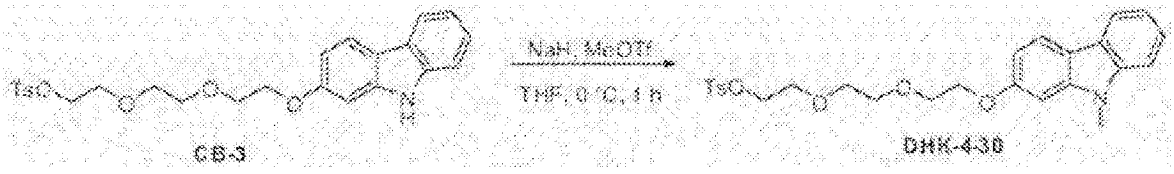
[0120] N-Boc-保护的CB-3前体的合成：



2-(2-(2-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯:DHK-4-32的制备

遵循咔唑N-Boc保护的一般实验程序。在0.07g规模上进行反应。产物在Combiflash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在40%EtOAc:己烷混合物中。分离作为白色固体的0.07g(82%)DHK-4-32。MS:$[M+Na]^+$:592。

[0121] N-甲基CB-3前体的合成：

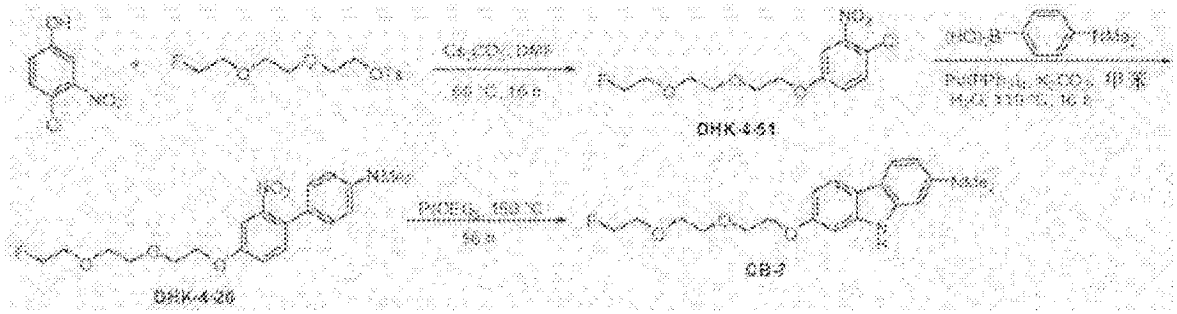


4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(9-甲基-9H-咔唑-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯:DHK-4-30的制备

遵循咔唑N-甲基化的一般实验程序。在0.075g规模上进行反应。产物在Combifiash纯

化系统中在梯度洗脱中洗脱在40％EtOAc:己烷混合物中。分离作为白色固体的0.07g(91％)DHK-4-30。MS:[M+H]$^+$:484.2。

[0122] CB-7 Std的合成:



1-氯-4-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-硝基苯:DHK-4-51的制备

遵循酚烷基化的一般实验程序。在0.25g规模上进行反应。产物在Combifiash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在20-30％EtOAc:己烷混合物中。分离作为黄色油状物的0.44g(99％)DHK-4-51。MS:[M+H]$^+$:308.0。

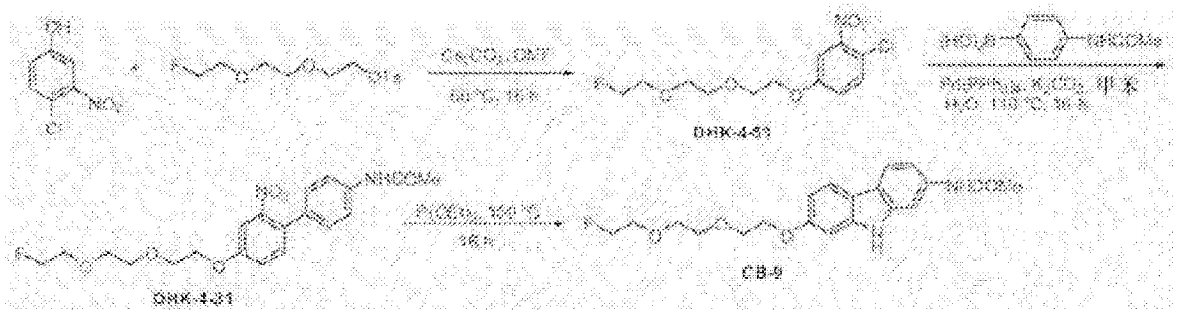
[0123] 4′-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N,N-二甲基-2′-硝基联苯基-4-胺:DHK-4-26的制备

遵循Suzuki偶合反应的一般实验程序。在0.11g规模上进行反应。产物在Combifiash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在50-60％EtOAc:己烷混合物中。分离作为黄色油状物的0.06g(43％)DHK-4-26。MS:[M+H]$^+$:393.1。

[0124] 7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-2-胺:DHK-4-29:CB-7的制备

遵循用于使用P(OEt)$_3$形成咔唑的一般实验程序。在0.06g规模上进行反应。产物在Combifiash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在70-80％EtOAc:己烷混合物中。分离作为白色固体的0.03g(49％)DHK-4-29CB-7。MS:[M+H]$^+$:361.1。

[0125] CB-9 Std的合成:



1-氯-4-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-硝基苯:DHK-4-51的制备

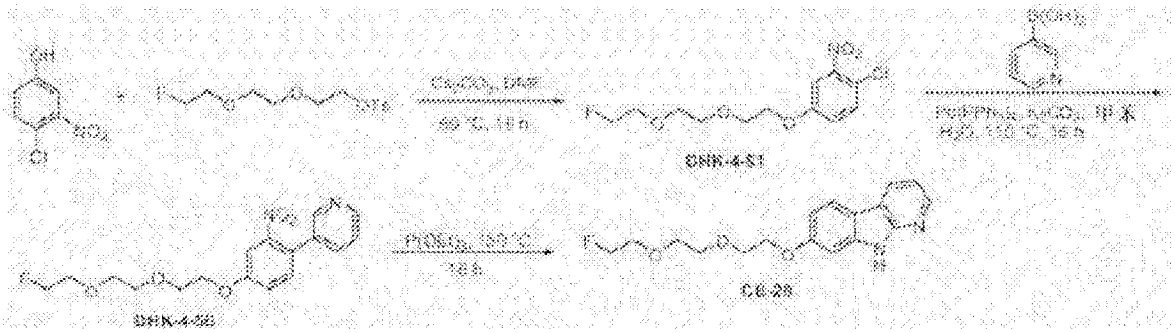
遵循酚烷基化的一般实验程序。在0.25g规模上进行反应。产物在Combiflash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在20-30％EtOAc:己烷混合物中。分离作为黄色油状物的0.44g(99％)DHK-4-51。MS:[M+H]$^+$:308.0。

[0126] N-(4′-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2′-硝基联苯基-4-基)乙酰胺:DHK-4-31的制备遵循Suzuki偶合反应的一般实验程序。在0.11g规模上进行反应。产物在Combiflash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在80-90％EtOAc:己烷混合物中。分离作为黄色

油状物的0.14g(100%)DHK-4-31。MS:[M+H]$^+$:407.0。

[0127] N-(7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-基)乙酰胺:DHK-4-33:CB-9的制备遵循用于使用P(OEt)$_3$形成咔唑的一般实验程序。在0.15g规模上进行反应。产物在Combiflash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在90%EtOAc:己烷混合物中。分离作为白色固体的0.03g(49%)CB-9。MS:[M+H]$^+$:375.1。

[0128] CB-28 Std的合成:



1-氯-4-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-硝基苯:DHK-4-51的制备

遵循酚烷基化的一般实验程序。在0.25g规模上进行反应。产物在Combiflash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在20-30%EtOAc:己烷混合物中。分离作为黄色油状物的0.44g(99%)DHK-4-51。MS:[M+H]$^+$:308.0。

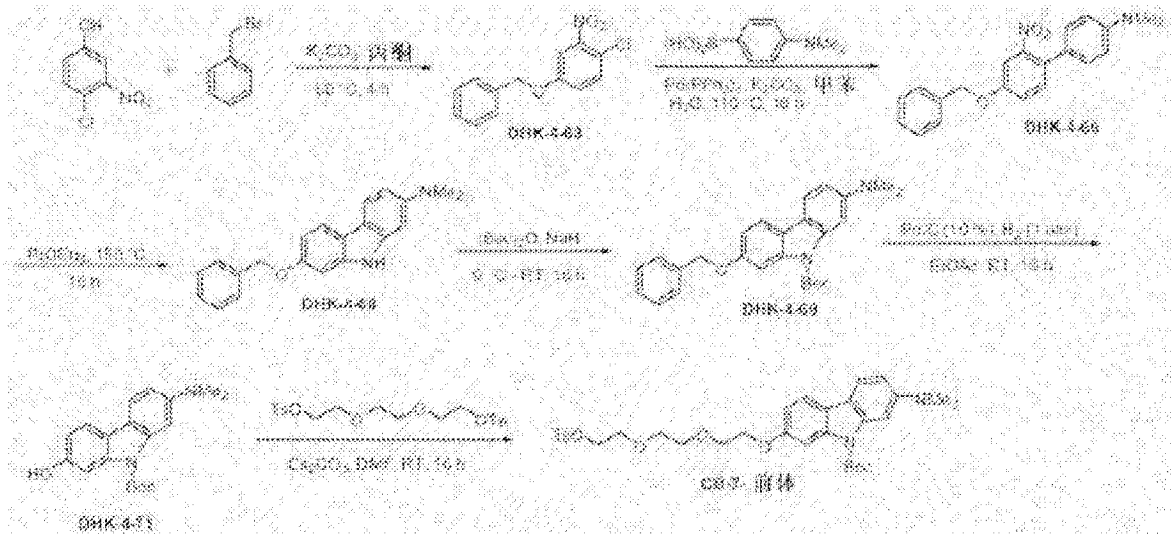
[0129] 3-(4-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-硝基苯基)吡啶:DHK-4-56的制备

遵循Suzuki偶合反应的一般实验程序。在0.095g规模上进行反应。产物在Combifiash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在40-50%EtOAc:己烷混合物中。分离作为黄色油状物的0.01g(9%)DHK-4-56。MS:[M+H]$^+$:351.1。

[0130] 7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚DHK-4-58:CB-28的制备

遵循用于使用P(OEt)$_3$形成咔唑的一般实验程序。在0.01g规模上进行反应。产物在Combifiash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在50%EtOAc:己烷混合物中。分离作为白色固体的0.002g(22%)CB-28。MS:[M+H]$^+$:319。

[0131] CB-7-前体的合成



4-(苄基氧基)-1-氯-2-硝基苯:DHK-4-63的制备

遵循酚烷基化的一般实验程序。在1g规模上进行反应。K_2CO_3用作碱,且丙酮用作溶剂。反应时间为4h。产物在Combifiash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在20-30%EtOAc:己烷混合物中。分离作为白色结晶固体的1.45g(95%)DHK-4-63。MS:$[M+H]^+$:264.0。

[0132] 3 4′-(苄基氧基)-N,N-二甲基-2′-硝基联苯基-4-胺:DHK-4-66的制备

遵循Suzuki偶合反应的一般实验程序。在0.47g规模上进行反应。产物在Combifiash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在20-30%EtOAc:己烷混合物中。分离作为橙色固体的0.21g(34%)DHK-4-66。MS:$[M+H]^+$:349.1。

[0133] 7-(苄基氧基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-2-胺DHK-4-68的制备:

遵循用于使用$P(OEt)_3$形成咔唑的一般实验程序。在0.21g规模上进行反应。产物在Combifiash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在20-30%EtOAc:己烷混合物中。分离作为白色固体的0.13g(68%)DHK-4-68。MS:$[M+H]^+$:317.1。

[0134] 2-(苄基氧基)-7-(二甲基氨基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯:DHK-4-69的制备

遵循咔唑N-Boc保护的一般实验程序。在0.13g规模上进行反应。将反应温度在室温进行16h。产物在Combiflash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在10%EtOAc:己烷混合物中。分离作为白色固体的0.12g(70%)DHK-4-69。MS:$[M+H]^+$:417.2。

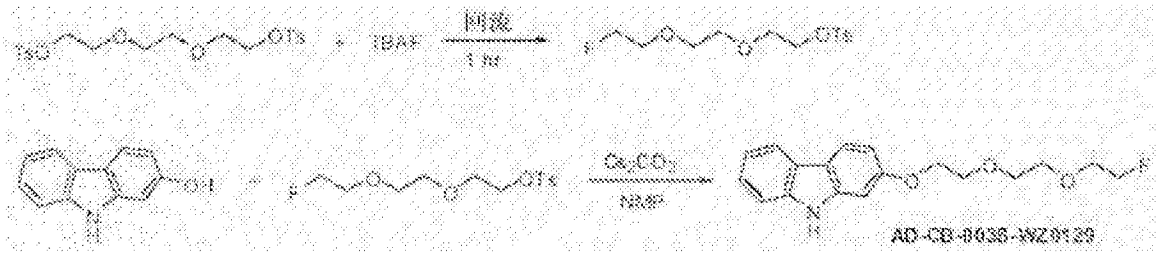
[0135] 2-(二甲基氨基)-7-羟基-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯:DHK-4-71的制备

向配备有磁力搅拌棒的含有EtOAc(50mL)的50mL圆底烧瓶中放置DHK-4-69(0.11g,0.19mmol)。向该溶液中添加Pd/C(10%,20mg),并允许反应在H_2(1atm)下在RT搅拌16h。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并将挥发物真空去除以得到作为无色固体的DHK-4-71(0.09g,100%)。

[0136] 2-(二甲基氨基)-7-(2-(2-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯:DHK-4-72:CB-7前体的制备:

遵循酚烷基化的一般实验程序。在0.09g规模上进行反应。产物在Combiflash纯化系统中在梯度洗脱中洗脱在45%EtOAc:己烷混合物中。分离作为白色固体的0.07g(41%)CB-7前体。MS:$[M+H]^+$:613.2。

[0137] AD-CB-003S-WZ0129的合成



向2,2′-(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基)双(4-甲基苯磺酸酯)(8.7g,19mmol)中添加TBAF(22.8mL,1.0M THF溶液,22.8mmol)。将混合物在Ar气氛下加热至回流持续1h,并冷却至室温,并在减压下浓缩。将粗材料用硅胶层析(己烷中5%至40%THF)纯化以得到作为澄清油状物的4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(2.5g,43%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.61 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.16 (m, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.71-3.67 (m, 3 H), 3.62 (m, 4 H); MS(ESI) m/z 307 ($M+H^+$).

[0138] 向0.5mL NMP中的2-羟基咔唑(45mg,0.25mmol)和4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(82mg,0.27mmol)中添加Cs_2CO_3(82mg,0.25mmol)。将混合物在Ar气氛下在室温搅拌15h,并且用Et_2O(50mL)稀释。将其用水(3x 50mL)洗涤,并且经$MgSO_4$干燥。将溶剂在减压下去除,并且将粗产物用硅胶层析(己烷中5%至50%EtOAc)纯化以得到作为白色固体的所需产物(37mg,47%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.02 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.38-7.33 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.63 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.21 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 3.80-3.76 (m, 3 H), 3.74-3.71 (m, 3 H); MS(ESI) m/z 318 ($M+H^+$).

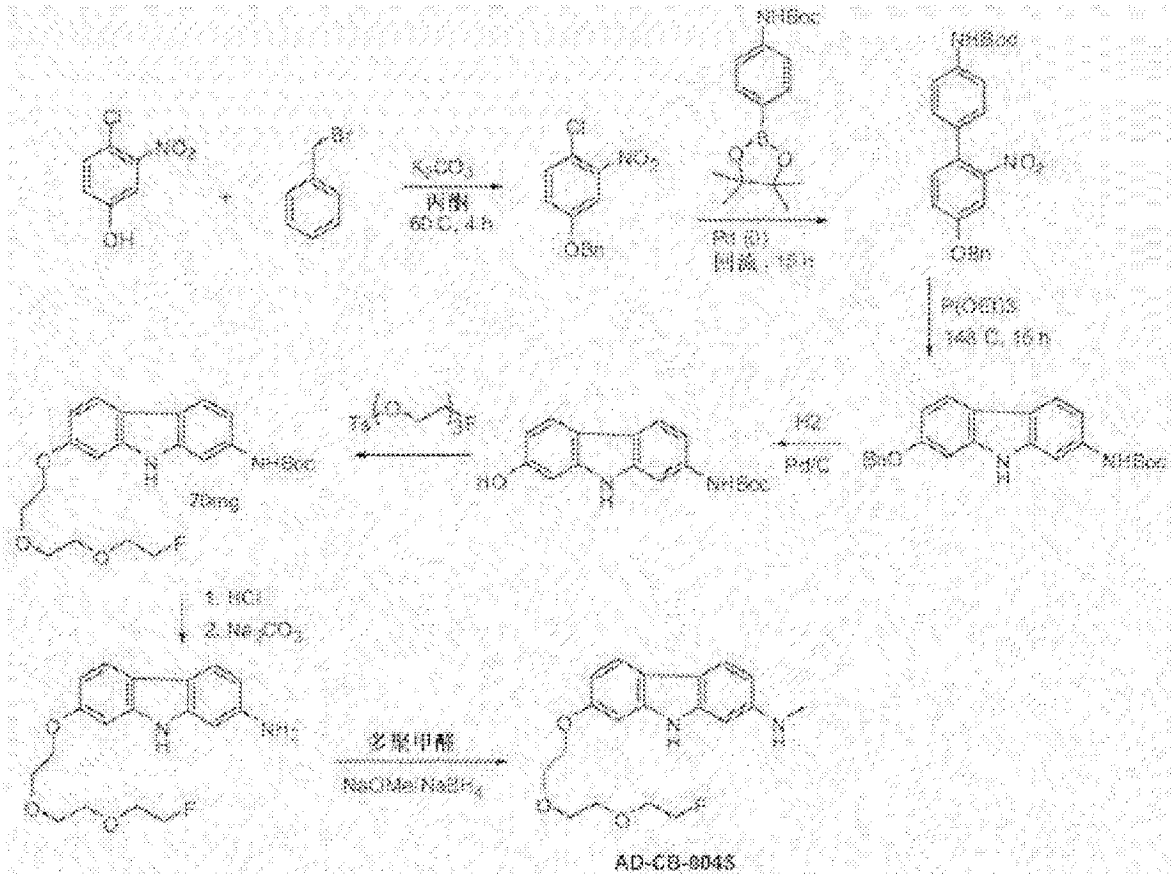
[0139] AD-CB-003P-WZ0141的合成



向5mL NMP中的2-羟基咔唑(183mg,1mmol)和4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(687mg,1.5mmol)中添加Cs_2CO_3(326mg,1mmol)。将混合物在Ar气氛下在室温搅拌15h,并且用Et_2O(100mL)稀释。将其用水(3x 100mL)洗涤,并且经$MgSO_4$干燥。将溶剂在减压下去除,并且将粗产物用硅胶层析(己烷中5%至60%EtOAc)纯化以得到作为白色固体的所需产物(165mg,35%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.77-7.75 (m, 2 H), 7.37-7.30 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.25 (m, 1 H), (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.15 (m, 4 H), 3.84 (m, 2 H), 3.69-3.65 (m, 4 H), 3.62-3.59 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H); MS(ESI) m/z 470 ($M+H^+$), 492 ($M+Na^+$).

[0140] AD-CB-004S-WZ01165



向25mL丙酮中的4-氯-3-硝基苯酚(1.74g,10mmol)和苄基溴(2.05g,12mmol)中添加K_2CO_3(2.76g,20mmol)。将混合物在Ar气氛下在60℃加热4h,并冷却至室温。将其过滤,并将固体用乙醚(80mL)洗涤,并将合并的滤液浓缩且层析(己烷中EtOAc,3%至30%梯度),以得到作为淡黄色固体的4-(苄基氧基)-1-氯-2-硝基苯(2.5g,95%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.46 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H); MS(ESI) m/z 264 ($M+H^+$).

[0141] 向12mL二氧杂环己烷中的4-(苄基氧基)-1-氯-2-硝基苯(526mg,2mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(670mg,2.1mmol)添加4mL的1M Na_2CO_3(水)溶液和四(三苯基膦)钯(69mg,0.06mmol)。将悬浮液在Ar气氛下回流加热15h,并冷却至室温。向其添加EtOAc(100mL),并用盐水(80mL)、水(80mL)洗涤,并经$MgSO_4$干燥。溶剂去除后,将残余物层析(己烷/EtOAc)以得到作为黄色固体的4′-(苄基氧基)-2′-硝基联苯基-4-基氨基甲酸叔丁酯(740mg,88%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.34 (m, 8 H), (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.20-7.16 (m, 3 H), 6.50 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 1.51 (s, 9 H); MS(ESI) m/z 443 ($M+Na^+$).

[0142] 将2mL亚磷酸三乙酯中4′-(苄基氧基)-2′-硝基联苯基-4-基氨基甲酸叔丁酯(740mg,1.67mmol)的悬浮液在Ar气氛下在145℃加热15h,并冷却至室温。向其添加10mL己烷,并使其静置10min。经过滤将固体收集,并用乙醚/己烷(v:v 1/1,10mL)洗涤,并在高真

空下干燥以得到作为灰白色固体的7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(480mg,74%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.89 (s, 1 H), 7.83-7.78 (m, 3 H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 1.52 (s, 9 H); MS(ESI) m/z 389 ($M+H^+$).

[0143] 向50mL MeOH中7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(220mg,0.56mmol)中添加活性碳上的钯(80mg)。将混合物在室温在H2气氛下搅拌3h。将固体滤出并将滤液浓缩,以得到作为棕色固体的7-羟基-9H-咔唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(165mg,100%)。该材料无需纯化即直接用于下一个反应。MS(ESI)m/z 619($2M+Na^+$)。

[0144] 向2mL NMP中的7-羟基-9H-咔唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(165mg,0.55mmol)和4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(202mg,0.66mmol)中添加Cs_2CO_3(179mg,0.55mmol)。将混合物在Ar气氛下在室温搅拌15h,并且用EtOAc(50mL)稀释。将其用水(3x50mL)洗涤,并且经$MgSO_4$干燥。溶剂去除后,将残余物层析(己烷/EtOAc)以得到作为白色固体的7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(130mg,55%)。

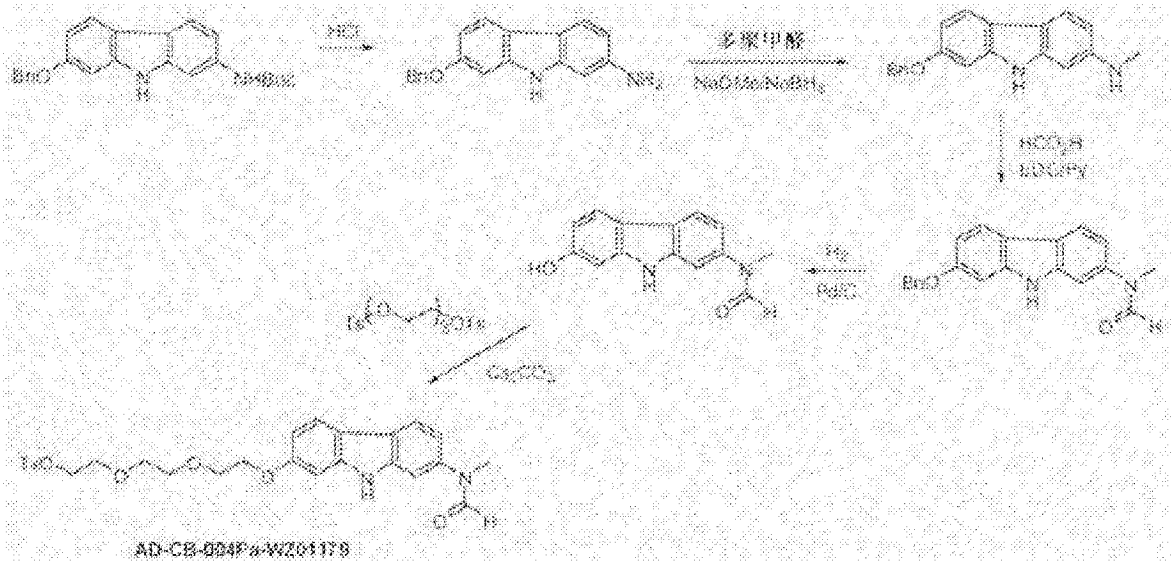
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.94 (s, 1 H), 7.83-7.79 (m, 3 H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.21 (m, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 3.81-3.71 (m, 6 H), 1.55 (s, 9 H); MS(ESI) m/z 433 ($M+H^+$).

[0145] 向7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(130mg,0.3mmol)中添加10mL二氧杂环己烷溶液中的4M HCl。将混合物在室温搅拌5h,并在减压下浓缩。将残余物用乙醚(15mL)洗涤,并悬浮在EtOAc(50mL)中。向该悬浮液中添加10mL$NaHCO_3$(饱和),并将混合物搅拌5min。将有机层经$MgSO_4$干燥并浓缩,以得到作为棕色固体的7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-胺(95mg,95%)。MS(ESI)m/z 333($M+H^+$)。

[0146] 将8mL MeOH中7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-胺(95mg,0.28mmol)、多聚甲醛(43mg,1.43mmol)和NaOMe(492mg,25%MeOH溶液,2.3mmol)的混合物在Ar气氛下回流加热1.5h,并冷却至室温。向该混合物中添加$NaBH_4$(54mg,1.43mmol),并将混合物回流加热2h。冷却至室温之后,将混合物淬灭至冰上。将其用乙醚(3x30mL)萃取,并将合并的有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物用层析(己烷/EtOAc)纯化,以得到作为淡棕色固体的7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-甲基-9H-咔唑-2-胺(AD-CB-003P-WZ0141)(55mg,56%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.76 (s, 1 H), 7.77 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.78 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.53 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.62 9m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.13 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.83 (s, 1 H), 3.79-3.67 (m, 6 H), 2.87 (s, 3 H); MS(ESI) m/z 347 ($M-H^+$).

[0147] AD-CB-004Pa-WZ01179



向7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.51mmol)中添加10mL二氧杂环己烷溶液中的4M HCl。将混合物在室温搅拌4h,并在减压下浓缩。将残余物用乙醚(15mL)洗涤,并悬浮在EtOAc(50mL)中。向该悬浮液中添加10mL $NaHCO_3$(饱和),并将混合物搅拌5min。将有机层经$MgSO_4$干燥并浓缩,以得到作为棕色固体的7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-胺(150mg,100%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.33 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.34-7.21 (m, 3 H), 7.27-7.23 (m, 1 H), 7.00-6.97 (m, 2 H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H); MS(ESI) m/z 289 ($M+H^+$).

[0148] 将15mL MeOH中7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-胺(150mg,0.52mmol)、多聚甲醛(78mg,2.6mmol)和NaOMe(900mg,25%MeOH溶液,4.16mmol)的混合物在Ar气氛下回流加热2h,并冷却至室温。向该混合物中添加$NaBH_4$(98mg,2.6mmol),并将混合物回流加热2h。冷却至室温之后,将混合物淬灭至冰上(30g)。将其用EtOAc(3x50mL)萃取,并将合并的有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物用层析(己烷/EtOAc)纯化,以得到作为淡棕色固体的7-(苄基氧基)-N-甲基-9H-咔唑-2-胺(130mg,82%)。

^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 9.78 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.32-7.28 (m, 1 H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.96 (s, 1 H), 2.82 (s, 3 H); MS(ESI) m/z 303 ($M+H^+$).

[0149] 向3mL吡啶中7-(苄基氧基)-N-甲基-9H-咔唑-2-胺(120mg,0.4mmol)、甲酸(55mg,1.2mmol)和DMAP(5mg,0.04mmol)中逐份添加EDC(230mg,1.2mmol)。将混合物在Ar气氛下在室温搅拌3h,并在减压下浓缩。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,并用水(2x50mL)、0.5M HCl(2x50mL)和盐水(50mL)洗涤,并经$MgSO_4$干燥。将溶剂去除之后,将粗产物用层析(己烷/EtOAc)纯化,以得到作为白色固体的N-(7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-基)-N-甲基甲酰胺(110mg,83%)。

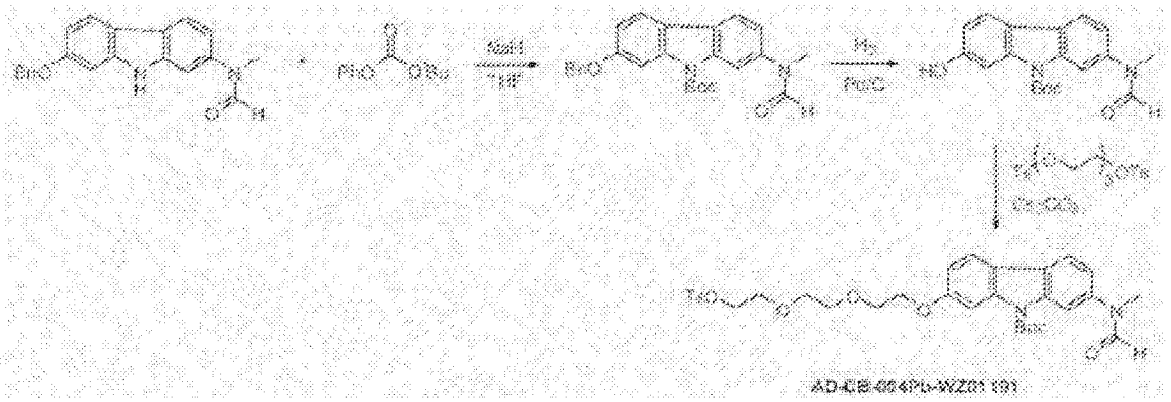
^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 10.34 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.34-7.28 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H); MS(ESI) m/z 331 ($M+H^+$).

[0150] 向50mL MeOH中N-(7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-基)-N-甲基甲酰胺(110mg,0.33mmol)中添加活性碳上的钯(50mg)。将混合物在室温在H2气氛下搅拌15h。将固体滤出并将滤液浓缩,以得到作为棕色固体的N-(7-羟基-9H-咔唑-2-基)-N-甲基甲酰胺(75mg,94%)。该材料无需纯化即直接用于下一个反应。MS(ESI)m/z 241 ($M+H^+$)。

[0151] 向0.5mL NMP中的N-(7-羟基-9H-咔唑-2-基)-N-甲基甲酰胺(45mg,0.187mmol)和4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(172mg,0.38mmol)中添加Cs_2CO_3(65mg,0.2mmol)。将混合物在Ar气氛下在室温搅拌15h,并且用EtOAc(50mL)稀释。将其用水(2x50mL)、0.5M HCl(50mL)和盐水(50mL)洗涤,并经$MgSO_4$干燥。在减压下将溶剂去除,并将粗产物用硅胶层析(己烷/EtOAc)纯化,以得到作为淡棕色油状物的4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(7-(N-甲基甲酰胺基)-9H-咔唑-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯(AD-CB-004Pa-WZ01179)(48mg,48%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.52 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.80-7.77 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.17 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.72-3.68 (m, 4 H), 3.66-3.61 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H); MS(ESI) m/z 527 ($M-H^+$).

[0152] AD-CB-004Pb-WZ01191



在0℃在Ar气氛下向5mL无水THF中的N-(7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-基)-N-甲基甲酰胺(140mg,0.42mmol)中以4份添加NaH(50mg,油状物中60%,1.26mmol)。然后将混合物在室温搅拌20min,随后用注射器添加苯基碳酸叔丁酯(244mg,1.26mmol)。允许该反应在室温搅拌3h,并淬灭至冰上(30g)。将混合物用EtOAc(2x40mL)萃取,并将合并的有机相经$MgSO_4$干燥。溶剂去除后,将残余物层析以得到作为白色固体的2-(苄基氧基)-7-(N-甲基甲酰胺基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯(120mg,66%)。

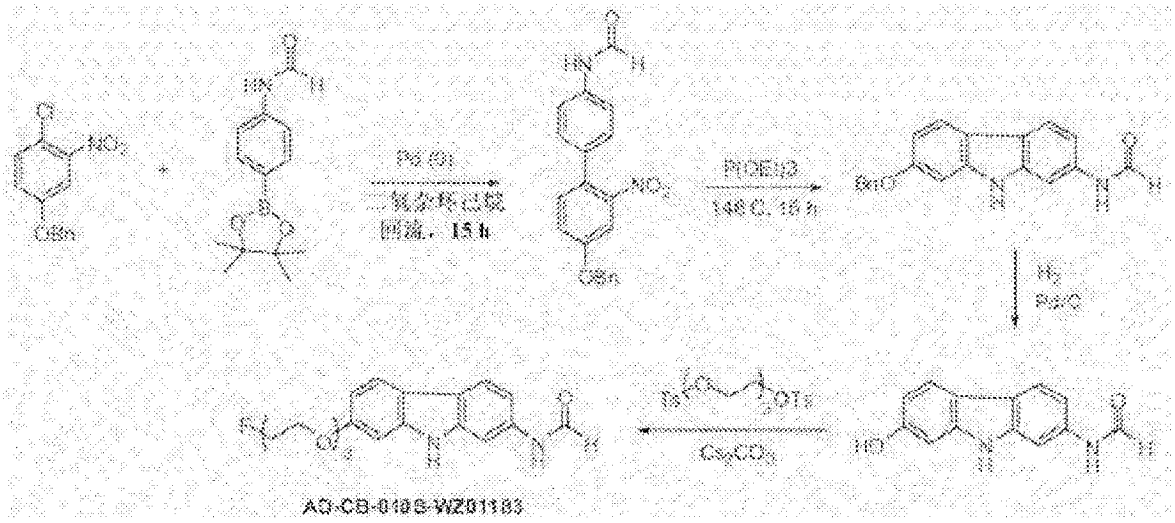
^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.56 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.50-7.49 (m, 2 H), 7.43-7.39 (m, 2 H), 7.37-7.32 (m, 1 H), 7.13 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 1.75 (s, 9 H); MS(ESI) m/z 431 ($M+H^+$).

[0153] 向50mL MeOH中2-(苄基氧基)-7-(N-甲基甲酰胺基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯(120mg,0.28mmol)中添加活性碳上的钯(50mg)。将混合物在室温在H2气氛下搅拌3h。将固体滤出并将滤液浓缩,以得到作为棕色固体的2-羟基-7-(N-甲基甲酰胺基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯(95mg,100%)。该材料无需纯化即直接用于下一个反应。MS(ESI)m/z 341 ($M+H^+$)。

[0154] 向0.5mL NMP中的2-羟基-7-(N-甲基甲酰胺基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯(65mg,0.19mmol)和4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(174mg,0.38mmol)中添加Cs_2CO_3(68mg,0.21mmol)。将混合物在Ar气氛下在室温搅拌15h,并用EtOAc(80mL)稀释。将其用水(3x 50mL)洗涤,并且经$MgSO_4$干燥。在减压下将溶剂去除,并将粗产物用硅胶层析(己烷/EtOAc)纯化,以得到作为澄清油状物的2-(N-甲基甲酰胺基)-7-(2-(2-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-甲酸叔丁酯(AD-CB-004Pb-WZ01191)(75mg,63%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.56 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.79 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.73-3.68 (m, 4 H), 3.66-3.63 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.76 (s, 9 H); MS(ESI) m/z 527 ($M+H^+$).

[0155] AD-CB-010S-WZ01183



向6mL二氧杂环己烷中的4-(苄基氧基)-1-氯-2-硝基苯(394mg,1.5mmol)N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯基)甲酰胺(370mg,1.5mmol)中添加3mL 1M Na_2CO_3(水)溶液和四(三苯基膦)钯(52mg,0.045mmol)。将悬浮液在Ar气氛下回流加热15h,并冷却至室温。向其添加EtOAc(80mL),并用盐水(50mL)、水(2x80mL)洗涤,并经$MgSO_4$干燥。溶剂去除后,将残余物层析(己烷/EtOAc)以得到作为黄色固体的N-(4′-(苄基氧基)-2′-硝基联苯基-4-基)甲酰胺(395mg,75%)。MS(ESI)m/z 349($M+H^+$)。

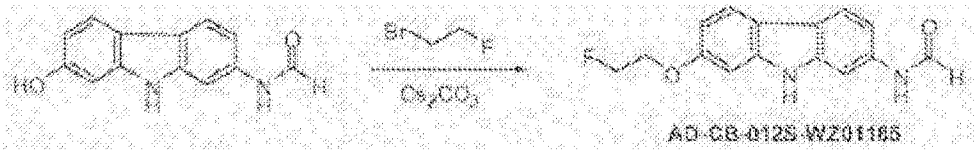
[0156] 将2mL亚磷酸三乙酯中N-(4′-(苄基氧基)-2′-硝基联苯基-4-基)甲酰胺(350mg,1mmol)的悬浮液在Ar气氛下在145℃加热15h,并冷却至室温。向其添加10mL己烷,并使其静置10min。经过滤将固体收集,并用乙醚/己烷(v:v 1/1,10mL)洗涤,并在高真空下干燥以得到作为淡棕色固体的N-(7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺(280mg,88%)。MS(ESI)m/z 317($M+H^+$)。

[0157] 向50mL MeOH中N-(7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺(250mg,0.79mmol)中添加活性碳上的钯(60mg)。将混合物在室温在H2气氛下搅拌15h。将混合物在减压下浓缩并在高真空下干燥,以得到作为黑色固体的与催化剂混合的N-(7-羟基-9H-咔唑-2-基)甲酰胺(240mg)。该材料无需纯化即直接用于下一个反应。MS(ESI)m/z 227(M+H)。

[0158] 向0.3mL NMP中的N-(7-羟基-9H-咔唑-2-基)甲酰胺(30mg)和4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(48mg,0.156mmol)中添加Cs_2CO_3(42mg,0.13mmol)。将混合物在Ar气氛下在室温搅拌15h,并用EtOAc(30mL)稀释。将其用水(3x30mL)洗涤,并且经$MgSO_4$干燥。溶剂去除后,将残余物层析(己烷/EtOAc)以得到作为白色固体的N-(7-(2-氟乙氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺(AD-CB-010S-WZ01183)(17mg,36%)。

对于主要的旋转异构体:^1H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 10.10 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.39(d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.4, Hz, 2 H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 4.21 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.77 (m, 1 H), 3.73-3.66 (m, 5 H); MS(ESI) m/z 361 ($M+H^+$)

[0159] AD-CB-012S-WZ01185



使用用于制备AD-CB-010S-WZ01183的相同程序制备化合物AD-CB-012S-WZ01185。

对于主要的旋转异构体：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮 -d6) δ 10.08 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.26(d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.84-7.77 (m, 3 H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.17 (m, 1 H); MS(ESI) m/z 273 ($M+H^+$).

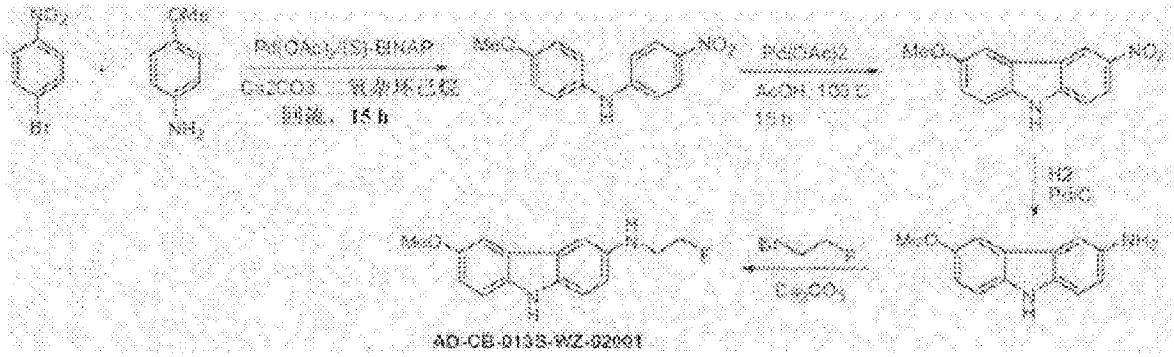
[0160] AD-CB-024S-WZ02033



使用用于制备AD-CB-010S-WZ01183的相同程序制备化合物AD-CB-024S-WZ02033。

对于主要的旋转异构体：^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮 -d6) δ 10.19 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.38(d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.20 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H); MS(ESI) m/z 317 ($M+H^+$).

[0161] AD-CB-013S-WZ-02001



将5mL二氧杂环己烷中乙酸钯(37mg,0.165mmol)和BINAP(154mg,0.248mmol)的混合物在Ar气氛下搅拌10min。向该混合物中添加1-溴-4-硝基苯(111g,5.5mmol)、4-甲氧基苯胺(745mg,6.07mmol)、$CsCO_3$(2.5g,7.73mmol)和10mL二氧杂环己烷。将混合物回流加热15h，并冷却并用乙醚(80mL)稀释。将固体通过过滤去除，并将滤液浓缩。将残余物层析(己烷/EtOAc)以得到作为黄色固体的4-甲氧基-N-(4-硝基苯基)苯胺(786mg,58%)。MS(ESI)m/z 245($M+H^+$)。

[0162] 向5mL AcOH中4-甲氧基-N-(4-硝基苯基)苯胺(785mg,3.2mmol)中添加Pd(OAc)2(1.43g,6.4mmol)。将混合物在100℃在大气气氛下加热15h，并冷却至室温，并在减压下浓缩。将残余物溶解于EtOAc(100mL)，并用$NaHCO_3$(2x100mL)和水(100mL)洗涤。将溶剂去除之

后，将粗品用层析(己烷/EtOAc)纯化，以得到作为橙色固体的3-甲氧基-6-硝基-9H-咔唑(495mg，64％)。

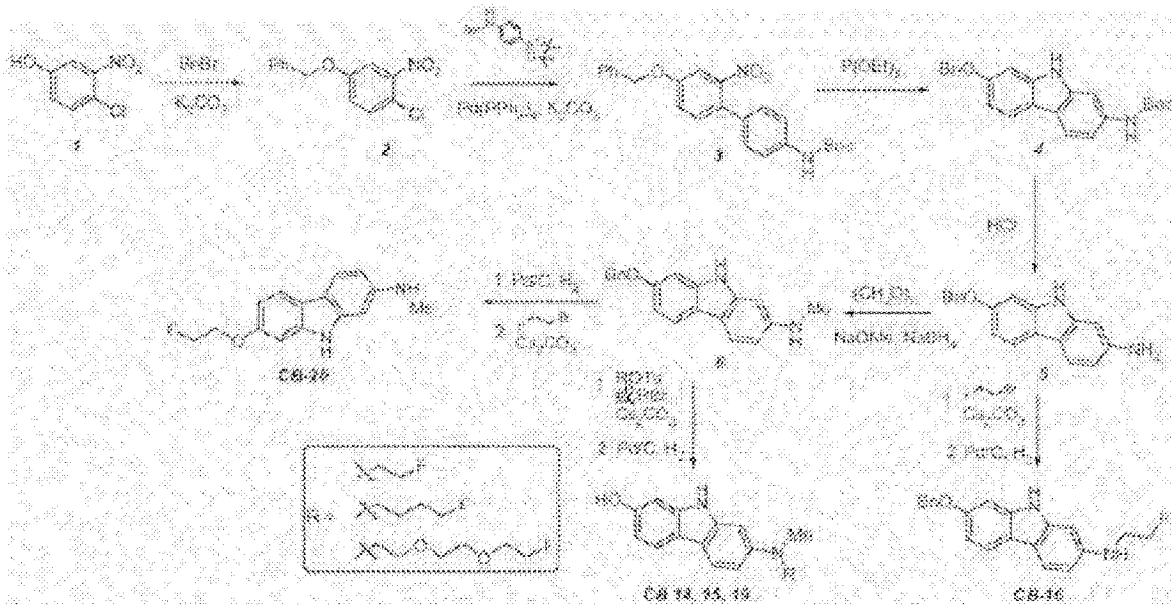
^{1}H NMR (400 MHz，内酰 -d6) δ 10.90 (s, 1 H), 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H); MS(ESI) m/z 243 ($M+H^+$)。

[0163] 向40mL MeOH中3-甲氧基-6-硝基-9H-咔唑(100mg，0.41mmol)中添加活性碳上的钯(50mg)。将混合物在室温在H2气氛下搅拌5h。将固体滤出并将滤液浓缩，以得到作为棕色固体的6-甲氧基-9H-咔唑-3-胺(80mg，92％)。该材料无需纯化即直接用于下一个反应。MS(ESI)m/z 213($M+H^+$)。

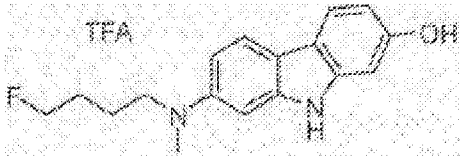
[0164] 向0.3mL NMP中的6-甲氧基-9H-咔唑-3-胺(16mg，0.075mmol)和1-溴-2-氟乙烷(48mg，0.375mmol)中添加Cs_2CO_3(30mg，0.09mmol)。将混合物在Ar气氛下在室温搅拌72h，并用EtOAc(30mL)稀释。将其用水(3x30mL)洗涤，并且经$MgSO_4$干燥。溶剂去除之后，将残余物通过反相HPLC(缓冲液A：0.05％TFA水溶液；缓冲液B：MeCN中的0.05％TFA)纯化，以得到淡棕色石蜡(5mg，26％)。

^{1}H NMR (400 MHz，内酰 -d6) δ 7.75 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 9.6 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.81 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.69 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H); MS(ESI) m/z 259 ($M+H^+$)。

[0165] CB 14-16、19和20的合成方案



7-((4-氟丁基)(甲基)氨基)-9H-咔唑-2-醇(CB-14)

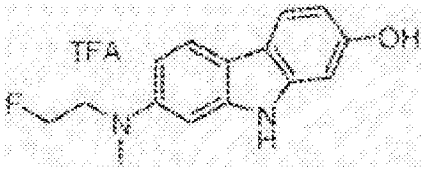


向含有DMF(1ml)中化合物6(21mg，0.073mmol)的圆底烧瓶中添加碳酸铯(28.5mg，0.087mmol)和1-溴-4-氟丁烷(56.4mg，0.364mmol)。将反应在室温搅拌30min。用EtOAc

(15mLX 3)和水(10mL)进行反应。将有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥,并真空浓缩。将残余物溶解于MeOH(10ml)。向反应混合物中添加Pd/C(22mg)。将混合物在室温在氢气(1atm)下搅拌过夜。将反应通过硅藻土塞过滤,真空浓缩并在HPLC上纯化,以得到CB-14(11mg,0.029mmol,40.3%产率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ: 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.74-1.67 (m, 4H); LRMS对于$C_{16}H_{19}F_4N_2O_2^+H^+$,计算值:384.1,实测值:287.2(M+H$^+$-TFA)。

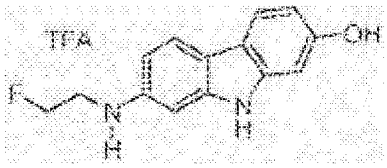
[0166] 7-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-9H-咔唑-2-醇(CB-15)



向含有DMF(0.5ml)中化合物6(37mg,0.122mmol)的圆底烧瓶中添加碳酸铯(47.8mg,0.147mmol)和1-溴-2-氟乙烷(78mg,0.612mmol)。将反应在室温搅拌30min。用EtOAc(15mLX 3)和水(10mL)进行反应。将有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥并真空浓缩。将残余物溶解于MeOH(10ml)。向反应混合物中添加Pd/C(22mg)。将混合物在室温在氢气(1atm)下搅拌过夜。将反应通过硅藻土塞过滤,真空浓缩并在HPLC上纯化,以得到CB-15(5mg,0.019mmol,7.3%产率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD$_3$CN) δ: 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 3.28 (br, 1H), 3.03 (s, 3H); LRMS对于$C_{17}H_{19}F_4N_2O_2^+H^+$,计算值:356.1,实测值:259.2(M+H$^+$-TFA)。

[0167] 7-(2-氟乙基氨基)-9H-咔唑-2-醇(CB-16)



向含有DMF(1ml)中化合物5(21mg,0.073mmol)的圆底烧瓶中添加碳酸铯(28.5mg,0.087mmol)和1-溴-2-氟乙烷(46mg,0.36mmol)。将反应在室温搅拌72小时。用EtOAc(15mL X3)和水(10mL)进行反应。将有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥并真空浓缩。将残余物溶解于MeOH(10ml)。向反应混合物中添加Pd/C(20mg)。将混合物在室温在氢气(1atm)下搅拌过夜。将反应通过硅藻土塞过滤,真空浓缩并在HPLC上纯化,以得到CB-16(5mg,0.015mmol,20%产率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN) δ: 9.00 (br, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H). LRMS 对于 $C_{14}H_{19}F_4N_3O_2$+H$^+$, 计算值: 342.3, 实测值: 245.1 (M+H$^+$-TFA).

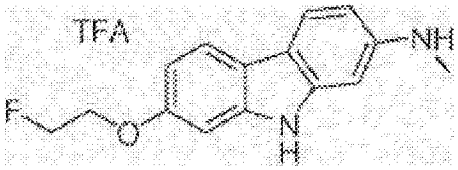
[0168] 7-((2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)(甲基)氨基)-9H-咔唑-2-醇(CB-19)



向含有DMF(0.5ml)中化合物6(41mg,0.14mmol)的圆底烧瓶中添加碳酸铯(53mg,0.16mmol)和4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(125mg,0.407mmol)。将反应在室温搅拌4周。用EtOAc(15mL X 3)和水(10mL)进行反应。将有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥并真空浓缩。将残余物溶解于MeOH(10ml)。向反应混合物中添加Pd/C(20mg)。将混合物在室温在氢气气氛(1atm)下搅拌过夜。将反应通过硅藻土塞过滤,真空浓缩并在HPLC上纯化,以得到CB-19(7mg,0.020mmol,14%产率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN) δ: 9.43 (br, 1H), 8.07 ((d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.74-3.50 (m, 10H), 3.28 (s, 3H). LRMS 对于 $C_{15}H_{21}F_4N_3O_2$+Na$^+$, 计算值: 444.2, 实测值: 347.2 (M+H$^+$-TFA).

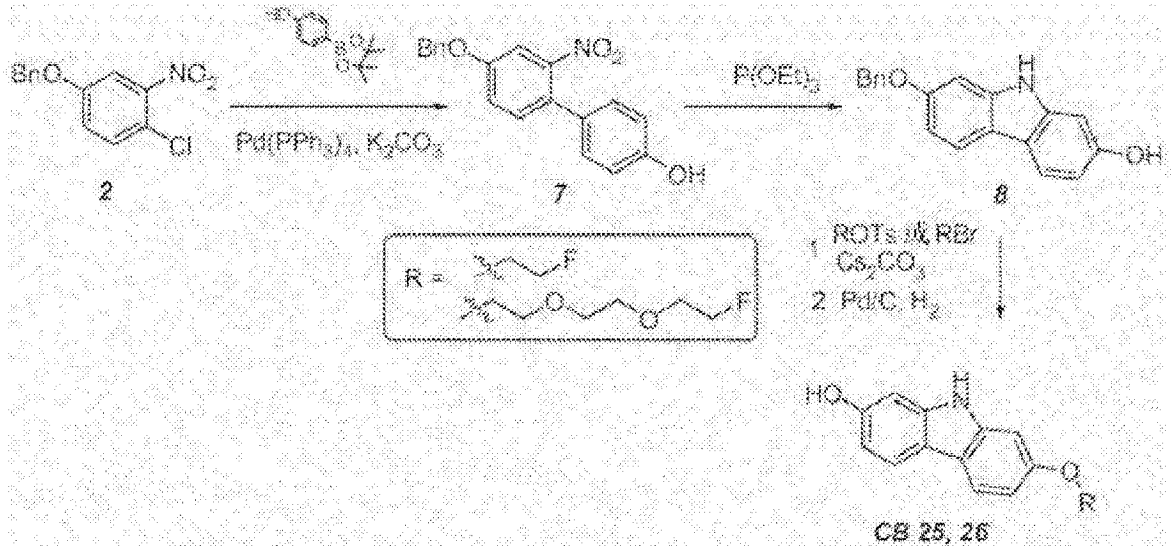
[0169] 7-(2-氟乙氧基)-N-甲基-9H-咔唑-2-胺(CB-20)



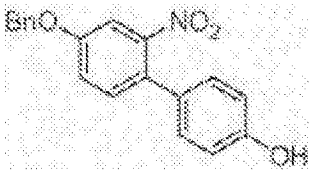
向含有MeOH(10ml)中化合物6(90mg,0.29mmol)的圆底烧瓶中添加Pd/C(20mg)。将混合物用氢气吹扫,并在室温在氢气气氛(1atm)下搅拌2h。将反应通过硅藻土塞过滤,真空浓缩以得到深色固体(60mg,0.28mmol,95%产率)。向含有DMF(0.5ml)中上述深色固体(15mg,0.071mmol)的圆底烧瓶中添加碳酸铯(21mg,0.65mmol)和2-溴-1-氟乙烷(8.1mg,0.065mmol)。将反应在室温搅拌过夜。将反应经由MeCN共蒸发真空浓缩。将残余物在HPLC上纯化,以得到CB-20(7.0mg,0.027mmol,38%产率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ: 9.52 (br, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.6 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 2.96 (s, 3H). LRMS 对于 $C_{17}H_{15}N_3O_2$+H$^+$, 计算值: 356.1, 实测值: 259.1 (M+H$^+$-TFA).

[0170] CB 25、26的合成方案:



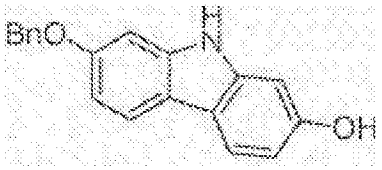
4′-(苄基氧基)-2′-硝基联苯基-4-醇(化合物7)



将装入化合物2(1.96g,7.44mmol)、4-羟基苯基硼酸频哪醇酯(1.56g,7.09mmol)、四(三苯基膦)钯(0.410g,0.354mmol)的圆底烧瓶用氩气吹扫。向混合物中添加水(2ml)中的DME(10ml)和碳酸钾(1.96g,14.2mmol)。将混合物加热60小时。将反应用HCl(1N,10mL)和盐水(40mL)稀释,然后用EtOAc(50mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO4)并真空浓缩。将残余物在硅胶柱(EtOAc:己烷=1:4)上纯化以得到作为黄色固体的化合物7(2g,6.22mmol,88%产率)。

^{1}H-NMR(400 MHz,CDCl$_3$)δ:7.45-7.33(m,7H),7.37-7.15(m,3H),6.88-6.85(m,2H),5.14(s,2H),5.03(s,1H);LRMS对[C$_{19}$H$_{15}$NO$_4$+H]$^+$,计算值:322.1,实测值:322.1(M+H$^+$)。

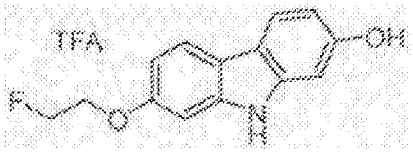
[0171] 7-(苄基氧基)-9H-咔唑-2-醇(化合物8)



向抗压小瓶中添加化合物7(2.00g,6.22mmol)和亚磷酸三乙酯(6.53ml,37.3mmol)。将混合物加热至160℃过夜。将反应混合物真空浓缩。将残余物悬浮于氯仿(20mL),形成固体沉淀物并过滤,并用乙醚(10mL X 2)洗涤以得到化合物8(900mg,3.11mmol,50.0%产率)。

^{1}H-NMR(400 MHz,DMSO)δ:10.81(br,1H),9.25(br,1H),7.80(d,J=8.4 Hz,1H),7.72(d,J=8.4 Hz,1H),7.50-7.33(m,5H),6.95(s,1H),6-78-6.76(m,2H),6.56(dd,J=8.4,2.0 Hz 1H),5.16(s,2H);LRMS对[C$_{19}$H$_{15}$NO$_2$+H]$^+$,计算值:290.1,实测值:290.1(M+H$^+$)。

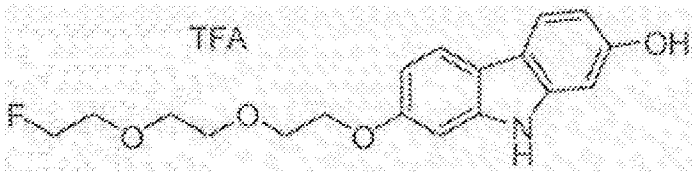
[0172] 7-(2-氟乙氧基)-9H-咔唑-2-醇(CB-25)



向含有DMF(1ml)中化合物8(50mg,0.17mmol)的圆底烧瓶中添加碳酸铯(62mg,0.19mmol)和1-溴-2-氟乙烷(33mg,0.26mmol)。将反应在室温搅拌15h,然后用水(15mL)稀释。经由过滤收集白色沉淀物(50mg)并真空干燥。将固体溶解于MeOH(10mL)。向反应中添加Pd/C(30mg)和乙酸(5滴)。将混合物在氢气(1atm)气氛下搅拌20h,然后通过硅藻土塞过滤,真空浓缩。将残余物在HPLC上纯化,以得到CB-25(18mg,0.053mmol,31%产率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ: 8.99 (br, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.58(dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.75-4.74 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H); LRMS对于$C_{16}H_{12}F_4NO_3^+H^+$,计算值:343.1,实测值:246.0 ($M+H^+$-TFA).

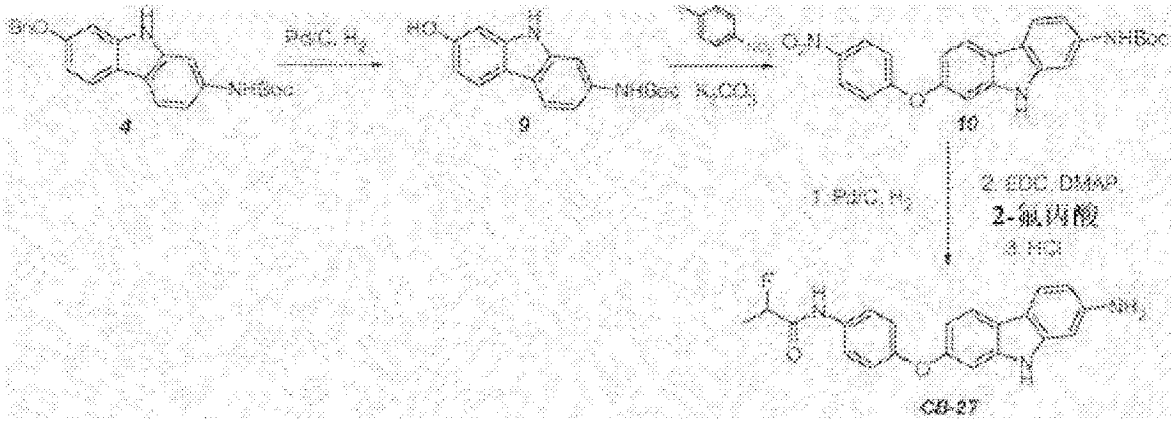
[0173] 7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-2-醇(CB-26)



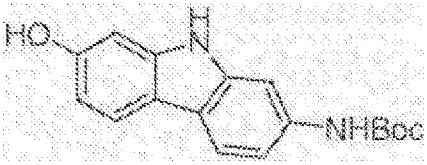
向含有DMF(1ml)中化合物8(50mg,0.17mmol)的圆底烧瓶中添加碳酸铯(56mg,0.17mmol)和4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(53mg,0.17mmol)。将反应在室温搅拌15h,然后用水(15mL)稀释。经由过滤收集白色沉淀物(72mg)并真空干燥。将固体溶解于MeOH(10mL)。向反应中添加Pd/C(20mg)和乙酸(5滴)。将混合物在氢气(1atm)气氛下搅拌20h,然后通过硅藻土塞过滤,并真空浓缩。将残余物在HPLC上纯化,以得到CB-26(20mg,0.046mmol,27%产率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ: 9.03 (br, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.67(dd, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.83-3.63 (m, 8H);LRMS对于$C_{18}H_{18}NO_5^+H^+$,计算值:431.1,实测值:334.1 ($M+H^+$-TFA).

[0174] CB 27的合成方案:



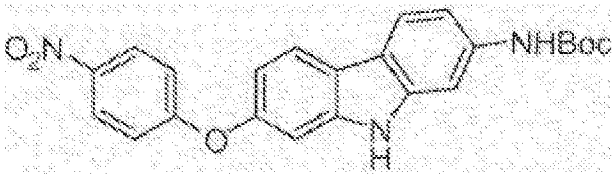
7-羟基-9H-咔唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(化合物9)



向含有MeOH(150mL)中化合物4(1.0g,2.6mmol)的圆底烧瓶中添加炭上的钯(400mg)。将烧瓶用氢气吹扫,并在氢气气氛下搅拌过夜。将反应通过硅藻土塞过滤并浓缩,以得到作为灰色固体的化合物9(700mg,2.34mmol,90%产率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ: 9.99 (br, 1H), 8.41 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).

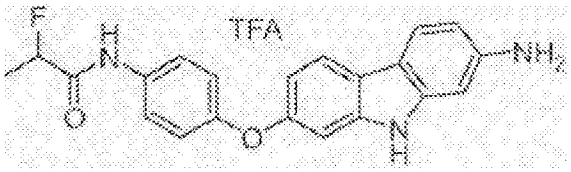
[0175] 7-(4-硝基苯氧基)-9H-咔唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(化合物10)



向含有DMF(2mL)中化合物9(80mg,0.268mmol)的圆底烧瓶中添加碳酸钾(74.1mg,0.536mmol)和4-氟-硝基苯(41.6mg,0.295mmol)。将反应混合物在140℃加热20min。冷却至室温之后,将混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(20mL X 3)萃取。将有机层干燥,浓缩。将残余物在硅胶柱(EtOAc:己烷=3:7)上纯化以得到作为黄色固体的化合物10(50mg,0.12mmol,44%产率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.10 (br, 1H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.06-6.90 (m, 4H), 6.70 (br, 1H), 1.56 (s, 9H). LRMS对于$C_{23}H_{21}N_3O_5+H^+$,计算值:420.2,实测值:420.2 $(M+H^+)$.

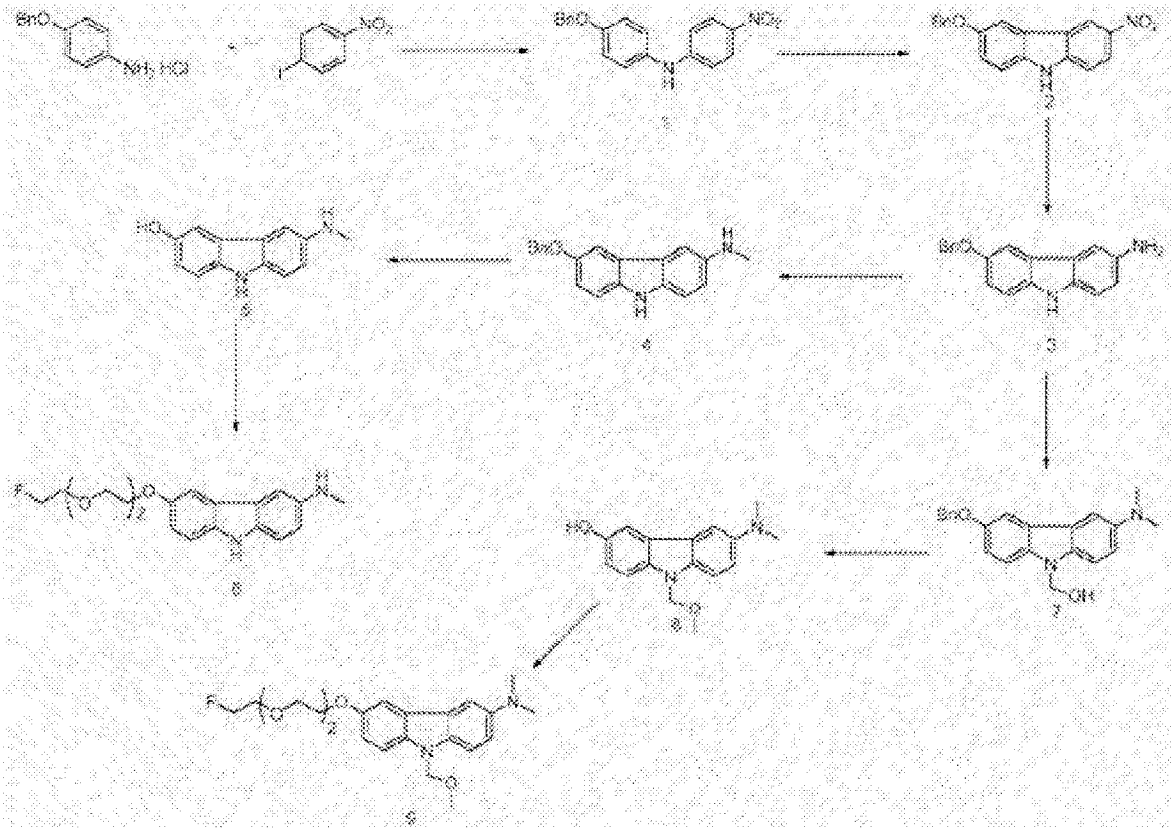
[0176] 7-(4-硝基苯氧基)-9H-咔唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(CB-27)



向含有MeOH(5mL)中化合物10(35mg,0.083mmol)的圆底烧瓶中添加炭上的钯(10mg)。将烧瓶用氢气吹扫,并在氢气气氛下搅拌过夜。将反应混合物通过硅胶垫过滤并浓缩,以得到胺中间体(23mg)。向含有DCM(1mL)中2-氟丙酸(10.87mg,0.118mmol)的小瓶中添加EDC(22.64mg,0.118mmol)和DMAP(1mg)。将反应在室温搅拌5min。将上述胺中间体溶解于DCM(1ml),并经由逐滴添加至反应小瓶中。将反应混合物在室温搅拌3小时。然后将反应混合物用水(3mL)洗涤并浓缩。将残余物再溶解于HCl(二氧杂环己烷中4.0M,5mL),并搅拌过夜。将残余物浓缩并在HPLC上纯化,以得到CB-27(12mg,0.026mmol,31%产率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ: 9.42 (br, 1H), 8.69 (br, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dt, J = 49.2, 6.8 Hz, 1H), 1.58 (dd, J = 24.8, 6.8 Hz, 3H); LRMS 对于 $C_{25}H_{21}F_4N_3O_3+H^+$,计算值:460.1,实测值:364.1 (M+H$^+$-TFA)。

[0177] 用于制备咔唑衍生物的实验部分



4-(苄基氧基)-N-(4-硝基苯基)苯胺1:向烘干烧瓶中装入$Pd(OAc)_2$(81mg,0.36mmol)和(S)-(-)-BINAP(336mg,0.54mmol),随后装入甲苯(10mL)。将混合物在Ar下在室温搅拌5min。向该混合物中添加4-硝基碘苯(3.0g,12mmol)、4-苄基氧基苯胺盐酸盐(3.39g,14.4mmol)、Cs_2CO_3(9.8g,30mmol)和甲苯(40mL)。将所得混合物在Ar下在100℃加热16小时,然后冷却至室温,并倾入H_2O(100mL)。分离各层。将水层用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并过滤。将滤液浓缩。将残余物经由柱层析(硅胶,5-40%EtOAc/己烷)纯化以得到作为橙色固体的所需产物(1.2g,31%)。

^{1}H NMR (CDCl$_3$, 400 MHz) δ: 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.30-7.49 (m, 5H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.10 (br s, 1H), 5.09 (s, 2H). MS: *m/z* = 321 $(M+H^+)^+$.

[0178] 3-(苄基氧基)-9-硝基-9H-咔唑2:将乙酸(20mL)中4-(苄基氧基)-N-(4-硝基苯基)苯胺1(0.5g,1.56mmol)和Pd(OAc)$_2$(0.8g,3.56mmol)的混合物回流,并通过TLC监测。回流2小时之后,TLC显示不存在起始材料。将其真空浓缩以去除乙酸。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,用H$_2$O(20mL)、饱和NaHCO$_3$溶液(2x 20mL)、盐水(20mL)洗涤,然后干燥(MgSO$_4$)并过滤。将滤液真空浓缩。将残余物经由柱层析(硅胶,5-40%EtOAc/己烷)纯化以得到作为深黄色固体的所需产物2(100mg,20%)。

^{1}H NMR (丙酮-*d*$_6$, 400 MHz) δ: 10.92 (br s, 1H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H). MS: *m/z* = 319 $(M+H^+)^+$.

[0179] 3-氨基-6-(苄基氧基)-9H-咔唑3:向EtOH(20mL)中3-(苄基氧基)-9-硝基-9H-咔唑2(100mg,0.31mmol)和Cu(OAc)$_2$(57mg,0.31mmol)的悬浮液中添加NaBH$_4$(240mg,6.3mmol)。将所得混合物在室温搅拌3小时,然后真空浓缩。将残余物溶解于H$_2$O(30mL),用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO$_4$),过滤并真空浓缩以得到固体(90mg)。这无需任何进一步纯化即直接用于下一个步骤。

^{1}H NMR (丙酮-*d*$_6$, 400 MHz) δ: 9.67 (br s, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.24 (br s, 2H). MS: *m/z* = 289 $(M+H^+)^+$.

[0180] 6-(苄基氧基)-N-甲基-9H-咔唑-3-胺4:向MeOH(20mL)中3-氨基-6-(苄基氧基)-9H-咔唑3(90mg,0.31mmol)和多聚甲醛(47mg,1.57mmol)的悬浮液中添加MeOH中NaOMe的溶液(0.32mL,1.56mmol)。将所得混合物在80℃加热1h,然后添加NaBH$_4$(59mg,1.55mmol)。将所得混合物在80℃加热2小时,然后冷却至室温。向该溶液中添加NaOH(1N,30mL)。然后将混合物用CH$_2$Cl$_2$(3x 20mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO$_4$),过滤。将滤液真空浓缩以得到棕色固体(93mg,100%)。这无需任何进一步纯化即直接用于下一个步骤。

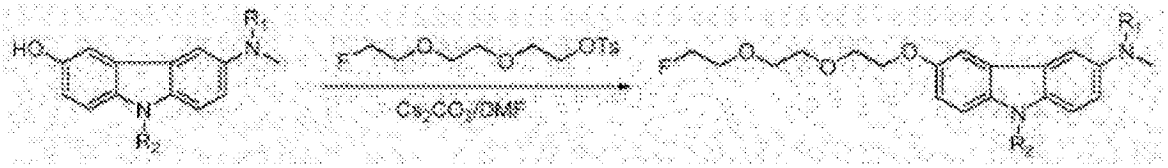
^{1}H NMR (丙酮-*d*$_6$, 400 MHz) δ: 9.68 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20-7.42 (m, 6H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.85 (s, 3H). MS: *m/z* = 303 $(M+H^+)^+$.

[0181] 6-(甲基氨基)-9H-咔唑-3-醇5:在室温将MeOH(10mL)中6-(苄基氧基)-N-甲基-9H-咔唑-3-胺4(93mg,0.31mmol)、Pd/C(10mg)和乙酸(10滴)的混合物氢化1.5小时。将其通过短硅藻土垫。将滤液真空浓缩以得到所需产物5(66mg,100%)。这无需任何进一步纯化即直接用于下一个步骤。MS:m/z=213 $(M+H^+)^+$。

[0182] [3-(苄基氧基)-6-(二甲基氨基)-9H-咔唑-9-基]甲醇7:向乙腈(30mL)中6-(苄基氧基)-N-甲基-9H-咔唑-3-胺4(110mg,0.38mmol)和甲醛水溶液(37%,1.0mL)的溶液中添加$NaB(OAc)_3$(323mg,1.52mmol)。将所得混合物在室温搅拌6小时,然后浓缩。将残余物溶解于H_2O(30mL),用CH_2Cl_2(2x30mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤。将滤液真空浓缩以得到所需产物(0.12g)。这无需任何进一步纯化即直接用于下一个步骤。MS:m/z=347(M+H^+)$^+$。

[0183] 6-(二甲基氨基)-9-(甲氧基甲基)-9H-咔唑-3-醇8:在室温将MeOH(15mL)中[3-(苄基氧基)-6-(二甲基氨基)-9H-咔唑-9-基]甲醇7(120mg,)、Pd/C(100mg)和乙酸(催化量)的混合物氢化4小时。将其过滤通过短硅藻土垫。将滤液真空浓缩以得到所需产物(94mg,100%)。

^{1}H NMR(内标 d_6,400 MHz)δ:7.38-7.50(m,4H),7.05(dd,J=8.8,2.4 Hz,1H),6.97(dd,J=8.4,2.4 Hz,1H),5.62(s,2H),3.20(s,3H),2.94(s,6H). MS:m/z=271($M+H^+$)$^+$.



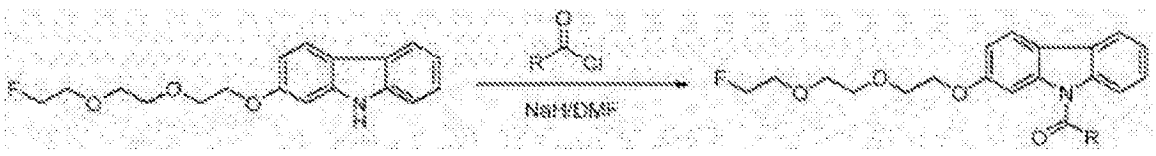
[0184] 用于制备O-烷基化的咔唑衍生物的一般程序:向DMF(10mL)中咔唑-3-醇衍生物(1当量)和Cs_2CO_3(1.5当量)的溶液中添加DMF(1.0mL)中2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯(1.2当量)的溶液。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。将残余物经由柱层析(硅胶,5-50%EtOAc/己烷)纯化以得到所需产物。

[0185] 6-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-甲基-9H-咔唑-3-胺6:(3mg,5%)。

^{1}H NMR(内标 d_6,400 MHz)δ:7.59(d,J=2.4 Hz,1H),7.28-7.33(m,2H),7.26(d,J=8.4 Hz,1H),6.97(dd,J=8.8,2.4 Hz,1H),6.85(dd,J=8.8,2.0 Hz,1H),4.51(dt,J=48,4.0 Hz,2H),4.19(t,J=4.4 Hz,2H),3.61-3.88(m,8H),3.87(s,3H). MS:m/z=347($M+H^+$)$^+$.

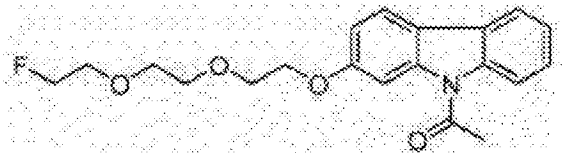
[0186] 6-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9-(甲氧基甲基)-N,N-二甲基-9H-咔唑-3-胺9:(50mg,36%)。

^{1}H NMR(内标 d_6,400 MHz)δ:7.68(d,J=2.4 Hz,1H),7.46-7.52(m,3H),7.04-7.08(m,2H),5.66(s,2H),4.52(dt,J=48.4,4.4 Hz,2H),4.21(t,J=4.8 Hz,2H),3.63-3.87(m,8H). MS:m/z=405($M+H^+$)$^+$.



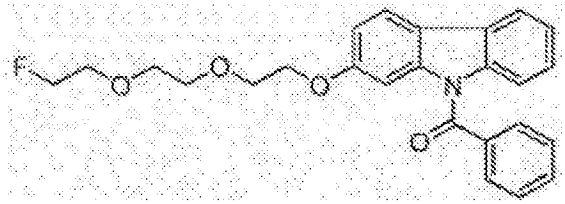
[0187] 用于制备酰化的咔唑衍生物的一般程序:向DMF(3.0mL)中2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑(1.0当量)的溶液中添加NaH(过量)。在室温搅拌5min之后,添加酰基卤(过量)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。将残余物经由柱层析(硅胶,

0-40%EtOAc/己烷)纯化以得到所需产物。



[0188] 1-(2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-基)乙酮:(4mg,36%)。

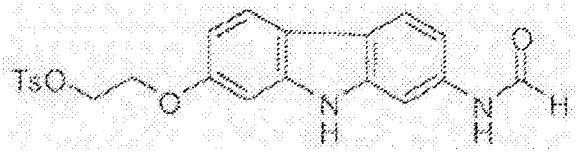
^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ: 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99-8.25 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.52 (dt, J = 48, 4.4 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.64-3.78 (m, 6H), 2.91 (s, 3H). MS: m/z = 360 ($M+H^+$).



[0189] 1-(2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-咔唑-9-基)苯基甲酮:(51mg,78%)。

^{1}H NMR (CDCl, 400 MHz) δ: 7.84-7.92 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 3H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 47.6, 4.4 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70-3.87 (m, 8H). MS: m/z = 422 ($M+H^+$).

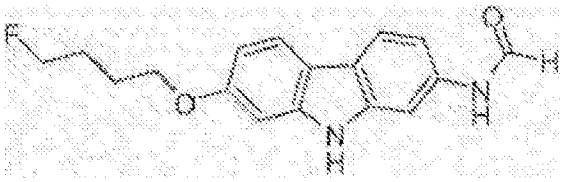
[0190] 4-甲基苯磺酸2-(7-甲酰胺基-9H-咔唑-2-基氧基)乙酯:AD-CB-012P-WZ02039的制备



使用用于从N-(7-羟基-9H-咔唑-2-基)甲酰胺(100mg)和乙烷-1,2-二基双(4-甲基苯磺酸)(325mg)制备AD-CB-012S-WZ01185)的相同程序制备化合物4-甲基苯磺酸2-(7-甲酰胺基-9H-咔唑-2-基氧基)乙酯(AD-CB-012P-WZ02039)。(白色固体,22mg,12%)。

对于主要的旋转异构体: ^{1}H NMR (400 MHz, 内酰 -d6) δ 10.19 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.38(d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.90-7.81 (m, 4 H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.43-4.41 (m, 2 H), 4.29-4.27 (m, 2 H); MS(ESI) m/z 425 ($M+H^+$).

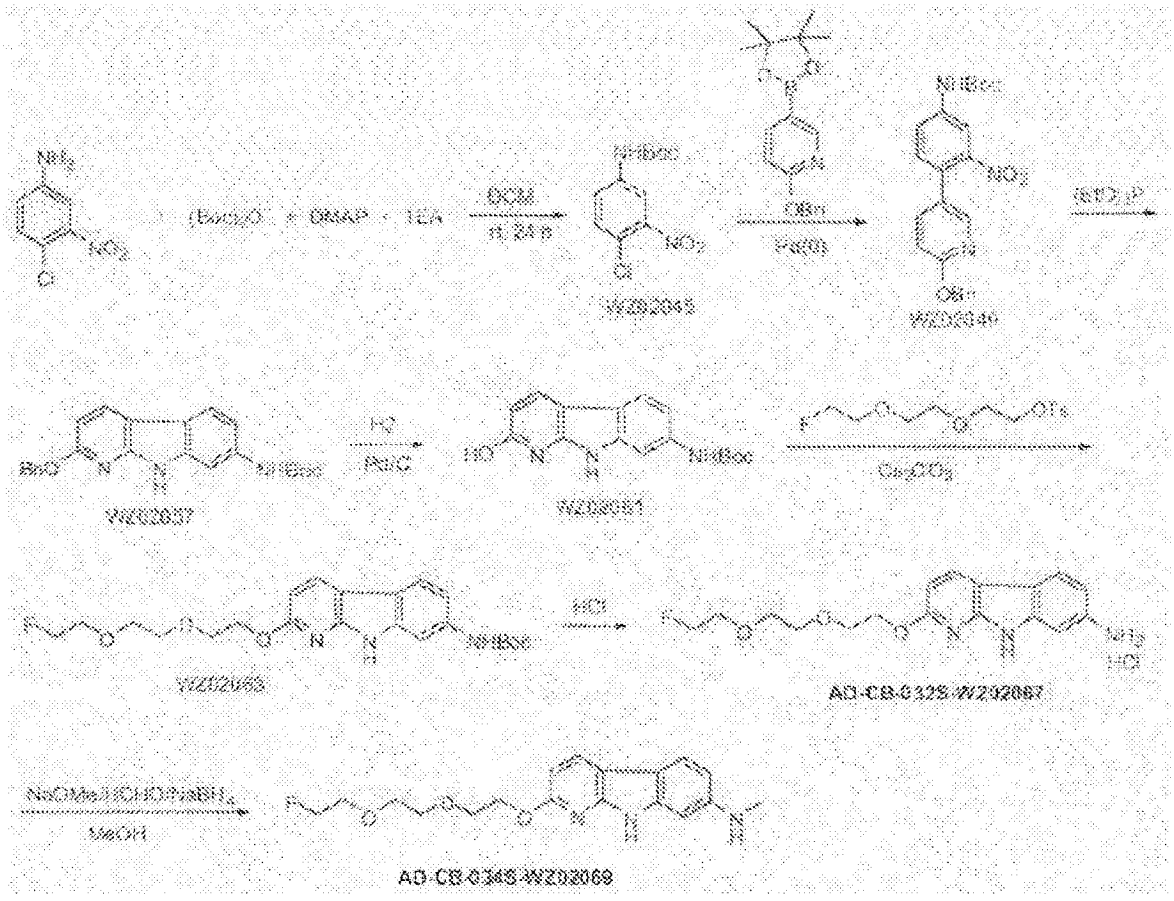
[0191] N-(7-(4-氟丁氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺:AD-CB-30S-WZ02055的制备



使用用于从N-(7-羟基-9H-咔唑-2-基)甲酰胺(20mg)和1-溴-4-氟丁烷(27mg)制备AD-CB-012S-WZ01185)的相同程序制备化合物N-(7-(4-氟丁氧基)-9H-咔唑-2-基)甲酰胺(AD-CB-30S-WZ02055)。(白色固体,11mg,42%)。

^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 10.18 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.39(d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 1.97-1.88 (m, 4 H); MS(ESI) m/z 301 (M^+-H$^+$).

[0192] 2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-胺盐酸盐的制备:



WZ02045的制备:

向40mL DCM中4-氯-3-硝基苯胺(2.5g,14.5mmol)中添加TEA(2.9g,29mmol)、DMAP(177mg,1.45mmol)和二碳酸二-叔丁酯(4.7g,21.7mmol)。将混合物在室温搅拌24h并浓缩。将残余物用Et2O(100mL)稀释,用盐水(100mL)、水(100mL)、0.5M HCl(2x100mL)和盐水(100mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶层析(EtOAc/己烷)纯化以得到作为

黄色固体的4-氯-3-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(WZ02045)(1.5g,38%)。MS(ESI)m/z295(M+Na^+)。

[0193] WZ02049的制备：

将4-氯-3-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(818mg,3mmol)、2-(苄基氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)吡啶(933mg,3mmol)、四(三苯基膦)钯(104mg,0.09mmol)、10mL二氧杂环己烷和6mL 1M Na_2CO_3的混合物回流加热15h。将其用50mL Et_2O稀释,并用盐水(2x50mL)洗涤,并经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶层析(EtOAc/己烷)纯化以得到作为黄色石蜡的4-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)-3-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(WZ02049)(1.2g,95%)。MS(ESI)m/z 444($M+Na^+$)。

[0194] WZ02057的制备：

将2mL亚磷酸三乙酯中上述化合物(800mg,1.9mmol)的悬浮液在148℃加热15h。冷却之后,将其在减压下浓缩以去除挥发物。将粗产物通过硅胶层析(EtOAc/己烷)纯化以得到作为灰白色固体的2-(苄基氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-基氨基甲酸叔丁酯(WZ02057)(400mg,54%)。MS(ESI)m/z 390($M+H^+$)。

[0195] WZ02061的制备：

向溶解于80mL MeOH的上述化合物(220mg,0.56mmol)中添加活性碳上的钯(80mg)。将混合物在室温在H_2气氛下搅拌15h。将固体滤出并将滤液浓缩,以得到作为白色固体的2-羟基-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-基氨基甲酸叔丁酯(WZ02061)(105mg,100%)。该材料无需纯化即直接用于下一个反应。MS(ESI)m/z 300($M+H^+$)。

[0196] WZ02063的制备：

向1nL NMP中上述化合物(50mg,0.167mmol)中添加4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(76mg,0.25mmol)和Cs_2CO_3(65mg,0.2mmol)。将混合物在室温搅拌15h,并用Et2O(40mL)稀释,用水(3x30mL)洗涤,并经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶层析(EtOAc/已烷)纯化以得到作为澄清石蜡的2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-基氨基甲酸叔丁酯(WZ02063)(45mg,62%)。MS(ESI)m/z 434($M+H^+$)。

[0197] AD-CB-032S-WZ02067的制备：

在室温将上述化合物(45mg,0.1mmol)用2mL二氧杂环己烷溶液中4M HCl处理5h,并在减压下浓缩。将残余物用乙醚(5mL)洗涤,并在高真空下干燥以得到作为淡黄色固体的2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-胺盐酸盐(AD-CB-032S-WZ02067)(23mg,62%)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.58-4.54 (m, 3 H), 4.43 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.76-3.72 (m, 3 H), 3.70-3.66 (m, 3 H); MS(ESI) m/z 334 ($M+H^+$).

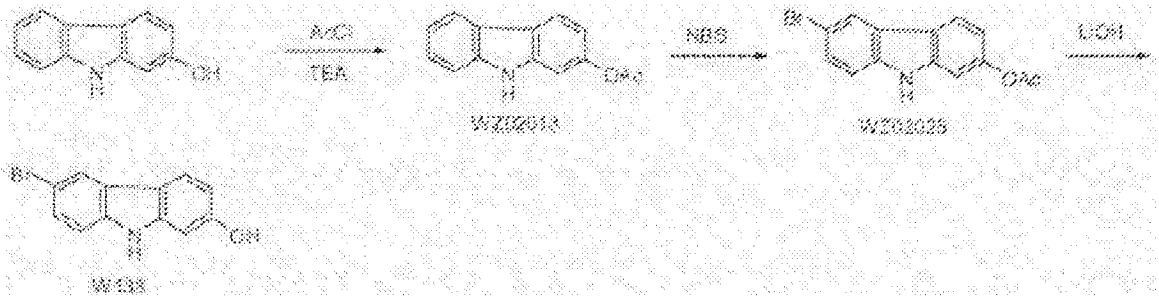
[0198] 2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-甲基-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-胺：AD-CB-034S-WZ02069的制备

使用用于从2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-胺盐酸盐(AD-CB-032S-WZ02067,20mg)制备AD-CB-004S的相同程序制备化合物AD-CB-034S-

WZ02069(10mg,53%)。

^{1}H NMR(400 MHz,甲醇-d4)δ 8.06(d,J=8.0 Hz,1 H),7.66(d,J=8.4 Hz,1 H),6.65(d,J=2.0Hz,1 H),6.58(dd,J=8.4,2.0 Hz,1 H),6.53(d,J=8.0 Hz,1 H),4.58(m 1 H),4.53-4.45(m,3 H),3.88(m,2 H),3.76(m,1 H),3.73-3.67(m,5 H),3.03(s,3 H);MS(ESI)m/z 348(M+H$^+$)。

[0199] 6-溴-9H-咔唑-2-醇:W138的制备



WZ02013的制备:

在0℃向10mL DMF和20mL DCM中9H-咔唑-2-醇(915mg,5mmol)中添加TEA(1.0g,10mmol),随后添加乙酰氯(589mg,7.5mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌1h,并倾入至冰上(50g)。将混合物用EtOAc(2x60mL)萃取,并将合并的有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶层析纯化以得到作为灰白色固体的乙酸9H-咔唑-2-基酯(WZ02013)(800mg,71%)。MS(ESI)m/z 348(M+H$^+$)。

[0200] WZ02025的制备:

在室温向DCM(40mL)中乙酸9H-咔唑-2-基酯(500mg,2.2mmol)的溶液中逐滴添加25mL DCM中NBS的溶液。将反应混合物在黑暗中搅拌5h。将其用水(3x50mL)洗涤,并经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶层析(EtOAc/己烷)纯化以得到作为灰白色固体的乙酸6-溴-9H-咔唑-2-基酯(WZ02025)(250mg,含有17%二溴化产物)。MS(ESI)m/z 305(M+H$^+$)。

[0201] W138的制备:

将30mL MeOH和4mL 1.0M LiOH水溶液中乙酸6-溴-9H-咔唑-2-基酯(200mg,0.65mmol)的悬浮液搅拌5h。将其用1M HCl中和并浓缩。将粗产物通过硅胶层析(EtOAc/己烷)纯化以得到作为灰白色固体的6-溴-9H-咔唑-2-醇(W138)(125mg,含有15%二溴化产物)。

^{1}H NMR(400 MHz,丙酮-d6)δ 8.58(s,1 H),8.10(d,J=2.0 Hz,1 H),1 H),7.92(d,J=8.8 Hz,1 H),7.42(dd,J=8.4,2.0 Hz,1 H),7.35(s,1 H),7.13(d,J=8.4 Hz,1 H),6.92(d,J=2.0 Hz,1 H),6.76(dd,J=8.8,2.0 Hz,1 H);MS(ESI)m/z 263(M+H$^+$)。

[0202] 使用淀粉样蛋白(AD患者的脑切片)放射自显影染色的离体竞争测定法

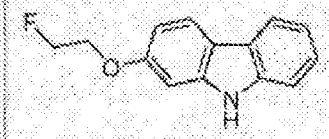
当与其它人进行的以前建立的结果相比时,AD显像剂的咔唑系列显示出令人惊讶地好质量。现有技术的数据表明,具有较高LogP值的化合物具有较高淀粉样蛋白亲和力,但这些相同化合物也受高非特异性结合的影响,即脑洗出较差(J.Molecular Neuroscience 2003,20,255-260)。对于本申请中公开的研究,cLogP值用于代替LogP值。

[0203] 进行了一项研究来检查4种不同示踪剂的灰质:白质结合比率:CB-001、CB-003、

FDDNP和F-PiB(USSN 12/372,717的图7和图8)。在这项研究中没有检查已知含有咔唑的显像剂18F-氟卡拉洛尔(18F-fluorocarazolol),因为其与FDDNP和PiB相比相对低的clogP值(2.77)和其竞争特异性摄取至β-肾上腺素受体。此外,不存在表明18F-氟卡拉洛尔结合到AD斑块的现有技术数据。在来自AD患者的人脑切片与给定示踪剂孵育30min后,用各种EtOH:水溶液洗涤切片,试图优化灰质:白质比率(USSN 12/372,717的图9)。鉴于其他研究者进行的先前工作,结果是令人惊讶和意外的。CB-001具有比FDDNP略高的cLogP(3.8vs3.4),并且基于这些值预期其具有比FDDNP更差的洗出。然而,尽管cLogP值存在差异,但CB-001具有较低的非特异性结合倾向,并且显示出比FDDNP好得多的灰质:白质比率(参见上面部分,"初始洗涤")。更具体地,FDDNP的白质结合比CB-001的白质结合暗几个明暗度,表明CB-001的低非特异性结合。与此相反,具有3.99的cLogP值的F-PiB也表现出合理的类似于CB-001的结合比率,尽管表现出非常弱的总信号。洗涤数据表明,由于咔唑类的独特的结合和洗脱特性,咔唑类是用于成像AD相关的目标的可行且新颖的目标。

[0204] 为了扩大这些结果,制备并测试CB-003,具有类似于FDDNP的cLogP值的示踪剂。使用远比苛刻洗涤条件温和的洗涤条件(USSN 12/372,717的图9),CB-003表现出远优于从FDDNP、PiB和CB-001获得的效果的优异的灰质:白质结合比率。这些有利且独特的结果表明,CB-003将在生命系统中具有更有利的脑洗出,导致更多的特异性摄取和降低的非特异性结合,导致相比于FDDNP和PIB成像的明显优势。

[0205] 洗涤结果的总结:

名称	结构	cLogP	使用苛刻 **FDDNP** 洗涤条件的灰/白质结合比率*	使用温和洗涤条件的灰/白质结合比率**
CB-001		3.789	优异	差
CB-003		3.403	N/A	优异

*公开的FDDNP洗涤条件:CB-1或CB-3示踪剂的30min孵育,PBS洗涤(5min),70%EtOH:水(1min),90%EtOH:水(1min),70%EtOH:水(1min),PBS(5min)。脑切片厚20um。

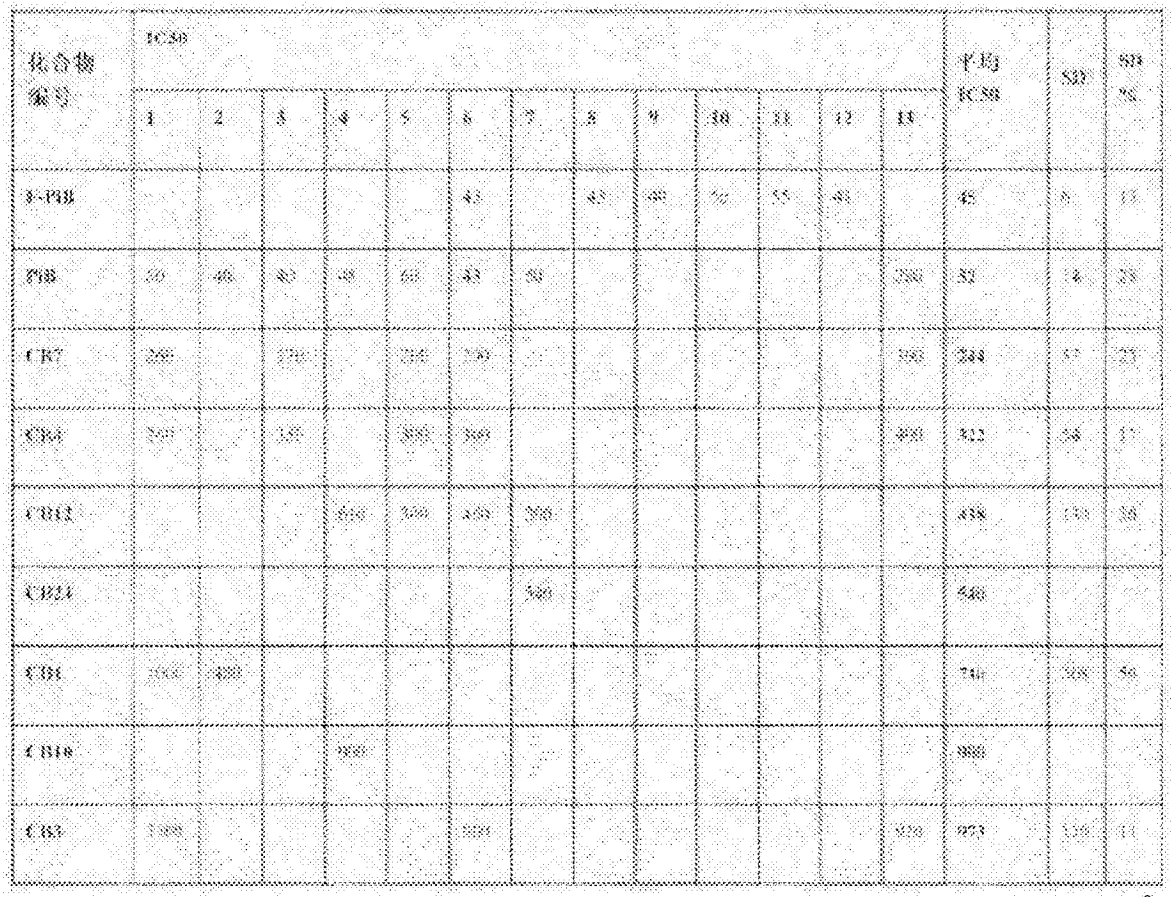
**温和洗涤条件:CB-1或CB-3示踪剂的30min孵育,PBS洗涤(5min),30%EtOH:水(2min),40%EtOH:水(2min),20%EtOH:水(2min),PBS(5min)。脑切片厚20um。

[0206] 结果表明，1)PiB以渐增浓度阻断[18F]-CB001染色，表明两种化合物竞争相同的淀粉样蛋白结合口袋；2)PiB看起来以与冷CB001相同强度阻断示踪剂结合，表明两者具有相似的结合亲和力；3)由于其较低的淀粉样蛋白结合亲和力，FDDNP阻断[18F]-CB001染色的能力弱得多。

[0207] 该数据表明以下顺序的(非特异性)白质结合：

FDDNP＞CB001＞[18F]-PiB＞CB003

使用放射自显影染色通过离体竞争测定法用[18F]-PiB测定IC50



[0208] 为了进一步表明采用这些CB相关示踪剂作为AD成像剂的效率，使用CB-003来清楚区分健康脑和AD脑(USSN 12/372,717的图10)。更具体地，通过使用温和洗涤方案，淀粉样蛋白沉积物在灰质中清楚可见，其中白质摄取少。该结果通过抗体IHC和硫磺素T淀粉样蛋白染色两者来证实，验证了摄取的特异性。这些令人惊讶的结果表明，该示踪剂具有从白质快速洗出和对于AD斑块特异性的灰质中的显著高摄取的独特品质。

[0209] 咔唑类针对18F-PiB直接竞争人AD脑中的相同结合位点(USSN 12/372,717的图11)。鉴于它们不同的结构和CB-003缺乏酚OH和末端NH-Me基团(这被认为对于结合AD斑块是必不可少的)，该令人惊讶的结果无法进行预测。尽管CB-003缺乏这些官能团，但其仍然与18F-PiB竞争人AD脑中的结合位点。因为其结构的简单性，CB-001和CB-003的标记率异常高，且好于18F-PiB的标记率。

[0210] 表面等离子共振(SPR)测定法

使用Biacore仪器开发测定法，其在金表面固定化目标蛋白上引入配体并测量所得结合速率和解离速率，以便测试结合可溶性AD寡聚体、聚合物和原纤维的各种化合物(USSN

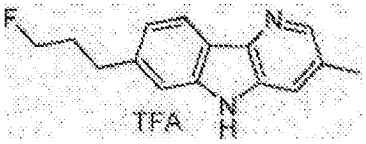
12/372,717的图12至17)。

[0211] 咔唑系列还显示相比于可溶性聚集体(262nM)良好且优先结合不溶性聚集体(9nM)的独特且令人惊讶的能力(USSN 12/372,717的图12和图13)。PiB不仅良好结合不溶性聚集体(16nM),而且基本上同样良好地结合可溶性聚集体(48nM)(USSN 12/372,717的图14和图15)。对于优先区分示踪剂与不溶性聚集体相比于可溶性聚集体的结合的成像应用,CB-003提供了29:1的较大结合比,而PiB仅提供了3:1的比率。因此,CB-003可以提供相对于PiB更多的选择性结合信息。结果表明,1)对于可溶性聚集体结合,PIB>CB3>CB4;和2)对于不溶性聚集体结合,PIB=CB3>CB4。

[0212] WT和App小鼠中用[18F]-CB-001或[18F]-CB-003的显微PET成像

结果表明,1)WT和App小鼠显示脑中示踪剂保留的统计学显著差异(USSN 12/372,717的图18A、图18B和图19;2)App小鼠显示相比于WT小鼠高直至25%的脑/肌肉比率(USSN 12/372,717的图20和图12)。咔唑类表现出小鼠脑(WT和APP两者)中令人惊讶的高摄取和足够慢洗出,使得可以区分WT小鼠和APP小鼠(USSN 12/372,717的图22和图12)。不受本文提出的任何理论所束缚,我们推测,这些结果后面的原因可能是CB-003具有比18F-PiB更快的洗出率,这与染色数据是一致的:18F-PiB要求更苛刻的洗涤条件以得到合理的灰质:白质比率。CB-003的快速洗出据推测是其低非特异性结合的重要因素,但洗出慢到足以区分WT和APP。这表明,咔唑类表现出人AD脑中优异的洗出和保留特性的独特组合,这从现有技术数据来看不是显而易见的。CB-003,是中性化合物,也可能具有相比于基于两性离子的成像剂诸如亚甲基蓝更大的摄取值。

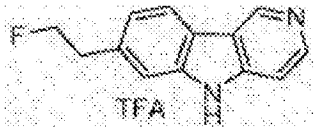
[0213] 7-(3-氟丙基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚*TFA:T793



遵循咔唑形成的一般实验程序。在2-(4-(3-氟丙基)苯基)-5-甲基-3-硝基吡啶的8.9mg规模上进行反应。分离作为白色固体的3.6mg(45%)T793。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.48 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4, 1.6 Hz), 4.52 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.40 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.68 (3H, s), 2.03-2.15 (2H, m); MS: 243 ($M+H^+$).

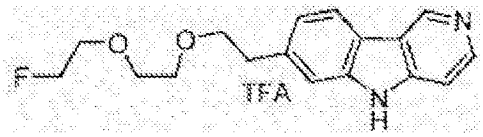
[0214] 7-(2-氟乙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚:T805



遵循咔唑形成的一般实验程序。(与用于T794的相同。)在3-(4-(2-氟乙基)苯基)-4-硝基吡啶的28.5mg规模上进行反应。分离作为白色固体的13.3mg(54%)T805。

^{1}H NMR (CD$_3$OD): δ 9.14 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.31 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.40-7.43 (2H, m, 重叠的), 7.17 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 4.72 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.60 (1H, t, J = 6.4 Hz), 3.17 (1H, t, J = 6.4 Hz), 3.11 (1H, t, J = 6.4 Hz); MS: 215 (M+H$^+$).

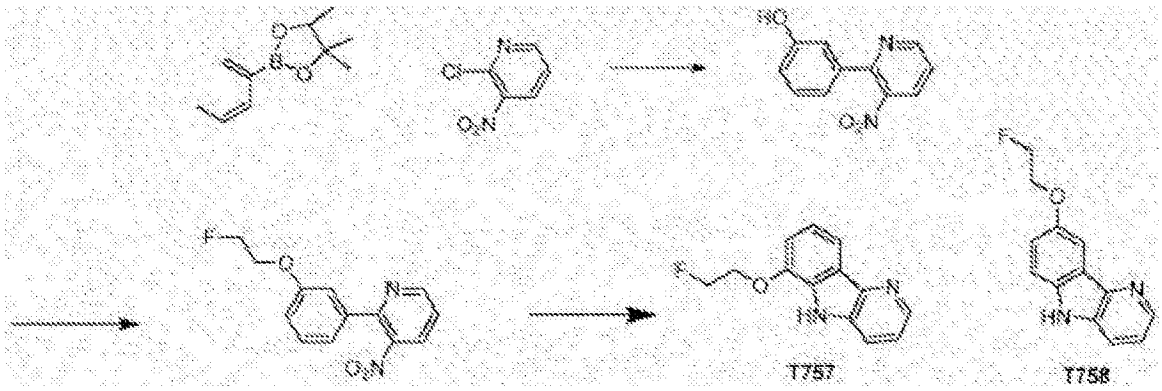
[0215] 7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚:T813



向DMF(1.0mL)中7-(2-羟基乙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-甲酸叔丁酯(9.0mg,0.0288mmol)的溶液中添加NaH(矿物油中60%,3.6mg,0.09mmol)。将混合物搅拌15min,然后添加4-甲基苯磺酸2-(2-氟乙氧基)乙酯(23mg,0.0878mmol)。将混合物在室温搅拌1.5小时。将混合物用DCM稀释,并用水洗涤两次。将DCM层分离并添加TFA(DCM中10%TFA)。将反应在室温搅拌1小时。将混合物浓缩并通过HPLC(乙腈/水)纯化,以得到作为白色固体的4.5mg(52%)T813。

^{1}H NMR (CD$_3$OD): δ 9.46 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 6.8, 0.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 6.8, 0.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 4.79 (2H, m), 4.36 (1H, m), 4.25 (1H, m), 3.98 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.88 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.60 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.08 (2H, t, J = 6.8 Hz); MS: 303 (M+H$^+$).

[0216] T757和T758的合成



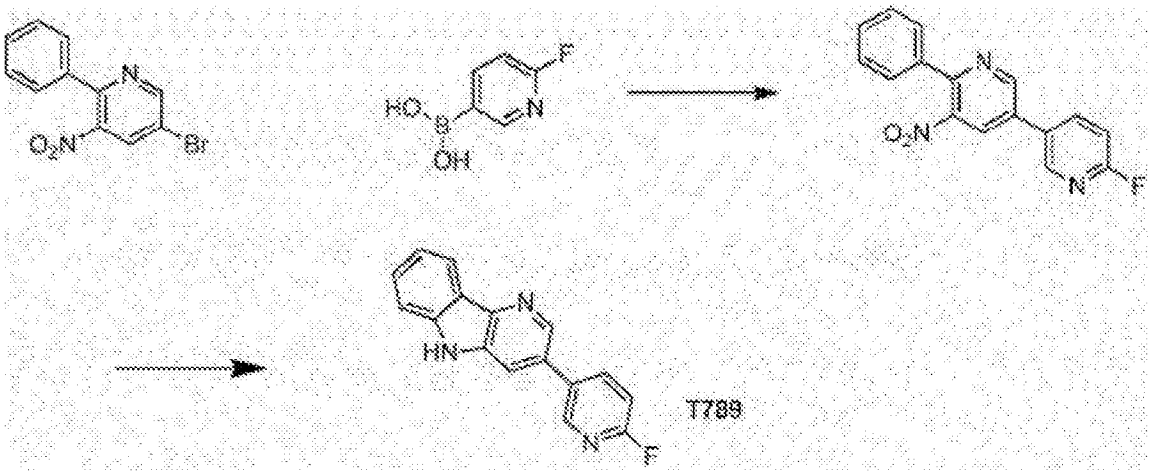
3-(3-硝基吡啶-2-基)苯酚的制备。将[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)、w/DCM(0.039g,0.047mmol)添加至含有3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯酚(0.292g,1.325mmol)、2-氯-3-硝基吡啶(0.15g,0.946mmol)、碘化铜(I)(0.018g,0.095mmol)和碳酸钾(0.946ml,1.892mmol)的溶液中。将反应加热至110℃持续15min。将反应冷却至室温。用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并有机物,干燥,过滤,浓缩并纯化,以得到3-(3-硝基吡啶-2-基)苯酚(0.1g,0.463mmol,48.9%产率)。

[0217] 2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)-3-硝基吡啶的制备。将氢化钠60%(0.021g,0.925mmol)添加至DMF(体积:3.08ml)中含有3-(3-硝基吡啶-2-基)苯酚(0.2g,0.925mmol)和1-溴-2-氟乙烷(0.138ml,1.850mmol)的溶液中。将反应搅拌2小时。将反应用水稀释,并

用乙酸乙酯萃取。合并有机物，干燥，过滤并使用已烷中35％乙酸乙酯通过ISCO柱纯化，以得到2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)-3-硝基吡啶(0.11g，0.419mmol，45.3％产率)。

[0218] T757和T758的制备。将亚磷酸三乙酯(1.100ml，6.29mmol)中2-(3-(2-氟乙氧基)苯基)-3-硝基吡啶(0.11g，0.419mmol)加热至125℃持续6小时。将反应冷却至室温，浓缩并通过PREP HPLC纯化，以得到T757(0.005g，0.022mmol，5.18％产率)MS(ESI，Pos.)m/z：231.0[M+H]$^+$和T758(0.005g，0.022mmol，5.18％产率)MS(ESI，Pos.)m/z：231.0[M+H]$^+$。

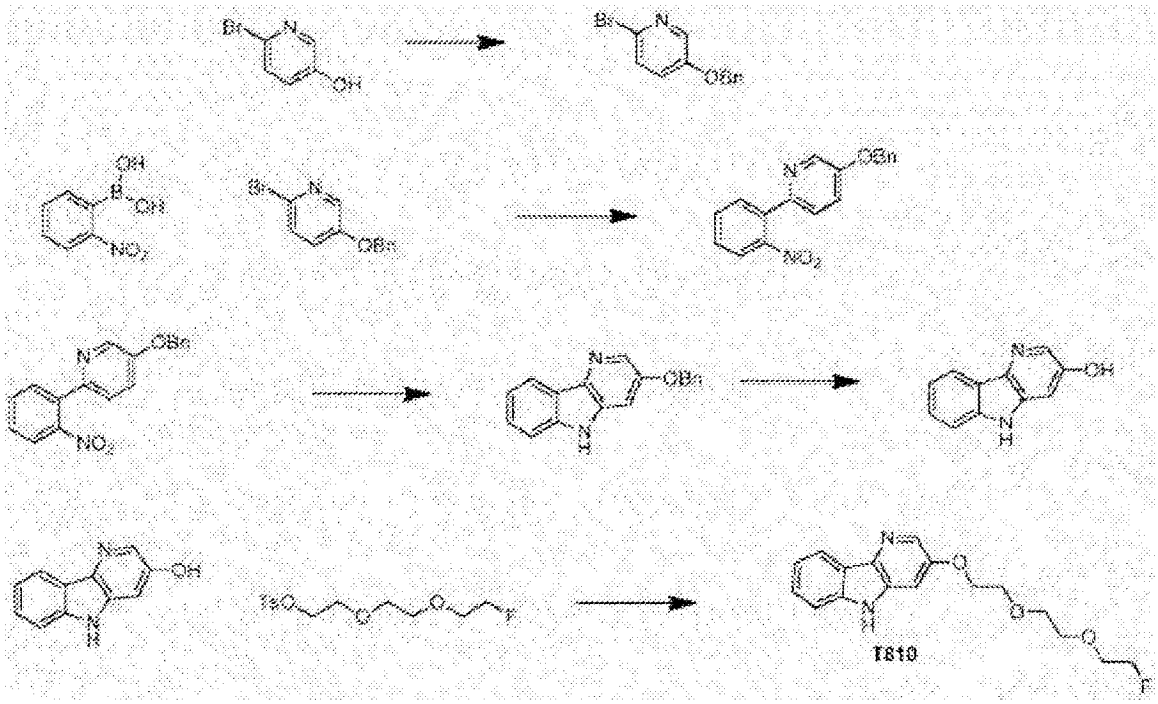
[0219] T789的合成



6′-氟-5-硝基-6-苯基-3,3′-联吡啶的制备。将[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)、w/DCM(7.32mg，8.96μmol)添加至DMF(体积：0.597ml)中含有5-溴-3-硝基-2-苯基吡啶(0.05g，0.179mmol)、(6-氟吡啶-3-基)硼酸(0.025g，0.179mmol)、碘化铜(I)(3.41mg，0.018mmol)和碳酸钾(0.134ml，0.269mmol)的溶液中。将反应在微波中在110℃加热15分钟。让反应冷却至室温。将反应用水稀释，干燥，过滤，浓缩并使用已烷中0％至25％乙酸乙酯通过Combiflash纯化，以得到6′-氟-5-硝基-6-苯基-3,3′-联吡啶(0.03g，0.102mmol，56.7％产率)。

[0220] T789的制备。将6′-氟-5-硝基-6-苯基-3,3′-联吡啶(0.03g，0.102mmol)和亚磷酸三乙酯(1ml，5.72mmol)加热至125℃持续3小时。让反应冷却至室温。浓缩并通过PREP HPLC纯化，以得到T789(0.002g，7.60μmol，7.48％产率)MS(ESI，Pos.)m/z：264.0[M+H]$^+$。

[0221] T810的合成



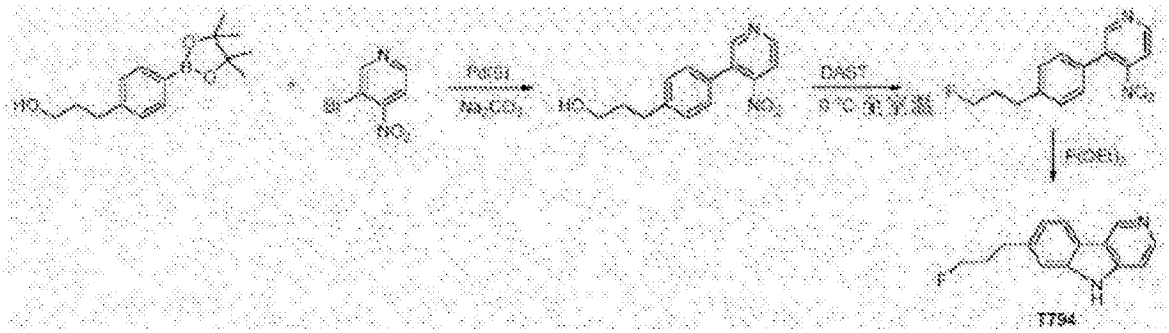
5-(苄基氧基)-2-溴吡啶的制备。将苄基溴(1.367ml,11.49mmol)添加至丙酮(体积:38.3ml)中含有6-溴吡啶-3-醇(2g,11.49mmol)和碳酸钾(2.383g,17.24mmol)的溶液中。让反应搅拌4小时。浓缩并使用己烷中15%乙酸乙酯通过Combiflash纯化,以得到5-(苄基氧基)-2-溴吡啶(2.5g,9.47mmol,82%产率)。

[0222] 5-(苄基氧基)-2-(2-硝基苯基)吡啶的制备。将[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)、w/DCM(0.077g,0.095mmol)添加至DMF(体积:6.31ml)中含有(2-硝基苯基)硼酸(0.316g,1.893mmol)、5-(苄基氧基)-2-溴吡啶(0.5g,1.893mmol)、碘化铜(I)(0.036g,0.189mmol)和碳酸钾(1.420ml,2.84mmol)的溶液中。让反应冷却至室温。将反应用水稀释,用乙酸乙酯萃取,合并有机物,干燥,过滤并浓缩。使用己烷中15%乙酸乙酯通过Combiflash纯化,以得到5-(苄基氧基)-2-(2-硝基苯基)吡啶(0.3g,0.979mmol,51.7%产率)。

[0223] 3-(苄基氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚的制备。将亚磷酸三乙酯(3ml,17.15mmol)和5-(苄基氧基)-2-(2-硝基苯基)吡啶(0.3g,0.979mmol)加热至125℃持续4小时。让反应冷却至室温。浓缩并使用乙酸乙酯和随后DCM中15%甲醇通过Combiflash柱纯化,以得到3-(苄基氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚(0.09g,0.328mmol,33.5%产率)。

[0224] 5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-3-醇的制备。将MeOH(体积:5ml)中3-(苄基氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚(0.09g,0.328mmol)和碳上的10%钯(0.035g,0.033mmol)在氢气下搅拌2小时。过滤并浓缩,以得到5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-3-醇(0.06g,0.326mmol,99%产率)。

[0225] T810的制备。将氢化钠60%(0.019g,0.489mmol)添加至DMF(体积:1.086ml)中含有4-甲基苯磺酸2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙酯(0.100g,0.326mmol)、5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-3-醇(0.06g,0.326mmol)的溶液中。将反应搅拌2小时。浓缩并通过PREP HPLC纯化,以得到T810(0.006g,0.019mmol,5.79%产率)MS(ESI,Pos.)m/z:319.0$[M+H]^+$。



[0226] 3-(4-(4-硝基吡啶-3-基)苯基)丙烷-1-醇。将8mL二氧杂环己烷中硼酸酯(524mg,2mmol)、溴化物(406mg,2mmol)、Pd(0)(116mg,0.1mmol)和Na2CO3溶液(1M,4mL)的混合物在90℃在微波反应器中加热10min。冷却至室温之后,将混合物用EtOAc(3x20mL)萃取,并将有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物用硅胶层析(EtOAc/己烷,5%至90%)纯化以得到作为黄色油状物的标题化合物(412mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83-8.79 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.94 (m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]$^+$ 259.

[0227] 3-(4-(3-氟丙基)苯基)-4-硝基吡啶。在0℃向2mL无水DCM中3-(4-(4-硝基吡啶-3-基)苯基)丙烷-1-醇(60mg,0.23mmol)中逐滴添加(二乙基氨基)硫三氟化物(111mg,0.69mmol)。将反应升温至室温并搅拌1h,并在饱和Na_2CO_3(20mL)中淬灭至冰上(20g)。将混合物用EtOAc(2x30mL)萃取,并将有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过硅胶层析(己烷中EtOAc,5%至30%)纯化以得到作为浅黄色油状物的3-(4-(3-氟丙基)苯基)-4-硝基吡啶(12mg,20%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82-8.80 (m, 2H), 7.64 (d, J = 5.2, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]$^+$ 261.

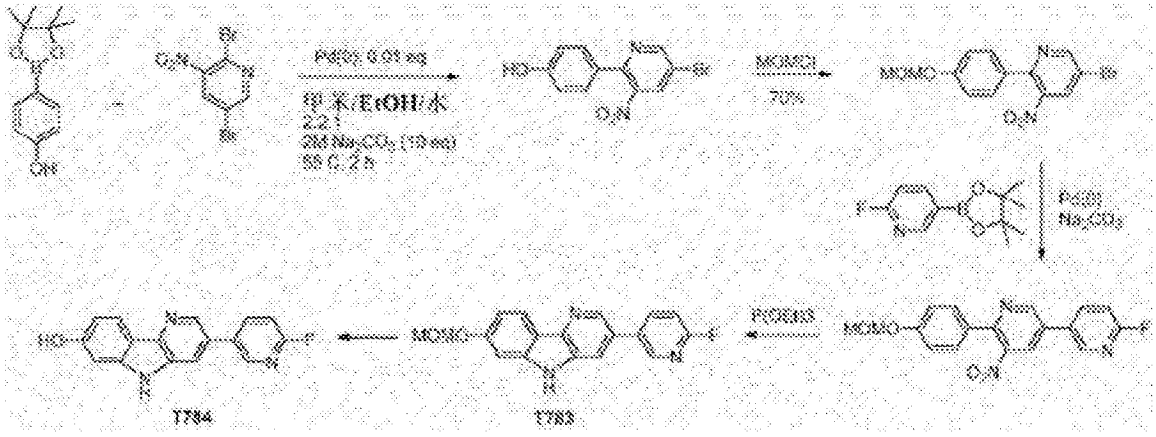
[0228] 7-(3-氟丙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚。将0.3mL磷酸三乙酯中3-(4-(3-氟丙基)苯基)-4-硝基吡啶(12mg,0.046mmol)的溶液在125℃加热1h。冷却至室温之后,将挥发物在减压下去除,并将残余物通过硅胶层析(DCM中MeOH,0%至10%)纯化以得到灰白色固体。然后将该材料进一步通过反相HPLC纯化以得到作为白色固体的7-(3-氟丙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(3mg,28%)。

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4): δ 9.15 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]$^+$ 229.

[0229] 2-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]嘧啶(T806)。在0℃向1mL无水DCM中5-(苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)戊-4-炔-1-醇(20mg,0.08mmol)中逐滴添加(二乙基氨基)硫三氟化物(64mg,0.4mmol)。将反应升温至室温并搅拌1h,并在饱和Na_2CO_3(10mL)中淬灭至冰(10g)的混合物上。将混合物用EtOAc(2x10mL)萃取,并将有机相经$MgSO_4$

干燥并浓缩。将残余物通过硅胶层析(DCM中EtOAc,5%至50%)纯化以得到作为黄色油状物的2-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]嘧啶(3mg,15%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ 254.



[0230] 4-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)苯酚。将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯酚(300mg,1.36mmol)、2,5-二溴-3-硝基吡啶(383mg,1.36mmol)、四(三苯基膦)钯(31mg,0.027mmol)、Na_2CO_3(4.3mL,2M aqueous)、43mL甲苯和2.1mL EtOH的混合物在55℃剧烈搅拌2h。冷却至室温之后,将挥发物在减压下去除,并将残余物通过硅胶层析(己烷中EtOAc,5%至35%)纯化以得到作为黄色石蜡的4-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)苯酚(285mg,71%)。MS(ESI)m/z $[M+H]^+$ 295,297。

[0231] 5-溴-2-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-3-硝基吡啶。在0℃向5mL无水DCM中4-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)苯酚(280mg,0.95mmol)和DIPEA(360mmg,2.85mmol)的混合物中逐滴添加氯(甲氧基)甲烷(210mg,1.9mmol)。将混合物升温至室温,并持续搅拌3h,并用EtOAc(30mL)稀释,用水(3x30mL)洗涤,并经$MgSO_4$干燥。将溶剂在减压下去除,并将残余物通过硅胶层析(己烷中EtOAc,5%至35%)纯化以得到作为黄色石蜡的5-溴-2-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-3-硝基吡啶(260mg,80%)。MS(ESI)m/z $[M+H]^+$ 339,341。

[0232] 6′-氟-6-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-5-硝基-3,3′-联吡啶。将5-溴-2-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-3-硝基吡啶(68mg,0.2mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)吡啶(45mg,0.2mg)、四(三苯基膦)钯(12mg,0.01mmol)、Na_2CO_3(0.5mL,1M水溶液)和二氧杂环己烷(1.5mL)的混合物在100℃在微波反应器中加热10min。冷却至室温之后,将反应用EtOAc(20mL)稀释,并用盐水(20mL)和水(2x20mL)洗涤,并经$MgSO_4$干燥。将溶剂在减压下去除,并将残余物通过硅胶层析(己烷中EtOAc,5%至40%)纯化以得到作为黄色固体的6′-氟-6-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-5-硝基-3,3′-联吡啶(48mg,67%)。MS(ESI)m/z $[M+H]^+$ 356。

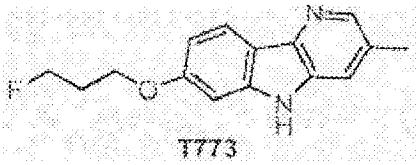
[0233] 2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)吡啶(T783)。将1mL磷酸三乙酯中6′-氟-6-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-5-硝基-3,3′-联吡啶(45mg,0.12mmol)的溶液在125℃加热4h。冷却至室温之后,将挥发物在减压下去除,并将残余物通过硅胶层析(己烷

中EtOAc,10%至100%)纯化以得到作为灰白色固体的2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)吡啶(T783)(8mg,20%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); MS(ESI) m/z [M+H]$^+$ 324.

[0234] 3-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-醇(T784)。将0.5mL HCl(二氧杂环己烷中4M)中2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)吡啶(7mg,0.02mmol)的溶液在室温搅拌2h。将挥发物在减压下去除,并将残余物通过反相HPLC(水/MeCN与TFA缓冲液)纯化以得到作为白色固体的3-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-醇(T784)(4mg,71%)。

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4): δ 8.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (td, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H). MS(ESI) m/z [M+H]$^+$ 280.

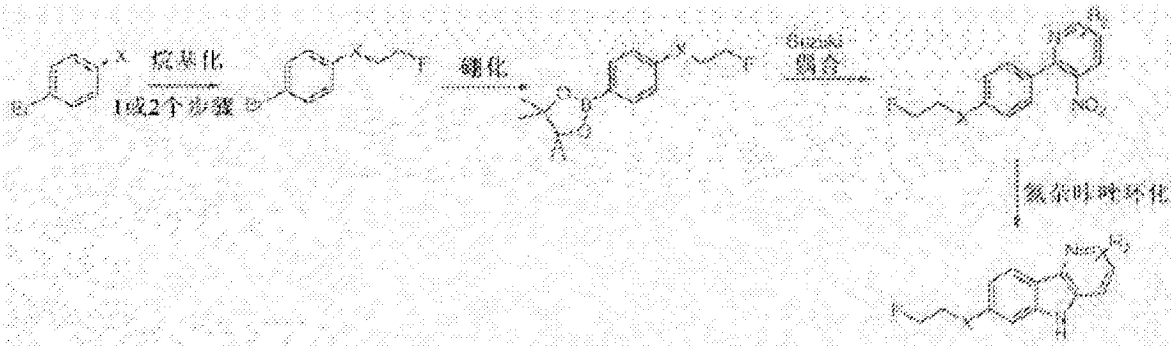


T773

[0235] 7-(3-氟丙氧基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚(T773)。使用用于制备7-(2-氟乙氧基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚(T703)相同的程序合成标题化合物。获得作为白色固体的7-(3-氟丙氧基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚(T773)(8mg,15%)。

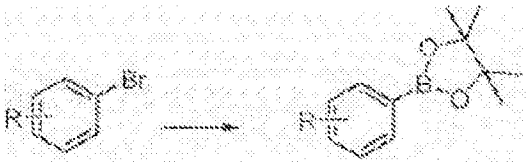
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25 (m, 1H), 8.13 (dd, J = 9.2, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (dp, J = 25.2, 6.0 Hz, 1H). MS(ESI) m/z [M+H]$^+$ 259.

[0236] 作为Tau示踪剂的氮杂咔唑衍生物的制备:**(T660, T686, T687, T688, T692, T703, T722, T726, T728, T731, T733, T734, T735, T740, T741, T742, T744, T775, T779, T787, T788, T790, T803, T804, T811)**。



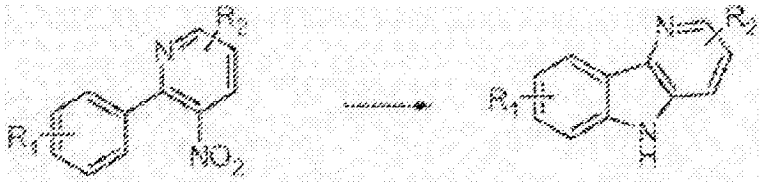
[0237] 化合物经由上述方案使用烷基化(或还原性胺化)、硼化、Suzuki偶合和氮杂吲唑环化的一般程序来合成。

[0238] 用于将芳基溴硼化为芳基硼酸频哪醇酯的一般实验程序



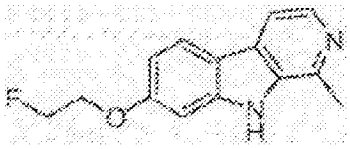
向具有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加芳基溴起始材料(1当量)、Pd(dppf)Cl2(0.05当量)、乙酸钾(3当量)和双(频哪醇)硼酸酯(1.2当量)。将固体溶解于DMSO(5vol),密封并在油浴中加热至80℃,持续40-50小时。将反应用盐水稀释,用乙醚/己烷或DCM萃取。将合并的有机层浓缩,将残余物使用己烷:EtOAc或DCM:EtOAc或DCM:MeOH作为洗脱液经硅胶纯化以得到硼酸酯。

[0239] 用于从硝基-取代的联芳基前体环化氮杂-吲唑的一般实验程序:



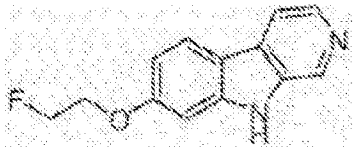
向具有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加硝基-取代的联芳基前体芳基/杂环卤化物(1当量),亚磷酸三乙酯(4-8当量)。将悬浮液在油浴中在120-135℃加热(根据起始材料的反应性和产物的稳定性)2小时。将反应在真空下浓缩以去除所有挥发物。将残余物使用己烷:EtOAc或DCM:EtOAc或DCM:MeOH作为洗脱液经硅胶纯化以得到氮杂-吲唑。

[0240] 7-(2-氟乙氧基)-1-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚;T660



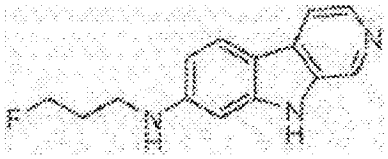
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN) δ: 10.77 (br, 1H), 8.24-8.16 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.89-4.88 (m, 2H), 4.44-4.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H); LRMS 对于 $C_{14}H_{13}FN_2O+H^+$, 计算值: 245.1, 实测值: 245.1 ($M+H^+$)。

[0241] 7-(2-氟乙氧基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚T686



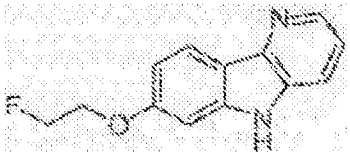
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.97 (s, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 8.38-8.37 (m, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 2H). LRMS 对于 $C_{13}H_{11}FN_2O+H^+$, 计算值: 231.1, 实测值: 231.1 ($M+H^+$)。

[0242] N-(3-氟丙基)-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-胺T687



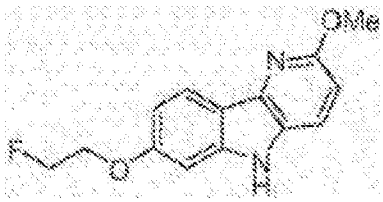
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.66 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H); LRMS对$FC_{13}H_{14}FN_2^+H^+$, 计算值: 244.1, 实测值: 244.1 ($M+H^+$)。

[0243] 7-(2-氟乙氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚T688



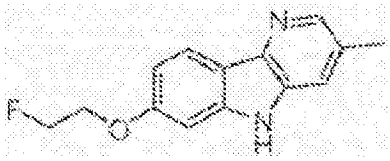
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.52-8.44 (m, 2H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 4.88-4.72 (m, 2H), 4.42-4.33 (m, 2H); LRMS对$FC_{13}H_{11}FN_2O+H^+$, 计算值: 231.1, 实测值: 231.1 ($M+H^+$)。

[0244] 7-(2-氟乙氧基)-2-甲氧基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚T692



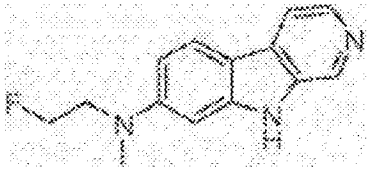
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.24-8.22 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97-6.95(m, 1H), 4.82-4.71 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.15 (s, 3H); LRMS对$FC_{14}H_{13}FN_2O_2+H^+$, 计算值: 261.1, 实测值: 261.1 ($M+H^+$)。

[0245] 7-(2-氟乙氧基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚T703



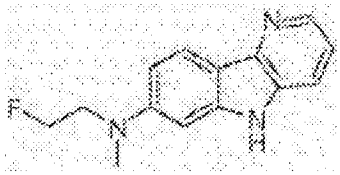
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 2.64 (s, 3H); LRMS对$FC_{14}H_{13}FN_2O+H^+$, 计算值: 245.1, 实测值: 245.1 ($M+H^+$)。

[0246] N-(2-氟乙基)-N-甲基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-7-胺T722



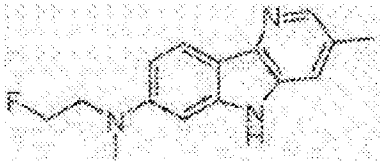
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.71 (s, 1H), 8.26-8.23 (m, 2H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.18 (s, 3H); LRMS对$FC_{11}H_{12}FN_2^+H^+$, 计算值: 244.1, 实测值: 244.0 ($M+H^+$)。

[0247] N-(2-氟乙基)-N-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺T726



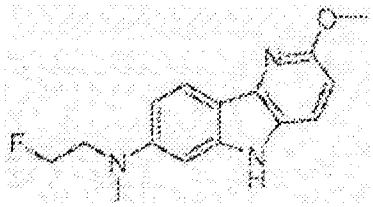
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.29-8.22 (m, 2H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.72-4.60 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.19 (s, 3H); LRMS对$FC_{12}H_{14}FN_3^+H^+$, 计算值: 244.1, 实测值: 244.1 ($M+H^+$)。

[0248] N-(2-氟乙基)-N,3-二甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺T728



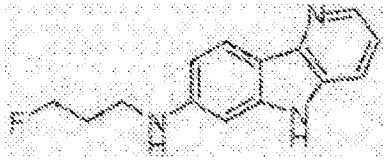
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.83-4.60 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); LRMS对$FC_{13}H_{16}FN_3^+H^+$, 计算值: 258.1, 实测值: 258.1 ($M+H^+$)。

[0249] N-(2-氟乙基)-2-甲氧基-N-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺T731



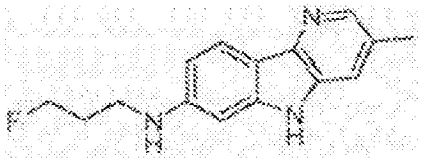
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78-6.65 (m, 3H), 4.67-4.55 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.07 (s, 3H); LRMS对$FC_{13}H_{16}FN_3O^+H^+$, 计算值: 274.1, 实测值: 274.1 ($M+H^+$)。

[0250] N-(3-氟丙基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺T733



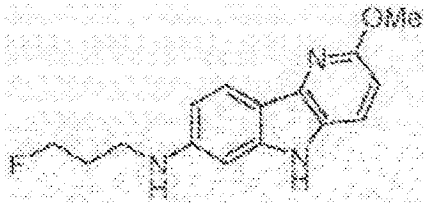
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.28-8.19 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.66-4.52 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H); LRMS对$FC_{12}H_{14}FN_3^+H^+$, 计算值: 244.1, 实测值: 244.1 ($M+H^+$)。

[0251] N-(3-氟丙基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺T734



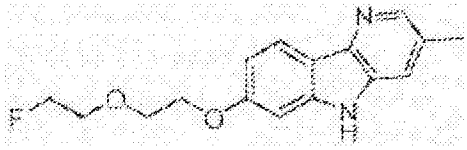
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H); LRMS对 $FC_{15}H_{16}FN_3+H^+$, 计算值: 258.1, 实测值: 258.1 ($M+H^+$)。

[0252] N-(3-氟丙基)-2-甲氧基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-胺T735



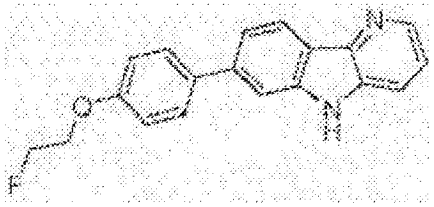
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.37-3.31 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H); LRMS对 $FC_{15}H_{16}FN_3O+H^+$, 计算值: 274.1, 实测值: 274.1 ($M+H^+$)。

[0253] 7-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚T740



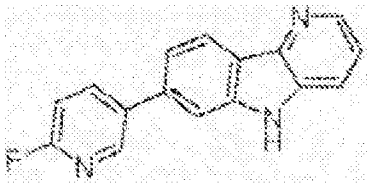
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, J =9.2 Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.29-4.28 (m, 2H), 3.95-3.68 (m, 4H), 2.65 (s, 3H); LRMS对 $FC_{16}H_{17}FN_2O_2+H^+$, 计算值: 289.1, 实测值: 289.1 ($M+H^+$)。

[0254] 7-(4-(2-氟乙氧基)苯基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚T741



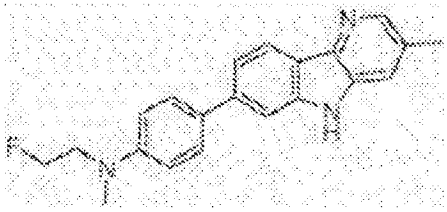
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.60-8.35 (m, 3H), 7.86-7.70 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.80-4.69 (m, 2H), 4.35-4.11 (m, 2H); LRMS对 $FC_{20}H_{15}FN_2O+H^+$, 计算值: 307.1, 实测值: 307.1 ($M+H^+$)。

[0255] 7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚T742



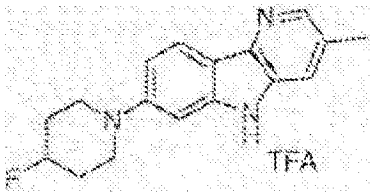
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.68-8.34 (m, 5H), 7.98 (s, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H); LRMS和FC$_{16}$H$_{10}$FN$_2$+H$^+$，计算值：264.1，实测值：264.1 (M+H$^+$)。

[0256] N-(2-氟乙基)-N-甲基-4-(3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-7-基)苯胺T744



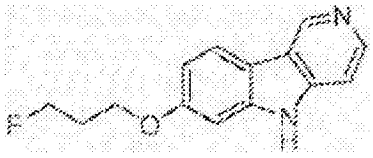
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69-4.57 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.70 (s, 3H) LRMS和FC$_{21}$H$_{20}$FN$_4$+H$^+$，计算值：334.2，实测值：334.2 (M+H$^+$)。

[0257] 7-(4-氟哌啶-1-基)-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚TFA盐；T775



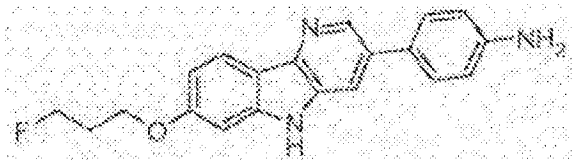
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 4H); LRMS和FC$_{18}$H$_{18}$F$_4$N$_4$O+H$^+$，计算值：381.1，实测值：284.2 (M+H-TFA$^+$)。

[0258] 7-(3-氟丙氧基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚T779



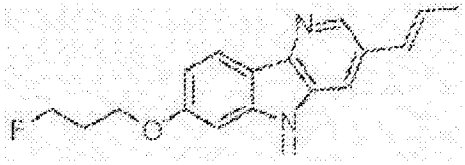
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 9.38 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.78-4.60 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H) LRMS和FC$_{14}$H$_{13}$FN$_2$O+H$^+$，计算值：245.1，实测值：245.1 (M+H$^+$)。

[0259] 4-(7-(3-氟丙氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚-3-基)苯胺T787



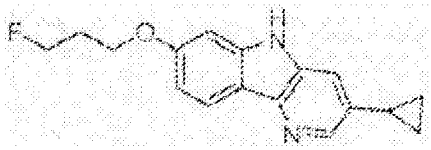
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.79 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.48, (s, 2H), 4.87-4.61 (m, 2H), 4.31-4.29 (m, 2H), 2.30-2.04 (m, 2H); LRMS对 $FC_{19}H_{18}FN_3O+H^+$, 计算值: 330.1, 实测值: 330.1 ($M+H^+$)。

[0260] (E)-7-(3-氟丙氧基)-3-(丙-1-烯基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚T788



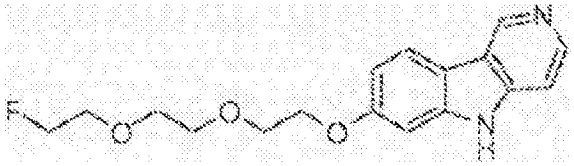
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.61-6.40 (m, 2H), 4.73-4.38 (m, 2H), 4.22-4.20 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H); LRMS对 $FC_{17}H_{17}FN_2O+H^+$, 计算值: 285.1, 实测值: 285.1 ($M+H^+$)。

[0261] 3-环丙基-7-(3-氟丙氧基)-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚T790



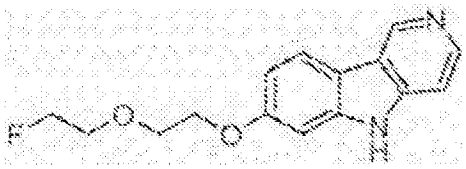
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.20 (s, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 4.74-4.61 (m, 2H), 4.22-4.19 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.82-0.80 (m, 2H); LRMS对 $FC_{17}H_{17}FN_2O+H^+$, 计算值: 285.1, 实测值: 285.1 ($M+H^+$)。

[0262] 7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚T803



^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 9.35 (s, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.26-4.25 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 6H); LRMS对 $FC_{14}H_{19}FN_2O_3+H^+$, 计算值: 319.4, 实测值: 319.4 ($M+H^+$)。

[0263] 7-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚T804



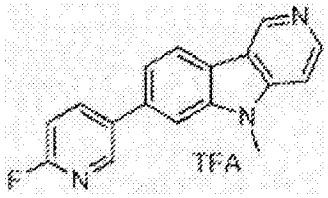
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 9.09 (s, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.24-4.23 (m, 2H), 3.92-3.79 (m, 4H); LRMS: 计算值: 275.1, 实测值: 275.1 ($M+H^+$)。

[0264] 7-((2-(2-氟乙氧基)乙氧基)甲基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚T811



^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 9.50 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.59-4.45 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 6H); LRMS: 计算值: 289.1, 实测值: 289.1 ($M+H^+$)。

[0265] 7-(6-氟吡啶-3-基)-5-甲基-H-吡啶并[4,3-b]吲哚TFA盐(AS-5357-55,T-820)



在160℃将T-8070.010g用DMF中二甲基丙酮(2当量)和Cs_2CO_3(0.5当量)烷基化3小时。将残余物使用ACN-H_2O与0.05%TFA通过HPLC纯化。

分离作为灰白色固体的0.006 g T-820 (72%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.58 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 6.8 和 0.8 Hz), 8.49 (dd, J = 8.4 和 0.8 Hz, 1H), 8.38 (qd, J = 8.0 和 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 和 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4 和 2.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H); MS (ESI): 278.1 [$M+H^+$, 游离碱]

[0266] 7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(AS-5357-18,T-807)

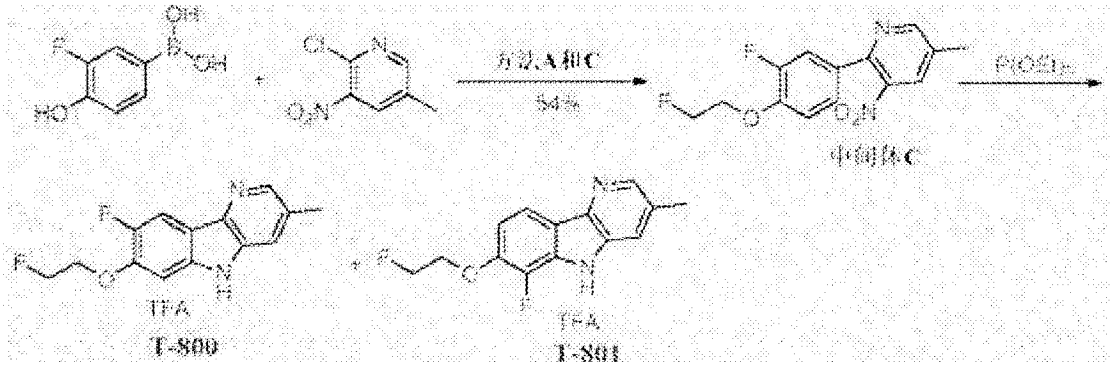


遵循Suzuki偶合的一般实验程序(方法A)以制备中间体A。在0.6g规模上进行反应。在Combiflash纯化系统上在已烷-EtOAc中洗脱出产物,分离作为淡黄色固体的0.600g(72%)中间体A;MS(ESI):277和279(M^+)和($M+2H^+$)。使用咔唑合成的一般方法(方法CC)环化0.6g中间体A,得到咔唑B。在Combiflash纯化系统上用DCM-MeOH洗脱咔唑B,分离作为浅棕色固体的0.21g(40%);^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

δ 11.9 (s, 1H), 9.36 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H); MS (ESI): 247 [M+] 和 249 [M-2H+]。吡唑B进一步用于Suzuki偶合(方法A)。在0.1g规模上进行反应。在Combiflash纯化系统上用DCM-MeOH洗脱产物T-807,分离作为灰白色固体的0.056g(56%),将其使用ACN-H_2O与0.05%TFA通过HPLC进一步纯化;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 11.81 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 1.6 和 0.8 Hz, 1H), 8.41-8.30 (m, 3H), 7.80 (dd, J = 4.0 和 0.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4 和 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 6.4 和 0.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4 和 2.8 Hz, 1H); MS (ESI): 264.3 [M+H+, 游离碱]。

[0267] 8-氟-7-(2氟乙氧基)3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚TFA盐(AS-5357-14-1,T-801和6-氟-7-(2氟乙氧基)3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚TFA盐AS-5357-14-2,T-801)

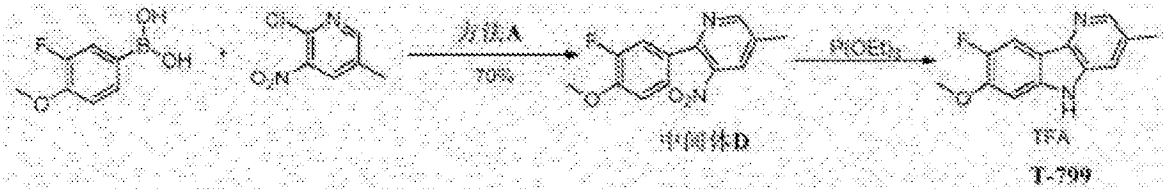


遵循Suzuki偶合的一般实验程序(方法A),随后遵循O-烷基化(方法C)以制备中间体C。在0.172g规模上进行反应。在Combiflash纯化系统上在己烷-EtOAc中洗脱出中间体C,分离作为灰白色固体的0.158g(在两个步骤中54%);MS(ESI):295.25($M+H^+$)。使用吡唑合成的一般实验方法(方法CC)环化0.030g中间体C,得到吡唑混合物。将产物T-800(0.015g,42%)和T-801(0.006g,16%)使用ACN-H_2O与0.05%TFA通过HPLC纯化;

^{1}H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) (T-800): δ 8.44 (dd, J = 1.6 和 0.8 Hz, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 1H), 4.42-4.40(m, 1H), 2.64 (s, 3H); MS (ESI): 263.20 [M+H+, 游离碱]。

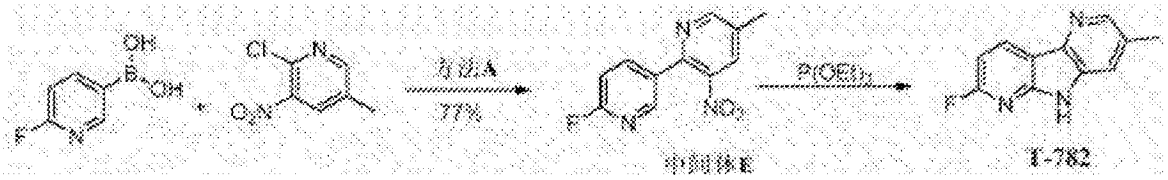
^{1}H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) T-801: δ 8.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8 和 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8 和 7.2 Hz, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.45-4.43 (m,1H), 2.64 (s, 3H); MS (ESI): 263.20 [M+H+, 游离碱]。

[0268] 8-氟-7-甲氧基-3-甲基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚TFA盐(AS-5357-12,T-799)



遵循Suzuki偶合的一般实验程序(方法A)以制备中间体D。在0.172g规模上进行反应。在Combiflash纯化系统上在已烷-EtOAc中洗脱出产物,分离作为淡黄色固体的0.185g(70%)中间体D;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (dd, J = 1.6 和 0.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.6 和 0.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.6 和 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (ESI): 263.10 [M+H$^+$]。使用咔唑合成的一般实验方法(方法CC)环化0.027g中间体D,得到咔唑混合物,其使用ACN-H_2O与0.05%TFA通过HPLC纯化,得到作为灰白色固体的T-999(0.002g,6%);^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (dd, J = 1.6 和 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.6 和 0.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); MS (ESI): 231.10 [M+H$^+$, 游离碱]。

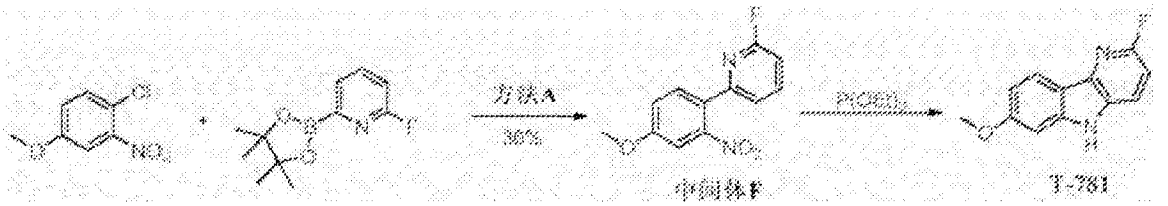
[0269] 7-氟-3-甲基-5H-吡咯并[2,3-b:4,5-b']联吡啶叔丁基-(AS-5357-3,T-782)



遵循Suzuki偶合的一般实验程序(方法A)以制备中间体E。在0.172g规模上进行反应,并在Combiflash纯化系统上在DCM-EtOAc中洗脱出作为灰白色固体的0.180g(77%)中间体E;中间体E的^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.70 (dd, J = 1.2 和 0.8 Hz, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 2.0 和 0.8 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8 和 3.6 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H); LC-MS (ESI): 234.1 [M+H$^+$]。使用一般实验方法(方法cc)环化0.048g中间体E,得到0.012g(29%)固体,其通过过滤收集;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.63 (s, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 和 0.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.4 和 0.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H); LC-MS (ESI): 202.1 [M+H$^+$]。

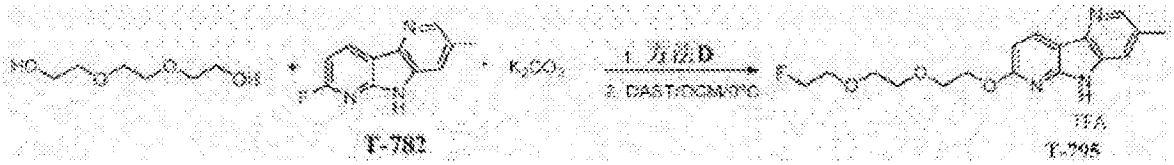
[0270] 2-氟-7-甲氧基-5H-吡啶并[3,2-b]吲哚(AS-5332-192-1,T-781)



遵循Suzuki偶合的一般实验程序(方法A)以制备中间体F。中间体F在Combiflash纯化

系统中在梯度洗脱中洗脱在12%EtOAc:己烷混合物中。分离作为浅黄色固体的0.048g(36%);LC-MS(ESI):249.1[M+H$^+$]。使用咔唑合成的一般实验程序(方法cc)环化中间体F。在0.048g规模上进行反应。在Combiflash纯化系统上在15%DCM-EtOAc中洗脱出作为淡黄色固体的T-781(0.003g,5%);^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (dt, J = 8.4 和 0.8 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4 和 6.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8 和 2.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H); LC-MS (ESI): 217.2 [M+H$^+$]。

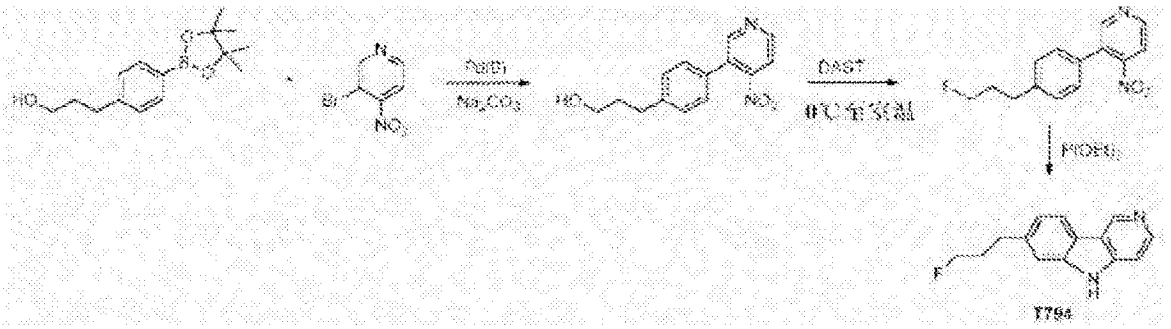
[0271] 7-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-3-甲基-5H-吡咯并[2,3b:4,5-b']联吡啶TFA盐(AS-5357-10,T-795)



T-782 T-795

使用用K_2CO_3作为碱且在180℃MW加热20min N-烷基化T-782的一般实验程序(方法D)。在0.020g规模上进行反应。反应后,使用粗残留物0.032(90%)用于DAST反应(方法)。在0.010g规模上进行反应。反应后,产物T-795通过HPLC使用ACN和H_2O与0.05%TFA纯化,作为白色固体0.002mg(12%);

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.61 (m, 2H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.74-3.64 (m, 6H), 2.64 (s, 3H); LC-MS (ESI): 334.1 [M+H$^+$, 游离碱]。



[0272] 3-(4-(4-硝基吡啶-3-基)苯基)丙烷-1-醇。将8mL二氧杂环己烷中硼酸酯(524mg,2mmol)、溴化物(406mg,2mmol)、Pd(0)(116mg,0.1mmol)和Na2CO3溶液(1M,4mL)的混合物在90℃在微波反应器中加热10min。冷却至室温之后,将混合物用EtOAc(3x20mL)萃取,并将有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将粗产物用硅胶层析(EtOAc/己烷,5%至90%)纯化以得到作为黄色油状物的标题化合物(412mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83-8.79 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.94 (m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]$^+$ 259.

[0273] 3-(4-(3-氟丙基)苯基)-4-硝基吡啶。在0℃向2mL无水DCM中3-(4-(4-硝基吡啶-

3-基)苯基)丙烷-1-醇(60mg,0.23mmol)中逐滴添加(二乙基氨基)硫三氟化物(111mg,0.69mmol)。将反应升温至室温并搅拌1h,并在饱和Na_2CO_3(20mL)中淬灭至冰上(20g)。将混合物用EtOAc(2x30mL)萃取,并将有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过硅胶层析(己烷中EtOAc,5%至30%)纯化以得到作为浅黄色油状物的3-(4-(3-氟丙基)苯基)-4-硝基吡啶(12mg,20%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 8.82-8.80 (m, 2H), 7.64 (d, J = 5.2, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]$^+$ 261.

[0274] 7-(3-氟丙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚。将0.3mL磷酸三乙酯中3-(4-(3-氟丙基)苯基)-4-硝基吡啶(12mg,0.046mmol)的溶液在125℃加热1h。冷却至室温之后,将挥发物在减压下去除,并将残余物通过硅胶层析(DCM中MeOH,0%至10%)纯化以得到灰白色固体。然后将该材料进一步通过反相HPLC纯化以得到作为白色固体的7-(3-氟丙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(3mg,28%)。

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4): δ 9.15 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]$^+$ 229.

[0275] 如此已详细描述了本发明的有利实施方案,应当理解由上述段落限定的本发明并不限于上述说明书中所示的具体细节,因为其许多明显变异在不背离本发明的精神或范围的情况下是可能的。

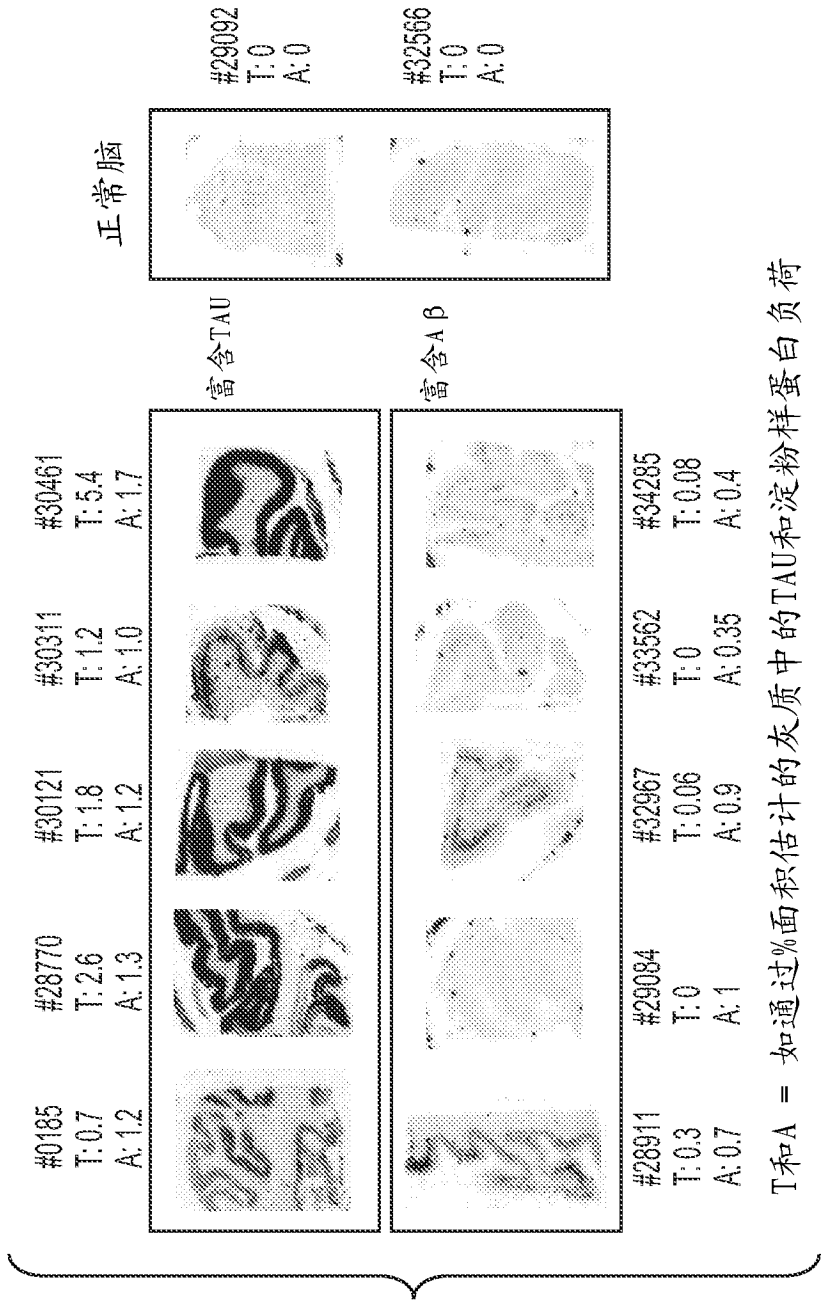

正常脑
#29092
T:0
A:0
#32566
T:0
A:0
富含TAU
#0185
T:0.7
A:1.2
#28770
T:2.6
A:1.3
#30121
T:1.8
A:1.2
#30311
T:1.2
A:1.0
#30461
T:5.4
A:1.7
富含Aβ
#28911
T:0.3
A:0.7
#29084
T:0
A:1
#32967
T:0.06
A:0.9
#33562
T:0
A:0.35
#34285
T:0.08
A:0.4
T和A = 如通过%面积估计的灰质中的TAU和淀粉样蛋白负荷

图 1

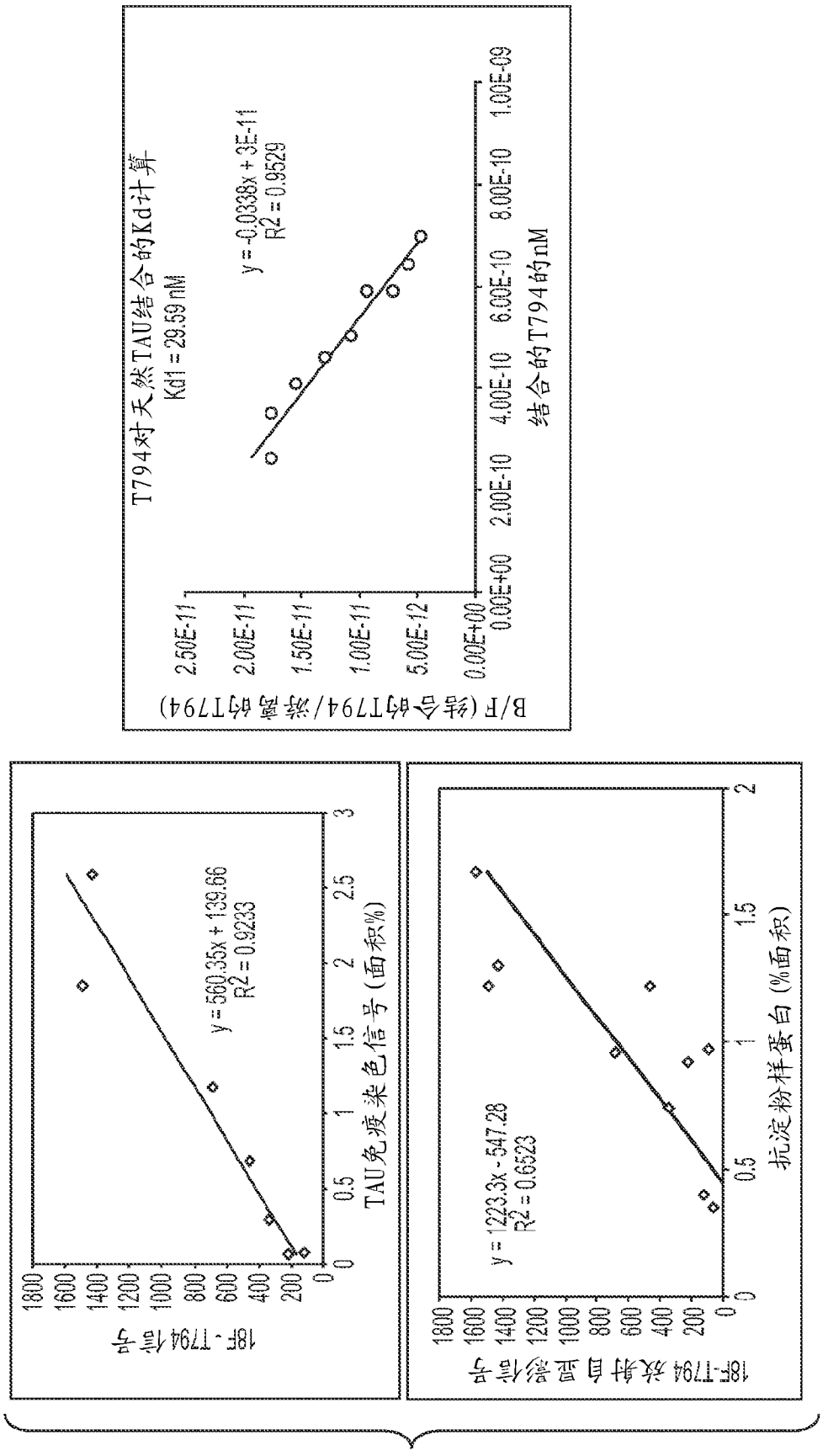

T794对天然TAU结合的Kd计算
Kd1 = 29.59 nM
y = -0.0338x + 3E-11
R2 = 0.9529
B/F (结合的T794/游离的T794)
结合的T794的nM
2.50E-11
2.00E-11
1.50E-11
1.00E-11
5.00E-12
0.00E+00
0.00E+00
2.00E-10
4.00E-10
6.00E-10
8.00E-10
1.00E-09
y = 560.35x + 139.66
R2 = 0.9233
18F-T794信号
TAU免疫染色信号 (面积%)
y = 1223.3x - 547.28
R2 = 0.6523
18F-T794放射自显影信号
抗淀粉样蛋白 (%面积)

图 2

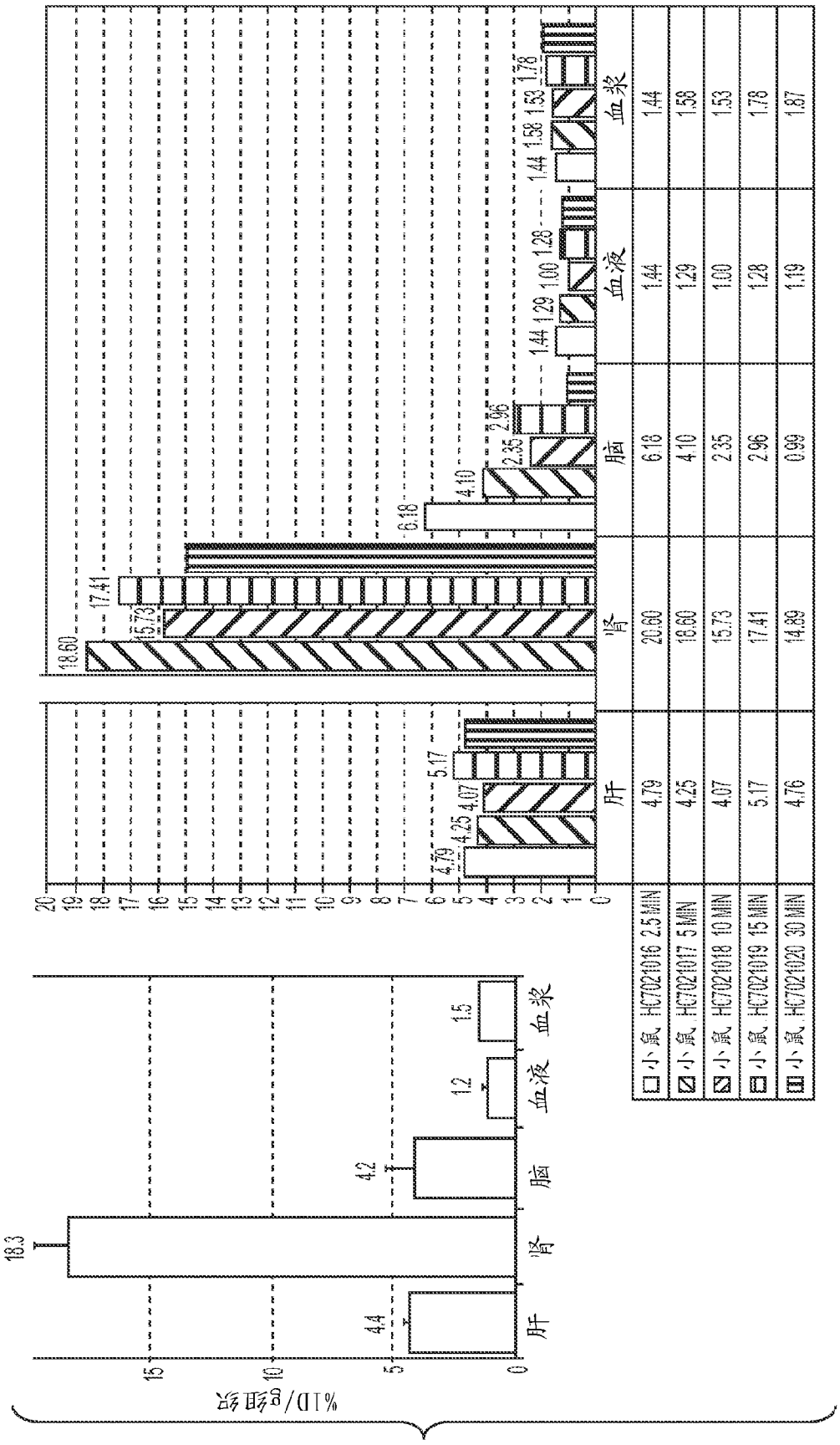

%ID/g组织
18.3
4.4
4.2
1.2
1.5
肝
肾
脑
血液
血浆
小鼠, HG7021016 2.5 MIN
小鼠, HG7021017 5 MIN
小鼠, HG7021018 10 MIN
小鼠, HG7021019 15 MIN
小鼠, HG7021020 30 MIN
4.79 20.60 6.18 1.44 1.44
4.25 18.60 4.10 1.29 1.59
4.07 15.73 2.35 1.00 1.53
5.17 17.41 2.96 1.28 1.78
4.76 14.89 0.99 1.19 1.87

图 3

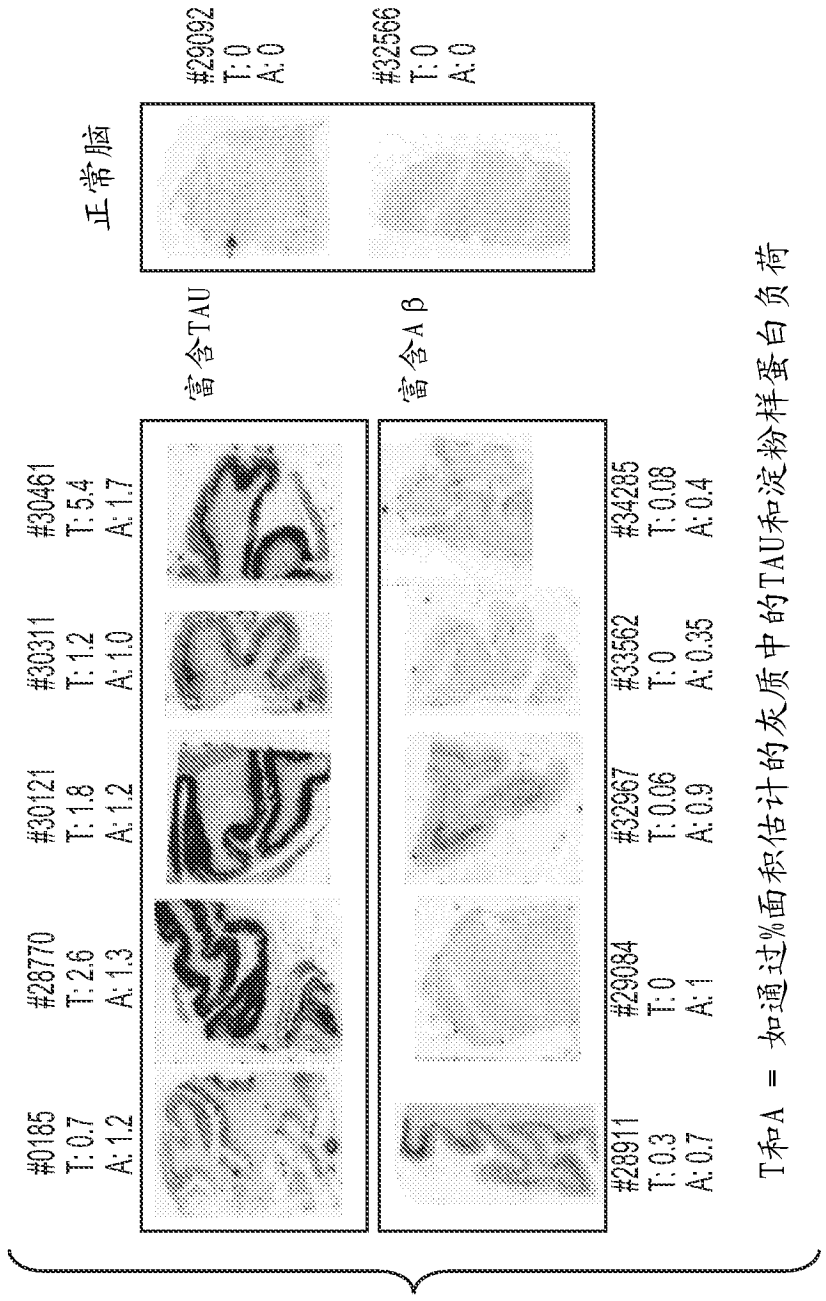

正常脑
#29092
T:0
A:0
#32566
T:0
A:0
富含TAU
富含Aβ
#0185
T:0.7
A:1.2
#28770
T:2.6
A:1.3
#30121
T:1.8
A:1.2
#30311
T:1.2
A:1.0
#30461
T:5.4
A:1.7
#28911
T:0.3
A:0.7
#29084
T:0
A:1
#32967
T:0.06
A:0.9
#33562
T:0
A:0.35
#34285
T:0.08
A:0.4
T和A = 如通过%面积估计的灰质中的TAU和淀粉样蛋白负荷

图 4

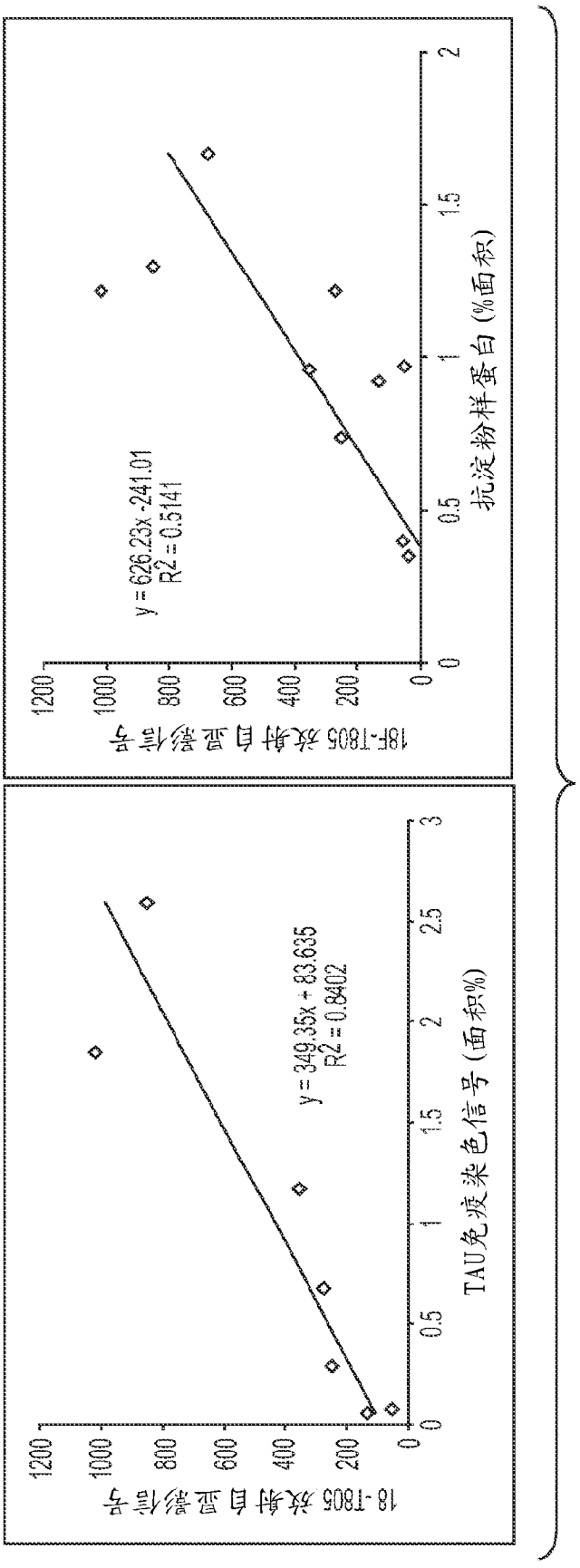

18-T805 放射自显影信号
TAU免疫染色信号(面积%)
y = 349.35x + 83.635
R2 = 0.8402
18F-T805 放射自显影信号
抗淀粉样蛋白(%面积)
y = 626.23x -241.01
R2 = 0.5141

图 5

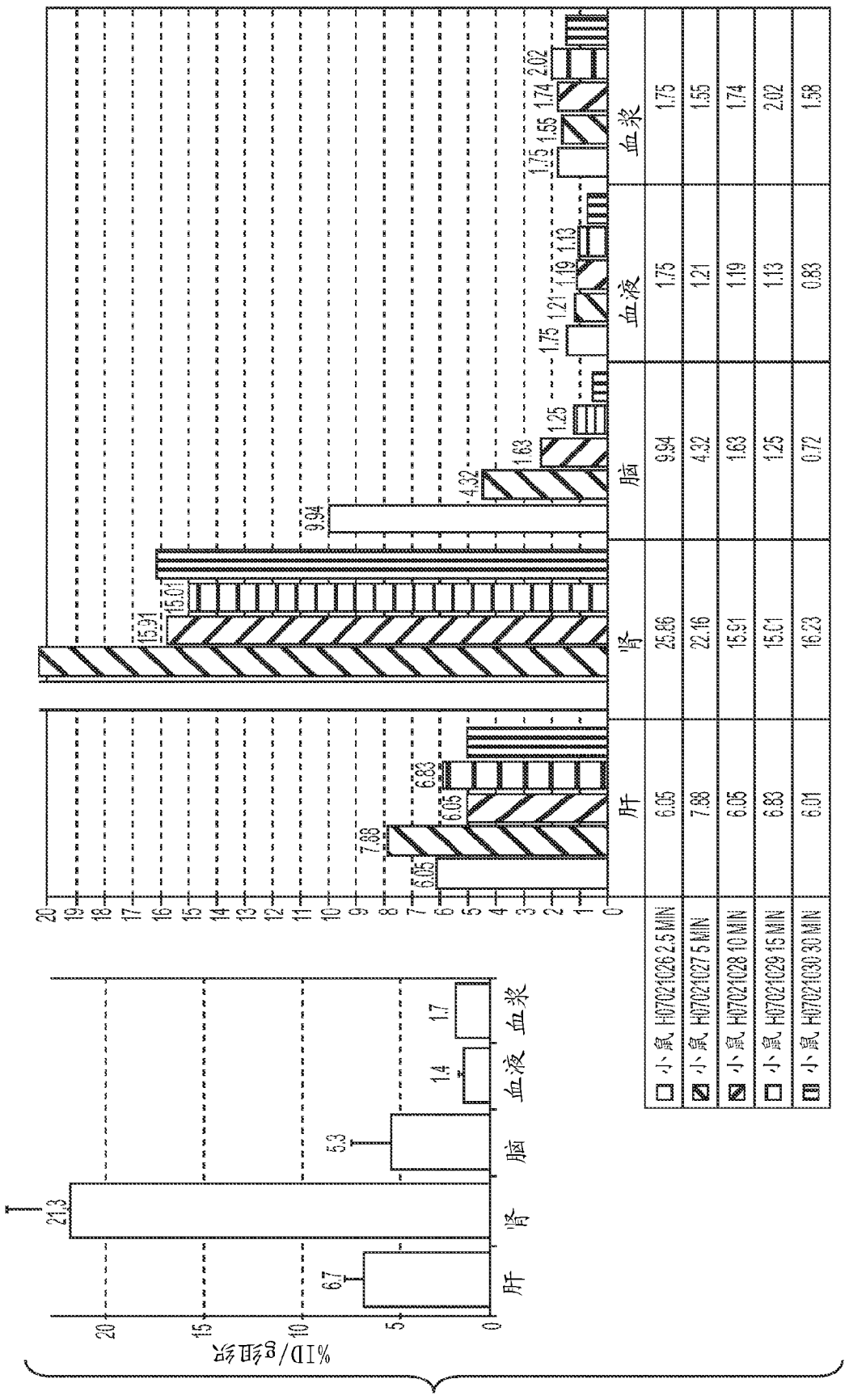

%ID/g组织
肝
肾
脑
血液
血浆
小鼠 H07021026 2.5 MIN
小鼠 H07021027 5 MIN
小鼠 H07021028 10 MIN
小鼠 H07021029 15 MIN
小鼠 H07021030 30 MIN
6.05 25.86 9.94 1.75 1.75
7.88 22.16 4.32 1.21 1.55
6.05 15.91 1.63 1.19 1.74
6.83 15.01 1.25 1.13 2.02
6.01 16.23 0.72 0.83 1.58

图 6

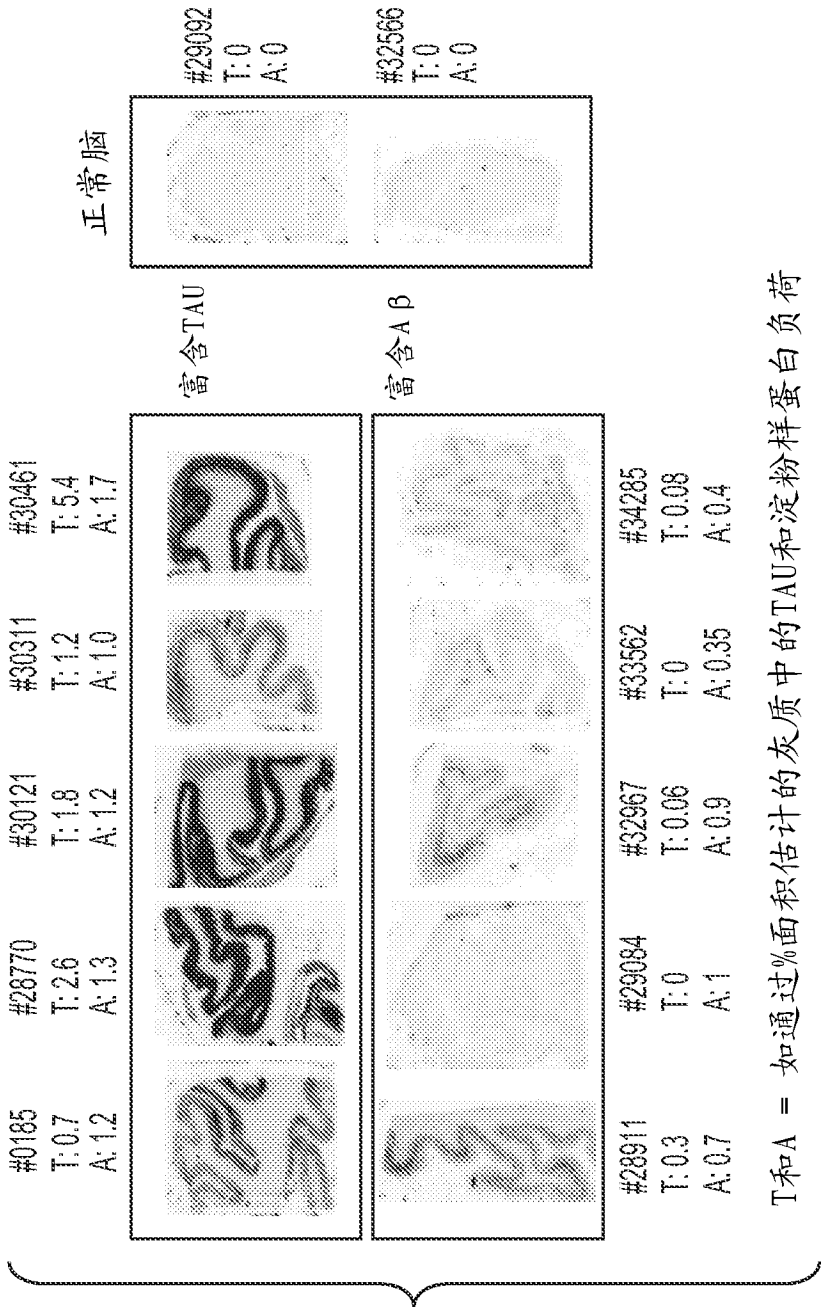

正常脑
#29092
T: 0
A: 0
#32566
T: 0
A: 0
富含TAU
富含Aβ
#0185
T: 0.7
A: 1.2
#28770
T: 2.6
A: 1.3
#30121
T: 1.8
A: 1.2
#30311
T: 1.2
A: 1.0
#30461
T: 5.4
A: 1.7
#28911
T: 0.3
A: 0.7
#29084
T: 0
A: 1
#32967
T: 0.06
A: 0.9
#33562
T: 0
A: 0.35
#34285
T: 0.08
A: 0.4
T和A = 如通过%面积估计的灰质中的TAU和淀粉样蛋白负荷

图 7

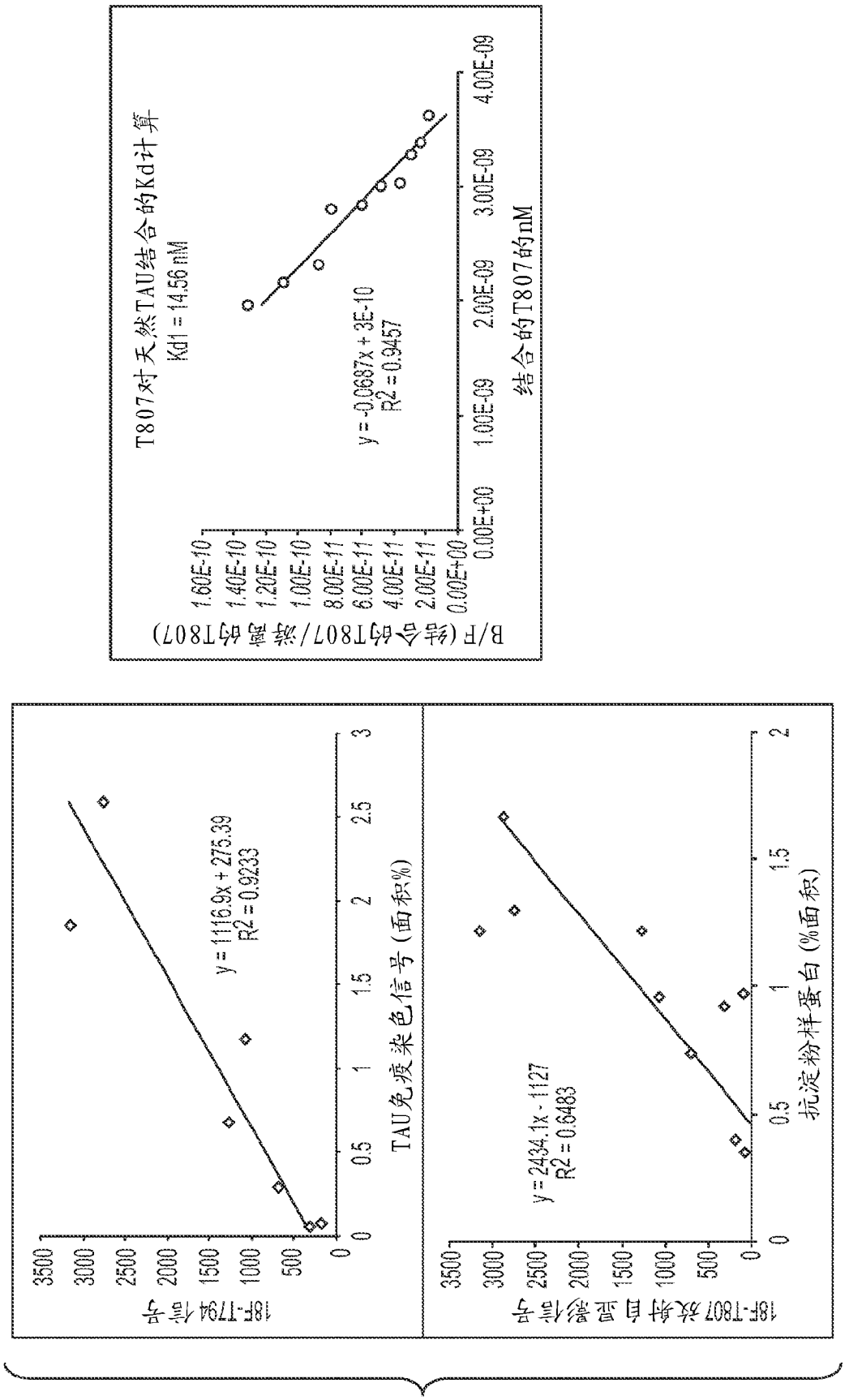

T807对天然TAU结合的Kd计算
Kd1 = 14.56 nM
y = -0.0687x + 3E-10
R2 = 0.9457
B/F (结合的T807/游离的T807)
结合的T807的nM
0.00E+00
1.00E-09
2.00E-09
3.00E-09
4.00E-09
0.00E+00
2.00E-11
4.00E-11
6.00E-11
8.00E-11
1.00E-10
1.20E-10
1.40E-10
1.60E-10
18F-T794 信号
TAU免疫染色信号 (面积%)
y = 1116.9x + 275.39
R2 = 0.9233
18F-T807 放射自显影信号
抗淀粉样蛋白 (%面积)
y = 2434.1x - 1127
R2 = 0.6483

图 8

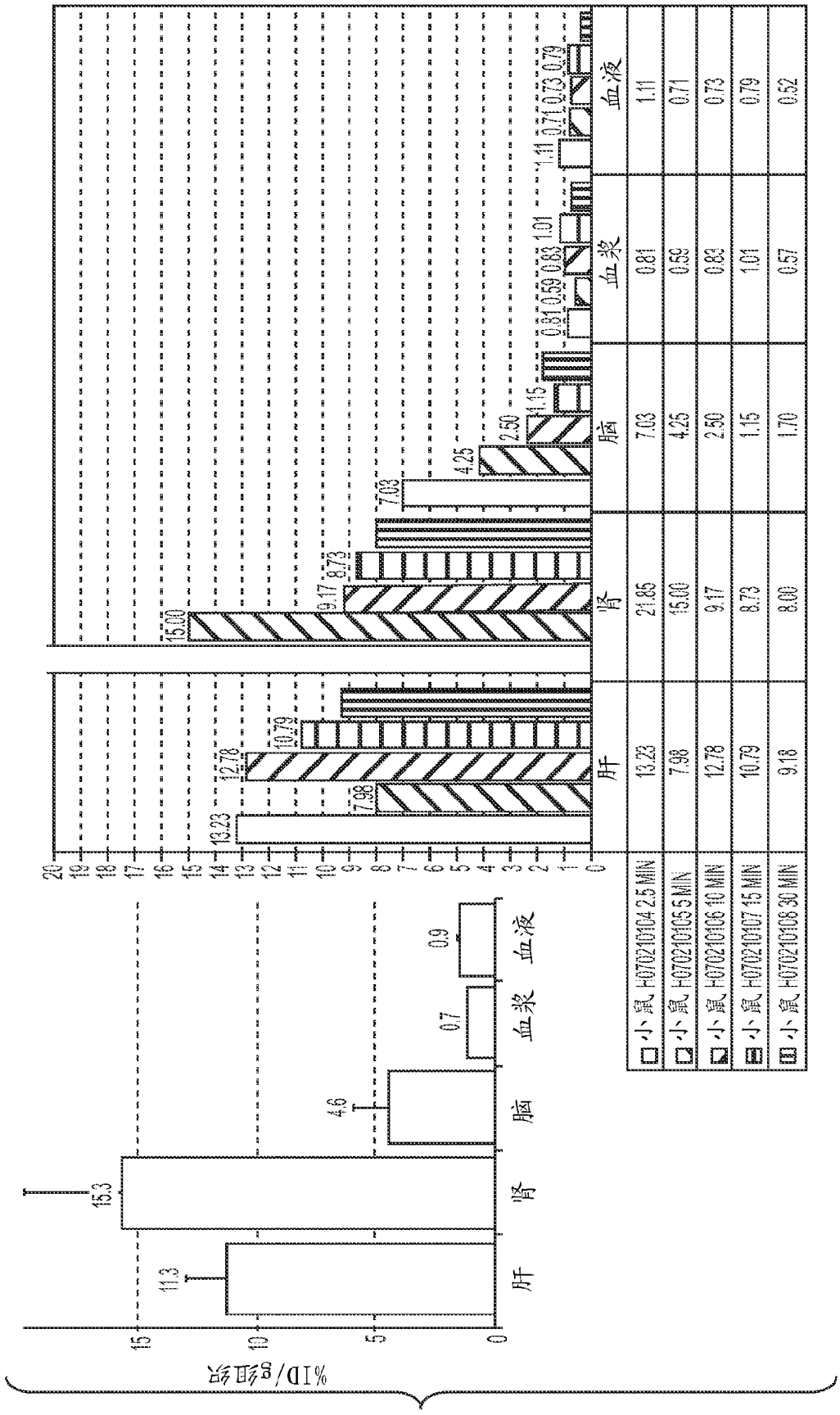

%ID/g组织
肝
肾
脑
血浆
血液
15.3
11.3
4.6
0.7
0.9
小鼠_H07021104 2.5 MIN
小鼠_H07021105 5 MIN
小鼠_H07021106 10 MIN
小鼠_H07021107 15 MIN
小鼠_H07021108 30 MIN
13.23 21.85 7.03 0.81 1.11
7.98 15.00 4.25 0.59 0.71
12.78 9.17 2.50 0.83 0.73
10.79 8.73 1.15 1.01 0.79
9.18 8.00 1.70 0.57 0.52

图 9

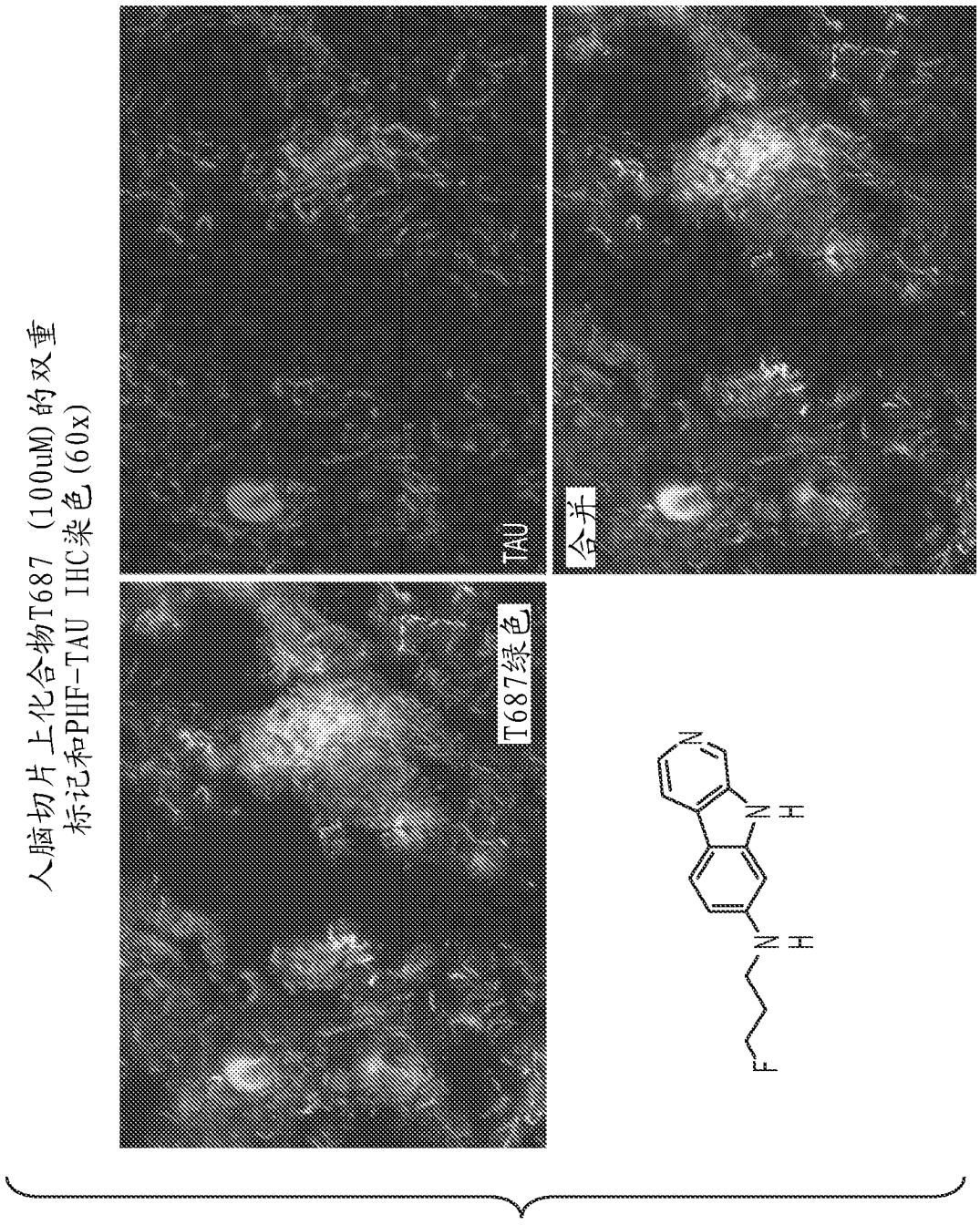

人脑切片上化合物T687 (100uM)的双重
标记和PHF-TAU IHC染色(60x)
TAU
合并
T687绿色
N
H
N
H
F

图 10

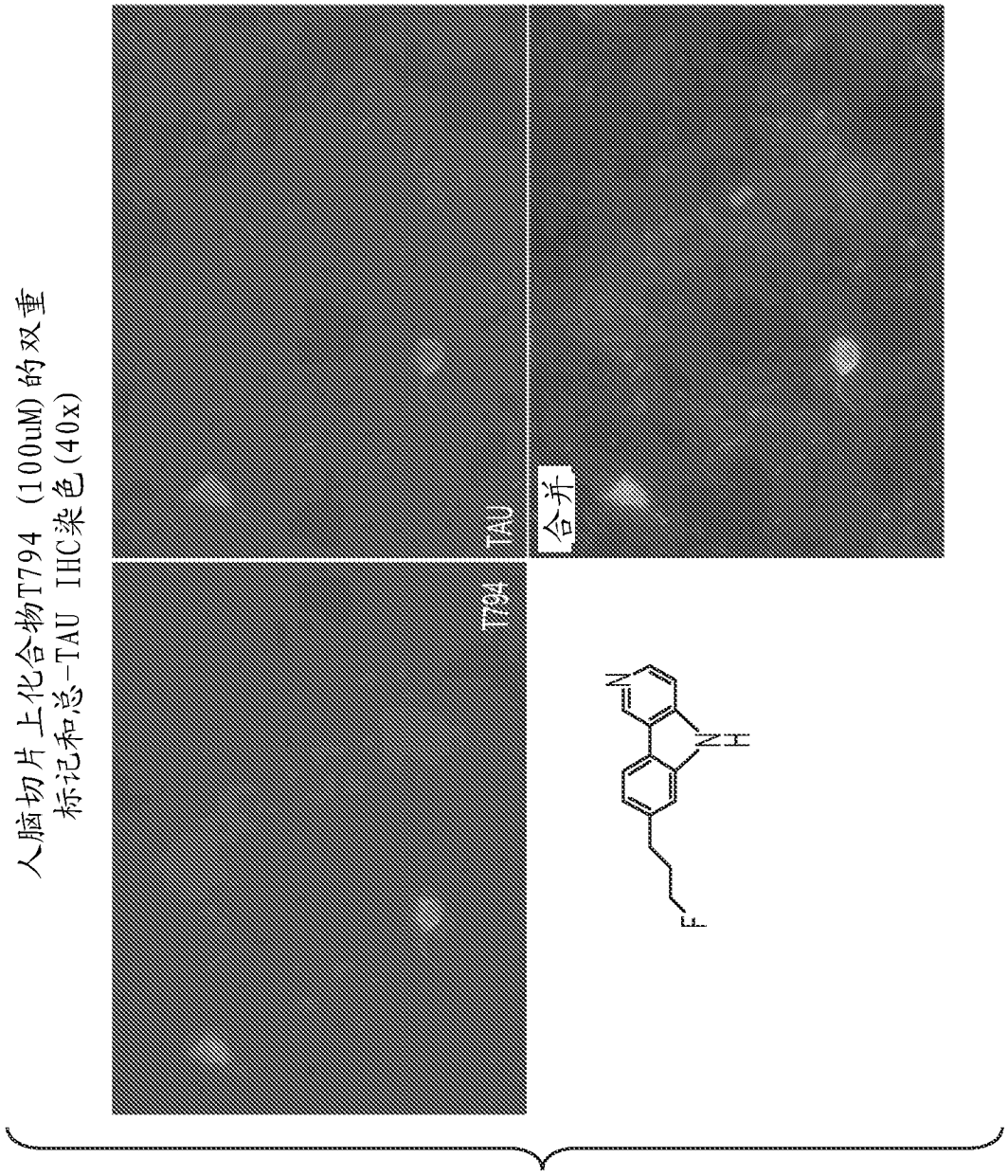


图 11

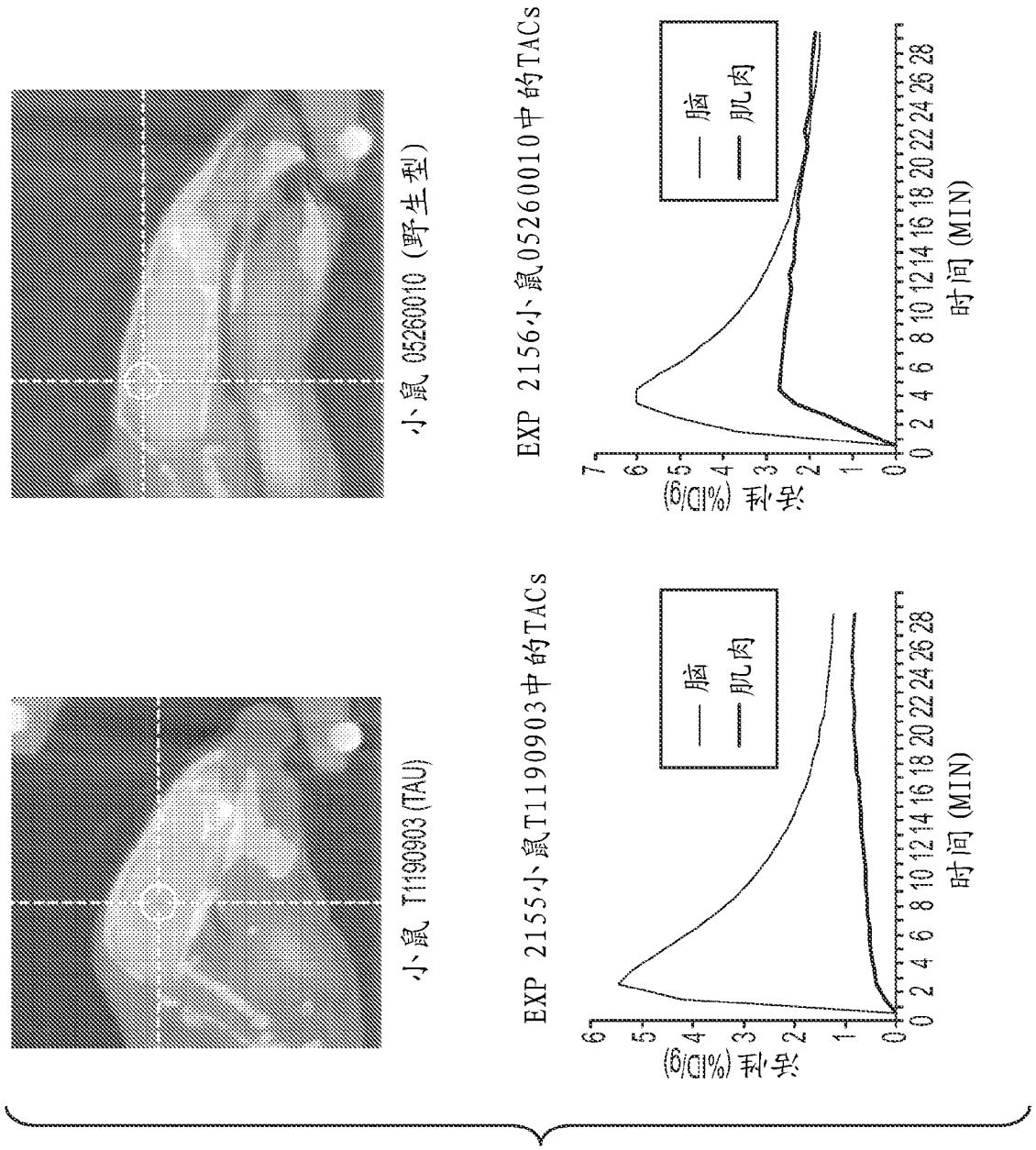

小鼠 05260010 (野生型)
EXP 2156小鼠05260010中的TACs
脑
肌肉
活性 (%ID/g)
时间 (MIN)
小鼠 T1190903 (TAU)
EXP 2155小鼠T1190903中的TACs
脑
肌肉
活性 (%ID/g)
时间 (MIN)

图 12

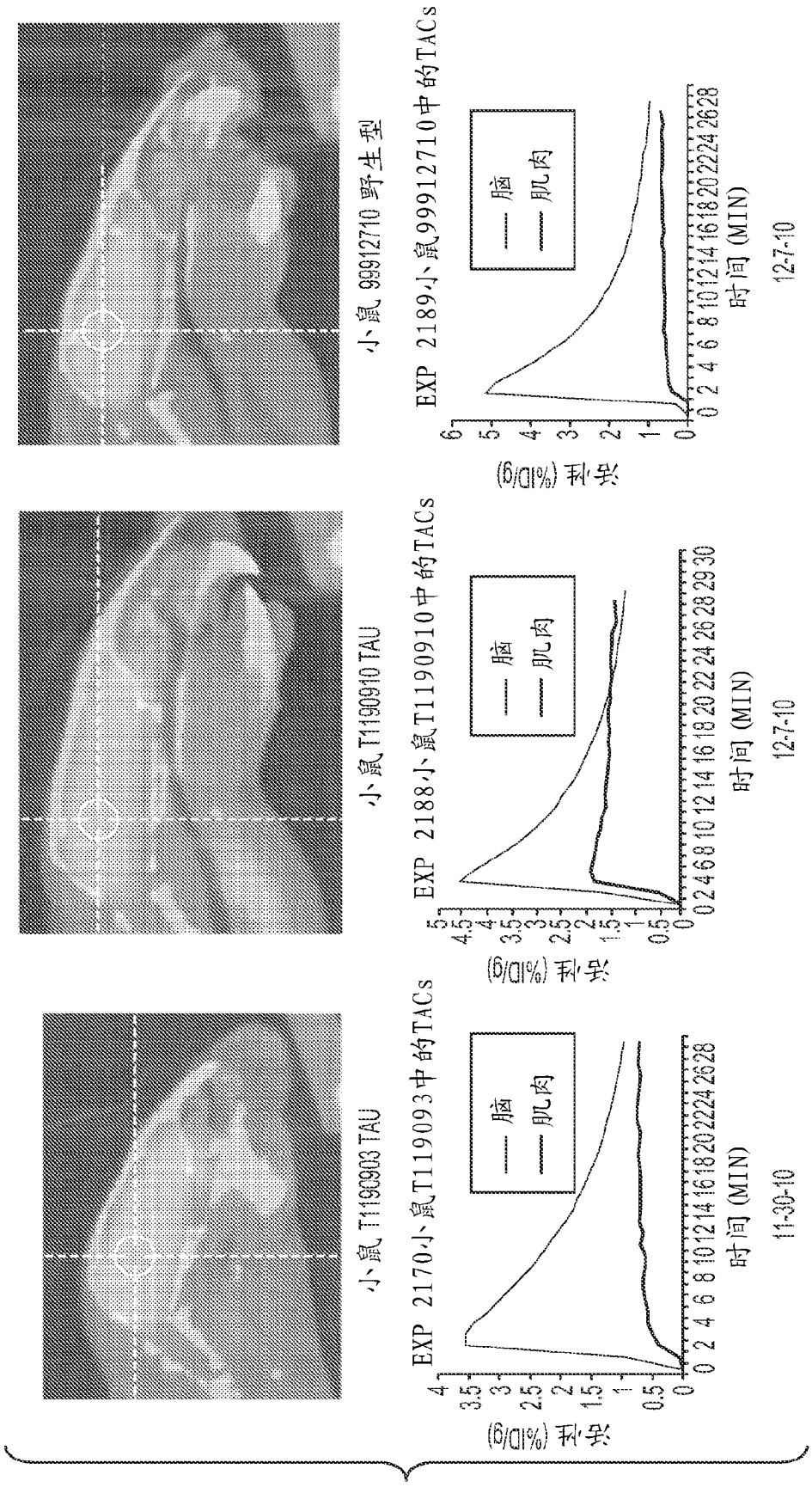

小鼠 T1190903 TAU
EXP 2170小鼠T1190903中的TACs
脑
肌肉
活性 (%ID/g)
时间 (MIN)
11-30-10
小鼠 T1190910 TAU
EXP 2188小鼠T1190910中的TACs
脑
肌肉
活性 (%ID/g)
时间 (MIN)
12-7-10
小鼠 99912710 野生型
EXP 2189小鼠99912710中的TACs
脑
肌肉
活性 (%ID/g)
时间 (MIN)
12-7-10

图 13

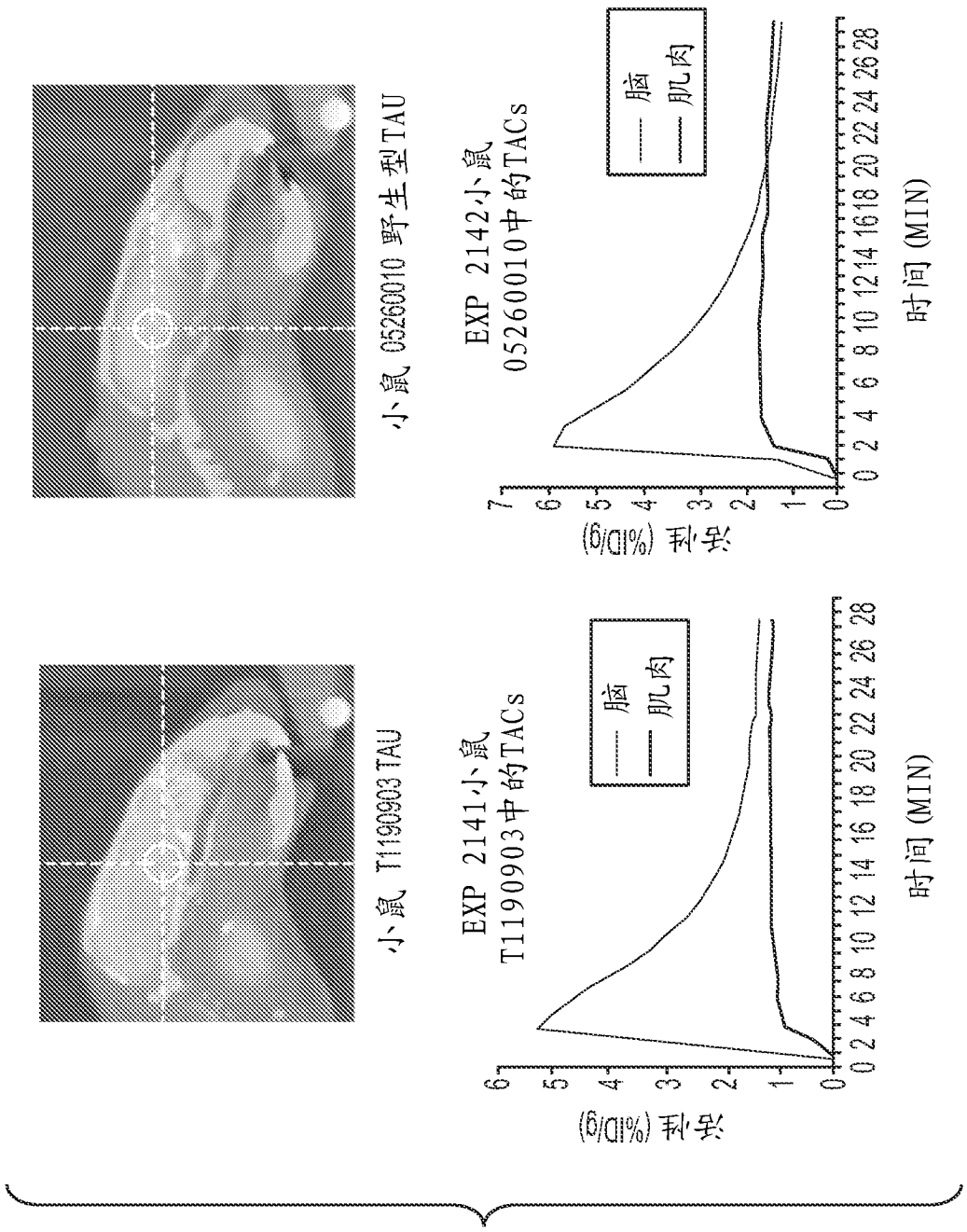

小鼠 05260010 野生型TAU
EXP 2142小鼠
05260010中的TACs
脑
肌肉
活性 (%ID/g)
时间 (MIN)
小鼠 T1190903 TAU
EXP 2141小鼠
T1190903中的TACs
脑
肌肉
活性 (%ID/g)
时间 (MIN)

图 14