



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101889013 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 03

(21) 申请号 200880119947. 7

A61K 31/4353(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 12. 03

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

11/952, 340 2007. 12. 07 US

11/952, 325 2007. 12. 07 US

W0 2005/077946 A1, 2005. 08. 25, 说明书第 14 页, 化合物 VI 和 VII.

Fang Zheng, et al.. Computational neural network analysis of the affinity of lobeline and tetrabenazine analogs for the vesicular monoamine transporter-2. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry》. 2007, 第 15 卷 2975 - 2992.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 06. 04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/085304 2008. 12. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/073677 EN 2009. 06. 11

Rajesh Goswami, et al.. Fluoroalkyl derivatives of dihydrotetrabenazine as positron emission tomography imaging agents targeting vesicular monoamine transporters. 《Nuclear Medicine and Biology》. 2006, 第 33 卷 685 - 694.

(73) 专利权人 通用电气公司

地址 美国纽约州

Michael R. Kilbourn, et al.. Pharmacokinetics of [18F]fluoroalkyl derivatives of dihydrotetrabenazine in rat and monkey brain. 《Nuclear Medicine and Biology》. 2007, 第 34 卷 (第 3 期), 233 - 237.

(72) 发明人 K·K·D·阿马拉辛赫

M·J·里谢尔 S·R·丁

B·F·约翰逊

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 徐晶 艾尼瓦尔

审查员 楼兴隆

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

C07D 455/06(2006. 01)

权利要求书3页 说明书40页

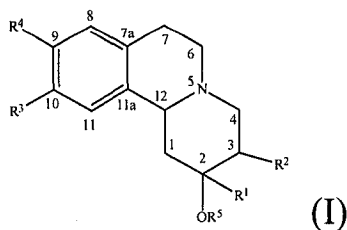
(54) 发明名称

作为成像剂和探针的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物

(57) 摘要

本发明提供了新型氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物。所述氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物以外消旋和富对映异构体两种形式提供且可包含氟-18和氟-19中的一种或两种。所述氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物显示对 VMAT-2 具有高亲和力, VMAT-2 为与人糖尿病相关的生物标记。包含氟-18 基团的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物可用作靶向 VMAT-2 生物标记的 PET 成像剂。非放射性标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物可用作探针用于发现 PET 成像剂。

1. 一种具有结构 I 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物

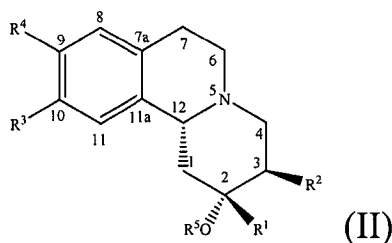


其中 R^1 为 C_1-C_{10} 氟烷基 ; R^2 为 C_1-C_{10} 烷基 ; R^3 为氢或 C_1-C_6 烷氧基 ; R^4 为氢或 C_1-C_6 烷氧基 ; 且 R^5 为氢、(C_1-C_6 烷基) 羰基 ;

并且所述化合物包含氟 -18 原子。

2. 权利要求 1 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 所述化合物富含对映异构体。

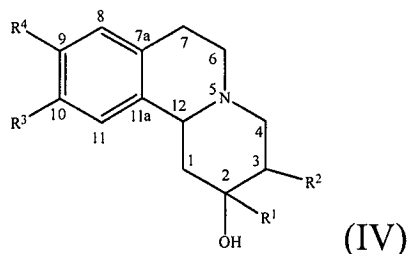
3. 权利要求 2 的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 所述化合物包含具有结构 II 的主要组分对映异构体



其中 R^1 为 C_1-C_{10} 氟烷基 ; R^2 为 C_1-C_{10} 烷基 ; R^3 为氢或 C_1-C_6 烷氧基 ; R^4 为氢或 C_1-C_6 烷氧基 ; 且 R^5 为氢、(C_1-C_6 烷基) 羰基 ;

并且所述化合物包含氟 -18 原子。

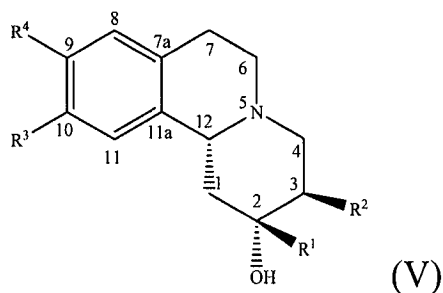
4. 一种具有结构 IV 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物



其中 R^1 为 C_1-C_{10} 氟烷基 ; R^2 为 C_1-C_{10} 烷基 ; R^3 为氢或 C_1-C_6 烷氧基 ; R^4 为氢或 C_1-C_6 烷氧基 ;

并且所述化合物包含氟 -18 原子。

5. 权利要求 4 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 所述化合物包含具有结构 V 的主要组分对映异构体



其中 R^1 为 C_1-C_{10} 氟烷基 ; R^2 为 C_1-C_{10} 烷基 ; R^3 为氢或 C_1-C_6 烷氧基 ; R^4 为氢或 C_1-C_6 烷氧基

基；

并且所述化合物包含氟-18 原子。

6. 权利要求 3 或 5 的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 所述化合物至少 80% 富对映异构体。

7. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中

R^1 选自 C_{2-6} 氟烷基；

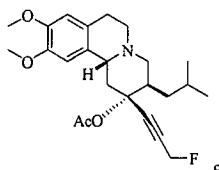
R^2 选自 C_{1-6} 烷基；

R^3 和 R^4 各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基；

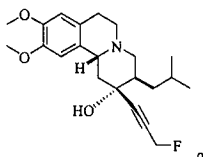
R^5 选自氢和 $(C_{1-6}$ 烷基) 羰基。

8. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 $-OR^5$ 为酯部分。

9. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 所述化合物具有以下结构：



10. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 所述化合物具有以下结构：



11. 权利要求 1-10 中任一项的化合物的盐。

12. 一种药物制剂, 所述制剂包含权利要求 1-10 中任一项的化合物或权利要求 11 的化合物的盐和药学上可接受的赋形剂。

13. 权利要求 1-10 的化合物或权利要求 11 的化合物的盐在制备用于在受试者中检测 VMAT-2 的药物中的用途, 其中所述检测包括：

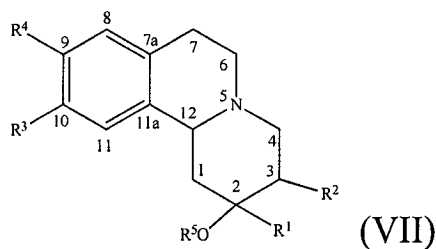
通过体内 PET 成像检测所述氟-18 标记的化合物的摄取。

14. 权利要求 1-10 的化合物或权利要求 11 的化合物的盐在制备用于在受试者中对 VMAT-2 相关病症进行体内诊断或成像的药物中的用途, 其中所述诊断或成像包括通过体内 PET 成像技术检测所述化合物的摄取。

15. 权利要求 14 的用途, 其中所述 VMAT-2 相关病症为糖尿病。

16. 权利要求 14 的用途, 其中所述受试者为人。

17. 一种具有结构 VII 的亲氟化合物



其中 R^1 为包含至少一个对与亲核氟离子或亲电氟化试剂反应敏感的官能团的 C_1-C_{10} 烷基； R^2 为 C_1-C_{10} 烷基； R^3 为氢或 C_1-C_6 烷氧基； R^4 为氢或 C_1-C_6 烷氧基；且 R^5 为氢、 $(C_1-C_6$ 烷

基) 羰基。

18. 权利要求 17 的亲氟化合物, 其中 R^1 为包含至少一个对与亲核氟离子反应敏感的官能团的 C_1-C_{10} 炔基。

19. 权利要求 17 或 18 的亲氟化合物, 所述化合物富对映异构体。

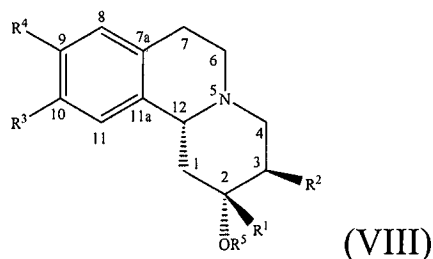
20. 权利要求 17 或 18 的亲氟化合物, 所述化合物包含至少 95% 摩尔的在环的 12- 位具有 R 构型的对映异构体。

21. 权利要求 17 或 18 的亲氟化合物, 所述化合物包含至少 95% 摩尔的在环的 2- 位具有 R 构型的对映异构体。

22. 权利要求 17 或 18 的亲氟化合物, 其中相对于在环的 12- 位的氢, 在环的 2- 位的基团 R^1 具有顺式构型。

23. 权利要求 17 或 18 的亲氟化合物, 其中 $-OR^5$ 为酯部分。

24. 一种富对映异构体的亲氟化合物, 所述化合物包含具有结构 VIII 的主要组分对映异构体



其中 R^1 为包含至少一个对与亲核氟离子或亲电氟化试剂反应敏感的官能团的 C_1-C_{10} 炔基; R^2 为 C_1-C_{10} 烷基; R^3 为氢或 C_1-C_6 烷氧基; R^4 为氢或 C_1-C_6 烷氧基; 且 R^5 为氢、(C_1-C_6 烷基) 羰基。

25. 权利要求 24 的富对映异构体的亲氟化合物, 所述化合物包含至少 80% 摩尔的具有结构 VIII 的对映异构体。

26. 权利要求 24 的富对映异构体的亲氟化合物, 所述化合物包含至少 95% 摩尔的具有结构 VIII 的对映异构体。

27. 权利要求 24 的富对映异构体的亲氟化合物, 其中 R^1 包含至少一个对与亲核氟离子反应敏感的官能团。

作为成像剂和探针的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物

[0001] 发明背景

[0002] 本发明涉及与丁苯那嗪相关的甲醇化合物以及可用于制备所述氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的中间体。

[0003] 自从 1957 年 (Pletscher, A. (1957), Release of 5-hydroxytryptamine by benzoquinolizine derivatives with sedative action (通过具有镇静作用的苯并喹嗪衍生物 5-羟色胺的释放), Science 126, 507) 的第一次报道以来, 广泛研究了丁苯那嗪及结构上相关的化合物, 多种丁苯那嗪 (TBZ) 化合物及丁苯那嗪的衍生物已显示有希望用于治疗影响人健康的多种状况。例如, 已确定二氢丁苯那嗪作为用于治疗精神分裂症和其他精神病的药物 (例如参见 WO 2007017654A1), 且丁苯那嗪已显示有希望作为治疗亨廷顿病的药物 (Neurology (2006), 66 (3), 366-372)。虽然用于丁苯那嗪及其衍生物的生物学研究的大多数制剂在外消旋物上进行, 在至少一种情况下, 分别测试的对映异构体表现出的生物学活性具有高度差异 (参见 Koeppe, R. A. 等人 (1999) Assessment of extrastriatal vesicular monoamine transporter binding site density using stereoisomers of [11C] dihydrotetrabenazine (使用 [11C] 二氢丁苯那嗪的立体异构体评价外纹状体囊泡单胺转运体结合部位密度), J Cereb Blood Flow Metab 19, 1376-1384)。

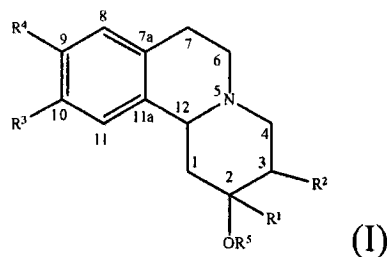
[0004] 更近来, 结合氟-18 原子的 9-去甲基 (±)-二氢丁苯那嗪的衍生物已显示可用作 PET 成像剂, Nuclear Medicine and Biology 33 (2006) 685-694。还参见 Nuclear Medicine and Biology 34 (2007) 239-246; 和 Nuclear Medicine and Biology 34 (2007) 233-237。

[0005] 本发明提供了一类新的氟化丁苯那嗪衍生物和氟化丁苯那嗪类似物, 且公开了有效的合成方案, 该合成方案可用于制备富对映异构体或外消旋形式的此类化合物。本发明提供的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物可用作 PET 成像剂、用于 PET 成像剂研究的探针以及治疗剂。此外, 本发明提供了新型合成中间体组合物, 所述组合物可用于制备本丁苯那嗪衍生物的一种或两种对映异构体。

[0006] 发明概述

[0007] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种具有结构 I 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物

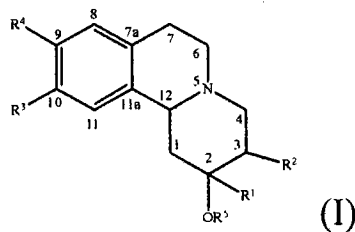
[0008]



[0009] 其中 R^1 为 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团; R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团; R^3 氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团; R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团; 且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。

[0010] 在另一实施方案中, 本发明提供了一种包含具有结构 I 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的 PET 成像剂

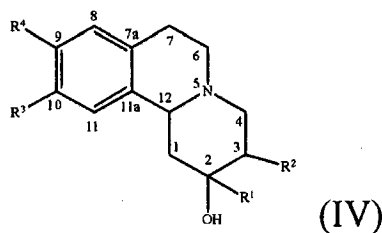
[0011]



[0012] 其中 R^1 为包含至少一个氟-18 原子的 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。

[0013] 在又一实施方案中，本发明提供了一种具有结构IV的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物

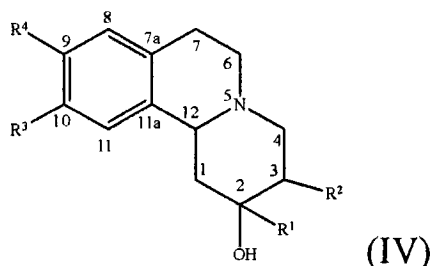
[0014]



[0015] 其中 R^1 为 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团。

[0016] 在又一实施方案中，本发明提供了一种包含具有结构IV的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的 PET 成像剂

[0017]



[0018] 其中 R^1 为 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团。

[0019] 发明详述

[0020] 在以下说明书和随后的权利要求中，涉及多种术语，这些术语定义为具有以下含义。

[0021] 除非上下文明确说明，否则单数形式包括复数对象。

[0022] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，且该描述包括事件发生的情况和事件不发生的情况。

[0023] 本文使用的术语“溶剂”可指单种溶剂或多种溶剂的混合物。

[0024] 在整个说明书和权利要求中使用的近似措辞可适用于修饰任何数量表述，该数量可变化但不会导致相关的基本功能发生变化。因此，术语如“约”修饰的数值不局限于指定的精确值。在一些情况下，近似措辞可相应于测量该值的仪器的精度。

[0025] 本文使用的术语“芳族基团”是指包含至少一个芳族基团的价态至少为 1 的原子

排列。包含至少一个芳族基团的价态至少为 1 的原子排列可包含杂原子（例如氮、硫、硒、硅和氧），或可排他地由碳和氢组成。本文使用的术语“芳族基团”包括但不限于苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、萘基、亚苯基和联苯基。如上所述，所述芳族基团包含至少一个芳族基团。芳族基团一定为具有 $4n+2$ 个“离域”电子的环状结构，其中“ n ”为等于 1 或更大的整数，如苯基 ($n = 1$)、噻吩基 ($n = 1$)、呋喃基 ($n = 1$)、萘基 ($n = 2$)、萘基 ($n = 2$)、蒽基 ($n = 3$) 等等所示。芳族基团还可包含非芳族组分。例如，苄基为芳族基团，其包含苯环（芳族基团）和亚甲基（非芳族组分）。类似地，四氢萘基为包含与非芳族组分 $-(CH_2)_4-$ 稠合的芳族基团 ($C_{10}H_8$) 的芳族基团。为了方便起见，术语“芳族基团”在本文中定义为包括宽范围的官能团，例如烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代芳族基团、共轭二烯基团、醇基、醚基、醛基、酮基、羧酸基、酰基（例如羧酸衍生物，例如酯和酰胺）、氨基、硝基，等等。例如，4-甲基苯基为包含甲基的 C_7 芳族基团，其中甲基为一种为烷基的官能团。类似地，2-硝基苯基为包含硝基的 C_6 芳族基团，其中硝基为一种官能团。芳族基团包括卤代芳族基团，例如 4-三氟甲基苯基、六氟亚异丙叉基双（4-苯-1-基氧基）（即， $-OPhC(CF_3)_2PhO-$ ）、4-氯甲基苯-1-基、3-三氟乙烯基-2-噻吩基、3-三氯甲基苯-1-基（即， $3-CCl_3Ph-$ ）、4-(3-溴丙-1-基)苯-1-基（即， $4-BrCH_2CH_2CH_2Ph-$ ），等等。芳族基团的其他实例包括 4-烯丙氧基苯-1-氧基、4-氨基苯-1-基（即， $4-H_2NPh-$ ）、3-氨基羰基苯-1-基（即， NH_2COPh- ）、4-苯甲酰基苯-1-基、二氰基甲叉基双（4-苯-1-基氧基）（即， $-OPhC(CN)_2PhO-$ ）、3-甲基苯-1-基、亚甲基双（4-苯-1-基氧基）（即， $-OPhCH_2PhO-$ ）、2-乙基苯-1-基、苯基乙烯基、3-甲酰基-2-噻吩基、2-己基-5-呋喃基、六亚甲基-1,6-双（4-苯-1-基氧基）（即， $-OPh(CH_2)_6PhO-$ ）、4-羟基甲基苯-1-基（即， $4-HOCH_2Ph-$ ）、4-巯基甲基苯-1-基（即， $4-HSCH_2Ph-$ ）、4-甲硫基苯-1-基（即， $4-CH_3SPh-$ ）、3-甲氧基苯-1-基、2-甲氧基羰基苯-1-基氧基（例如，甲基水杨基）、2-硝基甲基苯-1-基（即， $2-NO_2CH_2Ph$ ）、3-三甲基甲硅烷基苯-1-基、4-叔丁基二甲基甲硅烷基苯-1-基、4-乙烯基苯-1-基、乙烯叉基双（苯基），等等。术语“ C_3-C_{10} 芳族基团”包括包含至少 3 个但不多于 10 个碳原子的芳族基团。芳族基团 1-咪唑基 ($C_3H_2N_2-$) 表示 C_3 芳族基团。苄基 (C_7H_7-) 表示 C_7 芳族基团。

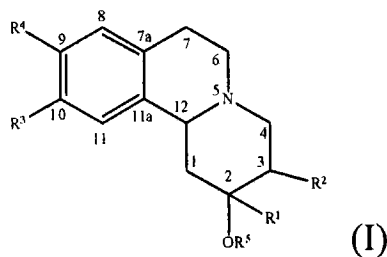
[0026] 本文使用的术语“脂环族基团”是指价态至少为 1 且包含为环状但不为芳族的原子排列的基团。本文定义的“脂环族基团”不包含芳族基团。“脂环族基团”可包含一种或多种非环状组分。例如，环己基甲基 ($C_6H_{11}CH_2-$) 为脂环族基团，其包含环己基环（为环状但不为芳族的原子排列）和亚甲基（非环状组分）。脂环族基团可包含杂原子（例如氮、硫、硒、硅和氧），或可排他地由碳和氢组成。为了方便起见，术语“脂环族基团”在本文中定义为包括宽范围的官能团，例如烷基、烯基、炔基、卤代烷基、共轭二烯基团、醇基、醚基、醛基、酮基、羧酸基、酰基（例如羧酸衍生物，例如酯和酰胺）、氨基、硝基，等等。例如，4-甲基环戊-1-基为包含甲基的 C_6 脂环族基团，其中甲基为一种为烷基的官能团。类似地，2-硝基环丁-1-基为包含硝基的 C_4 脂环族基团，其中硝基为一种官能团。脂环族基团可包含一个或多个卤素原子，这些卤素原子可相同或不同。卤素原子包括，例如，氟、氯、溴和碘。包含一个或多个卤素原子的脂环族基团包括 2-三氟甲基环己-1-基、4-溴二氟甲基环辛-1-基、2-氯二氟甲基环己-1-基、六氟亚异丙叉基-2,2-双（环己-4-基）（即， $-C_6H_{10}C(CF_3)_2C_6H_{10}-$ ）、2-氯甲基环己-1-基、3-二氟亚甲基环己-1-基、4-三氯甲基环己-1-基氧基、4-溴二氯甲基环己-1-基硫基、2-溴乙基环戊-1-基、2-溴丙基环己-1-基

氧基(例如, $\text{CH}_3\text{CHBrCH}_2\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}-$), 等等。脂环族基团的其他实例包括 4-烯丙氧基环己-1-基、4-氨基环己-1-基(即, $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_{10}-$)、4-氨基羰基环戊-1-基(即, $\text{NH}_2\text{COC}_5\text{H}_8-$)、4-乙酰氧基环己-1-基、2,2-二氰基亚异丙叉基双(环己-4-基氧基)(即, $-\text{OC}_6\text{H}_{10}\text{C}(\text{CN})_2\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}-$)、3-甲基环己-1-基、亚甲基双(环己-4-基氧基)(即, $-\text{OC}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}-$)、1-乙基环丁-1-基、环丙基乙烯基、3-甲酰基-2-四氢呋喃基、2-己基-5-四氢呋喃基、六亚甲基-1,6-双(环己-4-基氧基)(即, $-\text{OC}_6\text{H}_{10}(\text{CH}_2)_6\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}-$)、4-羟基甲基环己-1-基(即, $4-\text{HOCH}_2\text{C}_6\text{H}_{10}-$)、4-巯基甲基环己-1-基(即, $4-\text{HSCH}_2\text{C}_6\text{H}_{10}-$)、4-甲硫基环己-1-基(即, $4-\text{CH}_3\text{SC}_6\text{H}_{10}-$)、4-甲氧基环己-1-基、2-甲氧基羰基环己-1-基氧基($2-\text{CH}_3\text{OCOC}_6\text{H}_{10}\text{O}-$)、4-硝基甲基环己-1-基(即, $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{10}-$)、3-三甲基甲硅烷基环己-1-基、2-叔丁基二甲基甲硅烷基环戊-1-基、4-三甲氧基甲硅烷基乙基环己-1-基(例如, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{10}-$)、4-乙烯基环己烯-1-基、乙烯叉基双(环己基), 等等。术语“ $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 脂环族基团”包括包含至少 3 个但不多于 10 个碳原子的脂环族基团。脂环族基团 2-四氢呋喃基($\text{C}_4\text{H}_7\text{O}-$)表示 C_4 脂环族基团。环己基甲基($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2-$)表示 C_7 脂环族基团。

[0027] 本文使用的术语“脂族基团”是指由不为环状的直链或支链的原子排列构成的价态至少为 1 的有机基团。脂族基团定义为包含至少一个碳原子。包含脂族基团的原子排列可包含杂原子(例如氮、硫、硅、硒和氧), 或可排他地由碳和氢组成。为方便起见, 文中定义的术语“脂族基团”包括宽范围的官能团作为“不为环状的直链或支链的原子排列”的部分, 例如烷基、烯基、炔基、卤代烷基、共轭二烯基团、醇基、醚基、醛基、酮基、羧酸基、酰基(例如羧酸衍生物例如酯和酰胺)、氨基、硝基, 等等。例如, 4-甲基戊-1-基为包含甲基的 C_6 脂族基团, 其中甲基为一种为烷基官能团。类似地, 4-硝基丁-1-基为包含硝基的 C_4 脂族基团, 其中硝基为一种官能团。脂族基团可为包含一个或多个卤素原子的卤代烷基, 这些卤素原子可相同或不同。卤素原子包括, 例如, 氟、氯、溴和碘。包含一个或多个卤素原子的脂族基团包括烷基卤化物三氟甲基(alkyl halidestrifluoromethyl)、一溴二氟甲基、一氯二氟甲基、六氟亚异丙叉基、氯甲基、二氟乙烯叉基、三氯甲基、一溴二氯甲基、溴乙基、2-溴三亚甲基(例如, $-\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2-$), 等等。脂族基团的其他实例包括烯丙基、氨基羰基(即, $-\text{CONH}_2$)、羰基、2,2-二氰基亚异丙叉基(即, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CN})_2\text{CH}_2-$)、甲基(即, $-\text{CH}_3$)、亚甲基(即, $-\text{CH}_2-$)、乙基、亚乙基、甲酰基(即, $-\text{CHO}$)、己基、六亚甲基、羟基甲基(即, $-\text{CH}_2\text{OH}$)、巯基甲基(即, $-\text{CH}_2\text{SH}$)、甲硫基(即, $-\text{SCH}_3$)、甲硫基甲基(即, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$)、甲氧基、甲氧基羰基(即, $\text{CH}_3\text{OCO}-$)、硝基甲基(即, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$)、硫代羰基、三甲基甲硅烷基(即, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$)、叔丁基二甲基甲硅烷基、3-三甲氧基甲硅烷基丙基(即, $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、乙烯基、乙烯叉基, 等等。进一步举例说明, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 脂族基团包含至少一个但不多于 10 个碳原子。甲基(即, CH_3-)为 C_1 脂族基团的实例。癸基(即, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9-$)为 C_{10} 脂族基团的实例。

[0028] 如上所述, 在一个实施方案中, 本发明提供了一种具有结构 I 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物

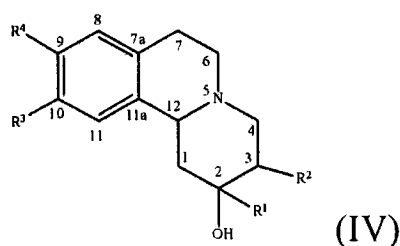
[0029]



[0030] 其中 R^1 为 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。

[0031] 如上所述，在另一实施方案中，本发明提供了一种具有结构IV的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物

[0032]



[0033] 其中 R^1 为 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团。

[0034] 本领域技术人员将理解，术语“氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物”是指落入通用结构 I 的范围内的化合物，且包括其中 R^5 为氢的化合物（在环的 2- 位具有叔羟基的氟烷基丁苯那嗪化合物）以及其中 R^5 为 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团的化合物（在环的 2- 位结合有叔羟基衍生物的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物）。为了方便起见，通用结构 I 定义的化合物在本文中不时称为“丁苯那嗪甲醇化合物”。

[0035] 在式（I）和（IV）的化合物中以及在本发明的以下其他方面中：

[0036] R^1 适宜地选自 C_{1-6} 氟烷基、 C_{2-6} 氟烯基、 C_{2-6} 氟炔基、 C_{1-6} 氟烷氧基（ C_{1-6} 烷基）、 C_{1-6} 氟卤代烷基、 C_{1-6} 氟羟烷基和 C_{1-6} 氟烷基羰基（ C_{1-6} 烷基）。在本发明的一方面， R^1 为 C_{2-6} 氟炔基。

[0037] R^2 适宜地选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基，且更适宜地为 C_{1-6} 烷基；

[0038] R^3 和 R^4 各自独立适宜地选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

[0039] 在式（I）化合物中以及在本发明的以下相关方面中， R^5 适宜地选自氢、（ C_{1-6} 烷基）羰基和苯基。在一方面， R^5 为氢。在单独的一方面， R^5 为（ C_{1-6} 烷基）羰基，更适宜为 $CH_3C(O)-$ 。

[0040] 本发明提供的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物在本文中显示对 2 型囊泡单胺转运体（VMAT-2）具有高亲和力，VMAT-2 为一种生物标记，其特别与人类患者的糖尿病性活性相关。已发现，在该系列新型氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物中，用包含氟原子的脂族基团在丁苯那嗪结构的环的 2- 位取代对于 VMAT-2 结合是耐受的，该发现能使本发明化合物在靶向 VMAT-2 生物标记的研究中可用作正电子发射断层扫描（PET）成像剂。

[0041] 因此，在一个实施方案中，本发明提供了落入通用结构 I 的范围内的包含氟 -18

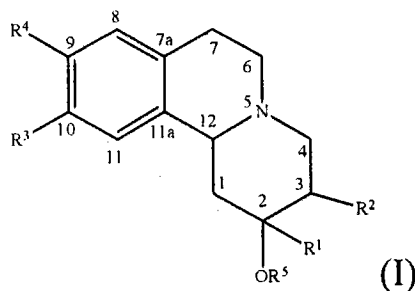
原子的放射性标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物。在一个供选的实施方式中,本发明提供了落入通用结构IV的范围内的包含氟-18原子的放射性标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物。氟-18标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物I和氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物IV适于用于用于正电子发射断层扫描(PET)筛选人类患者的成像剂,例如,用于与糖尿病相关的病理状况。正电子发射断层扫描已成为对人的健康至关重要的医学成像技术。

[0042] 在一个供选的实施方式中,本发明提供了落入通用结构I的范围且包含氟-19原子的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,氟-19为氟的稳定的同位素。包含氟-19原子的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物可用于确定对标靶生物标记(例如VMAT-2)具有最优亲和力的那些氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的结合研究。给定的包含氟-19的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物对于标靶生物标记(例如VMAT-2)的显著的结合亲和力为用于相应的包含氟-18的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的PET成像的可靠预示。如本文所公开的,氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物I和IV显示对生物标记VMAT-2具有显著的结合亲和力。

[0043] 尽管在整个本发明公开中相当关注人的健康,本发明提供的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物可在多种人和动物疾病的研究和治疗中用作成像剂、研究成像剂的探针以及用作治疗剂。

[0044] 具有结构I的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物示于下表1。

[0045]



[0046] 表1具有结构I的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的实例

[0047]

条 目	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	环位置* 立体化学		
						RP-2	RP-3	RP-12
1a			CH ₃	CH ₃	Ac	R/S	R/S	R/S
1b			CH ₃	CH ₃	Ac	R	R	R
1c			CH ₃ O	CH ₃ O	Ph	R/S	R/S	R/S
1d			CH ₃ O	CH ₃ O	H	S	S	S
1e			EtO	CH ₃ O	Ph	R	S	R
1f			EtO	EtO	Ac	S	R	S
1g			CH ₃ CH ₂	CH ₃	Ph	R/S	R/S	R/S
1h			CH ₃ O	CH ₃ O	Ac	R	R	R
1i			CH ₃ O	CH ₃ O	H	R/S	R/S	R/S
1j			CH ₃ O	CH ₃	Ac	R/S	R/S	R/S
1k			CH ₃ O	H	H	R	R	R

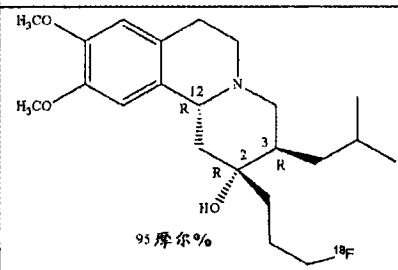
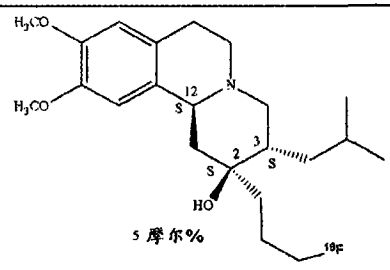
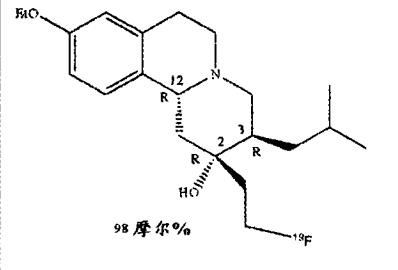
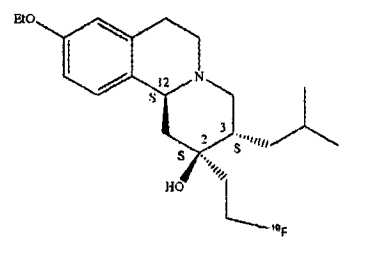
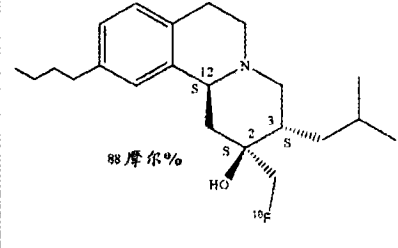
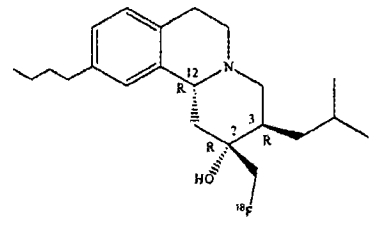
[0048] *RP-2 = 环 2- 位, RP-3 = 环 3- 位, RP-12 = 环 12- 位

[0049] 一般来说, 且在整个本公开中, 对于某一结构, 例如结构 I, 当未显示绝对或相对立体化学时, 该结构意欲包括所有可能的绝对和相对立体化学构型。因此, 结构 I 描述其中未显示绝对或相对立体化学的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物。同样, 结构 I 意欲表示包

括在环的 2- 位、3- 位和 12- 位具有 R 构型和 S 构型二者的外消旋化合物 1a(表 1) 的一类氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物。在另一实施方案中, 结构 I 表示在环的 2- 位、3- 位和 12- 位具有 R 构型(绝对立体化学) 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 1b(表 1)。在又一实施方案中, 结构 I 表示具有与化合物 1b 相反的绝对立体化学的化合物 1d(表 1)。本领域普通技术人员将理解, 示于本文表 1 中的各个氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物示例性地说明落入通用结构 I 的范围内的丁苯那嗪(TBZ) 衍生物。

[0050] 如上所述, 在一个实施方案中, 本发明提供了一种具有结构 I 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 其可为外消旋混合物(例如化合物 1a(表 1))、单一对映异构体(例如化合物 1b(表 1))、或富含单一主要组分对映异构体的富对映异构体的组合物。下表 2 中的条目 2a-2c 示例性地说明包含主要组分对映异构体和至少一种次要组分对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 I。

[0051] 表 2 包含主要组分对映异构体和至少一种次要组分对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 I

条目	主要组分对映异构体的结构	次要组分对映异构体的结构
2a		
2b		
2c		

[0053] 在表 2 中, 氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物包含主要组分对映异构体(其结构示于表头“主要组分对映异构体的结构”下面) 和“次要组分对映异构体”。在示于表 2 的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物中, 主要组分对映异构体的摩尔百分数用“%摩尔”表示, 是指具有所示结构的主要组分对映异构体相对于组合物中所有其他氟烷基丁苯那嗪甲醇组分的量的摩尔百分数。就该讨论的目的而言, 氟烷基丁苯那嗪甲醇为落入通用结构 I 的范围内的任何化合物。条目 2a 表示包含 95% 摩尔的所示 R, R, R 主要组分对映异构体和较少量的 S,

S, S 次要组分对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物。条目 2c 表示包含 88% 摩尔的具有所示结构的 S, S, S 主要组分对映异构体和较少量的 R, R, R 次要组分对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物。本领域技术人员将理解, 本发明提供的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物可包含主要组分对映异构体、次要组分对映异构体和另外的非对映异构的氟烷基丁苯那嗪甲醇组分。在一个实施方案中, 本发明提供了包含主要组分对映异构体和相关的非对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物。在一个供选的实施实施方案中, 本发明提供了不具有主要组分对映异构体且为非对映混合物的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物。

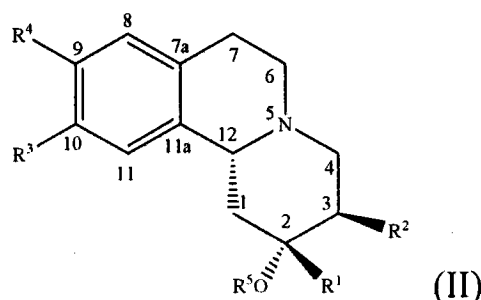
[0054] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种结构 I 表示的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 其富含对映异构体, 且包含至少 95% 摩尔 (mole%) 的在环的 12- 位具有 R 构型的对映异构体。

[0055] 在一个供选的实施实施方案中, 本发明提供了一种结构 I 表示的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 其富含对映异构体, 且包含至少 95% 摩尔 (mole%) 的在环的 2- 位具有 R 构型的对映异构体。

[0056] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种具有结构 I 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 其中相对于在环的 12- 位的氢, 在环的 2- 位的氟化脂族基团 ($-R^1$) 具有顺式构型。表 2 的条目 2a-2b 的主要组分对映异构体示例性地说明其中相对于在环的 12- 位的氢, 在环的 2- 位的氟化脂族部分 ($-R^1$) 具有顺式构型的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物。

[0057] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 所述化合物包含具有结构 II 的主要组分对映异构体

[0058]



[0059] 其中 R^1 为 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团; R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团; R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团; R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团; 且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。

[0060] 具有结构 II 的主要组分对映异构体示于下表 3。

[0061] 表 3 具有结构 II 的主要组分对映异构体

[0062]

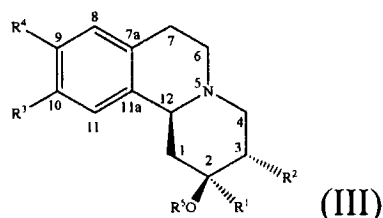
条目	结构
3a	
3b	
3c	

[0063] 在一个实施方案中,本发明提供了一种包含至少 80% 摩尔的具有结构 II 的对映异构体的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,例如包含条目 3a(表 3) 的化合物的组合物,其中相对于组合物中的所有其他氟烷基丁苯那嗪甲醇组分的量,所示 R, R, R 对映异构体占至少 80% 摩尔。

[0064] 在一个供选的实施实施方案中,本发明提供了一种包含至少 95% 摩尔的具有结构 II 的对映异构体的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,例如包含条目 3b(表 3) 的化合物的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物,其中相对于组合物中的所有其他氟烷基丁苯那嗪甲醇组分的量,所示对映异构体占至少 95% 摩尔。

[0065] 在一个实施方案中,本发明提供了一种富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,所述化合物包含具有结构 III 的主要组分对映异构体

[0066]



[0067] 其中 R^1 为 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团; R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团; R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团; R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团; 且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。

[0068] 具有结构 III 的主要组分对映异构体示于下表 4。

[0069] 表 4 具有结构 III 的主要组分对映异构体

[0070]

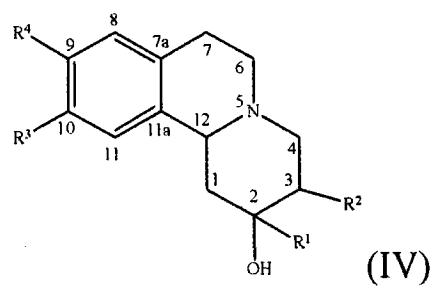
条目	结构
4a	
4b	
4c	

[0071] 在一个实施方案中,本发明提供了一种包含至少 80% 摩尔的具有结构 III 的对映异构体的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,例如包含条目 4a (表 4) 的化合物的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物,其中相对于组合物中的所有其他氟烷基丁苯那嗪甲醇组分的量,所示 S, S, S 对映异构体占至少 80% 摩尔。在另一实施方案中,本发明提供了一种包含至少 95% 摩尔的具有结构 III 的对映异构体的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,例如包含条目 4b (表 4) 的化合物氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物,其中相对于组合物中的所有其他氟烷基丁苯那嗪甲醇组分的量,所示 S, S, S 对映异构体占至少 95% 摩尔。

[0072] 如上所述,关于结构 I、II 和 III,在一个实施方案中,基团 $-OR^5$ 不是羟基,而是 C_1-C_{10} 脂族基团、 C_2-C_{10} 脂环族基团或 C_2-C_{20} 芳族基团。因此,在一个实施方案中,基团 $-OR^5$ 为酯部分,例如表 1 的条目 1a 所示的乙酸酯基,或例如芳基醚部分,例如表 1 的条目 1g 所示的苯氧基。在一个实施方案中,基团 $-OR^5$ 为选自甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、戊酸酯、己酸酯和庚酸酯的脂族酯部分。在一个供选的实施方案中,基团 $-OR^5$ 为甲硅烷基醚部分,例如三乙基甲硅烷基氧基。

[0073] 如上所述,本发明提供了新型氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 I 和 IV,且在某些实施方案中,本发明提供了新型氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 I 和 IV 的混合物。具有结构 IV 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物示于下表 5。

[0074]



[0075] 表 5 具有结构IV的亲氟丁苯那嗪甲醇化合物的实例

[0076]

条 目	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	环位置* 立体化学		
					RP-2	RP-3	RP-12
5a			CH ₃	CH ₃	R/S	R/S	R/S
5b			CH ₃	CH ₃	R	R	R
5c			CH ₃ O	CH ₃ O	R/S	R/S	R/S
5d			CH ₃ O	CH ₃ O	S	S	S
5e			EtO	CH ₃ O	R	R	R
5f			EtO	EtO	S	S	S
5g			CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	R/S	R/S	R/S
5h			CH ₃ O	CH ₃ O	R	R	R
5i			CH ₃ O	CH ₃ O	R/S	R/S	R/S
5j			CH ₃ O	CH ₂ CH ₃	R/S	R/S	R/S
5k			CH ₃ O	H	R	R	R

[0077] 结构IV表示一类氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,所述化合物包括在环的 2- 位、3- 位和 12- 位具有 R 构型和 S 构型二者的外消旋化合物 5a(表 5)。在另一实施方案中,结构IV表示在环的 2- 位、3- 位和 12- 位具有 R 构型(绝对立体化学)的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 5b(表 5)。在又一实施方案中,结构IV表示具有与化合物 5b 相反的绝对立体化学的化合物 5d(表 5)。本领域普通技术人员将理解,示于本文中表 5 的各个氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物示例性地说明了落入通用结构IV的范围内的丁苯那嗪甲醇衍生物。本领域技术人员还

将理解, 氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 5a、5c、5g、5i 和 5j 表示外消旋混合物。

[0078] 如上所述, 在一个实施方案中, 本发明提供了一种具有结构IV的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 所述化合物可为外消旋混合物 (例如化合物 5a (表 5))、单一对映异构体 (例如化合物 5b (表 5))、或富含单一主要组分对映异构体的富对映异构组合物。下表 6 中的条目 6a-6c 示例性地说明包含主要组分对映异构体和至少一种次要组分对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物IV。

[0079] 表 6 包含主要组分对映异构体和至少一种次要组分对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物IV

条目	主要组分对映异构体的结构	次要组分对映异构体的结构
6a	98 摩尔%	
6b	72 摩尔%	
6c	88 摩尔%	

[0081] 在表 6 中, 氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物包含主要组分对映异构体和次要组分对映异构体。在示于表 6 的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物中, 主要组分对映异构体的摩尔百分数用“mole%”表示, 是指具有所示结构的主要组分对映异构体相对于组合物中的所有其他氟烷基丁苯那嗪甲醇组分的量的摩尔百分数。就该讨论的目的而言, 氟烷基丁苯那嗪甲醇为落入通用结构 I 的范围内的任何化合物。本领域技术人员将理解, 落入通用结构IV的范围内的所有化合物也落入通用结构 I 的范围内。条目 6a 表示包含 98% 摩尔的所示 R,R,R 主

要组分对映异构体和较少量的 S, S, S 次要组分对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物。条目 6c 表示包含 88% 摩尔的具有所示结构的 S, S, S 主要组分对映异构体和较少量的 R, R, R 次要组分对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物。

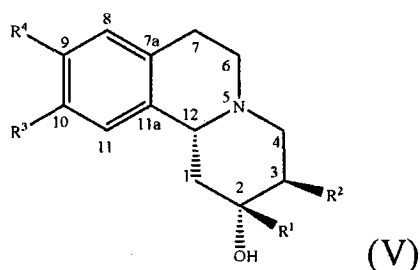
[0082] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种结构 IV 表示的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 其富含对映异构体, 且包含至少 95% 摩尔 (mole%) 的在环的 12- 位具有 R 构型的对映异构体。

[0083] 在一个供选的实施方案中, 本发明提供了一种结构 IV 表示的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 其富含对映异构体, 且包含至少 95% 摩尔 (mole%) 的在环的 2- 位具有 R 构型的对映异构体。

[0084] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种具有结构 IV 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 其中相对于在环的 12- 位的氢, 在环的 2- 位的氟化脂族基团 ($-R^1$) 具有顺式 - 构型。表 6 的条目 6a-6c 的主要组分对映异构体示例性地说明其中相对于在环的 12- 位的氢在环的 2- 位的氟化脂族部分 ($-R^1$) 具有顺式 - 构型的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物。

[0085] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物, 所述化合物包含具有结构 V 的主要组分对映异构体

[0086]



[0087] 其中 R^1 为 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团; R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团; R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团; 且 R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团。

[0088] 具有结构 V 的主要组分对映异构体示于下表 7。

[0089] 表 7 具有结构 V 的主要组分对映异构体

[0090]

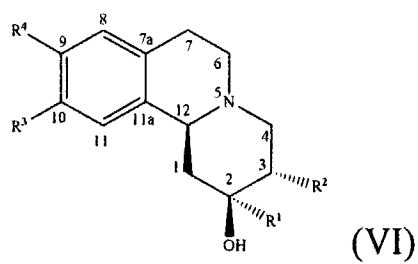
条目	结构
7a	
7b	
7c	

[0091] 在一个实施方案中,本发明提供了一种包含至少 80%摩尔的具有结构V的对映异构体的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,例如包含条目 7a 的化合物(表 7)的组合物,其中相对于组合物中的所有其他氟烷基丁苯那嗪甲醇组分的量,所示 R, R, R 对映异构体占至少 80%摩尔。

[0092] 在一个供选的实施方中,本发明提供了一种包含至少 95%摩尔的具有结构V的对映异构体的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,例如包含条目 7b 的化合物(表 7)的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物,其中相对于组合物中的所有其他氟烷基丁苯那嗪甲醇组分的量,所示 R, R, R 对映异构体占至少 95%摩尔。

[0093] 在一个实施方案中,本发明提供了一种富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,所述化合物包含具有结构VI的主要组分对映异构体

[0094]



[0095] 其中 R^1 为 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团。

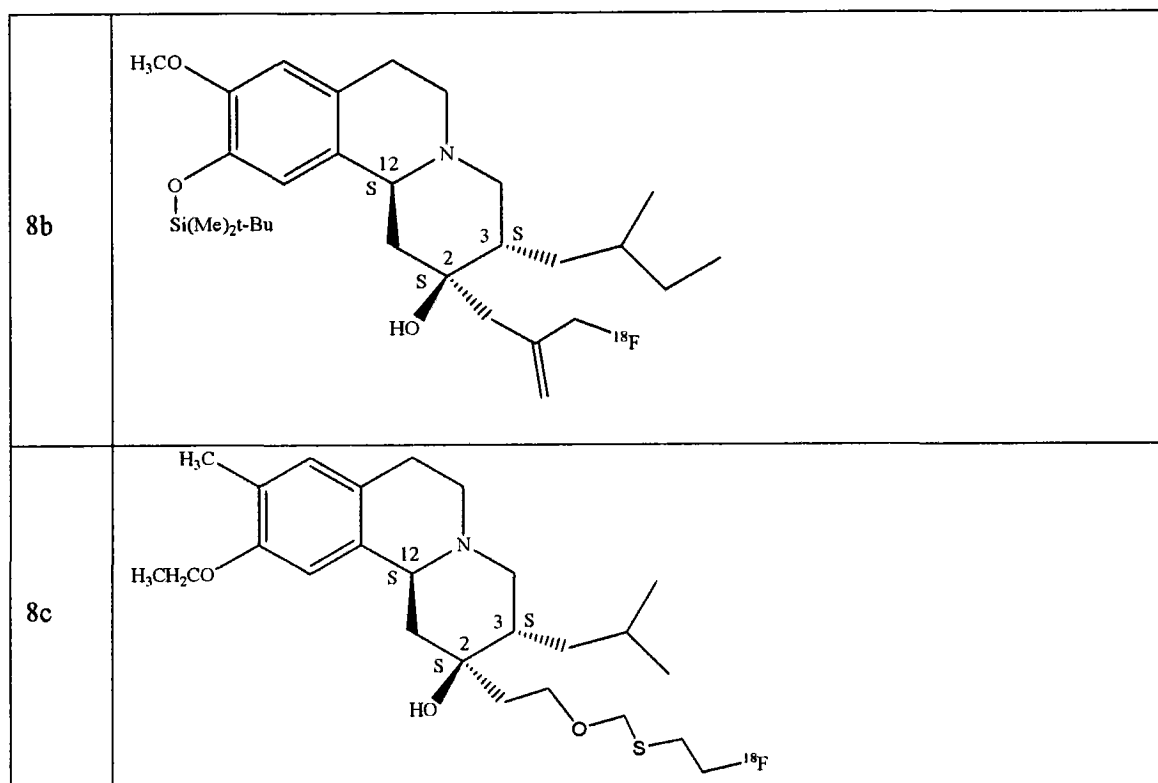
[0096] 具有结构VI的主要组分对映异构体示于下表 8。

[0097] 表 8 具有结构VI的主要组分对映异构体

[0098]

条目	结构
8a	

[0099]



[0100] 在一个实施方案中,本发明提供了一种包含至少 80% 摩尔的具有结构 VI 的对映异构体的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,例如包含条目 8a 的化合物(表 8)的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物,其中相对于组合物中的所有其他氟烷基丁苯那嗪甲醇组分的量,所示 S, S, S 对映异构体占至少 80% 摩尔。在另一实施方案中,本发明提供了一种包含至少 95% 摩尔的具有结构 VI 的对映异构体的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,例如包含条目 8b 的化合物(表 8)的氟烷基丁苯那嗪甲醇组合物,其中相对于组合物中的所有其他氟烷基丁苯那嗪甲醇组分的量,所示 S, S, S 对映异构体占至少 95% 摩尔。

[0101] 在另一实施方案中,本发明提供了一种具有结构 IV 的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,其中 R^1 为包含至少一个氟-18 原子的 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团; R^2 为 C_5 - C_{10} 脂族基团;且 R^3 和 R^4 为甲氧基。

[0102] 对于本领域普通技术人员来说显而易见的是,术语“氟烷基”是指结构 I - VI 的基团 R^1 ,其表示 C_1 - C_{10} 脂族基团而不局限于术语“烷基”的普通含义。因此,虽然为了方便起见术语氟烷基丁苯那嗪甲醇在本文中广泛使用,但是指落入通用结构 I 的范围内且在环的 2- 位包含 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团的丁苯那嗪化合物。

[0103] 如下所说明的,氟-18 标记的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 和 (VI) 的化合物用作作用于 VMAT-2 生物标记的 PET 成像剂。因此,本发明的其他方面提供了一种在受试者中检测 VMAT-2 的方法,所述方法包括:

[0104] (i) 给予所述受试者氟-18 标记的如上定义的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐;

[0105] (ii) 通过体内 PET 成像检测所述氟-18 标记的化合物的摄取。

[0106] 这种方法提供了可用于 VMAT-2 相关病症的诊断和临床研究的信息和数据,例如提供了一种确定 β 细胞质量的方法。所述受试者为哺乳动物,最适宜为已患有或怀疑患

有 VMAT-2 相关病症的人。在一个供选的方面,如上定义的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐还可用于在健康人志愿者中使 VMAT-2 成像,例如用于临床研究的目的。VMAT-2 的成像可定量进行,使得可确定 VMAT-2 的量或 VMAT-2 量的变化,因此可诊断或跟踪疾病的进展。或者,VMAT-2 的成像可用于定位 VMAT-2。

[0107] 术语“VMAT-2 相关病症”是指大脑中的 VMAT-2 相关的疾病,例如亨廷顿病、帕金森病或精神分裂症;或胰脏中的 VMAT-2 相关的疾病,例如 β 细胞相关病症,包括胰岛瘤或其他神经内分泌肿瘤,或糖尿病(例如 1 型糖尿病、2 型糖尿病、或临床前期 1 型糖尿病)。在本发明的一方面,VMAT-2 相关病症为糖尿病。在本发明的一个供选的方面,VMAT-2 相关病症为精神分裂症。

[0108] 因此,进一步提供了氟 -18 标记的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐在制造用于 VMAT-2 相关病症的体内 PET 诊断或成像的放射性药物中的用途。作为一种选择,提供了氟 -18 标记的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐在 VMAT-2 相关病症的体内 PET 诊断或成像中的用途。

[0109] 在其他方面,提供了一种在受试者(优选人)中体内诊断或成像 VMAT-2 相关病症的方法,所述方法包括给予氟 -18 标记的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐,并通过体内 PET 成像技术检测所述化合物的摄取。所述方法特别优选用于糖尿病的体内诊断或成像。在本发明的一方面,所述方法包括在已预先给予氟 -18 标记的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐的受试者(优选人)中,通过体内 PET 成像技术检测所述化合物的摄取。

[0110] 本发明还提供了一种监测使用药物对抗 VMAT-2 相关病症的受试者(优选人)的治疗效果的方法,所述方法包括给予所述受试者氟 -18 标记的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐,并通过体内 PET 成像技术检测所述化合物的摄取,所述给予和检测任选但优选重复进行,例如在用所述药物治疗之前、过程中和之后重复进行。

[0111] 优选以包含式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐和药学上可接受的赋形剂的药物制剂的形式给予所述化合物以用于体内用途,因此,这种制剂构成本发明的其他方面。“药物制剂”在本发明中定义为包含有效量的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐的适用于给予哺乳动物(适宜地为人)形式的制剂。“药学上可接受的赋形剂”适宜地为流体,特别是液体,其中可将式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐悬浮或溶解,使得该制剂在生理学上是耐受的,即可无毒或无过度不适地给予哺乳动物体。所述药学上可接受的赋形剂适宜地为可注射载体液体,例如注射用灭菌的无致热源的水;水溶液,例如盐水(可有利地进行平衡,使得用于注射的最终制剂为等渗的);一种或多种张力-调节物质的水溶液(例如,具有生物相容的反荷离子的等离子体阳离子的盐)、糖(例如,葡萄糖或蔗糖)、糖醇(例如,山梨醇或甘露醇)、二醇(例如,甘油)、或其他非离子多元醇材料(例如,聚乙二醇、聚丙二醇等等)。优选所述药学上可接受的赋形剂为注射用无致热源的水或等渗盐水。

[0112] 所述药物制剂可任选地包含另外的赋形剂,例如抗菌防腐剂、pH-调节剂、填料、稳定剂或重量摩尔渗透压浓度调节剂。术语“抗菌防腐剂”是指抑制可能有害的微生物(例如细菌、酵母或霉菌)生长的试剂。根据使用的剂量,抗菌防腐剂还可表现出某些杀菌性能。本发明的抗菌防腐剂的主要作用是抑制药物制剂中的任何这些微生物的生长。但是,抗菌

防腐剂还可任选地用于抑制药盒的一种或多种组分中可能有害的微生物的生长,该药盒的一种或多种组分在给药之前用于制备所述药物制剂。合适的抗菌防腐剂包括:对羟基苯甲酸酯,即,对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯或对羟基苯甲酸丁酯或其混合物;苄醇;苯酚;甲酚;西曲溴铵和硫柳汞。优选的抗菌防腐剂为对羟基苯甲酸酯。

[0113] 术语“pH-调节剂”是指对于人或哺乳动物给药,用于确保药物制剂的 pH 在可接受的限度内 (pH 约为 4.0-10.5) 的一种化合物或多种化合物的混合物。合适的这种 pH-调节剂包括药学上可接受的缓冲剂,例如 N-(羟甲基)甲基甘氨酸、磷酸盐或 TRIS[即,三(羟甲基)氨基甲烷]、以及药学上可接受的碱例如碳酸钠、碳酸氢钠或其混合物。当使用药盒形式的药物制剂时, pH 调节剂可任选地在单独的小瓶或容器中提供,使得药盒的使用者可作为多步法的一部分来调节 pH。

[0114] 术语“填料”是指在生产和冻干过程中可促进材料处理的药学上可接受的增量剂。合适的填料包括无机盐(例如氯化钠)和水溶性糖或糖醇(例如蔗糖、麦芽糖、甘露醇或海藻糖)。

[0115] 本发明的药物制剂通常在合适的小瓶或容器中提供,该小瓶或容器包括保持灭菌完整性和/或放射安全性的密封容器和任选的惰性顶空气体(例如,氮气或氩气),同时允许通过注射器或套管加入和取出溶液。优选的这种容器为隔膜密封的小瓶,其中用顶部密封物(通常由铝制成)钳住气密封闭物。该封闭物适用于使用皮下注射针单次或多次穿孔(例如,钳口的隔膜密封物),同时保持灭菌完整性。这种容器的另外的优点在于,该密封可承受真空(如果需要)(例如,用于改变顶空气体或使溶液脱气)且承受压力变化(例如压力下降)而不会让外部大气(例如氧或水蒸汽)进入。

[0116] 优选的多剂量容器包括装有多患者剂量的单个大容量小瓶(例如,10-30cm³容积),因此,在制剂的有效使用期限内,在不同的时间间隔用临床级别注射器抽出单个患者剂量,以适应临床情况。设计预填充的注射器以装盛单人剂量或“单位剂量”,因此,优选一次性注射器或适用于临床应用的其他注射器。本发明的药物制剂优选具有适用于单个患者的剂量,且在如上所述的合适的注射器或容器中提供。

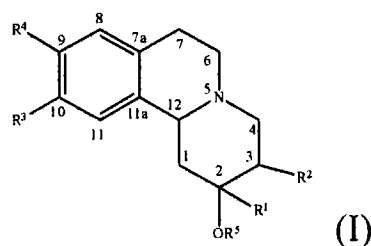
[0117] 本发明的药物制剂可在无菌制造(即洁净室)条件下制备,以得到期望的灭菌的无致热源产品。优选主要组分特别是赋形剂加上与药物制剂接触的装置的那些部件(例如,小瓶)为无菌的。药物制剂的各种组分可通过本领域已知的方法来灭菌,包括,使用例如 γ -射线辐照、高压灭菌、干热或化学处理(例如,使用环氧乙烷)来灭菌过滤、最终灭菌。优选事先将一些组分灭菌,这样需要进行处理的次数最少。但是,应注意,优选包括至少一个灭菌过滤步骤作为制备药物制剂的最终步骤。

[0118] “有效量”的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)的化合物或其盐是指该量有效用于体内 PET 成像或用于治疗,且根据待给予的具体化合物、受试者或患者的重量、以及对于本领域专业医师来说显然的其他变量而变。可给予受试者足以得到期望信号的氟-18 标记的本发明的化合物用于 PET 成像,对于每 70kg 体重放射性核素剂量一般为 0.01-100mCi、优选为 0.1-50mCi 在正常情况下就足够了。

[0119] 如上所述,本发明提供的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 I、II、III、IV、V 和 VI 在氟化脂族部分 -R¹ 中可包含氟-18 原子。在各种实施方案中,所述包含氟-18 原子的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物可用作 PET 成像剂。因此,在一个实施方案中,本发明提供了一种包含具

有结构 I 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的 PET 成像剂

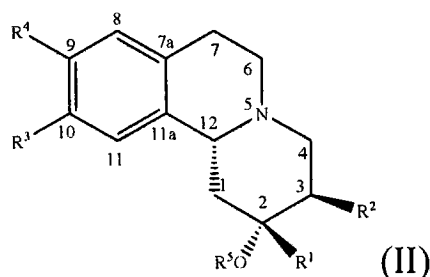
[0120]



[0121] 其中 R^1 为包含至少一个氟 -18 原子的 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团 ; R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团 ; R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团 ; R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团 ; 且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。

[0122] 在另一实施方案中,本发明提供了一种包含富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的 PET 成像剂,所述化合物包含具有结构 II 的主要组分对映异构体

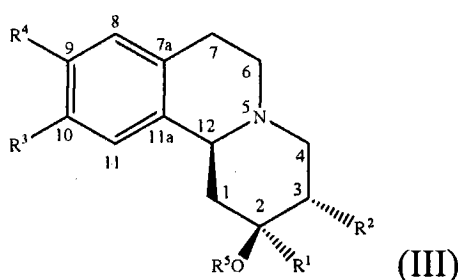
[0123]



[0124] 其中 R^1 为包含至少一个氟 -18 原子的 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团 ; R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团 ; R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团 ; R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团 ; 且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。

[0125] 在又一实施方案中,本发明提供了一种包含富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的 PET 成像剂,所述化合物包含具有结构 III 的主要组分对映异构体

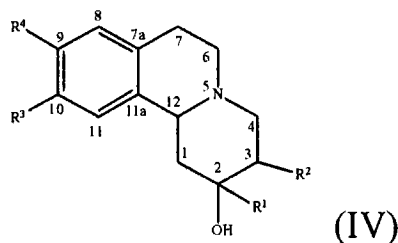
[0126]



[0127] 其中 R^1 为包含至少一个氟 -18 原子的 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团 ; R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团 ; R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团 ; R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团 ; 且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。

[0128] 在又一实施方案中,本发明提供了一种包含具有结构 IV 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的 PET 成像剂

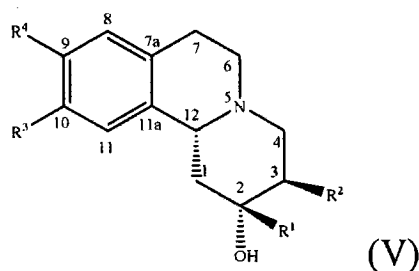
[0129]



[0130] 其中 R^1 为包含至少一个氟-18 原子的 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团。

[0131] 在另一实施方案中，本发明提供了一种包含富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的 PET 成像剂，所述化合物包含具有结构 V 的主要组分对映异构体

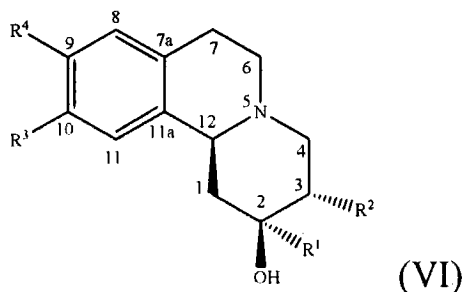
[0132]



[0133] 其中 R^1 为包含至少一个氟-18 原子的 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团。

[0134] 在又一实施方案中，本发明提供了一种包含富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的 PET 成像剂，所述化合物包含具有结构 VI 的主要组分对映异构体

[0135]



[0136] 其中 R^1 为包含至少一个氟-18 原子的 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团。

[0137] 在另一实施方案中，本发明提供了一种包含具有结构 IV 的富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的 PET 成像剂，其中 R^1 为包含至少一个氟-18 原子的 C_1 - C_{10} 氟化脂族基团； R^2 为 C_5 - C_{10} 脂族基团；且 R^3 和 R^4 为甲氧基。

[0138] 本文使用的术语“PET 成像剂”是指包含氟-18 标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的组合物，可将所述组合物给予患者以便进行 PET 扫描。通常，成像剂以包含足够量的氟-18 标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的水性制剂形式给予患者，以进行 PET 扫描。通常，给予患者的氟-18 标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的量相应于毫微克量级重量的氟-18 标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物。关于给予患者的 PET 成像剂中存在的含非放射性氟-19 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的相对量，所述 PET 成像剂通常具有约 1- 约 99% 范

围的特异性活性。在一个实施方案中,所述 PET 成像剂具有约 10- 约 95% 范围的特异性活性。在另一实施方案中, PET 成像剂具有约 20- 约 90% 范围的特异性活性。

[0139] 包含氟-18 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的水性制剂通常静脉内给予且可包含各种试剂,这些试剂促进 PET 成像剂在水中的分散。在一个实施方案中, PET 成像剂可以包含乙醇和氟-18 标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的水性制剂形式给予患者。在一个供选的实施方案中, PET 成像剂可以包含葡萄糖和氟-18 标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的水性制剂形式给予患者。在又一个实施方案中, PET 成像剂可以包含盐水和氟-18 标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的水性制剂形式给予患者。这种制剂可任选地包含如上所述的其他赋形剂,更通常包含一种或多种赋形剂如缓冲剂;药学上可接受的增溶剂(例如,环糊精或表面活性剂,例如 Pluronic、吐温或磷脂);药学上可接受的稳定剂或抗氧化剂(例如抗坏血酸、2,5- 二羟基苯甲酸或对氨基苯甲酸)。

[0140] 除了可用作 PET 成像剂和用于确定给定的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物用作 PET 成像剂的适用性的探针以外,我们认为本发明提供的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物在治疗各种疾病(例如精神分裂症和亨廷顿病)中具有治疗效用。因此,在一个实施方案中,本发明提供了一种具有结构 I 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,其可用于治疗患者的病理状况。在一个供选的实施方案中,本发明提供了一种具有结构 IV 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物,其可用于治疗患者的病理状况。在各种其他实施方案中,本发明提供了富对映异构体的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 II、III、V 和 VI (及其混合物),其可用于治疗患者的病理状况。通常,在给定剂量中给予患者的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的量为毫克量级。

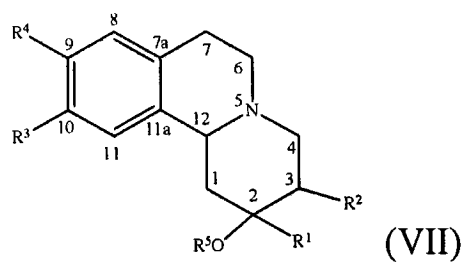
[0141] 本领域技术人员将理解,落入通用结构 I 的范围内的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物可在多种条件下形成盐,该盐可用作 PET 成像剂、用于发现和研究成像剂的探针、和 / 或用作治疗剂。因此,本发明提供了一种新型且有用的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物及其盐的宿主。

[0142] 本发明的合适的盐包括 (i) 生理学上可接受的酸加成盐,例如衍生自无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)的那些和衍生自有机酸(例如酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、乙醇酸、葡糖酸、琥珀酸、甲磺酸和对甲苯磺酸)的那些;和 (ii) 生理学上可接受的碱加成盐,例如铵盐、碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)、与有机碱(例如三乙醇胺、N- 甲基 -D- 葡糖胺、哌啶、吡啶、哌嗪和吗啉)的盐、以及与氨基酸(例如精氨酸和赖氨酸)的盐。在一个特别的实施方案中,本发明提供了新型氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的盐酸盐,例如表 4 的条目 4a 的化合物的盐酸盐。

[0143] 在本发明的其他方面,提供了一种用于药物的式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 或 (VI) 的化合物或其盐。

[0144] 本发明的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物可通过多种方法来制备,包括在本发明公开的实验部分所提供的方法。在一个实施方案中,氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物通过亲核氟离子或亲电氟化试剂与具有结构 VII 的亲氟丁苯那嗪甲醇化合物反应而制备

[0145]



[0146] 其中 R^1 为包含至少一个对与亲核氟离子或亲电氟化试剂反应敏感的官能团的 C_1 - C_{20} 脂族基团, C_2 - C_{20} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团; R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团; R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团; R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团; 且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。

[0147] 因此, 在一个实施方案中, 本发明提供了一种具有结构VII的亲氟丁苯那嗪甲醇化合物。具有结构VII的亲氟丁苯那嗪甲醇化合物示于下表 9。

[0148] 表 9 具有结构VII的亲氟丁苯那嗪化合物的实例

[0149]

条目	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	环位置* 立体化学		
						RP-2	RP-3	RP-12
9a			CH ₃	CH ₃	Ac	R/S	R/S	R/S
9b			CH ₃	CH ₃	Ac	R	R	R
9c			CH ₃ O	CH ₃ O	Ph	R/S	R/S	R/S
9d			CH ₃ O	CH ₃ O	H	S	S	S
9e			EtO	CH ₃ O	Ph	R	S	R
9f			EtO	EtO	Ac	S	R	S
9g			CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	Ph	R/S	R/S	R/S
9h			CH ₃ O	CH ₃ O	Ac	R	R	R
9i			CH ₃ O	CH ₂ CH ₃	H	R/S	R/S	R/S
9j			CH ₃ O	H	Ac	R/S	R/S	R/S
9k			CH ₃ O	CH ₃ O	H	R	R	R
9l			CH ₃ O	CH ₃ O	Ph	R	R	R

[0150] 如上所述,在一个实施方案中,本发明提供了一种具有结构VII的亲氟化合物,其中R¹为包含至少一个对与亲核氟离子反应敏感的官能团的C₁-C₂₀脂族基团、C₂-C₂₀脂环族基团或C₂-C₂₀芳族基团。在一个实施方案中,对与亲核氟离子反应敏感的官能团为芳族磺酸酯(例如,甲苯磺酸酯、苯磺酸酯、萘磺酸酯)。在一个供选的实施方案中,对与亲核氟离子反应敏感的官能团为脂族磺酸酯(例如,甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯)。在一个实施方案中,对与亲核氟离子反应敏感的官能团选自甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和三氟甲磺酸酯基。

[0151] 在一个实施方案中,本发明提供了一种具有结构VII的亲氟化合物,其中基团R¹包含至少一个对与亲核氟离子反应敏感的甲苯磺酸酯基。例如参见表9的条目9a、9j和9k。

本文所定义的甲苯磺酸酯基为芳族基团,且包含甲苯磺酸酯基的基团 R^1 也为芳族基团。例如,在条目 9a 所示的化合物中,包含甲苯磺酸酯基的基团 R^1 为 C_9 芳族基团,当用氟离子置换时,变为 C_2 氟化脂族基团。

[0152] 在一个供选的实施方式中,本发明提供了一种具有结构 VII 的亲氟化合物,其中基团 R^1 包含至少一个对与亲核氟离子反应敏感的甲磺酸酯基。本文所定义的甲磺酸酯基为脂族基团,且根据基团 R^1 的整体结构,包含甲磺酸酯基的基团 R^1 可为脂族、脂环族或芳族基团。例如,在其中 R^1 同时包含甲磺酸酯基和环氧基的具有结构 VII 的亲氟化合物中,基团 R^1 为脂环族基团。或者,在其中 R^1 同时包含甲磺酸酯基和甲苯磺酸酯基的具有结构 VII 的亲氟化合物中,基团 R^1 为芳族基团。牢记在本发明公开中提供的脂族、脂环族和芳族基团的定义建立了这样一种等级观念是有帮助的,其中脂族基团(非环状原子排列)必须不含脂环族基团(不为芳族的环状原子排列)和芳族基团(为芳族的环状原子排列),脂环族基团必须不含芳族基团,且芳族基团必须仅包含芳族基团。

[0153] 在一个供选的实施方式中,本发明提供了一种具有结构 VII 的亲氟化合物,其中基团 R^1 包含至少一个对与亲核氟离子反应敏感的三氟甲磺酸酯基。例如参见表 9 的条目 9b。

[0154] 在一个供选的实施方式中,本发明提供了一种具有结构 VII 的亲氟化合物,其中基团 R^1 包含至少一个对与亲核氟离子反应敏感的对硝基苯甲酸酯基。例如参见表 9 的条目 9c。

[0155] 在一个供选的实施方式中,本发明提供了一种具有结构 VII 的亲氟化合物,其中基团 R^1 包含至少一个对与亲核氟离子反应敏感的甲磺酸酯基。例如参见表 9 的条目 9d。

[0156] 在一个供选的实施方式中,本发明提供了一种具有结构 VII 的亲氟化合物,其中基团 R^1 包含至少一个对与亲核氟离子反应敏感的环氧基。例如参见表 9 的条目 9i。

[0157] 在又一实施方式中,本发明提供了一种具有结构 VII 的亲氟化合物,其中基团 R^1 包含至少一个对与亲核氟离子反应敏感的环状硫酸酯基。例如参见表 9 的条目 9l。

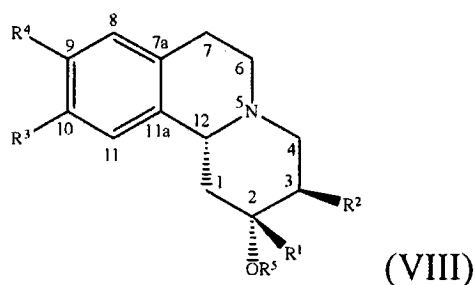
[0158] 在一个实施方式中,本发明提供了一种具有结构 VII 的亲氟化合物,其中 R^1 为包含至少一个对与亲电氟化试剂(例如氟气、高氯酸氟、氟化汞和苯硒基氟(phenyl selenenyl fluoride)反应敏感的官能团的 C_2 - C_{20} 脂族基团。

[0159] 因此,在一个实施方式中,对与亲电氟化试剂反应敏感的官能团选自碳-碳双键和碳-碳叁键。表 9 的条目 9e、9f、9g、9h 和 9k 示例性地说明落入通用结构 VII 的范围内的化合物,这些化合物对与亲电氟化试剂反应敏感。注意到条目 9k,其中基团 R^1 包含对与亲电氟化试剂反应敏感的官能团(双键)和对与亲核氟离子反应敏感的官能团(甲苯磺酸酯基)。

[0160] 亲氟丁苯那嗪甲醇化合物 VII 可以富对映异构体或外消旋形式制备。例如,亲氟丁苯那嗪化合物 VII 可富含表 9 的条目 9b 所示的 R, R, R- 对映异构体。或者,亲氟丁苯那嗪甲醇化合物可富含具有与表 9 的条目 9b 相反的绝对立体化学的对映异构体,例如条目 9d 的 S, S, S- 对映异构体。

[0161] 因此,在一个实施方式中,本发明提供了一种富对映异构体的亲氟丁苯那嗪甲醇化合物,所述化合物包含具有结构 VIII 的主要组分对映异构体

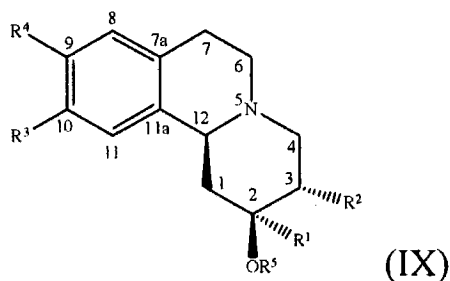
[0162]



[0163] 其中 R^1 为包含至少一个对与亲核氟离子或亲电氟化试剂反应敏感的官能团的 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{20} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。主要组分对映异构体 VIII 由表 9 的条目 9b、9h、9k 和 9l 示例性地说明。

[0164] 在一个供选的实施方式中，本发明提供了一种富对映异构体的亲氟化合物，所述化合物包含具有结构 IX 的主要组分对映异构体

[0165]



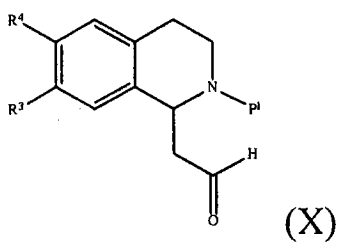
[0166] 其中 R^1 为包含至少一个对与亲核氟离子或亲电氟化试剂反应敏感的官能团的 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{20} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团； R^2 为 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^3 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团； R^4 为氢或 C_1 - C_{10} 脂族基团；且 R^5 为氢、 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。主要组分对映异构体 IX 由表 9 的条目 9d 示例性地说明。

[0167] 如上所述，关于结构 VII、VIII 和 XI，在一个实施方式中，基团 $-OR^5$ 不是羟基，而是 C_1 - C_{10} 脂族基团、 C_2 - C_{10} 脂环族基团或 C_2 - C_{20} 芳族基团。因此，在一个实施方式中，基团 $-OR^5$ 为酯部分，例如表 9 的条目 9a 中所示的乙酸酯基，或例如芳基醚部分，例如表 9 的条目 9c 所示的苯氧基。在一个实施方式中，基团 $-OR^5$ 为选自甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、戊酸酯、己酸酯和庚酸酯的脂族酯部分。在一个供选的实施方式中，基团 $-OR^5$ 为甲硅烷基醚部分，例如三乙基甲硅烷基氧基。

[0168] 共同待审的国际专利申请 PCT/US3008/065738 公开了制备外消旋和富对映异构体的丁苯那嗪组合物的方法，所述组合物可用于制备本发明提供的亲氟丁苯那嗪甲醇化合物。此外，本发明公开的实验部分提供了丁苯那嗪甲醇化合物 VII 的制备和表征的详细实验描述。

[0169] 一般来说，丁苯那嗪甲醇化合物 VII 可由相应的丁苯那嗪化合物制备。丁苯那嗪化合物可通过亲核烯基物类与具有结构 X 的醛化合物反应而制备

[0170]



[0171] 其中 R^3 为氢或 C_1-C_{20} 脂族基团 ; R^4 为氢或 C_1-C_{20} 脂族基团 ; 且 P^1 为保护基团, 得到烯丙型醇 (参见实施例部分的方法 4), 随后将其氧化, 得到指定为“第一中间体”的烯酮 (参见实施例部分的实施例 1), 随后将其保护基团除去, 所得到的脱保护的第一中间体进行氨基环化反应, 得到相应的丁苯那嗪 (TBZ) 化合物。

[0172] 通用式 X 涵盖的代表性的醛化合物在表 10 中给出。

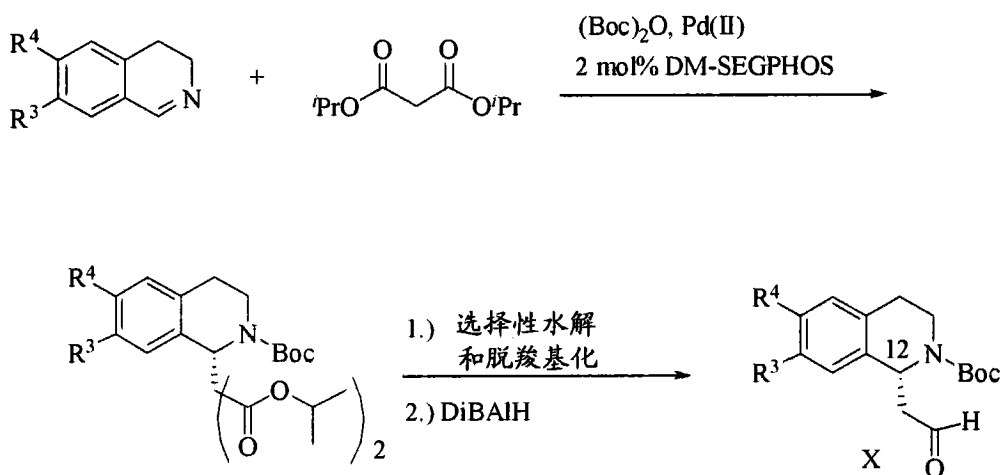
[0173] 表 10 式 X 涵盖的代表性的醛化合物

[0174]

条目	化合物类型	环位置* 立体化学	结构
10a	单一“R”对映异构体, “Boc”保护基团 P ¹	RP-12 “R”	
10b	单一“S”对映异构体, “Boc(叔丁氧基羰基)” 保护基团 P ¹	RP-12 “S”	
10c	富对映异构体的“R”和 “S”对映异构体的混合 物, “alloc(烯丙氧基羰 基)”保护基团 P ¹	RP-12 “R/S”	
10d	“R”和“S”对映异构体 的外消旋混合物; “Fmoc(芴甲氧基羰 基)”保护基团 P ¹	RP-12 “R/S”	
10e	“R”和“S”对映异构体 的外消旋混合物; “Cbz(苄氧基羰基)”保 护基团 P ¹	RP-12 “R/S”	
10f	“R”和“S”对映异构体 的外消旋混合物; “Teoc(三甲基甲硅烷 基乙氧基羰基)”保护 基团 P ¹	RP-12 “R/S”	
10g	单一“R”对映异构体, “Boc”保护基团 P ¹	RP-12 “R”	

[0175] 以表 10 的条目 10a 为特征的醛化合物的制备描述于本发明公开的实施例部分 (方法 1-3)。一般来说, 结构 X 表示的一类醛化合物可通过本领域公认的方法来制备, 例如使用流程 1 所述的方案。

[0176]



[0177] 流程 1

[0178] 因此, 醛化合物 X 可由使用 Sasamoto 等人所述的方案 (Journal of the American Chemical Society 128, 14010-14011, 2006) 制备的中间体来制备。Sasamoto 等人公开了富对映异构体的四氢喹啉丙二酸酯化合物的制备, 如流程 1 所述, 可如下将其转化为醛化合物 X, 选择性水解四氢喹啉丙二酸酯的一个酯部分, 并脱羧基化, 随后将所得到的四氢异喹啉单酯还原为醛化合物 X。

[0179] 本领域普通技术人员将理解, 示于流程 1 的 2% 摩尔 DM-SEGPHOS 表示引起产物醛 X 富含对映异构体的手性催化剂, 且使用具有相反手性的 DM-SEGPHOS 作为手性催化剂将得到富含“S”对映异构体的产物醛 X (在环的 12-位具有 S 构型的醛化合物 X, 例如参见表 10 的条目 10b)。合适的手性催化剂包括 Sasamoto 等人所公开的那些 (Journal of the American Chemical Society 128, 14010-14011, 2006), 例如 (S)-Binap、(R)-Binap、(S)-DM-Binap、(R)-DM-Binap、(S)-DM-SEGPHOS 和 (R)-DM-SEGPHOS。通常使用由具有单一 (如“S”) 构型的配体组成的催化剂产生相反的“R”构型的富含立体化学的丙二酸酯加合物, 反之亦然。

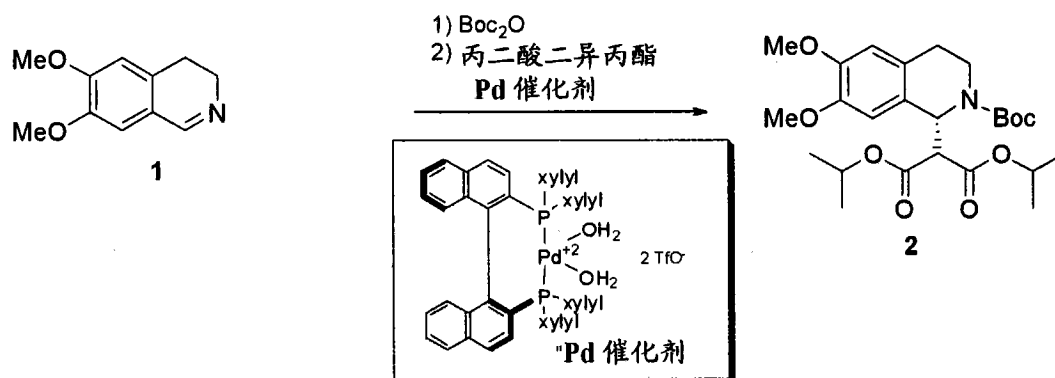
[0180] 除了使用手性催化剂来产生在环的 12-位富含单一构型的醛化合物 X 以外, 还存在可用的宽范围的方法用于将外消旋醛 X 分离为组成其的各对映异构体。例如, 可通过高效液相色谱法 (HPLC) 在手性 HPLC 柱上将外消旋醛化合物 X 分离为组成其的各对映异构体。

[0181] 制备本发明提供的富对映异构体的组合物的其他方法包括将外消旋的具有结构 I 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物转化为包含非对映异构体的混合物的加合物, 随后通过分级结晶来分离。例如, 可使外消旋的具有结构 I 的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物与 (-)-酒石酸反应, 以形成外消旋氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物的加合物 (酒石酸铵盐), 所述加合物包含非对映酒石酸铵盐的混合物, 随后通过分级结晶来分离。

实施例

[0182] 方法 1 受保护的二酯 2 的制备

[0183]



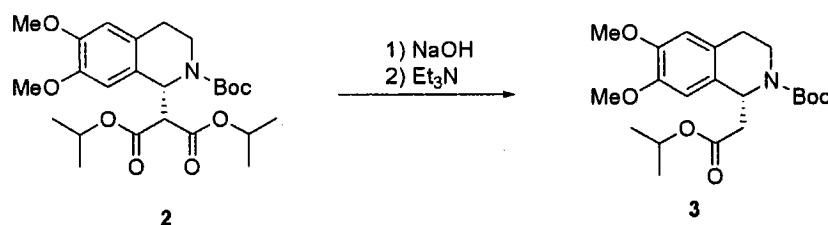
[0184] xylyl = 二甲苯基

[0185] 于室温下,将二氢异喹啉 1 (1.0 当量) 和 Boc 酸酐 (1.5 当量) 溶解于 CH_2Cl_2 中,得到 1.5M 溶液 (就二氢异喹啉而论)。让该混合物搅拌 30 分钟。指定的时间后,将反应混合物冷却至 0°C ,随后将丙二酸二异丙酯 (1.5 当量),接着将预冷却的 Pd 催化剂 (0.008 当量) 在二氯甲烷中的溶液依次加入到反应混合物中,得到最终的反应浓度为 0.84M (就起始物二氢异喹啉而论)。让反应混合物于约 2.5°C 下继续搅拌 15 小时。该时间后,将 EtOAc 和盐水加入到反应混合物中。水层用三份 EtOAc 萃取,将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4),过滤,减压浓缩,得到粗产物。将粗产物溶解于最少量的二氯甲烷中,通过硅胶快速层析法纯化 (15-30% EtOAc-己烷,在 285nm 和 228nm 下观察洗脱)。产物 2 为无色固体,于室温下以在溶液中的旋转异构体混合物形式存在,收率 94%:

[0186] $[\alpha]_D^{26} -69.0$ (c 0.21, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.81-1.02 (m, 6H), 1.06-1.17 (m, 6H), 1.23-1.38 (m, 9H), 2.51-2.63 (m, 1H), 2.64-2.77 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 0.6H), 3.32-3.41 (m, 0.4H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 6H), 3.70-3.76 (m, 0.4H), 3.91-4.01 (m, 0.6H), 4.65-4.82 (m, 1H), 4.83-4.98 (m, 1H), 5.71 (表观 d, $J = 5.7\text{Hz}$, 0.6H), 5.78 (表观 d, $J = 7.9\text{Hz}$, 0.4H), 6.42-6.49 (m, 1H), 6.77 (s, 0.6H), 6.81 (s, 0.4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 21.02, 21.09, 21.18, 21.32, 27.24, 27.95, 28.02, 37.60, 39.34, 52.11, 52.83, 55.48, 55.52, 59.28, 60.08, 68.58, 68.76, 68.82, 79.46, 80.03, 110.09, 110.73, 111.13, 126.11, 126.18, 126.37, 127.07, 146.81, 146.87, 147.93, 153.86, 154.30, 166.29, 166.78, 166.94, 167.06.

[0187] 方法 2 选择性水解和使受保护的酯 3 脱羧基化

[0188]



[0189] 将原料 2 置于异丙醇中,得到 0.2M 的原料 2 的溶液。向该溶液中加入 1M NaOH 水溶液,使得反应混合物的最终浓度达到 0.1M (就丙二酸酯 2 而论)。将反应混合物加热至 70°C 并于 70°C 下保持 22 分钟 (当反应混合物温度超过 65°C 时开始计时)。指定的时间后,将反应混合物快速冷却至 0°C 。用 2M HCl 水溶液将反应混合物小心酸化,用三份二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4),过滤,减压浓缩。将已分离的物质置于 THF

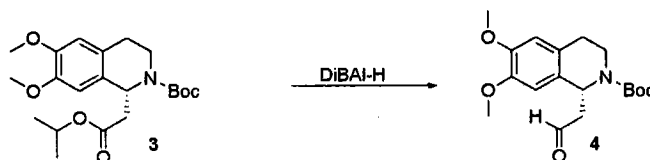
中,得到 0.1M 溶液(基于用于反应混合物中的 2 的最初的量),于室温下将三乙胺(1.0 当量)加入到反应混合物中。将反应混合物加热至其回流温度并在该温度下保持 90 分钟。将反应混合物减压浓缩,溶解于最少量的 CH_2Cl_2 中,并通过硅胶柱层析法立即纯化(15-40% EtOAc -己烷;40%,在 284nm 下监测洗脱剂)。产物 3 于室温下以旋转异构体的混合物形式存在,且为无色泡沫,收率 79%:

[0190] $[\alpha]_D^{26} -82$ (c 0.24, CH_2Cl_2); ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.19-1.25 (m, 6H), 1.43-1.49 (m, 9H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.78-2.92 (m, 1H), 3.13-3.43 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 6H), 3.86-4.01 (m, 1H), 4.91-5.05 (m, 1H), 5.38-5.61 (m, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 6.64-6.70 (s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 21.75, 21.90, 27.93, 28.08, 28.44, 37.53, 38.75, 42.22, 42.81, 51.11, 51.87, 55.92, 56.02, 68.08, 79.74, 80.21, 109.60, 109.99, 111.44, 111.54, 126.28, 126.48, 128.54, 128.76, 147.51, 147.97, 154.39, 154.51, 170.36, 170.59;

[0191] LRMS-(ESI+) ($\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_6 + \text{H}$) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值 394.22, 实测值 394.16。

[0192] 方法 3 醛化合物 4 的制备

[0193]

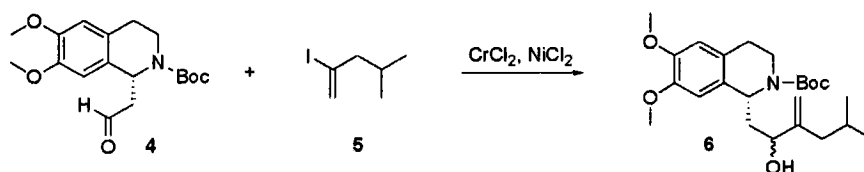


[0194] 于 -78°C 下,通过注射器泵向 0.12M 起始物单酯(3, 1.0 当量)在甲苯中的溶液中逐滴加入 1.5M DiBAL-H 在己烷中的溶液(1.5 当量)。加入后,将反应混合物于 -78°C 下搅拌 2 小时。通过加入 EtOAc 淬灭反应混合物,随后用饱和柠檬酸水溶液酸化。让反应混合物升温至室温,并继续搅拌 30 分钟。将各相分离,水层用三份 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取物用两份 2M HCl 水溶液、盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤,减压浓缩。将粗产物在 SiO_2 上进行纯化(15-35% EtOAc -己烷;在 285nm 和 228nm 下观察洗脱)。分离的产物,醛化合物 4,为无色泡沫。于室温下,产物以旋转异构体的 1 : 1 混合物形式存在,收率 76%:

[0195] $[\alpha]_D^{26} -116$ (c 0.26, CH_2Cl_2); ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 2.58 (apparent t, $J = 3.8\text{Hz}$, 0.5H), 2.61 (表观 t, $J = 3.5\text{Hz}$, 0.5H), 2.68-2.88 (m, 3H), 3.02-3.27 (m, 1H), 3.78 (表观 s, 6H), 3.87-3.99 (m, 0.5H), 4.08-4.23 (m, 0.5H), 5.37-5.68 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 9.78 (s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 20.90, 28.02, 28.27, 37.23, 38.65, 49.29, 49.93, 51.12, 55.83, 55.96, 80.13, 80.64, 109.42, 109.52, 111.52, 126.34, 126.51, 127.78, 127.82, 147.72, 147.97, 153.85, 154.62, 200.08, 200.33.

[0196] 方法 4 醛化合物 4 与衍生自烯基碘化物 5 的亲核烯基物类反应以得到烯丙型醇 6

[0197]

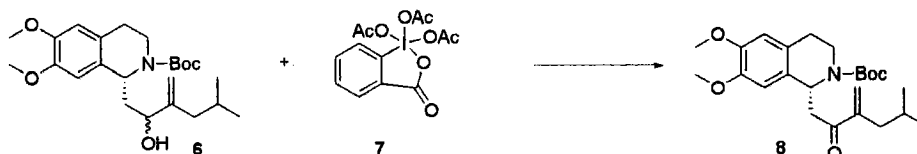


[0198] 于室温下,向烯基碘化物 5(1.0 当量)和醛化合物 4(1.0 当量)的纯混合物中加入 2.65 当量掺杂了 0.5% NiCl_2 (w/w) 的氯化铬。将混合物涡旋约 2 分钟,得到均匀的

绿 / 灰色糊膏,随后在氮气下再搅拌 10 分钟,随后加入无水 DMF,使得最终的反应浓度为 0.36M。反应混合物为深绿色,让其于室温下继续搅拌 14 小时。指定的时间后,反应混合物用 1 : 1EtOAc- 己烷稀释,加入 0.5M EDTA 水溶液 (pH 为 9),让整个混合物搅拌 1.5 小时。水层用三份 EtOAc 萃取,干燥 (MgSO_4),过滤,将滤液减压浓缩,得到绿色油状物。将粗产物进行硅胶柱层析法 (35% EtOAc- 己烷;在 285nm 和 228nm 下观察洗脱)。产物烯丙型醇 6 为灰黄色油状物,以 53% 的收率以非对映异构体的混合物形式分离,无需另外的表征或分析可用于下一步。

[0199] 方法 5 烯丙型醇 6 的氧化以得到第一中间体 8

[0200]



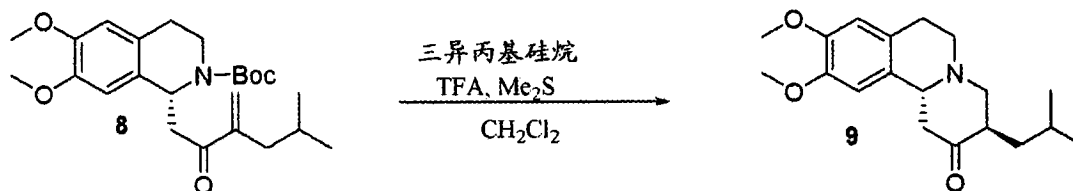
[0201] 于 0℃ 下,向 0.1M 烯丙型醇 6 (1.0 当量) 在二氯甲烷中的溶液中加入 1.1 当量 Dess-Martin 试剂 7。将反应混合物搅拌,经 2.5 小时缓慢升温至室温。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应,用乙酸乙酯稀释。将有机层和水层分配并分离,水层再用三份乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤,减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱层析法纯化 (10-30% EtOAc- 己烷,在 285nm 和 228nm 下观察洗脱)。产物第一中间体 8 于 26℃ 下为无色秽臭味油状物,在溶液中以旋转异构体的 60 : 40 混合物形式存在 (66%) :

[0202] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.82 (表观 t, $J = 7.6\text{Hz}$, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.70 (表观 sept, $J = 6.62\text{Hz}$, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.75-2.91 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 1H), 3.07-3.29 (m, 1.6H), 3.30-3.43 (m, 0.4H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3.4H), 4.04-4.16 (m, 0.6H), 5.52-5.62 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.90 (s, 0.6H), 6.04 (s, 0.4H), 6.57 (s, 1H), 6.63 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.45, 27.04, 27.25, 28.11, 28.41, 38.01, 39.33, 40.39, 45.20, 45.90, 51.62, 55.92, 55.98, 79.75, 80.23, 109.85, 110.25, 110.28, 111.41, 125.65, 125.72, 126.26, 129.25, 147.57, 147.87, 148.16, 148.29, 148.35, 154.40, 154.51, 199.53 ;

[0203] HRMS-(ESI+) ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_5 + \text{H}$) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值 418.2594, 实测值 418.2590。

[0204] 方法 5 使第一中间体 8 除去 Boc 保护基团并氨基环化以得到 (+)-丁苯那嗪 9

[0205]



[0206] 将第一中间体 8 (1.0 当量) 溶解于 10% Me_2S - 二氯甲烷中,得到 82mM 溶液。将溶液冷却至 0℃,向反应混合物中加入三异丙基硅烷 (1.1 当量),接着加入 TFA (预冷却至 0℃),得到最终的浓度为 41mM。让反应混合物于 0℃ 下搅拌 1 小时。指定的时间后,于 0℃ 下,通过加入饱和碳酸钾水溶液淬灭反应混合物,减压浓缩,以除去大多数甲硫醚。混合物

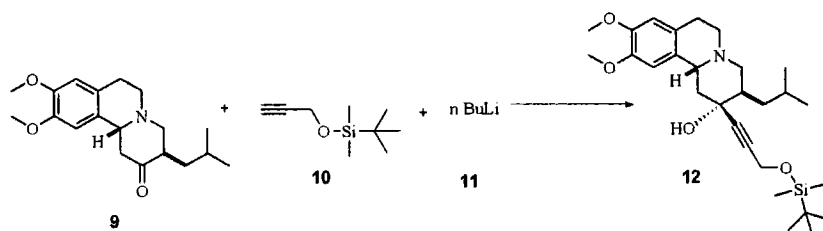
用 5 份二氯甲烷萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤,减压浓缩,得到黄色固体状的粗产物。粗产物用 3.5%二甲氧基乙烷/己烷重结晶。所得到的无色晶体用己烷洗涤,得到纯 (+)-丁苯那嗪 (9),收率 46%:mp 126.0°C (3.5% DME-己烷) (于 116°C 下观察到多晶型晶体);

[0207] $[\alpha]_D^{26} +37.2$ (c 0.41, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 0.89 (表观 t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 0.98 (ddd, $J = 12, 6.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.59–1.68 (m, 1H), 1.74 (ddd, $J = 12, 5.9, 5.7\text{Hz}$, 1H), 2.32 (表观 t, $J = 11.7\text{Hz}$, 1H), 2.46 (apparent t, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H), 2.55 (ddd, $J = 12, 10.0, 3.8\text{Hz}$, 1H), 2.65–2.73 (m, 2H), 2.83 (dd, $J = 5.5, 2.8\text{Hz}$, 1H), 2.97–3.07 (m, 1H), 3.07–3.14 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 9.7, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.47 (表观 d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.60 (s, 1H); ^{13}C NMR (CD_2Cl_2) δ 21.98, 23.02, 25.51, 29.46, 35.16, 47.47, 47.63, 50.47, 55.87, 56.01, 61.47, 62.46, 108.46, 111.72, 126.37, 128.96, 147.65, 147.98, 209.72;

[0208] HRMS-(ESI+) ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3 + \text{H}$) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值 318.2069, 实测值 318.2082。

[0209] 实施例 1 将 (+)-丁苯那嗪 9 转化为丁苯那嗪甲醇化合物 12

[0210]

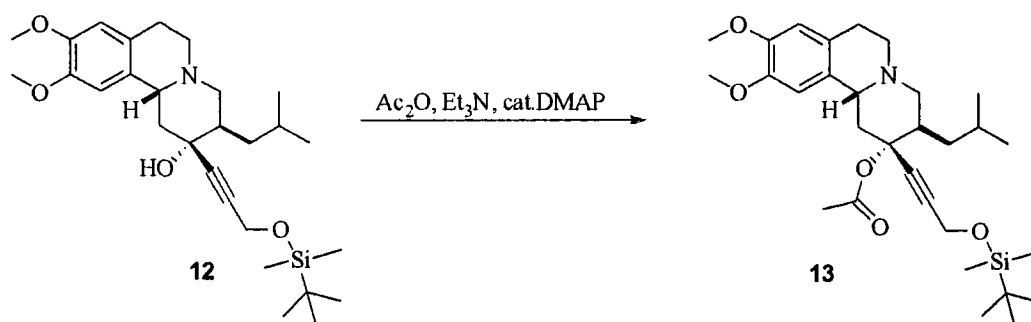


[0211] 向叔丁基二甲基(丙-2-炔氧基)硅烷 10 (0.27ml, 1.323mmol) 在 THF (4ml) 中逐滴加入 nBuLi 11 (0.53ml, 2.5M 在己烷中, 1.323mmol)。将混合物于 0°C 下搅拌 0.5 小时。向上述反应混合物中经 10 分钟逐滴加入在 THF (4ml) 中的丁苯那嗪 9 (210mg, 0.660mmol)。将反应混合物于 0°C 下搅拌 1 小时。指定的时间后,通过加入饱和氯化铵 (NH_4Cl) 淬灭反应混合物。混合物用三份 EtOAc 萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,得到粗产物。粗产物经硅胶层析法 (12g, 10%–60% EtOAc/己烷),得到 210mg 黄色固体状的产物 12 (非对映混合物, dr = 4 : 1) (65%)。

[0212] ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.46 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 3.06–3.13 (m, 1H), 2.99–3.02 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 15.0\&5.0\text{Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H), 2.49–2.58 (m, 3H), 2.28 (t, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 1.90–1.96 (m, 1H), 1.77 (t, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 1.63–1.70 (m, 1H), 1.49–1.54 (m, 1H), 1.21–1.27 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 147.41, 147.10, 129.03, 126.48, 111.47, 107.82, 86.25, 85.11, 72.18, 59.71, 58.54, 55.91, 55.82, 51.76, 51.48, 45.57, 43.92, 37.17, 29.15, 25.80, 25.58, 24.10, 21.84, 18.27。

[0213] 实施例 2 丁苯那嗪甲醇化合物 12 酯化以得到乙酸酯 13

[0214]



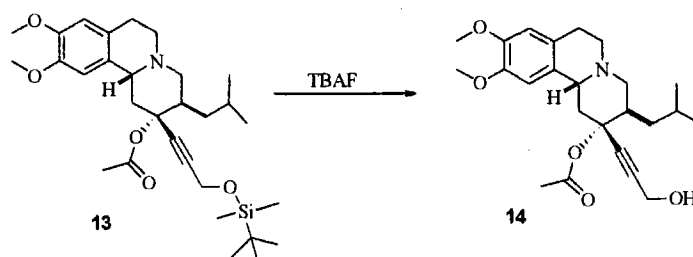
[0215] 催化剂

[0216] 向 (2R,3R,11bR)-2-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙-1-炔基)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇 12 (140mg, 0.287mmol) 在 CH_2Cl_2 (1ml) 中的溶液 (预冷却至 0°C) 中加入 Ac_2O (60 μl , 0.631mmol)、 Et_3N (0.12ml, 0.861mmol) 和 DMAP (4mg, 0.03mmol)。将反应混合物搅拌 14 小时 (0°C 至室温)。指定的时间后,用饱和碳酸氢钠 (NaHCO_3) 淬灭反应混合物。混合物用三份 CH_2Cl_2 萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,得到粗产物。粗产物经硅胶层析法 (12g, 10% -40% EtOAc /己烷),得到 98mg 浅黄色固体状的化合物 13 (单一非对映异构体) (66%)。

[0217] ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.66 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 11.00\text{Hz}$, 1H), 3.39 (dd, $J = 12.47\&2.16\text{Hz}$, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.96-2.99 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 12.17\&4.04\text{Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J = 16.05\text{Hz}$, 1H), 2.53 (td, $J = 11.43\&4.08\text{Hz}$, 1H), 2.44 (t, $J = 11.97\text{Hz}$, 1H), 2.12-2.16 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.20-1.25 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.76, 147.89, 147.61, 129.31, 126.96, 111.88, 108.56, 88.11, 81.61, 79.27, 59.50, 58.31, 56.52, 56.19, 52.16, 51.79, 42.78, 41.59, 37.80, 29.61, 26.15, 26.09, 24.28, 22.44, 18.59, 4.61, 4.71.

[0218] 实施例 3 将乙酸酯 13 脱保护为丁苯那嗪甲醇化合物 14

[0219]



[0220] 于 0°C 下,将乙酸 (2R,3R,11bR)-2-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙-1-炔基)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯 13 (98mg, 0.185mmol) 在 THF (1ml) 中的溶液逐滴加入到 TBAF (0.56ml, 1M 在 THF 中, 0.555mmol) 的溶液中。将反应混合物搅拌 (0°C 至室温) 2 小时。指定的时间后,用饱和氯化铵 (NH_4Cl) 淬灭反应混合物。混合物用三份 EtOAc 萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,得到粗产物。粗产物经硅胶层析法 (12g, 10% -50% EtOAc /己烷),产生 68mg 浅黄色固体状的化合物 14 (88%)。

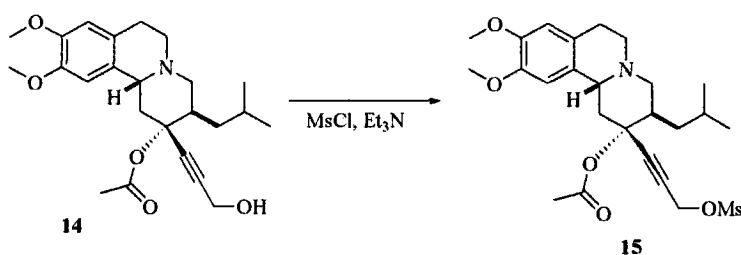
[0221]

^1H

NMR(CDCl₃) δ 6.67(s, 1H), 6.57(s, 1H), 4.35(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.49(d, J = 12.00Hz, 1H), 3.35(d, J = 11.24Hz, 1H), 3.04-3.10(m, 1H), 2.97-3.00(m, 1H), 2.92(dd, J = 12.04&3.68Hz, 1H), 2.75(br s, 1H), 2.65(d, J = 14.99Hz, 1H), 2.49-2.54(m, 1H), 2.39-2.44(m, 1H), 2.10-2.16(m, 1H), 2.05(s, 3H), 1.63-1.70(m, 2H), 1.50(td, J = 13.58&2.95Hz, 1H), 1.16-1.21(m, 1H), 0.95(d, J = 6.60Hz, 3H), 0.93(d, J = 6.60Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 170.20, 147.99, 147.64, 129.03, 126.86, 111.92, 108.65, 88.42, 82.15, 79.31, 59.40, 58.22, 56.58, 56.20, 51.62, 51.31, 42.59, 41.49, 37.62, 29.49, 26.11, 26.05, 24.49, 22.42.

[0222] 实施例 4 亲氟丁苯那嗪甲醇化合物甲磺酸酯 15 的制备

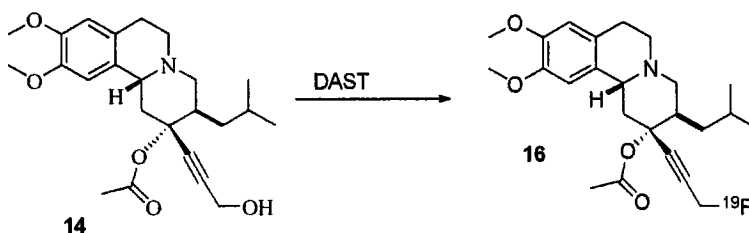
[0223]



[0224] 向 0℃ 的乙酸 (2R, 3R, 11bR)-2-(3-羟基丙-1-炔基)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯 14 (60mg, 0.144mmol) 在 CH₂Cl₂ (1.5ml) 中的溶液中逐滴加入 Et₃N (61 μ l, 0.433mmol), 接着加入甲磺酰氯 (MsCl) (17 μ l, 0.216mmol)。将反应混合物于 0℃ 下搅拌约 2 小时。指定的时间后, 将反应混合物倒入冷水中, 将各层分离。反应混合物用三份 CH₂Cl₂ 萃取, 将合并的有机萃取物经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法 (12g, 10% -70% EtOAc/ 己烷), 得到 38mg 黄色固体状的产物化合物 15 (53%)。

[0225] 实施例 5 氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 16 的制备

[0226]



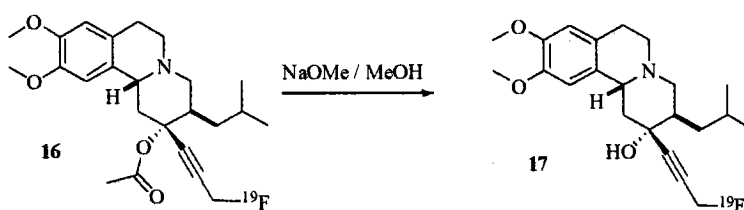
[0227] 将乙酸 (2R, 3R, 11bR)-2-(3-羟基丙-1-炔基)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯 14 (10mg, 0.024mmol) 在 CH₂Cl₂ (0.5ml) 中的溶液冷却至 -78℃。向该已冷却的溶液中逐滴加入三氟化(二乙基氨基)硫 (DAST) (10 μ l, 0.072mmol) 在 CH₂Cl₂ (0.1ml) 中的溶液。将反应混合物搅拌 (-78℃ 至室温) 4 小时。随后用水淬灭反应混合物, 用三份 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机萃取物经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法 (0% -10% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 3mg 白色固体状的产物 16 (30%)。

[0228] ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.68(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.10(d, J = 47.43Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.49(d, J = 11.56Hz, 1H), 3.40(dd, J = 12.40&2.36Hz, 1H), 3.06-3.12(m, 1H), 2.95-3.02(m, 2H), 2.68(d, J = 15.12Hz, 1H), 2.57(td, J = 11.03&4.09Hz, 1H),

2.44 (d, $J = 11.85\text{Hz}$, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.70 (t, $J = 11.04$, 2H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.20-1.25 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.62\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J = 6.62\text{Hz}$, 3H).

[0229] 实施例 6 氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 17 的制备

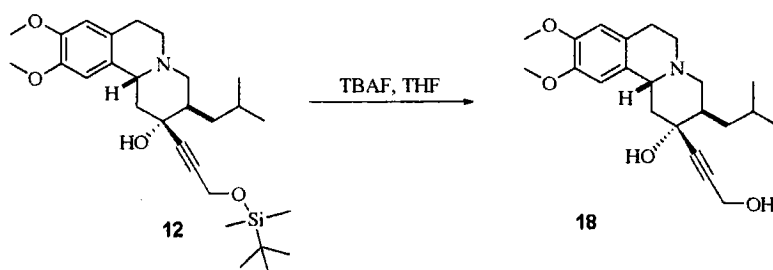
[0230]



[0231] 将起始物氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物乙酸 (2R,3R,11bR)-2-(3-氟丙-1-炔基)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯 16 (1.8mg, 0.0043mmol) 加入到 1ml 通过将刚切下的钠 (1mg, 0.043mmol) 溶解于冷 MeOH (10ml) 中而制备的溶液中。将混合物于室温下搅拌 2 小时。将混合物在氮气流中浓缩, 并溶解于饱和氯化铵 (NH_4Cl) 中。指定的时间后, 混合物用三份 CH_2Cl_2 萃取, 将合并的有机萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 真空干燥, 得到 1.5mg 白色固体状的产物 17, 通过 HPLC 分析, 纯度 > 95% (收率 92%)。HRMS (M+H) 的计算值 376.2288, 实测值 376.2290。

[0232] 实施例 7 丁苯那嗪甲醇化合物二醇 18 的制备

[0233]



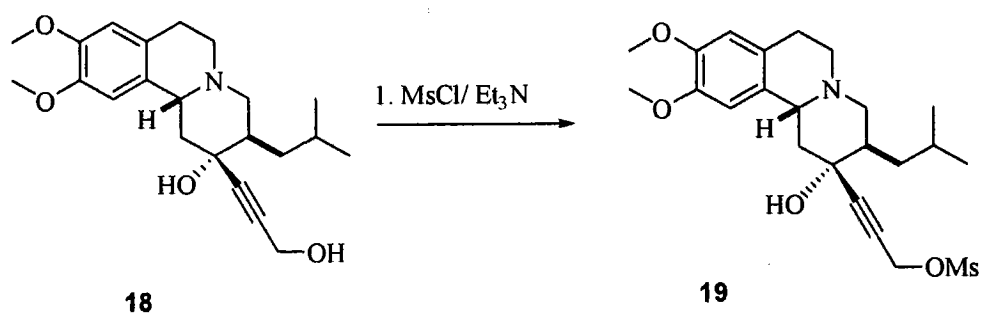
[0234] 向预冷却的 (0°C) 的丁苯那嗪甲醇化合物 12 (112mg, 0.220mmol) 在 2ml THF 中的溶液中逐滴加入 TBAF (330ml, 0.33mmol, 1M 在 THF 中) 的溶液。将混合物于室温下搅拌 12 小时。指定的时间后, 通过加入饱和氯化铵 (NH_4Cl) 淬灭反应混合物。混合物用三份 EtOAc 萃取, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到产物。产物经硅胶层析法 (12g, 0% -10% MeOH/ CH_2Cl_2), 产生 49mg 浅黄色固体状的丁苯那嗪甲醇化合物二醇 18 (收率 60%)。

[0235]

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.67 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.42 (d, $J = 11.3\text{Hz}$, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 10.2\text{Hz}$, 2H), 2.50 (td, $J = 11.2$ & 4.0Hz , 1H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.08 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.99 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 148.1, 147.59, 128.67, 123.63, 111.85, 108.43, 88.70, 84.75, 72.31, 60.64, 58.64, 56.55, 56.05, 52.36, 50.36, 44.19, 37.01, 28.73, 25.89, 24.64, 22.50.

[0236] 实施例 8 亲氟丁苯那嗪甲醇化合物甲磺酸酯 19 的制备

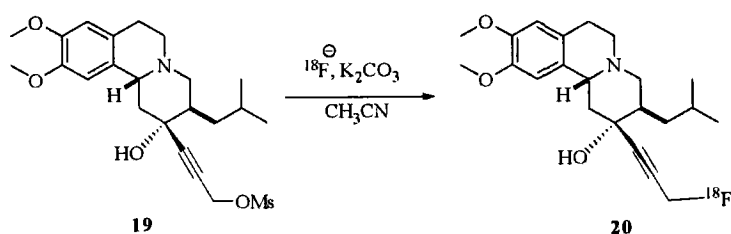
[0237]



[0238] 向 0℃ 的二醇 18 (1 当量) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中逐滴加入 Et_3N (3 当量), 接着加入甲磺酰氯 (MsCl) (1.5 当量)。将反应混合物于 0℃ 下搅拌约 2 小时。指定的时间后, 将反应混合物倒入冷水中, 将各层分离。已淬灭的反应混合物用三份 CH_2Cl_2 萃取, 将合并的有机萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。残余物经硅胶层析法 (10% -70% EtOAc / 己烷), 得到产物甲磺酸酯 19。

[0239] 实施例 9PET 成像剂 20 的制备

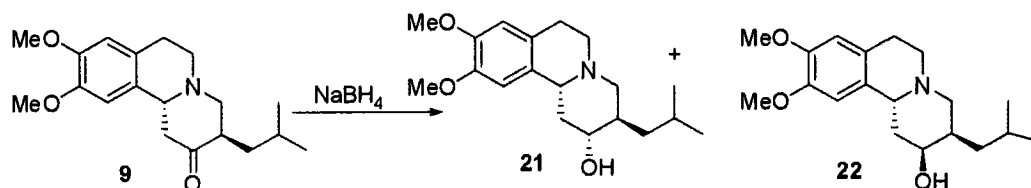
[0240]



[0241] 向装在带护罩的通风橱中并配备氮气吹扫入口和磁力旋转棒的衬特氟隆的反应瓶中加入约 1ml F-18 氟离子的含水乙腈溶液、碳酸钾 (约 1mg) 和 Kryptofix 221 (约 10mg)。将小瓶在氮气流下 100℃ 下加热, 以共沸除水。加入另外的无水乙腈 (1ml), 蒸发。将该共沸干燥方案重复三次。最终的蒸发步骤后, 加入包含亲氟丁苯那嗪甲醇化合物甲磺酸酯 20 (2mg) 的二甲基甲酰胺和乙腈 (约 1ml) 的混合物, 将小瓶密封。将反应混合物搅拌并于 100℃ 下加热 10 分钟, 随后冷却至室温。将包含起始物甲磺酸酯 19 和产物 F-18 标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 20 的产物混合物用水 (10ml) 稀释, 并加入到 Sep-Pak 柱中。随后将该柱水洗 (3 次), 以除去产物混合物中的未反应的氟离子和其他水溶性组分。放射性标记的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 20 和起始物甲磺酸酯 19 随后用乙腈从柱中洗脱。随后将大多数乙腈蒸发, 将残余物溶解于含水乙腈中, 并进行反相制备型 HPLC, 得到包含 PET 成像剂 20 的水性制剂。

[0242] 方法 6 将 (+)-丁苯那嗪 9 还原为二氢丁苯那嗪化合物 21 和 22 的非对映体混合物

[0243]



[0244] 于 0℃ 下, 向 0.11M (+)-TBZ (9) 在乙醇中的溶液中加入 NaBH_4 (2.85 当量)。于室温下, 让反应混合物搅拌 60 分钟。减压下小心除去溶剂, 将残余物置于二氯甲烷中, 用三份饱和 K_2CO_3 水溶液洗涤。水性洗涤物用两份二氯甲烷反萃取。将合并的有机萃取物干燥

(MgSO₄), 过滤, 减压浓缩, 得到无色油状物, 在高真空下静置结晶。粗产物经硅胶层析法纯化 (2.5–5% MeOH/CH₂Cl₂, 于 285nm 下观察洗脱), UV 活性部分通过 TLC 再分析。由该过程分离出两种产物 21 和 22。主要产物 21 为无色固体, 收率 74%:

[0245] $[\alpha]_D^{26} +48$ (c 0.30, CH₂Cl₂) ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 0.93 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.04 (ddd, J = 14.6, 8.7, 4.3Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 20.2, 11.4Hz, 1H), 1.59 (ddd, J = 13.7, 9.6, 3.3Hz, 1H), 1.64–1.78 (m, 2H), 1.96 (表观 t, J = 11.4Hz, 1H), 2.27 (br s, 1H), 2.40–2.48 (m, 1H), 2.54 (ddd, J = 12.3, 3.7, 2.3Hz, 1H), 2.60–2.67 (m, 1H), 2.95–3.09 (m, 3H), 3.11 (表观 d, J = 11.1Hz, 1H), 3.35 (ddd, J = 10.4, 10.4, 4.5Hz, 1H), 3.80–3.81 (m, 6H), 6.60 (s, 1H), 6.69 (s, 1H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂) δ 21.61, 24.02, 25.33, 29.30, 39.68, 40.81, 41.58, 51.83, 55.74, 55.91, 60.02, 60.92, 74.32, 108.42, 111.73, 126.68, 129.76, 147.35, 147.61;

[0246] HRMS–(ESI+) (C₁₉H₂₉NO₃+H) [M+H]⁺ 的计算值 320.2226, 实测值 320.2242。次要产物 22 为黄色油状物, 收率 4%:

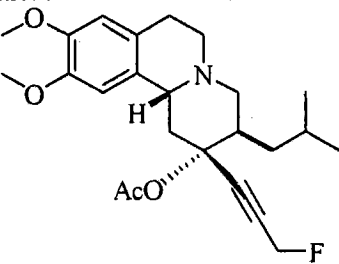
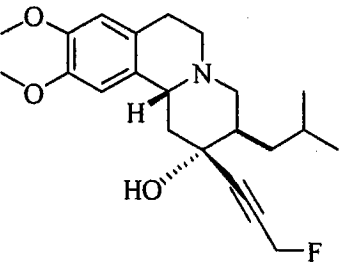
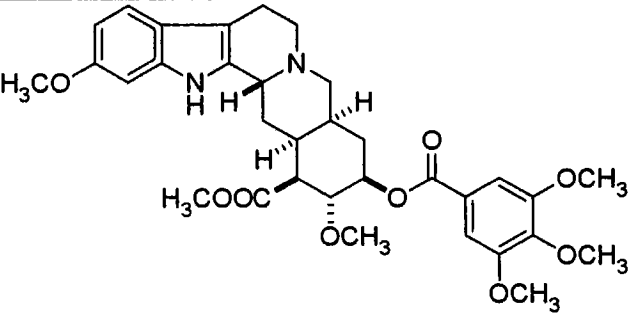
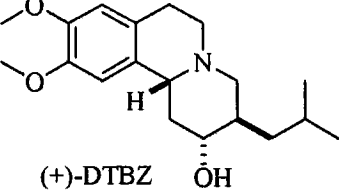
[0247] ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 0.94 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.13–1.20 (m, 1H), 1.24–1.34 (m, 2H), 1.60–1.77 (m, 2H), 1.89–2.00 (m, 1H), 2.36–2.44 (m, 2H), 2.53 (ddd, J = 10.5, 10.5, 3.8Hz, 1H), 2.58–2.70 (m, 2H), 2.91–2.98 (m, 1H), 2.98–3.09 (m, 1H), 3.48 (表观 d, J = 11.6Hz, 1H), 3.80–3.82 (表观 s, 6H), 4.07 (表观 d, J = 3.1Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.68 (s, 1H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂) δ 22.74, 22.81, 24.87, 29.30, 37.83, 38.87, 39.42, 52.44, 55.76, 55.96, 56.32, 56.43, 67.88, 108.45, 111.78, 127.18, 130.38, 147.30, 147.54.

[0248] 氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物对 VMAT-2 的结合亲和力的测定

[0249] 测定本发明提供的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 16 和 17 对 VMAT-2 的结合亲和力。VMAT-2 结合亲和力测定由 Novascreen Biosciences Corporation (Hanover, Maryland, USA) 使用目录号为 100-0751 的方案进行。Novascreen, Inc. 为药物行业生物学测定的供应商。结合亲和力数据示于表 11, 且说明相对于利舍平对照物 (对比实施例 1) 和二氢丁苯那嗪 (DTBZ) 对照物 (对比实施例 2), 本发明的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 (化合物 16 和 17) 的结合亲和力非常高。由氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 16 和 17 得到的数据显示了对环的 2- 位氟烷基取代出乎意料的耐受, 这种取代既改变了环的 2- 位上的基团的大小又改变了其亲油性, 而生物活性分子中的氢一被氟置换会引起不确定性。此外, 用纳摩尔浓度 (nM) 为单位表示的结合常数 K_i 表明本发明的氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物对 VMAT-2 生物标记的亲和力非常高。

[0250] 表 11 氟烷基丁苯那嗪甲醇化合物 16 和 17 的 VMAT-2 结合亲和力

[0251]

实施例编号	化合物编号	结构	Ki (nM)
实施例 5	16		19
实施例 6	17		19
对比实施例 1	利舍平 23		162*
对比实施例 2	DTBZ 21		3

[0252] * 在 70nM 和 254nM 下利舍平的两个 Ki 值的平均值

[0253] 前述实施例仅为示例性的,用于说明本发明的仅某些特征。所附权利要求意欲按其所设想的尽可能宽地要求保护本发明,且本文给出的实施例示例性地说明由所有可能实施方案中的多种选出的实施方案。因此,本申请人的意图是所附权利要求不局限于用于说明本发明特征的所选实施例。在权利要求中使用的词语“包含(comprise)”及其语法上的变体在逻辑上还对应且包括变化和不同程度的短语,例如但不限于“基本上由... 组成(consisting essentially of)”和“由... 组成(consisting of)”。在需要的情况下提供了各种范围,这些范围包括该范围之间的所有子范围。预料得到的是,在这些范围内的变体也将其本身提供给了本领域普通技术人员,在未公之于众的情形下,那些变体应理解为视情况涵盖在所附权利要求中。预料得到的还有,科学技术的发展使得可能出现因语言不精确现未包括在内的等价物和替代物,且应理解这些变体视情况涵盖在所附权利要求中。