



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112094259 A

(43) 申请公布日 2020.12.18

(21) 申请号 202010993984.3

C07D 239/60 (2006.01)

(22) 申请日 2015.03.06

C07D 319/08 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07J 1/00 (2006.01)

61/949,302 2014.03.07 US

(62) 分案原申请数据

201580023172.3 2015.03.06

(71) 申请人 通用医疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 N·沃斯德夫 B·H·罗特斯汀

N·A·斯蒂芬森 H·梁

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

C07D 319/04 (2006.01)

权利要求书14页 说明书70页 附图12页

(54) 发明名称

碘(III)-介导的放射性氟化

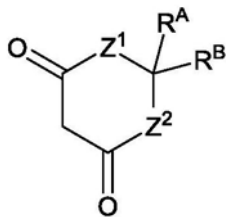
(57) 摘要

本发明涉及碘(III)-介导的放射性氟化。描述了使用碘鎓内鎓盐并且适用于使用¹⁸F的放射性氟化的芳族化合物的氟化方法。描述了方法, 中间体, 试剂和放射性标记的化合物。

1. 一种芳族碘化合物的氟脱碘方法,其包括:

(a) 氧化芳族碘化合物 (Ar-I), 以形成碘鎊化合物;

(b) 所述碘鎊化合物与式A的化合物反应:



A

以形成碘鎊内鎊盐; 和

(c) 所述碘鎊内鎊盐与氟化物源反应以形成芳族氟化物化合物 (Ar-F);

其中:

Z¹选自由NR^{Z1}、O和S组成的组;

Z²选自由NR^{Z2}、O和S组成的组;

R^{Z1}选自由H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基组成的组, 其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基, 4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代;

R^{Z2}选自由H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基组成的组, 其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基, 4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代;

R^A和R^B各自独立地选自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基组成的组, 其各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代;

或R^A和R^B组合, 与R^A和R^B连接的碳原子一起形成氧代基;

或R^A和R^B组合, 与R^A和R^B连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的3、4、5、6或7元碳环或杂环, 其中由R^A和R^B的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基和氧代基的取代基取代; 和

各R²⁰独立地选自由以下组成的组: OH、SH、CN、NO₂、卤素、氧代、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄氰基烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷氧基、-(C₁₋₄烷基)-(C₁₋₄烷氧基)、-(C₁₋₄烷氧基)-(C₁₋₄烷氧基)、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、5-6元杂环烷基、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、氨基甲酰基、C₁₋₄烷基氨基甲酰基、二(C₁₋₄烷基)氨基甲酰基、胺甲酰基、C₁₋₄烷基胺甲酰基、二(C₁₋₄烷基)胺甲酰基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氨基、C₁₋₄烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₄烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C₁₋₄烷基氨基羰基氨基、和二(C₁₋₄烷基)氨基羰基氨基。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中步骤(a) 在氧化剂和羧酸根源的存在下进行。

3. 根据权利要求2所述的方法, 其中所述羧酸根源为乙酸根源。

4. 根据权利要求2或3所述的方法, 其中:

所述氧化剂选自自由以下组成的组：过硼酸钠四水合物、脲-过氧化氢加合物、1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (Selectfluor®)、过一硫酸钾 (OXONE®)、和二甲基双环氧乙烷；和

所述羧酸根源选自自由冰醋酸、丙酮中的乙酸、乙酸酐、三甲基硅基乙酸酯、和三氟乙酸组成的组。

5. 根据权利要求4所述的方法，其中所述氧化剂为过硼酸钠四水合物和所述羧酸根源为冰醋酸。

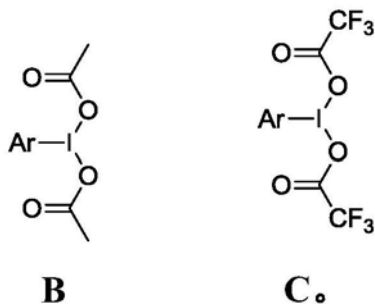
6. 根据权利要求4所述的方法，其中所述氧化剂为脲-过氧化氢加合物和所述羧酸根源为冰醋酸。

7. 根据权利要求4所述的方法，其中所述氧化剂为1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (Selectfluor®)和所述羧酸根源为三甲基硅基乙酸酯。

8. 根据权利要求4所述的方法，其中所述氧化剂为过一硫酸钾和所述羧酸根源为三氟乙酸。

9. 根据权利要求4所述的方法，其中所述氧化剂为二甲基双环氧乙烷和所述羧酸根源为乙酸例如丙酮中的乙酸。

10. 根据权利要求1至9任一项所述的方法，其中步骤(a)的所述碘鎓产物为式B或式C的碘鎓化合物：



11. 根据权利要求1所述的方法，其中步骤(a)在过氧羧酸的存在下进行。

12. 根据权利要求11所述的方法，其中所述过氧羧酸为间氯过氧苯甲酸m-CPBA。

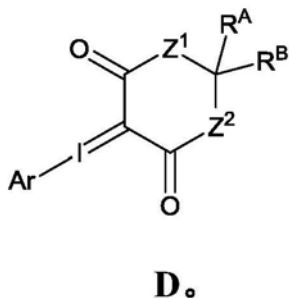
13. 根据权利要求1至12任一项所述的方法，其中步骤(b)在碱的存在下进行。

14. 根据权利要求13所述的方法，其中步骤(b)的所述碱为碱金属碳酸盐类。

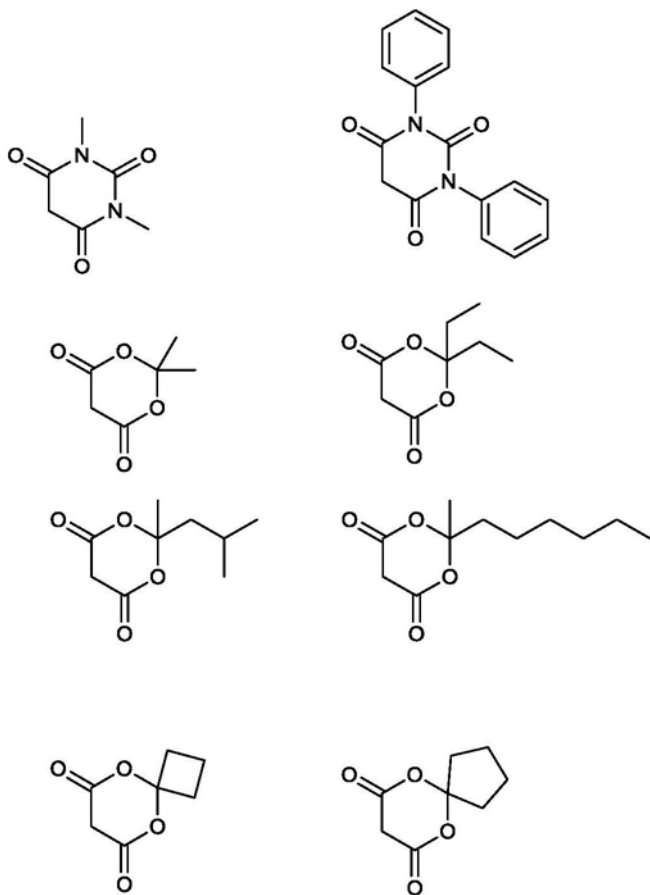
15. 根据权利要求14所述的方法，其中所述碱金属碳酸盐类为碳酸钠。

16. 根据权利要求15所述的方法，其中所述碳酸钠为碳酸钠的10%水溶液。

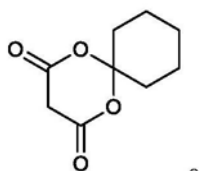
17. 根据权利要求1至16任一项所述的方法，其中在步骤(b)中形成的所述碘鎓内鎓盐为式D的碘鎓内鎓盐：



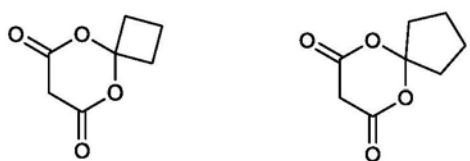
18. 根据权利要求1至17任一项所述的方法,其中 Z^1 为 NR^{Z1} 。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中 R^{Z1} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基。
20. 根据权利要求19所述的方法,其中 R^{Z1} 为甲基或苯基。
21. 根据权利要求1至17任一项所述的方法,其中 Z^1 为0。
22. 根据权利要求1至21任一项所述的方法,其中 Z^2 为 NR^{Z2} 。
23. 根据权利要求22所述的方法,其中 R^{Z2} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基。
24. 根据权利要求23所述的方法,其中 R^{Z2} 为甲基或苯基。
25. 根据权利要求1至21任一项所述的方法,其中 Z^2 为0。
26. 根据权利要求1至17任一项所述的方法,其中 Z^1 为 NR^{Z1} 且 Z^2 为 NR^{Z2} 。
27. 根据权利要求26所述的方法,其中 R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基。
28. 根据权利要求27所述的方法,其中 R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自为甲基。
29. 根据权利要求26所述的方法,其中 R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自独立地选自 C_{6-10} 芳基。
30. 根据权利要求29所述的方法,其中 R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自为苯基。
31. 根据权利要求1至17任一项所述的方法,其中 Z^1 和 Z^2 各自为0。
32. 根据权利要求1至31任一项所述的方法,其中 R^A 和 R^B 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代。
33. 根据权利要求32所述的方法,其中 R^A 和 R^B 各自独立地选自由H和 C_{1-6} 烷基组成的组。
34. 根据权利要求32所述的方法,其中 R^A 和 R^B 各自独立地选自由甲基、乙基、异丁基和正己基组成的组。
35. 根据权利要求1至31任一项所述的方法,其中 R^A 和 R^B 组合,与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成氧代基。
36. 根据权利要求1至31任一项所述的方法,其中 R^A 和 R^B 组合,与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的3、4、5、6或7元碳环或杂环,其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代。
37. 根据权利要求1至31任一项所述的方法,其中 R^A 和 R^B 组合,与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子的3、4、5、6或7元碳环,其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代。
38. 根据权利要求1至31任一项所述的方法,其中 R^A 和 R^B 组合,与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子的3、4、5、6或7元碳环,其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代。
39. 根据权利要求37或38任一项所述的方法,其中 R^A 和 R^B 组合,与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成环丁基环、环戊基环和环己基环。
40. 根据权利要求39所述的方法,其中 R^A 和 R^B 组合,与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成环戊基环。
41. 根据权利要求1至17任一项所述的方法,其中式A的化合物选自下式的化合物:



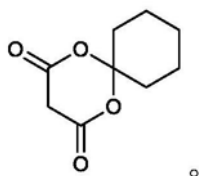
和



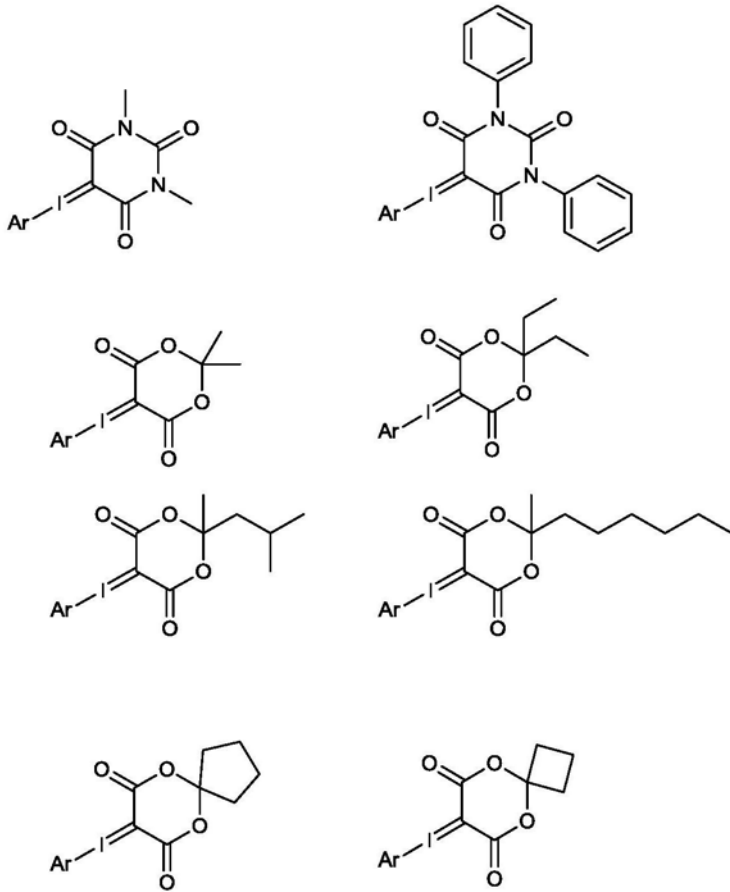
42. 根据权利要求1至17任一项所述的方法,其中式A的化合物选自下式的化合物:



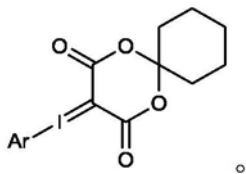
和



43. 根据权利要求1至17任一项所述的方法,其中式D的化合物选自下式的化合物:



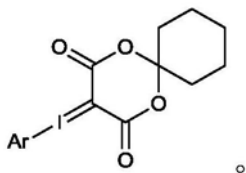
和



44. 根据权利要求1至17任一项所述的方法,其中式D的化合物选自下式的化合物:



和



45. 根据权利要求1至44任一项所述的方法,其中在不分离或纯化所述碘鎘化合物的情况下进行步骤(a)和(b)。

46. 根据权利要求1至44任一项所述的方法,其包括在步骤(a)之后分离或纯化所述碘鎘化合物。

47. 根据权利要求1至46任一项所述的方法,其包括在步骤(b)之后分离或纯化所述碘

鎏内鎏盐。

48. 根据权利要求1至47任一项所述的方法,其中步骤(c)的所述氟化物源为氟化物盐。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中步骤(c)的所述氟化物源为四烷基氟化铵。

50. 根据权利要求49所述的方法,其中所述四烷基氟化铵为四乙基氟化铵。

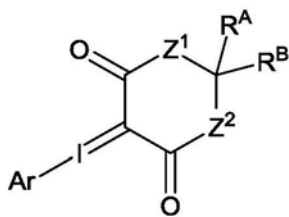
51. 根据权利要求1至50任一项所述的方法,其中所述氟化物源包括 ^{18}F 。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述氟化物源为四烷基 ^{18}F 氟化铵。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中所述四烷基 ^{18}F 氟化铵为四乙基 ^{18}F 氟化铵。

54. 根据权利要求1至53任一项所述的方法,其包括在步骤(c)之后分离或纯化所述芳族氟化物。

55. 一种式D的化合物:



D

其中:

Ar为芳族基团;

Z^1 选自由 NR^{Z1} 、O和S组成的组;

Z^2 选自由 NR^{Z2} 、O和S组成的组;

R^{Z1} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

R^{Z2} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

R^A 和 R^B 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

或 R^A 和 R^B 组合,与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成氧代基;

或 R^A 和 R^B 组合,与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的3、4、5、6或7元碳环或杂环,其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代;

和各 R^{20} 独立地选自由以下组成的组:OH、SH、CN、 NO_2 、卤素、氧代、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-(C_{1-4} 烷基)-(C_{1-4} 烷氧基)、-(C_{1-4} 烷氧基)-(C_{1-4} 烷氧基)、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂芳基、5-6元杂环烷基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二(C_{1-4} 烷基)

氨基甲酰基、胺甲酰基、C₁₋₄烷基胺甲酰基、二(C₁₋₄烷基)胺甲酰基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氨基、C₁₋₄烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₄烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C₁₋₄烷基氨基羰基氨基、和二(C₁₋₄烷基)氨基羰基氨基；和

其中Ar通过芳环碳原子连接至碘鎓基团。

56. 根据权利要求55所述的化合物，其中Z¹为NR^{Z1}。

57. 根据权利要求55所述的化合物，其中R^{Z1}为C₁₋₆烷基或C₁₋₆芳基。

58. 根据权利要求55至57任一项所述的化合物，其中R^{Z1}为甲基或苯基。

59. 根据权利要求55所述的化合物，其中Z¹为0。

60. 根据权利要求55至59任一项所述的化合物，其中Z²为NR^{Z2}。

61. 根据权利要求55至60任一项所述的化合物，其中R^{Z2}为C₁₋₆烷基或C₁₋₆芳基。

62. 根据权利要求55至60任一项所述的化合物，其中R^{Z2}为甲基或C₆₋₁₀芳基。

63. 根据权利要求55至60任一项所述的化合物，其中Z²为0。

64. 根据权利要求55所述的化合物，其中Z¹为NR^{Z1}且Z²为NR^{Z2}。

65. 根据权利要求64所述的化合物，其中R^{Z1}和R^{Z2}各自独立地选自C₁₋₆烷基。

66. 根据权利要求65所述的化合物，其中R^{Z1}和R^{Z2}各自为甲基。

67. 根据权利要求55所述的化合物，其中R^{Z1}和R^{Z2}各自独立地选自C₆₋₁₀芳基。

68. 根据权利要求55所述的化合物，其中R^{Z1}和R^{Z2}各自为苯基。

69. 根据权利要求55所述的化合物，其中Z¹和Z²各自为0。

70. 根据权利要求55至69任一项所述的化合物，其中R^A和R^B各自独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代。

71. 根据权利要求55至69任一项所述的化合物，其中R^A和R^B各自独立地选自由H和C₁₋₆烷基组成的组。

72. 根据权利要求55至69任一项所述的化合物，其中R^A和R^B各自独立地选自由甲基、乙基、异丁基和正己基组成的组。

73. 根据权利要求55至69任一项所述的化合物，其中R^A和R^B组合，与R^A和R^B连接的碳原子一起形成氧代基。

74. 根据权利要求55至69任一项所述的化合物，其中R^A和R^B组合，与R^A和R^B连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的3、4、5、6或7元碳环或杂环，其中由R^A和R^B的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基和氧代基的取代基取代。

75. 根据权利要求55至69任一项所述的化合物，其中R^A和R^B组合，与R^A和R^B连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子的3、4、5、6或7元碳环，其中由R^A和R^B的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基和氧代基的取代基取代。

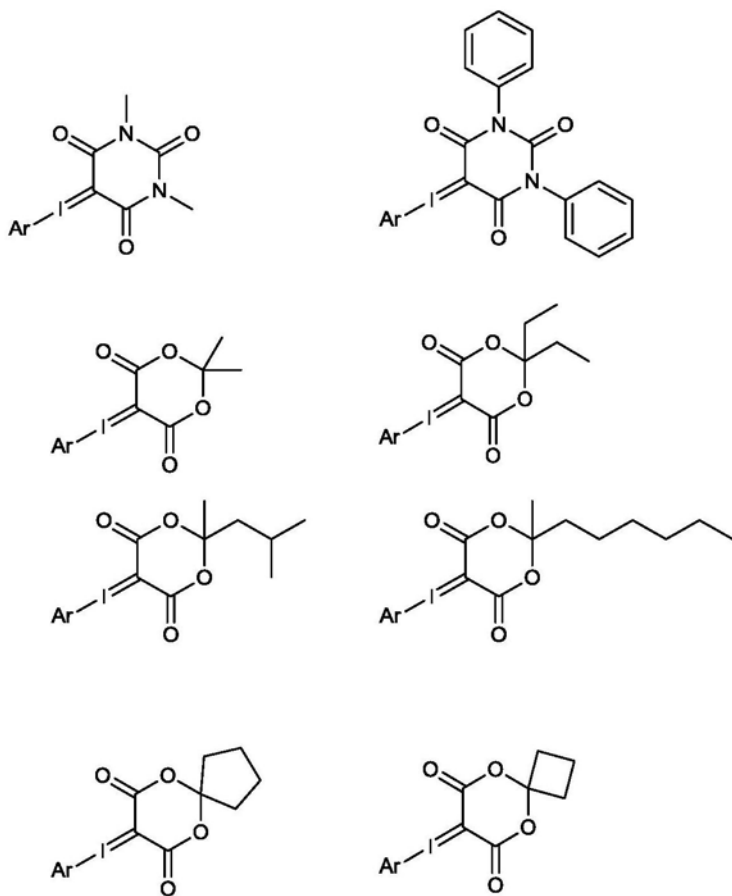
76. 根据权利要求55至69任一项所述的化合物，其中R^A和R^B组合，与R^A和R^B连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子的3、4、5、6或7元碳环，其中由R^A和R^B的组合形成的环未取代。

77. 根据权利要求55至69任一项所述的化合物，其中R^A和R^B组合，与R^A和R^B连接的碳原子

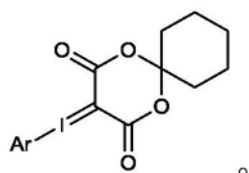
一起形成环丁基环、环戊基环、或环己基环。

78. 根据权利要求55至69任一项所述的化合物,其中 R^A 和 R^B 组合,与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成环戊基环。

79. 根据权利要求55所述的化合物,其中所述式D的化合物选自下式的化合物:



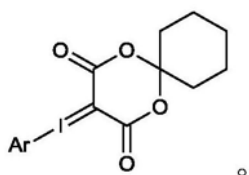
和



80. 根据权利要求55所述的化合物,其中所述式D的化合物选自下式的化合物:

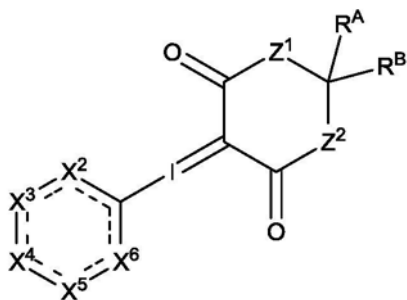


和



81. 根据权利要求55至80任一项所述的化合物,其中所述式D的化合物为式D-1的化合

物:



D-1

其中:

X^2 为 CR^2 、N或 NR^2 ;

X^3 为 CR^3 、N或 NR^3 ;

X^4 为 CR^4 、N或 NR^4 ;

X^5 为 CR^5 、N或 NR^5 ;

X^6 为 CR^6 、N或 NR^6 ;

R^2 选自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

R^3 选自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

R^4 选自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

R^5 选自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、

$\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $-(\text{C}_{1-6}\text{亚烷基})-\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代；

R^6 选自由以下组成的组： H 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $-(\text{C}_{1-6}\text{亚烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $-(\text{C}_{1-6}\text{亚烷基})-\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代；

或 R^2 和 R^3 组合，与 R^2 和 R^3 所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自 N 、 O 和 S 的环杂原子的4-12元碳环或杂环，其中由 R^1 和 R^2 的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代；

或 R^3 和 R^4 组合，与 R^3 和 R^4 所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自 N 、 O 和 S 的环杂原子的4-12元碳环或杂环，其中由 R^3 和 R^4 的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代；

或 R^4 和 R^5 组合，与 R^4 和 R^5 所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自 N 、 O 和 S 的环杂原子的4-12元碳环或杂环，其中由 R^4 和 R^5 的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代；

或 R^5 和 R^6 组合，与 R^5 和 R^6 所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自 N 、 O 和 S 的环杂原子的4-12元碳环或杂环，其中由 R^5 和 R^6 的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代；

$\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ 、 $\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{R}^{\text{a}3}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 、 $\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ 、 $\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{R}^{\text{a}6}$ 、 $\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{R}^{\text{c}6}$ 和 $\text{R}^{\text{d}6}$ 各自独立地选自由 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{6-10} 羟基烷基组成的组；

$\text{R}^{\text{e}2}$ 、 $\text{R}^{\text{e}3}$ 、 $\text{R}^{\text{e}4}$ 、 $\text{R}^{\text{e}5}$ 和 $\text{R}^{\text{e}6}$ 各自独立地选自 H 、 OH 和 C_{1-6} 烷基。

82. 根据权利要求81所述的化合物，其中 X^2 为 N 。

83. 根据权利要求81所述的化合物，其中 X^2 为 CR^2 。

84. 根据权利要求81至83任一项所述的化合物，其中 X^3 为 N 。

85. 根据权利要求81至83任一项所述的化合物，其中 X^3 为 CR^3 。

86. 根据权利要求81至85任一项所述的化合物，其中 X^4 为 N 。

87. 根据权利要求81至85任一项所述的化合物，其中 X^4 为 CR^4 。

88. 根据权利要求81至87任一项所述的化合物，其中 X^5 为 N 。

89. 根据权利要求81至87任一项所述的化合物，其中 X^5 为 CR^5 。

90. 根据权利要求81至89任一项所述的化合物，其中 X^6 为 N 。

91. 根据权利要求81至89任一项所述的化合物,其中 X^6 为 CR^6 。

92. 根据权利要求81和83至91任一项所述的化合物,其中 R^2 选自自由H、 C_{1-6} 烷基和 OR^{a2} 组成的组。

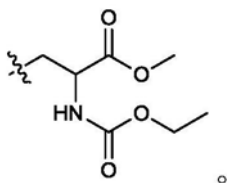
93. 根据权利要求92所述的化合物,其中 R^2 选自自由H、甲基、异丙基、甲氧基、异丙氧基和 $-CHCH_3C(=O)OCH_3$ 组成的组。

94. 根据权利要求81至83和85至93任一项所述的化合物,其中 R^3 选自自由H、 NO_2 、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^{a3}$ 和 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 组成的组。

95. 根据权利要求94所述的化合物,其中 R^3 选自自由H、CN、 NO_2 、 $-(C\equiv C)-$ 吡啶基、三氟甲基、 $C(=O)OCH_3$ 和 $NHC(=O)CH_3$ 组成的组。

96. 根据权利要求81至85和87至95任一项所述的化合物,其中 R^4 选自自由H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $-C(O)OR^{a4}$ 、和 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $-NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 组成的组。

97. 根据权利要求96所述的化合物,其中 R^4 选自自由H、溴、甲基、甲氧基、苯基、 CH_2N_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2NHC(=O)OBz$ 、和下式基团组成的组:



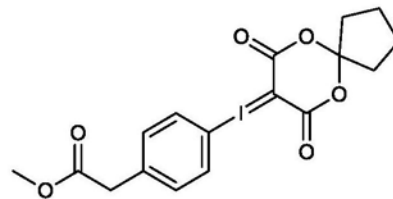
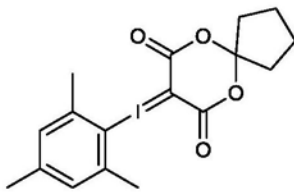
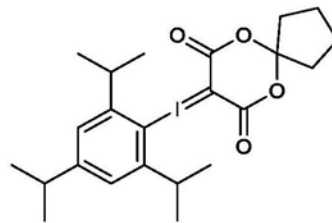
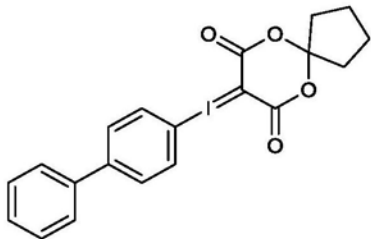
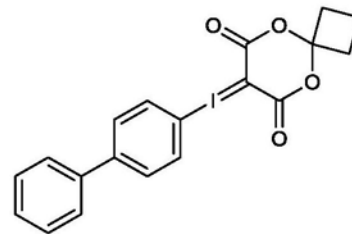
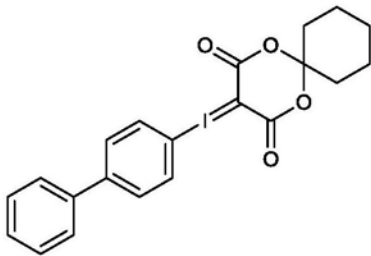
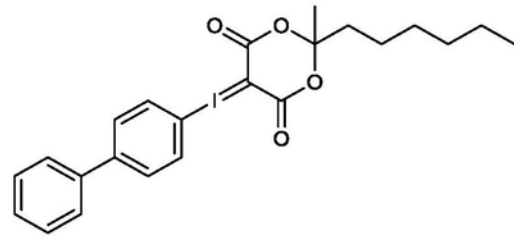
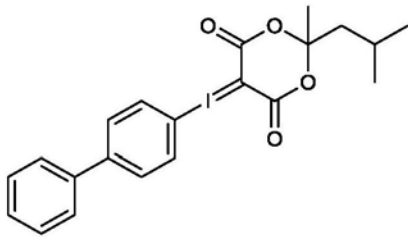
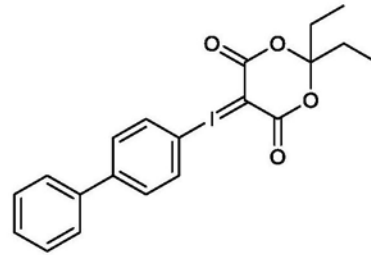
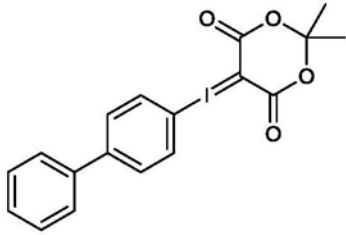
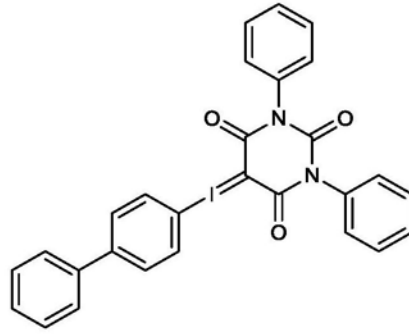
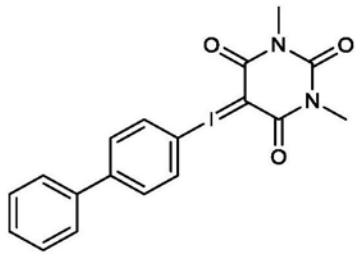
98. 根据权利要求81至87和89至97任一项所述的化合物,其中 R^5 选自自由H、 NO_2 、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^{a5}$ 和 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 组成的组。

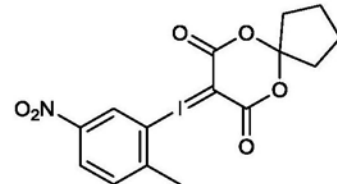
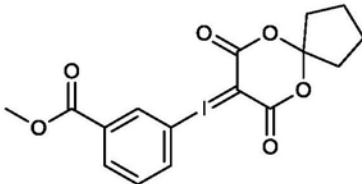
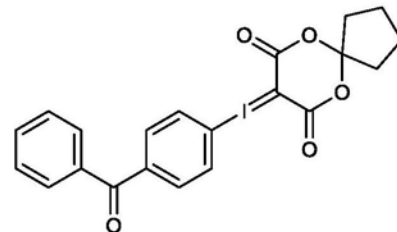
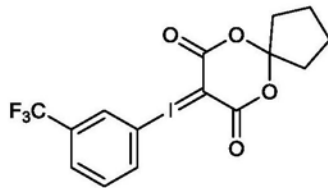
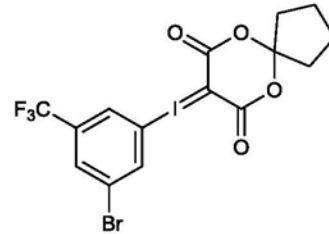
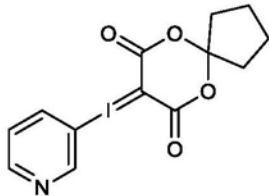
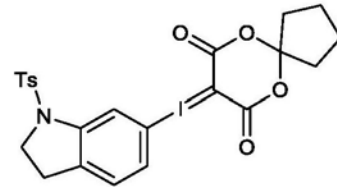
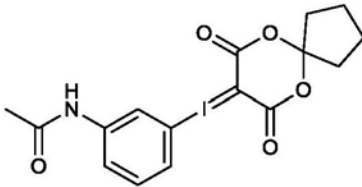
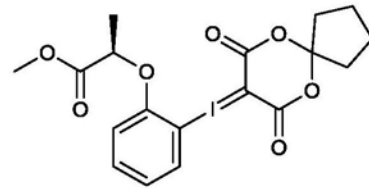
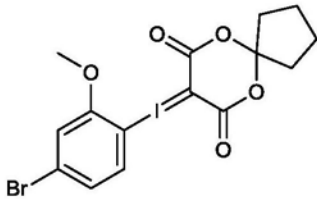
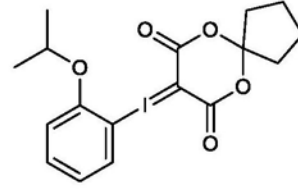
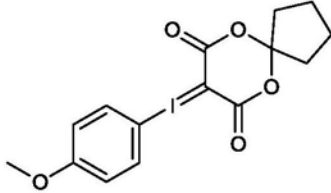
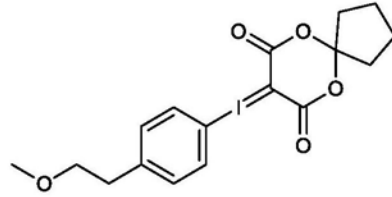
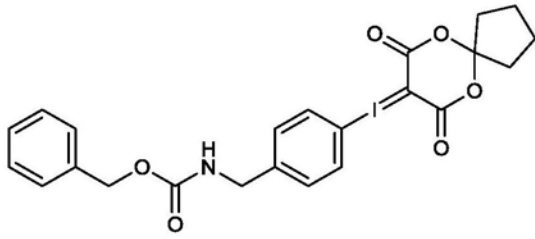
99. 根据权利要求98所述的化合物,其中 R^5 选自自由H、CN、 NO_2 、 $-(C\equiv C)-$ 吡啶基、三氟甲基、 $C(=O)OCH_3$ 和 $NHC(=O)CH_3$ 组成的组。

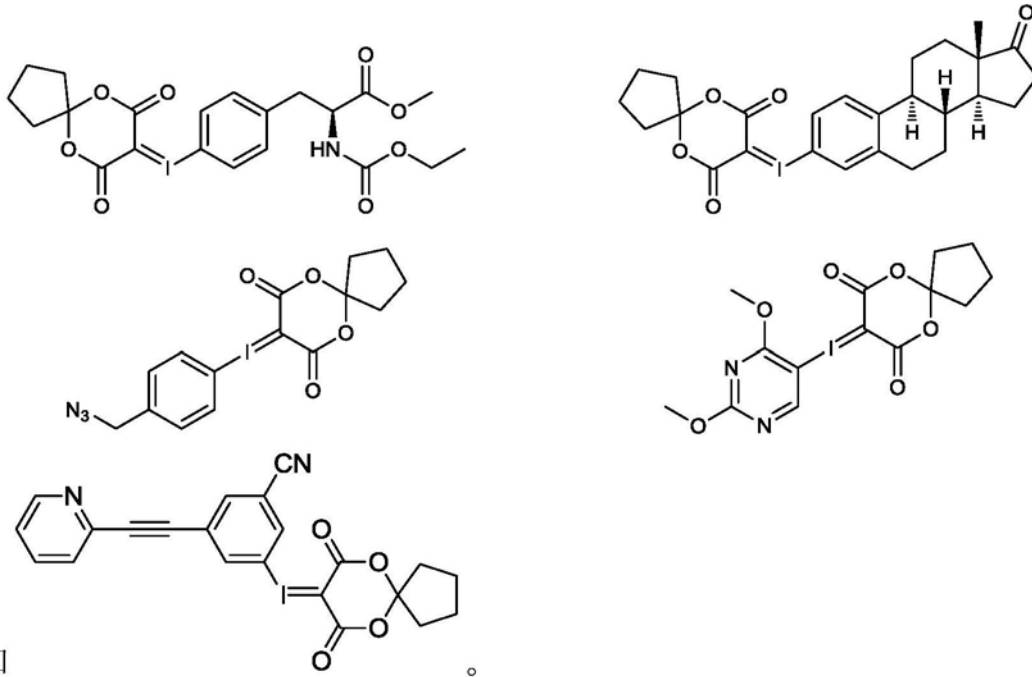
100. 根据权利要求81至89和91至99任一项所述的化合物,其中 R^6 选自自由H、 C_{1-6} 烷基和 OR^{a6} 组成的组。

101. 根据权利要求100所述的化合物,其中 R^6 选自自由H、甲基、异丙基、甲氧基、异丙氧基、和 $-CHCH_3C(=O)OCH_3$ 组成的组。

102. 根据权利要求55或81所述的化合物,选自:

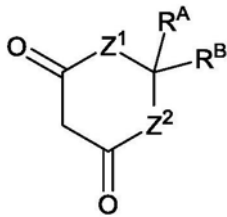






103. 一种根据权利要求55所述的化合物的制备方法,其包括:

- (a) 氧化芳族碘化合物 (Ar-I), 以形成碘鎓化合物; 和
 (b) 所述碘鎓化合物与式A的化合物反应:



A

其中 Z^1 、 Z^2 、 R^A 和 R^B 根据权利要求55所述定义,以形成根据权利要求55所述的化合物。

104. 一种芳族氟化物化合物Ar-F的制备方法,其包括:

- (c) 根据权利要求55所述的化合物与氟化物源反应以形成芳族氟化物化合物。
 105. 根据权利要求104所述的方法,其中步骤(c)的所述氟化物源为氟化物盐。
 106. 根据权利要求104所述的方法,其中所述氟化物源包括 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物。
 107. 根据权利要求106所述的方法,其中所述氟化物源为四乙基 $[^{18}\text{F}]$ 氟化铵。

碘(III)-介导的放射性氟化

[0001] 本申请是中国专利申请201580023172.3的分案申请,原申请201580023172.3的申请日为2015年3月6日,其名称为“碘(III)-介导的放射性氟化”。

[0002] 交叉引用的相应申请

[0003] 本申请要求2014年3月7日提交的美国临时申请No.61/949,302的优先权,其公开的全部内容通过参考引入此处。

技术领域

[0004] 本发明涉及碘鎓内鎓盐化合物(iodonium ylide compound),并且更具体地涉及有助于促进放射性氟化反应的碘鎓内鎓盐。

背景技术

[0005] 历史上,在合成有机化学、甚至还在放射化学的领域,已使用通过正电子发射断层造影术(PET)的分子成像用的短暂的放射性核素氟-18(^{18}F ; $t_{1/2}=109.7$ 分钟)来挑战芳族C-F键的形成。

[0006] 标记氟-18的化合物和放射性药剂为用于包括临床诊断和药物发现在内的宽范围应用的通过正电子发射断层造影术(PET)的功能性分子成像的支柱。因此,对于用来探测生物过程和体内目标的新的标记 ^{18}F 的试剂存在快速增长的需求。

[0007] 在低能量(10-16MeV)医用回旋加速器中通过 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 的质子辐射($^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ 核反应),活度氟-18最容易以高比活度作为无载体添加的 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物离子制备。芳族亲核取代($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反应的大多数的 ^{18}F 标记方法利用裸 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物离子和适当活化(缺电子)的芳族/杂芳族底物。然而,未活化的芳烃的放射性氟化代表了领域内的重大挑战并且对于可将 ^{18}F 导入至无法使用常规的芳族亲核取代($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反应标记的分子中的一般和实用的方法存在迫切的需求。

[0008] 使用添加载体的 $^{18}\text{F}-\text{F}_2$ 气体及其衍生物(例如, $^{18}\text{F}-\text{CH}_3\text{CO}_2\text{F}$)的亲电子氟化反应能够通过直接亲电子取代或使用有机金属试剂如芳基锡烷的脱金属化反应来开发 ^{18}F 标记的芳族化合物(Miller et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 8998-9033)。使用 $^{18}\text{F}-\text{F}_2$ 及其衍生物的亲电子放射合成涉及添加载体的氟气的使用并且随后导致比活度相对低的产物。此类反应还需要安全操作 $\text{F}_2(\text{g})$ 的专门装置以及技术专家。由于高比活度的商业可用性,无载体添加的 ^{18}F -氟化物使得其试剂成为最广泛使用的放射性氟化物种。芳族分子与 ^{18}F -氟化物的合成典型地通过使用缺电子(活化的)芳族化合物的亲核芳族取代($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)反应来实现,并且这些反应已广泛地用于制备比活度高的放射性药物(Cai et al., Eur. J. Org. Chem. 2008, 2853-2873)。然而,使用 ^{18}F -氟化物标记富电子(未活化或失活的)芳族化合物仍为在日常PET放射性药物的制造中长期存在并且未满足的挑战。

发明内容

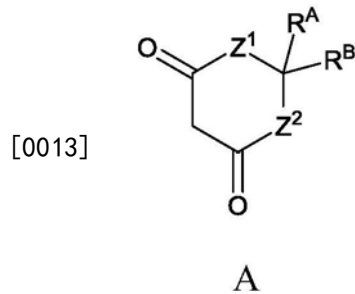
[0009] 本公开提供用于以高放射化学产率制备 ^{18}F -芳族氟化物(包括杂芳族氟化物)的放

放射性氟化方法。该方法使用基于碘鎗内鎗盐 (ylides) 的螺环超价碘 (III) 介导的放射性氟化策略。该方法涉及稳定的、容易精制的前体, 并且通过标准的检查程序容易实施。该方法提供优良的区域选择性并且允许¹⁸F引入至宽范围的芳族化合物, 包括未活化的芳族化合物 (包括杂芳族化合物)。该方法的多功能性使其适合于日常放射性药物的制造。

[0010] 因此, 本发明提供, 尤其是, 芳族碘化合物的氟脱碘方法, 其包括:

[0011] (a) 氧化芳族碘化合物 (Ar-I), 以形成碘鎗化合物;

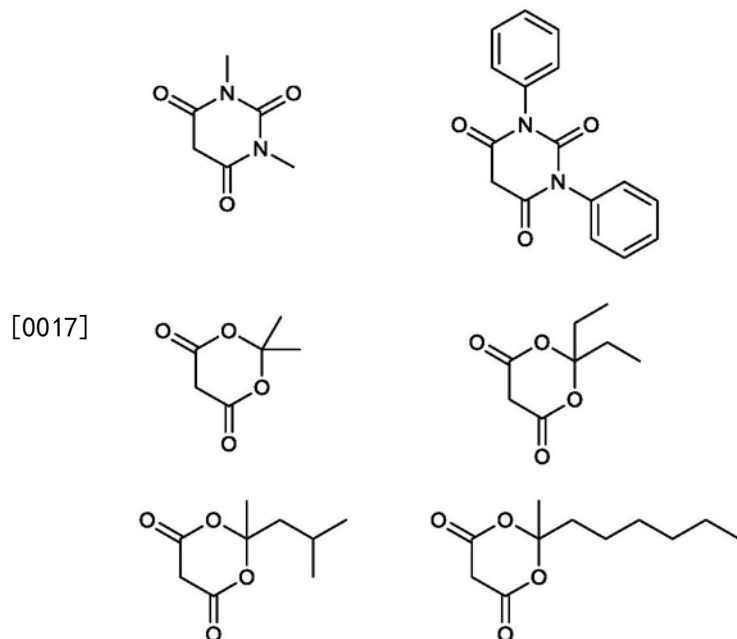
[0012] (b) 碘鎗化合物与式A的化合物反应以形成碘鎗内鎗盐, 例如如下所示的式D的化合物; 和

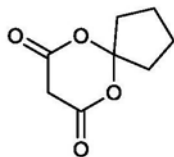
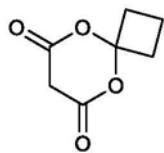


[0014] (c) 碘鎗内鎗盐与氟化物源反应以形成芳族氟化物化合物 (Ar-F); 其中变量如下所述。

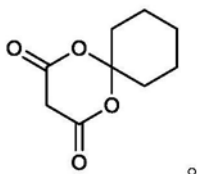
[0015] 在一些实施方案中, 氟化物源为氟-18的源, 特别是 [¹⁸F]-氟化物, 如在一些实施方案中所述氟化物源为四烷基 [¹⁸F] 氟化铵。在一些实施方案中, [¹⁸F] 氟化物为四烷基 [¹⁸F] 氟化铵例如四乙基 [¹⁸F] 氟化铵。当氟化物源为氟-18的源时, 该方法提供于芳族碘化合物的亲核放射氟化。

[0016] 在一些实施方案中, 式A的化合物可为下述化合物之一:

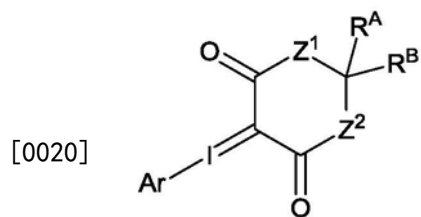




[0018] 和



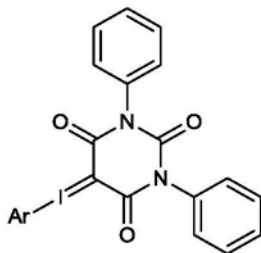
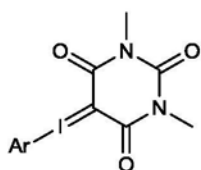
[0019] 本公开进一步提供式D的化合物：



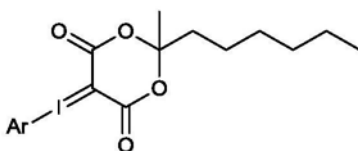
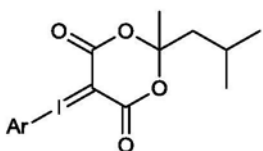
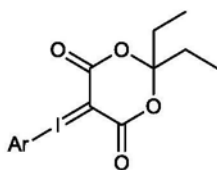
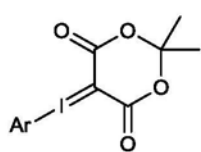
D

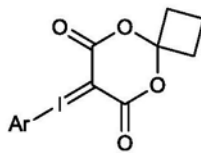
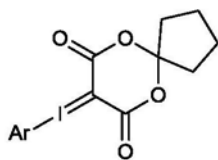
[0021] 其中变量如下所述。

[0022] 在一些实施方案中，式D的化合物可为根据下式的化合物：



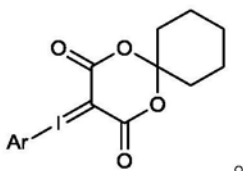
[0023]





[0024]

和



[0025] 尽管与此处所述的那些相似或等同的方法和材料可用于本发明的实施或测试中，但是适合的方法和材料如下所述。此处提及的全部出版物、专利申请、专利和其它参考物通过参考引入全文。在引用中给出了参考的第一页码，应当理解为参考了所引用的整篇文章。在冲突的情况下，本说明书包括定义将控制。另外，材料，方法和实施例仅仅是说明性的，而不是限制性的。

[0026] 从下面的详细描述和权利要求书中，本发明的其它特征和优点将是明显的。

附图说明

[0027] 图1A为可用于将芳族碘化合物活化至亲核氟化的螺环碘鎓内鎓盐的式。

[0028] 图1B为说明可使用本公开的方法进行放射性氟化的策略方案。

[0029] 图2A为示出碘鎓内鎓盐的放射性氟化的机理的方案。

[0030] 图2B示出使用联苯螺碘(III)前体的氟化实验的结果。

[0031] 图3A为示出碘(III)前体的制备和放射性氟化的方法的化学方案。

[0032] 图3B指出使用本公开中所述的方法论来制备的未活化的¹⁸F化合物的实施例的化学结构。

[0033] 图4指出示出可通过本公开中所述的方法来制备的复杂的¹⁸F标记的化合物的实例合成的化学方案。

[0034] 图5为说明螺环碘鎓内鎓盐前体1的制备的方案。

[0035] 图6A示出[¹⁸F]FPEB的粗反应混合物的放射性TLC痕迹。

[0036] 图6B示出从C18 SPE洗脱之后[¹⁸F]FPEB的放射性TLC痕迹。

[0037] 图7示出使用冷标准的共注射从C18 SPE洗脱之后[¹⁸F]FPEB的HPLC痕迹。

[0038] 图8示出用于[¹⁸F]FPEB的合成的GE医疗系统商购TRACERlabTMFXFN放射性合成模块的示意图。

[0039] 图9示出[¹⁸F]FPEB的典型放射性合成的半制备的HPLC痕迹。

[0040] 图10A示出[¹⁸F]FPEB的分析放射性HPLC痕迹。

[0041] 图10B示出[¹⁸F]FPEB的分析UV HPLC痕迹。

具体实施方式

[0042] 本公开提供基于碘鎓内鎓盐，优选螺环碘鎓内鎓盐(图1A和1B)，的超价碘(III)介导的放射性氟化策略。该技术以高放射化学产率提供¹⁸F-芳基氟化物。该技术涉及稳定的、

容易精制的前体,并且通过标准的检查程序容易实施。将 ^{18}F 引入至宽范围的包括未活化的芳族化合物在内的芳族化合物的优异的区域选择性和可行性的概念优势使得该方法论适合于日常放射性药物的制造。

[0043] 尽管未受任何理论的限制,但是认为本公开提供能够稳定碘鎓内鎓盐前体的碘(III)中心(特别是如果键合至未活化的芳烃时)、不利于碘(III)分解²²和歧化²³路径的辅助物。如图2A所示,认为通过三角双锥体中间体可发生螺碘鎓内鎓盐的放射性氟化。碘鎓内鎓盐的稳定程度应当使得它仍然能够通过加成/还原消除机制来形成 ^{18}F 标记的产物。

[0044] 图2B示出使用各种联苯螺碘(III)前体(2mg)、TEAB(7mg)、DMF(400 μL)、120 $^{\circ}\text{C}$ 、10分钟进行的氟化实验的结果;分别通过放射性TLC和放射性HPLC测定引入产率和产物识别($n=3$)。基于具有挑战性的电中性联苯底物,采用梅尔德伦酸(Meldrum's acid)8a巴比妥酸(barbituric acid)9a的衍生物的实验分别提供47%和53%的放射化学转化率。在巴比妥酸盐8b-d的氮原子上引入取代基的类似物在室温下相对不稳定,并且在二酯9b-d的季碳上具有除甲基以外的烷基的类似物不是结晶性的。螺环己基前体10a是一种稳定的结晶固体,其示出与9a的相似的对 ^{18}F -氟化物离子的反应性(52%引入产率)。环丁基10b和环戊基10c基团提供增加的转化率,分别为70%和85%。联苯前体10c在放射性标记条件(DMF, 120 $^{\circ}\text{C}$, 10分钟)下提供良好的热稳定性。

[0045] 图3A为示出可用于放射性氟化的碘(III)前体的制备方法和可用于放射性氟化的条件的化学方案。标记前体13可以从相应的芳基碘(III)衍生物12或通过一步法(one-pot procedure)由芳基碘化物11制备。对于放射性标记条件,可以使用干燥的 ^{18}F 氟化物与四乙基碳酸氢铵(TEAB²⁷)和螺环碘前体在DMF中的简单组合。2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基(TEMPO)和丁基化羟基甲苯(BHT)可以用作自由基清除剂,但是没有改进放射性标记效率。

[0046] 图3B示出了使用本公开中所述的方法论制备的未活化的 ^{18}F 化合物的结构的实例。用 ^{18}F 以45-56%的引入产率(15和16)成功地放射性标记没有活化基团的受阻烷基取代基。芳烃具有在苄基位置的取代基。(17-19)以中度至良好产率经历 ^{18}F -引入。通过本发明方法还以40%的产率制备了保护形式的4- ^{18}F 氟苄基胺(18)。引入烷氧基20-23的芳烃也被氟化,其中21-23是也包括受阻邻位取代基的实例。溴衍生物22表示可以通过交叉偶联反应进一步官能化或连接到复杂分子基序的新的结构单元。使用目前描述的方法进行的N-乙酰基-3- ^{18}F 氟苯胺(24)的放射合成避免了通过 ^{18}F 氟化物与N,N,N-三甲基铵-3-硝基苯三氟甲磺酸酯前体的反应可生成的 ^{18}F 氟代甲烷的不期望的形成。二氢吡啶25和吡啶26也分别以34%和65%的引入产率被放射性氟化,表明本文公开的方法用于含氮杂环的 ^{18}F 标记的适用性。本文公开的方法还可以应用于在芳环(27-30)的间位(非活化)位置包括含有三氟甲基、卤族(halide)、硝基和酯取代基在内的吸电子基团的芳烃的放射性氟化。包含 CF_3 基团(27和28)的两种芳烃底物也使用 ^{18}F 以超过45%的转化率在间位进行放射性标记。化合物27表明该方法与芳基卤化物的相容性,其中芳基卤化物可能通过偶联反应进一步官能化。酯29以77%的转化率被标记并且可以直接转化为3- ^{18}F 氟苯醇,其为 ^{18}F 拉帕替尼的关键片段。最后,氟二苯甲酮31的实例表明本发明的方法还可以用于在对位具有吸电子基团的活化的芳烃。上述实例表明本文所述的放射性氟化方法是可广泛应用的。

[0047] 如果需要,可以使用保护基团保护诸如羟基,胺和羧酸等官能团以进行所要求保护的方法。本领域技术人员可以容易地确定对保护和去保护的需要以及适当的保护基团的

选择。例如在Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson等人, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74 (11), 1297; 和Wuts等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006) 中描述了保护基团的化学。

[0048] 粗反应混合物的色谱分析(放射性TLC和放射性HPLC)示出仅有的放射性产物为¹⁸F-放射性标记的芳烃以及未反应的[¹⁸F]氟化物。没有检测到其他放射性副产物。虽然不受任何理论的限制,认为该选择性可以通过连接到碘(III)中心的两个碳原子之间的电子密度的实质差异来解释。

[0049] 本文所述的方法也可应用于复合分子和PET放射性药物,其合成示于图4的方案中。通过相应的螺碘(III)前体以55%引入产率成功地标记了N, O-保护的[¹⁸F]氟苯丙氨酸34。还以23%引入产率合成[¹⁸F]氟雌酮(37)。作为氟-18标记的叠氮化物(其已经用于¹⁸F-标记的肽的“点击”合成(“click” synthesis))的实例,使用通过一步法从4-碘苄基叠氮化物制备的螺碘(III)前体39来制备4-[¹⁸F]氟苄基叠氮化物(图4, 40),并且相对于干燥的[¹⁸F]氟化物,在40分钟内以25%未校正的放射化学产率直接放射性标记和分离40。本文公开的方法还用于通过将5-碘-2, 4-二甲氧基嘧啶转化为相应的螺碘(III)前体42来制备PET放射性药物5-[¹⁸F]氟尿嘧啶(44),其经历逐步放射氟化和通过含水氢溴酸的脱保护从比活度为0.4 Ci · μmol⁻¹的干燥[¹⁸F]氟化物以11%的分离的未校正的放射化学产率生成40。

[0050] 定义

[0051] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0052] 对于术语“例如”和“如”及其语法等同物,除非另有明确说明,否则应理解为遵循短语“并且没有限制”。

[0053] 如本文所使用的,单数形式“一”,“一个”和“该”包括复数指代,除非上下文另有明确指示。

[0054] 术语“约”意指“大约”(例如,加上或减去指示值的大约10%)。

[0055] 术语“芳族”意指具有一个以上的具有芳族特性的多不饱和环(即,具有(4n+2)离域的π(pi)电子,其中n为整数)的碳环或杂环。

[0056] 术语“芳族化合物”是指包含至少一个芳环的化合物。芳环可以是碳环或杂环。芳族化合物可以包含一个以上的芳环,其可以包括碳环芳环,杂环芳环或两者。

[0057] 术语“芳族氟化物化合物”是指包含连接到芳族化合物的芳环的碳原子上的氟原子的芳族化合物。本文中芳族氟化物化合物可由式Ar-F表示,其中F表示氟基,Ar表示分子的其余部分,其中Ar与F之间的键连接至基团Ar的芳环的碳原子。因此,Ar表示通过芳环碳原子连接至分子的其余部分(F原子)的芳族化合物。

[0058] 术语“芳族碘化物化合物”是指包含连接到芳族化合物的芳环的碳原子上的碘原子的芳族化合物。本文中芳族碘化物化合物可由式Ar-I表示,其中I表示碘基,Ar表示分子的其余部分,其中Ar与I之间的键连接至基团Ar的芳环的碳原子。

[0059] 术语“氟脱碘”是指其中碘原子被氟原子代替的化学过程,其中氟原子变为连接至

去除了碘的原子上(“本位”取代反应(“ipso” substitution reaction))。

[0060] 在本说明书的各个地方,化合物的某些特征以组或范围公开。具体地,这样的公开包括此类组和范围的成员的各个和每个单独的子组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”特别地旨在单独公开(但不限于)甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0061] 术语“n元”,其中n是整数,通常描述其中成环原子的数目为n的部分中的成环原子的数目。例如,哌啶基是6元杂环烷基环的实例,吡唑基是5元杂芳基环的实例,吡啶基是6元杂芳基环的实例,和1,2,3,4-四氢-萘是10元环烷基的实例。

[0062] 在本说明书中的各个地方,描述了限定二价连接基团的变量。具体地,每个连接取代基包括连接取代基的正向(forward)和反向(backward)形式。例如,-NR(CR'R")_n-包括-NR(CR'R")_n-和-(CR'R")_nNR-,并且旨在单独公开每种形式。当结构需要连接基团时,为该基团列出的马库什变量被理解为连接基团。例如,如果结构需要连接基团并且该变量的马库什基团定义列出“烷基”或“芳基”,则应理解“烷基”或“芳基”分别表示连接亚烷基或亚芳基。

[0063] 术语“取代的”是指原子或原子基团形式上替代氢作为连接到另一个基团的“取代基”。除非另有说明,术语“取代的”是指允许这种取代的任何取代水平,例如单取代、二取代、三取代、四取代或五取代。独立地选择取代基,并且取代可以在任何化学可接近的位置。应当理解的是在给定原子处的取代由化合价限制。术语“任选取代的”是指未取代的或取代的。术语“取代的”是指氢原子被除去并被取代基代替。单个二价取代基,例如氧代基,可以代替两个氢原子。

[0064] 术语“C_{n-m}”表示包括端点的范围,其中n和m是整数并且表示碳的数目。实例包括C₁₋₄和C₁₋₆等。

[0065] 单独使用或与其它术语组合使用的术语“烷基”是指可以为直链或支链的饱和烃基。术语“C_{n-m}烷基”是指具有n至m个碳原子的烷基。烷基形式上对应于具有一个被烷基与化合物的其余部分的连接点代替的C-H键的烷烃。在一些实施方案中,烷基含有1至6个碳原子,1至4个碳原子,1至3个碳原子或1至2个碳原子。烷基部分的实例包括但不限于化学基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;高级同系物如2-甲基-1-丁基,正戊基,3-戊基,正己基,和1,2,2-三甲基丙基等。

[0066] 单独使用或与其它术语组合使用的术语“烯基”是指对应于具有一个以上的碳-碳双键的烷基的直链或支链烃基。烯基形式上对应于具有一个被烯基与化合物的其余部分的连接点替代的C-H键的烯烃。术语“C_{n-m}烯基”是指具有n至m个碳的烯基。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。烯基的实例包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、和仲丁烯基等。

[0067] 单独使用或与其它术语组合使用的术语“炔基”是指对应于具有一个以上的碳-碳三键的烷基的直链或支链烃基。炔基形式上对应于具有一个被炔基与化合物的其余部分的连接点替代的C-H键的炔烃。术语“C_{n-m}炔基”是指具有n至m个碳的炔基。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。

[0068] 单独使用或与其它术语组合使用的术语“亚烷基”是指二价烷基连接基团。亚烷基形式上对应于具有两个被亚烷基与化合物的其余部分的连接点代替的C-H键的烷烃。术语

“C_{n-m}亚烷基”是指具有n至m个碳原子的亚烷基。亚烷基的实例包括但不限于乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、和2-甲基-丙-1,3-二基等。

[0069] 术语“氨基”是指式-NH₂的基团。

[0070] 术语“氨基甲酰基”是指式-C(=O)NH₂的基团。

[0071] 单独使用或与其它术语组合使用的术语“羰基”是指-C(=O)-基团,其也可写为C(O)。

[0072] 单独使用或与其它术语组合使用的术语“羰基”是指-C(=O)-基团。

[0073] 术语“羧基”是指式-C(=O)OH的基团。

[0074] 术语“C_{n-m}烷基氧基羰基”是指式-C(O)O-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0075] 术语“C_{n-m}烷基羰基”是指式-C(O)-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0076] 术语“C_{n-m}烷基羰基氨基”是指式-NHC(O)-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0077] 术语“C_{n-m}烷基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)₂-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0078] 术语“氨基磺酰基”是指式-S(O)₂NH₂的基团。

[0079] 术语“C_{n-m}烷基氨基磺酰基”是指式-S(O)₂NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0080] 术语“二(C_{n-m}烷基)氨基磺酰基”是指式-S(O)₂N(烷基)₂的基团,其中各烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,各烷基独立地具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0081] 术语“氨基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)₂NH₂的基团。

[0082] 术语“C_{n-m}烷基氨基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)₂NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0083] 术语“二(C_{n-m}烷基)氨基磺酰基氨基”是指式-NHS(O)₂N(烷基)₂的基团,其中各烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,各烷基独立地具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0084] 单独使用或与其它术语组合使用的术语“氨基羰基氨基”是指式-NHC(O)NH₂的基团。

[0085] 术语“C_{n-m}烷基氨基羰基氨基”是指式-NHC(O)NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0086] 术语“二(C_{n-m}烷基)氨基羰基氨基”是指式-NHC(O)N(烷基)₂的基团,其中各烷基独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,各烷基独立地具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0087] 术语“C_{n-m}烷基氨基甲酰基(alkylcarbonyl)”是指式-C(O)-NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0088] 术语“C_{n-m}烷基胺甲酰基(alkylcarbonyl)”是指式-OC(O)NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0089] 术语“硫代”是指式-SH的基团。

[0090] 术语“ C_{n-m} 烷基磺酰基”是指式-S(O)₂-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0091] 单独使用或与其它术语组合使用的术语“卤代”或“卤素”是指氟代,氯代,溴代和碘代。

[0092] 本文所用的术语“卤代烷基”是指其中一个以上的氢原子已经被卤素原子代替的烷基。术语“ C_{n-m} 卤代烷基”是指具有n至m个碳原子和可以相同或不同的至少一个至多达{2(n至m)+1}个卤素原子的 C_{n-m} 烷基。在一些实施方案中,卤素原子是氟原子。在一些实施方案中,卤代烷基具有1至6或1至4个碳原子。卤代烷基的实例包括CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、和C₂Cl₅等。在一些实施方案中,卤代烷基是氟代烷基。

[0093] 单独或与其它术语组合使用的术语“卤代烷氧基”是指式-O-卤代烷基(-O-haloalkyl)的基团,其中卤代烷基如上所定义。术语“ C_{n-m} 卤代烷氧基”是指其卤代烷基具有n至m个碳的卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括三氟甲氧基等。在一些实施方案中,卤代烷氧基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0094] 术语“氧代基(oxo)”是指氧作为二价取代基,形成羰基或连接到形成亚砷或砷基团的杂原子,或N-氧化物基团。

[0095] 单独或与其它术语组合使用的术语“芳基”是指芳族烃基,其可以是单环或多环(例如,具有2、3或4个稠合环)。术语“ C_{n-m} 芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基。芳基包括例如苯基、萘基、和茛基等。在一些实施方案中,芳基具有6至10个碳原子。在一些实施方案中,芳基为苯基。

[0096] 单独或与其它术语组合使用的术语“杂芳基”或“杂芳族”是指具有至少一个选自硫、氧和氮的杂原子环成员的单环或多环芳族杂环。在一些实施方案中,杂芳基为5至10元的C₁₋₉杂芳基,其为单环或双环并且具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任何成环N可以是N-氧化物。在一些实施方案中,杂芳基具有5-10个环原子,其包括碳原子和1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基具有5-6个环原子和1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基具有5-6个环原子和1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基是五元或六元杂芳基环。杂芳基的实例包括但不限于吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、吡咯、吡唑、唑基(azolyl)、恶唑、噻唑、咪唑、呋喃、噻吩、喹啉、异喹啉、吲哚、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并异恶唑、咪唑并[1,2-b]噻唑、咪唑并[1,2-b]哒嗪、嘌呤、呋喃并吡啶(例如,呋喃并[3,2-b]吡啶)、或噻吩并吡啶(例如,噻吩并[3,2-b]吡啶)等。

[0097] 五元杂芳基环是具有五个环原子的杂芳基,其中一个以上的(例如,1、2、3或4个)环原子独立地选自N、O和S。示例性五元环杂芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、恶唑基、吡唑基、异噻唑基、异恶唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-恶二唑基。

[0098] 六元杂芳基环是具有六个环原子的杂芳基,其中一个以上的(例如,1、2或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性六元环杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

[0099] 单独或与其它术语组合使用的术语“环烷基”是指非芳族的饱和的单环、双环或多环烃环系统,包括环化的烷基和烯基。术语“ C_{n-m} 环烷基”是指具有 n 至 m 个环成员碳原子的环烷基。环烷基可以包括单环或多环(例如,具有2、3或4个稠合环)基团和螺环。环烷基可具有3、4、5、6或7个成环碳(C_{3-7})。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环成员,3至5个环成员,或3至4个环成员。在一些实施方案中,环烷基为单环。在一些实施方案中,环烷基为单环或双环。在一些实施方案中,环烷基为 C_{3-6} 单环环烷基。环烷基的成环碳原子可以任选被氧代基或硫基(sulfido)取代。环烷基还包括亚环烷基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、降冰片基、norpinyl、双环[2.1.1]己基,和双环[1.1.1]戊基等。在一些实施方案中,环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基的定义中还包括具有与环烷基环稠合(即,具有共同键)的一个以上的芳环的部分,例如环戊烷和环己烷等的苯并或噻吩基衍生物,例如茚满基或四氢萘基。含有稠合芳环的环烷基可通过包括稠合芳环的成环原子在内的任何成环原子连接。

[0100] 单独使用或与其它术语组合使用的术语“杂环烷基”是指非芳族环或环系统,其可任选地含有一个以上的亚烯基作为环结构的一部分,其具有至少一个独立地选自氮、硫、氧和磷的杂原子环成员,并且具有4-10个环成员,4-7个环成员或4-6个环成员。包括在杂环烷基中的是单环4-、5-、6-和7-元杂环烷基。杂环烷基可以包括单环或双环(例如,具有两个稠合或桥接的环)环系统。在一些实施方案中,杂环烷基为具有1、2或3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基的实例包括氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡喃、氮杂环庚烷、四氢吡喃、四氢呋喃、二氢吡喃、和二氢呋喃等。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可以任选被氧代基或硫基取代(例如, $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 $C(S)$ 或 $S(=O)_2$ 等)或者氮原子可以被季铵化。杂环烷基可以通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至2个双键。还包括在杂环烷基的定义中的是具有与杂环烷基环稠合(即,具有共同键)的一个以上的芳环的部分,例如哌啶、吗啉、氮杂卓(azepine)等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳环的杂环烷基可以通过包括稠合芳环的成环原子在内的任何成环原子连接。杂环烷基的实例包括1,2,3,4-四氢喹啉、二氢苯并呋喃、氮杂环丁烷、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷(例如,1,4-二氮杂环庚烷)、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡喃、四氢呋喃、二氢吡喃和四氢吡喃。

[0101] 在一些地方,定义或实施方案涉及特定的环(例如,氮杂环丁烷环,吡啶环等)。除非另有说明,这些环可以连接到任何环成员,只要不超过原子的化合价。例如,氮杂环丁烷环可以连接在环的任何位置,而氮杂环丁-3-基环连接在3-位。

[0102] 本文所述的化合物可以是不对称的(例如,具有一个或多个立体中心)。除非另有说明,否则意指所有立体异构体,例如对映异构体和非对映异构体。包含不对称取代的碳原子的本发明化合物可以以光学活性或外消旋形式分离。关于如何从光学无活性原料制备光学活性形式的方法是本领域已知的,例如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃和 $C=N$ 双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中,并且本发明中涵盖所有此类稳定的异构体。描述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体,并且可以作为异构体的混合物或作为分离的异构体形式分离。

[0103] 化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的许多方法中的任一种进行。一种方法包括使用作为光学活性的成盐有机酸的手性拆分酸进行分级重结晶。用于分级重

结晶方法的合适的拆分剂为例如光学活性酸,如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸的D和L形式或各种光学活性的樟脑磺酸如β-樟脑磺酸。适用于分级结晶方法的其它拆分试剂包括α-甲基-苄胺的立体异构纯形式(例如,S和R形式或非对映异构体纯形式)、2-苯基甘氨酸、去甲麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙基胺、和1,2-二氨基环己烷等。

[0104] 外消旋混合物的拆分也可以通过在填充有光学活性拆分剂(例如,二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗脱来进行。合适的洗脱溶剂组成可由本领域技术人员确定。

[0105] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有(R)-构型。在其它实施方案中,化合物具有(S)-构型。在具有多于一个手性中心的化合物中,化合物中的各手性中心可独立地为(R)或(S),除非另有说明。

[0106] 本发明的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式由单个键与相邻双键的交换以及伴随的质子迁移产生。互变异构形式包括质子转移互变异构体,其是具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。质子互变异构体的实例包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和环形形式,其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置,例如1H-和3H-咪唑,1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑,1H-和2H-异吲唑,和1H-和2H-吡唑。互变异构形式可以通过适当的取代而处于平衡或空间上锁定为一种形式。

[0107] 本发明的化合物还可以包括存在于中间体或最终化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。例如,氢的同位素包括氘和氚。

[0108] 如本文所用的术语“化合物”意在包括所示结构的所有立体异构体,几何异构体,互变异构体和同位素。

[0109] 本文提供的所有化合物可与其它物质如水和溶剂(例如水合物和溶剂合物)一起发现或可被分离。当处于固态时,本文所述的化合物可以以各种形式存在,并且可以例如采取溶剂合物的形式,包括水合物。化合物可以是任何固体形式,例如多晶型物或溶剂合物,因此,除非另有清楚说明,说明书中对化合物的引用应理解为包括化合物的任何固体形式。

[0110] 在一些实施方案中,本发明的化合物是基本上分离的。“基本上分离”是指化合物至少部分或基本上与其形成或检测的环境分离。部分分离可包括例如富含本发明化合物的组合物。基本分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本发明化合物的组合物。

[0111] 本文使用的表述“环境温度”和“室温”在本领域中是被理解的,并且通常指的是温度,例如反应温度,其约为进行反应的室内的温度,例如约20°C至约30°C的温度。

[0112] 还应当理解,为了清楚起见,在单独的实施例的上下文中描述的本发明的一些特征也可以在单个实施例中组合提供(而实施方案旨在被组合为如同写成乘法依赖形式)。相反,为了简洁,在单个实施例的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独地或以任何合适的子组合提供。因此,预期描述为本文所述的方法和化合物的实施方案的特征可以以任何合适的组合进行组合。

[0113] 本文可使用以下缩写:AcOH(乙酸);Ac₂O(乙酸酐);aq.(水溶液);Ar(氩);BHT(丁基化羟基甲苯);Bq(贝克勒);br(宽峰);calc.(计算);CHCl₃(氯仿);Ci(居里);conc.(浓缩);d(二重峰);dd(双二重峰);DCM(二氯甲烷);DMF(N,N-二甲基甲酰胺);DMDO(二甲基二

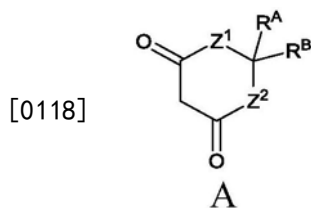
环氧乙烷); DMSO (二甲基亚砷); Et (乙基); EtOAc (乙酸乙酯); EtOH (乙醇); [^{18}F]Et₄NF ([^{18}F]四乙基氟化铵); g (克); h (小时); H₂SO₄ (硫酸); HCl (盐酸或氯化氢); HPLC (高效液相色谱); HRMS (高分辨率质谱); Hz (赫兹); iPr (异丙基); J (耦合常数); LCMS (液相色谱-质谱); m (多重峰); M (摩尔); mCPBA (间氯过苯甲酸); Me (甲基); MeCN (乙腈); MeOH (甲醇); MgSO₄ (硫酸镁); MS (质谱); mg (毫克); min. (分钟); mL (毫升); mmol (毫摩尔); N (正常); N₂ (氮气); NaHCO₃ (碳酸氢钠); NH₄HCO₂ (甲酸铵); NH₄Cl (氯化铵); NaI (碘化钠); NaOH (氢氧化钠); nBu (正丁基); nM (纳摩尔); NMR (核磁共振光谱); OXONE® (过氧一硫酸钾); P₂O₅ (五氧化二磷); PET (正电子发射断层造影术); 放射性-TLC (放射性薄层色谱); 放射性-HPLC (放射性高效液相色谱); RP-HPLC (反相高效液相色谱); s (单峰); t (三峰或三重峰); tert (叔); tt (三三重峰); TBAF (四正丁基氟化铵); t-Bu (叔丁基); TEA (三乙胺); TEAB (四乙基碳酸氢铵); TEMPO ((2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧基); TFA (三氟乙酸); THF (四氢呋喃); μA (微安); μg (微克); μL (微升); μm (微摩尔); UV (紫外); wt% (重量百分比)。

[0114] 化学过程

[0115] 本发明尤其提供了芳族碘化物的氟脱碘的方法,其包括:

[0116] (a) 氧化芳族碘化合物(Ar-I),以形成碘鎓化合物;

[0117] (b) 碘鎓化合物与式A的化合物反应以形成碘鎓内鎓盐;和



[0119] (c) 碘鎓内鎓盐与氟化物源反应以形成芳族氟化物化合物(Ar-F);

[0120] 其中:

[0121] Z¹选自自由NR^{Z1}、O和S组成的组;

[0122] Z²选自自由NR^{Z2}、O和S组成的组;

[0123] R^{Z1}选自自由H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基组成的组,其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基,4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代;

[0124] R^{Z2}选自自由H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基组成的组,其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基,4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代;

[0125] R^A和R^B各自独立地选自自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基组成的组,其各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代;

[0126] 或R^A和R^B组合,与R^A和R^B连接的碳原子一起形成氧代基;

[0127] 或R^A和R^B组合,与R^A和R^B连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的3、4、5、6或7元碳环或杂环,其中由R^A和R^B的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羰基烷基和氧代基的取代基取代;和

[0128] 各R²⁰独立地选自由以下组成的组:OH、SH、CN、NO₂、卤素、氧代基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄氰基烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷氧基、-(C₁₋₄烷基)-(C₁₋₄烷氧基)、-(C₁₋₄烷氧基)-(C₁₋₄烷氧基)、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、5-6元杂环烷基、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、氨基甲酰基、C₁₋₄烷基氨基甲酰基、二(C₁₋₄烷基)氨基甲酰基、胺甲酰基(carbamoyl)、C₁₋₄烷基胺甲酰基、二(C₁₋₄烷基)胺甲酰基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氨基、C₁₋₄烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₄烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C₁₋₄烷基氨基羰基氨基、和二(C₁₋₄烷基)氨基羰基氨基。

[0129] 在一些实施方案中,步骤(a)在氧化剂的存在下进行。在一些实施方案中,步骤(a)还在羧酸根源的存在下进行。在一些实施方案中,所述羧酸根源为乙酸根源。在一些实施方案中,所述羧酸盐为三氟乙酸盐源。

[0130] 在一些实施方案中,步骤(a)在过酸或其盐,如羧酸过酸、例如间氯过氧苯甲酸或过氧乙酸的存在下进行。

[0131] 在一些实施方案中,所述氧化剂选自由以下组成的组:过硼酸钠如过硼酸钠四水合物、过氧化氢如脲-过氧化氢加合物、1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(Selectfluor®)、过硫酸盐如过一硫酸钾(OXONE®)、和二甲基双环氧乙烷。

[0132] 在一些实施方案中,羧酸根源选自由冰醋酸,丙酮中的乙酸,乙酸酐,三甲基硅基乙酸酯,三氟乙酸和三氟乙酸酐组成的组。

[0133] 在一些实施方案中,所述氧化剂是过硼酸钠四水合物,且所述羧酸根源是冰醋酸。

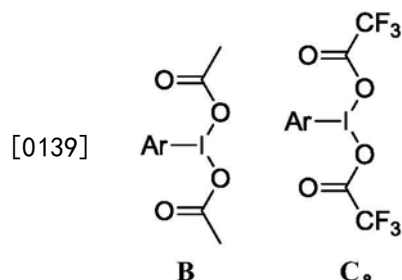
[0134] 在一些实施方案中,所述氧化剂是脲-过氧化氢加合物,且所述羧酸根源是冰醋酸。

[0135] 在一些实施方案中,所述氧化剂是1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(Selectfluor®),且所述羧酸根源是三甲基硅基乙酸酯。

[0136] 在一些实施方案中,所述氧化剂是过一硫酸钾,且所述羧酸根源是三氟乙酸。

[0137] 在一些实施方案中,所述氧化剂是二甲基双环氧乙烷,且所述羧酸根源是乙酸如丙酮中的乙酸。

[0138] 在一些实施方案中,步骤(a)的所述碘鎓产物是式B或式C的碘鎓化合物:



[0140] 在一些实施方案中,步骤(a)在过氧羧酸的存在下进行。

[0141] 在一些实施方案中,过氧羧酸是间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)。

[0142] 在一些实施方案中,步骤(a)在溶剂的存在下进行。在一些实施方案中,溶剂可以包括冰醋酸。在一些实施方案中,溶剂可以包括冰醋酸和乙酸酐。在一些实施方案中,溶剂可以包括无水乙腈。在一些实施方案中,溶剂可以包括氯仿。在一些实施方案中,溶剂可以

包括丙酮。

[0143] 在一些实施方案中,步骤(a)可以在惰性气氛例如氮气或氩气中进行。

[0144] 在一些实施方案中,步骤(a)是在约0°C至约50°C或约40°C至约50°C的温度下进行的。在一些实施方案中,步骤(a)在约0°C下进行。在一些实施方案中,步骤(a)在约室温(例如,约15°C、约20°C、约25°C或约30°C)下进行。在一些实施方案中,步骤(a)在约40°C下进行。在一些实施方案中,步骤(a)在约50°C下进行。

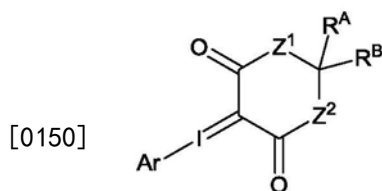
[0145] 在一些实施方案中,步骤(b)在碱的存在下进行。在一些实施方案中,碱可以是碳酸盐类。在一些实施方案中,碱可以是碱金属碳酸盐类。在一些实施方案中,碱金属碳酸盐类可以是碳酸钠,例如10%的碳酸钠水溶液。在一些实施方案中,碱可以是碳酸锂。在一些实施方案中,碱可以是碳酸钾。在一些实施方案中,碱可以是碳酸铯。

[0146] 在一些实施方案中,步骤(b)在溶剂组分的存在下进行。

[0147] 在一些实施方案中,步骤(b)的溶剂组分包括乙醇。

[0148] 在一些实施方案中,步骤(b)在约室温下进行。

[0149] 在一些实施方案中,在步骤(b)中形成的所述碘鎓内鎓盐是式D的碘鎓内鎓盐:



D。

[0151] 在一些实施方案中, Z^1 为 NR^{Z1} 。

[0152] 在一些实施方案中, R^{Z1} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基。

[0153] 在一些实施方案中, R^{Z1} 为甲基或苯基。

[0154] 在一些实施方案中, Z^1 为O。

[0155] 在一些实施方案中, Z^2 为 NR^{Z2} 。

[0156] 在一些实施方案中, R^{Z2} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基。

[0157] 在一些实施方案中, R^{Z2} 为甲基或苯基。

[0158] 在一些实施方案中, Z^2 为O。

[0159] 在一些实施方案中, Z^1 为 NR^{Z1} 且 Z^2 为 NR^{Z2} 。

[0160] 在一些实施方案中, R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基。

[0161] 在一些实施方案中, R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自为甲基。

[0162] 在一些实施方案中, R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自独立地选自 C_{6-10} 芳基。

[0163] 在一些实施方案中, R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自为苯基。

[0164] 在一些实施方案中, Z^1 和 Z^2 各自为O。

[0165] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 各自独立地选自自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

[0166] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 各自独立地选自自由H和 C_{1-6} 烷基组成的组。

[0167] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 各自独立地选自自由甲基、乙基、异丁基和正己基组成的

组。

[0168] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成氧代基。

[0169] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的3、4、5、6或7元碳环或杂环, 其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代。

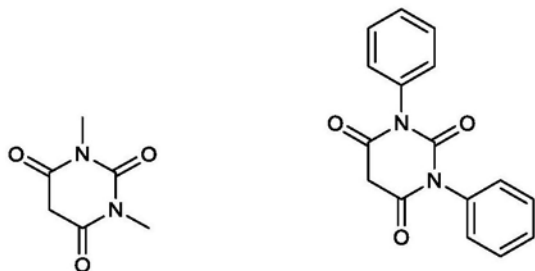
[0170] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子的3、4、5、6或7元碳环, 其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代。

[0171] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子的3、4、5、6或7元碳环, 其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代。

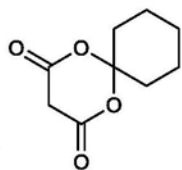
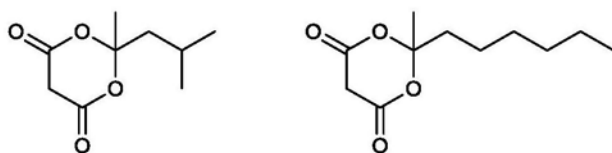
[0172] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成环丁基环、环戊基环和环己基环。

[0173] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成环戊基环。

[0174] 在一些实施方案中, 式A的化合物选自下式的化合物:

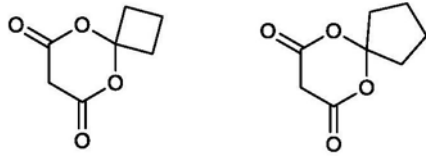


[0175]

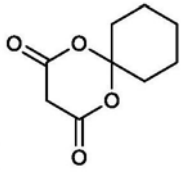


和

[0176] 在一些实施方案中, 式A的化合物选自下式的化合物:



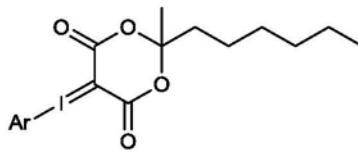
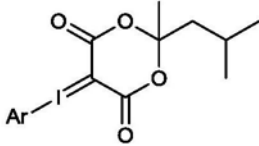
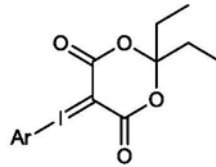
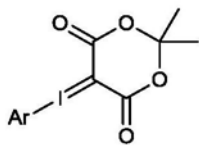
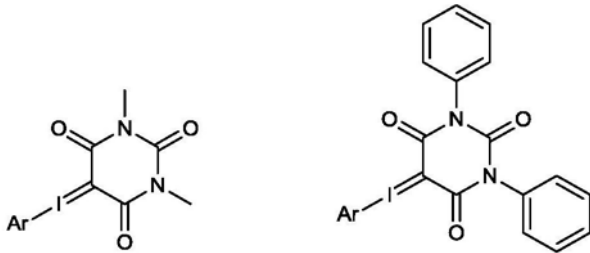
[0177]



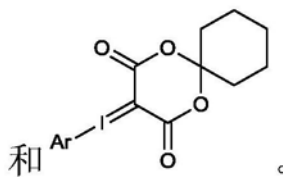
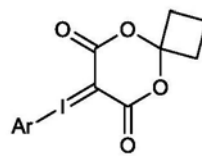
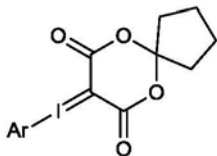
和

[0178] 在一些实施方案中,式D的化合物选自下式的化合物:

[0179]

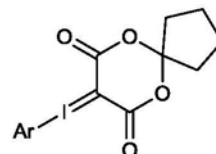
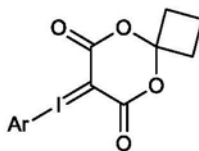


[0180]

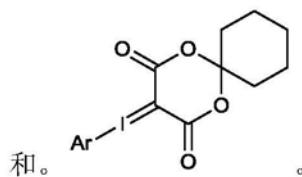


和

[0181] 在一些实施方案中,式D的化合物选自下式的化合物:



[0182]



和。

[0183] 在一些实施方案中,在不分离或纯化碘鎊化合物的情况下进行步骤(a)和(b)。在一些实施方案中,步骤(a)和(b)在单个容器中依次进行(“一步法”)。

[0184] 在一些实施方案中,所述方法包括在步骤(a)之后分离或纯化所述碘鎊化合物。

[0185] 在一些实施方案中,所述方法包括在步骤(b)之后分离或纯化碘鎊内鎊盐。

[0186] 在一些实施方案中,步骤(b)在溶剂的存在下进行。在一些实施方案中,溶剂可以包括冰醋酸。在一些实施方案中,溶剂可以包括冰醋酸和乙酸酐。在一些实施方案中,溶剂可以包括无水乙腈。在一些实施方案中,溶剂可以包括氯仿。在一些实施方案中,溶剂可以包括丙酮。

[0187] 在一些实施方案中,步骤(b)可以在惰性气氛例如氮气或氩气中进行。

[0188] 在一些实施方案中,步骤(b)是在约0°C至约50°C或约40°C至约50°C的温度下进行的。在一些实施方案中,步骤(b)在约0°C下进行。在一些实施方案中,步骤(b)在约室温(例如,约15°C、约20°C、约25°C或约30°C)下进行。在一些实施方案中,步骤(b)在约40°C下进行。在一些实施方案中,步骤(b)在约50°C下进行。

[0189] 在一些实施方案中,步骤(c)的所述氟化物源是氟化物盐。合适的氟化物盐的实例包括氟化钠,氟化钾,氟化铯和四烷基氟化铵盐。

[0190] 在一些实施方案中,步骤(c)的所述氟化物源是四烷基氟化铵。

[0191] 在一些实施方案中,所述四烷基氟化铵是四乙基氟化铵。在一些实施方案中,所述四烷基氟化铵是四丁基氟化铵。

[0192] 在一些实施方案中,所述氟化物源包括 ^{18}F 。在一些实施方案中,所述氟化物源包含 ^{18}F 氟化物源,例如 ^{18}F 氟化物盐。

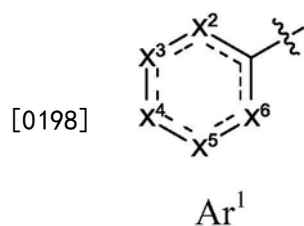
[0193] 在一些实施方案中,所述氟化物源是四烷基 ^{18}F 氟化铵。

[0194] 在一些实施方案中,所述四烷基 ^{18}F 氟化铵是四乙基 ^{18}F 氟化铵。

[0195] 在一些实施方案中,所述方法包括在步骤(c)之后分离或纯化芳族氟化物。

[0196] 在一些实施方案中,步骤(c)在溶剂中进行。在一些实施方案中,步骤(c)的溶剂组分包括极性非质子溶剂如DMF或2-吡咯烷酮。在一些实施方案中,步骤(c)在约100°C至约150°C,例如约120°C的温度下进行。

[0197] 在一些实施方案中,芳族碘化合物(Ar-I)、芳族氟化物化合物(Ar-F)和式B、C和D的中间体化合物的基团Ar为根据下式Ar¹的基团:



[0199] 其中:

[0200] X²为CR²、N或NR²;

[0201] X³为CR³、N或NR³;

[0202] X⁴为CR⁴、N或NR⁴;

[0203] X⁵为CR⁵、N或NR⁵;

[0204] X⁶为CR⁶、N或NR⁶;

[0205] R^2 选自自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)2R^{b2}$ 和 $S(O)2NR^{c2}R^{d2}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

[0206] R^3 选自自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)2R^{b3}$ 和 $S(O)2NR^{c3}R^{d3}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

[0207] R^4 选自自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)2R^{b4}$ 和 $S(O)2NR^{c4}R^{d4}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

[0208] R^5 选自自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)2R^{b5}$ 和 $S(O)2NR^{c5}R^{d5}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

[0209] R^6 选自自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 和 $S(O)2NR^{c6}R^{d6}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代;

[0210] 或 R^2 和 R^3 组合,与 R^2 和 R^3 所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的4-12元碳环或杂环,其中由 R^1 和 R^2 的组合形成的环是未取代的或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代;

[0211] 或 R^3 和 R^4 组合,与 R^3 和 R^4 所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的4-12元碳环或杂环,其中由 R^3 和 R^4 的组合形成的环是未取代的或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代;

[0212] 或 R^4 和 R^5 组合,与 R^4 和 R^5 所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的4-12元碳环或杂环,其中由 R^4 和 R^5 的组合形成的环是未取代的或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代;

[0213] 或 R^5 和 R^6 组合,与 R^5 和 R^6 所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的4-12元碳环或杂环,其中由 R^5 和 R^6 的组合形成的环是未取代的或被1、2或3个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代;

[0214] R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 、 R^{d5} 、 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 和 R^{d6} 各自独立地选自由H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{6-10} 羟基烷基组成的组;

[0215] R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 、 R^{e5} 和 R^{e6} 各自独立地选自H、OH和 C_{1-6} 烷基。

[0216] 在一些实施方案中, X^2 为N。

[0217] 在一些实施方案中, X^2 为 CR^2 。

[0218] 在一些实施方案中, X^3 为N。

[0219] 在一些实施方案中, X^3 为 CR^3 。

[0220] 在一些实施方案中, X^4 为N。

[0221] 在一些实施方案中, X^4 为 CR^4 。

[0222] 在一些实施方案中, X^5 为N。

[0223] 在一些实施方案中, X^5 为 CR^5 。

[0224] 在一些实施方案中, X^6 为N。

[0225] 在一些实施方案中, X^6 为 CR^6 。

[0226] 在一些实施方案中, R^2 选自由H、 C_{1-6} 烷基和 OR^{a2} 组成的组。

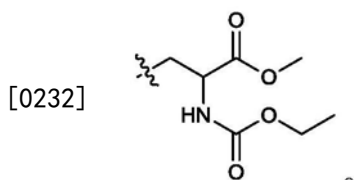
[0227] 在一些实施方案中, R^2 选自由H、甲基、异丙基、甲氧基、异丙氧基和 $-CHCH_3C(=O)OCH_3$ 组成的组。

[0228] 在一些实施方案中, R^3 选自由H、 NO_2 、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^{a3}$ 和 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 组成的组。

[0229] 在一些实施方案中, R^3 选自由H、CN、 NO_2 、 $-(C\equiv C)-$ 吡啶基、三氟甲基、 $C(=O)OCH_3$ 和 $NHC(=O)CH_3$ 组成的组。

[0230] 在一些实施方案中, R^4 选自由H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $-C(O)OR^{a4}$ 、和 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $-NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 组成的组。

[0231] 在一些实施方案中, R^4 选自由H、溴、甲基、甲氧基、苯基、 CH_2N_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2NHC(=O)OBz$ 、和下式基团组成的组:



[0233] 在一些实施方案中, R^5 选自由 H、 NO_2 、 C_{1-6} 卤代烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 和 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 组成的组。

[0234] 在一些实施方案中, R^5 选自由 H、CN、 NO_2 、 $-(\text{C}\equiv\text{C})-$ 吡啶基、三氟甲基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 和 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 组成的组。

[0235] 在一些实施方案中, R^6 选自由 H、 C_{1-6} 烷基和 $\text{OR}^{\text{a}6}$ 组成的组。

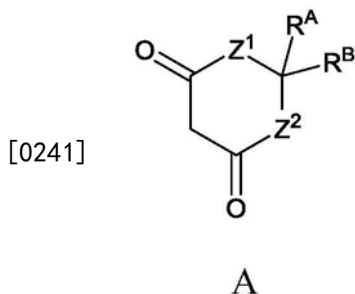
[0236] 在一些实施方案中, R^6 选自由 H、甲基、异丙基、甲氧基、异丙氧基、和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 组成的组。

[0237] 应当理解, 上述用于碘鎓内鎓盐化合物和上述中间体化合物的形成和使用的方法可以用于不同的方法中。因此, 包括上述方法 (或其任何实施方案) 的步骤 (a) 和 (b) 的方法构成了碘鎓内鎓盐化合物的形成方法, 其可用于除了与氟化物源反应以外的目的, 例如与替代的亲核试剂如胺、醇、硫醇等的反应。类似地, 步骤 (c) 的方法可以独立于步骤 (a) 和 (b) 进行, 例如, 如果碘鎓内鎓盐化合物通过替代途径制备。这样的替代应用对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0238] 因此提供了制备根据式 D 或其任何实施方案的碘鎓内鎓盐化合物的方法, 其包括:

[0239] (a) 氧化芳族碘化合物 ($\text{Ar}-\text{I}$), 以形成碘鎓化合物; 和

[0240] (b) 使碘鎓化合物与式 A 的化合物反应:

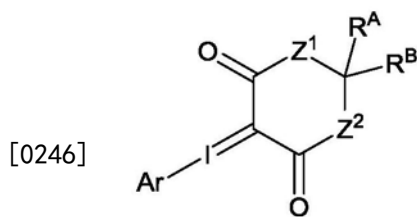


[0242] 其中 Z^1 、 Z^2 、 R^A 和 R^B 如式 D 的化合物或其任何实施方案所定义, 以形成根据式 D 的化合物。

[0243] 还提供了制备芳族氟化物化合物 ($\text{Ar}-\text{F}$) 的方法, 其包括 (c) 使根据式 D 或其任何实施方案的化合物与氟化物源反应以形成芳族氟化物化合物 ($\text{Ar}-\text{F}$)。在一些实施方案中, 步骤 (c) 的氟化物源是氟化物盐。在一些实施方案中, 氟化物源包括 ^{18}F 氟化物。在一些实施方案中, 氟化物源是四乙基 ^{18}F 氟化铵。

[0244] 中间体化合物

[0245] 本发明进一步提供式 D 的化合物:



D

[0247] 其中：

[0248] Ar为芳族基团；

[0249] Z^1 选自自由NR^{Z1}、O和S组成的组；

[0250] Z^2 选自自由NR^{Z2}、O和S组成的组；

[0251] R^{Z1} 选自自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代；

[0252] R^{Z2} 选自自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代；

[0253] R^A 和 R^B 各自独立地选自自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代；

[0254] 或 R^A 和 R^B 组合，与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成氧代基；

[0255] 或 R^A 和 R^B 组合，与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有3至7个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的3、4、5、6或7元碳环或杂环，其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代或被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基和氧代基的取代基取代；

[0256] 各R²⁰独立地选自自由以下组成的组：OH、SH、CN、NO₂、卤素、氧代、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄氰基烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷氧基、-(C₁₋₄烷基)-(C₁₋₄烷氧基)、-(C₁₋₄烷氧基)-(C₁₋₄烷氧基)、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、苯基、5-6元杂芳基、5-6元杂环烷基、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、氨基甲酰基、C₁₋₄烷基氨基甲酰基、二(C₁₋₄烷基)氨基甲酰基、胺甲酰基、C₁₋₄烷基胺甲酰基、二(C₁₋₄烷基)胺甲酰基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氨基、C₁₋₄烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₄烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C₁₋₄烷基氨基磺酰基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C₁₋₄烷基氨基羰基氨基、和二(C₁₋₄烷基)氨基羰基氨基；和

[0257] 其中Ar通过芳环碳原子连接至碘鎓基团。

[0258] 在一些实施方案中， Z^1 为NR^{Z1}。

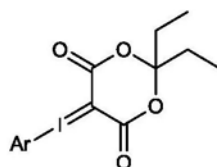
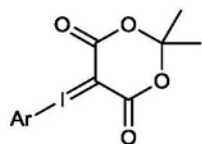
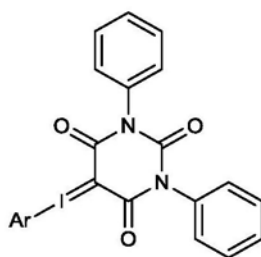
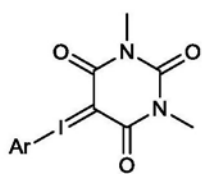
[0259] 在一些实施方案中， R^{Z1} 为C₁₋₆烷基或C₁₋₆芳基。

[0260] 在一些实施方案中， R^{Z1} 为甲基或苯基。

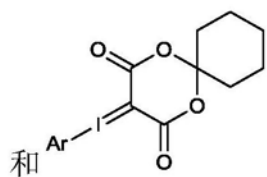
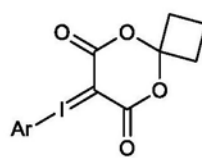
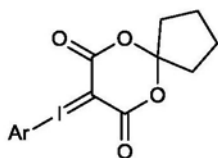
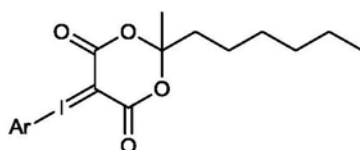
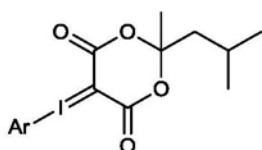
[0261] 在一些实施方案中， Z^1 为O。

[0262] 在一些实施方案中， Z^2 为NR^{Z2}。

- [0263] 在一些实施方案中, R^{Z2} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 芳基。
- [0264] 在一些实施方案中, R^{Z2} 为甲基或 C_{6-10} 芳基。
- [0265] 在一些实施方案中, Z^2 为 0。
- [0266] 在一些实施方案中, Z^1 为 NR^{Z1} 且 Z^2 为 NR^{Z2} 。
- [0267] 在一些实施方案中, R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基。
- [0268] 在一些实施方案中, R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自为甲基。
- [0269] 在一些实施方案中, R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自独立地选自 C_{6-10} 芳基。
- [0270] 在一些实施方案中, R^{Z1} 和 R^{Z2} 各自为苯基。
- [0271] 在一些实施方案中, Z^1 和 Z^2 各自为 0。
- [0272] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 各自独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基, 其各自任选被 1、2、3 或 4 个独立选择的 R^{20} 基团取代;
- [0273] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 各自独立地选自由 H 和 C_{1-6} 烷基组成的组。
- [0274] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 各自独立地选自由甲基、乙基、异丁基和正己基组成的组。
- [0275] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成氧代基;
- [0276] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有 3 至 7 个碳原子和 0、1 或 2 个各自独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的 3、4、5、6 或 7 元碳环或杂环, 其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代或被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代。
- [0277] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有 3 至 7 个碳原子的 3、4、5、6 或 7 元碳环, 其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代或被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和氧代基的取代基取代。
- [0278] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成含有 3 至 7 个碳原子的 3、4、5、6 或 7 元碳环, 其中由 R^A 和 R^B 的组合形成的环未取代。
- [0279] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成环丁基环、环戊基环、或环己基环。
- [0280] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 组合, 与 R^A 和 R^B 连接的碳原子一起形成环戊基环。
- [0281] 在一些实施方案中, 式 D 的化合物选自下式的化合物:



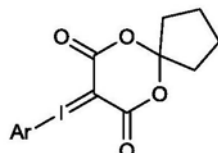
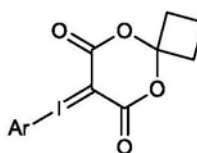
[0282]



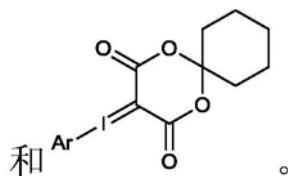
[0283]

在一些实施方案中,式D的化合物选自下式的化合物:

[0284]

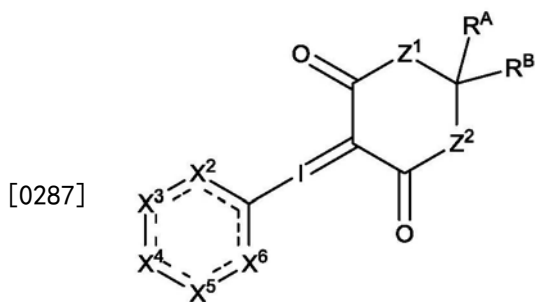


[0285]



[0286]

在一些实施方案中,式D的化合物为式D-1的化合物:



D-1

[0288] 其中：

[0289] X^2 为 CR^2 、N或 NR^2 ；

[0290] X^3 为 CR^3 、N或 NR^3 ；

[0291] X^4 为 CR^4 、N或 NR^4 ；

[0292] X^5 为 CR^5 、N或 NR^5 ；

[0293] X^6 为 CR^6 、N或 NR^6 ；

[0294] R^2 选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代；

[0295] R^3 选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代；

[0296] R^4 选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的 R^{20} 基团取代；

[0297] R^5 选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 S

(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}和S(O)₂NR^{c5}R^{d5}，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代；

[0298] R⁶选自由以下组成的组：H、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、CN、NO₂、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、-(C₁₋₆亚烷基)-C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、-(C₁₋₆亚烷基)-NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2、3或4个独立选择的R²⁰基团取代；

[0299] 或R²和R³组合，与R²和R³所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的4-12元碳环或杂环，其中由R¹和R²的组合形成的环是未取代的或被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基和氧代基的取代基取代；

[0300] 或R³和R⁴组合，与R³和R⁴所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的4-12元碳环或杂环，其中由R³和R⁴的组合形成的环是未取代的或被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基和氧代基的取代基取代；

[0301] 或R⁴和R⁵组合，与R⁴和R⁵所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的4-12元碳环或杂环，其中由R⁴和R⁵的组合形成的环是未取代的或被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基和氧代基的取代基取代；

[0302] 或R⁵和R⁶组合，与R⁵和R⁶所连接的碳或氮原子一起形成含有4至12个碳原子和0、1或2个各自独立地选自N、O和S的环杂原子的4-12元碳环或杂环，其中由R⁵和R⁶的组合形成的环是未取代的或被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基和氧代基的取代基取代；

[0303] R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}、R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5}、R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}各自独立地选自自由H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、和C₆₋₁₀羟基烷基组成的组；

[0304] R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}、R^{e5}和R^{e6}各自独立地选自H、OH和C₁₋₆烷基。

[0305] 在一些实施方案中，X²为N。

[0306] 在一些实施方案中，X²为CR²。

[0307] 在一些实施方案中，X³为N。

[0308] 在一些实施方案中，X³为CR³。

[0309] 在一些实施方案中，X⁴为N。

[0310] 在一些实施方案中，X⁴为CR⁴。

[0311] 在一些实施方案中，X⁵为N。

[0312] 在一些实施方案中，X⁵为CR⁵。

[0313] 在一些实施方案中，X⁶为N。

[0314] 在一些实施方案中，X⁶为CR⁶。

[0315] 在一些实施方案中, R^2 选自由H、 C_{1-6} 烷基和 OR^{a2} 组成的组。

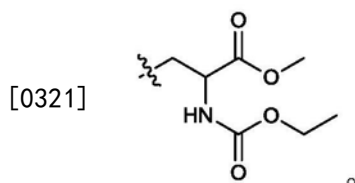
[0316] 在一些实施方案中, R^2 选自由H、甲基、异丙基、甲氧基、异丙氧基和 $-CHCH_3C(=O)OCH_3$ 组成的组。

[0317] 在一些实施方案中, R^3 选自由H、 NO_2 、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^{a3}$ 和 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 组成的组。

[0318] 在一些实施方案中, R^3 选自由H、CN、 NO_2 、 $-(C\equiv C)-$ 吡啶基、三氟甲基、 $C(=O)OCH_3$ 和 $NHC(=O)CH_3$ 组成的组。

[0319] 在一些实施方案中, R^4 选自由H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 OR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $-C(O)OR^{a4}$ 、和 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $-NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 组成的组。

[0320] 在一些实施方案中, R^4 选自由H、溴、甲基、甲氧基、苯基、 CH_2N_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2NHC(=O)OBz$ 、和下式基团组成的组:



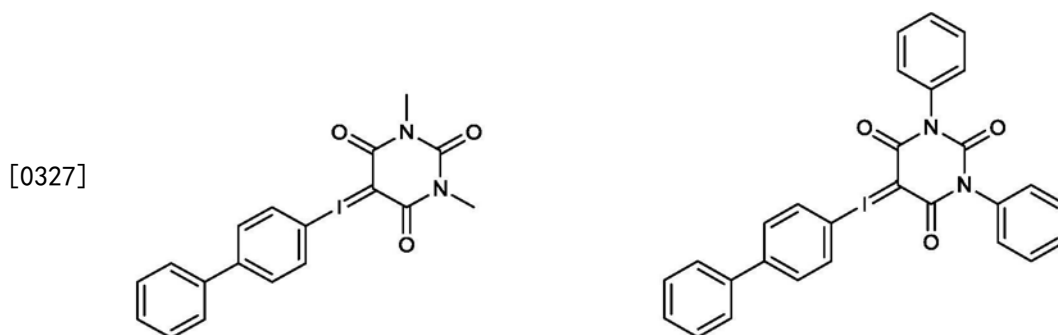
[0322] 在一些实施方案中, R^5 选自由H、 NO_2 、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^{a5}$ 和 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 组成的组。

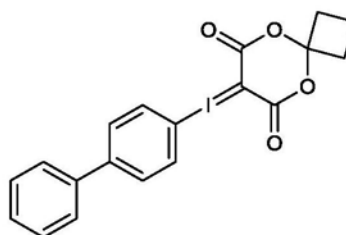
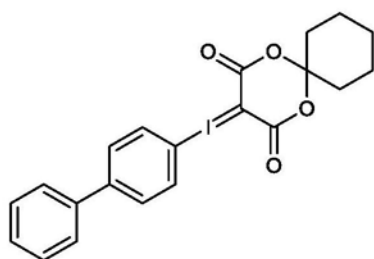
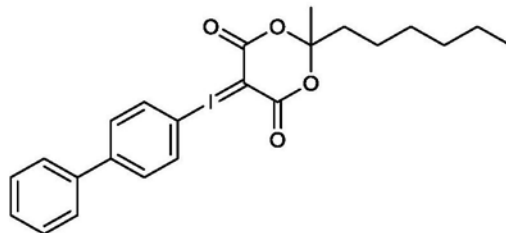
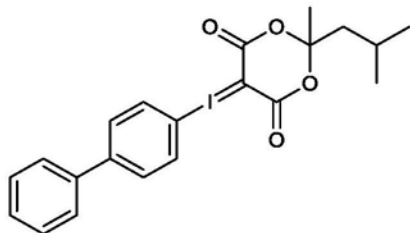
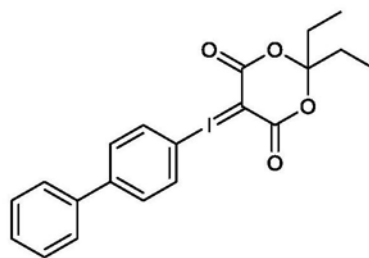
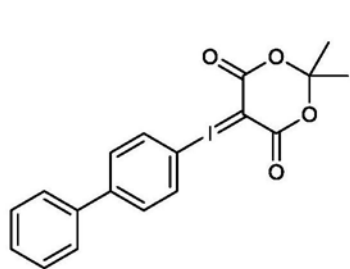
[0323] 在一些实施方案中, R^5 选自由H、CN、 NO_2 、 $-(C\equiv C)-$ 吡啶基、三氟甲基、 $C(=O)OCH_3$ 和 $NHC(=O)CH_3$ 组成的组。

[0324] 在一些实施方案中, R^6 选自由H、 C_{1-6} 烷基和 OR^{a6} 组成的组。

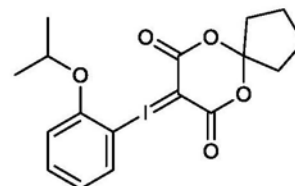
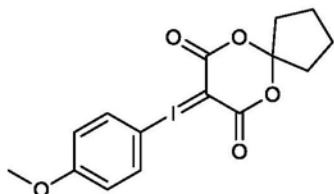
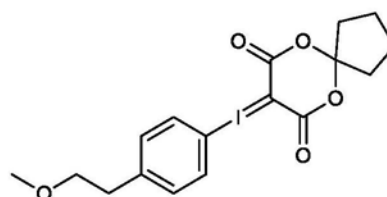
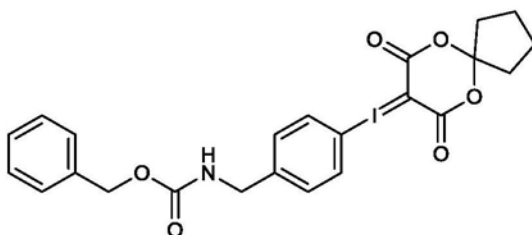
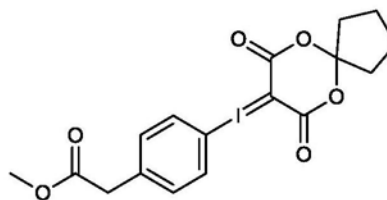
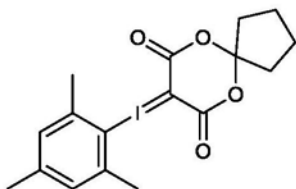
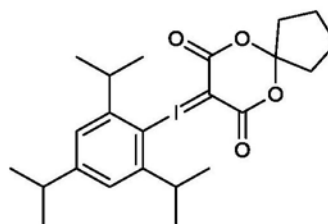
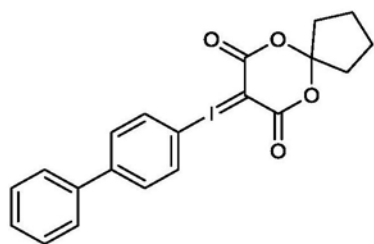
[0325] 在一些实施方案中, R^6 选自由H、甲基、异丙基、甲氧基、异丙氧基、和 $-CHCH_3C(=O)OCH_3$ 组成的组。

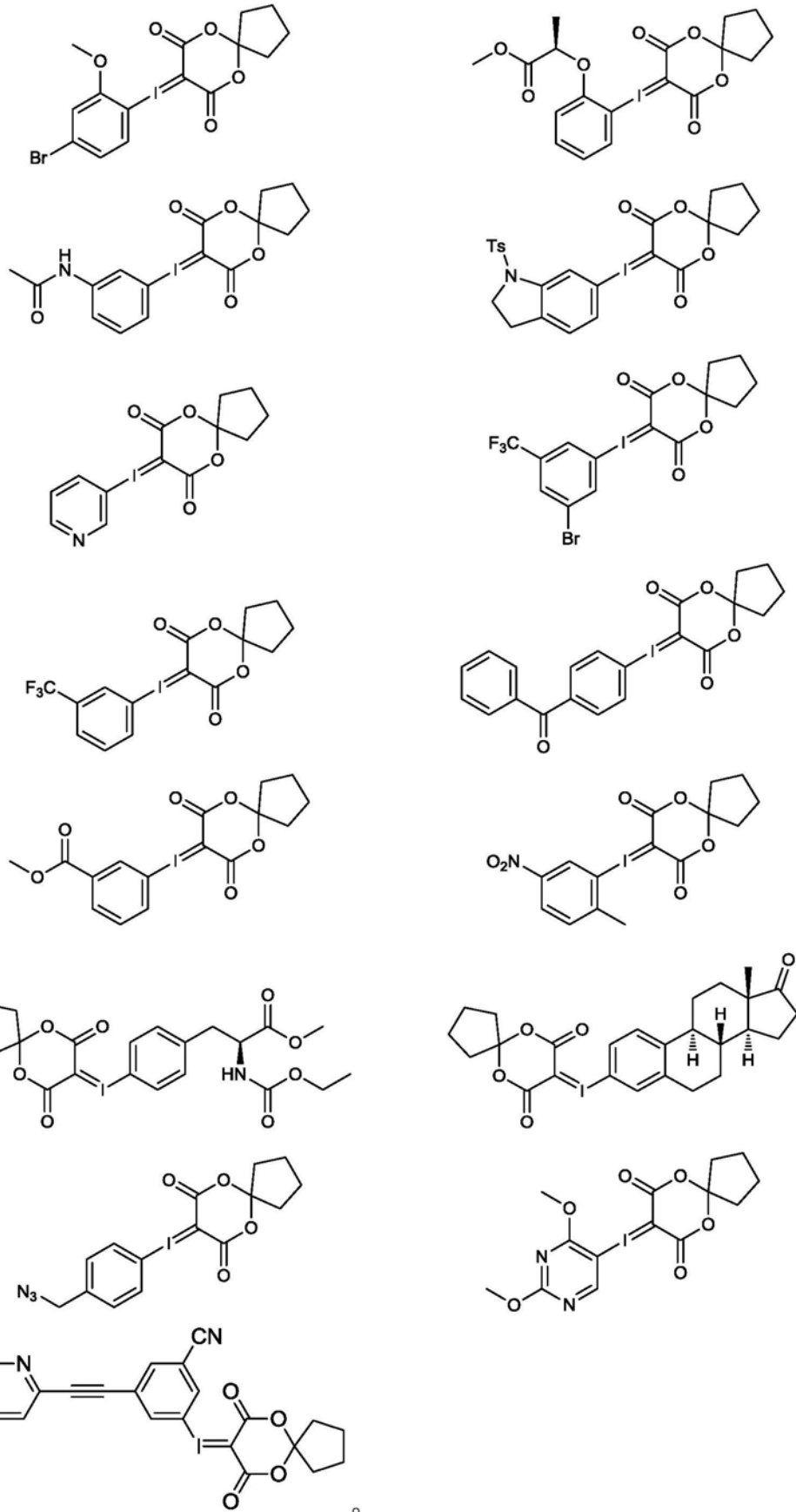
[0326] 在一些实施方案中, 式D或式D-1的化合物选自:





[0328]





[0330] 还应当理解,为了清楚起见,在单独的实施例的上下文中描述的本发明的一些特征也可以在单个实施例中组合提供(而实施例旨在被组合为如同写成乘法依赖形式)。相

反,为了简洁,在单个实施例的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独地或以任何合适的子组合提供。因此,预期描述为式D化合物的实施方案的特征可以以任何合适的组合进行组合。

[0331] 合成

[0332] 用于本发明方法的化合物(包括其盐)可以使用已知的有机合成技术制备,并且可以根据许多可能的合成路线中的任一种合成,例如下述方案中的那些。

[0333] 制备本发明化合物的反应可以在合适的溶剂中进行,所述溶剂可以由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂可以在进行反应的温度下基本上不与起始材料(反应物)、中间体或产物反应,例如温度范围可以从溶剂的冻结温度到溶剂的沸腾温度。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。根据具体的反应步骤,用于特定反应步骤的合适的溶剂可由本领域技术人员选择。

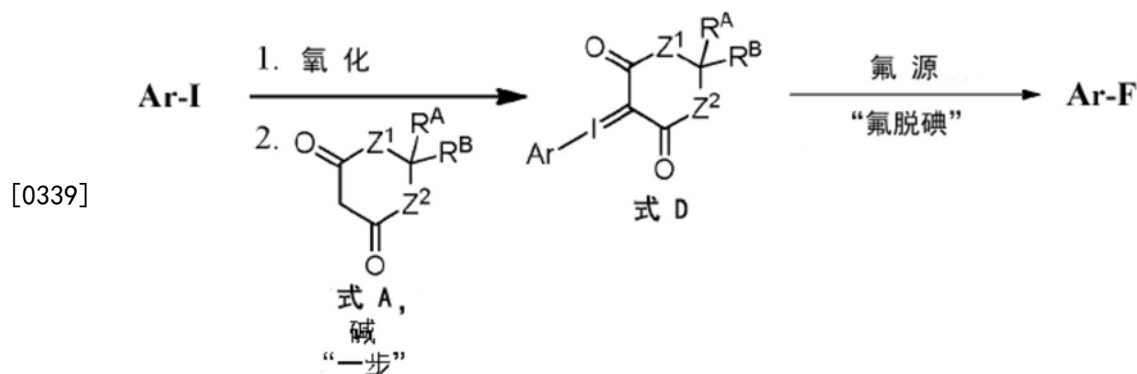
[0334] 本发明化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可以容易地确定对保护和去保护的需要以及适当保护基团的选择。保护基团的化学描述于例如 Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith 等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson 等人, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74 (11), 1297; 和 Wuts 等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006)。

[0335] 可以根据本领域已知的任何合适的方法监测反应。例如,产物形成可以通过光谱手段监测,如核磁共振光谱法(例如,¹H或¹³C)、红外光谱法、分光光度法(例如,UV-可见光)、质谱法,或通过色谱法如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC)。

[0336] 以下方案提供了关于制备本发明化合物的一般指导。本领域技术人员应当理解,方案中所示的制备可以使用有机化学的一般知识进行修改或优化,以制备本发明的各种化合物。

[0337] 本文提供的方法可以例如根据方案1中所示的合成进行。例如,芳族碘化合物(Ar-I)被氧化(例如,在氧化剂和任选地羧酸根源的存在下),然后在“一步”反应中与式A的化合物反应,形成式D的化合物。然后使式D的化合物在氟脱碘条件下反应(例如,在碱的存在下与氟化物源反应),得到芳族氟化物化合物(Ar-F)。

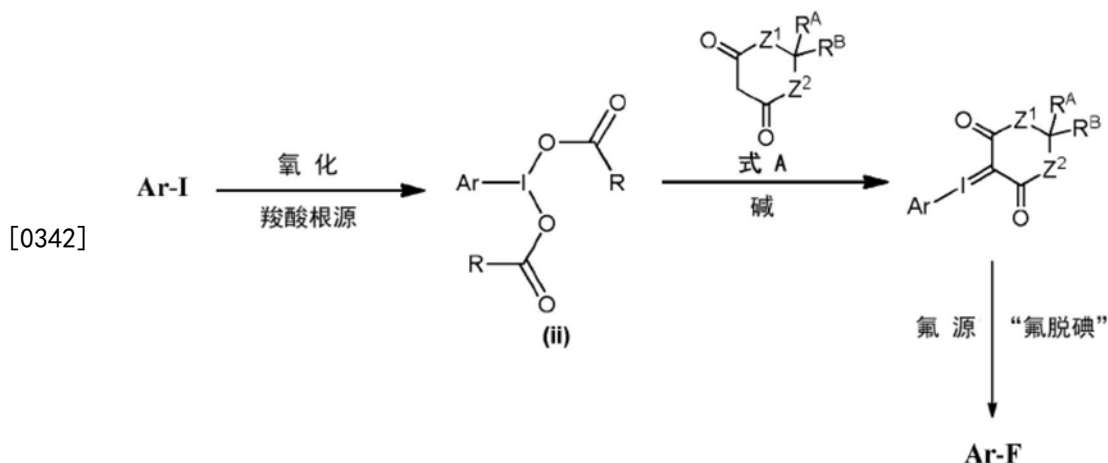
[0338] 方案1



[0340] 本文提供的方法还可以例如根据方案2中所示的合成进行。例如,芳族碘化合物(Ar-I)首先被氧化(例如,在氧化剂和任选地羧酸根源的存在下)以形成碘鎓化合物(ii)。

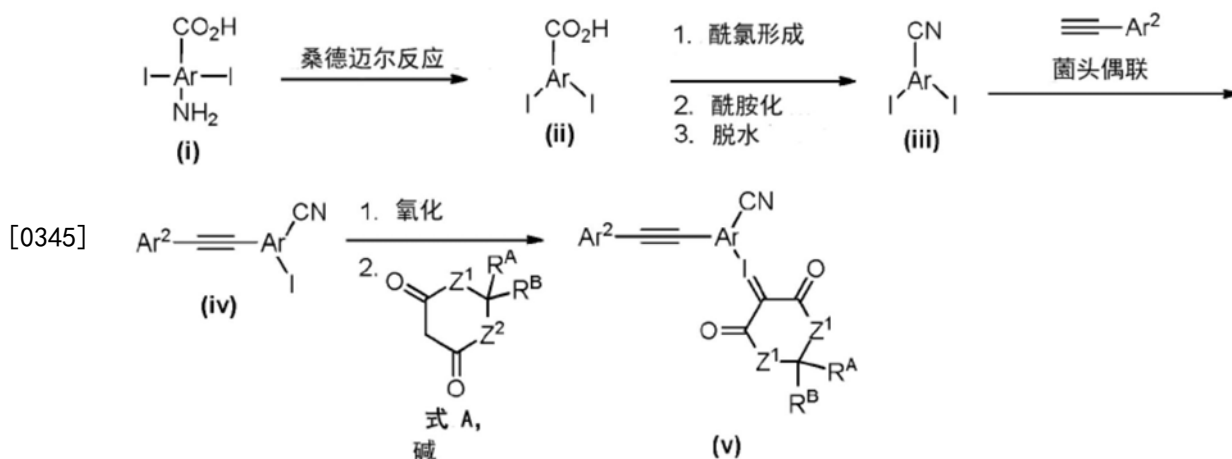
然后在碱性条件下使碘鎓 (ii) 与式A的化合物反应 (例如, 在碳酸氢钠存在下的反应), 形成式D的化合物。然后使式D的化合物在氟脱碘条件下反应 (例如, 与氟化物源反应), 得到芳族氟化物化合物 (Ar-F)。

[0341] 方案2



[0343] 本文提供的方法也可以例如根据方案3中所示的合成进行。例如, 芳族化合物 (i) 在桑德迈尔 (Sandmeyer) 反应条件下脱氨基 (例如, 在强酸的存在下与 $t\text{BuNO}_2$ 反应), 得到芳族化合物 (ii)。随后的酰氯形成 (例如与乙二酰氯的反应)、酰胺化 (例如与 NH_4OH 的反应) 和脱水 (例如与 SO_2Cl_2 的反应) 提供氰基取代的芳族化合物 (iii)。(iii) 与芳族炔在菌头偶联 (Sonogashira coupling) 条件下的反应 (例如, 在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 CuI 和三乙胺的存在下, 任选地在微波反应器中的反应), 得到炔偶联的芳族化合物 (iv), 其可用于制备根据方案1和方案2所示方法的相应的碘鎓内鎓盐和芳族氟化物化合物。

[0344] 方案3



[0346] 在文献中已知, 其合成未在本文中描述的起始材料、试剂和中间体可商购获得, 或可通过本领域技术人员已知的方法制备。例如, 芳族碘化合物可以通过亲电子碘化反应, 由胺通过重氮盐, 或通过有机金属化合物与亲电子碘的反应来制备。

[0347] 本领域技术人员应当理解, 所描述的方法不是可以合成本发明化合物的唯一方式, 并且合成有机反应的广泛谱可用于合成本发明的化合物。本领域技术人员知道如何选择和实施合适的合成路线。起始材料、中间体和产物的合适的合成方法可以参考文献来确定, 包括参考来源, 例如: *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vols. 1-107* (Elsevier,

1963-2012); Journal of Heterocyclic Chemistry Vols.1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira等人, (Ed.) Science of Synthesis, Vols.1-48 (2001-2010) 和 Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky等人, (Ed.) Comprehensive Organic Functional Group Transformations, (Pergamon Press, 1996); Katritzky等人, (Ed.); Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky等人, (Ed.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Pergamon Press, 1984); Katritzky等人, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Pergamon Press, 1996); Smith等人, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost等人, (Ed.), Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Press, 1991)。

[0348] 标记的化合物和检测方法

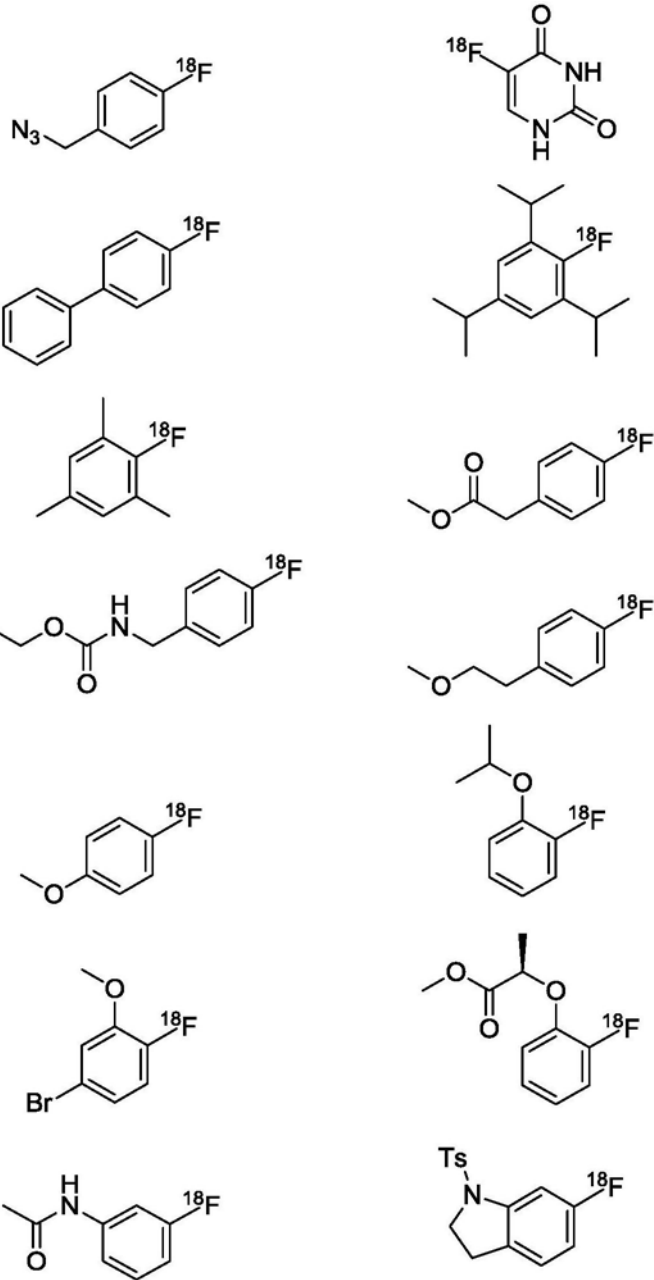
[0349] 本发明还包括制备用于在正常和异常组织中研究生物过程的同位素标记(例如,放射性标记的化合物)化合物的合成方法。因此,本发明的另一方面涉及同位素标记的化合物(例如,放射性标记的化合物),其不仅可用于成像技术,而且可用于体外和体内检测。因此,本发明包括含有这种同位素标记的化合物的成像检测。

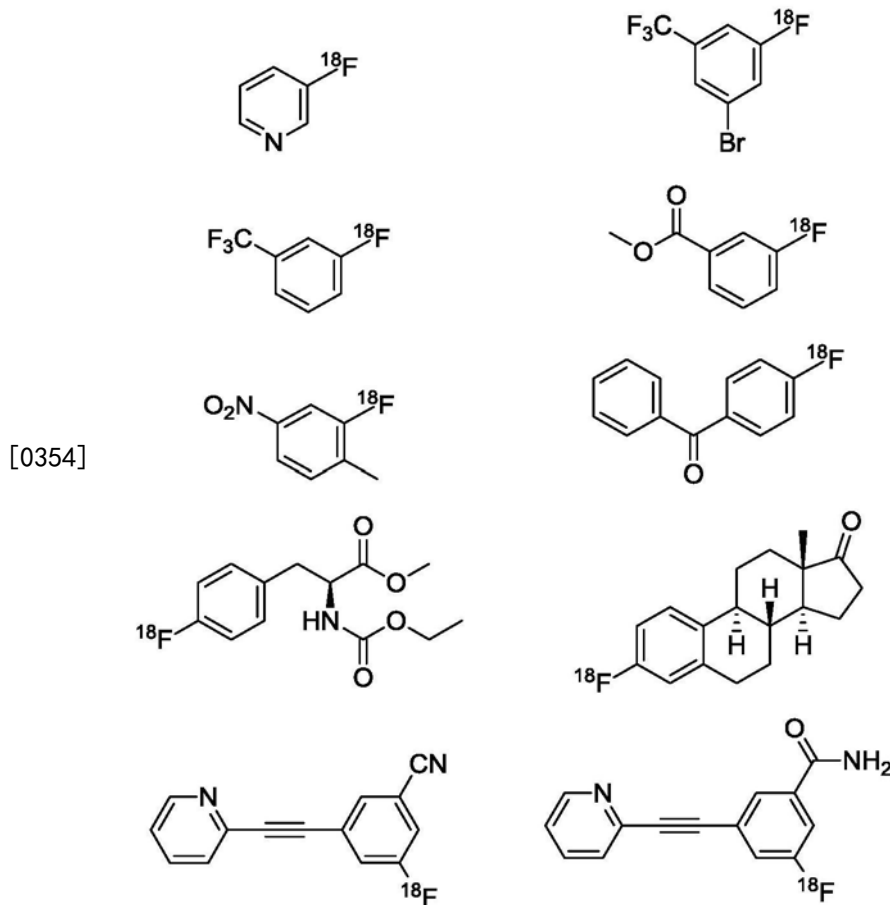
[0350] 应当理解,“放射性标记的”是引入至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素是¹⁸F。在一些实施方案中,该化合物引入1、2或3个¹⁸F原子。在一些实施方案中,该化合物引入1或2个¹⁸F原子。在一些实施方案中,该化合物引入1个¹⁸F原子。

[0351] 在一些实施方案中,放射性标记的化合物为芳族氟化物(Ar-F)。在一些实施方案中,放射性标记的化合物为芳族¹⁸F氟化物(Ar-¹⁸F)。

[0352] 在一些实施方案中,Ar-¹⁸F的放射性标记的化合物选自由以下组成的组:

[0353]





[0355] 本申请还提供了对受试者成像的方法,包括:

[0356] 1. 通过本文所述的任何方法或其任何实施方案制备放射性标记的化合物(例如,式Ar- ^{18}F 的 ^{18}F 芳族氟化物化合物,如本文所述的化合物);

[0357] 2. 向受试者施用放射性标记的化合物(例如,式Ar- ^{18}F 的放射性标记的 ^{18}F 芳族氟化物化合物);

[0358] 3. 等待足够的时间以使化合物积累在待成像的组织或细胞位点;和

[0359] 4. 用成像技术(例如,PET成像)对细胞或组织成像。

[0360] 本申请还提供诊断受试者中的疾病的方法,包括:

[0361] 1. 通过本文所述的任何方法或其任何实施方案制备放射性标记的化合物(例如,式Ar- ^{18}F 的 ^{18}F 芳族氟化物化合物,如本文所述的化合物);

[0362] 2. 向受试者施用放射性标记的化合物(例如,式Ar- ^{18}F 的放射性标记的 ^{18}F 芳族氟化物化合物);

[0363] 3. 等待足够的时间以使化合物积累在与疾病相关的组织或细胞位点;和

[0364] 4. 用成像技术对细胞或组织成像。

[0365] 在一些实施方案中,成像技术是非侵入性成像技术。示例性成像技术包括但不限于荧光成像,X射线成像,磁共振成像(MRI),闪烁成像,超声成像,弹性成像,触觉成像,光声成像,热成像,断层成像,超声心动图成像,正电子发射断层造影术成像,正电子发射断层造影术与计算机断层造影成像,和正电子发射断层造影术与磁共振成像。在一些实施方案中,成像技术选自由正电子发射断层造影术成像,正电子发射断层造影术与计算机断层造影,

以及正电子发射断层造影术与磁共振成像组成的组。

[0366] 如本文所使用的,单独使用或与其它术语组合使用的术语“Ci”是指“居里”,放射性的单位。

[0367] 如本文所使用的,单独使用或与其它术语组合使用的术语“Bq”是指“贝克勒尔”,其中每秒衰变一个核的一定量的放射性物质的活度。

[0368] 如本文所使用的,单独使用或与其它术语组合使用的术语“比活度”是指每单位质量的给定放射性同位素的活度,例如Ci/g。

[0369] 将通过具体实施例更详细地描述本发明。提供以下实施例用于说明性目的,并且不旨在以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易地认识到可以改变或修改各种非关键参数以产生基本上相同结果。

[0370] 实施例

[0371] 试剂、溶剂和色谱

[0372] 所有商业试剂购自Sigma-Aldrich、Alfa Aesar、Fisher Scientific、Acros、Strem Chemicals、Oakwood Chemical或Matrix Scientific,并且除非另有说明,原样使用。所有溶剂均为试剂或无水级质量,并购自Sigma-Aldrich、Alfa Aesar或Fisher Scientific。所有氘代溶剂购自Cambridge Isotopes。分析薄层色谱(TLC)在预先涂覆的玻璃背衬板(EMD TLC硅胶60F₂₅₄)上进行,并使用UV灯(254nm)、高锰酸钾和/或碘染色显影。快速柱色谱法(flash column chromatography)使用Biotage Isolera™ One系统和预装的Biotage Zip或可再填充的Snap硅胶柱进行。用于快速色谱的硅胶是高纯度级40-63μm孔径并购自Sigma-Aldrich。本文提供的产率是指纯化的和光谱纯的化合物。使用Thomas Hoover模型装置测定熔点,并且未校正。

[0373] 光谱和质谱

[0374] 在Bruker 300MHz或Varian Unity/Inova 500光谱仪上记录¹H、¹³C和¹⁹F NMR谱,并且相对残留溶剂以百万分之几(ppm)给出共振(除非另有说明,否则不考虑¹⁹F化学位移)。峰值多重性由以下缩写指定:s,单峰;bs,宽单峰;d,二重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;dd,双二重峰;dt,双三重峰;ddd,双双二重峰;br,宽;和J,耦合常数,单位为Hz。在任意Spectronic Genesys 2仪器的Hitachi U-1100分光光度计上记录UV光谱。在Bruker ALPHA FT-IR上从纯化合物或溶液记录IR光谱。仅报告选择IR吸光度。HRMS光谱在Bruker microTOFII ESI LCMS上使用正电喷雾离子化(ESI⁺)或在Agilent 6220ESI TOF质谱仪上使用流动注射分析记录。

[0375] 放射性氟化反应的一般分析

[0376] 使用Capintec放射性同位素校准器(CRC-712M)离子室定量放射性。通过放射性TLC测定放射化学引入产率。EMD TLC硅胶60板(10×2cm)用等分试样(1-5μL)粗反应混合物从板底部(基线)起约1.5cm点样。除非另有说明,TLC板在含有乙酸乙酯的室中显影,直到板的顶部(前面)2cm内。使用Bioscan AR-2000放射性-TLC成像扫描仪和WinScan软件进行分析。通过放射性HPLC测定放射化学特性和纯度。Phenomenex Luna C18(250×4.6mm,5μm)或XSELECT HSS T3(4.6×150mm,5μm)HPLC柱与配备有Waters 2487Dualλ吸光度检测器的Waters 1515Isocratic HPLC泵、配有NaI晶体的Bioscan Flow-Count和Breeze软件一起使用。流动相包括:70%CH₃CN,30%0.1M NH₄•HCO₂(aq),1mL/min;50%CH₃CN,50%0.1M NH₄•

HCO₂(aq), 1mL/min; 和5%EtOH, 95%0.1%AcOH(aq), 1mL/min。

[0377] 为了解释固定的放射性(其不会被放射性TLC考虑), 在猝灭后倾析反应容器, 并分别定量残余物和溶液放射性。在所有情况下, ≥95%的放射性保留在溶液中。

[0378] 分离的放射性化合物的比活度

[0379] 通过在用于产生相应的非放射性标准品的校准曲线的相同分析HPLC条件下测量已知量的放射性的UV吸光度来确定比活度。

[0380] 放射性氟化条件的优化

[0381] 通过研究各种溶剂、碱和添加剂的作用, 使用具有螺环戊基辅助物(10c)的联苯基模型底物来优化放射性氟化条件。一般来说, 放射性氟化开始于加热螺碘(III)前体(2mg)和共沸干燥的[¹⁸F]氟化物与合适的碱和添加剂在DMF(400μL)的溶液。将反应混合物在120℃下加热10分钟, 然后加入缓冲溶液(60/40CH₃CN/H₂O+0.1N甲酸铵, 1mL), 并分别通过放射性TLC和放射性HPLC来分析放射化学转化和产物标识。基于其中碱(四乙基碳酸氢铵, TEAB)保持不变的结果, 发现DMF是最佳溶剂并用于进一步的优化研究。碱的选择也是重要的, 其中TEAB提供比碱金属盐类显著更高的引入产率。另外, 作为自由基清除剂的2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基(TEMPO)和丁基化羟基甲苯(BHT), 没有提供放射性标记效率的改善。结果, 干燥的[¹⁸F]氟化物与TEAB和螺碘前体在DMF中的简单组合被认为是最佳反应条件。

[0382] 通用方法1

[0383] 辅助酸的合成(9-10, GP1)

[0384] 一般方法1基于先前报道的合成方法(参见例如Jiang等人, Chin. J. Chem. 2007, 25, 86-89)。将丙二酸(5.0g, 48mmol), 乙酸酐(4.8mL)和浓H₂SO₄(24μL)的混合物在搅拌下加热至60℃保持15分钟。然后将混合物冷却至室温, 并在0.5-1小时内逐滴添加适当的酮(48mmol)。将混合物搅拌另外8小时, 然后通过旋转蒸发除去挥发物。将残余物在Et₂O中再溶解, 并用水洗涤三次。将有机物用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。使用Et₂O和己烷沉淀产物, 并冷却至-25℃。

[0385] 一般方法2

[0386] 使用过硼酸钠氧化芳基碘化物(GP2)

[0387] 将过硼酸钠四水合物(3.85g, 25mmol)分批添加到加热至50℃的芳基碘化物(11, 2.5mmol)在冰醋酸(16.7mL)中的0.15M溶液中。将反应混合物在该温度下搅拌1-6小时, 直到通过TLC确定起始材料的完全转化。然后将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机萃取物用无水MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。产物通过重结晶(通常为9:1的乙酸乙酯:乙酸酐或9:1的己烷:二氯甲烷)纯化。

[0388] 一般方法3

[0389] 使用脲-过氧化氢加合物氧化芳基碘化物(GP3)

[0390] 一般方法3基于先前报道的合成方法(参见例如, Lin等人, J. Org. Chem. 2011, 76, 1013-1030)。将粉状脲过氧化氢加合物(1.06g, 11.25mmol)缓慢添加至冰醋酸和乙酸酐(8:3, 2.5mL)的溶液中。添加芳基碘化物(11, 2.5mmol)以获得1M溶液。将溶液在冰-水浴中冷却至0℃, 然后缓慢添加无水硫酸钠(410mg, 5.0mmol)。然后将反应混合物温热至40℃保持1-6小时, 直到通过TLC确定起始材料的完全转化。然后将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机萃取物用无水MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。产物通过重结晶(通常为9:1

的乙酸乙酯:乙酸酐或DCM:己烷)纯化。

[0391] 一般方法4

[0392] 使用三甲基硅基乙酸酯和**Selectfluor**[®]氧化芳基碘化物(GP4)

[0393] 一般方法4基于先前报道的合成方法(参见例如,DiMagno,Processes and reagents for making diaryliodonium salts(2013)和Ye等人,Org.Lett.2005,7,3961-3964)。在Ar_(g)气氛下,将三甲基硅基乙酸酯(0.94mL,6.25mmol)在无水乙腈(15mL)中的0.42M溶液添加至芳基碘化物(11,2.5mmol)在无水乙腈(15mL)中的0.17M溶液中。然后将固体1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸酯)(**Selectfluor**[®])(1.10g,3.25mmol)添加至反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌3-8小时,直到通过TLC确定起始材料的完全转化。然后通过旋转蒸发除去挥发性内容物,残余物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机萃取物用水性乙酸盐缓冲液(pH 5)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。产物通过重结晶(通常为9:1的乙酸乙酯:乙酸酐或DCM:己烷)纯化。

[0394] 一般方法5

[0395] 使用过一硫酸钾进行芳基碘化物的一步氧化和碘鎓内鎓盐的合成(GP5)

[0396] 一般方法5基于先前报道的合成方法(参见例如,Zagulyaeva等人,J.Org.Chem.,2010,75,2119-2122)。将三氟乙酸(2.3mL)添加到芳基碘化物(0.75mmol)在氯仿(0.75mL)的溶液中。添加过一硫酸氢钾(360mg,1.2mmol),将反应混合物搅拌2-4小时,直到通过TLC测定起始材料的完全转化。然后通过旋转蒸发除去挥发性内容物。将干燥的残余物悬浮在乙醇(2mL)中,并添加6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮(128mg,0.75mmol),然后添加10%Na₂CO₃(aq)(w/v,1.5mL,0.33M溶液)。测试反应混合物的pH,并用Na₂CO₃调节,直到反应pH>10。将反应混合物搅拌5-10小时,直到通过TLC确定完全转化为碘鎓内鎓盐。然后将反应混合物用水稀释,并用氯仿萃取。合并氯仿萃取物,用水(4×10mL)和盐水(1×10)洗涤。将有机层用无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯和己烷以诱导沉淀(在室温或-25℃下)。如果需要,通过过滤收集固体并通过快速色谱法纯化。

[0397] 一般方法6

[0398] 使用mCPBA进行芳基碘化物的一步氧化和碘鎓内鎓盐的合成(GP6)

[0399] 一般方法6基于先前报道的合成方法(参见例如,Bielawski等人,Adv.Synth.Catal.2007,349,2610-2618;Chun等人,Eur.J.Org.Chem.2012,4541-4547;Cardinale等人,Tetrahedron Lett.2013,54,2067-2069)。将mCPBA(200mg,0.90mmol,最大含量77%)添加到芳基碘化物(0.70mmol)在氯仿(8mL)的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1-2小时,直到通过TLC确定起始材料的完全转化。将6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮在10%Na₂CO₃(aq)(w/v,2mL,0.33M溶液)中的溶液添加到反应混合物中。然后将反应混合物在室温下搅拌1-4小时,直到通过TLC测定起始材料的完全转化。然后将反应混合物用水稀释并用氯仿萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯和己烷以诱导沉淀(在室温或-25℃下)。如果需要,通过过滤收集固体并通过快速色谱法纯化。

[0400] 一般方法7

[0401] 使用DMDO进行芳基碘化物的一步氧化和碘鎓内鎓盐的合成(GP7)

[0402] 将DMDO的丙酮溶液(参见例如,Murray等人,Org.Synth.1997,74,91-96)逐滴添加到芳基碘化物(0.25mmol)在丙酮和乙酸(4:1,v/v,1.85mL)中的冰-水冷却的0.135M溶液中。将反应在0℃下搅拌1小时,然后在室温下搅拌3小时。然后真空除去溶剂(旋转蒸发,然后高真空)。将乙醇(1mL)添加到残余物中,随后添加辅助酸(8-10,0.25mmol)在10%Na₂CO_{3(aq)}(w/v,0.75mL,0.33M溶液)中的溶液。将反应混合物在室温下剧烈搅拌0.5-4小时,直到通过TLC确定起始材料的完全转化。然后将反应混合物用水(~8mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯和己烷以诱导沉淀(在室温或-25℃下)。如果需要,通过过滤收集固体并通过快速色谱法纯化。

[0403] DMDO未被滴定,但是如果是新鲜的则估计为约80mM,并且在重度使用时低至40mM(参见例如,Adam等人,J.Org.Chem.1987,52,2800-2803和Mikula等人,Org.Process Res.Dev.2013,17,313-316)。一般来说,添加相对芳基碘化物为2-5当量的DMDO(每mmol芳基碘化物约2.5-7.5mLDMDO溶液)。

[0404] 一般方法8

[0405] 碘鎏内鎏盐的合成(GP8)

[0406] 向辅助酸(8-10,0.25mmol)在10%Na₂CO_{3(aq)}(w/v,0.75mL,0.33M溶液)中的溶液中添加乙醇(1mL),然后快速添加二乙酰氧基碘芳烃(11,0.25mmol)。将反应混合物在室温下剧烈搅拌0.5-4小时,直到通过TLC确定起始材料的完全转化。然后将反应混合物用水(~8mL)稀释,并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯和己烷以诱导沉淀(在室温或-25℃下)。如果需要,通过过滤收集固体并通过快速色谱法纯化。

[0407] 一般方法9

[0408] 放射性同位素的制备

[0409] GE PETtrace 16.5MeV回旋加速器用于通过¹⁸O(p,n)¹⁸F核反应的[¹⁸F]氟化物生产,以辐射¹⁸O-富集水。用质子在高达65μA的积分电流下轰击含有>97%富含¹⁸O水(Isotec,Taiyo Nippon Sanso或Rotem)的GE高产率铀靶,以产生[¹⁸F]氟化物。通过氮气压力将[¹⁸F]氟化物被递送到¹⁸O-富集水中的铅保护热室。通过两种方法之一制备[¹⁸F]氟化物用于芳族化合物的放射性氟化:

[0410] 方法A:将碱(例如,四乙基碳酸氢铵,7mg)在乙腈和水(1mL,v/v 7:3)中的溶液添加到含有适量的[¹⁸F]氟化物的目标水(≤1mL)在用特氟隆衬垫隔膜密封的V形小瓶中的等分试样。将小瓶加热至110℃,同时使氮气通过P₂O₅-Drierite™柱,随后通过通气的小瓶。当在小瓶中没有液体可见时,将其从热中除去,添加无水乙腈(1mL),并恢复加热直至干燥。将该步骤重复另外三次。然后将小瓶在氮气压力下在室温下冷却。将内容物在所需溶剂(例如DMF)中重新溶解。

[0411] 方法B:将含有适量的[¹⁸F]氟化物的目标水的等分试样缓慢通过阴离子交换盒(MP1,ORTG,Tennessee,USA),通过使用NaHCO_{3(aq)}(8.4%,1mL)和水(2-3mL,直到pH指示剂为中性)的冲洗而预活化。使用碱(例如,四乙基碳酸氢铵,7mg)在乙腈和水(1mL,v/v 7:3)中的溶液将[¹⁸F]氟化物洗脱到用特氟隆衬垫隔膜密封的V形小瓶中。然后如上所述进行干燥和再溶解。对于涉及crypt-222的制备,在95℃下进行干燥。

[0412] 一般方法10

[0413] 芳烃的放射性氟化

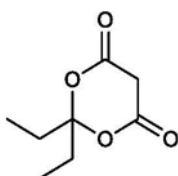
[0414] 将在DMF (400 μ L) 中再溶解的共沸干燥的 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ (通常为1-3mCi, 37-110MBq) 添加到含有螺碘(III) 前体 (13, 2mg) 的V-小瓶中。将反应在120 $^{\circ}\text{C}$ 下加热10分钟, 并用HPLC缓冲液 (例如60:40 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}+0.1\text{N}$ 甲酸铵, 1mL) 淬灭。通过放射性TLC和放射性HPLC ($n\geq 3$) 测定氟引入和产物标识。针对10c的放射性氟化优化条件以产生 $[^{18}\text{F}]7$ 。所有其它底物的放射性氟化在相同条件下进行并保持未优化。对于以低产率检测到的一些产物 (即20, 24), 150 $^{\circ}\text{C}$ 的反应温度证明优于一般方法的温度120 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0415] 中间体1-6

[0416] 中间体1-6根据一般程序1制备。

[0417] 中间体1

[0418] 2,2-二乙基-1,3-二恶烷-4,6-二酮

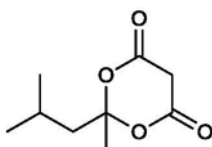


[0419]

[0420] 产率:11%, 橙色凝胶。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.57 (s, 2H), 1.93 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 4H), 0.99 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H) ppm。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 163.2, 110.3, 36.0, 30.9, 7.2 ppm。

[0421] 中间体2

[0422] 2-异丁基-2-甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮

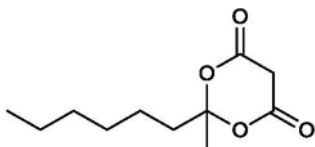


[0423]

[0424] 产率:38%, 无色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.61 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.86 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.01 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H) ppm。通过与公开的表征数据比较来确认标识 (identity)。¹

[0425] 中间体3

[0426] 2-己基-2-甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮



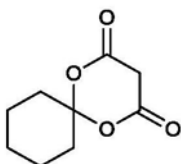
[0427]

[0428] 产率:57%, 浅棕色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.61 (s, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.89 (m, 3H) ppm。通过与公开的表征数据比较来确认标识。¹

[0429] 中间体4

[0430] 1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-2,4-二酮

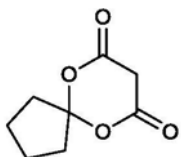
[0431]

[0432] 产率:35%无色固体。通过与公开的表征数据比较来确认标识。¹

[0433] 中间体5

[0434] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮

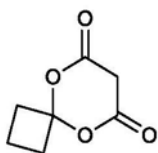
[0435]

[0436] 产率:56%,浅棕色固体。通过与公开的表征数据比较来确认标识。¹

[0437] 中间体6

[0438] 5,9-二氧杂螺[3.5]壬烷-6,8-二酮

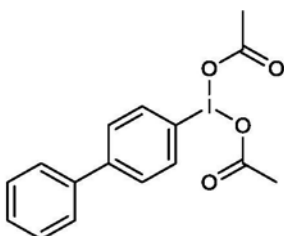
[0439]

[0440] 产率:23%,黄色凝胶。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 3.53 (s, 2H), 2.67 (t, J=8.0Hz, 4H), 1.99 (五重峰, J=8.0Hz, 2H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 163.0, 104.7, 38.5, 35.0, 11.0ppm.。

[0441] 中间体7

[0442] 4-(二乙酰氧基碘)-1,1'-联苯

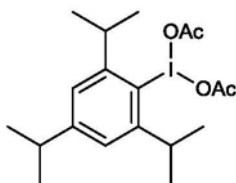
[0443]

[0444] 根据一般方法3制备标题化合物。产率:49%,无色结晶固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40-7.51 (m, 5H), 2.03 (s, 6H) ppm。通过与公布的表征数据进行比较来确认标识。¹²

[0445] 中间体8

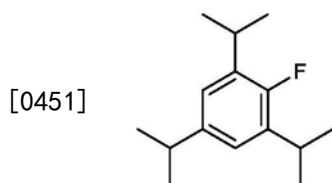
[0446] 2-(二乙酰氧基碘)-1,3,5-三异丙基苯 (12a)

[0447]

[0448] 根据先前报道的方法制备标题化合物。^{13,14}产率(从1,3,5-三异丙基苯的两步):51%。

[0449] 中间体9

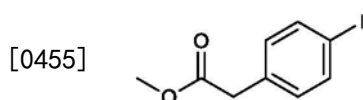
[0450] 2-氟-1,3,5-三异丙基苯(标准物15)



[0452] 根据先前报道的方法制备标题化合物。根据文献方法制备和表征。¹⁵通过制备型 TLC纯化。产率:50%。

[0453] 中间体10

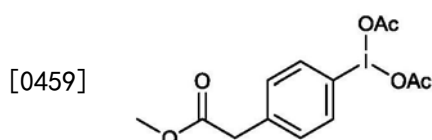
[0454] 2-(4-碘苯基)乙酸甲酯(11c)



[0456] 根据先前报道的方法制备标题化合物。¹⁶产率:89%。

[0457] 中间体11

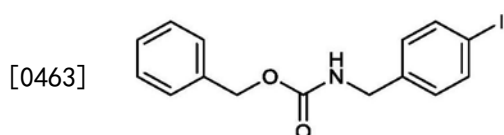
[0458] 2-(4-(二乙酰氧基碘)苯基)乙酸甲酯(12c)



[0460] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:39%,无色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.01 (s, 6H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ176.6, 171.0, 138.3, 135.3, 132.1, 120.1, 52.5, 40.9, 20.5 ppm。

[0461] 中间体12

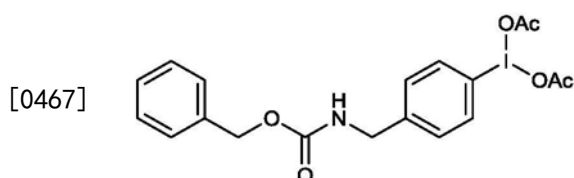
[0462] 4-碘苄基氨基甲酸苄酯(11d)



[0464] 根据先前报道的方法制备标题化合物。¹⁷产率:87%

[0465] 中间体13

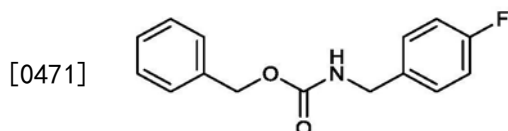
[0466] 4-(二乙酰氧基碘)苄基氨基甲酸苄酯(12d)



[0468] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:66%,粘性灰白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.01 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.34 (m, 7H), 5.12 (s, 2H), 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H), 1.98 (s, 6H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ176.7, 156.8, 143.3, 137.8, 135.4, 130.0, 128.7, 128.4, 128.3, 120.2, 67.3, 44.6, 20.5 ppm。

[0469] 中间体14

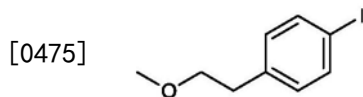
[0470] 4-氟苄基氨基甲酸苄酯(标准品18)



[0472] 根据先前报道的方法制备标题化合物¹⁸。产率:81%

[0473] 中间体15

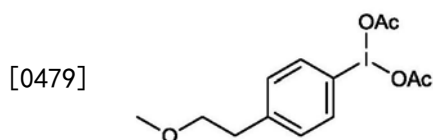
[0474] 1-碘-4-(2-甲氧基乙基)苯(11e)



[0476] 在室温和搅拌下,将氢氧化钠(在矿物油中的60%分散体,612mg,15.3mmol)缓慢添加到4-碘苯乙醇(2.53g,10.2mmol)的THF(12mL)溶液中。在添加结束时,溶液变得混浊。将反应混合物加热至60℃保持2小时,然后冷却至0℃。将碘甲烷(952μL,15.3mmol)缓慢添加到溶液中,并将反应混合物搅拌过夜。反应完成后,将混合物冷却至0℃,用水中饱和的(aq. sat.) NH₄Cl(25mL)中和,并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的萃取物依次用水中饱和的NH₄Cl(3×20mL)、盐水(20mL)洗涤并干燥(Na₂SO₄)。将粗产物浓缩并在高真空下干燥。残余物进行色谱分离(EtOAc/己烷=1/5),得到2.39g(9.12mmol)标题产物。产率:89%,浅黄色油。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ7.61(d,J=8.2Hz,2H),6.98(d,J=8.2Hz,2H),3.57(t,J=6.8Hz,2H),3.34(s,3H),2.82(t,J=6.8Hz,2H)ppm。¹³C NMR(75MHz,CDCl₃):δ138.9,137.5,131.1,91.6,73.3,58.9,35.9ppm。

[0477] 中间体16

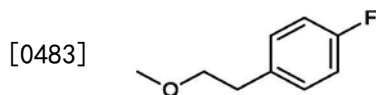
[0478] 1-(二乙酰氧基碘)-4-(2-甲氧基乙基)苯(12e)



[0480] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:55%,淡黄色固体。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ7.98(d,J=8.4Hz,2H),7.33(d,J=8.4Hz,2H),3.61(t,J=6.6Hz,2H),3.33(s,3H),2.92(t,J=6.6Hz,2H),1.98(s,6H)ppm。¹³C NMR(75MHz,CDCl₃):δ176.5,144.0,135.1,131.7,119.2,72.7,58.9,36.1,20.5ppm。

[0481] 中间体17

[0482] 1-氟-4-(2-甲氧基乙基)苯(标准品19)

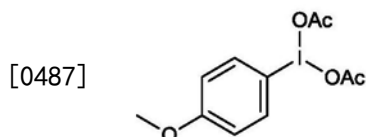


[0484] 在室温和搅拌下,将氢氧化钠(在矿物油中的60%分散体,145mg,3.62mmol)缓慢添加到4-氟苯乙醇(338mg,2.41mmol)的THF(5mL)溶液中。在添加结束时,溶液变得混浊。将反应混合物加热至60℃保持2小时,然后冷却至0℃。将碘甲烷(225μL,3.62mmol)缓慢添加到溶液中,并将反应混合物搅拌过夜。反应完成后,将混合物冷却至0℃,用水中饱和的NH₄Cl(25mL)中和,并用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的萃取物依次用水中饱和的NH₄Cl(3×20mL)、盐水(20mL)洗涤并干燥(Na₂SO₄)。将粗产物浓缩并在高真空下干燥。残余物进行色谱

分离 (EtOAc/己烷=1/3), 得到169mg (1.09mmol) 标题产物。产率:45%, 浅黄色油。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.18 (dd, J=8.5, 5.6, Hz, 2H), 6.98 (明显t, J=8.7Hz, 2H), 3.58 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.86 (t, J=6.9Hz, 2H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ161.7 (d, J=242.2Hz), 134.8 (d, J=3.2Hz), 130.4 (d, J=7.7Hz), 115.3 (d, J=20.9Hz), 73.7, 58.8, 35.5ppm。¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃): δ-113.3 (m) ppm。

[0485] 中间体18

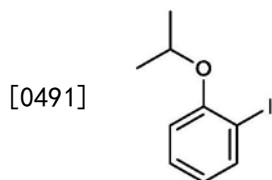
[0486] 1-(二乙酰氧基碘)-4-甲氧基苯 (12f)



[0488] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:78%。通过与公开的表征数据比较来确认标识。^{19,20}

[0489] 中间体19

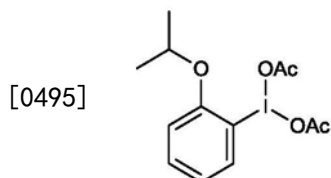
[0490] 1-碘-2-异丙氧基苯 (11g)



[0492] 根据文献方法制备和表征。²¹产率:75%

[0493] 中间体20

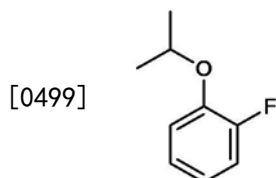
[0494] 1-(二乙酰氧基碘)-2-异丙氧基苯 (12g)



[0496] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:32%, 通过与公开的表征数据进行比较来确认。²¹

[0497] 中间体21

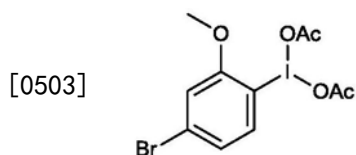
[0498] 1-氟-2-异丙氧基苯 (标准物21)



[0500] 根据先前报道的方法制备标题化合物。²¹产率:80%。

[0501] 中间体22

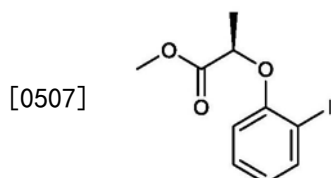
[0502] 4-溴-1-(二乙酰氧基碘)-2-甲氧基苯 (12h)



[0504] 根据一般过程3制备标题化合物。产率:88%,白色固体。通过与公开的表征数据进行比较来确认标识。² ¹H NMR: (300.1MHz, CDCl₃) δ7.99 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.97 (s, 6H) ppm。

[0505] 中间体23

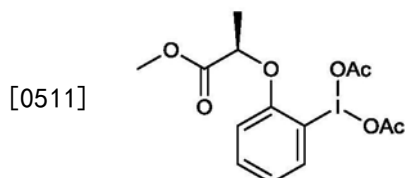
[0506] (R)-2-(2-碘苯氧基)丙酸甲酯(11i)



[0508] 根据先前报道的方法制备标题化合物。根据文献方法制备和表征。²²产率:78%。

[0509] 中间体24

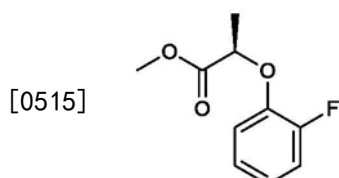
[0510] (R)-2-(2-(二乙酰氧基碘)苯氧基)丙酸甲酯(12i)



[0512] 根据一般方法3制备标题化合物。产率:26%,无色固体。通过与公布的表征数据进行比较来确认标识。²²

[0513] 中间体25

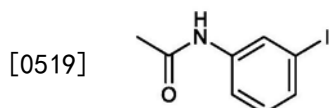
[0514] (R)-2-(2-氟苯氧基)丙酸甲酯(标准品23)



[0516] 以类似于11i的方式由2-氟苯酚制备。²²产率:44%,无色油。通过与公布的表征数据进行比较来确认标识。²³

[0517] 中间体26

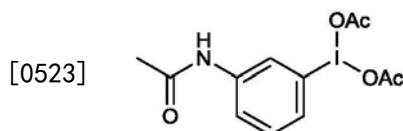
[0518] N-(3-碘苯基)乙酰胺(11j)



[0520] 根据先前报道的方法制备标题化合物。^{24,25}产率:95%。

[0521] 中间体27

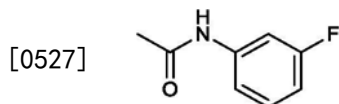
[0522] N-(3-(二乙酰氧基碘)苯基)乙酰胺(12j)



[0524] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:65%。通过与公开的表征数据进行比较来确认标识。²⁶

[0525] 中间体28

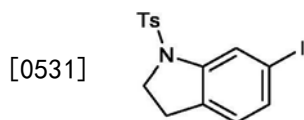
[0526] N-(3-氟苯基)乙酰胺(标准物24)



[0528] 根据先前报道的方法制备标题化合物。^{24,25}产率:95%。

[0529] 中间体29

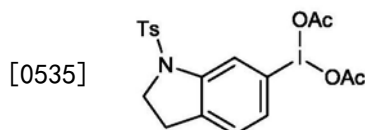
[0530] 6-碘-1-甲苯磺酰基二氢吲哚(11k)



[0532] 根据先前报道的方法制备标题化合物。²⁶产率:90%。

[0533] 中间体30

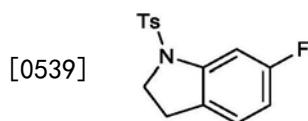
[0534] 6-(二乙酰氧基碘)-1-甲苯磺酰基二氢吲哚(12k)



[0536] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:44%,无色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.66 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.9Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.04 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.05 (s, 6H) ppm。通过与公开的表征数据比较来确认标识。²⁶

[0537] 中间体31

[0538] 6-氟-1-甲苯磺酰基二氢吲哚(标准物25)

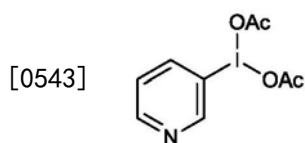


[0540] 将4-甲苯磺酰氯(460mg, 2.4mmol)缓慢添加到6-氟-2,3-二氢-1H-吲哚(220mg, 1.6mmol)的THF(6mL)和吡啶(260μL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后,将混合物冷却至0℃,用水中饱和的NH₄Cl(10mL)中和,并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的萃取物依次用水中饱和的NH₄Cl(3×10mL)、盐水(10mL)洗涤并干燥(MgSO₄)。将粗产物浓缩并在高真空下干燥。残余物进行色谱分离(EtOAc/己烷=1/3),得到283mg(0.98mmol)标题产物。产率:61%,无色油。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.35 (dd, J=10.0, 2.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 3.90 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.84 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 162.5 (d, J=

241.4Hz), 144.5, 143.3 (d, J=11.7Hz), 133.6, 129.8, 127.2, 127.0 (d, J=2.6Hz), 125.7 (d, J=9.8Hz), 110.0 (d, J=22.6Hz), 102.8 (d, J=28.4Hz), 50.7, 27.1, 21.5ppm。

[0541] 中间体32

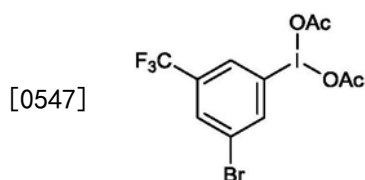
[0542] 3-(二乙酰氧基碘)吡啶(12l)



[0544] 根据一般方法4制备标题化合物。产率:27%。通过与公开的表征数据比较来确认标识。²⁷白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ9.15 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.83 (dd, J=4.8, 1.4Hz, 1H), 8.40 (ddd, J=8.2, 2.3, 1.5Hz, 1H), 7.46 (ddd, J=8.2, 4.8, 0.7Hz, 1H), 2.02 (s, 6H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ176.6, 153.5, 151.9, 141.8, 125.8, 120.1, 20.2ppm。

[0545] 中间体33

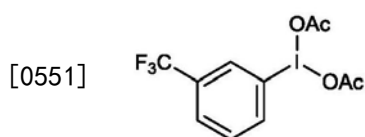
[0546] 1-溴-3-(二乙酰氧基碘)-5-(三氟甲基)苯(12m)



[0548] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:87%, 白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.39 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 2.02 (s, 6H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ177.0, 140.7, 134.4 (q, J=34.0Hz), 131.2 (dd, J=109.1, 3.7Hz), 124.4, 124.0, 121.3, 120.3, 20.4ppm。¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃): δ-58.8ppm。

[0549] 中间体34

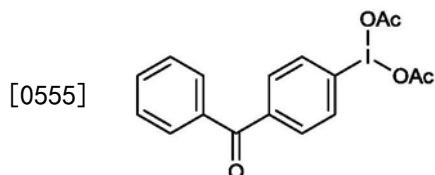
[0550] 1-(二乙酰氧基碘)-3-(三氟甲基)苯(12n)



[0552] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:76%, 通过与公开的表征数据比较来确认标识。²⁰

[0553] 中间体35

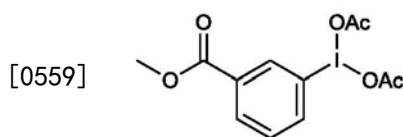
[0554] 4-(二乙酰氧基碘)二苯甲酮(12o)



[0556] 根据一般方法3制备标题化合物。产率:71%, 白色结晶固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.20 (m, 2H), 7.83 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 2.02 (s, 6H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ195.0, 176.6, 140.3, 136.4, 134.8, 133.3, 131.9, 130.1, 128.6, 124.9, 20.4ppm。

[0557] 中间体36

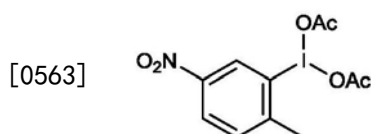
[0558] 3-(二乙酰氧基碘)苯甲酸甲酯(12p)



[0560] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:35%, ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.72 (s, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.57 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.99 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 176.7, 165.1, 139.1, 136.2, 132.9, 132.8, 131.0, 121.3, 52.9, 20.5 ppm。通过与公开的表征数据比较来确认标识。28

[0561] 中间体37

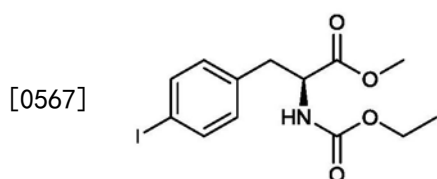
[0562] 2-(二乙酰氧基碘)-1-甲基-4-硝基苯(12q)



[0564] 根据一般方法3制备标题化合物。产率:47%, 通过与公开的表征数据比较来确认标识。²⁹

[0565] 中间体38

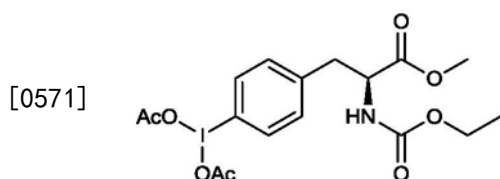
[0566] (S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-(4-碘苯基)丙酸甲酯(32)



[0568] 将L-4-碘苯丙氨酸盐酸盐(参见例如, Kotha等人, Eur. J. Org. Chem. 2012, 1843-1850) (500mg, 1.46mmol) 和DCM (5mL) 的混合物在冰-水浴中搅拌冷却至0°C。小心地加入吡啶(124 μL , 1.54mmol), 然后加入氯甲酸乙酯(0.31mL, 3.22mmol)。将混合物在0°C下搅拌1小时, 然后用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层, 水层用乙酸乙酯萃取两次以上。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到标题产物(530mg, 1.41mmol)。产率: 96%, 无色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.84 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.10 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 172.6, 155.9, 137.8, 135.8, 131.5, 92.7, 53.9, 52.5, 38.0, 37.5, 14.7 ppm。

[0569] 中间体39

[0570] (S)-2-((乙氧基羰基)氨基)-3-(4-(二乙酰氧基碘)苯基)丙酸甲酯



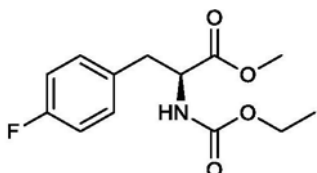
[0572] 根据一般方法2制备标题化合物。产率:43%, 无色半固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3):

δ 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.43 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 1.17 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 176.6, 171.8, 156.1, 140.9, 135.2, 132.0, 119.9, 61.4, 54.6, 52.7, 38.1, 20.5, 14.6 ppm.

[0573] 中间体40

[0574] (S)-2-((乙氧基羰基)氨基)-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯(标准品34)

[0575]

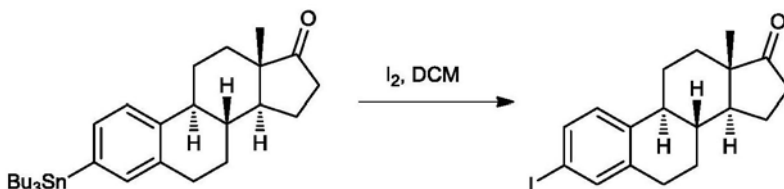


[0576] 将氯甲酸乙酯(186 μL , 1.95mmol)和三乙胺(543 μL , 3.9mmol)缓慢加入到L-4-氟苯丙氨酸甲酯(参见例如, Imaoka等人, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1994, 40, 653-656)(256mg, 1.3mmol)在THF(6mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后,将混合物冷却至0 $^{\circ}\text{C}$,用水中饱和的 NH_4Cl (15mL)中和,并用EtOAc(3 \times 15mL)萃取。将合并的萃取物依次用水中饱和的 NH_4Cl (3 \times 15mL)、盐水(15mL)洗涤,干燥(MgSO_4)。将粗产物浓缩并在高真空下干燥。残余物色谱纯化(EtOAc/己烷=1/3),得到标题产物(304mg, 1.13mmol)。产率:87%,浅黄色油。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.08 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 5.12 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.61 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3): δ 171.9, 162.0 (d, $J=243.9$ Hz), 155.8, 131.5 (d, $J=3.2$ Hz), 130.7 (d, $J=8.0$ Hz), 115.4 (d, $J=21.2$ Hz), 61.2, 54.7, 52.3, 37.5, 14.5 ppm.

[0577] 中间体41

[0578] (8R, 9S, 13S, 14S)-3-碘-13-甲基-7,8,9,11,12,13,15,16-八氢6H-环戊二烯并[a]菲-17(14H)-酮(35)

[0579]

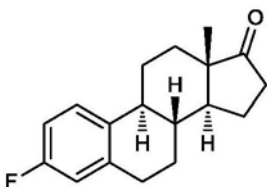


[0580] 将碘(96mg, 0.76mmol)加入到3-脱氧-3-(三丁基甲锡烷基)雌酮(208mg, 0.38mmol)在二氯甲烷(8mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后,有机层用水(3 \times 10mL)、盐水(10mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥。将粗产物浓缩,得到黄色油。加入在己烷中的20%EtOAc,导致标题产物的沉淀,其通过过滤收集(63mg, 0.17mmol)。产率:44%,白色结晶固体。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.46 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.44-1.91 (m, 6H), 1.17-1.36 (m, 6H), 0.91 (s, 3H) ppm.

[0581] 中间体42

[0582] (8R, 9S, 13S, 14S)-3-氟-13-甲基-7,8,9,11,12,13,15,16-八氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17(14H)-酮(标准品37)

[0583]

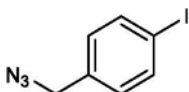


[0584] 根据先前报道的方法制备标题化合物。³² ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ7.24-7.21 (m, 1H) , 6.84-6.78 (m, 2H) , 2.92-2.89 (m, 2H) , 2.52-2.47 (m, 1H) , 2.43-1.96 (m, 6H) , 1.74-1.45 (m, 6H) , 0.92 (s, 3H) ppm。¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) : δ-114.2 (m) ppm。MALDI-TOF MS (m/z) : 对于C₁₈H₂₁F₀的[M]⁺计算值, 272.16; 实测值272.96。

[0585] 中间体43

[0586] 1-(叠氮甲基)-4-碘苯(38)

[0587]

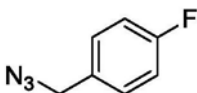


[0588] 根据先前报道的方法制备标题化合物。⁷产率: 82%, 米色结晶固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ7.72 (d, J=8.4Hz, 2H) , 7.07 (d, J=8.4Hz, 2H) , 4.30 (s, 2H) ppm。

[0589] 中间体44

[0590] 1-(叠氮甲基)-4-氟苯(标准品40)

[0591]



[0592] 根据先前报道的方法制备标题化合物。⁷产率: 68%, 无色油。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ7.29 (m, 2H) , 7.08 (m, 2H) , 4.32 (s, 2H) ppm。

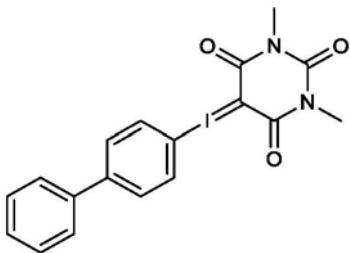
[0593] 实施例1-27

[0594] 实施例1-27根据一般方法8制备。

[0595] 实施例1

[0596] 1,3-二甲基嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮-5-[1,1'-联苯基-4-碘鎓]内鎓盐(8a)

[0597]

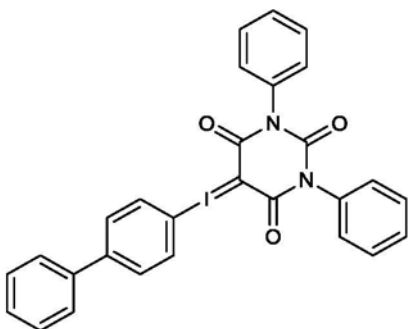


[0598] 产率: 32%, 无色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ7.97 (d, J=8.5Hz, 2H) , 7.61 (d, J=8.5Hz, 2H) , 7.42-7.52 (m, 5H) , 3.37 (s, 6H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) : δ161.1, 152.5, 145.2, 138.2, 137.3, 133.8, 130.1, 128.7, 126.8, 111.6, 68.3, 28.8 ppm。HRMS (m/z) : 对于C₁₈H₁₆IN₂O₃的[M+H]⁺计算值, 435.0206; 实测值435.0192。

[0599] 实施例2

[0600] 1,3-二苯基嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮-5-[1,1'-联苯基-4-碘鎓]内鎓盐(8d)

[0601]

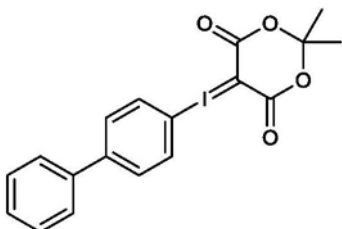


[0602] 产率:54%,无色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.42 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ161.0, 151.8, 144.9, 138.2, 135.8, 134.5, 129.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 126.7, 111.9, 68.8 ppm。HRMS (m/z): 对于C₂₈H₁₉I₂N₂O₃的[M+H]⁺计算值, 559.0519; 实测值559.0510。

[0603] 实施例3

[0604] 2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮-[1,1'-联苯基-4-碘鎓]内鎓盐 (9a)

[0605]

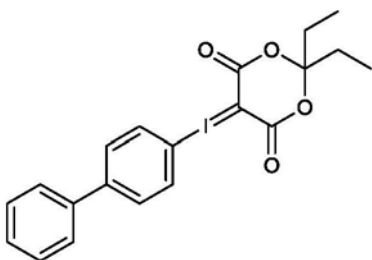


[0606] 产率:68%,无色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.97 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.42-7.56 (m, 5H), 1.72 (s, 6H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ163.6, 145.8, 138.8, 134.3, 130.7, 129.3, 129.0, 127.4, 112.3, 104.8, 56.3, 26.1 ppm。IR (固体): 1626, 1281, 1193, 752 cm⁻¹。HRMS (m/z): 对于C₃₆H₃₀I₂NaO₈的[2M+Na]⁺计算值, 866.9928; 实测值866.9935。

[0607] 实施例4

[0608] 2,2-二乙基-1,3-二恶烷-4,6-二酮-[1,1'-联苯基-4-碘鎓]内鎓盐 (9b)

[0609]

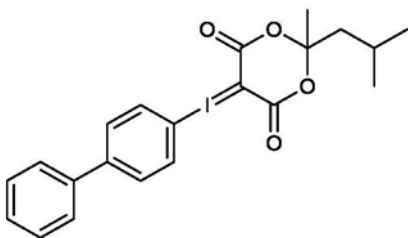


[0610] 产率:30%,浅黄色凝胶。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.96 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.42-7.57 (m, 5H), 2.00 (q, J=7.5Hz, 4H), 1.01 (t, J=7.5Hz) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ163.1, 145.2, 138.2, 133.7, 130.1, 128.7, 128.3, 126.8, 111.8, 108.2, 55.2, 28.6, 7.2 ppm。HRMS (m/z): 对于C₄₀H₃₈I₂NaO₈的[2M+Na]⁺计算值, 923.0554; 实测值923.0548。

[0611] 实施例5

[0612] 2-异丁基-2-甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮-[1,1'-联苯基-4-碘鎓]内鎓盐 (9c)

[0613]

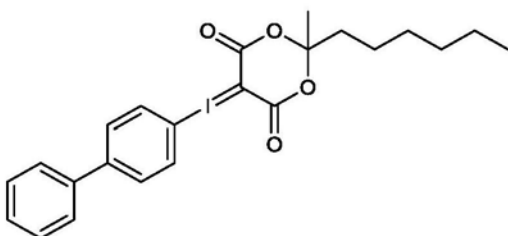


[0614] 产率:42%,浅黄色凝胶。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.42-7.55 (m, 5H), 1.97 (m, 1H), 1.88 (d, J=6Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 0.97 (d, J=6.5Hz, 6H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ163.0, 145.2, 138.2, 133.7, 130.1, 128.7, 128.3, 126.8, 111.8, 106.1, 55.6, 46.6, 24.0, 23.4, 23.4 ppm。HRMS (m/z): 对于C₄₂H₄₂I₂NaO₈的[2M+Na]⁺计算值, 951.0867; 实测值923.0875。

[0615] 实施例6

[0616] 2-己基-2-甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮-[1,1'-联苯基-4-碘鎓]内鎓盐 (9d)

[0617]

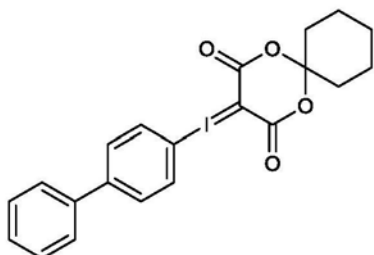


[0618] 产率:53%,黄色凝胶。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.79 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.42-7.57 (m, 5H), 1.95 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.26 (m, 6H), 0.86 (t, J=6.7Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ163.1, 145.2, 138.2, 133.7, 130.1, 128.7, 128.3, 126.8, 111.7, 105.9, 55.5, 38.7, 31.1, 28.6, 23.3, 22.8, 22.0, 13.6 ppm。HRMS (m/z): 对于C₄₆H₅₀I₂NaO₈的[2M+Na]⁺计算值, 1007.1493; 实测值1007.1488。

[0619] 实施例7

[0620] 1,5-二氧杂螺[5.5]十一烷-2,4-二酮-[1,1'-联苯基-4-碘鎓]内鎓盐 (10a)

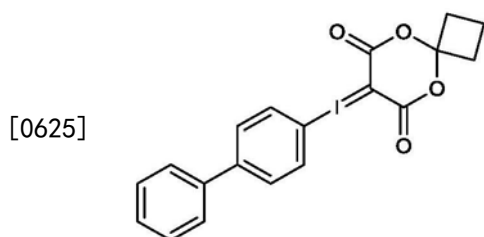
[0621]



[0622] 产率:64%,无色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.95 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.42-7.56 (m, 5H), 2.01 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.46 (m, 2H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ163.5, 145.8, 138.8, 134.2, 130.7, 129.3, 128.9, 127.4, 112.3, 105.5, 56.0, 34.9, 24.8, 22.6 ppm。IR (固体): 1602, 1292, 1264, 1236, 1088, 759 cm⁻¹。HRMS (m/z): 对于C₂₁H₁₉I₂NaO₄的[M+Na]⁺计算值, 485.0226; 实测值485.0206; 对于C₄₂H₃₈I₂NaO₈的[2M+Na]⁺计算值, 947.0554; 实测值947.0548。

[0623] 实施例8

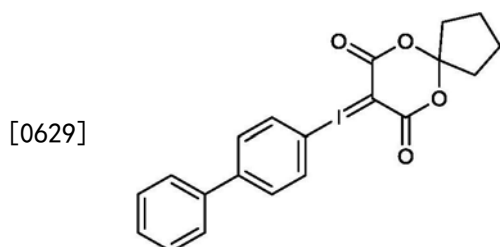
[0624] 5,9-二氮杂螺[3.5]壬烷-6,8-二酮-[1,1'-联苯基-4-碘鎓]内鎓盐 (10b)



[0626] 产率:48%,无色固体。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.95 (d,J=8.6Hz,2H),7.61 (d,J=8.6Hz,2H),7.42-7.55 (m,5H) 2.55 (t,J=8.0Hz,4H),1.89 (五重峰,J=8.0Hz,2H) ppm。¹³C NMR (75MHz,CDCl₃): δ 163.3,145.2,138.2,137.4,133.7,130.1,128.7,126.8,111.3,103.2,56.9,34.0,10.9ppm。IR (固体):1635,1285,1268,114,752cm⁻¹。HRMS (m/z):对于C₁₉H₁₅INaO₄的[M+Na]⁺计算值,456.9913;实测值456.9890;对于C₃₈H₃₀I₂NaO₈的[2M+Na]⁺计算值,890.9928;实测值890.9927。

[0627] 实施例9

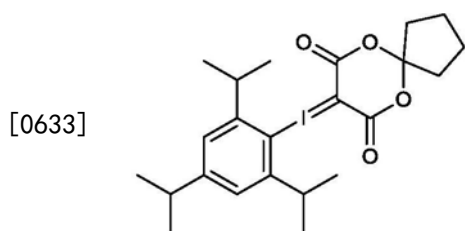
[0628] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[1,1'-联苯基-4-碘鎓]内鎓盐 (10c)



[0630] 产率:63%,无色固体。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.95 (d,J=8.6Hz,2H),7.61 (d,J=8.6Hz,2H),7.42-7.56 (m,5H),2.17 (m,4H),1.80 (m,4H) ppm。¹³C NMR (75MHz,CDCl₃): δ 164.4,145.7,138.8,134.2,130.7,129.3,128.9,127.4,114.3,112.2,57.2,37.5,23.5ppm。IR (固体):1628,1273,1192,766cm⁻¹。HRMS (m/z):对于C₄₀H₃₄I₂NaO₈的[2M+Na]⁺计算值,919.0240;实测值919.0239。

[0631] 实施例10

[0632] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[1,3,5-三异丙基苯-2-碘鎓]内鎓盐 (13a)

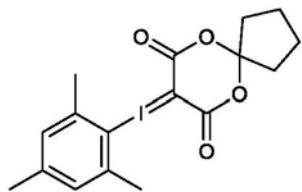


[0634] 产率:65%,无色固体。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7.11 (s,2H),3.76 (m,J=6.7Hz,2H),2.94 (m,J=6.9Hz),2.08 (m,4H),1.75 (m,4H),1.31 (d,J=6.7Hz,12H),1.26 (d,J=6.9Hz,6H) ppm。¹³C NMR (75MHz,CDCl₃): δ 163.3,154.0,152.1,123.9,121.8,113.2,55.8,38.4,36.8,33.7,24.2,23.3,22.8ppm。HRMS (m/z):对于C₂₃H₃₁INaO₄的[M+Na]⁺计算值,521.1165;实测值521.1108;对于C₄₆H₆₂I₂NaO₈的[2M+Na]⁺计算值,1019.2432;实测值1019.2354。

[0635] 实施例11

[0636] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[1,3,5-三甲基苯-2-碘鎓]内鎓盐 (13b)

[0637]

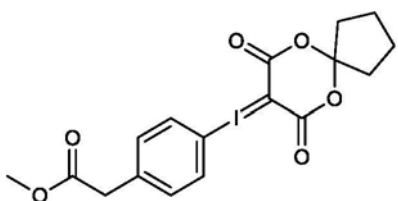


[0638] 产率:64%,无色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.02 (s, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.75 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ164.1, 143.8, 142.8, 130.0, 120.6, 113.9, 56.2, 37.4, 27.4, 23.5, 21.1 ppm。HRMS (m/z): 对于C₃₄H₃₈I₂NaO₈的[2M+Na]⁺计算值, 851.0554; 实测值851.0553。

[0639] 实施例12

[0640] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[甲基2-(4-(碘鎓)苯基)]内鎓盐 (13c)

[0641]

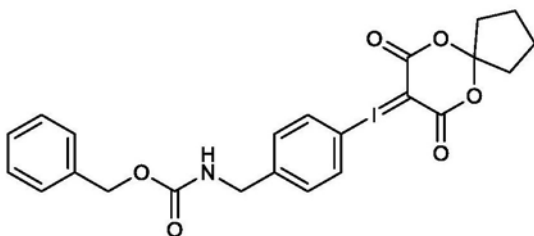


[0642] 产率:80%,无色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.84 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.5Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.79 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ170.2, 163.8, 138.3, 133.2, 132.5, 113.7, 111.8, 56.4, 51.9, 40.1, 36.9, 22.9 ppm。HRMS (m/z): 对于C₃₄H₃₄I₂NaO₁₂的[2M+Na]⁺计算值, 911.0037; 实测值910.9956。

[0643] 实施例13

[0644] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[苄基4-(碘鎓)苄基氨基甲酸酯]内鎓盐 (13d)

[0645]

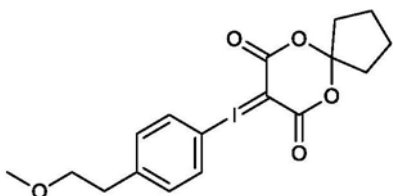


[0646] 产率:75%,灰白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.81 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 7H), 5.31 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.41 (d, J=6.2Hz, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.79 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ164.4, 156.6, 143.9, 136.3, 133.9, 130.9, 128.8, 128.5, 128.4, 114.3, 112.3, 67.4, 57.1, 44.4, 37.5, 23.5 ppm。HRMS (m/z): 对于C₂₃H₂₃INO₆的[M+H]⁺计算值, 536.0570; 实测值536.0525。

[0647] 实施例14

[0648] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[4-(2-甲氧基乙基)苯-1-碘鎓]内鎓盐 (13e)

[0649]

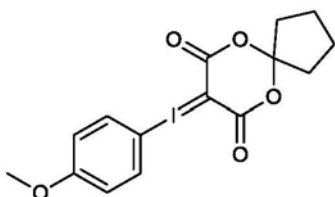


[0650] 产率:54%,无色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.59 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.16 (m, 4H), 1.79 (m, 4H) ppm。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 163.8, 144.2, 133.2, 132.1, 113.7, 110.5, 72.0, 58.3, 56.5, 36.9, 35.4, 22.9 ppm。HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{I}_2\text{NaO}_{10}$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 883.0452; 实测值 882.0429。

[0651] 实施例15

[0652] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[4-甲氧基苯-1-碘鎓]内鎓盐 (13f)

[0653]

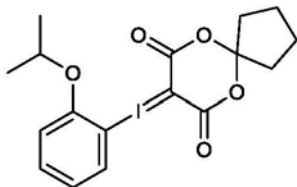


[0654] 产率:64%,浅绿色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.13 (m, 4H), 1.78 (m, 4H) ppm。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 164.4, 163.0, 136.5, 117.8, 114.2, 102.5, 58.0, 55.8, 37.5, 23.5 ppm。HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{I}_2\text{NaO}_{10}$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 826.9826; 实测值 826.9815。

[0655] 实施例16

[0656] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[2-异丙氧基苯-1-碘鎓]内鎓盐 (13g)

[0657]

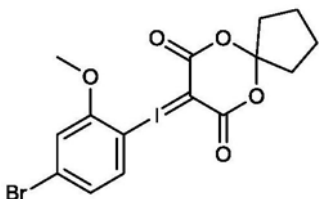


[0658] 产率:54%,无色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.44 (dt, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dt, $J=8.2, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.72 (m, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 2.26 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 1.43 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H) ppm。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 164.6, 153.6, 132.5, 128.2, 124.3, 114.3, 114.0, 102.9, 73.4, 47.7, 37.7, 23.6, 22.1 ppm。HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{I}_2\text{NaO}_{10}$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 883.0452; 实测值 883.0459。

[0659] 实施例17

[0660] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[4-溴-2-甲氧基苯-1-碘鎓]内鎓盐 (13h)

[0661]

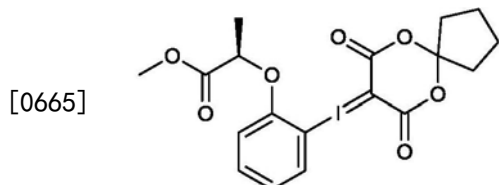


[0662] 产率:56%,白色固体,通过从乙酸乙酯/己烷沉淀分离。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ

7.22 (m, 2H), 7.12 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.24 (m, 4H), 1.84 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 164.3, 155.6, 129.9, 127.5, 127.0, 116.0, 114.4, 100.0, 57.4, 48.7, 37.5, 23.4 ppm. HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{I}_2\text{NaO}_{10}$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 984.8016 (100%); 实测值 984.8028。

[0663] 实施例18

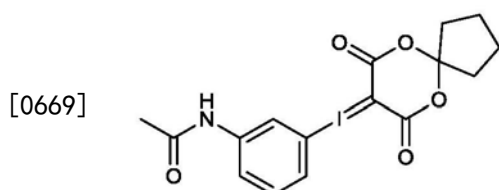
[0664] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[(R)-甲基2-(2-(碘鎊)苯氧基)丙酸酯]内鎊盐 (13i)



[0666] 产率: 73%, 无色结晶固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.47 (m, 2H), 7.14 (dt, $J=7.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=8.1, 1.0\text{Hz}$), 4.90 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.24 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 1.72 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 171.1, 164.7, 153.8, 132.8, 129.5, 125.8, 115.0, 114.3, 104.0, 75.3, 53.0, 49.2, 37.6, 23.6, 18.6 ppm. HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{INaO}_7$ 的 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 497.0073; 实测值 497.0063; 对于 $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{I}_2\text{NaO}_{14}$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 971.0249; 实测值 971.0269。

[0667] 实施例19

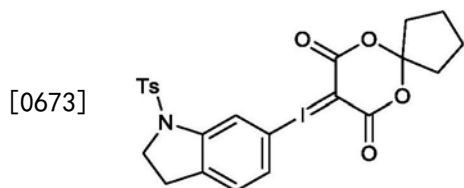
[0668] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[乙酰苯胺-3'-碘鎊]内鎊盐



[0670] 产率: 37%, 无色固体。 ^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 10.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (app. t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.67 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, DMSO): δ 168.7, 163.5, 140.9, 131.0, 126.9, 122.4, 120.8, 116.2, 112.2, 58.6, 36.8, 24.0, 22.7 ppm. HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{INNaO}_5$ 的 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 451.9959; 实测值 451.9971; 对于 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 881.0044; 实测值 881.0030。

[0671] 实施例20

[0672] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[1-甲苯磺酰基二氢吡啶-6-碘鎊]内鎊盐 (13k)



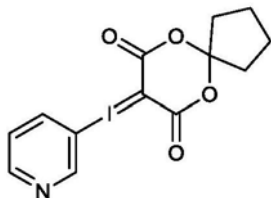
[0674] 产量: 70%, 无色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J=8.0, 1\text{H}$), 3.93 (t, $J=$

8.6Hz, 2H), 3.02 (t, J=8.6Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (m, 4H), 1.81 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 163.8, 144.5, 144.2, 135.8, 132.4, 129.7, 127.6, 127.5, 127.0, 117.6, 113.7, 111.4, 56.6, 49.6, 37.0, 27.1, 23.0, 21.1 ppm. HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{INaO}_6\text{S}$ 的 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 590.0110; 实测值 590.0092; 对于 $\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{I}_2\text{N}_2\text{NaO}_{12}\text{S}_2$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 1157.0323; 实测值 1157.0355。

[0675] 实施例21

[0676] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[吡啶-3-碘鎓]内鎓盐 (13l)

[0677]

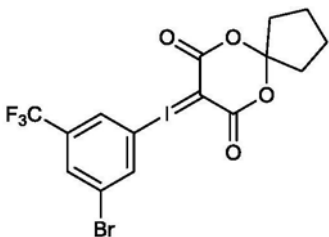


[0678] 产率:36%, 白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.05 (s, 1H), 8.78 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.24 (dt, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.3, 4.7Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.78 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 164.3, 152.4, 152.2, 141.0, 127.2, 114.4, 113.6, 56.6, 37.4, 23.4 ppm. HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{I}_2\text{N}_2\text{NaO}_8$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 768.9520; 实测值 768.9502。

[0679] 实施例22

[0680] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[1-溴-5-(三氟甲基)苯-3-碘鎓]内鎓盐 (13m)

[0681]

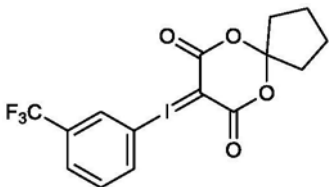


[0682] 产率:70%, 白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.15 (m, 4H), 1.80 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 164.6, 137.8, 134.8 (q, J=34Hz), 131.9, 127.7, 125.1, 121.7 (q, J=275.2Hz), 114.7, 114.2, 57.9, 37.4, 23.4 ppm. ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3): δ -65.3 (s) ppm (参照在-126.8ppm的4-氟苯甲醚)。HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{F}_6\text{I}_2\text{NaO}_8$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 1060.7552; 实测值 1060.7545。

[0683] 实施例23

[0684] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[3-(三氟甲基)苯-1-碘鎓]内鎓盐 (13n)

[0685]

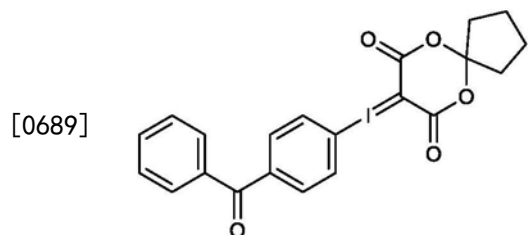


[0686] 产率:55%, 白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 2.18 (m, 4H), 1.81 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 164.5, 136.2, 143.2 (q, J=33.9Hz), 132.3, 129.5, 128.8, 122.5 (q, J=273.4Hz), 114.5, 113.8, 57.3, 37.4, 23.4 ppm. ^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3): δ -65.3 (s) ppm (参照

在-126.8ppm的4-氟苯甲醚)。HRMS (m/z) :对于C₃₀H₂₄F₆I₂NaO₈的[2M+Na]⁺计算值,902.9362;实测值902.9365。

[0687] 实施例24

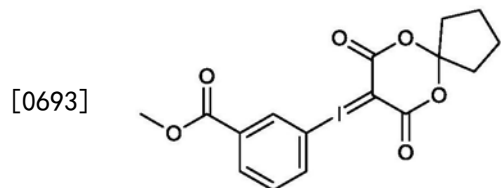
[0688] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[二苯甲酮-4-碘鎓]内鎓盐 (13o)



[0690] 产率:40%,白色固体。¹H NMR (300MHz,CDCl₃) :δ7.97 (dd, J=1.7,8.5Hz,2H) ,7.78 (m,4H) ,7.64 (t, J=7.1Hz,1H) ,7.51 (t, J=7.4Hz,2H) ,2.18 (m,4H) ,1.81 (m,4H) ppm。¹³C NMR (75MHz,CDCl₃) :δ194.7,164.2,141.0,136.1,133.4,132.8,130.1,128.7,117.2,114.4,56.7,37.4,23.4ppm。HRMS (m/z) :对于C₂₁H₁₇INaO₅的[M+Na]⁺计算值,499.0018;实测值499.0018;对于C₄₂H₃₄I₂NaO₁₀的[2M+Na]⁺计算值,975.0139;实测值975.0090。

[0691] 实施例25

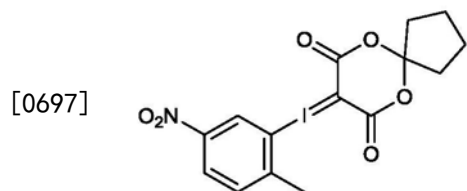
[0692] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[甲基苯甲酸酯-3-碘鎓]内鎓盐 (13p)



[0694] 产率:80%,无色固体。¹H NMR (300MHz,CDCl₃) :δ8.48 (m,1H) ,8.22 (d, J=9Hz,1H) ,8.04 (d, J=9Hz,1H) ,7.53 (t, J=9Hz,1H) ,3.94 (s,3H) ,2.17 (m,2H) ,1.80 (m,2H) ppm。¹³C NMR (75MHz,CDCl₃) :δ163.9,163.7,136.4,133.2,133.1,132.6,131.6,113.9,113.0,56.3,52.4,36.9,22.9ppm。HRMS (m/z) :对于C₁₆H₁₅INaO₆的[M+Na]⁺计算值,452.9811;实测值452.9801;对于C₃₂H₃₀I₂NaO₁₂的[2M+Na]⁺计算值,882.9724;实测值882.9720。

[0695] 实施例26

[0696] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[1-甲基-4-硝基苯-2-碘鎓]内鎓盐 (13q)

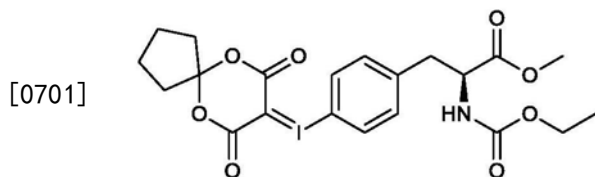


[0698] 产率:58%,浅棕色固体。¹H NMR (300MHz,CDCl₃) :δ8.67 (d, J=2.2Hz,1H) ,8.32 (dd, J=8.4,2.2Hz,1H) ,7.58 (d, J=8.4Hz,1H) ,2.78 (s,3H) ,2.22 (m,4H) ,1.83 (m,4H) ppm。¹³C NMR (75MHz,CDCl₃) :δ164.2,133.9,132.3,129.9,128.3,127.0,123.2,114.8,55.7,37.6,28.5,23.6ppm。HRMS (m/z) :对于C₁₅H₁₄INNaO₆的[M+Na]⁺计算值,453.9763;实测值453.9754;对于C₃₀H₂₈I₂N₂NaO₁₂的[2M+Na]⁺计算值,884.9629;实测值884.9631。

[0699] 实施例27

[0700] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[(S)-甲基2-((乙氧基羰基)氨基)-3-(4-

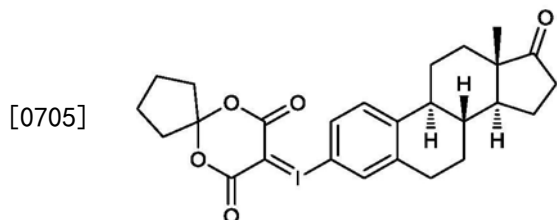
(碘鎗) 苯基) 丙酸酯] 内鎗盐 (33)



[0702] 产率: 21%, 无色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.15 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.63 (m, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.10 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.14 (ddd, $J=39, 14, 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.16 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.23 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) ppm。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 170.9, 163.8, 155.3, 140.9, 133.2, 132.5, 113.7, 111.6, 61.0, 56.4, 53.9, 52.8, 37.6, 36.9, 22.9, 14.0 ppm。HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{INaO}_8$ 的 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 568.0444; 实测值 568.0426; 对于 $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{I}_2\text{N}_2\text{NaO}_{16}$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 1113.0991; 实测值 1113.0999。

[0703] 实施例 28

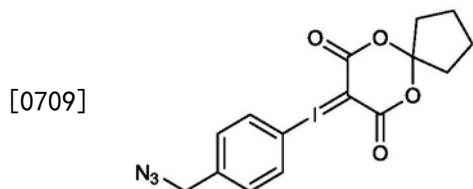
[0704] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[(8R,9S,13S,14S)-3-(碘鎗)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,15,16-八氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17(14H)-酮] 内鎗盐 (36)



[0706] 根据一般方法 7 制备标题化合物。产率: 15%, 白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.65 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.12-1.95 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.73-1.38 (m, 6H), 0.91 (s, 3H) ppm。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 164.2, 145.0, 141.6, 133.6, 130.8, 129.1, 114.1, 110.8, 77.4, 77.2, 77.0, 76.6, 56.8, 50.4, 47.8, 44.3, 37.4, 37.4, 35.7, 31.4, 29.7, 29.3, 25.9, 25.5, 23.4, 21.5, 13.8 ppm。

[0707] 实施例 29

[0708] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[1-(叠氮甲基)苯-4-碘鎗] 内鎗盐 (39)

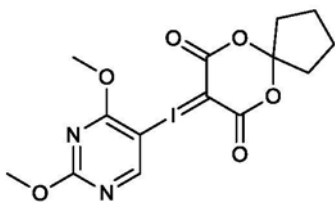


[0710] 根据一般方法 6 制备标题化合物。产率: 80%, 黄色结晶固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.17 (m, 4H), 1.80 (m, 4H) ppm。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 164.2, 140.6, 133.9, 131.2, 114.2, 112.8, 56.9, 53.6, 37.4, 23.4 ppm。HRMS (m/z): 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{NaO}_4$ 的 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 449.9927; 实测值 449.9907; 对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{I}_2\text{N}_6\text{NaO}_8$ 的 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 876.9956; 实测值 876.9937。

[0711] 实施例 30

[0712] 6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[2,4-二甲氧基嘧啶-5-碘鎊]内鎊盐 (42)

[0713]

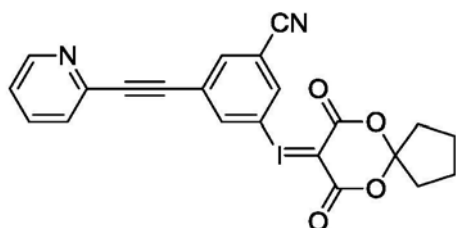


[0714] 根据一般方法5制备标题化合物。产率:37%,白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.55 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.17 (m, 4H), 1.81 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 167.2, 166.9, 164.1, 162.6, 114.3, 87.2, 56.2, 55.9, 53.2, 37.4, 23.4 ppm。

[0715] 实施例31

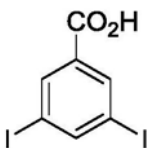
[0716] 3-((7,9-二氧代-6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-亚基)-λ³-碘基)-5-(吡啶-2-基乙炔基)苯腈

[0717]



[0718] 步骤1.3,5-二碘苯甲酸

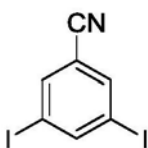
[0719]



[0720] 在改进的条件下根据先前报道的合成方法制备标题化合物(参见例如Mak等人, J.Org.Chem.2001,66,4476-4486)。将4-氨基-3,5-二碘苯甲酸(2.0g,5.4mmol)分批加入到在装备有回流冷凝器的3颈圆底烧瓶中在50℃下加热的搅拌的亚硝酸叔丁酯(1.07g,10.4mmol)的DMF(10mL)溶液中。在添加中途加入另外的DMF(10mL)。在每次添加苯甲酸后观察到气体逸出。添加完成后,将反应混合物在60℃加热30分钟,然后使其冷却至室温。将棕色溶液用乙醚(60mL)稀释,倒在稀HCl(100mL,3N)上。除去醚层并用3N HCl(2×20mL)、水(3×20mL)和盐水(1×20mL)洗涤,然后用无水MgSO₄干燥。在真空中除去乙醚,随后在甲醇中重结晶,以77%产率得到所需的化合物(1.5g,4.0mmol);mp 234-236℃。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm):13.49(s,1H),8.31(s,1H),8.17(s,2H)。¹³C-NMR(75MHz, DMSO-d₆) δ(ppm):165.1,148.6,137.5,134.7,96.6。HRMS(m/z):对于C₇H₃I₂O₂的[M-H]⁻计算值,372.8222;实测值372.8231。

[0721] 步骤2.3,5-二碘苯腈

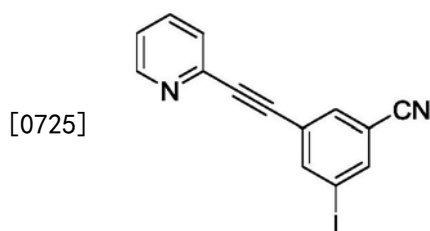
[0722]



[0723] 向3,5-二碘苯甲酸(1.7g,4.5mmol)在二氯甲烷(DCM;10mL)中的搅拌溶液中加入乙酰氯(2.9g,23mmol)。5小时后,在减压下除去挥发性内容物。将所得残余物小心倒入冷

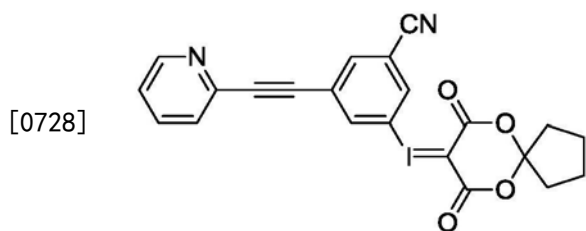
的氢氧化铵 (50mL, 28%) 中并搅拌2小时。通过过滤除去酰胺产物, 将收集的残余物溶于DCM中, 用1M HCl、1M NaOH、水和盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥。在真空下除去DCM得到没有进一步纯化便使用的3,5-二碘代苯甲酰胺。将亚硫酰氯 (8.2g, 69mmol) 加入收集的酰胺中, 将混合物加热回流18小时。使反应混合物冷却, 在减压下除去过量的亚硫酰氯。将所得残余物溶于EtOAc中, 并用饱和NaHCO₃溶液 (3×10mL)、水 (2×10mL)、盐水洗涤, 并用无水MgSO₄干燥。浓缩有机溶液, 随后柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体, 60%产率; mp 129-131°C; ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ8.30 (t, J=1.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=1.5Hz, 2H)。¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.7, 139.6, 115.6, 115.5, 94.5。HRMS (m/z): 对于C₇H₄I₂N的 [M+H]⁺计算值, 355.8428; 实测值355.8439。

[0724] 步骤3.3-碘-5-(吡啶-2-基乙炔基) 苜睛 (IPEB)



[0726] 根据之前报道的方法制备标题化合物 (参见例如, Alagille 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 3243-3247), 以50%产率得到白色固体。熔点: 156-157°C; ¹H NMR: (300.1MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.65 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.15 (t, J=1.5Hz, 1H), 7.95 (t, J=1.4Hz, 1H), 7.81 (t, J=1.4Hz, 1H), 7.72 (td, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 7.53 (dt, J=7.8, 1.0Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=7.7, 4.8, 1.2Hz, 1H)。¹³C NMR: (75.5MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150.4, 144.6, 142.2, 140.3, 136.4, 134.2, 127.5, 125.5, 123.7, 116.3, 114.4, 93.5, 91.9, 84.7, 77.5, 77.0, 76.6。HRMS (m/z): 对于C₁₄H₈IN₂的 [M+H]⁺计算值, 330.9727; 实测值330.9742。

[0727] 步骤4.3-((7,9-二氧代-6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-亚基)-λ³-碘基)-5-(吡啶-2-基乙炔基) 苜睛

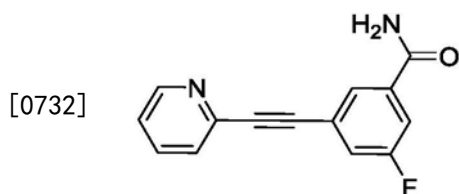


[0729] 将三氟乙酸 (0.9mL) 加入到IPEB (120mg, 0.36mmol) 在氯仿 (0.12mL) 中的溶液中。加入过一硫酸钾 (179mg, 0.58mmol), 将反应混合物搅拌5小时, 直到通过TLC确定起始材料的完全转化。然后通过旋转蒸发除去挥发性内容物。将干燥的残余物悬浮于乙醇 (1.5mL) 中, 加入6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮 (67mg, 0.54mmol), 然后加入10%Na₂CO₃ (aq) (w/v, 1.5mL, 0.33M溶液)。测试反应混合物的pH并用Na₂CO₃调节, 直到反应pH>10。将反应混合物搅拌5小时, 直到通过TLC确定完全转化为碘鎓内鎓盐。然后将反应混合物用水稀释, 用氯仿萃取。合并氯仿萃取物, 用水 (4×10mL) 和盐水 (1×10) 洗涤。将有机层用无水MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯和己烷以诱导沉淀 (在室温或-25°C下)。通过过滤收集固体并通过快速色谱法纯化, 使用10%EtOH的EtOAc溶液作为洗脱剂。分离白色粉末前体1 (56mg, 0.11mmol), 产率41%; mp 145-150°C (分解)。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

(ppm) : δ 8.64 (d, $J=4.6$ Hz, 1H) , 8.32 (m, 1H) , 8.27 (m, 1H) , 8.20 (m, 1H) , 7.89 (t, $J=8.0$ Hz, 1H) , 7.70 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) , 7.47 (m, 1H) , 2.01 (m, 4H) , 1.68 (m, 4H) ppm。 ^{13}C -NMR (128.5MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 164.0, 150.9, 141.6, 139.2, 137.5, 137.5, 136.3, 128.3, 125.0, 124.9, 117.0, 116.9, 114.4, 112.9, 92.6, 84.9, 60.0, 37.3, 23.2。HRMS (m/z) : 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_4\text{Na}$ 的 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值, 520.9974; 实测值 520.9967。

[0730] 实施例32

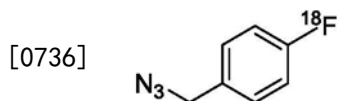
[0731] 3-氟-5-(吡啶-2-基乙炔基) 苯甲酰胺



[0733] 将3-氟-5-(吡啶-2-基乙炔基) 苯胺 (50mg, 0.22mmol) 和四乙基碳酸氢铵 (0.44mmol) 的DMF (1mL) 溶液在120°C下加热10分钟。将黄色反应混合物冷却并用DCM (10mL) 稀释, 用LiCl水溶液 (5% w/v, 3×5mL)、水 (3×5mL)、盐水洗涤, 并用无水 MgSO_4 干燥。在减压下除去DCM, 得到为白色固体的定量苯甲酰胺; mp 175-176°C。 ^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : δ 8.63 (d, $J=4.9$ Hz, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 7.97 (s, 1H) , 7.88 (td, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H) , 7.76-1.52 (m, 4H) , 7.44 (m, 1H) ppm。 ^{13}C -NMR (75MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 166.0, 162.0 (d, $J_{\text{CF}}=246.6$ Hz) , 150.78, 142.17, 137.68 (d, $J_{\text{CF}}=8.0$ Hz) , 137.41, 128.06, 127.47, 124.45, 123.85 (d, $J_{\text{CF}}=9.1$ Hz) , 121.34 (d, $J_{\text{CF}}=22.7$ Hz) , 116.17 (d, $J_{\text{CF}}=22.7$ Hz) , 90.56, 86.83ppm。HRMS (m/z) : 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值, 241.0772; 实测值 241.0783。

[0734] 实施例33

[0735] ^{18}F 1-(叠氮甲基)-4-氟苯甲酯 (^{18}F 40) 的放射合成

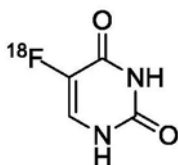


[0737] 将6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[1-(叠氮甲基)苯-4-碘鎓]内鎓盐 (39, 2mg) 加入到含有共沸干燥的 ^{18}F Et₄NF (通常为2-3mCi) 的V型小瓶中。加入DMF (400 μ L), 将反应在120°C下加热10分钟。将反应混合物冷却5分钟, 然后用HPLC缓冲液 (60:40CH₃CN:H₂O+0.1N甲酸铵, 2mL) 淬灭。将反应物进一步用水 (16mL) 稀释并通过已经依次用乙醇 (1mL) 和水 (5mL) 冲洗而活化的Waters C18 Sep-Pak。用水 (2mL) 冲洗Sep-Pak, 用乙醇 (2mL) 洗脱所需产物。产物标识和纯度通过放射性HPLC和放射性TLC测定。产物纯度>99%。将放射化学产率确定为从加入碘鎓前体至干燥的 ^{18}F Et₄NF之前存在于V型小瓶中的活度量中作为最终产物分离的放射性的百分比, 并且没有衰变校正。放射性-TLC洗脱液: 乙酸乙酯; 放射性-HPLC: Phenomenex Luna C18, 7:3的CH₃CN:0.1M NH₄·HCO₃(aq), 1mL/min; 比活度: 225mCi/ μ mol。

[0738] 实施例34

[0739] 甲基 ^{18}F 5-氟尿嘧啶 (^{18}F 44) 的放射性合成

[0740]



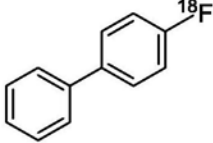
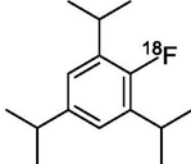
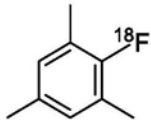
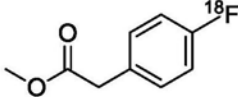
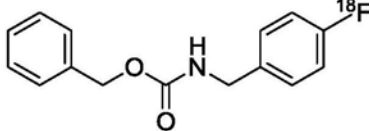
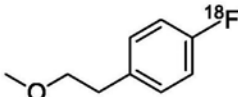
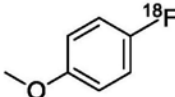
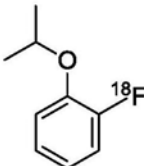
[0741] 将6,10-二氧杂螺[4.5]癸烷-7,9-二酮-[2,4-二甲氧基咪唑-5-碘鎓]内鎓盐(42, 4mg)加入到含有共沸干燥的 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ (通常为2-3mCi)的V型小瓶中。加入DMF(400 μL),将反应在120 $^\circ\text{C}$ 下加热10分钟。将反应混合物冷却5分钟,然后加入HBr(48%水溶液,100 μL),将反应混合物在120 $^\circ\text{C}$ 下加热5分钟。将反应在0 $^\circ\text{C}$ 冰浴中冷却,然后加入三乙胺(150 μL)。使反应通过用乙腈(2mL)预活化的硅胶Sep-Pak,并用 CH_3CN 的10%水溶液(2mL)洗脱。通过放射性HPLC和放射性TLC测定产物标识和纯度。产物纯度>99%。将放射化学产率确定为在将碘鎓前体加入到干燥的 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ 中之前,从V瓶中的活度量中作为最终产物分离的放射性的百分比,并且没有衰变校正。放射性-TLC洗脱液:乙酸乙酯($[^{18}\text{F}]\text{43}$);10%水,90%乙腈($[^{18}\text{F}]\text{44}$);放射性-HPLC:Phenomenex Luna C18、3%MeOH、97%(1%AcOH_(aq))、1mL/min($[^{18}\text{F}]\text{44}$);比活度:基于 $[^{18}\text{F}]\text{43}$ 从起始 $[^{18}\text{F}]\text{氟化物}$ (~300mCi)为398mCi/ μmol (11.2GBq/ μmol)。对于比活度的测量,进行基于前体42的放射性氟化,使用来自产生约300mCi的氟-18的轰击的目标水。由于强的UV吸收,基于中间体 $[^{18}\text{F}]\text{43}$ 执行质量校准曲线。

[0742] 实施例35-54

[0743] 实施例35-54根据一般方法10制备;实施例35-54的表征数据显示在下表1中。

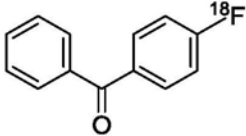
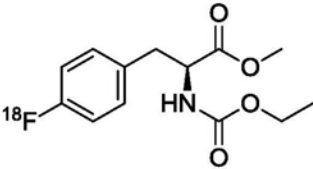
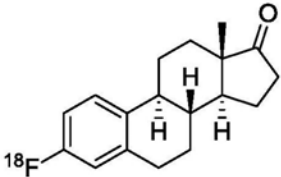
[0744] 表1. 实施例33-52的表征数据

[0745]

实施例 No.	结构	放射性-TLC 洗脱液	放射性-HPLC 条件 ^a	产率 ^b
35		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	85%
36		EtOAc	9:1 CH ₃ CN:H ₂ O, 1 mL/min	56%
37		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	45%
38		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	22%
39		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	40%
40		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	33%
41 ^c		EtOAc	6:4 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	15%
42		EtOAc	6:4 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	16%

[0746]

43		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	59%
44		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	7%
45 ^c		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/	17%
46		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	34%
47		5% MeOH, 95% EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	65%
48		-	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	58% ^d
49		-	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	71% ^d
50		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	7%
51		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	32%

		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	55%
[0747]		EtOAc	6:4 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	55%
		EtOAc	7:3 CH ₃ CN:0.1 M NH ₄ ·HCO _{2(aq)} , 1 mL/min	23%

[0748] ^a所有的放射性HPLC分析在Phenomenex Luna C18柱上进行;UV检测器顺序在放射性检测器之前;光谱延迟未校正。

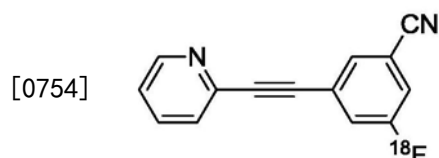
[0749] ^b除非另有说明,否则由放射性TLC计算产率。

[0750] ^c在150°C下进行反应。

[0751] ^d产率基于放射性HPLC色谱图的积分。

[0752] 实施例55

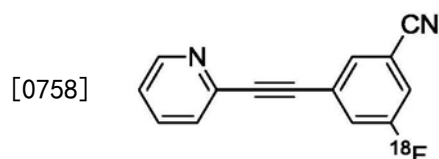
[0753] [¹⁸F]3-氟-5-(吡啶-2-基乙炔基)苄腈([¹⁸F]FPEB)的手动放射合成



[0755] 将前体1 (4mg) 溶于DMF (400μL) 中,并加入到含有共沸干燥的 [¹⁸F]Et₄NF (通常为1-3mCi) 的V型小瓶中。将反应在80°C加热5分钟。将反应混合物冷却3分钟,然后用HPLC缓冲液 (60:40CH₃CN:H₂O+0.1N甲酸铵,2mL) 淬灭。将反应物进一步用水 (16mL) 稀释并通过已经依次用乙醇 (1mL) 和水 (5mL) 冲洗而活化的Waters C18 Sep-Pak。用水 (2mL) 冲洗Sep-Pak,用乙醇 (1mL) 洗脱所需产物。通过放射性HPLC (60:40CH₃CN:H₂O+0.1N甲酸铵,Phenomenex Luna C-18柱) 和放射性TLC (EtOAc+5%EtOH) 测定产物标识和纯度。产物的放射化学纯度>99%。将放射化学产率确定为从在将前体1加入干燥的 [¹⁸F]Et₄NF之前存在于V型小瓶中的活度量中作为最终产物分离的放射性的百分比,并且没有衰变校正 (参见图6)。

[0756] 实施例56

[0757] [¹⁸F]3-氟-5-(吡啶-2-基乙炔基)苄腈([¹⁸F]FPEB)通过GE TracerLab FX_{FN}方法的自动放射合成



[0759] 轰击完成后,通过氦气超压将 [¹⁸F]氟化物转移到GE TRACERlab™ FX_{FN}放射合成模

块。用于合成 $[^{18}\text{F}]$ FPEB的GE医疗系统商购TRACERlabTM FX_{FN}放射合成模块的示意图如图S3所示。自动合成包括以下：(1) $[^{18}\text{F}]$ 氟化物的共沸干燥；(2) $[^{18}\text{F}]$ 氟化；和(3) HPLC纯化，然后是最终产物的固相制剂(formulation)。

[0760] 放射性混合物的分析通过具有与CsI PIN二极管放射性检测器串联的在线UV($\lambda=254\text{nm}$)检测器的HPLC进行。为了确定 $[^{18}\text{F}]$ FPEB的标识，将配制产品的等分试样注射到使用Novapak C18柱(150×4.6mm, 4 μm)的分析HPLC系统上，用45:55的EtOH/水以1mL/min的流速洗脱，在 $\lambda=254\text{nm}$ 监测。主要的放射化学产物被鉴定为 $[^{18}\text{F}]$ FPEB($t_{\text{R}}=4.7\text{min}$;图S5)。 $[^{18}\text{F}]$ FPEB的未校正的放射化学产率相对于起始的 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物为 $20.0\pm 5\%$ ，并且在最终制剂中获得高比活度(18±1.4Ci/ μmol) (参见图9-10)。

[0761] 使用具有图8的附图标记的以下序列操作合成模块：

[0762] 1. 使用GE回旋加速器通过 $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ 核反应产生 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物，并通过10输送到放射合成模块。将 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物定量捕获在QMA碳酸盐离子交换固相萃取(SPE)光盒(Waters;用6mL痕量 H_2O 活化)。

[0763] 2. 自动合成开始于使用预先装载到1中并递送到反应器(12)的四乙基碳酸氢铵溶液(0.02M, 0.8mL)洗脱树脂结合的 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物。

[0764] 3. 通过加入1mL无水 CH_3CN ，预先装载到5中，在85℃下在 N_2 流中和真空下历经8分钟，然后在110℃下在 N_2 流中和真空下4分钟来共沸干燥反应混合物(12)。

[0765] 4. 冷却至40℃后，将预先装载到3中的内鎊盐前体(4mg, 在0.5mL DMF中)加入到12中。通过阀V13、V20和V24的关闭来密封反应器，将反应混合物加热至80℃，并将该温度保持4.5分钟。

[0766] 5. 然后将反应混合物冷却至40℃，通过阀V24和V25排气，并用20:80的 $\text{CH}_3\text{CN}/20\text{mM}$ 乙酸铵(2mL)稀释，预先装载入6。

[0767] 6. 将粗反应混合物洗脱至14，并将14的内容物经由流体检测器通过 N_2 压力转移至HPLC回路，注射到半制备柱(X-Select HSS T3, 250×10.00mm, 5 μm)上，并用体积比为45:55的 $\text{CH}_3\text{CN}/20\text{mM}$ 乙酸铵(pH 6)以4mL/min的流速洗脱。通过UV($\lambda=254\text{nm}$)和串联的放射化学检测器监测洗脱液。

[0768] 7. 典型的半制备HPLC色谱图如图9所示。通过阀18将含有主要放射化学产物的馏分($t_{\text{R}}=19\text{min}$)收集到大稀释容器(15)中，其预装有20mL无菌注射用水(美国药典(USP); Hospira)。

[0769] 8. 然后将稀释的HPLC馏分加载到C18轻SPE盒(16)(Waters;用5mL EtOH接着用10mL H_2O 预活化)。

[0770] 9. 用预先装载入7的10mL USP无菌注射用水洗涤盒16，以除去痕量的盐、 CH_3CN 和 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物。

[0771] 10. 然后用1mL注射用脱水乙醇(预先装载入8的USP(乙醇))将16洗脱至收集瓶17中，随后注入预先装入9的10mL USP 0.9%氯化钠。

[0772] 11. 将溶液转移并通过0.22 μm 的Millipore GV灭菌过滤器(EMD Millipore)进入通气的无菌30mL剂量小瓶(Hospira)中。

[0773] 实施例A

[0774] $[^{18}\text{F}]$ 3-氟-5-(吡啶-2-基乙炔基)苄腈($[^{18}\text{F}]$ FPEB)的质量控制

[0775] 目视检查

[0776] [¹⁸F]FPEB剂量是澄清,无色的,并且不含颗粒物。

[0777] 放射化学标识、放射化学纯度、可注射质量和比活度

[0778] 为了确定[¹⁸F]FPEB的标识,将配制产物的等分试样注射到使用Novapak C18柱,150×4.6mm,4μm的分析HPLC系统上,并用45:55的EtOH/水在1mL/min的流速下洗脱,在λ=254nm监测。在完成色谱后,将UV和放射性检测器上的峰积分,并通过积分面积确定放射化学和化学纯度。

[0779] 主要放射化学产物鉴定为[¹⁸F]FPEB($t_R \sim 4.9$ min;图10),随后与参照标准FPEB共注射。将[¹⁸F]FPEB的保留时间与标准[¹⁹F]FPEB的保留时间进行比较,并且在±10%误差内。放射化学纯度>99%,化学纯度>98%。允许的注射质量如下:未知的化学杂质≤3.6μg和≤0.36μg。使用标准FPEB比活度校准曲线测定比活度。在给药时比活度必须为≥每微摩尔800mCi。

[0780] 残余溶剂分析

[0781] 进行残余溶剂测定以验证来自合成单元的合成和维护的残留溶剂在可接受的限度内。气相色谱(GC)用于测定溶剂残留物,结果满足以下标准。DMF(II类)<0.88mg/mL;丙酮(III类)<5mg/mL;乙腈(II类)<0.4mg/mL;乙醇(III类)<10%v/v±10%(制剂)。

[0782] pH测定

[0783] [¹⁸F]FPEB的pH通过将几滴剂量施用于pH指示剂纸来测定。匹配参考颜色和pH值符合我们的放行标准(pH=4.5-8.5)。

[0784] 无菌过滤器完整性测试

[0785] 根据制造商说明书进行无菌过滤器完整性测试,并且对于Millipore Millex GV 0.22μm灭菌过滤器,压力≥50psi。

[0786] 放射性核素ID-光峰和半衰期

[0787] 在两个分开的时间点测量配制产品的放射性。半衰期持续满足我们的放行标准(105-115分钟)。基于以下方案测定光峰:将配制产物的少量放射性引入γ光谱仪。记录光谱并积分光谱信号下的面积。结果是>99.5%的发射@511KeV,为1.022MeV。

[0788] 内毒素分析

[0789] 在Charles River Laboratories Endosafe PTS系统上使用1:100稀释度进行内毒素分析。剂量包含≤5EU/mL每次注射剂量

[0790] 无菌性测试

[0791] 在放行后进行无菌性测试,并且必须在合成结束后30小时内开始。将[¹⁸F]FPEB样品接种到Trypiti case大豆肉汤(TSB)和流体巯基醋酸盐培养基(FTM)培养基管中。将TSB管在20-25℃下孵育,并将FTM管在30-35℃下孵育14天,在14天后没有培养物生长。

[0792] 摘要

[0793] [¹⁸F]FPEB的质量控制数据的概要如下表2所示。

[0794] 表2

参数	结果(n=3)
合成时间	60 分钟(准备注射)
分离产品	合成结束时(EOS)为 203 ± 64 mCi
目测	澄清, 无颗粒物
放射化学标识	3.3 ± 0.23 %的 FPEB 参考标准保留时间
放射化学纯度	≥ 99 %
化学纯度	≥ 98 %
比活度	EOS 时为 18 ± 1.4 Ci/μmol
[0795] 残留溶剂分析	DMF < 0.88 mg/mL
	丙酮 < 5 mg/mL
	乙腈 < 0.4 mg / mL
	乙醇 10 % v/v ± 10%
pH 测定	5 - 5.5
无菌过滤器完整性测试	≥ 50 psi
放射性核素 ID: 光峰	≥ 99.5%的发射@511KeV, 1.022MeV, 或康普顿散射峰
放射性核素 ID: 半衰期	105 - 115 分钟
内毒素分析	≤ 5 EU/mL
无菌性测试	接种 14 天后没有生长的证据

[0796] 参考文献

[0797] 1.Fowler,J.S.&Wolf,A.P.Working against Time:Rapid Radiotracer Synthesis and Imaging the Human Brain.Accounts of Chemical Research 30,181-188(1997) .

[0798] 2.Phelps,M.E.Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes.Proc Natl Acad Sci 97,9226-9223(2000) .

[0799] 3.Ametamey,S.M.,Honer,M.&Schubiger,P.A.Molecular Imaging with PET.Chemical Reviews 108,1501-1516(2008) .

[0800] 4.Cai,L.,Lu,S.&Pike,V.W.Chemistry with[18F]Fluoride Ion.European Journal of Organic Chemistry 2008,2853-2873(2008) .

[0801] 5.Miller,P.W.,Long,N.J.,Vilar,R.&Gee,A.D.Synthesis of 11C,18F,15O,and 13N Radiolabels for Positron Emission Tomography.Angewandte Chemie International Edition 47,8998-9033(2008) .

[0802] 6.Holland,J.P.,Liang,S.H.,Rotstein,B.H.,Collier,T.L.,Stephenson,N.A.,Greguric,I.&Vasdev,N.Alternative approaches for PET radiotracer development in Alzheimer's disease:imaging beyond plaque.Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals,doi:10.1002/jlcr.3158(2013) .

[0803] 7.Balz,G.&Schiemann,G.über aromatische Fluorverbindungen,I.:Ein neues Verfahren zu ihrer Darstellung.Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)60,1186-1190(1927) .

[0804] 8.Wallach,O.Ueber das Verhalten einiger Diazo-und

Diazoamidoverbindungen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 235,233-255 (1886).

[0805] 9. Mu, L., Fischer, C.R., Holland, J.P., Becaud, J., Schubiger, P.A., Schibli, R., Ametamey, S.M., Graham, K., Stellfeld, T., Dinkelborg, L.M. & Lehmann, L. 18F-Radiolabeling of Aromatic Compounds Using Triarylsulfonium Salts. *European Journal of Organic Chemistry* 2012,889-892 (2012).

[0806] 10. Chun, J.-H., Morse, C.L., Chin, F.T. & Pike, V.W. No-carrier-added [18F] fluoroarenes from the radiofluorination of diaryl sulfoxides. *Chemical Communications* 49,2151-2153 (2013).

[0807] 11. Wagner, F.M., Ermert, J. & Coenen, H.H. Three-Step, "One-Pot" Radiosynthesis of 6-Fluoro-3,4-Dihydroxy-L-Phenylalanine by Isotopic Exchange. *Journal of Nuclear Medicine* 50,1724-1729 (2009).

[0808] 12. Lee, E., Hooker, J.M. & Ritter, T. Nickel-Mediated Oxidative Fluorination for PET with Aqueous [18F] Fluoride. *Journal of the American Chemical Society* 134,17456-17458 (2012).

[0809] 13. Lee, E., Kamlet, A.S., Powers, D.C., Neumann, C.N., Boursalian, G.B., Furuya, T., Choi, D.C., Hooker, J.M. & Ritter, T. A Fluoride-Derived Electrophilic Late-Stage Fluorination Reagent for PET Imaging. *Science* 334,639-642 (2011).

[0810] 14. Gao, Z., Lim, Y.H., Tredwell, M., Li, L., Verhoog, S., Hopkinson, M., Kaluza, W., Collier, T.L., Passchier, J., Huiban, M. & Gouverneur, V. Metal-Free Oxidative Fluorination of Phenols with [18F] Fluoride. *Angewandte Chemie International Edition* 51,6733-6737 (2012).

[0811] 15. Pike, V.W. & Aigbirhio, F.I. Reactions of cyclotron-produced [18F] fluoride with diaryliodonium salts—a novel single-step route to no-carrier-added [18F] fluoroarenes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*,2215-2216 (1995).

[0812] 16. Shah, A., W. Pike, V. & A. Widdowson, D. The synthesis of [18F] fluoroarenes from the reaction of cyclotron-produced [18F] fluoride ion with diaryliodonium salts. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*,2043-2046 (1998).

[0813] 17. Ross, T.L., Ermert, J., Hocke, C. & Coenen, H.H. Nucleophilic 18F-Fluorination of Heteroaromatic Iodonium Salts with No-Carrier-Added [18F] Fluoride. *Journal of the American Chemical Society* 129,8018-8025 (2007).

[0814] 18. Yusubov, M.S., Maskaev, A.V. & Zhdankin, V.V. Iodonium salts in organic synthesis. *ARKIVOC* 2011,370-409 (2011).

[0815] 19. Yusubov, M.S., Svitich, D.Y., Larkina, M.S. & Zhdankin, V.V. Applications of iodonium salts and iodonium ylides as precursors for nucleophilic fluorination in Positron Emission Tomography. *ARKIVOC* 2013,364-395 (2013).

[0816] 20. Carroll, M.A., Jones, C. & Tang, S.-L. Fluoridation of 2-thienyliodonium salts. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 50,450-451 (2007).

- [0817] 21. Satyamurthy, N. & Barrio, J. R. No-carrier-added nucleophilic [F-18] fluorination of aromatic compounds. *WO2010/117435 A2* (2010).
- [0818] 22. Moon, B. S., Kil, H. S., Park, J. H., Kim, J. S., Park, J., Chi, D. Y., Lee, B. C. & Kim, S. E. Facile aromatic radiofluorination of [18F]flumazenil from diaryliodonium salts with evaluation of their stability and selectivity. *Organic & biomolecular chemistry* 9, 8346–8355 (2011).
- [0819] 23. Wang, B., Cerny, R. L., Uppaluri, S., Kempinger, J. J. & DiMugno, S. G. Fluoride-Promoted Ligand Exchange in Diaryliodonium Salts. *Journal of fluorine chemistry* 131, 1113–1121 (2010).
- [0820] 24. Martin-Santamaria, S., Carroll, M. A., Carroll, C. M., Carter, C. D., Pike, V. W., Rzepa, H. S. & Widdowson, D. A. Fluoridation of heteroaromatic iodonium salts—experimental evidence supporting theoretical prediction of the selectivity of the process. *Chemical Communications*, 649–650 (2000).
- [0821] 25. Graskemper, J. W., Wang, B., Qin, L., Neumann, K. D. & DiMugno, S. G. Unprecedented Directing Group Ability of Cyclophanes in Arene Fluorinations with Diaryliodonium Salts. *Organic Letters* 13, 3158–3161 (2011).
- [0822] 26. Wang, B., Graskemper, J. W., Qin, L. & DiMugno, S. G. Regiospecific Reductive Elimination from Diaryliodonium Salts. *Angewandte Chemie International Edition* 49, 4079–4083 (2010).
- [0823] 27. Reed, C. D., Launay, G. G. & Carroll, M. A. Evaluation of tetraethylammonium bicarbonate as a phase-transfer agent in the formation of [18F] fluoroarenes. *Journal of fluorine chemistry* 143, 231–237 (2012).
- [0824] 28. Turkman, N., Shavrin, A., Paolillo, V., Yeh, H. H., Flores, L., Soghomonian, S., Rabinovich, B., Volgin, A., Gelovani, J. & Alauddin, M. Synthesis and preliminary evaluation of [18F]-labeled 2-oxoquinoline derivatives for PET imaging of cannabinoid CB2 receptor. *Nuclear Medicine and Biology* 39, 593–600 (2012).
- [0825] 29. Koslowsky, I., Mercer, J. & Wuest, F. Synthesis and application of 4-[18F]fluorobenzylamine: A versatile building block for the preparation of PET radiotracers. *Organic & biomolecular chemistry* 8, 4730–4735 (2010).
- [0826] 30. Pretze, M., Große-Gehling, P. & Mamat, C. Cross-Coupling Reactions as Valuable Tool for the Preparation of PET Radiotracers. *Molecules* 16, 1129–1165 (2011).
- [0827] 31. Vasdev, N., Dorff, P. N., O'Neil, J. P., Chin, F. T., Hanrahan, S. & Van Brocklin, H. F. Metabolic stability of 6,7-dialkoxy-4-(2-, 3- and 4-[18F] fluoroanilino)quinazolines, potential EGFR imaging probes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19, 2959–2965 (2011).
- [0828] 32. Basuli, F., Wu, H., Li, C., Shi, Z.-D., Sulima, A. & Griffiths, G. L. A first synthesis of 18F-radiolabeled lapatinib: a potential tracer for positron emission tomographic imaging of ErbB1/ErbB2 tyrosine kinase activity. *Journal*

of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 54,633-636 (2011).

[0829] 33. Coenen, H.H., Franken, K., Kling, P. & **Stöcklin**, G. Direct electrophilic radiofluorination of phenylalanine, tyrosine and dopa. International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes 39, 1243-1250 (1988).

[0830] 34. Namavari, M., Satyamurthy, N., Phelps, M.E. & Barrio, J.R. Synthesis of 6-[18F] and 4-[18F] fluoro-l-m-tyrosines via regioselective radiofluorodestannylation. Applied Radiation and Isotopes 44, 527-536 (1993).

[0831] 35. Van Brocklin, H.F., Blagoev, M., Hoeppling, A., O'Neil, J.P., Klose, M., Schubiger, P.A. & Ametamey, S.A. A new precursor for the preparation of 6-[18F] Fluoro-l-m-tyrosine ([18F]FMT): efficient synthesis and comparison of radiolabeling. Applied Radiation and Isotopes 61, 1289-1294 (2004).

[0832] 36. Lemaire, C., Guillaume, M., Christiaens, L., Palmer, A.J. & Cantineau, R. A new route for the synthesis of [18F] fluoroaromatic substituted amino acids: no carrier added L-p-[18F] fluorophenylalanine. Appl. Radiat. Isot. 38, 1033-1038 (1987).

[0833] 37. Thonon, D., Kech, C., Paris, J., Lemaire, C. & Luxen, A. New Strategy for the Preparation of Clickable Peptides and Labeling with 1-(Azidomethyl)-4-[18F]-fluorobenzene for PET. Bioconjugate Chemistry 20, 817-823 (2009).

[0834] 38. Campbell-Verduyn, L.S., Mirfeizi, L., Schoonen, A.K., Dierckx, R.A., Elsinga, P.H. & Feringa, B.L. Strain-Promoted Copper-Free "Click" Chemistry for 18F Radiolabeling of Bombesin. Angewandte Chemie International Edition 50, 11117-11120 (2011).

[0835] 39. Chun, J.-H. & Pike, V.W. Single-Step Radiosynthesis of "18F-Labeled Click Synthons" from Azide-Functionalized Diaryliodonium Salts. European Journal of Organic Chemistry 2012, 4541-4547 (2012).

[0836] 40. Fowler, J.S., Finn, R.D., Lambrecht, R.M. & Wolf, A.P. The Synthesis of 18F-5-Fluorouracil. VII. Journal of Nuclear Medicine 14, 63-64 (1973).

[0837] 其它实施方案

[0838] 应当理解, 本发明虽然已经结合其详细描述进行了描述, 但是前面的描述旨在说明而不是限制由所附权利要求的范围限定的本发明的范围。已经描述了本发明的多个实施例。然而, 应当理解, 在不脱离本发明的精神和范围的情况下可以进行各种修改。因此, 其他方面, 优点, 实施方案和修改在权利要求的范围内。每个参考, 包括但不限于所有专利、专利申请和出版物, 其全文通过参考引用至本申请。

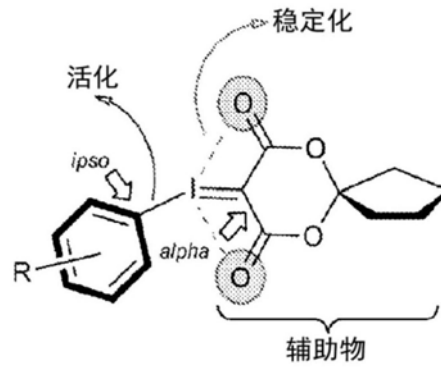
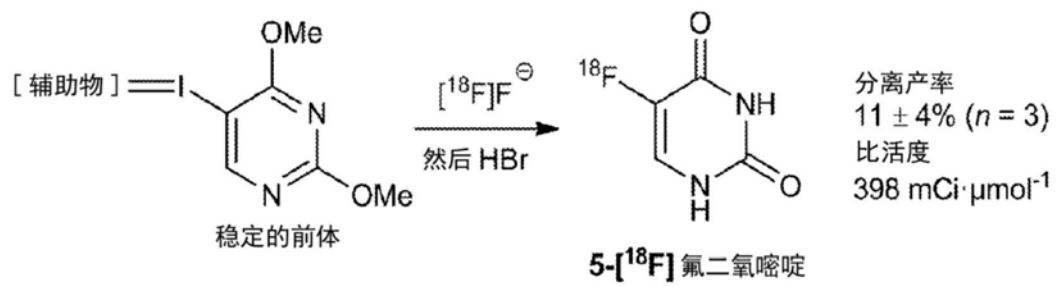


图1A



- 区域选择性
- 无金属
- 宽广的底物范围
- 适于 PET 放射性药物生产

图1B

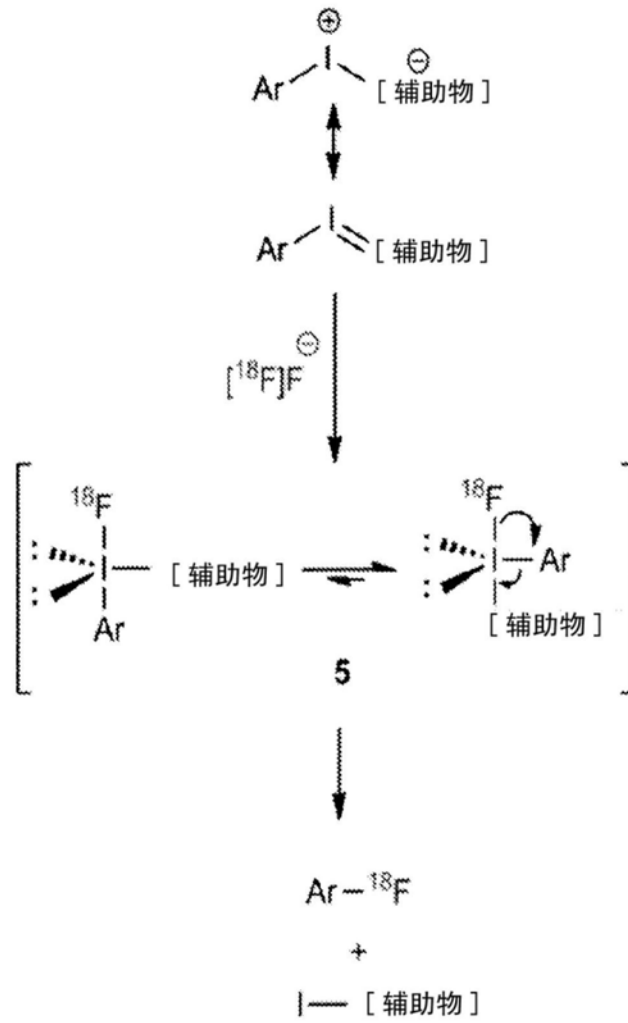
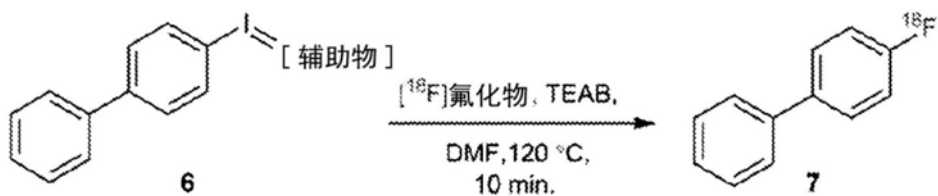
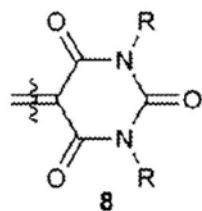


图2A



[辅助物]



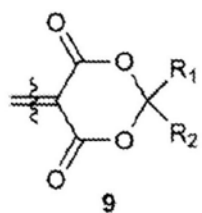
8a R = Me 53%

8b R = H

8c R = Cy

8d R = Ph

在室温不稳定



9a R₁ = Me 47%

R₂ = Me

9b R₁ = Et,

R₂ = Et

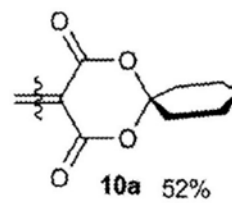
9c R₁ = Me

R₂ = *i*Bu

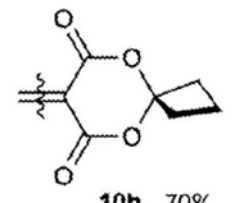
9d R₁ = Me

R₂ = *n*己基

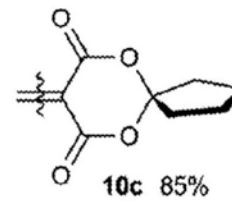
油性化合物



10a 52%



10b 70%



10c 85%

图2B

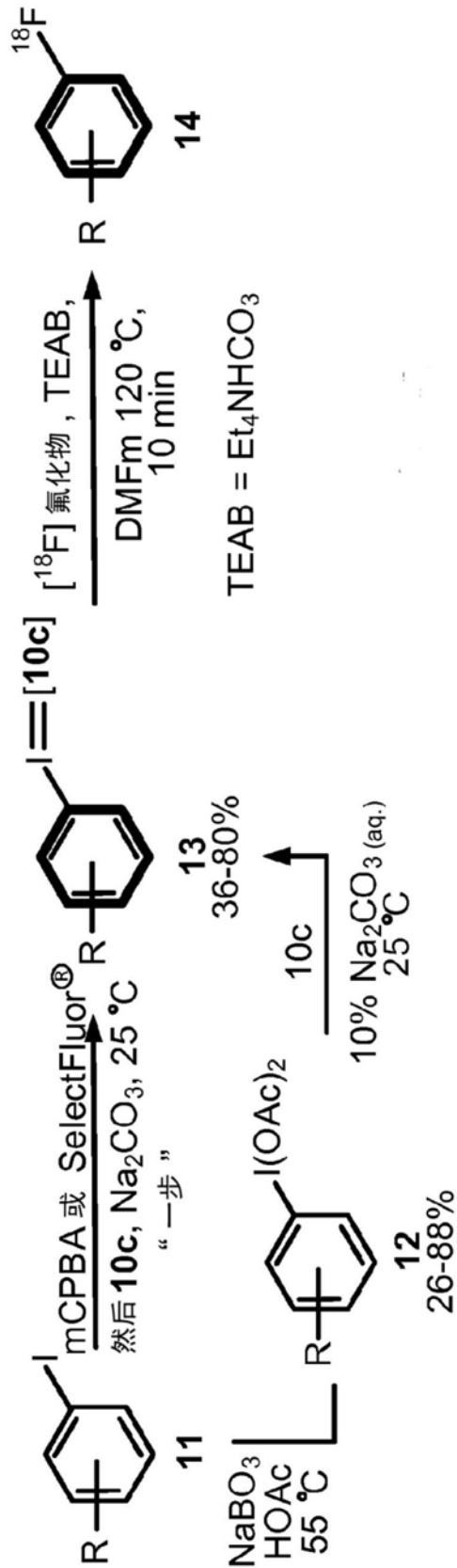
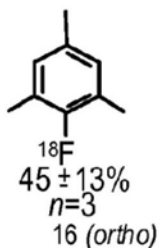
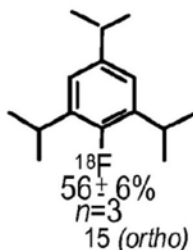


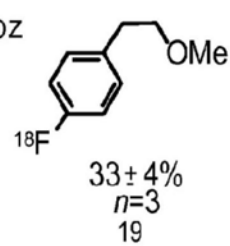
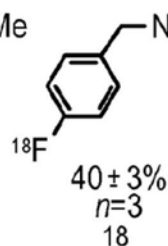
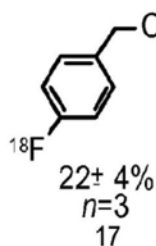
图3A

B. 非活化(杂)芳烃以 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物^a的氟化

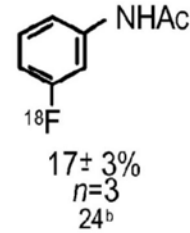
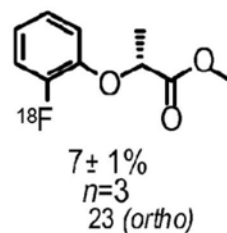
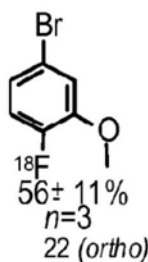
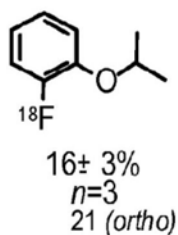
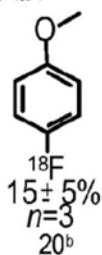
受阻烷基取代



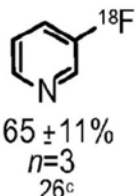
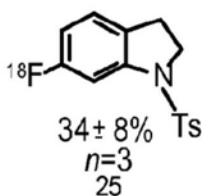
在苯基位置的取代基



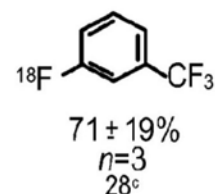
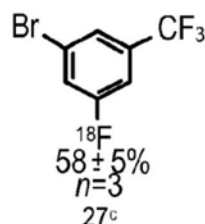
醚和苯胺



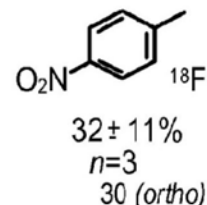
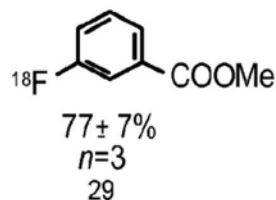
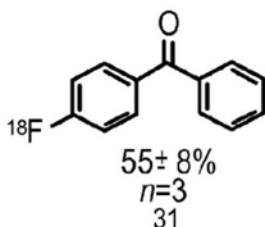
杂环



在间位的吸电子基团



在对位的吸电子基团



a. 放射性标记条件: 前体(2mg), TEAB(7mg), DMF(400 μ L), $[^{18}\text{F}]$ 氟化物(1-3mCi), 120 $^{\circ}\text{C}$ \times 10min。通过放射性TLC测定引入产率。标记产物的标识通过放射性HPLC确认;

b. 反应温度150 $^{\circ}\text{C}$;

C. 通过放射性HPLC测定引入产率。突出显示具有邻位官能团的非活化芳烃。

图3B

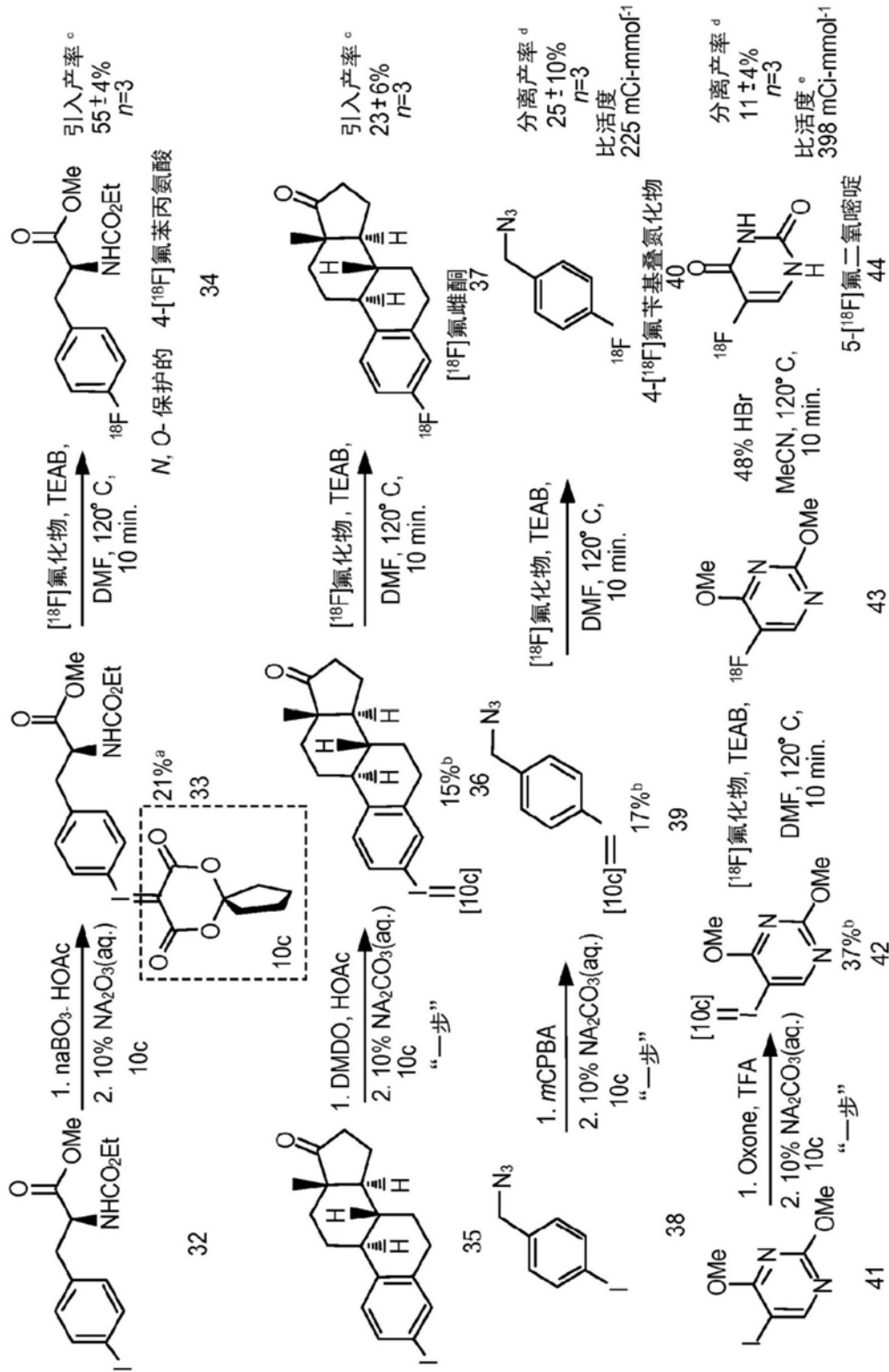


图4

- a. 通过重结晶纯化;
- b. 通过硅胶色谱纯化;
- c. 分别通过放射性 TLC 和放射性 HPLC 测定引入产率和产物标识(n = 3);
- d. 报告为未校正的放射化学产率, 并通过固相萃取技术分离(n = 3), 放射化学纯度 > 95%;
- e. 基于中间体 [¹⁸F]43 测定比活度。TEAB = 四乙基碳酸氢铵;

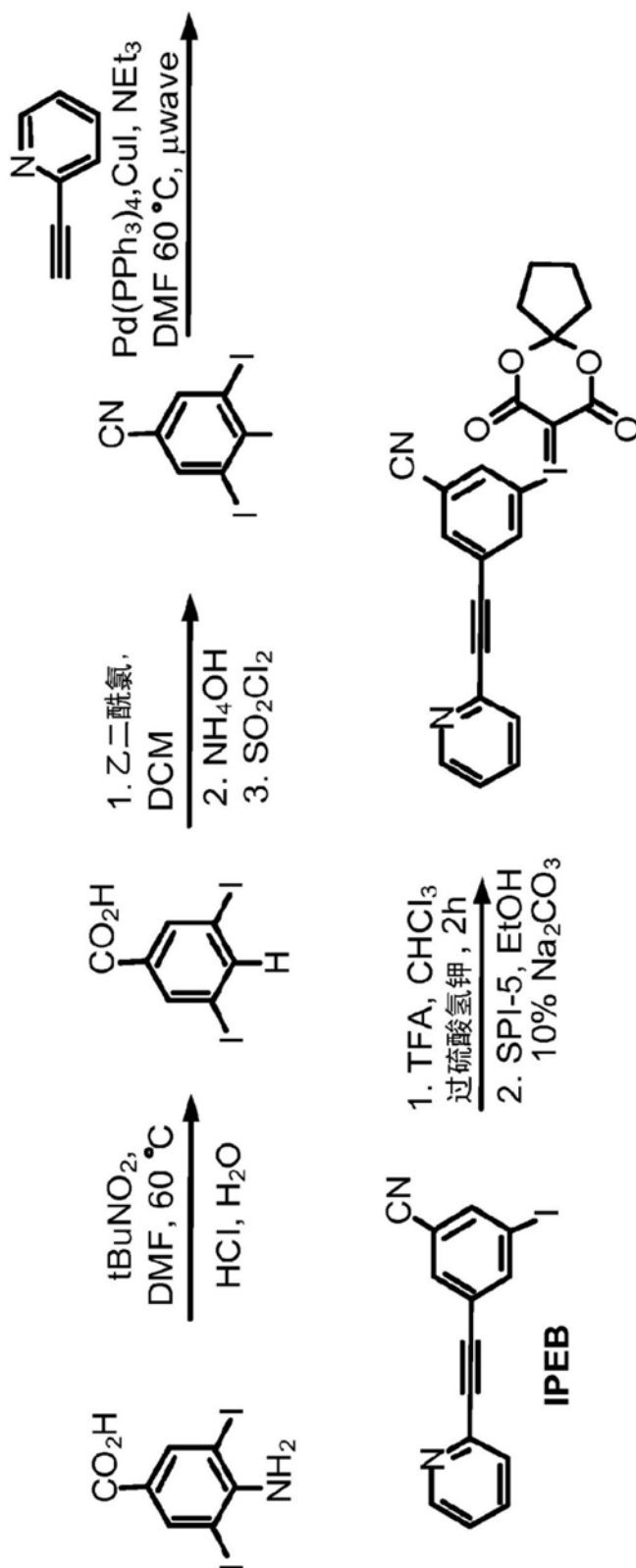
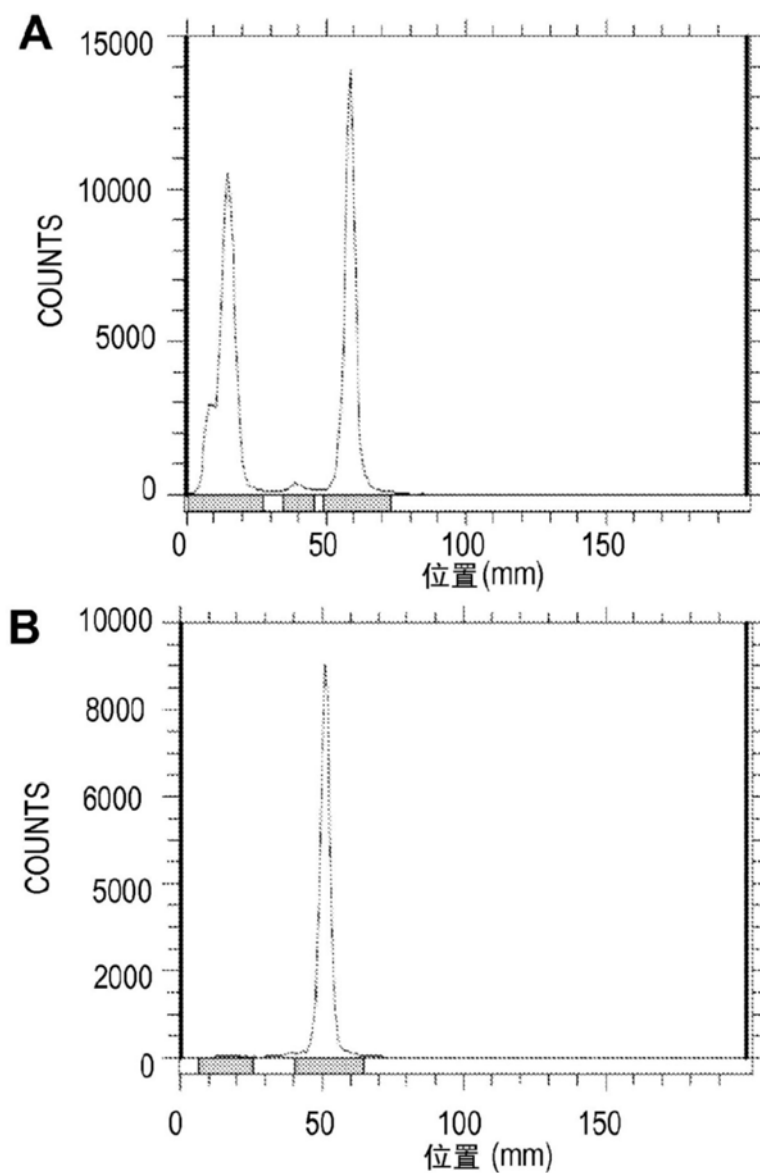


图5



运行	1	2	3	平均值	标准偏差
rTLC 产率 (%)	56	46	44	49	6
分离产率 (%)	41	34	35	34	4

粗反应混合物(A)和从 C18 SPE 洗脱后的 ^{18}F FPEB (B)的放射性 TLC 痕迹。
上表中提供了放射化学转化(% RCC)。

图6

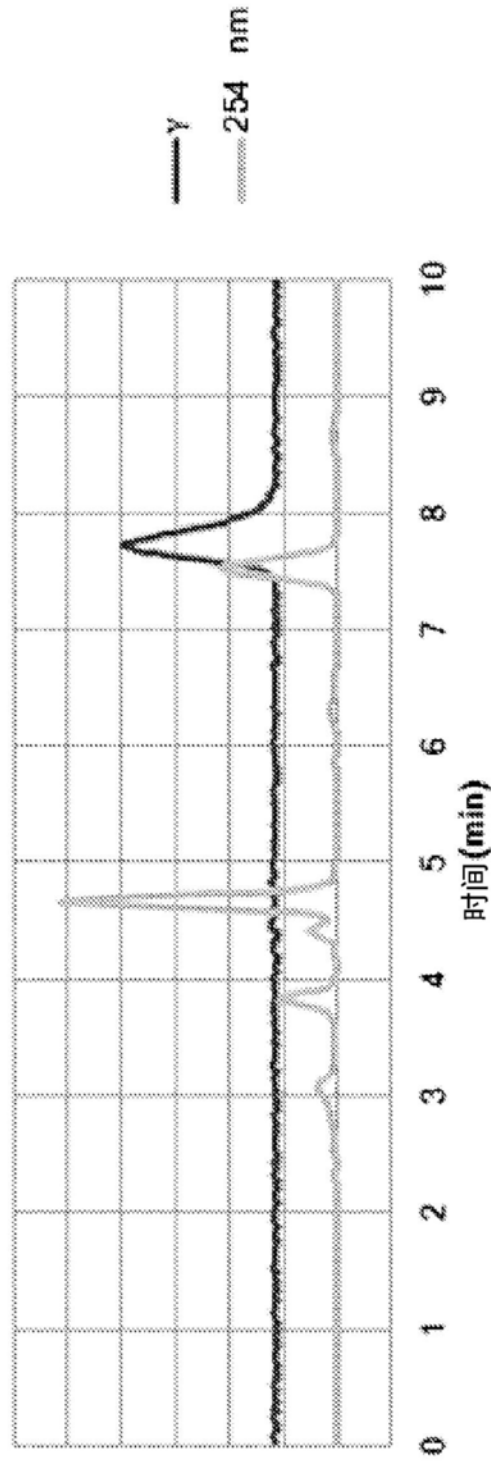
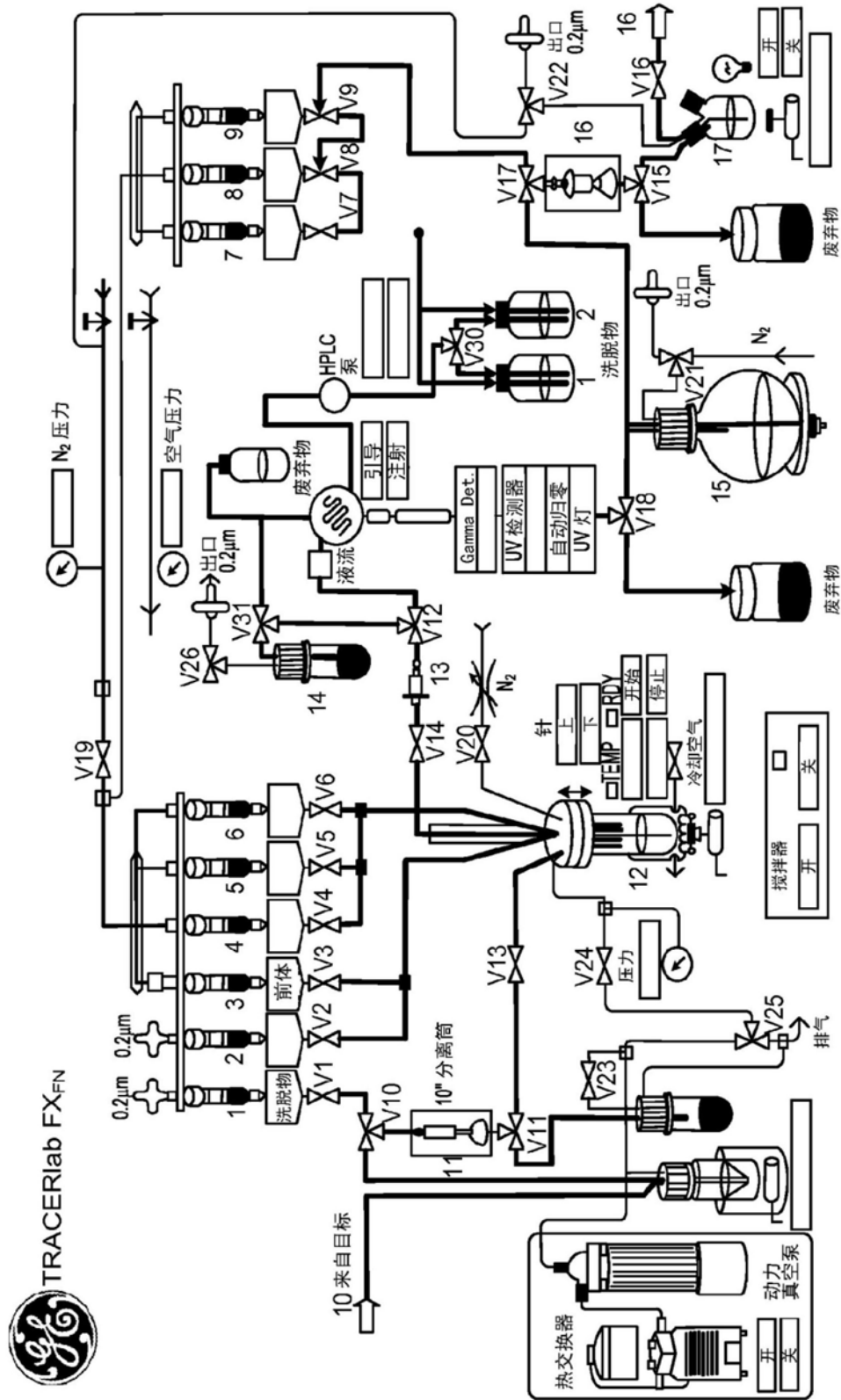


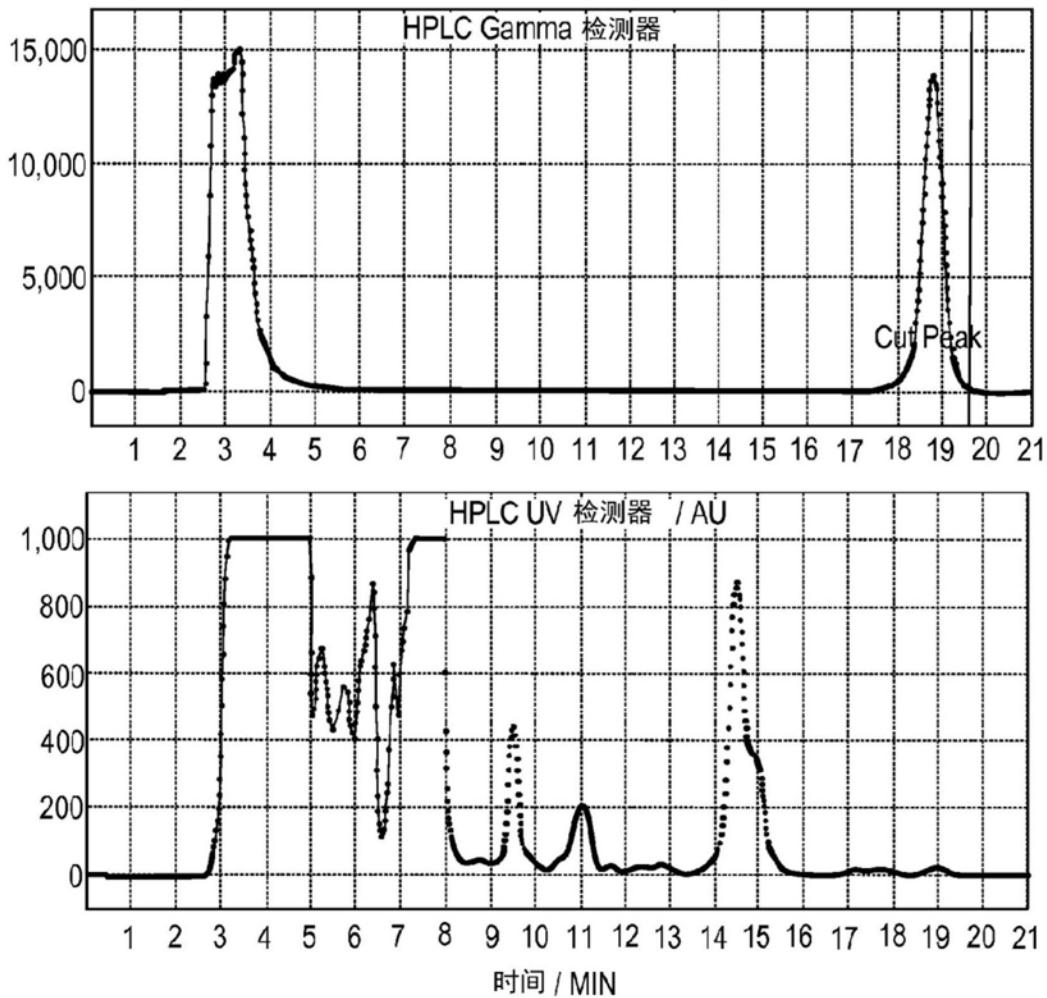
图7

从 C18 SPE 洗脱后的 $[^8\text{F}]$ PFPEB 的 HPLC 痕迹，与冷标准共注射。



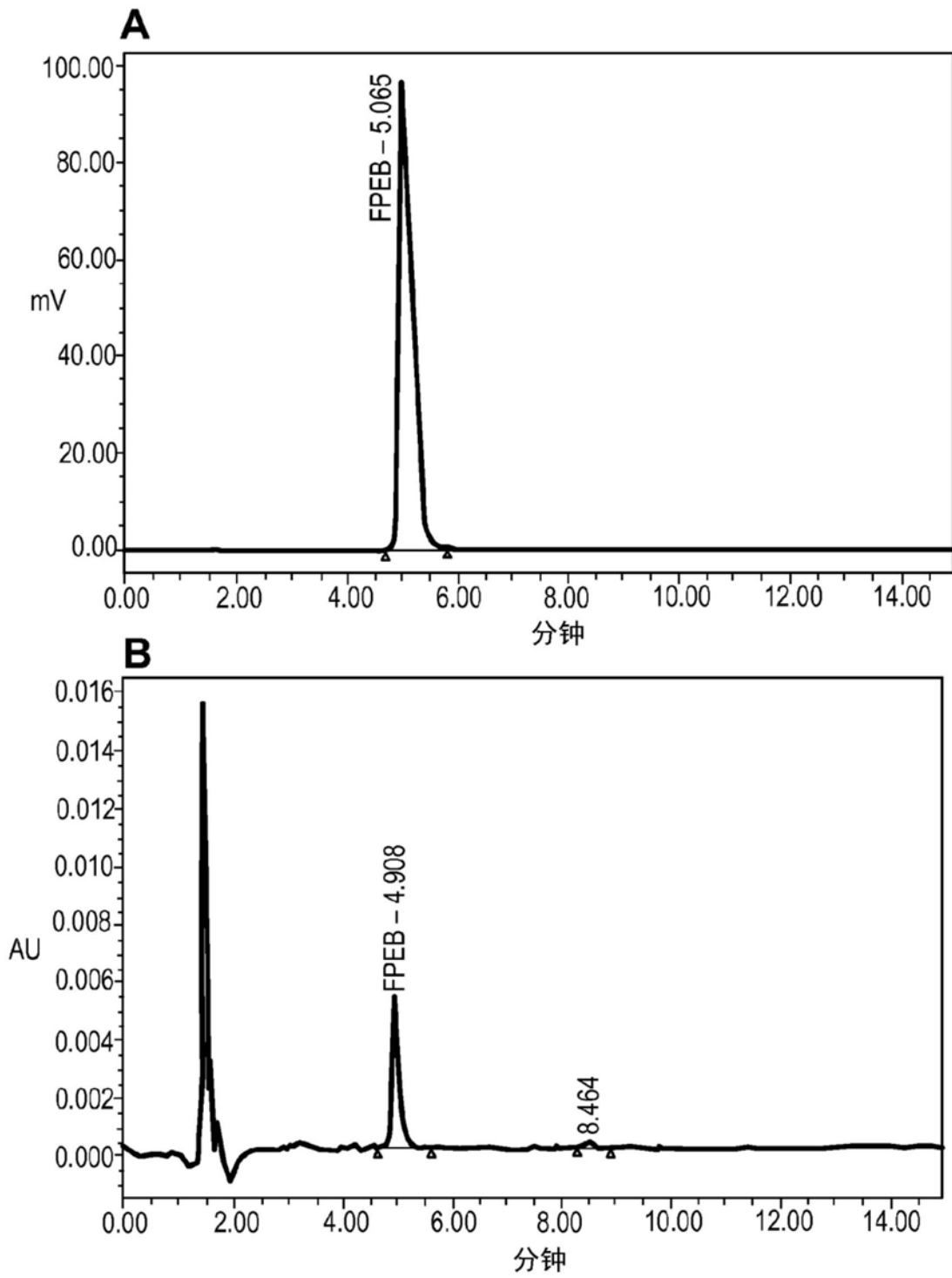
用于合成 ^{18}F]FPEB 的 GE 医疗系统商购 TRACERlab™ FXFN 放射合成模块的示意图。自动合成包括以下：(1) ^{18}F]氟化物的共沸干燥；(2) ^{18}F]氟化；和(3) HPLC 纯化，然后最终产物的固相制剂。

图8



[^{18}F]FPEB 的典型放射合成的半制备 HPLC 痕迹。通过具有与 CsI PIN 二极管放射性检测器串联的在线 UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$) 检测器的 HPLC 进行放射性混合物的分析。为了确定 [^{18}F]FPEB 的标识, 将制剂产物的等分试样注射到使用 Novapak C18 柱, $150 \times 4.6 \text{ mm}$, $4 \mu\text{m}$ 的分析 HPLC 系统, 并用 45:55 的 EtOH/水以 1 mL/min 的流速洗脱, 在 $\lambda = 254 \text{ nm}$ 监测。主要放射化学产物被识别为 [^{18}F]FPEB ($t_{\text{R}} = 4.7 \text{ min}$)。 [^{18}F]FPEB 的未校正的放射化学产率相对于起始的 [^{18}F]氟化物为 $20.0 \pm 5\%$, 并且在最终制剂中获得高比活度 ($18 \pm 1.4 \text{ Ci}/\mu\text{mol}$)。

图9



[¹⁸F]FPEB 的分析放射性(A)和 UV(B)HPLC 痕迹

图10