一种识别 α-突触核蛋白聚集体的化合物及其用途

交叉引用

本申请要求申请日为 2024 年 1 月 29 日的中国发明专利申请 202410121172.8、申请日为 2024 年 1 月 29 日的中国发明专利申请 202410121133.8、申请日为 2024 年 2 月 26 日的中国发明专利申请 202410209817.3 的优先权。

技术领域

本发明涉及医药领域，具体涉及一种特异性识别 α-突触核蛋白聚集体的化合物及其用途。

背景技术

神经退行性疾病(ND)是一种与年龄密切相关的疾病，包括阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、多系统萎缩(MSA)、路易小体痴呆(DLB)、进行性肌萎缩症、进行性核上性麻痹(PSP)等，其特征包括进行性神经元丧失和变性。目前，全世界有 5700 多万 ND 患者。随着世界的人口老龄化加剧，预计到 21 世纪中叶，ND 患者的数量将增加三倍，这将导致巨大的医疗和公共卫生负担。然而，现阶段尚未有治愈 ND 的药物，临床用药只能缓解或减缓相关疾病的症状。ND 具有漫长的发病周期，在临床症状出现之前，已有十数年之久的病理改变，在该过程中患者已损失了大多数神经元。鉴于神经元的不可再生性，对早期 ND 进行诊断并进行治疗是提高 ND 疗效的有效方式。

异常蛋白聚集是 ND 共有的病理改变，也是 ND 最重要的早期诊断生物标记物。生理状态下，这些蛋白以无序的单体状态存在，而在病理状态下，这些蛋白会形成有序的 β 片层结构，并逐渐聚集形成寡聚体和纤维。在 AD 中，淀粉样蛋白 β(Aβ)在细胞外形成淀粉样斑块(AP)，这些淀粉样蛋白斑块主要沉积于皮质、皮质下区域和脑干；同时，另一种病理性蛋白 Tau 可以纤维化并形成神经原纤维缠结(NFT)在内嗅皮层、海马体和基底皮层沉积。在 PD 中，α-突触核蛋白(α-syn)会形成 Lewy 小体和 Lewy 神经突，出现在黑质、纹状体、脑干、嗅球等组织器官中。

正电子发射断层扫描(PET)和单光子发射断层扫描(SPECT)是一种非侵入性的显像方法，它可以检测大脑的结构、功能，并以此研究 ND 的病理进展和发病过程。该技术将放射性核素引入小分子示踪剂中，示踪剂在体内可以靶向某些疾病的相关蛋白，其放射性核素发出的正电子或阿尔法光子可以被显像仪的探头检测并定位，并通过处理器和图像重建软件计算处示踪剂的摄取以及在体内的空间分布，并以此推断出脑功能、结构的改变。这些技术具有较高的空间分辨率，PET 的可视化和量化分辨率可达到 3 毫米。

通过 PET、SPECT 技术检测脑内的 α-syn 聚集体对突触核蛋白病的早期诊断意义重大。突触核蛋白病包括 PD、DLB、MSA，其中 PD 患者脑内出现异常的神经包涵体，称为路易体

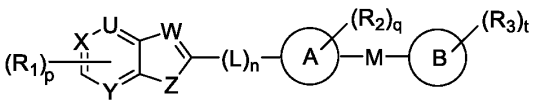
(LB)路易神经突(LN)，主要存在于黑质和纹状体中。DLB 患者的大脑皮层中也有大量的 LB 与 LN。与 PD、DLB 不同，MSA 患者脑内的 α-syn 聚集体很少存在于神经元中，而存在于少突胶质细胞和神经细胞的细胞质中，形成胶质细胞质包涵体(GCI)。这些病理改变均发生于突触核蛋白病的早期，并与疾病的进程密切相关，因此通过脑显像技术对这些错误折叠的 α-syn 进行显像，可以实现疾病的早期诊断，这对疾病的治疗以及新药物的开发意义重大。

然而，现有的 PET 示踪剂与蛋白结合活性较弱，且体内显像能力较差，不能满足临床显像的需求。因此，亟需开发一种可以特异性识别 α-syn 聚集体的化合物，有助于临床上对 PD、DLB、MSA 等与 α-突触核蛋白聚集体相关的神经退行性疾病的早期诊断和治疗。

发明概述

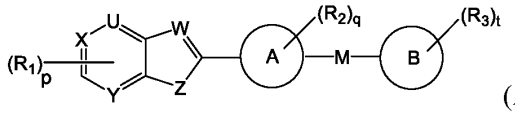
为解决上述问题，本发明提供了一种与 α-突触核蛋白聚集体具有强结合能力的化合物，在结合靶蛋白后可以用于制备治疗或诊断与 α-突触核蛋白聚集体和其他错误折叠蛋白相关的神经退行性疾病相关的制剂或制剂组合物。

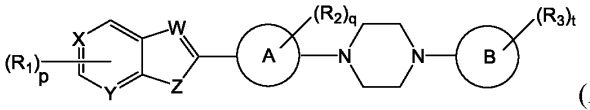
在本发明的第一方面，提供了一种特异性识别 α-突触核蛋白聚集体的化合物，所述化合物为式 A 所示的化合物、或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，

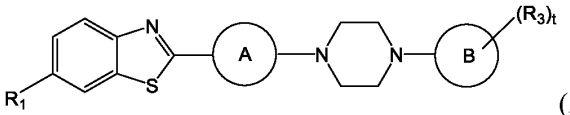

(A)

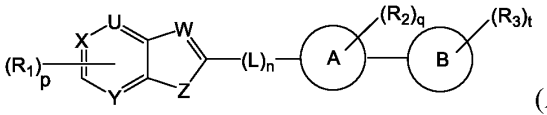
其中各个变量如本文所定义。

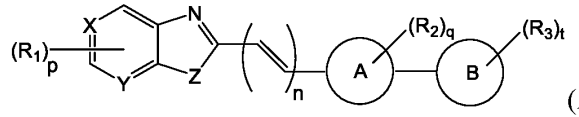
具体地，本发明第一方面提供以下子通式的化合物、或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，


(A-1)

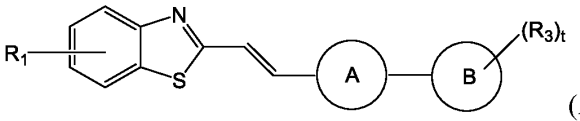

(A-1')


(A-1'')


(A-2)



(A-2')



(A-2'')

其中各个变量如本文一般或具体所定义。

本发明的第二方面，提供一种特异性识别 α-突触核蛋白聚集体的组合物，所述组合物包括

a. 如本发明第一方面所述的化合物；和任选的

b. 药学上可接受的载体。

本发明的第三方面，提供一种如本发明第一方面所述的化合物和本发明第二方面所述的组合物在制备用于治疗或诊断与 α-突触核蛋白聚集体和其他错误折叠蛋白聚集体相关的神经退行性疾病药物中的用途。

本发明的第四方面，提供一种检测受试者中 α-突触核蛋白聚集体的方法，包括以下步骤：

(A)向所述受试者施用安全有效量的如本发明第一方面所述的化合物或如本发明第二方面所述的组合物；和

(B)检测所述受试者中上述化合物或组合物与 α-突触核蛋白聚集体的结合。

在一优选例中，所述步骤(B)中的检测通过影像技术进行，优选地通过下述影像技术进行：正电子发射型计算机断层显像、单光子发射计算机断层成像、近红外脑功能显像，或其组合。

在另一优选例中，所述受试者患有或被怀疑患有与 α-突触核蛋白聚集体相关或与其他错误折叠蛋白聚集体相关的神经退行性疾病。

在另一优选例中，所述神经退行性疾病选自下组：帕金森病、多系统萎缩、进行性肌萎缩症、路易小体痴呆、阿尔茨海默病、进行性核上性麻痹或肌萎缩侧索硬化。

本发明的第五方面，提供一种如本发明第一方面所述的化合物和本发明第二方面所述的组合物在制备用于检测 α-突触核蛋白聚集体和其他错误折叠蛋白聚集体含量的试剂盒中的用途。

附图说明

图 1 显示了本申请化合物与原代神经元中 α-syn 聚集体共定位的免疫荧光染色图。

图 2 显示了本申请化合物与 **PFF** 小鼠脑内 α-syn 聚集体共定位的免疫荧光染色图(上图：

实施例 1、2、3、7、11、16、26、38 分别指代实施例 II-1、II-2、II-3、II-7、II-11、II-16、II-26、II-38)。

图 3 显示了本申请化合物与 PD 患者脑内 α-syn 聚集体共定位的免疫荧光染色图(上图：实施例 1、2、11、26 分别指代实施例 I-1、I-2、I-11、I-26；下图：实施例 1、16、19 分别指代实施例 II-1、II-16、II-19)。

图 4 显示了向 **PFF** 小鼠静脉注射本申请化合物后，本申请化合物与 **PFF** 小鼠脑内 α-syn 聚集体共定位的免疫荧光染色图(上图：实施例 1、2 分别指代实施例 I-1、I-2；下图：实施例 1、16 分别指代实施例 II-1、II-16)。

图 5A 和图 5B 分别显示本申请化合物在小鼠和 PD 患者脑片的放射自显影(ARG)图谱。

图 6A 显示了本申请化合物 18F FD4 在 PFF 注射大鼠中的 PET 成像图。

图 6B 显示了本申请化合物 18F FD4 在 PFF 注射狨猴中的 PET 成像图。

图 6C 显示了本申请化合物 FD17 在 PFF 注射大鼠中的 PET 成像图。

图 6D 显示了本申请化合物 FD17 在 PFF 注射狨猴中的 PET 成像图。

图 6E 显示了本申请化合物 FA35 在 PFF 注射大鼠中的 PET 成像图。

图 6F 显示了本申请化合物 FA23 在 PFF 注射大鼠中的 PET 成像图。

图 7 显示了接受 18F FD4 化合物处置的人类受试者的 PET 成像图。

图 8 显示了接受 C0505 的人类受试者的 PET 成像图。

发明详述

经过长期而深入的研究，通过大量筛选，发明人首次开发了一种特异性识别 α -突触核蛋白聚集体的化合物，其包括如式 A 及其各个子通式所示的化合物、或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体。本申请化合物可以作为检测试剂探测体外样品的 α-突触核蛋白聚集体和其他病理性聚集蛋白的含量，或用于制备用于治疗或诊断 α-突触核蛋白聚集体等病理性聚集蛋白相关神经退行性疾病(如帕金森病、多系统萎缩、路易小体痴呆、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化等)，具有非常良好的应用前景。

术语

如本文所用，术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之，所述术语也包括“基本上由……构成”、或“由……构成”。

如本文所用，术语“烷基”是指仅由碳和氢原子组成的单价直链或支链饱和烃基团。例如，“C_{1-6} 烷基”表示具有 1-6 个(例如 1、2、3、4、5 或 6 个)碳原子或具有其中任意不同数值

组成的范围的碳原子的烷基，例如 C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 烷基、C_{1-2} 烷基。烷基的实例包括但不限于：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基等。

如本文所用，术语“亚烷基”是指如上所述的烷基再去掉一个氢原子后所得的二价基团，例如亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)等。

如本文所用，术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和烃基，例如“C_{2-6} 烯基”是指具有 2-6 个(例如 2、3、4、5 或 6 个)碳原子或具有其中任意不同数值组成的范围的碳原子的烯基，例如 C_{2-4} 烯基、C_{2-3} 烯基、C_{2-5} 烯基。烯基的实例包括但不限于：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基和 1,3-丁二烯基等。

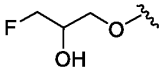
如本文所用，术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个叁键的不饱和烃基。例如“C_{2-6} 炔基”是指具有 2-6 个(例如 2、3、4、5 或 6 个)碳原子或具有其中任意不同数值组成的范围的碳原子的炔基，例如 C_{2-4} 炔基、C_{2-3} 炔基、C_{2-5} 炔基。炔基的实例包括但不限于：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和 1-丁炔基等。

如本文所用，术语“环烷基”是指由碳和氢原子组成的单价饱和碳环基团，例如“C_{3-8} 环烷基”是指含有 3-8 个(例如 3、4、5、6、7 或 8 个)碳原子或具有其中任意不同数值组成的范围的碳原子的环烷基，优选为 C_{3-6} 环烷基。环烷基可以是单环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或类似基团，也可以是双环形式，例如桥环或螺环形式，优选单环形式。

如本文所用，术语“卤代烷基”是指如上所述的烷基中的一个或多个氢被相同或不同的卤素取代后所得的基团。其中，“卤代 C_{1-6} 烷基”或“C_{1-6} 卤代烷基”互换使用，优选地为卤代 C_{1-4} 烷基，卤代烷基的实例包括但不限于：-CH_2Cl、-CH_2CF_3、-CH_2CCl_3、全氟烷基(例如，-CF_3-、-CF_2CF_3)等。

如本文所用，术语“烷氧基”是指式-OR_z 或-R_z'-OR_z 基团，其中，R_z 为本文所定义的烷基，R_z'为亚烷基，优选地为-C_{1-4} 烷氧基或-O-C_{1-4} 烷基。烷氧基的实例包括但不限于：甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、-CH_2O-CH_3、-CH_2CH_2-O-CH_3、-CH_2-O-CH_2CH_3 等。

如本文所用，术语“卤代烷氧基”是指如上所述的烷氧基中的一个或多个氢被相同或不同的卤素取代后所得的基团，优选地为-C_{1-4} 卤代烷氧基或-O-C_{1-4} 卤代烷基。卤代烷氧基的实例包括但不限于：三氟甲氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氟乙氧基等。

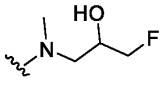
如本文所用，术语“卤代羟烷氧基”指如上所述的卤代烷氧基中的一个或多个氢原子被羟基取代后所得的基团，优选地为-C_{1-4} 卤代羟烷氧基或-O-C_{1-4} 卤代羟烷基，更优选被 1 个羟基取代的-C_{1-4} 卤代烷氧基。卤代羟烷氧基的实例包括但不限于 

。

如本文所用，术语“烷氨基”是指式-NR_yR_x 基团，其中，R_y 和 R_x 各自独立地为 H 或如本文所定义的烷基，且 R_y 和 R_x 不同时为 H，即烷氨基可以是单烷基氨基或二烷基氨基，优

选-NHC$_{1-4}$烷基或-N(C$_{1-4}$烷基)$_2$。烷氨基的实例包括但并不限于：-NH-甲基、NH-乙基、-N-二甲基、-N-二乙基等。

如本文所用，术语“卤代烷氨基”是指如上所述的烷氨基中的一个或多个氢被相同或不同的卤素取代后所得的基团，优选-NHC$_{1-4}$烷基或-N(C$_{1-4}$烷基)$_2$，其中的烷基各自独立地被一个或多个卤素取代，优选被一个或多个F和/或Cl取代。

如本文所用，术语“卤代羟烷氨基”是指如上所述的卤代烷氨基中的一个或多个氢原子被羟基取代后所得的基团，优选被1个羟基取代的-C$_{1-4}$卤代烷氨基。卤代羟烷氨基的实例包括但不限于。

如本文所用，所述“卤素”指卤素及其同位素，包括但不限于F、^{18}F、Cl、^{32}Cl、Br、I。

如本文所用，术语“氨基”是指-NH$_2$。

如本文所用，术语“羧基”是指-COOH。

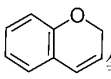
如本文所用，术语“酯基”是指-COOR$_w$，其中R$_w$可以独立地选自下组：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基；优选-C(O)OC$_{1-6}$烷基。酯基的实例包括但不限：-COOCH$_3$、-COOCH$_2$CH$_3$、-COOCH$_2$CH$_2$CH$_3$、-COOCH$_2$CH(CH$_3$)$_2$等。

如本文所用，术语“酰基”是指-COR$_w$，其中R$_w$可以独立地选自下组：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基；优选-C(O)C$_{1-6}$烷基。酰基的实例包括但不限：-COCH$_3$、-COCH$_2$CH$_3$、-COCH$_2$CH$_2$CH$_3$、-COCH$_2$CH(CH$_3$)$_2$等。

如本文所用，术语“酰胺基”是指-CONR$_v$R$_v$'，其中R$_v$和R$_v$'可以独立地选自下组：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基。R$_v$和R$_v$'可以相同或不同。优选R$_v$和R$_v$'独立地选自氢和C$_{1-6}$烷基，即酰胺基选自-C(O)NH$_2$、-C(O)NHC$_{1-6}$烷基、-C(O)N(C$_{1-6}$烷基)$_2$。酰胺基的实例包括但不限于：-CONH$_2$、-CONHCH$_3$、-CON(CH$_3$)$_2$等。

如本文所用，术语“磺酰胺基”是指-SO$_2$NR$_v$R$_v$'或R$_v$SO$_2$NR$_v$'-，其中R$_v$和R$_v$'可以独立地选自下组：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基。R$_v$和R$_v$'可以相同或不同。优选R$_v$和R$_v$'独立地选自氢和C$_{1-6}$烷基，即酰胺基选自-SO$_2$NH$_2$、-SO$_2$NHC$_{1-6}$烷基、-SO$_2$N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-NHSO$_2$-C$_{1-6}$烷基、-N(C$_{1-6}$烷基)-SO$_2$-C$_{1-6}$烷基。磺酰胺基的实例包括但不限：-SO$_2$NH$_2$、-SO$_2$NHCH$_3$、-SO$_2$N(CH$_3$)$_2$、CH$_3$SO$_2$NH-、CH$_3$SO$_2$NCH$_3$-等。

如本文所用，术语“杂环基”是指环骨架上含有一个或多个选自 N、S 或 O 杂原子的完全饱和或部分饱和的单环、双环或多环环状基团，例如“3-12 元杂环基”、“3-8 元杂环基”、“4-8 元杂环基”、“5-8 元杂环基”、“6-8 元杂环基”分别是指具有 3-12 个环成员、3-8 个环成员、4-8 个环成员、5-8 个环成员、6-8 个环成员的基团。其中，杂环基的氮原子或硫原子可以被氧化，氮原子也可以被季铵化。杂环基可以连接到环或环系分子的任何杂原子或碳原子的残基上。对于本发明化合物而言，优选单环 3-8 元饱和杂环基，例如单环 4-8 元饱和杂环基、单环 5-8 元饱和杂环基或单环 6-8 元饱和杂环基。单环杂环包括但不限于：氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、六氢吖庚因基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啡啉基、硫代吗啡啉基、硫代吗啡啉亚砜基、硫代吗啡啉砜基、1,3-二噁烷基和四氢-1,1-二氧噻吩等。多环杂环基包括但不限于螺环、稠环和桥环的杂环基，其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

如本文所用，术语“芳基”是指芳香环状烃类基团(包括单环、二环或多环基团)，例如“C_{6-12}芳基”是指具有 6-12 个(6、7、8、9、10、11 或 12 个)环碳原子的芳香环状烃类基团，“C_{6-10}芳基”是指具有 6-10 个(6、7、8、9、10 个)环碳原子的芳香环状烃类基团。其中，含有两个或两个以上芳香环(如双环等)时，芳基的芳香环可由单键连接(如联苯)或稠合(如萘、蒽等)。芳基(尤其指单环和双环基团)的实例包括但不限于：苯基、联苯基或萘基。芳基可以与杂环基通过单键或者任意两个相邻的环碳原子稠合，例如：苯并四氢呋喃基、苯并四氢吡喃基、苯并二氧六环基、等。

如本文所用，术语“杂芳基”是指环骨架含有 1、2、3 或 4 个选自 N、S 或 O 杂原子的芳香环状基团(包括单环、二环或多环基团)，例如“5-12 元杂芳基”是指具有 5 至 12 个(5、6、7、8、9、10、11 或 12 个)环原子的单环、二环或三环基团，“5-10 元杂芳基”、“5-8 元杂芳基”、“6-10 元杂芳基”分别是指具有 5 至 10 个(5、6、7、8、9、10、11 或 12 个)、5-8 个或 6-10 个环原子的单环或二环基团。杂芳基的实例包括但不限于：咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并吡喃基、吲哚基、异吲哚基、三唑基、三嗪基、喹喔啉基、嘌呤基、喹唑啉基、喹嗪基、萘啶基、蝶啶基、咔唑基、氮杂䓬基、二氮杂䓬基、吖啶基等。

如本文所用，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个被取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述

的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。

本发明所述的基团除非特别说明取代的取代基或是未取代的，否则本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代：D、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、-C_{1-6}烷氧基、3-12 元杂环基、C_3-C_{12}环烷基、5-10 元杂芳基和-C_{6-10}芳基。

本文中“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必须出现的，并且该描述包括所述事件或状况发生的情况，以及所述事件或状况不发生的情况。

本文中术语“多个”指 2、3、4、5 或大于 5 的正整数。

如本文所用，术语“α-突触核蛋白聚集体”、“α-syn 聚集体”和“α-syn 纤维”同义。

如本文所用，术语“病理性聚集蛋白”和“错误折叠蛋白”同义。

如本文所用，“本发明的化合物”指式(A)及其各个子通式所示的化合物，并且还包括其立体异构体、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其晶型、其同位素衍生物、其前药、其代谢产物、其溶剂化物或其水合物。

如本文所用，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过

本专业已知的方法制备。

如本文所用，术语“溶剂化物”是指式(A)及其各个子通式所示的化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。

如本文所用，术语“安全有效量”指的是：化合物的量足以治疗或诊断疾病，而不至于产生严重的副作用。

如本文所用，术语“药学上可接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。

本发明的化合物

除非特别说明，本发明所描述的结构式意在包括所有立体异构体(如顺反异构体、对映异构、非对映异构和构象异构体)：含有不对称中心的 R、S 构型，双键的(Z)、(E)异构体，环烷烃的顺反异构体等。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体、顺反异构体或构象异构体的混合物都属于本发明的范围。

本发明的化合物可能含有顺反异构，一个或多个手性碳原子，且因此可产生顺反异构体、手性异构体、对映异构体、非对映异构体及其它组合的立体异构形式。

顺反异构是指化合物分子中由于具有自由旋转的限制因素，使各个基团在空间的排列方式不同而出现的非对映异构现象。这种限制因素一般是有机化合物结构中出现如 C=C 双键、C=N 双键、C=S 双键、N=N 双键、杂环或环烷烃等不能自由旋转的官能团所引起的。含有此类异构的有机分子如烯烃、偶氮化合物、脂环烃等被视作顺反异构体，顺式指同种配位体处于相邻位置，一般用“顺”或“cis-”表示；反式指同种配体处于对角位置，一般用“反”或“trans-”表示。

每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体，及其外消旋体、任何比例的对映体混合物或光学纯形式。需要说明的是，在本发明化合物仅包含一个手性中心的情况下，本申请对外消旋体的提及等同于同时提及了其存在的两个对映异构体，本领域技术人员可以基于说明书上下文的公开内容以及本领域常规手段制备得到所述单独的对映异构体。

本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、顺反异构体、手性异构体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

制备/分离个别光学异构体(也即，顺反异构体和手性/对映异构体)的常规技术包括由合适的顺反前体或光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分消旋体(或盐或衍生物的消旋体)。

如果要设计一个本发明的化合物特定的立体异构体的合成，它可以不对称合成制备，或用手性辅剂衍生化，将所产生的立体混合物分离，再除去手性辅剂而得到纯的顺反单体，手性单体或混合的立体单体。如果分子中含顺反异构中心，可通过柱层析纯化(正相硅胶柱或反相高效液相制备)得到纯的顺式产物或反式产物；另外，如果分子中含有一个碱性官能团，如氨基酸，或酸性官能团，如羧基，可以用合适的光学活性的酸或碱的与之形成非对映异构体盐，再通过分离结晶或色谱等常规手段分离，然后就得到了纯的对映体。

本发明还包括同位素标记的化合物(也即，同位素衍生物)，等同于原始化合物在此公开。不过实际上对一个或多个的原子被与其原子量或质量序数不同的原子取代通常会出现。本发明的同位素衍生物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯同位素，分别如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{11}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 和 ^{36}Cl。本发明的化合物的同位素衍生物都在本发明的保护范围之内。

在一些实施方案中，本发明化合物是同位素 ^{18}F 标记的化合物，例如本发明一些代表性实施例所示。需要说明的是，尽管本申请的一些实施例化合物尚未进行同位素标记，但是本领域技术人员根据本申请公开的内容，能够制备得到所述化合物的同位素标记形式，例如 18F 标记形式，这些化合物也为本申请所涵盖。

在一些实施方案中，本发明的化合物可以是 3H 标记的化合物和 ^{14}C 标记的化合物，其在药物和底物的组织分布实验中是有用的。氚(即 ^{3}H)和碳-^{14}(即 ^{14}C)标记的化合物的制备和检测比较容易，是同位素中的首选。

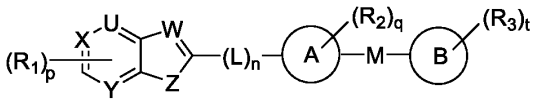
在一些实施方案中，本发明化合物可以具有较重同位素取代，如氘，即 2H，由于其很好的代谢稳定性在某些疗法中有优势，例如在体内增加半衰期或减少用量，因此，在某些情况下可以优先考虑。

同位素标记的化合物可以用一般的方法，通过用易得的同位素标记试剂替换为非同位素的试剂，用披露在示例中的方案可以制备。

式(A)及其各个子通式所示化合物及其药学可接受的盐的代谢产物，以及可以在体内转变为式(A)及其各个子通式所示化合物及其药学可接受的盐的前药，也包含在本发明的保护范围之内。

具体地，本发明提供以下化合物实施方案：

实施方案 1：式 A 所示的化合物、或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，



(A)

其中，

X、Y 和 U 分别独立地选自 CH 和 N，且当其中任意一个为 CH 时，所述 CH 上的氢原子可以被 R_1 取代；

W 选自 CH 和 N；

Z 选自 CH_2、NH、O 和 S；

L 选自-CH=CH-和-C≡C-，且当 n 大于 1 时，$-(L)_n-$为彼此相同或不同的 L 连接形成的链；

环 A 选自 C_{6-8} 环烷烃、C_{6-12} 芳环、6-10 元杂芳环和 6-8 元杂环；

环 B 选自 C_{6-12} 芳环、C_{4-8} 环烷烃、5-10 元杂芳环和 4-8 元杂环；

M 为直接连接的键或为 4-8 元杂环；

R_1 各自独立地选自：氘、氚、羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、-COOH、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{2-6}$ 烯基、$-C_{2-6}$ 炔基、$-O-C_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、酰基、酯基、酰胺基、磺酰胺基、$-NH-C_{3-8}$ 环烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)(C_{3-8}$ 环烷基$)$、$-C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、5-10 元杂芳基，

其中，R_1 中的$-C_{1-6}$ 烷基或作为基团一部分的 C_{1-6} 烷基、$-C_{3-8}$ 环烷基或作为基团一部分的$-C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基和 5-10 元杂芳基各自独立地任选地被 1 个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、氚、$-O-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基、氧代、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)，且连接在同一个 C 原子上的两个取代基任选与其相连的 C 原子共同形成 3-6 元杂环；

R_2 和 R_3 各自独立地选自：氘、氚、羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、-COOH、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{2-6}$ 烯基、$-C_{2-6}$ 炔基、$-O-C_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、酰基、酯基、酰胺基、磺酰胺基、$-NH-C_{3-8}$ 环烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)(C_{3-8}$ 环烷基$)$、$-C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、5-10 元杂芳基和 C_{6-12} 芳基，其中出现的$-C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、5-10 元杂芳基和 C_{6-12} 芳基各自独立地任选被卤素、羟基、$-OC_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{1-6}$ 烷基或$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 取代，

其中 R_2 和 R_3 中的$-C_{1-6}$ 烷基或作为其他基团一部分或取代基的 C_{1-6} 烷基任选地被 1 个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：氘、氚、卤素、羟基、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)；

n 为 0 至 3 的整数；

p 为 1 至 4 的整数；

q 和 t 各自独立地选自 0 至 5 的整数；

其中的杂芳基和杂环基各自独立地含有 1、2、3 或 4 个选自 N、S 或 O 的杂原子；且

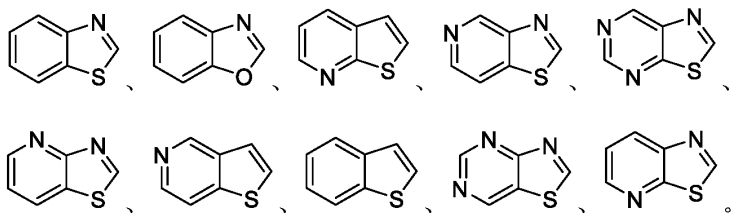
其中每次出现的卤素任选为其同位素形式，且取代基中的碳原子和/或其上的氢原子任选为其同位素形式。

实施方案 2：根据前述实施方案的化合物、或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中的酰基、酯基、酰胺基、磺酰胺基选自-CO-C_{1-6}烷基、-C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NHC_{1-6}烷基、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHCO-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-CO-C_{1-6}烷基、-SO_2NH_2、-SO_2NHC_{1-6}烷基、-SO_2N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHSO_2-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-SO_2-C_{1-6}烷基，且依其所处的取代基(如R_1、R_2或R_3)，其中的-C_{1-6}烷基任选被如前述实施方案所定义的相应取代基取代。

实施方案 3：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 W 选自 CH 和 N；且 Z 选自 O 和 S。

实施方案 4：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 X、Y 和 U 均为 CH，或 X、Y 和 U 中的一个或两个为 N，其余为 CH。

实施方案 5：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中包含 X、Y、U、W 和 Z 的稠合环选自：



实施方案 6：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 p 为 1 至 2 的整数，优选 p 为 1。

实施方案 7.1：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中R_1可以为卤素、硝基或氰基，例如卤素和硝基，例如 F、Br、NO_2。

实施方案 7.2：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中R_1可以为羟基或-O-C_{1-6}烷基，其中的-C_{1-6}烷基任选地被 1 个或多个取代基取代，例如被 1 或 2 个取代基取代，所述取代基如实施方案 1 所定义，例如各自独立地选自卤素、羟基、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)，其中的卤素优选 F 或 18F，其中的-O-(3~6 元杂环基)优选-O-THP。

实施方案 7.3：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中R_1可以为氨基、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHCO-

C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-CO-C_{1-6}烷基、-NHSO$_2$-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-SO$_2$-C_{1-6}烷基、-NH-C_{3-8}环烷基、-N(C_{1-6}烷基)(C_{3-8}环烷基)，例如R_1可以为-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHCO-C_{1-6}烷基或 -N(C_{1-6}烷基)-CO-C_{1-6}烷基，

其中的-C_{1-6}烷基任选地被 1 个或多个取代基取代，例如被 1 或 2 个取代基取代，所述取代基如实施方案 1 所定义，例如各自独立地选自卤素、羟基、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)，其中的卤素优选 F 或 18F，其中的-O-(3~6 元杂环基)优选-O-THP。

实施方案 7.4：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 R_1 可以为-COOH、-SO$_2$-C_{1-6} 烷基、-CO-C_{1-6} 烷基、-C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)NH_2、-C(O)NHC_{1-6}烷基、-C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHCO-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-CO-C_{1-6} 烷基、-SO$_2$NH_2、-SO$_2$NHC_{1-6} 烷基、-SO$_2$N(C_{1-6} 烷基)$_2$、-NHSO$_2$-C_{1-6} 烷基或-N(C_{1-6}烷基)-SO$_2$-C_{1-6}烷基，例如R_1可以为-COOH 或-NHCO-C_{1-6}烷基，

其中的-C_{1-6}烷基任选地被 1 个或多个取代基取代，例如被 1 或 2 个取代基取代，所述取代基如实施方案 1 所定义，例如各自独立地选自卤素、羟基、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)，其中的卤素优选 F 或 18F，其中的-O-(3~6 元杂环基)优选-O-THP。

实施方案 7.5：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 R_1 可以为-C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、5-10 元杂芳基，例如 R_1 可以为-C_{3-6}环烷基、5-8 元杂环基或 5-6 元杂芳基，例如 5-8 元杂环基；各自独立地任选地被 1 个或多个取代基取代，所述取代基如实施方案 1 所定义，例如各自独立地选自-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基、卤素、羟基、氧代、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$。

实施方案 7.6：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 R_1 各自独立地选自：卤素、硝基、羟基、-O-C_{1-6}烷基、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-COOH、-NHCO-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-CO-C_{1-6}烷基和 5-8 元杂环基，其中，R_1 中的-C_{1-6}烷基或作为基团一部分的 C_{1-6}烷基以及 5-8 元杂环基各自独立地任选被 1 个或多个、例如 1-2 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、氚、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基、卤素、羟基、氧代、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)，其中 R_1 中出现的卤素任选为同位素形式，例如 18F。

实施方案 7.7：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 R_1 各自独立地选自卤素、硝基、羟基、-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}卤代烷基、-O-C_{1-6}卤代羟烷基、-O-被 O-(3-6 元杂环基)和/或-O-(对甲苯磺酰基)取代的 C_{1-6}烷基、-NHC_{1-6}烷基、-NHC_{1-6}卤代烷基、-NHC_{1-6}卤代羟烷基、-NH-被 O-(3-6 元杂环基)和/或-O-(对甲苯磺酰基)取代的 C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-COOH、-NHCO-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-CO-C_{1-6}烷基和 5-6 元杂环基，其中 5-6 元杂环基任选被 1 个或多个、例如 1-2 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、氚、-O-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、氧代、

-NHC_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$，

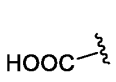
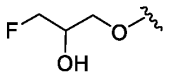
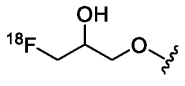
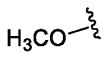
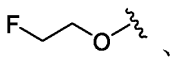
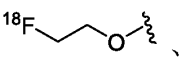
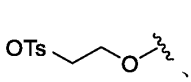
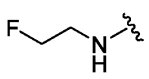
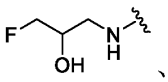
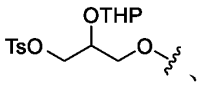
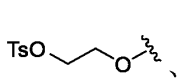
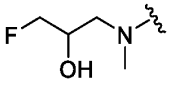
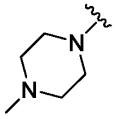
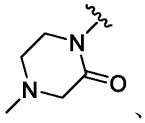
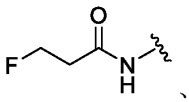
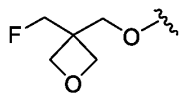
优选 R_1 选自-O-C_{1-6}卤代羟烷基和-NHC_{1-6}卤代羟烷基；

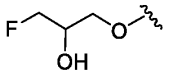
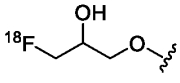
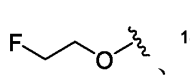
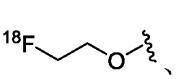
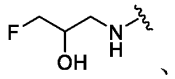
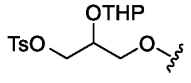
更优选 R_1 选自-O-C_{1-6}卤代羟烷基；

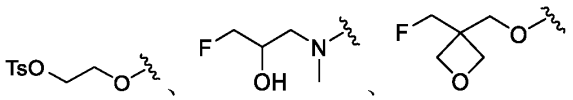
其中 R_1 中出现的卤素任选为同位素形式，例如 18F。

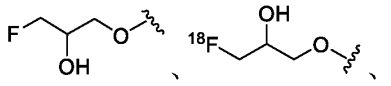
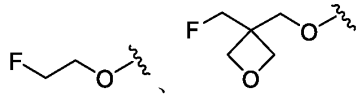
实施方案 7.8：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 p 为 2，R_1 之一选自 H 和卤素，另一个选自羟基、-O-C_{1-6}烷基、-O-甲基、-O-C_{1-6}卤代烷基、-O-C_{1-6}卤代羟烷基、NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-$NHCH_3$、-NHC_{1-6}卤代烷基、-NHC_{1-6}卤代羟烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$N(CH_3)(C_{1-6}$烷基)、-$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}卤代烷基)、-$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}卤代羟烷基)、-$N(CH_3)(C_{1-6}$卤代羟烷基)、-$N(C_{1-6}$卤代烷基)(C_{1-6}卤代烷基)、-$N(C_{1-6}$卤代烷基)(C_{1-6}卤代羟烷基)、-$NH(C_{3-8}$环烷基)、-$N(C_{3-8}$环烷基)(C_{1-6}烷基)、-$N(C_{3-8}$环烷基)(CH_3)、-$N(C_{3-8}$环烷基)(C_{1-6}卤代烷基)、-$N(C_{3-8}$环烷基)(C_{1-6}卤代羟烷基)，其中的烷基任选被 1-3 个-O-(3-6 元杂环基)或-O-(对甲苯磺酰基)取代。

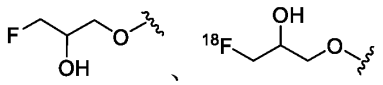
实施方案 7.9：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 p 为 1，R_1 选自-O-C_{1-6}卤代烷基、-O-C_{1-6}卤代羟烷基、-$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}卤代烷基)、-$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}卤代羟烷基)、-$N(C_{1-6}$卤代烷基)(C_{1-6}卤代烷基)、-$N(C_{1-6}$卤代烷基)(C_{1-6}卤代羟烷基)、-$N(C_{3-8}$环烷基)(C_{1-6}卤代烷基)、-$N(C_{3-8}$环烷基)(C_{1-6}卤代羟烷基)。

实施方案 7.10：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 R_1 各自独立地选自：F、Br、、、、、、、、、、、、、、、、、、、。

实施方案 7.11：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 R_1 各自独立地选自：、、、、、、、、、



实施方案 7.12：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 R_1 各自独立地选自：、。

实施方案 7.13：根据任意前述实施方案 1-6 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 R_1 选自-O-C_{1-6} 卤代羟烷基和-NHC_{1-6} 卤代羟烷基，例如-O-C_{1-6} 卤代羟烷基，具体地选自。

实施方案 7.14：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 p 为 1，且 R_1 位于 Y 的邻位环碳原子；或 p 为 2，且 R_1 分别连接于 Y 和 Y 的邻位环碳原子，或 R_1 分别连接于 X 和 X 和 Y 之间的环碳原子；

优选 p 为 1，且 R_1 位于 Y 的邻位环碳原子。

实施方案 7.15：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中当 R_1 中同时携带羟基和卤素时，羟基和卤素连接在不同的骨架原子上，例如 C_{1-6} 烷基的不同的碳原子上，优选连接在相邻碳原子上。

实施方案 8.1：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中：n=0。

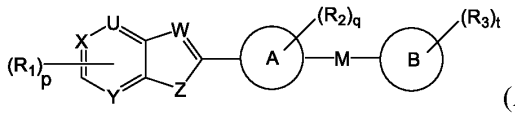
实施方案 8.2：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中：n 为 1，且 L 为-CH=CH-，或 L 为-C≡C-。

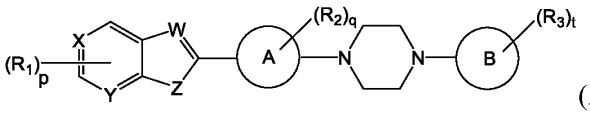
实施方案 8.3：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 n 为 2，且$(L)_2$为-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-C≡C-、-C≡C-CH=CH-或-C≡C-C≡C-，优选-CH=CH-CH=CH-或-CH=CH-C≡C-。

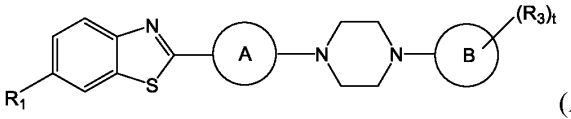
实施方案 8.4：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 n 为 3，且$(L)_3$为-CH=CH-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-C≡C-、-CH=CH-C≡C-CH=CH-、-C≡C-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-C≡C-C≡C-、-C≡C-CH=CH-C≡C-或-C≡C-C≡C-CH=CH-，优选-CH=CH-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-C≡C-、-CH=CH-C≡C-CH=CH-或-CH=CH-C≡C-C≡C-。

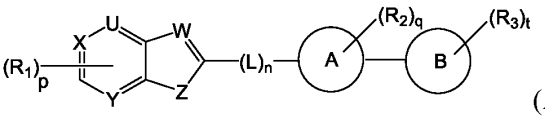
实施方案 9：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂

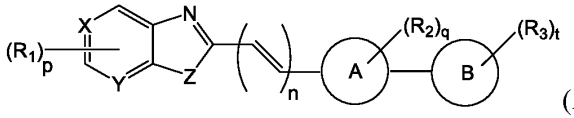
合物或稳定的同位素变体，其中式(A)具有下列子通式：

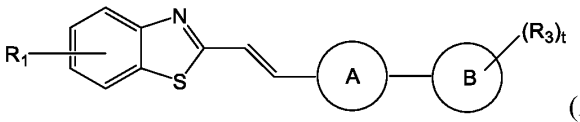

(A-1)


(A-1')


(A-1'')

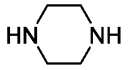

(A-2)


(A-2')

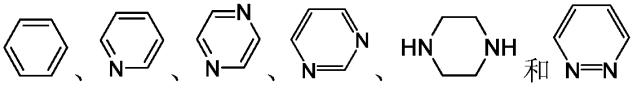
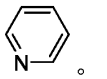

(A-2'')。

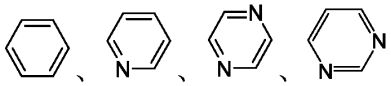
实施方案 10.1：根据任意前述实施方案 1-9 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 为 C_{6-12} 芳环，例如 C_{6-10} 芳环，例如苯环。

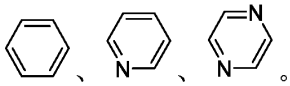
实施方案 10.2：根据任意前述实施方案 1-9 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 为 6-10 元杂芳环，例如包含 1 或 2 个氮杂原子的 6 元杂芳环，例如 、、和。

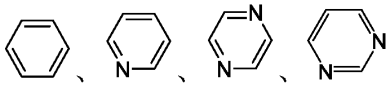
实施方案 10.3：根据任意前述实施方案 1-9 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 为 6-8 元杂环，例如包含 1 或 2 个氮杂原子的 6 元杂环，例如 。

实施方案 10.4：根据任意前述实施方案 1-9 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 选自 C_{6-12} 芳环、6-10 元杂芳环和 6-8 元杂环，例如环 A 选自 C_{6-10} 芳环、6-8 元杂芳环和 6-8 元杂环，例如环 A 选自苯环和包含 1 或 2 个氮杂原子的 6 元杂芳环或 6 元杂环，例如环 A 选自苯环和包含 1 或 2 个氮杂原子的 6 元杂芳

环，例如 A 选自，优选环 A 选自。

实施方案 10.5：根据任意前述实施方案 1-9 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 选自 C_{6-8} 芳环、6-8 元杂芳环，例如环 A 选自。

实施方案 10.6：根据任意前述实施方案 1-9 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 选自 C_{6-8} 芳环、6-8 元杂芳环，例如环 A 选自。

实施方案 10.7：根据任意前述实施方案 1-9 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 选自 C_{6-8} 芳环、6-8 元杂芳环，例如环 A 选自。

实施方案 10.8：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 A 通过环碳原子与分子其余部分相连，或当环 A 是杂环时也可以通过环杂原子与分子其余部分相连。

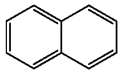
实施方案 11.1：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 任选被 0-5 个所述取代基 R_2 取代，例如 q 为 0-4、0-3、0-2、0-1、1，优选 q 为 0。

实施方案 11.2：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 任选被 1 个 R_2 取代，R_2 选自卤素、硝基、氰基和卤素取代的-C_{1-6} 烷基，优选选自卤素、硝基和氰基，更优选 R_2 选自卤素或其同位素，例如 R_2 选自 F 和 18F。

实施方案 12.1：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 选自 C_{6-12} 芳环，例如 C_{6-10} 芳环，例如苯环或萘环。

实施方案 12.2：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 选自 5-10 元杂芳环，例如 5-8 元杂芳基，再例如包

含 1-3 个、例如 1-2 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元杂芳环；例如 B 选自  、 、 、 、 、 、 、 。

实施方案 12.3：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 选自 C_{6-12} 芳环和 5-10 元杂芳环，例如 C_{6-10} 芳环和 5~8 元杂芳环，例如环 B 选自苯环、萘环和包含 1-3、例如 1-2 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元杂芳环，例如 B 选自  、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 ；

优选环 B 选自  、 、 、 、 。

实施方案 12.4：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 选自苯环、5-8 元杂芳环，例如环 B 选自  、 、 、 、 、 ；

或者例如环 B 选自  、 、 ；

或者环 B 为含有 2 或 3 个选自 N、S 或 O 杂原子的 6 元杂芳环，例如  、 、 、 、 、 。

实施方案 13.1：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 任选被 0-5 个所述取代基 R_3 取代，例如 t 为 0-4、0-3、0-2、0-1、0、1-2，优选 t 为 1。

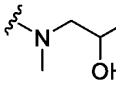
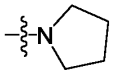
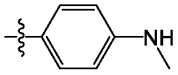
实施方案 13.2：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 任选被 1 或 2 个 R_3 取代，R_3 选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、-C_{3-8} 环烷基、5-8 元杂环基和 C_{6-10} 芳基；其中所述-C_{3-8} 环烷基、5-8 元杂环基和 C_{6-10} 芳基分别优选-C_{3-6} 环烷基、5-

7 元杂环基和 C_6 芳基，各自独立地任选被卤素、羟基、-OC_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基或-N(C_{1-6} 烷基)$_2$ 取代；

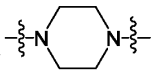
其中 R_3 中出现的-C_{1-6} 烷基任选地被 1 或 2 个各自独立地选自以下的取代基取代：氘、氚、卤素、羟基、-O-(3-6 元杂环基)和-O-(对甲苯磺酰基)，例如氘、氚、卤素和羟基，例如卤素或其同位素(例如 F 或 18F)，以及羟基。

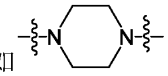
实施方案 13.3：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 任选被 1 或 2 个 R_3 取代，R_3 选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、5-7 元杂环基和 C_6 芳基；其中所述 5-7 元杂环基和 C_6 芳基各自独立地任选被-NHC_{1-6} 烷基或-N(C_{1-6} 烷基)$_2$ 取代；

其中 R_3 中出现的-C_{1-6} 烷基任选地被 1 或 2 个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素或其同位素(例如 F 或 18F)，以及羟基。

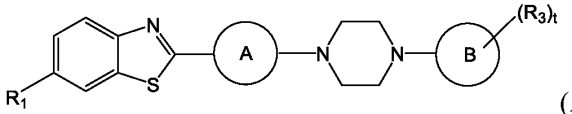
实施方案 13.4：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 任选被 1 或 2 个 R_3 取代，R_3 选自：羟基、氨基、F、Br、硝基、氰基、-O-CH_3、-$NHCH_3$、-N(CH_3)$_2$、、、和。

实施方案 13.5：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 被 1 个取代基 R_3 取代，R_3 选自-NHC_{1-6} 烷基，例如-$NHCH_3$。

实施方案 14.1：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 M 为 6-8 元含氮杂环，例如 6 元含氮杂环，例如。

实施方案 14.2：根据任意前述实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 n 为 0，且 M 为 6 元含氮杂环，例如。

实施方案 15：根据任意实施方案 1-9 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其具有下式：



(A-1'')

其中各个基团和变量如前述相应实施方案所定义，具体地

R_1 选自卤素、硝基、羟基、-O-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 卤代烷基、-O-C_{1-6} 卤代羟烷基、-O-被 O-(3-6 元杂环基)和/或-O-(对甲苯磺酰基)取代的 C_{1-6} 烷基、-NHC$_{1-6}$ 烷基、-NHC$_{1-6}$ 卤代烷基、-NHC$_{1-6}$ 卤代羟烷基、-NH-被 O-(3-6 元杂环基)和/或-O-(对甲苯磺酰基)取代的 C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-COOH、-NHCO-C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)-CO-C_{1-6} 烷基和 5-6 元杂环基，其中 5-6 元杂环基任选被 1 个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、氚、-O-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6}烷基、卤素、羟基、氧代、-NHC$_{1-6}$ 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$，其中 R_1 中出现的卤素任选为同位素形式，例如 18F；

环 A 选自 C_{6-12} 芳环和 6-10 元杂芳环；

环 B 选自 C_{6-12} 芳环和 5-10 元杂芳环；

R_3 选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、-O-C_{1-6} 烷基、-NHC$_{1-6}$ 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、4-7 元杂环基；

t 为 0-2 的整数，

其中的杂芳基和杂环基各自独立地含有 1、2 或 3 个选自 N、S 或 O 的杂原子；且

其中每次出现的卤素任选为其同位素形式，且取代基中的碳原子和/或其上的氢原子任选为其同位素形式；

实施方案 15.1：根据实施方案 15 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中：

R_1 选自-O-C_{1-6} 卤代羟烷基和-NHC$_{1-6}$ 卤代羟烷基，优选 R_1 选自-O-C_{1-6} 卤代羟烷基；

环 A 选自苯环和包含 1 或 2 个氮杂原子的 6 元杂芳环；

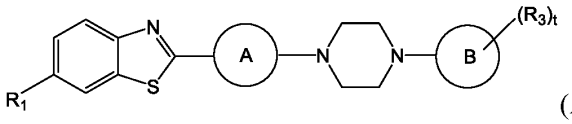
环 B 选自苯环和包含 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元杂芳环；

R_3 选自-NHC$_{1-6}$ 烷基；

t 为 1；

其中每次出现的卤素优选为 F 或 18F，且取代基中的碳原子和/或其上的氢原子任选为其同位素形式。

实施方案 15.2：下式化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，



(A-1'')

其中：

R_1 选自羟基、-O-C_{1-6} 烷基、-O-甲基、-O-C_{1-6} 卤代烷基、-O-C_{1-6} 卤代羟烷基、NH_2、-NHC_{1-6} 烷基、-$NHCH_3$、-NHC_{1-6} 卤代烷基、-NHC_{1-6} 卤代羟烷基、-$N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、-$N(CH_3)(C_{1-6}$ 烷基)、-$N(C_{1-6}$ 烷基$)(C_{1-6}$ 卤代烷基)、-$N(C_{1-6}$ 烷基$)(C_{1-6}$ 卤代羟烷基)、-$N(CH_3)(C_{1-6}$ 卤代羟烷基)、-$N(C_{1-6}$ 卤代烷基$)(C_{1-6}$ 卤代烷基)、-$N(C_{1-6}$ 卤代烷基$)(C_{1-6}$ 卤代羟烷基)、-$NH(C_{3-8}$ 环烷基)、-$N(C_{3-8}$ 环烷基$)(C_{1-6}$ 烷基)、-$N(C_{3-8}$ 环烷基$)(CH_3)$、-$N(C_{3-8}$ 环烷基$)(C_{1-6}$ 卤代烷基)、-$N(C_{3-8}$ 环烷基$)(C_{1-6}$ 卤代羟烷基)，其中的烷基任选被 1-3 个-O-(3-6 元杂环基)或-O-(对甲苯磺酰基)取代；

环 A 为 ；

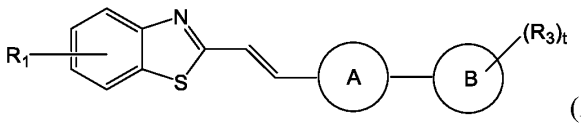
环 B 选自 C_{6-12} 芳环、C_{4-8} 环烷烃、5-8 元杂芳环和 4-8 元杂环；

R_3 选自氘、氚、羟基、氨基、卤素基、硝基、氰基、羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、C_{1-6} 卤代烷基氨基、甲基砜基、C_{2-6} 酰基、C_{2-6} 酯基、C_{2-6} 酰胺基、C_{2-6} 磺酰胺基、C_{1-6} 卤代羟烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基。

t 为 0-5 的整数；

其中每次出现的卤素任选为同位素形式。

实施方案 16：根据任意实施方案 1-9 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其具有下式：



(A-2")

其中各个基团和变量如前述相应实施方案所定义，具体地

R_1 选自卤素、硝基、羟基、-O-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 卤代烷基、-O-C_{1-6} 卤代羟烷基、-O-被 O-(3-6 元杂环基)和/或-O-(对甲苯磺酰基)取代的 C_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 卤代烷基、-NHC_{1-6} 卤代羟烷基、-NH-被 O-(3-6 元杂环基)和/或-O-(对甲苯磺酰基)取代的 C_{1-6} 烷基、-$N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、-COOH、-NHCO-C_{1-6} 烷基、-$N(C_{1-6}$ 烷基)-CO-C_{1-6} 烷基和 5-6 元杂环基，其中 5-6 元杂环基任选被 1 个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、氚、-O-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、氧代、-NHC_{1-6} 烷基、-$N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$，

环 A 选自 C_{6-12} 芳环和 6-10 元杂芳环；

环 B 选自 C_{6-12} 芳环和 5-10 元杂芳环；

R_3 选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-$N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、5-7 元杂环基和 C_6 芳基；其中所述 5-7 元杂环基和 C_6 芳基各自独立地任选被-NHC_{1-}

$_6$烷基或-N(C_{1-6}烷基)$_2$取代，其中R_3中出现的-C_{1-6}烷基任选地被 1 或 2 个各自独立地选自卤素或卤素同位素(例如 F 或 18F)和羟基的取代基取代；

t 为 0-2 的整数，

其中的杂芳基和杂环基各自独立地含有 1、2 或 3 个选自 N、S 或 O 的杂原子；且

其中每次出现的卤素任选为其同位素形式，且取代基中的碳原子和/或其上的氢原子任选为其同位素形式。

实施方案 16.1：根据实施方案 16 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中

R_1选自-O-C_{1-6}卤代羟烷基和-NHC_{1-6}卤代羟烷基，优选R_1选自-O-C_{1-6}卤代羟烷基，

环 A 选自苯环和包含 1 或 2 个氮杂原子的 6 元杂芳环；

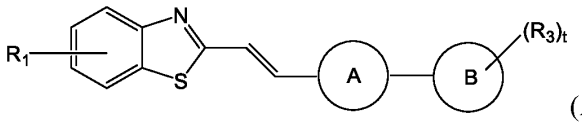
环 B 选自苯环和包含 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元杂芳环；

R_3选自-NHC_{1-6}烷基；

t 为 1；

其中每次出现的卤素优选为 F 或 18F，且取代基中的碳原子和/或其上的氢原子任选为其同位素形式。

实施方案 16.2：根据实施方案 16 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，



(A-2")

其中

R_1选自-O-C_{1-6}卤代烷基、-O-C_{1-6}卤代羟烷基、-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}卤代烷基)、-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}卤代羟烷基)、-N(C_{1-6}卤代烷基)(C_{1-6}卤代烷基)、-N(C_{1-6}卤代烷基)(C_{1-6}卤代羟烷基)、-N(C_{3-8}环烷基)(C_{1-6}卤代烷基)、-N(C_{3-8}环烷基)(C_{1-6}卤代羟烷基)；

环 A 为 

；

环 B 选自 6 元杂芳环；

R_3选自氘、氚、羟基、氨基、卤素基、硝基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{1-6}卤代烷基

氨基、甲基砜基、C_{2-6}酰基、C_{2-6}酯基、C_{2-6}酰胺基、C_{2-6}磺酰胺基、C_{1-6}卤代羟烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基。

t 为 0-5 的整数；

其中每次出现的卤素任选为同位素形式。

实施方案 16.3：根据实施方案 16 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中：

环 A 为 ；

环 B 选自 C_{6-12}芳环、C_{4-8}环烷烃、5-8 元杂芳环；

R_1选自：氘、氚、羟基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基、C_{1-6}烷氨基、卤素、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}酰基、硝基、氰基、羧基、C_{2-6}酯基、氨基、C_{2-6}酰胺基、$-SO_2CH_3$、C_{2-6}磺酰胺基；其中，所述 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和 C_{1-6}烷氨基上的氢原子可以任选地被 1-3 个选自 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、卤素、羟基、OTHP、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)的基团取代，且当两个取代基在同一个 C 原子上时，它们可以与其相连的 C 原子共同形成 3-6 元杂环；

R_3选自：氘、氚、羟基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂芳基、C_{1-6}烷氨基、卤素、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}酰基、硝基、氰基、羧基、C_{2-6}酯基、氨基、C_{2-6}酰胺基、$-SO_2CH_3$、C_{2-6}磺酰胺基；其中所述 C_{1-6}烷氧基和 C_{1-6}烷氨基任选被 1-3 个选自卤素、羟基、OTHP、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)的取代基取代；

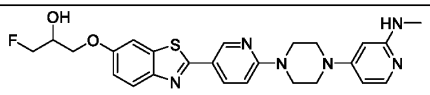
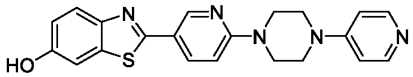
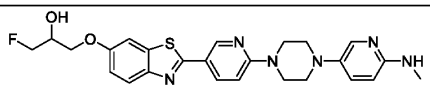
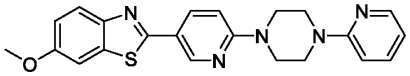
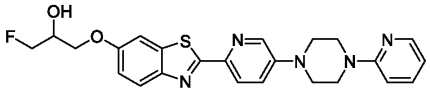
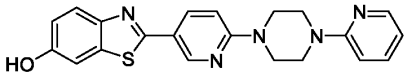
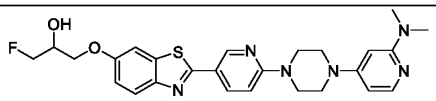
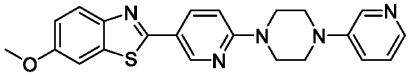
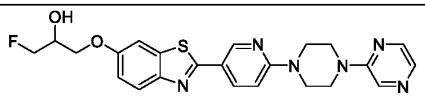
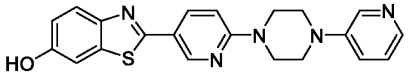
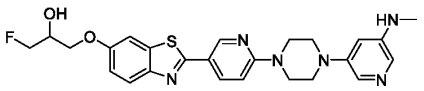
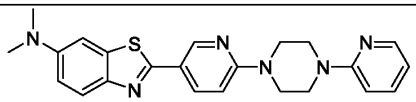
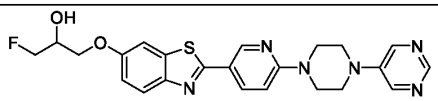
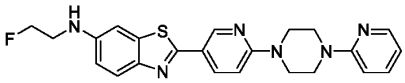
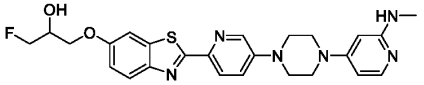
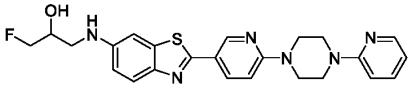
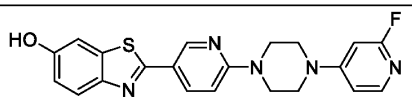
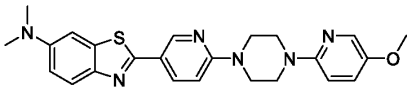
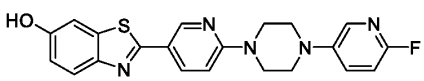
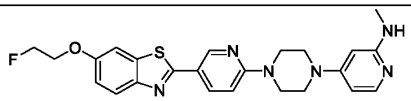
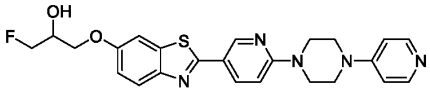
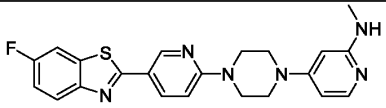
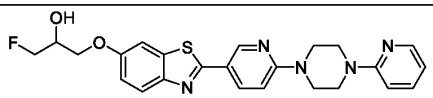
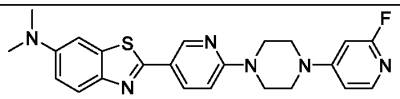
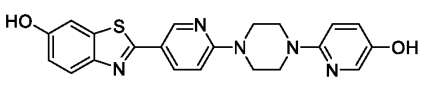
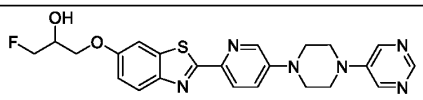
其中所述杂芳基、杂芳环、杂环基和杂环各自独立地含有 1、2、3 或 4 个选自 N、S 或 O 的杂原子；

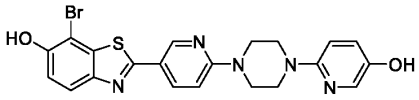
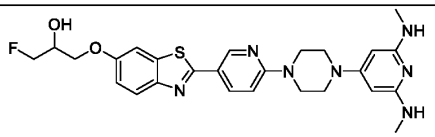
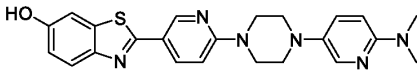
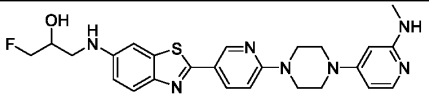
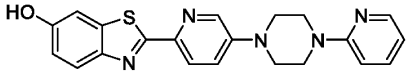
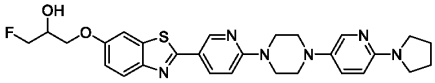
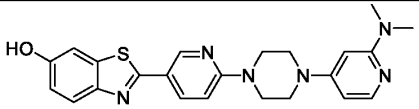
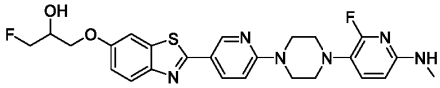
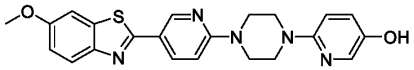
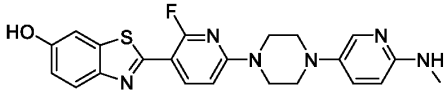
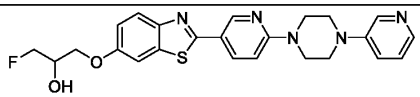
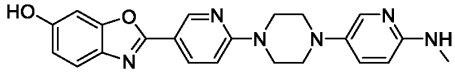
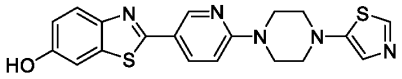
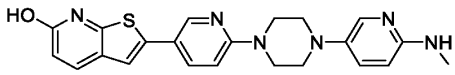
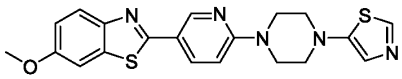
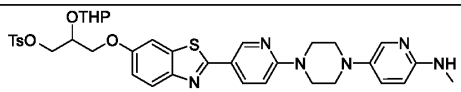
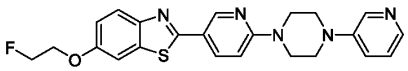
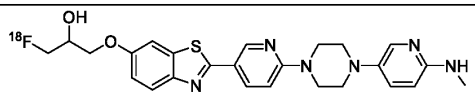
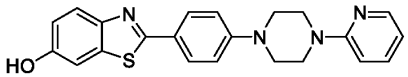
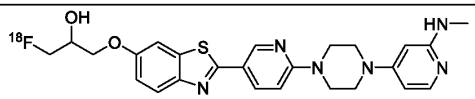
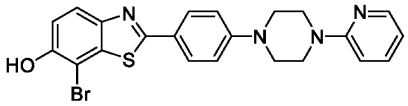
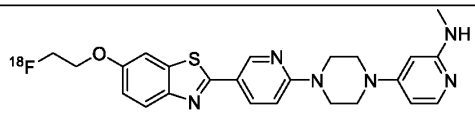
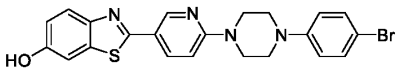
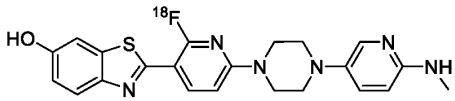
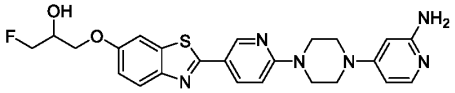
所述卤素包括其同位素。

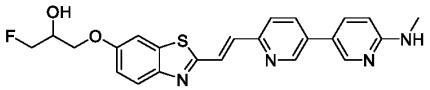
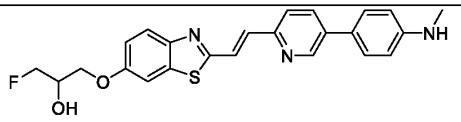
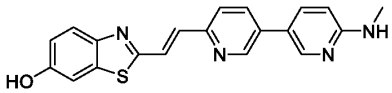
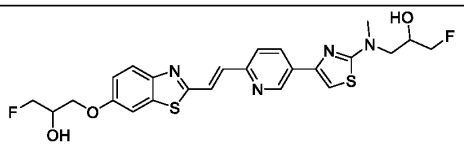
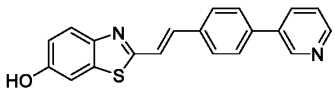
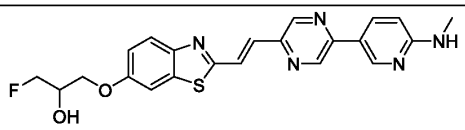
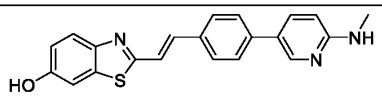
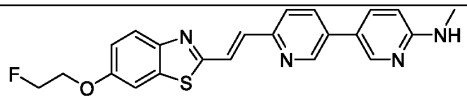
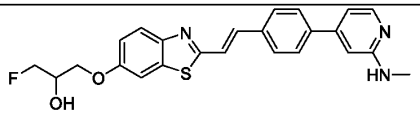
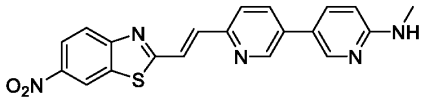
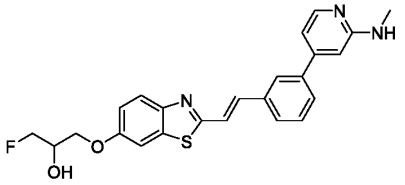
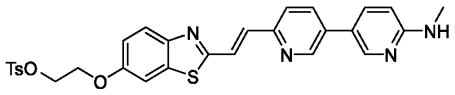
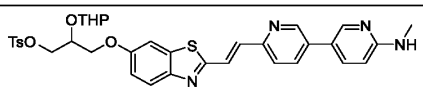
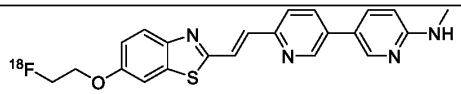
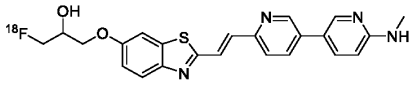
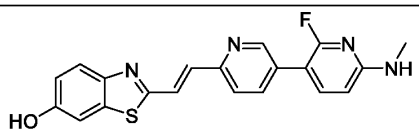
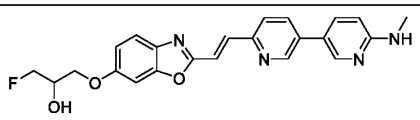
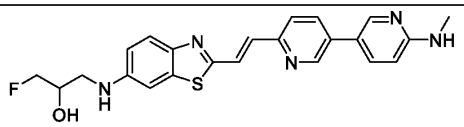
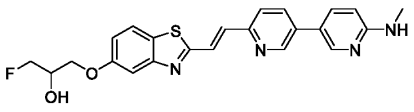
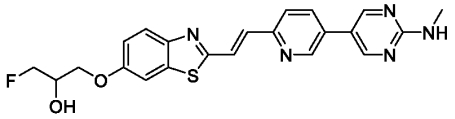
需要说明的是，上述实施方案 15 至实施方案 16.3 中任意一个中，各个变量的具体示例如前述相应实施方案所示例。

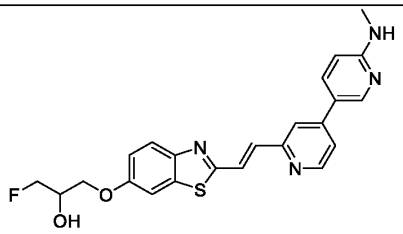
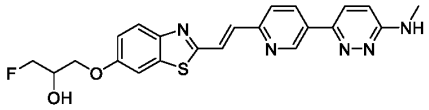
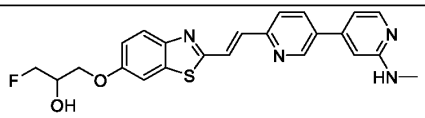
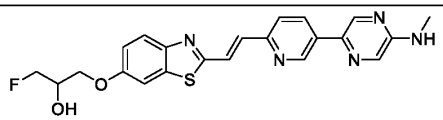
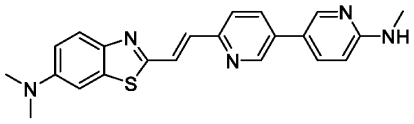
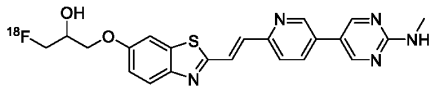
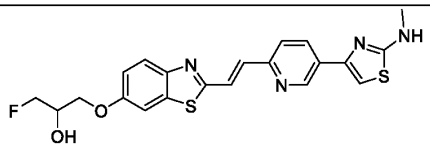
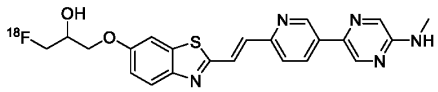
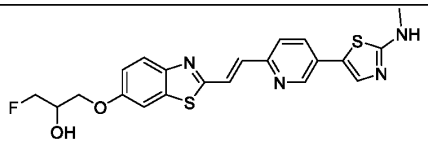
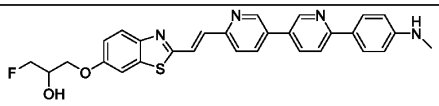
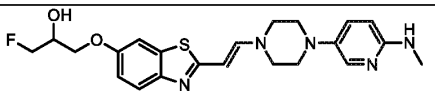
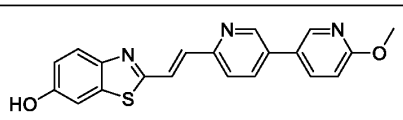
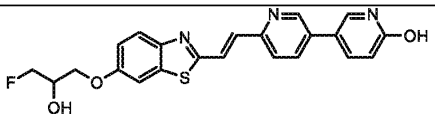
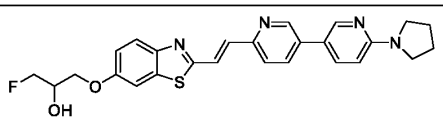
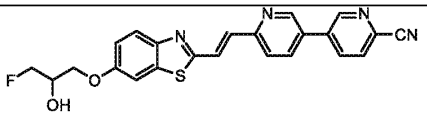
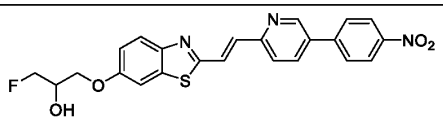
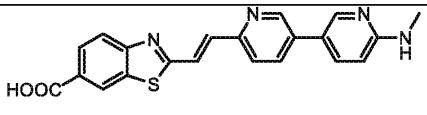
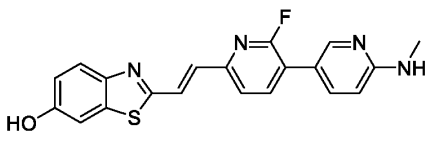
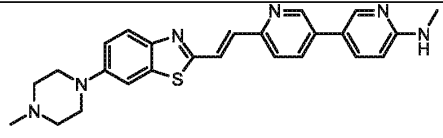
实施方案 17：根据前述任意实施方案的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中同位素变体包含选自 2H、3H、13C、11C、14C、15N、18O、17O、31P、32P、35S、18F 和 36Cl 的原子；优选包含 18F。

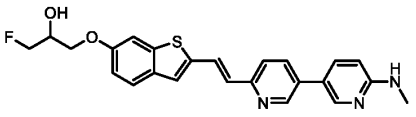
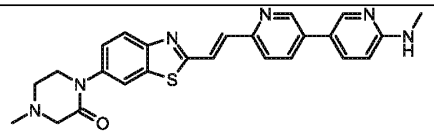
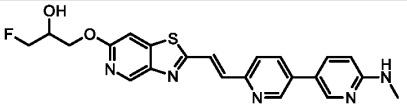
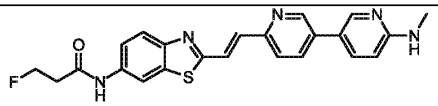
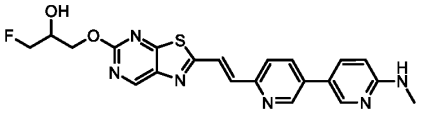
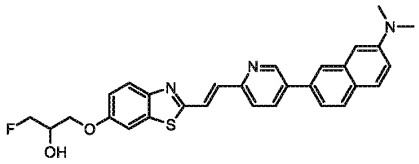
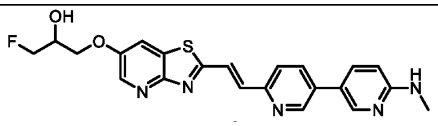
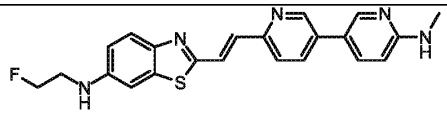
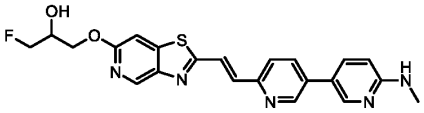
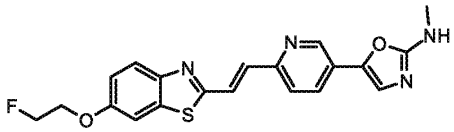
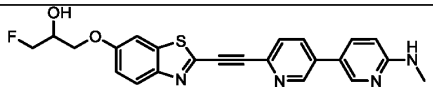
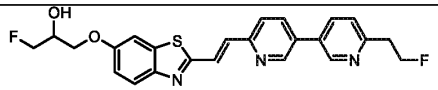
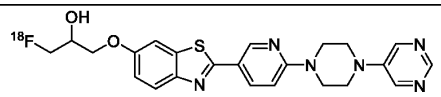
实施方案 18：化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其选自：

I-1		I-26	
I-2		I-27	
I-3		I-28	
I-4		I-29	
I-5		I-30	
I-6		I-31	
I-7		I-32	
I-8		I-33	
I-9		I-34	
I-10		I-35	
I-11		I-36	
I-12		I-37	
I-13		I-38	

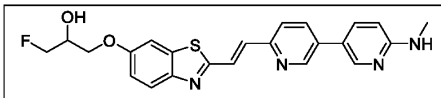
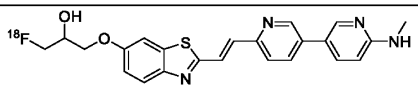
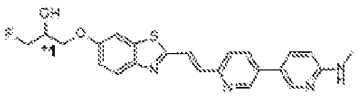
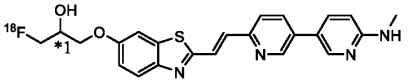
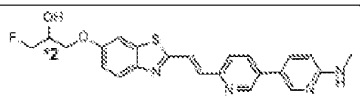
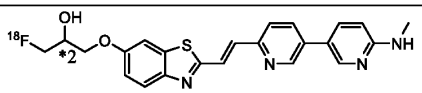
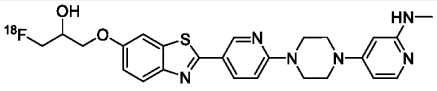
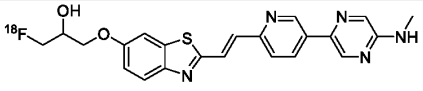
I-14		I-39	
I-15		I-40	
I-16		I-41	
I-17		I-42	
I-18		I-43	
I-19		I-44	
I-20		I-45	
I-21		I-46	
I-22		I-47	
I-23		I-48	
I-24		I-49	
I-25		I-50	
		I-51	

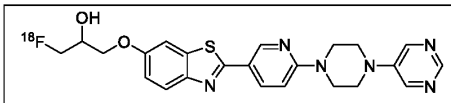
II-1		II-16	
II-2		II-17	
II-3		II-18	
II-4		II-19	
II-5		II-20	
II-6		II-21	
II-7		II-22	
II-8		II-23	
II-9		II-24	
II-10		II-25	

II-11		II-26	
II-12		II-27	
II-13		II-28	
II-14		II-29	
II-15			
III-1		III-13	
III-2		III-14	
III-3		III-15	
III-4		III-16	
III-5		III-17	

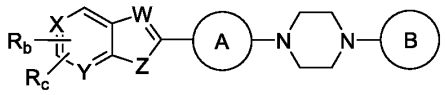
III-6		III-18	
III-7		III-19	
III-8		III-20	
III-9		III-21	
III-10		III-22	
III-11		III-12	
III-23			

在更具体的实施方案中，本发明的化合物选自以下化合物及其立体异构体、或它们药学上可接受的盐或溶剂合物：

	
 对映异构体 1	 对映异构体 1
 对映异构体 2	 对映异构体 2
	

在另外的实施方案中，一些本发明式 A 化合物还可以定义如下：



I

或其在药学上可接受的盐、或其溶剂合物，

其中，X 和 Y 分别独立地选自 CH 或 N；且当所述的 X 或 Y 为 CH 时，所述 CH 上的氢原子可以被 R_b 或 R_c 取代；

W 选自 CH、或 N；

W 和 Z 分别独立地选自 CH_2、NH、O 或 S；

环 A 选自下组：4-8 元饱和环烷烃、苯环、5-8 元杂芳环、4-8 元杂环；

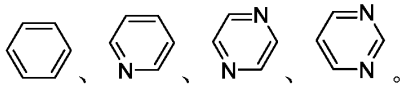
环 B 分别选自下组：萘环、联苯、4-8 元饱和环烷烃、苯环、5-8 元杂芳环、4-8 元杂环；

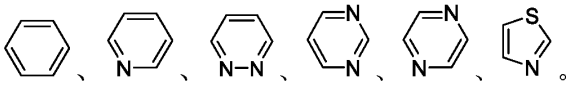
所述环 A 或环 B 上的 0、1、2、3、4 或 5 个氢被选自下组的取代基取代：氘、氚、羟基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代羟烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂芳基、C_{1-6} 烷基氨基、卤素基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基氨基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{2-6} 酰基、C_{1-6} 羟烷基、硝基、氰基、羧基、C_{2-6} 酯基、氨基、C_{2-6} 酰胺基、甲基砜基、C_{2-6} 磺酰胺基；

R_b 和 R_c 各自独立地选自下组：氘、氚、羟基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代羟烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基、C_{1-6} 烷基氨基、卤素、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基氨基、C_{1-6} 卤代羟烷氨基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{2-6} 酰基、C_{1-6} 羟烷基、硝基、氰基、羧基、C_{2-6} 酯基、氨基、C_{2-6} 酰胺基、甲基砜基、C_{2-6} 磺酰胺基，或 JR'；其中，所述 C_{1-6} 烷氧基上 0、1、2 或 3 个氢原子可以被 R_d 和 R_e 取代，所述 R_d 和 R_e 各自独立地选自下组：C_{1-6} 烷氧基、卤素、羟基、TsO、OTHP、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)，且当 R_d 和 R_e 取代在同一个 C 原子上时，R_d、R_e 可以与其相连的 C 原子共同形成 3-6 元杂环；J 为 O 或 NR_a；R_a 选自下组：氢、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、3-8 元环烷基；R'选自下组：氢、甲基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、被羟基取代的 C_{1-6} 卤代烷基，其中，所述 C_{1-6} 烷基上 0、1、2 或 3 个氢原子可以被-O-(3-6 元杂环基)或-O-(对甲苯磺酰基)取代；

所述杂芳基、杂芳环、杂环基和杂环各自独立地含有 1、2、3 或 4 个选自 N、S 或 O 的杂原子；

所述卤素包括其同位素。

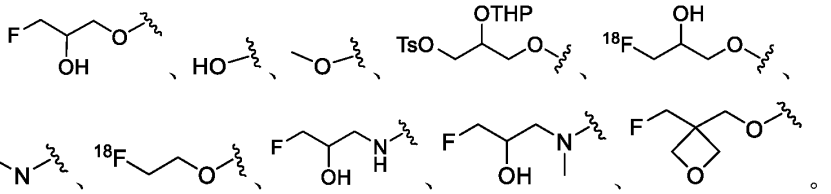
在一优选例中，所述环 A 选自下组：6-8 元芳香环、5-8 元杂芳环；较佳地，所述环 A 选自下组：。

在一优选例中，所述环 B 选自下组：苯环、5-8 元杂芳环；较佳地，所述环 B 选自下组：。

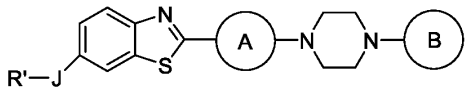
在一优选例中，所述 R_b 为氢或卤素，R_c 为 W-R’，

其中，W 为 O 或 NR_a，R_a 选自下组：氢、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、3-8 元环烷基；

R’选自下组：氢、甲基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、被羟基取代的 C_{1-6} 卤代烷基，其中，所述 C_{1-6} 烷基上 0、1、2 或 3 个氢原子可以被-O-(3-6 元杂环基)或-O-(对甲苯磺酰基)取代；

优选地，R_c 选自下组：。

在一优选例中，所述化合物包括如式 I’所示的化合物、或其在药学上可接受的盐、或其溶剂合物，



I'

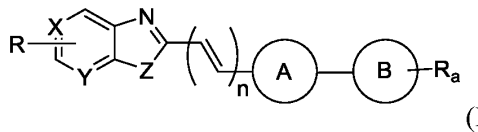
其中，J 为 O 或 NR_a；R_a 选自下组：氢、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、3-8 元环烷基；

R’选自下组：氢、甲基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、被羟基取代的 C_{1-6} 卤代烷基，其中，所述 C_{1-6} 烷基上 0、1、2 或 3 个氢原子可以被-O-(3-6 元杂环基)或-O-(对甲苯磺酰基)取代；

环 A 为 ；

环 B 的定义如权利要求 1 所述。

在另外的实施方案中，一些本发明式 A 化合物还可以定义如下：



(II)

或其在药学上可接受的盐、或其溶剂合物，

其中，X 和 Y 分别独立地选自 CH 或 N；且当所述的 X 或 Y 为 CH 时，所述 CH 上的氢原子可以被 R 取代；

Z 选自 CH_2、O、NH 或 S；

n 为 1、2 或 3；

环 A 选自下组：6-8 元饱和环烷烃、苯环、5-8 元杂芳环、6-8 元杂环；

环 B 选自下组：萘环、联苯、苯环、4-8 元饱和环烷烃、5 元杂芳环（如吡啶）、7-8 元杂芳环；

R 选自下组：氘、氚、羟基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂芳基、C_{1-6} 烷氨基、卤素、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氨基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{2-6} 酰基、硝基、氰基、羧基、C_{2-6} 酯基、氨基、C_{2-6} 酰胺基、甲基砜基、C_{2-6} 磺酰胺基；其中，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氨基上 0、1、2 或 3 个氢原子可以被 R_b 或 R_c 取代，所述 R_b 和 R_c 各自独立地选自下组：C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、TsO、OTHP、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)，且当 R_b 和 R_c 取代在同一个 C 原子上时，R_b、R_c 可以与其相连的 C 原子共同形成 3-6 元杂环；

R_a 选自下组：氘、氚、羟基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂芳基、C_{1-6} 烷氨基、卤素、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{2-6} 酰基、硝基、氰基、羧基、C_{2-6} 酯基、氨基、C_{2-6} 酰胺基、甲基砜基、C_{2-6} 磺酰胺基；其中，所述 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氨基上 0、1、2 或 3 个氢原子可以被选自下组的取代基取代：卤素、羟基、TsO、OTHP、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)；

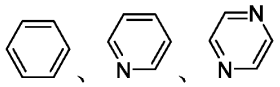
除非特别说明，上述各个基团上的 0、1、2、3、4 或 5 个氢可以进一步被选自下组的取代基取代：氘、氚、羟基、卤素、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代羟烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂芳基、C_{1-6} 烷氨基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氨基、C_{1-6} 卤代羟烷氨基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、酰基、C_{1-6} 羟烷基、硝基、氰基、羧基、酯基、氨基、酰胺基、甲基砜基、磺酰胺基；

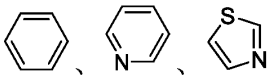
所述杂芳基、杂芳环、杂环基和杂环各自独立地含有 1、2、3 或 4 个选自 N、S 或 O 的杂原子；

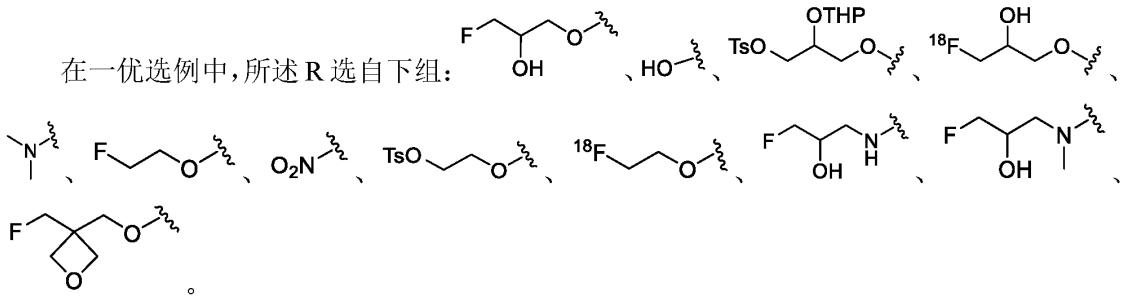
所述卤素包括其同位素。

在另一优选例中，所述-O-(3-6 元杂环基)为-O-(四氢吡喃基)。

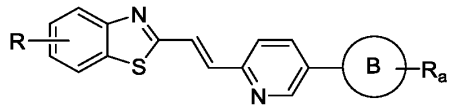
在一优选例中，所述环 A 选自下组：6-8 元芳香环、5-8 元杂芳环；较佳地，所述环 A 选

自下组：。

在一优选例中，所述环 B 选自下组：苯环、5-8 元杂芳环；较佳地，所述环 B 选自下组：。

在一优选例中，所述 R 选自下组：。

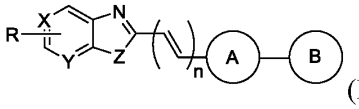
在一优选例中，所述化合物包括如式 I'所示的化合物、或其在药学上可接受的盐、或其溶剂合物，



II'

其中，环 B、R 和 R_a 的定义如上所述。

在另外的实施方案中，一些本发明式 A 化合物还可以定义如下：



(III)

或其在药学上可接受的盐、或其溶剂合物，

其中，X 和 Y 分别独立地选自 CH 或 N；

Z 选自 CH_2、O、NH 或 S；

n 为 1、2 或 3；

环 A 选自下组：6-8 元饱和环烷烃、苯环、5-8 元杂芳环、6-8 元杂环；

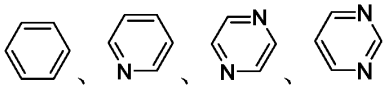
环 B 为 6 元杂芳环；

所述环 A 或环 B 上的 0、1、2、3、4 或 5 个氢被选自下组的取代基取代：氘、氚、羟基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代羟烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂芳基、C_{1-6} 烷氨基、卤素、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氨基、C_{1-6} 卤代羟烷氨基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、酰基、C_{1-6} 羟烷基、硝基、氰基、羧基、C_{2-6} 酯基、氨基、C_{2-6} 酰胺基、甲基砜基、C_{2-6} 磺酰胺基；

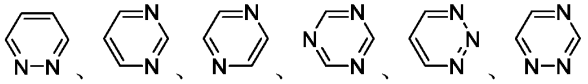
R 选自下组：氘、氚、羟基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂芳基、C_{1-6}烷氨基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}酰基、C_{1-6}羟烷基、硝基、氰基、羧基、C_{2-6}酯基、氨基、C_{2-6}酰胺基、甲基砜基、C_{2-6}磺酰胺基；其中，所述 C_{1-6}烷氧基和 C_{1-6}烷氨基上 0、1、2 或 3 个氢原子可以被 R_b 或 R_c 取代，所述 R_b 和 R_c 各自独立地选自下组：C_{1-6}烷氧基、卤素、羟基、TsO、OTHP，且当 R_b 和 R_c 取代在同一个 C 原子上时，R_b、R_c 可以与其相连的 C 原子共同形成 3-6 元杂环；

所述杂芳基、杂芳环、杂环基和杂环各自独立地含有 1、2、3 或 4 个选自 N、S 或 O 的杂原子；

所述卤素包括其同位素。

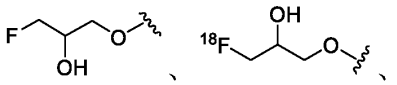
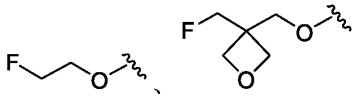
在一优选例中，，所述环 A 选自下组：。

在一优选例中，所述环 B 为含有 2 或 3 个选自 N、S 或 O 杂原子的 6 元杂芳基；

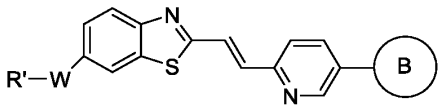
优选地，环 B 选自下组：。

在一优选例中，所述 R 为 W-R’，

其中，W 为 O 或 NR_a；所述 R_a 选自下组：C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、3-8 元环烷基；

R’为被羟基取代的 C_{1-6} 卤代烷基，优选地选自下组：、。

在一优选例中，所述化合物包括如式 I’所示的化合物、或其在药学上可接受的盐、或其溶剂合物，



III’

其中，W 为 O 或 NR_a，R_a 选自下组：C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、3-8 元环烷基；

R’选自下组：被羟基取代的 C_{1-6}卤代烷基、未取代的 C_{1-6}卤代烷基；

环 B 的定义如上所述。

需要说明的是，对于式(I)、(II)、(III)化合物，除上文定义外，其中各个取代基分别可以具有上文对式(A)中对应取代基所一般、具体或优选定义的含义，这些取代基或其任意组合所形成的技术方案由此也为本发明所涵盖。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

本发明的主要优点：

本申请化合物结构新颖，可以特异性识别 α-突触核蛋白聚集体，可以用于制备治疗或诊断与 α-突触核蛋白聚集体和其他错误折叠蛋白相关的神经退行性疾病相关的药物，具有重大的临床意义。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物能够识别 α-突触核蛋白聚集体，并且用于治疗或诊断与 α-突触核蛋白聚集体以及其他病理性聚集蛋白相关的神经退行性疾病(如帕金森病、路易小体痴呆、多系统萎缩、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化等)。因此本发明的化合物及其立体异构体、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其晶型、其同位素衍生物、其前药、其代谢产物、其溶剂化物或其水合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗(稳定、减轻或治愈)或诊断与 α-突触核蛋白聚集体以及其他病理性聚集蛋白相关的神经退行性疾病(如帕金森病、路易小体痴呆、多系统萎缩、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、进行性核上性麻痹、进行性肌萎缩症等)相关的药物。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物及药学上可以接受的赋形剂或载体。通常，药物组合物含有 1-2000 mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 10-200 mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

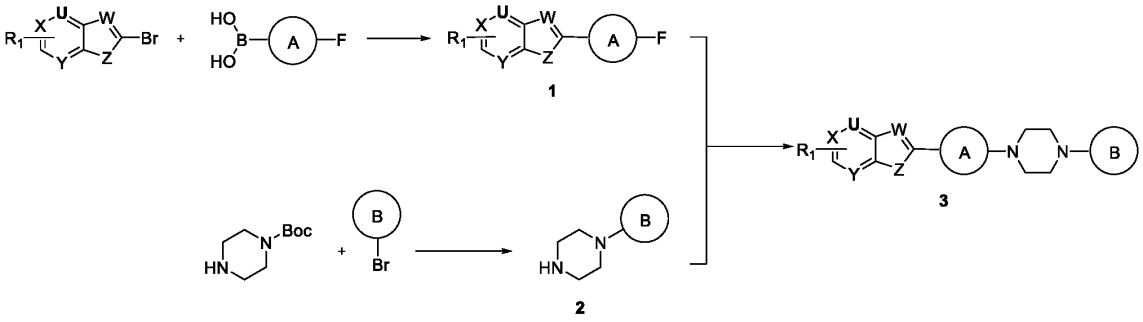
本发明化合物或药物组合物的施用方式包括但不限于静脉内注射。

本发明化合物可以单独施用，或者与其他药学上可接受的化合物联合施用。

制备方法

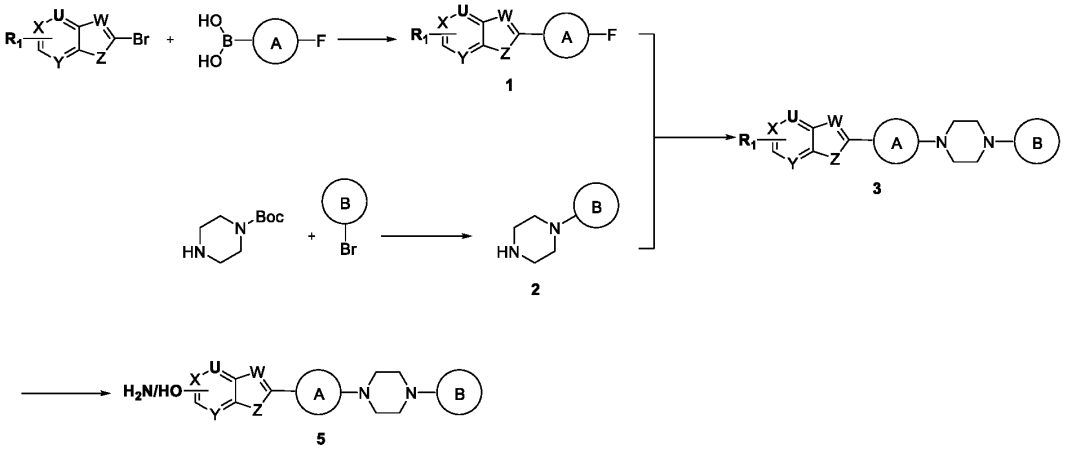
一方面，本申请提供了一种式(A-1)化合物的制备方法，包括以下方法：

方法1：R_1不为羟基、氨基、C_{1-6}卤代羟烷氧基、C_{1-6}卤代羟烷氨基、C_{1-6}卤代烷氧基或C_{1-6}卤代烷氨基时，



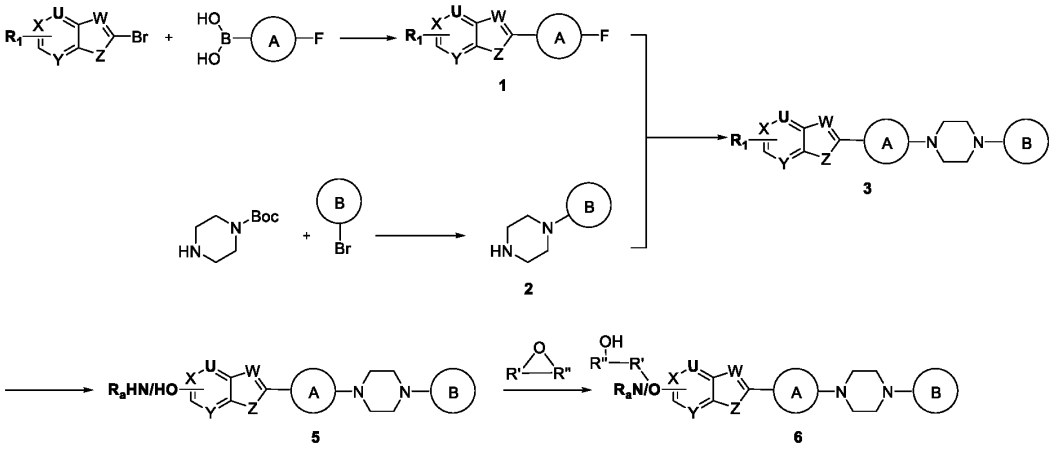
其中X、Y、U、Z、W、环A和环B的定义如上所述；

方法 2：R_1 为任选取代的羟基或任选取代的氨基且所述取代基为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基时，



其中 X、Y、U、Z、W、环 A 和环 B 的定义如上所述；

方法 3：R_1 为取代的 C_{1-6} 烷氧基或取代的 C_{1-6} 烷氨基，且取代基选自卤素和 OH 时，



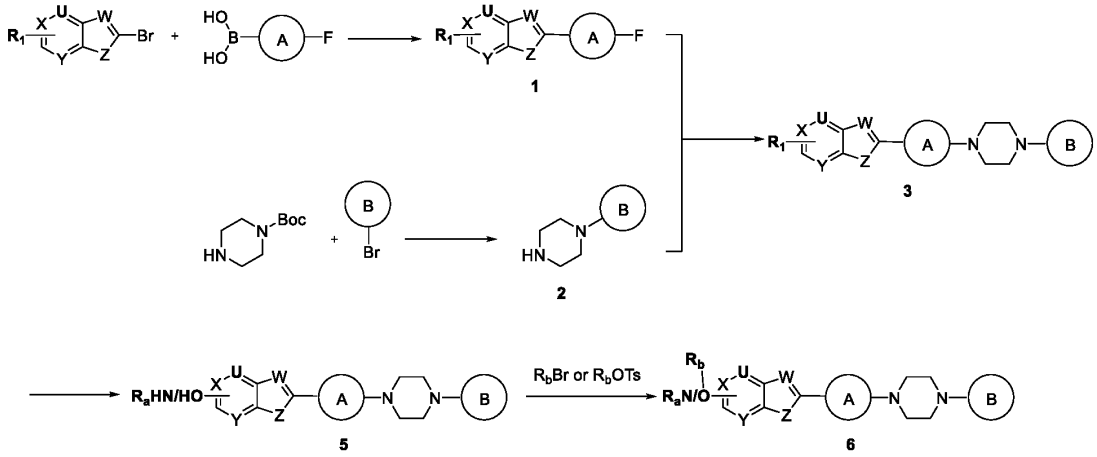
其中 R'选自-C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

R''选自 C_{1-6} 卤代烷基；

R_a 选自 H 或-C_{1-6} 烷基；

X、Y、U、Z、W、环 A 和环 B 的定义如上所述；

方法 4：R_1 为取代的 C_{1-6} 烷氧基或取代的 C_{1-6} 烷氨基，且取代基选自卤素、-O-(对甲苯磺酰基)、-O-(3-6 元杂环基)时，



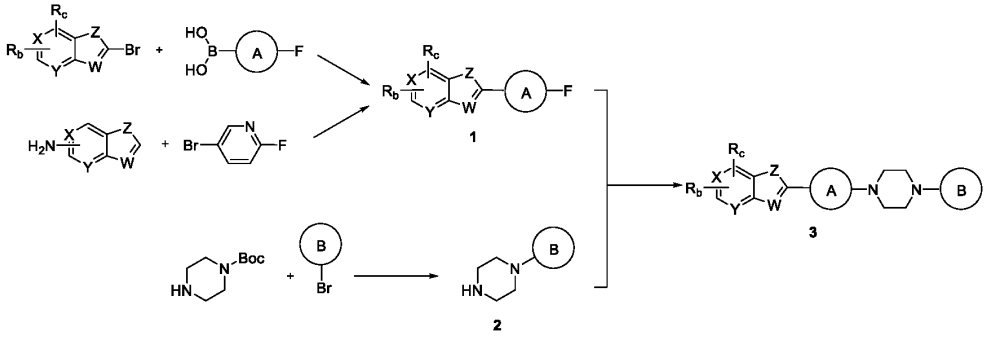
其中R_b为C_{1-6}烷基，且其0、1、2、3、4或5个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-O-(对甲苯磺酰基)、-O-(3-6元杂环基)；

R_a选自H或-C_{1-6}烷基；

X、Y、U、Z、W、环A和环B的定义如上所述。

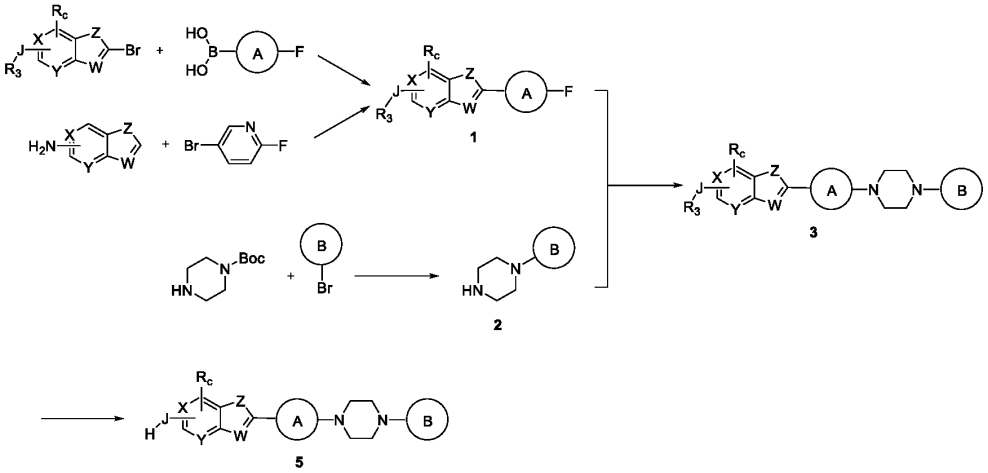
在这方面，当式(A)化合物采用上文说明书所示的式(I)定义时，其相应的制备方法也可以表示如下：

方法1. R_b不为羟基、氨基、C_{1-6}卤代羟烷氧基、C_{1-6}卤代羟烷氨基、C_{1-6}卤代烷氧基或C_{1-6}卤代烷氨基时



R_c、X、U、Z、W、环A和环B的定义如上所述；

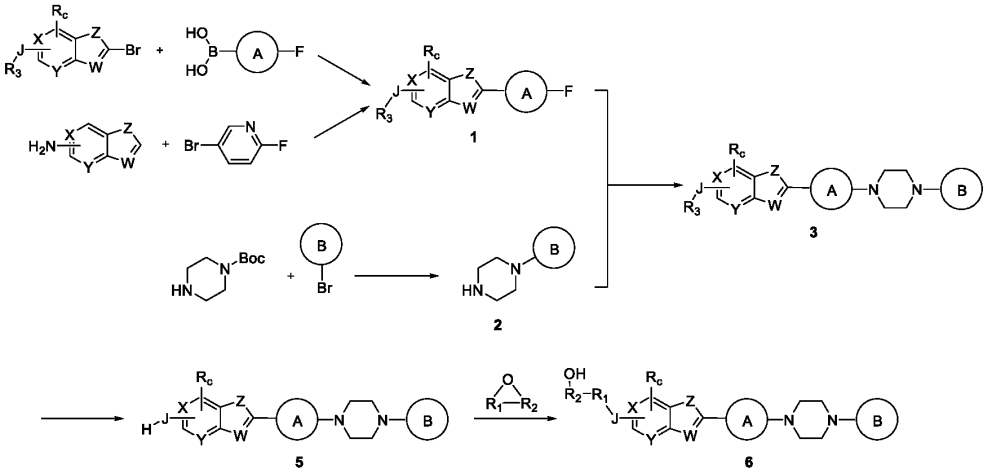
方法 2. R_b 为羟基或氨基时



其中，R_3 为 C1-6 烷基或 C1-6 环烷基；

R_c、X、U、Z、W、环 A 和环 B 的定义如上所述；

方法 3. R_b 为 C_{1-6} 卤代羟烷氧基或 C_{1-6} 卤代羟烷氨基时

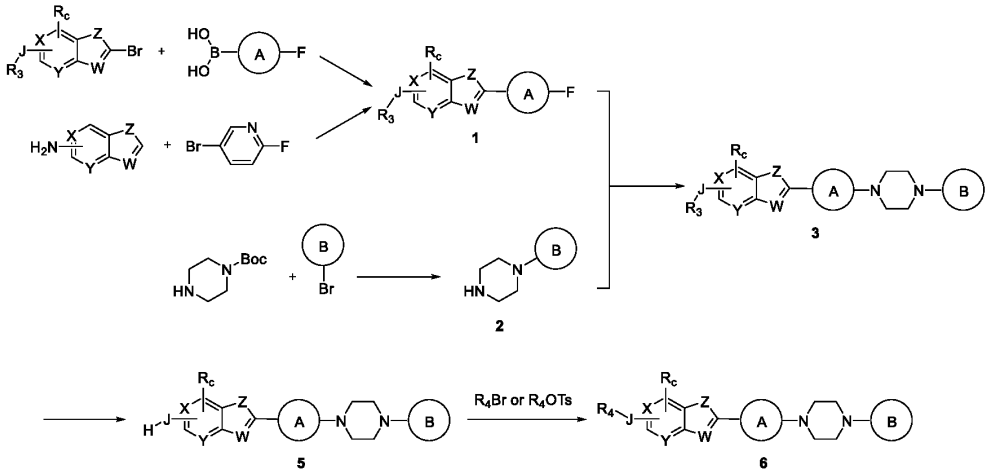


其中，所述 R_1 选自下组：C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、3-8 元环烷基；

所述 R_2 选自下组：C_{1-6} 卤代烷基；

R_3、R_c、J、X、U、Z、W、环 A 和环 B 的定义如上所述；

方法 4. R_b 为 C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氨基时

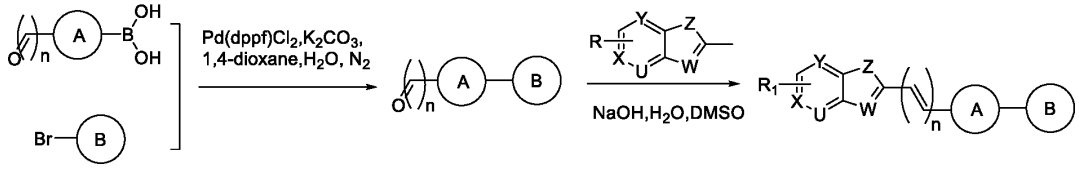


其中，R_4选自下组：C_{1-6}烷基，且所述C_{1-6}烷氧基上的0、1、2、3、4或5个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-O-(对甲苯磺酰基)、-O-(3-6元杂环基)；

R_3、R_c、J、X、U、Z、W、环A和环B的定义如上所述。

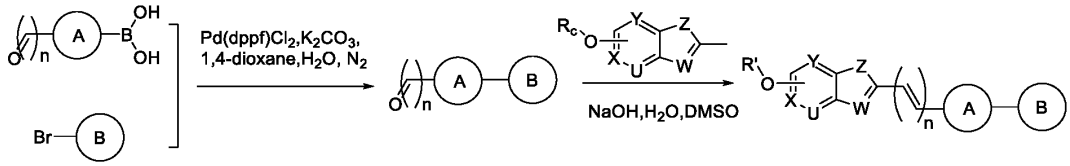
另一方面，本申请提供了如式(A-2)所示的化合物的制备方法，包括下述方法：

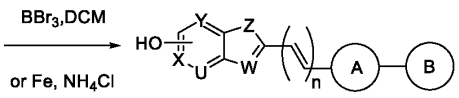
方法 1：当 R_1 不为羟基、C_{1-6} 羟烷氧基、C_{1-6} 卤代羟烷氧基或 C_{1-6} 卤代羟烷氨基时，



其中，所述 X、Y、U、W、Z、n、环 A 和环 B 的定义如上文所述；

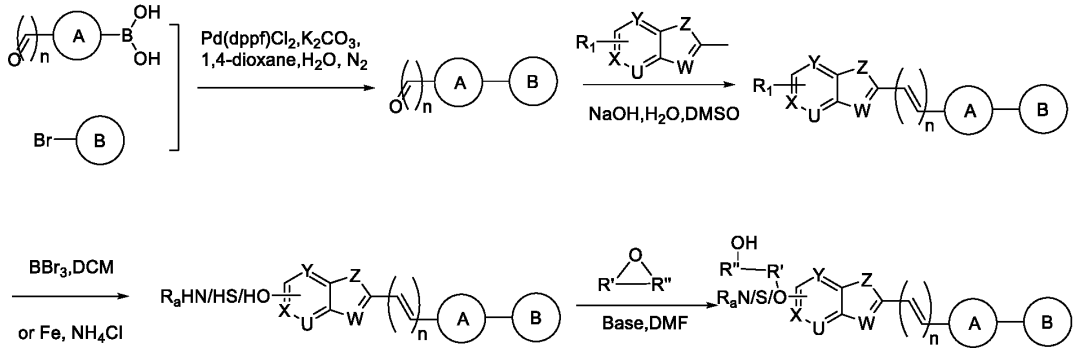
方法 2：当 R_1 为羟基时，





其中，R_c 选自：C_{1-6} 卤代烷基；所述 X、Y、U、W、Z、n、环 A 和环 B 的定义如上所述；

方法 3：当 R_1 为 C_{1-6} 卤代羟烷氧基或 C_{1-6} 卤代羟烷氨基时



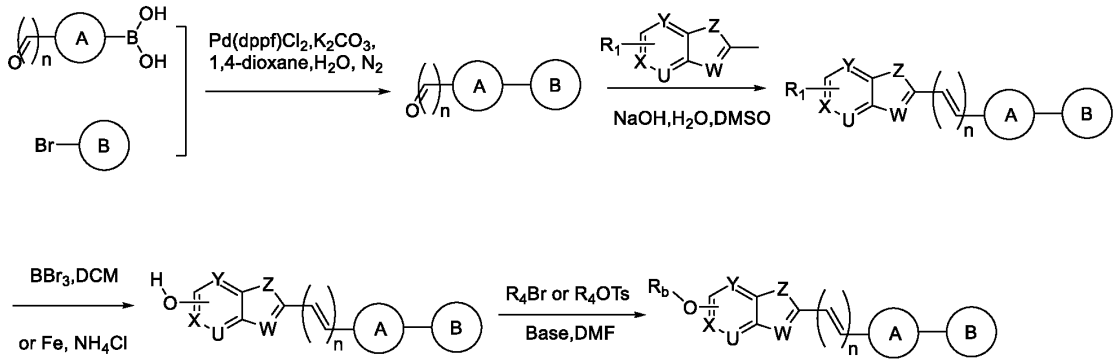
其中，R’选自下组：C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

R’’选自下组：C_{1-6}卤代烷基；

R_a选自 H 或-C_{1-6}烷基；

X、Y、U、W、Z、n、环 A 和环 B 的定义如上所述；

方法 4：R_1为C_{1-6}烷氧基，且所述C_{1-6}烷氧基任选被 1-5 个选自下组的取代基取代：卤素、-O-(对甲苯磺酰基)、-O-(3-6 元杂环基)，

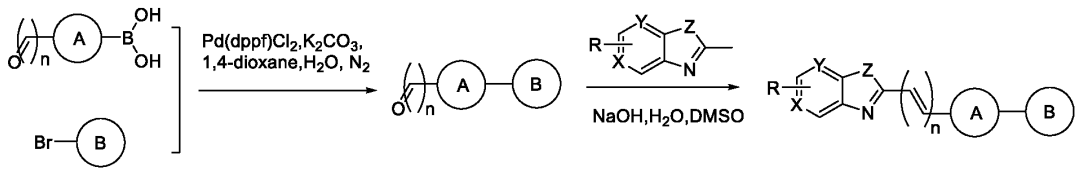


其中，所述R_b选自下组：C_{1-6}烷基，且其 0、1、2、3、4 或 5 个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-O-(对甲苯磺酰基)、-O-(3-6 元杂环基)；

所述 W、U、X、Y、Z、n、环 A 和环 B 的定义如上所述。

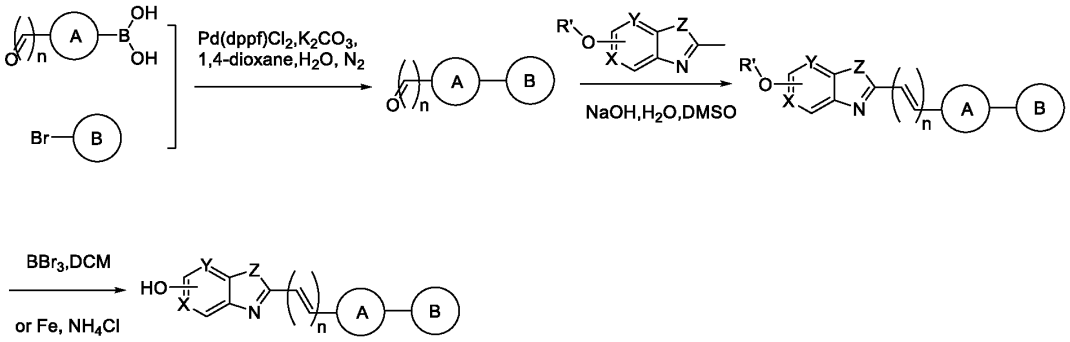
在这方面，当式(A)化合物采用上文说明书所示的式(II)或式(III)定义时，其相应的制备方法也可以表示如下：

方法 1：当 R 不为羟基、C_{1-6}羟烷氧基、C_{1-6}卤代羟烷氧基或C_{1-6}卤代羟烷氨基时，



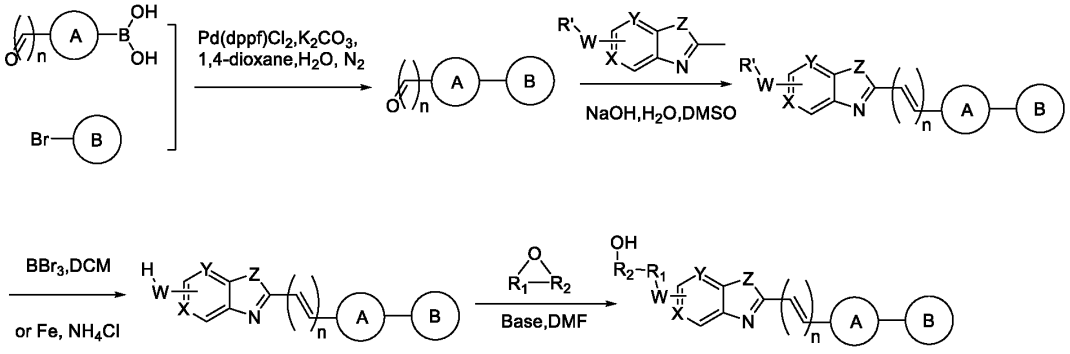
其中，所述 X、Y、Z、n、环 A 和环 B 的定义如上所述；

方法 2：当 R 羟基时，



其中，R'选自：C_{1-6} 卤代烷基；所述 X、Y、Z、n、环 A 和环 B 的定义如上所述；

方法 3：当 R 为 C_{1-6} 卤代羟烷氧基或 C_{1-6} 卤代羟烷氨基时



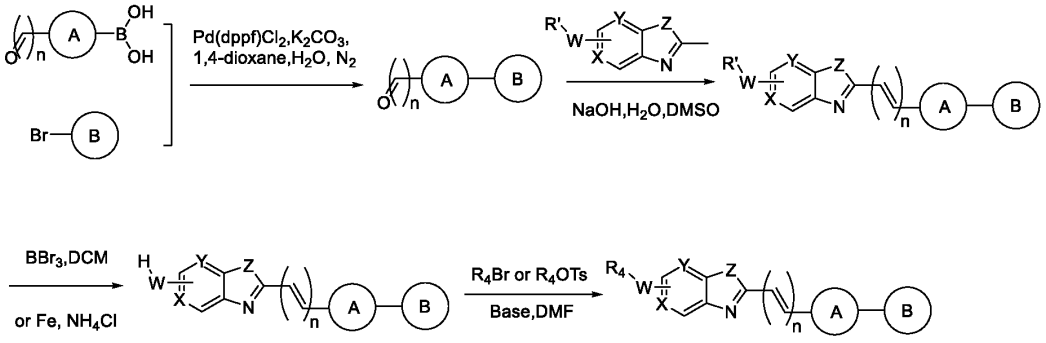
其中，所述 W 为 O、S 或 NH；

所述 R_1 选自下组：C_{1-6} 烷基、、C_{1-6} 卤代烷基、3-8 元环烷基；

所述 R_2 选自下组：C_{1-6} 卤代烷基；

所述 X、Y、Z、n、环 A 和环 B 的定义如上所述；

方法 4：R 为 C_{1-6} 烷氧基，且所述 C_{1-6} 烷氧基上的 0、1、2、3、4 或 5 个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-O-(对甲苯磺酰基)、-O-(3-6 元杂环基)，



其中，所述 R_4 选自下组：C_{1-6} 烷基，且所述 C_{1-6} 烷氧基上的 0、1、2、3、4 或 5 个氢原子被

选自下组的取代基取代：卤素、-O-(对甲苯磺酰基)、-O-(3-6 元杂环基)；

所述W、X、Y、Z、n、环A和环B的定义如上所述。

缩略词

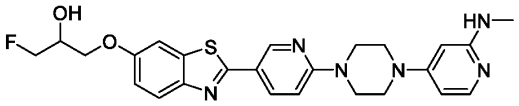
Ts：对甲苯磺酰基

THP：四氢吡喃基

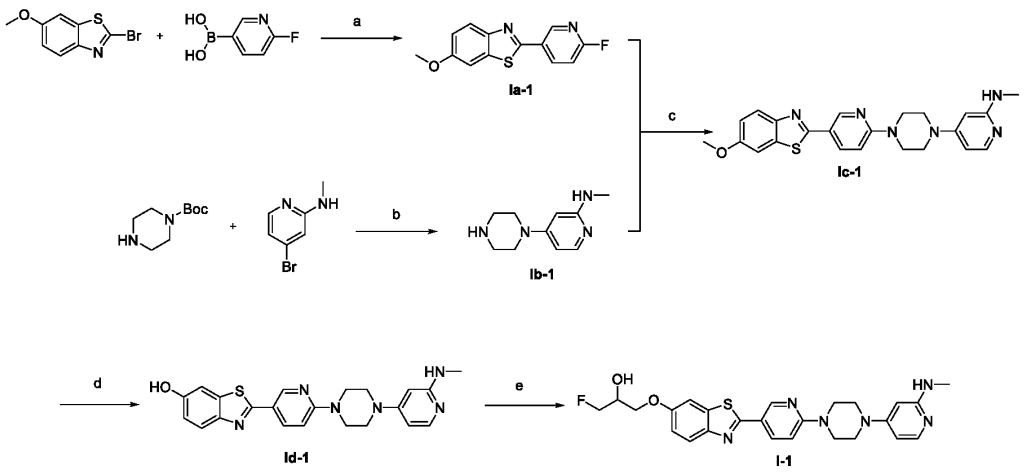
Ex-vivo：体外活体实验

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件进行。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或购自于多个试剂公司的市售品。化合物的结构是通过核磁共振(NMR)和/或质谱来确定的。

实施例 I-1：化合物 I-1 的制备



化合物 I-1 合成路线：



第一步：制备中间体 Ia-1

将 6-甲氧基-2-溴苯并噻唑(537 mg, 3 mmol)、2-氟-5-吡啶硼酸(423 mg, 3 mmol)溶解与 15 mL 溶剂(1,4-dioxane：H_2O = 4:1)中。加入 K_2CO_3(1.24 g, 9 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$(219 mg, 0.3 mmol)，N_2 保护，80℃反应 8h。随后将反应液倒入 100 mL 饱和 NH_4Cl 溶液中，用乙酸乙酯萃取三次，食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，随后用柱层析纯化得到 Ia-1 为淡黄色固体，

产率为 49%，ESI-MS (positive)：261.0 $[M + 1]^+$。

第二步：制备中间体 Ib-1

将 1-叔丁氧羰基哌嗪(373 mg, 2 mmol)、4-溴-2-(甲基氨基)吡啶(357 mg, 2 mmol)、Cs_2CO_3(1.96 g, 6 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(36 mg, 0.04 mmol)、XantPhos (70 mg, 0.12 mmol)加入圆底烧瓶中，加入 10 mL THF，N_2 保护，80℃反应 12h。反应结束后真空减压蒸馏去除 THF，加入 20 mL 乙酸乙酯溶解产物，食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，随后用柱层析纯化。纯化后产物溶解于 20 mL 二氯甲烷中，加入 2 mL 三氟乙酸室温搅拌 2h。真空减压蒸馏去除溶剂，得到中间体 Ib-1 为黄色固体，产率 57%，ESI-MS (positive)：193.1 $[M + 1]^+$。

第三步：制备中间体 Ic-1

将中间体 Ia-1(0.2 mmol)与 Ib-1(0.2 mmol)溶于 1 mL NMP 之中，加入 DIPEA(200 μL, 1 mmol)，N_2 保护，180℃微波反应 4h。反应结束后加入 10 mL 水，加入 20 mL 乙酸乙酯萃取，食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，随后用柱层析纯化得到 Ic-1 为淡黄色固体，产率 50 %，ESI-MS (positive)：432.8 $[M + 1]^+$。

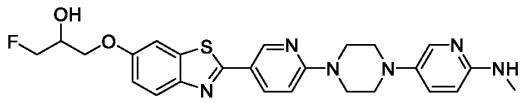
第四步：制备中间体 Id-1

将中间体 Ic-1(0.1 mmol)溶解于 0.3 mL 二氯甲烷中，将溶液冷却至-78℃，随后滴加 BBr_3(0.3 mL, 1 M in DCM)，室温反应 12h。反应结束后将反应液倒入 5 mL 水中，用 20 mL 乙酸乙酯萃取，食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，蒸干得到中间体 Id-1 为黄色固体，产率 81 %，ESI-MS (positive)：418.9 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 – 11.98 (m, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 4H), 3.76 – 3.71 (m, 4H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

第五步：制备产物 **I-1**

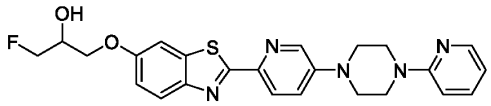
将中间体 Id-1(0.05 mmol)溶解与 0.5 mL DMF 中，加入 K_2CO_3(20 mg, 0.15 mmol)与环氧氯丙烷(8 μL, 0.1 mmol)，溶液于 80℃反应 4h。反应结束后将反应液进行柱层析纯化得到终产物 **I-1** 为淡黄色固体，产率 61%，ESI-MS (positive)：495.0 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.58 (dd, J = 9.5, 4.3 Hz, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 3H), 3.88 - 3.83 (m, 4H), 3.76 - 3.72 (m, 4H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H)。

实施例 I-2：化合物 I-2 的制备



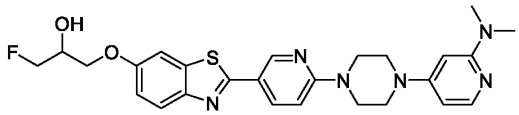
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶。得到化合物 **I-2** 为黄色固体，收率 21%，ESI-MS (positive)：495.0 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 3H), 4.62 – 4.58 (m, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 3H), 3.82 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.14 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.91 (s, 3H)。

实施例 I-3：化合物 I-3 的制备



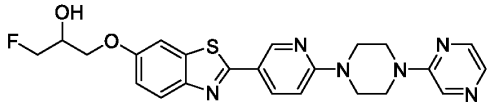
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 2-氟-5-吡啶硼酸替换为 3-氟-6-吡啶硼酸；把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴吡啶。得到化合物 **I-3** 为淡黄色固体，收率 5%。ESI-MS (positive)：466.1 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 6.82 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 4H), 3.59 - 3.55 (m, 4H)。

实施例 I-4：化合物 I-4 的制备



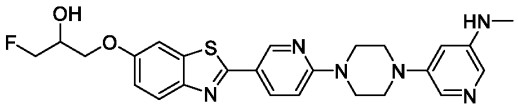
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 4-溴-2-(二甲氨基)吡啶。得到化合物 **I-4** 为黄色固体，收率 11%。ESI-MS (positive)：509.0 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 3H), 3.87 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.13 (s, 6H)。

实施例 I-5：化合物 I-5 的制备



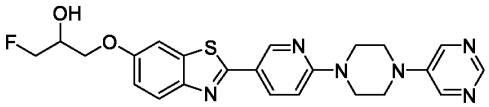
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴吡嗪。得到化合物 **I-5** 为棕色固体，收率 15%。ESI-MS (positive)：467.2 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 3H), 3.83 - 3.79 (m, 4H), 3.75 - 3.71 (m, 4H)。

实施例 I-6：化合物 I-6 的制备



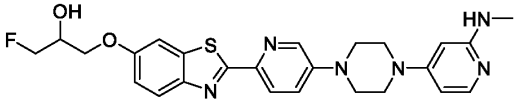
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-3-(甲基氨基)吡啶。得到化合物 **I-6** 为黄色固体，收率 22%。ESI-MS (positive)：495.2 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 9.5, 4.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.38 - 3.30 (m, 4H), 2.80 (s, 3H)。

实施例 I-7：化合物 I-7 的制备



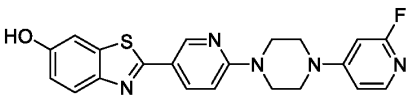
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-嘧啶。得到化合物 **I-7** 为棕色固体，收率 9%。ESI-MS (positive)：467.0 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 - 8.75 (m, 1H), 8.66 - 8.53 (m, 3H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 4.66 - 4.53 (m, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H)。

实施例 I-8：化合物 I-8 的制备



采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 2-氟-5-吡啶硼酸替换为 3-氟-6-吡啶硼酸。得到化合物 **I-8** 为黄色固体，收率 20%。ESI-MS (positive)：495.1 $[M+1]^+$。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.98 – 5.90 (m, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 3H), 3.76 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.58 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

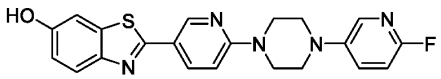
实施例 I-9：化合物 I-9 的制备



采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 4-溴-2-氟-吡

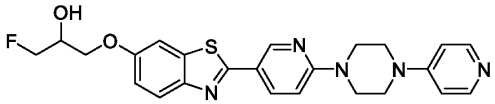
啶。得到化合物 **I-9** 为黄色固体，收率 6%。ESI-MS (positive)：408.0 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 4H), 3.59 – 3.54 (m, 4H)。

实施例 I-10：化合物 I-10 的制备



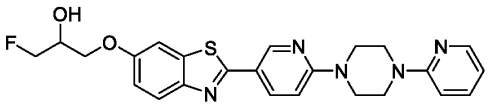
采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-2-氟-吡啶。得到化合物 **I-10** 为黄色固体，收率 11%。ESI-MS (positive)：408.0 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.28 (t, J = 5.1 Hz, 4H)。

实施例 I-11：化合物 I-11 的制备



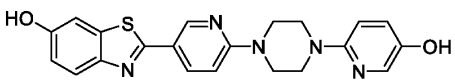
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 4-溴-吡啶。得到化合物 **I-11** 为黄色固体，收率 21%。ESI-MS (positive)：466.0 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 – 8.27 (m, 2H), 8.17 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 3H), 3.89 (s, 8H)。

实施例 I-12：化合物 I-12 的制备



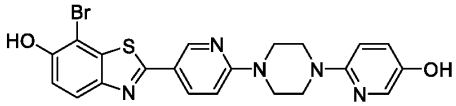
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴-吡啶。得到化合物 **I-12** 为黄色固体，收率 13%。ESI-MS (positive)：466.0 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 – 8.73 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.64 – 4.52 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 3H), 3.93 – 3.73 (m, 8H)。

实施例 I-13：化合物 I-13 的制备



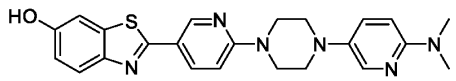
采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴-5-羟基-吡啶。得到化合物 **I-13** 为黄色固体，收率 23%。ESI-MS (positive)：405.9 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 – 8.09 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 4H), 3.63 – 3.57 (m, 4H)。

实施例 I-14：化合物 I-14 的制备



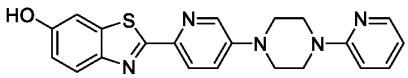
采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴-5-羟基-吡啶。得到化合物 **I-14** 为黄色固体，收率 2%。ESI-MS (positive)：484.1 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.66 – 3.57 (m, 4H)。

实施例 I-15：化合物 I-15 的制备



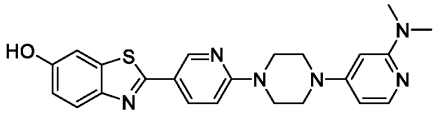
采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-2-二甲氨基-吡啶。得到化合物 **I-15** 为深黄色固体，收率 8%。ESI-MS (positive)：433.0 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 4H), 3.15 – 3.05 (m, 10H)。

实施例 I-16：化合物 I-16 的制备



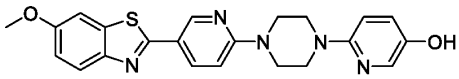
采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 2-氟-5-吡啶硼酸替换为 3-氟-6-吡啶硼酸，把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴-吡啶。得到化合物 **I-16** 为深黄色固体，收率 14%。ESI-MS (positive)：389.9 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 2H), 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 4H), 3.60 – 3.54 (m, 4H)。

实施例 I-17：：化合物 I-17 的制备



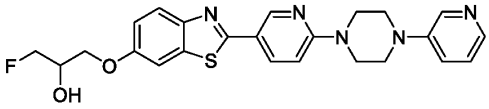
采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 4-溴-2-二甲基氨基-吡啶。得到化合物 **I-17** 为深黄色固体，收率 11%。ESI-MS (positive)：433.0 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.02 – 6.90 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 4H), 3.79 – 3.76 (m, 4H), 3.13 (s, 6H)。

实施例 I-18：化合物 I-18 的制备



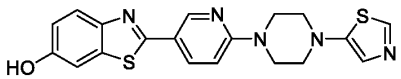
采用实施例 **I-1** 中间体 Ic-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴-5-羟基-吡啶。得到化合物 **I-18** 为黄色固体，收率 35%。ESI-MS (positive)：420.1 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 – 3.80 (m, 4H), 3.61 – 3.56 (m, 4H)。

实施例 I-19：化合物 I-19 的制备



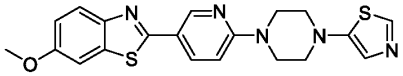
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 3-溴-吡啶。得到化合物 **I-19** 为黄色固体，收率 21%。ESI-MS (positive)：466.1 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 – 8.74 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 – 8.11 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.21 – 7.01 (m, 2H), 4.64 – 4.40 (m, 2H), 4.13 – 4.01 (m, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.56 (s, 4H)。

实施例 I-20：化合物 I-20 的制备



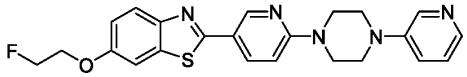
采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-噻唑。得到化合物 **I-20** 为黄色固体，收率 17%。ESI-MS (positive)：396.2 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.77 – 8.69 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.21 (t, J = 5.0 Hz, 4H)。

实施例 I-21：化合物 I-21 的制备



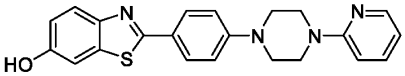
采用实施例 **I-1** 中间体 Ic-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-噻唑。得到化合物 **I-21** 为黄色固体，收率 35%。ESI-MS (positive)：410.1 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.72 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 6.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 8H), 3.23 – 3.12 (m, 3H)。

实施例 I-22：化合物 I-22 的制备



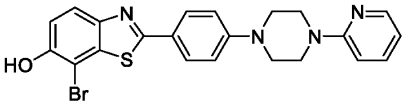
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 3-吡啶，把环氧氟丙烷替换为 1-溴-2-氟-乙烷。得到化合物 **I-22** 为黄色固体，收率 25%。ESI-MS (positive)：436.1 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 – 8.11 (m, 2H), 7.97 – 7.82 (m, 2H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.18 – 7.01 (m, 2H), 4.92 – 4.56 (m, 2H), 4.43 – 4.10 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 4H), 3.56 – 3.45 (m, 4H)。

实施例 I-23：化合物 I-23 的制备



采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 2-氟-5-吡啶硼酸替换为 4-氟苯硼酸，把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-吡啶。得到化合物 **I-23** 为黄色固体，收率 19%。ESI-MS (positive)：388.9 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 7.94 – 7.78 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.50 (t, J = 5.3 Hz, 4H)。

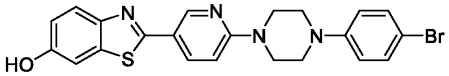
实施例 I-24：化合物 I-24 的制备



采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 2-氟-5-吡啶硼酸替换为 4-氟苯硼酸，把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-吡啶。得到化合物 **I-24** 为黄色固体，收率 2%。ESI-MS (positive)：466.9 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 5.6, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 3H), 6.85 (t, J = 6.4 Hz,

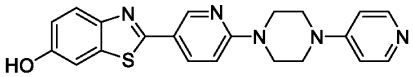
1H), 3.77 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 4H)。

实施例 I-25：化合物 I-25 的制备



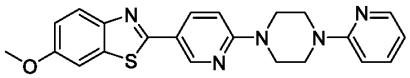
采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 4-溴苯硼酸。得到化合物 **I-25** 为黄色固体，收率 19%。ESI-MS (positive)：466.8 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 3H), 3.79 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.28 (t, J = 5.1 Hz, 4H)。

实施例 I-26：化合物 I-26 的制备



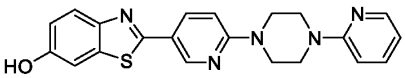
采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 4-溴吡啶。得到化合物 **I-26** 为黄色固体，收率 22%。ESI-MS (positive)：489.9 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.42 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.08 – 6.89 (m, 2H), 3.88 (s, 8H)。

实施例 I-27：化合物 I-27 的制备



采用实施例 **I-1** 中间体 Ic-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴吡啶。得到化合物 **I-27** 为黄色固体，收率 40%。ESI-MS (positive)：403.9 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.29 – 8.14 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.63 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 – 3.81 (m, 4H), 3.76 – 3.71 (m, 4H)。

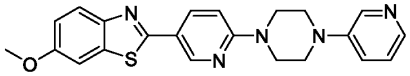
实施例 I-28：化合物 I-28 的制备



采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴吡啶。得到化合物 **I-28** 为黄色固体，收率 35%。ESI-MS (positive)：389.9 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.00

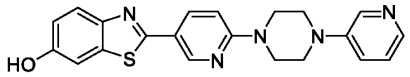
– 6.92 (m, 2H), 3.93 – 3.81 (m, 8H)。

实施例 I-29：化合物 I-29 的制备



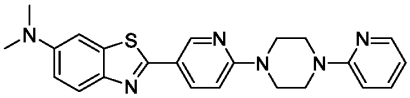
采用实施例 **I-1** 中间体 Ic-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 3-溴吡啶。得到化合物 **I-29** 为黄色固体，收率 41%。ESI-MS (positive)：403.9 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 – 6.90 (m, 2H), 3.90 – 3.81 (m, 7H), 3.54 (t, 4H)。

实施例 I-30：化合物 I-30 的制备



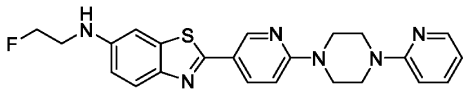
采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 3-溴吡啶。得到化合物 **I-30** 为黄色固体，收率 40%。ESI-MS (positive)：389.9 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 4H), 3.64 – 3.53 (m, 4H)。

实施例 I-31：化合物 I-31 的制备

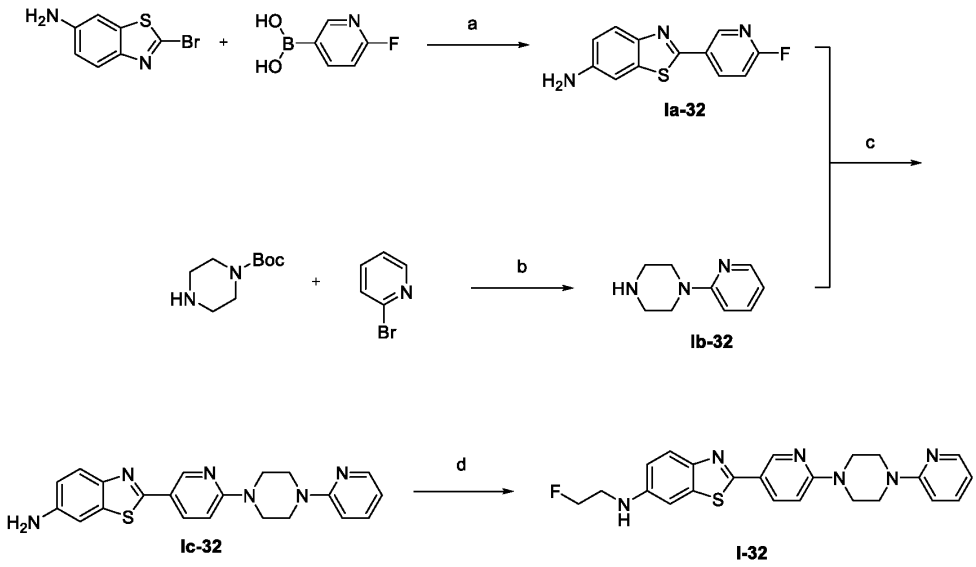


采用实施例 **I-1** 中间体 Ic-1 的合成方法，只是把 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑替换为 6-二甲氨基-2-甲基苯并噻唑，把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴吡啶。得到化合物 **I-31** 为黄色固体，收率 37%。ESI-MS (positive)：417.0 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.86 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 6.86 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.87 – 3.81 (m, 4H), 3.79 – 3.74 (m, 4H), 2.99 (s, 6H)。

实施例 I-32：化合物 I-32 的制备



化合物 I-32 的制备路线如下：



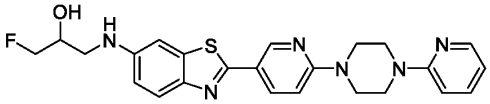
中间体 Ic-32 的制备：

其中中间体 Ic-32 的制备采用实施例 **I**-1 中间体 Ic-1 的合成方法，只是将 6-甲氧基-2-溴基苯并噻唑替换为 6-氨基-2-溴苯并噻唑，把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 3-溴吡啶。得到化合物 Ic-32 为黄色固体，收率 31%。ESI-MS (positive)：389.1 $[M + 1]^+$。

化合物 I-32 的制备：

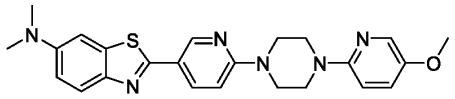
将中间体 Ic-32 (73 mg, 0.2 mmol)溶解于 2 mL NMP 中，加入 Cs_2CO_3 (195 mg, 0.6 mmol)、1-溴-2-氟乙烷(35 μL, 0.4 mmol)，100 ℃反应 12h。反应结束后将反应液倒入 5 mL 水中，用 20 mL 乙酸乙酯萃取，食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，柱层析纯化得到化合物 **I-32** 为黄色固体，产率 1.8 %，ESI-MS (positive)：435.0 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 – 8.67 (m, 1H), 8.21 – 8.05 (m, 2H), 7.87 – 7.60 (m, 2H), 7.29 – 6.74 (m, 6H), 4.81 – 4.46 (m, 2H), 4.01 – 3.66 (m, 8H), 3.60 – 3.31 (m, 2H)。

实施例 I-33：化合物 I-33 的制备



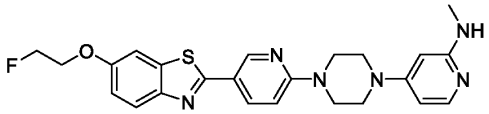
采用实施例 **I-32** 的合成方法，只是把 1-溴-2-氟乙烷换成环氧氟丙烷，得到化合物 **I-33** 为黄色固体，收率 5%。ESI-MS (positive)：465.1 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.86 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 1H), 3.86 – 3.83 (m, 4H), 3.79 – 3.75 (m, 4H), 3.21 (dd, J = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H)。

实施例 I-34：化合物 I-34 的制备



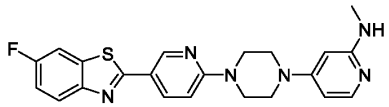
采用实施例 **I-1** 中间体 Ic-1 的合成方法，只是把 6-甲氧基-2-溴苯并噻唑替换为 6-二甲氨基-2-溴苯并噻唑，把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴-5-甲氧基吡啶。得到化合物 **I-34** 为黄色固体，收率 9%。ESI-MS (positive)：447.1 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 – 3.53 (m, 4H), 3.08 – 3.01 (m, 4H), 2.99 (s, 6H)。

实施例 I-35：化合物 I-35 的制备



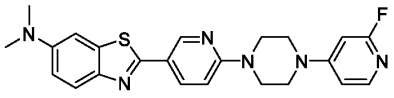
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把环氧氟丙烷替换为 1-溴-2-氟-乙烷。得到化合物 **I-35** 为黄色固体，收率 12%，ESI-MS (positive)：465.2 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.27 – 7.10 (m, 2H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.87 – 4.82 (m, 1H), 4.75 – 4.71 (m, 1H), 4.37 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.31 – 4.27 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 4H), 3.70 – 3.60 (m, 4H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

实施例 I-36：化合物 I-36 的制备



采用实施例 **I-1** 中间体 Ic-1 的合成方法，只是把 6-甲氧基-2-溴苯并噻唑替换为 6-氟-2-甲基苯并噻唑。得到化合物 **I-36** 为黄色固体，收率 20%。ESI-MS (positive)：421.3 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 8.10 – 7.92 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 4H), 3.77 – 3.71 (m, 4H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

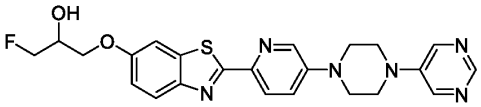
实施例 I-37：化合物 I-37 的制备



采用实施例 **I-1** 中间体 Ic-1 的合成方法，只是把 6-甲氧基-2-溴苯并噻唑替换为 6-二甲氨基-2-溴苯并噻唑，把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 4-溴-2-氟吡啶。得到化合物 **I-37** 为黄色固

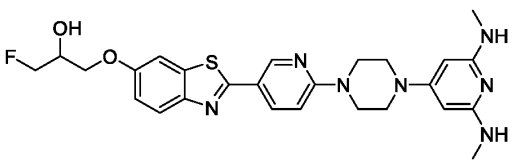
体，收率 34%。ESI-MS (positive)：435.2 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.74 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 2H), 6.95 – 6.79 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 4H), 3.31 – 3.29 (m, 4H), 3.00 (s, 6H)。

实施例 I-38：化合物 I-38 的制备



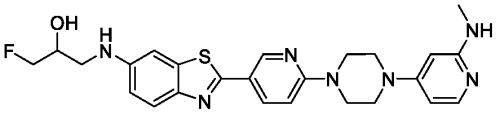
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换为 5-溴嘧啶。得到化合物 **I-38** 为黄色固体，收率 16%，ESI-MS (positive)：467.3 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.48 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 4H), 3.49 – 3.44 (m, 4H)。

实施例 I-39：化合物 I-39 的制备



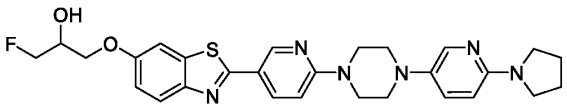
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换为 4-溴-N^2,N^6-二甲基吡啶-2,6-二胺。得到化合物 **I-39** 为黄色固体，收率 10%，ESI-MS (positive)：524.3 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.03 – 6.86 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.64 – 4.52 (m, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 3H), 3.86 – 3.79 (m, 4H), 3.71 – 3.67 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz, 6H)。

实施例 I-40：化合物 I-40 的制备



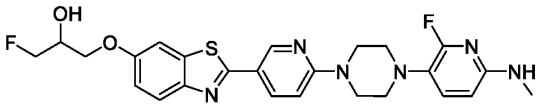
采用实施例 **I-32** 的合成方法，只是把 1-溴-2-氟乙烷换成环氧氟丙烷，把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 2-溴吡啶。得到化合物 **I-40** 为黄色固体，收率 7%。ESI-MS (positive)：494.2 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 – 11.96 (m, 1H), 8.79 – 8.66 (m, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 3.97 – 3.79 (m, 3H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H)。

实施例 I-41：化合物 I-41 的制备



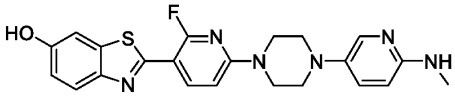
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-2-(吡咯烷-1-基)吡啶。得到化合物 **I-41** 为黄色固体，收率 35%，ESI-MS (positive)：535.2 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 3H), 4.62 – 4.53 (m, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 3H), 3.81 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.07 – 1.99 (m, 1H)。

实施例 I-42：化合物 I-42 的制备



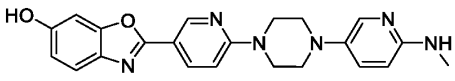
采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-6-氟-2-(甲基氨基)吡啶。得到化合物 **I-42** 为黄色固体，收率 24%，ESI-MS (positive)：513.2 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 3H), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 3H), 3.81 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.94 (s, 3H)。

实施例 I-43：化合物 I-43 的制备



采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶，把 2-氟-5-吡啶硼酸换成(2,6-二氟吡啶-3-基)硼酸。得到化合物 **I-43** 为黄色固体，收率 27%，ESI-MS (positive)：437.1 $[M+1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 3H), 3.81 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.23 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.97 (s, 3H)。

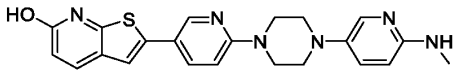
实施例 I-44：化合物 I-44 的制备



采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 6-甲氧基-2-溴苯并噻唑替换成 6-甲氧基-2-溴苯并噁唑，把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶。得到化合物 **I-44** 为黄

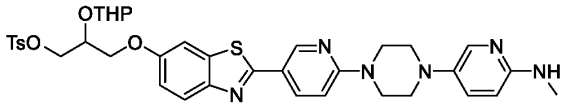
色固体，收率 22%，ESI-MS (positive)：403.2 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 3.82 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.21 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.93 (s, 3H)。

实施例 I-45：化合物 I-45 的制备

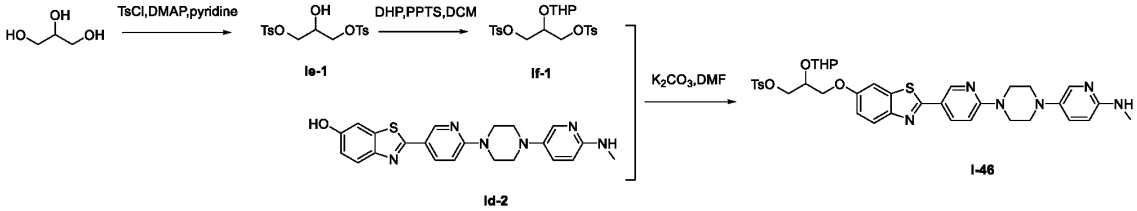


采用实施例 **I-1** 中间体 Id-1 的合成方法，只是把 6-甲氧基-2-溴苯并噻唑替换成 2-溴-6-甲氧基噻吩[2,3-b]吡啶，把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶。得到化合物 **I-45** 为黄色固体，收率 13%，ESI-MS (positive)：419.2 $[M + 1]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 3H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.82 - 6.54 (m, 4H), 3.81 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.25 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.90 (s, 3H)。

实施例 I-46：化合物 I-46 的制备



化合物 I-46 合成路线：



第一步：制备中间体 Ie-1

将丙三醇(1 g，11 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)(335 mg，2.75 mmol)溶于吡啶(10 mL)中，在 0℃下滴加溶于吡啶(15 mL)的对甲苯磺酰氯(TsCl)(4.4 g，23 mmol)，室温反应过夜。反应完全后，反应液稀释于 100 mL 水中，滴加浓盐酸调 pH 至酸性，用 DCM 萃取(100 mL×5)，有机相用 1N HCl 洗涤(100 mL)，再用水洗(100 mL)，最后使用快速硅胶柱色谱(PE/EA)纯化，得到产物 Ie-1 (2.8 g，7 mmol)，无色油状液体，产率为 64%。MS-ESI: m/z 401 $[M + H]^+$。

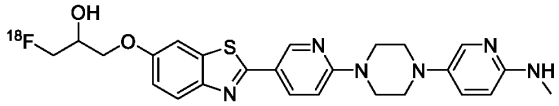
第二步：制备中间体 If-1

将 Ie-1 (1.2 g，3 mmol)与 3,4-二氢吡喃(DHP)(5.5 mL，60 mmol)溶于 DCM (10 mL)中，加入对甲基苯磺酸吡啶(PPTS)(150 mg，0.6 mmol)，在 40℃条件下反应过夜。反应完全后，反应液浓缩，使用快速硅胶柱色谱纯化(PE/EA)，得到产物 If-1 (1.3 g，2.7 mmol)，淡黄色油状液体，产率为 89%。MS-ESI: m/z 485 $[M + H]^+$。

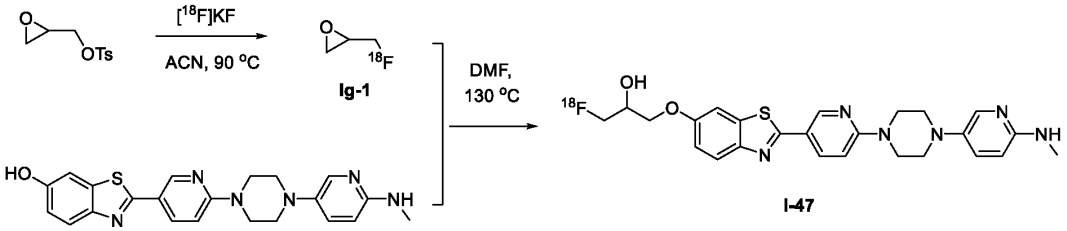
第三步：制备产物 **I-46**

将 Id-2 (0.06 mmol)、If-1 (0.29 mmol)和碳酸钾(16 mg，0.12 mmol)加入至 DMF (0.5 mL)中，在 80℃条件下反应 2 h。反应完全后，使用快速硅胶柱色谱纯化(PE/EA)，得到产物 **I-46** (3.8 mg，0.006 mmol)，黄色固体，产率为 69%。MS-ESI: m/z 731.2 $[M + H]^+$。

实施例 I-47：化合物 I-47 的制备

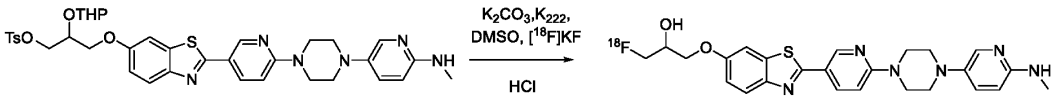


方法一：



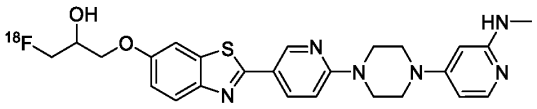
将 150 mCi ^{18}F 富集在 QMA 柱子上，用 0.6 mL 淋洗液(150 mg Kryptofix 222, 15 mg K_2CO_3 溶解与 9 mL 乙腈、1 mL 水中)将 ^{18}F 淋洗至反应瓶；在高纯氮气下，110 ℃加热 20 min 干燥溶剂；在反应瓶中加入 0.2 mg 环氧乙烷-2-基甲基 4-甲基苯磺酸酯、0.2 mL 乙腈，90 ℃反应 10 min；蒸干乙腈并加入 0.2 mL DMF 溶剂以及 0.5 mg Id-2，130 ℃反应 10 min；将混合液用 HPLC 进行分离纯化(HPLC 条件：CAPCELL PAK C18 UG80 10mm×250mm，乙腈：水=26：74，流速：3 mL/min)，收集产物并用 C18 柱进行固相萃取，用乙醇淋洗获得终产物 **I-47**，标记效率为 8%。

方法二：



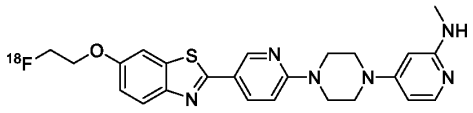
将 150 mCi ^{18}F 富集在 QMA 柱子上，用 0.6 mL 淋洗液(150 mg Kryptofix 222, 15 mg K_2CO_3 溶解与 9 mL 乙腈、1 mL 水中)将 ^{18}F 淋洗至反应瓶；在高纯氮气下，110℃加热 20 min 干燥溶剂；在反应瓶中加入 0.5 mg I-46，140 ℃反应 10 min；随后加入 0.2 mL 2N 盐酸 105 ℃反应 8 min 脱除 THP 保护基；将反应液用 HPLC 进行分离纯化(HPLC 条件：CAPCELL PAK C18 UG80 10mm×250mm，乙腈：水=26：74，流速：3 mL/min)，收集产物并用 C18 柱进行固相萃取，用乙醇淋洗获得终产物 **I-47**，标记效率为 10%。

实施例 I-48：化合物 I-48 的制备

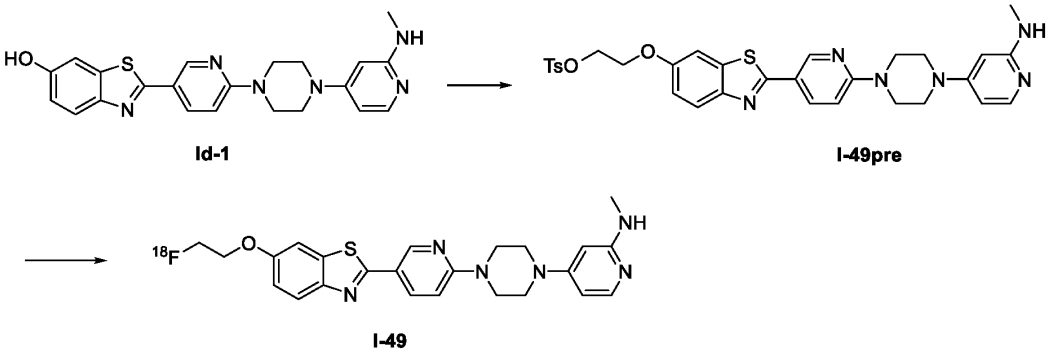


采用实施例 **I-**47 的合成方法，只是将中间体替换为相应原料。

实施例 I-49：化合物 I-49 的制备



化合物 I-49 合成路线：



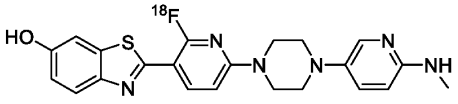
第一步：前体 I-49pre 的合成

将 Id-1(0.06 mmol)、二乙二醇二甲苯磺酸(0.29 mmol)和碳酸钾(16 mg，0.12 mmol)加入至 DMF(0.5 mL)中，在 80℃条件下反应 2 h。反应完全后，使用快速硅胶柱色谱纯化(PE/EA)，得到产物 I-49pre(3.8 mg，0.006 mmol)，黄色固体，产率为 83%。MS-ESI: m/z 617.2 $[M+H]^+$。

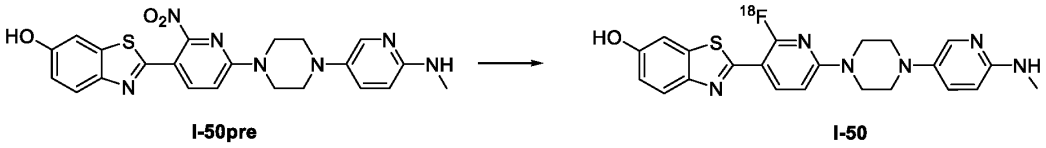
第二步： I-49 的放射性标记

将 150 mCi ^{18}F 富集在 QMA 柱子上，用 0.6 mL 淋洗液(150 mg Kryptofix 222, 15 mg K_2CO_3 溶解与 9 mL 乙腈、1 mL 水中)将 ^{18}F 淋洗至反应瓶；在高纯氮气下，110 ℃加热 20 min 干燥溶剂；在反应瓶中加入 0.5 mg I-49pre，140 ℃反应 10 min；将反应液用 HPLC 进行分离纯化(HPLC 条件：CAPCELL PAK C18 UG80 10mm×250mm，乙腈：水=29：71，流速：3 mL/min)，收集产物并用 C18 柱进行固相萃取，用乙醇淋洗获得终产物 **I-49**，标记效率为 18%。

实施例 I-50：化合物 I-50 的制备



化合物 I-50 合成路线：



I-50pre I-50

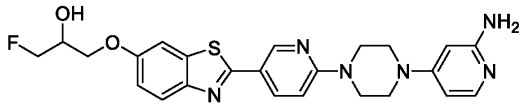
第一步：前体 I-50pre 的合成

其合成方法与实施例 I-43 相同，只是将 2-氟-5-硼酸吡啶替换为 2-氟-5-硼酸-6-氟-吡啶。MS-ESI: m/z 464.1 $[M + H]^+$。

第二步：I-50 的放射性标记

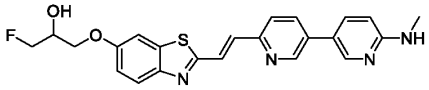
将 150 mCi ^{18}F 富集在 QMA 柱子上，用 0.6 mL 淋洗液(150 mg Kryptofix 222, 15 mg K_2CO_3 溶解与 9 mL 乙腈、1 mL 水中)将 ^{18}F 淋洗至反应瓶；在高纯氮气下，110 ℃加热 20 min 干燥溶剂；在反应瓶中加入 0.7mg I-50pre，140 ℃反应 10 min；将反应液用 HPLC 进行分离纯化(HPLC 条件：CAPCELL PAK C18 UG80 10mm×250mm，乙腈：水=20：80，流速：3 mL/min)，收集产物并用 C18 柱进行固相萃取，用乙醇淋洗获得终产物 **I-50**，标记效率为 5%。

实施例 I-51：化合物 I-51 的制备

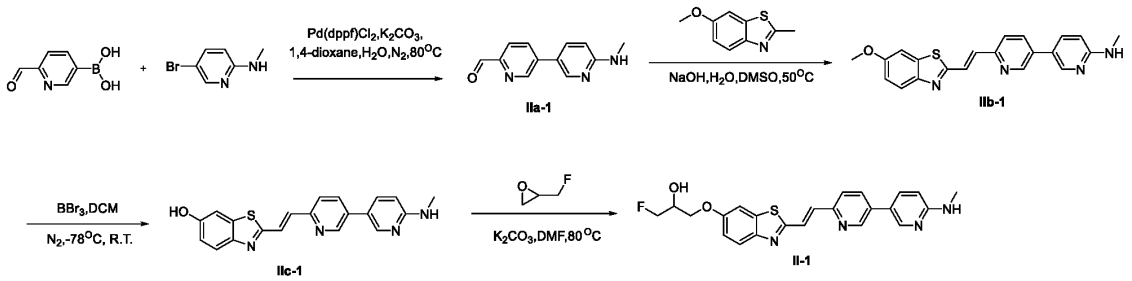


采用实施例 **I-1** 的合成方法，只是把 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 4-溴吡啶-2-胺。得到化合物 **I-51** 为黄色固体，收率 12%，ESI-MS (positive)：481.2 $[M + 1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 2H), 7.42 – 6.91 (m, 4H), 6.77 – 6.57 (m, 1H), 6.17 – 5.94 (m, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 3H), 3.87 – 3.83 (m, 4H), 3.69 – 3.66 (m, 4H)。

实施例 II-1：化合物 **II-1** 的制备



化合物 **II-1** 合成路线：



第一步：制备中间体 **IIa-1**

将(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸(48 mg，0.32 mmol)、5-溴-2-(甲基氨基)吡啶(60 mg，0.32 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(Pd(dppf)Cl_2)(23 mg，0.032 mmol)和碳酸钾(138 mg，0.96 mmol)溶于 1,4-二氧六环(1,4-Dioxane)(2.4 mL)和水(0.6 mL)，氮气保护后在 80°C条件下反应过夜。反应完全后，经快速硅胶柱色谱纯化，石油醚(PE)/乙酸乙酯(EA)，得到产物 **IIa-1** (42 mg，0.2 mmol)，黄色固体，产率为 61%。MS-ESI: m/z 214 $[M + H]^+$.

第二步：制备中间体 **IIb-1**

将 **IIa-1** (42 mg，0.2 mmol)和 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑(36 mg，0.2 mmol)溶于二甲基亚砜(DMSO)(2 mL)，加入氢氧化钠的水溶液(1 g/mL)(32 μL，0.8 mmol)，在 50°C条件下反应 2 h。反应完全后，经快速硅胶柱色谱(PE/EA)和快速 C18 柱色谱(乙腈/水)纯化，得到产物 **IIb-1** (4 mg，0.01 mmol)，橙色固体，产率为 5%。MS-ESI: m/z 375 $[M + H]^+$。

第三步：制备中间体 **IIc-1**

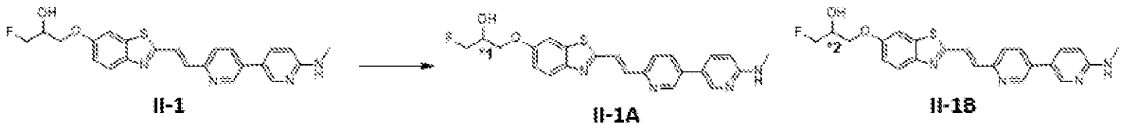
将 **IIb-1** (4 mg，0.01 mmol)溶于二氯甲烷(DCM)(0.03 mL)，氮气保护，-78°C下滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(1 M)(0.03 mL，0.03 mmol)，搅拌 2 h 后恢复至室温，反应过夜。反应液滴入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)中淬灭，并用 EA(50 mL)萃取，EA 相水洗(50 mL×2)后，用饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，得到产物 **IIc-1**(3.6 mg，0.01 mmol)，橙色固体，产率为 93%。MS-ESI: m/z 361 $[M + H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.2, 4.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H)。

第四步：制备产物 **II-1**

将 **IIc-1** (3.6 mg，0.01 mmol)和碳酸钾(4 mg，0.03 mmol)加入至 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(0.1 mL)中，滴加环氧氟丙烷(1.5 μL，0.02 mmol)，在 80°C条件下反应 4 h。反应完全后，使用高效液相色谱(HPLC)(乙腈/水)纯化，得到产物 **II-1** (0.9 mg，0.002 mmol)，橙色固体，产率为 21%。MS-ESI: m/z 437 $[M + H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m,

1H), 4.63 – 4.52 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.17 – 4.02 (m, 3H), 2.94 (s, 3H)。

化合物 II-1 的异构体拆分和表征



将化合物 II-1 (100mg, 0.23 mmol)溶解于 MeOH: DCM=1:1 (80 mL)中，经手性 SFC (色谱柱：ChiralPak IH , 250 × 40mm I.D., 10μm，流动相：A：CO_2, B：MeOH (0.1%$NH_3.H_2O$)，流速：140mL /min)分离纯化，得到黄色固体 **II-1A** (较短保留时间，40 mg, MS-ESI: m/z 437.1 [M + H]+)和黄色固体 **II-1B** (较长保留时间，40 mg, MS-ESI: m/z 437.0 [M + H]+)。

单一构型化合物 I-1A (较短保留时间)：

SFC 分析：保留时间：4.578 min，ee 值>99.9 %(色谱柱：Chiral Pak IH, 100×3mm I.D., 3μm，流动相：A：CO_2，B：MeOH (0.1%DEA)，流速：2.0 mL/min)。

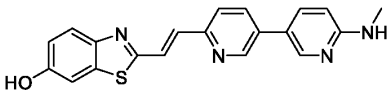
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.58 (qd, *J* = 9.6, 4.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 4.18 – 3.96 (m, 3H), 2.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

单一构型化合物 I-1B (较长保留时间)：

SFC 分析：保留时间：5.744 min，ee 值：99.59% (色谱柱：Chiral Pak IH, 100×3mm I.D., 3μm，流动相：A：CO_2，B：MeOH (0.1%DEA)，流速：2.0 mL/min)。

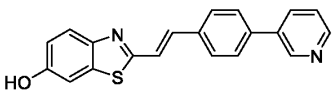
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.58 (qd, *J* = 9.6, 4.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 4.18 – 3.96 (m, 3H), 2.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

实施例 II-2：化合物 **II-2** 的制备



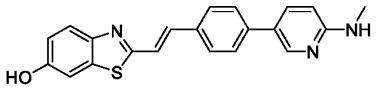
实施例 **II-2** 即中间体 **IIc-1**，其合成详见实施例 **II-1**。

实施例 II-3：化合物 **II-3** 的制备



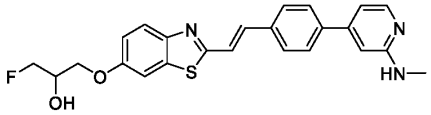
实施例 3 的合成方式与中间体 **IIc-1** 相同，只是将(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸替换为 4-硼酸苯甲醛，将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换为 3-溴吡啶，所得产物 **II-3** 为黄色固体，产率 26%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 331.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 - 8.66 (m, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 4H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H)。

实施例 II-4：化合物 **II-4** 的制备



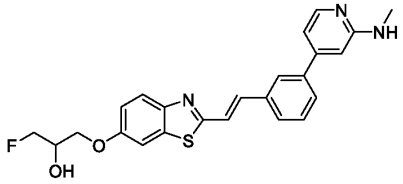
实施例 II-4 的合成方式与中间体 **IIc-1** 相同，只是将(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸替换为 4-硼酸苯甲醛，所得产物 **II-4** 为黄色固体，产率 31%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 360.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.56 – 8.11 (m, 3H), 7.84 (s, 2H), 7.80 – 7.69 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 16.1, 4.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.08 – 6.88 (m, 2H), 2.96 (d, J = 4.1 Hz, 3H)。

实施例 II-5：化合物 **II-5** 的制备



实施例 **II-5** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸替换为 4-硼酸苯甲醛，将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换为 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶，所得产物 **II-5** 为黄色固体，产率 12%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 436.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.94 – 7.86 (m, 3H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.65 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 3H), 3.00 (s, 3H)。

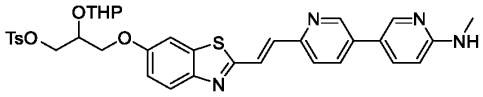
实施例 II-6：化合物 **II-6** 的制备



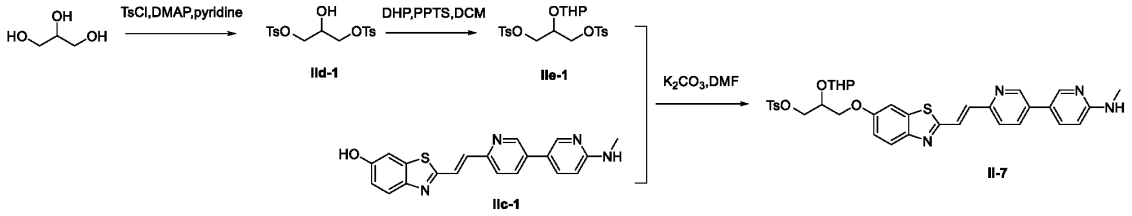
实施例 **II-6** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸替换为 3-硼酸苯甲醛，将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换为 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶，所得产物 **II-6** 为黄色固体，产率 12%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 436.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.5

Hz, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.14 – 3.92 (m, 3H), 3.02 (s, 3H)。

实施例 II-7：化合物 **II-7** 的制备



化合物 **II-7** 合成路线：



第一步：制备中间体 **IId-1**

将丙三醇(1 g，11 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)(335 mg，2.75 mmol)溶于吡啶(10 mL)中，在 0℃下滴加溶于吡啶(15 mL)的对甲苯磺酰氯(TsCl)(4.4 g，23 mmol)，室温反应过夜。反应完全后，反应液稀释于 100 mL 水中，滴加浓盐酸调 pH 至酸性，用 DCM 萃取(100 mL×5)，有机相用 1N HCl 洗涤(100 mL)，再用水洗(100 mL)，最后使用快速硅胶柱色谱(PE/EA)纯化，得到产物 **IId-1** (2.8 g，7 mmol)，无色油状液体，产率为 64%。MS-ESI: m/z 401 $[M + H]^+$。

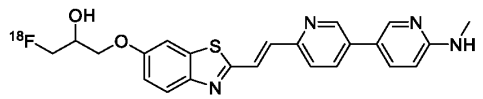
第二步：制备中间体 **IIe-1**

将 **IId-1** (1.2 g，3 mmol)与 3,4-二氢吡喃(DHP)(5.5 mL，60 mmol)溶于 DCM(10 mL)中，加入对甲基苯磺酸吡啶(PPTS)(150 mg，0.6 mmol)，在 40℃条件下反应过夜。反应完全后，反应液浓缩，使用快速硅胶柱色谱纯化(PE/EA)，得到产物 **IIe-1** (1.3 g，2.7 mmol)，淡黄色油状液体，产率为 89%。MS-ESI: m/z 485 $[M + H]^+$。

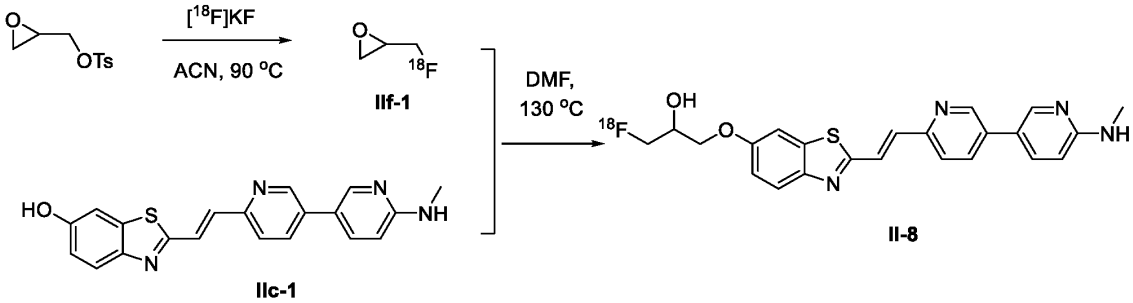
第三步：制备产物 **II-7**

将 **IIc-1** (21 mg，0.06 mmol)、**IIe-1** (140 mg，0.29 mmol)和碳酸钾(16 mg，0.12 mmol)加入至 DMF(0.5 mL)中，在 80℃条件下反应 2 h。反应完全后，使用快速硅胶柱色谱纯化(PE/EA)，得到产物 **II-7** (3.8 mg，0.006 mmol)，黄色固体，产率为 10%。MS-ESI: m/z 673 $[M + H]^+$。

实施例 II-8：化合物 **II-8** 的制备

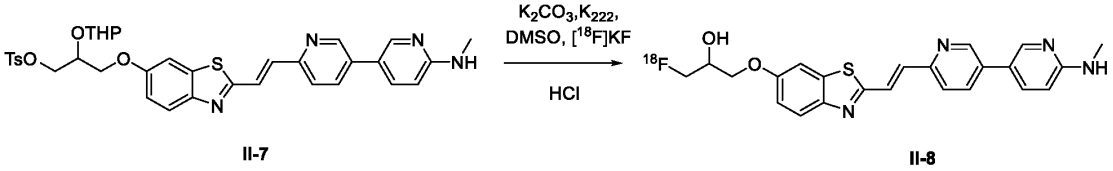


方法一：



将 150 mCi ^{18}F 富集在 QMA 柱子上，用 0.6 mL 淋洗液(150 mg *Kryptofix® 222*, 15 mg K_2CO_3 溶解与 9 mL 乙腈、1 mL 水中)将 ^{18}F 淋洗至反应瓶；在高纯氮气下，110 ℃加热 20 min 干燥溶剂；在反应瓶中加入 0.2 mg 环氧乙烷-2-基甲基 4-甲基苯磺酸酯、0.2 mL 乙腈，90 ℃反应 10 min；蒸干乙腈并加入 0.2 mL DMF 溶剂以及 0.5 mg **IIc-1**，130 ℃反应 10 min；将混合液用 HPLC 进行分离纯化(HPLC 条件：CAPCELL PAK C18 UG80 10mm×250mm，乙腈：水=26：74，流速：3 mL/min，出峰时间：25 min)，收集产物并用 C18 柱进行固相萃取，用乙醇淋洗获得终产物 **II-8**，标记效率为 15%。

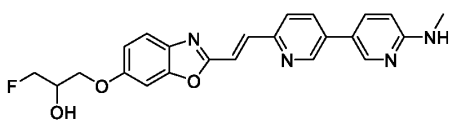
方法二：



将 150 mCi ^{18}F 富集在 QMA 柱子上，用 0.6 mL 淋洗液(150 mg Kryptofix 222, 15 mg K_2CO_3 溶解与 9 mL 乙腈、1 mL 水中)将 ^{18}F 淋洗至反应瓶；在高纯氮气下，110 ℃加热 20 min 干燥溶剂；在反应瓶中加入 0.5 mg **II-7**，140℃反应 10 min；随后加入 0.2 mL 2N 盐酸 105 ℃反应 8 min 脱除 THP 保护基；将反应液用 HPLC 进行分离纯化(HPLC 条件：CAPCELL PAK C18 UG80 10mm×250mm，乙腈：水=26：74，流速：3 mL/min，出峰时间：25 min)，收集产物并用 C18 柱进行固相萃取，用乙醇淋洗获得终产物 **II-8**，标记效率为 13%。

根据与实施例 II-1 类似的方法，例如采用 ChiraPak IH 柱，可拆分得到实施例 II-8 的一对对映异构体：对映异构体 1 和对映异构体 2。

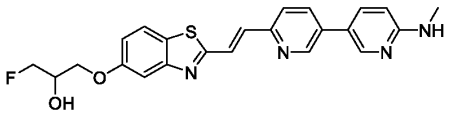
实施例 II-9：化合物 **II-9** 的制备



实施例 **II-9** 的合成方式与实施例 **II-1** 相同，只是将 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑替换为 6-甲氧基-2-甲基苯并噁唑，所得产物 **II-9** 为黄色固体，产率 10%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 421.2。

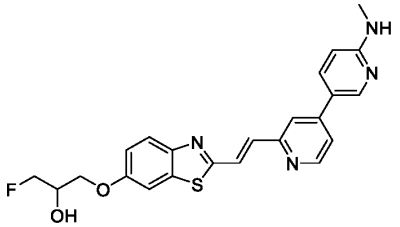
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 – 8.14 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 – 6.95 (m, 2H), 4.65 – 4.52 (m, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 3H), 2.96 (s, 3H)。

实施例 II-10：化合物 **II-10** 的制备



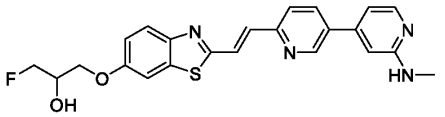
实施例 **II-10** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑替换为 7-甲氧基-2-甲基苯并噻唑，所得产物 **II-10** 为黄色固体，产率 19%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 437.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 3H), 2.97 (s, 3H)。

实施例 II-11：化合物 **II-11** 的制备



实施例 **II-11** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸替换为(6-甲酰基吡啶-4-基)硼酸，所得产物 **II-11** 为黄色固体，产率 17%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 437.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 3H), 2.97 (s, 3H)。

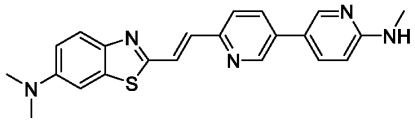
实施例 II-12：化合物 **II-12** 的制备



实施例 **II-12** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换为 4-溴-2-(甲基氨基)吡啶，所得产物 **II-12** 为黄色固体，产率 13%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 437.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.36 – 8.28 (m, 1H), 8.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 3H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.9,

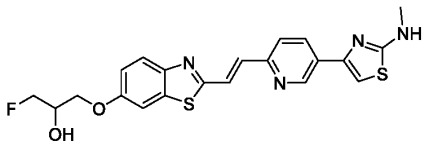
2.6 Hz, 1H), 4.64 – 4.51 (m, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 3H), 3.00 (s, 3H)。

实施例 II-13：化合物 **II-13** 的制备



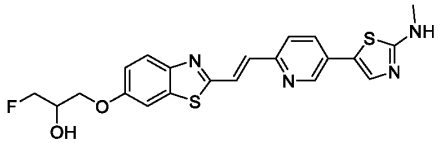
实施例 **II-13** 的合成方式与中间体 **IIb-1** 相同，只是将 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑替换为 6-二甲氨基-2-甲基苯并噻唑，所得产物 **II-13** 为黄色固体，产率 12%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$:388.2。

实施例 II-14：化合物 **II-14** 的制备



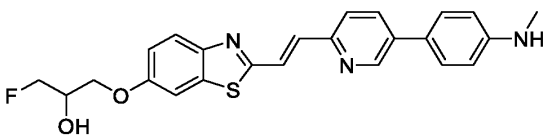
实施例 **II-14** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换为 4-溴-2-(甲基氨基)噻唑，所得产物 **II-14** 为黄色固体，产率 18%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 443.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.96 – 7.69 (m, 5H), 7.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.64 – 4.52 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 3H), 2.91 (s, 3H)。

实施例 II-15：化合物 **II-15** 的制备



实施例 **II-15** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换为 5-溴-2-(甲基氨基)噻唑，所得产物 **II-15** 为黄色固体，产率 22%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 443.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 2H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 3H), 7.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.65 – 4.53 (m, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 3H), 3.65 (s, 3H)。

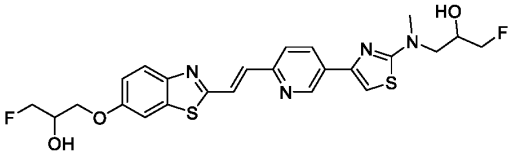
实施例 II-16：化合物 II-16 的制备



实施例 **II-16** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换为 4-溴-N-甲基苯胺，所得产物 **II-16** 为黄色固体，产率 7%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 436.1。^{1}H NMR

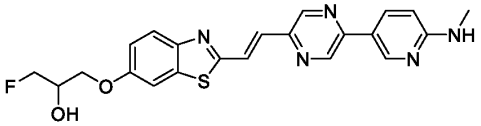
(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 4.15 - 4.03 (m, 3H), 2.96 (s, 3H)。

实施例 II-17：化合物 **II-17** 的制备



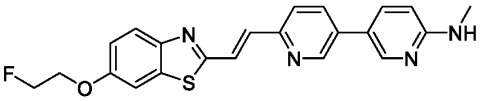
实施例 **II-17** 的合成方式与实施例 II-14 相同，只是将环氧氟丙烷的用量提高三倍，所得产物 **II-17** 为黄色固体，产率 4%。LC-MS (ESI) $[M + H]^+$: 519.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 – 7.70 (m, 4H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.62 – 4.30 (m, 4H), 4.20 – 4.01 (m, 6H), 3.20 – 3.13 (m, 3H)。

实施例 II-18：化合物 **II-18** 的制备



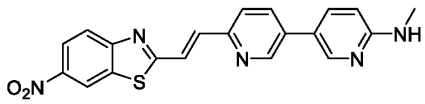
实施例 **II-18** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸替换为(6-甲酰基吡嗪-3-基)硼酸，所得产物 **II-18** 为黄色固体，产率 7%。LC-MS (ESI) $[M + H]^+$: 438.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 – 9.26 (m, 1H), 8.97 – 8.90 (m, 1H), 8.80 – 8.74 (m, 1H), 8.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.80 – 7.65 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.15 – 4.03 (m, 3H), 2.95 (s, 3H)。

实施例 II-19：化合物 **II-19** 的制备



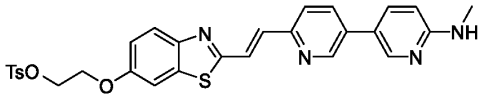
实施例 **II-19** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将环氧氟丙烷替换为 1-溴-2-氟乙烷，所得产物 **II-19** 为黄色固体，产率 27%。LC-MS (ESI) $[M + H]^+$: 407.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 – 8.11 (m, 2H), 7.96 – 7.81 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.91 – 4.83 (m, 1H), 4.80 – 4.72 (m, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.34 – 4.29 (m, 1H), 2.95 (s, 3H)。

实施例 II-20：化合物 **II-20** 的制备



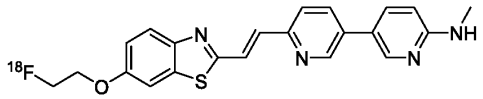
实施例 **II-20** 的合成方式与中间体 **IIb-1** 相同，只是将 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑替换为 6-硝基-2-甲基苯并噻唑，所得产物 **II-20** 为黄色固体，产率 12%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$:390.1。

实施例 II-21：化合物 **II-21** 的制备



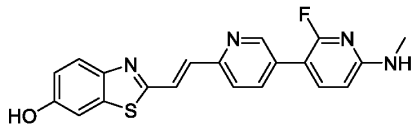
实施例 **II-21** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将环氧氟丙烷替换为 1-溴-2-氧-对甲苯磺酰基-乙烷，所得产物 **II-21** 为黄色固体，产率 21%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 559.1。

实施例 II-22：化合物 **II-22** 的制备



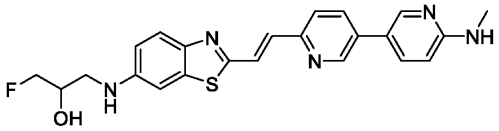
将 150 mCi ^{18}F 富集在 QMA 柱子上，用 0.6 mL 淋洗液(150 mg Kryptofix 222, 15 mg K_2CO_3 溶解与 9 mL 乙腈、1 mL 水中)将 ^{18}F 淋洗至反应瓶；在高纯氮气下，110 ℃加热 20 min 干燥溶剂；在反应瓶中加入 0.5 mg 前体化合物 **II-21**，140℃反应 10 min；将反应液用 HPLC 进行分离纯化)，收集产物并用 C18 柱进行固相萃取，用乙醇淋洗获得终产物 **II-22**，标记效率为 21%。

实施例 II-23：化合物 **II-23** 的制备



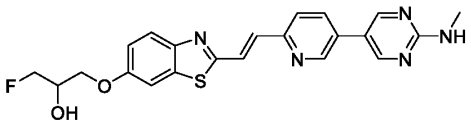
实施例 **II-23** 的合成方式与实施例 II-2 相同，只是将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换为 5-溴-6-氟-2-(甲基氨基)吡啶，所得产物 **II-23** 为棕色固体，产率 9%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 379.1。

实施例 II-24：化合物 **II-24** 的制备

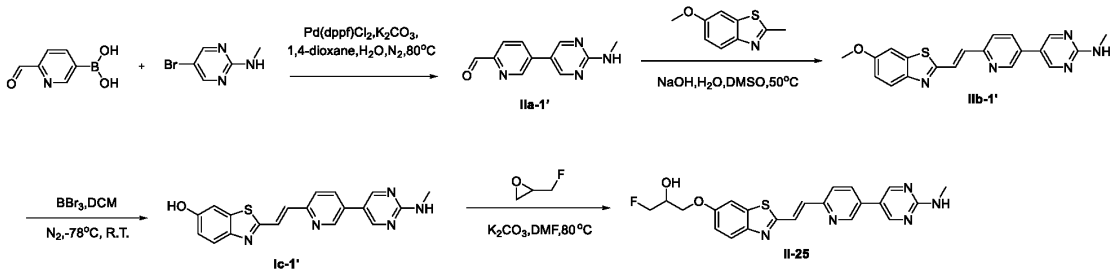


实施例 **II-24** 的合成方式与实施例 II-1 相同，只是将 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑替换为 6-氨基-2-甲基苯并噻唑，所得产物 **II-24** 为黄色固体，产率 3%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$:437.2。

实施例 II-25：化合物 **II-25** 的制备



化合物 **II-25** 合成路线：



第一步：制备中间体 **IIa-1'**

将(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸(48 mg，0.32 mmol)、5-溴-2-(甲基氨基)嘧啶(60 mg，0.32 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯($Pd(dppf)Cl_2$)(23 mg，0.032 mmol)和碳酸钾(138 mg，0.96 mmol)溶于 1,4-二氧六环(1,4-Dioxane)(2.4 mL)和水(0.6 mL)，氮气保护后在 80℃条件下反应过夜。反应完全后，经快速硅胶柱色谱纯化，石油醚(PE)/乙酸乙酯(EA)，得到产物 **IIa-1'** (42 mg，0.2 mmol)，黄色固体，产率为 73%。MS-ESI: m/z 215.0 $[M + H]^+$.

第二步：制备中间体 **IIb-1'**

将 **IIa-1'** (42 mg，0.2 mmol)和 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑(36 mg，0.2 mmol)溶于二甲基亚砜(DMSO)(2 mL)，加入氢氧化钠的水溶液(1 g/mL)(32 μL，0.8 mmol)，在 50℃条件下反应 2 h。反应完全后，经快速硅胶柱色谱(PE/EA)和快速 C18 柱色谱(乙腈/水)纯化，得到产物 **IIb-1'** (4 mg，0.01 mmol)，橙色固体，产率为 11%。MS-ESI: m/z 376.1 $[M + H]^+$。

第三步：制备中间体 **IIc-1'**

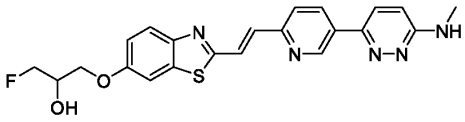
将 **IIb-1'** (4 mg，0.01 mmol)溶于二氯甲烷(DCM)(0.03 mL)，氮气保护，-78℃下滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(1 M)(0.03 mL，0.03 mmol)，搅拌 2 h 后恢复至室温，反应过夜。反应液滴入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)中淬灭，并用 EA(50 mL)萃取，EA 相水洗(50 mL×2)后，用饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，得到产物 **IIc-1'** (3.6 mg，0.01 mmol)，橙色固体，产率为 90%。MS-ESI: m/z 362.1 $[M + H]^+$。

第四步：制备产物 **II-25**

将 **IIc-1'** (3.6 mg，0.01 mmol)和碳酸钾(4 mg，0.03 mmol)加入至 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(0.1 mL)中，滴加环氧氟丙烷(1.5 μL，0.02 mmol)，在 80℃条件下反应 4 h。反应完全后，使用高效液相色谱(HPLC)(乙腈/水)纯化，所得产物 **I-1** 为黄色固体，产率 7%。LC-MS (ESI) $[M + H]^+$: 438.1。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 2H),

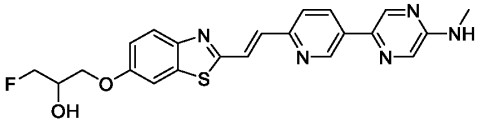
8.17 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 3H), 2.87 (s, 3H)。

实施例 II-26：化合物 **II-26** 的制备



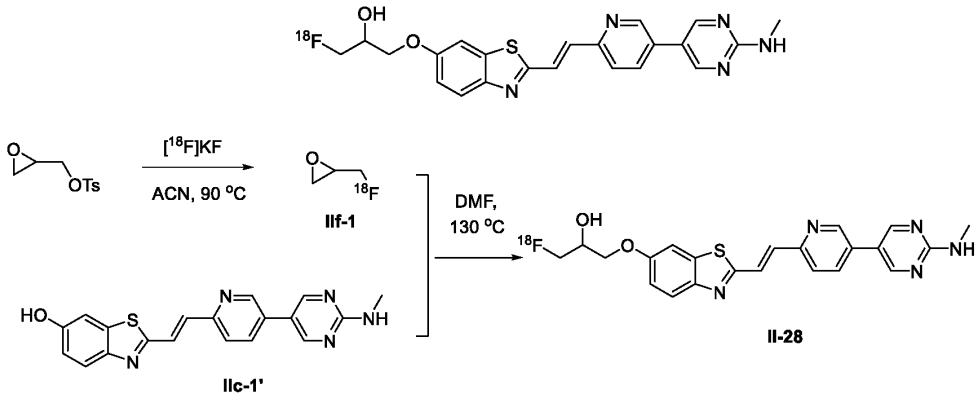
实施例 **II-26** 的合成方式与实施例 **II-25** 相同，只是将 5-溴-2-(甲基氨基)嘧啶替换为 6-溴-3-(甲基氨基)哒嗪，所得产物 **II-26** 为黄色固体，产率 5%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 438.1。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.87 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 3H), 3.05 – 2.98 (m, 3H)。

实施例 II-27：化合物 **II-27** 的制备



实施例 II-27 的合成方式与实施例 **II-25** 相同，只是将 5-溴-2-(甲基氨基)嘧啶替换为 5-溴-2-(甲基氨基)吡嗪，所得产物 **II-27** 为黄色固体，产率 7%。LC-MS (ESI) $[M+H]^+$: 438.1。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.79 – 8.70 (m, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.65 – 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 3H), 2.88 (s, 3H)。

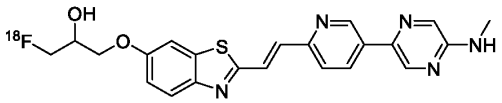
实施例 II-28：化合物 **II-28** 的制备



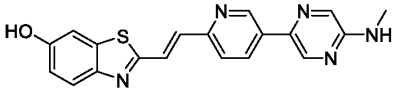
将 200 mCi ^{18}F 富集在 QMA 柱子上，用 0.7mL 淋洗液(150 mg *Kryptofix® 222*, 15 mg K_2CO_3,

9 mL 乙腈, 1 mL 水)置换 ^{18}F 淋洗至反应瓶；通入高纯氮气，并用 110℃加热 20 min 蒸干溶剂；在反应瓶中加入 0.2 mL 乙腈以及 0.2 mg 环氧乙烷-2-基甲基 4-甲基苯磺酸酯，设置 90℃反应 10 min；旋转蒸发仪蒸干乙腈并加入 0.2 mL DMF 溶剂以及 0.5 mg **IIc-1'**，130℃反应 10 min；将混合液用 HPLC 进行分离纯化(HPLC 条件：CAPCELL PAK C18 UG80 10mm×250mm，乙腈：水=30:70，流速：3 mL/min，出峰时间：29 min)，收集产物并用 C18 柱进行固相萃取，用乙醇淋洗获得终产物 **II-28**，标记效率为 6%。

实施例 II-29：化合物 **II-29** 的制备

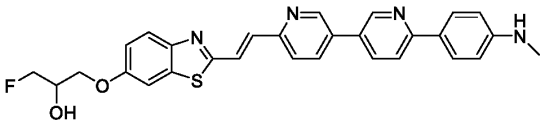


标记方法如同实施例 II-28 所示，只是将前体 **IIc-1'** 替换为

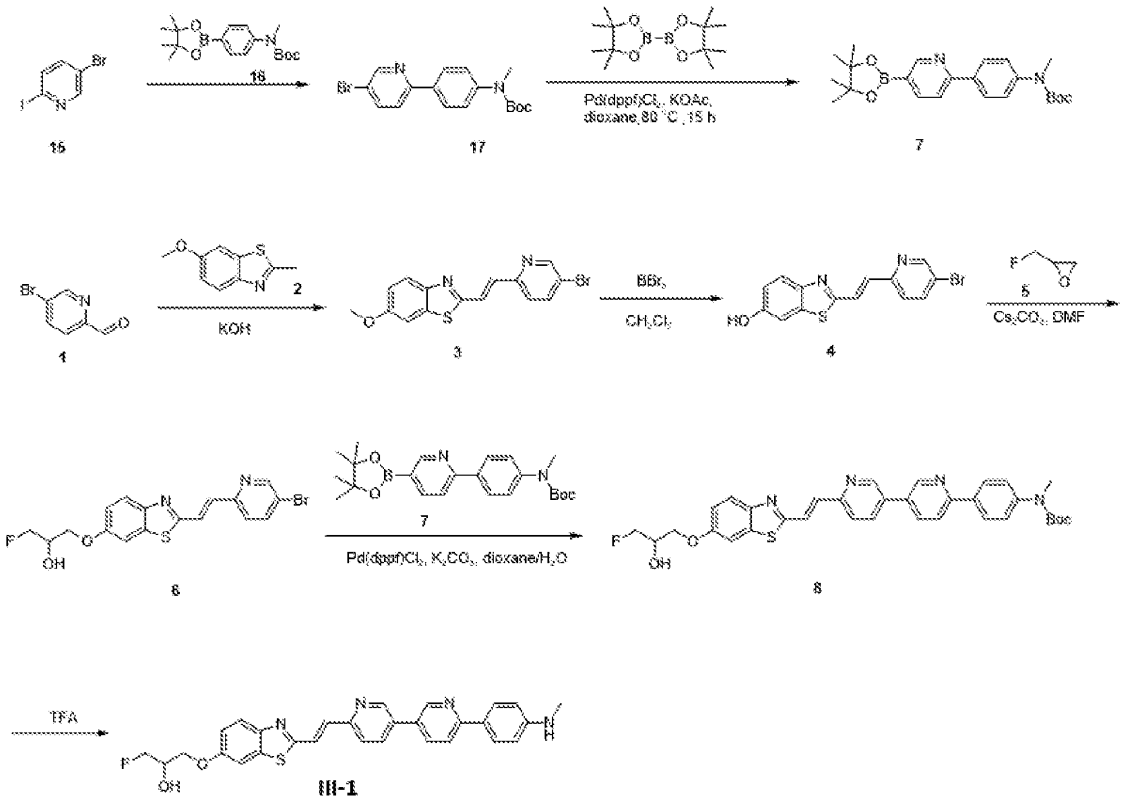


。

实施例 III-1：化合物 **III-1** 的制备



化合物 **III-1** 的合成路线：



第一步：制备中间体 17

将化合物 15 (1.280 g, 4.51 mmol)、化合物 16 (1.5 g, 4.51 mmol)、碳酸铯(4.41 g, 13.53 mmol)、醋酸钯(101 mg, 0.45 mmol)和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(DPPF，249 mg, 0.45 mmol)的混合物中，加入 1,4-二氧六环(15 mL)、乙醇(5 mL)和水(5 mL)。反应混合物在氮气氛围下于 120°C 反应 3 小时。之后，对反应混合物进行过滤并直接浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚：乙酸乙酯=3:1)纯化，得到白色固体化合物 17 (1.2g，产率 73.5%)。LCMS: m/z(ESI) = 363.6 [M + H]+

第二步：制备中间体 7

向化合物 17 (1.2 g, 3.31 mmol)在二氧六环(25 mL)中的溶液里，加入联硼酸频那醇酯(1.68 g, 6.62 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (242 mg, 0.33 mmol)和醋酸钾(973 mg, 9.93 mmol)。反应混合物在 80°C 下搅拌 15 小时。之后，对反应溶液进行过滤并直接浓缩，然后将残余物通过柱色谱法(石油醚：乙酸乙酯=3:1)纯化，得到灰色固体化合物 7(400 mg，产率 29.4%)。

第三步：制备中间体 3

将化合物 1 (5 g, 26.88 mmol)和化合物 2 (4.8 g, 26.88)溶于二甲基亚砜(DMSO，100 mL)中，然后缓慢逐滴加入 50%的氢氧化钾水溶液(100 mL)，并在室温下搅拌过夜。反应完成后，产

生黄色沉淀。过滤后收集固体，并在减压条件下干燥，得到白色化合物 3 (3.2 g, 产率：34% yield)。LCMS:m/z(ESI) = 346.8/348.8 [M + H]+

第四步：制备中间体 4

在-78°C 下，向化合物 3 (3.2 g, 9.25 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中的溶液中逐滴加入 1M 的二氯甲烷中的三溴化硼(BBr_3)溶液(1M，92.5 mL, 92.5 mmol)。在-78°C 下搅拌 2 小时后，升温至室温并继续搅拌 15 小时。将反应溶液倒入冰水(500 mL)中，然后缓慢逐滴加入饱和碳酸氢钠溶液，直至 pH 达到 8。通过过滤收集沉淀，得到黄色固体化合物 4 (2.4 g，产率 78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H).

第五步：制备中间体 6

向化合物 4 (2.4 g, 7.2 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(DMF，30 mL)中的溶液里，加入碳酸铯(Cs_2CO_3，2.98 g, 21.6 mmol)和化合物 5(2.74 g, 36 mmol)。将反应混合物加热至 80°C 并保持 4 小时。冷却至室温后，将反应混合物倒入冰水(100 mL)中，搅拌 10 min，然后过滤。收集固体并通过快速柱色谱法(二氯甲烷：甲醇=10:1)纯化，得到黄色固体化合物 6 (1.5g，产率 51%)。LCMS: m/z(ESI) = 409.0 [M + H]+

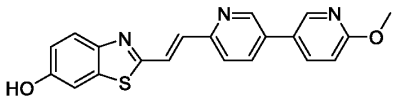
第六步：制备中间体 8

将化合物 6 (300 mg, 0.73 mmol)、化合物 7 (300 mg, 0.73 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (51 mg, 0.07 mmol)和 K_2CO_3 (294 mg, 2.16 mmol)的混合物中加入 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)。反应混合物在氮气氛围下于 80°C 搅拌 15 小时。将反应液进行过滤，并将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚：乙酸乙酯=1:1)纯化，得到黄色固体化合物 8 (360 mg，产率 81%)。LCMS: m/z(ESI) = 613.2 [M + H]+

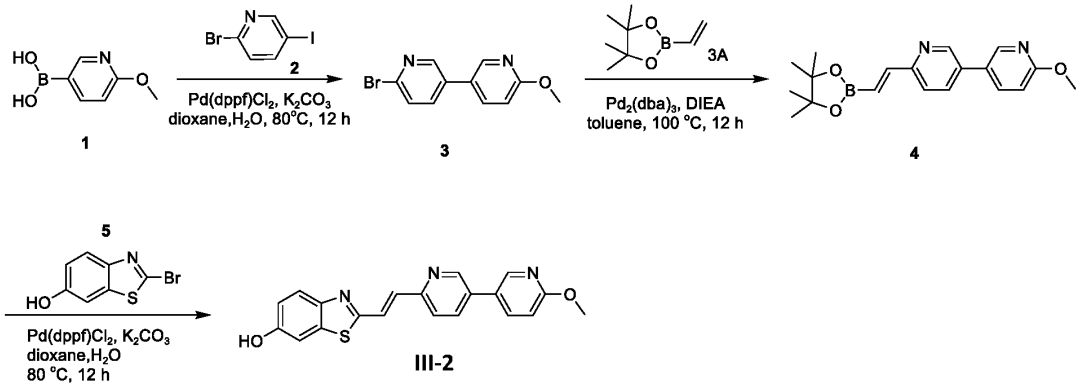
第七步：制备化合物 **III-1**

向化合物 8 (360 mg, 0.59 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(5 mL)，反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩并通过制备型高效液相色谱(含 0.05%三氟乙酸)纯化，得到黄色固体化合物 III-1 的三氟乙酸盐(60 mg，产率 16.7%)。LCMS: m/z(ESI) = 513.2 [M + H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 - 8.3 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 5H), 7.75 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 3H), 2.77 (s, 3H).

实施例 III-2：化合物 III-2 的制备



化合物 **III-2** 的合成路线：



第一步：制备中间体 3

将化合物 1 (10.00 g, 65.33 mmol)和化合物 2 (22.11 g, 78.40 mmol)溶解在二氧六环(80 mL)中，然后加入水(20 mL)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.00 g, 1.36 mmol)和 K_2CO_3 (27.04 g, 196.00 mmol)。接着将反应混合物在 80°C 下搅拌 2 小时后。对反应混合物进行浓缩，并将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化，用(28% EtOAc in PE)作为洗脱剂，得到黄色固体化合物 3(5g，产率 29.00%)，LCMS: m/z(ESI) = 338.6 $[M+H]^+$

第二步：制备中间体 4

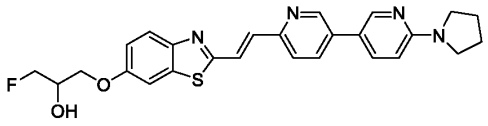
向化合物 3 (5.00 g, 18.94 mmol)和化合物 3A (14.58 g, 94.70 mmol)在甲苯(50 mL)中的溶液里，加入二异丙基乙胺(DIEA，7.34 g, 56.82 mmol)、三叔丁基膦四氟硼酸盐(1.09 g, 3.78 mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (1.73 g, 1.89 mmol)。然后，将反应混合物在 100°C 下搅拌 12 小时。之后对反应混合物进行浓缩，将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化，使用(30% EA in PE)作为洗脱剂，得到黄色固体化合物 4 (0.80 克，产率 12.46%)，LCMS: m/z(ESI) = 338.6 $[M+H]^+$

第三步：制备化合物 **III-2**

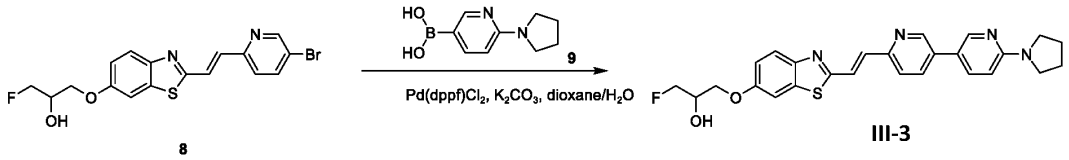
向化合物 4 (0.80 g, 2.36 mmol)和化合物 5 (0.64 g, 2.83 mmol)在二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中的溶液里，加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.10 g, 0.14 mmol)和 K_2CO_3 (0.97 g, 7.09 mmol)。然后，将反应混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。之后，对反应混合物进行浓缩，得到残余物。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化，使用(26% EtOAc in PE)作为洗脱剂，得到粗产品。然后，通过制备型高效液相色谱(pre-HPLC)(仪器：岛津 LH-40 液体处理器，岛津 LC-20AP 泵，岛津 SPD-20AP UV 检测器；色谱柱：Ultimate XB-C18, 50 × 250 mm × 10 μm；流动相 A：H_2O with FA (10 mmol/L)；流动相 B：CH_3CN；梯度：B 在 30 分钟内从 12%增加到 42%，然后保持 100% B 3 分钟；流速：20 mL/min；保留时间 Rt = 15.0 分钟；柱温：30°C；波长：214 nM，254 nM)对

粗产品进行纯化，得到黄色固体化合物 **III-2**(58.1 mg, yield: 6.8%)。LCMS: m/z(ESI) = 362.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

实施例 III-3：化合物 III-3 的制备

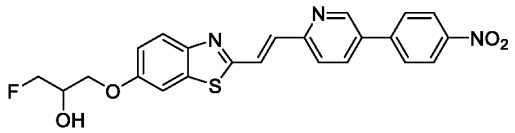


化合物 III-3 的合成路线：

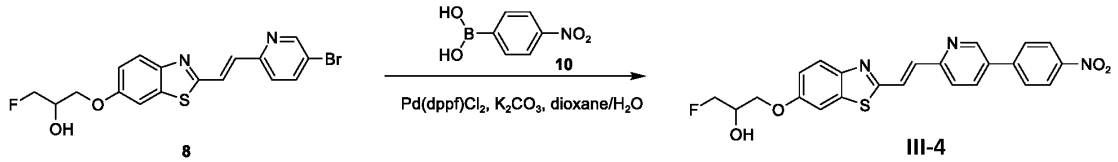


将化合物 8 (300 mg, 0.73 mmol)、化合物 9 (300 mg, 140 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (51 mg, 0.07 mmol)和 K_2CO_3 (294 mg, 2.16 mmol)的混合物中加入 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)。在氮气氛围下，将反应混合物加热至 80°C 并保持 15 小时。对反应液进行过滤和浓缩，得到的残余物通过制备型高效液相色谱(含有 0.05%甲酸)进行纯化，得到灰色固体化合物 **III-3**(63.0 mg, 18.0%)。LCMS: m/z(ESI) = 477.2 [M + H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 14.4, 5.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 17.6 Hz, 3H), 3.46 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H).

实施例 III-4：化合物 III-4 的制备



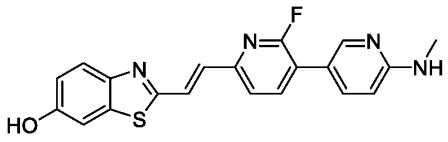
化合物 III-4 的合成路线：



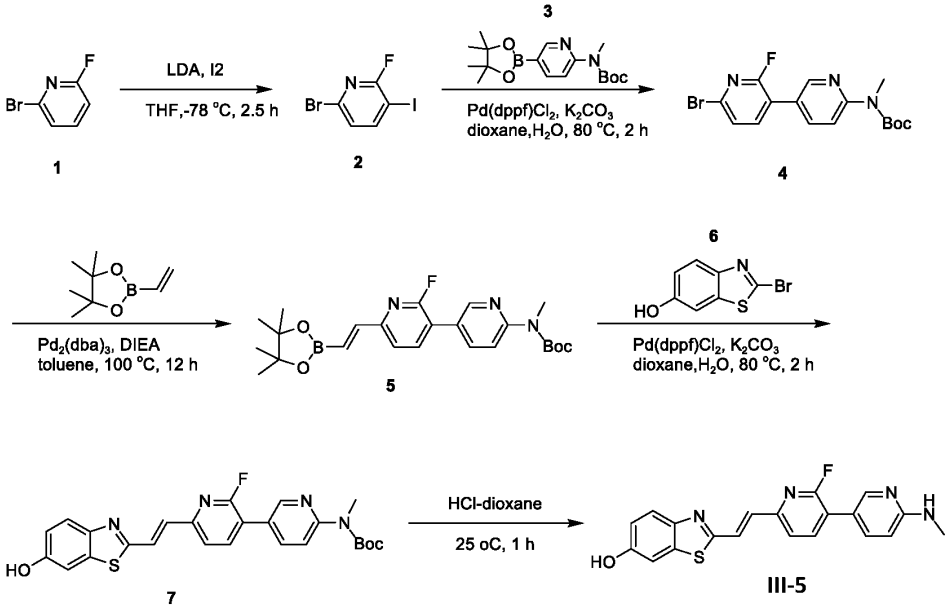
将化合物 8 (300 mg, 0.73 mmol)、化合物 10 (122 mg, 0.73 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (51 mg, 0.07 mmol)和 K_2CO_3 (294 mg, 2.16 mmol)的混合物中加入 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)。反应混合物在氮气氛围下加热至 80°C，反应 15 小时。之后，将反应混合物过滤并浓缩，得到的残

渣通过制备型高效液相色谱(含 0.05%甲酸)纯化，得到黄色固体化合物 **III-4** (78.0 mg，产率 23.5%)。LCMS: m/z(ESI) = 452.2 [M + H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 3H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.95 (t, *J* = 11.2 Hz, 3H), 7.72 (dd, *J* = 22.8, 9.2 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 3H), 4.13 - 4.05 (m, 3H).

实施例 III-5：化合物 III-5 的制备



化合物 III-5 的合成路线：



第一步：制备中间体 2

在-78°C 下，向化合物 1 (25.00 g. 142.90 mmol)的四氢呋喃(450 mL)溶液中加入 LDA (157 mmol, 157 mmol)，并在该温度下搅拌反应混合物 1 小时。然后，加入碘(142.90 g, 142.90 mmol)在无水四氢呋喃(50 mL)中的溶液，继续在-78°C 下搅拌 1.5 小时。在此温度下，用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应混合物，并用乙酸乙酯(3 次×500 毫升)萃取。合并有机层，用饱和食盐水(100 mL)洗涤，经硫酸钠干燥、过滤并浓缩，得到残渣。残渣通过硅胶快速色谱柱纯化，以(18% EtOAc in PE)为洗脱剂，得到白色固体化合物 2 (16g，产率 37.2%)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

第二步：制备中间体 4

在 25°C 下，向化合物 2 (2.00 g, 6.64 mmol)和化合物 3 (2.66 g, 7.97 mmol)在二氧六环(20

mL)和水(4 mL)中的溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.20 g, 0.273 mmol)和 K_2CO_3 (2.75g，19.9 mmol)。然后，将反应混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。反应混合物浓缩后得到残渣。残渣通过硅胶快速色谱柱纯化，以(18% EtOAc in PE)为洗脱剂，得到黄色固体化合物 4 (1.1 g，产率 43.47%)。LCMS: m/z(ESI) = 326.0 $[M-56+H]^+$

第三步：制备中间体 5

在 25°C 下，向化合物 4 (1.10 g，2.88 mmol)和化合物 4A (2.22 g，14.43 mmol)在甲苯(20 mL)中的溶液中加入三叔丁基膦四氟硼酸盐(0.16 g，0.57 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.26 g，0.28 mmol)和二异丙基乙胺(DIEA，1.11 g，8.64 mmol)。然后，将反应混合物在 100°C 下搅拌 12 小时。反应混合物浓缩后得到残渣。残渣通过硅胶快速色谱柱纯化，以(30% EtOAc in PE)为洗脱剂，得到黄色固体化合物 5 (0.78 g，59.54%产率)。LCMS:, m/z(ESI) = 400.4 $[M-56+H]^+$

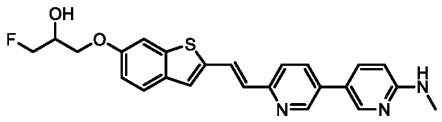
第四步：制备中间体 7

在 25°C 下，向化合物 5 (0.78 g，1.71 mmol)和化合物 6 (0.47 g，2.05 mmol)在二氧六环(20 mL)和水(4 mL)中的溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.20 g，0.27 mmol)和 K_2CO_3 (0.70 g，5.13 mmol)。然后，将反应混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。反应混合物浓缩后得到残渣。残渣通过硅胶快速色谱柱纯化，以(22% EA in PE)为洗脱剂，得到黄色固体化合物 7 (0.50 g，61.72%产率)LCMS: m/z(ESI) = 478.6 [M+H]+。

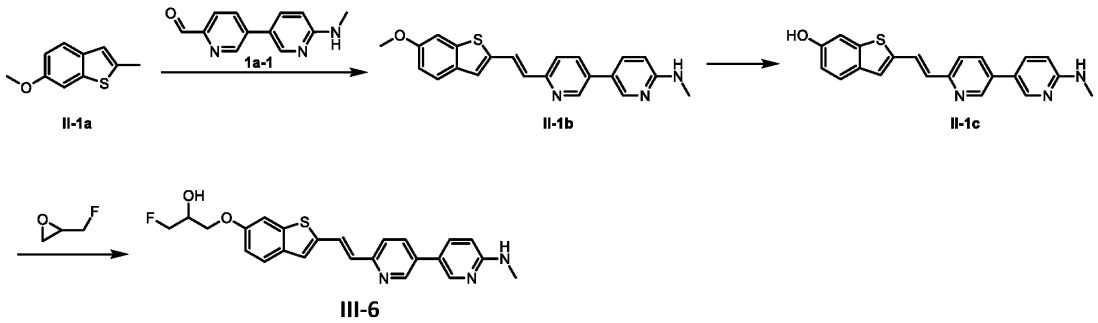
第五步：制备化合物 III-5

将化合物 7 (0.50 g, 1.04 mmol)溶于 HCl-二氧六环溶液(5 mL, 4 mmol/L)中，在 25°C 下搅拌 1 小时。反应混合物浓缩后得到粗产品。粗产品通过制备型高效液相色谱(HPLC)(仪器：岛津 LH-40 液体处理器，岛津 LC-20AP 泵，岛津 SPD-20APUV 检测器；色谱柱：Ultimate XB-C18，50 × 250 mm × 10 μm；流动相 A：含甲酸(10 mmol/L)的水；流动相 B：乙腈；梯度：B 相在 30 分钟内从 18%升至 48%，然后保持 100% B 相 3 分钟；流速：20 mL/min；保留时间 Rt = 12.5 min；柱温：30°C；检测波长：214 nM，254 nM)纯化，得到黄色固体化合物 **III-5** (63.1 mg，产率：16.1%)。LCMS: m/z(ESI) = 379.4 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 4H), 7.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00 – 6.98 (m, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

实施例 III-6：化合物 III-6 的制备

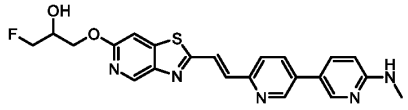


化合物 III-6 的合成路线：

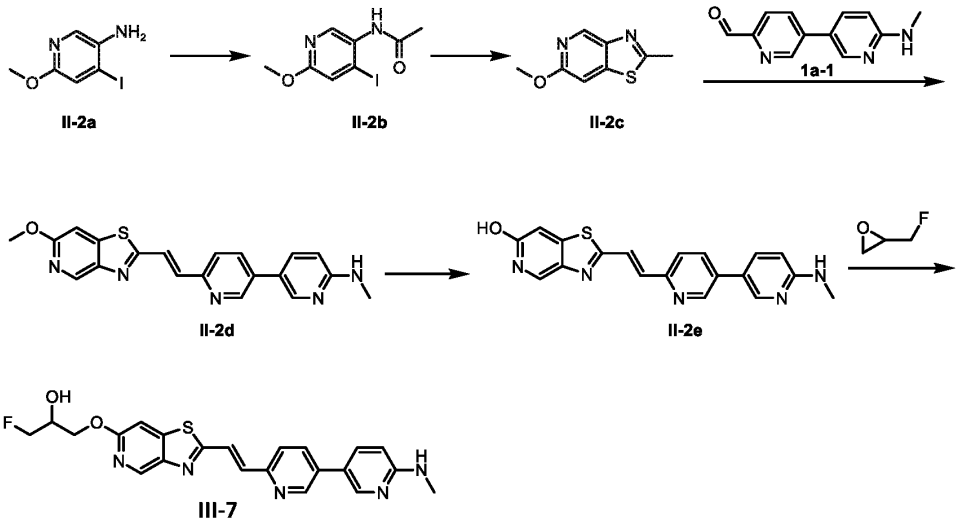


参照实施例 **II-1** 中 II-1 的合成方法，将 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑替换成 II-1a，得到产物 **III-6** (54 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=536.1。

实施例 III-7：化合物 III-7 的制备



化合物 III-7 的合成路线：



第一步：制备中间体 II-2b

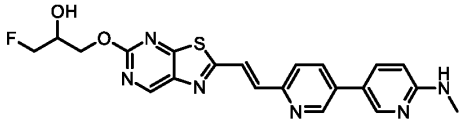
将 4-碘-6-甲氧基吡啶-3-胺(5.10 g，20.4 mmol)溶解于二氯甲烷(50 mL)中，在冰浴冷却下加入三乙胺(4.27 mL，30.6 mmol)和乙酰氯(1.74 mL，24.5 mmol)，然后在室温下搅拌 1 小时。反应混合物依次用水和饱和食盐水洗涤，并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂，用异丙醚洗涤析出的粉末，并通过过滤收集，得到中间体 II-2b，为白色固体(4.42g，产率 74%)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=293.0。

第二步：制备中间体 II-2c

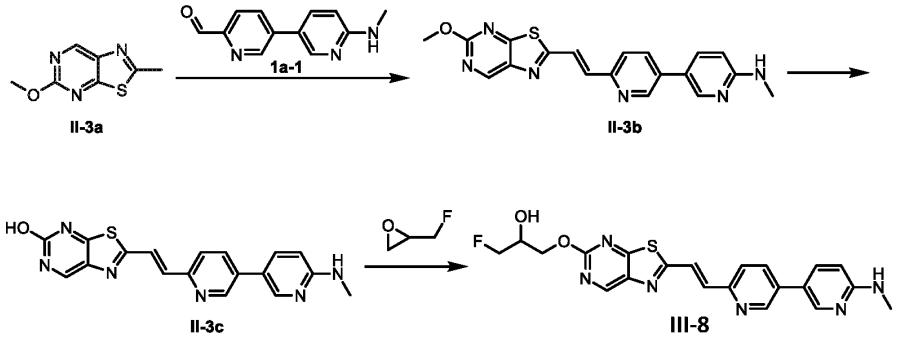
在室温下，将 II-2b (1.32 g，4.51 mmol)、硫化钾(1.49 g，13.5 mmol)和碘化亚铜(85.8 mg，0.451 mmol)溶解于 DMF (25 mL)中。将反应溶液升温至 90°C 并搅拌 1 小时。随后，用 1N 盐酸淬灭反应溶液，用乙酸乙酯萃取，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤。滤液在减压下浓缩，所得残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化(流动相：石油醚/乙酸乙酯=2:1)，得到 II-2c (354 mg，黄色固，产率为 43.5%)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=181.0。

步骤三、四、五参照实施例 **II-1** 中 II-1 的合成方法，将 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑替换成 II-2c，得到产物 **III-7** (24 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=438.1。

实施例 III-8：化合物 III-8 的制备

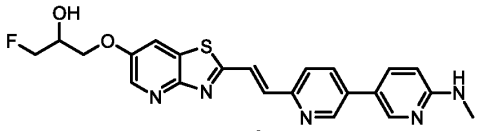


化合物 III-8 的合成路线：

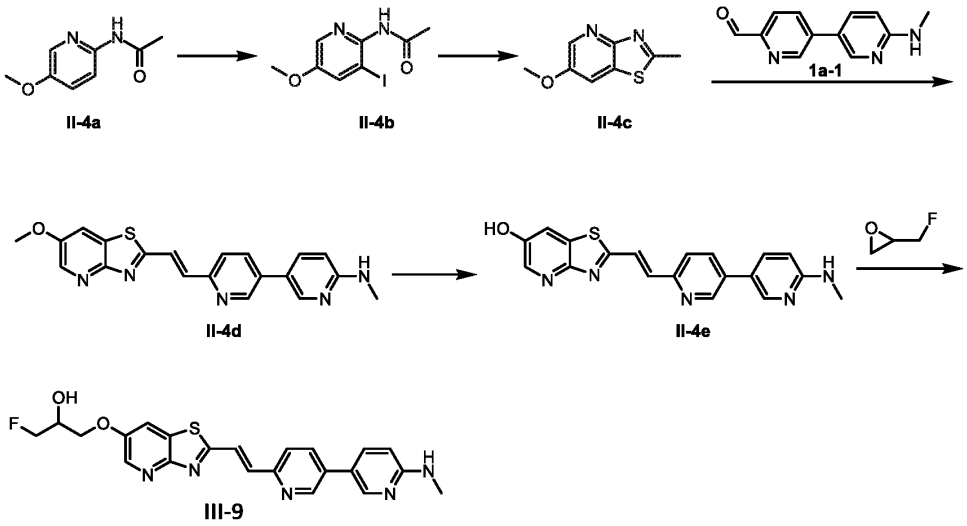


参照实施例 **II-1** 中 II-1 的合成方法，将 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑替换成 II-3a，得到产物 **III-8** (28 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=439.1，其中 II-3a 的合成参考文献 *Chem. Pharm. Bull.* **1958**, *6*, 334-338 中的方法进行。

实施例 III-9：化合物 III-9 的制备



化合物 III-9 的合成路线：

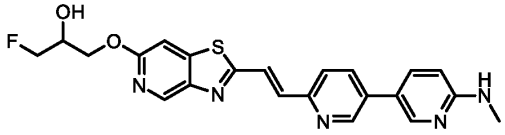


第一步：制备中间体 II-4b

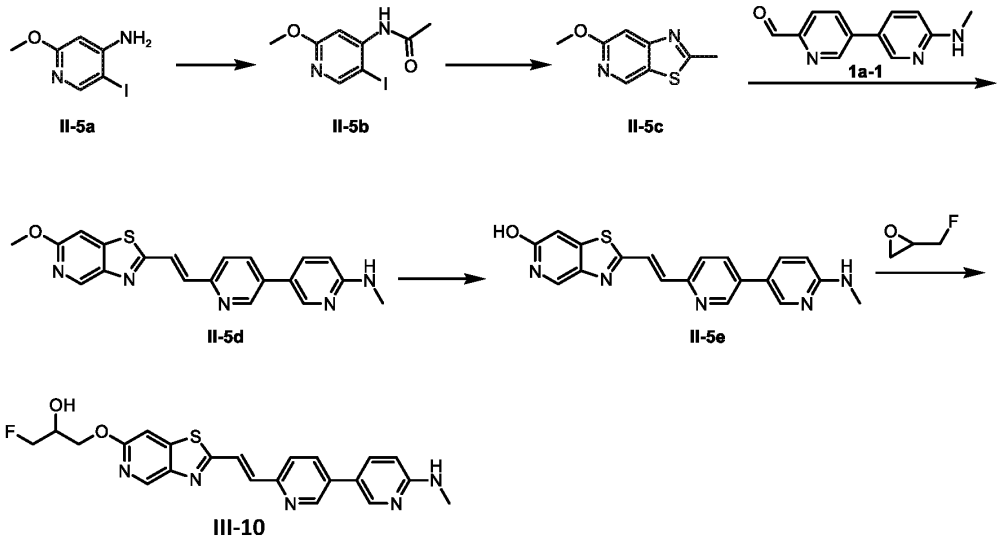
氮气保护下，使用注射器将 II-4a (2.49 g, 15 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(70 mL)中，注入干燥的单口烧瓶中。将该溶液冷却至-78°C，然后在 15 分钟内滴加 25 mL 叔丁基锂(1.5 M)。之后，让温度升至 0°C，并保持搅拌 2 小时。再次将反应混合物冷却至-78°C，然后加入碘(9.52 g, 37.5 mmol，溶于 5 mL 干燥四氢呋喃溶液)。再将反应混合物倒入氯化铵水溶液中，并用乙酸乙酯进行萃取。有机相用水合硫代硫酸钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥，并在减压下浓缩。粗产品通过硅胶色谱法(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 100/0-95/5)进行纯化。得到中间体 II-4b (1.5 g，产率 34%)，LC-MS(ESI)：[M+1]+=292.9.

第二、三、四、五步参照实施例 III-7 中 III-7 的合成方法，将 II-2b 替换成 II-4b，得到产物 **III-9** (56 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=438.1.

实施例 III-10：化合物 III-10 的制备

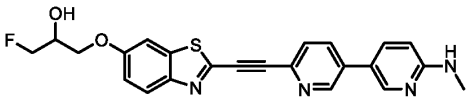


化合物 III-10 的合成路线：

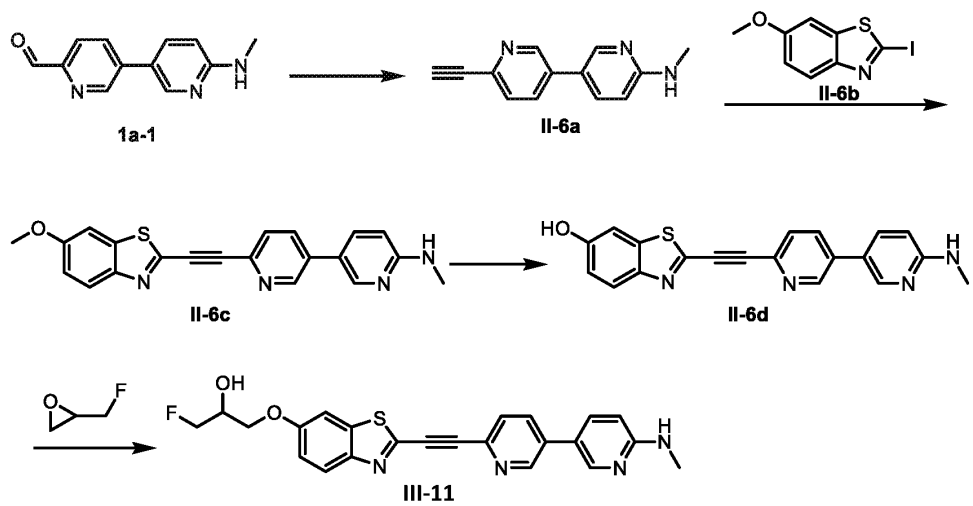


参照实施例 **III-7** 中 III-7 的合成方法，将 II-2a 替换成 II-5a，得到产物 **III-10** (38 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=438.1.

实施例 III-11：化合物 III-11 的制备



化合物 III-11 的合成路线：



第一步：制备中间体 II-6a

将 1a-1 (2.13 g，10 mmol)溶于甲醇(43 mL)中，然后向该混合物中加入碳酸钾(2.76 g，20 mmol)，接着在室温下加入(1-重氮-2-氧代-丙基)-膦酸二甲酯(2.14 g，11 mmol)的甲醇(14 mL)

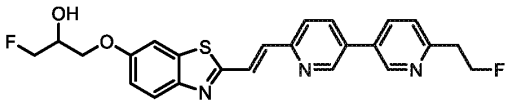
溶液，并将所得混合物搅拌 2 h。随后，将该混合物倒入 1M 碳酸钠溶液中，用乙酸乙酯萃取，合并有机物，用饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法分离纯化后，得到中间体 II-6a (1.29 g，62%)，为黄色液体。LC-MS(ESI)：[M+1]+=210.1。

第二步：制备中间体 II-6c

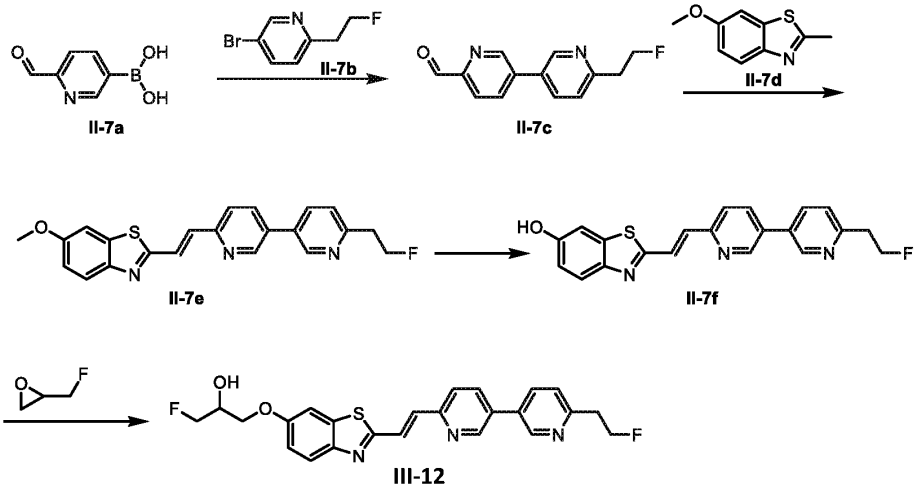
在一个 5 mL 的微波管中，加入 II-6a (142.3 mg，0.68 mmol)、II-6b (197.9 mg，0.68 mmol)、四(三苯基膦)钯(40 mg，0.034 mmol)、碘化亚铜(0.02 g，0.05 mmol)和三乙胺(0.28 mL，2.04 mmol)，溶剂为乙腈(2.0 mL)。将悬浮液在微波反应器中于 100°C 下照射 5 分钟。冷却至室温后，在真空下蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱层析纯化，使用正己烷：二氯甲烷(1:0-0:1)作为洗脱剂，得到 II-6c (53 mg，21%)，为黄色固体。LC-MS(ESI)：[M+1]+=373.1。

第三、四步参照实施例 **III-6** 中的合成方法，得到产物 **III-11** (15 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=435.1.

实施例 III-12：化合物 III-12 的制备

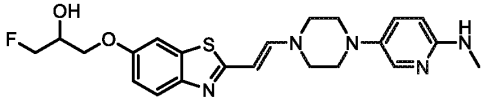


化合物 III-12 的合成路线：

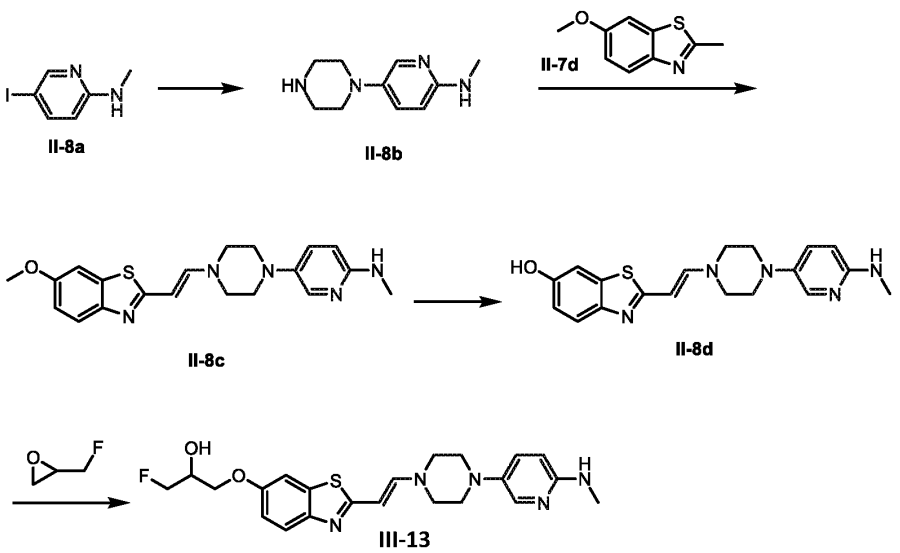


参照实施例 **II-1** 中 II-1 的合成方法，将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换成 II-7b，得到产物 **III-12** (63 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=454.2.

实施例 III-13：化合物 III-13 的制备



化合物 III-13 的合成路线：



第一步：制备中间体 II-8b

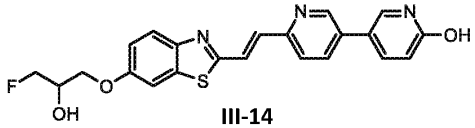
将 II-8a (4.68 g, 20 mmol)、哌嗪(7.83 mL, 100 mmol)、碘化亚铜(76.18 mg, 0.4 mmol)、2-[(2,6-二甲苯基)氨基]-2-氧代乙酸(386 mg, 2 mmol)、碳酸钠(5.3 g, 50 mmol)混合，在三口烧瓶中加入 N,N-二甲基甲酰胺(35 mL)，用氮气置换空气。将温度升高至 100 °C 进行反应。反应结束后，将反应液浓缩，然后通过柱色谱法进行分离。得到中间体 II-8b (1.5 g, 39%)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=193.1。

第二步：制备中间体 II-8c

在氮气氛围下，将 II-7d (358 mg, 2 mmol)、II-8b (375 mg, 1.95 mmol)和原甲酸三乙酯(2.49 mL，15 mmol)溶解于甲醇(12 mL)中。将反应混合物加热至 70°C 反应 18 小时。冷却至室温后，过滤出沉淀物并用乙醚洗涤。所得固体在室温下高真空干燥。得到中间体 II-8c (119 mg，产率 16%)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=382.2。

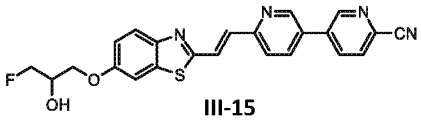
第三、四步参照实施例 **III-6** 中的合成方法，得到产物 **III-13** (23 mg，灰色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=444.2。

实施例 III-14：化合物 III-14 的制备



化合物 III-14 的合成方法参照实施例 II-1 中的合成方法，将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换成 2-羟基-5-溴吡啶，得到产物 **III-14** (56 mg，棕灰色色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=424.1。

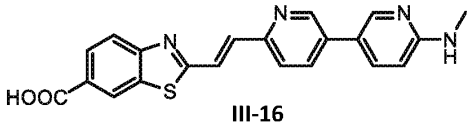
实施例 III-15：化合物 III-15 的制备



III-15

化合物 **III-15** 的合成方法参照实施例 II-1 中的合成方法，将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶替换成 5-溴-2-氰基吡啶，得到产物 **III-15** (35 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=433.1。

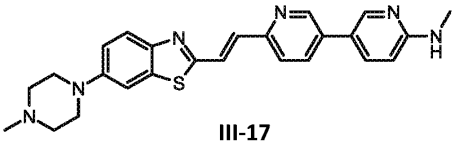
实施例 III-16：化合物 III-16 的制备



III-16

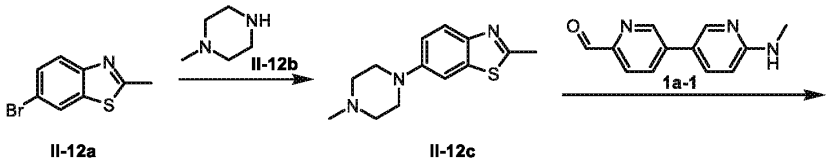
化合物 **III-16** 的合成方法参照实施例 II-1 中的合成方法，将 6-甲氧基-2-甲基苯并噻唑换成 2-甲基-苯并噻唑-6-羧酸，得到产物 **III-16** (78 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=389.1。

实施例 III-17：化合物 III-17 的制备

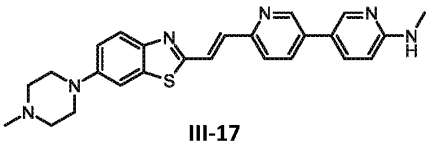


III-17

化合物 III-17 的合成路线：



II-12a II-12c



III-17

第一步：制备中间体 II-12c

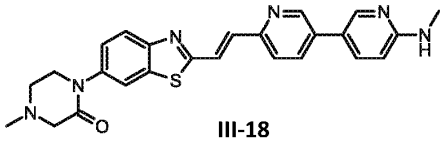
在室温下，向干燥的四氢呋喃(5 mL)溶液中加入 **II-12a** (114.1 mg, 0.5 mmol)、N-甲基哌嗪(75 mg, 0.75 mmol)和 K_3PO_4(425 mg, 2.0 mmol)，然后用氮气对反应混合物进行吹扫 15 分钟。接着加入 Ruphos Pd G1 (81.7 mg, 0.1 mmol)。继续用氩气对反应混合物吹扫 5 分钟，然后在密封管中于 80 °C 下搅拌 24 小时。反应结束后，通过硅藻土垫过滤，并用乙酸乙酯(50 mL)洗涤硅藻土垫。滤液在减压下浓缩。再通过柱色谱法进行分离。得到中间体 II-12c (28.5 mg,

收率 23%)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=248.1。

第二步：制备化合物 III-17

将中间体 1a-1 (24.6 mg, 0.115 mmol)和 11-12c (28.5 mg, 0.115 mmol)溶于二甲基亚砜(2 mL)，缓慢滴加 50%氢氧化钾水溶液(1 mL)，室温搅拌过夜。反应完全后，黄色固体析出。过滤，滤饼用水洗涤。收集固体并干燥，得到产物 **III-17** (35 mg, 黄色固体, 产率为 68%)。LC-MS(ESI)：[M+1]+=443.2。

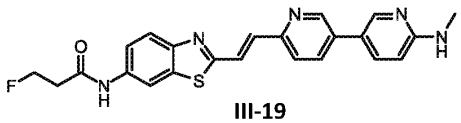
实施例 III-18：化合物 III-18 的制备



III-18

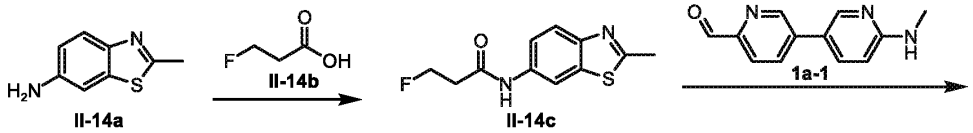
化合物 III-18 的合成方法参照实施例 III-17 中的合成方法，将 N-甲基哌嗪换成 4-甲基哌嗪-2-酮，得到产物 **III-18** (12 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+= 457.2。

实施例 III-19：化合物 III-19 的制备

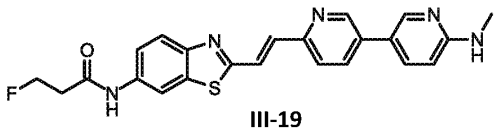


III-19

化合物 III-19 合成路线：



II-14a　II-14b　II-14c　1a-1



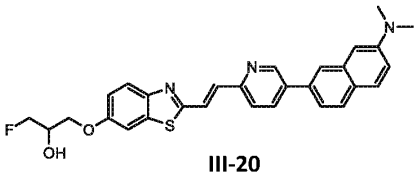
III-19

第一步：制备中间体 II-14c

在室温下，将 3-氟丙酸 II-14b (35.5 mg, 0.386 mmol)溶于二氯甲烷(4.0 mL)中，加入 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸盐(293 mg，0.77 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(127 μL，0.77 mmol)和 II-14a (63.4 mg，0.386 mmol)。反应在室温下进行 40 分钟。反应完成后，用二氯甲烷(100 mL)稀释，有机相依次用水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，并在减压下浓缩。将得到的残留物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂：甲醇/二氯甲烷=5/95)。得到淡黄色油状物 II-4c (74 mg, 产率：80%)。LC-MS(ESI)：[M+1]+= 239.1

第二步参照实施例 III-17 中的合成方法，将 II-12c 换成 II-14c，得到产物 **III-19** (24 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+= 434.2。

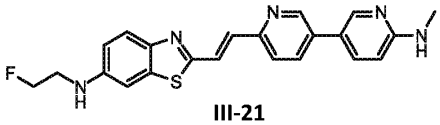
实施例 III-20：化合物 III-20 的制备



III-20

化合物 III-20 的合成参照实施例 **II-1** 中的合成方法，将 5-溴-2-(甲基氨基)吡啶换成 7-溴-N,N-二甲基萘-2-胺，得到产物 **III-20** (5.6 mg，灰色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+= 500.2。

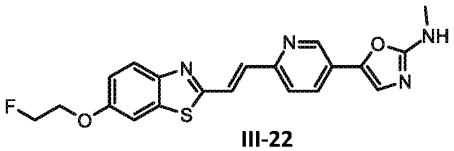
实施例 III-21：化合物 III-21 的制备



III-21

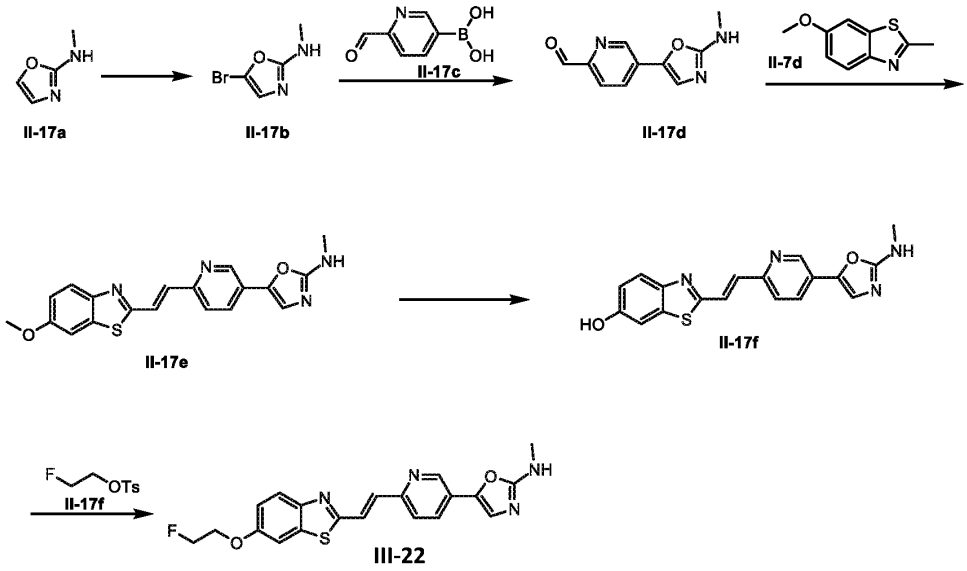
化合物 III-21 的合成参照实施例 III-17 中的合成方法，将 N-甲基哌嗪换成 2-氟乙胺盐酸盐，得到产物 **III-21** (34 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+= 406.2。

实施例 III-22：化合物 III-22 的制备



III-22

化合物 III-22 合成路线：



第一步：制备中间体 II-17b

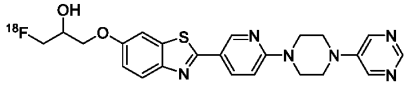
将 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS，585 mg，3.29 mmol)加入到 II-17a (323 mg，3.29 mmol)的二甲基甲酰胺(DMF，17 mL)溶液中。反应混合物在 30°C 下搅拌 1 小时。再将反应液浓缩，并通过硅胶快速色谱法(乙酸乙酯中的甲醇比例从 0%递增至 20%)纯化，得到 II-17b 黄色固体(286 mg，产率 49%)。LC-MS(ESI)：[M+1]+= 176.9。

第二步：制备中间体 II-17d

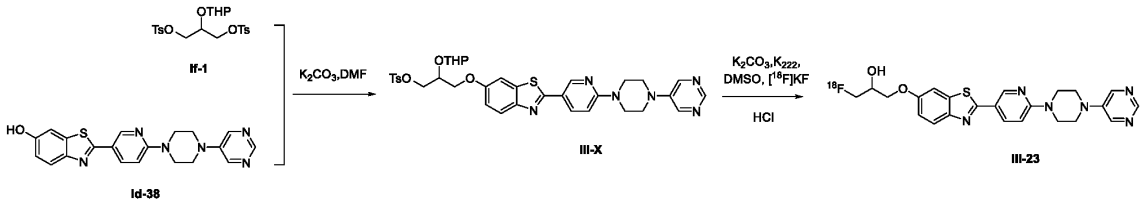
将 II-17b (286 mg，1.62 mmol)、II-17c (244.5 mg，1.62 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (118.5 mg，0.162 mmol)和碳酸钾(670 mg，4.85 mmol)溶于 1，4-二氧六环(1,4-Dioxane)(10 mL)和水(3 mL)，氮气保护后在 80℃条件下反应过夜。反应完全后，经快速硅胶柱色谱纯化，石油醚(PE)/乙酸乙酯(EA)，得到产物 **II-17d** (178 mg，产率为 54%)。LC-MS(ESI)：[M+1]+= 204.1。

第三、四、五步参照实施例 **II-1** 中的合成方法进行，将 1a-1 换成 II-17d，环氧氟丙烷替换成对甲苯磺酸氟乙酯(II-17f)，得到产物 **III-22** (59 mg，黄色固体)。LC-MS(ESI)：[M+1]+= 397.1。

实施例 III-23：化合物 III-23 的制备



化合物 III-23 合成路线：



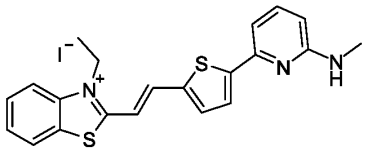
第一步：前体 III-X 的合成

将 Id-38 (0.06 mmol)、If-1 (0.29 mmol)和碳酸钾(16 mg，0.12 mmol)加入至 DMF (0.5 mL)中，在 80℃条件下反应 2 h。反应完全后，使用快速硅胶柱色谱纯化(PE/EA)，得到产物 **III-X** (3.8 mg，0.006 mmol)，黄色固体，产率为 57%。MS-ESI: m/z 703.2 $[M + H]^+$。

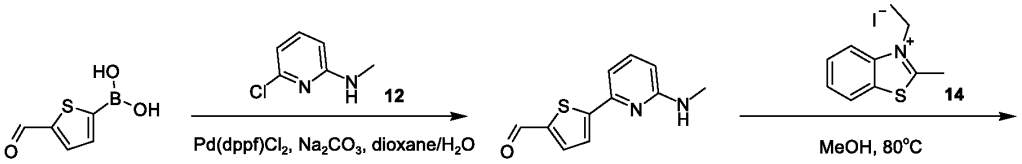
第二步：前体 III-23 的合成

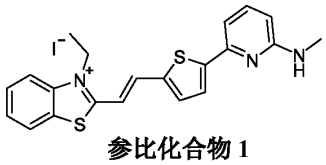
将 150 mCi ^{18}F 富集在 QMA 柱子上，用 0.6 mL 淋洗液(150 mg Kryptofix 222, 15 mg K_2CO_3 溶解与 9 mL 乙腈、1 mL 水中)将 ^{18}F 淋洗至反应瓶；在高纯氮气下，110℃加热 20 min 干燥溶剂；在反应瓶中加入 0.5 mg I-X，140 ℃反应 10 min；随后加入 0.2 mL 2N 盐酸 105 ℃反应 8 min 脱除 THP 保护基；将反应液用 HPLC 进行分离纯化(HPLC 条件：CAPCELL PAK C18 UG80 10mm×250mm，乙腈：水=25：75，流速：3 mL/min)，收集产物并用 C18 柱进行固相萃取，用乙醇淋洗获得终产物 **III-23**，标记效率为 14%。

参比实施例 1：参比化合物 1 的制备



参比化合物 1 的合成路线：





参比化合物 1

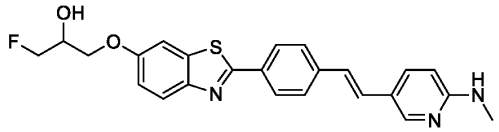
第一步：制备中间体 13

向化合物 11 (4 g, 25.64 mmol)和化合物 12 (3.6 g, 25.64 mmol)在 1,4-二氧六环(100 mL)和水(20 mL)中的溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (220 mg, 0.3 mmol)和 K_2CO_3(10.46 g, 76.92 mmol)。反应混合物在氮气保护下加热至 80°C，反应 15 小时。反应结束后，过滤反应混合物并浓缩。残渣通过柱色谱法(石油醚：乙酸乙酯=3:1)纯化，得到黄色固体化合物 13 (800 mg，14.3%产率)。**1H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 9.90 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).

第二步：制备参比化合物 1

将化合物 13 (600 mg, 2.75 mmol)和化合物 14 (836 mg, 2.75 mmol)溶解于甲醇(50 mL)中，加热至 80°C 反应 15 小时。反应完成后，冷却至室温并过滤。将固体用甲醇重结晶并洗涤，干燥后得到黄色固体**参比化合物 1** (60 mg，4.3%)。LCMS: m/z(ESI) = 378.2 [M + H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 - 8.41 (m, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

参比实施例 2：参比化合物 2 的制备



参比化合物 2 的合成参照公开专利 KR20190090448 进行，参比化合物 2 为黄色固体(61.7 mg) , LCMS: m/z(ESI) = 435.6 $[M+H]^+$。。

生物测试例 1：蛋白水平活性测试

荧光法与表面等离子共振法(SPR)是常用的检测小分子与蛋白间相互作用的实验，申请人用这两种方法测试了实施例化合物对 α-突触核蛋白的结合亲和力。

1.1 实验方法：

(1) α-syn 的制备：

将 α-syn 质粒和酵母 N-乙酰基转移酶复合物 B 质粒共同转化至 BL21 (DE3) E. coli 感受态中，转化液涂于含有氨苄青霉素和氯霉素的双抗(Gibco，货号 15140148)固体培养板中，37℃培养过夜进行质粒转化。挑选单菌落置于 20 ml 2×YT 培养基(Sigma-Alcrich，2×酵母提取物胰蛋白胨培养基，含相应青霉素、氯霉素)中，37℃，220 rpm 进行过夜培养，然后将菌液以 1:100 的体积比接种至 1 L 2×YT 培养基中，1 时后(培养菌液 OD 600 为 0.8-1 时)加入 1 mM

IPTG(异丙基 β-D-1-硫代半乳糖苷)，37℃诱导 4 h。最后通过离心(4℃, 4500 rpm, 20 min)的方式收集大肠杆菌。用 60-80 ml 细菌裂解液(100 mM Tris-HCl, pH 8.0, 1 mM EDTA, 1 mM PMSF)重悬收集的大肠杆菌。然后利用高压破碎进行细菌裂解(4℃, 10 min)；将细胞裂解液离心(4℃, 15000 rpm, 25 min)后取其上清液水浴煮沸 15 min；再次离心(4℃, 15000 rpm, 25 min)后向上清液里加入硫酸链霉素(20 mg/ml, wt/vol)，将溶液置于 4℃环境中连续搅拌 30 min；进一步离心(4℃, 15000 rpm, 25 min)裂解液后调节上清液 pH 至 3.5；最后离心(4℃, 15000 rpm, 25 min)后将上清液进行过夜(4℃)透析(透析液：25 mM Tris-HCl, pH 8.0)。

首先用阴离子交换柱(Q 柱)进行纯化：首先用 Buffer B (25 mM Tris-HCl, pH 8.0, 1 M NaCl)洗 Q 柱，用 Buffer A (25 mM Tris-HCl, pH 8.0)平衡 Q 柱(5-10 个柱体积)。蛋白透析液经 0.22 μm 滤膜过滤后，利用蛋白纯化系统 ÄKTA 上样至 Q 柱，然后用 Buffer A 洗去未结合蛋白；设置 0-60% Buffer B，40 min 进行梯度洗脱；利用 ÄKTA 自动收样系统进行洗脱液收集。然后用凝胶尺寸排阻柱(Superdex 75)纯化：收集 Q 柱洗脱下来的目的蛋白溶液，将其进行浓缩过滤后，采用上样环上样；用 D PBS 缓冲液(赛默飞，货号 14040117)对分子筛进行洗脱，ÄKTA 自动收样系统对洗脱液进行收集。制备得到纯净的 α-突触核蛋白单体。

(2) α-突触核蛋白聚集体的制备方法：将 α-syn 蛋白单体(200 μM, 于 50 mM Tris, pH 7.5, 150mM KCl 缓冲液中)置于 ThermoMixer 振荡器上，在 37°C，900 rpm 条件下敷育 5-7 天，形成淀粉样纤维结构。最后使用透射电子显微镜(Transmission electron microscopy, TEM)检测成熟的 α-syn 纤维形态。

(3) SPR 测试方法：将 CMD 500 芯片(GE 公司)用双蒸水洗涤干净，空气晾干后运行“d℃k”程序进入 biacore T200 仪器，通过“desorb”程序清除杂质，运行“Prime”程序排除气泡。将孵育好的 α-syn 聚集体(5 mg/mL)分别用 pH 为 4.0、4.5、5.0、5.5 的 NaAc 缓冲液稀释成 20 μg/mL 的样品，依次进样 60 s，进样后用 NaOH 进行洗脱，根据偶联量选择最佳偶联缓冲液。将 200 μL 芯片活化液进样 900 s，活化芯片上的羧基。将 α-syn 聚集体用 NaAc 缓冲液(pH=4.0)稀释成 50 μg/mL 的蛋白样品，随后将蛋白样品进样 110 s，重复 10 次，使蛋白充分与芯片进行偶联。进样 900 s 封闭液(GE 公司原装蛋白封闭液)，封闭芯片中未反应的羧基。将待测小分子稀释成不同浓度，运行 Biacore 中的“Kinetic”程序依次进样，运用系统软件导出小分子的结合力和动力学图谱。

(4)荧光法蛋白水平结合力测试：用 DMSO 将小分子配置成 10 mM 母液，随后用 PBS 稀释为 20 μM，继续进行 7 次梯度稀释(每次稀释三倍)；将 30 μL 待测化合物加入 384 孔板，实验组加入 30 μL α-syn 聚集体(实施例 I 和实施例 III 系列：1 μM；实施例 II 系列：3μM)，对照组加入等量 PBS，将 384 孔板于室温中震荡(50 rpm)孵育 1 小时；用酶标仪检测小分子的最大吸收、发射波长，并在该波长下检测荧光值。用实验组扣减对照组计算出分子不同浓度的荧光变化值，用 GraphPad Prism 的 Saturation binding 模块计算小分子与蛋白的结合力。

1.2 实验结果：

表 1 供试化合物的 α-突触核蛋白聚集体结合能力测试结果

化合物	荧光法	SPR	化合物	荧光法	SPR
实施例 I-1	A	A	实施例 I-23	C	B
实施例 I-2	A	A	实施例 I-24	C	D
实施例 I-3	A	A	实施例 I-25	C	C
实施例 I-4	C	C	实施例 I-26	A	A
实施例 I-5	B	C	实施例 I-27	C	B
实施例 I-6	D	C	实施例 I-28	A	A
实施例 I-7	A	A	实施例 I-29	B	B
实施例 I-8	A	B	实施例 I-30	A	A
实施例 I-9	B	A	实施例 I-31	A	A
实施例 I-10	C	B	实施例 I-32	A	A
实施例 I-11	A	A	实施例 I-33	A	B
实施例 I-12	C	C	实施例 I-34	B	B
实施例 I-13	D	C	实施例 I-35	C	C
实施例 I-14	D	C	实施例 I-36	A	B
实施例 I-15	D	C	实施例 I-37	D	B
实施例 I-16	A	A	实施例 I-38	A	A
实施例 I-17	A	B	实施例 I-39	A	C
实施例 I-18	D	D	实施例 I-40	B	B
实施例 I-19	A	A	实施例 I-41	C	C
实施例 I-20	A	A	实施例 I-42	B	A
实施例 I-21	C	C	实施例 I-43	C	A
实施例 I-22	B	A	实施例 I-44	B	B
			实施例 I-45	A	A
实施例 II-1 实施例 II-1(R)	A/0.07μM A/0.08μM	A	实施例 II-12	D	C

实施例 II-1(S)	A/0.08μM				
实施例 II-2	A	A	实施例 II-13	A	B
实施例 II-3	C	C	实施例 II-16	A	A
实施例 II-4	B	A	实施例 II-18	A	A
实施例 II-5	B	A	实施例 II-19	A	A
实施例 II-7	B	C	实施例 II-20	B	B
实施例 II-9	A	A	实施例 II-23	A	B
实施例 II-10	C	B	实施例 II-24	A	B
实施例 II-11	C	C	实施例 II-25	A	A
实施例 II-26	B	B	实施例 II-27	A	A
实施例 III-1	A	ND	实施例 III-12	B	C
实施例 III-2	A	ND	实施例 III-13	D	A
实施例 III-3	C	ND	实施例 III-14	C	B
实施例 III-4	B	ND	实施例 III-15	D	C
实施例 III-5	A	ND	实施例 III-16	B	B
实施例 III-6	A	B	实施例 III-17	A	A
实施例 III-7	A	A	实施例 III-18	B	A
实施例 III-8	A	A	实施例 III-19	B	C
实施例 III-9	A	A	实施例 III-20	B	B
实施例 III-10	A	B	实施例 III-21	A	A
实施例 III-11	B	B	实施例 III-22	B	A
参比化合物 1	not fit	ND	参比化合物 2	3.15	ND

注：A 代表 K_d 值小于 0.01-0.5 μM，B 代表 K_d 值在 0.5~2 μM 之间，C 代表 K_d 值在 2~10 μM 之间，D 代表 K_d 值大于 10 μM，ND 代表未测试。

生物测试例 2：α-syn 聚集原代神经元的免疫荧光染色

2.1 实验方法：

(1)原代神经元培养：将玻片置于 24 孔板中，加入多聚赖氨酸溶液，解剖孕 15-18 天的 SD

鼠，取出胎鼠左右大脑皮层置于含 HEPES 的 HBSS 缓冲液中。胎鼠皮层组织用 HBSS 缓冲液冲洗后，使用激活的木瓜蛋白酶和 DNA 酶对脑组织进行消化，置于 37℃细胞培养箱中，每 5 min 轻轻翻转几下。消化后用 40 μm 细胞过滤器进行过滤，用 15 ml plating 培养基(10% FBS，1% PS 的 DMEM(不含丙酮酸盐))冲洗滤网。细胞溶液 900 rpm 离心 5 min，用 plating 培养基重悬后进行细胞计数。按 10-15×10^4 个/孔、0.5 ml plating 培养基/孔进行铺板；在细胞培养箱培养 1-2 h 后，将培养基换成 Neurobasal 培养基(含 1% PS，B27 补充剂，0.5 mM GlutaMAX 的 Neurobasal 培养基)，1 ml/孔。最后置于细胞培养箱中培养神经元直至成熟(7-10 天)。

(2)细胞处理：原代神经元在体外培养 7-10 天后，向培养基中加入终浓度为 100 nM 的 α-syn PFF。处理后的神经元再继续培养 30 d，收集神经元进行制样处理。

(3)免疫荧光染色：吸干细胞培养液，用 PBS 清洗三次后，加入 0.3% Triton X-100 孵育 10 min；PBS 清洗后加入 10%山羊血清封闭 1 h；PBS 清洗后加入 p-129-α-syn 抗体(1:600，ab51253，Abcam)在 4℃孵育过夜；PBS 清洗后加入二抗(1:1000, 山羊-抗-兔 Alex Fluor 594 和山羊-抗-小鼠 Alex Fluor 488, Invitrogen)在室温孵育 2 h；最后加入供试化合物室温孵育 1 h，PBS 清洗后封片，并用荧光显微镜或激光共聚焦(奥林巴斯激光扫描共聚焦显微镜 FV3000)拍照。

2.2 实验结果：

免疫荧光染色结果如**图 1** 所示，本申请系列化合物本身有绿色的自发荧光，实验结果显示，供试化合物的荧光可与 pS129 抗体(病理性 α-syn)的荧光信号共定位，说明本申请化合物可以结合原代神经元中的 α-syn 聚集体，即本申请化合物可以探测原代神经元中的 α-syn 聚集体。

生物测试例 3：PFF 小鼠脑片的免疫荧光染色

3.1 实验方法：

(1) 原纤维(PFF)小鼠模型(即 PD 小鼠模型)的构建：称量小鼠体重，计算 α-syn PFF 注射量(0.2 μg/g)。将 6 周龄的小鼠麻醉，固定在立体定位仪上，调整小鼠大脑位置使其左右摆放对称。剪掉小鼠头部毛发，剪开头皮暴露出头盖骨；在显微镜下结合立体定位仪上的微量读数仪调整小鼠大脑，使其前后左右均平整对称。在背侧纹状体(dSTR)使用颅转进行打孔，然后使用微量注射泵向小鼠双侧脑区分别注射 α-syn PFF 和 PBS。PD 小鼠术后培养 6~9 个月，处死小鼠，解剖获取脑部组织。

(2) 脑片制备：使用 4%多聚甲醛溶液将脑组织固定过夜，蔗糖溶液脱水后使用组织冷冻包埋机进行包埋，并使用切片机(Leica CM1860)将脑组织切成 30μm 厚的切片，收集在冷冻保护液中(30%蔗糖(w/v)，30%乙二醇(v/v)溶于 PBS 中)并保存于-20℃，用于后续的荧光染色及成像。

(3) 免疫荧光染色：将制备好的脑片用 PBS 洗涤三次，加入 0.3% Triton X-100 孵育 10

min；用 PBS 清洗三次，加入 10%山羊血清封闭 1 h；PBS 清洗三次，加入 p-129-α-syn 抗体(1:600，ab51253，Abcam)在 4℃孵育过夜；PBS 清洗三次，加入二抗(1:1000, 山羊-抗-兔 Alex Fluor 594 和山羊-抗-小鼠 Alex Fluor 488, Invitrogen)在室温孵育 2 h；PBS 清洗三次，加入供试化合物室温孵育 1 h；用 PBS 清洗三次，封片并用荧光显微镜或激光共聚焦观察。

3.2 实验结果：

实验结果如**图 2** 所示，本申请优选的化合物(又称示踪剂)的自发荧光信号与 pS129 抗体（病理性 α-syn）信号共定位，且没有其他非特异结合信号，表明本申请化合物可以特异性地识别脑组织中的病理性 α-syn 聚集体，验证了本申请化合物在脑组织中结合 α-syn 聚集体的能力。

生物测试例 4：PD 患者脑片的免疫荧光染色

4.1 实验方法：

一名亚洲女性 PD 病人，年龄 86 岁，病程 14 年，于其逝世后 12 小时内解剖获取脑部组织。免疫荧光染色方法与生物测试例 3 中对小鼠脑片实施的方法一致。

4.2 实验结果：

实验结果**(图 3)**显示，本申请化合物(又称示踪剂)的自发荧光信号与 α-syn 抗体信号共定位，表明本申请化合物可标记患者脑片中的病理性 α-syn。结合上述细胞、小鼠脑片的免疫荧光染色结果，说明本申请化合物在体外具有良好的靶点结合能力。

生物测试例 5：PFF 小鼠脑片的 Ex-vivo 染色实验

5.1 实验方法：

采用生物测试例 3 所述的方法，构建 PFF 小鼠模型，将 1mg/kg 的供试化合物通过尾静脉注射进入小鼠体内，2 小时后处死小鼠并取出脑组织，制备脑片，并进行免疫荧光染色。

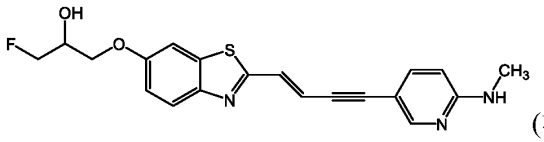
5.2 实验结果：

实验结果如**图 4** 所示，本申请化合物(又称示踪剂)可以通过小鼠的血脑屏障，并特异性识别小鼠脑内的病理性 α-syn，表明其具有良好的体内成药性。

生物测试例 6：化合物对 α -Syn、Aβ 和 Tau 的结合活性对比

6.1 待测化合物

实施例 II-1 化合物、参比化合物 1、参比化合物 2，以及现有技术化合物 C0505：



(根据 WO2014/097474 制备得到)

6.2 实验方法

1) α-突触核蛋白聚集体的制备方法参见活性测试例 1 的 1(1)。

2) 人 Tau 蛋白的表达与纯化

分别将编码人 Tau 蛋白(包含 266–391(3R)和 297–391 氨基酸序列)的基因插入 pRK172 载体中。质粒转化至大肠杆菌 BL21 (DE3)感受态细胞，在 37°C 下培养至 OD600 为 0.8-1.2 后，加入 1 mM IPTG (异丙基 β-D-1-硫代半乳糖苷)，在 24°C 下诱导表达 16 小时。将细胞裂解于洗涤缓冲液(50 mM MES，pH 6.0，10 mM EDTA，10 mM DTT，0.1 mM PMSF)中，随后进行离心和过滤。蛋白质通过 SP 柱纯化后，用硫酸铵沉淀，再将沉淀物重悬于含 DTT (二硫苏糖醇)的磷酸盐缓冲液(pH 7.2-7.4)中，并通过 Superdex 75 凝胶过滤柱进一步纯化。各组分通过 SDS-PAGE 分析，蛋白浓度使用纳米光谱仪(Winner801 型)测定。纯化后的蛋白储存在含 DTT 的磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中，快速冷冻后保存于-80°C。

3) Tau 和 Aβ 原纤维的制备

Tau 原纤维的制备：将 190 μM Tau 单体(商购，abcam，货号 ab246003)溶解于含有 10 mM 磷酸盐缓冲液(PB，pH 6.0)、10 mM DTT、200 mM $MgCl_2$、0.02% NaN_3的缓冲液中，在 Corning 96 孔黑色聚苯乙烯微孔板(Thermo)中，于 37°C 下使用 FLUOstar Omega 微孔板读数仪(BMG LABTECH)以 200 rpm 的轨道振荡孵育 48 小时。

Aβ 原纤维的制备：将 200 μM Aβ (1-40, E22Δ)肽溶解于含 10 mM 磷酸盐缓冲液(PB，pH 7.4)、100 mM NaCl、0.05% NaN_3的缓冲液中，在 ThermoMixer 中以 700 rpm 振荡，于 37°C 下孵育 7 天。

4) 荧光结合实验

将 1 μM 测试化合物与 1 μM 原纤维混合，加入含有 50 mM Tris (pH 7.5)和 150 mM KCl 的缓冲液中，在 25°C 下孵育 1 小时。随后，使用微孔板读数仪测量混合物的荧光信号。同时，设置不含原纤维的对照反应，以评估非特异性荧光。实验结果如下表所示。

6.3. 实验结果

代表性化合物对 α-Syn、Aβ 和 Tau 的结合活性 Kd (μM)

Compound	**α-Syn**	**Aβ**	**Tau**
实施例 II-1	0.87	6.38	8.74
C0505	1.05	5.42	1.19
参比化合物 2	3.15	2.43	1.00

参比化合物 1	not fit	not fit	not fit

与其他参比化合物相比，本申请实施例 II-1 化合物对 α-syn 的结合活性显著优于 Aβ 和 Tau，表明本发明化合物对 α-syn 具有高度的选择性结合活性。

活性测试例 7：小鼠和 PD 患者脑片的放射自显影(ARG)

7.1 小鼠模型制备

C57BL/6J 雄性小鼠(2 月龄，18-20g，购自上海灵昌生物技术公司)，每笼 5 只，12 小时明暗循环，自由进食和饮水。用 0.5%异氟烷和 1%氧气混合麻醉小鼠，用加热垫维持体温。将 α-Syn PFF (5μg)立体定位注射到两个半球的背侧新纹状体(dSTR)，坐标为：AP±2.0mm，ML+0.2mm，DV-2.60mm。使用 10μL 微量注射器以 0.5μL/min 的速率输注前 0.5μL，然后以 0.2μL/min 的速率输注剩余的 2μL。对照组动物以同样的方式接受无菌 PBS。术后恢复后定期监测小鼠。

7.2 放射自显影(ARG)

参照生物测试例 3 的方法制备 7.1 中小鼠模型的脑切片，参照生物测试例 4 的方法制备 PD 患者脑切片。将脑切片在 PBS 缓冲液中预孵育 30 分钟，温度为 25°C，然后与 10 nM 18F-FD4 (实施例 II-8 化合物)在含有 20%乙醇的 PBS 缓冲液中孵育，温度为 25°C，孵育 1 小时。用预冷的含有 20%乙醇的 PBS 缓冲液冲洗后，将脑切片干燥并放置在成像板上，用存储磷光屏覆盖过夜。然后使用高灵敏度成像板扫描仪(CR-35 Bio plus)扫描板，并使用 AutoRAD 形态定量分析软件分析图像。通过分别添加过量的未标记 FD4 (实施例 II-1 化合物)(小鼠脑 10 μM，人脑 2 μM)和 MAO-A/B 抑制剂(Clorgyline/Selegiline，10μM)来排除 18F-FD4 的非特异性和脱靶结合。

7.3 实验结果

该实验进一步评估了 18F-FD4 对小鼠和人类脑切片中 α-syn 聚集体的敏感性。结果如**图 5A 和 5B** 显示，在 10 nM 的浓度下，18F-FD4 在 α-syn PFF 注射的小鼠和帕金森病(PD)患者的脑切片中产生了显著的放射信号；而在健康个体的脑切片中未检测到任何信号。参考生物测试例 3.1 的实验方法，通过抗体免疫染色(β-amyloid 抗体：NAB228，Cell Signaling Technology；Tau 抗体：AT8，BioLegend；α-syn 抗体：ab138501，ab51253，Abcam)证实，阳性放射信号与 α-syn 聚集体共定位，但未与 Aβ 和 Tau 聚集体共定位。在加入过量的未标记 FD4 后，放射信号完全消失，排除了 18F-FD4 的非特异性结合。此外，在加入 MAO-A 和 MAO-B 抑制剂后，放射信号保持不变，排除了可能的非特异性靶向单胺氧化酶(MAO)的结合。这些结果支持 FD4 作为一种对 α-syn 病理性聚集体具有高灵敏性和高选择性的 PET 成像示踪剂的潜力。

活性测试例 8：本申请化合物在啮齿类、猕猴和人类受试者中的 PET 成像

8.1 大鼠模型制备

将 Sprague Dawley 雌性大鼠(10-12 周龄，250-350g，购自上海灵昌生物技术公司)，每笼 3 只，饲养在 12 小时明暗循环中，自由进食和饮水。用 Zoletil 50 (15mg/kg)与盐酸赛拉嗪(5 mg/kg)混合麻醉大鼠。使用加热垫维持其体温。将 α-Syn PFF (18 μg)立体定位注射到左半球背侧新纹状体(dSTR)中，坐标为：AP +0.1mm，ML -2.5mm，DV −4.5mm。使用玻璃微电极以 0.5 μL/min 的速率输注前 0.5 μL，然后以 0.2μL/min 的速率输注剩余的 PFF。对照组动物以同样的方式接受无菌 PBS。手术恢复后定期监测大鼠。

8.2 狨猴模型的制备

将狨猴(2 岁，400-600g)饲养在神经科学研究所 Jiuting Experimental Center。狨猴每笼 2 只，保持 12 小时明暗循环，自由进食和饮水。将狨猴用 0.5%异氟烷和 1%氧气混合麻醉，并使用加热垫维持其体温。将 α-Syn PFF (200 μg)立体定位注射到右半球尾状核和壳核中。尾状核坐标为：耳间 9.5 mm，外侧 3 mm，深度 7.6 mm，壳核坐标为：耳间 9.5 mm，外侧 6 mm，深度 9.3 mm。使用 10 μL 微量注射器以 10 nL/sec 的速度进行输注。术后恢复后定期监测狨猴。

8.3 人类受试者

本实验纳入了 14 名受试者，所有受试者或法定监护人在进入研究前均根据《赫尔辛基宣言》提供了书面知情同意书。该研究经复旦大学附属华山医院伦理审查委员会(HIRB)批准(批准号：(2024)审查号(592))。该研究在中国临床试验注册中心注册(注册号：ChiCTR2400093128)。

诊断由三名运动障碍专家确认，PD 诊断依据 2015 年运动障碍协会(MDS)标准 63，MSA 诊断依据 2022 年 MDS 标准 64，符合临床可能或临床已确诊的 MSA 的定义。健康对照者没有神经或精神疾病病史；此外，他们在神经系统检查或影像学前评估中没有表现出任何缺陷。成像前评估包括运动和认知评估、全血细胞计数(CBC)、尿液分析(UA)、肝功能测试(丙氨酸氨基转移酶[ALT]和天冬氨酸氨基转移酶[AST])、肾功能测试(血清肌酐和血尿素氮[BUN])、血清电解质分析和心电图(ECG)。在基线以及注射后 10 分钟和 30 分钟监测生命体征。两周的随访包括重复实验室评估和不良事件记录。

8.4. 啮齿类和狨猴的 PET 成像

上述模型大鼠和狨猴在 PET 扫描期间用 2.0-4.0%异氟烷麻醉。通过尾静脉注射 18F-FD4，剂量为大鼠大鼠 1-1.5mci/只”和“狨猴 1.5-2.0mci。使用 Siemens INVEON PET/CT 扫描仪进行动态 PET 扫描 90 分钟。在 PET 采集过程中使用 CT 进行衰减校正，CT 扫描持续约 5 分钟。使用带 CT 衰减校正的滤波反投影算法重建 PET 图像。重建像素大小为 0.2 mm×0.2 mm ×0.8 mm，随后使用 PMOD 软件进行图像分析。使用 Inveon 平台上的 ROI 方法分析关键脑区的摄取情况。每个组的每个实验都进行两次。

8.5 人类受试者的 PET 成像

在上海复旦大学华山医院的 PET/CT 扫描仪(u780/UExplorer，United Imaging Healthcare，

上海，中国)上以三维(3D)模式进行了 18F-FD4 成像。每位参与者接受 6-8mci 的 18F-FD4 注射。在 PET 扫描之前获取低剂量 CT 透射以进行衰减校正。健康对照组在注射后 0-100 分钟接受动态成像，而 PD、MSA 患者接受 20 分钟 PET 成像(注射后 60-80 分钟)。使用有序子集期望最大化 3D (OSEM 3D)方法进行图像重建。此外，所有接受 18F-FD4 PET/CT 成像的受试者还使用 Siemens MAGNETOM Prisma 扫描仪接受了单独的 3D T1 MRI 扫描。

8.6 实验结果

图 6A 显示了 PFF 注射大鼠(右侧纹状体，0.5 个月)显影 50-60 min 的 PET 成像，显示 18F-FD4 可以有效透过血脑屏障，并在 α-syn 模型大鼠的右侧纹状体区域富集，表明该分子可以显像纹状体周围的 α-syn PFF。

图 6B 显示了 PFF 注射狨猴(右侧纹状体，6 个月)显影 50-60 min 的 PET 成像以及右侧纹状体和额叶皮层的标准吸收值比(SUVR)的比较示意图。图示信息显示，F18-FD4 可以有效透过血脑屏障，并在 α-syn 模型狨猴的右侧纹状体区域以及额叶皮层区域摄取升高，表明该分子可以显像这些脑区周围的 α-syn 聚集。

图 6C 显示了 PFF 注射大鼠(左侧纹状体，4 个月)显影 55-60 min 的 PET 成像，显示 FD17 (实施例 II-29 化合物)可以有效透过血脑屏障，并在 α-syn 模型大鼠双侧的纹状体均有摄取升高，且左侧纹状体信号高于右侧纹状体，该信号与模型大鼠脑中 α-syn 的分布一致，表明 FD17 可以有效标记 α-syn。

图 6D 显示了 PFF 注射狨猴(右侧纹状体，5 个月)显影 50～60min 的 PET 成像，显示 FD17 可以有效透过血脑屏障，并在 α-syn 模型大狨猴的纹状体区域富集，其中右侧纹状体摄取高于左侧纹状体。同时在 WT 狨猴纹状体摄取并未增高，表明该分子可以显像纹状体周围的 α-syn 病理。

图 6E 显示了 PFF 注射大鼠(左侧纹状体，0.5 个月)显影 30~40min 的 PET 成像，显示 FA35 (实施例 III-23 化合物)可以有效透过血脑屏障，并在 α-syn 模型大鼠的纹状体区域富集，表明该分子可以显像纹状体周围的 α-syn PFF。

图 6F 显示了 PFF 注射大鼠(左侧纹状体，0.5 个月)显影 60-80 min 的 PET 成像，显示 FA23 (实施例 I-48 化合物)可以有效透过血脑屏障，并在 α-syn 模型大鼠的纹状体区域富集，表明该分子可以显像纹状体注射的 α-syn PFF。

图 7 显示了接受 18F FD4 化合物处置的人类受试者的 PET 成像。18F FD4 显示出放射性配体的摄取显著增加，这可以在中脑水平上观察到(如箭头所示)。SN 和 SNc 中的非特异性信号非常少。

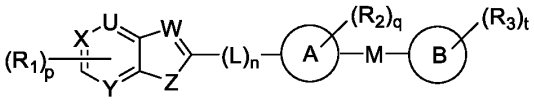
图 8 显示了接受现有技术化合物 C0505 的人类受试者的 PET 成像(Endo et al., Imaging α-synuclein pathologies in animal models and patients with Parkinson's and related diseases, Neuron

112, 1-18, August 7, 2024)。尽管 PD/DLB 患者的中脑示踪剂总摄取量较高，但在健康志愿者中也观察到非特异性信号(A)。此外，许多 PD/DLB 病例的 SUVR 值接近甚至低于健康志愿者(B)，这表明 C0505 对 PD/DLB 成像无效。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种特异性识别 α-突触核蛋白聚集体的化合物，其特征在于，所述化合物为式 A 所示的化合物、或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，



(A)

其中，

X、Y 和 U 分别独立地选自 CH 和 N，且当其中任意一个为 CH 时，所述 CH 上的氢原子可以被 R_1 取代；

W 选自 CH 和 N；

Z 选自 CH_2、NH、O 和 S；

L 选自-CH=CH-和-C≡C-，且当 n 大于 1 时，$-(L)_n-$为彼此相同或不同的 L 连接形成的链；

环 A 选自 C_{6-8} 环烷烃、C_{6-12} 芳环、6-10 元杂芳环和 6-8 元杂环；

环 B 选自 C_{4-8} 环烷烃、C_{6-12} 芳环、5-10 元杂芳环和 4-8 元杂环；

M 为直接连接的键或为 4-8 元杂环；

R_1 各自独立地选自：氘、氚、羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、-COOH、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{2-6}$ 烯基、$-C_{2-6}$ 炔基、$-O-C_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、$-CO-C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基、$-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-NHCO-C_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)-CO-C_{1-6}$ 烷基、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NHC_{1-6}$ 烷基、$-SO_2N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-NHSO_2-C_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、$-NH-C_{3-8}$ 环烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)(C_{3-8}$ 环烷基)、$-C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基、5-10 元杂芳基，

其中，R_1 中的$-C_{1-6}$ 烷基或作为基团一部分的 C_{1-6} 烷基、$-C_{3-8}$ 环烷基或作为基团一部分的$-C_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环基和 5-10 元杂芳基各自独立地任选地被 1 个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、氚、$-O-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基、氧代、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)，且连接在同一个 C 原子上的两个取代基任选与其相连的 C 原子共同形成 3-6 元杂环；

R_2 和 R_3 各自独立地选自：氘、氚、羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、-COOH、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{2-6}$ 烯基、$-C_{2-6}$ 炔基、$-O-C_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、$-CO-C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基、$-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-NHCO-C_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)-CO-C_{1-6}$ 烷基、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NHC_{1-6}$ 烷基、$-SO_2N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-NHSO_2-C_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、$-NH-C_{3-8}$ 环烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)(C_{3-8}$ 环烷基)、$-C_{3-8}$ 环烷基、

3-8 元杂环基、5-10 元杂芳基和 C_{6-12} 芳基，其中出现的-C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、5-10 元杂芳基和 C_{6-12} 芳基各自独立地任选被卤素、羟基、-OC_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基或-$N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 取代，其中 R_3 出现的-C_{1-6} 烷基或作为其他基团一部分或取代基的 C_{1-6} 烷基任选地被 1 个或多个各自独立地选自以下的取代基取代：氘、氚、卤素、羟基、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)；

n 为 0 至 3 的整数；

p 为 1 至 4 的整数；

q 和 t 各自独立地选自 0 至 5 的整数；

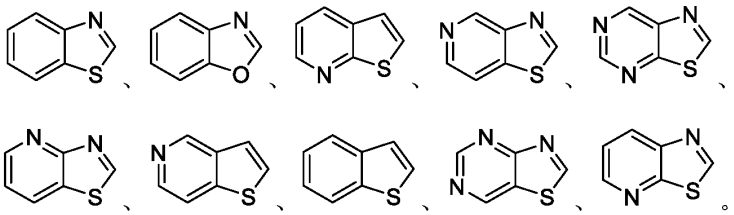
其中的杂芳基和杂环基各自独立地含有 1、2、3 或 4 个选自 N、S 或 O 的杂原子；且

其中每次出现的卤素任选为其同位素形式，且取代基中的碳原子和/或其上的氢原子任选为其同位素形式。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 W 选自 CH 和 N；且 Z 选自 O 和 S。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 X、Y 和 U 均为 CH，或 X、Y 和 U 中的一个或两个为 N，其余为 CH。

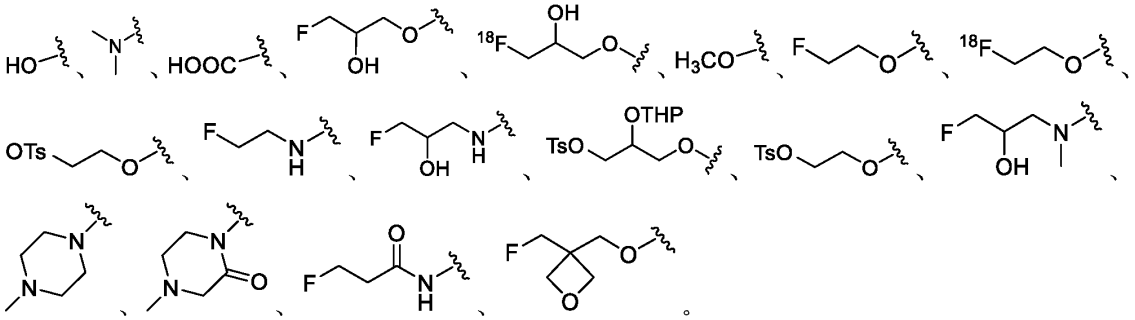
4. 根据权利要求 1 至 3 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中包含 X、Y、U、W 和 Z 的稠合环选自：



5. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 p 为 1 至 2 的整数，且 R_1 各自独立地选自：卤素、硝基、羟基、-O-C_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-$N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、-COOH、-NHCO-C_{1-6} 烷基、-$N(C_{1-6}$ 烷基)-CO-C_{1-6} 烷基和 5-8 元杂环基，其中，R_1 中的-C_{1-6} 烷基或作为基团一部分的 C_{1-6} 烷基以及 5-8 元杂环基各自独立地任选被 1 个或多个、例如 1-2 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、氚、-O-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、氧代、-NHC_{1-6} 烷基、-$N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、-O-(3-6 元杂环基)、-O-(对甲苯磺酰基)，其中 R_1 中出现的卤素任选为同位素形式，例如 18F。

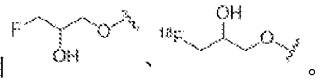
6. 根据权利要求 1 至 5 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 p 为 1 至 2 的整数，且 R_1 各自独立地选自卤素、硝基、羟基、-

O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}卤代烷基、-O-C_{1-6}卤代羟烷基、-O-被 O-(3-6 元杂环基)和/或-O-(对甲苯磺酰基)取代的 C_{1-6}烷基、-NHC_{1-6}烷基、-NHC_{1-6}卤代烷基、-NHC_{1-6}卤代羟烷基、-NH-被 O-(3-6 元杂环基)和/或-O-(对甲苯磺酰基)取代的 C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-COOH、-NHCO-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-CO-C_{1-6}烷基和 5-6 元杂环基，其中 5-6 元杂环基任选被 1 个或多个、例如 1-2 个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、氚、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基、卤素、羟基、氧代、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$，其中 R_1 中出现的卤素任选为同位素形式，例如 F18。

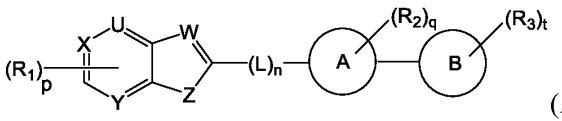
7. 根据权利要求 1 至 6 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 p 为 1 至 2 的整数，且 R_1 各自独立地选自：F、Br、、。

8. 根据权利要求 1 至 7 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 p 为 1，且 R_1 位于 Y 的邻位环碳原子；或 p 为 2，且 R_1 分别连接于 Y 和 Y 的邻位环碳原子，或 R_1 分别连接于 X 和 X 和 Y 之间的环碳原子。

9. 根据权利要求 1 至 8 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 p 为 1。

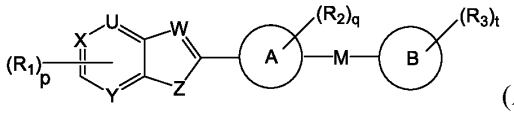
10. 根据权利要求 1 至 9 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 R_1 各自独立地选自。

11. 根据权利要求 1 至 10 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 n 不为 0 且 M 不存在，式(A)具有以下子通式：



(A-2)。

12. 根据权利要求 1 至 10 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 n 为 0 且 M 为 4-8 元杂环，式(A)具有以下子通式：



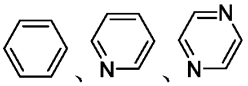
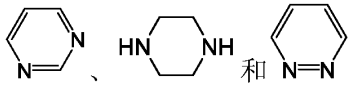
(A-1)。

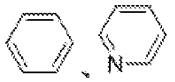
13. 根据权利要求 1 至 11 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中

n 为 1，且 L 为-CH=CH-，或 L 为-C≡C-；或

n 为 2，且$(L)_2$为-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-C≡C-、-C≡C-CH=CH-或-C≡C-C≡C-，优选-CH=CH-CH=CH-或-CH=CH-C≡C-；或

n 为 3，且$(L)_3$为-CH=CH-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-C≡C-、-CH=CH-C≡C-CH=CH-、-C≡C-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-C≡C-C≡C-、-C≡C-CH=CH-C≡C-或-C≡C-C≡C-CH=CH-，优选-CH=CH-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-C≡C-、-CH=CH-C≡C-CH=CH-或-CH=CH-C≡C-C≡C-。

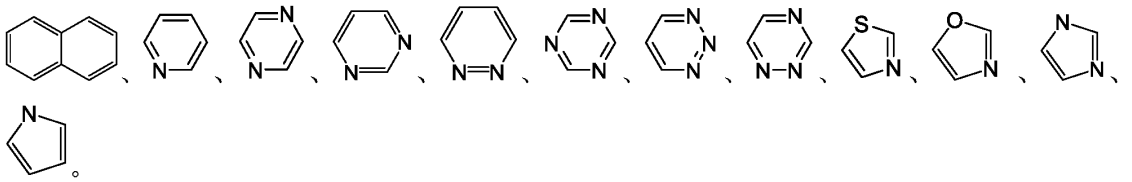
14. 根据权利要求 1 至 13 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 选自 C_{6-10} 芳环、6-8 元杂芳环和 6-8 元杂环，例如环 A 选自苯环和包含 1 或 2 个氮杂原子的 6 元杂芳环或 6 元杂环，例如 A 选自 、和 。

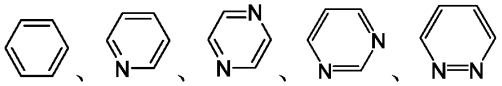
15. 根据权利要求 1 至 14 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 选自 。

16. 根据权利要求 1 至 15 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 通过环碳原子与分子其余部分相连，或当环 A 是杂环时也可以通过环杂原子与分子其余部分相连。

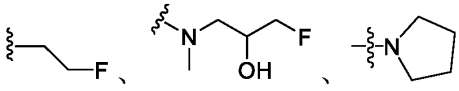
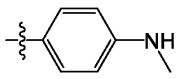
17. 根据权利要求 1 至 16 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 A 未被取代，或环 A 被 1 个 R_2 取代，R_2 选自卤素、硝基、氰基和卤素取代的-C_{1-6}烷基，例如选自卤素、硝基和氰基，例如 R_2 选自卤素或其同位素，例如 R_2 选自 F 和 18F。

18. 根据权利要求 1 至 17 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 选自 C_{6-10} 芳环和 5-8 元杂芳环，例如环 B 选自苯环、萘环和包含 1-3 个、例如 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元杂芳环，例如 B 选自 、



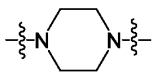
19. 根据权利要求 1 至 18 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 选自。

20. 根据权利要求 1 至 19 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 任选被 1 或 2 个 R_3 取代，R_3 选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、-C_{1-6} 烷基、-O-C_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、-C_{3-8} 环烷基、5-8 元杂环基和 C_{6-10} 芳基，所述-C_{3-8} 环烷基、5-8 元杂环基和 C_{6-10} 芳基优选-C_{3-6} 环烷基、5-7 元杂环基和 C_6 芳基，各自独立地任选被卤素、羟基、-OC_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基或-N(C_{1-6} 烷基)$_2$ 取代，其中 R_3 中出现的-C_{1-6} 烷基任选地被 1 或 2 个各自独立地选自以下的取代基取代：氘、氚、卤素、羟基、-O-(3-6 元杂环基)和-O-(对甲苯磺酰基)，优选氘、氚、卤素和羟基。

21. 根据权利要求 1 至 20 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 任选被 1 或 2 个 R_3 取代，R_3 选自：羟基、氨基、F、Br、硝基、氰基、-O-CH_3、-NHCH_3、-N(CH_3 烷基)$_2$、和。

22. 根据权利要求 1 至 21 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中环 B 被-NHC_{1-6} 烷基取代。

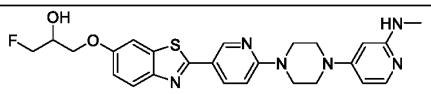
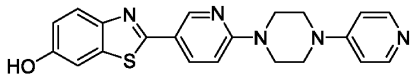
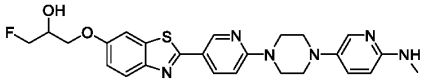
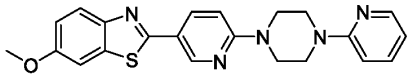
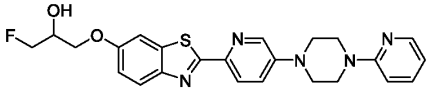
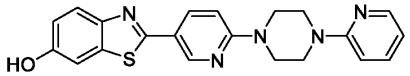
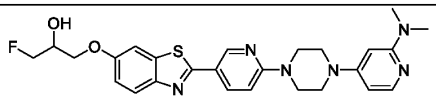
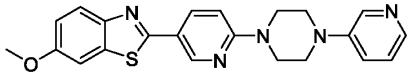
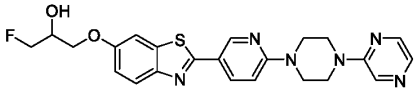
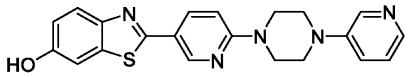
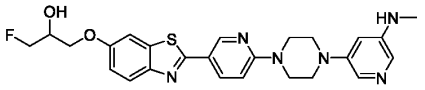
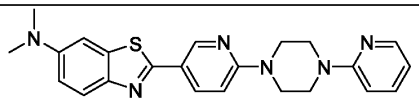
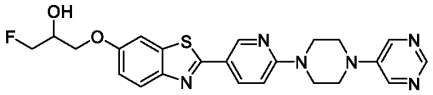
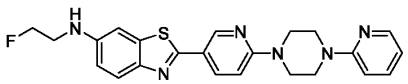
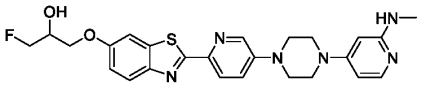
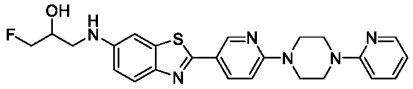
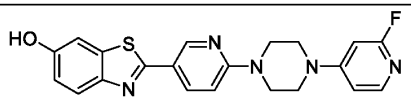
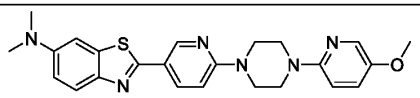
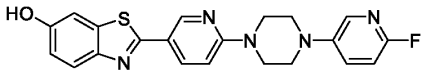
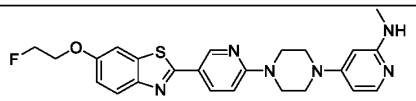
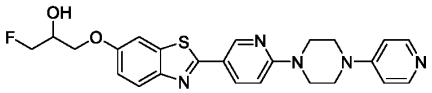
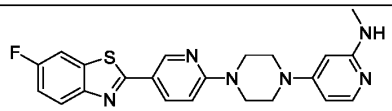
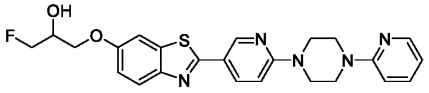
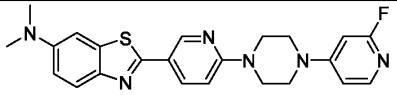
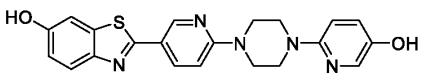
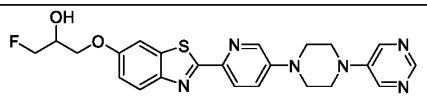
23. 根据权利要求 1 至 22 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 t 为 1 。

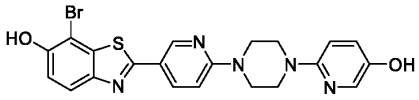
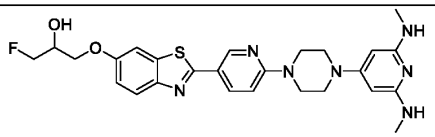
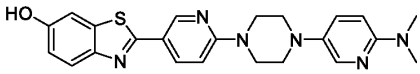
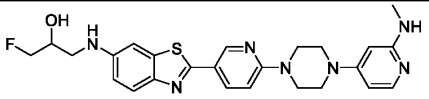
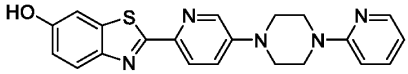
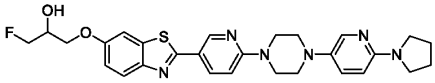
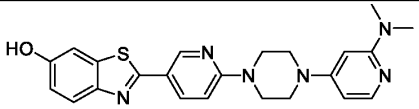
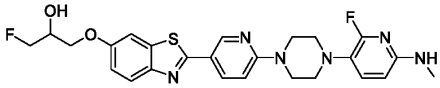
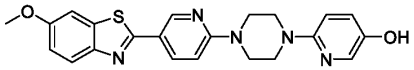
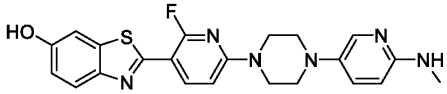
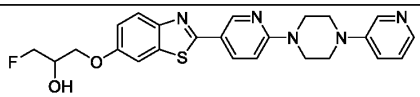
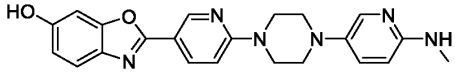
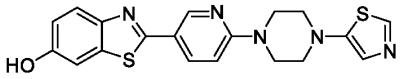
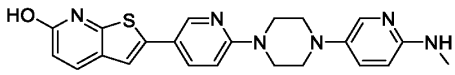
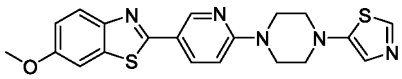
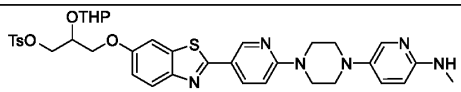
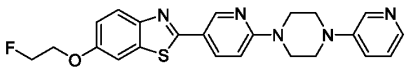
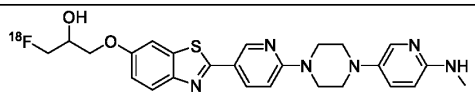
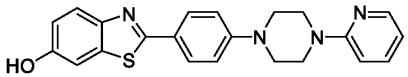
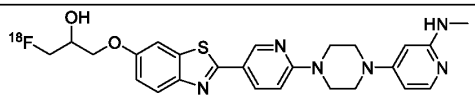
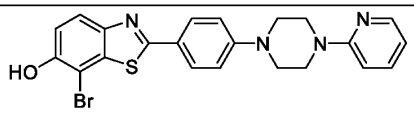
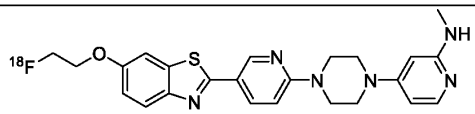
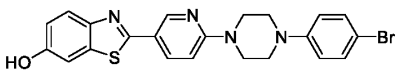
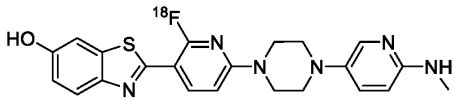
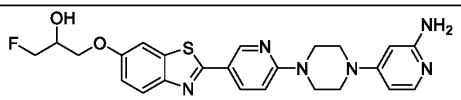
24. 根据权利要求 1 至 8 和 10 至 17 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，其中 M 为 6-8 元含氮杂环，例如 6 元含氮杂环，例如。

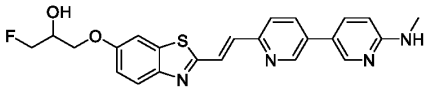
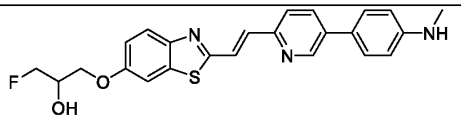
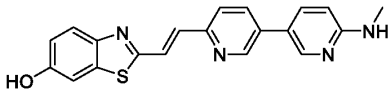
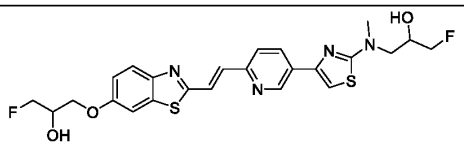
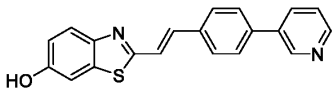
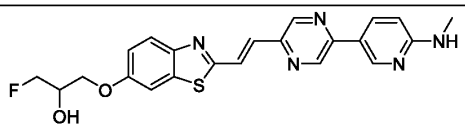
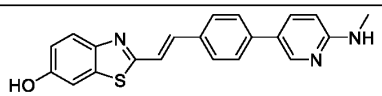
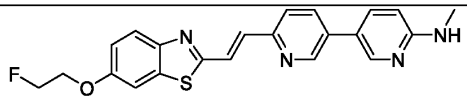
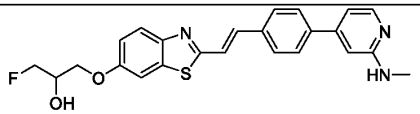
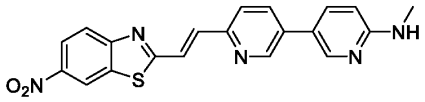
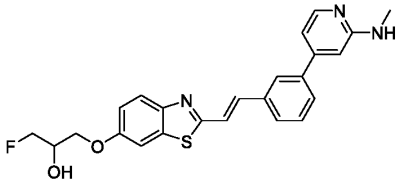
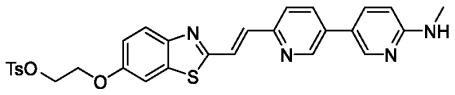
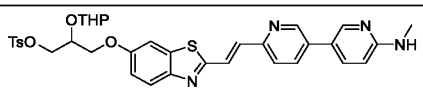
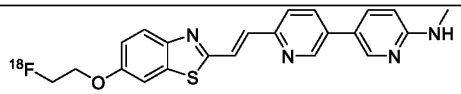
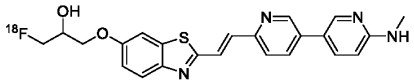
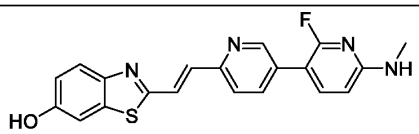
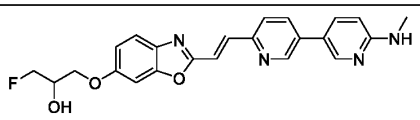
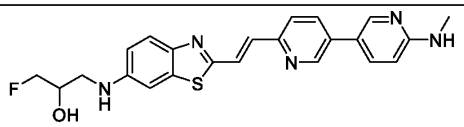
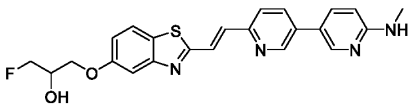
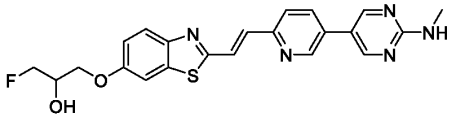
25. 根据权利要求 1 至 24 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，所述同位素变体包含选自 2H、3H、13C、11C、14C、15N、18O、17O、31P、32P、35S、18F 和 36Cl 的同位素，优选包含 18F。

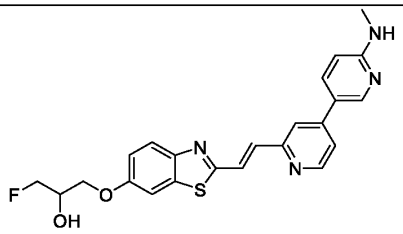
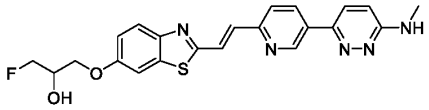
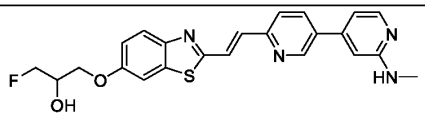
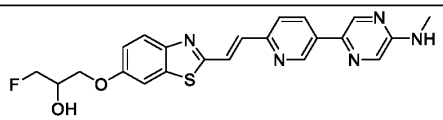
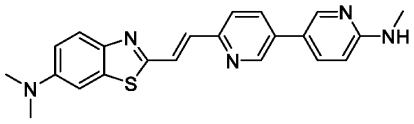
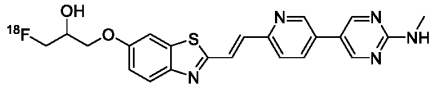
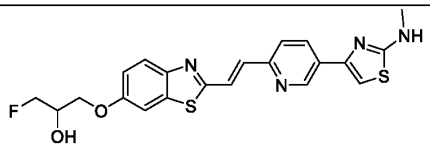
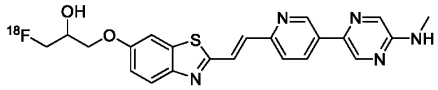
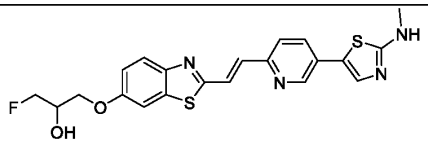
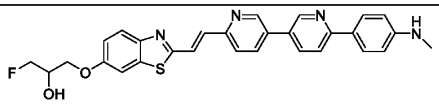
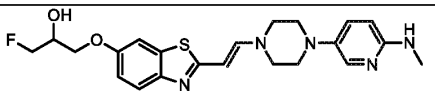
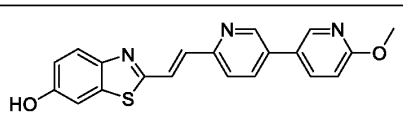
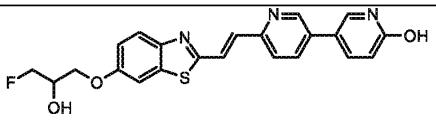
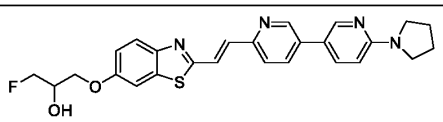
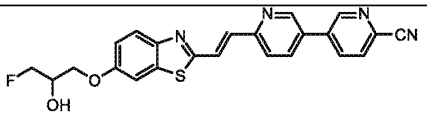
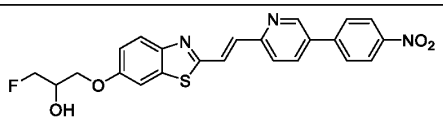
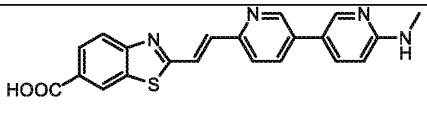
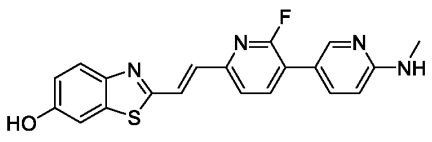
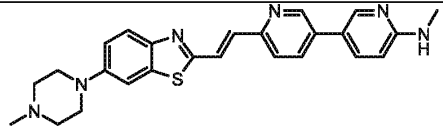
26. 根据权利要求 1 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的

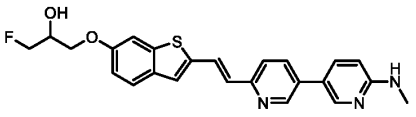
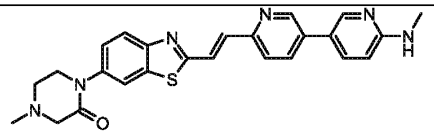
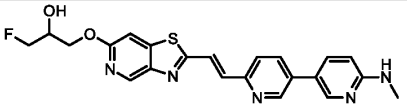
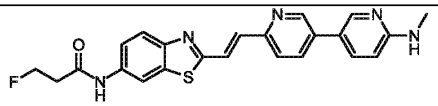
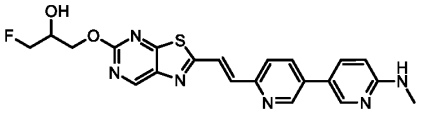
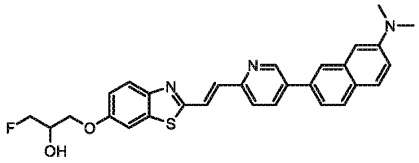
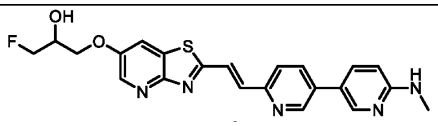
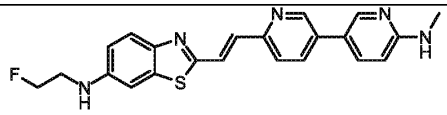
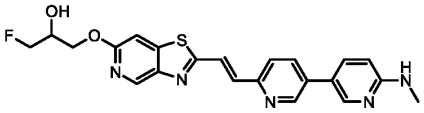
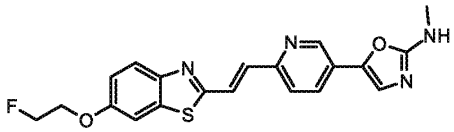
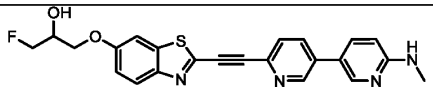
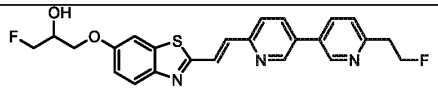
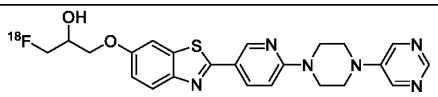
同位素变体，选自：

I-1		I-26	
I-2		I-27	
I-3		I-28	
I-4		I-29	
I-5		I-30	
I-6		I-31	
I-7		I-32	
I-8		I-33	
I-9		I-34	
I-10		I-35	
I-11		I-36	
I-12		I-37	
I-13		I-38	

I-14		I-39	
I-15		I-40	
I-16		I-41	
I-17		I-42	
I-18		I-43	
I-19		I-44	
I-20		I-45	
I-21		I-46	
I-22		I-47	
I-23		I-48	
I-24		I-49	
I-25		I-50	
		I-51	

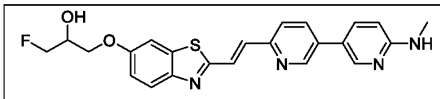
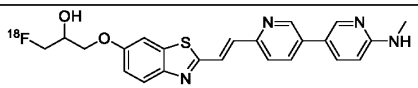
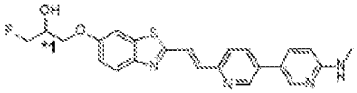
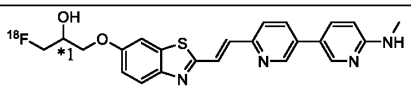
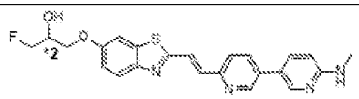
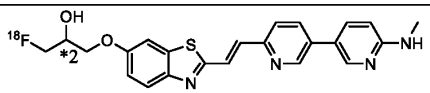
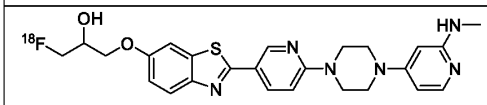
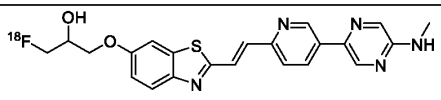
II-1		II-16	
II-2		II-17	
II-3		II-18	
II-4		II-19	
II-5		II-20	
II-6		II-21	
II-7		II-22	
II-8		II-23	
II-9		II-24	
II-10		II-25	

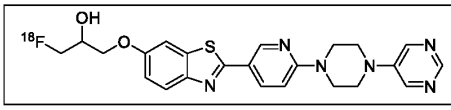
II-11		II-26	
II-12		II-27	
II-13		II-28	
II-14		II-29	
II-15			
III-1		III-13	
III-2		III-14	
III-3		III-15	
III-4		III-16	
III-5		III-17	

III-6		III-18	
III-7		III-19	
III-8		III-20	
III-9		III-21	
III-10		III-22	
III-11		III-12	
III-23			

。

27. 根据权利要求 26 的化合物，其选自以下化合物及其立体异构体、或它们药学上可接受的盐或溶剂合物：

	
 对映异构体 1	 对映异构体 1
 对映异构体 2	 对映异构体 2
	

。

28. 根据权利要求 1 至 27 任一项所定义的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体，用于治疗或诊断与 α-突触核蛋白聚集体和其他错误折叠蛋白聚集体相关的神经退行性疾病。

29. 一种特异性结合 α-突触核蛋白聚集体的组合物，包含根据权利要求 1 至 28 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体、以及一种或多种药学上可接受的载体。

30. 根据如权利要求 1 至 28 任一项的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或稳定的同位素变体或根据权利要求 29 的组合物在制备用于治疗或诊断与 α-突触核蛋白聚集体和其他错误折叠蛋白聚集体相关的神经退行性疾病药物中的用途。

31. 根据权利要求 30 的用途，其中的神经退行性疾病选自帕金森病、路易小体痴呆、多系统萎缩、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、进行性肌萎缩症、进行性核上性麻痹，优选帕金森病和进行性肌萎缩症。

32. 一种检测受试者中 α-突触核蛋白聚集体的方法，包括以下步骤：

(A)向所述受试者施用安全有效量的根据权利要求 1 至 28 任一项的化合物或根据权利要求 28 的组合物；和

(B)检测所述受试者中上述化合物或组合物与 α-突触核蛋白聚集体的结合。

33. 根据权利要求 32 的方法，其特征在于，所述步骤(B)中的检测通过影像技术进行，优选地通过下述影像技术进行：正电子发射型计算机断层显像、单光子发射计算机断层成像、近红外脑功能显像、光学成像，或其组合。